

螺[吡啶-3,3'-吡咯嗪]-2-酮骨架构建及结构表征

徐琳琳, 朱晓彤, 张金鹏

徐州医科大学公共卫生学院, 徐州 221004

摘要 以查尔酮、5-甲基靛红和脯氨酸为原料, 微量的甲醇作溶剂, 多组分一步合成得到螺[吡啶-3,3'-吡咯嗪]-2-酮化合物 $C_{27}H_{24}ClN_3O_2$ 。其结构通过单晶 X 射线衍射法确定, 晶体属单斜晶系, 空间群 $P_2(1)/c$, 分子量 $M_r=504.01$, 晶胞参数 $a=0.84907(6)$ nm, $b=1.07072(9)$ nm, $c=2.9121(4)$ nm, $V=2.6415(5)$ nm³, $Z=4$, 晶胞密度 $D_c=1.267$ mg/m³, 吸收系数 $\mu=0.180$ mm⁻¹, 单胞中电子的数目 $F(000)=1064$ 。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 $R=0.0657$, $\omega_r=0.1376$ 。在晶体结构中新形成的四氢吡咯环为信封式构象。

关键词 螺[吡啶-3,3'-吡咯嗪]-2-酮; 多组分反应; 晶体结构

杂原子螺环化合物以其独特的结构和性质在合成药物中占有重要的位置, 引起越来越多药物化学家的关注^[1]。吡啶类物质是非常常见的杂环化合物之一, 它表现出相当高的生物活性。而吡啶螺环化合物作为一类结构特殊的杂环, 具有许多重要的生物活性, 如抗肿瘤、抗焦虑、消炎及镇痛、降压和杀虫等, 是许多药物和天然生物碱的重要片段^[2]。

吡啶螺环化合物形成一个稳定的三环体系, 具有一定的构象约束作用。同时, 氧化吡啶螺环化合物含有的内酰胺键, 具有较高的生物活性, 是药物化学中一个非常重要的药效团^[3](图 1)。因此, 开展氧化吡啶螺环化合物的研究对药物研发具有重要意义。

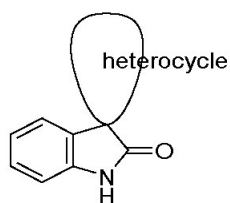


图 1 氧化吡啶螺环的基本骨架

Fig. 1 Basic skeleton of indole spiro

在有机、医药和组合化学领域, 快速有效的构建结构复杂、功能多样性的多环骨架仍然是一个具有挑战性的课

题^[4]。多组分反应可以节约反应时间, 避免纯化各种反应前体及分离反应中间体, 并且能够构建各种结构复杂的官能化的化合物, 因此, 在构建天然产物或类天然产物骨架中, 多组分反应已经成为一种主要的合成方法^[5]。

1,3-偶极环加成反应是合成螺杂环化合物的最主要的方法之一。由于 1,3-偶极体种类繁多, 亲偶极体易于制备, 近几十年来, 人们利用 1,3-偶极环加成反应合成了许多具有生物活性的螺杂环化合物^[6-7]。本课题组从“能量高效性”原则出发, 结合多组分反应方法^[8], 研究了 1 个典型的 1,3-偶极环加成反应: 以查尔酮 1、5-甲基靛红 2 和脯氨酸 3 为起始原料, 微量的甲醇为溶剂, 在 60℃ 条件下搅拌使之充分反应, 较短时间内、高产率的得到了目标化合物螺[吡啶-3,3'-吡咯嗪]-2-酮 4(图 2)。所合成的产物结构经红外光谱(IR)、氢核磁共振谱(¹HNMR)、高分辨质谱和单晶 X-衍射证实。

1 仪器和试剂

使用 XT-5 显微熔点仪测定化合物的熔点, 温度计未经校正; 红外光谱用 FT-IR Tensor 27 型仪器测定(KBr 压片); 用 Bruker DPX 400 MHz 型光谱仪测定核磁共振谱, 以 DMSO-*d*₆ 为溶剂, 内标 TMS; Bruker 微型 TOF-Q II 型高分辨率质谱仪; X 射线衍射分析在 Siemens P4 型四圆衍射仪上进行。所用试剂均为分析纯试剂。

