

甘坤,李森,刘莉,等. 室温有机催化1,3-偶极环加成反应合成苯并吡喃[4,3-*b*]吡咯类化合物[J]. 江西师范大学学报(自然科学版) 2022, 46(5): 489-496.

GAN Kun, LI Miao, LIU Li, et al. The room temperature organocatalytic catalytic synthesis of chiral benzopyran [4,3-*b*]pyrrole compounds by 1,3-dipole ring addition reaction [J]. Journal of Jiangxi Normal University( Natural Science) 2022, 46(5): 489-496.

文章编号: 1000-5862(2022)05-0489-08

# 室温有机催化1,3-偶极环加成反应合成 苯并吡喃[4,3-*b*]吡咯类化合物

甘坤,李森,刘莉,陈治明\*

(贵州师范大学化学与材料科学学院, 贵州省功能材料化学重点实验室, 贵州 贵阳 550001)

摘要: 该文设计合成了(1*R*)-2,2'-二羟基-*N,N'*-双((2-甲基环己基)氨基甲硫酰基)-[1,1'-联萘]-3,3'-二甲酰胺(**1a**)等4种催化剂,并将其用于不对称催化亚甲胺叶里德的1,3-偶极环加成反应合成苯并吡喃[4,3-*b*]吡咯类化合物。实验结果表明:在室温下,以物质的量分数为10%的**1d**作为催化剂,以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>为溶剂,苯并吡喃[4,3-*b*]吡咯类化合物的产率(88%)较高,且产物具有较高(86%)的对映选择性。该反应具有环境友好、反应条件温和、催化剂经济易得和操作简单等优点。

关键词: 1,3-偶极环加成; 不对称催化; 苯并吡喃[4,3-*b*]吡咯

中图分类号: O 626 文献标志码: A DOI: 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2022.05.08

## 0 引言

亚甲胺叶里德参与的不对称1,3-偶极环加成反应常用于构建手性中心含N五元杂环骨架,该骨架类化合物在药物化学领域中具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎以及抗心脑血管疾病的作用,因此在生物化学及制药方面被大量地研究和应用<sup>[1-9]</sup>。近年来,各种用于催化亚甲胺叶里德参与的1,3-偶极环加成反应的有机催化剂正在有效且迅速地被开发。除金属及其络合物外,有机小分子(如脯氨酸衍生物、手性磷酸等)绿色催化剂也不断用于不对称催化2组分及3组分分子间的1,3-偶极环加成构建苯并吡喃[4,3-*b*]吡咯类骨架化合物<sup>[10-19]</sup>。但这些反应具有条件苛刻、环境污染、底物适应性差及反应时间较长等缺点。因此,对于室温有机绿色催化1,3-偶极环加成反应来高效构建苯并吡喃[4,3-*b*]吡咯类化合物的研究具有重大意义。本文设计合成了*R*-2,2'-二

羟基-*N,N'*-双((4-甲基环己基)氨基甲硫酰基)-[1,1'-联萘]-3,3'-二甲酰胺(**1a**)等4种催化剂,并在室温下催化合成了10个苯并吡喃[4,3-*b*]吡咯类化合物,取得较好的产率和较高的对映选择性。该反应具有环境友好、反应条件温和、催化剂经济易得和操作简单等优点。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器及试剂

仪器: XT4A 显微熔点温度测定仪(天津天光光学仪器有限公司),Perkin Elmer 红外光谱仪(美国Perkin Elmer公司),WZZ-4 旋光仪、DF-402B 磁力搅拌器(常州市金坛区文华仪器有限公司),RE-52 旋转蒸发仪(上海沪西分析仪器有限公司),UHR TOF LC 超高分辨飞行时间质谱(德国布鲁克有限公司),Avance DPX 核磁共振仪(德国布鲁克有限公司),LC2000 高效液相色谱(上海天美科学仪器有

收稿日期: 2022-05-06

基金项目: 国家自然科学基金(21362006)资助项目。

通信作者: 陈治明(1971—),男,贵州贵阳人,教授,主要从事有机合成研究。E-mail: czm000219@163.com

限公司)。

试剂: 苯甲醛及其他取代基苯甲醛、3-羟基-2-萘甲酸、反式-4-甲基环己胺、(R)-1-(1-萘基)乙胺、3-甲氧基苯乙胺等,均为分析纯试剂。

## 1.2 催化剂的合成

根据图1所示合成路线自制1,1'-联-2,2'-萘酚(BINOL)骨架<sup>[20-21]</sup>。将拆分出的化合物5与氯化亚

砷反应制备联二萘酰氯,再与硫氰酸钾发生取代反应得联二萘异硫氰双酯。将联二萘异硫氰双酯溶于20 mL THF的三颈烧瓶中并充氮气,在冰浴下搅拌冷却。然后加入0.08 mL(0.71 mmol)2-甲基环己-1-胺,TLC检测,柱层析(洗脱剂为V(石油醚):V(乙酸乙酯)=9:1)纯化得化合物1a。以此类方法合成催化剂1c~1d(见图2)。

