

一种 α, β 不饱和羧酸亚胺酯的合成、表征与晶体结构

吴滨 范喆 王吉庆 杨金明*

(中南民族大学 药学院 武汉 430074)

摘要 报道了一种烯酮亚胺反应活性中间体的重排产物—— α, β 不饱和羧酸亚胺酯化合物的合成,并通过核磁共振氢谱和 X 射线单晶衍射对其结构进行了表征.单晶 X-衍射分析表明:该化合物三斜晶系, $P-1$ 空间群,晶胞参数 $a=7.9832(2) \text{ \AA}$ $b=8.3409(2) \text{ \AA}$ $c=14.5288(4) \text{ \AA}$ $\alpha=81.1650(10)^\circ$ $\beta=74.4740(10)^\circ$ $\gamma=63.9960(10)^\circ$, $V=837.03(4) \text{ \AA}^3$.实验结果为烯酮亚胺的重排反应这一化学理论提供了有力的证据.

关键词 烯酮亚胺;重排反应;晶体结构

中图分类号 O621.3 文献标识码 A 文章编号 1672-4321(2019)03-0357-05

DOI 10.12130/znmzdk.20190307

引用格式 吴滨,范喆,王吉庆,等.一种 α, β 不饱和羧酸亚胺酯的合成、表征与晶体结构[J].中南民族大学学报(自然科学版),2019,38(3):357-361.

WU Bin, FAN Zhe, WANG Jiqing, et al. Synthetic characterization and crystal structure of a ketenimine rearrangement products [J]. Journal of South-Central University for Nationalities(Natural Science Edition) 2019, 38(3): 357-361.

Synthetic characterization and crystal structure of a ketenimine rearrangement products

WU Bin, FAN Zhe, WANG Jiqing, YANG Jinming

(School of Pharmaceutical Sciences, South-Central University for Nationalities, Wuhan 430074, China)

Abstract The synthesis of an α, β -unsaturated carboximidate via a rearrangement reaction of ketenimine was reported. The compound was characterized by ^1H NMR and single crystal X-ray diffraction. X-ray diffraction analysis of single crystal shows that the compound belongs to the triclinic crystal system and is crystallized in space group $P-1$, cell parameters: $a=7.9832(2) \text{ \AA}$ $b=8.3409(2) \text{ \AA}$ $c=14.5288(4) \text{ \AA}$ $\alpha=81.1650(10)^\circ$ $\beta=74.4740(10)^\circ$ $\gamma=63.9960(10)^\circ$, $V=837.03(4) \text{ \AA}^3$. It provides strong evidence for the chemical theory of rearrangement chemistry of ketenimine.

Keywords 1,2,3-triazoles; ketenimines; rearrangement chemistry; crystal structure

CuAAC (Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition) 反应,是指在 Cu(I) 催化剂存在的条件下,叠氮化物与末端炔烃通过分步反应发生 1,3-环加成反应生成 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑的反应^[1].该反应以其温和的反应条件、优异的收率和普适性引起了广泛的关注^[2].1,4-二取代-1,2,3-三氮唑因其独特的化学结构也成了金属有机化学家们的一个热点研究领域.通常,在过渡金属铈(II)的催化作用下,1,4-二取代-1,2,3-三氮唑极易失去一分子氮生成 α -

亚胺基铈卡宾,从而有效地替代危险的重氮试剂.这种独特的反应模式使其成为一种非常稳定、安全的铈卡宾前体^[3,4].三氮唑产生 α -亚胺基铈卡宾后参与的反应非常丰富,多个课题组相继报道了该活性中间体与烯炔^[5,6]、炔烃^[7]、醛和亚胺^[8]、 α, β -不饱和醛^[9]、联烯^[10]、异氰酸酯和异硫氰酸酯^[11]、以及 1,3-二烯^[12]的环加成反应,合成多种类型的杂环化合物.施敏小组报道了铈(II)催化官能团化的 1,2,3-三氮唑类底物合成氮桥苯并二氧环庚烷衍生物^[13],

