

学校编码：10384

分类号_____密级_____

学 号：20520131151584

UDC _____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

***N*-丙烯酰基芳甲酰胺与氢亚磷酸酯合成磷酰
化异喹啉二酮和 4-磷酰甲基-1,3,8-三氧代-螺
[4.5]-6,9-癸二烯衍生物的研究**

**Synthese of Phosphonoisoquinolinediones and
1,3,8-Trioxo-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-dien-4-yl)methyl)phospho
nates via Cycloaddition between Hydrogen Phosphonates and
N-Acryloylamides**

吴 巨

指导教师姓名： 赵玉芬 教 授

唐 果 副教授

专 业 名 称： 有 机 化 学

论文提交日期： 2016 年 月

论文答辩时间： 2016 年 月

学位授予日期： 2016 年 月

答辩委员会主席： _____

评 阅 人： _____

2016 年 5 月



**Synthese of Phosphonoisoquinolinediones and
1,3,8-Trioxo-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-dien-4-yl)methyl)phosphonates
via Cycloaddition between Hydrogen Phosphonates
and N-Acryloylaroylamides**

Dissertation Submitted to Xiamen University
in partial fulfillment of the requirement

for the degree of

Master of Natural Science

By

Ju Wu

(Organic Chemistry)

Dissertation Supervisor: Prof. Yu-Fen Zhao

Associate Prof. Guo Tang

Department of Chemistry, Xiamen University

May, 2016

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

2016年5月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人完全了解厦门大学有关保留、使用学位论文的规定。厦门大学有权保留并向国家主管部门或其指定机构送交论文的纸质版和电子版,有权将学位论文用于非赢利目的的少量复制并允许论文进入学校图书馆被查阅,有权将学位论文的内容编入有关数据库进行检索,有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

本学位论文属于

- 1、保密 (), 在 _____ 年解密后适用本授权书。
- 2、不保密 ()

(请在以上相应括号内打“√”)

作者签名: _____ 日期: _____ 年 月 日

导师签名: _____ 日期: _____ 年 月 日

摘要

有机磷酸酯在有机合成, 阻燃材料和生物化学中发挥着举足轻重的作用, 其中磷酸化杂环化合物一直在药理学和合成化学有着重要的应用, 但是目前相关的合成方法却相对有限。近年来, 磷自由基对不饱和烯烃体系的加成-环化反应一直是研究热点, 也是合成磷酸化杂环化合物的重要方法之一。而本论文的主要内容如下:

第一部分: 磷酸化异喹啉二酮衍生物的合成; 发展了由 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 与 TBHP 引发的磷自由基与 *N*-丙烯酰基芳甲酰胺衍生物的加成-环化反应, 从而完成磷酸化异喹啉二酮衍生物的合成。该方法反应条件温和, 操作简单, 底物实用性较好, 产率较高, 成功实现了“一锅法”完成对 $\text{P-C}(\text{sp}^3)$ 键和异喹啉二酮分子骨架的构建, 为一系列的异喹啉二酮衍生物的合成提供了方法。

第二部分: 磷酸基取代的 8-氧代-螺[4.5]-6,9-癸二烯系列化合物的合成; 发展了由 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 与 TBHP 引发的磷自由基对 *N*-烷基-*N*-丙烯酰基对硝基苯甲酰胺系列化合物的加成-环化-脱芳构化的反应, 系首次报道了由自由基完成对硝基苯甲酰胺类化合物的脱芳构化反应, 从而高效地合成相应的磷酸化螺环化合物。此方法反应条件温和, 产率高, 对底物的适应性较好。

第三部分: P-S-Csp^3 键的构建; 发展了 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 催化氢亚磷酸酯、单质硫、苄醇三组份“一锅法”合成 *S*-苄基磷酸酯的新方法。该反应条件简单绿色, 原子经济性高, 底物适应性好, 避免了使用有刺激性气味的有机硫化物, 从而提供了一系列 *S*-苄基磷酸酯的合成方法。