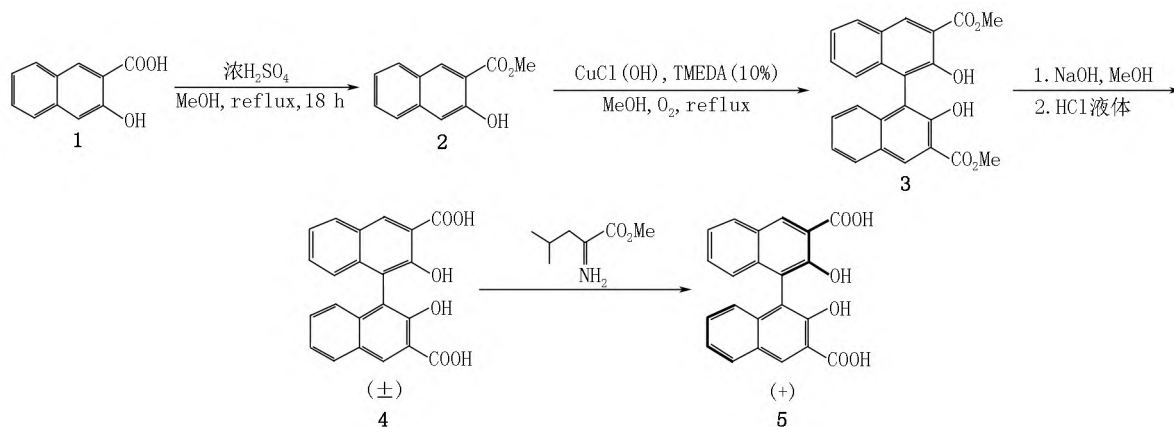


图1 R构型联萘酚的合成路线

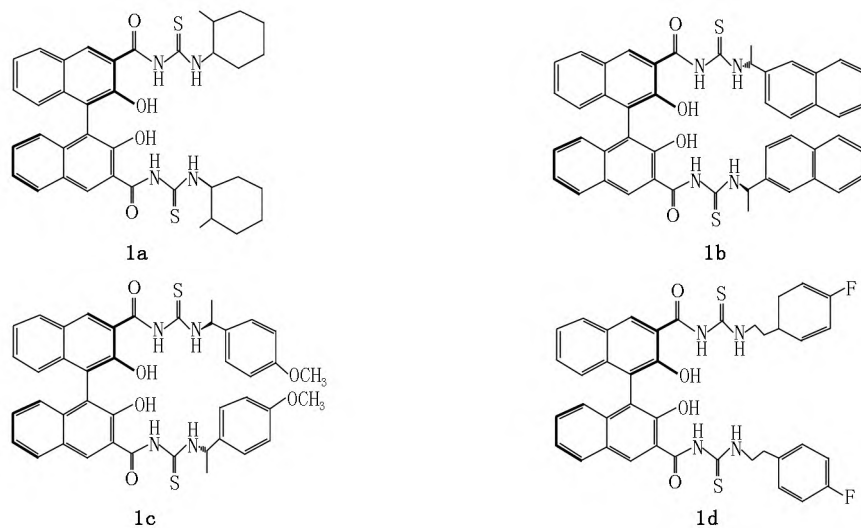


图2 轴手性硫脲

化合物1a~1d的表征结果如下:

**1a:** 淡黄色固体,产率71%  $m.p.$ : 218.6~224.5 °C,  $[\alpha]_D^{25} = +10.0$  (CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.97( dd  $J = 18.8$  Hz  $J = 6.7$  Hz  $J = 2.3$  Hz, 8H), 1.07~1.47( m, 13H), 1.66( d,  $J = 1.8$  Hz, 9H), 1.99( s, 2H), 3.84~4.14( m, 2H), 6.90( d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.40( p,  $J = 6.7$  Hz, 4H), 8.14( t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 8.87( s, 2H), 11.81( d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 11.50( d,  $J = 8.7$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR(101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 14.72, 19.61, 25.24, 30.36, 34.12, 37.41, 55.73, 116.19, 120.68, 124.46,

124.77, 128.26, 129.92, 130.42, 134.52, 134.79, 136.98, 166.19, 178.92. IR(KBr)  $\nu$ : 620.51, 718.53, 787.52, 1522.44, 1664.22, 2855.86, 3012.22, 3446.27 cm<sup>-1</sup>. HR-MS calcd for C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>,  $[M + H]^+$ : 682.2647 found: 682.2652.

**1b:** 黄色固体,产率68%  $m.p.$ : 233.8~236.7 °C,  $[\alpha]_D^{25} = +7.2$  (CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.84( d,  $J = 15.1$  Hz, 2H), 1.25( d,  $J = 19.5$  Hz, 1H), 1.40( s, 2H), 1.58( d,  $J = 58.2$  Hz, 2H), 1.84( s, 4H), 2.09( d,  $J = 40.2$  Hz, 1H), 6.36( s, 1H), 6.98( s, 1H), 7.24( d,  $J = 27.0$  Hz, 1H),

7.30 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.56 ~ 7.61 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.17 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 11.08 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 20.69, 39.31, 40.64, 51.07, 55.44, 120.75, 124.35, 124.76, 126.17, 126.50, 127.26, 128.25, 128.64, 129.97, 130.03, 131.01, 134.05, 134.67, 136.65, 138.18, 166.39, 178.94. IR (KBr)  $\nu$ : 529.08, 734.58, 980.68, 1384.32, 1511.32, 1642.46, 3427.19  $\text{cm}^{-1}$ . HR-MS calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 798.2334, found: 798.2331.

**1c**: 淡黄色固体, 产率 78%, m. p.: 202.6 ~ 206.4  $^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +17.5$  ( $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.59 (dd,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 4.5$  Hz, 6H), 3.76 (d,  $J = 1.7$  Hz, 7H), 5.35 ~ 5.55 (m, 3H), 6.81 ~ 7.08 (m, 6H), 7.38 (d,  $J = 8.5$  Hz, 8H), 8.12 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 11.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 21.89, 54.25, 55.64, 114.54, 114.58, 120.83, 124.49, 124.75, 128.07, 128.22, 129.93, 130.41, 134.51, 136.65, 159.21, 166.45, 178.79. IR (KBr)  $\nu$ : 551.00, 711.79, 784.23, 1513.28, 1657.12, 926.97, 3298.86, 3445.66  $\text{cm}^{-1}$ . HR-MS calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 758.9043, found: 758.9030.