收稿日期 2019-06-12 * 通信作者 杨金明 研究方向:有机合成 E-mail: jmyang@mail.scuec.edu.cn

作者简介 吴滨(1973-) 男 教授 博士 研究方向:有机合成 E-mail: 2015084@mail.scuec.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目(21772236);中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(CZT18012)

1,2-二氢异喹啉和 1-茛酮类化合物^[14], 3-亚甲基-2,3-二氢苯并呋喃和 3-亚甲基-2,3-二氢吡咯类化合物^[15]. 几乎同时, 利用相同的底物, 仅仅改变反应条件, 在体系中加入醇或者水作为亲核试剂, 杨震课题组^[16]报道了二氢异苯并呋喃和茛酮类化合物的合成. 最近, 李传莹小组^[17]报道了铈(II)催化 1,2,3-三氮唑与乙烯基醚化合物串联合成了系列哌啶衍生物.

从简单化合物合成具有结构多样性的复杂分子一直是有机合成领域的一个挑战问题, 围绕 click 化学发展多组分串联反应为此问题提供了一个强有力的策略. 近年发现, 在一些炔烃化合物中, 铜催化产生环加成中间过渡态后会脱去一分子氮生成烯酮亚胺

胺的结构, 烯酮亚胺中间体会进一步接受亲核试剂进攻, 发生重排反应, 得到 α, β -不饱和亚胺化合物. Punniyamurthy 小组^[18]报道了一价铜催化炔醛, 苯酚以及磺酰叠氮在温和条件下一步合成芳基甲基醚类香豆素衍生物, 并提出了可能的机理. 在一价铜的催化下, 炔醛与磺酰叠氮发生 [3+2] 环加成生成中间体 A, A 失去一份子氮并再生一价铜催化剂后产生烯酮亚胺中间体 B^[19], 氧上的孤对电子进攻中间体 B, 可能通过四元环两性离子过渡态 C 进行拟态周环的 [1,3]-迁移重排^[20,21], 从而得到中间体 D, 再与苯氧基负离子发生 1,4-共轭加成反应和羟醛缩合反应最终得到目标化合物(图 1).

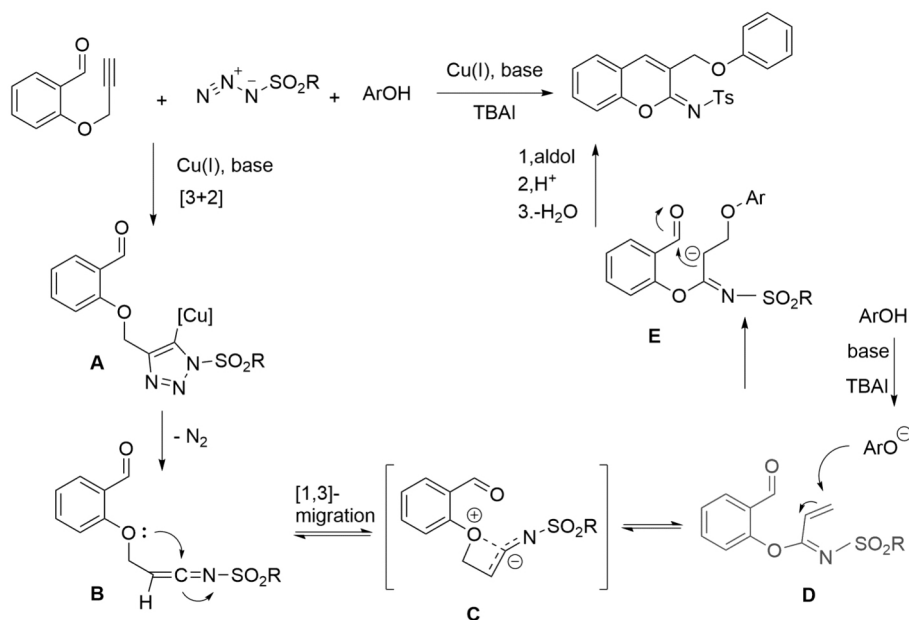


图 1 Punniyamurthy 小组提出的烯酮亚胺重排可能机制

Fig.1 Possible mechanism of ketimide rearrangement proposed by Punniyamurthy group

为了进一步验证并完善该反应机理, 设计通过水杨酸甲酯 **1a** 为原料合成底物 **2a**, 再通过 CuAAC 反应合成目标化合物 **3a**. 结果除了以 21% 的分离收率得到目标化合物 **3a** 之外, 还意外得到了 41% 的

主产物 **3b**. 核磁谱图及高分辨质谱对化合物 **3b** 的结构进行了初步表征解析, 并进一步通过 X-射线单晶衍射确定了化合物 **3b** 的结构(图 2 和 3).

