

摘 要

本论文主要报道了无机单电子氧化剂在有机反应中的应用研究。使用的无机单电子氧化剂主要包括 Oxone[®](KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄) 和 NO⁺。论文共分为六章：

第一章，文献综述了无机单电子氧化剂 Oxone[®]的研究现状，对其发展历史和参与的有机化学反应做了全面的概述。

第二章，主要介绍了 Oxone[®]参与的芳环及杂环类化合物的硫氰化反应，硫氰化产物都是药物制备的前体结构。反应的区域选择性很好，并且硫氰基可以进一步的被转化，为生物活性的筛选提供了储备。

第三章，应用 Oxone[®]对 1, 1-二取代末端双键的硫氰化反应做了研究，与以往文献所报道的相比较，我们可以得到 1-甲氧基-2-硫氰酸基同步加成的主要产物，产率在 70%左右，其在有机合成之中将具有一定的应用价值，且条件温和，后处理简单。

第四章，应用 Oxone[®]作为氧化剂，成功的实现了吲哚及其衍生物的硫醚化反应，得到的产物可以作为环氧化酶-2 的抑制剂 (COX-2 inhibitors)，扩展了环氧化酶-2 抑制剂的药物选择范围。

第五章，对无机单电子氧化剂 NO⁺的特性和它所参与的反应类型做了简单的总结，研究了 NO⁺催化的 N-乙烯基吡咯烷酮与肟的麦克加成反应。将肟用硫醇替代，得到了硫醚类的化合物，提供了一种简单的途径来构筑 C-X (O,S) 杂原子键。

第六章，应用无机单电子氧化剂 NO⁺作为催化剂，成功的实现了吲哚与不饱和烯酮的麦克加成反应，反应的区域选择性很好，均发生在吲哚的三位。NO⁺作为催化剂的例子不是很多，并且为合成出吲哚的衍生物提供了一条简单的途径。

总之，在绿色化学的发展道路上，将无机物应用于有机化学领域，既简化了反应的条件，又可以在一定程度上起到环境保护的作用。应该具有广泛的应用远景。

Abstrate

The thesis mainly focused on the application of inorganic mono-electron oxidants in organic reaction. The inorganic mono-electron oxidants used here Oxone[®] (KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄) and Nitrosonium (NO⁺). This paper is divided into six parts as follows:

Chapter 1 opens with a review on the previous studies of Oxone[®]. It will be involved in development of Oxone[®] chemistry and various organic reactions, in which Oxone[®] participates.

Chapter 2 provides thiocyanations of aromatic and heteroaromatic compounds using Oxone[®] as an oxidant. These reactions exhibited a good regioselectivity and The reactivity thiocyanate group will be readily transformed into other sulfur-bearing functionalities. All these products are particularly useful for producing drugs and pharmaceuticals.

Chapter 3 develops the Oxone-mediated thiocyanation on 1, 1-disubstituted olefins in methanol. It afforded 1-methoxyl-2-thiocyano adducts in a yield of 70%, being very useful in organic synthesis.

Chapter 4 shows the Oxone-mediated oxidative 3-arylthio substitution of indoles. The formed products could serve as selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors.

Chapter 5 extends on the study to nitrosonium (NO⁺), NO⁺ was found to catalyse the Michael addition of oximes onto N-vinyl-2-pyrrolidinone. Thiols here used to react with N-vinyl-2-pyrrolidinone, Some thio ether compounds were formed in a good yield. It is an easy way to build C-X (O,S) bounds.

In chapter 6, Nitrosonium (NO^+) has applied to catalyze Michael addition of indoles to unsaturated enones. The reaction uniquely occurred at the 3-position of indole ring. It offers a good way to prepare indole derivatives.

In conclusion, This is a effect toward the green chemistry. In general, these reactions offer several advantages with commercially available reagents, with reaction condition easy handling and good yields.

原创性声明

本人郑重声明：本人所呈交的学位论文，是在导师的指导下独立进行研究所取得的成果。学位论文中凡引用他人已经发表或未发表的成果、数据、观点等，均已明确注明出处。除文中已经注明引用的内容外，不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的科研成果。对本文的研究成果做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。

本声明的法律责任由本人承担。

论文作者签名：武胜利 日期：2018-5-22

关于学位论文使用授权的声明

本人在导师指导下所完成的论文及相关的职务作品，知识产权归属兰州大学。本人完全了解兰州大学有关保存、使用学位论文的规定，同意学校保存或向国家有关部门或机构送交论文的纸质版和电子版，允许论文被查阅和借阅；本人授权兰州大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用任何复制手段保存和汇编本学位论文。本人离校后发表、使用学位论文或与该论文直接相关的学术论文或成果时，第一署名单位仍然为兰州大学。

保密论文在解密后应遵守此规定。

论文作者签名：武承利 导师签名：吴 日期：2008-5-22

第一章 Oxone[®]的文献综述

1.1 Oxone[®]的发展历史

几乎早在一个世纪以前, 过氧硫酸盐就已经存在, 并且被人们所应用^[1], 只是人们对它的存在形式不甚了解。在 1898 年, Caro.^[2] 提出此种盐的存在形式可能是过二硫酸盐, 他知道过二硫酸盐在浓硫酸存在下, 可以将苯胺变黑。但是, 当他把这种“过二硫酸盐”在浓硫酸存在下与苯胺反应时, 却没有使得苯胺变黑, 而是生成了硝基苯。三年后, Baeyer. 和 Villiger.^[3] 提出 Caro 所说的盐并不是过二硫酸盐而是过氧硫酸盐 (H_2SO_5)。直到 1910 年, Ans.和 Friedrich.^[4] 制备出了纯的无水的过氧硫酸。1957 年, Stephanou, S. E.^[5] 在此基础上制备出了稳定的过氧硫酸盐, 并申请了专利。它的主要成份就是 ($\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$), Oxone[®] 就是该复盐的商品名。研究表明 Oxone[®] 中的活性成分是单过氧硫酸根负离子 HSO_5^- ; 它具有易存储、运输、环保等特点。因此对其作为氧化剂的研究引起了很多化学家的兴趣。Oxone[®] 在无机、有机化学方面等已有广泛的应用, 本论文就将 Oxone[®] 在有机化学方面的反应做一简单综述。

1.2 Oxone[®]参与的有机化学反应

Oxone[®] 参与的有机反应按底物来分类有如下几种: (1) 与酮羰基、亚胺及亚胺盐的反应; (2) 与不饱和键的反应; (3) 与杂原子的反应; (4) 与芳环和杂环化合物的反应; (5) 与醛的反应。

[1] Price, T. S. *Per-Acids and Their Salts*, Longmans, Green and Co., London, 1912,10.

[2] Caro, H. Z. *Angew. Chem.* 1898, 845.

[3] Baeyer, A.; Villiger, V. *Ber.* 1901, 34, 853.

[4] Ans, J.; Friedrich, W. *Ber.* 1910, 43, 1880.

[5] Stephanou, S. E.; Patent, U. S. 2,802,722. Aug. 13, 1957.

[6] For reviews on the study of Dioxane-, Oxaziridine- and Oxaziridium-mediated oxidations, See: (a) Adam, W.; Saha-Moller, C. R.; Gaeshpure, P. A. *Chem. Rev.* 2001, 101, 3499; (b) Murray, R. W. *Chem. Rev.* 1989, 89, 1187; (c) Adam, W.; Curci, R.; Edwards, J. O. *Acc. Chem. Res.* 1989, 22, 205; (d) Adam, H. L. *Top. Curr. Chem.* 1993, 164, 45; (e) Song, C. E.; Lim, J. S.; Kim, S. C.; Lu, K. J.; Chi, D. Y. *Chem. Commun.* 2000, 2415; (f) Cheshev, P.; Marra, A.; Dondoni, A. *Carbohydrate Research* 2006, 41, 2714.

1.2.1 与酮羰基、亚胺及亚胺盐的反应

研究发现, Oxone[®]可以氧化酮羰基、亚胺及亚胺盐而得到相应的三元环化合物(图 1)。这类三元环化合物具有很好的氧化性能,因此,化学家对基于这三类化合物作为催化剂的 Oxone[®]氧化反应一直很感兴趣。其中,双键的环氧化在有机合成中有很重要的应用,化学家们对这一反应也做了很多研究,并将其成功拓展到了双键的不对称环氧化领域^[6]。

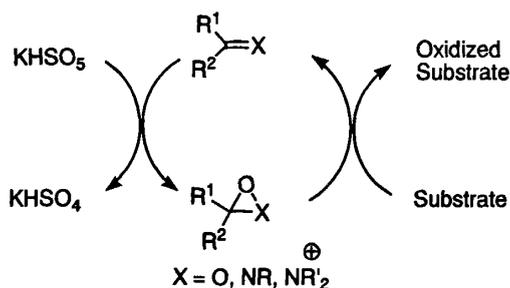


图 1 Oxone[®]与酮和亚胺的反应

在过去的二十年中, Oxone[®]已成为原位法制备过氧羰基化合物的高效氧化剂。所得到的过氧化物已成为重要的环氧化试剂。利用 Oxone[®]氧化手性羰基化合物制得的手性过氧羰基化合物对双键进行环氧化可以立体选择性地制备不对称环氧化合物,现在可以用催化条件实现这一过程,详见有关综述报道^[7]。与羰

[7] For a recent review on the Ketone-Catalyzed Asymmetric Epoxidation Reactions, See: (a) Yang, D. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 497; (b) Denmark, S. E.; Wu, Z. *Synlett* **1999**, 847; (c) Frohn, M.; Shi, Y. *Synthesis* **2000**, 1979.

[8] (a) Davis, F. A.; Sheppard, A. C. *Tetrahedron.* **1989**, *45*, 5703. (b) Davis, F. A.; Chen, B. C. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919; (c) Petrov, V. A.; Resnati, G. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1809.

[9] Davis, F. A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5004.

[10] (a) Hanquet, G.; Lusinch, X.; Milliet, P. C. R. *Acad. Sci. Ser. II.* **1991**, *313*, 625; (b) Minakata, S.; Takemiya, A.; Nakamura, K.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Synlett* **2000**, 1810; (c) Armstrong, A.; Ahmed, G.; Garnett, I.; Goacolou, K. *Synlett* **1997**, 1075; (d) Armstrong, A.; Ahmed, G.; Garnett, I.; Goacolou, K.; Wailes, J. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2341; (e) Bohe, L.; Lusinch, M.; Lusinch, X. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 141; (f) Page, P. C. B.; Rassias, G. A.; Barras, D.; Bethell, D.; Schilling, M. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **2000**, 3325; (g) Bohe, L.; Hanquet, G.; Lusinch, M.; Lusinch, X. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7271; (h) Page, P. C. B.; Rassias, G. A.; Bethell, D.; Schilling, M. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2774; (i) Hanquet, G.; Lusinch, X. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5299.

基的反应类似，亚胺在 Oxone[®]作用下也可得到相应的具有三元环结构的氧杂氮丙啶类化合物，它没有过氧羰基化合物活泼，但它仍然是一个很有效的氧化剂^[8]。虽然这一氧化剂通常需要使用化学剂量，催化反应的报道并不多见，但化学家们已经将其作为催化剂成功用于 Oxone[®]对硫醚化合物的氧化^[9]。亚胺盐在 Oxone[®]的作用下，可得到氧杂氮丙啶的鎓盐。由于其分子中氧原子具有很强的亲电性，可以转移到相应富电子的底物上。使用具有手性的亚胺正离子盐可以实现反应的立体选择性。使用催化量亚胺盐的反应已有报道^[10]。

1.2.2 与不饱和键的反应

Oxone[®]对不饱和键的反应研究比较充分，主要包括以下三种情形：（1）在无催化剂和配体存在的条件下，Oxone[®]与不饱和键的反应；（2）在催化剂存在下，Oxone[®]与不饱和键的反应；（3）在配体存在下，Oxone[®]与不饱和键的反应。

1.2.2.1 在无催化剂和配体存在的条件下，Oxone[®]与不饱和键的反应

Oxone[®]虽然很早就被人们所制备，但是它却近年来才应用到有机化学领域。图 2 是 Oxone[®]做为氧化剂对 C=C 双键的氧化反应^[11]的例子，在温和的反应条件下，环内双键和环外双键均生成了羟基化的产物。

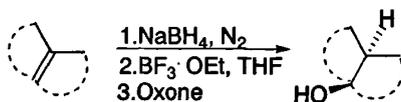
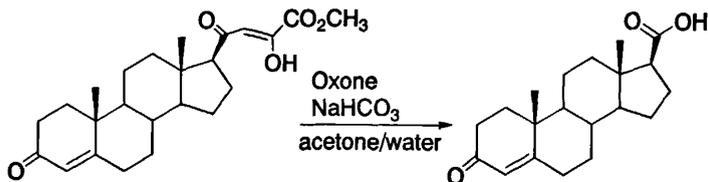


图 2 Oxone[®]与双键的氧化反应

在研究了 Oxone[®]对双键的氧化反应之后，人们又将 Oxone[®]对 α , β 不饱和双键的氧化反应进行了研究，发现它能将 α , β 不饱和双键氧化切断^[12]，生成相应的羧酸，并且反应具有选择性。在同样的反应条件下，环内的不饱和双键则不会被氧化掉，推测可能的原因是环外的双键较环内双键活泼的缘故（图 3）。

[11] David, H.; Ripin, B.; Cail, W.; Brenek, S. J. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 5817.

[12] Ashford, S. W.; Grega, K. C. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 1523.

图 3 Oxone[®]对 α 、 β -不饱和双键的氧化1.2.2.2 在催化剂存在下, Oxone[®]与不饱和键的反应

近年来, 化学工作者发展了很多催化剂来催化 Oxone[®]与不饱和键的反应, 其中包括金属催化剂和有机催化剂。图 4 是 Schomaker. 利用四氧化钨为催化剂, 催化的 Oxone[®]与双键和二羰基化合物的氧化反应, 反应生成了相应的羧酸。并将这一反应应用到一些有机合成中间体的制备中^[13]。此外, 他们还合成了酯溶性的 Oxone[®], 并考察了其对于双键的氧化反应^[14], 得到的产物为醛。

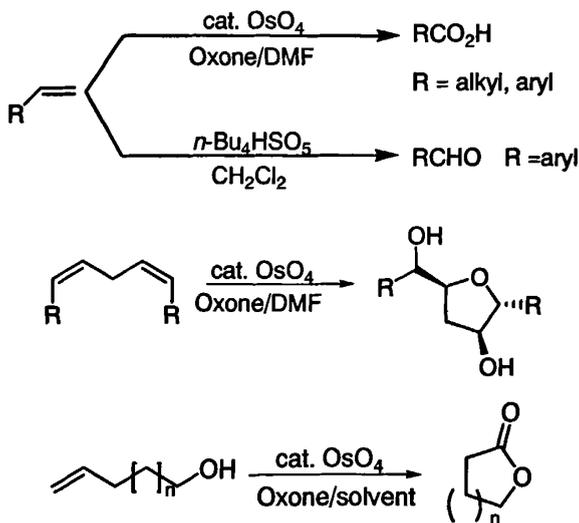
图 4 在催化剂四氧化钨存在下, Oxone[®]与不饱和键的反应

图 5 是作者提出的可能机理, 首先四氧化钨与双键络合, 接着被 Oxone[®]氧化, 在催化剂活化的条件下, Oxone[®]中的氧原子对钨原子具有亲核性。发生亲核反应, 最后脱除四氧化钨, 电子转移, 就得到了醛类化合物, 再被 Oxone[®]所

[13] Schomaker, J. M.; Travis, B. R.; Borhan, B. *Org. Lett.* 2003, 5(17), 3089.[14] Travis, B. R.; Ciaramitaro, B. P.; Borhan, B. *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 3429.

氧化，就得到了相应的羧酸。

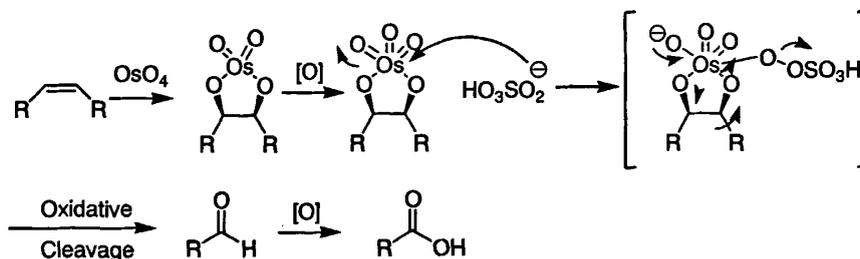


图 5 在催化剂四氧化锇存在下，Oxone[®]对双键的氧化反应机理

四氧化锇虽然可以用于末端双键的氧化，生成相应的羧酸。但是由于它具有很高的毒性，使其在有机反应中的应用很受限制。因此，2003年，Lee, K.^[15]研制出了含锇的中性硅酸盐 MCM-48。它作为可循环使用的高效催化剂来用于双键的氧化，得到了预期的实验结果，并且该硅酸盐十分稳定、无毒。他们还报道了 Oxone[®]在这种含锇硅酸盐 (N-Os) 存在下，与末端双键和末端炔烃氧化反应。产物是不饱和键被氧化切断，生成相应的羧酸 (图 6)。

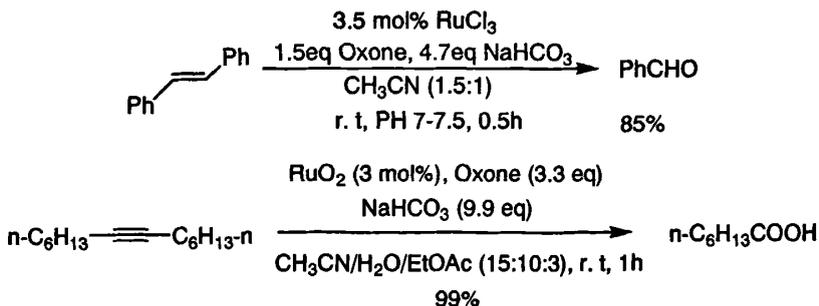


图 6 在改良后的锇的氧化物的存在下，Oxone[®]对不饱和键的氧化

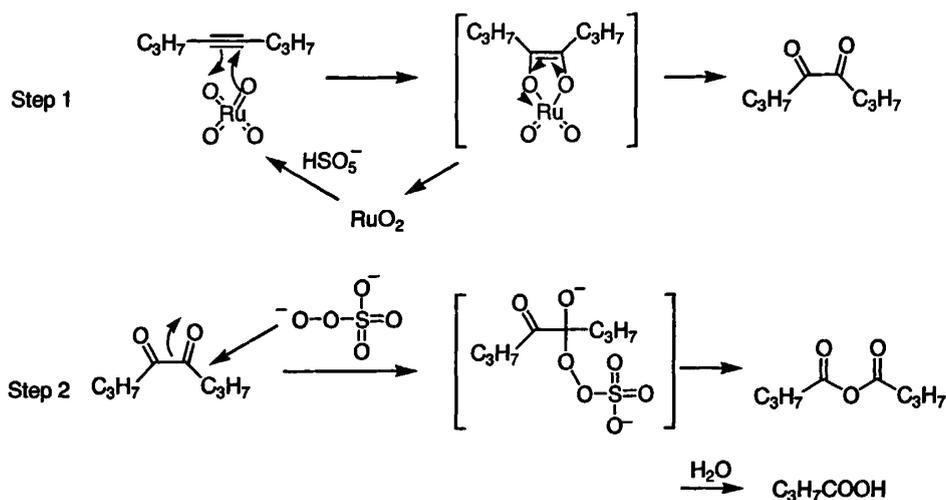
锇的同族元素钨的氯化物和氧化物(三氯化钨和二氧化钨)也被用于 Oxone[®]的氧化反应。杨丹等^[16]曾报道了三氯化钨-Oxone[®]体系氧化断裂双键得到醛和二氧化钨-Oxone[®]体系氧化断裂炔键生成相应羧酸的反应 (图 7)，并提出了可能的反应机理 (图 8)。

[15] Lee, K.; Kim, Y. H.; Han, S. B.; Kang, H.; Park, S.; Seo, W. S.; Park, J. T.; Kim, B.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6844.

[16] (a) Yang, D.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814; (b) Yang, D.; Chen, F.; Dong, Z. M.; Zhang, D. W. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2221.

图 7 Oxone[®]/钌的氧化物对三键的氧化反应

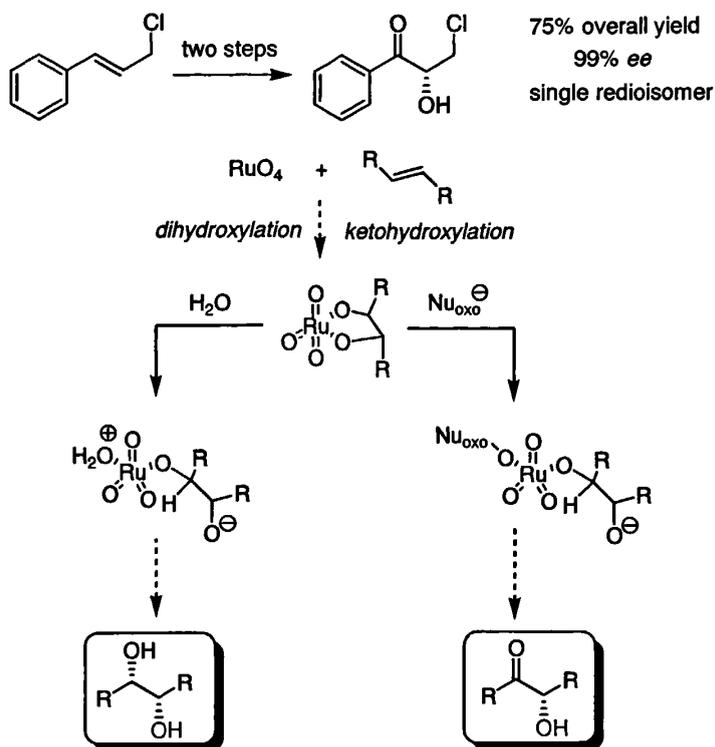
由于同族元素的缘故，作者提出了相似的反应机理，认为反应的第一步仍然是四氧化钌首先与炔键络合，电子转移后，生成了二氧化钌。Oxone[®]又将二氧化钌氧化，生成四氧化钌进入催化循环。炔键生成的相应的二羰基类化合物，在催化剂的活化作用下，Oxone[®]中的氧原子对羰基的碳原子具有亲核性。因而发生亲核反应，重排生成反应中间体酸酐，水解得到相应的羧酸类化合物。

图 8 Oxone[®]/钌的氧化物对三键的氧化反应机理

同年，Plietker.^[17] 小组也对二氧化钌-Oxone[®]体系做了反应研究，作者所选用的底物是丙烯基氯类型的化合物，氧化双键得到了邻羟基羰基类化合物。在水的存在下，反应得到了邻羟基类的化合物，并对该反应提出了可能的机理（图

[17] Plietker, B. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 8287.

9)。

图 9 Oxone[®]/钌的氧化物对丙烯基氯的氧化反应及机理

机理认为，四氧化钌首先和双键络合，接着被 Oxone[®]氧化，在催化剂活化的条件下，Oxone[®]中的氧原子对钌原子发生亲核反应，最后电子转移，还原出催化剂，进入反应循环，产物就生成了邻羟基羰基类化合物。如果是水分子的氧原子发生的亲核反应，则产物就生成了双羟基化合物。

以上是金属催化剂催化的例子，其实早在 2000 年，Aggarwal.^[18]就报道了利用胺作催化剂催化 Oxone[®]与双键反应的例子，反应都生成了相应的环氧化合物，他们还考察了使用手性胺对双键不对称环氧化的例子，随后他们对这一反应机理做了研究^[19]，认为胺盐的形成不但活化了 Oxone[®]，还起了相转移催化剂的作用。Armstrong.^[20]和杨丹小组^[21]也有在这方面的研究报道（图 10）。

[18] Adamo, M. F. A.; Aggarwal, V. K.; Sage, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8317.

[19] Aggarwal, V. K.; Lopin, C.; Sandrinelli, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7596.

[20] Armstrong, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1460.

[21] Ho, C. Y.; Chen, Y. C.; Wong, M. K.; Yang, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 898.

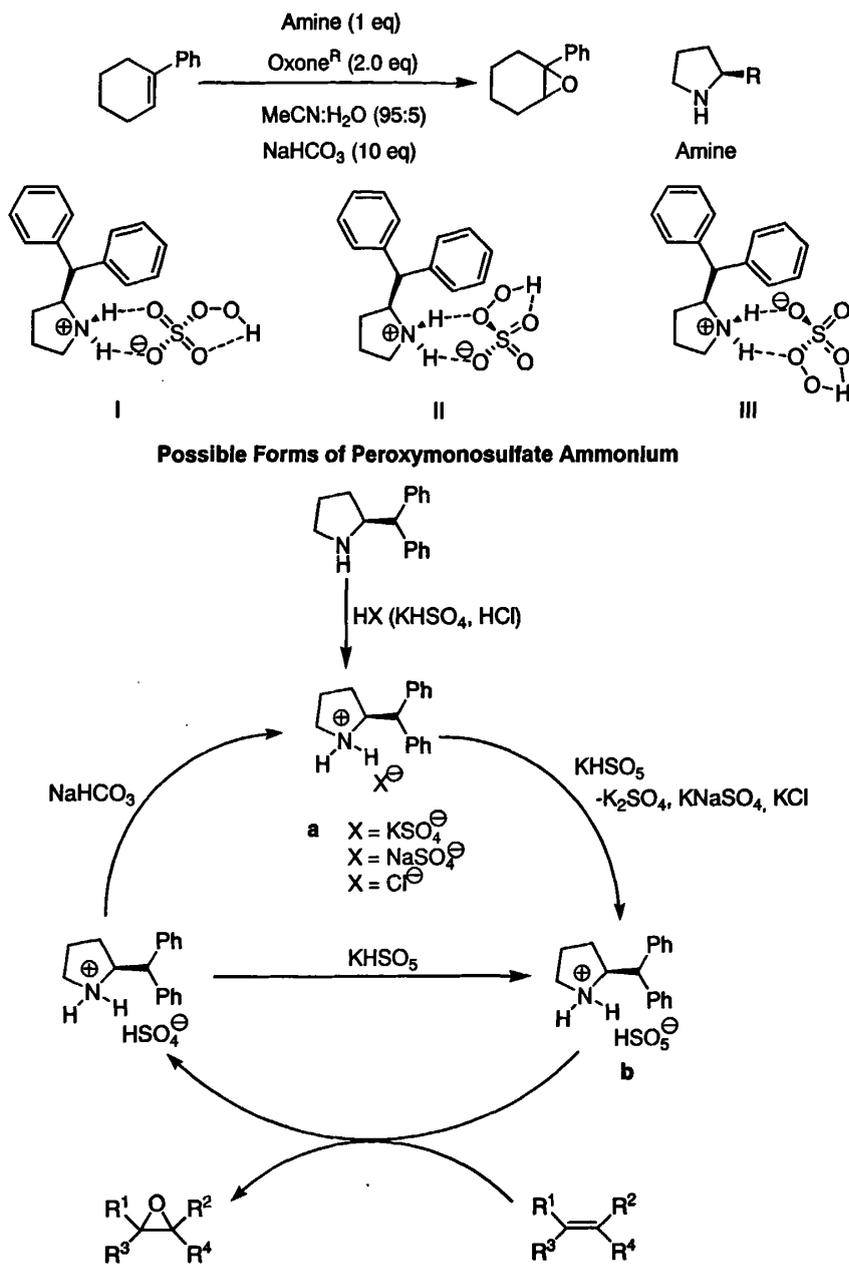


图 10 胺作催化剂的条件下，Oxone[®]与双键反应及机理

1.2.2.3 在配体存在下，Oxone[®]与不饱和键的反应

在配体存在下，Oxone[®]与不饱和键的氧化反应已经有文献报道，2007 年，Shi, Y.^[22] 研究小组曾报道了在手性配体葡萄糖衍生物酮 (glucose derived ketone)

[22] Wang, B.; Shen, Y. M.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* 2006, 71(25), 9519.

的存在下, Oxone[®]不对称环氧化环丙烷上相连的双键, 在 Et₂AlCl 存在下, 促使三员环扩环生成五员环内酯或者四员环丁酮的衍生物。由于有手性配体的存在, 所以产物也有旋光性, 并且其 ee 值都在 90% 以上, 反应机理如图 11。机理认为扩环后生成了环丁酮, 最后经历了一个 BV 氧化, 生成五员环内酯。在控制条件下, 可以得到四员环丁酮的衍生物。

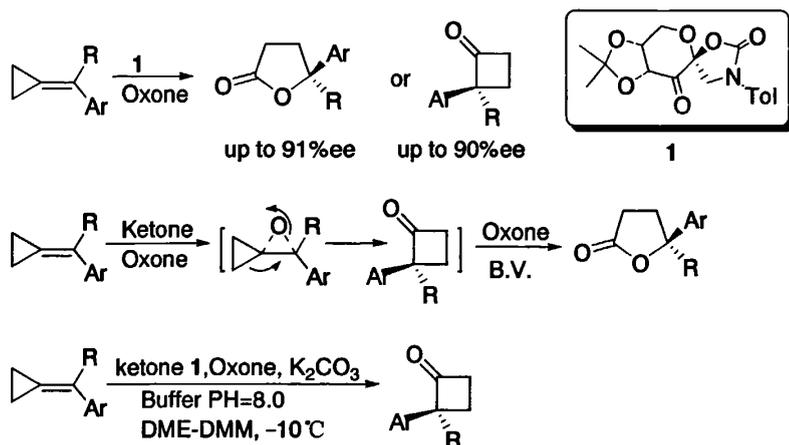
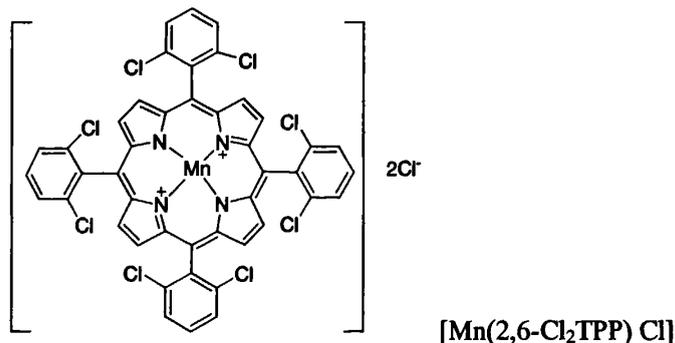


图 11 在配体手性酮存在下, Oxone[®]对双键的氧化扩环反应

Chan, W. K.^[23] 于 2006 年报道了在手性配体 [Mn(2,6-Cl₂TPP)Cl] 存在下 (图 12), Oxone[®] 对三键的氧化胺化反应。反应在乙腈和水的混合溶液中, 得到了一系列 α -氨基羰基类化合物, 胺的官能团化在生物上有很重要的应用价值^[24],

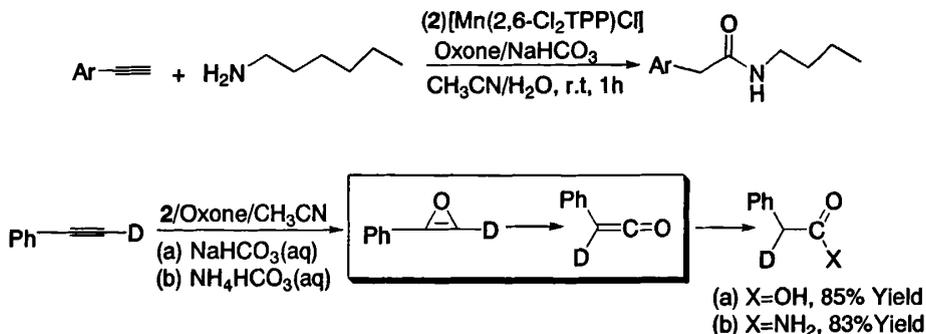


[23] Chan, W. K.; Ho, C. M.; Wong, M. K.; Che, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14796.

