

• 研究简报 •

新型噻唑并[3,2-*a*]嘧啶类化合物的合成曾荣今^a 周再春^a 汪朝旭^a 李筱芳^{*,a} 陈忠^b 于贤勇^{*,a,b}^a 湖南科技大学化学化工学院 理论化学与分子模拟省部共建教育部重点实验室
分子构效关系湖南省普通高等学校重点实验室 湘潭 411201)^b 厦门大学物理系 固体表面物理化学国家重点实验室 福建省等离子体与磁共振研究重点实验室 厦门 361005)

摘要 5-乙氧羰基-4-芳基-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-酮与丁炔二酸二甲酯反应, 合成了系列新的噻唑并[3,2-*a*]嘧啶类化合物, 反应具有时间短、收率高、后处理简单等优点. 采用 NMR (¹H, ¹³C, COSY, HSQC 和 HMBC), IR 等多种谱学技术, 结合元素分析对产物进行详细表征, 通过对目标产物的 1,3-偶极环加成的衍生化产物进行 X 射线单晶衍射而确定目标产物的结构.

关键词 噻唑并[3,2-*a*]嘧啶; 丁炔二酸二甲酯; 环加成; 晶体结构

Synthesis of Novel Thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine CompoundsZeng, Rongjin^a Zhou, Zaichun^a Wang, Zhaoxu^a Li, Xiaofang^{*,a}
Chen, Zhong^b Yu, Xianyong^{*,a,b}^a Key Laboratory of Theoretical Chemistry and Molecular Simulation of Ministry of Education, Hunan Province College Key Laboratory of QSAR/QSPR, School of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University of Science and Technology, Xiangtan 411201)^b State Key Laboratory of Physical Chemistry of Solid Surface, Fujian Key Laboratory of Plasma and Magnetic Resonance, Department of Physics, Xiamen University, Xiamen 361005)

Abstract A new class of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine compounds were synthesized by the reaction of 5-carbomethoxy-4-aryl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ones with dimethyl acetylenedicarboxylate. The reaction has the advantages of excellent yields and simple workup procedures. The products were characterized thoroughly by IR and NMR (¹H, ¹³C, COSY, HSQC and HMBC) together with elemental analysis. The X-ray crystallographic analysis of the 1,3-dipolar cycloaddition derivative of the title product provided the direct information for the structure of the product.

Keywords thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine; dimethyl acetylenedicarboxylate; cycloaddition; crystal structure

二氢嘧啶酮及其衍生物由于它们特殊的治疗性质和药理活性而倍受关注, 在抗病毒、抗有丝分裂、抗高血压等领域具有广阔的应用前景^[1~4], 甚至还可作为钙离子通道调节剂^[5], 因此对这类化合物的合成和应用研究引起人们广泛的关注. 这类结构单元也存在于天然产物中, 如源于加勒比海域海绵 *Batzellasp* 的生物碱

Batzelladines A 和 B 就具有强的抗 HIV 活性^[6]. 另一方面, 噻唑及其衍生物也与抗细菌、抗真菌和抗炎等方面的活性相关^[7~11], 因此开展含有二氢嘧啶与噻唑结构单元的化合物合成, 以期实现多种活性叠加^[12,13], 对筛选具有生物活性的先导化合物具有重要意义.

本文通过 5-乙氧羰基-4-芳基-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-

* E-mail: fine_chem@163.com

Received November 17, 2008; revised January 5, 2009; accepted February 24, 2009.

国家自然科学基金(Nos. 20772027, 20803020)、中国博士后科学基金(No. 20070410805)、卫生部科学研究基金-福建省卫生教育联合攻关计划(No. WKJ2008-2-036)、厦门市重大疾病攻关研究基金(No. 3502Z20051027)和湖南科技大学博士基金(No. E50839)资助项目.