**1d**: 淡黄色固体, 产率 70%, m. p.: 228.7 ~ 233.5  $^{\circ}\text{C}$ ,

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +11.3$  ( $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.61 (dd,  $J = 6.7$  Hz,  $J = 4.2$  Hz, 3H), 5.52 (p,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.85 ~ 6.94 (m, 1H), 7.23 (td,  $J = 8.7$  Hz,  $J = 3.0$  Hz, 2H), 7.42 (dt,  $J = 16.4$  Hz,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.50 (dd,  $J = 8.2$  Hz,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 8.12 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 11.25 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 11.75 (d,  $J = 22.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 22.12, 54.19, 115.77, 115.82, 115.98, 116.03, 116.25, 120.79, 120.83, 124.45, 128.26, 128.87, 128.95, 129.97, 130.45, 134.67, 136.67, 138.96, 151.79, 160.68, 163.10, 166.33, 179.09. IR (KBr)  $\nu$ : 713.86, 784.72, 1558.27, 1384.26, 1513.72, 1620.76, 1658.86, 3418.25  $\text{cm}^{-1}$ . HR-MS calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 734.1833, found: 734.1826.

### 1.3 苯并吡喃衍生物的合成

在室温下依次向圆底烧瓶中加入 0.0272 g (0.1 mmol) 的邻羟基苯甲醛亚甲胺叶里德 (2)、0.0491 g (0.2 mmol) 的不饱和吡内酯 (3a) 然后加入 10 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶剂, 搅拌 30 min 后再加入物质的量分数为 10% 的催化剂 1b. TLC 检测反应, 柱层析提纯 (PE: EA = 8:1) 得产物 4a. 同法合成化合物 4b ~ 4j (见图 3).

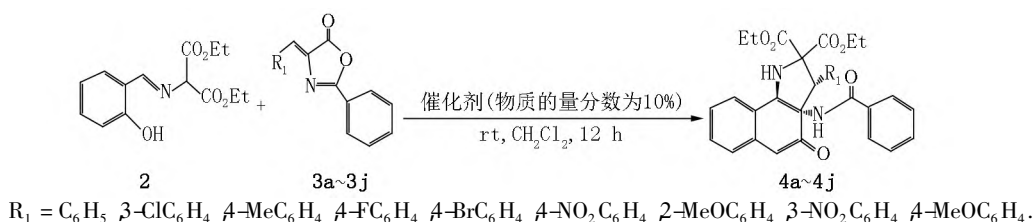


图3 苯并吡喃衍生物的合成路线

化合物 4a ~ 4j 的表征结果如下:

**4a**: 白色固体, m. p.: 68 ~ 75  $^{\circ}\text{C}$ , 产率 80%,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -98.3$  ( $\text{CHCl}_3$ ), 79% ee (Daicel Chiralpak AD-H column *n*-hexane: *i*-PrOH (20:10), 1.0 mL  $\cdot$  min $^{-1}$ ,  $\lambda = 240$  nm (下同),  $t_{\text{R}} = 14.7$  min 和 38.2 min (major)).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.65 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 1.07 ~ 1.14 (m, 3H), 3.95 ~ 4.04 (m, 3H), 4.23 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.93 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 5.37 ~ 5.44 (m, 1H), 6.75 ~ 6.90 (m, 3H), 7.10 ~ 7.15 (m, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.39 (d,

$J = 3.7$  Hz, 2H), 7.47 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 7.56 (dd,  $J = 14.2$  Hz,  $J = 7.3$  Hz, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13.58, 56.75, 62.20, 61.93, 63.73, 65.30, 75.60, 116.84, 121.34, 124.28, 126.87, 128.49, 128.77, 129.15, 129.26, 129.94, 130.44, 131.96, 132.04, 145.60, 166.25, 166.66, 167.26, 169.53. IR (KBr)  $\nu$ : 709.77, 761.14, 1198.65, 1229.31, 1268.48, 1473.68, 1770.02, 1732.34, 1765.31, 2981.54, 3419.79  $\text{cm}^{-1}$ .

