

甲亚胺叶立德的 1,3-偶极环加成反应合成螺吡咯里西啶类化合物

李筱芳 易荣琼 刘 彬 李志奎 于贤勇 易平贵*

(湖南科技大学理论化学与分子模拟省部共建教育部重点实验室 分子构效关系湖南省普通高等学校重点实验室
湖南科技大学化学化工学院 湘潭 411201)

摘要 通过 7-芳亚甲基-6,7-二氢中氮茛-8(5*H*)-酮与甲亚胺叶立德(经范醌或靛红与肌氨酸反应原位生成)进行的 1,3-偶极环加成反应,合成了具有良好产率的新的 1'-甲基-4'-芳基-5",6"-二氢-2*H*,8"*H*-二螺[茛烯-1,2'-吡咯烷-3',7"-中氮茛]-2,8"-二酮类化合物和 1'-甲基-4'-芳基-5",6"-二氢-1*H*,8"*H*-二螺[吡咯-3,2'-吡咯烷-3',7"-中氮茛]-2,8"-二酮类化合物。采用 NMR, IR, 质谱, 元素分析以及 X 射线单晶衍射等多种谱学技术对产物进行了结构表征。

关键词 螺杂环; 1,3-偶极环加成; 甲亚胺叶立德; 靛红; 范醌

Synthesis of Novel Spiro Indolizidine Derivatives via 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylide

Li, Xiaofang Yi, Rongqiong Liu, Bin Li, Zhikui Yu, Xianyong Yi, Pinggui*

(Key Laboratory of Theoretical Chemistry and Molecular Simulation of Ministry of Education, Hunan Province College Key Laboratory of QSAR/QSPR, School of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University of Science and Technology, Xiangtan 411201)

Abstract The 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylide generated *in situ* from acenaphthenequinone (isatin) and sarcosine to 7-arylmethylidene-6,7-dihydroindolizin-8(5*H*)-ones afforded novel 4'-aryl-1'-methyl-5",6"-dihydro-2*H*,8"*H*-dispiro[acenaphthylene-1,2'-pyrrolidine-3',7"-indolizine]-2,8"-diones and 4'-aryl-1'-methyl-5",6"-dihydro-8"*H*-dispiro[indole-3,2'-pyrrolidine-3',7"-indolizine]-2,8"(1*H*)-diones in moderate yields. The structures of the products were characterized thoroughly by NMR, IR, MS, elemental analysis together with X-ray crystallographic analysis.

Keywords spiroheterocycle; 1,3-dipolar cycloaddition; azomethine ylides; isatin; acenaphthenequinone

甲亚胺叶立德的 1,3-偶极环加成反应是合成吡咯烷衍生物结构的最便利的方法之一^[1~12],吡咯烷结构的化合物在许多具有药理活性的生物碱中至关重要,例如长春新碱、长春花碱和 spirotryprostatins 等都含有吡咯骨架^[13]。中氮茛骨架是具有生物活性的生物碱中常见的结构单元^[14~16],例如,陆生天然产物 rhazinilam 具有很强的抗有丝分裂的特性^[17],而长春蔓胺生物碱在降低高血压方面具有良好的功效^[18]。因此合成既有吡咯烷结构又含有中氮茛骨架的化合物,对筛选具生物活性的先导化合物具有重要意义。

本文通过 7-芳亚甲基-6,7-二氢中氮茛-8(5*H*)-酮与甲亚胺叶立德(经范醌或靛红与肌氨酸反应原位生成)的 1,3-偶极环加成反应,合成了一系列新的含有中氮茛骨

架的螺吡咯烷类化合物,以期作为药物筛选提供先导化合物。并采用 NMR, IR 和 X 射线单晶衍射等多种谱学技术结合元素分析对产物进行详细表征。

1 结果与讨论

7-芳亚甲基-6,7-二氢中氮茛-8(5*H*)-酮(**1**)和范醌与肌氨酸原位生成的甲亚胺叶立德发生 1,3-偶极环加成反应生成新型 1'-甲基-4'-芳基-5",6"-二氢-2*H*,8"*H*-二螺[茛烯-1,2'-吡咯烷-3',7"-中氮茛]-2,8"-二酮(**2**) (Scheme 1)。

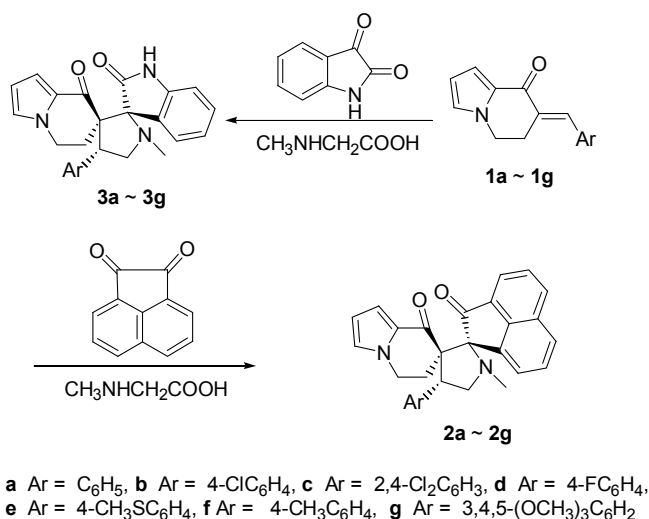
目标产物的结构通过不同的光谱学技术(NMR, IR, MS)和元素分析证实。以 **2b** 为例进行分析,其他的类似。在 IR 光谱中,1651.4 和 1699.9 cm⁻¹ 为羰基的伸缩振

* E-mail: pgyi@hnust.edu.cn

Received July 19, 2012; revised August 8, 2012; published online August 21, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20971041, 21172066).

