

4,8,9,10-四官能化的 2-氮杂金刚烷及其 2-氮杂原金刚烷骨架异构体的合成

蔡荣斌[†] 李 冰[†] 周 琪 朱隆懿* 罗 军*

(南京理工大学化学与化工学院 南京 210094)

摘要 小分子法多步合成结构刚性的、多官能化的氮杂金刚烷骨架一直是金刚烷化学领域的一大挑战. 本工作以双环[3.3.1]壬烷-2,6-二酮为原料, 经缩酮化、溴代、消除、Prilezhaev 氧化得到双环氧化物中间体, 并在 120 °C 下氨解关环合成 9,10-二羟基-2-氮杂金刚烷-4,8-二酮双(乙二醇缩酮), 后经 *N,O*-硝化合成了 9,10-二硝酰氧基-2-硝基-2-氮杂金刚烷-4,8-二酮双(乙二醇缩酮), 六步反应总收率 10%; 而该双环氧化物中间体在 135 °C 下氨解得到 2-氮杂原金刚烷(2-氮杂三环[4.3.1.0^{3,8}]-癸烷)的骨架异构体 4,10-二羟基-2-氮杂原金刚烷-5,9-二酮双(乙二醇缩酮), 后经 *N*-乙酰化、硝化-去缩酮化得到相应的 *O*-硝化及 *N,O*-硝化衍生物. 为后续多官能化的 2-氮杂金刚烷及其骨架异构体 2-氮杂原金刚烷的衍生提供了可靠的方法, 可用作高能量密度笼型化合物的结构框架.

关键词 氮杂金刚烷; 氮杂原金刚烷; 官能化; 氨解; 环化; 硝胺; 合成设计

Synthesis of 4,8,9,10-Tetrafunctionalized 2-Azaadamantanes and Their 2-Azaprotadamantane Skeleton Isomers

Cai, Rongbin[†] Li, Bing[†] Zhou, Qi Zhu, Longyi* Luo, Jun*

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094)

Abstract The multi-step synthesis of rigid and multifunctionalized azaadamantane skeletons from small molecules has always been a challenge in the field of adamantane chemistry. In this work, the bisepoxidized intermediate was obtained via ketalization, bromination, elimination, and Prilezhaev oxidation using bicyclo[3.3.1]nonane-2,6-dione as the raw material, which was then ammonolyzed and cyclized to generate 9,10-dihydroxy-2-azaadamantane-4,8-dione bis(ethylene ketal) with ammonia at 120 °C. After that, 9,10-dinitroxyloxy-2-nitro-2-azaadamantane-4,8-dione bis(ethylene ketal) was synthesized by *N,O*-nitration with the overall yield of 10% over six steps. Furthermore, when the bisepoxidized intermediate was ammonolyzed at 135 °C, a skeleton isomer 4,10-dihydroxy-2-azaprotadamantane-5,9-dione bis(ethylene ketal) was formed, which was then transformed to the corresponding *O*-nitrated and *N,O*-dinitrated derivatives through *N*-acetylation, deketalization and nitration, respectively. These provide a reliable method for the subsequent derivation of multifunctional 2-azaadamantane and its skeleton isomer 2-azaprotadamantane, which might be used as basic scaffolds for high energy density cage-like compounds.

Keywords azaadamantane; azaprotadamantane; functionalization; ammonolysis; cyclization, nitramine; synthesis design

氮杂金刚烷是一类刚性的、具有多个衍生位点的笼型有机骨架, 是很多天然产物(例如 Daphodhamine B^[1-2] 及 Terengganensine A^[3])、药物(可以用于止吐^[4]、镇痛^[5-6]、抗病毒^[7]、抗菌^[8-10]及抗肿瘤^[11-12])、含能材料^[13-14]、有机催化剂^[15-22]及有机配体^[23-25]等物质的核心单元, 一直是有机化学家的研究热点. 氮杂金刚烷衍生物的合成也

取得了相当大的进展. 例如具有一个或多个取代基的氮杂金刚烷, 包括 4-取代^[26-27]、2,4-^[28]、2,6-^[4]、3,5-二取代^[29], 多取代 1-氮杂金刚烷^[30-33]包括 2-和 4-单取代^[34-35]、2,6-二取代^[39], 多取代 2-氮杂金刚烷^[14,37-38]; 二氮杂金刚烷如 2,6-二取代^[39]及多取代 2,6-二氮杂金刚烷^[37,40]、4-取代及多取代 1,3-二氮杂金刚烷^[41-44]的合成

* Corresponding authors. E-mail: lyzhu@njust.edu.cn; luojun@njust.edu.cn

Received October 24, 2022; revised November 28, 2022; published online December 21, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22075144) and the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK20200459).

国家自然科学基金(No. 22075144)和江苏省自然科学基金(BK20200459)资助项目.

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

也已被报道. 此外, 2,4,10-多取代-2,4,10-三氮杂金刚烷^[45-47]、7-取代和 1,3,5-三取代-2,4,9-三氮杂金刚烷骨架^[48-50]的构建方法也已开发出来. 四氮杂金刚烷骨架包括 1,3,5,7-四氮杂金刚烷(乌洛托品)^[51]、1,4,6,10-四氮杂金刚烷及其多取代羟胺衍生物^[52-53]以及本课题组^[54]最近报道的桥位全官能化的 2,4,6,8-四氮杂金刚烷衍生物的构建均已被攻克. 含有氮杂金刚烷骨架的典型化合物如图 1 所示. 虽然氮杂金刚烷骨架的可衍生性强, 但其刚性结构带来的强稳定性导致金刚烷骨架上直接多官能化的反应条件苛刻^[55], 而由于空间位阻以小分子环合法多步合成多官能化的氮杂金刚烷一直是金刚烷化学领域面临的挑战.

2017 年, 本课题组^[14]在合成含能材料 2,4,4,8,8-五硝基-2-氮杂金刚烷(PNAA)的工作中以双环[3.3.1]壬-2,6-二烯(**1**)为原料, 经 Prilezhaev 氧化(得双环氧化物**2**)、氨解环合两步反应合成了关键中间体 2-氮杂金刚烷-4,8-二醇(**3**) (图2). 在此构环策略的基础上, 如果能够将更多易转化的官能团如羟基或氧亚基引入 2-氮杂金刚烷骨架, 即可得到易衍生的更具分子多样性的 2-氮杂金刚烷结构. 实际上, 已合成的氮杂金刚烷类含能材料的硝基或者硝酰氧基数目至多为 6 个^[40], 而 2-氮杂金刚烷的多官能化为其骨架上引入更多硝基等致爆基团提供了一种解决思路. 在本工作中, 我们设计了 4,8,9,10-位含有羟基、氧亚基及其缩酮官能团的 2-氮杂金刚烷前体结

构(**10~12**), 拟采用与化合物**3**相似的环氧化-氨解环合策略来构建, 也就是用 4,8-双官能化双环[3.3.1]壬-2,6-二烯(**4~6**)为原料, 采用 Prilezhaev 氧化进行两个烯键的双环氧化合成中间体**7~9**, 然后再进行氨解环合构建 4,8,9,10-四官能化 2-氮杂金刚烷骨架. 而 4,8-双官能化双环[3.3.1]壬-2,6-二烯(**4~6**)均可由文献报道的双环[3.3.1]壬-2,6-二酮^[56](**13**)通过亚磺化-消除以及还原或溴代-消除来合成^[57-59].