2-酮与丁炔二酸二甲酯反应, 合成了系列新的噻唑并二氢嘧啶类化合物及其衍生物(Scheme 1). 采用 NMR (^1H , ^{13}C , COSY, HSQC 和 HMBC), IR 和 X 射线单晶衍射等多种谱学技术结合元素分析对产物进行详细表征.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

所有试剂均为分析纯, 除特别说明外, 不经处理直接使用; 5-乙氧羰基-4-芳基-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-酮按文献方法合成^[14,15]; 熔点测定用 Yanaco MP500 显微熔点测定仪(温度未校正); 元素分析用 Elementar varioel 元素分析仪; IR 采用 Nicolret 5-DX 型 FT-IR 红外光谱仪(KBr 压片); 核磁采用 Bruker AV II 500.133 MHz NMR 谱仪(TMS 为内标); 质谱采用 Finnigan LCQ Advantage MAX 质谱仪; 晶体结构采用 SMART APEX II CCD 衍射仪.

1.2 2-[(甲氧羰基)亚甲基]-5-芳基-7-甲基-3-氧-2,3-二氢-5*H*-噻唑[3,2-*a*]嘧啶-6-羧酸乙酯的合成

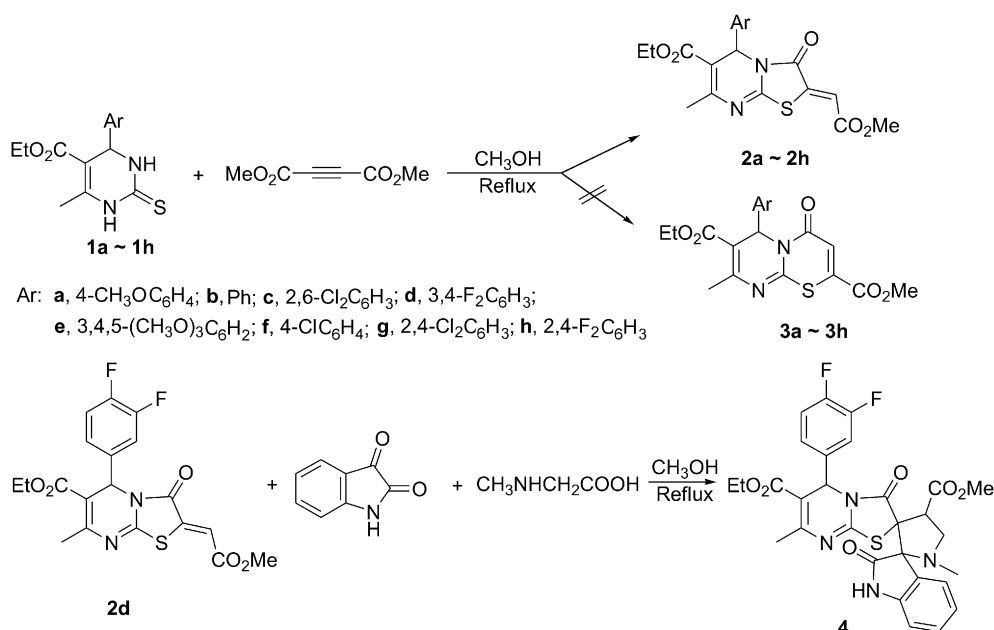
在带回流冷凝管和氯化钙干燥管的 50 mL 单口烧瓶中, 将 5-乙氧羰基-4-芳基-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-酮(**1a~1h**) 1 mmol 与丁炔二酸二甲酯(1.1 mmol) 溶于 15 mL 甲醇中, 回流 15 min, TLC 监测原料已消耗完毕, 停止反应并减压蒸去部分溶剂, 将反应液室温静置一天, 抽滤, 滤饼用少量冷甲醇洗涤, 得产品 **2a~2h**.