国家自然科学基金(Nos. 20971041, 21172066)资助项目。



Scheme 1

动吸收峰. 在 **2b** 的核磁共振氢谱中, δ 2.00 的单峰为 NCH₃ (H-1) 中的甲基质子峰, δ 3.58 ($J=8.5$ Hz) 和 3.96 ($J=9.5$ Hz) 处的两组三重峰为吡咯环上亚甲基质子峰 (H-2), δ 5.08 ($J=9.0$ Hz) 的单峰为吡咯环上 CH (H-3) 质子峰, 亚甲基(H-6) 的质子分别位于 δ 1.51 和 2.23, 而亚甲基(H-7) 的质子分别位于 δ 2.93 和 3.43.

在 **2b** 的核磁共振碳谱中, δ 34.54 是 NCH₃ 的碳原子 (C-1) 的化学位移, δ 187.60 和 207.63 分别归属于两个羰基碳原子 (C-8 和 C-9), δ 46.28 和 58.54 分别是吡咯环上 CH (C-3) 和 CH₂ (C-2) 的碳原子吸收峰 (基于 HSQC), δ 30.81 是吡咯酮上 C-6 的化学位移, δ 60.27 和 79.58 分别归属于两个螺碳原子 (C-4 和 C-5). 在 **2b** 的 ¹H-¹³C HMBC 中 (图 1), H-2 和 H-1 与螺碳原子 C-5 (δ 79.58) 有关, 中氮茛环上 CH (H-3) 和 CH₂ (H-2) 质子与螺碳 C-4 (δ 60.27) 相关. H-3 和 C-8 的相关性表明, δ 187.60 是羰基碳原子 (C-8) 的化学位移. 最后, 产物 **2b** 的 X 射线单晶衍射结果提供了产物的立体构型信息^[20] (图 2).

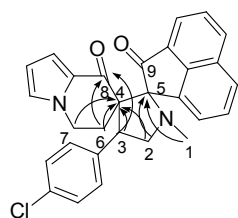


图 1 化合物 **2b** 的 HMBC 图
 Figure 1 Partial HMBC diagram of **2b**

同样地, 由靛红和脯氨酸原位生成的甲亚胺叶立德与 7-芳亚甲基-6,7-二氢中氮茛-8(5H)-酮(**1**)反应生成一系列新的具有良好产率的二螺杂环化合物 **3** (Scheme 1), 在 **3f** 的 IR 光谱中, 1635.0 和 1716.6 cm⁻¹ 为羟吡啶和二氢中氮茛-8(5H)-酮的羰基的伸缩振动吸收峰. **3f** 的核磁

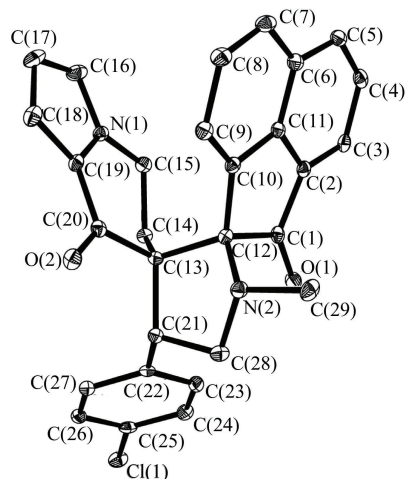


图 2 化合物 **2b** 的 ORTEP 图
 Figure 2 ORTEP diagram of **2b**
 H atoms have been omitted for clarity

共振氢谱表明, 亚甲基(H-6) 的质子分别位于 δ 1.58 (ddd, $J=14.5, 13.0, 5.5$ Hz, 1H) 和 2.40 (dt, $J=15.0, 2.5$ Hz, 1H), 而 δ 3.67~3.74 (m, 2H) 为亚甲基(H-7) 的质子, δ 3.51 ($J=8.0$ Hz) 和 3.94 ($J=9.5$ Hz) 处的两组三重峰为吡咯环上亚甲基质子峰 (H-2), δ 8.33 处的单峰为 NH 上的质子的化学位移. 在 **3f** 的核磁共振碳谱中, δ 59.12 和 76.75 分别归属于两个特征螺碳, N-CH₃ 中碳的化学位移在 δ 34.54, 而 **3f** 中的两个羰基碳的化学位移分别是 δ 177.50 和 187.64.