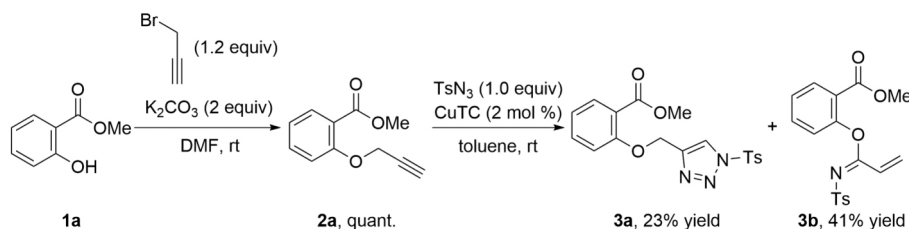


图 2 化合物 2a、3a 以及 3b 的合成

Fig.2 Synthesis of 2a, 3a and 3b

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

^1H NMR 在 Bruker AM-600 上测定,氘代试剂为 Cambridge 生产,TMS 作为内标物,化学位移单位为 ppm.HRMS 在 Agilent 6200 Q-TOF 上测定.X-射线单晶衍射通过 BRUKER D8 QUEST 测定.水杨酸甲酯、炔丙基溴以及对甲苯磺酰叠氮等试剂从 Alfa Aesar、韶远、安耐吉、阿拉丁、TCI、柏卡等公司购买.除甲苯进行了回流重蒸除水(CaH_2),其他试剂使用前未经任何处理.

1.2 化合物 2a 的合成

称取水杨酸甲酯(30 mmol,3.9 mL)和碳酸钾(60 mmol,8.30 g)于 50 mL 圆底烧瓶中,加入 20 mL N,N -二甲基甲酰胺(DMF)溶解,室温下搅拌.将炔丙基溴(36 mmol,3.1 mL)缓慢滴加进烧瓶中,搅拌过夜.加入 200 mL 水溶液淬灭反应,加入乙酸乙酯萃取 3 次,然后合并有机相,用饱和食盐水洗有机相,再用无水硫酸钠干燥有机相,减压浓缩,通过柱层析进行粗分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1)得浅黄色油状液体 2a 6.1g.2a 为已知化合物, ^1H NMR 数据与文献报道^[22]的一致.

1.3 化合物 3a,3b 的合成与 3b 的表征

在 N_2 氛围下,将 2a(5 mmol,957 mg)与 CuTC(0.1 mmol,19 mg)加到 50 mL 圆底烧瓶中,加入干燥的甲苯(15 mL),随后边搅拌边缓慢滴加对甲苯磺酰叠氮(5 mmol,1.1 mL),室温下搅拌过夜.反应结束后,将溶液通过硅藻土过滤,乙酸乙酯冲洗,减压旋干浓缩,柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯=5/1)得浅黄色固体 442 mg 3a,产率 23%,白色固体 741 mg 3b,产率 41%.

化合物 3a. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s,1H),8.01 (d, $J=8.4$ Hz,2H),7.85 (dd, $J=7.7$,1.8 Hz,1H),7.47 (ddd, $J=8.4$,7.4,1.8 Hz,1H),7.41-7.36 (m,2H),7.08-7.02 (m,2H),5.29 (s,2H),3.91 (s,3H),2.45 (s,3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 166.34,157.56,147.56,144.44,

133.87,132.97,132.08,130.58,128.87,122.90,121.55,120.71,114.16,63.23,52.22,21.98.

