

含氮螺环芳酮的合成

张琳婕¹, 罗强¹, 柯德宏², 许胜^{*1}

(1.华东理工大学 化学与分子工程学院, 上海 200237; 2.上海沃凯生物技术有限公司, 上海 201506)

摘要: α -氮杂螺环是一类重要的有机配体, 因其氮原子具有亲核性且该类化合物具有独特的空间结构, 常用于螺手性金属有机化合物的有机配体, 也是一种重要的药物合成中间体; 另一方面, 羰基是一个潜在的有机官能团转换母体, 可以通过亲核加成反应将底物转化为具有潜在配位功能的有机配体, 如和 H_2NG 反应得到席夫碱、肟、腙和缩氨脲, 和 HCN 加成得到 α -羟基腈, 与环戊二烯金属盐反应得到富烯进而作为茂金属配体等。在螺原子的 α, α' -位置分别引入羰基和胺基, 形成含氮螺环芳酮化合物, 作为手性螺环化合物配体, 为螺手性催化剂的合成提供了重要的技术支持。以芳酮为原料, 经过肟基引入、还原、环化、脱乙酰基 4 步反应, 高收率得到了一系列新型含氮螺环芳酮化合物, 所有产物都通过 1H NMR、 ^{13}C NMR、HRMS 进行了表征, 确认了其结构, 并通过单晶 X-ray 衍射确认了其空间结构, 受氮原子影响, 含氮杂环为空间上扭曲的不规则的五边形。研究表明, 此合成方法具有工艺简单、产品收率高、产物对热稳定等优点。

关键词: 合成; 螺环; 含氮; 芳香酮; 合成工艺

中图分类号: O65 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2025)08-0098-10

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2025.0098

Synthesis of Nitrogen-Containing Spiro Aromatic Ketones ZHANG Lin-jie¹, LUO Qiang¹, KE De-hong², XU Sheng^{*1} (1.School of Chemistry and Molecular Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China; 2.Shanghai Our ChemBio-Technology Co., Ltd., Shanghai 201506, China)

Abstract: α -Azaspiro rings are a class of important organic ligands, because of the nucleophilic nitrogen atoms and the unique spatial structure of these compounds, often used as organic ligands for spirochiral metal-organic compounds. Actually, they are important intermediates in the synthesis of drugs. On the other hand, carbonyl is a potential organic functional group conversion precursor that can be converted into organic ligands with potential coordination functions through nucleophilic addition reactions, such as Schiff bases, oximes, hydrazones, and semicarbazides obtained by reacting with H_2NG , and α -hydroxynitriles obtained by adding with HCN, reaction with cyclopentadienyl metal salt to obtain fulvene, which then serves as a metallocene ligand, etc. Carbonyl and amino groups at the α, α' -positions of the spiro atom were introduced to form nitrogen-containing spirocyclic aromatic ketone compounds, which serve as chiral spiro ligands and provide important technical support for the synthesis of spiro chiral catalysts. Aromatic ketones was used as raw materials, a series of novel nitrogen-containing spirocyclic aromatic ketone compounds were obtained in high yield through four steps of oxime introduction, reduction, cyclization, and deacetylation. All these products were well characterized by 1H NMR, ^{13}C NMR, and HRMS to confirm their structures. The spatial structure of P5 was confirmed by single-crystal X-ray diffraction, and the nitrogen-containing heterocycles were spatially distorted irregular pentagons influenced by nitrogen atoms. The research results indicate that the method proposed in this article has the advantages of simple process, high product yield, and thermal stability of the product.

Key words: synthesis; spiral ring; nitrogen-containing; aromatic ketone; synthesis process

自从周其林院士历史性地开创了手性螺催化剂设计与应用后, 手性螺的合成得到了迅速发展^[1]。除了传统的手性螺双膦配体以外^[2], 螺环上含氮的手性螺双氮配体的合成引起有机化学家的广泛关注^[3-5]。事实上, 在螺原子的 α 位置引入可配位杂原子作为抗肿瘤药物^[6], 或者进一步与过渡金属配合形成螺手性催化剂, 一直是手性螺合成中的重点关注对象, 如杨武林等^[7]总结了通过缩酮反应在螺原子的 α, α' -位置引入氧原子

形成的螺手性配体, 催化不对称合成方面的研究进展。另一方面, 酮类化合物很容易通过亲核加成反应引入其他官能团, 形成新的配位中心, 如转

收稿日期: 2025-04-29; 修回日期: 2025-05-27

基金项目: 国家自然科学基金项目(22071055); 宁夏回族自治区重点研发计划项目(2024BEE02038)。

作者简介: 张琳婕(2000-), 女, 湖南株洲人, 硕士生, 主要研究方向为精细化学品。

通讯作者: 许胜, E-mail: xusheng@ecust.edu.cn。

化为席夫碱、脲、脘、缩氨基脲等含氮基团,或者与环戊二烯类金属盐反应制备富烯,进而用于制备茂金属,用于催化烯烃聚合^[8]。现有的合成 α -螺酮的方法,主要依靠贵金属催化的[4+1]环加成反应^[9,10],或者通过金催化[4+4]环加成反应来制备 β' -氨基- α -螺酮^[11],使用分子内不对称胺化^[12]制备该类化合物也有报道。然而,胺基和羰基处于 α' 、 α -位置的螺酮仅有少量文献报道^[13,14]。本文以芳酮为底物,通过芳酮 α -位脲基化引入氮原子,然后还原得到烷基胺,与卤代烃反应环化后脱除乙酰基得到一系列的 α 、 α' -结构的手性螺含氮芳香酮化合物,为将来手性螺配体以及限制几何构型新型茂金属催化剂的合成提供一个新的路径。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

AVANCE III 400 MHz 型核磁共振仪(瑞士布鲁克公司);Nicolet 380 型傅里叶变换红外光谱仪(美国 Thermo Fisher 公司);XEVO G2 TOF 型质谱仪(美国 Waters 公司)。