2 结论

由甲亚胺叶立德与含环外双键的杂环化合物的 1,3-偶极环加成反应得到了两个系列的新的二螺化合物. 实验结果表明反应具有区域选择性和立体选择性, 只生成一种产物. 产物的立体构型由 X 射线单晶衍射得到证实.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

所有的试剂均为分析纯, 如不特别说明, 不经进一步纯化处理直接使用, 7-芳亚甲基-6,7-二氢中氮茛-8(5H)-酮(**1**)按照文献[19]报道的方法制备. 所有的核磁共振光谱通过 Bruker AV-II 500 MHz NMR 仪测定, 氢谱在频率为 500 MHz 条件下测定, 碳谱在 125 MHz 条件下测定, TMS 为碳谱和氢谱的内标, CDCl₃ 和 DMSO-*d*₆ 作为溶剂; 元素分析通过 Elementar analyzer (varioEL II); 质谱测定通过 Finnigan LCQ Advantage MAX 质谱仪; 红外光谱分析采用 Perkin-Elmer spectrometer (KBr); 熔点测定用 Yanaco MP500 显微熔点仪 (温度计未校正); 晶体结构采用 SMART APEX II CCD 衍射仪测定.

3.2 实验方法

3.2.1 1'-甲基-4'-芳基-5'',6''-二氢-2*H*,8''*H*-二螺[萘烯-1,2'-吡咯烷-3',7''-中氮茛]-2,8''-二酮(**2a**~**2g**)的合成

在带回流冷凝管和 CaCl₂ 干燥管的 50 mL 圆底烧瓶中, 将 7-芳亚甲基-6,7-二氢中氮茛-8(5*H*)-酮(**1**) (1 mmol), 萘醌 0.184 g (1 mmol), 肌氨酸 0.09 g (1 mmol) 溶于 20 mL 甲醇中, 回流 36 h, TLC 跟踪检测至反应结束后, 将反应混合物冷却至室温, 减压蒸馏, 粗产品经硅胶柱层析[展开剂为 *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=5:1] 得到相应的产物 **2a**~**2g**.

1'-甲基-4'-苯基-5'',6''-二氢-2*H*,8''*H*-二螺[萘烯-1,2'-吡咯烷-3',7''-中氮茛]-2,8''-二酮(**2a**): 黄色固体, 收率 63%. m.p. 227~228 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 1.52 (td, *J*=14.0, 5.0 Hz, 1H, H-6), 2.01 (s, 3H, H-1), 2.28 (dt, *J*=15.0, 2.0 Hz, 1H, H-6), 2.94 (td, *J*=15.0, 3.0 Hz, 1H, H-7), 3.42 (ddd, *J*=15.0, 5.0, 2.0 Hz, 1H, H-7), 3.59 (t, *J*=8.5 Hz, 1H, H-2), 4.04 (t, *J*=9.5 Hz, 1H, H-2), 5.11 (dd, *J*=8.0, 10.0 Hz, 1H, H-3), 5.90 (dd, *J*=4.0, 2.5 Hz, 1H), 6.09~6.10 (m, 1H), 6.91 (dd, *J*=1.0, 4.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.33~7.36 (m, 2H), 7.44~7.47 (m, 1H), 7.52 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.87 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 30.75 (C-6), 34.59 (C-1), 42.03 (C-7), 46.93 (C-3), 58.42 (C-2), 60.49 (C-4), 79.63 (C-5), 110.71, 115.20, 120.22, 124.76, 124.87, 125.06, 126.96, 127.71, 128.36, 128.81, 130.11, 130.47, 130.61, 131.36, 132.21, 135.95, 139.10, 142.12, 187.83 (C-8), 207.62 (C-9); IR (KBr) ν : 1650.9, 1702.3 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 433 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₂₉H₂₄N₂O₂: C 80.53, H 5.59, N 6.48; found C 80.40, H 5.69, N 6.76.

1'-甲基-4'-(4-氯苯基)-5'',6''-二氢-2*H*,8''*H*-二螺[萘烯-1,2'-吡咯烷-3',7''-中氮茛]-2,8''-二酮(**2b**): 黄色固体, 收率 60%. m.p. 244~245 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 1.51 (td, *J*=14.0, 5.0 Hz, 1H, H-6), 2.00 (s, 3H, H-1), 2.23 (dt, *J*=15.0, 2.0 Hz, 1H, H-6), 2.93 (td, *J*=15.0, 3.0 Hz, 1H, H-7), 3.43 (ddd, *J*=15.0, 5.0, 2.0 Hz, 1H, H-7), 3.58 (t, *J*=8.5 Hz, 1H, H-2), 3.96 (t, *J*=9.5 Hz, 1H, H-2), 5.08 (t, *J*=9.0 Hz, 1H, H-3), 5.91 (dd, *J*=4.0, 2.5 Hz, 1H), 6.10~6.11 (m, 1H), 6.92 (dd, *J*=1.0, 4.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.43~7.46 (m, 1H), 7.50~7.55 (m, 3H), 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.87 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=7.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 30.81 (C-6), 34.54 (C-1), 41.96 (C-7), 46.28 (C-3), 58.54 (C-2), 60.27 (C-4), 79.58 (C-5), 110.85, 115.35,

120.36, 124.72, 125.06, 125.17, 127.78, 128.50, 128.79, 130.12, 130.50, 131.23, 131.82, 132.34, 132.78, 135.67, 137.68, 142.14, 187.60 (C-8), 207.63 (C-9); IR (KBr) ν : 1651.4, 1699.9 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 467 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₂₉H₂₃ClN₂O₂: C 74.59, H 4.96, N 6.00; found C 74.41, H 4.77, N 6.15.