收稿日期: 2016-08-18; 修回日期: 2017-09-04

基金项目: 徐州市科技发展计划项目(XM13B067); 徐州医学院振兴计划项目; 徐州医学院课题(2014KJ03)

作者简介: 徐琳琳, 中级实验师, 研究方向为抗肿瘤药物活性, 电子信箱: xulinlin16@163.com; 张金鹏(通信作者), 高级实验师, 研究方向为含氮杂环化合物的合成及分析, 电子信箱: xiaopangpeng@126.com

引用格式: 徐琳琳, 朱晓彤, 张金鹏. 螺[吡啶-3,3'-吡咯嗪]-2-酮骨架构建及结构表征[J]. 科技导报, 2017, 35(23): 58-61; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2017.23.009

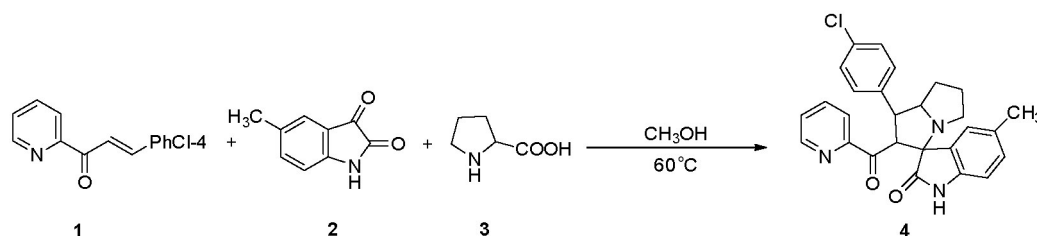


图2 目标化合物合成的反应式

Fig. 2 Reaction formula of target compound

2 实验方法

2.1 合成 1'-对氯苯基-5-甲基-2'-吡啶甲酰基-1',2',5',6',7'-五氢螺[吡啶-3,3'-吡咯嗪]-2-酮

将 3-对氯苯基-1-(2-吡啶基)-2-丙烯-1-酮 1 (1.0 mmol)、5-甲基吡啶红 2 (1.0 mmol) 和脯氨酸 3 (1.0 mmol), 以及 2 mL 甲醇溶液依次放入 50 mL 反应器中, 在 60°C 条件下充分搅拌, 并用 TLC 监测反应直到反应物 2 的点消失。将混合物冷却至室温, 抽滤, 得到粗品。粗产品经过 20 mL 水洗涤 2 次, 接着用 0.5 mL 95% 乙醇洗涤, 抽滤, 最终得到目标产物 4, 产率达 81%, 熔点为 190~192°C。

产物 4 的结构经红外、核磁和质谱证实, 单晶 X 射线衍射分析进一步确认了其结构。IR (KBr) ν : 3203, 3094, 3048, 2958, 2890, 1730, 1705, 1621, 1516, 1472, 786, 743; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 1.68~1.73 (m, 2H, CH₂), 1.83~1.94 (m, 2H, CH₂), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.33 (t, *J*=5.6 Hz, 1H, CH₂), 2.84 (dd, *J*₁=15.6 Hz, *J*₂=8.0 Hz, 1H, CH₂), 3.81 (t, *J*=10.8 Hz, 1H, CH), 4.02~4.07 (m, 1H, CH), 5.12 (d, *J*=10.8 Hz, 1H, CH), 6.34 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, ArH), 6.75 (t, *J*=7.6 Hz, 1H, ArH), 7.38~7.42 (m, 4H, ArH), 7.49 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.69 (t, *J*=7.6 Hz, 1H, ArH), 8.37 (d, *J*=4.8 Hz, 1H, ArH), 10.19 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 18.54, 20.57, 25.40, 27.79, 48.24, 50.63, 56.02, 63.12, 70.63, 71.36, 108.83, 120.92, 125.44, 127.18, 127.28, 128.59, 129.08, 129.13, 129.71, 131.22, 136.98, 139.76, 140.37, 148.21, 152.22, 179.85, 198.77; C₂₇H₂₄ClN₃O₂ 的 HRMS[M-H]⁺ 计算值: 456.1479, 测试值: 456.1477。

