

高效 Domino 反应合成 5-(4-氟苯基)-11-(4-甲氧基苯基)-1*H*-吲哚[2,3-*b*]喹啉-1-酮化合物及其晶体结构表征

路秋丽¹, 朱晓彤¹, 朱婕²

1. 徐州医学院公共教育学院, 徐州 221004

2. 徐州医学院护理学院, 徐州 221004

摘要 使用简便、易得的 3-(4-甲氧基苯甲酰亚甲基)吲哚和 3-(4-氟苯基氨基)-2-环己烯-1-酮为原料, 在乙醇钠和乙醇的共同作用下, 一步合成得到 5-(4-氟苯基)-11-(4-甲氧基苯基)-1*H*-吲哚[2,3-*b*]喹啉-1-酮化合物。通过单晶 X 衍射法确定其结构, 晶体属单斜晶系, 空间群 *Cc*, 分子量 $M_r=537.57$ (包含 1 分子溶剂 DMF), 晶胞参数 $a=1.44352(3)$ nm, $b=2.6027(3)$ nm, $c=0.93423(8)$ nm, $V=2.6917(4)$ nm³, $Z=4$, 晶胞密度 $D_c=1.327$ Mg/m³, 吸收系数 $\mu=0.093$ mm⁻¹, 单胞中电子的数目 $F(000)=1128$ 。晶体结构用直接法解出, 经全矩阵最小二乘法对原子参数进行修正, 最终的偏离因子为 $R=0.0631$, $R_w=0.1535$ 。在晶体结构中新形成的含氮六元杂环近似于平面结构。

关键词 Domino 反应; 吲哚[2,3-*b*]喹啉; 晶体结构

中图分类号 O626.13

文献标志码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2015.03.002

High-efficiency Domino reaction of synthesizing 5-(4-fluorophenyl)-11-(4-methoxybenoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-indolo[2,3-*b*]quinolin-1-one compound and characterizing its crystal structure

LU Qiuli¹, ZHU Xiaotong¹, ZHU Jie²

1. School of Basic Education Sciences, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221004, China

2. School of Nursing, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221004, China

Abstract The title compound of 5-(4-fluorophenyl)-11-(4-methoxy benoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-indolo[2,3-*b*]quinolin-1-one has been synthesized by the reaction of simple and off-the-shelf 3-*p*-methoxyphenacylideneoxindole with 3-(4-fluorophenylamino)cyclohex-2-enone as raw material in the presence of EtONa in ethanol. The structure of title product is determined by single crystal X-ray diffraction. The crystal is monoclinic, space group *Cc*, with $M_r=537.57$ (containing a molecular DMF solvent), $a=1.44352(3)$ nm, $b=2.6027(3)$ nm, $c=0.93423(8)$ nm, $V=2.6917(4)$ nm³, $Z=4$, $D_c=1.327$ Mg/m³, $\mu=0.093$ mm⁻¹, $F(000)=1128$. The structure is solved by direct methods and refined by full-matrix least squares method to the final $R=0.0631$, $R_w=0.1535$. X-ray analysis reveals that the formation of the new nitrogen-bearing six-member heterocyclic ring in the crystal structure is a coplanar structure.

Keywords Domino reaction; indolo[2,3-*b*]quinoline; crystal structure

收稿日期: 2014-09-03; 修回日期: 2014-12-23

基金项目: 徐州市科技计划项目 (XM13B067)

作者简介: 路秋丽, 副教授, 研究方向为杂环合成结构分析, 电子信箱: zxyxyluqiuli@sina.com; 朱晓彤 (通信作者), 副教授, 研究方向为杂环合成、结构分析, 电子信箱: xiaotongzhu2@126.com

引用格式: 路秋丽, 朱晓彤, 朱婕. 高效 Domino 反应合成 5-(4-氟苯基)-11-(4-甲氧基苯基)-1*H*-吲哚[2,3-*b*]喹啉-1-酮化合物及其晶体结构表征[J]. 科技导报, 2015, 33(3): 19-23.