1'-甲基-4'-(2,4-二氯苯基)-5'',6''-二氢-2*H*,8''*H*-二螺[萘烯-1,2'-吡咯烷-3',7''-中氮茛]-2,8''-二酮(**2c**): 黄色固体, 收率 65%. m.p. 239~241 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 1.58 (td, *J*=14.0, 5.0 Hz, 1H, H-6), 2.00~2.03 (m, 4H, H-1+H-6), 2.78 (td, *J*=15.0, 3.0 Hz, 1H, H-7), 3.39 (ddd, *J*=15.0, 5.0, 2.0 Hz, 1H, H-7), 3.63 (t, *J*=9.0 Hz, 1H, H-2), 3.97 (t, *J*=9.5 Hz, 1H, H-2), 5.44 (t, *J*=9.0 Hz, 1H, H-3), 5.96 (dd, *J*=4.0, 2.5 Hz, 1H), 6.11~6.12 (m, 1H), 7.02 (dd, *J*=4.0, 1.5 Hz, 1H), 7.35~7.36 (m, 1H), 7.38 (dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.69~7.72 (m, 2H), 7.86 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=8.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 30.37 (C-6), 34.62 (C-1), 41.85 (C-7), 42.26 (C-3), 58.08 (C-2), 59.15 (C-4), 79.93 (C-5), 110.79, 115.51, 120.42, 124.83, 125.02, 125.27, 127.10, 127.75, 128.77, 129.03, 130.16, 130.46, 131.09, 132.30, 132.45, 133.07, 135.08, 136.00, 136.92, 142.35, 186.73 (C-8), 207.81 (C-9); IR (KBr) ν : 1654.1, 1698.6 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 501 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₂₉H₂₂Cl₂N₂O₂: C 69.47, H 4.42, N 5.59; found C 69.40, H 4.57, N 5.70.

1'-甲基-4'-(4-氟苯基)-5'',6''-二氢-2*H*,8''*H*-二螺[萘烯-1,2'-吡咯烷-3',7''-中氮茛]-2,8''-二酮(**2d**): 黄色固体, 收率 62%. m.p. 203~204 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 1.49 (td, *J*=14.0, 5.0 Hz, 1H, H-6), 2.00 (s, 3H, H-1), 2.23 (dt, *J*=15.0, 2.0 Hz, 1H, H-6), 2.93 (td, *J*=15.0, 3.0 Hz, 1H, H-7), 3.45 (ddd, *J*=15.0, 5.0, 2.0 Hz, 1H, H-7), 3.59 (t, *J*=8.5 Hz, 1H, H-2), 3.96 (t, *J*=10.0 Hz, 1H, H-2), 5.09 (dd, *J*=10.0, 8.5 Hz, 1H, H-3), 5.91 (dd, *J*=4.0, 2.5 Hz, 1H), 6.10~6.11 (m, 1H), 6.92 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.03 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.45 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.87 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 30.81 (C-6), 34.55 (C-1), 41.98 (C-7), 46.16 (C-3), 58.76 (C-2), 60.26 (C-4), 79.63 (C-5), 110.81, 115.07, 115.23, 115.29, 120.31, 124.75, 124.98, 125.14, 127.75, 128.80, 130.12, 130.56, 131.27, 131.90, 131.96, 132.31, 142.15, 187.71 (C-8), 207.68 (C-9); IR (KBr) ν : 1654.3, 1702.3 cm⁻¹; MS (ESI)

m/z : 451 $[M+H]^+$. Anal. calcd for $C_{29}H_{23}N_2FO_2$: C 77.32, H 5.15, N 6.22; found C 77.50, H 5.03, N 6.44.