2-[(甲氧羰基)亚甲基]-5-(4-甲氧基苯基)-7-甲基-3-

氧-2,3-二氢-5*H*-噻唑[3,2-*a*]嘧啶-6-羧酸乙酯(**2a**): 收率 90%, m.p. 173~175 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.21 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.10~4.15 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 6.84 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.30 (d, $J=8.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 13.96, 22.80, 52.73, 53.04, 60.59, 106.50, 117.66, 128.33, 129.85, 130.02, 132.31, 135.11, 138.46, 139.27, 152.04, 155.52, 163.18, 165.03, 166.09; IR (KBr) ν : 3433.8, 1729.4, 1710.5, 1702.3, 1608.7, 1572.7, 1327.9, 1240.5, 1083.0 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C 57.68, H 4.84, N 6.73; found C 57.54, H 4.77, N 6.87.

2-[(甲氧羰基)亚甲基]-5-苯基-7-甲基-3-氧-2,3-二氢-5*H*-噻唑[3,2-*a*]嘧啶-6-羧酸乙酯(**2b**): 收率 90%, m.p. 169~171 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.18 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.07~4.14 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.28~7.32 (m, 3H), 7.35~7.37 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 13.88, 22.49, 52.64, 55.46, 60.53, 110.01, 117.76, 127.89, 128.55, 128.72, 138.94, 139.97, 151.35, 155.70, 163.30, 164.97, 165.97; IR (KBr) ν : 3434.5, 1726.8, 1713.6, 1695.0, 1613.7, 1570.7, 1331.4, 1212.5, 1084.8 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C 59.06, H 4.70, N 7.25; found C 59.16, H 4.81, N 7.08.

2-[(甲氧羰基)亚甲基]-5-(2,6-二氯苯基)-7-甲基-3-氧-2,3-二氢-5*H*-噻唑[3,2-*a*]嘧啶-6-羧酸乙酯(**2c**): 收率



Scheme 1

90%, m.p. 176~178 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.21 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.10~4.14 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.21~7.23 (m, 1H), 7.30~7.32 (m, 1H), 7.36~7.37 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 14.03, 22.71, 52.76, 53.12, 60.80, 108.69, 118.05, 127.60, 129.76, 131.58, 134.46, 135.11, 139.34, 151.85, 155.63, 163.24, 164.79, 165.98; IR (KBr) ν : 3434.6, 1736.2, 1702.8, 1691.0, 1610.5, 1570.7, 1339.4, 1204.5, 1082.9 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C 50.12, H 3.54, N 6.15; found C 50.04, H 3.62, N 6.01.

2-[(甲氧羰基)亚甲基]-5-(3,4-二氟苯基)-7-甲基-3-氧-2,3-二氢-5*H*-噻唑[3,2-*a*]嘧啶-6-羧酸乙酯(**2d**): 收率 90%, m.p. 139~142 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.19 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.11~4.13 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.11~7.12 (m, 2H), 7.17~7.21 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 13.98, 22.68, 52.81, 54.47, 60.83, 109.29, 117.24, 118.31, 124.25, 124.30, 124.34, 135.86, 139.65, 152.13, 155.78, 163.39, 164.83, 165.97; IR (KBr) ν : 3435.6, 1723.9, 1702.2, 1687.1, 1609.1, 1559.3, 1334.9, 1237.6, 1094.9 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C 54.03, H 3.82, N 6.63; found C 54.09, H 3.69, N 6.44.

2-[(甲氧羰基)亚甲基]-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-7-甲基-3-氧-2,3-二氢-5*H*-噻唑[3,2-*a*]嘧啶-6-羧酸乙酯(**2e**): 收率 90%, m.p. 135~136 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.13 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 4.05~4.07 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.83 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 14.09, 22.57, 52.78, 55.53, 56.06, 60.68, 60.71, 104.94, 110.01, 118.03, 134.45, 138.26, 140.02, 151.37, 153.22, 155.88, 163.48, 165.16, 166.09; IR (KBr) ν : 3428.4, 1737.6, 1714.6, 1690.3, 1615.8, 1553.5, 1332.5, 1227.5, 1073.9 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$: C 55.45, H 5.08, N 5.88; found C 55.36, H 4.92, N 6.05.

