异构化合成顺-5-降冰片烯-外-2,3-二酸酐的研究

陈海霞^a 刘艳^a 胡北^b 赵梦梦^b 任凯^b
 谢小敏^b 徐浩^{*,a} 张兆国^{*,b}

(^a 南京工业大学理学院 南京 211816)

(^b 上海交通大学化学化工学院 上海 200240)

摘要 以解聚的环戊二烯单体与马来酸酐为原料通过 Diels-Alder 反应、异构化以及重结晶制备高纯度的顺-5-降冰片烯-外(*exo*)-2,3-二酸酐。主要对顺-5-降冰片烯-内(*endo*)-2,3-二酸酐的异构化进行详细研究,对酸促进异构化、碱促进异构化及加热异构化进行比较。通过对加热异构化的溶剂、反应时间、底物浓度进行优化,得出了一种较好的异构化方法:以邻苯二甲醚为溶剂加热异构化可得到高纯度的顺-5-降冰片烯-外-2,3-二酸酐,总产率为 66.5%。

关键词 顺-5-降冰片烯-外-2,3-二酸酐; Diels-Alder 反应; 异构化反应; 邻苯二甲醚

Synthesis of *Exo*-norborn-5-ene-2,3-anhydride via Isomerization

Chen, Haixia^a Liu, Yan^a Hu, Bei^b Zhao, Mengmeng^b Ren, Kai^b
 Xie, Xiaomin^b Xu, Hao^{*,a} Zhang, Zhaoguo^{*,b}

(^a College of Sciences, Nanjing Tech University, Nanjing 211816)

(^b School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240)

Abstract High purity *exo*-norborn-5-ene-2,3-anhydride was synthesized by Diels-Alder reaction of freshly distilled cyclopentadiene and maleic anhydride, isomerization and recrystallization. Acid-promoted isomerization, base-promoted isomerization and thermal isomerization of *endo*-norborn-5-ene-2,3-anhydride were studied in detail. 1,2-Dimethoxybenzene was found to be a competent solvent in the thermal isomerization of *endo*-norborn-5-ene-2,3-anhydride, and reaction time and concentration of substrate were also optimized. Furthermore, an effective protocol was developed to obtain *exo*-norborn-5-ene-2,3-anhydride with high purity in a overall yield of 66.5%.

Keywords *exo*-norborn-5-ene-2,3-anhydride; Diels-Alder reaction; isomerization; 1,2-dimethoxybenzene

顺-5-降冰片烯-外-2,3-二酸酐作为重要的有机原料中间体,广泛用于医药和农药的合成研究。例如,以此化合物为原料合成的顺-5-降冰片烯-外-2,3-二酰亚胺,是合成枸橼酸坦度螺酮(图 1a)^[1]、盐酸鲁拉西酮(图 1b)^[2~4]等一系列抗精神病药的重要中间体。传统合成顺-5-降冰片烯-外-2,3-二酸酐的方法主要有两种:(1)以解聚的环戊二烯单体和马来酸酐为原料在 200 °C 直接加热一步合成顺-5-降冰片烯-2,3-二酸酐混合物,再用苯多次重结晶进行纯化^[5];(2)以解聚的环戊二烯单体和马来酸酐在 0 °C 低温下经 Diels-Alder 反应制得顺-5-降冰片烯-内-2,3-二酸酐^[6],再在 195 °C 无溶剂加热异构化,然后用甲苯多次重结晶得到纯度 99% 的顺-5-降冰

片烯-外-2,3-二酸酐,总产率为 20%^[7]。这些方法存在以下缺点:方法(1)中环戊二烯单体在该温度下易聚合从而导致产率低;方法(2)高温无溶剂加热异构化过程中存在体系粘稠、搅拌困难、易碳化、产率低等问题。为了解决以上问题,需要寻求一种高效制备顺-5-降冰片烯-外-2,3-二酸酐的方法。

1 结果与讨论

1.1 酸、碱促进的异构化

早在 1946 年, Bartlett 等^[8]成功地用 50% 的硫酸催化实现了环戊二烯二聚体由 *exo* 构型到 *endo* 构型的转换。我们尝试以顺-5-降冰片烯-内-2,3-二酸酐分别在 50% 的

* E-mail: zhaoguo@sjtu.edu.cn

Received March 13, 2015; revised April 29, 2015; published online April 30, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21272156).