有效构建具有重要化学和生物活性的多环骨架是有机合成中广泛受到关注的问题^[1,2]。白叶藤是龙脊目萝藦科植物白叶藤属、马利筋属、杠柳属的泛称。白叶藤植物有着悠久的医用历史^[3],随着现代分离、鉴定技术的发展,大量的吲哚[2,3-*b*]喹啉类生物碱从白叶藤植物中分离出来,其中,最主要的生物碱为白叶藤碱(cryptolepine)(图1)。

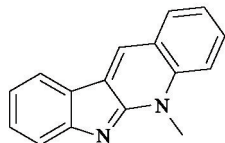


图1 白叶藤碱结构

Fig. 1 Structure of cryptolepine

白叶藤碱及其类似物具有显著的抗癌活性、抗肿瘤、抗脑膜炎、抗菌、降血糖、抗炎、抗高血压、抗血栓等活性^[4-7]。除白叶藤碱外,几乎所有白叶藤中的微量生物碱都有一定的

活性,但白叶藤碱的活性最强。如何模拟构建及有效的修饰白叶藤碱的吲哚[2,3-*b*]喹啉母核一直是科学家研究的问题^[8-10]。

现代有机合成可以高效、高度选择性地构建有潜在生物活性的化合物。Domino反应可以从简单的原料出发,不需要添加新的试剂或催化剂,也不改变反应条件,高效地构筑多个化学键^[11,12],它通过一锅法能够实现级联反应并产生结构多样性且具有生物活性的分子^[13-15]。Domino反应提高了实验效率,极大的减少了试剂、溶剂、能量等的耗费。因此,设计一个复杂的Domino过程对丰富和发展有机合成方法学有一定意义。

本文从原子经济的原则出发,结合Domino反应的方法,研究了微波辐射下3-(4-甲氧基苯甲酰亚甲基)羟吲哚(化合物1)与3-(4-氟苯基氨基)-2-环己烯-1-酮(化合物2)参与的环化反应,合成了多官能团取代的吲哚[2,3-*b*]喹啉类衍生物(化合物3)。此反应通过内酰胺的脱水作用,选择性地构建吲哚[2,3-*b*]喹啉基本骨架。合成产物的结构经红外光谱(IR)、氢核磁共振谱(¹H-NMR)、高分辨质谱(HRMS)和单晶X衍射证实。反应方程式如图2所示。

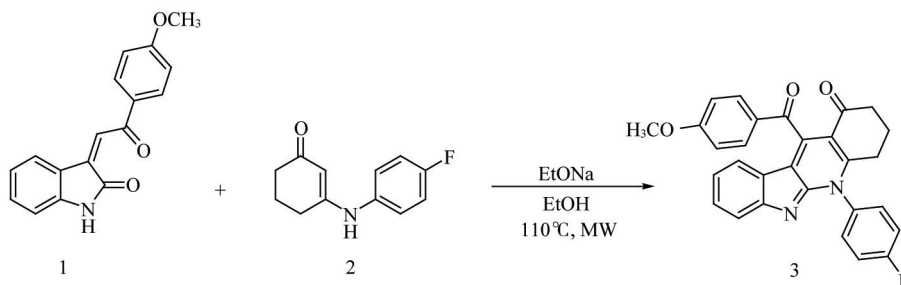


图2 目标化合物合成的方程式

Fig. 2 Synthesis of the title compound

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

XT-5型显微熔点仪(北京科仪电光仪器厂);2.5型计算机控制微波合成仪(瑞典乌普萨拉公司);FTIR-Tensor-27型红外光谱仪(德国布鲁克光谱仪器公司);DPX-400 MHz型核磁共振仪(瑞士布鲁克公司);Bruker OTOF-QII型高分辨率质谱仪(德国布鲁克光谱仪器公司);Siemens P4型四圆衍射仪(德国西门子公司制造),所用试剂均为分析纯。

1.2 实验方法

1.2.1 催化剂和温度对反应的影响

在微波辐射下,采用3种常用的碱及不同的温度进行了对比试验(表1)。

实验结果表明,EtONa对反应的促进作用最好。随后,在微波辐射相同的时间11 min内,由EtONa为催化剂,反复试验寻找最佳的反应温度:当反应温度由80℃提升到110℃时,产率增加到83%;而继续增加温度到120℃,产率反而下降为80%,由此证实,该反应的最佳温度是为110℃。