2-[(甲氧羰基)亚甲基]-5-(4-氯苯基)-7-甲基-3-氧-2,3-二氢-5*H*-噻唑[3,2-*a*]嘧啶-6-羧酸乙酯(**2f**): 收率 90%, m.p. 161~162 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.20 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.10~4.12 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.28~7.32 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 13.98, 22.64, 52.78, 54.85, 60.75, 109.61, 118.12, 128.86, 129.42, 134.73, 137.45, 139.80, 151.81, 155.79, 163.39, 164.91, 165.99; IR (KBr) ν : 3440.7, 1728.6, 1710.3, 1692.8, 1613.9, 1563.2,

1329.4, 1240.8, 1087.1 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$: C 54.22, H 4.07, N 6.66; found C 54.15, H 4.22, N 6.80.

2-[(甲氧羰基)亚甲基]-5-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-3-氧-2,3-二氢-5*H*-噻唑[3,2-*a*]嘧啶-6-羧酸乙酯(**2g**): 收率 90%, m.p. 175~176 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.21 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.11~4.14 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 6.84~6.85 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.30~7.31 (m, 2H), 7.36~7.37 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 13.58, 22.03, 52.96, 54.62, 60.22, 109.90, 117.52, 128.93, 130.78, 139.67, 150.53, 155.39, 159.38, 163.08, 164.74, 165.66; IR (KBr) ν : 3429.4, 1729.8, 1710.9, 1694.9, 1610.6, 1565.9, 1328.9, 1204.9, 1082.1 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C 50.12, H 3.54, N 6.15; found C 49.97, H 3.44, N 6.27.

2-[(甲氧羰基)亚甲基]-5-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-3-氧-2,3-二氢-5*H*-噻唑[3,2-*a*]嘧啶-6-羧酸乙酯(**2h**): 收率 90%, m.p. 151~153 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.20 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.11~4.13 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.76~6.80 (m, 1H), 6.82~6.85 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.31~7.35 (m, 1H), 7.17~7.21 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 13.83, 22.64, 49.97, 52.73, 60.70, 103.87, 124.25, 131.17, 139.61, 152.11, 155.52, 163.18, 164.76, 165.97; IR (KBr) ν : 3431.3, 1722.2, 1700.2, 1689.1, 1602.7, 1554.4, 1331.9, 1230.8, 1090.5 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C 54.03, H 3.82, N 6.63; found C 54.20, H 4.01, N 6.43.

1.3 化合物 4 的合成

在带回流冷凝管和氯化钙干燥管的 50 mL 单口烧瓶中, 将产物 **2d** 1 mmol, 靛红 0.15 g (1 mmol), 肌氨酸 0.09 g (1 mmol) 溶于 60 mL 甲醇中, 回流 24 h, TLC 监测至原料消失, 停止反应并减压蒸去溶剂, 硅胶柱层析 (展开剂为体积比为 10:1 的二氯甲烷和乙酸乙酯混合液, 所要产品点 R_f 值在 0.15~0.25 之间) 得产物 **4**.

4'-甲氧羰基-1',7"-二甲基-2,3"-二氧-5"-(3,4-二氟苯基)-2,3,2',3',4',5"-六氢-1*H*-吡啶-3-螺-2'-吡咯烷-3'-螺-2"-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶)-6"-羧酸乙酯(**4**): 收率 40%, m.p. 221~222 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.12 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.50 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.71 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.99~4.06 (m, 2H), 4.93 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 6.85 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.05~7.11 (m, 3H), 7.18 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.69 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H); ^{13}C NMR

(CDCl₃, 125 MHz) δ : 13.99, 22.67, 34.96, 49.52, 50.92, 52.15, 54.41, 60.66, 69.58, 78.72, 107.52, 110.28, 122.15, 122.63, 128.83, 130.99, 141.96, 152.52, 157.64, 165.04, 169.25, 169.92, 175.59; IR (KBr) ν : 3476.0, 1740.2, 1718.7, 1710.2, 1695, 1620.3, 1547.0, 1494.9, 1469.9, 1386.9, 1236.5, 1174.7, 1086.0 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₉H₂₆F₂N₄O₆S: C 58.38, H 4.39, N 9.39; found C 58.30, H 4.32, N 9.49.

