

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学号: 20520140153917

UDC_____

厦 门 大 学

博 士 学 位 论 文

基于 *N*-炔丙基磺酰肼串联环化反应合成吡唑类化合物以及肼 *N-N* 键断裂合成 α -氨基酮类化合物的研究

Construction of Pyrazoles from *N*-Propargylic
Sulfonylhydrazones and Synthesis of α -Amino
Ketones through *N-N* bond Cleavage of Hydrazones

唐海涛

指导教师姓名: 詹庄平教授

专业名称: 有机化学

论文提交日期: 2017年9月

论文答辩时间: 2017年9月

学位授予日期: 2017年9月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2017年9月

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。)

本人声明该学位论文不存在剽窃、抄袭等学术不端行为,并愿意承担因学术不端行为所带来的一切后果和法律责任。

声明人 (签名):

指导教师 (签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

摘 要	I
第一章 绪论	1
第一节 腺化学简介	1
第二节 串联反应简介	2
第二章 基于 <i>N</i> -炔丙基磺酰腺的化学选择性串联反应合成 5,6-二氢吡唑并[1,5- <i>c</i>]喹唑啉的研究	4
第一节 研究背景	4
第二节 5,6-二氢吡唑并[1,5- <i>c</i>]喹唑啉的化学选择性合成	17
第三节 本章小结	26
第四节 实验部分	27
第五节 参考文献	57
第三章 有氧条件下 Cu(II)催化区域选择性串联双环化合成吡唑并[5,1- <i>a</i>]异喹啉类化合物	60
第一节 研究背景	60
第二节 Cu(II)催化串联双环化合成吡唑并[5,1- <i>a</i>]异喹啉类化合物	72
第三节 本章小结	80
第四节 实验部分	81
第五节 参考文献	103
第四章 基于 <i>N</i> -炔丙基磺酰腺的分子间串联反应合成多取代吡	

唑	106
第一节 研究背景	106
第二节 多取代吡唑衍生物的合成	121
第三节 本章小结	132
第四节 实验部分	133
第五节 参考文献	158
第五章 腺类化合物 <i>N-N</i> 键断裂合成氨基酮类化合物的研究	161
第一节 研究背景	161
第二节 碱性条件下腺 <i>N-N</i> 键断裂合成 α -氨基酮	169
第三节 本章小结	177
第四节 实验部分	178
第五节 参考文献	191
博士期间发表的文章	193
致谢	194

Content

Abstract (Chinese)	I
Abstract (English)	V
Chapter 1 Introduction	1
1. Hydrazone Chemistry	1
2. Domino Reactions	2
Chapter 2 Synthesis of 5,6-Dihydropyrazolo[1,5-<i>c</i>]quinazolines through Gold-Catalyzed Chemoselective Bicyclization of <i>N</i>-Propargylic Sulfonylhydrazones	4
1. Background	4
2. Synthesis of 5,6-Dihydropyrazolo[1,5- <i>c</i>]quinazolines	17
3. Conclusion	26
4. Experimental Section	27
5. References	57
Chapter 3 Synthesis of Pyrazolo[5,1-<i>a</i>]isoquinolines via Copper-Catalyzed Tandem Regioselective Bicyclization of <i>N</i>-Propargylic Sulfonylhydrazones	60
1. Background	60
2. Synthesis of Pyrazolo[5,1- <i>a</i>]isoquinolines	72
3. Conclusion	80

4. Experimental Section.....	81
5. References.....	103
Chapter 4 Synthesis of Pyrazoles <i>via</i> Tandem Intermolecular Addition/Cyclization of <i>N</i>-Propargylic Sulfonylhydrazones	106
1. Background	106
2. Synthesis of Pyrazoles	121
3. Conclusion	132
4. Experimental Section.....	133
5. References.....	158
Chapter 5 Base-Catalyzed <i>N-N</i> Bond Cleavage of Hydrazones: Synthesis of α-Amino Ketones.....	161
1. Background	161
2. Synthesis of α -amino ketones	169
3. Conclusion	177
4. Experimental Section.....	178
5. References.....	191
Publications	193
Acknowledgments	194