表1 反应条件的优化

Table 1 Optimization of reaction conditions

序号	碱/当量	温度/℃	时间/min	产率/%
1	NaOH/1.0	80	11	51
2	K ₂ CO ₃ /1.0	80	11	44
3	EtONa/1.0	80	11	66
4	EtONa/1.0	110	11	83
5	EtONa/1.0	120	11	80

1.2.2 5-(4-氟苯基)-11-(4-甲氧基苯基)-1*H*-吲哚[2,3-*b*]喹啉-1-酮的合成

于10 mL微波反应器中,依次加入3-(4-氟苯基氨基)-2-环己烯-1-酮(化合物2, 1.1 mmol, 1.1当量)、3-(4-甲氧基苯甲酰亚甲基)羟吲哚(化合物1, 1.0 mmol, 1.0当量)、乙醇钠(1.0 mmol, 1.0当量)和1.5 mL乙醇。在110℃的微波辐射下进行反应,薄层色谱(TLC)跟踪直到无起始原料(化合物1),

反应结束,用时 11 min。将混合物冷却至室温,用 20 mL 冷水稀释后析出固体,接着用稀释的醋酸溶液中和,布氏漏斗抽滤后粗产品通过快速柱层析得到纯化,得到黄色目标化合物(化合物 3),产率为 83%,熔点大于 300°C。

单晶培养过程:在常温下,将已纯化的产物溶解在 95% 乙醇溶剂中静置,直至单晶析出。

产物的结构经红外、核磁和高分辨质谱证实,单晶 X 射线衍射分析进一步确认了其结构。IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2957, 1670, 1600, 1573, 1521, 1510, 1442, 1409, 1275, 1228, 1169, 857, 763; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.95 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.52 (s, 1H, ArH), 7.46 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.40 (s, 4H, ArH), 7.03 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 6.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 2.86 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, CH_2), 2.62 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, CH_2), 2.31–2.07 (m, 2H, CH_2); HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_3$: 465.1614 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 465.1613.

1.2.3 晶体结构分析

该晶体属单斜晶系,空间群 Cc ,分子量 $M_r=537.57$ (包含 1 分子 DMF 溶剂),晶胞参数 $a=1.44352(3)$ nm, $b=2.6027(3)$ nm, $c=0.93423(8)$ nm, $V=2.6917(4)$ nm^3 , $Z=4$,晶胞密度 $D_c=1.327$ Mg/m^3 ,吸收系数 $\mu=0.093$ mm^{-1} ,单胞中电子的数目 $F(000)=1128$ 。将 0.42 mm \times 0.18 mm \times 0.14 mm 白色棱型单晶置于四圆衍射仪上,用石墨单色器单色化的 $\text{Mo K}\alpha$ ($\lambda=0.071073$ nm)

辐射,以 $\omega/2\theta$ 扫描方式在 $2.32^\circ < \theta < 25.02^\circ$ 收集 6721 个衍射点。其中,独立衍射点 3408 个(等效点一次性因子 $R_{\text{int}}=0.0513$),可观测衍射点 1841 个($I > 2\sigma(I)$)。数据经过 L_p 校正模型校正,晶体结构用直接法解出,最终的偏离因子为 $R=0.0631$, $R_w=0.1535$, $\omega=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0849P)^2+0.0000P]$,其中 $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$ 。 F_o 为观测到的结构因子; F_c 为计算得到的结构因子。标准偏差 $S=1.044$ 。最终差值电子云密度最高峰为 346 e/nm^3 ,最低峰为 -245 e/nm^3 。

2 结果与讨论

通过 Domino 反应得到目标化合物,实现了咪唑[2,3-*b*]喹啉骨架的多官能团化。该反应的反应条件温和,产率较高,后处理方便等优点。

在核磁共振谱中,7.95~6.95 之间出现芳氢的吸收峰,所有芳氢原子个数与其结构相吻合; δ 3.86 的单峰,3 个氢,为 OCH_3 上的氢的吸收峰; δ 2.86~2.07 的多重峰,6 个氢,为环己酮环上 CH_2 的氢吸收峰。在红外光谱中,在 $3411, 3318$ cm^{-1} 处为氨基的吸收峰; 2957 cm^{-1} 处的强吸收,证明该结构具有多个 CH_2 ; 1670 cm^{-1} 为羰基的吸收峰; 1600 cm^{-1} 处为 $\text{C}=\text{N}$ 伸缩振动吸收峰。