1'-甲基-4'-(4-甲硫基苯基)-5'',6''-二氢-2*H*,8''*H*-二螺[茚烯-1,2'-吡咯烷-3',7''-中氮茚]-2,8''-二酮(**2e**): 黄色固体, 收率 50%. m.p. 218~219 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 1.54 (td, $J=14.0$, 5.0 Hz, 1H, H-6), 2.00 (s, 3H, H-1), 2.24 (dt, $J=15.0$, 2.0 Hz, 1H, H-6), 2.47 (s, 3H, SCH₃), 2.93 (td, $J=15.0$, 3.0 Hz, 1H, H-7), 3.43 (ddd, $J=15.0$, 5.0, 2.0 Hz, 1H, H-7), 3.56 (t, $J=8.5$ Hz, 1H, H-2), 3.99 (t, $J=10.0$ Hz, 1H, H-2), 5.06 (dd, $J=10.0$, 8.5 Hz, 1H, H-3), 5.90 (dd, $J=4.0$, 2.5 Hz, 1H), 6.10~6.11 (m, 1H), 6.91 (dd, $J=4.0$, 1.5 Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 15.89 (SCH₃), 30.76 (C-6), 34.57 (C-1), 41.99 (C-7), 46.48 (C-3), 58.44 (C-2), 60.40 (C-4), 79.61 (C-5), 110.74, 115.22, 120.26, 124.74, 124.93, 125.09, 126.59, 127.72, 128.79, 130.10, 130.56, 130.91, 131.30, 132.24, 135.96, 136.87, 142.11, 187.77 (C-8), 207.60 (C-9); IR (KBr) ν : 1651.0, 1700.3 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 479 $[M+H]^+$. Anal. calcd for $C_{30}H_{26}N_2O_2S$: C 75.29, H 5.48, N 5.85; found C 75.08, H 5.59, N 5.73.

1'-甲基-4'-(4-甲氧基苯基)-5'',6''-二氢-2*H*,8''*H*-二螺[茚烯-1,2'-吡咯烷-3',7''-中氮茚]-2,8''-二酮(**2f**): 黄色固体, 收率 53%. m.p. 226~227 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 1.54 (td, $J=14.0$, 5.0 Hz, 1H, H-6), 2.00 (s, 3H, H-1), 2.27 (dt, $J=15.0$, 2.0 Hz, 1H, H-6), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.93 (td, $J=15.0$, 3.0 Hz, 1H, H-7), 3.42 (ddd, $J=15.0$, 5.0, 2.0 Hz, 1H, H-7), 3.56 (t, $J=8.5$ Hz, 1H, H-2), 4.01 (t, $J=10.0$ Hz, 1H, H-2), 5.07 (dd, $J=10.0$, 8.5 Hz, 1H, H-3), 5.89 (dd, $J=4.0$, 2.5 Hz, 1H), 6.09~6.10 (m, 1H), 6.90 (dd, $J=4.0$, 1.5 Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.43~7.48 (m, 3H), 7.52 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 21.06 (CH₃), 30.72 (C-6), 34.58 (C-1), 42.02 (C-7), 46.57 (C-3), 58.47 (C-2), 60.41 (C-4), 79.61 (C-5), 110.66, 115.12, 120.18, 124.74, 124.82, 125.02, 127.69, 128.79, 129.05, 130.09, 130.31, 130.62, 131.35, 132.17, 135.91, 135.98, 136.52, 142.09, 187.92 (C-8), 207.61 (C-9); IR (KBr) ν : 1654.1, 1702.2 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 447 $[M+H]^+$. Anal. calcd for $C_{30}H_{26}N_2O_2$: C 80.69, H 5.87, N 6.27; found C 80.55, H 5.99, N 6.50.

1'-甲基-4'-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5'',6''-二氢-

2*H*,8''*H*-二螺[茚烯-1,2'-吡咯烷-3',7''-中氮茚]-2,8''-二酮(**2g**): 黄色固体, 收率 57%. m.p. 232~233 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 1.61 (td, $J=14.0$, 5.0 Hz, 1H, H-6), 2.01 (s, 3H, H-1), 2.31 (dt, $J=15.0$, 2.0 Hz, 1H, H-6), 2.91 (td, $J=15.0$, 3.0 Hz, 1H, H-7), 3.47 (ddd, $J=15.0$, 5.0, 2.0 Hz, 1H, H-7), 3.63 (t, $J=8.5$ Hz, 1H, H-2), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.95~3.98 (m, 7H, OCH₃+H-2), 5.01 (t, $J=9.0$ Hz, 1H, H-3), 5.93 (dd, $J=4.0$, 2.5 Hz, 1H), 6.12~6.13 (m, 1H), 6.93~6.95 (m, 3H), 7.44 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 30.32 (C-1), 34.58 (C-6), 41.96 (C-7), 47.39 (C-3), 56.22 (OCH₃), 58.99 (C-2), 60.32 (C-4), 60.83 (OCH₃), 79.72 (C-5), 107.34, 110.81, 115.28, 120.32, 124.69, 125.05, 125.13, 127.74, 128.74, 130.12, 130.62, 131.30, 132.27, 134.88, 135.71, 136.76, 142.13, 153.04, 188.07 (C-8), 207.65 (C-9); IR (KBr) ν : 1646.9, 1710.3 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 523 $[M+H]^+$. Anal. calcd for $C_{32}H_{30}N_2O_5$: C 73.55, H 5.79, N 5.36; found C 73.80, H 5.63, N 5.61.