**4b**: 白色固体, m. p.: 73 ~ 76  $^{\circ}\text{C}$ , 产率 87%,

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -79.5$  (CHCl<sub>3</sub>) ,84% ee  $t_R = 14.7$  min 和 38.2 min( major) . <sup>1</sup>H NMR( 400 MHz ,DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.97( s ,1H) ,1.10( d  $J = 7.2$  Hz ,1H) ,3.23( dd ,  $J = 20.7$  Hz  $J = 7.8$  Hz ,2H) ,3.32 ~ 3.41( m ,3H) , 3.60( dd  $J = 10.8$  Hz  $J = 7.1$  Hz ,4H) ,4.22( dd ,  $J = 10.3$  Hz  $J = 7.2$  Hz  $J = 3.8$  Hz ,3H) ,5.29( s , 1H) ,5.44( s ,1H) ,6.74( t  $J = 7.5$  Hz ,1H) ,6.79 ( d  $J = 7.9$  Hz ,1H) ,7.04( dd , $J = 24.2$  Hz , $J = 8.2$  Hz ,2H) ,7.16( t  $J = 7.7$  Hz ,1H) ,7.21 ~ 7.27 ( m ,2H) ,7.28 ~ 7.34( m ,2H) ,7.38( s ,2H) . <sup>13</sup>C NMR( 101 MHz ,DMSO-*d*<sub>6</sub>) , $\delta$ : 8.87 ,13.58 , 14.35 ,39.26 ,39.48 ,39.68 ,39.86 ,40.33 ,40.33 , 40.33 ,45.40 ,55.22 ,61.64 ,61.77 ,72.44 ,78.13 , 114.06 ,115.56 ,119.57 ,124.48 ,126.95 ,128.90 , 131.55 ,134.45 ,155.30 ,160.12 ,165.57 ,170.29 , 171.01. IR( KBr) , $\nu$ : 709.17 ,762.14 ,1 200.65 , 1 229.73 ,1 268.99 ,1 476.68 ,1 513.02 ,1 699.34 , 1 745.21 ,2 982.10 ,3 427.57 cm<sup>-1</sup>.

**4c:** 白色固体 ,m. p.: 72 ~ 75 °C ,产率 76% ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -104.5$  (CHCl<sub>3</sub>) ,73% ee  $t_R = 14.7$  min 和 38.2 min( major) . <sup>1</sup>H NMR( 400 MHz ,DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.72( t  $J = 6.5$  Hz ,2H) ,1.12( q  $J = 8.7$  Hz ,8.1 Hz , 3H) ,2.23( s ,2H) ,4.25( dd  $J = 23.1$  Hz  $J = 8.0$  Hz , 7H) ,5.35( s ,1H) ,5.63( s ,1H) ,5.82( s ,1H) ,6.88 ( d  $J = 17.9$  Hz ,2H) ,7.03( d  $J = 7.3$  Hz ,2H) ,7.17 ( d  $J = 35.1$  Hz ,3H) ,7.35 ~ 7.56( m ,5H) . <sup>13</sup>C NMR ( 101 MHz ,DMSO-*d*<sub>6</sub>) , $\delta$ : 13.43 ,18.67 ,20.92 , 55.15 ,61.76 ,61.85 ,61.93 ,62.65 ,67.54 ,72.32 , 124.35 ,126.89 ,127.46 ,127.85 ,128.91 ,134.29 , 135.53 ,135.86 ,154.95 ,169.10 ,170.42 ,171.10. IR ( KBr) , $\nu$ : 712.17 ,762.28 ,1 200.35 ,1 228.73 , 1 278.99 ,1 473.35 ,1 509.47 ,1 670.29 ,1 731.27 , 2 983.45 ,3 417.47 cm<sup>-1</sup>.

**4d:** 白色固体 ,m. p.: 84 ~ 88 °C ,产率 86% ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -62.8$  (CHCl<sub>3</sub>) ,83% ee  $t_R = 14.7$  min 和 38.2 min( major) . <sup>1</sup>H NMR( 400 MHz ,DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.04( m ,3H) ,1.05 ~ 1.12( m ,3H) ,1.24( t  $J = 6.1$  Hz , 2H) ,2.48( s ,1H) ,2.66 ~ 2.79( m ,2H) ,3.28 ~ 3.41( m ,1H) ,3.56 ~ 3.64( m ,1H) ,4.12 ~ 4.26( m , 3H) ,5.34( s ,1H) ,5.35( s ,1H) ,5.67( d  $J = 9.1$  Hz , 1H) ,6.68 ~ 6.78( m ,1H) ,6.82( d  $J = 6.4$  Hz ,

1H) ,6.99 ~ 7.07( m ,1H) ,7.13 ~ 7.18( m ,1H) , 7.28( d  $J = 9.2$  Hz ,2H) ,7.42( d  $J = 6.8$  Hz ,2H) , 7.42( d  $J = 6.8$  Hz ,2H) . <sup>13</sup>C NMR( 101 MHz ,DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 13.61 ,14.32 ,40.54 ,41.54 ,45.61 ,55.32 , 57.75 ,57.90 ,61.52 ,61.66 ,63.91 ,73.04 ,78.65 , 115.53 ,119.38 ,124.95 ,127.07 ,128.78 ,131.30 , 135.03 ,138.63 ,155.42 ,165.37 ,165.37 ,170.51. IR ( KBr) , $\nu$ : 714.57 ,761.45 ,1 146.35 ,1 229.73 , 1 268.73 ,1 463.62 ,1 590.86 ,1 670.35 ,1 734.67 , 2 927.10 ,3 427.58 cm<sup>-1</sup>.

**4e:** 白色固体 ,m. p.: 66 ~ 73 °C ,产率 88% ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -98.3$  (CHCl<sub>3</sub>) ,82% ee  $t_R = 14.7$  min 和 38.2 min( major) . <sup>1</sup>H NMR( 400 MHz ,DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.75( t  $J = 7.1$  Hz ,3H) ,1.31( t  $J = 7.0$  Hz ,3H) , 4.23 ~ 4.35( m ,3H) ,5.44( s ,1H) ,5.56( s ,1H) , 5.81( s ,1H) ,6.85( t  $J = 7.3$  Hz ,1H) ,6.92( d  $J = 8.0$  Hz ,1H) ,7.06( t  $J = 8.5$  Hz ,2H) ,7.15( t  $J = 7.5$  Hz ,1H) ,7.35 ~ 7.41( m ,3H) ,7.46( d  $J = 6.9$  Hz , 2H) ,7.45( d  $J = 7.3$  Hz ,5H) . <sup>13</sup>C NMR( 101 MHz , DMSO-*d*<sub>6</sub>) , $\delta$ : 13.60 ,14.31 ,52.47 ,56.95 ,61.62 , 61.76 ,63.67 ,72.52 ,78.17 ,113.89 ,115.61 ,119.55 , 124.53 ,126.96 ,127.41 ,128.65 ,128.86 ,131.54 , 134.53 ,135.21 ,155.34 ,160.11 ,165.53 ,170.35 , 170.99. IR( KBr) , $\nu$ : 713.57 ,761.51 ,1 229.73 , 1 142.85 ,1 264.63 ,1 466.62 ,1 510.86 ,1 670.15 , 1 734.27 ,2 983.10 ,3 426.18 cm<sup>-1</sup>.