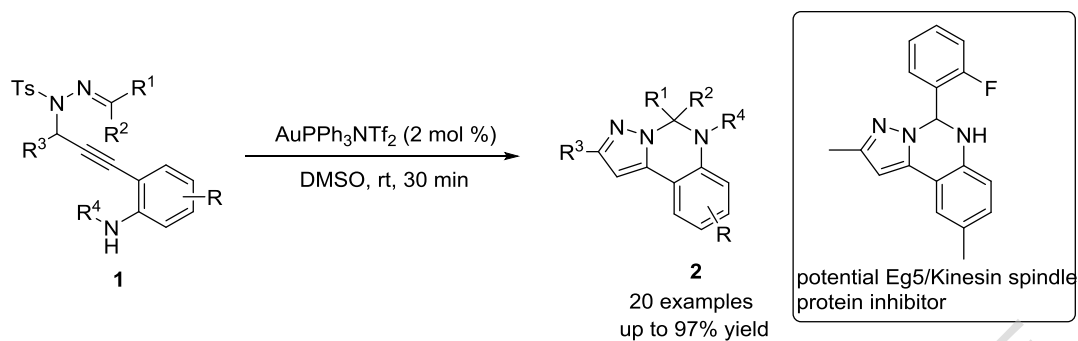
摘 要

有机含氮化合物，广泛存在于自然界，譬如氨基酸等链状化合物，是生命活动不可缺少的物质。而含氮杂环化合物作为杂环化学的一个重要分支，其在农药、医药、染料及配体化学方面的应用也越来越广泛。

本论文的研究内容主要是以多官能团化的磺酰脲化合物为底物，在过渡金属以及无机碱等催化剂的催化下进行多步的串联反应合成了一系列具有生物活性的含氮化合物，并且建立了系统的相应有机合成方法学。研究内容主要包括以下五章：

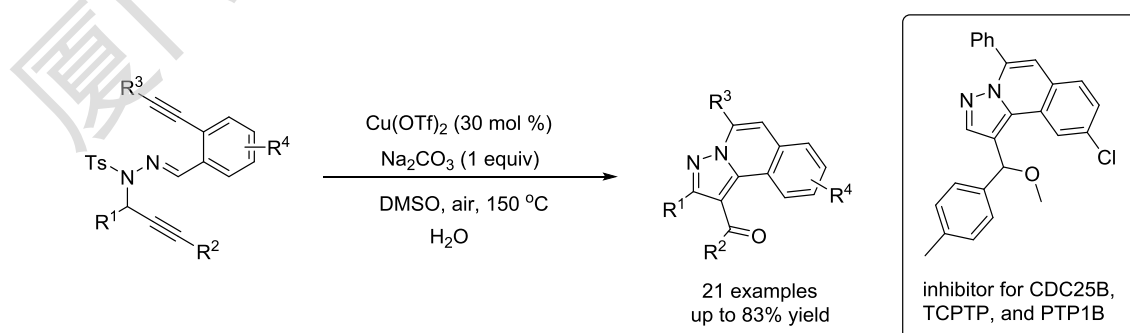
第一章：本章内容简要介绍了 *N,N*-二取代脲化学与有机串联反应，分为两部分：第一部分为脲化学简介；第二部分为有机串联反应简介。