3.2.2 1'-甲基-4'-芳基-1'-甲基-5'',6''-二氢-1*H*,8''*H*-二螺[吡啶-3,2'-吡咯烷-3',7''-中氮茚]-2,8''-二酮(**3a~3g**)的合成

在带回流冷凝管和 $CaCl_2$ 干燥管的 50 mL 圆底烧瓶中, 将 7-芳亚甲基-6,7-二氢中氮茚-8(5*H*)-酮(**1**) (1 mmol), 与靛红 0.15 g (1 mmol), 肌氨酸 0.09 g (1 mmol) 溶于 20 mL 甲醇中, 回流过夜, TLC 检测至反应结束, 展开剂为 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=5:1$, 反应混合液冷却, 过滤, 然后用乙醇重结晶得到 **3a~3g**.

1'-甲基-4'-苯基-5'',6''-二氢-1*H*,8''*H*-二螺[吡啶-3,2'-吡咯烷-3',7''-中氮茚]-2,8''-二酮(**3a**): 白色固体, 收率 76%. m.p. 259~261 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 1.56 (ddd, $J=15.9$, 12.0, 5.5 Hz, 1H, H-6), 2.12 (s, 3H, H-1), 2.42 (dt, $J=15.0$, 2.5 Hz, 1H, H-6), 3.53 (t, $J=8.5$ Hz, 1H, H-2), 3.66~3.78 (m, 2H, H-7), 3.98 (t, $J=9.5$ Hz, 1H, H-2), 5.00 (dd, $J=9.5$, 8.5 Hz, 1H, H-3), 6.01 (dd, $J=4.0$, 2.4 Hz, 1H), 6.39 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.81 (td, $J=7.5$, 1.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=4.0$, 1.5 Hz, 1H), 7.09 (td, $J=7.5$, 1.0 Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.21~7.24 (m, 1H), 7.30 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 8.62 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 30.98 (C-6), 34.61 (C-1), 41.88 (C-7), 46.78 (C-3), 57.73 (C-2), 59.18 (C-4), 76.74 (C-5), 109.30, 110.81, 115.51, 122.97, 125.18, 126.01, 126.99, 127.98, 128.31, 129.36, 130.54, 130.57, 138.96, 140.83, 177.59

(C-9), 187.55 (C-8); IR (KBr) ν : 1637.5, 1695.0 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$: C 75.54, H 5.83, N 10.57; found C 75.34, H 5.72, N 10.78.

1'-甲基-4'-(4-氯苯基)-5'',6''-二氢-1*H*,8''*H*-二螺[呋啉-3,2'-吡咯烷-3',7''-中氮茛]-2,8''-二酮(**3b**): 白色固体, 收率 80%. m.p. 253~254 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.55 (ddd, $J=15.0, 11.0, 7.0$ Hz, 1H, H-6), 2.11 (s, 3H, H-1), 2.36 (dt, $J=15.0, 2.7$ Hz, 1H, H-6), 3.53 (t, $J=8.5$ Hz, 1H, H-2), 3.70~3.74 (m, 2H, H-7), 3.89 (t, $J=10.0$ Hz, 1H, H-2), 4.96 (dd, $J=10.0, 8.5$ Hz, 1H, H-3), 6.02 (dd, $J=4.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.41 (t, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.81 (td, $J=7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J=4.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.08 (td, $J=7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.27~7.28 (m, 2H), 7.48 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.27 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 31.03 (C-6), 34.57 (C-1), 41.83 (C-7), 46.12 (C-3), 57.86 (C-2), 58.97 (C-4), 76.72 (C-5), 109.28, 110.95, 115.64, 123.06, 125.33, 125.76, 127.97, 128.45, 129.46, 130.44, 131.94, 132.80, 137.50, 140.63, 177.31 (C-9), 187.26 (C-8); IR (KBr) ν : 1645.7, 1694.4 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$: C 69.52, H 5.13, N 9.73; found C 69.67, H 5.25, N 9.55.

1'-甲基-4'-(2,4-二氯苯基)-5'',6''-二氢-1*H*,8''*H*-二螺[呋啉-3,2'-吡咯烷-3',7''-中氮茛]-2,8''-二酮(**3c**): 白色固体, 收率 71%. m.p. 258~260 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.60 (ddd, $J=15.0, 12.0, 5.5$ Hz, 1H, H-6), 2.11 (s, 3H, H-1), 2.15 (dt, $J=15.0, 2.5$ Hz, 1H, H-6), 3.55 (t, $J=8.5$ Hz, 1H, H-2), 3.59~3.72 (m, 2H, H-7), 3.92 (t, $J=10.0$ Hz, 1H, H-2), 5.35 (dd, $J=10.0, 8.5$ Hz, 1H, H-3), 6.04 (dd, $J=4.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.40 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.79 (td, $J=7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=4.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.08 (td, $J=7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H, NH), 8.05 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 30.54 (C-6), 34.65 (C-1), 41.76 (C-7), 41.97 (C-3), 57.13 (C-2), 57.97 (C-4), 76.98 (C-5), 109.27, 110.83, 115.64, 123.08, 125.04, 127.01, 128.18, 128.95, 129.52, 130.36, 133.08, 136.86, 140.67, 177.03 (C-9), 186.36 (C-8); IR (KBr) ν : 1638.2, 1721.5 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$: C 64.39, H 4.54, N 9.01; found C 64.55, H 4.59, N 8.84.