为更明确地确证产物的结构,进行 X 衍射单晶分析。表 2 列出了平面方程和原子与平面的距离,表 3 列出了 5 个平面二面角值,图 3 为分子结构透视图和分子的晶胞堆积图。

表 2 最小二乘平面方程和原子与相应平面的平均标准偏差

Table 2 The least squares plane equations and deviations of the atoms

平面	方程	原子与相应平面的平均标准偏差/pm					
1	$-12.5734x+11.6051y+3.7455z=7.5203$	N2	C1	C8	C7	C6	C5
		0.0025	-0.0122	0.0042	0.0144	-0.0048	-0.0087
		C4	C3	C2			
2	$-12.5945x+11.9113y+4.0044z=7.9317$	0.0057	-0.0027	0.0017			
		N1	C1	C8	C9	C10	C15
		0.0044	0.0085	-0.0188	0.0160	-0.0031	-0.0070
3	$-12.9141x+11.1394y+4.4448z=7.5562$	C10	C11	C14	C15		
		0.0013	-0.0006	0.0006	-0.0013		
		C12	C13				
4	$3.8908x+14.6537y-7.2133z=8.3026$	0.1525	-0.4351				
		C16	C17	C18	C19	C20	C21
		-0.0170	0.0093	0.0020	-0.0057	-0.0019	0.0132
5	$5.9589x+18.2567y-6.6376z=1.8985$	C23	C24	C25	C26	C27	C28
		-0.0015	-0.0036	0.0061	-0.0036	-0.0014	0.0041

表3 平面之间的二面角

Table 3 Dihedral angles between the planes

平面	平面	角度/(°)	平面	平面	角度/(°)
1	2	2.138	2	4	80.955
1	3	4.767	2	5	86.511
1	4	79.730	3	4	84.195
1	5	85.793	3	5	89.659
2	3	3.242	4	5	16.703

在晶体结构中存在5个平面:1(N2 C1 C8 C7 C6 C5 C4 C3 C2), 2(N1 C1 C8 C9 C10 C15), 3(C10 C11 C14 C15), 4(C16 C17 C18 C19 C20 C21), 5(C23 C24 C25 C26 C27 C28)。从表2、表3可以看出,新形成的含氮六元杂环(平面1)近似于共平面结构;六元己酮环(平面3)为半椅式

构象,因为C12和C13分别偏离其他4个原子组成的平面,偏离的距离分别为0.1525、-0.4351 nm。平面1与新形成的平面2之间的二面角为2.138°,趋向于共平面;平面2与平面3之间的二面角为3.242°,趋向于共平面;平面2与苯环平面4之间的二面角为80.955°,趋向于垂直;平面2与平面5之间的扭转角C8-C9-C22-C23为79.52°,趋向于垂直。晶体中包含1分子DMF溶剂(以上数据由SHELXTL97软件计算获得)。

根据实验结果和产物结构的分析,推测该反应可能经历的过程如下。该反应包含了一系列关环的级联反应:化合物1到A发生了起始的迈克尔加成反应,A互变异构化到B,分子内环化由C生成D,随后D脱水到E,最后E芳构化生成了目标化合物3。具体过程如图4所示。

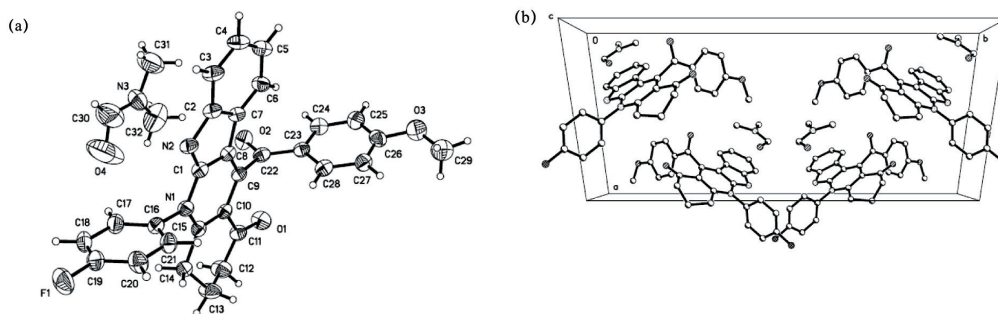


图3 化合物3的分子结构透视图(a)和分子结构透视晶胞堆积图(b)