1.4 化合物 4 晶体结构的测定

选取大小为 0.42 mm×0.14 mm×0.11 mm 的无色晶体置于 X 射线单晶衍射仪上, 于 293(2) K 下用经石墨单色化的 Mo K α 射线($\lambda=0.071073$ nm)作为入射辐射, 收集衍射数据. 用 ω -2 θ 扫描方式, 在 $1.6^\circ < \theta < 25^\circ$ 范围内 $-7 \leq h \leq 12$, $-13 \leq k \leq 13$, $-16 \leq l \leq 13$, 其中 4464 个为独立衍射点 [$R_{int}=0.0405$], 2564 个为可观测点 [$I > 2\sigma(I)$], 全部强度数据均经 Lp 因子校正, 并做经验吸收校正. 晶体结构用直接法解出, 全部非氢原子的坐标及各向异性参数经最小二乘修正, 用 SHELXL-97 程序对 F_2 进行精修获得非氢原子坐标及各向异性参数, 氢原子由差值 Fourier 合成和理论计算得到, 它们的坐标和各向同性温度因子参与结构计算, 但不参与修正. 最后得到 $R_1=0.0603$, $wR_2=0.173$.

2 结果与讨论

2.1 目标化合物的波谱分析

目标产物经 IR, NMR 和元素分析测定而确定结构. 现以产物 **2b** 为例进行分析, 其它的类似, 而 **2a**~**2h** 的环外双键的构型为 *Z* 型, 见讨论部分 2.3. 在 IR 谱中, 在 3434 cm⁻¹ 附近出现一个强而宽的吸收峰, 为 C=O 伸缩振动的倍频峰(1726.8 和 1713.6 cm⁻¹), 而在 1726.8、1713.6 和 1695.0 cm⁻¹ 附近分别出现一个较强的吸收峰, 分别归属酯基和噻唑之酰胺的 C=O 伸缩振动. 1613.7 和 1570.7 cm⁻¹ 分别归属于烯键和芳香环的 C=C 伸缩振动. 在 ¹H NMR 谱图中, δ 1.18 和 4.07~4.14 的谱峰分别归属于乙氧基上的甲基和亚甲基, δ 2.53 归属于与噻唑环相连的甲基, δ 3.83 归属于甲氧基. 而芳香环、烯键及 6-C(可参照图式 2)上的氢无法从 ¹H NMR 谱上得出确切的信息, 因此我们对 **2b** 作了 HSQC 谱(见图 1).

从图中可以明显看出 δ 6.15 归属于 6-C (¹³C 化学位移为 δ 55.46) 上的次甲基, δ 6.88 归属于 22-C (¹³C 化学位移为 δ 117.76) 上的烯氢, δ 7.28~7.32 对应于 17-C, 19-C 和 18-C (¹³C 化学位移分别为 δ 128.55 和 128.72) 上的氢, δ 7.35~7.37 对应于 16-C 和 20-C (¹³C 化学位移为 δ 127.89) 上的氢. 此时 **2b** 尚有 8 个季碳没有被归属, 很显