第二章：本章内容为 5,6-二氢吡唑并[1,5-*c*]喹唑啉类化合物的串联环化合成研究。在含氮杂环库中，5,6-二氢吡唑并[1,5-*c*]喹唑啉类化合物具有广泛的生物活性，可直接用作甘氨酸/NMDA、兴奋性氨基酸、AMPA 和红藻氨酸、腺苷受体拮抗剂，同时此类骨架也是一种有效的 IKK 以及磷酸二酯酶 10A 的抑制剂。从已报道文献可知，该类化合物目前的合成方法有较大的局限性，该类三环骨架大多数合成路线都是先构建一个吡唑环，进而在吡唑环的基础上进行官能团衍生化再构建一个喹唑啉环。而通过简单的底物，以串联反应的形式一步构建吡唑、喹唑啉两个杂环单元的方法尚未见报道。在本章内容中，我们以含有邻氨基苯乙炔片段的 *N*-炔丙基磺酰脲为原料，在 2 mol % Au (I) 催化下，经过多步的选择性串联反应快速并且高产率地合成了一系列的 5,6-二氢吡唑并[1,5-*c*]喹唑啉衍生物 (Scheme 1)。在此方法中，*N*-炔丙基磺酰脲底物可以在一价金的催化下，选择性地发生环化反应得到 5,6-二氢吡唑并[1,5-*c*]喹唑啉衍生物，而并没有发生“吡啶化”得到相应的吡啶类化合物。并且，我们还用此方法以简单易得的脲和炔丙醇为原料，通过三步反应合成了一种有效的纺锤体驱动蛋白抑制剂。



Scheme 1

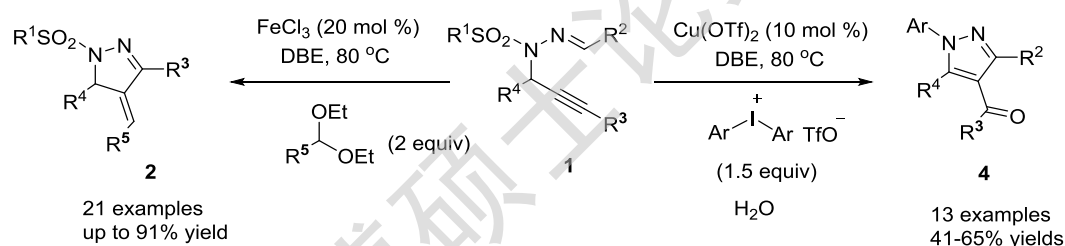
第三章：本章内容为吡唑并[5,1-*a*]异喹啉类化合物的选择性串联环化合成研究。吡唑并[5,1-*a*]异喹啉是一种高度芳香化的含氮多环化合物，该类骨架包括具有高度生物活性的吡唑并[1,5-*a*]吡啶与异喹啉两个芳杂环单元。已有文献报道此类三环骨架可直接用作多巴胺受体 D4、大麻素 CB1 受体的拮抗剂，同时该类化合物也是一种有效的细胞分裂周期蛋白 CDC25B 抑制剂。与本文第二章内容所述骨架类似，大部分已报道的合成方法都是先合成一个杂环单元，进而再进行衍生化构建第二个杂环单元。而通过简单的底物，以分子内的串联环化形式，一步构建吡唑、异喹啉两个杂环单元的方法尚未见报道。在本章内容中，我们以邻炔基芳基甲醛衍生而来的 *N*-炔丙基磺酰脲为原料，在空气条件、Cu (II) 催化下，*N*-炔丙基磺酰脲底物经过高度选择性的多步串联环化可以转化为吡唑并[5,1-*a*]异喹啉衍生物 (Scheme 2)。在本章内容中，我们还用此方法以简单易得的 *N*-炔丙基磺酰脲为原料，通过三步反应合成了一种有效的细胞分裂周期蛋白 CDC25B 抑制剂。