关键词: 磷自由基, 异喹啉二酮, 加成-环化, 脱芳构化, 螺环化合物, P-S 键, *S*-苄基磷酸酯

Abstract

Organophosphorus compounds have broad applications in the fields of organic synthesis, pharmaceuticals and agrochemicals. Heterocyclic phosphonates are ubiquitous and exhibit interesting biological activities and potential pharmaceutical applications. However, relevant synthetic methods are limited. Reactions involving organophosphorus radicals have a long history, and they are useful reactive species in synthetic organic chemistry, which provide an efficient approach to prepare a series of heterocyclic phosphonate compounds.

In this paper, we developed a facile catalytic method for the preparation of phosphonoisoquinolinediones *via* phosphonation–cyclization of various methacryloylbenzamides with P(O)H compounds. This method provides a rapid access to a broad spectrum of phosphonoisoquinolinediones in moderate to good yields. Moreover, the use of inexpensive Cu(II) catalyst, using readily-prepared methacryloylbenzamides and P(O)H compounds mean that this facile protocol will be attractive for academia and industry.

Spirocyclic compounds are an important class of heterocycles widely found in many bioactive compounds and functional molecules. They also serve as versatile synthons in organic synthesis. We have developed a highly efficient protocol for the preparation of various 1,3,8-trioxo-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-dien-4-yl)methyl) phosphonates by copper-catalyzed cascade difunctionalization of alkenes involving phosphonation of *N*-methacryloyl-*N*-alkyl-*p*-nitrobenzamide, 5-*exo* cyclization and dearomatization. A series of spirocyclic compounds containing P-substituents could be obtained for the first time in excellent yields catalyzed by the cheap copper salt.

We also developed a straightforward and practical approach for the construction of P-S-C_{sp3} bond from alcohols, sulfur and *H*-phosphonates under the catalysis of lewis acid Cu(OTf)₂. It proceeds with moderate yields and provides an attractive approach for the construction of valuable S-benzyl phosphorothioates using a one-step strategy.

Keywords: Phosphorus-centred radicals ; Isoquinolinediones; Cycloaddition; Dearomatization; Spirocyclic compounds; P-S bond construction; S-Benzyl phosphorothioates.

Abbreviations

符号	英文含义	中文含义
Ar	Aryl	芳基
BHT	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylphenol	二叔丁基-4-甲基苯酚
Cat	Catalyst	催化剂
DCM	Dichloromethane	二氯甲烷
DCE	1, 2-Dichloroethane	1, 2 二氯乙烷
DME	1, 2-Dimethoxyethane	乙二醇二甲醚
DMF	<i>N, N</i> -Dimethyl formamide	<i>N, N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	Dimethyl sulfoxide	二甲基亚砜
DTBP	Di- <i>tert</i> -butyl peroxide	二叔丁基过氧化物
DMEDA	<i>N, N</i> -Dimethylethylenediamine	<i>N, N</i> -二甲基乙二胺
Phen	1,10-Phenanthroline monohydrate	1, 10-菲啉
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium	三(二亚苄基丙酮)二钯
TBAI	Tetrabutylammonium iodide	四丁基碘化铵
TBHP	<i>tert</i> -Butyl hydroperoxide	叔丁基过氧化氢
Tempo	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinoxy	2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl	叔丁基
TLC	Thin layer chromatography	薄层色谱
TMEDA	<i>N, N, N', N'</i> -Tetramethylethylenediamine	四甲基乙二胺
THF	Tetrahydrofuran	四氢呋喃