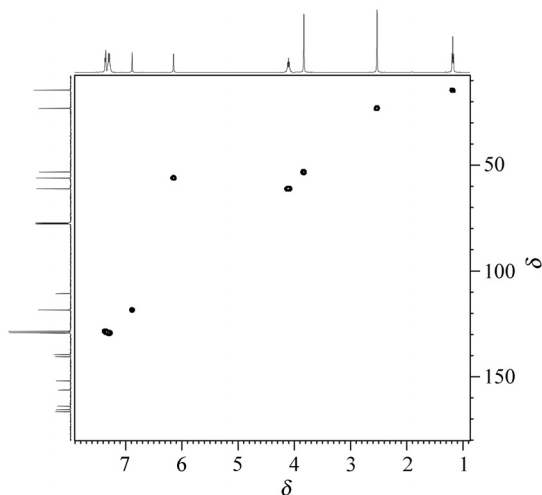


图 1 化合物 **2b** 的 HSQC 谱

Figure 1 The HSQC spectrum of compound **2b**

然可通过 HMBC 得以解决, 见图 2. 从图中可看到: ¹³C 化学位移为 δ 164.97 的碳原子与 δ 4.04~4.14, 2.53 和 6.15 的氢原子存在远程相关, 归属为 11-C; 同理可归属出 9-C 与 23-C 的化学位移分别为 δ 163.30 和 165.97. 根据芳香环及 6-C 上氢的远程相关, 可方便归属出 10-C 的化学位移为 δ 138.94. 从 22-C 上烯氢的相关情况来看, 也可容易地归属出 8-C 的化学位移为 δ 139.97. 在尚未归属的三个碳原子中, 由于 1-C 位于 3-N 的 β 位, 其化学位移较 2-C 或 4-C 来得高场, 其值为 δ 110.01; 从 15-C 上氢的远程相关情况可知, 化学位移为 δ 151.35 的信号要强于 δ 155.70 的, 是故前者归属于 2-C, 而后者为 4-C. 综合以上分析, 主要的远程相关见 Scheme 2 所示.

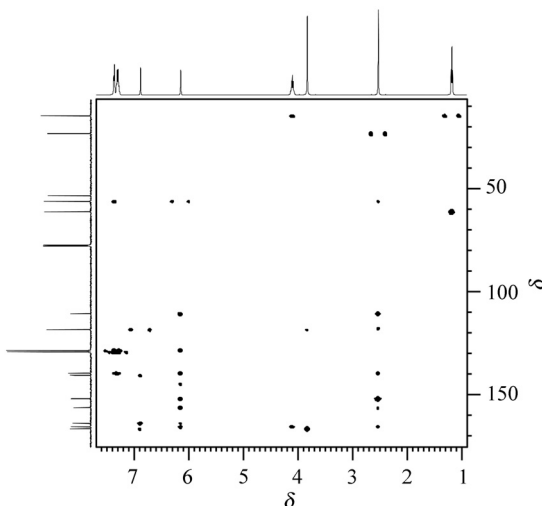
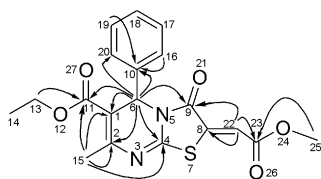


图 2 化合物 **2b** 的 HMBC 谱

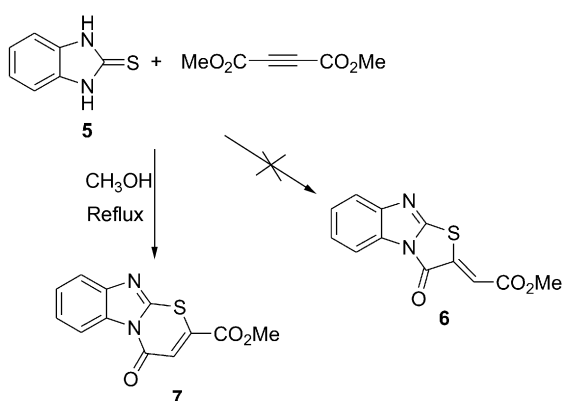
Figure 2 The HMBC spectrum of compound **2b**

值得注意的是, Acheson 等^[16]也研究过类似体系, 见 Scheme 3, 他们从苯并咪唑酮 **5** 出发, 与丁炔二酸二甲酯反应只生成噻嗪化合物 **7** 而不是噻唑的化合物 **6**,



Scheme 2

这与本文研究的产物刚好相反. 为排除生成 **3a~3h** 的可能性, 我们把生成的产物长时间加热, 发现仍无变化; 我们还仔细研究了 **2b** 的 HMBC 谱, 发现 25-C 上氢与 23-C 相关的强度要大于 22-C 的, 这显然符合 **2a~2h** 的结构, 而如果生成 **3a~3h**, 则与烯碳不产生相关峰.