环己酮、1-四氢萘酮、亚硝酸异戊酯、乙酸酐(Ac_2O)、叔丁醇、对甲基苯磺酸(TsOH)、三氟乙酸酐、氯仿(CHCl_3)、三甲基一氯硅烷(TMSCl)、甲基叔丁基醚(MTBE)、正丁基锂($n\text{-BuLi}$)、硫酸(H_2SO_4)、氢氧化钠(NaOH)、浓盐酸(HCl)、1,3-二溴丙烷、1,4-二溴丙烷、氢化钠(NaH)、锌粉(Zn)、乙酸乙酯、石油醚、二氯甲烷、四氢呋喃、甲苯、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(国药集团化学试剂有限公司);所用试剂均为分析纯,使用前未进行处理。其他试剂和溶剂均为市售分析纯。

1.2 实验方法

1.2.1 氨基芳酮化合物的合成

参考文献[15]的方法合成 3,4-二氢-1-萘醌-2-脲(X1,图 1):采用标准 Schlenk 技术。向 200 mL Schlenk 瓶中加入 10.78 g(96 mmol)叔丁醇钾,加入 60 mL 无水乙醚和 60 mL 叔丁醇。在冰水浴下缓慢滴加 14 mL(104 mmol)亚硝酸异戊酯并搅拌 30 min,慢慢滴加 11.7 g(80 mmol)的 1-四氢萘酮,反应体系由浅黄色溶液逐渐呈紫色悬浮液,撤下冰水浴恢复室温,继续反应 12 h。抽滤得到紫色固体,用无水乙醚洗涤固体,将该固体加入 200 mL(1 mol/L)冷的 HCl 溶液中分解,用二氯甲烷萃取(30 mL \times 3),饱和食盐水洗涤(30 mL \times

3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,真空浓缩,用乙酸乙酯重结晶,抽滤得到 10.51 g 深黄色固体化合物 X1,收率为 75%。通过与文献[15]的标准谱图对比确认其化学结构。

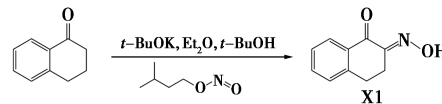


图 1 化合物 X1 的合成

Fig.1 Synthesis of compound X1

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 10.85(s, 1H); 8.12(dd, 1H, $J=7.9, 1.5$ Hz); 7.54(dd, 1H, $J=1.2$ Hz); 7.39(dd, 1H, $J=7.7, 1.2$ Hz); 7.30(d, 1H, $J=7.6$ Hz); 3.19~3.17(m, 2H); 3.08(t, 2H, $J=6.7$ Hz)。

参考文献[16]的方法合成 3-氢-1-萘酮-2-脲(X2,图 2):采用标准 Schlenk 技术。准确称量 0.66 g(5 mmol) 1-萘酮加入 25 mL Schlenk 瓶中,加入 5 mL 的甲基叔丁基醚。在冰水浴下冷却 10 min,加入 0.81 mL(6 mmol)亚硝酸异戊酯和 0.76 mL(6 mmol)三甲基氯硅烷反应 30 min,撤走冰水浴,恢复室温继续反应 2 h,溶液慢慢变浑浊。反应结束后,直接抽滤,用甲基叔丁基醚洗涤(10 mL \times 3),即得到 0.74 g 淡粉色粉末化合物 X2,收率为 92%。通过与文献[16]的标准谱图对比确认其化学结构。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400 MHz), δ : 12.64(s, 1H); 7.77~7.70(m, 2H); 7.65~7.60(m, 1H); 7.48(d, 1H, $J=1.1$ Hz); 3.78(s, 2H)。

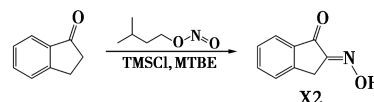


图 2 化合物 X2 的合成

Fig.2 Synthesis of compound X2

参考文献[17]的方法合成 N-(2-氢化萘基)-乙酰胺(Y1,图 3):采用标准 Schlenk 技术。向 100 mL Schlenk 瓶加入 3.50 g(20 mmol)化合物 X1,依次加入 30 mL AcOH、20 mL Ac_2O 。在冰水浴下冷却 30 min,分批次加入 3.9 g(60 mmol)锌粉,撤下冰水浴,恢复室温反应 30 h。将混合物倒入盛有硅藻土的长颈漏斗中过滤得到滤液,滤液加入冷的 200 mL(2 mol/L) NaOH 溶液中和,至溶液为碱性。用二氯甲烷萃取(20 mL \times 3),饱和食盐水洗涤,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,加入乙酸乙酯放置冰箱重结晶,抽滤得到 2.23 g 白色固体化合物 Y1,收率 55%。通过与文

献[17]的标准谱图对比确认其化学结构。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7.99(d, 1H, $J=7.9$ Hz); 7.55~7.46(m, 1H); 7.31(d, 1H, $J=15.2$ Hz); 7.25(d, 1H, $J=7.7$ Hz); 6.64(s, 1H); 4.80~4.46(m, 1H); 3.38~3.16(m, 1H); 3.07~2.92(m, 1H); 2.85~2.73(m, 1H); 2.08(s, 3H); 1.90(d, 1H, $J=8.6$ Hz)。

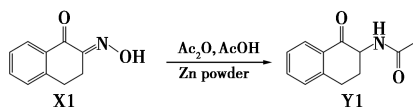


图 3 化合物 Y1 的合成

Fig.3 Synthesis of compound Y1

N-(2-乙酰茚基)-乙酰胺(Y2)的合成制备过程同化合物 Y1。3.22 g(20 mmol)化合物 X2 代替化合物 X1,得到 3.59 g 白色固体化合物 Y2(图 4),收率 95%。通过与文献[17]的标准谱图对比确认其化学结构。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7.73(d, 1H, $J=7.7$ Hz); 7.61(s, 1H); 7.43(d, 1H, $J=7.7$ Hz); 7.37(s, 1H); 6.51~6.34(m, 1H); 4.51(td, 1H, $J=7.9, 5.7$ Hz); 3.72(dd, 1H, $J=16.7, 8.0$ Hz); 2.95(dd, 1H, $J=16.8, 5.5$ Hz); 2.06(d, 3H, $J=1.5$ Hz)。