1 结果与讨论

1.1 9,10-二羟基-2-氮杂金刚烷-4,8-二酮的合成探索

首先尝试了 9,10-二羟基-2-氮杂金刚烷-4,8-二酮(**10**)合成的探索(Scheme 1). 以丙二酸二乙酯及多聚甲醛合成的双环[3.3.1]壬烷-2,6-二酮(**13**)^[56]为起始原料, 首先在 3,7-位上进行亚磺酰化, 然后在碱性条件下消除生成双环壬二烯酮**4**, 两步收率 81%. 其后, 采用多种方法, 包括双氧水-碱、叔丁基过氧化氢-碱、过硼酸钠、原位生成的 3-甲基-3-(三氟甲基)二环氧乙烷(TFDO)等, 反应体系均未能实现二烯酮**4**中烯键的双环氧化以得到双环氧化物**7**. 二烯酮**4**通过 Luche 还原, 以 88%的产率得到二烯丙醇**5**. 遗憾的是, 采用多种环氧化方法(包括 Prilezhaev 氧化、Sharpless 环氧化、3,3-二甲基二环氧乙烷环氧化)依然无法生成双环氧化物**8**, 因此此设计路线未能构建出四取代 2-氮杂金刚烷骨架.

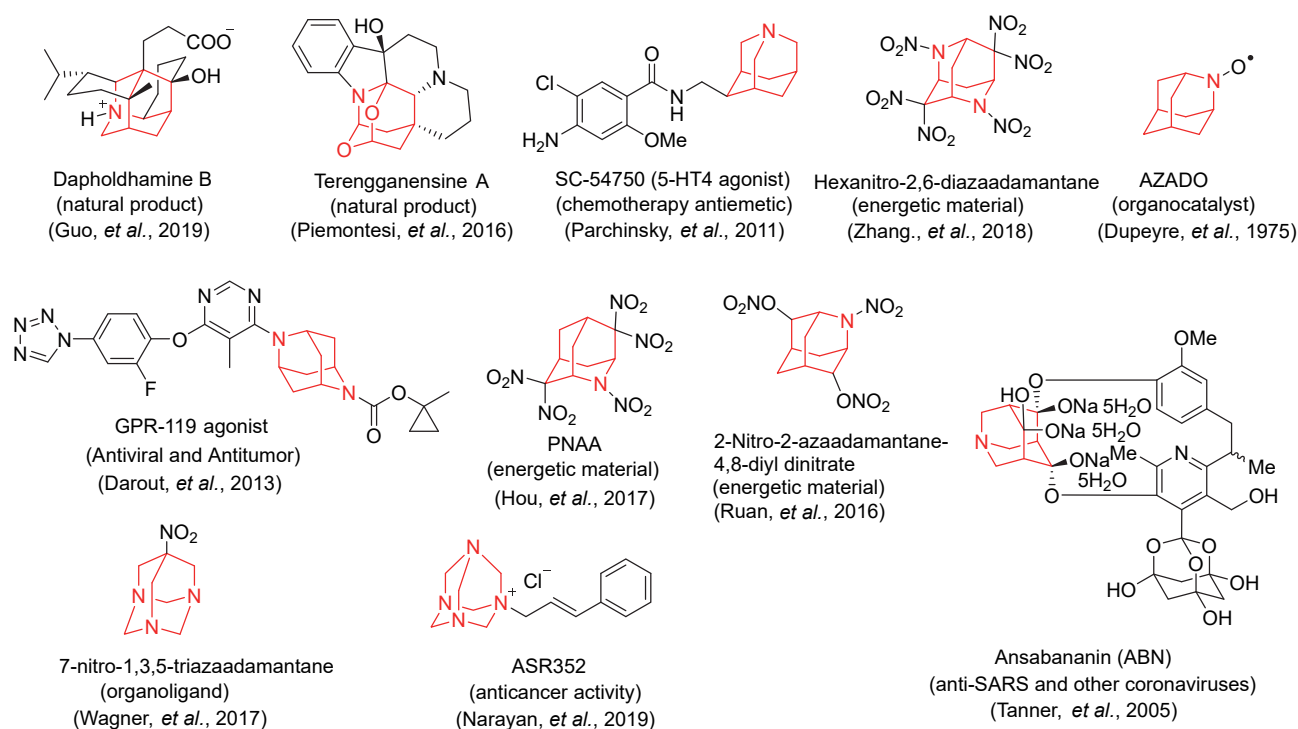


图 1 含有氮杂金刚烷骨架的代表化合物
Figure 1 Representative compounds bearing azaadamantane skeleton

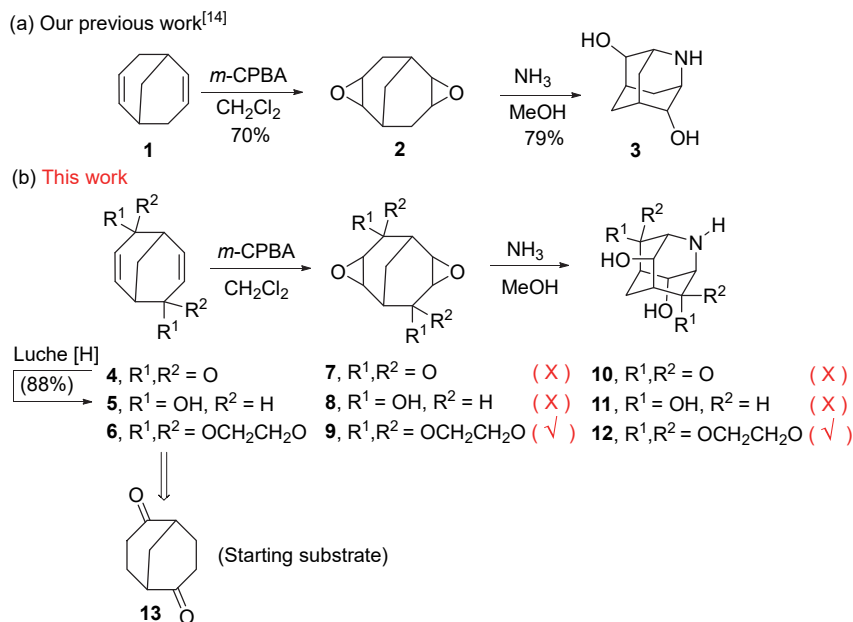
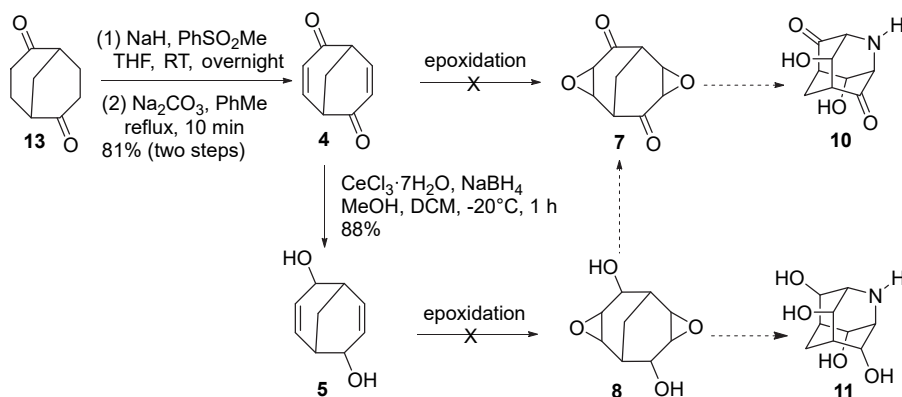