化合物 3b. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, $J=7.8$,1.7 Hz,1H),7.56 (d, $J=8.3$ Hz,2H),7.53 (td, $J=7.9$,1.7 Hz,1H),7.35 (q,1H),7.30 (td, $J=7.7$,1.0 Hz,1H),7.17 (d, $J=8.1$ Hz,2H),7.10 (dd, $J=8.1$,0.9 Hz,1H),6.68 (dd, $J=17.0$,1.0 Hz,1H),6.16 (dd, $J=10.9$,1.0 Hz,1H),3.69 (s,3H),2.36 (s,3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 166.18,164.79,151.07,143.35,138.42,134.02,132.64,131.95,129.32,126.70,126.49,125.38,123.46,123.20,52.39,21.63.HRMS calcd for [$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$] requires 359.0827,found 360.0892 [$\text{M}^+ + \text{H}$]; 382.0712 [$\text{M}^+ + \text{Na}$].

单晶培养:取 50 mg 3b 溶解于少量二氯甲烷中,加入正己烷和正戊烷的混合溶剂后于室温下静置 1 d,得到无色块状晶体.

1.4 晶体结构测定

配合物的单晶结构数据在 BRUKER D8 QUEST,BrukerShelxTL 软件包解析和优化该结构,多扫描方法(SADABS)对吸收效应进行数据校正,晶体结构用直接法求解,所有非氢原子使用全矩阵最小二乘法对 F2 进行各项异性修正,用理论加氢法对氢原子进行加和至理论位置.

2 结果与讨论

2.1 晶体结构鉴定和描述

化合物 3b($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$)的晶体数据和有关数据收集及结构精修数据列于表 1,相关键长和键角数据列于表 2.晶体编号:JM1-29-1.化合物 3b 的晶体结构如图 3 所示,是一种无色块状晶体,属三斜晶系, $P-1$ 空间群,相对分子量 $M=359.38$,近似尺寸为 $0.160\text{ mm}\times 0.337\text{ mm}\times 0.410\text{ mm}$.X-ray 晶体分析表明,晶胞参数 $a=7.9832(2)\text{ \AA}$, $b=8.3409(2)\text{ \AA}$, $c=14.5288(4)\text{ \AA}$, $\alpha=81.1650(10)^\circ$, $\beta=74.4740(10)^\circ$, $\gamma=63.9960(10)^\circ$, $V=837.03(4)\text{ \AA}^3$.

表 1 化合物 3b 的晶体数据和结构精修数据

Tab.1 Crystal data and structure refinement for compound 3b

晶体参数	晶体数据
Chemical formula	C ₁₈ H ₁₇ NO ₅ S
Formula weight	359.38 g/mol
Temperature	150(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal size	0.160×0.337×0.410 mm
Crystal habit	light colourless BLOCK
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	$a = 7.9832(2) \text{ \AA}$ $\alpha = 81.1650(10)^\circ$ $b = 8.3409(2) \text{ \AA}$ $\beta = 74.4740(10)^\circ$ $c = 14.5288(4) \text{ \AA}$ $\gamma = 63.9960(10)^\circ$
Volume	837.03(4) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.426 g/cm ³
Absorption coefficient	1.981 mm ⁻¹
F(000)	376
Theta range for data collection	3.16 to 79.24°
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -9 ≤ k ≤ 10, -18 ≤ l ≤ 18
Data/restraints/parameters	3580 / 0 / 228
Final R indices	3543 data; I > 2σ(I) R1 = 0.0318, wR2 = 0.0859 all data R1 = 0.0321, wR2 = 0.0862
Weighting scheme	$w = 1 / [\sigma^2(F_{o2}) + (0.0455P)^2 + 0.3479P]$ Where $P = (F_{o2} + 2F_{c2}) / 3$
Largest diff. peak and hole	0.355 and -0.471 eÅ ⁻³
R.M.S. deviation from mean	0.046 eÅ ⁻³

表 2 是烯酮亚胺重排区域的相关键长键角. 因为晶体结构 C1-C2-C3-C4-C5-C12-C11, 包括 O4-S1-O3 区域是对甲苯磺酰基, C7-C16-C15-C14-C13-C8 和 O5-C9-O2-C10 这部分对应水杨酸甲酯区域. 根据晶体结构, C17-C18 的碳碳双键与 C6-N1 的碳氮双键是处于反式共轭构型, 因而能得到热力学稳定的 3b. 这为 Punniyamurthy^[6] 小组提出的伪周环四元环状过渡态机理猜想提供了有力的证据, 同时他们提出的机理中化合物 D 的画法是顺式共轭的构型, 经过本实验的单晶验证, 可以修正为反式共轭画法, 这样更为严谨(图 3).