**4f:** 白色固体 ,m. p.: 145 ~ 152 °C ,产率 83% ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -51.3$  (CHCl<sub>3</sub>) ,82% ee  $t_R = 14.7$  min 和 38.2 min( major) . <sup>1</sup>H NMR( 400 MHz ,DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.94( t  $J = 7.2$  Hz ,5H) ,0.96 ~ 1.15( m ,1H) ,1.24 ( t  $J = 7.1$  Hz ,2H) ,2.58( q  $J = 7.2$  Hz ,3H) ,3.36 ( dd  $J = 10.8$  Hz  $J = 7.1$  Hz ,4H) ,3.60( dd  $J = 10.8$  Hz  $J = 7.1$  Hz ,5H) ,4.19( dd  $J = 7.4$  Hz  $J = 3.5$  Hz ,1H) ,6.70 ~ 6.82( m ,1H) ,7.01 ~ 7.07( m , 1H) ,7.19( d  $J = 8.6$  Hz ,1H) ,7.28 ~ 7.35( m , 2H) ,7.34 ~ 7.43( m ,2H) . <sup>13</sup>C NMR( 101 MHz ,DM- SO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 13.55 ,14.26 ,55.16 ,57.97 ,61.52 ,61.72 , 63.85 ,73.35 ,78.69 ,115.60 ,119.29 ,119.89 ,124.82 , 126.96 ,127.42 ,128.32 ,128.68 ,129.87 ,131.27 , 134.96 ,155.45 ,170.51 ,170.83 ,173.12. IR( KBr) ,  $\nu$ : 712.77 ,760.11 ,1 144.55 ,1 229.71 ,1 265.63 ,

1 488.61, 1 509.56, 1 671.15, 1 734.57, 2 981.63, 3 426.67  $\text{cm}^{-1}$ .

**4g**: 白色固体, m. p.: 91 ~ 93 °C, 产率 88%,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -20.1$  ( $\text{CHCl}_3$ ), 86% ee,  $t_R = 14.7$  min 和 38.2 min (major).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.91 (s, 3H), 0.97 ~ 1.05 (m, 1H), 1.13 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 1.21 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.22 (q,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.37 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 1.45 (s, 1H), 1.67 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 1.79 ~ 1.82 (m, 1H), 1.91 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 1.93 (dd,  $J = 15.4$  Hz,  $J = 8.3$  Hz, 4H), 1.95 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 1.99 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.97 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.55, 14.31, 78.82, 73.32, 64.24, 61.81, 61.58, 58.41, 57.77, 55.24, 115.61, 119.31, 122.12, 124.79, 126.96, 127.24, 128.43, 128.86, 131.38, 134.85, 146.24, 148.22, 155.45, 170.25, 170.61, 172.44. IR (KBr)  $\nu$ : 713.17, 761.81, 1 230.55, 1 266.71, 1 349.93, 1 463.61, 1 523.56, 1 668.95, 1 736.77, 2 982.93, 3 432.37  $\text{cm}^{-1}$ .

**4h**: 白色固体, m. p.: 73 ~ 75 °C, 产率 74%,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -82.3$  ( $\text{CHCl}_3$ ), 70% ee,  $t_R = 14.7$  min 和 38.2 min (major).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.85 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.76 ~ 7.70 (m, 1H), 7.54 ~ 7.49 (m, 2H), 7.48 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.41 ~ 7.33 (m, 3H), 7.27 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 7.24 ~ 7.16 (m, 1H), 7.09 ~ 6.96 (m, 2H), 6.85 (dd,  $J = 28.3$  Hz,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.85 ~ 6.76 (m, 1H), 6.76 ~ 6.67 (m, 1H), 5.25 ~ 5.18 (m, 1H), 1.25 ~ 1.17 (m, 3H), 1.15 ~ 1.10 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.89 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 173.93, 173.54, 172.67, 171.08, 170.29, 168.97, 168.54, 167.95, 167.36, 166.94, 166.73, 165.05, 158.86, 158.09, 157.25, 135.05, 134.04, 131.99, 131.35, 129.59, 129.07, 127.92, 127.71, 127.56, 126.78, 62.97, 62.38, 56.02, 55.59, 13.61, 13.58. IR (KBr)  $\nu$ : 713.98, 761.92, 1 200.35, 1 229.61, 1 255.73, 1 466.51, 1 513.76, 1 669.01, 1 731.66, 2 979.82, 3 418.45  $\text{cm}^{-1}$ .