图2 4,8,9,10-四官能化 2-氮杂金刚烷的合成策略

Figure 2 Synthetic strategy of 4,8,9,10-tetrafunctional-2-azaadamantane



图式1 双环[3.3.1]壬-3,7-二烯-2,6-二醇/二酮的环氧化反应探索

Scheme 1 Attempts at the epoxidation of bicyclo[3.3.1]nona-3,7-diene-2,6-diol/dione

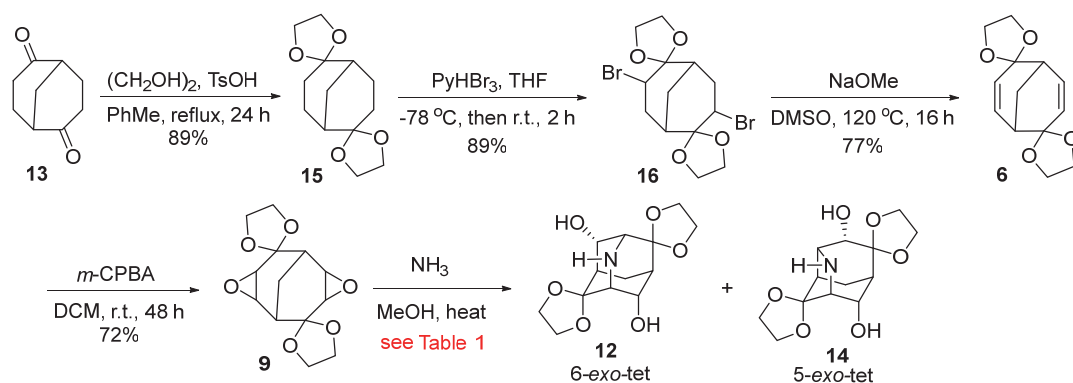
1.2 9,10-二羟基-2-氮杂金刚烷-4,8-二酮双(乙二醇缩酮)及其骨架异构体 2-氮杂原金刚烷骨架的构建

由以上可知, 双环壬二烯酮骨架中两个烯键的环氧化是本合成路线中特别关键的反应, 可能是由于特殊的双环骨架影响到了烯键的环氧化, 导致对 α,β -不饱和酮和烯丙醇结构常用的环氧化方法均未取得成功. 接下来尝试将羰基进行缩酮保护后再进行环氧化和氨解, 最终成功构建了 9,10-二羟基-2-氮杂金刚烷-4,8-二酮双(乙二醇缩酮)骨架(12), 同时还获得了其骨架异构体 2-氮杂原金刚烷(2-氮杂三环[4.3.1.0^{3,8}]-癸烷)衍生物 14 (Scheme 2).

首先对双环[3.3.1]壬烷-2,6-二酮(13)用乙二醇在对甲苯磺酸催化下进行缩酮化反应, 可以得到高产率的二缩酮 15, 然后对缩酮的 3,7-位进行溴代可以得到 89%产

率的二溴化物 16, 再在甲醇钠-二甲基亚砷(DMSO)体系中进行加热消除反应, 以 77%的产率得到双环二烯酮的缩酮衍生物 6. 幸运的是, 采用间氯过氧苯甲酸为氧化剂成功地将化合物 6 进行双环氧化得到化合物 9. 相关文献表明^[14,40], 氨的饱和甲醇溶液是理想的氨解环合试剂. 以双环氧化物 9 为底物, 在不同温度条件下环合得到两种迥然不同的骨架异构体: 2-氮杂金刚烷产物 12 (以 6-*exo-tet* 方式构环)和 2-氮杂原金刚烷产物 14 (以 5-*exo-tet* 方式构环). 考察了不同反应温度、反应时间对氨解环合反应的影响(表 1).

将装有双环氧化物 9 及氨的饱和甲醇溶液的厚壁耐压管加热至 100 °C 反应 24 h, 回收大部分原料 9 (86%), 且以小于 5% 收率得到 9,10-二羟基-2-氮杂金刚烷-4,8-二酮双(乙二醇缩酮)(12, Entry 1), 可知双环氧化物 9 由



图式 2 9,10-二羟基-2-氮杂金刚烷-4,8-二酮双(乙二醇缩酮)及其骨架异构体的构建

Scheme 2 Construction of 9,10-dihydroxy-2-azaadamantane-4,8-dione bis(ethylene ketal) and its skeleton isomer

表 1 氨解环合反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of ring closing reaction conditions for ammonolysis

Entry	Temp./°C	Time/h	Recovery ^b /%	Yield ^b /%
1	100	24	86	<5/0
2	105	24	81	8/0
3	110	24	73	12/0
4	115	24	64	21/0
5	120	24	53	30/0
6	125	24	50	26/7
7	130	24	46	19/18
8	135	24	40	14/26
9	140	24	39	12/24
10	120	36	36	37/0
11	120	48	30	42/0
12	120	60	25	40/0
13	135	36	36	18/33
14	135	48	27	17/39
15	135	60	18	11/36
16 ^c	120	48	34	38/0
17 ^c	135	48	28	13/36
18 ^d	135	48	—	96/0

^a Reaction condition: bisepoxide **9** (194 mg, 0.72 mmol), saturated methanol solution of ammonia (5 mL). ^b Isolated yield. ^c Recovered **9** as the substrate.

^d Compound **12** as the substrate.

于具有较大的空间位阻而表现出较低的环合反应活性。提高反应温度(100~120 °C), 原料 **9** 的回收率明显下降而目标产物 **12** 的收率明显提高(Entries 1~5), 当反应温度为 120 °C, 产物 **12** 的收率达到较高水平(Entry 5); 继续提高反应温度(120~140 °C), 除了目标产物 **12** 外, 还有其骨架异构体 4,10-二羟基-2-氮杂原金刚烷-5,9-二酮双(乙二醇缩酮)(**14**)被分离出来(Entries 6~9)。当反应温度升至 135 °C 时, 以约 1:2 的比例得到环合产物

