低共熔溶剂中新型螺环吲哚衍生物的绿色合成

严楠^{*,a,b} 熊云奎^b 夏剑辉^b 芮培欣^b
 雷志伟^a 廖维林^{*,a} 熊斌^{a,b}
 (^a 国家单糖化学合成工程技术研究中心 南昌 330027)
 (^b 江西师范大学化工研发中心 南昌 330027)

摘要 在低共熔溶剂氯化胆碱/草酸催化作用下, 由醛、吲哚和 6,10-二氧杂螺[4.5]十烷-7,9-二酮三组分多米诺 Knoevenagel-Michael 反应合成了一系列新型螺环吲哚衍生物, 产率为 70%~97%。该方法条件温和, 操作简单, 反应时间短, 对环境友好等优点, 且催化剂廉价易得。

关键词 低共熔溶剂; 多米诺反应; 螺环吲哚衍生物; 绿色合成

Green Synthesis of Novel Spirooxindole Derivatives in Deep Eutectic Solvent

Yan, Nan^{*,a,b} Xiong, Yunkui^b Xia, Jianhui^b Rui, Peixin^b
 Lei, Zhiwei^a Liao, Weilin^{*,a} Xiong, Bin^{a,b}

(^a National Monosaccharide Chemical Synthesis Engineering Research Center, Nanchang 330027)

(^b Chemical Research and Development Center, Jiangxi Normal University, Nanchang 330027)

Abstract A series of novel spirooxindole derivatives were synthesized by three-component domino Knoevenagel-Michael reaction between aldehydes, indole and 6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione using the deep eutectic solvent (DES) choline chloride-oxalic acid as a catalyst in 70%~97% yields. This method has some distinct advantages such as easy work-up, mild reaction conditions, short reaction time, environmental friendliness and accessibility of catalyst.

Keywords deep eutectic solvent; domino reaction; spirooxindole derivatives; green synthesis

多米诺反应(domino reaction)是指在特定反应条件下, 发生两个或者两个以上键(通常为碳-碳键)形成的反应。该反应过程中, 不需额外添加试剂或催化剂, 中间体也无需分离和提纯, 与传统的多步合成方法相比, 多米诺反应能够大大地提高反应效率和原子利用率^[1~3]。近年来, 多组分多米诺反应作为合成吲哚衍生物的有效合成方法已经得到有机合成化学家的广泛关注^[4~6]。

螺环吲哚衍生物是一类重要的杂环化合物, 具有显著的生物活性和应用功能^[7]。它也是合成 β -取代的色氨酸、稠杂环色胺、具有生物活性的吡啶和吡唑衍生物及抗肿瘤药物^[8~10]的重要中间体, 该类化合物的合成已成为当前的研究热点。这类化合物的合成最早由

Yonemitsu 小组^[11]报道, 即用醛、2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(米氏酸)、吲哚三组分在乙腈溶液中一锅法反应制备, 但存在时间较长, 收率不高, 易生成双取代的缩合产物-Michael 加成产物等缺点。近年来, 已出现采用脯氨酸^[12,13], $\text{TiCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$ ^[14], 三氟甲磺酸铯^[7], $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{KH}_2\text{PO}_4$ ^[15,16], 超声辅助^[17], 固相合成^[18]等来改进 Yonemitsu 反应缩合反应的报道。这些合成方法具有一定的潜在应用价值, 但存在反应时间长、后处理繁琐、产率低、底物普适性不好等缺点。因此, 发展绿色、简便和高效合成的新方法势在必行。

近年来, 胆碱类低共熔溶剂(deep eutectic solvent, DES)由于具有低挥发性、低熔点、高热稳定性、低毒可降解和可设计性等优点作为一类新型的绿色溶剂引起

* E-mail: yannan104@163.com

Received September 13, 2014; revised November 13, 2014; published online November 21, 2014.

Project supported by the National Science and Technology Support Program of China (No. 2009BAI75B02), the Innovation Fund Designated for Graduate Students of Jiangxi Province (No. YC2014-B030), and the Outstanding Doctoral Dissertation Cultivation Program of Jiangxi Normal University.