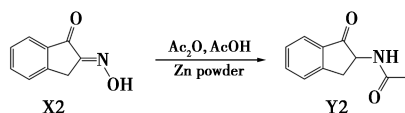


图 4 化合物 Y2 的合成

Fig.4 Synthesis of compound Y2

1.2.2 含氮螺环芳酮合成

参考文献[13]方法合成 2-(2'-乙酰氨基)四亚甲基-3,4-二氢-1-萘酮(P1,图 5):采用标准 Schlenk 技术。向 200 mL Schlenk 瓶加入 4.67 g(23 mmol)化合物 Y1,取 50 mL 的无水 DMF 加入使其溶解,在液氮丙酮浴下,慢慢滴加 13.79 g(69 mmol)1,3-二溴丙烷,搅拌 15 min,分批次加入 60% 2.3 g(57.5 mmol)的 NaH,搅拌反应 5 h,自动升温到室温,继续反应 6 h,加入 500 mL 的冰水淬灭反应,在 90 °C 下旋蒸将 DMF 除去,再加水稀释,用乙酸乙酯萃取(20 mL×3),饱和食盐水洗涤(20 mL×3),合并有机相,无水硫酸镁干燥,减压浓缩,用乙酸乙酯重结晶,得 4.92 g 白色固体化合物 P1,收率为 88%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8.08(dd, 1H, $J=7.9, 1.5$ Hz); 7.48~7.41(m, 1H); 7.30(t, 1H, $J=7.4$ Hz); 7.20(d,

1H, $J=7.6$ Hz); 3.80~3.72(m, 1H); 3.67~3.59(m, 1H); 3.22~3.13(m, 1H); 3.04(s, 1H); 2.95(d, 1H, $J=2.4$ Hz); 2.17(s, 1H); 2.11~2.08(m, 1H); 2.07(s, 3H); 2.05(d, 1H, $J=4.9$ Hz); 2.02(d, 1H, $J=3.0$ Hz); 1.86(d, 1H, $J=14.6$ Hz)。 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), δ : 196.14, 168.39, 142.25, 133.13, 133.03, 131.58, 128.08, 126.51, 69.29, 49.34, 34.02, 31.42, 31.33, 26.95, 23.33, 23.17, 23.06。HRMS(EI), $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, 实测值(计算值), m/z : 243.1257(243.1259)。

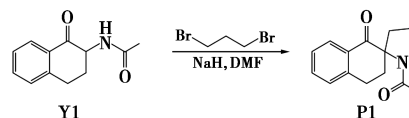


图 5 化合物 P1 的合成

Fig.5 Synthesis of compound P1

2-(2'-乙酰氨基)五亚甲基-3,4-二氢-1-萘酮(P2)的合成制备过程同化合物 P1。14.76 g(69 mmol)1,4-二溴丁烷代替 1,3-二溴丙烷,得到 4.61 g 白色固体化合物 P2(图 6),收率 78%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8.11(d, 1H, $J=7.8$ Hz); 7.40(td, 1H, $J=7.5, 1.5$ Hz); 7.30(t, 1H, $J=7.5$ Hz); 7.16(d, 1H, $J=7.6$ Hz); 3.75(d, 1H, $J=13.1$ Hz); 3.31~3.21(m, 1H); 2.88(q, 2H, $J=4.4$ Hz); 2.54(d, 1H, $J=5.3$ Hz); 2.18~2.09(m, 1H); 2.05(s, 3H); 2.01~1.92(m, 1H); 1.82~1.75(m, 4H); 1.59(t, 1H, $J=5.8$ Hz)。 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), δ : 194.97, 170.61, 141.12, 133.25, 132.98, 128.77, 128.61, 127.23, 62.48, 43.35, 28.98, 28.37, 26.38, 24.12, 22.86, 18.11。HRMS(EI), $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ 实测值(计算值), m/z : 257.1418(257.1416)。

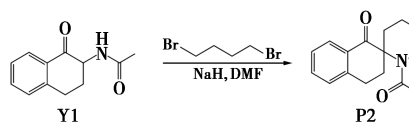


图 6 化合物 P2 的合成

Fig.6 Synthesis of compound P2

2-(2'-乙酰氨基-3'-甲基)四亚甲基-3,4-二氢-1-萘酮(P3)和 2-(2'-乙酰氨基-5'-甲基)四亚甲基-3,4-二氢-1-萘酮(P4)的合成制备过程同化合物 P1。14.76 g(69 mmol)1,3-二溴丁烷代替 1,3-二溴丙烷,得到 2.66 g 白色固体化合物 P3(图 7),收率 45%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8.02(d, 1H, $J=7.7$ Hz); 7.39(td, 1H); 7.24(t,