目 录

摘要.....	I
Abstract.....	II
Abbreviations.....	III
第一章 绪论.....	1
1.1 引言.....	1
1.2 异喹啉二酮衍生物的应用和合成方法.....	2
1.2.1 异喹啉二酮衍生物的应用.....	2
1.2.2 异喹啉二酮衍生物的合成方法.....	3
1.2.3 自由基参与的串联环化反应.....	6
1.2.4 磷自由基的常见引发方式.....	12
1.3 螺环化合物的应用与合成方法.....	16
1.3.1 螺环化合物的应用.....	16
1.3.2 自由基参与构建氮杂螺环化合物.....	17
1.4 S-苄基磷酸酯的应用和合成方法.....	22
1.4.1 Lewis 酸催化下醇与亲核试剂的取代反应.....	22
1.4.2 S-苄基磷酸酯的合成方法.....	24
1.5 硕士论文的主要内容.....	25
参考文献.....	26
第二章 磷自由基参与构建磷酰化异喹啉二酮的研究.....	30
2.1 仪器和试剂.....	30
2.1.1 仪器.....	30
2.1.2 试剂.....	30
2.2 实验结果和讨论.....	31
2.2.1 课题思路与反应体系初选.....	31
2.2.2 反应条件优化.....	31
2.2.3 反应普适性研究.....	34
2.2.4 反应机理研究.....	35

2.3 实验部分.....	36
2.3.1 原料制备.....	36
2.3.2 膦酰化异喹啉二酮化合物的制备及实验数据.....	37
2.4 本章小结.....	48
参考文献.....	49
第三章 磷自由基参与膦酰化氮杂螺环化合物合成的研究.....	50
3.1 仪器和试剂.....	50
3.1.1 仪器.....	50
3.1.2 试剂.....	50
3.2 实验结果和讨论.....	50
3.2.1 课题思路与反应体系初选.....	50
3.2.1 反应条件优化.....	51
3.2.2 反应普适性考察.....	53
3.2.3 反应机理研究.....	55
3.3 实验部分.....	57
3.3.1 原料制备.....	57
3.3.2 膦酰化氮杂螺环化合物的制备及实验数据.....	58
3.4 本章小结.....	68
参考文献.....	69
第四章 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 催化醇、硫粉、 $\text{P}(\text{O})\text{H}$ 合成 P-S-Csp^3 键.....	70
4.1 仪器和试剂.....	70
4.1.1 仪器.....	70
4.1.2 试剂.....	70
4.2 实验结果和讨论.....	70
4.2.1 课题思路与反应体系初选.....	70
4.2.2 反应条件优化.....	71
4.2.3 普适性研究.....	73
4.3 实验部分.....	75
4.3.1 原料制备.....	75

4.3.2 苜基硫磷酸酯的合成.....	75
4.4 本章小结.....	85
参考文献.....	85
第五章 全文总结.....	86
硕士期间发表的论文.....	88
致谢.....	89

厦门大学博硕士学位论文摘要库

Contents

Abstract in Chinese	I
Abstract	II
Abbreviations	III
Chapter 1 Introduction	1
1.1 Introduction.....	1
1.2 Application and synthetic methodology of isoquinolinedione derivatives.....	2
1.2.1 Application of isoquinolinedione derivatives	2
1.2.2 Synthesis of isoquinolinedione derivatives.....	3
1.2.3 Tandem cyclization involving radicals	6
1.2.4 Common methods triggering phosphonyl radicals	12
1.3 Application and synthetic methodology of spirocyclic compounds	16
1.3.1 Application of spirocyclic compounds.....	16
1.3.2 Synthesis of aza-spiro compounds involving radicals	17
1.4 Application and synthetic methodology of phosphorothioates	22
1.4.1 Reactions of alcohols and nucleophiles catalyzed by Lewis acid.....	22
1.4.2 Synthetic methodology of phosphorothioates.....	24
1.5 The contents of this dissertation	25
References.....	26
Chapter 2 Synthesis of phosphonoisoquinolinediones involving phosphonyl radicals	30
2.1 Instruments and Reagents	30
2.1.1 Instrumnets.....	30
2.1.2 Reagents.....	30
2.2 Results and discussion	31
2.2.1 Project	31
2.2.2 Optimization of reaction condition	31
2.2.3 Synthesis of phosphonoisoquinolinediones	34