Scheme 2

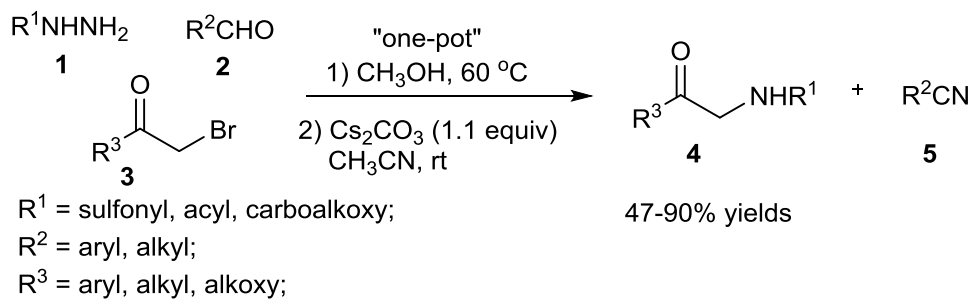
第四章：在医药、农药以及配体化学等领域，吡唑及其衍生物被认为是一类非常重要的骨架。由于该类化合物具有广泛的实用性，发展新的有效的吡唑合成方法引起了化学工作者极大的兴趣。传统的吡唑衍生物合成方法主要有以下两大类：一是对已有的吡唑环进行官能团修饰；二是通过构建新的 C-C 键或 C-N 键来构建一个吡唑单元。

在前面两章内容中我们介绍了 *N*-炔丙基磺酰脲底物经过分子内多步串联环化反应构建多环杂环的方法。而由于 *N*-炔丙基磺酰脲底物具有高度的反应性，因此，通过 *N*-炔丙基磺酰脲类化合物与亲电试剂进行分子间反应来构建 4-取代的吡唑衍生物还未见报道。在本章内容中，我们以 *N*-炔丙基磺酰脲与芳基缩醛、二芳基碘盐等亲电试剂先发生分子间的加成、再发生分子内环化的方法合成了一系列的多取代的吡唑骨架（Scheme 3）。



Scheme 3

第五章：本章内容主要介绍了脲类化合物 *N-N* 键断裂合成 α -氨基酮类衍生物以及脘类化合物的研究。 α -氨基酮类衍生物以及脘类化合物具有广泛的生物活性，自然界中许多药物和天然物的核心骨架都含有上述结构，所以研究此二类化合物的新合成方法，有着重要的理论意义和应用价值。在本章内容中，我们通过研究发现，*N*-(2-氧代乙基)脲类化合物由于羰基的吸电子作用，该类化合物在催化量的弱碱条件下即可发生 *N-N* 键的断裂得到 α -氨基酮以及脘类化合物。通过与以往报道的文献进行比较以及我们通过氘代实验对反应机理的验证，我们证实这是一种新的 *N-N* 键断裂方式。且此 *N-N* 键断裂方法具有反应条件温和、反应速度快、催化剂廉价、官能团容忍性好等优点。且考虑到操作简便性等因素，我们以醛、脘、 α -卤代酮为原料，碳酸铯为催化剂以“一锅法”的方式成功进行了缩合/取代/*N-N* 键断裂这三个步骤，以中等到良好的产率分离得到对应的产物（Scheme 4）。