国家自然科学基金(No. 21272156)资助项目。

图1 抗精神病药

Figure 1 Antipsychotic agents

硫酸, 85%的磷酸为溶剂 80 °C 下进行异构化反应, 很遗憾并没有得到 *exo* 构型产物。随后我们分别在三氯化铝、氯化锌路易斯酸促进下进行异构化反应, 也没有得到 *exo* 构型产物且生成大量副产物。

碱促进的 *endo* 构型和 *exo* 构型异构体之间的转换也有报道。1967 年, Bank 等^[9]用 *exo* 构型的 2-亚甲基二环[2.2.1]庚烷和 2-甲基二环[2.2.1]-2-庚烯在 0.7 equiv.叔丁醇钾为碱作用下异构化得到 *exo* 构型和 *endo* 构型的混合产物。Craig^[10]在 1951 年对顺-5-降冰片烯-内-2,3-二酸酐的异构化重排机理的研究中提出碱催化是异构化的可能途径, 在顺-5-降冰片烯-内-2,3-二酸酐 190 °C 加热异构化时加入 1%的二正丁基苯胺为碱催化剂, 但结果表明二正丁基苯胺的加入对异构化的效果并没有影响。尝试以顺-5-降冰片烯-内-2,3-二酸酐为底物, 四氢呋喃为溶剂, 分别在 2.5 equiv.的甲醇钠、叔丁醇钾作用下异构化, 但是主要得到开环副产物且没有异构化产物生成。使用更稳定而且易于官能团修饰的 *N*-苄基-5-双环[2.2.1]庚烷-2,3-二酰亚胺(**1c**)为底物, 分别在 2.5 N 的甲醇钠、叔丁醇钾作用下异构化。当用甲醇钠为碱尝试在不同温度进行异构化时, 发现在 0 和 30 °C 下并没有异构化产物生成, 而加热至 75 °C 异构化时生成大量副产物且没有异构化产物生成。在 *N*-苄基-5-双环[2.2.1]庚烷-2,3-二酰亚胺(**1c**)的四氢呋喃溶液中加入 2.5 mol·L⁻¹位阻较大的叔丁醇钾没有异构化产物生成, 升高反应温度至 75 °C 进行异构化时依旧生成大量副产物且没有异构化产物生成。这些结果表明顺-5-降冰片烯-内-2,3-二酸酐在这些酸或碱的促进下难于发生异构化反应。

1.2 加热异构化

Diels-Alder 加成反应在动力学控制下生成 *endo* 构型产物, 而 *exo* 构型加成产物是受热力学控制的。因此, 通常采用先在低温下通过 Diels-Alder 加成反应得到

endo 构型降冰片烯二酸酐, 再通过无溶剂高温加热异构化的方法制备 *exo* 构型降冰片烯二酸酐。而 *endo* 构型降冰片烯二酸酐无溶剂高温加热异构化时, 体系粘稠、搅拌困难、易碳化, 且转化率低。为了避免以上问题, 一系列溶剂被尝试引入到反应体系。张金生等^[11]采用钠灯光照对 *endo* 构型降冰片烯二酸酐在酯类溶剂中进行加热异构化取得了较好效果, 收率为 91.4%, 但这种方法对设备装置要求严格, 实现大规模应用比较困难。王中锋等^[12]用 *endo* 构型降冰片烯二酸酐在铜催化剂下以短链醇为溶剂研究加热异构化, 反应体系有开环酯化副产物生成。因此, 降冰片烯二酸酐的热异构化虽然被广泛关注, 但仍没有高效的方法被报道。尝试在反应体系中引入一系列高沸点溶剂对加热异构化进行考察。首先, 对 *endo* 构型降冰片烯二酸酐 200 °C 无溶剂加热异构化进行考察, 加热 1 h 后气相检测体系 *exo* 构型降冰片烯二酸酐含量为 53% (表 1, Entry 1), 但是高温下易发生逆 Diels-Alder 反应, 环戊二烯挥发或聚合从而导致异构化转化率低。为防止加热异构化过程中环戊二烯单体的挥发或聚合, 我们在加热异构化时加入 0.3 mol·L⁻¹马来酸酐, 但是气相检测异构化后体系 *exo* 构型降冰片烯二酸酐的含量没有明显的变化 (表 1, Entry 2)。