Fig. 3 Structure and the packing arrangement in a unit cell of the compound 3

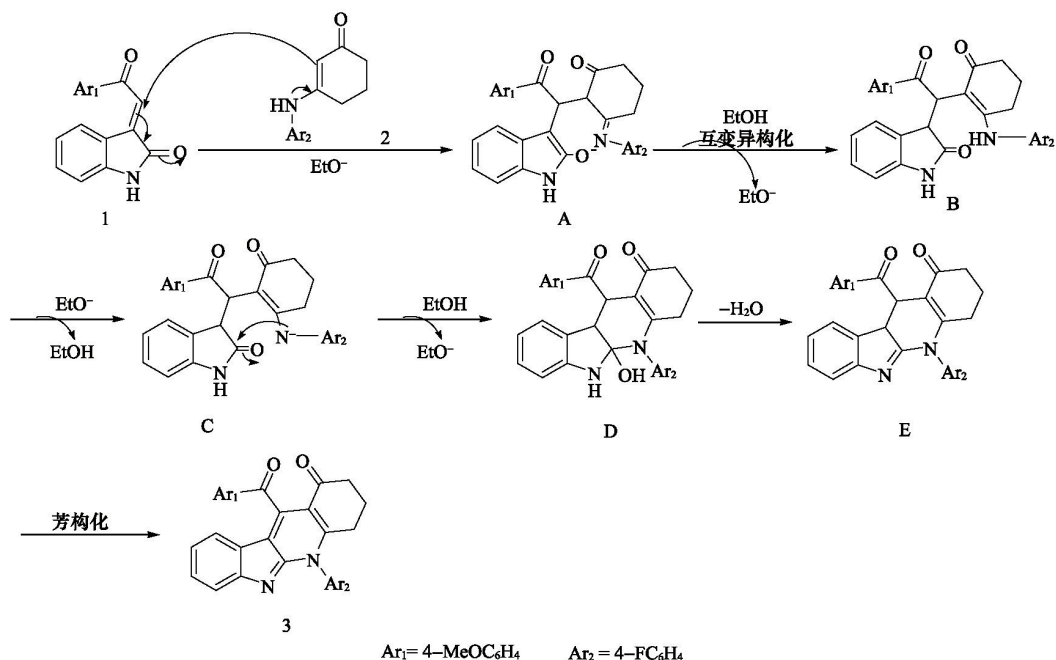


图4 目标化合物合成机理

Fig. 4 Possible mechanism for title compound

3 结论

报道了一个碱促进下的操作简单的加成反应,构建了多官能团化的四环吡啶[2,3-*b*]喹啉衍生物骨架。这种 Domino 反应策略遵循原子经济的理念,提供了一个便捷的途径构建目标分子,避免了使用有毒性的金属催化剂。该反应具有反应条件温和,产率较高,处理方便等优点。后期目标化合物抗肿瘤活性的筛选工作正在进行中。

参考文献 (References)