Scheme 4

关键词：含氮化合物；*N*-炔丙基磺酰肼；串联环化反应；分子间反应；吡啶类衍生物；*N-N*键断裂；氨基酮；

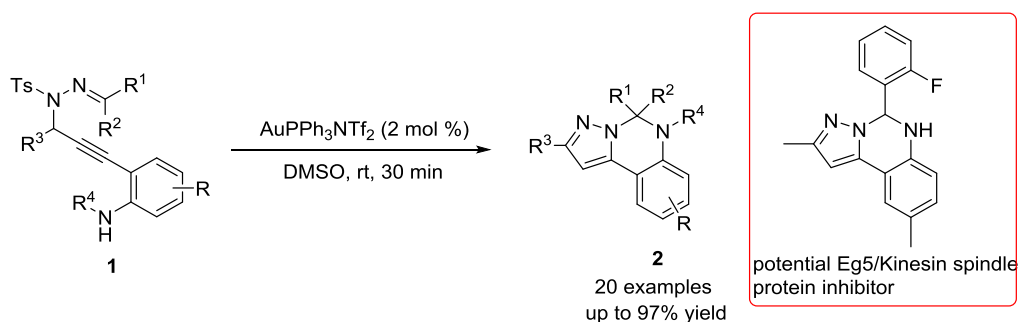
Abstract

Nitrogen-containing compounds occupy an important position in modern organic chemistry because of their ubiquity in nature. For example, amino acids, linear nitrogen-containing compounds, that is essential for growth and normal metabolism. Nitrogen-containing heterocyclic compounds as an important branch of heterocyclic compounds, which are extensively used in agrochemical, medicinal, dye, and ligand chemistry.

In this thesis, a series of bioactive nitrogen-containing compounds have been constructed through metal-catalyzed tandem reaction of *N*-propargylic sulfonylhydrazones. Five chapters are included.

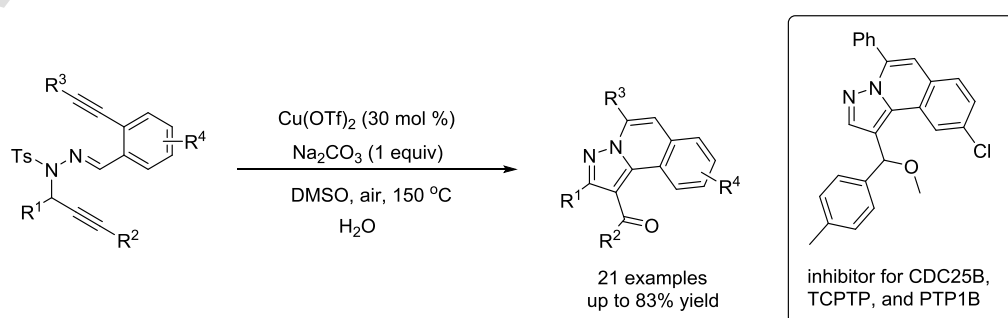
Chapter 1: In this chapter there are two aspects: the hydrazone chemistry and domino reactions.

Chapter 2: 5,6-Dihydropyrazolo[1,5-*c*]quinazolines, as a kind of important *N*-containing heterocyclic compounds, have been used as antagonists for a number of biological targets such as adenosine receptor, AMPA, kainate and excitatory amino acid receptor, and Gly/NMDA receptor, as well as inhibitors for phosphodiesterase 10A and IKK. Although several tactics have been developed for the synthesis of the tricyclic scaffolds, they usually rely on the functionalization of substrates with the pyrazole ring preinstalled. Strategies that form both rings of the tricyclic scaffold in a single operation have not been reported. Transition metal-catalyzed intramolecular cyclization of 2-alkynyl anilines to prepare indoles has been well-studied. In this chapter, we treated 2-alkynyl aniline **1** that contains a propargylic hydrazone moiety with a Au (I) catalyst, none of the indole product was obtained. Instead, 5,6-dihydropyrazolo[1,5-*c*]quinazoline **2** was isolated in moderate to excellent yields (Scheme 1). In addition, the synthetic utility of this method is demonstrated through the synthesis of a potential Eg5/Kinesin spindle protein inhibitor.