2.2 单晶培养过程

在常温下, 将已纯化的产物溶解在 95% 乙醇溶剂中并静置, 直至单晶析出。

3 数据分析

3.1 目标化合物 3 图谱分析

红外光谱中在 3203 cm⁻¹ 处出现 N—H 伸缩振动峰, 在 1730 cm⁻¹ 和 1705 cm⁻¹ 处出现 C=O 吸收峰, 在 1621、1516、1472 cm⁻¹ 处出现苯环 C=C 伸缩振动吸收峰。核磁共振氢谱中 δ 值 10.19 处出现了单峰 (1 个 H), 为 N—H 上的 H; 在 8.37、

7.69、7.49、7.38~7.42、6.75、6.34 处分别相应出现了双重峰、三重峰及多重峰 (累计 10 个 H), 为苯环上的 H, 所有芳氢原子个数与其结构相吻合; 5.12 处出现了双峰 (1 个 H), 为 2'C—H (与羰基碳相连) 上的 H; 3.81 处出现了三重峰 (1 个 H), 为 1'C—H 上的 H; 2.10 处出现了单峰 (3 个 H), 为 CH₃ 上的 H。同时, 高分辨率质谱值也证实其结构。

3.2 晶体结构分析

为进一步确证产物的结构, 对其进行了 X 射线单晶衍射分析。晶体结构测定在 Siemens P4 型四圆衍射仪 (德国, 西门子公司) 上进行。其晶体属单斜晶系, 空间群 *P*₂(1)/*c*, 分子量 *M*_r=504.01, 晶胞参数 *a*=0.84907(6) nm, *b*=1.07072(9) nm, *c*=2.9121(4) nm, 晶胞体积 *V*=2.6415(5) nm³, 晶胞中分子的数量 *Z*=4, 晶胞密度 *D*_c=1.267 mg/m³, 吸收系数 μ =0.180 mm⁻¹, 单胞中电子的数目 *F*(000)=1064。将 0.45 mm×0.40 mm×0.32 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 MoK α (λ =0.071073 nm) 辐射, 以 $\omega/2\theta$ 扫描方式在 2.70°< θ <25.02° 收集 11079 个衍射点。其中, 独立衍射点 4649 个 (等效点一次性因子 *R*_{int}=0.0703), 可观测衍射点 2107 个 (*I*>2 σ (*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*=0.0657, ω_r =0.1376, $\omega=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0589P)^2+0.0463P]$, 其中 $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$, *F*_o 为观测到的结构因子; *F*_c 为计算的结构因子。标准偏差 *S*=1.045, 最后精修过程中的最大移动值 (Δ/σ)_{max}=0.001。最终差值电子云密度的最高峰为 286 e/nm⁻³, 最低峰为 -215 e/nm⁻³。

表 1 列出了平面方程、原子与平面的距离, 表 2 中列出了 5 个平面二面角值, 图 3 为化合物 4 的晶体结构。从表 1 及表 2 可以看出, 在晶体结构中存在 5 个平面: I(N(1)C(1)C(2)C(4)), II(N(1)C(4)C(5)C(7)), III(N(2)C(8)C(1)C(10)C(11)C(12)C(13)C(14)C(9)), IV(N(3)C(17)C(18)C(19)C(20)C(21)), V(C(22)C(23)C(24)C(25)C(26)C(27))。新形成的四氢吡咯环 (平面 I) 为信封式构象, 因为 C₃ 偏离其他 4 个原子组成的平面, 偏离的距离为 -0.5173 nm; 平面 I 与平面 II 组成的吡咯嗪环近似于共平面结构, 它们之间的二面角为 23.526°; 平面 I 与平面 II 近似于垂直结构, 它们之间的二面角为 75.988° (以上数据由 Diamond 软件计算获得)。