化合物 2-(2'-乙酰氨基-3'-甲基)四亚甲基-3-氢-1-茛酮(P7)和 2-(2'-乙酰氨基-5'-甲基)四亚甲基-3-氢-1-茛酮(P8)的合成制备过程同化合物 P1。具体合成步骤类似于化合物 P1。4.35 g (23 mmol) 化合物 Y2 代替化合物 Y1, 14.76 g (69 mmol) 1,3-二溴丁烷代替 1,3-二溴丙烷, 先在乙酸乙酯中重结晶分离得到化合物 P7 和 P8 的混合物, 再柱层析(石油醚), 得到 2.52 g 白色固体化合物 P7(图 10), 收率 45%。¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.76(d, 1H, $J=7.6$ Hz); 7.58~7.51(m, 1H); 7.40~7.28(m, 2H); 3.62(d, 2H, $J=10.1$ Hz); 3.15(d, 2H, $J=8.2$ Hz); 2.47~2.32(m, 1H); 2.18~2.07(m, 1H); 2.00(s, 3H); 1.76(dd, 1H, $J=11.0, 8.7$ Hz); 0.72(d, 3H, $J=6.8$ Hz)。¹³CNMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 204.02, 167.87, 150.41, 135.98, 134.79, 134.54, 127.17, 126.88, 125.77, 125.46, 123.74, 72.62, 47.74, 47.49, 42.14, 41.95, 33.81, 32.80, 32.70, 32.62, 32.51, 21.87, 21.69, 11.96, 11.71。HRMS (EI), C₁₅H₁₇NO₂, 实测值(计算值), m/z : 243.126 1 (243.125 9)。同时得到 2.18 g 白色固体化合物 P8(图 10), 收率 39%。¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.82~7.75(m, 1H); 7.58~7.53(m, 1H); 7.38~7.33(m, 2H); 4.13(s, 1H); 3.49(d, 1H, $J=16.2$ Hz); 2.97(d, 1H, $J=16.2$ Hz); 2.32~2.16(m, 2H); 2.07(s, 3H); 1.83~1.78(m, 1H); 1.74~1.67(m, 1H); 1.41(d, 3H, $J=6.4$ Hz)。¹³CNMR (CDCl₃, 100 MHz), δ : 203.84, 167.67, 149.95, 135.34, 134.67, 127.25, 126.24, 123.97, 71.67, 55.33, 39.83, 36.02, 32.36, 21.71, 20.48。HRMS (EI), C₁₅H₁₇NO₂, 实测值(计算值), m/z : 243.125 4 (243.125 9)。

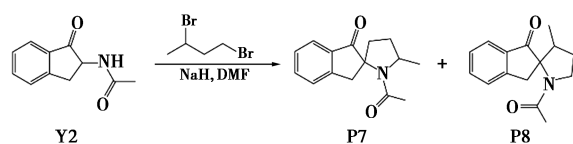


图 10 化合物 P7 和 P8 的合成

Fig.10 Synthesis of compound P7 and P8

化合物 2-(2'-氮杂)四亚甲基-3,4-二氢-1-茛酮(S2)的合成(图 11): 准确称量 4.87 g (20 mmol) 化合物 P1 加入 200 mL 的 Schlenk 瓶, 再加入 60 mL 的无水乙醇溶解, 在冰水浴下, 缓慢加入 30 mL 的浓盐酸, 撤下冰水浴, 搭好回流装置, 慢慢升温至 140 °C 回流 2 d, 将混合物倒入 200 mL

(1 mol/L) NaOH 溶液中中和, 调至碱性。用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 饱和食盐水洗涤(10 mL×3), 无水硫酸钠干燥、真空浓缩, 快速过柱(V (石油醚): V (乙酸乙酯):=6:1), 得到 3.42 g 浅黄色液体化合物 S2, 收率为 85%。¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.91(dd, 1H, $J=8.0, 1.5$ Hz); 7.35(m, 1H, $J=1.5$ Hz); 7.18(s, 1H); 7.11(d, 1H, $J=7.7$ Hz); 3.12(m, 1H); 2.97(dd, 1H, $J=5.3, 3.0$ Hz); 2.86(m, 3H); 2.05(m, 2H); 1.78(m, 3H); 1.58(m, 1H)。¹³CNMR (CDCl₃, 100 MHz), δ : 200.82, 143.57, 133.70, 133.42, 131.16, 129.06, 128.78, 128.24, 128.09, 126.89, 126.59, 68.56, 47.60, 47.53, 36.44, 33.73, 27.10, 26.74, 26.61。HRMS (EI), C₁₃H₁₅NO, 实测值(计算值), m/z : 201.115 2(201.115 7)。

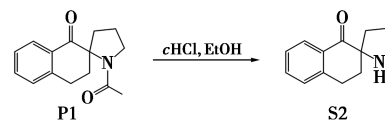


图 11 化合物 S2 的合成

Fig.11 Synthesis of compound S2

2-(2'-氮杂)五亚甲基-3,4-二氢-1-茛酮(S3)的合成制备过程同化合物 S2。5.14 g (20 mmol) 化合物 P2 代替化合物 P1, 得到 3.66 g 浅黄色液体化合物 S3(图 12), 收率 85%。通过与文献[13]的标准谱图对比确认其化学结构。¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.93(d, 1H, $J=7.9$ Hz); 7.41~7.32(m, 1H); 7.20(t, 1H, $J=7.6$ Hz); 7.13(d, 1H, $J=7.7$ Hz); 3.04~2.85(m, 3H); 2.77(s, 1H); 2.33(d, 1H, $J=13.8$ Hz); 2.17(s, 1H); 2.01~1.88(m, 1H); 1.72~1.53(m, 3H); 1.51~1.42(m, 2H); 1.37(d, 1H, $J=13.3$ Hz)。

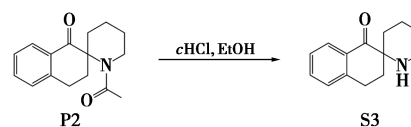


图 12 化合物 S3 的合成

Fig.12 Synthesis of compound S3

化合物 2-(2'-氮杂-3'-甲基)四亚甲基-3,4-二氢-1-茛酮(S4)的合成制备过程同化合物 S2。5.14 g (20 mmol) 化合物 P3 代替化合物 P1, 得到 3.79 g 浅黄色液体化合物 S4(图 13), 收率 88%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.96(d, 1H, $J=7.8$ Hz); 7.40(s, 1H); 7.24(s, 1H); 7.16(d, 1H, $J=7.7$ Hz); 3.48(d, 1H, $J=6.5$ Hz); 2.97(d, 2H,

$J=4.9$ Hz); 2.68 (s, 1H); 2.20~2.05 (m, 2H); 1.89 (ddt, 2H, $J=10.4, 6.7, 2.8$ Hz); 1.42 (s, 1H); 1.22 (d, 1H, $J=11.3$ Hz); 1.11 (d, 3H, $J=6.3$ Hz)。 ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz), δ : 201.41, 143.66, 133.75, 131.65, 129.17, 128.92, 128.52, 126.82, 68.65, 54.64, 37.63, 33.50, 32.67, 27.66, 22.91。C₁₅H₁₇NO, 实测值(计算值), m/z : 215.1308(215.1310)。