然后, 我们用一系列高沸点溶剂 *N*-甲基吡咯烷酮、环丁砜、邻二氯苯、邻苯二甲醚、二乙二醇二丁醚、二苯醚对 *endo* 构型降冰片烯二酸酐的加热异构化进行考察。当在异构化体系加入非质子化偶极性溶剂 *N*-甲基吡咯烷酮时, 体系 *exo* 构型降冰片烯二酸酐含量为 55%, 对比无溶剂加热异构化效果, 热异构化后体系 *exo* 构型降冰片烯二酸酐含量有所增加 (表 1, Entry 3); 当使用环丁砜为异构化溶剂时^[13], 体系 *exo* 构型降冰片烯二酸酐含量可达 57% (表 1, Entry 4), 但是体系呈黑色这可能是由于环丁砜在高温下易分解, 且环丁砜对底物溶解性太好导致很难析出产物。为了达到更好的异构化效果, 随后又尝试用热稳定性较好的苯类溶剂。当使用邻二氯苯为溶剂异构化时, 体系 *exo* 构型降冰片烯二酸酐含量仅为 52%, 对比无溶剂加热异构化效果无改善 (表 1, Entry 5); 当使用邻苯二甲醚为异构化溶剂时, 异构化后体系 *exo* 构型降冰片烯二酸酐含量为 58% (表 1, Entry 6)。使用其他高沸点的醚类溶剂二乙二醇二丁醚、二苯醚进行异构化反应时, 体系中 *exo* 构型降冰片烯二酸酐含量分别为 56%, 58% (表 1, Entries 7~8)。使用二苯醚和邻苯二甲醚为溶剂加热异构化时, 异构化后体系中 *exo* 构型降冰片烯二酸酐含量相对较高均为 58%, 但是由于二苯醚常温为固体难与产物分离, 故最终选择邻苯二甲醚为异构化反应溶剂。

我们对异构化时间、底物浓度进行了优化, 实验结

表 1 溶剂对反应的影响

Table 1 Effect of different solvents on reaction

Entry ^a	Solvent	Ratio of isomers ^b /%	
		<i>exo</i>	<i>endo</i>
1	—	53	47
2 ^c	—	54	46
3	<i>N</i> -Methyl pyrrolidone	55	45
4	Tetramethylene sulfone	57	43
5	1,2-Dichlorobenzene	52	48
6	1,2-Dimethoxybenzene	58	42
7	Diethylene glycol dibutyl ether	56	44
8	Diphenyl oxide	58	42

^a Unless otherwise stated, all reactions were carried out under N₂ using 6.1 mmol of **1a** with 1.5 mL of solvent; ^b GC detected; ^c Maleic anhydride (1.8 mmol maleic) was added.