- [1] Tu S J, Jiang B, Jia R H, et al. An efficient one-pot, three-component synthesis of indeno[1,2-*b*]quinolin-9,11(6H,10H)-dione, acridine-1,8(2H,5H)-dione and quinoline-3-carbonitrile derivatives from enamines[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2006, 4(19): 3664-3668.
- [2] Zhu X T, Xu H W, Jiang B, et al. Efficient [4+1]/[3+2+1] bis-cyclizations stereoselectively yielding unprecedented polyacyclic indeno-fused xanthenes[J]. *Tetrahedron Letters*, 2013, 54(47): 6341-6344.
- [3] Wright C W, Phillipson J D, Awe S O, et al. Antimalarial Activity of Cryptolepine and Some Other Anhydronium Bases[J]. *Phytotherapy Research*, 1996, 10(4): 361-363.
- [4] Oyekan A O, Ablordepey S Y. Effects of cryptolepine on collagen-induced aggregation and on the mobilization and metabolism of arachidonic acid by rabbit platelets[J]. *General Pharmacology: The Vascular System*, 1993, 24(5): 1285-1290.
- [5] Kirby G C, Paine A, Warhurst D C, et al. *In vitro* and *in vivo* antimalarial activity of cryptolepine, a plant-derived indoloquinoline[J]. *Phytotherapy Research*, 1995, 9(5): 359-363.
- [6] Zhu H J, Gooderham N J. Mechanisms of induction of cell cycle arrest and cell death by cryptolepine in human lung adenocarcinoma A549 cells[J]. *Toxicological Sciences*, 2006, 91(1): 132-139.
- [7] Olajide O A, Heiss E H, Schachner D, et al. Synthetic cryptolepine inhibits DNA binding of NF- κ B[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2007, 15(1): 43-49.
- [8] Chen Y L, Chung C H, Chen P H, et al. Synthesis and cytotoxic activity evaluation of indolo-, pyrrolo-, and benzofuro-quinolin-2(1H)-ones and 6-anilinoindoloquinoline derivatives[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2002, 10(8): 2705-2712.
- [9] Sundaram G S M, Venkatesh C, Syam Kumar U K, et al. A concise formal synthesis of alkaloid cryptotackiene and substituted 6H-indolo[2,3-*b*]quinolines[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2004, 69(17): 5760-5762.
- [10] Sayed I E, Ramzy F, William S, et al. Neocryptolepine analogues containing N-substituted side-chains at C-11: Synthesis and antischistosomal activity[J]. *Medicinal Chemistry Research*, 2012, 21(12): 4219-4229.
- [11] Tietze L F, Modi A. Multicomponent domino reactions for the synthesis of biologically active natural products and drugs[J]. *Medicinal Research Reviews*, 2000, 20(4): 304-322.
- [12] Tietze L F, Rackelmann N. Domino reactions in the synthesis of heterocyclic natural products and analogs[J]. *Pure and Applied Chemistry*, 2004, 76(11): 1967-1983.
- [13] Padwa A. Domino reactions of rhodium(II) carbenoids for alkaloid synthesis[J]. *Chemical Society Reviews*, 2009, 38(11): 3072-3081.
- [14] Aaron M D, Eric F. Meldrum's acids and 5-alkylidene meldrum's acids in catalytic carbon-carbon bond-forming processes[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2010, 43(3): 440-454.
- [15] Nazef N, Davies R D M, Greaney M F. Formal synthesis of merrilactone a using a domino cyanide 1,4-addition-aldol cyclization[J]. *Organic Letters*, 2012, 14(14): 3720-3723.

(编辑 田恬)

·学术动态·



中国动物学会第17届全国会员代表大会在广州召开

2014年11月17—20日,中国动物学会第17届全国会员代表大会暨学术讨论会、中国动物学会成立80周年纪念会在广州举行。

大会邀请中国科学院动物研究所研究员王祖望、中国科学院院士金力、中国科学院院士桂建芳、清华大学教授李蓬、中国科学院动物研究所研究员魏辅文、中国科学院海洋研究所研究员张国范、中山大学教授何建国分别作“中国动物学会成立80周年回顾”、“流动的基因”、“多倍体银鲫的故事——从进化起源、分布格局、生殖方式、发育遗传和育种实践谈起”、“脂肪代谢调控与肥胖发生”、“大熊猫保护生物学研究:生态、行为、遗传与基因组”、“中国的牡蛎研究”、“对虾白斑综合症生态防控理论与技术”大会特邀报告。

大会选举产生了中国动物学会第17届理事会123名理事。在中国动物学会第17届理事会第1次会议上,选举产生了第17届理事会常务理事和学会理事长,孟安明当选中国动物学会第17届理事会理事长。

详见中国科协网<http://www.cast.org.cn/n35081/n35473/n35518/16126526.html>。