[24] (a) Lundblad, R. L. *Chemical Reagents for Protein Modification*, 3rd ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, **2000**. (b) Dent, A. H.; Aslam, M. *Bioconjugation: Protein Coupling Techniques for the Biomedical Sciences*; Macmillan Reference Press: London, **1997**, 50.

图 12 配体 (2) $[\text{Mn}(2,6\text{-Cl}_2\text{TPP})\text{Cl}]$ 的结构

尤其是伯胺的官能团化, 对于肽生物化学性质的研究具有很重要的意义^[25]。

图 13 在配体存在下, Oxone[®]对三键的氧化胺化反应及可能机理

作者用氘原子取代炔键的末端活性氢, 对反应的机理做了初步的推测, 认为在配体存在下, 炔首先生成三元环氧的反应中间体, 之后经历了一个三元环的开环过程, 生成了烯酮的活性中间体, 最后亲核试剂对烯酮进行亲核加成, 就得到了 α -氨基羰基类化合物 (图 13)。

1.2.3 与杂原子的反应

Oxone[®]是一个用途比较广泛的氧化剂, 它还可以和含有氮、磷、硫、硼、碘等杂原子的有机化合物反应。并且氧化之后的产物在有机反应中有很重要的应用价值。当 Oxone[®]与羟基亚胺反应之后, 氧化成氮氧自由基 (图 14)。由于氮氧自由基在 Oxone[®]的进一步的氧化作用之下, 可得到相应的氧胺盐, 这种氧

[25] (a) Gevaert, K.; Goethals, M.; Martens, L.; Damme, J.; Staes, A.; Thomas, G. R.; Vandekerckhove, J. *Nat. Biotechnol.* **2003**, *21*, 566; (b) McDonald, L.; Robertson, D. H. L.; Hurst, J. L.; Beynon, R. J. *Nat. Methods* **2005**, *2*, 955; (c) Tam, J. P. *J. Immunol. Methods* **1996**, *196*, 17; (d) Selo, I.; Negroni, L.; Creminon, C.; Grassi, J.; Wai, J. M. *J. Immunol. Methods* **1996**, *199*, 127. (e) Gilmore, J. M.; Scheck, R. A.; Esser-Kahn, A. P.; Joshi, N. S.; Francis, M. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5307; (f) Houseman, B. T.; Huh, J. H.; Kron, S. J.; Mrksich, M. *J. Nat. Biotechnol.* **2002**, *20*, 270; (g) Panicker, R. C.; Huang, X.; Yao, S. Q. *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2004**, *7*, 547.

胺盐可以氧化多种结构的底物分子。

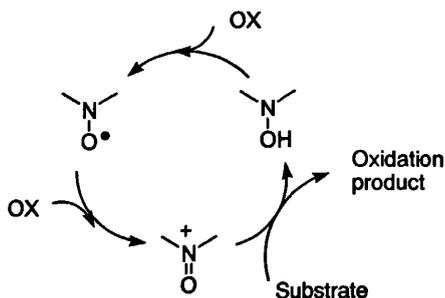


图 14 Oxone[®]与氮氧自由基的反应

图 15 报道了 Oxone[®]在 TEMPO 催化下^[26], 将醇氧化为相应的羰基化合物的例子。

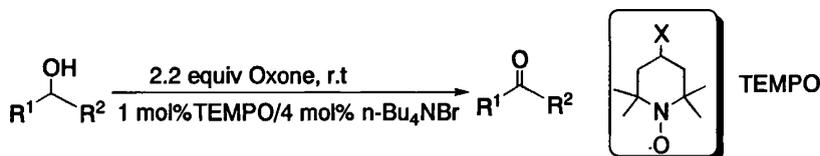


图 15 Oxone[®]/TEMPO 对醇的氧化

高价碘 IBX 可被用于醇的氧化反应^[27], Sputore. 等曾报道 Oxone[®]可用于 IBX 的制备^[28] (图 16)。在此启发下, Vinod.^[29] 小组最近报道使用催化量的 IBX 作为催化剂, 用 Oxone[®]作为氧化剂能顺利实现醇的选择性氧化反应。可使用的碘试剂有 IBX、IBA 和 2IB Acid, 将伯醇氧化成酸, 仲醇氧化成相应的酮 (图 17)。

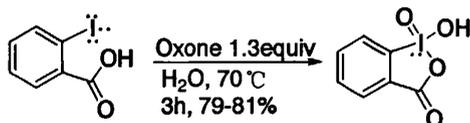


图 16 IBX 的生成

[26] Bolm, C.; Magnus, A. S.; Hildebrand, J. P. *Org. Lett.* **2000**, 2(8), 1173.

[27] (a) Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8019; (b) Thottumkara, A. P.; Vinod, T. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 569.

[28] Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4537.

[29] Thottumkara, A. P.; Bowsher, M. S.; Vinod, T. K. *Org. Lett.* **2005**, 7 (14), 2933.

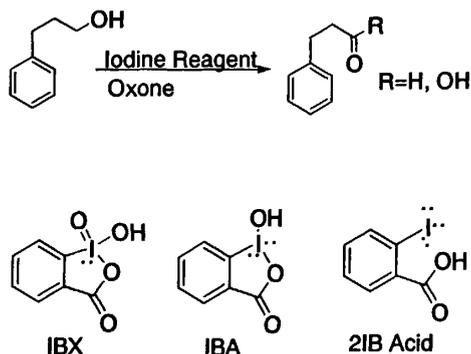
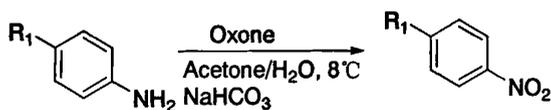


图 17 醇的氧化反应

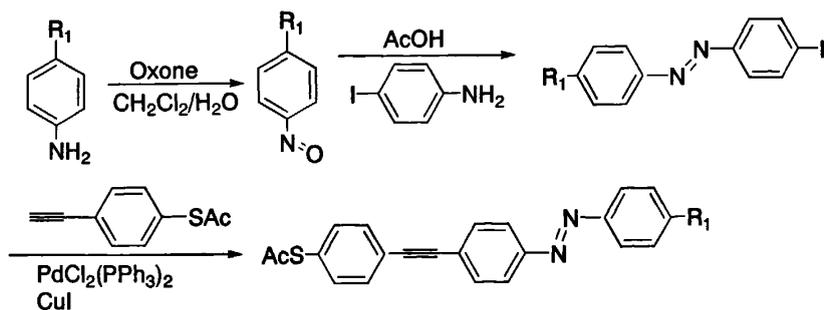
Oxone[®]还能够将苯胺类化合物氧化，在不同的溶剂中，可以得到不同的产物。在丙酮（5-20%）/水溶液中，可得到相应的硝基类化合物^[30]（图 18）。当溶液中没有丙酮存在时，所得的产率很低，这充分说明，在氧化苯胺底物时，存在 Oxone[®]与二甲基双氧环乙烷这两种氧化剂之间的竞争。

图 18 在丙酮/水混合溶液中，Oxone[®]对苯胺的氧化

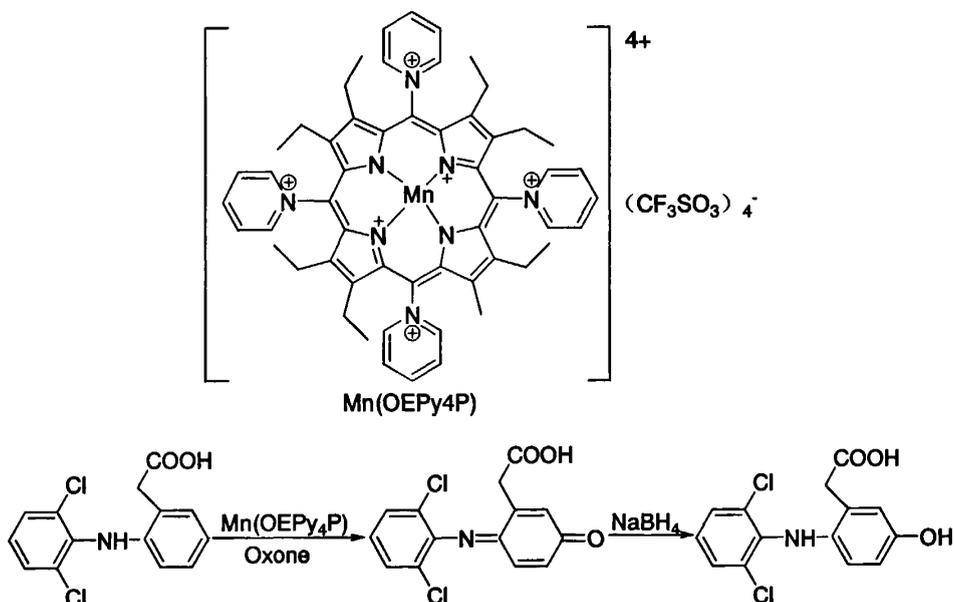
当反应在二氯甲烷溶液中时，Oxone[®]将苯胺则氧化成亚硝基类化合物。生成的该亚硝基类化合物是有用的有机反应中间体（图 19），它还能与另一分子的苯胺反应，在醋酸溶液中脱水生成偶氮化合物，再进行下一步的反应，最终产物由于具有大共轭体系的存在，是潜在的电开关分子^[31]。

[30] Webb, K. S.; Seneviratne, V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (14), 2377.

[31] Yu, B.C.; Shiraib, Yasuhiro.; Tourb, J. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10303.

图 19 在二氯甲烷溶液中, Oxone[®]对苯胺的氧化

在配体存在的条件下, Oxone[®]对二苯胺类化合物的氧化^[32], 反应并不发生在氮原子上, 而是有选择性地发生在与氮相连的苯环上。底物先被氧化成醌, 再用硼氢化钠还原, 得到目标产物。选择性地氮的对位引入了羟基。反应发生在与羧基相连的苯环上 (图 20)。

图 20 在配体 Mn(OEPy₄P) 存在下, Oxone[®]对二苯胺的选择性氧化

[32] Bochot, C.; Bartoli, J. F.; Frapart, Y.; Dansette, P. M.; Mansuy, D.; Battioni, P. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2006**, *263*, 200.

[33] Fields, J. D.; Kropp, P. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5937.

[34] Kropp, P. J.; Breton, G. W.; Fields, J. D.; Tung, J. C.; Loomis, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4280.

Kropp. 小组将二氧化硅和三氧化二铝用作 Oxone[®]氧化胺^[33]和硫醚^[34]反应的表面催化剂。并给出了由于氢键作用对 Oxone[®]的过氧桥键的活化作用机理(图 21)。

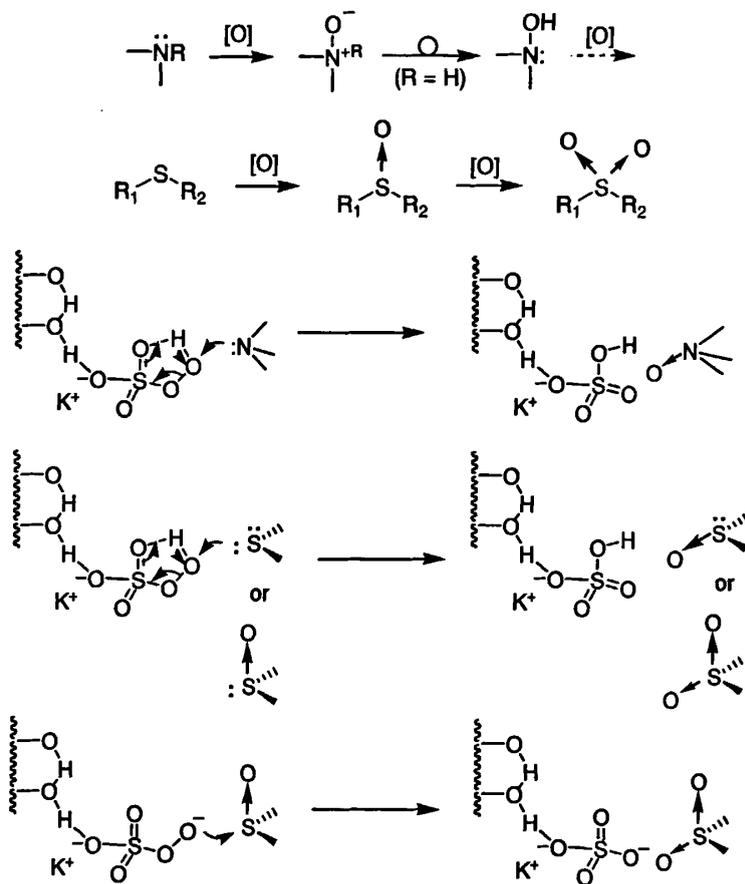
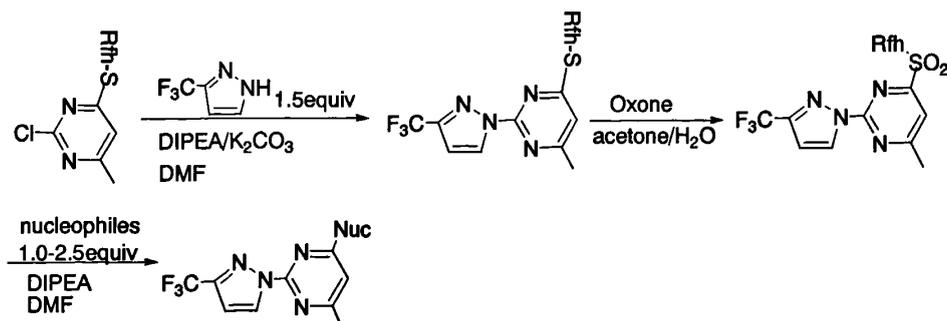


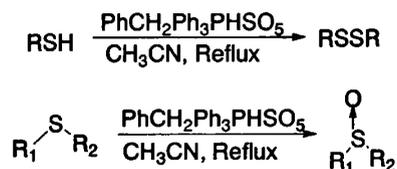
图 21 在表面催化剂的存在下, Oxone[®]对胺和硫醚氧化

Oxone[®]可用于硫醚的氧化,生成亚砷,再被亲核试剂所取代,使得底物发生官能团转化,这在有机合成反应中已经被广泛的应用。例如,2003年 Zhang, W.^[35] 制备出了一系列的具有良好生物活性的二取代嘧啶类化合物。作者利用胺及硫醇类化合物做为亲核试剂,取代亚砷官能团。合成出的产物具有很强的荧光,产物纯化经过荧光柱 (FluoroFlash SPE cartridges)。可以用于发光材料的制备(图 22)。

[35] Zhang, W. *Org. Lett.* 2003, 5(7), 1011.

图 22 Oxone[®]对硫醚的氧化

Oxone[®]很容易在水中溶解，在有机溶剂中溶解性不是很好，因此有人对其进行了改造，合成出了酯溶性的 Oxone[®]，它保留了 Oxone[®]中的活性成份即过硫酸根。对硫醇^[36]和双键^[37]类化合物的反应做了考察。图 23 是用于对硫醇类化合物的反应。

图 23 改良后的 Oxone[®]对硫醇和硫醚的氧化

Oxone[®]还能氧化磷、硼以及其它的杂原子^[38] (图 24)。由于它易存储、易运

图 24 Oxone[®]对杂原子磷、硼化合物的氧化

输、环保及经济的特点，它作为氧化剂在化学上发展很快。文献报道 Oxone[®]可以脱除保护基，其机理认为是 Oxone[®]氧化了杂原子而引起的保护基脱除。图 25

[36] Hajipour, A. R.; Mallakpour, S. E.; Adibi, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8666.

[37] Travis, B. R.; Ciaramitaro, B. P.; Borhan, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3429.

[38] Travis, B. R. Sivakumar, M.; Hollist, G. O.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2003**, *5*(7), 1031.

便是 Oxone[®]在甲醇溶液中选择性地脱除羟基的保护基 TBDMS^[39]。在室温下，不同的反应时间得到了不同的脱保护产物。苜位的保护基相对与苯环上直接相连的保护基而言，比较容易脱除。

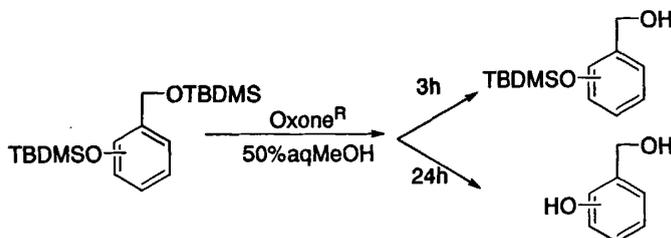


图 25 Oxone[®]对 TBDMS 的选择性脱除

Desai U. V.^[40]报道了 Oxone[®]/KBr 体系在水和乙腈的混合溶液中能很好地脱除二硫缩醛保护基，生成相应的羰基类化合物。如图 26 所示，该反应机理认为 Oxone[®]首先氧化了 KBr，得到了溴正离子，硫原子上的孤对电子进攻溴正离子，电子转移后，水进攻羰基位置上的碳原子，再经过电子转移后就得到了羰基化合物。反应中没有溴化产物的生成。

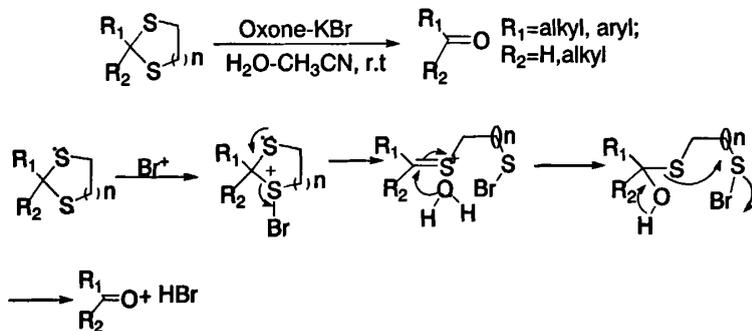


图 26 Oxone[®]对二硫缩醛的脱除及可能反应机理

[39] Sabitha, G.; Syamala, M.; Yadav, J. S. *Org. Lett.* **1999**, *1*(11) 1701.

[40] Desai, U. V.; Pore, D. M.; Tamhankar, B. V.; Jadhav, S. A.; Wadgaonkar, P. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8559.

Oxone[®]还可以通过氧化杂原子而引起底物的芳环化。最近, Zolfigol, M. A.^[41]报道了 Oxone[®]在湿的硅胶和氯离子存在下, 可以将脲唑在二氯甲烷溶剂中室温下氧化成相应的三唑酮, 并且提出了可能的反应机理, 认为 Oxone[®]氧化了氯离子所引起的芳环化反应 (图 27)。

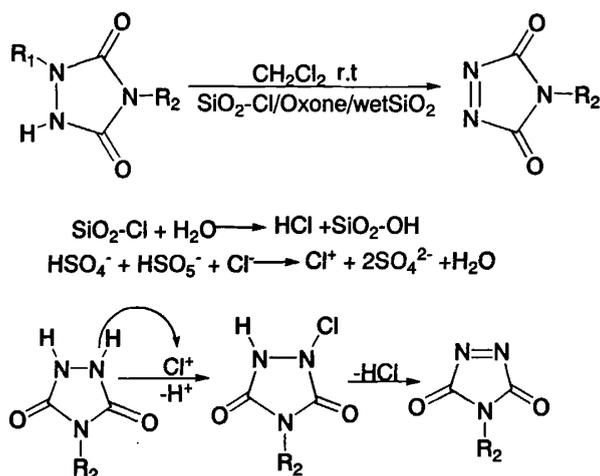
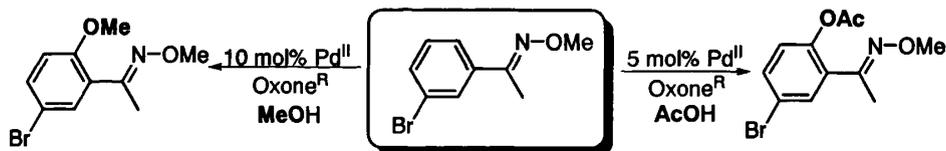


图 27 Oxone[®]对脲唑的氧化

1.2.4 Oxone[®]与芳环和杂环化合物的反应

Sanford.^[42] 小组最近报道了利用 Oxone[®]作为氧化剂, 在二价钯的活化下对苯环上碳氢键氧化的例子。基于高价碘在氧化这一反应的机理, 在四价钯络合物的类似物^[43]启发下, 他们提出了类似的机理, 认为四价钯络合物为关键中间体。(图 28)。当反应在甲醇溶液中时, 则甲氧基与钯络合, 生成甲氧基化的产物。



[41] Zolfigol, M. A.; Bagherzadeh, M.; Mallakpour, S.; Chehardoli, G.; Kolvari, E.; Choghamarani, A. G.; Koukabi, N. *Cata. Commun.* **2007**, *8*, 256.

[42] Desai, L. V.; Malik, H. A.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2006**, *8* (6), 1141.

[43] Lee, Y. A.; Yoo, K. H.; Jung, O. S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 107.

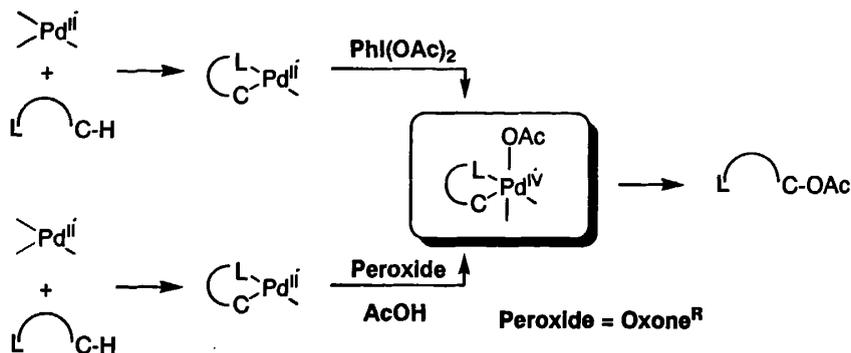


图 28 在二价 Pd 存在下 Oxone[®]对 CH 键的氧化及机理

Oxone[®]/NaBr 或者 Oxone[®]/NaCl 体系可以对芳环及杂环类化合物反应, 生成相应的卤化产物, 图 29 是 Bovicelli, P.^[44] 报道的对黄烷酮类化合物的卤化反应。他们得到了一系列的黄烷酮类化合物的衍生物, 反应具有很好的选择性, 均发生在苯环上氧的对位。黄烷酮类化合物是具有生物活性的, 官能团化该底物, 可在一定程度上, 扩展了其生物活性的药物选择范畴。

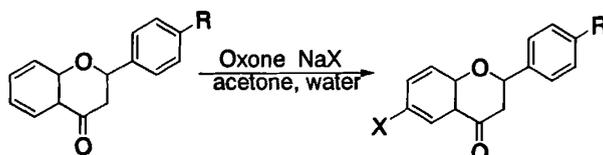
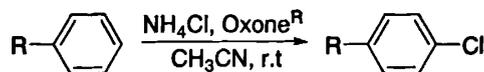


图 29 Oxone[®]对黄烷酮类化合物的卤化

Raghavan, K. V.^[45] 报道了利用 Oxone[®]/NH₄Cl 体系对苯及其衍生物进行了卤化反应。在乙腈为溶剂的条件下, 室温下历时 24 小时, 得到卤化产物。反应大多数都发生在取代基的对位, 也有少部分的邻位产物及二卤代产物生成(图 30)。



[44] Bovicelli, P.; Bernini, R.; Antonioletti, R.; Mincione, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5563.

[45] Narender, N.; Krishna Mohan, K. V. V.; Srinivasu, P.; Kulkarni, S. J.; Raghavan, K. V. *Indian Journal of Chemistry* **2004**, *43B*, 1335.

图 30 Oxone[®]对苯及其衍生物的氯化

以上所举的例子为 Oxone[®]对杂环及芳环的间接反应。2007 年, 刘正刚^[46]报道了 Oxone[®]对汉斯酯的直接氧化反应(图 31)。反应产物为多取代的咪唑类衍生物, 生成了缩环产物, 并且提出了相应的反应机理。作者认为汉斯酯作为一个二级胺在酸性条件下形成铵盐, 可以起活化 Oxone[®]中过氧键的作用, 同时也具有相转移催化剂的性质(图 32)。

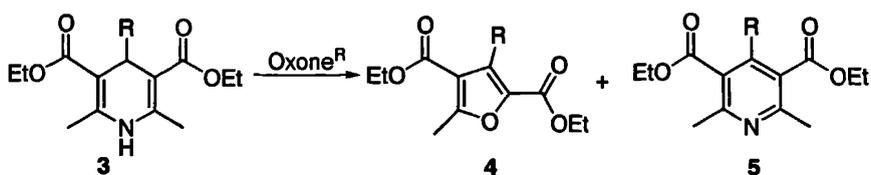
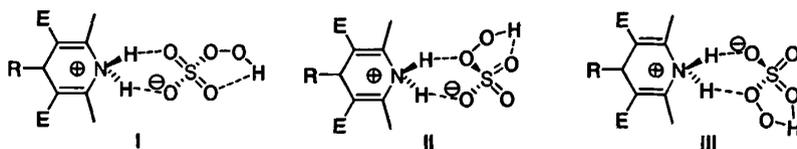
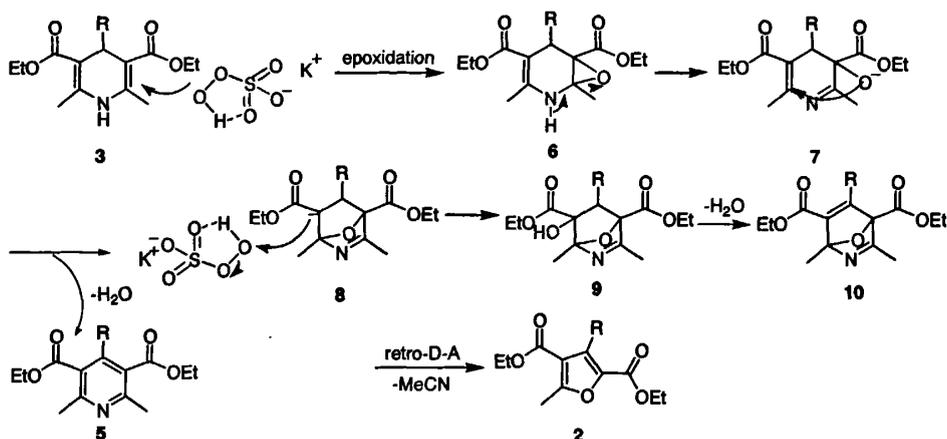
图 31 Oxone[®]对汉斯酯的氧化

图 32 可能的活化过渡态

可能的机理是: 首先活化的 Oxone[®]对二氢吡啶的双键环氧化, 随后发生分子内重排得到中间体 7, 进而发生分子内的迈克尔加成反应得到重要中间体 8, 富电子的中心对 Oxone[®]中过氧键的进攻得关键中间体 9, 酸性条件下脱去一分子水得到关键中间体 10, 进而发生反 Diels-Alder 反应, 脱去一分子乙腈得到产物多取代咪唑 4。如果中间体 7 在酸性条件下直接脱水将得到芳环化产物 5(图 33)。

[46] Liu, Z. G.; Yu, W.; Yang, L.; Liu, Z. L. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 5321.

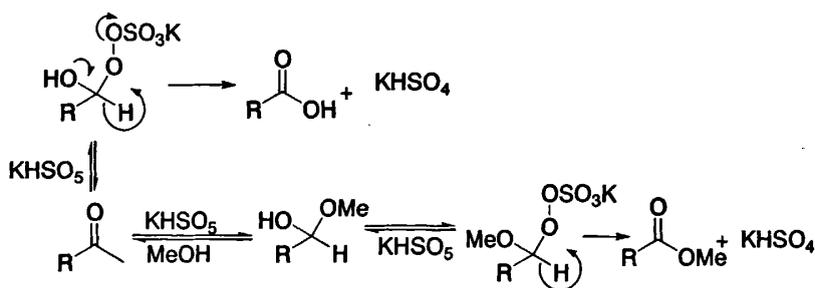
图 33 Oxone[®]对汉斯酯的可能氧化机理

1.2.5 与醛的反应

2003年, Benjamin.^[47]报道了 Oxone[®]在 DMF 溶液中, 可以将醛氧化成相应的酸, 在醇溶液中, 则可以得到相应的酯 (图 34)。

图 34 Oxone[®]对醛的氧化

作者对该反应提出了可能的机理: 认为首先 Oxone[®]中的氧原子对羰基进行亲核加成, 电子转移就得到了相应的酸; 生成酯时, 是溶剂参与了对羰基的亲核加成, 电子转移, 就得到了相应酯的化合物 (图 35)。

图 35 Oxone[®]对醛的氧化反应机理

[47] Benjamin, R. T.; Meenakshi, S. G.; Olatunji, H.; Babak, B. *Org. Lett.* 2003, 5 (7), 1031.

综上所述, Oxone[®]基于自身的特点, 可以发生很多有机化学反应, 但是其参与的氧化反应机理主要包括了亲核氧化和亲电氧化两种可能的过程。在催化剂活化条件下, Oxone[®]过氧键中氧原子具有亲电或亲核两种性质。与过氧化氢的氧化机理比较类似, 亲核氧化是 Oxone[®]过氧键中的氧原子进攻底物中缺电子中心, 进而实现氧原子的转移过程; 亲电氧化主要是底物中富电子中心对 Oxone[®]过氧键中氧原子的进攻, 从而发生氧化反应。Oxone[®]具有易存储、易运输、环保等特点, 近年来越来越受到化学工作者的青睐, 基于绿色化学的想法, 我们就有必要寻找出它所参与的一些新的有机化学反应。

第二章 芳环及杂环类化合物的硫氰化反应研究

2.1 研究背景:

硫氰化反应是一种很重要的有机化学反应^[48],特别是芳环及杂环化合物的硫氰化反应。硫氰基是合成含硫杂环化合物中非常有用的反应中间体^[49],它可以用来制备含硫的药物^[50]。硫氰基可以通过化学途径转化为硫醚、硫砜类化合物。例如,硫氰基可以在二碘化钐的作用下(图 36),转换为双硫化合物或者硫醚^[51]。鉴于硫氰基的这种多用性,因此研究芳环和杂环的硫氰化反应是十分有意义的。

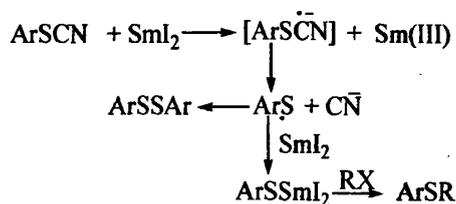


图 36 硫氰基的转化

[48] See reviews: (a) Wood, J. L. *Organic Reactions*; Wiley: New York, 1946, 3, 240; (b) Kelly, T. R.; Kim, M. H.; Certis, A. D. M. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 5855.

[49] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Shubashree, S.; Sadashiv, K. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 2951.

[50] Guy, R. G. In *The Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives*; Patai, S. Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1977; Part 2, Chapter 18, 819.

[51] Toste, F. D.; Ronde, F. L.; Still, I. W. J. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 2949.

[52] (a) Soderback, E. S. *Acta. Chem.* 1954, 8, 1851; (b) Angus, A. B.; Bacon, R. G. R. *J. Chem. Soc.* 1958, 774; (c) Uemura, S.; Okano, M.; Ichikawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1973, 46, 3254; (d) Uemura, S.; Onoe, A.; Okazaki, H.; Okano, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1975, 48, 619; (e) Kita, Y.; Takada, T.; Mihara, S.; Whelan, B. A.; Tohma, H. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7144; (f) Khazei, A.; Alizadeh, A.; Vaghei, R. G. *Molecules* 2001, 6, 253.

[53] (a) Grant, M. S.; Snyder, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 2742; (b) Toste, F. D.; Stefano, V. D.; Still, I. W. J. *Synth. Common.* 1995, 25, 1277; (c) Nair, V.; George, T. G.; Nair, L. G.; Panicker, S. B. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 1195; (d) Chakrabarty, M.; Sarkar, S. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8131; (e) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Shubashree, S.; Sadashiv, K. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 2951.