2.2.4 Reaction mechanism	35
2.3 Experiment details	36
2.3.1 Preparation of starting materials	36
2.3.2 Spectra data	37
2.4 Summary	48
References	49
Chapter 3 Synthesis of phosphonyl-8-oxospiro[4.5]deca-6,9-dienes involving phosphonyl radicals	50
3.1 Instruments and Reagents	50
3.1.1 Instrumnets	50
3.1.2 Reagents	50
3.2 Results and discussion	50
3.2.1 Project	50
3.2.1 Optimization of reaction condition	51
3.2.2 Synthesis of phosphonyl-8-oxospiro[4.5]deca-6,9-dienes	53
3.2.3 Reaction mechanism	55
3.3 Experiment details	57
3.3.1 Preparation of starting materials	57
3.3.2 Spectra data	58
3.4 Summary	68
References	69
Chapter 4 Phosphorothiolation of benzyl alcohols using P(O)H compounds and elemental sulfur	70
4.1 Instruments and Reagents	70
4.1.1 Instrumnets	70
4.1.2 Reagents	70
4.2 Results and discussion	70
4.2.1 Project	70
4.2.2 Optimization of reaction condition	71
4.2.3 Synthesis of S-benzyl phosphorothioates.	73

4.3 Experiment details	75
4.3.1 Preparation of starting materials	75
4.3.2 Spectra data	75
4.4 Summary	85
References	85
Chapter 5 Conclusions	86
Publications	88
Acknowledgement	89

厦门大学博硕士学位论文摘要库

第一章 绪论

1.1 引言

有机磷化合物在有机合成、材料、生物化学和药物化学中应用广泛。其中，磷酰化杂环化合物作为重要的有机合成中间体和天然产物骨架^[1]，其合成方法也一直是有机磷化学的研究热点。异喹啉二酮骨架结构是一种重要的有机结构单元，具有独特的生物活性和广泛的合成应用价值。大量存在于天然产物和药物分子中^[2]。关于这类化合物的研究一直持久不衰，新的合成方法和应用领域仍在不断被开发出来。因此，发展一种快速高效地合成这种骨架结构的新方法显得尤为迫切。近年来，有机自由基反应在合成化学领域引起了极大的关注，尤其是在自由基对活化烯烃进行加成-环化构建杂环化合物的研究取得很大进展^[3]。因而从磷自由基出发，通过自由基的加成-环化反应来构筑磷酰化的异喹啉二酮结构是极为可行和必要的。

螺环化合物的两环平面相互垂直，而且螺杂环化合物可能还具有螺共轭、螺超共轭或异头效应等一般有机化合物不具备的特殊性质。由于螺杂环化合物多含有电负性强的 O, N 杂原子，与其它分子之间有较强的分子间作用力，是很好的医药骨架，正因如此，螺杂环化合物的合成一直是研究热点。近些年来，新颖高效的串联反应策略在构建复杂螺环分子中起到了举足轻重的作用^[4]。其中自由基参与的加成-环化-脱芳构化反应更是研究的重点。

硫磷酸酯 (phosphorothioate) 作为有机合成中的重要中间体，同时也是有机硫族的重要组成部分，其相关的合成方法一直备受关注，可是传统的合成方法主要使用到了强刺激性的、毒性较大的硫醇、氯气，有些使用了价格昂贵的芳烃碘盐，所以发展一种绿色、环保、经济的合成方法就显得尤为必要^[5]。含 C(sp³)-S-P 键特别是烯丙基硫磷酸酯化合物是一类重要的有机磷化合物，如硫磷酸酯基团可以作为理想的离去基团，让烯丙位的碳接受其它亲核试剂进攻，从而构建新物质。相对于 C(sp)-S-P 键的构筑方法，C(sp³)-S-P 键合成的方法却相对较少，所以发展一种绿色、简洁的合成方法就显得尤为重要。