表1 最小二乘平面方程、原子与平面的偏差

Table 1 The least squares plane equations, deviations of the atoms

平面	方程	原子与平面的偏差/pm					
		N(1)	C(1)	C(2)	C(4)		
I	$-0.4071x - 5.9627y + 24.1863z = 12.2404$	-0.0070	0.0066	-0.0039	0.0044		
		C(3)					
		-0.5173					
II	$-4.5878x - 6.9920y + 16.4646z = 7.0508$	N(1)	C(4)	C(5)	C(7)		
		-0.0158	0.0150	-0.0089	0.0097		
		C(6)					
		-0.6221					
III	$8.2925x + 0.8725y + 3.8858z = 3.9270$	N(2)	C(8)	C(1)	C(10)	C(11)	C(12)
		-0.0176	0.0528	-0.0174	-0.0302	0.0045	0.0184
		C(13)	C(14)	C(9)			
		0.0107	-0.0053	-0.0157			
IV	$-6.7142x + 6.5478y + 2.2997z = 2.4076$	N(3)	C(17)	C(18)	C(19)	C(20)	C(21)
		0.0502	-0.0468	0.0120	0.0166	-0.0094	-0.0225
		C(22)	C(23)	C(24)	C(25)	C(26)	C(27)
V	$5.9549x + 6.1068y + 11.0670z = 10.1276$	0.0075	0.0003	-0.0092	0.0106	-0.0026	-0.0065

表2 平面之间的二面角

Table 2 Dihedral angles between the planes

平面	平面	角度/(°)	平面	平面	角度/(°)
1	2	23.526	2	4	78.044
1	3	65.053	2	5	57.794
1	4	64.247	3	4	44.788
1	5	75.988	3	5	35.249
2	3	60.204	4	5	80.034

4 结果与讨论

参考相关文献并对产物结构的分析,该螺环化合物的构建可能经历了如下过程:首先5-甲基靛红2与脯氨酸3发生脱水的缩合反应,形成了中间体A;接着由分子内的亲核加成反应产生了中间体B;B脱CO₂转变成了中间体C,恰好C是1,3-亲偶极体与查尔酮1中的烯键相呼应,形成了目标化合物4(图4)。

该反应使用常见的原料通过一锅法高效的合成了新化合物螺[吡啶-3,3'-吡咯嗪]-2-酮,实现了对反应的化学选择性、区域选择性和立体选择性的控制。该方案具有反应条件

相对温和,操作方便,产率及产品纯度高,且后处理方便等优点。氮原子上连接不同的活性基团,从而实现该类吡啶螺环化合物的多样性,为寻找具有潜在药理活性的药物前体提供化合物库。