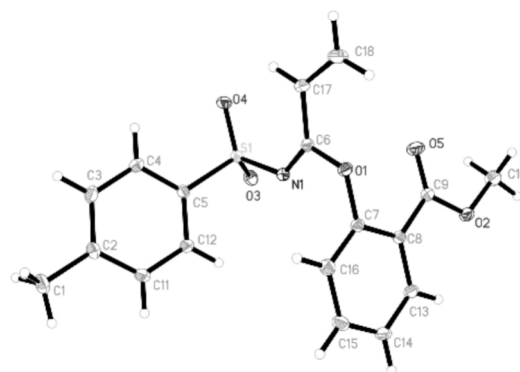


图 3 化合物 3b 的晶体结构图

Fig.3 Molecular structure of compound 3b

表 2 配合物 1 的有关键角和键长数据

Tab.2 Selected bond lengths and angles for compound 1

键型	键长/Å	键角类型	键角/°
O(1)-C(6)	1.3448(14)	C(6)-O(1)-C(7)	117.85(9)
O(1)-C(7)	1.4077(14)	C(6)-N(1)-S1	126.83(9)
N(1)-C(6)	1.2832(16)	O(1)-C(6)-C(17)	112.15(10)
N(1)-S(1)	1.6366(10)	N(1)-C(6)-O(1)	117.78(10)
C(6)-C(17)	1.4701(16)	N(1)-C(6)-C(17)	130.06(11)
C(17)-C(18)	1.3144(19)	C(6)-C(17)-C(18)	122.10(12)

3 结语

使用 CuAAC 反应条件与设计的底物反应, 意外合成了化合物 3b. 通过¹H NMR、HRMS 以及 X-射线单晶衍射证实了化合物 3b 的确切结构. 首次报道了烯酮亚胺发生迁移重排反应后的产物的单晶结构, 为烯酮亚胺的重排化学提供了有力的证据, 并为烯酮亚胺作为有机反应活性中间体发展更多有机合