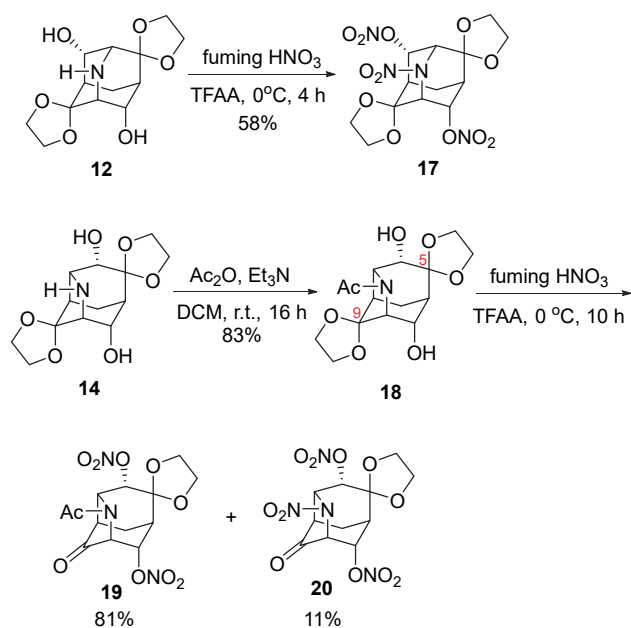
12 及 **14**, 两者收率 40%, 相应的原料回收率仍有 40% (Entry 8)。延长反应时间转化率会有所升高(Entries 10~12, 12~15), 当在 120 °C 下反应 48 h 时, 2-氮杂金刚烷产物 **12** 的收率达到最高[收率 42%, 60% brsm (based on recovered starting material)]且未分离得到产物 **14** (Entry 11); 当在 135 °C 下反应 48 h 时, 2-氮杂原金刚烷产物 **14** 的收率达到最高(收率 39%, 53% brsm), 同时也分离出 17% 收率的 2-氮杂金刚烷产物 **12** (Entry 14)。回收的双环氧化物 **9** 仍能以相似的收率得到产物 **12** 及 **14**, 这进一步证明其极强的稳定性(Entries 16, 17)。此外, 其他条件不变, 将产物 **12** 替换双环氧化物 **9**, 在 135 °C 条件下反应 48 h, 仍能以 96% 收率回收产物 **12**, 而未分离出异构体产物 **14**, 表明在高温(135 °C)条件下, 产物 **12** 与 **14** 无法相互转化。

1.3 9,10-二羟基-2-氮杂金刚烷-4,8-二酮双(乙二醇缩酮)及其骨架异构体 2-氮杂原金刚烷骨架的硝化反应

首先对 9,10-二羟基-2-氮杂金刚烷-4,8-二酮双(乙二醇缩酮)(**12**)进行硝化, 在发烟硝酸-三氟乙酸酐体系中可以对氮原子和羟基同时进行硝化, 以 58% 的产率得到了含有硝酰氧基和硝基的氮杂金刚烷产物 **17**, 并通过 X 射线衍射进一步表征其结构。2-氮杂原金刚烷骨架产物 **14** 可以先经过 *N*-乙酰化得酰胺 **18**, 然后用发烟硝酸-三氟乙酸酐处理。有趣的是, 与其金刚烷骨架异构体不同, 原金刚烷衍生物 **18** 在相同的硝化条件下会造成 9-C 位缩酮的去缩酮化反应, 保留 5-C 位缩酮结构, 分别得到 *O*-硝化产物 **19** 及 *N,O*-硝化产物 **20**, 其中延长反应时间得到的主要产物是 *O*-硝化产物, 主要因为乙酰基取代的酰胺在该反应体系中发生 *N*-硝化反应的活性低, 而 9-C 位发生去缩酮化可能与螺环的环张力有关(Scheme 3)。

1.4 硝化产物的晶体结构分析

取适量的 2-氮杂金刚烷产物 **17** 溶于氯仿中, 静置,



图式 3 9,10-二羟基-2-氮杂金刚烷-4,8-二酮双(乙二醇缩酮)及其骨架异构体的硝化反应

Scheme 3 Nitration of 9,10-dihydroxy-2-azaadamantane-4,8-dione bis(ethylene ketal) and its isomer

缓慢挥发溶剂进行单晶培养, 2 d 后得到可用于晶体结构测定的无色单晶. 9,10-二硝酰氧基-2-硝基-2-氮杂金刚烷-4,8-二酮双(乙二醇缩酮)(**17**, CCDC: 2175831)的晶体结构见图 3, 其晶体分子式为 $C_{13}H_{16}N_4O_{12}$, 分子量为 420.30. 晶体分析结果表明, 该晶体为四方晶系, 属 $I-42d$ 空间群, 晶体学参数为 $a=1.06899(12)$ nm, $b=1.06899(12)$ nm, $c=2.9774(7)$ nm, $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$; $V=3.4023(11)$ nm³; $Z=8$; $D_c=1.641$ g·cm⁻³; $\mu=0.148$ mm⁻¹; $F(000)=1744$.

取适量的 2-氮杂原金刚烷产物 **19** 溶于丙酮/正己烷中, 静置, 缓慢挥发溶剂进行单晶培养, 3 d 后得到可用于晶体结构测定的无色单晶. 其结构中的羰基与溶剂中的水分子发生了水合作用, 生成了 (4*S*,10*S*)-2-乙酰基-9,9-二羟基-4,10-二硝酰氧基-2-氮杂原金刚烷-5-酮缩乙二醇(**19**·H₂O, CCDC: 2207661), 其晶体结构如图 3 所示. 化合物 **19**·H₂O 的晶体分子式为 $C_{13}H_{17}N_3O_{11}$, 分子量为 391.30. 该晶体为正交晶系, 属 $Pca2_1$ 空间群, 晶体学参数为 $a=1.4031(5)$ nm, $b=1.2637(5)$ nm, $c=1.9259(7)$ nm, $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$; $V=3.415(2)$ nm³; $Z=8$; $D_c=1.522$ g·cm⁻³; $\mu=0.135$ mm⁻¹; $F(000)=1632$.

2 结论

设计了 2-氮杂金刚烷骨架的多官能化, 分别以两条路线探索了 9,10-二羟基-2-氮杂金刚烷-4,8-二酮衍生物的合成. 其一, 以双环[3.3.1]壬烷-2,6-二酮为原料, 以