1'-甲基-4'-(4-氟苯基)-5'',6''-二氢-1*H*,8''*H*-二螺[呋啉-3,2'-吡咯烷-3',7''-中氮茛]-2,8''-二酮(**3d**): 白色固体, 收率 72%. m.p. 225~226 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500

MHz) δ : 1.54 (ddd, $J=15.0, 11.0, 7.5$ Hz, 1H, H-6), 2.11 (s, 3H, H-1), 2.37 (dt, $J=15.0, 2.5$ Hz, 1H, H-6), 3.54 (t, $J=8.5$ Hz, 1H, H-2), 3.71~3.74 (m, 2H, H-7), 3.89 (t, $J=10.0$ Hz, 1H, H-2), 4.97 (dd, $J=10.0, 8.5$ Hz, 1H, H-3), 6.02 (dd, $J=4.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.40 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.81 (td, $J=7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.5 (dd, $J=4.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.08 (td, $J=7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 8.05 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 31.02 (C-6), 34.59 (C-1), 41.85 (C-7), 45.99 (C-3), 58.07 (C-2), 58.96 (C-4), 76.71 (C-5), 109.21, 110.90, 115.02, 115.18, 115.57, 123.07, 125.24, 125.81, 128.02, 129.43, 130.48, 132.03, 132.09, 140.56, 177.21 (C-9), 187.35 (C-8); IR (KBr) ν : 1627.6, 1717.0 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2$: C 72.27, H 5.34, N 10.11; found C 72.46, H 5.41, N 10.26.

1'-甲基-4'-(4-甲硫基苯基)-5'',6''-二氢-1*H*,8''*H*-二螺[呋啉-3,2'-吡咯烷-3',7''-中氮茛]-2,8''-二酮(**3e**): 白色固体, 收率 68%. m.p. 230~232 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.58 (ddd, $J=15.0, 11.5, 6.0$ Hz, 1H, H-6), 2.12 (s, 3H, H-1), 2.38 (dt, $J=15.0, 2.5$ Hz, 1H, H-6), 2.46 (s, 3H, SCH_3), 3.52 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, H-2), 3.68~3.74 (m, 2H, H-7), 3.92 (t, $J=10.0$ Hz, 1H, H-2), 4.95 (dd, $J=8.0, 10.0$ Hz, 1H, H-3), 6.02 (dd, $J=4.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.40 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.81 (td, $J=7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=4.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.08 (td, $J=7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 8.33 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 15.85 (SCH_3), 30.99 (C-6), 34.63 (C-1), 41.86 (C-7), 46.33 (C-3), 57.76 (C-2), 59.09 (C-4), 76.75 (C-5), 109.27, 110.86, 113.63, 115.55, 123.01, 125.25, 126.47, 127.99, 129.40, 130.49, 131.03, 135.76, 136.92, 140.68, 177.36 (C-9), 187.47 (C-8); IR (KBr) ν : 1693.8, 1717.8 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C 70.40, H 5.68, N 9.47; found C 70.30, H 5.61, N 9.65.

1'-甲基-4'-(4-甲苯基)-5'',6''-二氢-1*H*,8''*H*-二螺[呋啉-3,2'-吡咯烷-3',7''-中氮茛]-2,8''-二酮(**3f**): 白色固体, 收率 79%. m.p. 275~276 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.58 (ddd, $J=14.5, 13.0, 5.5$ Hz, 1H, H-6), 2.11 (s, 3H, H-1), 2.32 (s, 3H, CH_3), 2.40 (dt, $J=15.0, 2.5$ Hz, 1H, H-6), 3.51 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, H-2), 3.67~3.74 (m, 2H, H-7), 3.94 (t, $J=9.5$ Hz, 1H, H-2), 4.96 (dd, $J=9.5, 8.0$ Hz, 1H, H-3), 6.01 (dd, $J=4.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.39 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.81 (td, $J=8.0, 1.0$

Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=4.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.08 (td, $J=7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 8.33 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 21.08 (CH_3), 30.95 (C-6), 34.62 (C-1), 41.90 (C-7), 46.43 (C-3), 57.59 (C-2), 59.12 (C-4), 76.75 (C-5), 109.12, 110.77, 115.45, 122.99, 125.12, 126.04, 128.01, 129.02, 129.32, 130.43, 130.56, 135.78, 136.58, 140.69, 177.50 (C-9), 187.64 (C-8); IR (KBr) ν : 1635.0, 1716.6 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$: C 75.89, H 6.12, N 10.21; found C 75.68, H 6.31, N 10.35.