**4j**: 白色固体, m. p.: 69 ~ 73 °C, 产率 71%,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -83.0$  ( $\text{CHCl}_3$ ), 72% ee,  $t_R = 14.7$  min 和 38.2 min (major).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ :

0.92 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.93 ~ 0.96 (m, 3H), 1.08 (dd,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 2.7$  Hz, 3H), 1.12 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 1.19 (q,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.68 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 1.74 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 1.74 ~ 1.81 (m, 1H), 1.95 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 1.95 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.98 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 1.95 (t,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.98 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.69, 14.37, 57.54, 57.78, 61.42, 61.48, 73.08, 78.64, 112.52, 115.63, 119.26, 125.06, 127.02, 127.44, 128.32, 128.70, 131.17, 131.55, 135.27, 155.58, 158.03, 165.26, 170.72, 171.05, 172.77. IR (KBr)  $\nu$ : 713.90, 761.92, 1 200.35, 1 229.61, 1 255.73, 1 466.81, 1 513.73, 1 669.02, 1 731.68, 2 979.83, 3 418.46  $\text{cm}^{-1}$ .

## 2 结果与讨论

### 2.1 催化剂及其用量对产物产率的影响

以底物 **2** 和 **3a** 反应为例探讨催化剂及其用量对 **4a** 产率及 ee 值的影响, 结果如表 1 所示.

表 1 催化剂及其用量筛选 %

序号	催化剂	催化剂的物质的量分数	产率*	ee 值**
1	<b>1a</b>	10	79	74
2	<b>1b</b>	10	50	48
3	<b>1c</b>	10	45	47
4	<b>1d</b>	10	80	79
5	<b>1d</b>	5	69	71
6	<b>1d</b>	10	80	79
7	<b>1d</b>	15	81	79
8	<b>1d</b>	20	78	76
9	<b>1d</b>	25	70	74

注: 使用 0.1 mmol 化合物 **2**, 0.2 mmol **3a** 和催化剂 **1d** 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中于 25 °C 下反应 12 h. \* 为分离产率. \*\* 表示用 Chiralpak AD-H 柱通过 HPLC 分析确定.

由表 1 可知: 当用催化剂 **1d** 催化时, 产物 **4a** 产率高达 80%, ee 值高达 79%. 在相同条件下, 当催化剂为 **1a**、**1b**、**1c** 时, 产率及其对映选择性皆有所降低. 其可能原因是: 较大的空间位阻 (**1b**) 使氢键的形成相对较难, 在催化剂上的吸电子基团 (**1d**) 使得氢离子更裸露, 更利于氢键的形成从而更易于活化

底物. 由表 1 还可以看出: 当催化剂的物质的量分数为 10% 时, 产率及 ee 值均达到最佳.

## 2.2 溶剂对反应的影响

以底物 **2** 和化合物 **3a** 反应为例, 催化剂 **1d** 的物质的量分数为 10%, 探讨了不同溶剂对 **4a** 产率及对映选择性的影响, 结果如表 2 所示. 由表 2 可知: 在极性溶剂  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中反应, 产物的产率和 ee 值分别为 80% 和 79%, 与其他溶剂相比效果最佳. 在非质子极性溶剂 DMF 和 DMSO 中, 因产生溶剂化效应而使得反应产物的产率和 ee 值在中等水平(分别为 62%、63% 和 61%、69%); 在  $\text{Et}_2\text{O}$  及  $\text{CCl}_4$  的非质子非极性溶剂中催化效果不佳.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  为反应的最佳溶剂.

表 2 溶剂的优化 %

序号	催化剂	溶剂	产率*	ee 值**
1	<b>1d</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	80	79
2	<b>1d</b>	DMF	63	61
3	<b>1d</b>	DMSO	62	69
4	<b>1d</b>	$\text{CHCl}_3$	52	45
5	<b>1d</b>	THF	78	75
6	<b>1d</b>	$\text{CCl}_4$	27	30
7	<b>1d</b>	MeOH	68	70
8	<b>1d</b>	$\text{Et}_2\text{OH}$	33	32

注: 使用 0.1 mmol 化合物 **2**、0.2 mmol **3a** 和催化剂 **1d** 在不同溶剂中于 25 °C 下反应 12 h. \* 为分离产率, \*\* 表示用 Chiralpak AD-H 柱通过 HPLC 分析确定.

## 2.3 反应时间和温度的优化

反应的时间和温度影响反应的效率, 温度的升高可以增加反应物的溶解并加快反应的进行, 但随着时间累积, 副产物增多. 当以物质的量分数为 10% 的 **1d** 催化底物 **2** 和 **3a**, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  为溶剂时, 探讨了温度和时间对产物 **4a** 的产率和 ee 值的影响, 结果如表 3 所示. 由表 3 可知: 当反应的温度从 5 °C 升到 35 °C 时, 产物的产率和 ee 值相应地提高; 当反应温度升高到 45 °C 时, 产物产率和对映选择性下降. 实验确定 25 °C 为最佳的反应温度. 在同一温度下(如序号 3 和序号 6~8), 当反应时间从 8 h 延长到 16 h 时, 产物的产率和对映选择性随之升高; 但当反应时间延长到 20 h 时, 产物的产率和 ee 值下降, 这可能原因是反应时间过长导致副产物累积过多. 因此, 确定该反应的最佳时间为 12 h, 温度为

25 °C.

表 3 温度及时间的优化

序号	时间/h	温度/°C	产率*/%	ee 值**/%
1	12	5	43	45
2	12	15	56	60
3	12	25	80	79
4	12	35	79	79
5	12	45	73	70
6	8	25	46	49
7	16	25	80	80
8	20	25	73	73

注: 使用 0.1 mmol 化合物 **2**、0.2 mmol **3a** 和催化剂 **1d** 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中于 25 °C 下反应 12 h. \* 为分离产率, \*\* 表示用 Chiralpak AD-H 柱通过 HPLC 分析确定.