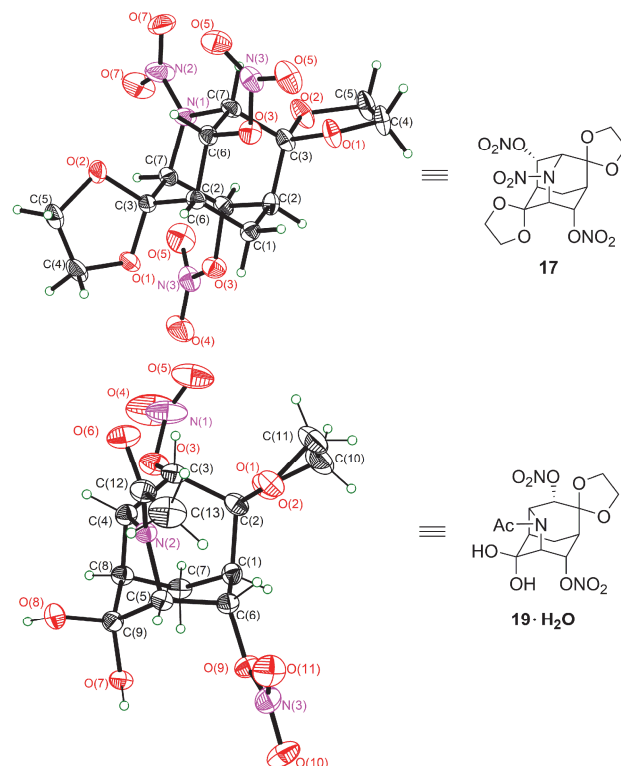


图 3 化合物 **17** 和 **19**·H₂O 的晶体结构

Figure 3 Crystal structures of compounds **17** and **19**·H₂O

亚砷化-消除得到二烯酮, 以及经 Luche 还原得到二烯丙醇, 两者环氧化失败; 其二, 双环[3.3.1]壬烷-2,6-二酮依次经缩酮化、溴代、消除得到双环二烯酮的缩酮衍生物, 再经过 Prilezhaev 氧化、在 120 °C 下氨解环合得到 4,8,9,10-四官能化的 9,10-二羟基-2-氮杂金刚烷-4,8-二酮双(乙二醇缩酮), 然后进行 *N,O*-硝化反应, 成功合成了 9,10-二硝酰氧基-2-硝基-2-氮杂金刚烷-4,8-二酮双(乙二醇缩酮), 六步反应总收率 10%. 而在 135 °C 下的氨解环合则主要得到相应的骨架异构体 4,10-二羟基-2-氮杂原金刚烷-5,9-二酮双(乙二醇缩酮), *N*-乙酰化后经发烟硝酸-三氟乙酸酐处理发生 *O*-硝化、*N,O*-硝化和 9-位去缩酮化反应.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Nicolet 傅里叶变换红外光谱仪(美国, Thermofisher 公司); Bruker Avance II DRX 500MHz 核磁共振仪(瑞士, Bruker 公司); Finnigan TSQ Quantumultra AM 型质谱仪(美国, Thermal 公司); WRS-1B 数字熔点仪(中国, 上海精科); Bruker D8 CMOS 四圆 X 射线衍射仪(瑞士, Bruker 公司); 所用试剂及溶剂均为分析纯. 未特别说明, 相关反应均在氮气氛围中进行.

3.2 双环[3.3.1]壬烷-3,7-二烯-2,6-二酮(**4**)的合成

参考文献[57]的方法进行. 将二酮 **13** (1.52 g, 0.01 mol)、苯亚磺酸甲酯(3.44 g, 0.022 mol)、氢化钠(1.46 g, 0.06 mol)、四氢呋喃(20 mL)依次加入到 50 mL 茄形瓶中, 室温下搅拌过夜. 用磷酸($w=4\%$)淬灭, 并调节 pH 为 3~4, 得黄绿色悬浮液. 加水 15 mL, 依次使用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压蒸馏得黄色油状物 5.5 g. 随后加入甲苯(25 mL)和碳酸钠(5.3 g, 0.05 mol), 回流反应 10 min. 冷却至室温并过滤, 用甲苯(20 mL)洗涤滤饼, 减压蒸馏, 硅胶柱层析, 石油醚/乙酸乙酯($V:V=6:1$)洗脱得双环[3.3.1]壬烷-3,7-二烯-2,6-二酮(**4**) 1.21 g, 收率 81%. 淡黄色固体, m.p. 102~104 °C (Lit.^[57] 105 °C); ^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ : 6.99 (dd, $J=10.0$, 6.8 Hz, 2H), 5.87 (d, $J=10.0$ Hz, 2H), 3.33 (dt, $J=6.8$, 2.9 Hz, 2H), 2.76 (t, $J=2.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform- d) δ : 193.67, 146.55, 126.25, 45.87, 34.55.

3.3 双环[3.3.1]壬烷-3,7-二烯-2,6-二醇(**5**)的合成

参考文献[58]的方法进行. 将七水合三氯化铷(301 mg, 0.81 mmol)溶于无水甲醇(5 mL)中, 依次加入二烯酮 **4** (120 mg, 0.81 mmol)、二氯甲烷(5 mL), -20 °C 下搅拌反应. 20 min 后加入硼氢化钠(46 mg), 继续搅拌反应 1 h, 缓慢升温至 25 °C. 反应结束后, 倒入冰水(20 mL)中淬灭, 分液, 收集有机相. 使用乙酸乙酯(15 mL $\times$ 5)萃取水相, 饱和食盐水(15 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏得到粗产品. 硅胶柱层析, 石油醚/乙酸乙酯($V:V=1:2$)洗脱得双环[3.3.1]壬烷-3,7-二烯-2,6-二醇(**5**) 90 mg, 收率 88%. 白色固体, m.p. 129~133 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 5.65 (ddd, $J=10.2$, 5.3, 2.1 Hz, 2H), 5.50 (dd, $J=9.9$, 1.6 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.35~4.24 (m, 2H), 2.38~2.28 (m, 2H), 1.65 (t, $J=3.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 131.83, 128.04, 70.87, 34.63, 28.90.

3.4 双环[3.3.1]壬烷-2,6-二酮双(乙二醇缩酮)(**15**)的合成

参考文献[59]的方法进行. 将二酮 **13** (19.2 g, 126.0 mmol)、乙二醇(17 mL, 332 mmol)、对甲苯磺酸一水合物(0.3 g)溶于甲苯(150 mL)中, 搅拌并加热至回流(油浴 122 °C), 同时用分水器除去生成的水, 反应 24 h 后, 用乙醚稀释反应液, 饱和碳酸氢钠溶液、饱和食盐水洗涤有机相, 干燥后减压蒸馏得双环[3.3.1]壬烷-2,6-二酮双(乙二醇缩酮)(**15**) 22.82 g, 收率 89%. 白色固体, m.p. 66~68 °C (Lit.^[59] 68~73 °C); ^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ : 4.02~3.84 (m, 8H), 1.96~1.86 (m, 6H),

1.77 (dt, $J=6.0$, 3.2 Hz, 2H), 1.74~1.62 (m, 4H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform- d) δ : 110.77, 64.48, 64.33, 36.10, 31.62, 29.56, 23.80.

3.5 3,7-二溴双环[3.3.1]壬烷-2,6-二酮双(乙二醇缩酮)(**16**)的合成

参考文献[59]的方法进行. 向二缩酮 **15** (22.6 g, 94 mmol)的四氢呋喃(200 mL)溶液中加入三溴化吡啶鎓盐(65.8 g, 206 mmol), 于 -78 °C 下继续搅拌 1 h, 然后缓慢升温至室温搅拌 2 h, 倒入冰水(600 mL)中并剧烈搅拌 30 min 得白色沉淀. 过滤, 用冷水洗涤得粗品, 以甲醇重结晶得 3,7-二溴双环[3.3.1]壬烷-2,6-二酮双(乙二醇缩酮)(**16**) 33.2 g, 收率 89%. 白色固体, m.p. 200~201 °C (Lit.^[59] 202 °C); ^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ : 4.44 (dd, $J=13.2$, 6.7 Hz, 2H), 4.26~4.18 (m, 4H), 4.01~3.92 (m, 4H), 2.52 (dd, $J=13.9$, 6.6 Hz, 2H), 2.13 (td, $J=13.7$, 5.3 Hz, 2H), 2.07~1.99 (m, 4H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform- d) δ : 108.79, 66.66, 65.94, 54.44, 41.60, 35.65, 28.04.