2.1.1 吲哚、吡咯、咪唑及苯胺类化合物的硫氰化反应研究

自上世纪四十年代, 硫氰化反应就被首次报道, 那是对双键的硫氰化反应, 没有涉及到芳环及杂环类化合物。关于烯烃的硫氰化反应见第三章。随着医药工业的发展, 芳环及杂环类化合物硫氰化反应被陆续报道^[52, 53]。然而, 只有为数很少的几个例子适用于吲哚及衍生物^[53]。例如, Br_2/KSCN 体系^[53a]、N-溴代丁二酰亚胺 (NBS) 或者 N-氯代丁二酰亚胺 (NCS) 与硫氰酸钠体系^[53b]、硝酸铈铵^[53c]、酸性蒙脱土^[53d]和单质碘^[53e]都应用到了该类反应之中, 但各有其长短 (图 37)。

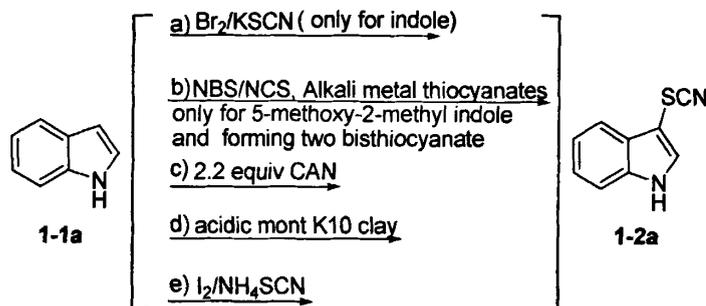


图 37 吲哚的硫氰化反应

Grant, M. S. 最早报道了芳环及杂环的硫氰化反应, 他用单质溴来作氧化剂, 用硫氰酸钾来作硫氰根的来源。但是此种反应条件仅适用于吲哚, 反应条件也比较苛刻: 在 -60°C 至 -70°C 度下进行 (干冰和丙酮浴)。在随后的几年中, 对吲哚的硫氰化反应研究较少。直到 1995 年, Toste, F. D. 等人报道了利用 NBS 或者 NCS, 在强碱性的硫氰酸盐如硫氰酸钠的条件下, 实现了吲哚的硫氰化反应。但是反应只能对 5-甲氧基-2-甲基吲哚有效, 并且产物是双硫氰化产物 (图 38), 11+12 的产率之和为 59%。

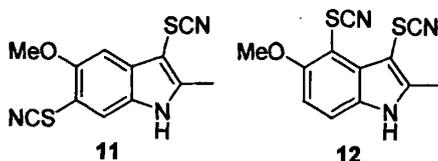


图 38 5-甲氧基吲哚的硫氰化反应产物

近年来,芳环及杂环类化合物的硫氰化反应逐渐被化学工作者所亲睐。1999年, Nair, V. 等人用硝酸铈铵作为氧化剂,用硫氰酸铵作为硫氰酸根的来源,成功地对吲哚及苯胺类化合物进行了硫氰化反应。反应条件比较温和,只是硝酸铈铵要大大过量为2.2倍当量,且有副产物生成。2003年, Chakrabarty, M. 用酸性蒙脱土,在微波的作用下,在80°C历时2-48小时,进行了吲哚及其衍生物的硫氰化反应,产率在45-92%之间,然而在同样的反应条件下,1-乙酰基吲哚没有得到预期的产物。

Yadav, J. S. 在2004年报道了利用单质碘作为氧化剂来实现吲哚及其衍生物的硫氰化反应。相比前人的研究,有了很大的进步,产率也有所提高,相对而言条件比较温和。

综上所述,我们可以看出,以往的吲哚及其衍生物的硫氰化条件有以下不足之处:(1)氧化剂不易获得、有毒;(2)金属氧化剂要大大过量;(3)底物适用面窄,对有些底物产率不高;(4)需要特定的反应条件。

基于我们对 Oxone[®] 的研究考察,我们思考能否利用 Oxone[®] 这种安全、高效的氧化剂能否实现上述的反应呢?通过实验证明,我们的想法是完全可行的。我们选用甲醇作为溶剂,将吲哚和硫氰酸铵溶解在其中,加入 Oxone[®] 在室温搅拌,发现吲哚很快地消失,有新的产物生成。产物结构的鉴定表明,都生成了3-位被硫氰化的产物(图39)。在同样的反应条件下,我们考察了一系列吲哚的衍生物,均以高产率地生成相应的硫氰化产物,取代基对该反应没有影响。反应时间短,产物单一且后处理简单,和以往的文献报道相比较,有了很大的进步。

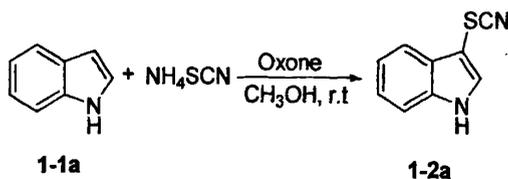


图39 在 Oxone[®] 作用下,吲哚的硫氰化反应

2.1.2 结果及讨论

在反应的最初阶段,我们首先探究了溶剂效应(表1),尝试的溶剂有:甲

醇、乙腈、四氢呋喃 (THF)、二氯甲烷 (DCM) 和四氯化碳 (CCl₄)。发现极性溶剂有利于反应的发生, 甲醇是该体系最好的硫氰化溶剂。这可能与氧化剂 Oxone[®] 在溶剂中有较高的溶解度有关吧。

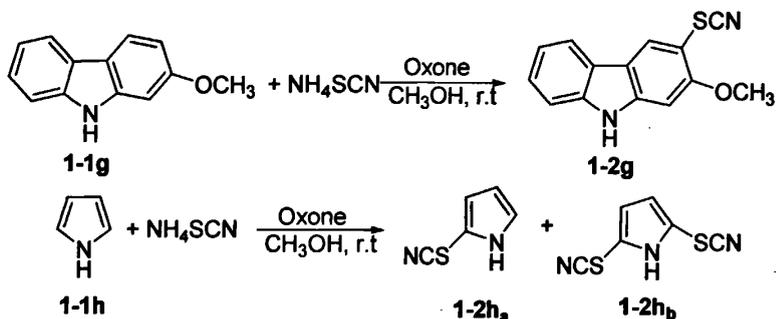
表 1 以吲哚 1-1a 为底物对溶剂效应的考察

溶剂	时间 ^a /h	1-2a 之产率 ^b %
甲醇	0.7	98
乙腈	8	98
四氢呋喃	48	97
二氯甲烷	48	53
四氯化碳	48	0

^a 反应时间

^b 柱层析分离之后的产率

在同样的反应条件下, 我们对一系列吲哚的衍生物进行了硫氰化反应的研究 (表 2), 吸电子和给电子基团对该反应没有影响, 反应时间都比较短, 产率都在 90% 以上, 没有任何副反应的发生。反应的区域选择性很好, 都是 3-位被硫氰化的产物。此外, 我们也将底物扩展到了吡咯、咪唑及苯胺类化合物, 结果很好 (图 40, 表 2)。反应对于咪唑 1-1g 而言, 可以得到高产率的 4-位硫氰化产物 (97%), 发生在与氮原子相连的苯环的对位。当反应底物为吡咯时, 我们得到了单硫氰化和双硫氰化的产物。起初只是生成单硫氰化的产物, 随着反应时间的增加, 出现了双硫氰化的产物。我们推测, 只要适当控制反应时间, 就可以调节单或者双硫氰化产物的多少。对于苯胺类化合物, 产率不是很高。我们推测可能的原因是氧化剂可以将苯胺氧化成胺盐, 而胺盐溶于水, 使得产率降低。



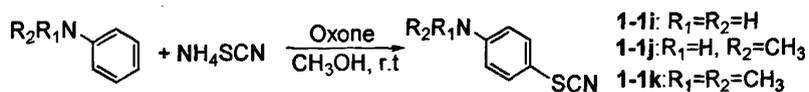
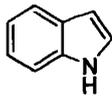
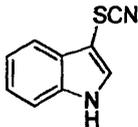
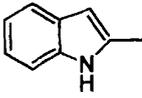
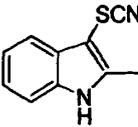
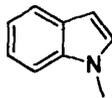
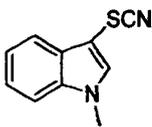
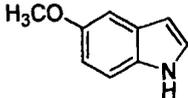
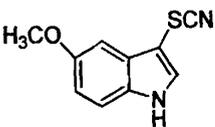
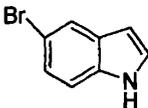
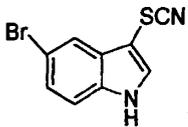
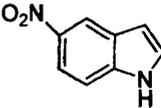
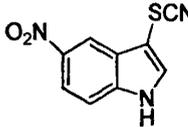
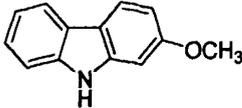
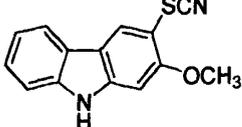
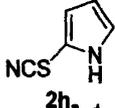
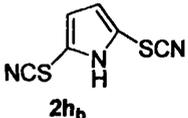
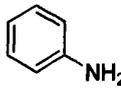
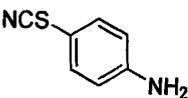
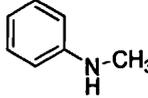
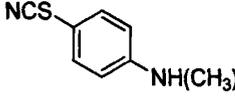
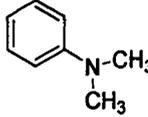
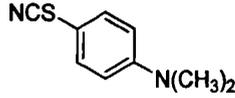
图 40 在 Oxone[®]作用下, 咪唑、吡咯和苯胺类化合物的硫氰化反应

表 2 咪唑、吡咯、苯胺、咪唑的硫氰化反应

Entry	Substrate	Thiocyanated Product	t ^a min	Yield ^b of 1-2%
1-1a			43	98
1-1b			12	90
1-1c			30	96
1-1d			21	98
1-1e			25	91
1-1f			18	94
1-1g			30	97
1-1h		 2h _a +	15	2h _a 83

			2hb	8
1-li			25	63
1-lj			30	71
1-lk			23	80

^a 反应时间

^b 柱层析后的产率

2.1.3 反应机理推测

为了推测可能的反应机理，我们对吲哚、Oxone[®]和硫氰酸铵做了循环伏安测定。以两支铂电极作为工作电极和辅助电极，电极 HgCl₂/Hg 作为参考电极，无水甲醇为溶剂，用高氯酸钠作为支持电解质。测得它们的氧化还原电位，吲哚的氧化电位和 Oxone[®]的还原电位分别是 -1.050 V 和 +0.325 V，没有得到硫氰酸铵的氧化还原电位（图 42）。由此，我们对吲哚及其生物物的硫氰化反应，提出了如下可能的反应机理（图 41）：Oxone[®]氧化了吲哚的五元环，生成正离子自由基 **1-1a-R^{•+}**，硫氰酸根负离子对吲哚三位亲核进攻，生成自由基中间体 **1-1a-R[•]**，Oxone[®]所产生的·OH 夺取 3 位的氢原子，生成产物 **1-2a**。

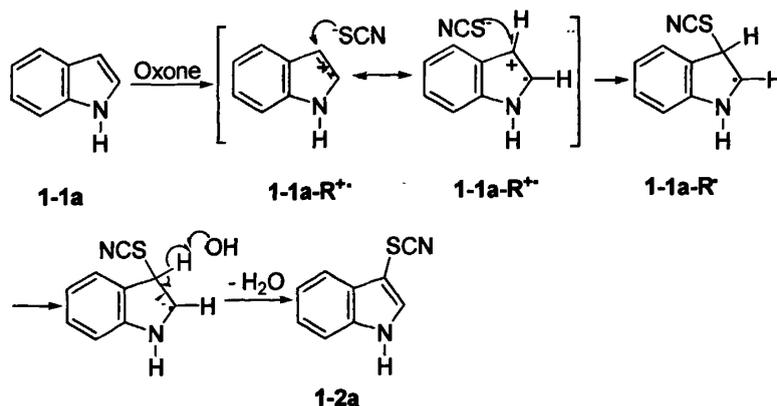
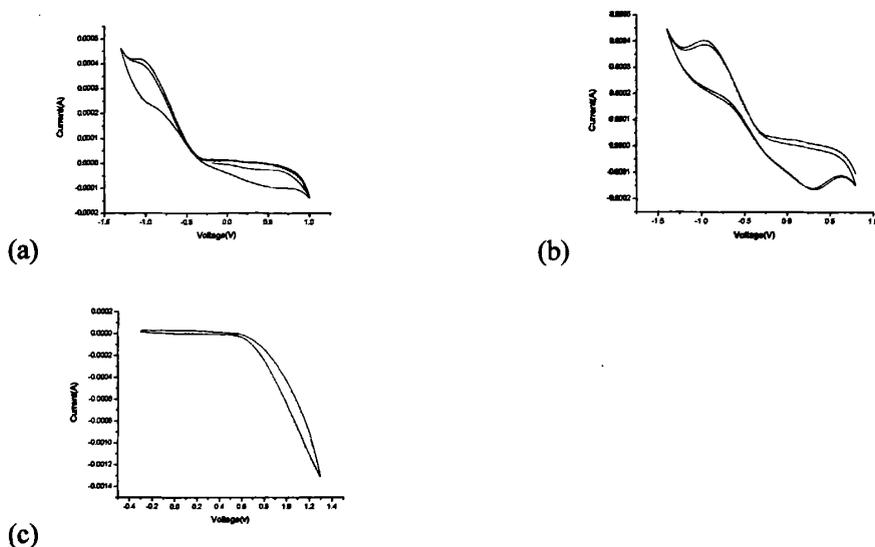


图 41 可能的反应机理

图 42 (a) 吡啶; (b) Oxone[®]; (c) 硫氰酸铵

2.2 研究背景

接上述内容,我们将底物扩展到了苯肼的硫氰化反应,但是非常遗憾的是,我们并没有得到预期的硫氰化产物,而是一个过度氧化的复杂产物,由于苯肼和查耳酮能合成出具有生物活性的分子:1,3,5-三取代的吡啶啉类化合物^[54],该类

[54] Ankiwala, M. D.; Hathi, M. V. *J. Indian. Chem. Soc.* **1994**, *71*, 587.

[55] (a) Gilchrist, T. L. *Heterocyclic Chemistry*, 3rd ed.; Addison-Wesley, Ltd.: England, **1998**; (b) Lednicer, D. *Strategies for Organic Drugs Synthesis and Design*; Wiley & Sons: New York, **1998**; Chapters 8 and 9.

[56] (a) Chimenti, F.; Bolasco, A.; Manna, F.; Secci, D.; Chimenti, P.; Befani, O.; Turini, P.; Giovannini, V.; Mondovi, B.; Cirilli, R.; Torre, F. L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2071; (b) Goodell, J. R.; Puig-Basagoiti, F.; Forshey, B. M.; Shi, P. Y.; Ferguson, D. M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2127.

[57] See reviews: (a) Wood, J. L. *Organic Reactions*, John Wiley & Sons: New York, **1946**, *3*(6), 240; (b) Harusawa, S.; Shioiri, T. *Synth. J. Org. Chem.* **1981**, *39*, 741; (c) Toste, F. D.; LaRonde, F.; Still, I. W. *J. Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2949; (d) Shahidi, F. *Sulfur Compounds in Foods*, By Massinan, C. J.; Keelan, M. E. American Chemical Society, Washington DC, **1994**, *9*, 106; (e) Mehta, R. G.; Liu, J.; Constantinou, A.; Tomas, C. F.; Hawthorne, M.; You, M.; Gerhaccuser, C.; Pezzuto, J. M.; Moon, R. C.; Moriarty, R. M. *Carcinogenesis* **1995**, *16*, 399.

化合物又能被芳环化,可以得到吡唑类化合物,后者也具有生物活性^[55]。官能团化该类底物来测其生物活性已经有文献报道^[56]。基于我们对硫氰化反应的研究,我们设想给这种具有生物活性的分子引入一个硫氰基,其本身不但具有生物活性,并且可通过其它的化学转换途径,来构筑一些含硫或者引入杂环化合物^[57],来改善其生物活性。因此,我们合成出了一系列的 1, 3, 5-三取代的吡唑啉类化合物,对它们进行了硫氰化反应研究,取得了很好的反应结果。

2.2.1 1, 3, 5-三取代吡唑啉类化合物的硫氰化反应结果及讨论

在类似的条件下,我们在室温下成功地实现了 1, 3, 5-三取代的吡唑啉类化合物的硫氰化反应。反应的区域选择性很高,都发生在与氮相连的苯环的对位(图 43)。如果对位和一个邻位被占据,反应也不会发生在另一邻位。我们用查耳酮与 2, 4-二硝基苯肼合成出的吡唑啉化合物,历时 24 小时,没有反应的发生(表 3)。我们发现,芳环化的产物吡唑类化合物,在相同的反应体系下,可以发生反应,但是转化率和产率不高,例如 2-1i (1-苯基-3-(4-甲氧基苯基)-5-苯基吡唑)反应 24 小时,产率只有 35%。同样的反应条件下,吡唑啉类化合物比吡唑类化合物具有很好的反应活性,例如 2-1a 至 2-1g,反应时间较短,均在一个小时之内,产率高达 90%以上。在反应的过程中,没有副反应的生成。因此,如果我们需要吡唑类化合物的硫氰化产物,我们便可以先硫氰化吡唑啉类化合物,再芳环化。

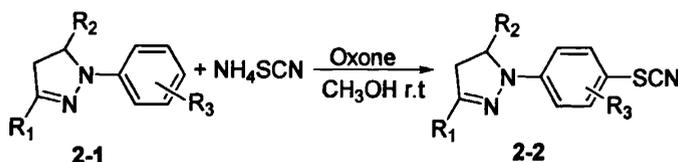


图 43 1, 3, 5-三取代吡唑啉类化合物的硫氰化反应

从表 3 中,我们也可以看出,取代基对该反应没有太大的影响,和前面的实验结果相似。由此可见, Oxone[®]是一个很好的硫氰化反应的氧化剂。

我们做了反应溶剂的选择实验,从结果来看:甲醇是反应的最好溶剂,乙醚、二氯甲烷和四氯化碳作为溶剂时,原料不能完全转换,有目标产物生成,

但也有芳环化的产物。在乙醚、二氯甲烷和四氯化碳中，有副产物生成。

表 3 1, 3, 5-三取代的吡啶啉类化合物的硫氰化反应

Substrate	R ¹	R ²	R ³	Time/h	Yield ^a of 2-2/%
2-1a	Ph	Ph	H	0.50	97
2-1b	(p)-OCH ₃ -Ph	Ph	H	0.67	93
2-1c	(p)-Cl-Ph	Ph	H	0.42	98
2-1d	(p)-Me-Ph	Ph	H	0.50	97
2-1e	(p)-Br-Ph	Ph	H	0.83	96
2-1f	(p)-OCH ₃ -Ph	(p)-Cl-Ph	H	0.50	93
2-1g	Ph	(p)-MeO-Ph	H	0.67	95
2-1h	Ph	Ph	2,4-dinitro	24	NR
2-1i	Ph	(p)-MeO-Ph	H	24	35
2-1j	PhNH ₂ NH ₂			24	-

^a 1, 3, 5-三取代的吡啶

^b 被 Oxone[®] 过度氧化，没有产物生成

2.3 小结:

本章主要研究了吲哚、吡咯、咪唑及苯胺类化合物的硫氰化反应。反应的条件温和，反应产率高且后处理简单。得到的产物单一（吡咯除外），反应的区域选择性好。

在同样条件下，1, 3, 5-三取代的吡啶啉类化合物可以得到其硫氰化产物，当与氮相连的苯环的对位被取代基占据时，反应也不发生在邻位，反应的区域选择性很好。

2.4 实验部分:

¹H 和 ¹³C NMR 在 Bruker AM-400 或 Varian DRX-300 型核磁共振波谱仪上测定(TMS 作内标); EI-MS (70ev) 在 HP5988A 型质谱仪上测定; HR-ESI-MS 在 Bruker APEX II 型高分辨质谱仪上获得; 红外光谱在 Perkin-Elmer 938 型红外分光光度计上测定; 熔点在北京第三光学仪器厂 X4 型显微熔点仪上测定, 温度未经校正; 元素分析在 Carlo-Erba-1106 元素分析仪上测定。

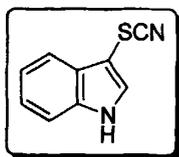
薄层层析使用 GF-254 高效薄层层析硅胶; 柱层析使用 200-300 目硅胶(青岛海洋)或者中性氧化铝(上海沪试)。所有试剂均为分析纯, 所有溶剂均按标

准方法处理。

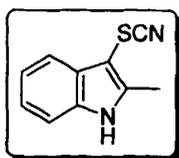
2.4.1 吲哚、吡咯、咪唑及苯胺类化合物的硫氰化反应

将 1.0 mmol 的吲哚和 1.5 mmol 的硫氰酸铵溶解在 10 mL 的无水甲醇中, 加入 1.5 mmol 的 Oxone[®], 在室温下搅拌。反应用薄层色谱检测, 直到反应结束, 反应时间如表 2 所示。反应结束后用水淬灭, 用 4×15 mL 的二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 蒸除有机溶剂, 用柱层析分离产物 (200-300M, 石油醚和乙酸乙酯作为洗脱剂) 得到无色晶体。其它的反应类同, 只不过底物不同。

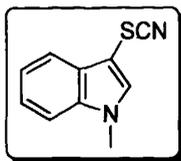
产物 1-2 的波谱数据



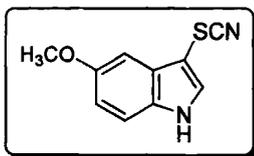
1-2a: Solid, mp 72-73 °C; IR (KBr) ν_{max} 3344, 3389, 2158, 1453, 1416, 1234, 736, 667, 592 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (m, 2H, $J = 9.9$ Hz, $J = 6.9$ Hz), 7.42 (m, 1H, $J = 9.9$ Hz, $J = 7.2$ Hz), 7.48 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 7.08 (dd, 1H, $J = 5.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz), 8.70 (br, s, 1H, NH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 135.9, 131.1, 127.5, 123.7, 121.8, 118.5, 112.2, 112.1, 91.5; MS (EI) m/z 174 (M^+), 148, 142, 120, 77, 45; *Anal.* Calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{S}$: C, 61.80; H, 3.50; N, 16.20; S, 18.40. Found: C, 62.00; H, 3.50; N, 16.10; S, 18.40.



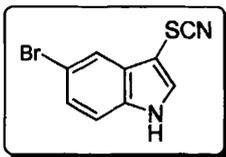
1-2b: Solid, mp 97-98 °C; IR (KBr) ν_{max} 3324, 3203, 2152, 1585, 1542, 1453, 1411, 1230, 742, 657 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1H), 7.67 (m, 1H, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 7.25 (m, 3H), 2.48 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 141.9, 135.0, 128.6, 122.9, 121.5, 117.9, 112.1, 111.2, 88.8, 11.9; MS (EI) m/z 188 (M^+), 188, 187, 173, 161, 155, 130, 120; *Anal.* Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$: C, 63.80; H, 4.30; N, 14.90; S, 17.00. Found: C, 63.60; H, 3.90; N, 15.20; S, 17.30.



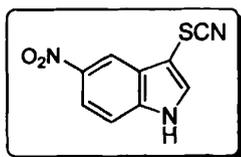
1-2c: Solid, mp 80-81 °C; IR (KBr) ν_{max} 3426, 2944, 2150, 1611, 1513, 1241, 756, 662 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.36 (m, 4H), 3.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 137.1, 135.0, 128.4, 123.4, 121.5, 118.8, 111.8, 110.1, 89.7, 33.4; MS (EI) m/z 188 (M^+), 188, 187, 173, 155, 120, 77; *Anal.* Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$: C, 63.80; H, 4.30; N, 14.90; S, 17.00. Found: C, 63.80; H, 3.80; N, 15.40; S, 17.00.



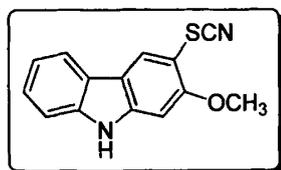
1-2d: Solid, mp 113-115 °C; IR (KBr) ν_{max} 3304, 3132, 2152, 1624, 1582, 1485, 1452, 1408, 1291, 1201, 1161, 1017, 803, 706 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.90 (s, 3H), 6.93 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 2.7$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 7.17 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.27 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz), 8.75 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.6, 131.5, 130.7, 128.4, 114.4, 113.0, 112.2, 99.6, 91.1, 55.7; MS (EI) m/z 204 (M^+), 189, 178, 161, 134, 102; *Anal.* Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$: C, 58.70; H, 3.50; N, 13.90; O, 7.90; S, 15.80. Found: C, 58.80; H, 3.90; N, 13.70; O, 7.80; S, 15.60.



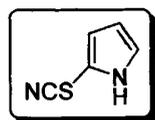
1-2e: Solid, mp 131-132 °C; IR (KBr) ν_{max} 3302, 3118, 2155, 1686, 1449, 1406, 1230, 1100, 794, 601 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ 7.96 (m, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.89 (m, 1H, $J = 2.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 7.57 (m, 1H, $J = 0.3$ Hz, $J = 0.6$ Hz, $J = 8.6$ Hz), 7.42 (m, 1H, $J = 1.8$ Hz, $J = 13.2$ Hz), 3.40 (d, 1H, NH, $J = 3.6$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ 140.4, 138.9, 134.6, 131.0, 125.5, 119.7, 119.3, 116.4, 95.3; MS (EI) m/z 252 (M^+), 254, 252, 173, 146, 105; *Anal.* Calcd for $\text{C}_9\text{H}_5\text{NSBr}$: C, 45.20; H, 2.10; N, 5.90; S, 13.40; Br, 33.40. Found: C, 45.10; H, 2.20; N, 5.70; S, 13.50; Br, 33.50.



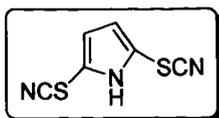
1-2f: Solid, mp 178-181 °C; IR (KBr) ν_{max} 3356, 3110, 2160, 1521, 1327, 1226, 1076, 828, 737 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 8.16 (m, 2H, $J = 2.4$ Hz, $J = 2.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 3.43 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 143.1, 139.9, 136.6, 127.5, 118.6, 114.9, 113.7, 111.2, 94.0; MS (EI) m/z 219 (M^+), 219, 173, 161, 146, 102; *Anal.* Calcd for $\text{C}_9\text{H}_5\text{N}_3\text{SO}_2$: C, 49.30; H, 2.30; N, 19.20; S, 14.60; O, 14.60. Found: C, 49.30; H, 2.00; N, 19.60; S, 14.60; O, 14.50.



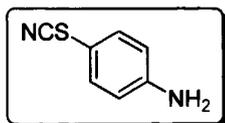
1-2g: Solid, mp 177-179 °C; IR (KBr) ν_{max} 3393, 2155, 1603, 1461, 1444, 1313, 1253, 1230, 1196, 1164, 769, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CD_3COCD_3) δ 3.39 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 7.22 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.28 (s, 1H), 7.38 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.11 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.11(d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.34 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3COCD_3) δ 157.1, 143.0, 140.1, 125.6, 122.5, 119.9, 117.8, 111.7, 111.2, 101.8, 94.7, 56.3; MS (EI) m/z 254 (M^+), 239, 211, 153, 140, 127, 69, 63.



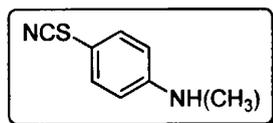
1-2h_a: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 3336, 2160, 1531, 1423, 1120, 1076, 1029, 821, 737, 681 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.27 (dd, H, $J = 3.0$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 6.64 (m, 1H, $J = 1.5$ Hz, $J = 3.6$ Hz, $J = 3.9$ Hz), 6.97 (m, 1H, $J = 1.5$ Hz, $J = 3.0$ Hz), 8.92 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 124.3, 120.1, 111.1, 110.9, 102.8; MS (EI) m/z 124 (M^+), 98, 70, 39.



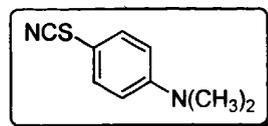
1-2h_b: Colorless solid, mp 99-102 °C; IR (KBr) ν_{max} 3273, 3124, 2161, 1522, 1415, 1386, 1229, 1101, 1032, 799, 689, 539, 403 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz), 4.76 (s, 1H); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 121.2 (2C), 110.9 (2C), 109.4 (2C); MS (EI) m/z 181(M^+), 123, 96, 69; *Anal.* Calcd for $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{S}_2$: C, 40.20; H, 1.30; N, 23.56; S, 34.91; Found: C, 39.70; H, 1.60; N, 23.20; S, 34.91.



1-2i: Solid, mp 51-52 °C; IR (KBr) ν_{max} 3419, 3347, 3245, 2144, 1636, 1594, 1494, 1298, 823, 705 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.67 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 3.96 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 148.8, 134.5, 116.0, 112.4, 109.4; MS (EI) m/z 150 (M^+), 150, 124, 118, 106, 80; *Anal.* Calcd for $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{S}$: C, 56.00; H, 4.00; N, 18.70; S, 21.30. Found: C, 56.40; H, 4.10; N, 18.70; S, 20.80.



1-2j: Solid, mp 46-47 °C; IR (KBr) ν_{max} 3402, 2928, 2897, 2881, 2146, 1591, 1514, 1333, 1179, 818, 528 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (m, 2H, $J = 4.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 6.57 (m, 2H, $J = 5.1$ Hz, $J = 2.4$ Hz, $J = 1.8$ Hz), 4.17 (s, 1H), 2.83 (d, 3H, $J = 5.7$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 150.9, 134.6, 113.2, 112.7, 106.9, 30.1; MS (EI) m/z 164 (M^+), 164, 163, 149, 138, 131, 105; *Anal.* Calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$: C, 58.50; H, 4.90; N, 17.10; S, 19.50. Found: C, 58.70; H, 5.20; N, 17.00; S, 19.10.



1-2k: Solid, mp 73-74 °C; IR (KBr) ν_{max} 2909, 2814, 2142, 1590, 1511, 1373, 807, 706, 517 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.68 (d, 2H, J

= 8.7 Hz), 2.99 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 151.5, 134.4, 113.0, 112.6, 106.3, 40.1; MS (EI) m/z 178 (M^+), 177, 163, 152, 145, 77; Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$: C, 60.60; H, 5.70; N, 15.70; S, 18.00. Found: C, 61.00; H, 5.60; N, 15.60; S, 17.80.

2.4.2 1, 3, 5-三取代吡唑啉类化合物的硫氰化反应

原料的制备^[58]:

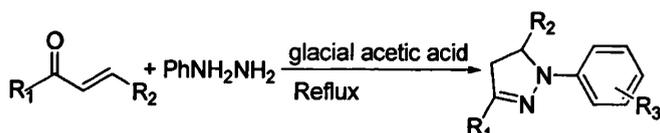


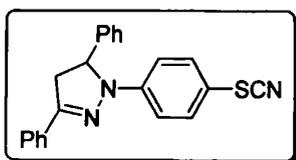
图 44 1, 3, 5-三取代吡唑啉类化合物的制备

将 5.0 mmol 的查耳酮和 10.0 mmol 的苯肼溶解在 30 mL 的冰醋酸中，油浴中 110-120 °C 回流，用薄层色谱法检测反应进行的程度，直到反应进行完全，冷却，倒入冰水混合物中，所生成的固体用水洗，在 95% 乙醇中重结晶。

吡唑啉类化合物的硫氰化反应的操作步骤：

将 1.0 mmol 的吡唑啉类化合物和 1.5 mmol 硫氰酸铵溶解在 10 mL 的甲醇溶液中，再加入 1.5 mmol 的 Oxone[®]，室温下搅拌。用薄层色谱法检测反应进行的程度，直到反应进行完全。加水淬灭反应，用二氯甲烷萃取有机相 (4 X 15 mL)，合并有机相，用无水 Na_2SO_4 干燥。中性氧化铝过柱 (200-300M)，产物经二氯甲烷/石油醚重结晶。所有的产物都经过 ^1H 、 ^{13}C NMR、MS、IR 和 HR-ESI-MS 的检测。

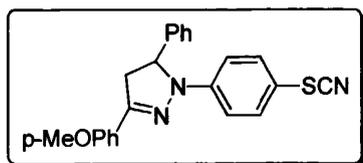
产物 2-2 的波谱数据



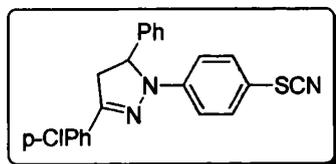
2-2a: Solid, mp 142-143 °C; IR (KBr) ν_{max} 3061, 3031, 2152, 1589, 1496, 1398, 1330,

[58] Sacchar, S. P. and Singh, A. K. *J. Indian Chem. Soc.* **1985**, *62*, 142.