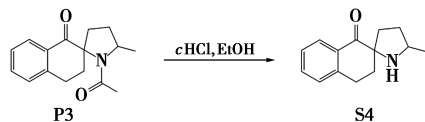


图 13 化合物 S4 的合成

Fig.13 Synthesis of compound S4

2-(2'-氮杂)四亚甲基-3-氢-1-茛酮(S5)的合成制备过程同化合物 S2。4.58 g(20 mmol) 化合物 P5 代替化合物 P1, 得到 3.35 g 浅黄色液体化合物 S5(图 14), 收率 90%。 ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.61 (d, 1H, $J=7.7$ Hz); 7.44 (dd, 1H, $J=7.4, 1.3$ Hz); 7.25 (dd, 2H, $J=14.5, 7.6$ Hz); 3.22~3.13 (m, 1H); 3.07~2.96 (m, 2H); 2.94 (dd, 1H, $J=8.2, 2.6$ Hz); 2.38 (s, 1H); 1.93~1.72 (m, 3H); 1.68~1.57 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz), δ : 208.93, 151.98, 135.47, 135.14, 127.77, 126.82, 124.42, 72.11, 47.93, 43.56, 38.76, 26.46。C₁₂H₁₃NO, 实测值(计算值), m/z : 187.0999(187.0997)。

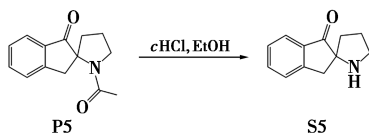


图 14 化合物 S5 的合成

Fig.14 Synthesis of compound S5

2-(2'-氮杂)五亚甲基-3-氢-1-茛酮(S6)的合成制备过程同化合物 S2。4.86 g(20 mmol) 化合物 P6 代替化合物 P1, 得到 3.63 g 浅黄色液体化合物 S6(图 15), 收率 90%。 ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.72 (d, 1H, $J=7.7$ Hz); 7.55 (td, 1H, $J=7.5, 1.2$ Hz); 7.39 (dt, 1H, $J=7.7, 1.0$ Hz); 7.31 (t, 1H, $J=7.5$ Hz); 3.20 (d, 1H, $J=16.8$ Hz); 3.13~3.05 (m, 2H); 2.74 (ddd, 1H, $J=13.8, 11.5, 3.1$ Hz); 1.92~1.83 (m, 1H); 1.70~1.55 (m, 4H); 1.41 (d, 2H, $J=2.9$ Hz)。 ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz), δ : 207.10, 151.52, 134.77, 134.12, 127.07, 125.98, 123.81, 63.73, 42.13,

38.95, 32.58, 25.80, 21.75。C₁₃H₁₅NO, 实测值(计算值), m/z : 201.1151(201.1154)。

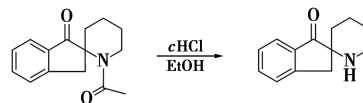


图 15 化合物 S6 的合成

Fig.15 Synthesis of compound S6

2 结果与讨论

2.1 芳香酮 α -胺基化研究

本文在芳香酮的羰基 α -位引入肟基, 然后还原并用乙酰基保护(图 16)。理论上六元环的环张力小于五元环, 应该是六元环的产物稳定性高、收率高, 然而从实验结果可知, 化合物 X1 的收率为 75%, 而化合物 X2 的收率为 95%, Zn 粉还原并伴随酰胺化得到中间体 Y 的收率差异也很大, 六元环萘酮得到的化合物 Y1 收率仅为 55%, 而五元环茛酮得到的化合物 Y2 的收率则为 95%。这表明, 苯并乙酮结构中, 氢化茛酮分子中, 由于共轭作用导致苯环和环戊酮的平面性更好, 而苯并环己酮分子中, 环己酮中 3 号碳原子处于平面外(图 17), 增大了空间位阻, 导致肟产物 X 和还原产物 Y 收率都有所降低。

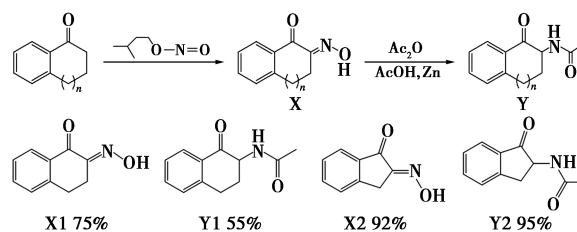
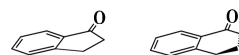
图 16 芳香酮 α -胺基化反应Fig.16 α -amination reaction of aromatic ketones

图 17 氢化茛酮与氢化萘酮的构象

Fig.17 Conformations of hydrogenated indanone and hydrogenated naphthone

2.2 芳香酮 α -胺基化研究

本文按照文献[16]方法构建螺环, 采用 NaH 攫取 $-\text{NH}$ 上的氢, 形成氮负离子对卤代烃进攻生成 C—N 键, NaH 继续攫取化合物 Y 中的羰基的 α -H, 得到碳负离子对卤代烃进攻进行 C—C 偶联反应从而闭环, 得到螺环结构 P。