## 2.4 反应底物的扩展

在优化条件下探讨了 **1d** 对不同底物的催化性能, 结果如表 4 所示. 实验结果表明: **1d** 对该类反应具有较好的催化效果, 生成的苯并吡喃化合物具有较高的产率(80%~88%)、较好的立体选择性(82%~86% ee) 和非对映异构体(>20:1 dr).

表 4 反应底物的拓展结果 %

序号	$\text{R}_1$	产物	产率*	ee 值**	dr***
1	$\text{C}_6\text{H}_5$	<b>8a</b>	80	79	>20:1
2	3- $\text{ClC}_6\text{H}_4$	<b>8b</b>	87	84	>20:1
3	4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$	<b>8c</b>	76	73	>20:1
4	4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$	<b>8d</b>	86	83	>20:1
5	4- $\text{FC}_6\text{H}_4$	<b>8e</b>	88	85	>20:1
6	4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$	<b>8f</b>	83	82	>20:1
7	4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	<b>8g</b>	88	86	>20:1
8	2- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$	<b>8h</b>	74	70	>20:1
9	3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	<b>8i</b>	85	83	>20:1
10	4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$	<b>8j</b>	71	72	>20:1

注: 用 0.1 mmol 化合物 **2**、0.2 mmol **3a**~**3j** 和催化剂 **1d** 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中于 25 °C 下反应 12 h. \* 为分离产率, \*\* 表示用 Chiralpak AD-H 柱通过 HPLC 分析确定, \*\*\* 表示使用 Chiralpak OD-H 柱通过 HPLC 分析确定.

## 3 催化机理的探讨

以催化剂 **1d** 为例, 推测可能的催化机理是在催化剂中的 2 个 N—H 键同时与邻羟基苯甲醛亚甲基叶里德(**2**) 和不饱和吡内酯(**3a**) 形成过渡态, 并且在内部发生 1,3-偶极环加成反应生成中间体 **6**, 最后羟基进攻不饱和吡内酯羰基, 从而使其开环生成产物 **4a**(见图 4).

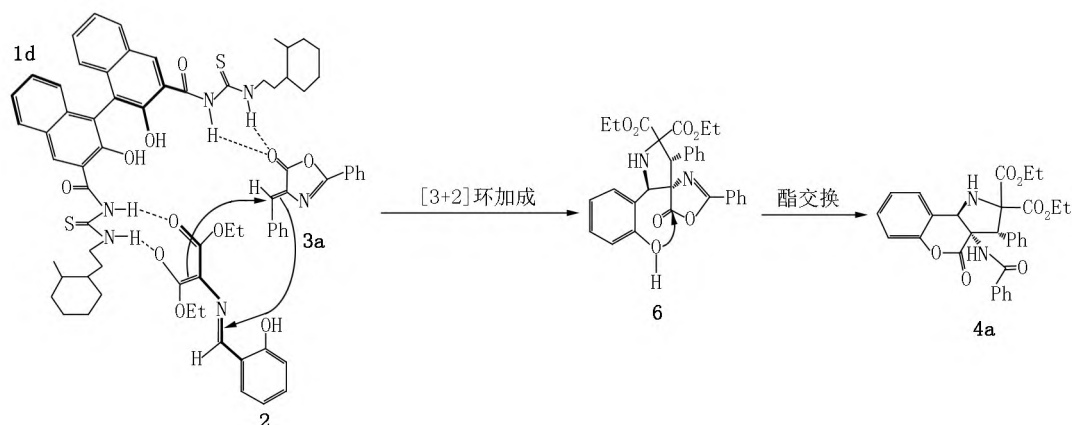


图4 可能的催化过渡态

## 4 结论

本文成功合成了4种手性硫脲催化剂 **1a** ~ **1d** , 并将其应用于亚甲胺叶里德的不对称串联反应中。结果表明: 在室温下, 以物质的量分数为10%的 **1d** 为催化剂, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  为溶剂, 并扩展底物, 得到的产物产率(88%)和 ee 值(86%)均较高。该方法具有操作简便、催化剂污染小、产率高等优点。