1132, 759 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (dd, 2H, $J = 1.2$ Hz, $J = 6.6$ Hz), 7.25 (m, 10H), 6.80 (dd, 2H, $J = 3.0$ Hz, $J = 6.9$ Hz), 5.28 (dd, 1H, $J = 6.9$ Hz, $J = 12.3$ Hz), 3.85 (dd, 1H, $J = 12.3$ Hz, $J = 17.1$ Hz), 3.16 (dd, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 17.1$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 148.7, 145.8, 141.3, 133.8, 131.9, 129.3, 129.2, 128.6, 127.9, 125.9, 125.6, 114.4, 112.2, 109.9, 63.7, 43.6; MS (EI) m/z 355 (M^+), 355, 297, 278, 148, 104; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S} + \text{H}$: 356.1216. Found: 356.1219.

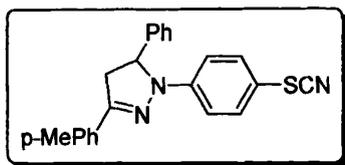


2-2b: Solid, mp 153-154 $^{\circ}\text{C}$; IR (KBr) ν_{max} 3031, 2922, 2152, 1590, 1497, 1396, 1252, 1178, 831, 701 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.31 (m, 7H, $J = 3.3$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 6.9$ Hz), 7.04 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz), 6.93 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 5.25 (dd, 1H, $J = 5.7$ Hz, $J = 6.3$ Hz, $J = 12.0$ Hz), 3.84 (m, 4H), 3.15 (dd, 1H, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 16.9$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.5, 148.7, 146.1, 141.5, 133.9, 129.3, 127.9, 127.5, 125.6, 124.7, 114.2, 114.0, 112.3, 109.3, 63.5, 55.3, 43.8; MS (EI) m/z 385 (M^+), 385, 328, 251, 148, 77; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{SO} + \text{H}$: 386.1322. Found: 386.1327.

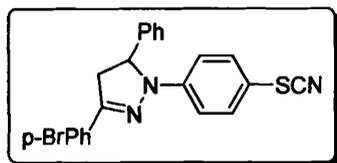


2-2c: Solid, mp 160-161 $^{\circ}\text{C}$; IR (KBr) ν_{max} 3059, 2923, 2153, 1589, 1493, 1389, 1331, 1131, 1092, 824, 732 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (m, 2H), 7.38 (m, 7H), 7.19 (dd, 2H, $J = 1.8$ Hz, $J = 2.1$ Hz, $J = 5.3$ Hz), 7.05 (dd, 2H, $J = 6.6$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 8.0$ Hz), 5.27 (dd, 1H, $J = 5.7$ Hz, $J = 6.3$ Hz, $J = 12.0$ Hz), 3.87 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 12.3$ Hz), 3.15 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 5.4$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 16.2$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 148.6, 145.6, 139.8, 133.9, 133.7, 131.7, 129.5, 129.4, 128.7, 127.0, 125.9, 114.4, 112.1, 110.3, 62.9, 43.5; MS (EI) m/z 389 (M^+), 389, 330, 278, 148, 77; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{S}\text{Cl} + \text{Na}$: 412.0646.

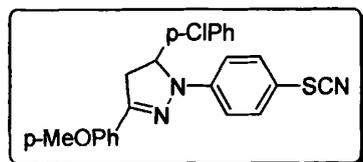
Found: 412.0640.



2-2d: Solid, mp 143-144 °C; IR (KBr) ν_{max} 3061, 3032, 2918, 2153, 1590, 1497, 1394, 1327, 1132, 1094, 819, 701 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, 2H, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (m, 9H), 7.06 (dd, 2H, $J = 1.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 5.28 (dd, 1H, $J = 6.3$ Hz, $J = 18.3$ Hz), 3.87 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 12.3$ Hz), 3.18 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 148.9, 145.9, 141.4, 139.4, 133.8, 129.3, 129.2, 129.1, 127.9, 125.9, 125.6, 114.3, 112.2, 109.5, 63.5, 43.7, 21.4; MS (EI) m/z 369 (M^+), 369, 292, 220, 148, 90, 77; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S} + \text{H}$: 370.1372. Found: 370.1367.

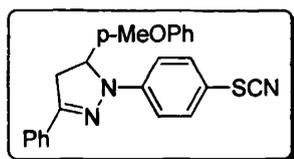


2-2e: Solid, mp 163-164 °C; IR (KBr) ν_{max} 3063, 3032, 2921, 2153, 1590, 1496, 1387, 1325, 1133, 1072, 823, 701 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (m, 4H, $J = 7.9$ Hz, $J = 8.7$ Hz, $J = 18.3$ Hz), 7.35 (m, 7H), 7.06 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 5.29 (dd, 1H, $J = 6.0$ Hz, $J = 12.3$ Hz), 3.83 (dd, 1H, $J = 12.3$ Hz, $J = 17.7$ Hz), 3.14 (dd, 1H, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 17.6$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 147.5, 145.6, 141.0, 133.8, 131.7, 130.9, 129.3, 128.0, 127.3, 125.5, 123.2, 114.5, 112.1, 110.3, 63.8, 43.4; MS (EI) m/z 433 (M^+), 433, 375, 277, 192, 148, 90; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{SBr} + \text{H}$: 434.0321. Found: 434.0328.

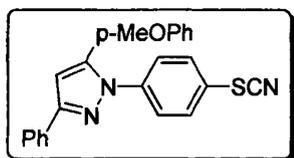


2-2f: Solid, mp 107-108 °C; IR (KBr) ν_{max} 3045, 2959, 2934, 2153, 1591, 1496, 1396, 1252, 1091, 829, 732 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz),

7.31 (m, 4H, $J = 2.7$ Hz, $J = 10.4$ Hz, $J = 10.5$ Hz), 7.19 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.97 (m, 4H, $J = 9.0$ Hz, $J = 24.0$ Hz), 5.21 (dd, 1H, $J = 6.0$ Hz, $J = 6.6$ Hz), 3.82 (m, 4H, $J = 8.7$ Hz, $J = 12.3$ Hz), 3.10 (dd, 1H, $J = 5.7$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 17.3$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.9, 148.9, 146.2, 140.3, 134.2, 133.9, 129.8, 127.8, 127.4, 124.8, 114.6, 114.4, 112.5, 110.1, 63.3, 55.6, 44.0; MS (EI) m/z 419 (M^+), 308, 271, 178, 148, 84; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{SClO} + \text{H}$: 420.0932. Found: 420.0924.



2-2g: Solid, mp 121-122°C; IR (KBr) ν_{max} 3060, 3002, 2836, 2153, 1588, 1508, 1496, 1398, 1248, 1178, 827, 732, 692 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (dd, 2H, $J = 1.8$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 7.40 (m, 5H), 7.18 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.08 (dd, 2H, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.7$ Hz), 6.88 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.24 (dd, 1H, $J = 5.7$ Hz, $J = 6.3$ Hz, $J = 9.6$ Hz), 3.83 (m, 4H, $J = 9.6$ Hz, $J = 12.3$ Hz), 3.16 (dd, 1H, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 17.6$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 148.7, 145.8, 133.8, 133.3, 132.0, 129.1, 128.6, 126.8, 125.9, 114.6, 114.4, 112.2, 109.7, 63.1, 55.2, 43.6; MS (EI) m/z 385 (M^+), 278, 251, 236, 193, 148, 90; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{SO} + \text{H}$: 386.1322. Found: 386.1327.



2-2i: Solid, mp 154-155 °C; IR (KBr) ν_{max} 2956, 2924, 2854, 2155, 1610, 1489, 1453, 1255, 1029, 836, 735, 693 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (m, 2H, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 7.51 (m, 3H), 7.31 (m, 7H), 6.97 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 3.86 (s 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.5, 154.2, 148.5, 139.3, 131.5, 131.0, 129.1, 129.0, 128.7, 128.4, 128.1, 124.9, 119.7, 114.3, 112.0, 55.3, 29.7; MS (EI) m/z 383 (M^+), 382, 280, 210, 149; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{SO} + \text{H}$: 384.1165 Found: 384.1156.

第三章 1,1-二取代末端双键的硫氰化反应研究

3.1 研究背景

双键的硫氰化反应在文献上已有报道,但对于 1,1-二取代末端双键的硫氰化反应却很少涉及。以往的反应方法所得的产物产率低、产物多样等缺点,使其在应用中受到限制。基于此,我们选择 1,1-二取代末端双键的硫氰化反应作为我们的研究课题,旨在得到一种或者两种主要产物,使它可应用于有机合成。下面就双键的硫氰化反应作一简单的介绍。

文献最早的关于硫氰化反应的报道是上世纪 40 年代(1946 年),Wood, J. L.^[59] 在 *Organic Reactions* 中对硫氰化反应做了系统的总结。硫氰化反应被定义为硫氰基取代 H 原子的反应。起初,硫氰化反应所使用的试剂为硫化氰气体(图 45)。

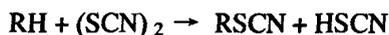


图 45 在硫氰化反应的定义

硫化氰气体可与烯烃及炔烃类化合物发生反应,硫氰基加成在其未饱和的双键上。生成了联位的二取代的化合物(图 46)。烯烃的硫氰化反应成了获得联位二硫氰基取代化合物的重要途径^[60]。由于硫化氰气体具有很高的毒性,因此,硫氰化反应在很长一段时间内,没有引起化学工作者的研究兴趣。

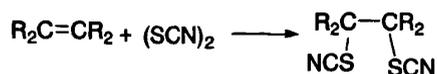


图 46 硫化氰气体对烯烃的硫氰化反应

后来,随着化学、医药工业的发展,硫氰基逐步体现了其优越性,人们重

[59] Wood, J. L. Cornell University Medical College, *Organic Reactions* 1946, Chapter 6 substitution and addition reactions of thiocyanogen. 240.

[60] Maxwell, R. J.; Silbert, L. S.; Russel, J. R. *J. Org. Chem.* 1977, 42(9), 1510.

新对它进行了思考。避免使用有毒的硫化氰气体，发展了许多新的方法来实现硫氰化反应。

最早是 Uemura, S.^[61] 等人认为，先通过烷氧基铊 Alkoxythallium 与烯烃在醇中发生反应，C-Tl 键极易断裂，在光照的条件下再与硫氰化试剂发生取代反应，即制得烷氧基硫氰化产物，该方法提高了硫氰化反应的产率（图 47）。

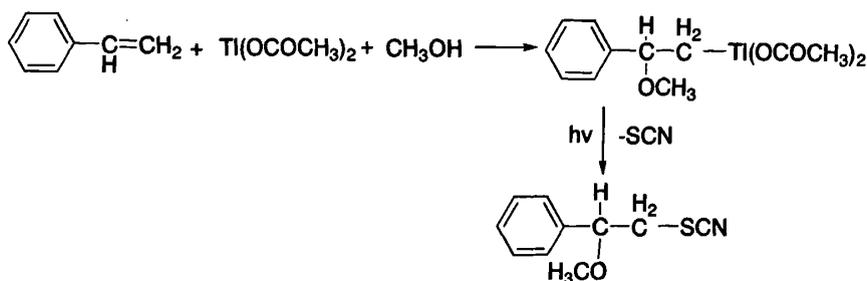


图 47 烷氧基铊与烯烃在醇类溶剂中的硫氰化反应

由于烷氧基铊价格比较昂贵，也有一定的毒性。随之发展了很多氧化剂来实现硫氰化反应。同年 Onoe, A.^[62] 指出，在 $\text{CuCl}_2(\text{II})$ 的存在下，在乙醚溶液中，应用金属碘化物可以使烯烃发生氯碘化反应，得到氯碘代的烷烃。而当反应在醇类溶剂中进行时，则可得烷氧基碘代烷烃。进一步使用 KSCN 时，便可得到烷氧基硫氰基化合物（图 48）。

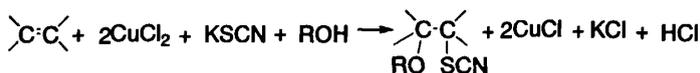


图 48 在 CuCl_2 作用下，烯烃在醇类溶剂中的硫氰化反应

作者也推测了可能的反应机理： CuCl_2 首先氧化了硫氰酸根负离子，生成硫化氰气体。该气体与氯化亚铜络合，使得硫化氰发生异裂，生成的正离子对双键

[61] Uemura, S.; Zushi, K.; Tabata, A.; Toshimitsu, A. and Okano, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1974, 47, 920.

[62] Onoe, A.; Uemura, S.; Okano, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1974, 47, 2818.

发生亲电反应，生成三员环中间体。该中间体在醇分子的作用下开环，就生成了烷氧基硫氰基化产物（图 49）。

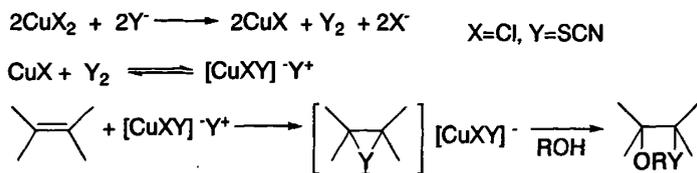


图 49 在 CuCl_2 作用下，可能的烯烃硫氰化反应机理

很长一段时间，人们一度认为在酸性溶液中烯烃与硫氰化试剂反应，只生成联位二硫氰基取代化合物 **13**，直至 1976 年，Maxwell, R. J.^[63] 等人发现反应同时生成 **13** 的同分异构体 **14**，以及一些副产物如 **15-17**。氧化剂溴和溶剂醋酸都参与了反应，形成了产物 **15** 和 **16**，产物 **17** 为加成消除产物（图 50）。

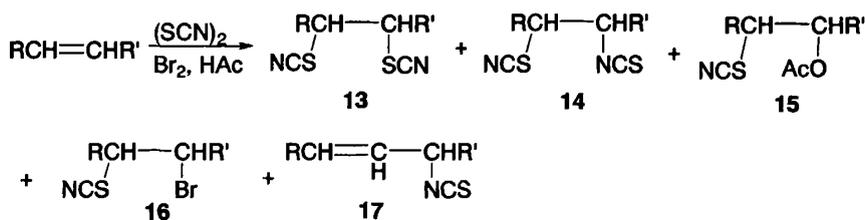


图 50 在 Br_2 作用下，烯烃的硫氰化反应

作为溴的同族元素碘也被应用到烯烃的硫氰化反应之中。表 4 就是 Woodgata, P. D.^[64] 等人使用碘或者氯化碘作为氧化剂，用硫氰酸钾作为硫氰基的来源，对双键进行了硫氰化反应。对 α -甲基苯乙烯的硫氰化反应，他们做了深入研究，探索了不同的反应条件。但是没有得到一种合适的反应条件来实现 α -甲基苯乙烯类化合物的硫氰化反应。反应得到了多种结构的硫氰化产物，并且产率很低，很难将其应用到有机合成之中。

[63] Maxwell, R. J.; Silbert, L. S.; Russel, J. R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*(9), 1510.

[64] Woodgata, P. D.; Lee, H. H.; Rutledge, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *18*, 1531.

表 4 在 ISCN 存在条件下, α -甲基苯乙烯的硫氰化反应产物分布

Compound	Condition ^b			
	A ^c	B ^d	C ^e	D ^e
CH ₃ C(Ph)(NCS)CH ₂ I	10	7	19	53
CH ₃ C(Ph)ICH ₂ NCS	0	2	0	0
CH ₃ C(Ph)=CHSCN	2	1	3	0
CH ₂ =C(Ph)CH ₂ SCN	17	2	15	0
CH ₃ C(Ph)(NCS)CH ₂ SCN	9	15	27	14
CH ₃ C(Ph)(SCN)CH ₂ SCN	7	2	12	6
CH ₃ C(Ph)(OH)CH ₂ I ^f	11	1	0	0

^aIsolated yields were low because of product instability on p.l.c

^bA, B and C were carried out with 2-phenylpropene(1.25 mmol) in CHCl₃-sulpholane (1:9, 10 mL) at 0°C; CHCl₃ (15 mL) was used for D

^cICl(2.5 mmol)-KSCN(2.75 mmol), 20 h

^dI₂(3 mmol)- KSCN(3.75 mmol), 48 h

^eI₂(3 mmol)- TlSCN(3.75 mmol), 48 h

^fFrom a trace of moisture in hygroscopic solvent

从表 4 中可以看出, 产物多样化, 反应时间长, 反应的分离产率低, 且产物不稳定。因此, 该方法对 α -甲基苯乙烯类化合物的硫氰化反应具有较明显的局限性。

以上是一价和零价态的碘参与的硫氰化反应, 反应结果不是很好, 二十年后, 三价态的碘的化合物醋酸碘苯才被应用到硫氰化反应中。1996 年 Mico^[65]等人报道了用醋酸碘苯 (Iodosobenzene Diacetate, IBDA)作为氧化剂 (图 51), 用硫氰

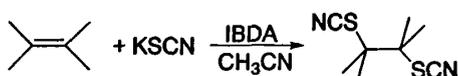


图 51 在醋酸碘苯参与下的烯烃的硫氰化反应

[65] Mico, A. D.; Margarita, R.; Mariani, A.; Piancatelli, G. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37 (11), 1889.

酸钾作为硫氰酸根的来源，对烯烃进行了硫氰化反应的研究。虽然烯烃在 IBDA/KSCN 作用下获得了较好的结果，但是对于 α -甲基苯乙烯的反应却仍然不够理想，有三种产物生成，产率分别为 10%、25%和 20%。这在有机合成中没有应用价值（图 52）。

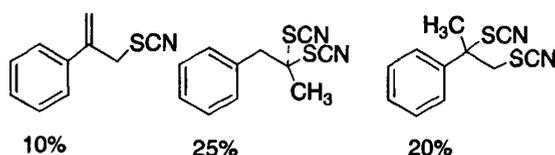


图 52 在醋酸碘苯参与下， α -甲基苯乙烯的硫氰化反应产物分布

Mico.^[66] 在报道了上述反应之后，他又将反应的溶剂由乙氰改变成了 HFP ($\text{CF}_3\text{CHOHCF}_3$)，有趣的是发生了醋酸阴离子和硫氰酸阴离子在双键上的同时加成的现象。HFP 作为溶剂的特点是极性很强，但亲核能力比较弱。在反应过程中，氧化剂中的醋酸负离子参与了反应的进行。机理认为反应经过了一个三元环的中间体。与前面报道的机理不同，作者认为醋酸碘苯氧化了双键。关于双键和硫氰酸根哪个被氧化剂所氧化，到目前为止，文献上没有统一的说法（图 53）。

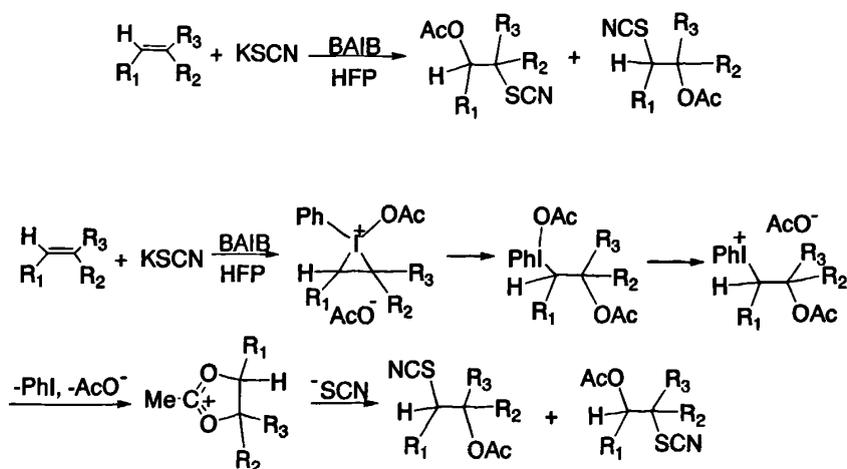


图 53 在醋酸碘苯参与下，烯烃在 HFP 中的硫氰化反应及机理

[66] Mico, A. D.; Margarita, R.; Mariani, A.; Piancatelli, G. *Chem. Commun.* 1997, 1237.

Bruno.^[67] 仍然应用醋酸碘苯 (BAIB) 作为氧化剂, 所不同的是用三甲硅基异硫氰酸盐 (trimethylsilyl isothiocyanate, TMSNCS) 作为硫氰化试剂, 对烯烃进行的硫氰化反应研究。结果表明生成了硫氰基加成双键的产物, 即 1, 2-二硫氰化的产物 (图 54)。反应底物没有扩展到 α -甲基苯乙烯类化合物, 对苯乙烯产率也很低, 只有 20%。

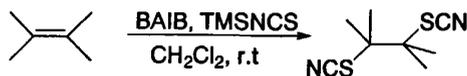


图 54 在醋酸碘苯/ TMSNCS 参与下烯烃的硫氰化反应

除了不同价态碘的化合物用于硫氰化反应之外, 1998 年, Nair.^[68] 报道了以硝酸铈铵 (Ceric Ammonium Nitrate, CAN) 为氧化剂进行的烯烃的硫氰化反应, 反应结果很好。苯乙烯与硫氰酸铵 (NH₄SCN) 在 CH₃OH 中的反应, 可生成联位二硫氰化产物。底物扩展只是针对苯乙烯类化合物, 并且有其它硝化副产物生成, 产率中等 (图 55)。

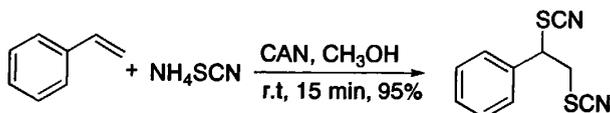


图 55 在 CAN 参与下的烯烃的硫氰化反应

2000 年, Nair.^[69] 总结了上述反应的不足, 即副产物 α -硫氰基羰基类化合物的形成。作者认为这是有氧气存在的缘故, 鉴于 α -硫氰基羰基类化合物的用途, 作者改善了实验条件。在相同的试剂条件下, 在氧气氛围中反应, 可以中等产率地生成 α -硫氰基羰基类化合物, 此类化合物在有机合成中有很广泛的用途 (图 56)。

[67] Bruno, M.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Piancatelli, G.; Trifoni, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3847.

[68] Nair, V.; Nair, L. G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4585.

[69] Nair, V.; Nair, L. G.; George, T. G.; Augustine, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7607.

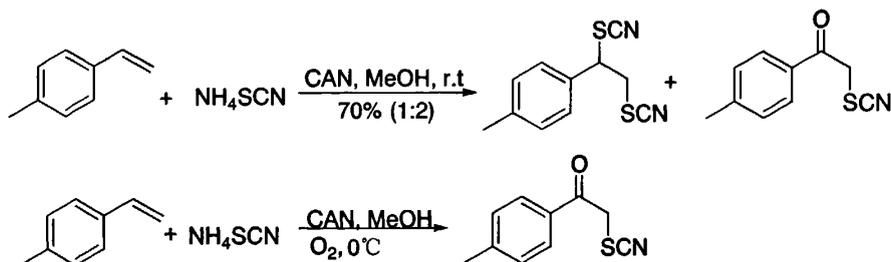
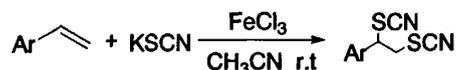


图 56 CAN 参与下的烯烃在氧气氛围中的硫氰化反应

FeCl_3 也被应用到了烯烃的硫氰化反应之中^[70]，底物也只是扩展到了苯乙烯及其衍生物。得到了联位的二硫氰化产物。与其它方法相比，该方法具有条件温和、快速、容易操作的优点（图 57）。

图 57 FeCl_3 参与下的烯烃的硫氰化反应

总之所使用的氧化剂有：二氯化铜（ CuCl_2 ）、单质溴（ Br_2 ）、碘或者氯化碘（ I_2 、 ICl ）、醋酸碘苯（IBDA）、硝酸铈氨（CAN）和氯化铁（ FeCl_3 ）。但是没有一种合适的途径来适合于 1,1-二取代末端双键的硫氰化反应。以往的工作存在以下缺点：产率低、产物复杂、不容易纯化。基于此，我们选择了 1,1-二取代末端双键类化合物作为我们研究的重点，探索如何才能使该类底物生成一种或者两种主要产物，并且易于分离，以便在有机合成反应中有实用意义。我们思考能否用前一章所提及的 Oxone[®] 为氧化剂，用硫氰酸铵作为硫氰酸根的来源，室温条件下，来实现该反应呢？实验证明，我们的想法是可行的。我们考察了一系列的 1,1-二取代末端双键类化合物，在不同的溶剂中进行反应，得到了一些有价值的实验结果。

3.2 结果及讨论

[70] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S. *Synthesis* 2004, 12, 1983.

我们尝试了以 Oxone[®] 为氧化剂, 用硫氰酸铵作为硫氰酸根的来源, 在甲醇中进行硫氰化反应。结果显示: 在 1, 1-二取代末端双键烃类化合物上发生了甲

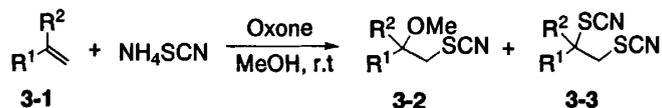
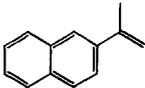
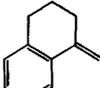


图 58 Oxone[®] 参与下的 1, 1-二取代末端双键的硫氰化反应

表 5 1, 1-二取代末端双键的硫氰化反应

Entry	R ¹	R ²	t ^a /h	Product yield (%) ^b	
				3-2	3-3
3-1a	Ph	CH ₃	0.33	77	8.1
3-1b	4(CH ₃)Ph	CH ₃	0.25	71	5.4
3-1c	4(OCH ₃)Ph	CH ₃	0.30	72	6.1
3-1d	Ph	CH ₃ CH ₂	0.56	70	6.3 ^c
3-1e	Ph	Ph	20	69	10
3-1f	4(Br)Ph	CH ₃	24	75	9.4
3-1g	4(NO ₂)Ph	CH ₃	36	-	-
3-1h			0.67	73	15
3-1i			0.25	81	3.0
3-1j			2	41	-
3-1k			1	35	-
3-1m			1.5	71	-

^a 反应时间

^b 通过柱层析色谱分离的产率

°二硫氰基取代的产物不稳定

氧基(methoxy)和硫氰酸基(thiocyanate)的同步加成。并且有少量的双硫氰化产物的生成,前者为主要产物^[71](图 58)。

从表 5 中的反应时间可以看出,各底物在硫氰化反应中表现出不同的反应活性,反应速度主要受取代基电子效应的影响。苯环对位上所连的给电子基团使反应更容易进行(3-1b 和 3-1c),而吸电子基团的存在则会减慢 3-1f 和 3-1g 的反应,尤其是 3-1g 的反应十分慢以致基本上没有硫氰化产物生成。 α -C 上连有苯基的 3-1e 生成最终产物的速度也是十分缓慢的。

溶剂对于 1,1-二取代末端双键的硫氰化反应有着强烈的影响,以 3-1a 为底物,考察了在不同溶剂中的反应产物及其产率,实验结果见表 6。

我们尝试的溶剂有甲醇、乙醇、乙腈、四氯化碳和四氢呋喃。可以看出甲醇仍然是一个最好的硫氰化反应的溶剂。由表可见,各反应产物的分配及产率强烈地受溶剂的影响。乙醇以与甲醇相似的方式生成 3-4a(图 59),它提供了乙氧基,转化率及产率在以甲醇和乙醇为溶剂的两个反应中十分相似。

表 6 以 α -甲基苯乙烯为例的硫氰化反应的溶剂效应

Solvent	T/h ^a	Conv/ % ^b	Product yield/% ^c				
			3-2a	3-3a	3-4a	3-5a	3-6a
Methanol	24	99.0	89.4	9.6	-	-	-
Ethanol	24	97.4	-	7.3	82.8	7.2	-
CH ₂ Cl ₂	24	56.8	-	26.3	-	28.9	-
CH ₃ CN	24	56.6	-	19.9	-	17.0	19.6
CCl ₄	24	18.3	-	7.1	-	11.1	-
THF ^d	36	0	-	-	-	-	-

^aThe reaction time

^b%Conversion = (moles of reaction substrate/moles of limiting reactant) * 100%

^cIsolated yields of the products by GC-MS; %Yield = (moles of product /moles of limiting reactant not recovered) * 100%

^dTetrahydrofuran

[71] Wu, G. L.; Wu, W. T.; Li, R.; Shen, Y. L.; Wu, L. M. *Chem. Lett.* 2007, 36(1), 188.