成方法学提供了理论依据,基于烯酮亚胺为中间体的新型有机合成方法学的开发正在进一步探索中。

参 考 文 献

- [1] ROSTOVITSEV V V, GREEN L G, FOKIN V V, et al. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper (I) catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes [J]. *Angew Chem Int Ed* 2002 41(14): 2596-2599.
- [2] DAVIES H M L, ALFORD J S. Reactions of metallocarbenes derived from *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles [J]. *Chem Soc Rev*, 2014 43: 5151-5162.
- [3] CHATTOPADHYAY B, GEVORGYAN V. Transition metal catalyzed denitrogenative transannulation: Converting triazoles into other heterocyclic systems [J]. *Angew Chem Int Ed* 2012 51: 862-872.
- [4] GULEVICH A V, GEVORGYAN V. Versatile reactivity of rhodium-iminocarbenes derived from *N*-sulfonyl triazoles [J]. *Angew Chem Int Ed* 2013 52: 1371-1373.
- [5] HORNEFF T, CHUPRAKOV S, CHERNYAK N, et al. Rhodium-catalyzed transannulation of 1,2,3-triazoles with nitriles [J]. *J Am Chem Soc* 2008 130: 14972-14974.
- [6] CHUPRAKOV S, KWOK S W, ZHANG L, et al. Rhodium-catalyzed enantioselective cyclopropanation of olefins with *N*-sulfonyl 1,2,3-triazoles [J]. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 18034-18035.
- [7] CHATTOPADHYAY B, GEVORGYAN V. Rh-catalyzed transannulation of *N*-tosyl-1,2,3-triazoles with terminal alkynes [J]. *Org Lett* 2011 13: 3746-3749.
- [8] ZIBINSKY M, FOKIN V V. Sulfonyl-1,2,3-triazoles: Convenient synthones for heterocyclic compounds [J]. *Angew Chem Int Ed* 2013 52: 1507-1510.
- [9] MIURA T, TANAKA T, HIRAGA K, et al. Stereoselective synthesis of 2,3-dihydropyrroles from terminal alkynes, azides and α , β -unsaturated aldehydes via *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles [J]. *J Am Chem Soc* 2013 135: 13652-13655.
- [10] SCHULTZ E E, SARPONG R. Application of in situ-generated Rh-bound trimethylenemethane variants to the synthesis of 3,4-fused pyrroles [J]. *J Am Chem Soc* 2013, 135: 4696-4699.
- [11] CHUPRAKOV S, KWOK S W, FOKIN V V. Transannulation of 1-sulfonyl-1,2,3-triazoles with heterocumulenes [J]. *J Am Chem Soc* 2013 135: 4652-4655.
- [12] SHANG H, WANG Y, TIAN Y, et al. The divergent synthesis of nitrogen heterocycles by rhodium (II)-catalyzed cycloadditions of 1-sulfonyl 1,2,3-triazoles with 1,3-dienes [J]. *Angew Chem Int Ed* 2014 53: 5662-5666.
- [13] ZHANG Y S, TANG X Y, SHI M. Unprecedented synthesis of aza-bridged benzodioxepine derivatives through a tandem Rh(II)-catalyzed 1,3-rearrangement/[3+2] cycloaddition of carbonyl triazoles [J]. *Chemical Communications* 2014 50(100): 15971-15974.
- [14] SUN R, JIANG Y, TANG X Y, et al. Rhodium(II)-catalyzed and thermally induced intramolecular migration of *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles: New approaches to 1,2-dihydroisoquinolines and 1-indanones [J]. *Chemistry-A European Journal* 2015 22(16): 5727-5733.
- [15] TANG X Y, ZHANG Y S, HE L, et al. Intramolecular annulation of aromatic rings with *N*-sulfonyl 1,2,3-triazoles: divergent synthesis of 3-methylene-2,3-dihydrobenzofurans and 3-methylene-2,3-dihydroindoles [J]. *Chemical Communications* 2015 51(101): 133-136.
- [16] SHEN H, FU J, GONG J, et al. Tunable and chemoselective syntheses of dihydroisobenzofurans and indanones via rhodium-catalyzed tandem reactions of 2-triazole-benzaldehydes and 2-triazole-alkylaryl ketones [J]. *Org Lett* 2014 16(21): 5588-5591.
- [17] YU S, AN Y, WANG W, et al. Synthesis of piperidine derivatives by rhodium-catalyzed tandem reaction of *N*-sulfonyl-1,2,3-triazole and vinyl ether [J]. *Advanced Synthesis & Catalysis* 2018 360(11): 2125-2130.
- [18] MURUGAVEL G, PUNNIYAMURTHY T. Novel copper-catalyzed multicomponent cascade synthesis of iminocoumarin aryl methyl ethers [J]. *Org Lett*, 2013, 15(15): 3828-3831.
- [19] LU P, WANG Y. The thriving chemistry of ketenimines [J]. *Chem Soc Rev*, 2012 41(17): 5687-5705.
- [20] NGUYEN M T, LANDUYT L, NGUYEN H M T. 1,3-Sigmatropic shifts in carbonyl ketenes, carbonyl isocyanates and analogous compounds [J]. *Eur J Org Chem*, 1999: 401-407.
- [21] FINNERTY J J, WENTRUP C. Facile ketene-ketene and ketene-ketenimine rearrangements: A study of the 1,3-migration of α -substituents interconverting α -imidoyl ketenes and α -oxoketenimines: a pseudopericyclic reaction [J]. *J Org Chem* 2004 69(6): 1909-1918.
- [22] LYKAKIS I N, EFE C, GRYPARIS C, et al. $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ as a superior catalyst for the selective synthesis of 2H-chromenes: Application to the concise synthesis of benzopyran natural products [J]. *Eur J Org Chem*, 2011: 2334-2338.

(责任编辑 姚春娜)