13 个含氮螺环芳香酮化合物, 其中化合物 P3 和 P4 以及化合物 P7 和 P8 分别是同分异构

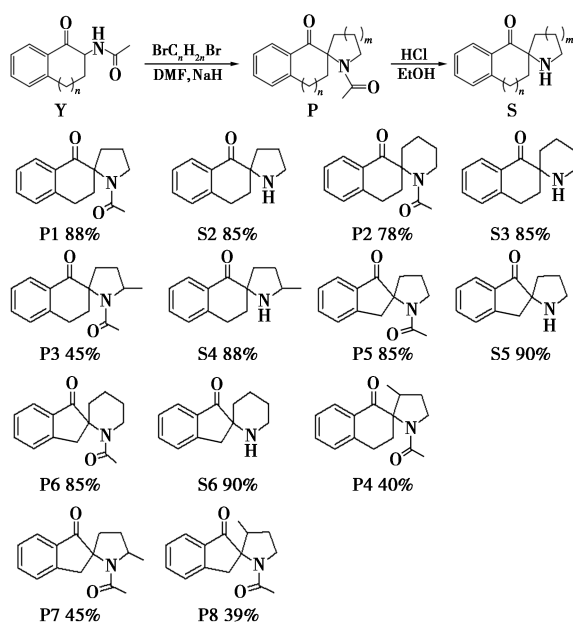


图 18 构建螺环反应

Fig.18 Construction of spiro ring reactions

体, 合计统计, 其分离收率普遍在 80% 以上。可以发现, 同样条件下氮原子所在的环为五元环时, 螺环产物收率较高, 如 P1 (88%) > P2 (78%), 芳酮中羰基所在的环结构为五元环时, 出现同样情况, 如 P6 (85%) > P2 (78%) 其原因, 可能同样是位阻引起。

2.3 含氮螺环芳香酮的结构解析

本文对所合成的含氮螺环芳香酮进行了单晶培养, 通过衍射对其进行了分析和表征, 其单晶衍射图见图 19, 部分键长和键角数值见表 1。

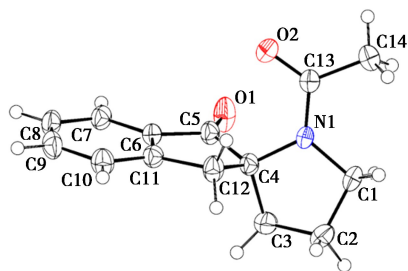


图 19 螺氨基酮化合物 P5 的晶体结构

Fig.19 Crystal structure of spiroamino ketone compound P5

可以发现, 氮原子所在的环 (以下简称氮环) 和茛酮环 (以下简称酮环) 都是不规则的五元环, 氮环中与氮相连的 C—N 键长 (C1—N 和 C4—N) 比其他的 C—C 键长要短, 相当于向环内收缩, 导致 C(4)—N(1)—C(1) 键角最大, 为 112.94°, 同时压迫了螺原子所在的 N(1)—C(4)—C(3) 键

表 1 化合物 P5 的部分键长和键角数据

Tab.1 Interatomic distances and bond angles for related compound P5

Bond lengths/Å		Angles/(°)	
C(1)—N(1)	1.477 5(19)	N(1)—C(4)—C(3)	101.70(12)
C(4)—N(1)	1.463 8(19)	C(2)—C(3)—C(4)	103.02(13)
C(1)—C(2)	1.517(3)	C(1)—C(2)—C(3)	103.20(13)
C(2)—C(3)	1.526(2)	N(1)—C(1)—C(2)	102.73(13)
C(3)—C(4)	1.540(2)	C(4)—N(1)—C(1)	112.94(12)
C(13)—N(1)	1.346(2)	C(12)—C(4)—C(5)	104.47(12)
C(4)—C(12)	1.544(2)	C(6)—C(5)—C(4)	106.97(12)
C(4)—C(5)	1.546(2)	C(11)—C(6)—C(5)	110.11(13)
C(11)—C(12)	1.507(2)	C(6)—C(11)—C(12)	111.32(14)
C(5)—C(6)	1.470(2)	C(11)—C(12)—C(4)	104.48(13)
C(6)—C(11)	1.388(2)		

角, 减小为 101.7°。值得注意的是 N(1)—C(13) 的键长最短, 仅为 1.346 Å, 这与由于共轭导致的键长缩短, 氮环结构的另一个特征是非平面性, N(1)—C(1)—C(2)—C(3) 的扭转角为 31.39°, 而 C(1)—C(2)—C(3)—C(4) 的扭转角为 -40.98°, 由此可以看出, 这是一个扭曲的非规则五元环。酮环中 C(6)—C(11) 键长最短, 这是因为该键处于苯环中, 其次是 C(5)—C(6) 键长, 键长为 1.470 Å, 明显小于其他的 C—C 键长, 这是羰基与苯环共轭导致的, 键长的差异导致键角也产生显著变化, C(5)—C(6)—C(11) 和 C(6)—C(11)—C(12) 键角变大, 都超过 110°, 而螺原子所在的键角被压缩, C(12)—C(4)—C(5) 键角仅为 104.47°, 该环同样是扭曲结构, C(12)—C(4)—C(5)—C(6) 扭转角为 -14.82°, 扭曲程度比氮环要小。受螺环结构影响, 苯环也产生轻微扭曲, 如 C(8)—C(9)—C(10)—C(11) 扭转角为 0.9°。

2.4 含氮螺环芳香酮合成工艺优化

整个合成路线中, 化合物 X 和 Y 收率高, 因此合成工艺没有进一步优化。本文仅对合成化合物 P 和 S 的关键步骤进行了优化。

中间体 P 的合成工艺优化: 该反应路线中, 关键步骤为化合物 Y 到 P, 也就是环化成螺的反应步骤, 涉及到两次亲核取代, 其反应合成路线及化合物 P 形成的反应历程, 以化合物 P5 的合成作为具体实例进行分析。

由于化合物 Y2 的 a 位氢受到羰基和 N 的吸电子效应酸性最强, NaH 首先对 a 位攫氢变成中间体 M1, 与 1,3-二溴丙烷形成中间体 M2, NaH 再次对化合物 Y2 的反应位点 b、c 进行攫氢, 当