表 6 中的数据显示, 甲醇、乙醇等质子化溶剂更适合于硫氰化反应的进行。与之相反, 非质子性溶剂会使转化率大幅降低。在四氢呋喃(THF) 中几乎不发生反应。此外, 在非醇类溶剂中, 虽不是唯一的产物, 但 **3-3a** 的产率却有较大提高, 并有 **3-5a** (图 59) 生成。鉴于缺少醇类溶剂中所有的烷氧基团, 这种结果的出现是合理的。在一些情况下, 也可以得到诸如 **3-6a** (图 59) 的氧化产物。这些结果表明: (a) 在质子化溶剂中, 二取代的硫氰化产物是次要产物, 而在非质子化溶剂中则代替甲氧基化产物成为主要产物; (b) **3-5a** 在非质子溶剂中成为主要产物。

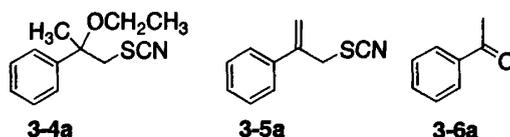


图 59 1, 1-二取代末端双键在不同溶剂中的硫氰化反应产物

在实验中, 我们将底物的范围扩大到了 **3-1j**、**3-1k** 和 **3-1m** (表 5)。由 **3-1j** 和 **3-1k** 所得的产物仍为相应的 1-甲氧基-2-硫氰基化合物, 但产率却有所下降, 可能是由于反应的中间体稳定性降低的缘故。 **3-1m** 是一个例外, 其最终产物 **3-2m** (图 60) 经测定显示含有 C=C 双键, 却失掉了一个甲基。我们认为反应物 **3-2m** 的生成经历了一个碳正离子的迁移并消去的反应过程。通过 ^1H 和 ^{13}C NMR、Dept、IR、FAB-MS、HR-ESI-MS 和 HMBC 等手段, 确定了产物的构型。

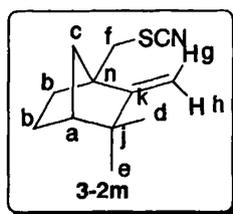


图 60 樟脑烯硫氰化后的产物结构

^1H and ^{13}C NMR data for **3-2m**:

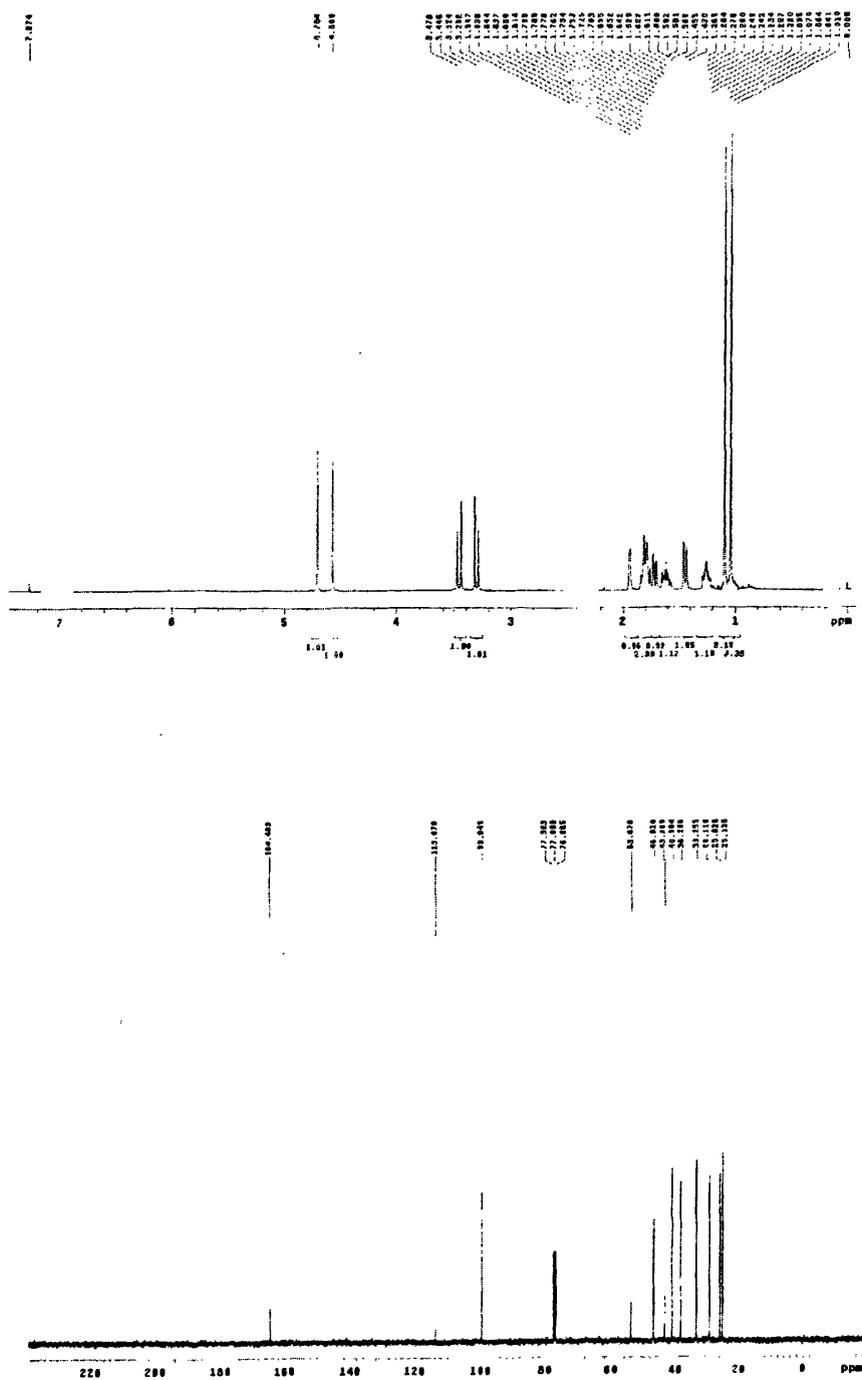
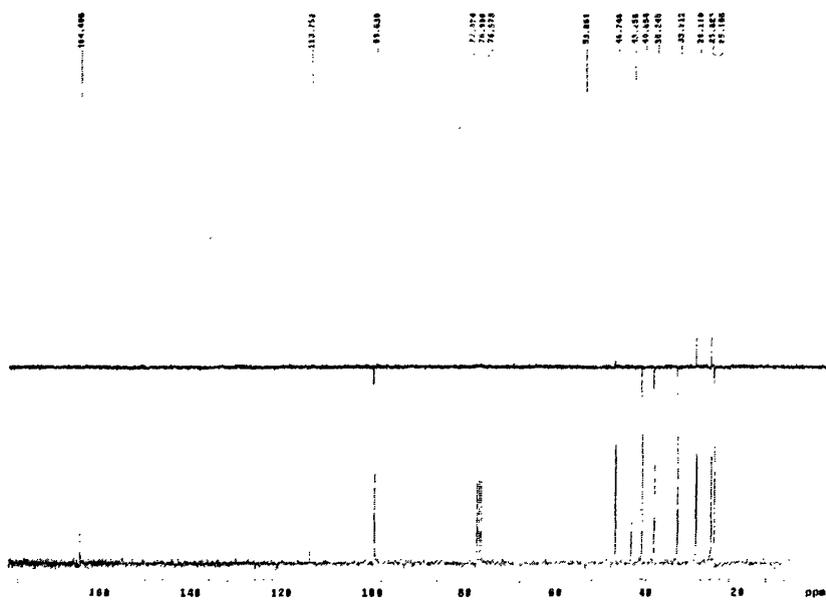


图 61 产物 3-2m 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR



```

18-1P
Archive directory: /report/home/wwar1/wwar/sy/data
Sample directory:
File: 081018

Pulse sequence: ghm3c
Solvent: CDCl3
Analysis temperature
Mercury--09088 "ULAD0609"

Relax: delay 1.000 sec
dcp: time 0.100 sec
Width: 3184.3 Hz
30 Width (F2) 4 Hz
48 repetitions
100
1000
OBSERVE: W 400.1717895 MHz
DATA: PROCL121.m
Sine bell 0.002 sec
F1 data: PROCL121.m
Sine bell 0.008 sec
F1 size: 8192 x 4096
Total time 4 hr, 55 min, 6 sec
    
```

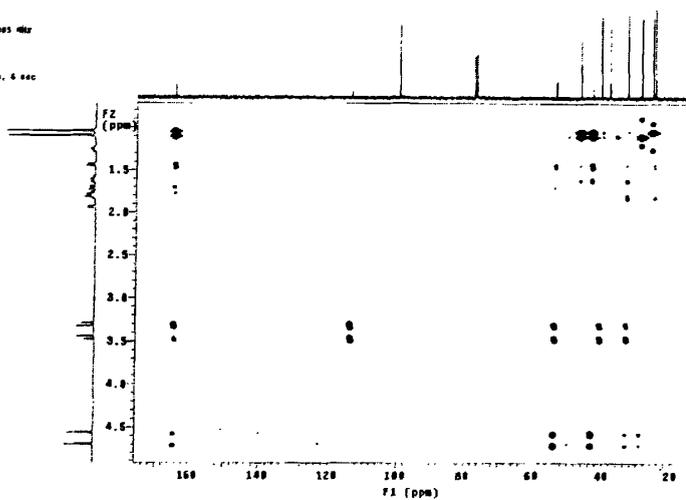


图 62 产物 3-2m 的 DEPT 和 HMBC

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.70 (s, 1H, H_g), 4.57 (s, 1H, H_b), 3.46 (d, J = 12.8 Hz, 1H, H_f), 3.31 (d, J = 12.8 Hz, 1H, H_f), 1.94 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H_a), 1.79 (m, 2H, H_b), 1.71 (dd, J = 3.2 Hz, J = 12.0 Hz, 1H, H_b), 1.61 (m, 1H, H_b), 1.44 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H_c), 1.27 (m, 1H, H_c), 1.09 (s, 3H, H_d), 1.04 (s, 3H, H_e).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 164.5, 113.7, 99.7, 53.9, 46.8, 43.3, 40.9, 38.3, 33.3, 29.1, 25.8, 25.1。碳谱和 DEPT 表明, 分子中共有 12 个碳, 其中有 5 个 CH_2 , 两个甲基, 一个 CH , 还有 4 个季碳 (图 61)。

HMBC 实验表明 **3-2m**: (a) d-Me (δ = 1.09) 和 e-Me (δ = 1.04) 与 C_k (δ = 164.5), C_a (δ = 46.8) 和 C_j (δ = 43.3) 相关; (b) H_f (δ = 3.46 和 3.31) 与 C_n (δ = 53.9) 和 C_k (δ = 164.5) 相关, 但是不与 C_j (δ = 43.3) 相关。因此, 两个甲基 (e and d) 被指认连接在碳原子 j 上, 而不是连接在碳 c 上 (图 62)。

在确定了产物 **3-2m** 的结构之后, 我们推测了可能的反应机理 (图 63), 认为它是通过了一个碳正离子中间体的重排。氧化反应发生在碳碳双键上, 生成碳正离子自由基 **3-1m^{•+}**, $-\text{SCN}$ 进攻双键的末端碳正离子, 生成反应中间体 **3-1m-R** 自由基, 再次被氧化成碳正离子 **3-1m-C**, 碳正离子重排, 生成新的碳正离子 **3-1m-D**^[72, 73], 随后消去一个质子, 形成双键。

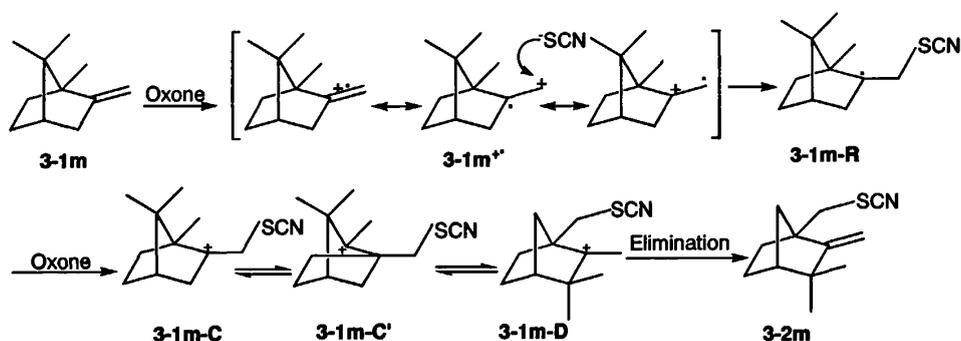


图 63 樟脑烯硫氰化的可能反应机理

3.3 小结

[72] Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1619.

[73] Thomas, A. A.; Monk, K. A.; Abraham, S.; Lee, S.; Garner, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2261.

该实验提出了以下几个有关于甲氧基硫氰化反应的观点：1、Oxone[®]是烯烃硫氰化反应中极具潜力的氧化剂，其参与下进行的硫氰化反应所得产物及产率分配与其它氧化剂参与的硫氰化反应之间存在很大的差异；2、末端双键上的取代基对于硫氰化反应有很大的影响；3、反应产物的分配及产率强烈地受到溶剂的影响，甲醇、乙醇等质子化溶剂更适合于此类硫氰化反应的进行。醇类溶剂分子作为亲核试剂参与了双键的加成反应，生成了烷氧基化的产物；4、找到了一条温和的反应途径，以中等偏上的产率得到了 1, 1-二取代末端双键类化合物的硫氰化反应的产物。副产物的产率不是很高。期望在有机合成反应中能有应用价值。

3.4 实验部分

¹H 和 ¹³C NMR 在 Bruker AM-400 或 Varian DRX-300 型核磁共振波谱仪上测定(TMS 作内标)；EI-MS 在 HP5988A 型质谱仪上测定；MS-FAB 在 ZAB-HS 型质谱仪上测定；HR-ESI-MS 在 Bruker APEX II 型高分辨质谱仪上获得；红外光谱在 Perkin-Elmer 938 型红外分光光度计上测定；熔点在北京第三光学仪器厂 X4 型显微熔点仪上测定，温度未经校正。

薄层层析使用 GF-254 高效薄层层析硅胶；柱层析使用 200-300 目中性氧化铝（上海沪试）。所有试剂均为分析纯，所有溶剂均按标准方法处理。

底物的制备：

(1) 溴化三苯基甲基磷^[74]

在耐压瓶中溶解 55 g (0.21 mmol) 三苯基磷于 45 mL 干燥苯中，在冰盐浴中冷却，将冷却到 0°C 以下的 28 g (0.29 mmol, 约 16.2 mL) 溴代甲烷加到耐压瓶里，加以密封，室温下放置两天。启封后（注意：开启盖子前，应该先用冰盐浴冷却！），用热苯将固体洗出，吸滤抽干。置于真空干燥器中，用五氧化二磷干燥，产率约为 74 (99%)，熔点为 232-233°C。

(2) 1, 1-二取代末端双键的制备^[75]

首先由 0.03 mol 氢化钠和 20mL 的二甲亚砷在氮气下制得二甲亚硫酰钠溶

[74]谭镇, 张功成. 精细有机合成实验. 兰州大学出版社, 231.

[75]李述文, 范如森编译, 实用有机化学手册. 上海科学技术出版社, 323.

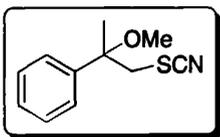
液，用冷水冷却。在搅拌下加入 10.7 g (0.03 mol) 溴化三苯基甲基磷的二甲亚砷 (50 mL) 溶液，有黄色的磷内鎇盐生成。室温下搅拌 15 分钟后，再加入 4.55 g (0.025 mol) 的二苯甲酮的二甲亚砷 (10 mL) 溶液。在室温下继续搅拌 3 小时，在 60°C 搅拌 2 个小时。冷却后，将反应混合物倒入 200 mL 的冷水中 (圆底烧瓶) 中，得到的固体和液体的混合物用戊烷萃取 5 次，每次用 100 mL。合并有机相，用水洗涤一次，加入无水硫酸钠干燥。将戊烷蒸发到只剩 50 mL，用中性氧化铝过柱，用纯戊烷为洗脱剂。蒸除溶剂，就可得到 1, 1-二苯基乙烯化合物 (4.05 g, 89%)。其它的烯烃均按此方法由相应的酮制备。

(3) 反应的操作步骤

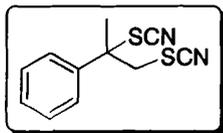
实验操作如下：将 118 mg α -甲基苯乙烯 (1.0 mmol) 和 167 mg 硫氰酸铵 (2.2 mmol) 溶于 10 mL 无水甲醇，加入 924 mg Oxone[®] (1.5 mmol)，在室温条件下搅拌反应，并以薄层色谱法监测反应。反应完成之后，将反应混合物过滤，产物以柱层析色谱法通过 200-300 目的中性氧化铝，以乙酸乙酯和石油醚混合物为洗脱剂进行纯化，得到无色油状液体，产物通过 ¹H 和 ¹³C NMR、IR、FAB-MS 或 EIMS 以及 HR-ESI-MS 等方法进行表征。

反应所用的溶剂经 CaH₂ 回流除水。柱层析用 200-300 目的中性氧化铝。(上海沪试)。

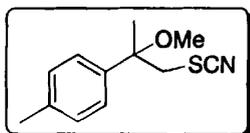
产物 3-2 及 3-3 的波谱数据：



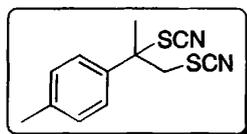
3-2a: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{\max} 3061, 2985, 2154, 1493, 1448, 1376, 1212, 1073, 702 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (m, 5H, arom), 3.40 (d, J = 12.9 Hz, 1H, CH₂SCN), 3.24 (d, J = 12.6 Hz, 1H, CH₂SCN), 3.14 (s, 3H, CH₃), 1.75 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 141.3, 128.7(2), 128.1, 126.1(2), 113.2, 77.9, 50.8, 47.3, 21.3; FAB-MS m/z (%) 208 ((M+H)⁺, 29), 176 (33), 149 (64), 135 (100); HR-ESI-MS: m/z Calcd for C₁₁H₁₃NOS + Na: 230.0610. Found: 230.0604.



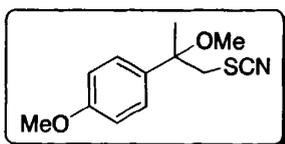
3-3a: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 3381, 2922, 2154, 2039, 1729, 1446, 1076, 764, 698 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (m, 5H, arom), 4.04 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, CH_2SCN), 3.74 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, CH_2SCN), 2.19 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 136.2, 129.9, 129.6(2), 126.5(2), 110.8, 110.0, 58.4, 46.2, 25.4; MS (EI) m/z (%) 234 ($\text{M}-\text{CH}_3^+$, 0.05), 176 (8), 162 (100); HR-ESI-MS: m/z Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NOS}$ + Na: 257.0187. Found: 257.0178.



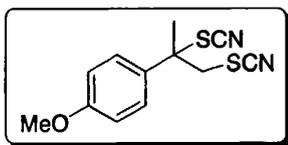
3-2b: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 3027, 2984, 2942, 2154, 1511, 1456, 1166, 1088, 818, 732 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (m, $J = 5.7$ Hz, 4H, arom), 3.40 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.73 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 138.4, 137.9, 129.4(2), 126.0(2), 113.3, 77.9, 50.8, 47.4, 21.4, 20.9; MS (EI) m/z (%) 190 ($\text{M}-\text{OCH}_3^+$, 0.35), 163 (0.79), 149 (100); HR-ESI-MS: m/z Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NOS} + \text{H}$: 222.0947. Found: 222.0945.



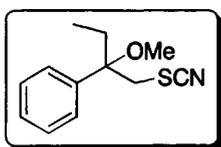
3-3b: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 2987, 2922, 2155, 2103, 2045, 1513, 817, 721, 566 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (m, $J = 6.3$ Hz, 4H, arom), 8.04 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 142.3, 140.2, 129.8(2), 124.7(2), 111.4, 110.8, 66.6, 47.7, 28.6, 21.0; MS (EI) m/z (%) 248 (M^+ , 0.19), 190 (16), 176 (100); HR-ESI-MS: m/z Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2 + \text{Na}$: 271.0344. Found: 271.0342.



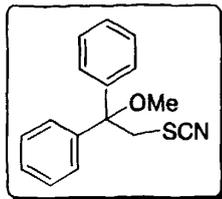
3-2c: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 3644, 2983, 2939, 2834, 2153, 1609, 1511, 1461, 1252, 740 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (dd, $J = 3.6$ Hz, $J = 5.4$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 2H, arom), 6.91 (dd, $J = 3.6$ Hz, $J = 5.4$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 2H, arom), 3.81 (s, 3, Ph-OCH₃), 3.39 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, CH₂SCN), 3.21 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, CH₂SCN), 3.09 (s, 3H, OCH₃), 1.71 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 133.1, 127.3(2), 113.9(2), 113.3, 77.6, 55.1, 50.6, 47.4, 21.2; FAB-MS m/z (%) 237 (M^+ , 43), 222 (26), 180 (90), 166 (100); HR-ESI-MS: m/z Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NS} + \text{Na}$: 260.0716. Found: 260.0714.



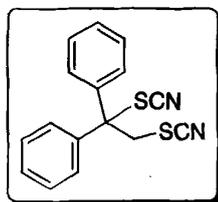
3-3c: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 3733, 2932, 2163, 2104, 2034, 1510, 1251, 1180, 1027, 829 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (m, $J = 2.7$ Hz, $J = 4.2$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 2H, arom), 6.94 (m, $J = 2.7$ Hz, $J = 4.2$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 2H, arom), 3.83 (s, 3H, Ph-OCH₃), 3.44 (s, 2H, CH₂SCN), 1.97 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.9, 131.7, 126.2(2), 114.4(2), 113.8, 111.3, 66.4, 55.4, 47.9, 28.5; FAB-MS m/z (%) 265 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 17), 240 (30), 108 (100), 193 (16); HR-ESI-MS: m/z Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ON}_2\text{S}_2 + \text{Na}$: 287.0283. Found: 287.0281.



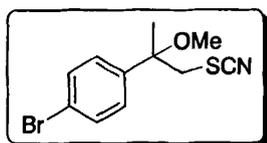
3-2d: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 3060, 2973, 2940, 2154, 1451, 1195, 1073, 761, 702 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (m, $J = 3.0$ Hz, $J = 2.1$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 5H, arom), 3.64 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, CH₂SCN), 3.53 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, CH₂SCN), 3.18 (s, 3H, OCH₃), 2.00 (m, $J = 27.0$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH₂), 0.77 (m, $J = 7.8$ Hz, $J = 7.3$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 140.3, 128.5(2), 127.9, 126.2(2), 112.9, 80.1, 50.2, 41.4, 28.7, 7.5; MS (EI) m/z (%) 192 ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5^+$, 25), 149 (100), 117 (19); HR-ESI-MS: m/z Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NOS} + \text{Na}$: 244.0767. Found: 244.0765.



3-2e: Colorless solid, mp 110-111 °C, IR (KBr) ν_{max} 2938, 2830, 2156, 1488, 1445, 1245, 1194, 1071, 702, 611 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (m, 10H, arom), 4.09 (s, 2H, CH_2SCN), 3.14 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 141.9(2), 128.4 (4), 127.9 (2), 126.7 (4), 112.8, 81.2, 50.9, 42.7; FAB-MS m/z (%) 270 ((M+H)⁺, 37), 238 (28), 211 (43), 197 (100); HR-ESI-MS: m/z Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NOS}$ + Na: 292.0767. Found: 292.0770.

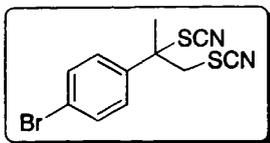


3-3e: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 3061, 3031, 2155, 2055, 1493, 1447, 1236, 749, 698, 627 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (m, 10H, arom), 4.02 (s, 2H, CH_2SCN); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 139.9(2), 129.1(6), 126.1(4), 111.1(2), 72.0, 46.6; FAB-MS m/z (%) 297 ((M+H)⁺, 50), 238 (90), 224 (51), 154 (100); HR-ESI-MS: m/z Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2$ + Na: 319.0334. Found: 319.0332.

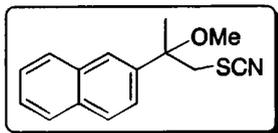


3-2f: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 2985, 2940, 2830, 2154, 1486, 1396, 1166, 1083, 1008, 826, 737 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (m, $J = 5.4$ Hz, $J = 5.1$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 2H, arom), 7.27 (m, $J = 3.0$ Hz, $J = 5.4$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 2H, arom), 3.35 (dd, $J = 3.0$ Hz, $J = 12.9$ Hz, 1H, CH_2SCN), 3.23 (d, $J = 3.0$ Hz, $J = 12.9$ Hz, 1H, CH_2SCN), 3.14 (s, 3H, OCH_3), 1.73 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 140.5, 131.8(2), 127.9(2), 122.3, 112.9, 77.8, 50.8, 46.9, 21.3; MS (EI) m/z

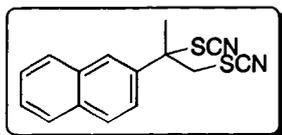
(%) 270 ($M-CH_3^+$, 0.28), 256 (0.20), 227 (0.23), 213 (100); HR-ESI-MS: m/z Calcd for $C_{11}H_{12}NSBrO + Na$: 307.9715. Found: 307.9718.



3-3f: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 2985, 2931, 2154, 1587, 1490, 1399, 1080, 1007, 825, 720, 646 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, arom), 7.34 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, arom), 3.98 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, CH_2SCN), 3.73 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, CH_2SCN), 2.16 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 135.6, 133.0(2), 132.6, 128.4(2), 124.7, 109.9, 58.2, 46.1, 25.6; MS (EI) m/z (%) 254 ($M-SCN^+$, 11), 240 (7), 196 (19), 155 (3); HR-ESI-MS: m/z Calcd for $C_{11}H_9N_2S_2Br + Na$: 334.9283. Found: 334.9282.

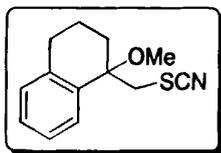


3-2h: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 3057, 2984, 2939, 2153, 1377, 1187, 1091, 1046, 821, 751 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (m, $J = 9.6$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 4H, arom), 7.48 (m, $J = 6.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 3H, arom), 3.49 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, CH_2SCN), 3.27 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, CH_2SCN), 3.14 (s, 3H, OCH_3), 1.81 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 138.8, 132.9, 132.8, 128.6, 128.1, 127.5, 126.5, 126.4, 125.5, 123.5, 113.2, 78.1, 50.9, 46.9, 21.4; FAB-MS m/z (%) 258 ($(M+H)^+$, 91), 226 (94), 167 (100); HR-ESI-MS: m/z Calcd for $C_{15}H_{15}NOS + Na$: 280.0767. Found: 280.0763.

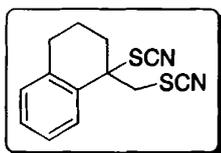


3-3h: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 3407, 3057, 2987, 2155, 2111, 2043, 1982, 1279, 751, 702 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (m, $J = 9.9$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 4H, arom), 7.55 (m, $J = 3.0$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 2H, arom), 7.43 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H, arom), 3.56 (s, 2H, CH_2SCN), 2.08 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ

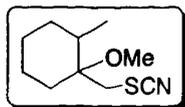
138.2, 136.9, 133.0, 132.9, 129.3, 128.4, 127.6, 127.1(2), 124.5, 121.9, 111.5, 66.9, 47.5, 28.7; FAB-MS m/z (%) 284 (M^+ , 27), 226 (100), 212 (83), 168 (72); HR-ESI-MS: m/z Calcd for $C_{15}H_{12}N_2S_2 + Na$: 307.0334. Found: 307.0333.



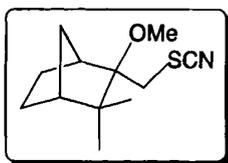
3-2i: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 3019, 2943, 2879, 2830, 2152, 1485, 1451, 1085, 1066, 768, 737 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (m, $J = 0.9$ Hz, $J = 1.2$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H, arom), 7.25 (m, $J = 1.8$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 2H, arom), 7.14 (m, $J = 1.2$ Hz, 1H, arom), 3.47 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, CH_2SCN), 3.34 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 12.9$ Hz, 1H, CH_2SCN), 3.05 (s, 3H), 2.82 (m, $J = 3.6$ Hz, $J = 11.7$ Hz, 2H, CH_2), 2.47 (m, $J = 1.5$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 2H, CH_2), 2.03 (m, $J = 1.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 3.6$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.83 (m, $J = 3.9$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 138.9, 135.9, 129.2, 128.2, 126.5, 126.5, 113.7, 77.4, 50.4, 46.3, 29.4, 27.6, 20.7; MS (EI) m/z (%) 202 ($M-OCH_3^+$, 23), 188 (92), 161 (16), 128 (100); HR-ESI-MS: m/z Calcd for $C_{13}H_{15}NSO + Na$: 256.0767. Found: 256.0770.



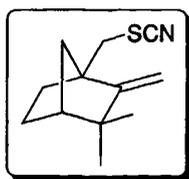
3-3i: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 3742, 3392, 2939, 2867, 2153, 2054, 1725, 1451, 750, 731 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (m, $J = 3.3$ Hz, $J = 3.6$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H, arom), 7.29 (m, $J = 2.4$ Hz, $J = 2.7$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 2H, arom), 7.17 (m, $J = 3.3$ Hz, $J = 3.6$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, arom), 3.53 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, CH_2SCN), 3.45 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, CH_2SCN), 2.87 (m, $J = 7.2$ Hz, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.48 (m, $J = 3.0$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H), 2.33 (m, $J = 3.0$ Hz, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.02 (m, $J = 1.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz, $J = 3.6$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 1H), 1.87 (m, $J = 3.0$ Hz, $J = 3.6$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 137.1, 135.9, 129.7, 128.9, 124.2, 124.1, 111.8, 111.2, 65.9, 46.9, 32.7, 30.9, 28.0; FAB-MS m/z (%) 261 ($(M+H)^+$, 12), 203 (18), 155 (100); HR-ESI-MS: m/z Calcd for $C_{13}H_{12}N_2S_2 + Na$: 283.0334. Found: 283.0331.



3-2j: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 3371, 2937, 2860, 2830, 2152, 1458, 1078, 1014, 735 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.24 (dd, $J = 0.9$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.69-1.18 (m, 7H), 0.91 (dd, $J = 3.0$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 113.8, 77.2, 48.3, 39.6, 36.8, 34.5, 29.7, 28.7, 22.1, 14.6; FAB-MS m/z (%) 200 ((M+H)⁺, 26), 168 (12), 127 (32), 141 (100); HR-ESI-MS: m/z Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NOS} + \text{Na}$: 222.0923. Found: 222.0922.



3-2k: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 3390, 2967, 2943, 2884, 2825, 2147, 1471, 1455, 1082, 1064, 709 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.69 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, CH_2SCN), 3.49 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, CH_2SCN), 3.19 (s, 3H), 2.40 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 1.92 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 1.74 (s, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.22 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.01 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 114.3, 84.6, 50.5(2), 45.4, 44.5, 38.7, 34.5, 25.8, 24.4, 23.3, 22.6; FAB-MS m/z (%) 226 ((M+H)⁺, 41), 194 (15), 168 (32), 155 (100); HR-ESI-MS: m/z Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NOS} + \text{Na}$: 248.1080. Found: 248.1084.



3-2m: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 3379, 3069, 2962, 2868, 2153, 1655, 1463, 883, 707 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.70 (s, 1H, H_g), 4.57 (s, 1H, H_h), 3.46 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, H_f), 3.31 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, H_f), 1.94 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H_a), 1.79 (m, 2H, H_b), 1.71 (dd, $J = 3.2$ Hz, $J = 12.0$ Hz, 1H, H_b), 1.61 (m, 1H, H_b), 1.44 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H_c), 1.27 (m, 1H, H_c), 1.09 (s, 3H, CH_3), 1.04 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 113.8, 99.7, 53.9, 46.8, 43.3, 40.9, 38.3, 33.2, 29.1,

25.8, 25.1; FAB-MS *m/z* (%) 208 ((M+H)⁺, 14), 150 (21), 93 (43), 51 (100);
HR-ESI-MS: *m/z* Calcd for C₁₂H₁₇NS + Na: 230.0974. Found: 230.0981.

第四章 吲哚及其衍生物的硫醚化反应研究

4.1 研究背景

三位芳硫基吲哚及其衍生物是一类重要的有机化合物, 因为该类化合物对环氧酶-2 具有抑制作用 (COX-2 Inhibitors) 而作为备选药物^[76]。并且, 该类化合物能够通过官能团转换, 合成出许多官能团化的吲哚及其衍生物^[77], 而在药理学方面将有很好的应用前景。这类化合物的分子结构中必须有的两个特征是^[78]: (1) 吲哚骨架; (2) 芳硫基。

文献上关于这类化合物的制备有两条途径: (1) 利用硫醇为硫醚化试剂, 在不同的氧化剂存在下, 实现吲哚的硫醚化; (2) 利用其它的硫醚化试剂, 来实现该反应。

4.1.1 以硫醇为硫醚化试剂, 在不同的氧化剂存在下, 实现吲哚的硫醚化。

文献报道使用的氧化剂有碘、三价碘的化合物 (三氟乙酸碘 (III) 苯)、 $O_2/2$ -乙酰丙酮一氧化钒 ($VO(acac)_2$) 及 N-氯代丁二酰亚胺 (NCS)。

最早有关吲哚的硫醚化反应是 Beveridge.^[79] 研究小组报道的用碘作氧化剂, 研究了吡咯与吲哚的硫醚化反应 (图 64)。用各种各样取代基的硫酚, 同时伴有二硫化合物的生成。报道也只对吲哚做了一些硫醚化反应的初步研究。作者对机

[76] (a) Martin, G. D.; Regina, G. L.; Coluccia, A.; Edler, M. C.; Barbera, M. C.; Brancale, A.; Wilcox, E.; Hamel, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6120; (b) Martin, G. D.; Edler, M. C.; Regina, G. L.; Coluccia, A.; Barbera, M. C.; Barrow, D.; Nicholson, R. I.; Chiosis, G.; Brancale, A.; Hamel, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 947.

[77] (a) Akai, S.; Takeda, Y.; Iio, K.; Takahashi, K.; Fukuda, N.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *5526*; (b) Kita, Y.; Iio, K.; Kawaguchi, K.; Fukuda, N.; Takeda, Y.; Ueno, H.; Okunaka, R.; Higuchi, K.; Tsujino, T.; Fujioka, H.; Akai, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, *3897*; (c) Akai, S.; Morita, N.; Iio, K.; Nakamura, Y.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2279*.