## 5 参考文献

- [1] MANOLOV I, DANCHEV N D. Synthesis, toxicological and pharmacological assessment of some 4-hydroxycoumarin derivatives [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, 30(6): 531-535.
- [2] RAO G L, SATYANARAYANA G R, UDAYALAKSHMI C, et al. Theories of ultrasonic velocities and their application in the binary liquid mixtures of ethyl benzoate with 2-alkoxyethanols at different temperatures [J]. *Der Pharma Chemica*, 2015, 7(5): 157-166.
- [3] THORNES R D, EDLOW D W, WOOD S, et al. Inhibition of locomotion of cancer cells in vivo by anticoagulant therapy. I. Effects of sodium warfarin on V2 cancer cells, granulocytes, lymphocytes and macrophages in rabbits [J]. *Johns Hopkins Medical Journal*, 1968, 123(6): 305-316.
- [4] ELIZABETH G J, ANITA R, STEPHEN B, et al. Development of an in silico model of DPPH free radical scavenging capacity: prediction of antioxidant activity of coumarin type compounds [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(6): 1073-1080.
- [5] KAMAUCHI H, NOJI M, KINOSHITA K, et al. Coumarins with an unprecedented tetracyclic skeleton and coumarin dimers from chemically engineered extracts of a marine-derived fungus [J]. *Tetrahedron Letters*, 2018, 74(23): 2846-2856.
- [6] DU Fangyu, ZHOU Qifan, FU Xiaoxiao, et al. Synthesis and biological evaluation of 2,2-dimethylbenzopyran derivatives as potent neuroprotection agents [J]. *RSC Advances*, 2019, 9(5): 2498-2508.
- [7] GOVENDER T, HOJABRI L, MOGHADDAM F M, et al. Organocatalytic synthesis of chiral benzopyrans [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2006, 17(12): 1763-1767.
- [8] BRUNE M E, KATWALA S P, MILICIC I, et al. Effect of fiduxosin, an antagonist selective for  $\alpha(1A)$ - and  $\alpha(1D)$ -adrenoceptors, on intraurethral and arterial pressure responses in conscious dogs [J]. *Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics*, 2002, 300(2): 487-494.
- [9] 陈娟, 吴继宏, 张巨峰, 等. 灵菌红素类化合物的生物活性及潜在应用 [J]. *生物技术*, 2018, 28(1): 98-102.
- [10] SUKHEN SOM, JAYAVEERA K N. Synthesis and evaluation of antibacterial activity of some Benzopyran-4-one derivatives [J]. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 2012, 5(3): 414-417.
- [11] TAKAO K, KUBOTA Y, KAMAUCHI H, et al. Synthesis and biological evaluation of pyrano [4,3-*b*] benzopyranone derivatives as monoamine oxidase and cholinesterase inhibitors [J]. *Bioorganic Chemistry*, 2019, 83: 432-437.
- [12] ALBEROLA A, CALVO L, GONZÁLEZ-ORTEGA A, et al. Synthesis of Benzopyrano [4,3-*b*] pyrrol-4(1*H*)-ones from 4-chloro-3-formylcoumarin [J]. *Synthesis: Stuttgart*, 2001, 2001(13): 1941-1948.
- [13] CHEN Z, YANG X, SU W. An efficient protocol for multi-component synthesis of functionalized chromeno [4,3-*b*] pyrrol-4(1*H*)-one derivatives [J]. *Tetrahedron Letters*, 2015, 56(19): 2476-2479.

- [14] PERKIN W H ,WEIZMANN C. CLXVI: some derivatives of catechol pyrogallol benzophenone and of substances allied to the natural colouring matters [J]. Journal of the Chemical Society ,Transactions ,1906 ,89: 1649-1665.
- [15] JONES G. The Knoevenagel condensation [M]. New York: John Wiley & Sons ,2011: 204-599.
- [16] ZAREYEE D ,SEREHNEH M. Recyclable CMK-5 supported sulfonic acid as an environmentally benign catalyst for solvent-free one-pot construction of coumarin through Pechmann condensation [J]. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical ,2014 ,391: 88-91.
- [17] PECHMANN H V ,NEUE Bildungsweise der Cumarine. Synthese des Daphnetins [J]. Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft ,2010 ,17( 1) : 929-936.
- [18] SHRINER R L ,STEPHENSON R W. Synthesis of tectorigenin dimethyl ether [J]. Journal of the American Chemical Society ,1942 ,64( 12) : 2737-2738.
- [19] NIKHIL B ,SHIKHRA B ,ANIL P ,et al. Diverse pharmacological activities of 3-substituted coumarins: a review [J]. International Research Journal of Pharmacy ,2012 ,3( 7) : 24-29.
- [20] MOSTAFA A F ,SATHISHKUMAR C ,AL-ASKAR A A ,et al. Synthesis of novel benzopyran-connected pyrimidine and pyrazole derivatives via a green method using Cu( II) -tyrosinase enzyme catalyst as potential larvicidal antifeedant activities [J]. RSC Advances ,2019 ,9( 44) : 25533-25543.
- [21] 黄克俊. 新型 C<sub>2</sub> 轴手性和手性吡咯烷酰胺催化剂的设计合成及不对称催化反应中的应用 [D]. 贵阳: 贵州师范大学 ,2017.
- [22] 李森 ,刘莉 ,杨志翔 ,等. 联二芳基轴手性有机小分子催化合成氧化吡咯类螺环化合物 [J]. 云南大学学报(自然科学版) ,2019 ,41( 6) : 1213-1220.

## The Room Temperature Organocatalytic Catalytic Synthesis of Chiral Benzopyran [4,3-*b*]Pyrrole Compounds by 1,3-Dipole Ring Addition Reaction

GAN Kun ,LI Miao ,LIU Li ,CHEN Zhiming\*

( Key Laboratory of Functional Materials Chemistry of Guizhou Province ,College of Chemistry and Materials Science ,  
Guizhou Normal University ,Guiyang Guizhou 550001 ,China)

**Abstract:** Four catalysts ,including ( 1*R*)-2,2'-dihydroxy-*N,N'*-bis( 2-methylcyclohexyl) carbamate)-[1,1'-binaphthal]-3,3'-dicarboxamide **1a** ,are successfully designed and synthesized ,and they are used to asymmetrically catalyze the 1,3-dipole ring addition reaction of methyleneamine Yelide to synthesize benzopyran [4,3-*b*] pyrrole compounds. The experimental results show that at room temperature of 25 °C ,10 mol% **1d** as the catalyst ,the solvent is CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ,and the synthesized benzopyran [4,3-*b*] pyrrole compound obtains good yield ( 88% ) and high enantioselectivity ( 86% ) . The reaction offers the advantages of environmental friendliness ,mild reaction conditions ,economical and easy catalyst operation.

**Key words:** 1,3-dipole ring addition; asymmetric catalysis; benzopyran [4,3-*b*] pyrrole

( 责任编辑: 刘显亮)