国家科技支撑计划(No. 2009BAI75B02)、江西省研究生创新基金(No. YC2014-B030)、江西师范大学优秀博士论文培育计划资助项目。

了人们的广泛关注^[18~21]。目前,胆碱类低共熔溶剂作为溶剂和催化剂广泛应用于各种有机反应,如双吡啶类烷基化合物^[22]及其双(4-羟基香豆素)甲烷类化合物合成研究^[23], Knoevenagel 缩合反应合成橙酮类化合物^[24], 三组分合成螺环吡啶红类化合物^[25]。尽管 DES 已经被广泛用于多种有机反应,但是在螺环吡啶红类化合物的合成中还没有报道过。基于此,本文报道采用氯化胆碱/草酸(ChCl/Ox)低共熔溶剂为反应介质和催化剂,利用自制的 6,10-二氧杂螺[4.5]十烷-7,9-二酮^[26]、醛和吡啶三组分“一锅法”合成了 13 种新型螺环吡啶红类化合物,合成路线如 Scheme 1。

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

为了优化反应条件,以苯甲醛、吡啶和 6,10-二氧杂螺[4.5]十烷-7,9-二酮为反应模型,考察了不同催化剂、溶剂、催化剂用量对 **4a** 产率的影响。如表 1 所示,在传统催化剂如 TsOH, *L*-Proline, Yb(OTf)₃ 中,虽然也能得到预期的产物,但反应时间长,收率较低(表 1, Entries 1~3)。接着考察了四种胆碱类低共熔溶剂——氯化胆碱/尿素(ChCl/urea)、氯化胆碱/氯化镧(ChCl/LaCl₃·6H₂O)、氯化胆碱/对甲苯磺酰胺(ChCl/PTSA)、氯化胆碱/草酸(ChCl/Ox)催化效果(表 1, Entries 5~10),其中 ChCl/Ox 催化效果最佳,在室温下,反应 40 min 后,产率达到 91%(表 1, Entry 7)。室温无溶剂条件下,反应时间缩短,且产率进一步提高,达到 95%(表 1, Entry 8)。为了优化 ChCl/Ox 的用量,结果发现,当减少 ChCl/Ox (表 1, Entry 9)使用量,产率降低;当补加 ChCl/Ox (表 1, Entry 10)使用量,反应时间缩短,但是产率有降低。我们还尝试增加反应剂量到 30 mmol,在相同条件下 ChCl/Ox 依然能顺利完成上述模型反应。说明 ChCl/Ox 体系有望用于实际合成中(表 1, Entry 11)。

表 1 螺环吡啶红类化合物合成条件的优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions for synthesizing spirooxindole derivatives

Entry	Catalyst	Solvent	Time	Yield ^b /%
1	TsOH (5 mol%)	CH ₃ CN	8 h	48
2	<i>L</i> -Proline (5 mol%)	CH ₃ CN	8 h	55
3	Yb(OTf) ₃ (5 mol%)	CH ₃ CN	8 h	45
4	ChCl/urea (1 mL)	Ethanol	6 h	Trace
5	ChCl/LaCl ₃ ·6H ₂ O (1 mL)	Ethanol	6 h	10
6	ChCl/PTSA (1 mL)	Ethanol	6 h	Trace
7	ChCl/Ox (1 mL)	Ethanol	40 min	91
8	ChCl/Ox (1 mL)	Solvent free	20 min	95
9	ChCl/Ox (0.8 mL)	Solvent free	30 min	92
10	ChCl/Ox (1.5 mL)	Solvent free	15 min	94
11	ChCl/Ox (30 mL) ^c	Solvent free	20 min	95

^a Reaction conditions: benzaldehyde (1 mmol), indole (1 mmol), 6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione (1 mmol), solvent (1 mL), r.t.; ^b isolated yield; ^c 30 mmol scale.