果见表 2。从表 2 数据可知, 当异构化时间为 0.5 h 时体系 *exo* 构型降冰片烯二酸酐含量为 55%(表 2, Entry 1); 当异构化时间延迟到 1 h 时体系 *exo* 构型降冰片烯二酸酐含量提高至 58%(表 2, Entry 2); 为了进一步提高转化率, 我们继续延长异构化时间至 2, 3 h, 但是体系 *exo* 构型降冰片烯二酸酐含量略有降低, 为 57%(表 2, Entries 3~4)。继续延长异构化时间对异构化转化率没有改善, 且随着反应时间的延长, 体系颜色加深、气相检测出现副产物, 故选择 1 h 为异构化最佳反应时间。接下来我们考察了底物浓度对异构化效果的影响, 当底物浓度为 4.1 mol·L⁻¹ 时, 异构化后体系 *exo* 构型降冰片烯二酸酐含量为 58%(表 2, Entry 2); 增加底物浓度至 6.1 mol·L⁻¹ 时, 异构化后 *exo* 构型降冰片烯二酸酐含量并没有提高(表 2, Entry 5); 随后, 我们稀释底物浓度至 3.1 mol·L⁻¹ 进行考察, 反应 1 h 后体系 *exo* 构型降冰片烯二酸酐含量提高至 60%(表 2, Entry 6); 进一步降低底物浓度, 异构化后体系 *exo* 构型降冰片烯二酸酐含量改变不大。当稀释底物浓度为 2.4, 2.0 mol·L⁻¹ 时, 异构化后体系 *exo* 构型降冰片烯二酸酐的含量为 59%(表 2, Entries 7~8)。在一定浓度范围内, 异构化效果相差不大, 考虑放大异构化时使用过多的溶剂会导致析出产物量较少。因此, 以在不影响异构化效果的情况下尽可能减少溶剂的使用量为原则, 故选择底物浓度 4.1 mol·L⁻¹ 为异构化最佳底物浓度。综合以上结果, 以邻苯二甲醚为溶剂, 底物浓度为 4.1 mol·L⁻¹ 在 200 °C 异构化 1 h(表 2, Entry 2) 为最优条件。

1.3 重结晶溶剂的选择

当以邻苯二甲醚为溶剂, 底物浓度为 4.1 mol·L⁻¹ 在

表 2 反应条件的优化

Table 2 Optimization of reaction conditions

Entry ^a	Time/h	Conc./(mol·L ⁻¹)	Ratio of isomers ^b /%	
			<i>exo</i>	<i>endo</i>
1	0.5	4.1	55	45
2	1	4.1	58	42
3	2	4.1	57	43
4	3	4.1	57	43
5	1	6.1	57	43
6	1	3.1	60	40
7	1	2.4	59	41
8	1	2.0	59	41

^a Unless otherwise stated, all reactions were carried out under N₂ using 6.1 mmol of **1a** at 200 °C; ^b GC detected.

200 °C 加热异构化 1 h 后, 冷却至室温析出固体产物量为 31.5%, *exo* 构型含量 90%。虽然析出的产物中 *exo* 构型含量较高但仍存在少量 *endo* 构型。因此, 需寻求一种重结晶效果较好的溶剂除去 *endo* 构型降冰片烯二酸酐。为此, 我们使用氯苯、苯甲醚、丙酮、丁酮、乙酸乙酯、碳酸二甲酯、1,4-二氧六环、甲苯以及混合溶剂对 1.0 g 降冰片烯二酸酐混合物(*endo*:*exo*=1:1)进行重结晶效果考察, 结果见表 3。

首先, 我们尝试使用单一溶剂重结晶降冰片烯二酸酐混合物(表 3, Entries 1~8)。当使用苯甲醚时析出固体量为 33.4%, *exo* 构型含量为 85%(表 3, Entry 2); 使用丙酮时析出固体量为 33.1%, *exo* 构型含量为 83%(表 3, Entry 3); 使用碳酸二甲酯时虽然 *exo* 构型含量为 86%, 但是析出固体量仅为 20.0%(表 3, Entry 6); 使用甲苯时析出固体量为 34.1%, *exo* 构型含量为 84%(表 3, Entry 8)。综合析出固体量和 *exo* 构型含量, 使用苯甲醚、丙酮、甲苯效果稍好。为了得到更好的重结晶效果, 随后我们对苯甲醚、丙酮、甲苯三种溶剂的两两混合溶剂进行重结晶实验(表 3, Entries 9~11)。使用甲苯和丙酮混合溶剂(*V*:*V*=1:1)时析出固体量为 36.6%, *exo* 构型含量为 88%, 对比甲苯和苯甲醚的混合溶剂(*V*:*V*=1:1)重结晶效果稍好(表 3, Entries 9~10); 使用苯甲醚和丙酮的混合溶剂(*V*:*V*=1:1)重结晶析出的产物虽然 *exo* 构型含量较高为 93%, 但是析出产物量较少为 22.4%(表 3, Entry 11)。综合析出固体量和 *exo* 构型含量, 甲苯和丙酮混合溶剂重结晶效果稍好。我们分别采用甲苯单一溶剂及甲苯和丙酮混合溶剂对异构化反应后析出混合产物(*exo*: 90%, *endo*: 10%)进行重结晶考察表明, 使用甲