1.2 异喹啉二酮衍生物的应用和合成方法

1.2.1 异喹啉二酮衍生物的应用

异喹啉二酮骨架结构是一种重要的有机结构基础单元，具有独特的生物活性和广泛的合成应用价值，并且一直在药物合成领域有着重要的应用。如有生物活性的醛糖还原酶抑制剂、选择性细胞周期蛋白激酶抑制剂和络氨酸激酶抑制剂等（如图 1.1）。

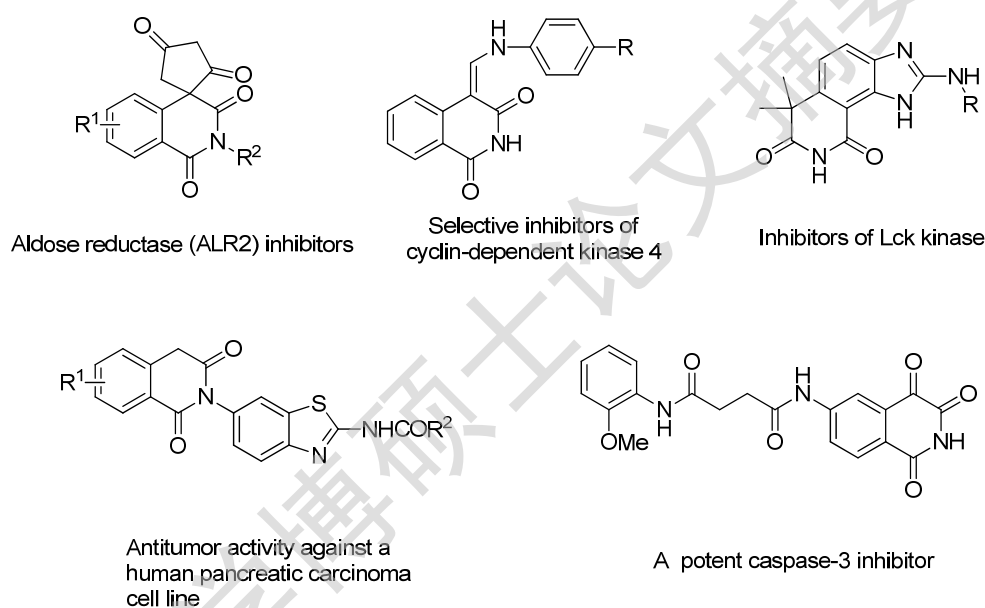


图 1.1 具有生物活性的异喹啉二酮骨架衍生物

在合成方面，异喹啉二酮衍生物一直作为重要的合成前体，因此异喹啉二酮分子骨架的合成是有机合成的热点领域（如图 1.2）。如从 *N*-甲基异喹啉二酮出发可以得到一系列重要的有机化合物，在以醋酸为溶剂的条件下，可以发生 α 位亚硝基化反应，得到重要的合成前体 **A**，其可以经过进一步转化得到异喹啉三酮 **D** 和异喹啉二酮二聚产物 **G**。*N*-甲基异喹啉二酮可以与烯酮发生共轭加成反应得到 **C**，也可以与甲酰胺在三氯氧磷的条件下发生缩合反应得到相应的共轭产物 **F**，在硼氢化钠的作用下，可以高产率得到其还原产物 **B**，进一步加氢还原可以得到 **E**，在碱性条件下，可以与二溴乙烷发生亲核环化反应，从而得到相应的螺环化合物 **H**^[6]。