1.2 ChCl/Ox 低共熔物对不同底物的普适性

在优化反应条件基础上,我们以吡啶、6,10-二氧杂螺[4.5]十烷-7,9-二酮为底物,研究了醛的适用范围,如表 2 所示,无论是芳香醛,还是脂肪醛均能够顺利地参与反应(除邻硝基苯甲醛),均可以中等以上产率得到目标产物。从表 2 结果可以看出,吸电子芳香醛产物产率普遍高于给电子基产物收率;另外实验发现芳香醛反应速度快于脂肪醛,带吸电子基的芳香醛反应速度快于带供电子基的芳香醛,对硝基苯甲醛反应较快,20 min 后,产率高达 97% (表 2, Entry 2);而对甲氧基苯甲醛活性较差,反应 40 min 后,产率为 74% (表 2, Entry 7)。这可能是由于苯环上的吸电子基团使羰基上带有更多的正电荷,有利于亲核加成反应的进行。此外,苯甲醛上取代基的位置似乎对产物收率有一些影响,用邻硝基苯甲醛作底物时表现更明显,由于空间位阻太大,仅得到 Knoevenagel 缩合反应产物(**4o**),而空间位阻较小的芳香醛,分别以 81%~91%收率得到目标产物(表 2, Entries 8~11)。

图式 1 低共熔溶剂中新型螺环吡啶红类化合物合成路线

Scheme 1 Synthetic routes of novel spirooxindole derivatives in deep eutectic solvent

表2 ChCl/Ox 催化合成螺环吡啶衍生物

Table 2 Synthesis of spirooxindole derivatives catalyzed by ChCl/Ox

Entry	R	Yield ^a /%	Time/min	Product	m.p. ^b /°C
1	C ₆ H ₅	95	20	4a	139~140
2	4-NO ₂ C ₆ H ₄	97	20	4b	122~124
3	4-FC ₆ H ₄	88	25	4c	127~129
4	4-ClC ₆ H ₄	92	25	4d	117~119
5	4-BrC ₆ H ₄	91	25	4e	124~126
6	4-CH ₃ C ₆ H ₄	85	25	4f	131~133
7	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	74	40	4g	125~127
8	2-FC ₆ H ₄	91	25	4h	133~135
9	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	83	25	4i	128~130
10	2,5-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	81	35	4j	145~147
11	3-NO ₂ C ₆ H ₄	86	30	4k	124~126
12	CH ₃ (CH ₂) ₂	72	45	4l	127~129
13	CH ₃ (CH ₂) ₃	70	45	4m	106~108

^a Isolated yield; ^b melting points are uncorrected.

1.3 ChCl/Ox 重复使用性能

相比于其他反应体系, 该体系的优势在于该体系的“绿色化”. 该低共熔物不仅具有原料易得、合成简单, 同时该体系还能实现回收和重复利用. 在最佳反应条件下, 以苯甲醛、吡啶和 6,10-二氧杂螺[4.5]十烷-7,9-二酮为探针反应, 考察了 ChCl/Ox 的重复使用性能, ChCl/Ox 重复使用结果见表 3. 由表 3 可知, 回收后的催化剂可以循环使用 5 次, 且其催化活性没有显著降低.

表3 重复利用的 ChCl/Ox 对 **4a** 产率的影响Table 3 Effects of ChCl/Ox recycling on the yield of **4a**

Run	Time/min	Yield/%
Fresh	20	95
1	20	95
2	20	95
3	23	94
4	25	93
5	28	91

2 结论

在室温条件下, 于 ChCl/Ox 低共熔溶剂中, 简洁、绿色、高效地合成了一系列新型螺环衍生物, ChCl/Ox 是一种非常有效的反应介质. 该方法优点在于 ChCl/Ox 低共熔物原料易得、且对环境友好并可循环使用, 符合绿色化学的发展原则, 同时为合成螺环衍生物提供了一种简便的合成.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

6,10-二氧杂螺[4.5]十烷-7,9-二酮按文献[24]制备, 苯甲醛、对硝基苯甲醛、2-硝基苯甲醛、间硝基苯甲醛、

对氯苯甲醛、邻氟苯甲醛、邻甲氧基苯甲醛、对甲基苯甲醛、对甲氧基苯甲醛、2,5-二甲氧基苯甲醛、对氟苯甲醛、对溴苯甲醛、正丁醛、正戊醛为分析纯; 其它均为化学纯.