[78] Martino, G. D.; Edler, M. C.; Regina, G. L.; Coluccia, A.; Barbera, M. C.; Barrow, D.; Nicholson, R. I.; Chiosis, G.; Brancale, A.; Hamel, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 947.

[79] Beveridge, S. and Harris, R. L. *N. Aust. J. Chem.* **1971**, *24*, 1229.

[80] Campbell, J. A.; Broka, C. A.; Gong, L.; Walker, K. A. M.; Wang, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4073.

理作了三种可能的假设,但最终也没有对反应的机理作出明确的指正。产率在52-89%之间(仅对吲哚)。

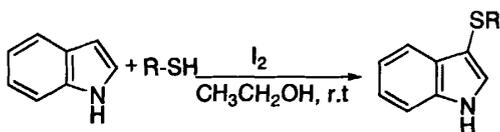


图 64 在碘作为氧化剂时吲哚的硫醚化反应

三价碘试剂三氟乙酸碘(III)苯^[80]也被作为氧化剂用于硫醚化反应之中,作者以1,1,1-3,3,3-六氟丙醇为溶剂,顺利地实现了吲哚的硫醚化反应,虽然使用的试剂比较昂贵,但取得了比较好的结果,反应条件温和。2-位有取代基有利于提高产率。这与我们的研究结论相一致,但是具体的原因却未阐明(图65)。作者推测了可能的反应机理,认为醋酸碘苯氧化了富电子的吲哚的五员吡咯环。

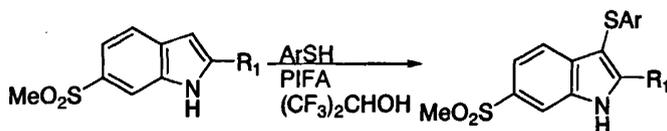


图 65 三氟乙酸碘(III)苯为氧化剂时吲哚的硫醚化

Uemura.^[81]报道了利用VO(acac)₂/O₂为氧化剂来实现吲哚的硫醚化反应。在该反应体系中,有2,6-二叔丁基-4-羟基甲苯参与,它作为自由基抑制剂来避免双硫化合物的生成。如果体系中没有这种自由基抑制剂,则硫醚化产率很低(23%)。催化量1%的VO(acac)₂就可以成功的催化该反应(图66)。

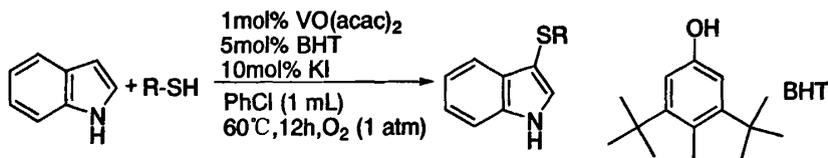


图 66 O₂/VO(acac)₂为氧化催化剂时吲哚的硫醚化

[81] Maeda, Y.; Koyabu, M.; Nishimura, T.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 7688.

N-氯代丁二酰亚胺 (NCS)^[82] 也被用作吲哚的硫醚化反应的氧化剂。合成出的该产物也可用于微管蛋白聚合的抑制剂。反应的条件比较苛刻, 产率中等 (图 67)。

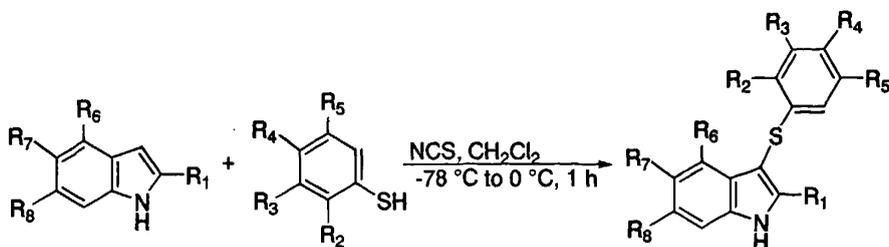


图 67 NCS 为氧化剂时吲哚的硫醚化

4.1.2 利用其它的硫醚化试剂, 在非氧化剂存在的条件下, 吲哚的硫醚化

早在 1962 年, Wieland.^[83] 等人在合成 2-甲基吲哚类化合物的时候, 3-硫基吲哚是一个反应的中间体。在金属镍的存在下, 可以脱出硫基而生成吲哚。反应起初是用具有取代基的苯胂和 α -位是硫醚的酮首先反应生成胂, 再经过合环, 脱掉一个氮而生成 2-甲基-3-硫基的吲哚化合物 (Fischer 吲哚合成)。这可算是最早的合成该类化合物的文献报道 (图 68)。

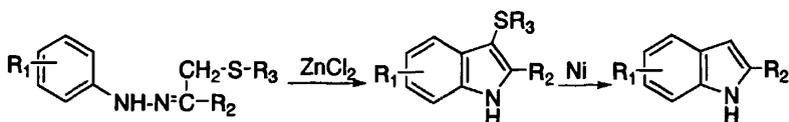


图 68 2-取代吲哚的合成

最早开发的硫醚化试剂是亚磺酰氯。1979 年, Anzai.^[84] 报道了尿嘧啶和吲

[82] Martino, G. D.; Edler, M. C.; Regina, G. L.; Coluccia, A.; Barbera, M. C.; Barrow, D.; Nicholson, R. I.; Chiosis, G.; Brancale, A.; Hamel, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 947.

[83] Wieland, T.; Ruhl, K. *Chem Ber.* **1963**, *96*, 260.

[84] Anzai, K.; Kenkyusho, R. Alkyl- and arylthiation of uracil and indole. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 567.

[85] Raban, M.; Chern, L. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1688.

咪唑的硫醚化反应。他们应用的硫醚化试剂就是相应取代基的亚磺酰氯。与咪唑反应的是叔丁基亚磺酰氯，得到的咪唑硫醚化产物是 2, 3-位均被取代的产物。其中 1-甲基咪唑具有很好的反应活性，原因尚不清楚。但反应很难控制在只生成 3-硫醚化的产物（图 69）。

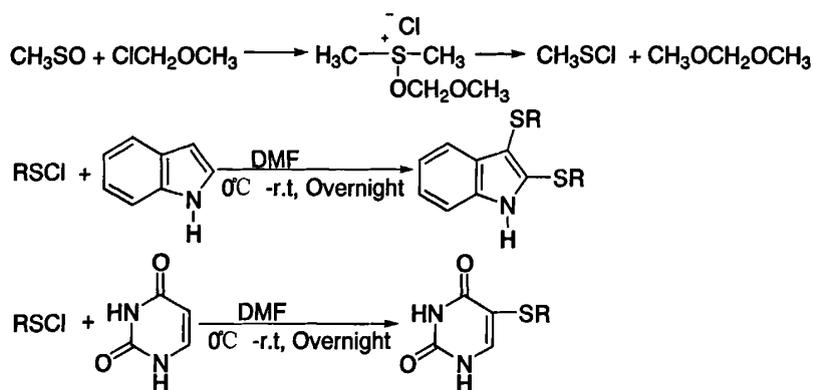


图 69 烷基亚磺酰氯对尿嘧啶和咪唑的硫醚化反应

由于烷基亚磺酰氯对咪唑的硫醚化反应区域选择性不高，1980 年，Raban.^[85] 合成出了芳基亚磺酰氯，在条件控制下实现了咪唑的硫醚化反应，得到了三位被硫醚化的产物，产率在 16-79% 之间。反应发生的必要条件是硫醇的芳基上至少要有个硝基。作者用核磁手段，确定了反应发生在咪唑的 3 位上，而不是在氮原子上（图 70）。如果咪唑的芳基上没有硝基，则反应的区域选择性不好，硫醚化反应会发生在氮上。

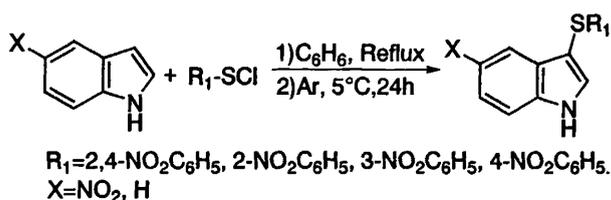


图 70 芳基亚磺酰氯对咪唑的硫醚化

总结了上面两种硫醚化试剂所存在的缺陷，因此，双硫醚类化合物作为硫醚

化试剂得到了应用。1988年, Atkinson.^[86]报道了在氢化钠/DMF溶液中, 利用芳基的双硫化合物来实现吲哚的硫醚化反应。利用双硫醚类化合物作硫醚化试剂, 既避免了使用硫醇时会生成双硫醚的缺陷, 又避免了使用磺酰氯时, 由于其强的亲核性所导致的区域选择性的降低。但是反应的条件比较苛刻, 需要室温下先搅拌 1-18 小时, 再在 55°C 保持 21 小时, 并且需要氮气保护 (图 71), 产率在 22-91% 之间。

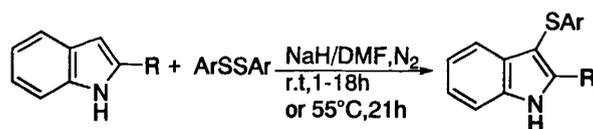


图 71 在芳基双硫醚作为硫醚化试剂时吲哚的硫醚化

Michell.^[87]报道了利用甲基的二硫化合物对吲哚及其衍生物进行硫醚化反应的研究, 生成了 3-甲基硫醚。反应的条件也比较苛刻, 在氮气保护下用相应的甲基的格氏试剂和二氯化锌的乙醚溶液, 产率在 12-70% 之间。反应所用的试剂不易制备, 要历时 48-72 个小时。此外生成的产物适用面不广 (图 72)。

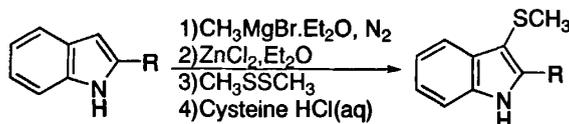


图 72 在甲基双硫醚作为硫醚化试剂时吲哚的硫醚化

双硫醚类化合物作为硫醚化试剂时, 虽然可以避免前面两种硫醚化反应的缺陷, 但它参与的反应条件比较苛刻如时间长、氮气保护、原料不易制备。因此 Matsugi.^[88]于 2001 年报道了利用醌的硫氧单键的缩醛作为硫醚化试剂 (图 73), 可以成功地将吲哚及其衍生物硫醚化。反应仍然需要在氮气保护下进行, 产率较高 61-99% (图 74)。这种硫醚化反应时间短、产率高, 唯一的问题是制备硫醚

[86] Atkinson, J. G.; Hamel, P.; Griard, Y. *Synthesis* 1988, 480.

[87] Browder, C. C.; Mitchell, M. O.; Smith, R. L.; Sulayman, G. E. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 6245.

[88] (a) Matsugi, M.; Murata, K.; Nambu, H.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1077.

化试剂比较麻烦。

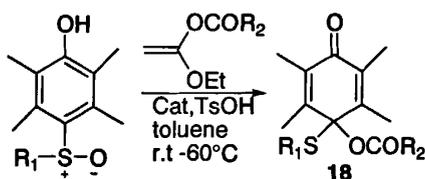


图 73 磺酰化试剂的制备

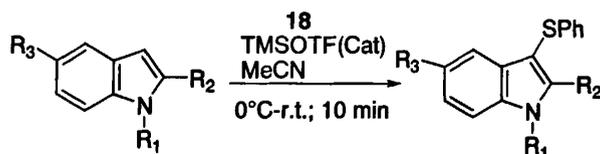


图 74 在 TMSOTf 参与下的吲哚的磺酰化

综上所述，吲哚的磺酰化反应研究近年来已经引起了许多化学工作者的兴趣，但是大多数反应都要求在氮气保护下进行，有的在室温但是试剂昂贵，有的反应时间很长，有的则生成多磺酰化产物。因此，寻找一种合适的反应途径来实现吲哚及其衍生物的磺酰化反应，仍然是一个急待解决的问题。基于我们对吲哚三位硫酰化反应的研究，我们设想能否将硫氰酸铵用磺酰代替，在同样的实验条件下，实现吲哚及其衍生物的磺酰化反应呢？实验证明，我们的想法是可行的。

4.2 结果及讨论

我们使用甲醇为溶剂，溶解 1.0 mmol 的吲哚和 1.5 mmol 的磺酰类化合物，再加入氧化剂 Oxone[®]，室温搅拌就得到了我们所预期的三位的磺酰化产物。我们对反应中 Oxone[®]的用量作了多次研究，发现 Oxone[®]的用量为 0.7 倍时比较合适，并且分批加入比较合理。在本实验中，我们是分三次加完，每两个小时加一次。增加 Oxone[®]的用量会使磺醇类化合物反应很快地生成双磺化合物，而使得主要产物磺酰化产率降低。当减少 Oxone[®]的用量时，则延长反应时间却不能将反应进行完全。我们对该反应底物做了拓展(表 7)，发现磺醇具有不同的反应活性。芳基或者吡啶基取代的磺醇具有很好的反应活性，苄基或

者脂肪族的硫醇则反应的不好。这与该类硫醇在水中的酸性(P_{Ka} 值)^[89]有关。酸性越强的越容易发生该硫醚化反应。2-甲基取代的吲哚具有很好的反应活性,与文献中所报道的结论一致,但是具体的原因尚不清楚。我们以 2-吡啶硫醇为例,考察了吲哚上取代基对该反应的影响,发现给电子基团有利于该反应的发生,而吸电子基团则反之(图 75)。

表 7 吲哚及其衍生物的硫醚化反应研究

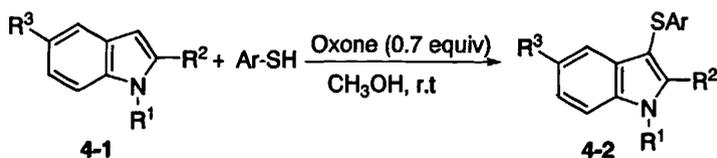
Entry	R ¹	R ²	R ³	Ar	pK _A of ArSH in water ^a	T (h) ^b	Conv (%)	Yield of 4-2(%) ^c
4-1a	H	CH ₃	H	Ph	6.50 (25 °C)	6	>99	71.3
4-1b	H	H	H	Ph	6.50 (25 °C)	24	48.7	34.7
4-1c	H	CH ₃	H	<i>p</i> -OCH ₃ -Ph	6.52 (25 °C)	6	>99	81.6
4-1d	H	CH ₃	H	<i>p</i> -Cl-Ph	5.90 (25 °C)	6	>99	70.5
4-1e	H	CH ₃	H	2'-Py	-1.07(20 °C)	6	>99	85.4
4-1f	H	H	H	2'-Py	-1.07(20 °C)	6	94	93.4
4-1g	H	H	OCH ₃	2'-Py	-1.07(20 °C)	6	97	98.0
4-1h	CH ₃	H	H	2'-Py	-1.07(20 °C)	6	>99	92.9
4-1i	H	H	Br	2'-Py	-1.07(20 °C)	24	68	42.5
4-1j	H	H	NO ₂	2'-Py	-1.07(20 °C)	48	-	NR
4-1k	H	-	-	2'-Py	-1.07(20 °C)	12	94	68
4-1m ^d	H	CH ₃	H	PhCH ₂	~ 11 (25 °C)	24	89.9	6.8

^a 见文献注释[89]

^b 反应时间

^c 柱层析后分离得到的产率

^d GC-MS 检测产率, 底物 1m 被过度氧化, 氧化产物我们用 GC-MS 没有检测到

图 75 Oxone[®] 参与的吲哚硫醚化反应

我们很幸运的得到了 2-甲基吲哚与吡啶硫醇反应后产物的单晶, 如图 76 所示 (CCDC-612645), 反应发生在吲哚的 3 位, 反应的区域选择性很高。除此之

[89] Dean, J. A. *Lange's Handbook of Chemistry*, 15th ed., McGraw-Hill Inc.: New York, 1998.

外，我们还检测到了一些双硫化合物的生成，它的产率和硫醚化产率成反比。

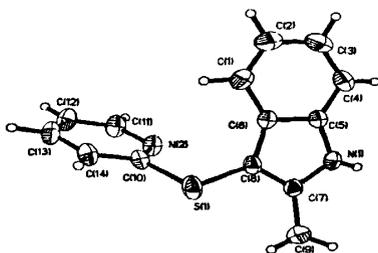


图 76 3-(2'-Pyridylthio)-2-methylindole 的单晶结构(CCDC-612645)

4.3 可能的反应机理

如前所述，我们发现硫醇的酸性对反应有很大的影响，酸性越强，反应就有利。由此，我们对可能的反应机理提出了推测，认为 Oxone[®]首先氧化了吲哚上富电子的五员吡咯环，生成正离子自由基 **4-1a^{•+}**。硫醇在甲醇溶液中离解，酸性越强的，离解得越多，离解的硫负离子对中间体 **4-1a^{•+}** 捕获，生成中间体 **4-2a[•]**，由 Oxone[®]所产生的羟基自由基夺取 3 位的氢原子^[90]，生成产物 **4-2a**（图 77）。

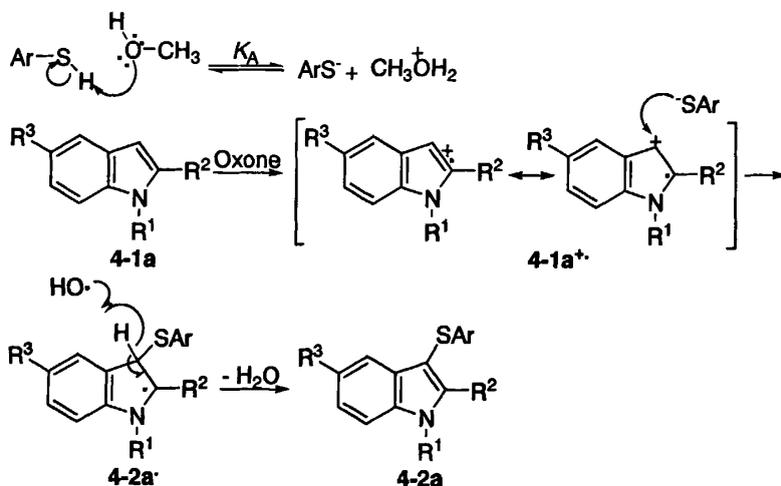


图 77 Oxone[®]参与的吲哚硫醚化反应的可能机理

4.4 小结

[90] Kennedy, R. J.; Stock, A. M. *J. Org. Chem.* 1960, 25, 1901.

本章介绍了 Oxone[®]所参与的吲哚的硫醚化反应。在温和的实验条件下，得到了一系列的硫醚化产物，并得到产物 4-2e 的单晶结构图，确定了产物的结构。该研究结果为 COX-2 抑制剂的药物选择扩展了范围，这将对化学和医学都有意义。

4.5 实验部分

¹H 和 ¹³C NMR 在 Bruker AM-400 或 VarianDRX-300 型核磁共振波谱仪上测定(TMS 作内标); EI-MS 在 HP5988A 型质谱仪上测定; HR-ESI-MS 在 Bruker APEX II 型高分辨质谱仪上获得; 红外光谱在 Perkin-Elmer 938 型红外分光光度计上测定; 熔点在北京第三光学仪器厂 X4 型显微熔点仪上测定, 温度未经校正; X-ray: Siemens P4 型四圆衍射仪; 元素分析在 Carlo-Erba-1106 元素分析仪上测定。

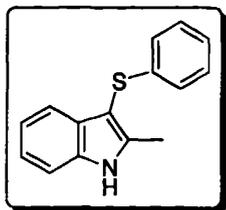
薄层层析使用 GF-254 高效薄层层析硅胶; 柱层析使用 200-300 目硅胶。所有试剂均为分析纯, 所有溶剂均按标准方法处理。

代表性的反应过程:

在室温条件下, 将 1.0 mmol 的吲哚衍生物和 1.5 mmol 的硫酚类化合物溶解于 10 mL 的无水甲醇中, 先加入 0.3 mmol Oxone[®], 反应 2 小时后再加入 0.2 mmol Oxone[®], 继续反应 2 小时后, 再加最后一份 Oxone[®]。直到反应进行完全后, 加水淬灭反应。用二氯甲烷萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥。柱层析分离得到产物 (200-300 目, 石油醚/乙酸乙酯)。产物大多为固体。

产物 4-2 的波谱数据:

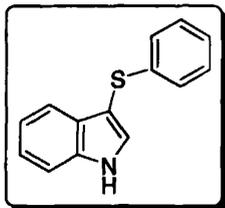
3-(phenylthio)-2-methylindole (4-2a):



Colorless prisms, mp 109-110 °C; IR (KBr) ν_{max} 3399, 3056, 1581, 1476, 1454, 1404, 1291, 742, 692 cm^{-1} ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, $J = 7.5$

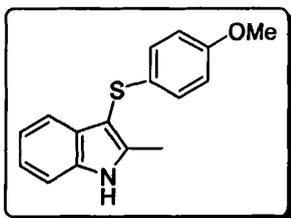
Hz), 7.31 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.15 (m, 4H, $J = 1.2$ Hz, $J = 5.7$ Hz, $J = 7.2$ Hz), 7.01 (m, 3H, $J = 5.4$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 2.47 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) d 141.1, 139.3, 135.4, 130.2, 128.7, 125.4, 124.5, 122.1, 120.6, 118.9, 110.6, 99.1, 12.1; MS (EI) m/z 239 (M^+), 223, 162, 130, 118, 77; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NS} + \text{H}$: 240.0841. Found: 240.0843.

3-(phenylthio)-indole (4-2b):



Colorless prisms, mp 149-151 °C; IR (KBr) ν_{max} 3403, 3051, 2198, 1574, 1473, 1068, 1016, 739, 575 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 8.37 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 7.48 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.44 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.29 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.18 (m, 3H, $J = 1.8$ Hz, $J = 2.1$ Hz, $J = 5.7$ Hz), 7.16 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.06 (t, 1H, $J = 5.1$ Hz, $J = 6.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) d 130.6, 129.0, 128.7, 125.8, 124.7, 123.0, 120.9, 119.6, 111.6; MS (EI) m/z 225 (M^+), 193, 165, 148, 121, 77; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NS} + \text{H}$: 226.0685. Found: 226.0691.

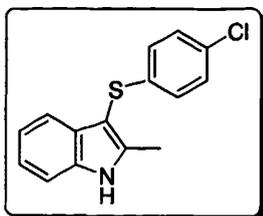
3-(4-methoxy-phenylthio)-2-methylindole (4-2c):



Colorless prisms, mp 119-120 °C; IR (KBr) ν_{max} 3395, 1593, 1491, 1456, 1287, 1242, 1176, 1029, 824, 747 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 8.14 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.32 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 7.21 (m, 2H, $J = 1.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 9.3$ Hz, $J = 10.5$ Hz), 7.07 (m, 2H, $J = 5.1$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $J = 15.3$ Hz), 6.74 (dd, 2H, $J = 2.4$ Hz, $J = 3.0$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 3.74 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) d 157.5, 140.6, 135.3, 129.8, 127.8, 122.0, 120.6, 118.9, 114.4, 110.6, 100.8, 55.3, 12.1;

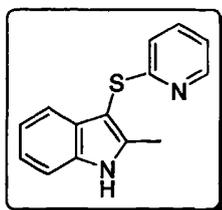
MS (EI) m/z 269 (M^+), 254, 238, 223, 162, 77; *Anal.* Calcd for $C_{16}H_{15}NSO$: C, 71.35; H, 5.61; N, 5.20; O, 5.94; S, 11.90. Found: C, 70.97; H, 5.97; N, 5.13; O, 6.06; S, 11.87.

3-(4-chloro-phenylthio)-2-methylindole (4-2d):



Colorless prisms, mp 106-107 °C; IR (KBr) ν_{max} 3394, 3057, 2916, 1473, 1454, 1089, 1009, 815, 746 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.35 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.18 (m, 4H, $J = 2.1$ Hz, $J = 6.4$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 8.6$ Hz), 6.97 (dd, 2H, $J = 1.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.7$ Hz), 2.51 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141.2, 137.9, 135.4, 130.2, 129.9, 128.7, 126.7, 122.3, 120.8, 118.8, 110.7, 98.9, 12.1; MS (EI) m/z 273 (M^+), 238, 161, 146, 117, 77; *Anal.* Calcd for $C_{15}H_{12}NSCl$: C, 65.81; H, 4.42; N, 5.12; Cl, 12.95; S, 11.71. Found: C, 65.92; H, 4.46; N, 4.69; Cl, 12.85; S, 12.08.

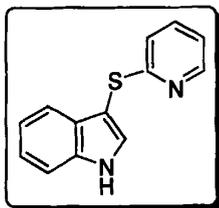
3-(2'-Pyridylthio)-2-methylindole (4-2e):



Colorless prisms, mp 159-160 °C; IR (KBr) ν_{max} 3388, 3179, 3156, 1577, 1556, 1451, 1416, 1128, 743 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H, NH), 8.40 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 5.6$ Hz, arom), 7.54 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, arom), 7.36 (dd, 1H, $J = 0.8$ Hz, $J = 8.4$ Hz, arom), 7.31 (m, 1H, arom), 7.20 (m, 1H, arom), 7.13 (m, 1H, arom), 6.93 (m, 1H, arom), 6.63 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, arom), 2.48 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 162.8, 149.0, 141.7, 136.7, 135.7, 129.8, 122.1, 120.6, 119.5, 119.2, 118.6, 110.9, 97.6, 12.1; MS (EI) m/z 240 (M^+), 207, 162, 130, 115; HR-ESI-MS: m/z calcd for $C_{14}H_{12}N_2S + H$: 241.0794. Found: 241.0793. X-ray diffraction: $C_{14}H_{12}N_2S$, $Mr =$

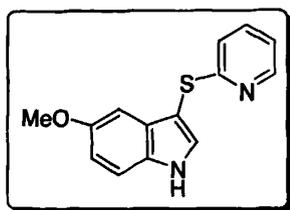
240.32, monoclinic, space group $P2(1)/n$ with unit cell parameters: $a = 12.3718(5)\text{\AA}$, $b = 7.5220(3)\text{\AA}$, $c = 13.7106(7)\text{\AA}$, $\alpha = 90.00^\circ$, $\beta = 103.943(2)^\circ$, $\gamma = 90.00^\circ$, $V = 1238.32(9)\text{\AA}^3$, $Z = 4$, $\rho_{\text{calcd}} = 1.289\text{ g/cm}^3$, $\mu = 0.239\text{ mm}^{-1}$, $F(000) = 504.0$, $-15 \leq h \leq 15$, $-8 \leq k \leq 9$, $-12 \leq l \leq 16$, $5.09^\circ \leq 2\theta \leq 53.82^\circ$, 2795 data collected, 1801 unique data ($R(\text{int}) = 0.0191$), 1643 data with $I > 2s(I)$ 203 refined parameters. $\text{GOF}(F^2) = 1.092$, $R_1 = 0.0403$, $wR_2 = 0.0978$. The crystallographic data for the structure of 4-2e has been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Center as Supplementary Publication No. *CCDC-612645*.

3-(2'-Pyridylthio)-indole (4-2f):



Colorless prisms, mp 136-137 °C; IR (KBr) ν_{max} 3395, 3154, 3080, 1577, 1558, 1451, 1417, 1125, 745 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.38 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.54 (t, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 2.4$ Hz), 7.41 (t, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 5.1$ Hz), 7.35 (m, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 7.8$ Hz), 7.26 (m, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.8$ Hz), 7.17 (m, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 8.4$ Hz), 6.95 (m, 1H, $J = 3.0$ Hz, $J = 4.2$ Hz, $J = 5.1$ Hz, $J = 6.0$ Hz), 6.80 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 162.8, 148.9, 126.7, 131.5, 128.8, 122.9, 120.8, 119.9, 119.3, 119.2, 111.9, 100.5; MS (EI) m/z 226 (M^+), 225, 148, 121, 78; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S} + \text{H}$: 227.0637. Found: 227.0634.

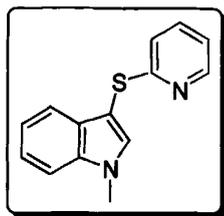
3-(2'-Pyridylthio)-5-methoxyindole (4-2g):



Colorless prisms, mp 165-167 °C; IR (KBr) ν_{max} 3393, 3153, 2922, 1578, 1558, 1485, 1452, 1416, 1206, 759 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.29 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 5.1$ Hz), 7.43 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 7.36 (m, 1H, $J = 0.9$ Hz, $J = 1.2$ Hz,

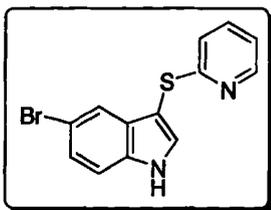
$J = 7.3$ Hz, $J = 7.8$ Hz, $J = 8.7$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.03 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 6.95 (dd, 1H, $J = 4.8$ Hz, $J = 5.4$ Hz, $J = 7.2$ Hz), 6.90 (dd, 1H, $J = 2.1$ Hz, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.6$ Hz), 6.79 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 3.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.8, 155.1, 148.9, 136.7, 131.9, 131.6, 129.6, 119.8, 119.3, 113.5, 112.7, 100.4, 100.0, 55.8; MS (EI) m/z 256 (M^+), 241, 213, 178, 135; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{SO} + \text{H}$: 257.0743. Found: 257.0738.

3-(2'-Pyridylthio)-1-methylindole (4-2h):



Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 3047, 2946, 1572, 1561, 1511, 1449, 1417, 1126, 744 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (m, 1H, $J = 1.8$ Hz, $J = 2.7$ Hz), 7.61 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (m, 3H, $J = 1.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz, $J = 3.0$ Hz), 7.18 (m, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.1$ Hz), 6.89 (m, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz), 6.72 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.4$ Hz), 3.81 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.0, 149.1, 137.6, 136.5, 135.3, 129.5, 122.7, 120.6, 119.6, 119.4, 119.1, 109.9, 98.9, 33.2; MS (EI) m/z 240 (M^+), 225, 162, 120, 78; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S} + \text{H}$: 241.0794. Found: 241.0790.

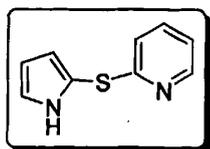
3-(2'-Pyridylthio)-5-Bromoindole (4-2i):



Colorless prisms, mp 261-262 $^{\circ}\text{C}$; IR (KBr) ν_{max} 3142, 3104, 2913, 2873, 1576, 1557, 1449, 1416, 1127, 758 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11.96 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 7.85 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 7.50 (m, 3H, $J = 1.8$ Hz, $J = 3.0$ Hz, $J = 3.9$ Hz), 7.30 (t, 1H, $J = 1.8$ Hz, $J = 6.9$ Hz), 7.04 (m, 1H, $J = 4.8$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 9.3$ Hz), 6.64 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 162.3, 149.9, 137.8,

136.3, 135.1, 131.3, 125.6, 120.9, 120.4, 119.7, 115.3, 113.7, 98.6; MS (EI) m/z 304 (M^+), 225, 197, 112, 78; HR-ESI-MS: m/z calcd for $C_{13}H_9N_2SBr + H$: 304.9743. Found: 304.9749.

2-(2'-Pyridylthio)-pyrrole (4-2k):



Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 3374, 3173, 3057, 2941, 1576, 1451, 1417, 1126, 1027, 758, 734 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (d, 1H, $J = 64.5$ Hz), 8.38 (m, 1H, $J = 4.5$ Hz, $J = 5.4$ Hz, $J = 30.8$ Hz), 7.49 (m, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 7.8$ Hz, $J = 56.7$ Hz), 7.02 (m, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 3.6$ Hz, $J = 17.6$ Hz), 6.93 (m, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 6.0$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 6.70 (m, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 6.8$ Hz), 6.57 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz), 6.34 (t, 1H, $J = 3.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.6, 148.9, 136.9, 122.4, 120.0, 119.7, 118.5, 113.8, 110.4; MS (EI) m/z 176 (M^+), 148, 132, 98; HR-ESI-MS: m/z calcd for $C_9H_8N_2S + H$: 177.0481. Found: 177.0483.