3.6 双环[3.3.1]壬烷-3,7-二烯-2,6-二酮双(乙二醇缩酮)(**6**)的合成

参考文献[59]的方法进行. 将二溴化物 **16** (19.6 g, 49.2 mmol)、甲醇钠(16.0 g, 296 mmol)和二甲基亚砜(100 mL)依次加入到 250 mL 烧瓶中, 加热至 120 °C 并搅拌反应 16 h. 反应结束后冷却至室温, 将反应液倒入冰水(150 mL)中, 经乙醚(80 mL $\times$ 3)萃取, 饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏, 剩余物硅胶柱层析, 石油醚/乙酸乙酯($V:V=15:1$)洗脱, 得到双环[3.3.1]壬烷-3,7-二烯-2,6-二酮双(乙二醇缩酮)(**6**) 8.91 g, 收率 77%. 白色固体, m.p. 74~75 °C (Lit.^[59] 76~78 °C); ^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ : 6.02 (dd, $J=10.1$, 5.7 Hz, 2H), 5.50 (d, $J=10.1$ Hz, 2H), 4.12~3.95 (m, 6H), 3.96~3.86 (m, 2H), 2.49~2.38 (m, 2H), 2.22 (t, $J=3.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform- d) δ : 132.76, 126.98, 107.48, 65.16, 64.53, 38.15, 28.61.

3.7 3',8'-二氧杂双环螺[[1,3]二氧戊环-2,5'-三环[4.4.1.0^{2,4}.0^{7,9}]十一烷-10',2'-[1,3]二氧戊环](**9**)的合成

将二烯 **6** (250 mg, 1.1 mmol, 1 equiv.)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 分批加入质量分数为 85%的间氯过氧苯甲酸(950 mg, 5.5 mmol), 25 °C 下搅拌反应 48 h, 然后加入质量分数为 10%的亚硫酸氢钠溶液(10 mL)淬灭反应, 分液, 收集有机相, 加入饱和碳酸氢钠溶液(10 mL)洗涤, 二氯甲烷(15 mL $\times$ 3)萃取水相. 合并有机相并用饱和食盐水(15 mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压

蒸馏, 剩余物硅胶柱层析, 石油醚/乙酸乙酯($V:V=5:1$)洗脱, 得到 3',8'-二氧杂双环螺[[1,3]二氧戊环-2,5'-三环[4.4.1.0^{2,4}.0^{7,9}]-十一烷-10',2"-[1,3]二氧戊环](**9**) 222 mg, 收率 72%. 白色固体, m.p. 176~177 °C; ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 4.19~4.07 (m, 6H), 4.01~3.94 (m, 2H), 3.43 (dd, $J=3.7, 2.1$ Hz, 2H), 3.01 (dd, $J=3.7, 1.5$ Hz, 2H), 2.26~2.17 (m, 2H), 1.59 (t, $J=3.1$ Hz, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 104.15, 65.66, 64.56, 54.60, 52.23, 36.09, 13.20; IR (thin film) ν : 2981, 2898, 1424, 1312, 1256, 1218, 1102, 1056, 973 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₆NaO₆ [$M+Na$]⁺ 291.0839, found 291.0846.

3.8 9,10-二羟基-2-氮杂金刚烷-4,8-二酮双(乙二醇缩酮)(**12**)的合成

在 35 mL 厚壁耐压瓶中依次加入双环氧化物 **9** (194 mg, 0.72 mmol)、甲醇(5 mL)和 5 mL 的饱和氨气甲醇溶液(现配: 在 0 °C 下向搅拌的无水甲醇中缓慢通入干燥的氨气 1 h), 密封后升温至 120 °C, 搅拌反应 48 h. 反应结束后, 冷却至室温, 减压蒸馏得粗品. 中性氧化铝柱层析, 石油醚/乙酸乙酯($V:V=1:1$)洗脱, 回收 91 mg 的原料 **9**, 回收率 47%. 继续用乙酸乙酯/甲醇($V:V=9:1$)继续洗脱, 得 9,10-二羟基-2-氮杂金刚烷-4,8-二酮双(乙二醇缩酮)(**12**) 87 mg, 收率 42%. 白色固体, m.p. 191~193 °C; ¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ : 4.15 (t, $J=3.5$ Hz, 2H), 4.06~3.95 (m, 8H), 2.72 (dt, $J=3.5, 1.5$ Hz, 2H), 2.08 (t, $J=3.0$ Hz, 2H), 1.91~1.86 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, Methanol-*d*₄) δ : 109.71, 72.68, 66.06, 65.12, 53.98, 43.38, 20.72; IR (thin film) ν : 3499, 3408, 2962, 2887, 1451, 1420, 1269, 1193, 1123, 1091 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₂₀NO₆ [$M+H$]⁺ 286.1285, found 286.1282.

3.9 4,10-二羟基-2-氮杂原金刚烷-5,9-二酮双(乙二醇缩酮)(**14**)的合成

按化合物 **12** 的合成方法, 在 35 mL 厚壁耐压瓶中依次加入双环氧化物 **9** (194 mg, 0.72 mmol)、甲醇(5 mL)和 5 mL 的饱和氨气甲醇溶液, 密封后升温至 135 °C 反应 48 h. 反应结束后, 减压蒸馏除去溶剂得白色固体, 用中性氧化铝柱层析, 石油醚/乙酸乙酯($V:V=5:1$)洗脱, 回收 39 mg 的原料 **9**, 回收率 20%. 用乙酸乙酯/甲醇($V:V=9:1$)继续洗脱, 得白色固体 9,10-二羟基-2-氮杂金刚烷-4,8-二酮双(乙二醇缩酮)(**12**) 56 mg, 收率 17%. 再用乙酸乙酯/甲醇($V:V=7:1$)继续洗脱, 得白色固体 4,10-二羟基-2-氮杂原金刚烷-5,9-二酮双(乙二醇缩酮)(**14**) 80 mg, 收率 39%. m.p. 185~187 °C; ¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ : 4.14~4.10 (m, 1H),

4.10~3.90 (m, 8H), 3.83 (td, $J=7.6, 6.3$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 2.86 (dd, $J=4.2, 1.5$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J=13.7, 4.4$ Hz, 1H), 2.09~2.04 (m, 1H), 2.01 (ddt, $J=13.7, 5.7, 1.9$ Hz, 1H), 1.85 (dd, $J=4.1, 1.9$ Hz, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, Methanol-*d*₄) δ : 109.69, 108.70, 75.16, 72.65, 66.81, 66.07, 65.13, 64.57, 59.35, 53.98, 46.10, 38.20, 20.71; IR (thin film) ν : 3500, 3400, 2963, 2888, 1452, 1421, 1275, 1261, 1120, 1097, 1048 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₂₀NO₆ [$M+H$]⁺ 286.1285, found 286.1281.

3.10 9,10-二硝酰氧基-2-硝基-2-氮杂金刚烷-4,8-二酮双(乙二醇缩酮)(**17**)的合成

将发烟硝酸(0.42 g)加至三氟乙酸酐(0.84 mL)中, 保持 0 °C 继续搅拌 10 min, 将化合物 **12** (87 mg, 0.30 mmol)加至上述硝化剂中, 冰浴中继续搅拌反应, 4 h 后倒入冰水中, 析出白色固体. 过滤, 用少量的冰水洗涤, 干燥后硅胶柱层析, 石油醚/乙酸乙酯($V:V=10:1$)洗脱, 得 9,10-二硝酰氧基-2-硝基-2-氮杂金刚烷-4,8-二酮双(乙二醇缩酮)(**17**) 73 mg, 收率 58%. 白色固体, m.p. 196 °C (dec.); ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 5.40 (t, $J=3.2$ Hz, 2H), 5.16 (d, $J=3.6$ Hz, 2H), 4.14~4.08 (m, 2H), 4.07~4.01 (m, 4H), 4.00~3.94 (m, 2H), 2.23~2.16 (m, 4H); ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 104.98, 76.01, 66.32, 64.84, 54.01, 37.68, 20.35; IR (thin film) ν : 2963, 2900, 1628, 1524, 1302, 1280, 1226, 1115, 1015, 950, 856 cm⁻¹.