瑞士 BuchiB-540 型显微熔点仪(温度计未经校正); 瑞士 Bruker400 MHz 型核磁共振仪(CDCl₃ 或 DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 为内标); 日本岛津 FT-IR-8400 型红外仪(KBr 压片); Finnigan MAT-8430 型高分辨质谱仪.

3.2 氯化胆碱/草酸(ChCl/Ox)低共熔物的制备

在 250 mL 圆底烧瓶中加入氯化胆碱(70 g, 0.5 mol), 草酸(45 g, 0.5 mol), 升温至 80 °C(油浴), 磁力搅拌 30 min, 缓慢冷却至室温, 形成无色透明室温低共熔物^[22]. 真空干燥后待用, 产率 100%.

3.3 螺环吡啶衍生物 **4a**~**4m** 的合成

室温条件下, 在 10 mL 长试管中依次加入 6,10-二氧杂螺[4.5]十烷-7,9-二酮(**2**, 1 mmol), 醛(**3**, 1 mmol), 吡啶(**1**, 1 mmol)和 ChCl/Ox (1 mL), 磁力搅拌 20~40 min. TLC 检测至反应完成后, 向反应试管中加入乙酸乙酯(4 mL)和水(1 mL), 有机相经水洗, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发除去有机溶剂后得粗产物. 粗产物经 95% 乙醇重结晶得到纯品 **4a**~**4l**, 产率 70%~97%. 将水相于 60 °C 下减压(10 mmHg)处理 30 min 后即可回收低共熔溶剂. 所有螺环吡啶化合物均为未知化合物, 其结构经 IR, ¹H NMR, ¹³C NMR 和 HRMS 确证. 产物理化数据如下:

5-[(3-吡啶基)-苯甲基]-6,10-二氧杂螺[4.5]十烷-7,9-二酮(**4a**): 白色固体, 产率 95%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.99 (s, 1H), 7.40~7.11 (m, 8H), 7.08~7.00 (m, 1H), 6.92~6.85 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 2.34~2.27 (m, 2H), 2.02 (s, 2H), 1.82~1.64 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 165.97, 165.44, 141.74, 136.29, 129.44, 128.14, 127.65, 126.68, 124.33, 121.56, 119.03, 114.09, 113.86, 111.88, 53.19, 38.64, 37.83, 23.98, 22.41; IR (KBr) ν_{max}: 3472, 2952, 2880, 1787, 1752, 1496, 1452, 1344, 1307, 1251, 1206, 1114, 998, 956, 749; HRMS calcd for C₂₃H₂₁NO₄Na [M+Na]⁺ 398.1363, found 398.1369.

5-[(3-吡啶基)-对硝基苯甲基]-6,10-二氧杂螺[4.5]十烷-7,9-二酮(**4b**): 黄色固体, 产率 97%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.13 (s, 1H), 8.14 (d, *J*=8.20 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*=7.90 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (d, *J*=8.30 Hz, 2H), 7.09 (t, *J*=7.20 Hz, 1H), 6.93 (t, *J*=7.20 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 2.39~2.37 (m, 2H), 2.11 (s, 2H), 1.80 (d, *J*=6.40 Hz, 2H), 1.73 (d, *J*=6.20 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 169.47,

163.34, 151.64, 146.33, 145.35, 136.49, 129.89, 127.78, 126.68, 123.65, 122.60, 121.69, 119.09, 118.83, 115.44, 111.87, 57.48, 42.34, 38.21, 37.19, 24.52, 23.07; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3439, 2967, 2874, 1791, 1752, 1514, 1460, 1348, 1310, 1229, 1209, 1108, 964, 951, 734; HRMS calcd for $C_{23}H_{20}N_2O_6Na [M+Na]^+$ 443.1214, found 443.1220.