Scheme 3

2.3 化合物 4 的合成及晶体结构

由于化合物 **2a~2h** 或 **3a~3h** 都属于 α,β 不饱和羰基化合物, 其烯键可进行 1,3 偶极环加成而生成螺杂环化合物, 它保留 **2a~2h** 或 **3a~3h** 之五元环或六元环结构, 因此可从加成产物判断底物是 **2a~2h** 还是 **3a~3h**. 在加成反应中, 靛红与肌氨酸首先反应生成甲亚胺叶立德偶极体(Scheme 4), 然后被亲偶极体捕获^[17]. **2d** 通过 1,3 偶极环加成得到化合物 **4** (分子式为 $C_{29}H_{26}F_2N_4O_6S$, $M_r=596.60$, 晶体属于三斜晶系(Triclinic), 空间群 $P-1$,

晶胞参数: $a=1.0169(2)$ nm, $b=1.1211(3)$ nm, $c=1.3589(4)$ nm, $\alpha=100.768(2)^\circ$, $\beta=107.424(6)^\circ$, $\gamma=101.875(2)^\circ$, $V=1.39439(6)$ nm³, $Z=2$, $D_c=1.457$ g/cm³, 差值电子云密度的最高峰为 0.443 e $\cdot\text{\AA}^{-3}$, 最低峰为 -0.533 e $\cdot\text{\AA}^{-3}$). 在化合物 **4** 的晶体结构中(图 3), 可明显看出存在两个螺原子, 使 2-羟基吲哚环、吡咯烷环和噻唑并[3,2-*a*]二氢嘧啶环构成一个二螺结构, 这强有力地支持了 HMBC 实验结果. 吡咯烷环[N(4)/C(20)/C(19)/C(16)/C(22)]呈扭曲信封式构象. 2-羟基吲哚环[C(22)-C(29)/N(3)]几乎呈一平面结构, 各原子偏离该平面的距离为 $0.0030(3)$ nm. 噻唑并[3,2-*a*]二氢嘧啶环不在一个平面内, 其中噻唑环[S(1)/C(7)/N(1)/C(15)/C(16)]采取平面构象, 各原子平均偏离该平面的距离为 $0.0013(3)$ nm, 二氢嘧啶环的 N(1)/C(7)/N(2)/C(5)/C(4)基本在一个平面上, 各原子偏离该平面的平均距离为 $0.0019(4)$ nm.

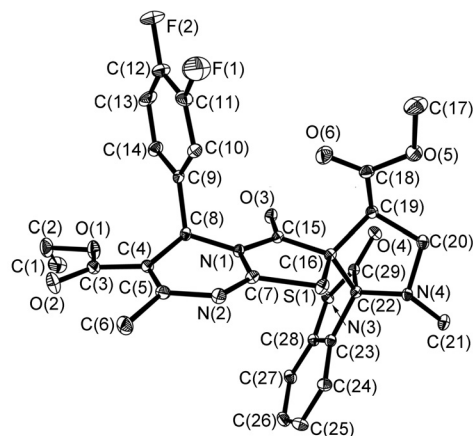
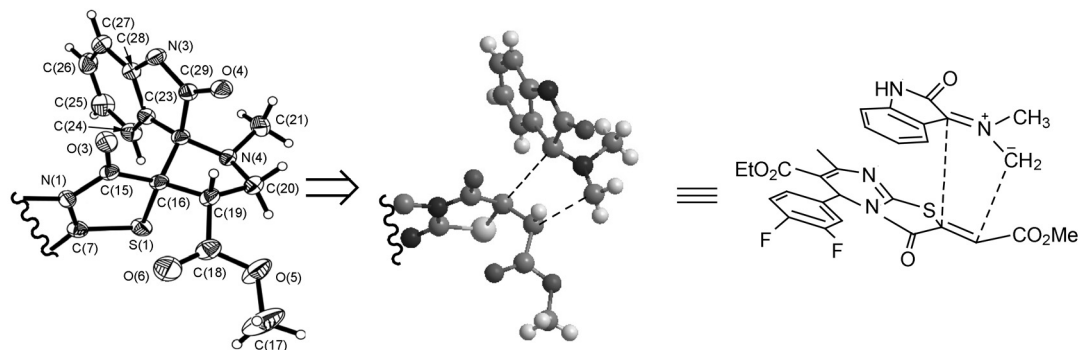