3.11 2-乙酰基-4,10-二羟基-2-氮杂原金刚烷-5,9-二酮双(乙二醇缩酮)(**18**)的合成

将化合物 **14** (186 mg, 0.65 mmol)、三乙胺(0.14 mL, 0.98 mmol)、二氯甲烷(10 mL)依次加入到 50 mL 单口瓶中, 0 °C 下搅拌均匀, 向体系中慢慢滴加乙酸酐(65 μ L, 0.69 mmol), 滴加完毕后, 升至室温搅拌 16 h. 反应结束后减压蒸馏, 硅胶柱层析, 乙酸乙酯洗脱, 得 2-乙酰基-4,10-二羟基-2-氮杂原金刚烷-5,9-二酮双(乙二醇缩酮)(**18**) 177 mg, 收率 83%. 白色固体, m.p. 189~190 °C; ¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ : 4.32~4.26 (m, 2H), 4.09~3.94 (m, 8H), 3.85~3.79 (m, 2H), 2.30 (td, $J=5.5, 2.8$ Hz, 1H), 2.28~2.23 (m, 1H), 2.15 (ddt, $J=13.9, 5.6, 1.9$ Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.96~1.91 (m, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, Methanol-*d*₄) δ : 171.23, 112.95, 108.45, 71.92, 70.02, 67.07, 65.96, 65.03, 64.86, 61.74, 56.55, 46.12, 38.93, 21.82, 20.59; IR (thin film) ν : 3492, 2962, 2881, 1633, 1424, 1403, 1274, 1231, 1116, 1076, 1027 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₂₁NNaO₇ [$M+Na$]⁺ 350.1210, found 350.1207.

3.12 2-乙酰基-4,10-二硝酰氧基-2-氮杂原金刚烷-5,9-二酮-5-乙二醇单缩酮(**19**)及 4,10-二硝酰氧基-2-硝基-2-氮杂原金刚烷-5,9-二酮-5-乙二醇单缩酮(**20**)的合成

将发烟硝酸(2 mL)加至三氟乙酸酐(2 mL)中, 0 °C 下搅拌 10 min 后, 将化合物 **18** (100 mg, 0.54 mmol)加至上述硝化剂中, 0 °C 下继续搅拌反应. 10 h 后倒入冰水中, 析出白色固体. 过滤, 用少量的冰水洗涤, 干燥后硅胶柱层析, 石油醚/乙酸乙酯($V:V=8:1$)洗脱, 得到 4,10-二硝酰氧基-2-硝基-2-氮杂原金刚烷-5,9-二酮-5-乙二醇单缩酮(**20**) 13 mg, 收率 11%. 白色固体, m.p. 182 °C (dec.); ^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ : 5.94 (dt, $J=4.5, 2.2$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J=6.7, 4.1$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J=4.5, 1.9$ Hz, 1H), 4.27 (ddd, $J=8.4, 6.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.05 (td, $J=9.0, 6.1$ Hz, 1H), 3.98 (ddd, $J=8.3, 6.1, 2.5$ Hz, 1H), 3.83 (ddd, $J=9.6, 7.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.15 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 2.59 (ddt, $J=15.1, 6.3, 2.2$ Hz, 1H), 2.37 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J=15.0, 4.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform- d) δ : 197.46, 104.93, 81.09, 74.87, 66.45, 65.47, 61.15, 55.24, 44.96, 42.64, 26.99; IR (thin film) ν : 2965, 2900, 1726, 1633, 1411, 1307, 1726, 1144, 1017 cm^{-1} .

用石油醚/乙酸乙酯($V:V=1:1$)继续洗脱, 得 2-乙酰基-4,10-二硝酰氧基-2-氮杂原金刚烷-5,9-二酮-5-乙二醇单缩酮(**19**) 103 mg, 收率 81%. 白色固体, m.p. 193 °C (dec.); ^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ : 5.76~5.67 (m, 1H), 5.55 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J=6.7, 4.2$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 4.23~4.19 (m, 1H), 4.05 (td, $J=9.0, 6.1$ Hz, 1H), 3.98~3.89 (m, 1H), 3.82~3.72 (m, 1H), 2.95 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J=15.0, 6.1$ Hz, 1H), 2.29 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J=14.7, 4.4$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform- d) δ : 201.25, 168.42, 105.34, 82.76, 75.70, 66.33, 65.25, 60.41, 50.72, 42.40, 42.36, 27.24, 22.14; IR (thin film) ν : 2902, 2887, 1650, 1636, 1606, 1469, 1314, 1276, 1195, 1105 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{-NaO}_{10}[\text{M}+\text{Na}]^+$ 396.0650, found 396.0654.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **17** (CCDC 2175831), **19**· H_2O (CCDC 2207661)的单晶数据, 化合物 **4**~**6**, **9**, **12**, **14**~**20** 的 ^1H NMR 和 ^{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] Guo, L. D.; Chen, Y.; Xu, J. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 2726.
- [2] Guo, L. D.; Hou, J.; Tu, W.; Zhang, Y.; Zhang, Y.; Chen, L.; Xu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11713.
- [3] Piemontesi, C.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*,