表 3 不同溶剂中的重结晶
Table 3 Recrystallization in different solvents

Entry ^a	Solvent	Precipitate solid/%	Ratio of isomer ^b /%	
			<i>exo</i>	<i>endo</i>
1	Chlorobenzene	33.2	81	19
2	Anisole	33.4	85	15
3	Acetone	33.1	83	17
4	Methyl ethylketone	33.0	80	20
5	Ethyl acetate	29.9	77	23
6	Dimethyl carbonate	20.0	86	14
7	1,4-Dioxane	none		
8	Toluene	34.1	84	16
9 ^c	<i>V</i> (Toluene) : <i>V</i> (Acetone) = 1 : 1	36.6	88	12
10 ^c	<i>V</i> (Toluene) : <i>V</i> (Anisole) = 1 : 1	36.5	84	16
11 ^c	<i>V</i> (Anisole) : <i>V</i> (Acetone) = 1 : 1	22.4	93	7
12 ^d	Toluene	66.1	98	2
13 ^d	<i>V</i> (Toluene) : <i>V</i> (Acetone) = 1 : 1	69.3	96	4

^a Unless otherwise specified, the system was heated until it to clarify. *exo* : *endo* = 1 : 1 (6.1 mmol); ^b GC detected; ^c *V* : *V* = 1 : 1; ^d *exo* : *endo* = 9 : 1.

苯时析出固体量为 66.1%, *exo* 构型含量为 98%(表 3, Entry 12); 使用甲苯丙酮混合溶剂时析出固体量为 69.3%, *exo* 构型含量为 96%(表 3, Entry 13). 效果差异并不大, 考虑使用单一溶剂易于回收, 故最终我们选择甲苯作为重结晶溶剂.

1.4 邻苯二甲醚为溶剂异构化制备顺-5-降冰片烯-外-2,3-二酐

我们采用底物浓度为 4.1 mol·L⁻¹ 在 200 °C 加热异构化 1 h(表 2, Entry 2)为反应条件放大实验, 设计了两种异构化方式, 方式一和方式二(Schemes 1 和 2). 方式一一是以每次异构化析出固体后的母液为下次异构化的溶剂. 具体方案如下(Scheme 1): 10 g 降冰片烯二酐(*endo* 构型)在 15 mL 邻苯二甲醚中 200 °C 加热 1 h 后,

冷却过滤得固体 3.1 g (*exo*: 97%); 母液中再加入 10 g 降冰片烯二酐(*endo* 构型)继续 200 °C 加热异构化 1 h; 重复 4 次操作, 合并 4 次析出固体 37.9 g, 通过甲苯重结晶多次得到白色固体产物 18.4 g, 总产率为 46.0% (*exo* 构型纯度 > 99.0%). 采用方式一加热异构化随着重复次数的增加析出固体呈棕黑色粘稠状, 且析出固体中 *exo* 构型含量越来越低. 方式二是以每次异构化析出较纯的产物之后对母液继续加热异构化. 具体方案如下(Scheme 2): 40 g 降冰片烯二酐(*endo* 构型)在 60 mL 邻苯二甲醚中 200 °C 加热 1 h 后, 冷却过滤得固体 12.6 g (*exo*: 90%); 母液再次加热至 200 °C 异构化 1 h 后, 冷却, 减压蒸去 20 mL 溶剂, 冷却过滤得固体 11.0 g (*exo*: 87%); 母液重复 3 次操作后可得到 *exo* 构型含量较高的固体