5-[(3-吡啶基)-对氟苯甲基]-6,10-二氧杂螺[4.5]十烷-7,9-二酮(**4c**): 白色固体, 产率 88%; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.00 (s, 1H), 7.36 (d, $J=8.20$ Hz, 3H), 7.22~7.12 (m, 2H), 7.04 (t, $J=8.90$ Hz, 3H), 6.93~6.83 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.17 (d, $J=3.00$ Hz, 1H), 2.35~2.29 (m, 2H), 2.05 (s, 2H), 1.82~1.65 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 165.44, 164.84, 159.56, 137.26, 135.82, 131.02, 130.94, 126.99, 123.64, 121.13, 118.48, 114.35, 114.15, 113.64, 113.20, 111.42, 107.12, 52.71, 38.35, 38.15, 37.25, 23.51, 21.88; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3471, 2950, 2880, 1784, 1750, 1609, 1511, 1458, 1339, 1307, 1204, 1131, 998, 963, 749 cm^{-1} ; HRMS calcd for $C_{23}H_{21}FNO_4 [M+H]^+$ 394.1449, found 394.1456.

5-[(3-吡啶基)-对氯苯甲基]-6,10-二氧杂螺[4.5]十烷-7,9-二酮(**4d**): 棕色固体, 产率 92%; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.20 (s, 1H), 7.44~7.38 (m, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 7.10 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 2.22~2.08 (m, 4H), 1.95~1.81 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.31, 163.37, 138.36, 135.80, 134.87, 132.80, 130.71, 128.28, 123.85, 122.46, 119.86, 118.84, 114.12, 111.19, 52.89, 39.18, 38.53, 37.56, 24.17, 23.38; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3471, 2981, 2880, 1786, 1752, 1621, 1492, 1457, 1343, 1307, 1205, 1104, 1017, 999, 961, 746; HRMS calcd for $C_{23}H_{20}ClNO_4Na [M+Na]^+$ 432.0973, found 432.0979.

5-[(3-吡啶基)-对溴苯甲基]-6,10-二氧杂螺[4.5]十烷-7,9-二酮(**4e**): 白色固体, 产率 91%; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.05 (s, 1H), 7.45~7.39 (m, 3H), 7.33 (d, $J=7.60$ Hz, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.08 (t, $J=6.80$ Hz, 1H), 6.94~6.90 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.36~2.31 (m, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.80~1.72 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.03, 162.87, 142.44, 136.11, 130.79, 130.47, 126.35, 121.65, 121.10, 119.13, 118.45, 115.85, 111.73, 111.32, 57.51, 41.59, 37.71, 36.76, 23.07, 22.64; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3471, 2982, 2880, 1785, 1751, 1621, 1489, 1456, 1344, 1306, 1206, 1105, 1077, 1014, 998, 961, 746; HRMS calcd for $C_{23}H_{20}BrNO_4Na [M+Na]^+$ 476.0468, found 476.0476.

5-[(3-吡啶基)-对甲基苯甲基]-6,10-二氧杂螺[4.5]

十烷-7,9-二酮(**4f**): 淡红色固体, 产率 85%; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.00 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.23 (s, 4H), 7.05 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 2.27 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 2H), 1.75 (d, $J=27.7$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.76, 169.60, 140.34, 138.82, 136.51, 135.41, 131.72, 128.98, 128.58, 126.91, 123.58, 121.44, 120.20, 118.76, 117.93, 117.07, 113.14, 111.71, 58.19, 42.17, 38.25, 38.02, 23.18, 22.86, 20.99; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3472, 2951, 2881, 1786, 1752, 1653, 1559, 1515, 1457, 1340, 1306, 1204, 1105, 999, 961, 746; HRMS calcd for $C_{24}H_{23}NO_4Na [M+Na]^+$ 412.1519, found 412.1525.