第五章 NO⁺催化的呎啉与不饱和双键的

麦克加成反应研究

5.1 NO⁺ 的特性

NO⁺是NO的一个氧化形态,对NO,人们早已经熟悉,它是一个气态双原子无机小分子。分子量只有30,但它是空气污染的主要污染源之一。根据分子轨道原理,NO分子因为含有奇数个π电子而具有顺磁性,其共振有如下形式(图78),是一个稳定的自由基^[91]。中性NO的2P-π反键轨道上有一个成单电子,这个自由基不会象普通的自由基那样会发生二聚,用ESR也检测不到其顺磁信号。

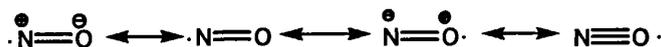
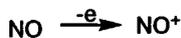


图 78 NO 的共振形式

NO失去该单电子,就转化成了NO⁺(图79)。

图 79 NO⁺的生成

NO⁺与NO相比较,它们的化学键键长和键强度有很大的差别(表8)。NO⁺是一种单电子转移强氧化剂($E_0^{\text{red}} = 1.48\text{V vs SCE}$)^[92]它与底物发生单电子转移氧化反应后生成NO,回到气体状态。使得NO⁺参与的氧化还原反应免去了处理氧化剂代谢物的麻烦。基于这种特性,NO⁺作为氧化剂倍受化学工作者的关注。

[91] Rubbo, H.; Radi, R. J. *Bio. Chem.* 1994, 269, 26066.

[92] Lee, K. Y.; Kuchynka, D. J.; Kochi, J. K. *Inorg. Chem.* 1990, 29, 4196.

表 8 NO 及其衍生物的物理化学性质比较

NO 及衍生物	N 氧化数	键长 (Å)	N-O 伸缩振动强度 (cm^{-1})
NO^+	3+	0.95	2300
NO	2+	1.15	1840
NO^-	1+	1.26	1290

可提供 NO^+ 的试剂有 NO^+BF_4^- 、 $\text{NO}^+\text{ClO}_4^-$ 、 NO^+PF_6^- 、 $\text{NO}^+\text{HSO}_4^-$ 、 NO^+Br^- 、 NO^+Cl^- 等 NO^+ 的盐和卤化物, 前四种是最常用的 NO^+ 的试剂。我们应用的 NO^+ 的试剂为 NO^+BF_4^- 。在根据 NO^+ 所参与的反应类型, 对 NO^+ 作以简单的归纳。

5.2 NO^+ 所参与的有机反应类型

NO^+ 参与的有机反应按底物来分类有如下几种: (1) 与活泼氢的反应; (2) 与不饱和键的反应; (3) 与碳氮双键的反应; (4) 与碳硫双键的反应; (5) 与大共轭体系的反应; (6) 与杂原子的反应; (7) 作为催化剂的反应。

5.2.1 与活泼氢的反应

NO^+ 与活泼氢的反应主要涉及: 醇^[93]、硫醇^[94]、胺^[95]、酰胺^[96]、脲^[97]和胍^[98]等含有活性氢的杂原子化合物, 反应后为亚硝化产物(图 80)。亚硝化后的产物除了叠氮外, 其余都可以作为 NO 供体或者是很好的亚硝化试剂。其中对硫-亚硝基化合物的研究最为充分^[99], 因为它们在生物化学和医药上有很广泛的应用前景。

[93] Williams, D. L. H. *Nitrosation*, pp 150.

[94] Soulere, L.; Sturm, J. C.; Nunez-Vergara, L. J.; Hoffmann, P.; Perie, J. *Tetrahedron* 2001, 57, 7173.

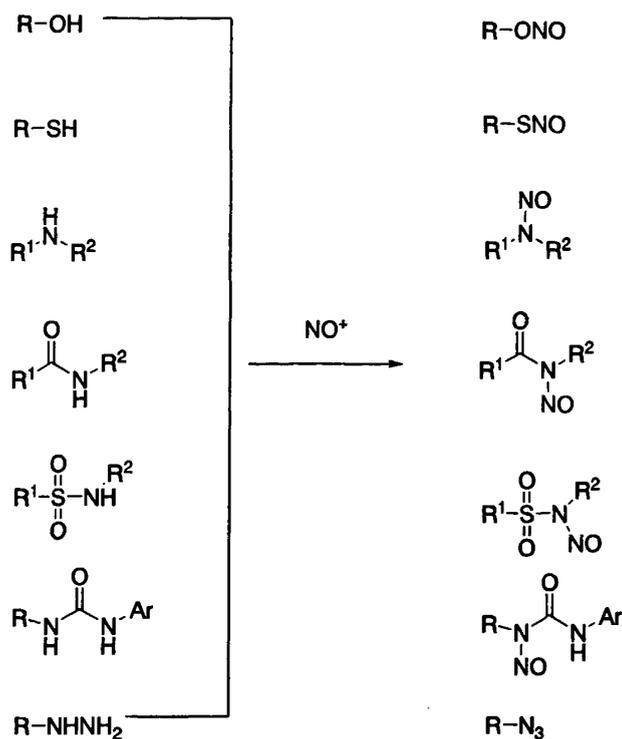
[95] Nudelman, N. S.; Bonatti, A. E. *Synlett* 2000, 12, 1825.

[96] Wang, P. G.; Xian, M.; Tang, X.; Wu, X.; Wen, Z.; Cai, T.; Janczul, A. *J. Chem. Rev.* 2002, 102, 1091.

[97] Miyahara, M.; Miyahara, M. *Chem. Pharm. Bull.* 1986, 34, 980.

[98] Pozsgay, V.; Jennings, H. J. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 5091.

[99] Williams, D. L. H. *Acc. Chem. Res.* 1999, 32, 869.

图 80 NO^+ 与活泼氢的反应

5.2.2 与不饱和双键和三键的反应

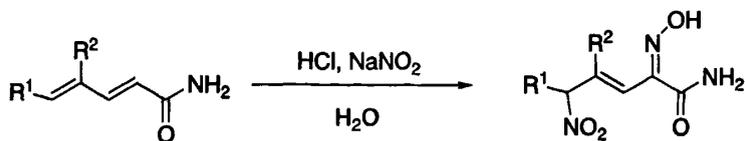
图 81 NO^+ 与双键的反应

图 81 所显示的是共轭双键与亚硝酸的反应^[100]，其本质是 NO^+ 对羰基 α 位双键进行亲电加成和 NO_2^- 在共轭双键另一端发生亲核加成反应共同作用的结果。

炔烃溶解在氟化氢吡啶 (PPHF, 60% HF) 中，在 NO^+BF_4^- 的作用下，氟化氢在室温条件下将炔多氟化，产率可达到 75%^[101]。与只用 F_2 与炔的反应制备多

[100] Lin, J.; Berkman, C. E.; Cashman, J. R. *Chem. Res. Toxicol* 1996, 9, 1183.

[101] York, C.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 6439.

氟化物产率 (25%) 要高许多。在这里, NO^+ 对炔键的亲电加成直接促进了氟化的过程。因为 NO^+ 的用量是两个当量, 在反应中有消耗, 所以, NO^+ 参与了反应的进行, 而不是催化反应 (图 82)。

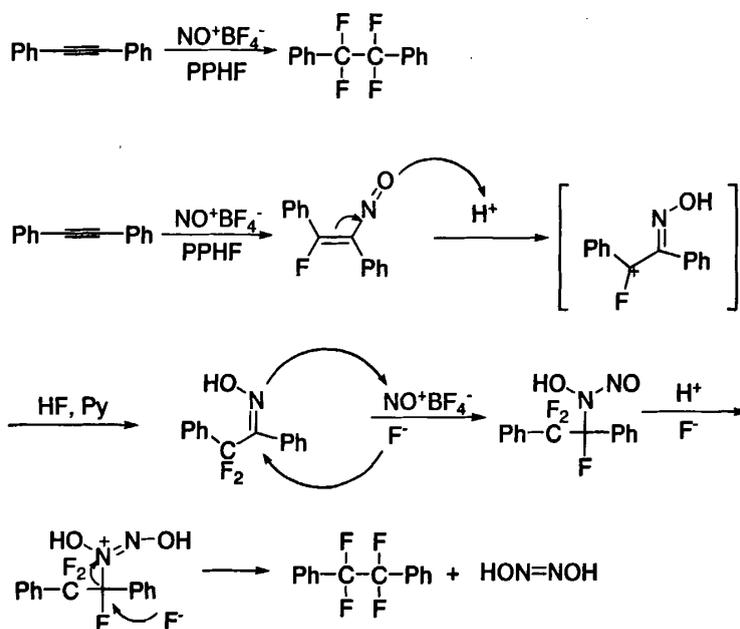


图 82 NO^+ 与三键的反应

5.2.3 与碳氮双键的反应

NO^+ 与碳氮双键的反应可用在脱除肟和脞的酮和醛的保护基^[102]。该方法与其它的脱保护方法相比较具有条件温和、快速、易操作等优点 (图 83)。

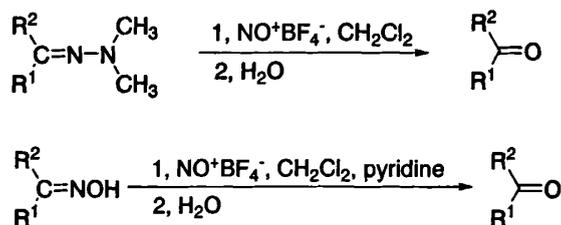
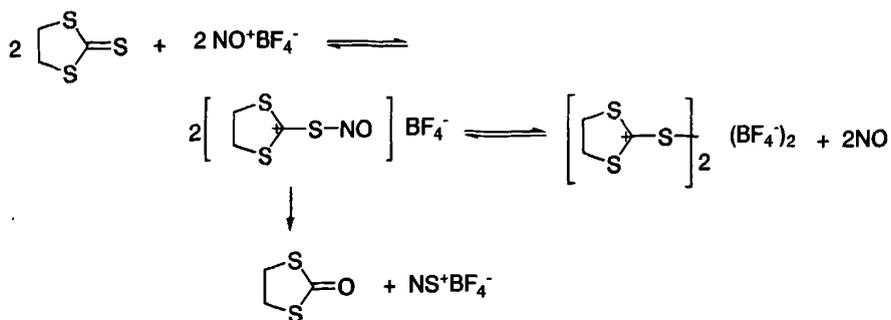


图 83 NO^+ 与肟和脞的反应

[102] Olah, G. A.; Ho, T. L. *Synth. Comm.* 1976, 610.

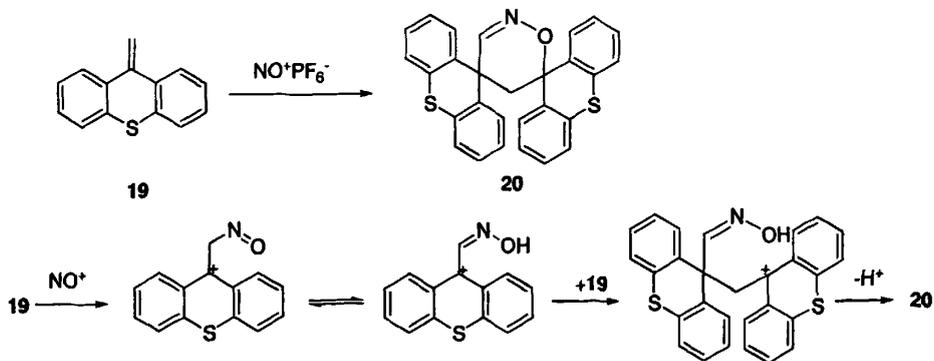
5.2.4 与碳硫双键的反应

NO^+ 可以与1,3-二硫-2-硫代戊烷酮中的碳硫双键发生氧化偶连反应,生成正离子二聚体;也可以通过 NO^+ 与碳硫双键的加成中间体来完成硫原子和氧原子的交换反应,生成1,3-二硫-2-戊烷酮。因为有正电荷的缘故,氧化偶连二聚体可以和许多亲核试剂发生反应^[103](图84)。

图 84 NO^+ 与碳硫双键的反应

5.2.5 与大共轭体系的反应:

NO^+ 与大共轭体系的反应有两种情形:(1)亲电反应;(2)单电子氧化反应。以下举两个例子予以说明:

图 85 NO^+ 与碳碳双键的亲电加成反应

NO^+ 和双键发生亲电反应时,一般来讲,底物的氧化电势应高于 NO^+ 的还

[103] Blankespoor, R. L.; Doyle, M. P.; Hedstrand, D. M.; Tamblyn, W. H.; Van Dyke, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7096.

原电势。图 85 所示即为 NO^+ 与碳碳双键发生亲电反应的典型例子。 NO^+ 首先亲电加成到碳碳双键的末端形成苜基正离子，苜基正离子与另外一分子底物 **19** 亲电加成，再次形成苜基正离子，最后合环脱质子，生成环化产物 **20**。反应过程是完完全全的亲电反应，没有涉及单电子转移的过程^[104]。

当底物的氧化电势低于 NO^+ 的还原电势时，就会发生单电子氧化反应，例如 NO^+ 与汉斯酯的反应（图 86）。Hantzsch 首先被 NO^+ 的单电子氧化，生成胺基正离子自由基，最终芳环化，生成吡啶^[105]。

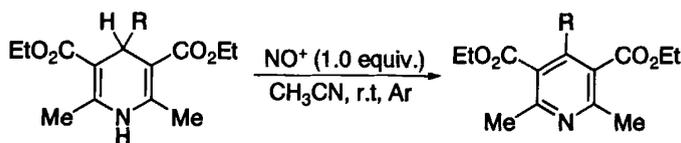


图 86 Hantzsch 的芳环化

除此之外，它还能与四芳基乙烯发生单电子氧化^[106]，生成四芳基乙烯自由基正离子，这种大共轭体系的正离子自由基可以稳定存在，并用作单电子氧化剂（图 87）。

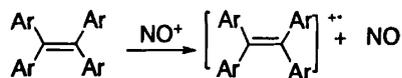


图 87 NO^+ 和大共轭体系的单电子氧化反应

5.2.6 与杂原子的反应

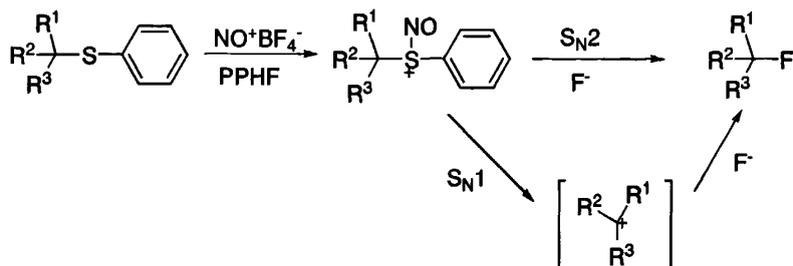
NO^+ 可以和溶解在氟化氢吡啶（PPHF, 60% HF）中的硫醚的硫原子络合，促使氟化氢将硫醚脱掉，并且发生氟化反应（图 88）。该反应也可以应用于乙二硫醚保护醛酮中硫保护基的脱除和氟化^[107]。

[104] Lee, G. H.; Lee, J. M.; Jeong, W. B.; Kim, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4437.

[105] Chen, W.; Jin, M. Z.; Liu, Z. L.; Wu, L. M. *Chin. Chem. Lett.* **1999**, 10, 991.

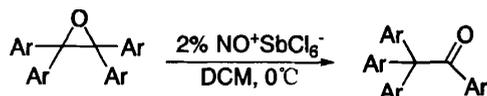
[106] Bosch, E.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1319.

[107] York, C.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Tetrahedron* **1996**, 52, 9.

图 88 NO⁺的脱硫醚氟化反应

5.2.7 作为催化剂的反应

NO⁺作为催化剂的反应例子比较少，它的催化反应途径有两种，即亲电和单电子氧化。图 89 是 NO⁺SbCl₆⁻ 通过对环氧的单电子氧化而促使环氧重排成酮的例子^[108]。2% 的 NO⁺的用量即可达到催化效果，反应速度很快，产率可高达 100%，而且反应条件很温和。

图 89 NO⁺SbCl₆⁻催化的环氧重排

综上所述，虽然 NO⁺可以发生很多种反应，但反应的本质却只有两个：（1）亲电反应；（2）单电子氧化反应。当反应底物的氧化电位高于 NO⁺的还原电位时，发生亲电反应，否则则发生单电子氧化反应。由于 NO⁺作为催化剂的反应例子不是很多，因此，我们有必要从这一方面下工夫，试图找到一些有用的新反应。

5.3 研究背景

2005 年，周玉路博士报道了 NO⁺催化的席夫碱与氮乙烯基吡咯烷酮的 Diels-Alder 反应^[109]，合成出了一系列四氢喹啉类的衍生物。5% 的 NO⁺就可以很

[108] Bosch, E.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1319.

[109] Zhou, Y. L.; Jia, X. D.; Li, R.; Liu, Z. G.; Liu, Z. L.; Wu, L. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8937.

成功地催化此类反应。当用二氢咪喃或二氢吡喃代替氮乙烯基吡咯烷酮时与亚胺反应时,也得到了一些四氢喹啉类的衍生物(图90)。

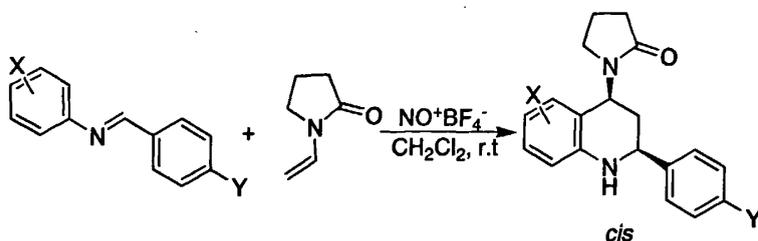


图 90 NO^+ 催化的 D-A 反应

受到该反应的启发,我们想,能否用肟类化合物来代替席夫碱合成出四氢异喹啉类化合物的衍生物呢(图91)?

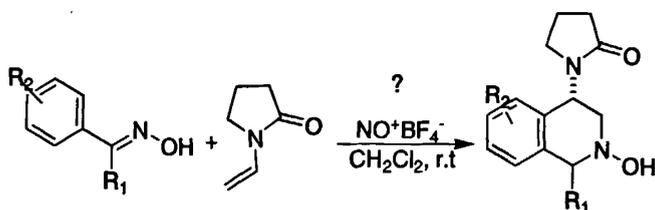


图 91 预期的 NO^+ 催化的 D-A 反应

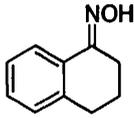
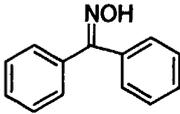
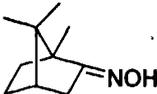
为此我们合成了一系列的醛肟和酮肟,使其与 N-乙烯基吡咯烷酮在 NO^+ (5%) 催化下进行反应,发现反应能在室温下很快地进行,但是产物并不是我们预期的 Diels-Alder 反应产物,而是生成了肟醚类化合物(图 92 和表 9),构筑了 C-O 键。以前生成肟醚类化合物的方法往往条件苛刻,例如要在强碱 KOH 、 $\text{BnNMe}_3\text{OH}^{[110]}$ 、 $\text{NaOMe}^{[111]}$ 或 $\text{KOH}^{[112]}$ 中进行。因此,本实验提供了一种简单的构筑肟醚键的方法。

[110] Mukaiyama, T.; Hata, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1960, 1712.

[111] Newman, M. S.; Junjappa, H. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 2606.

[112] As an example, see: Macchia, B.; Balsamo, A.; Lapucci, A.; Macchia, F.; Martinelli, A.; Nencetti, S.; Orlandini, E.; Baldacci, M.; Mengozzi, G.; Soldani, G.; Domiano, P. *J. Med. Chem.* 1990, 33, 1423; and references cited herein (for anti-inflammatory study). In this report, twenty different aldoximes and ketoximes were added to ethyl acrylate using KOH (16 mol%) as base catalyst in EtOH solvent.

表 9 NO⁺催化的酮肟、醛肟与活化双键的麦克加成反应

Entry	R ¹	R ²	Time/h	Yield of 5-2% ^a
5-1a	m-NO ₂ -Ph	H	1.5	96.4
5-1b	p-Cl-Ph	H	1.0	97.3
5-1c	Ph	H	1.3	98.3
5-1d	o-OH-Ph	H	1.3	94.4
5-1e	p-NO ₂ -Ph	H	2.6	88.9
5-1f	PhCH ₂	H	1.0	86.2
5-1g	p-MeO-Ph	H	0.33	76.3/21.5
5-1h	p-Me-Ph	H	0.5	84.6/7.3
5-1i	Ph	CH ₃	0.67	98.0
5-1j	p-Br-Ph	CH ₃	1.0	90.7
5-1k	p-MeO-Ph	CH ₃	2.2	89.9/5.0
5-1l			0.83	94.9
5-1m			0.67	94.2
5-1n			1.5	94.0

^a 分离产率, 肟 (1.0 equiv), N-乙烯基吡咯烷酮 (1.5 equiv)

^b所有的脞都是反式的构型

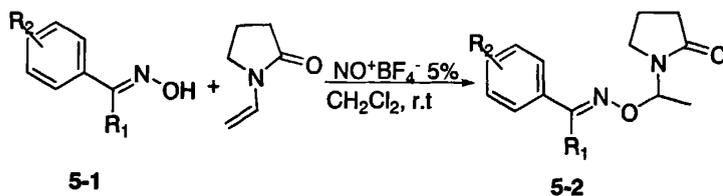


图 92 NO^+ 催化的脞与 N-乙烯基吡咯烷酮的酰化反应

5.4 实验结果与讨论

我们试验了 NO^+ 的用量对反应的影响, 发现 NO^+ 为 5% 即可。当用等当量的氧化剂参与反应时, 其结果不理想。可能的原因是 NO^+ 用量太多会导致副反应的发生。 NO^+ 可以用于脞及脞的脱除反应 (图 83), 但是在本实验中却没有发现脱除产物的生成。从表 9 中我们可以看出: 醛酮的脞都能很好地在催化剂的作用下与 N-乙烯基吡咯烷酮发生脞酰化反应, 反应操作简单, 产率高。吸电子的取代基和给电子的取代基对反应的影响不大, 虽然前者较后者慢, 但是氧的选择性很高。给电子基团如甲氧基和甲基, 却有硝酮类化合物的生成。可能的原因是给电子基团增加了氮上的电子云密度, 发生了氮的亲核反应, 并且醛脞比酮脞更容易生成硝酮。

当我们用硫脞代替脞来进行此反应时, 得到了我们所预期的硫脞化产物 (图 93 和表 10)。 NO^+ 可以将硫脞类化合物双硫脞化。在反应的过程中, 由于存在氮-乙烯基吡咯烷酮, 没有发现双硫化合物的生成, 却高产率地得到了硫脞类化合物。反应快, 后处理简单, 易操作。

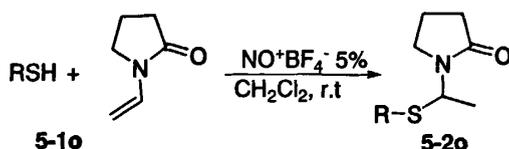
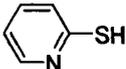


图 93 NO^+ 催化的硫脞与 N-乙烯基吡咯烷酮的酰化反应

表 10 NO⁺催化的硫醇与活化双键的麦克加成反应

Entry	R	Time/h	Yield of 5-2% ^a
5-1o	Ph	1.2	99
5-1p	p-Cl-Ph	0.9	90
5-1q	p-OMe-Ph	1.0	86
5-1r	PhCH ₂	1.2	97
5-1s	CH ₃ CH ₂ CH ₂	6.0	70
5-1t		1.0	^b

^a分离产率, 脛 (1.0 equiv), N-乙烯基吡咯烷酮 (1.5 equiv)

^b生成双硫化合物

5.5 小结

我们的反应有如下特点:

- (1) NO⁺催化的该类脛醚、硫醚化反应, 反应操作简单, 产率高。
- (2) 在我们的反应中, N-乙烯基吡咯烷酮有一个活化的双键, 尚未见报道。
- (3) 用丙烯酸丁酯代替 N-乙烯基吡咯烷酮时, 与脛在同样的条件下反应, 没有得到我们的目标产物, 而是有部分脛被脱除。

5.6 实验部分:

¹H 和 ¹³C NMR 在 Bruker AM-400 或 Varian DRX-300 型核磁共振波谱仪上测定(TMS 作内标); EI-MS 在 HP5988A 型质谱仪上测定; MS-FAB 在 ZAB-HS 型质谱仪上测定; HR-ESI-MS 在 Bruker APEX II 型高分辨质谱仪上获得; 红外光谱在 Perkin-Elmer 938 型红外分光光度计上测定; 熔点在北京第三光学仪器厂 X4 型显微熔点仪上测定, 温度未经校正。

薄层层析使用 GF-254 高效薄层层析硅胶; 柱层析使用 200-300 目硅胶 (青岛海洋)。所有试剂均为分析纯, 所有溶剂均按标准方法处理。

实验操作步骤:

将 0.5 mmol 的间硝基苯甲醛肟和 0.75 mmol 的 N-乙烯基吡咯烷酮溶解在 10 mL 的二氯甲烷中，室温搅拌并加入 5% 的 NO^+ ，用 TLC 检测反应进行的程度，等完全反应后加水稀释并用二氯甲烷萃取。有机相用无水 Na_2SO_4 干燥，旋转蒸除有机溶剂，柱层析得到产物为无色油状液体（200-300 目，石油醚/乙酸乙酯）。其他的操作与之雷同，只不过用不同的肟或者硫酚而已，各自的反应时间见表 9。所有的产物都经过 ^1H 、 ^{13}C NMR、FAB-MS 或者 EIMS、IR 和 HR-ESI-MS 的检测。

产物 5-2 的波谱数据（部分）

5-2a: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{\max} 2988, 2956, 1697, 1532, 1418, 1352, 1282, 1269, 1087, 958 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 2.4$ Hz), 8.23 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.3$ Hz), 8.14 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.7$ Hz), 7.57 (t, 1H, $J = 2.1$ Hz, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.3$ Hz), 6.18 (dd, 1H, $J = 5.7$ Hz, $J = 6.3$ Hz, $J = 12.6$ Hz), 3.47 (m, 2H, $J = 3.0$ Hz, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 22.1$ Hz), 2.46 (m, 2H, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.8$ Hz, $J = 8.1$ Hz), 2.04 (m, 2H, $J = 7.2$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 8.1$ Hz, $J = 8.4$ Hz), 1.51(d, 3H, $J = 6.3$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 175.5, 148.3, 147.2, 133.7, 132.3, 129.7, 124.4, 122.1, 80.8, 41.6, 31.5, 17.9, 16.8; FAB-MS m/z (%) 278 ((M+H) $^+$, 41), 168 (17), 113 (100); HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}$: 278.1135. Found: 278.1136.

5-2c: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{\max} 2986, 2946, 1698, 1418, 1284, 1269, 1088, 948 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.58 (m, 2H, $J = 2.4$ Hz, $J = 2.8$ Hz, $J = 3.2$ Hz), 7.36 (m, 3H), 6.11 (m, 1H, $J = 6.0$ Hz, $J = 6.4$ Hz, $J = 12.7$ Hz), 3.40 (m, 2H, $J = 6.4$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 7.2$ Hz), 2.40 (m, 2H, $J = 7.6$ Hz, $J = 8.0$ Hz, $J = 8.4$ Hz), 1.97 (m, 2H, $J = 7.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz, $J = 8.4$ Hz), 1.44 (d, 3H, $J = 5.6$ Hz); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 175.5, 149.4, 131.8, 129.9, 128.6, 127.1, 80.4, 41.5, 31.6, 18.0, 16.9; FAB-MS m/z (%) 233 ((M+H) $^+$, 16), 113 (100), 56 (79); HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}$: 233.1282. Found: 233.1285.

5-2e: Colorless solid, mp 98-99 °C; IR (KBr) ν_{\max} 2988, 2949, 2891, 1698, 1519,

1418, 1345, 955, 857 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 8.13 (s, 1H), 7.75 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 6.20 (m, 1H, $J = 5.6$ Hz, $J = 6.4$ Hz, $J = 12.0$ Hz), 3.46 (m, 2H, $J = 7.6$ Hz, $J = 8.0$ Hz, $J = 10.0$ Hz), 2.46 (m, 2H, $J = 8.0$ Hz), 2.04 (m, 2H, $J = 7.6$ Hz, $J = 14.4$ Hz), 1.51(d, 3H, $J = 6.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 175.9, 148.6, 147.5, 138.3, 128.0, 124.2, 81.3, 41.8, 31.8, 18.3, 17.2; FAB-MS m/z (%) 278 ((M+H) $^+$, 12), 137 (17), 113 (100); HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}$: 278.1135. Found: 278.1139.

5-2g: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 2986, 2957, 2839, 1697, 1607, 1513, 1419, 1253, 1089, 945 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz), 7.43 (m, 2H, $J = 2.0$ Hz, $J = 2.8$ Hz, $J = 7.2$ Hz), 6.80 (m, 2H, $J = 2.0$ Hz, $J = 2.8$ Hz), 6.03 (m, 1H, $J = 6.0$ Hz, $J = 6.4$ Hz, $J = 12.6$ Hz), 3.74 (s, 3H), 3.34 (m, 2H, $J = 3.2$ Hz, $J = 4.0$ Hz, $J = 7.2$ Hz), 2.34 (m, 2H, $J = 7.6$ Hz, $J = 8.0$ Hz, $J = 8.4$ Hz), 1.92 (m, 2H, $J = 7.2$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 7.6$ Hz), 1.38 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 175.5, 160.9, 149.0, 128.6, 124.5, 113.9, 109.7, 80.2, 55.2, 48.2, 31.6, 17.9, 16.9; FAB-MS m/z (%) 263 ((M+H) $^+$, 14), 153 (35), 113 (100); HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}$: 263.1390. Found: 263.1400.

5-2i: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 2985, 2944, 2887, 1701, 1418, 1282, 1288, 986, 766, 696 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 6.16 (m, 1H, $J = 6.3$ Hz), 3.40 (m, 2H, $J = 1.8$ Hz, $J = 2.1$ Hz, $J = 3.6$ Hz, $J = 6.9$ Hz), 2.42 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 2.23 (s, 3H), 1.99 (m, 2H, $J = 7.5$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 15.0$ Hz), 1.49 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 175.4, 154.9, 135.9, 129.1, 128.2, 125.8, 80.1, 41.4, 31.6, 17.9, 16.9, 12.1; FAB-MS m/z (%) 247 ((M+H) $^+$, 9), 137 (20), 113 (33), 56 (100); HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}$: 247.1441. Found: 247.1440.

5-2k: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 2985, 2939, 1699, 1606, 1513, 1418, 1314, 1283, 1253, 927 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.84(d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.12(m, 1H, $J = 6.3$ Hz, $J = 12.9$ Hz), 3.79 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 2.40 (t,

2H, $J = 8.1$ Hz), 2.18 (s, 3H), 1.97 (m, 2H, $J = 3.0$ Hz, $J = 7.8$ Hz, $J = 15.3$ Hz), 1.45 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) d 175.5, 160.3, 154.5, 128.6, 127.3, 113.5, 80.1, 55.2, 41.4, 31.7, 18.0, 17.0, 12.1; FAB-MS m/z (%) 277 ((M+H)⁺, 26), 149 (56), 113 (100), 78 (35); HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}$: 277.1547. Found: 277.1560.