图式 1 邻苯二甲醚为溶剂异构化制备顺-5-降冰片烯-外-2,3-二酐过程一

Scheme 1 The synthetic process (1) of *exo*-norborn-5-ene-2,3-anhydride by thermal isomerization in 1,2-dimethoxybenzene

图式 2 邻苯二甲醚为溶剂异构化制备顺-5-降冰片烯-外-2,3-二酸酐过程二

Scheme 2 The synthetic process (2) of *exo*-norborn-5-ene-2,3-anhydride by thermal isomerization in 1,2-dimethoxybenzene

34.4 g, 用甲苯重结晶 1~2 次可得到白色固体产物 26.6 g, 总产率为 66.5% (*exo* 构型纯度 > 99%). 由于母液中 *endo* 构型较多, 加热促使其继续转化成 *exo* 构型产物, 且析出部分固体后的母液中底物浓度较低继续加热不易变黑碳化. 考虑到方式二是一个平衡不断右移的过程, 放大反应量可得到更高的产率.

2 结论

发展了一种以环戊二烯单体与马来酸酐为原料通过 Diels-Alder 反应、异构化和重结晶步骤高效制备高纯度的顺-5-降冰片烯-外-2,3-二酸酐的方法. 通过对内型降冰片烯二酸酐进行包括酸促进异构化、碱促进异构化、加热异构化的一系列研究, 发现以邻苯二甲醚为溶剂加热异构化效果较好. 并对异构化的反应时间、底物浓度进行优化, 以及对异构化产物重结晶溶剂进行了筛选. 提出两种用邻苯二甲醚加热异构化方式并进行对比, 得出了一种较好的异构化方法. 该异构化方法与传统异构化方法相比, 具有产率高、产物纯度高、使用溶剂量少等优点.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

上海精密科学仪器有限公司生产的 X-4 数字显示显微熔点测定仪; Bruker 400 核磁共振仪, 以 TMS 为内标氘代氯仿 (CDCl_3); 美国 Agilent 公司生产的 Agilent 7890A 气相色谱仪 (GC) HP-5 柱 (30 m $\times$ 0.32 mm, 0.24 μm); 上海精宏实验设备有限公司生产的 DZF-6050 型

真空干燥箱; TLC 用板为烟台江友硅胶开发公司生产的高效薄层析硅胶板. 钯碳为 Johnson Matthey 公司所生产的 5% Palladium on charcoal (Type 395M paste, moisture 53.4% w/w). 所有试剂均为市场所售分析纯或化学纯商品, 未进一步纯化.

3.2 实验方法

3.2.1 顺-5-降冰片烯-内-2,3-二酸酐 (**1a**) 的合成

1 L 三口烧瓶中加入马来酸酐 (150.0 g, 1.5 mol), 甲基叔丁醚 450 mL, 冷却至 10 $^{\circ}\text{C}$, 缓慢滴加用 260 mL 甲基叔丁基醚稀释的刚解聚的环戊二烯单体 (131.5 g, 2.0 mol) (预先冷冻, 由于环戊二烯室温易聚合). 滴加完后, 控温低于 20 $^{\circ}\text{C}$ 反应 2 h, 有大量白色固体析出, 抽滤, 固体用甲基叔丁基醚 (50 mL $\times$ 3) 洗涤, 得到白色固体用真空干燥箱干燥 12 h (40 $^{\circ}\text{C}$ / 0.1 MPa), 得 234.9 g 白色晶体产物 **1a**, 产率 93.5%. m.p. 154.3~158.0 $^{\circ}\text{C}$ (lit. [14] 153.8~155.4 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.31 (t, $J=1.8$ Hz, 2H), 3.58 (q, $J=1.6$ Hz, 2H), 3.52~3.50 (m, 2H), 1.79 (dt, $J=9.2$, 2.0 Hz, 1H), 1.58~1.56 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.3, 135.4, 52.7, 47.0, 46.0.