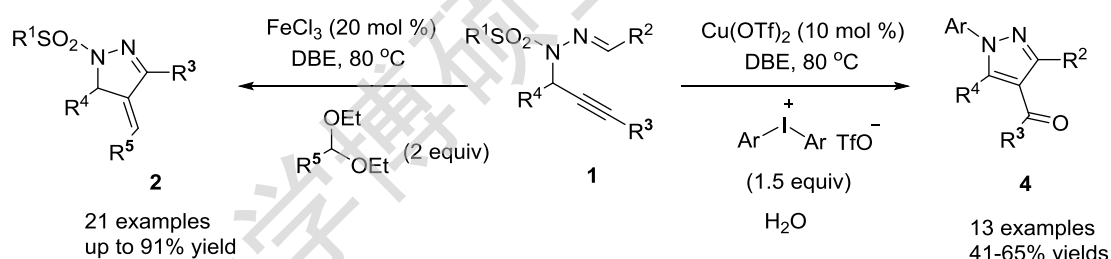
Scheme 1

Chapter 3: As a kind of important *N*-containing heterocyclic compounds, pyrazolo[5,1-*a*]isoquinoline derivatives, which incorporate both isoquinoline and pyrazolo[1,5-*a*]pyridine cores, have been used as inhibitors for PTP1B, TC-PTP, CDC25B, and phosphodiesterase 10A, as well as antagonists for a number of biological targets such as CB1 cannabinoid and dopamine D4 receptors. In the past decades, a lot of methods have been developed for the synthesis of these tricyclic scaffolds and one of the most frequently used methods involves the functionalization of substrates with the pyrazole ring pre-installed. Strategies that form both rings of the tricyclic scaffolds through tandem intramolecular cyclization have not been disclosed. As a part of our studies on propargylic sulfonylhydrazones chemistry, *N*-propargylic sulfonylhydrazones **1** that contain two triple bonds were synthesized and treated with a Cu(II) catalyst, the pyrazolo[5,1-*a*]isoquinolines were observed as dominant products *via* H₂O-assisted highly regioselective bicyclization of the *N*-propargylic sulfonylhydrazones (Scheme 2). In addition, the synthetic utility of this strategy is demonstrated through the synthesis of a potential PTP1B, TC-PTP, CDC25B inhibitor.



Scheme 2

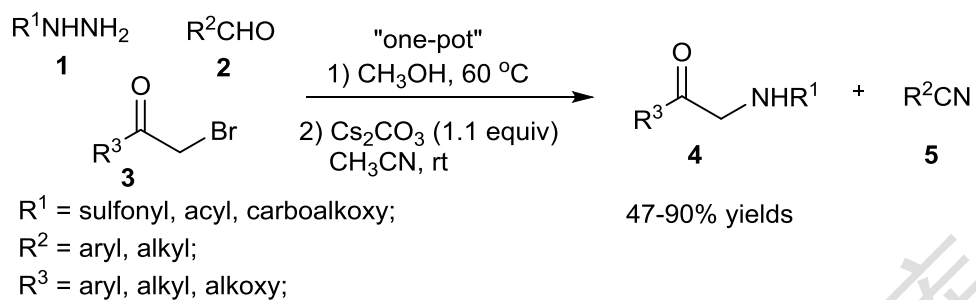
Chapter 4: The prevalence of the pyrazole unit in medicines, agrochemicals, dyes, and ligands has inspired the development of a lot of efficient strategies for their preparation. And recent drug discovery efforts disclosed new approaches allowing for the efficient assembly of 4-substituted pyrazoles are in high demand. *N*-propargylic sulfonylhydrazones are useful synthons with multi-reactive sites in organic synthesis. Due to the high reactivities, intermolecular reaction of *N*-propargylic sulfonylhydrazones is still an attractive yet challenging task. Recently diaryliodonium salts and acetals have been used as efficient electrophilic reagents because of their low toxicities and excellent selectivities. As part of our ongoing efforts in propargylic sulfonylhydrazone chemistry, we proposed that the two electrophilic reagents might activate the triple bond for nucleophilic attack by the hydrazone imine nitrogen atom, leading to the cyclized products. Thus, we treated **1** with corresponding reaction conditions, and the pyrazoles **3** and dihydro-pyrazoles **2** were obtained in moderate to good yields (Scheme 3).