5-[(3-吡啶基)-对甲氧基苯甲基]-6,10-二氧杂螺[4.5]十烷-7,9-二酮(**4g**): 棕色固体, 产率 74%; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.95 (s, 1H), 7.35 (d, $J=7.90$ Hz, 1H), 7.28~7.18 (m, 3H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.06~7.00 (m, 1H), 6.87 (t, $J=7.50$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=8.50$ Hz, 2H), 5.31 (s, 1H), 5.10 (d, $J=2.80$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.36~2.20 (m, 2H), 2.02 (s, 2H), 1.81~1.63 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 166.06, 165.38, 158.19, 136.32, 133.43, 130.69, 127.53, 124.19, 121.51, 119.06, 118.87, 114.25, 114.02, 113.50, 111.85, 55.38, 53.24, 39.10, 38.63, 37.84, 23.98, 22.41; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3472, 2958, 2881, 1785, 1751, 1614, 1516, 1457, 1339, 1306, 1262, 1225, 1180, 1104, 1034, 998, 962, 747; HRMS calcd for $C_{24}H_{23}NO_5K [M+K]^+$ 444.1208, found 444.1212.

5-[(3-吡啶基)-邻氟苯甲基]-6,10-二氧杂螺[4.5]十烷-7,9-二酮(**4h**): 淡红色固体, 产率 91%; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.02 (s, 1H), 7.42~7.25 (m, 3H), 7.25~7.20 (m, 1H), 7.19~7.12 (m, 2H), 7.05 (dd, $J=14.90, 7.30$ Hz, 2H), 6.92 (t, $J=7.40$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J=3.80$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J=4.00$ Hz, 1H), 2.40~2.22 (m, 2H), 2.09~2.04 (m, 2H), 1.80~1.62 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 165.54, 165.42, 159.33, 136.26, 132.04, 128.84, 128.74, 127.26, 124.18, 121.72, 119.12, 118.74, 115.43, 115.20, 114.26, 113.02, 111.97, 51.58, 38.73, 38.22, 37.86, 33.37, 23.15, 22.39; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3430, 2985, 2892, 1790, 1752, 1490, 1456, 1344, 1291, 1287, 1200, 1117, 1055, 995, 960, 756, 747; HRMS calcd for $C_{23}H_{21}FNO_4 [M+H]^+$ 394.1449, found 394.1458.

5-[(3-吡啶基)-邻甲氧基苯甲基]-6,10-二氧杂螺[4.5]十烷-7,9-二酮(**4i**): 淡红色固体, 产率 83%; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.98 (s, 1H), 7.38 (d, $J=7.70$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=7.50$ Hz, 1H), 7.17~7.15 (m,

2H), 7.09~6.94 (m, 3H), 6.90 (t, $J=7.10$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=6.90$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 2.19~2.14 (m, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.72 (s, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.66, 170.52, 161.97, 141.07, 136.07, 134.03, 132.78, 132.09, 128.83, 126.43, 125.44, 123.66, 121.41, 118.70, 116.68, 116.53, 115.56, 60.76, 55.90, 43.47, 43.00, 39.52, 27.92, 27.21; IR (KBr) ν_{max} : 3471, 2981, 2880, 1786, 1752, 1621, 1492, 1457, 1343, 1307, 1205, 1104, 1017, 999, 961, 746; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{K}$ $[\text{M}+\text{K}]^+$ 444.1208, found 444.1217.

5-[(3-吡啶基)-2,5-二甲氧基苯甲基]-6,10-二氧杂螺[4.5]十烷-7,9-二酮(**4j**): 黄色固体, 产率 81%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.17 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.00$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.10$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (t, $J=7.30$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J=7.20$ Hz, 1H), 6.85~6.74 (m, 2H), 6.71 (dd, $J=8.90, 3.0$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J=3.10$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J=3.20$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.25~2.04 (m, 4H), 1.91~1.73 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 165.09, 164.54, 153.05, 150.16, 135.34, 129.25, 127.09, 123.13, 121.74, 119.13, 118.65, 117.80, 114.10, 113.13, 111.51, 110.46, 55.22, 51.08, 38.34, 37.99, 34.29, 23.64, 22.85, 22.10; IR (KBr) ν_{max} : 3432, 3323, 2941, 2868, 1782, 1747, 1592, 1493, 1461, 1343, 1287, 1273, 1209, 1107, 1010, 968, 741; HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 458.1574, found 458.1579.