由以上材料可以看出异喹啉二酮分子骨架在药物化学和合成化学中的重要

作用和潜在价值,目前含异喹啉二酮分子骨架物质的药用活性的筛选工作,早已如火如荼地进行,而对于此类物质的合成方法也在不断提高和改进。

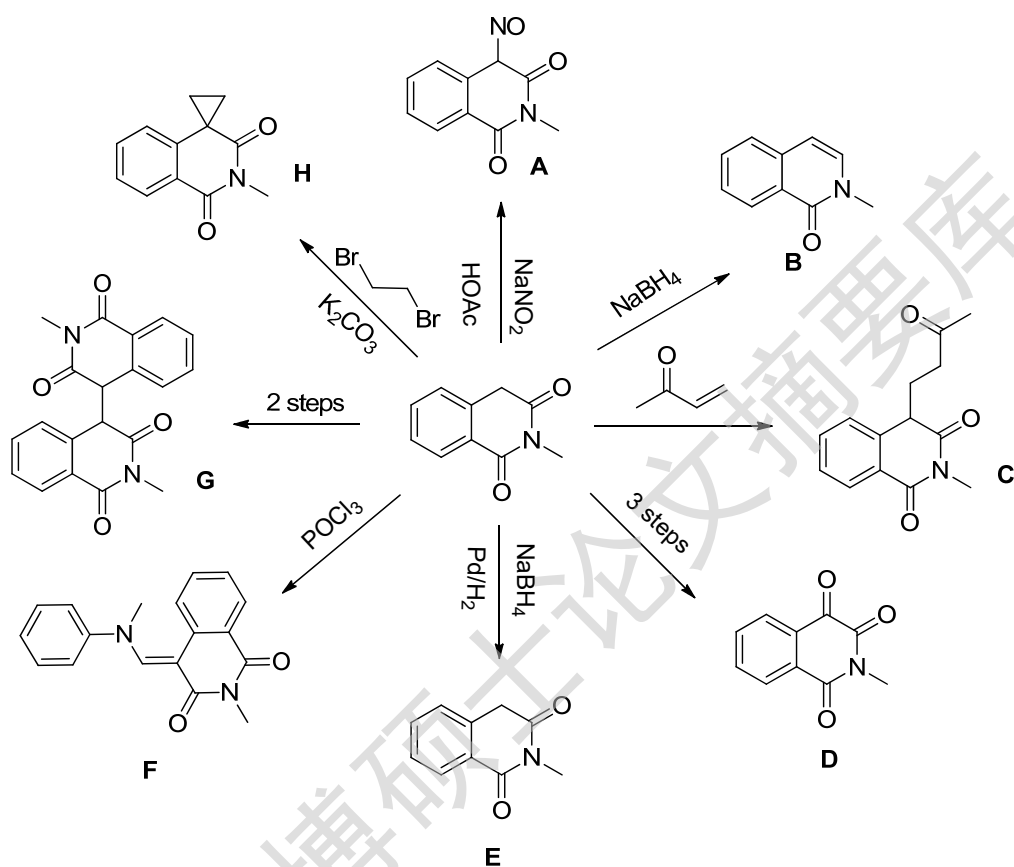


图 1.2 N-甲基异喹啉二酮的相关反应

1.2.2 异喹啉二酮衍生物的合成方法

目前异喹啉二酮衍生物制备方法主要是通过含氮的亲核试剂发生亲核取代反应制备。该合成方法主要是利用伯胺的亲核性完成对邻羧基苯乙酸的酰亚胺化反应,从而完成对异喹啉二酮分子骨架的构建(如图 1.3)。

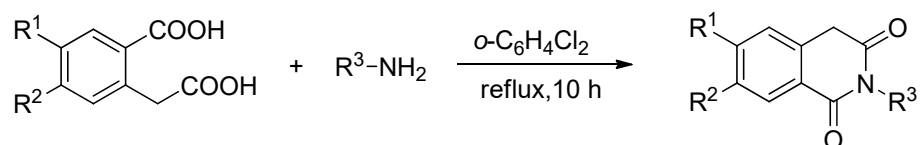


图 1.3 亲核取代反应构筑异喹啉二酮衍生物

2005 年刘群课题组^[7]提出了另外一种新方法,在碱催化下, α,β -不饱和羰基化合物和二烷基戊烯二酸一锅法经历 [3+3] 环化、分子内氮环化从而完成对异

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库