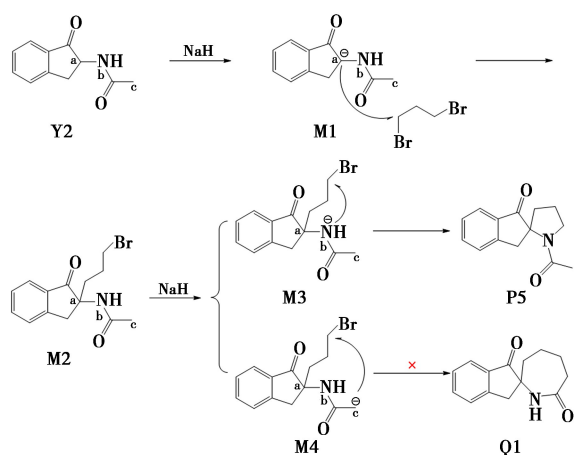


图 20 中间体 P5 形成的反应历程

Fig.20 Reaction process of intermediate P5 formation

攫 c 位的氢,会形成七元环内酰胺 Q1,在热力学上不稳定,而攫 b 位的氢,与中间体 M2 的溴代烷基内环化,形成五元环化合物,在热力学上是稳定的,从而得到中间体 P5。

本文分别从二溴烷烃用量、氢化钠用量和低温反应时间对中间体 P 的合成工艺进行了考察。

2.4.1 二溴烷烃用量的筛选

溴烷烃的量对收率的影响,结果见表 2。

表 2 二溴烷烃用量的筛选^注

Tab.2 Screening the amount of dibromoalkane

Entry	BrCH ₂ CH ₂ CH ₂ Br/mmol	Yield ¹⁾ /%
1	1.1	7
2	2.0	25
3	2.5	42
4	3.0	63
5	4.0	48
6	5.0	31

Note: Reaction condition: Y1 (2 mmol), NaH (4.4 mmol), DMF (20 mL), -78 °C, 3 h, rt, 6 h. 1) Isolated yield.

从热力学角度考虑,五元环或者六元环比较稳定,因此选择 1,3-二溴丙烷或者 1,3-二溴丁烷成为五元环,选择 1,4-二溴丁烷则可以得到六元环。从表 2 可以看出,当使用 1.1 和 2.0 mmol 的 1,3-二溴丙烷,产率都较低,经 TLC 检测,主要产物为 β-烯丙基-β-乙酰胺基-1-四氢萘酮,二溴烷烃使用量为 3 倍时收率已达到最高值,继续增加使



图 21 副产物 K2 形成

Fig.21 Synthesis of by-product K2

用量将导致收率下降,其原因是发生消除反应,得到双烯丙基化产物 K1(图 21)。通过 ¹HNMR、¹³CNMR 和 HRMS 表征确认其结构。

2.4.2 氢化钠用量的筛选

本文使用 NaH 作为攫氢剂,考察了 NaH 使用量对收率的影响,实验结果见表 3。

表 3 氢化钠用量的筛选^注

Tab.3 Screening the amount of Sodium hydride

Entry	NaH/mmol	Yield ¹⁾ /%
1	1.1	0
2	1.5	15
3	2.2	43
4	2.5	69
5	3.0	55
6	5.0	39

注: Reaction condition: Y2 (2 mmol), BrCH₂CH₂CH₂Br (6 mmol), DMF (20 mL), -78 °C, 3 h, rt, 6 h. 1) Isolated yield.

从反应结果可以发现,当使用 1.1 mmol 氢化钠时,TLC 分析发现有新物质,分离后通过电子轰击质谱(ESI)分析未发现目标产物,从分子量判断是 β-烯丙基-β-乙酰胺基-1-四氢萘酮。氢化钠使用量增加到 1.5 mmol 时有目标产物生成,产率只有 15%,氢化钠继续增加到 2.2 mmol 时目标产物产率达到 43%,进一步提高氢化钠至 3.0 mmol 时产率增加至 55%,此后继续提高氢化钠的量收率基本不变,甚至下降至 39%。因此,本文确定使用 2.5 mmol 的氢化钠。

2.4.3 低温反应时间的筛选

该反应涉及到两次攫氢和亲核取代,因此反应温度控制显得非常重要。本文在 -78 °C 条件下,分批次加入氢化钠(5.0 mmol),改变在 -78 °C 下反应时间,恢复室温继续反应 6 h,实验结果见表 4。

表 4 在 -78 °C 下反应时间的筛选^注

Tab.4 Screening of reaction time at -78 °C

Entry	t/h	Yield ¹⁾ /%
1	1	12
2	3	35
3	5	86
4	6	87
5	8	88
6	10	90

Note: Reaction condition: Y2 (2 mmol), BrCH₂CH₂CH₂Br (6 mmol), NaH (5.0 mmol), DMF (20 mL), -78 °C, rt, 6 h. 1) Isolated yield.

从表 4 可以看出,低温反应时间为 1 h 时产

率 12%, TLC 检测发现有大量原料, 原因可能是在低温条件下氯化钠攫氢反应速度太慢, 产物收率与低温停留时间正相关, 目标产物收率随时间延长而增高, 当反应时间为 10 h 时收率达到 90%。反应体系一旦恢复室温, 氯化钠与二溴烷烃发生消除反应, 攫氢反应乃至环化反应停止, 导致产物收率低下。当保温时间 5 h 时, 产率达到了 86%, 再延长保温时间产率增幅较小。综合考虑, 本文采用低温反应时间为 5 h。

综上所述, 通过化合物 P5 的合成过程中的 -78 °C 下低温反应时间、氯化钠用量、1, 3-二溴丙烷用量的筛选, 最终确定化合物 P 的合成最佳反应条件为 -78 °C 下反应时间为 5 h、2.5 mmol 氯化钠和 3.0 mmol 二溴烷烃。

化合物 S 的合成工艺优化: 本文对化合物 P 到 S 的脱保护工艺(图 22)进行了优化。

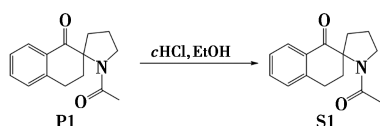


图 22 中间体 P 消除乙酰基得到化合物 S

Fig.22 Elimination of the acetyl group by intermediate P yielded compound S

以无水乙醇为溶剂, P1 (10 mmol)、浓盐酸 [cHCl] (20 mmol), 在不同温度下回流反应一周, 实验结果见表 5。

表 5 回流温度的筛选[‡]

Tab.5 Screening of reflux temperature

Entry	T/°C	t/d	Yield ¹⁾ /%
1	90	7.0	30
2	105	7.0	36
3	118	7.0	55
4	125	7.0	60
5	130	7.0	65
6	140	2.0	80

Note: Reaction condition: P1 (10 mmol), c(HCl) (20 mmol), EtOH (20 mL), 7 d. 1) Isolated yield.