5-[(3-吡啶基)-间硝基苯甲基]-6,10-二氧杂螺[4.5]十烷-7,9-二酮(**4k**): 淡黄色固体, 产率 86%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.11 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (d, $J=7.50$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=7.30$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=7.90$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.00$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 7.08 (t, $J=7.40$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J=7.40$ Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.36 (d, $J=2.50$ Hz, 1H), 2.50~2.33 (m, 2H), 2.10~2.09 (m, 2H), 1.82~1.65 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.61, 163.37, 148.12, 145.94, 136.53, 135.61, 129.95, 126.72, 123.21, 122.61, 121.69, 119.10, 118.84, 115.74, 112.20, 111.88, 57.70, 42.13, 38.20, 37.19, 23.14, 22.81; IR (KBr) ν_{max} : 3432, 3323, 2941, 2868, 1782, 1747, 1592, 1493, 1461, 1343, 1287, 1273, 1209, 1107, 1010, 968, 741; HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 443.1214, found 443.1210.

5-[(3-吡啶基)-正丁基]-6,10-二氧杂螺[4.5]十烷-7,9-二酮(**4l**): 白色固体, 产率 72%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (s, 1H), 7.67 (d, $J=7.80$ Hz, 1H), 7.33 (t,

$J=8.30$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.15 (dt, $J=14.60, 7.0$ Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 2.07~1.96 (m, 2H), 1.93~1.43 (m, 8H), 1.46~1.21 (m, 2H), 0.91 (t, $J=7.30$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.98, 165.54, 135.72, 127.34, 123.93, 122.03, 119.65, 118.71, 115.11, 114.11, 111.28, 52.08, 38.70, 38.49, 35.09, 34.88, 23.92, 22.68, 21.43, 14.00; IR (KBr) ν_{max} : 3478, 2957, 2875, 1789, 1734, 1632, 1450, 1373, 1345, 1306, 1294, 1120, 1099, 1026, 991, 975, 740 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342.1700, found 342.1706.

5-[(3-吡啶基)-正戊基]-6,10-二氧杂螺[4.5]十烷-7,9-二酮(**4m**): 白色固体, 产率 70%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.18 (s, 1H), 7.67 (d, $J=7.80$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.21~7.11 (m, 2H), 4.13~4.09 (m, 1H), 3.80 (d, $J=2.50$ Hz, 1H), 2.09~1.94 (m, 2H), 1.94~1.60 (m, 8H), 1.39~1.25 (m, 4H), 0.84 (t, $J=6.80$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.42, 164.97, 135.20, 126.82, 123.37, 121.54, 119.16, 118.21, 114.71, 113.58, 110.72, 51.56, 38.19, 38.02, 34.66, 32.08, 29.96, 23.41, 22.17, 22.09, 13.49; IR (KBr) ν_{max} : 3386, 2956, 2851, 1786, 1748, 1572, 1458, 1433, 1343, 1294, 1195, 1130, 1096, 1010, 976 739 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356.1856, found 356.1859.

5-(2-硝基苯基亚甲基)-6,10-二氧杂螺[4.5]十烷-7,9-二酮(**4o**): 黄色固体, 产率 95%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.75 (s, 1H), 8.28 (d, $J=8.20$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J=7.50$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J=7.70$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=7.60$ Hz, 1H), 2.35~2.11 (m, 4H), 1.89 (s, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.09, 159.61, 155.51, 146.36, 133.87, 130.97, 130.37, 129.77, 124.83, 118.54, 114.52, 38.60, 23.25; IR (KBr) ν_{max} : 2963, 2908, 1765, 1736, 1625, 1604, 1524, 1363, 800 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 326.0635, found 326.0642.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **4a~4l** 的 ^1H NMR, ^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. M. *Dmino Reactions in Organic Synthesis*, Weinheim, Wiley-VCH, **2006**.
- [2] Feng, Y.-D.; Zhang, H.; Cheng, G.-L.; Cui, X.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1499 (in Chinese). (冯亚栋, 张红, 程国林, 崔秀灵, 有机化学, **2014**, *34*, 1499.)
- [3] Yang, D.-L.; Li, J.-R.; Sun, K.-N.; Lu, H.-Y.; Liu, M.-X.; Shi, D.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 2341 (in Chinese). (杨德利, 李加荣, 孙克宁, 路红燕, 刘明星, 史大昕, 有机化学, **2013**, *33*, 2341.)