Scheme 3

Chapter 5: *α*-Amino ketones are extremely important scaffolds in pharmaceuticals and in modern organic chemistry. Thus, new approaches allowing for the efficient assembly of these skeletons are in high demand. In this chapter, we reported the efficient Cs₂CO₃-promoted synthesis of *α*-amino ketones through a novel base catalyzed *N-N* bond cleavage process using *α*-haloketones, aldehydes, and hydrazines as starting materials in one pot (Scheme 4). Compared with previous procedures for the *N-N* bond cleavage of hydrazones, this novel *N-N* bond-cleavage was characterized by high yields, mild reaction conditions, and a broad variety of substrates. And a deuterium-labeling experiment disclosed that the carbonyl group

play a key role in this novel *N-N* bond-cleavage process.



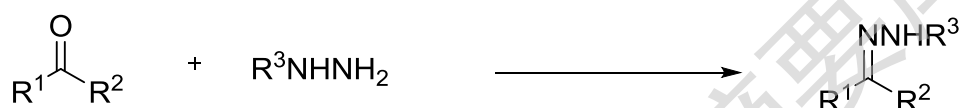
Scheme 4

Key words: Nitrogen-containing compounds; *N*-propargylic sulfonylhydrazones; Tandem cyclization; Intermolecular reaction; Pyrazole derivatives; *N-N* bond cleavage; α -Amino ketones

第一章 绪论

第一节 脞化学简介

脞是有机化学中一类含有两个氮原子的含氮化合物，其带有官能团的各种衍生物在当代有机合成中得到了广泛的应用。脞通常由醛和肼缩合制备而成 (Scheme 1.1)。



Scheme 1.1

如 Figure 1.1 所示，*N,N*-二取代脞 **1.1** 具有良好的反应活性和结构的可塑性：
 (1) 其中 $\text{N}^1\text{-N}^2$ 和 $\text{C}=\text{N}^2$ 键易断裂，有机化学家常通过醛或酮和手性辅助试剂肼 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NNH}_2$ (如：RAMP 和 SAMP) 缩合，使其在反应中临时起到不对称诱导作用，反应结束后可以切断 $\text{N}^1\text{-N}^2$ 键或通过水解、氧化和还原等手段切断 $\text{C}=\text{N}^2$ 键除去手性辅助试剂；
 (2) 脞的两个氮原子含有一对未配对的电子，具有一定的亲核性；
 (3) $\text{C}=\text{N}^2$ 中的碳原子可以和许多有机金属试剂 (有机锂试剂、格式试剂、有机锌试剂或炔铜等) 发生亲核加成反应，另一方面，*N,N*-二取代脞 **1.1**，其 C 原子可极性颠倒而具有亲核性，可以和活泼的 Michael 受体或亲电试剂反应；
 (4) 脞 **1.2** 在 α 位的亚甲基具有一定的酸性 ($\text{pK}_a \approx 30$)，在碱性条件下易脱去质子形成碳负离子，使其具有亲核性。目前，基于 *N,N*-二取代脞的合成方法研究已引起有机化学工作者们的浓厚兴趣。由于脞参与的反应文献众多，在这里不一一例举，与本文相关文献具体参见各章节。

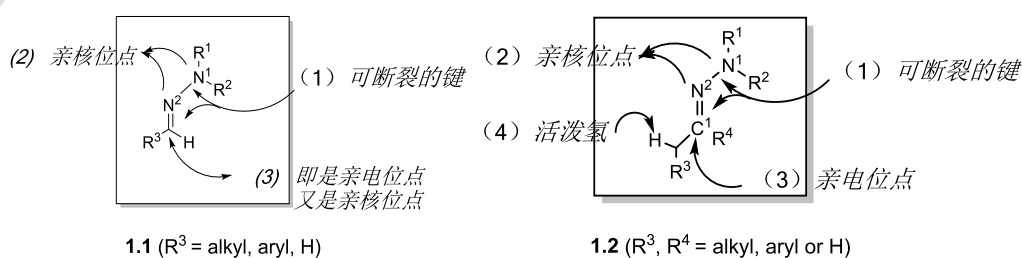


Figure 1.1

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.

厦门大学博硕士学位论文摘要库