- 6556.
- [4] Parchinsky, V.; Shumsky, A.; Krasavin, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 7161.
- [5] Ponomarev, K.; Morozova, E.; Pavlova, A.; Suslov, E.; Korchagina, D.; Nefedov, A.; Tolstikova, T.; Volcho, K.; Salakhutdinov, N. *Med. Chem.* **2017**, *13*, 773.
- [6] Ponomarev, K.; Pavlova, A.; Suslov, E.; Ardashov, O.; Korchagina, D.; Nefedov, A.; Tolstikova, T.; Volcho, K.; Salakhutdinov, N. *Med. Chem. Res.* **2015**, *24*, 4146.
- [7] Tanner, J. A.; Zheng, B. J.; Zhou, J.; Watt, R. M.; Jiang, J. Q.; Wong, K. L.; Lin, Y. P.; Lu, L. Y.; He, M. L.; Kung, H. F.; Kesel, A. J.; Huang, J. D. *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 303.
- [8] Zubairov, M. M.; Selyaninov, Y. O.; Egorova, I. Y.; Roshchin, A. V.; Kuznetsov, A. I.; Kholstov, A. V.; Tikhonov, I. P. *Russ. J. Phys. Chem. B* **2015**, *9*, 471.
- [9] Arutyunyan, G. L.; Arutyunyan, A. D.; Gevorkyan, K. A.; Gasparyan, S. P.; Paronikyan, R. V.; Stepanyan, G. M.; Minasyan, N. S. *Pharm. Chem. J.* **2018**, *52*, 419.
- [10] Harutyunyan, G. L.; Harutyunyan, A. D.; Gevorkyan, K. A.; Paronikyan, R. V.; Stepanyan, G. M.; Gasparyan, S. P. *Pharm. Chem. J.* **2021**, *54*, 1205.
- [11] Narayan, S.; Ramisetty, S.; Jaiswal, A. S.; Law, B. K.; Singh-Pillay, A.; Singh, P.; Amin, S.; Sharma, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *161*, 456.
- [12] Darout, E.; Robinson, R. P.; McClure, K. F.; Corbett, M.; Li, B.; Shavnya, A.; Andrews, M. P.; Jones, C. S.; Li, Q.; Minich, M. L.; Mascitti, V.; Guimaraes, C. R. W.; Munchhof, M. J.; Bahnck, K. B.; Cai, C.; Price, D. A.; Liras, S.; Bonin, P. D.; Cornelius, P.; Wang, R.; Bagdasarian, V.; Sobota, C. P.; Hornby, S.; Masterson, V. M.; Joseph, R. M.; Kalgutkar, A. S.; Chen, Y. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 301.
- [13] Xiang, D.; Chen, H.; Zhu, W.; Xiao, H. *Can. J. Chem.* **2016**, *94*, 667.
- [14] Hou, T.; Ruan, H.; Wang, G.; Luo, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 6957.
- [15] Dupeyre, R. M.; Rassat, A. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1839.
- [16] Furukawa, K.; Inada, H.; Shibuya, M.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4230.
- [17] Rafiee, M.; Miles, K. C.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14751.
- [18] Sasano, Y.; Nagasawa, S.; Yamazaki, M.; Shibuya, M.; Park, J.; Iwabuchi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 3236.
- [19] Shibuya, M.; Nagasawa, S.; Osada, Y.; Iwabuchi, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10256.
- [20] Tomizawa, M.; Shibuya, M.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1829.
- [21] Tomizawa, M.; Shibuya, M.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4968.
- [22] Uesugi, S.; Watanabe, T.; Imaizumi, T.; Ota, Y.; Yoshida, K.; Ebisu, H.; Chinen, T.; Nagumo, Y.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Usui, T.; Iwabuchi, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12333.
- [23] Kleinlein, C.; Bendelsmith, A. J.; Zheng, S. L.; Betley, T. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 12197.
- [24] Premuzic, D.; Holynska, M.; Ozarowski, A.; Pietzonka, C.; Roseborough, A.; Stoian, S. A. *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 10768.
- [25] Sieste, S.; Lifincev, I.; Stein, N.; Wagner, G. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 12226.
- [26] Black, R. M. *Synthesis* **1981**, *1981*, 829.
- [27] Becker, D. P.; Flynn, D. L. *Synthesis* **1992**, *1992*, 1080.
- [28] Udding, J. H.; Papin, N.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8853.
- [29] Gurskii, M. E.; Kolomnikova, G. D.; Baranin, S. V.; Bubnov, Y. N. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 366.
- [30] Risch, N. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 4073.
- [31] Risch, N.; Langhals, M.; Mikosch, W.; Boegge, H.; Mueller, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9411.
- [32] Delpech, B.; Khuong, H. Q. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4898.
- [33] Taheri, A.; Quinn, R. J.; Krasavin, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*,

- 5390.
- [34] Banister, S. D.; Yoo, D. T.; Chua, S. W.; Cui, J.; Mach, R. H.; Kas-siou, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5289.
- [35] Becker, D. P.; Flynn, D. L.; Shone, R. L.; Gullikson, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5509.
- [36] Wu, J.; Leas, D. A.; Dong, Y.; Wang, X.; Ezell, E. L.; Stack, D. E.; Vennerstrom, J. L. *ACS Omega* **2018**, *3*, 11362.
- [37] Ruan H.; Ling, Y.; Wang, G.; Luo, J. *Chin. J. Energ. Mater.* **2016**, *24*, 544 (in Chinese).
(阮宏伟, 凌亦飞, 王桂香, 罗军, 含能材料, **2016**, *24*, 544.)
- [38] Henkel, J. G.; Faith, W. C.; Hane, J. T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3483.
- [39] Li, G.; Nelsen, S. F.; Jalilov, A. S.; Guzei, I. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2445.
- [40] Zhang, J.; Hou, T.; Zhang, L.; Luo, J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7172.
- [41] Ivachtchenko, A. V.; Khvat, A.; Tkachenko, S. E.; Sandulenko, Y. B.; Vvedensky, V. Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6733.
- [42] Vatsadze, S. Z.; Tyurin, V. S.; Zatsman, A. I.; Manaenkova, M. A.; Semashko, V. S.; Krut'ko, D. P.; Zyk, N. V.; Churakov, A. V.; Kuz'mina, L. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1225.
- [43] Arutyunyan, G. L.; Dzhagatspanyan, I. A.; Nazaryan, I. M.; Akopyan, A. G.; Arutyunyan, A. D. *Pharm. Chem. J.* **2007**, *41*, 591.
- [44] Kuznetsov, A. I.; Senan, I. M.; Razenko, I. O.; Serova, T. M. *Russ. Chem. Bull.* **2014**, *63*, 2689.
- [45] Stetter, H.; Theise, D.; Steffens, G. J. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 200.
- [46] Stetter, H.; Bremen, J. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2523.
- [47] Nielsen, A. T.; Chafin, A. P.; Christian, S. L.; Moore, D. W.; Nadler, M. P.; Nissan, R. A.; Vanderah, D. J.; Gilardi, R. D.; George, C. F.; Flippen-Anderson, J. L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11793.
- [48] Quast, H.; Berneth, C. P. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 1345.
- [49] Hou, T.; Zhang, J.; Wang, C.; Luo, J. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1819.
- [50] Semakin, A. N.; Nelyubina, Y. V.; Ioffe, S. L.; Sukhorukov, A. Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 6723.
- [51] Butlerow, A. *Ann. Chem. Pharm.* **1859**, *111*, 242.
- [52] Semakin, A. N.; Sukhorukov, A. Y.; Lesiv, A. V.; Ioffe, S. L.; Lys-senko, K. A.; Nelyubina, Y. V.; Tartakovsky, V. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4072.
- [53] Semakin, A. N.; Sukhorukov, A. Y.; Nelyubina, Y. V.; Khomutova, Y. A.; Ioffe, S. L.; Tartakovsky, V. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6079.
- [54] Cai, R.; Zhou, Q.; Hou, T.; Li, B.; Liu, Y.; Li, H.; Gao, Y.; Zhu, L.; Luo, J. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 3684.
- [55] Klimochkin, Y. N.; Leonova, M.; Ivleva, E. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1702.
- [56] Ling, Y.; Zhang, P.; Sun, L.; Lai, W.; Luo, J. *Synthesis* **2014**, *46*, 2225.
- [57] Shi, Q.; Javorskis, T.; Bergquist, K.-E.; Ulcinas, A.; Niaura, G.; Matulaitiene, I.; Orentas, E.; Waernmark, K. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14943.
- [58] Wallentin, C.-J.; Orentas, E.; Johnson, M. T.; Bathori, N. B.; Butkus, E.; Wendt, O. F.; Waernmark, K.; Oehrstroem, L. *CrystEngComm* **2012**, *14*, 178.
- [59] Beckmann, E.; Bahr, N.; Cullmann, O.; Yang, F.; Kegel, M.; Voegtler, M.; Exner, K.; Keller, M.; Knothe, L.; Prinzbach, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 4248.

(Cheng, F.)