图 3 化合物 4 的骨架结构

Figure 3 The skeleton structure of compound 4

值得一提的是, 由于该类反应属于同面加成的协同反应, 因此可从加成产物来推测反应物烯键的构型. 从化合物 **4** 的晶体结构(Scheme 4)来看, 可以推断反应底物是 *Z* 构型的 **2d** 和甲亚胺叶立德偶极体.



Scheme 4

References

- 1 Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043.
- 2 Hurst, E. W.; Hull, R. J. *Med. Pharm. Chem.* **1961**, *3*, 215.
- 3 Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. I.; Mitchison, T. J. *Science* **1999**, *286*, 971.
- 4 Ashok, M.; Holla, B. S.; Kumari, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 380.
- 5 (a) Kappe, C. O. *Molecules* **1998**, *3*, 1.
(b) Jauk, B.; Pernat, T.; Kappe, C. O. *Molecules* **2002**, *5*, 227.
- 6 Patil, A. D.; Kumar, N. V.; Kokke, W. C.; Bean, M. F.; Freyer, A. J.; Debrossi, C.; Mai, S.; Trunch, A.; Faulkner, D. J.; Carte, B.; Breen, A. L.; Hertzberg, R. P.; Johnson, R. K.; Westley, J. W.; Potts, M. B. C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1182.
- 7 Holla, B. S.; Malini, K. V.; Rao, B. S.; Sarojini, B. K.; Kumari, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 313.
- 8 Shiva, P. S.; Surendra, S. P.; Krishna, R. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 175.
- 9 Wang, X.-C.; Huang, G.-L.; Quan, Z.-J.; Lü, C.-W.; Yang, W.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 870 (in Chinese).
(王喜存, 黄国利, 权正军, 吕成伟, 杨文龙, 有机化学, **2008**, *28*, 870.)
- 10 Sun, X.-J.; Dong, W.-L.; Zhao, W.-G. Li, Z.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 1374 (in Chinese).
(孙小军, 董卫莉, 赵卫光, 李正名, 有机化学, **2007**, *27*, 1374.)
- 11 Wen, L.-R.; Li, M.; Jing, S.-X.; Cao, W.; Yang, H.-Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 197 (in Chinese).
(文丽荣, 李明, 景淑霞, 曹玮, 杨华铮, 有机化学, **2005**, *25*, 197.)
- 12 Xie, Z.-F.; Lu, Y.; Wang, J.-D.; Liu, F.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1624 (in Chinese).
(解正峰, 鹿毅, 王吉德, 刘方明, 有机化学, **2008**, *28*, 1624.)
- 13 Zhang, S.-X.; Wu, X.-L.; Dai, Z.-P.; Liao, X.-C.; Lu, J.-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1111 (in Chinese).
(张思行, 武现丽, 戴志鹏, 廖新成, 卢建莎, 有机化学, **2008**, *28*, 1111.)
- 14 Yu, Y.; Liu, D.; Liu, C.-S.; Luo, G.-X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3508.
- 15 Hu, X.-F.; Feng, Y.-Q.; Su, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 1406 (in Chinese).
(胡海芬, 冯亚青, 苏琦, 有机化学, **2005**, *25*, 1406.)
- 16 Acheson, R. M.; Wallis, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 415.
- 17 Li, M.; Yang, W.-L.; Wen, L.-R.; Li, F.-Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *16*, 2751.

(Y0811173 Sun, H.)