3.2.2 *N*-苄基-5-降冰片烯-内-2,3-二甲酰亚胺 (**1b**) 的合成

100 mL 三口烧瓶中加入顺-5-降冰片烯-内-2,3-二酸酐 (5.0 g, 30.5 mmol), 甲苯 50 mL, 滴加苄胺 3.2 mL. 滴加完 110 $^{\circ}\text{C}$ 回流 4 h 反应完毕, 冷却, 滴加 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液搅拌 20 min, 加入 10 mL 水分液, 水层用甲苯萃取 (20 mL $\times$ 2), 有机层用 60 mL 饱和食盐水洗,

然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 除去溶剂, 得 7.3 g 白色固体产物(**1b**), 产率 94.6%. m.p. 83.0~84.6 °C (lit.^[15] 87~89 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.32~7.23 (m, 5H), 5.89 (t, *J*=1.8 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.37~3.35 (m, 2H), 3.25 (q, *J*=1.6 Hz, 2H), 1.68 (dt, *J*=8.8, 2.0 Hz, 1H), 1.51 (d, *J*=8.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 177.3, 136.0, 134.2, 128.8, 128.2, 127.6, 52.0, 45.6, 44.9, 41.9.

3.2.3 2-苄基-(3ac,7ac)-6H-4r,7c-桥亚甲基-异喹啉-1,3-二酮(**1c**)的合成

取 *N*-苄基-5-降冰片烯-内-2,3-二甲酰亚胺(5.0 g, 19.7 mmol), 25 mL 乙酸乙酯, 5% Pd/C (250 mg)于反应釜中搅拌溶解, 充入 910 kPa 氢气, 50 °C 搅拌 4 h, TLC 监测反应完毕停止加热, 用硅藻土过滤(注意: 钯碳不能抽干, 易着火). 滤渣用乙酸乙酯洗涤(20 mL×3), 合并有机层, 除去溶剂, 得 5.0 g 白色固体产物 **1c**, 产率 99.8%. m.p. 99.6~101.1 °C (lit.^[16] 101~103 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.45~7.42 (m, 2H), 7.30~7.26 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 3.05~3.04 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.61~1.58 (m, 1H), 1.56~1.55 (m, 1H), 1.41~1.39 (m, 2H), 1.02~0.96 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 178.0, 136.1, 129.0, 128.4, 127.8, 48.5, 42.1, 42.0, 39.2, 24.4.

3.2.4 顺-5-降冰片烯-内-2,3-二酸酐在不同溶剂中加热异构化

氮气保护下, 在 25 mL 三口烧瓶中加入顺-5-降冰片烯-内-2,3-二酸酐(1.0 g, 6.1 mmol), 溶剂 1.5 mL (*N*-甲基吡咯烷酮、环丁酮、邻二氯苯、邻苯二甲醚、二乙二醇二丁醚或二苯醚), 加热至 200 °C 搅拌 1 h 后, 气相检测体系 *exo* 构型含量.

3.2.5 顺-5-降冰片烯-外-2,3-二酸酐(**1d**)的合成

方式一: 氮气保护下, 在 100 mL 三口烧瓶中加入顺-5-降冰片烯-内-2,3-二酸酐(10.0 g, 60.9 mmol), 邻苯二甲醚 15 mL, 加热至 200 °C 搅拌 1 h, 冷却至室温冰水浴降温至 10 °C 有固体析出, 过滤得白色固体 3.1 g (*exo*: 97%); 滤液中加入顺-5-降冰片烯-内-2,3-二酸酐(10.0 g, 60.9 mmol), 继续 200 °C 加热 1 h, 冷却至室温冰水浴降温至 10 °C 有固体析出, 过滤得白色固体 6.9 g (*exo*: 88%); 按 Scheme 1 路线重复 4 次操作后共得固体粗产品 37.9 g, 产率 94.8%. 用甲苯多次重结晶得 18.4 g 白色固体产物 **1d**, 产率 46.0%. m.p. 141.8~145.6 °C (lit.^[17] 142~143 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.33 (t, *J*=1.8 Hz, 2H), 3.46~3.45 (m, 2H), 3.00~2.99 (m, 2H), 1.67

(dt, *J*=10.4, 1.6 Hz, 1H), 1.46~1.43 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 171.6, 137.9, 48.70, 46.8, 44.1.