从表 5 可以发现在 90 °C 下回流 2 d, 通过 TLC 监测到反应未发生。到第 3 d 时出现新物质, 第 7 d 时基本无变化, 进行后处理, 产物产率 30%, 当提高温度至 105 °C 时反应 7 d 产率为 36%, 继续提高温度到 140 °C 产率达到了 80%。在 140 °C 反应时回流 2 d 之后产率基本不再变化。因此提高回流温度既提高了产率, 又节省了时间, 综合考虑, 脱乙酰基化的最佳回流温度和时

间分别为 140 °C 和 2 d。该反应除了得到含 N 螺环芳香酮, 还有分解产物乙酸, 随着乙酸的量的增加, 反应系统的沸点随之提高, 促进了反应完成。

3 结论

本文使用廉价原料, 通过常规方法高收率得到了一系列含有羰基和胺基的螺环化合物, 对它们进行了表征, 确认了结构。研究结果表明, 五元螺环比六元环更容易形成, 通过单晶衍射, 确认了其空间结构, 两个环在空间相互垂直分布, 由于氮原子和羰基的吸电子诱导效应, 螺环体系中的两个环结构都发生了变形, C—N 键长比 C—C 变短, 造成不规则结构。本文开发的方法, 为新型手性螺配体合成提供了新的路径, 也为限制几何构型茂金属提供了新型配体。

参考文献:

- [1] Xie J H, Zhou Q L. *Acta Chim. Sinica*, 2014, **72**(7): 778-797.
谢建华, 周其林. *化学学报*, 2014, **72**(7): 778-797.
- [2] Li Y L, Yuan Z D, Hou Y. *Chem. Bull.*, 2024, **87**(2): 190-202; 189.
栗艳丽, 袁振东, 侯燕. *化学通报*, 2024, **87**(2): 190-202; 189.
- [3] Hu X D, Zhang X L, Liu W B. *Org. Chem.*, 2022, **42**(10): 3 102-3 117.
胡旭东, 张鑫亮, 刘文博. *有机化学*, 2022, **42**(10): 31 02-3 117.
- [4] Zhang W H, Hao Z F, Li K, Lei J J, Li Y N, Lei C W, Zhou Y. *Chem. Reagents*, 2024, **46**(2): 39-46.
张文会, 郝知风, 李凯, 雷胶胶, 李亚楠, 雷传文, 周英. *化学试剂*, 2024, **46**(2): 39-46.
- [5] Chen Z M. *Chem. Reagents*, 2023, **45**(7): 152-158.
陈治明. *化学试剂*, 2023, **45**(7): 152-158.
- [6] Zhu B L, Wei Q X, Huang J L, Chen J C, Zhang Z W, Chen Q, Lin N. *Chem. Reagents*, 2020, **42**(9): 1 019-1 026.
朱宝磊, 韦秋香, 黄静玲, 陈聚超, 张振伟, 陈清, 李宁. *化学试剂*, 2020, **42**(9): 1 019-1 026.
- [7] Yan H, Zhang M, Li L, Hu T, Yang W L. *Org. Chem.*, 2022, **42**(11): 3 640-3 657.
闫辉, 张曼, 李琳, 胡腾, 杨武林. *有机化学*, 2022, **42**(11): 3 640-3 657.
- [8] Liu H, Li L, Huang H, Wang F, Luo B W. *Synthetic Mater. Aging. Appl.*, 2025, **54**(1): 55-59; 93.
刘辉, 李磊, 黄河, 王芳, 罗秉伟. *合成材料老化与应用*, 2025, **54**(1): 55-59; 93.

- [9] Cao F, Hu F, Xie Q, Luo G, Chu W, He L, Liu Q. *Asian J. Org. Chem.*, 2018, **7**(2):363-366.
- [10] Chen C M, Kong Y Z, Qian P C, Zhou B, Ye L W. *Sci. China Chem.*, 2023, **53**(8):1 377-1 388.
陈灿明,孔胤铸,钱鹏程,周波,叶龙武.中国科学:化学,2023,**53**(8):1 377-1 388.
- [11] Liu Z. Gold-catalysed Tandem Cyclisation of 3-ene-1,7-Diyne Esters to Construct Azaspiro[4.4] Nonenones/ azaspiro[4.5] Decadienones. Nanjing: Nanjing Forestry University, 2024.
刘振.金催化 3-烯-1,7-二炔酯串联环化构建氮杂螺[4.4]壬烯酮/氮杂螺[4.5]癸二烯酮的研究.南京:南京林业大学,2024.
- [12] Luo M P, Wang S G. *Org. Chem.*, 2024, **44**(8):2 605-2 607.
罗木鹏,王守国.有机化学,2024,**44**(8):2 605-2 607.
- [13] Imaeda T, Ono K, Nakai K, Hori Y, Matsukawa J, Takagi T, Fujioka Y, Tarui N, Kondo M, Imanishi A, Inatomi N, Kajino M, Itoh F, Nishida H. *Bioorg. Med. Chem.*, 2017, **25**(14):3 719-3 735.
- [14] Ćwiek R, Niedziejko P, Kałuża Z. *J. Org. Chem.*, 2014, **79**(3):1 222-1 234.
- [15] Cotman A E, Lozinšek M, Wang B, Stephan M, Mohar B. *Org. Lett.*, 2019, **21**(10):3 644-3 648.
- [16] Bak J M, Song M, Shin I, Lim H N. *Org. Biomol. Chem.*, 2023, **21**(44):8 936-8 941.
- [17] Schlegel M, Schneider C. *Org. Lett.*, 2018, **20**(10):3 119-3 123.