5-2m: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 3058, 2986, 2949, 1701, 1417, 1281, 1268, 1088, 976, 944, 776, 698 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.43 (m, 5H), 7.30 (m, 5H), 6.18 (m, 1H, $J = 6.4$ Hz, $J = 12.4$ Hz), 3.33 (m, 2H, $J = 1.6$ Hz, $J = 8.0$ Hz, $J = 9.2$ Hz), 2.44 (m, 2H, $J = 7.6$ Hz, $J = 7.8$ Hz, $J = 8.0$ Hz), 1.99 (m, 2H, $J = 6.8$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 8.0$ Hz, $J = 9.2$ Hz), 1.37(d, 3H, $J = 6.4$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 175.3, 157.4, 135.9, 132.8, 129.3, 128.9, 128.6, 128.0, 127.8(2), 80.5, 41.4, 31.6, 17.9, 16.7; FAB-MS m/z (%) 309 ((M+H)⁺, 31), 198 (98), 113 (100); HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}$: 309.1598. Found: 309.1589.

5-2o: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 2977, 2929, 2883, 1691, 1412, 1267, 1203, 747, 694 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 7.34 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 5.89 (m, 1H, $J = 3.0$ Hz, $J = 8.4$ Hz), 3.54 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.47 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) d 174.1, 132.7, 131.9, 128.5, 127.2, 54.1, 40.9, 30.1, 18.6, 17.4; MS (EI) m/z 221 (M⁺), 137, 135, 112, 109, 140; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_1\text{O}_1\text{S}_1 + \text{Na}$: 244.0767. Found: 244.0770.

5-2q: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 2974, 2888, 2837, 1691, 1592, 1494, 1413, 1285, 1247, 1029, 830 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 7.31 (m, 2H, $J = 6.9$ Hz), 6.81 (m, 2H, $J = 2.4$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 5.75 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.31(m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.96 (m, 3H), 1.46 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) d 174.3, 159.6, 135.3, 122.9, 114.2, 55.3, 55.1, 41.0, 31.1, 18.6, 17.6; MS (EI) m/z 251 (M⁺), 251, 139, 124, 112, 96; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S} + \text{Na}$: 274.0872. Found: 274.0871.

5-2s: Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 2963, 2931, 2874, 1689, 1414, 1267, 1200 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.54 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.47 (m, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.37 (d, 3H, $J = 5.1$ Hz), 0.94 (m, 3H, $J = 2.4$ Hz, $J = 5.1$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.6, 51.4, 40.8, 32.7, 31.4, 22.7, 19.1, 17.7, 13.3; MS (EI) m/z 187 (M^+), 187, 144, 112; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NOS} + \text{Na}$: 210.0923. Found: 210.0923.

5-2g(b): Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 2985, 2841, 1696, 1604, 15084, 1420, 1258, 1177, 910 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, 2H, $J = 11.6$ Hz), 7.27 (s, 1H), 6.93 (d, 2H, $J = 11.6$ Hz), 6.16 (m, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 8.8$ Hz, $J = 12.6$ Hz), 3.85 (s, 3H), 3.42 (m, 2H, $J = 3.2$ Hz, $J = 11.2$ Hz, $J = 10.8$ Hz), 2.46 (m, 2H, $J = 2.4$ Hz, $J = 2.8$ Hz, $J = 10.6$ Hz, $J = 11.2$ Hz), 2.01 (m, 2H, $J = 10.4$ Hz, $J = 15.2$ Hz, $J = 19.6$ Hz), 1.52 (d, 3H, $J = 8.8$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 175.6, 160.7, 146.5, 132.9, 123.5, 113.7, 80.8, 55.3, 41.3, 31.6, 17.9, 17.0; MS (EI) m/z 262 (M^+), 262, 151, 134, 112; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}$: 285.1210. Found: 285.1209.

5-2h(b): Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 3526, 3391, 2922, 2854, 1704, 1657, 1421, 1089, 911 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.16 (m, 1H, $J = 6.4$ Hz, $J = 12.8$ Hz), 3.38 (m, 2H, $J = 2.4$ Hz, $J = 2.8$ Hz, $J = 6.8$ Hz), 2.44 (m, 2H, $J = 3.2$ Hz, $J = 3.6$ Hz), 2.39 (s, 3H), 1.99 (m, 2H, $J = 7.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz), 1.51 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 175.4, 146.8, 140.4, 130.8, 129.0, 127.8, 80.8, 41.3, 31.5, 21.4, 17.9, 16.9; MS (EI) m/z 246 (M^+), 149, 135, 118, 112; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}$: 247.1441. Found: 247.1446.

5-2k(b): Colorless liquid, IR (KBr) ν_{max} 3389, 2984, 2923, 1695, 1511, 1419, 1250, 1029, 924 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.89 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.02 (m, 1H, $J = 4.0$ Hz, $J = 6.8$ Hz), 3.83 (s, 3H), 3.31 (m, 2H, $J = 7.2$ Hz, $J = 10.0$ Hz, $J = 11.2$ Hz), 2.45 (m, 2H, $J = 8.0$ Hz, $J = 8.4$ Hz, $J = 12.6$ Hz), 2.16 (s, 3H), 1.98 (m, 2H, $J = 7.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz), 1.37 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 175.5, 159.9, 153.7, 130.0, 126.3, 113.2, 80.3, 55.2, 41.6, 31.7, 21.6,

18.1, 17.0; MS (EI) m/z 276 (M^+), 276, 165, 148, 133, 119, 112; HR-ESI-MS: m/z calcd for $C_{15}H_{20}N_2O_3 + Na$: 299.1366. Found: 299.1362.

第六章 NO⁺催化的吲哚及其衍生物与不饱和双键的 麦克加成反应研究

6.1 研究背景:

3-取代的吲哚类化合物不但具有很好的生物活性^[113], 并且还可以作为合成天然产物的前体结构^[114]。因此, 这类化合物的制备倍受化学工作者的青睐。它们可以通过吲哚与不饱和双键的 Michael 加成反应获得, 并被广泛应用。实现这种反应一般应用两种催化剂: (1) 质子酸^[115]; (2) 路易斯酸^[116]。使用前者时, 必须严格控制酸性才能避免副反应如二聚、多聚的发生, 且大多数产率不是很高。后者被广泛认可, 各类路易斯酸相继被成功地应用于 Michael 加成反应。例如: Yb(OTf)₃、ZrCl₄、Bi(NO₃)₃、Bi(OTf)₃、SmI₃ 和 I₂ 等, 还有一些手性配体催化的不对称的麦克加成反应, 基于我们研究小组对 NO⁺BF₄⁻ 的研究兴趣^[117], 我们将其作为路易斯酸应用于吲哚与不饱和双键的 Michael 加成反应中, 发现催化量的 NO⁺就能使该反应发生, 并且它具有产率高、操作简单及后处理方便等优点^[118]。希望该研究结果能对化学及生物化学工作者有一些帮助。

[113] Sundberg, R. J. *The Chemistry of Indoles*, Academic Press: New York, 1996, 113.

[114] (a) Saxton, J. E. *Nat. Prod. Rep.* 1997, 14, 559; (b) Toyota, M.; Ihara, N. *Nat. Prod. Rep.* 1998, 15, 327 (and references therein).

[115] (a) Szmuszkovicz, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 79, 2819; (b) Iqbal, Z.; Jackson, A. H.; Rao, K. R. N. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 2577; (c) Tahir, R.; Banert, K.; Solhy, A.; Sebt, S. *J. Mol. Catal. A.* 2006, 246, 39; (d) Zhou, W.; Xu, L. W.; Yang, L.; Zhao, P. Q.; Xia, C. G. *J. Mol. Catal. A.* 2006, 249, 129.

[116] (a) Zhan, Z. P.; Lang, K. *Synlett* 2005, 1551; (b) Li, W. J.; Lin, X. F.; Wang, J.; Li, G. L.; Wang, Y. G. *Synlett* 2005, 2003; (c) Arcadi, A.; Bianchi, G.; Chiarini, M.; Anniballe, G. D.; Marinelli, F. *Synlett* 2004, 944; (d) Kawatsura, M.; Aburatani, S.; Uenishi, J. *Synlett* 2005, 2492; (e) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Baishya, G.; Reddy, K. V.; Narsaiah, A. V. *Tetrahedron* 2005 61, 9541; (f) Zhan, Z. P.; Yang, R. F.; Lang, K. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 3859; (g) Shi, M.; Cui, S. C.; Li, Q. J. *Tetrahedron* 2004, 60, 6679.

[117] (a) Zhou, Y. L.; Huo, C. D.; Miao, S.; Wu, L. M. *Chin. Chem. Lett.* 2004, 15, 801; (b) Zhou, Y. L.; Jia, X. D.; Li, R.; Liu, Z. G.; Wu, L. M. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 8937; (c) Zhao, Y. L.; McCarren, P. R.; Houk, K. N.; Choi, B. Y.; Toone, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 10917; (d) Mills, D. J.; Ridd, J. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1980, 2, 637.

[118] Wu, G. L.; Wu, L. M. *Chin. Chem. Lett.* 2008, 19, 55.

6.2 结果及讨论

首先我们探索了催化剂的用量,发现 NO^+ 的用量为 20% 时可以很好地催化该反应。其次,我们对溶剂效应做了研究,尝试的溶剂有乙醚、甲醇、二氯甲烷和乙腈。实验结果表明,非极性溶剂的乙醚是最好的溶剂。我们对比了室温与回流状态下的反应,发现温度对该反应有影响,我们选择了回流的条件。将查耳酮与吲哚溶解在 1.0 mL 的乙醚溶液中,加入 20% 的 NO^+ ,密封回流。最终得到了麦克加成反应的产物,反应都发生在吲哚的 3 位(图 94)。在反应中,吲哚的用量大于查耳酮,产率的计算以查耳酮为准。反应结果汇总于表 11。

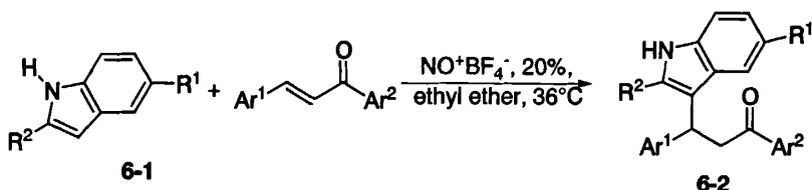


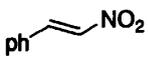
图 94 NO^+ 催化的吲哚与不饱和双键的麦克加成反应

从表 11 中我们可以看出,2-甲基吲哚具有很好的反应活性,可能的原因是 2-位的甲基稳定了反应的中间体。吲哚苯环上的取代基对该反应没有太大的影响。在此反应中,吲哚的氮原子不需要任何事先的保护。我们将底物扩展到了 β -硝基苯乙烯类化合物,也取得了很好的结果(图 95)。很明显,硝基的强吸电子使得双键非常地缺电子,这有利于麦克加成反应的发生。2-甲基吲哚仍然具有很好的反应活性。同时,我们以 2-甲基吲哚为例,考察了查耳酮上取代基对该反应的影响,发现与双键相连的苯环上,吸电子基团有利于反应的发生。

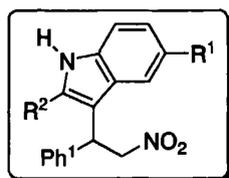
6.3 可能的反应机理

我们对该反应的机理作了初步的推测。作为催化剂, NO^+ 参与的有机化学反应具有以下两种反应途径:(1)单电子氧化;(2)作为亲电试剂。当为前者时,反应底物的氧化电位要高于 NO^+ 的还原电位;若发生亲电反应,则反应底物的氧化电位应低于 NO^+ 的还原电位。实验证实, NO^+ 在该反应体系中不能将查耳酮氧化。所以,我们认为 NO^+ 在该反应体系中是一个亲电催化的机理。

表 11 NO⁺催化的吲哚及其衍生物与不饱和双键的麦克加成反应

Entry	R ¹	R ²	Ar ¹	Ar ²	Time/h	Yield of 6-2 % ^a
6-1a	H	H	Ph	Ph	24	98
6-1b	H	CH ₃	Ph	Ph	2	97
6-1c	CH ₃ O	H	Ph	Ph	24	92
6-1d	N ₂ O	H	Ph	Ph	24	98
6-1e	H	CH ₃	p-Cl-Ph	Ph	1.2	99
6-1f	H	CH ₃	Ph	p-CH ₃ O-Ph	3	99
6-1g	H	CH ₃	Ph	p-Br-Ph	5	95
6-1h	H	CH ₃	p-Cl-Ph	p-CH ₃ O-Ph	8	93
6-1i	H	CH ₃			0.5	95
6-1j	CH ₃ O	H			12	98

^a Isolated yield based on unsaturated enones (1.0 equiv), indole derivatives (2.0 equiv)



3i, 3j

图 95 B-硝基苯乙烯与查耳酮反应所得的产物

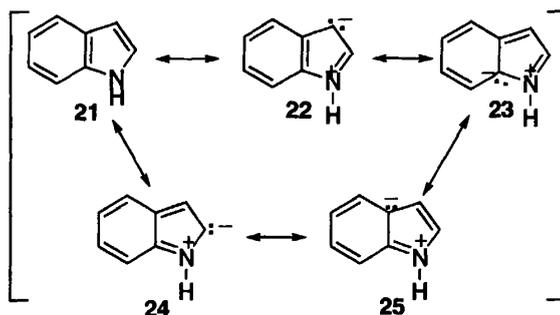


图 96 吲哚的共振形式

首先 NO^+ 作为路易斯酸提供空轨道给路易斯碱即吡啶上的氧，生成反应中间体氧亚硝基化合物 **27**，吡啶的共振形式如图 96。3-位具有负电荷的亲核试剂 **22** 发生亲核反应，生成加成反应中间体 **28**，接着发生了3-位质子的脱除，经历双键的转移，生成氧亚硝基化合物的加成产物 **29**，最后脱除催化剂 NO^+BF_4^- ，并质子化就可以得到最终产物 **30** (图97)。

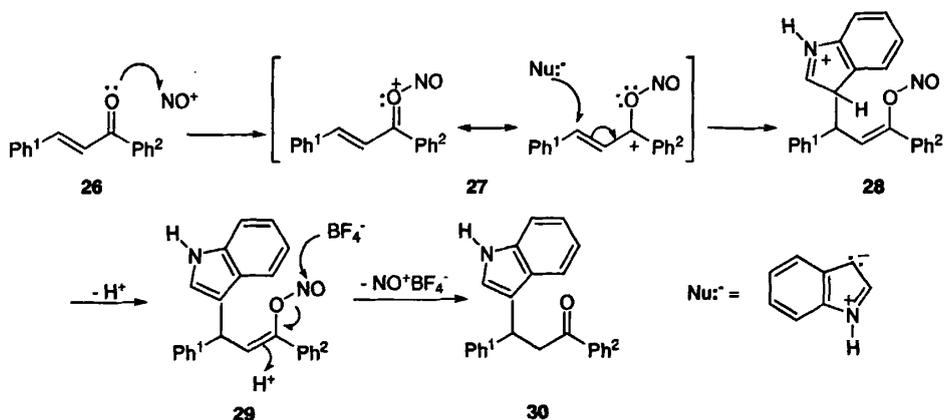


图 97 NO^+ 催化的吡啶与不饱和双键的麦克加成反应机理

6.4 小结

本章主要介绍了 NO^+ 催化的吡啶与不饱和双键的麦克加成反应。在 NO^+ 作为亲电催化作用下，高产率地得到了一系列的吡啶的衍生物。

6.5 实验部分:

^1H 和 ^{13}C NMR在Bruker AM-400或Varian DRX-300型核磁共振波谱仪上测定(TMS作内标); EI-MS在HP5988A型质谱仪上测定; HR-ESI-MS在Bruker APEX II型高分辨质谱仪上获得; 红外光谱在Perkin-Elmer 938型红外分光光度计上测定; 熔点在北京第三光学仪器厂X4型显微熔点仪上测定, 温度未经校正。

薄层层析使用GF-254高效薄层层析硅胶; 柱层析使用200-300目硅胶(青岛海洋)。所有试剂均为分析纯, 所有溶剂均按标准方法处理。

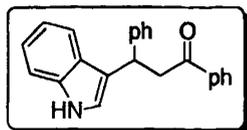
实验操作步骤:

将1.0 mmol的吡啶和0.5 mmol的查耳酮溶解在10 mL的乙醚中, 加入0.1 mmol的 NO^+ , 密封回流。用TLC检测反应进行的程度, 等完全反应后, 加水稀

释并用二氯甲烷萃取。有机相用无水 Na_2SO_4 干燥，旋转蒸除有机溶剂，柱层析（200-300 目，石油醚/乙酸乙酯）得到产物为无色固体。所有的产物都经过 ^1H 、 ^{13}C NMR、EIMS、IR 和 HR-ESI-MS 的检测。

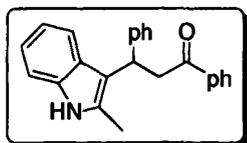
产物6-2的特征谱图数据:

6-2a: Colorless prisms, mp 127-128 °C;



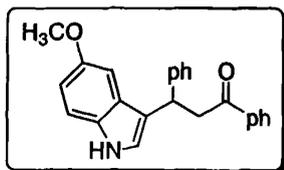
IR (KBr) ν_{\max} 3408, 3058, 3027, 2922, 2844, 1679, 1452, 743, 695 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.47 (m, 6H), 7.29 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 7.03 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.3$ Hz), 6.96 (s, 1H), 5.10 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 7.1$ Hz), 3.80 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 198.6, 144.2, 137.0, 136.6, 133.0, 128.5, 128.4, 128.1, 127.8, 126.6, 126.3, 122.0, 121.4, 119.5, 119.3, 119.1, 111.1, 45.2, 38.2; MS (EI) m/z 325 (M^+), 220, 206, 178, 105; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO} + \text{Na}$: 348.1359. Found: 348.1356.

6-2b: Colorless prisms, mp 136-137 °C;



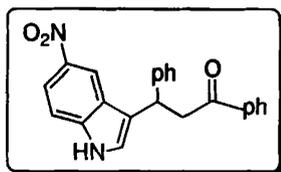
IR (KBr) ν_{\max} 3404, 3058, 3083, 3027, 2915, 2247, 1680, 1598, 1456, 1266, 909, 744, 695 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97(d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.88 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.54 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.43 (m, 4H), 7.32 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, $J = 7.8$ Hz), 7.23 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 5.20 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.03 (m, 2H), 2.15 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 199.2, 144.1, 136.9, 135.3, 132.9, 131.7, 128.4, 128.2, 127.9, 127.4, 127.3, 125.8, 120.5, 119.0, 118.9, 113.2, 110.5, 43.5, 36.7, 11.9; MS (EI) m/z 339 (M^+), 234, 220, 178, 146, 105; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO} + \text{H}$: 340.1696. Found: 340.1692.

6-2c: Colorless prisms, mp 157-158 °C;



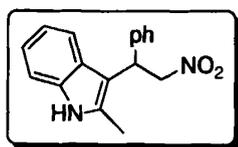
IR (KBr) ν_{max} 3374, 3062, 2930, 1960, 1676, 1484, 1449, 1213, 695 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 7.53 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.43 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, $J = 8.1$ Hz), 7.38 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.28 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, $J = 7.2$ Hz), 7.18 (m, 2H), 6.93 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 6.87 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 6.82 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.7$ Hz), 5.04 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 3.78 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 198.7, 153.7, 144.1, 137.0, 133.0, 131.7, 128.5, 128.4, 128.1, 127.8, 126.9, 126.3, 122.2, 118.8, 112.1, 111.8, 101.4, 55.7, 45.1, 38.1; MS (EI) m/z 355 (M^+), 250, 236, 220, 192, 105; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_2 + \text{NH}_4$: 373.1911. Found: 373.1917

6-2d: Colorless prisms, mp 195-196 $^\circ\text{C}$;



IR (KBr) ν_{max} 3356, 3062, 2924, 1685, 1517, 1471, 1332, 1251, 745, 698 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.75 (s, 1H), 8.43 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.01 (m, 3H), 7.54 (m, 7H), 7.27 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 7.15 (m, 1H), 5.14 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 4.02 (dd, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.8$ Hz, $J = 16.9$ Hz), 3.88 (dd, 1H, $J = 6.9$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 17.1$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 197.2, 144.3, 140.8, 139.6, 137.0, 132.6, 128.3, 128.1, 127.8, 126.8 (2), 126.0, 125.3, 121.3, 116.5, 115.8, 111.3, 44.4, 37.5; MS (EI) m/z 370 (M^+), 353, 265, 251, 218, 205, 176, 105; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{NH}_4$: 388.1656. Found: 388.1660.

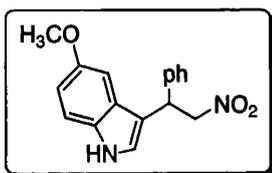
6-2e: Colorless prisms, mp 101-102 $^\circ\text{C}$;



IR (KBr) ν_{max} 3409, 3058, 3029, 2921, 2854, 2854, 1551, 1459, 1378, 744 cm^{-1} ; ^1H

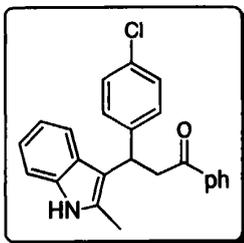
NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (s, 1H), 7.41(d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.34 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.14 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 8.4$ Hz), 7.07 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 5.20 (m, 3H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 139.4, 135.3, 132.8, 128.7, 127.2, 127.0, 126.7, 121.2, 119.6, 118.5, 110.7, 108.6, 78.5, 40.4, 11.8; MS (EI) m/z 280 (M^+), 234, 220, 204, 146; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}$: 281.1285. Found: 281.1291.

6-2f: Colorless prisms, mp 120-121 $^\circ\text{C}$;



IR (KBr) ν_{max} 3427, 3002, 2921, 1550, 1486, 1379, 1214, 703 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 7.27(m, 6H), 6.95 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.87 (m, 2H), 5.14 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.8$ Hz, $J = 8.1$ Hz), 5.04 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.1, 139.1, 131.5, 128.9, 127.7, 127.5, 126.5, 122.3, 113.9, 112.6, 112.1, 100.8, 79.4, 55.8, 41.4; MS (EI) m/z 296 (M^+), 249, 236, 218, 204, 162; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}$: 319.1053. Found: 319.1052.

6-2g: Colorless prisms, mp 127-128 $^\circ\text{C}$;

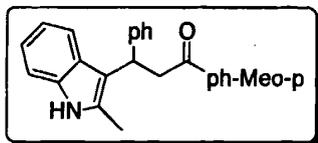


IR (KBr) ν_{max} 3399, 3057, 3029, 2917, 1681, 1490, 1457, 742, 692 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz), 7.77(s, 1H), 7.51 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz, $J = 7.3$ Hz, $J = 7.8$ Hz), 7.40 (q, 3H, $J = 7.5$ Hz, $J = 8.1$ Hz, $J = 16.2$ Hz), 7.24 (m, 5H), 7.08 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 7.01 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz, $J = 7.8$ Hz), 5.05 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz, $J = 7.2$ Hz), 3.89 (dd, 2H, $J = 1.8$ Hz, $J = 6.9$ Hz), 2.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 198.8, 142.7, 136.8, 135.4, 132.9, 131.7, 131.5, 128.9, 128.5, 128.3, 127.9, 127.1, 120.8, 119.2, 118.8, 113.0, 110.5, 43.3, 36.1, 11.9; MS (EI) m/z

373 (M^+), 268, 254, 217, 105; HR-ESI-MS: m/z calcd for $C_{24}H_{20}NOCl + H$: 374.1306.

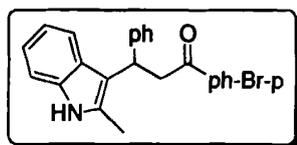
Found: 374.1301.

6-2h: Colorless prisms, mp 122-124 °C;



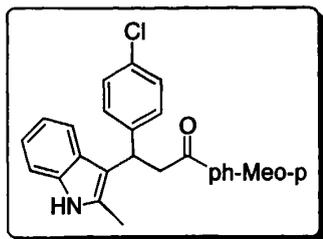
IR (KBr) ν_{max} 3403, 3057, 2921, 1670, 1599, 1459, 1259, 1172, 1028, 738 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (dd, 2H, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.7$ Hz), 7.84 (s, 1H), 7.51 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.40 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.22 (m, 4H), 7.06 (m, 2H), 6.92 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 5.12 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz, $J = 7.2$ Hz), 3.88 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 197.7, 163.3, 161.3, 144.3, 135.4, 131.7, 130.2, 130.1, 128.2, 127.5, 127.4, 125.8, 120.6, 119.0, 113.5, 110.4, 55.3, 43.1, 36.9, 29.6, 11.9; MS (EI) m/z 369 (M^+), 234, 220, 204, 135; HR-ESI-MS: m/z calcd for $C_{25}H_{23}NO_2 + H$: 370.1802. Found: 370.1802.

6-2i: Colorless prisms, mp 114-116 °C;



IR (KBr) ν_{max} 3405, 3058, 3027, 2916, 1682, 1584, 1458, 737, 701 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, $J = 17.1$ Hz), 7.53 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.28 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 7.19 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 5.08 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz, $J = 8.3$ Hz, $J = 9.6$ Hz), 3.90 (m, 2H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 198.2, 143.9, 135.7, 135.4, 131.7, 131.6, 129.4, 128.3, 127.9, 127.4, 127.2, 125.9, 120.7, 119.1, 118.9, 113.2, 110.5, 43.3, 36.9, 11.9; MS (EI) m/z 417 (M^+), 234, 220, 204, 185; HR-ESI-MS: m/z calcd for $C_{24}H_{20}NOBr + H$: 418.0801. Found: 418.0800.

6-2j: Colorless prisms, mp 177-178 °C;



IR (KBr) ν_{max} 3397, 3054, 2920, 2843, 1669, 1258, 1170, 1090, 1029, 744 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.7 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, $J = 9.9$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.38 (m, 2H), 7.26 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.95 (m, 3H), 6.83 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, $J = 7.7$ Hz, $J = 8.1$ Hz), 4.89 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz, $J = 7.2$ Hz), 3.88 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 3.80 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, d_6 -DMSO) δ 197.4, 163.8, 144.6, 136.0, 132.5, 131.2, 131.0, 130.8, 130.4, 130.1, 128.7, 128.6, 127.4, 120.5, 119.1, 118.9, 114.5, 112.9, 111.3, 56.2, 12.5; MS (EI) m/z 403 (M^+), 290, 268, 254, 135; HR-ESI-MS: m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{Cl} + \text{H}$: 426.1231. Found: 426.1237.

附 录:

博士期间发表及完成论文目录:

1. **Guaili, Wu.;** Qiang, Liu.; Yinglin, Shen.; Wentao, Wu.; Longmin, Wu.*
Regioselective thiocyanation of aromatic and heteroaromatic compounds using ammonium thiocyanate and Oxone.
Tetrahedron Lett. **2005**, *46*, 5831–5834.
2. **Guaili, Wu.;** Wentao, Wu.; Rui, Li.; Yinglin, Shen.; Longmin, Wu.*
Oxone-mediated methoxy thiocyanation of 1, 1-disubstituted olefins in methanol.
Chem. Lett. **2007**, Vol.36, No.1, 188.
3. **Guaili, Wu.;** Longmin, Wu.*
Nitrosonium (NO⁺) catalyzed Michael addition of indole onto α , β unsaturated olefins. *Chinese Chemical Lett.* **2008**, *19*, 55.
4. **Guaili, Wu.;** Jing, Wu.; Jialiang, Wu.; Longmin, Wu.*
Oxone-mediated oxidative 3-arylthio substitution of indoles.
Synthetic Communications. **2008**, *38*(7), 1036.
5. Jing, Wu.; **Guaili, Wu.;** Longmin, Wu.*
Thiocyanation of aromatic and heteroaromatic compounds using I₂O₅.
Synthetic Communications. **2008**, Accepted. *In Press*.
6. Rui, Li.; Wentao, Wu.; **Guaili, Wu.;** Yuan, Fan.; Longmin, Wu.*
Aromatization of 3,5-disubstituted 2-isoxazolines with nitric oxide.
Chin. Chem. Lett. **2007**, *18*, 788.
7. **Guaili, Wu.;** Qiang, Liu.; Yinglin, Shen.; Wentao, Wu.; Longmin, Wu.*
Regioselective thiocyanation of aromatic and heteroaromatic compounds using ammonium thiocyanate and Oxone.
Chin. J. Org. Chem. **2005**, *25*, suppl, 665.
8. **Guaili, Wu.;** Jing, Wu.; Jialiang, Wu.; Longmin, Wu.*
Oxone-mediated oxidative 3-arylthio substitution of indoles.
Chin. J. Org. Chem. **2007**, *27*, suppl, 188.
9. **Guaili, Wu.;** Ruirui, Liang.; Longmin, Wu.*
Thiocyanation on *N*-benzene rings of 1,3,5-trisubstituted pyrazolines with Oxone
Submitted
10. **Guaili, Wu.;** Xiaodong, Jia.; Longmin, Wu.*
Nitrosonium (NO⁺) catalyzed Michael addition of oximes and thiophenol onto activated olefins.
Submitted.
11. Rui, LI.; Wentao, WU.; **Guaili, WU.;** Yuan, FAN.; Longmin, WU.*

- Aromatization of 3,5-disubstituted 2-isoxazolines with nitric oxide.
Chin. J. Org. Chem. **2007**, *27*, suppl, 189.
12. Yinglin, Shen.; Wentao, Wu.; Qiang, Liu.; Guaili, Wu.; Longmin, Wu.*
Reaction of propargylic alcohols with nitric oxide.
Journal of Chemical Research. **2006**, 545.
13. 吴加梁, 武乖利, 吴隆民.
三醋酸锰对醛肟的氧化成酯反应研究.
兰州大学学报 (自然科学版) **2007**, *43*, In press.
14. Qiang, Liu.; Zhinian, Zhang.; Guaili, Wu.; Yang, Li.; Zhongli, Liu.; Wei, Yu.*
A novel photo- induced deprotection of N-acyl sulfonamides with 2-phenyl -N,
N- dimethylbenzimidazole (PDMBI).
Chin. J. Org. Chem. **2005**, *25*, suppl, 518.
15. Wentao, Wu.; Guaili, Wu.; Yinglin, Shen.; Longmin, Wu.*
Asymmetric reaction of 2S, 5R-1-menthone arylhydrazone with nitric oxide.
Chin. J. Org. Chem. **2005**, *25*, suppl, 446.

致 谢

本论文是在我尊敬的导师吴隆民教授的亲切关怀和悉心指导下完成的。导师积极活跃的学术思想、严谨的治学态度、勇于创新的科学精神和以德为先的处世态度必将使我终身受益。在此，谨对导师对我殷切的教诲和无私的帮助表示衷心的感谢。

五年来，刘中立教授、杨立教授、周波教授、张炜副教授、于炜副教授、王为教授、杨得锁教授在各方面给了我很多指导与帮助，您们每一次的教诲都让我受益颇丰，请接受我美好的祝福和感谢。

在此，我还希望对刘强博士、周玉路博士、李锐博士、贾晓东博士、彭立军博士生、吴静硕士生、卢周硕士生、范媛硕士生、梁蕊蕊硕士生、王建涛硕士生、苏刚硕士生、柳燕如硕士生和孙传民硕士生说声：“谢谢！”。感谢您们的协作和帮助，与您们一起成长我感到无比的快乐和幸福。

感谢功能有机分子化学国家重点实验室、兰州大学化学化工学院及测试中心的工作人员多方面的支持和帮助。

我要特别感谢我的父母、舅舅、哥哥、姐姐和我的爱人陈枫先生，他们给予了我极大的支持和理解，他们的鼓励和宽容是我的源动力和最大的安慰。唯盼以此论文作为对他们爱的回报。

武乖利

2008年5月于兰州

作者简介:

武乖利，女，汉族，中共党员，1979年11月16日出生于陕西省宝鸡市。于1999年9月考入宝鸡文理学院化学系，2003年7月获得学士学位，同年以综合第三名考入兰州大学化学化工学院有机化学专业硕博连读研究生。在吴隆民教授指导下从事无机单电子氧化剂在有机反应中的应用研究，2008年5月进行博士学位论文答辩。