1'-甲基-4'-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5'',6''-二氢-1H,8''H-二螺[呋喃-3,2'-吡咯烷-3',7''-中氮茛]-2,8''-二酮 (**3g**): 白色固体, 收率 70%. m.p. 242~243 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.65 (ddd, $J=15.0, 11.5, 6.5$ Hz, 1H, H-6), 2.12 (s, 3H, H-1), 2.44 (dt, $J=15.0, 2.5$ Hz, 1H, H-6), 3.57 (t, $J=8.5$ Hz, 1H, H-2), 3.70~3.74 (m, 2H, H-7), 3.83~3.92 (m, 10H, OCH_3 +H-2), 4.88 (dd, $J=9.5, 8.5$ Hz, 1H, H-3), 6.03 (dd, $J=4.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.42 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.70~6.73 (m, 1H), 6.80 (td, $J=7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.83~6.87 (m, 2H), 6.96 (dd, $J=4.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.07 (td, $J=1.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 30.56 (C-6), 34.59 (C-1), 41.82 (C-7), 47.25 (C-3), 56.12 (OCH_3), 58.35 (C-2), 59.04 (C-4), 60.82 (OCH_3), 76.70 (C-5), 109.14, 110.87, 115.51, 122.96, 125.25, 125.80, 127.94, 129.36, 130.55, 134.79, 136.64, 140.54, 152.93, 177.12 (C-9), 187.72 (C-8); IR (KBr) ν : 1651.6, 1704.7 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$: C 68.98, H 6.00, N 8.62; found C 69.15, H 6.11, N 8.39.

3.2.3 化合物 **2b** 晶体结构的测定

将化合物 **2b** 15 mg 溶于 5 mL 乙酸乙酯, 缓慢挥发 14 d 得到合适的单晶. 选取大小为 0.24 mm $\times$ 0.12 mm $\times$ 0.12 mm 的无色晶体置于 X 射线单晶衍射仪上, 于 293(2) K 下用经石墨单色化的 Mo K α 射线($\lambda=0.071073$ nm)作为入射辐射, 收集衍射数据. 用 ω -2 θ 扫描方式, 在 $2.1^{\circ}<\theta<27.9^{\circ}$ 范围内 $-25\leq h\leq 25$, $-11\leq k\leq 11$, $-17\leq l\leq 16$, 其中 5330 个为独立衍射点 [$R_{\text{int}}=$

0.069], 3974 个为可观测点 [$I>2\sigma(I)$], 全部强度数据均经 Lp 因子校正, 并做经验吸收校正. 晶体结构用直接法解出, 全部非氢原子的坐标及各向异性参数经最小二乘修正, 用 SHELXL-97 程序对 F_2 进行精修获得非氢原子坐标及各向异性参数, 氢原子由差值 Fourier 合成和理论计算得到, 它们的坐标和各向同性温度因子参与结构计算, 但不参与修正. 最后得到 $R_1=0.036$, $wR_2=0.065$.

References

- [1] Sridhar, G.; Gunasundari, T.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 319.
- [2] Periyasami, G.; Raghunathan, R.; Surendiran, G.; Mathivanan, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 959.
- [3] Babu, A. R. S.; Raghunathan, R.; Gayatri, G.; Sastry, G. N. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 1467.
- [4] Sridhar, G.; Raghunathan, R. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 21.
- [5] Jayashankaran, J.; Manian, R. D. R. S.; Venkatesan, R.; Raghunathan, R. *Tetrahedron* **2005**, 61, 5595.
- [6] Kumar, R. S.; Rajesh, S. M.; Perumal, S.; Banerjee, D.; Yogeeswari, P.; Sriram, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 411.
- [7] Karthikeyan, S. V.; Bala, B. D.; Raja, V. P. A.; Perumal, S.; Yogeeswari, P.; Sriram, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 350.
- [8] Kumar, R. R.; Loganayagi, B.; Perumal, S. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 3197.
- [9] Kumar, R. R.; Perumal, S.; Senthilkumar, P.; Yogeeswari, P.; Sriram, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3821.
- [10] Kumar, R. R.; Perumal, S.; Senthilkumar, P.; Yogeeswari, P.; Sriram, D. *Tetrahedron* **2008**, 64, 2962.
- [11] Kumar, R. R.; Perumal, S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 12220.
- [12] Kumar, R. R.; Perumal, S.; Senthilkumar, P.; Yogeeswari, P.; Sriram, D. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 5731.
- [13] Cravotto, G.; Giovenzana, G. B.; Pilati, T.; Sisti, M.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8447.
- [14] Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 603.
- [15] Linde, H. H. A. *Helv. Chim. Acta* **1965**, 48, 1822.
- [16] Schroder, F.; Franke, S.; Francke, W.; Baumann, H.; Kaib, M.; M. Pasteels, J.; Daloze, D. *Tetrahedron* **1996**, 52, 13539.
- [17] Baudoin, O.; Cesario, M.; Guénard D.; Guéritte, F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1199.
- [18] Jirkovsky, I.; Santroch, G.; Baudy, R.; Oshiro, G. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 388.
- [19] Braunholtz, J. T.; Mallion, K. B.; Mann, F. G. *J. Chem. Soc.* **1962**, 4346.
- [20] CCDC 832387 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

(Qin, X.)