- [4] Morteza, S. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3508.
- [5] Feng, X.; Wang, J.-J.; Lin, W.; Zhang, J.-J.; Huang, Z.-B.; Shi, D.-Q. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 889.
- [6] Wu, L.; Chen, P.-H.; Liu, G.-S.; Huang, Z.-B. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 681.
- [7] Epifano, F.; Genovese, S.; Rosati, O.; Tagliapietra, S.; Pelucchini, C.; Curini, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 568.
- [8] Ge'rard, S.; Renzetti, A.; Lefevre, B.; Fontana, A.; Maria, P.; Sapi, P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3065.
- [9] Armstrong, E.-L.; Grover, H.-K.; Kerr, M.-A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10534.
- [10] Cochard, F.; Laronze, M.; Sigaut, P.; Sapi, J.; Laronze, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1703.
- [11] Oikawa, Y.; Hirasawa, H.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1759.
- [12] Nemes, C.; Jeannin, L.; Sapi, J.; Laronze, M.; Seghir, H.; Auge, F.; Laronze, J.-Y. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5479.
- [13] Wang, H.-Y.; Li, L.-L.; Li, W.; Huang, Z.-B.; Shi, D.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1616 (in Chinese).
(汪辉员, 李丽丽, 林伟, 黄志斌, 史达清, 有机化学, **2013**, *33*, 1616.)
- [14] Renzetti, A.; Dardennes, E.; Fontana, A.; Maria, P.-D.; Sapi, J.; Gerard, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6824.
- [15] Chandrasekhar, S.; Patro, V.; Reddy, G.-P.; Grée, R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6223.
- [16] Qu, Y.-Y.; Ke, F.; Zhou, L.; Li, Z.-K.; Xiang, H.-F.; Wu, D.; Zhou, X.-G. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3912.
- [17] Liu, B.-M.; Zhang, D.-L.; Guo, X.-M.; Li, H.-Z. *Chin. J. Synth. Chem.* **2004**, *12*, 505 (in Chinese).
(刘卉闵, 张冬暖, 果秀敏, 李惠章, 合成化学, **2004**, *12*, 505.)
- [18] Wang, C.; Zhang, Y.-Q.; Li, G.-S.; Li, J.-C.; Li, X.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, *23*, 1416 (in Chinese).
(王春, 张英群, 李贵深, 李敬慈, 李晓陆, 有机化学, **2003**, *23*, 1416.)
- [19] Zhang, Q.-H.; Vigier, K.-O.; Royer, S.; Jerome, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7108.
- [20] Ruß, C.; König, B. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2969.
- [21] Zhang, Y.-Y.; Lu, X.-H.; Hong, X.; Shi, Y.-J.; Jie, X.-Y. *Prog. Chem.* **2013**, *25*, 881 (in Chinese).
(张盈盈, 陆小华, 冯新, 史以俊, 吉晓燕, 化学进展, **2013**, *25*, 881.)
- [22] Handy, S.; Westbrook, N.-M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *55*, 4969.
- [23] Yadav, U.-N.; Shankarling, G.-S. *J. Mol. Liquids* **2014**, *191*, 137.
- [24] Hawkins, I.; Handy, S.-T. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9200.
- [25] Azizi, N.; Dezfooli, S.; Hashemi, M.-M. *J. Mol. Liquids* **2014**, *194*, 62.
- [26] Yan, N.; Xiong, B.; Liao, W.-L.; Xu, Z.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1391 (in Chinese).
(严楠, 熊斌, 廖维林, 许招会, 有机化学, **2010**, *30*, 1391.)

(Lu, Y.)