方式二: 氮气保护下, 在 100 mL 三口烧瓶中加入顺-5-降冰片烯-内-2,3-二酸酐(40.0 g, 243.6 mmol), 邻苯二甲醚 60 mL, 加热至 200 °C 搅拌 1 h, 冷却至室温冰水浴降温至 10 °C 有固体析出, 过滤得白色固体 12.6 g (*exo*: 90%); 滤液继续 200 °C 加热 1 h, 冷却, 减压蒸馏去 20 mL 溶剂, 冷却析出固体, 过滤得白色固体 11.0 g (*exo*: 87%). 滤液继续按 Scheme 2 路线继续加热, 重复 4 次操作后共得固体粗产品 34.4 g, 产率 86.0%. 用甲苯重结晶两次得 26.6 g 白色固体产物 **1d**, 产率 66.5 % (纯度>99.0%).

References

- [1] Z, G. M.S. Thesis, Tianjin University, Tianjin, 2004 (in Chinese). (曾果, 硕士论文, 天津大学, 天津, 2004.)
- [2] Wang, C. *Chin. J. Med. Chem.* **2011**, 21, 248 (in Chinese). (汪超, 中国药物化学杂志, 2011, 21, 248.)
- [3] Feng, Y. *Chin. New. Drugs J.* **2011**, 20, 853 (in Chinese). (封宇飞, 中国新药杂志, 2011, 20, 853.)
- [4] Cao, Y.; Zhu, Z. *Chin. J. Pharmacoevidemiol.* **2011**, 20, 257 (in Chinese). (曹亚莉, 朱珠, 药物流行病学杂志, 2011, 20, 257.)
- [5] Dhar, D. S. P.; Chandra, S. R.; Gokalbhai, C. R. *WO 2013121440*, **2013** [*Chem. Abstr.* **2013**, 159, 399348].
- [6] Kiriazis, A.; Boije af Gennäs, G.; Talman, V.; Ekoski, E.; Ruotsalainen, T.; Kylänlahti, I.; Rüffer, T.; Wissel, G.; Xhaard, H.; Lang, H.; Tuominen, R. K.; Yli-Kauhaluoma, J. *Tetrahedron* **2011**, 67, 8665.
- [7] (a) Long, T. R.; Maity, P. K.; Samarakoon, T. B.; Hanson, P. R. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2904.
(b) Welch, C. J.; Gong, X.; Cuff, J.; Dolman, S.; Nyrop, J.; Lin, F.; Roger, H. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13, 1022.
(c) Yoon, K.; Kim, K. O.; Schaefer, M.; Yoon, D. Y. *Polymer* **2012**, 53, 2290.
- [8] Bartlett, P. D.; Schneider, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 6.
- [9] Bank, S.; Rowe, Jr, C. A.; Schriesheim, A.; Naslund, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 6897.
- [10] Craig, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4889.
- [11] Zhang, J.; Li, X. *CN 101880274*, **2010** [*Chem. Abstr.* **2010**, 154, 10928].
- [12] Wang, Z.; Chen, S.; Feng, P.; Lv, H.; Zhang, P.; Cui, F.; Zhou, D.; Sun, Y.; Li, H. *CN 102127039*, **2011** [*Chem. Abstr.* **2011**, 155, 240732].
- [13] Zhai, R.; Chen, N.; Liu, P.; Huang, H. *Chem. Reag.* **2013**, 35, 564 (in Chinese). (翟瑞瑞, 陈年根, 刘平怀, 黄红谦, 化学试剂, 2013, 35, 564.)
- [14] Lowe, A. J.; Pfeffer, F. M. *Chem. Commun.* **2008**, 16, 1871.
- [15] Citron, C. A.; Wickel, S. M.; Schulz, B.; Draeger, S.; Dickschat, J. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 33, 6636.
- [16] Morgan, M. S.; Tipson, R. S.; Lowy, A.; Baldwin, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 404.
- [17] Khosravi, E.; Iqbal, F.; Musa, O. M. *Polymer* **2011**, 52, 243.

(Li, L.; Fan, Y.)