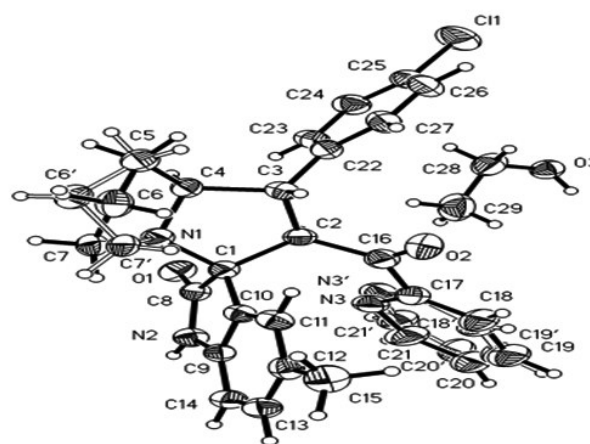


图3 化合物4的晶体结构

Fig. 3 Crystal structure of compound 4

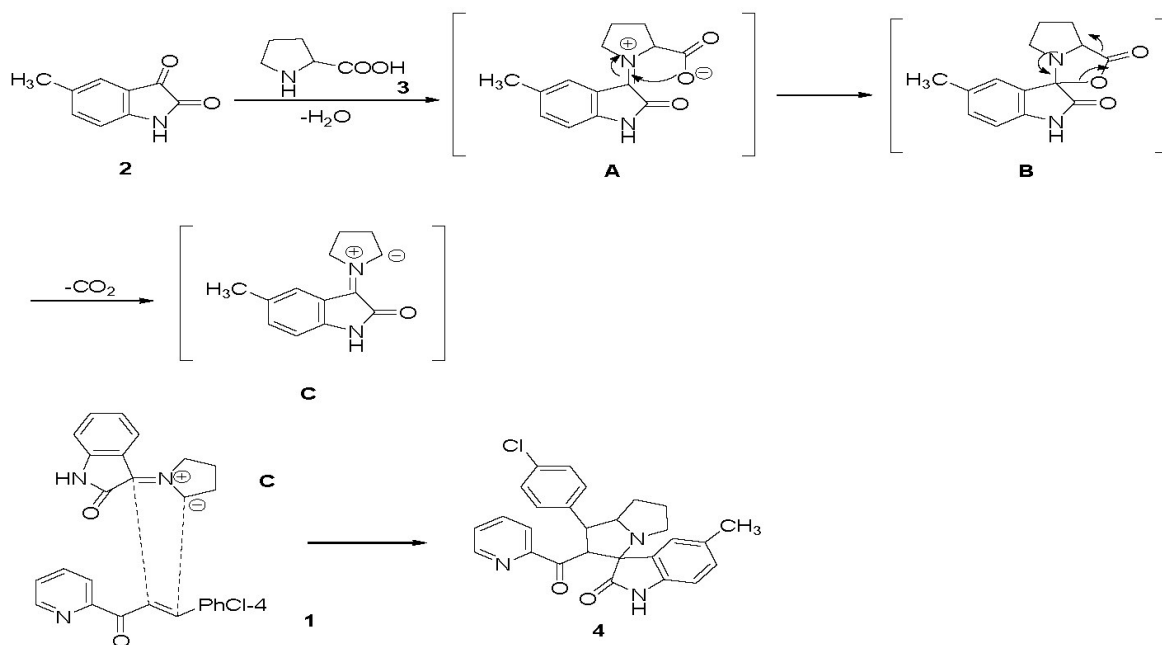


图4 化合物4的合成机理

Fig. 4 The synthetic mechanism of compound 4

参考文献 (References)

- [1] Tsubouchi H, Sasaki H, Itotani M, et al. Trifluoromethyl-substituted spirocyclic ketoenols[P]. WO 2005042542. 2005-05-12.
- [2] Houlihan W J, Remers W A, Brown R K. Indoles: Part 1[M]. New York: Wiley, 1992.
- [3] 李来才, 毛双, 唐作华. 三种单环β-内酰胺抗生素分子药性机理的理论研究[J]. 化学物理学报, 2000, 13(1): 61-66.
- [4] Nicolaou K C, Chen J S. The art of total synthesis through cascade reactions[J]. Chemical Society Reviews, 2009, 38(11): 2993-3009.
- [5] Dömling A. Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry[J]. Chemical Reviews, 2006, 106(1): 17-89.
- [6] Raj A A, Raghunathan R, Sridevikumari M R, et al. Synthesis: Antimicrobial and antifungal activity of a new class of spiro pyrrolidines[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2003, 11(3): 407-419.
- [7] Stylianakis I, Kolocouris A, Kolocouris N, et al. Spiro[pyrrolidine-2,2'-adamantanes]: Synthesis, anti-influenza virus activity and conformational properties[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, 13(10): 1699-1703.
- [8] 王倩, 贺玲, 刁晓菊, 等. 氨基磺酸催化绿色合成3,4-二氢嘧啶-2-酮[J]. 徐州医学院学报, 2013, 33(6): 368-371.

Construction and characterization of spiro[indoline-3,3'-pyrrolizin]-2-one skeleton

XU Linlin, ZHU Xiaotong, ZHANG Jinpeng

School of Public Health, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China

Abstract The title compound spiro[indoline-3,3'-pyrrolizin]-2-one $C_{27}H_{24}ClN_5O_2$ is synthesized by the one-pot multicomponent reaction of chalcone, 5-methylisatin and proline in trace amounts of methanol under stirring at 60°C. Its structure is determined by single crystal X-ray diffraction. The crystal is monoclinic, space group $P_2(1)/c$, with $M_r=504.01$, $a=0.84907(6)$ nm, $b=1.07072(9)$ nm, $c=2.9121(4)$ nm, $V=2.6415(5)$ nm³, $Z=4$, $D_c=1.267$ mg/m³, $\mu=0.180$ mm⁻¹, and $F(000)=1064$. The structure is solved by direct methods and refined by full-matrix least squares method to the final $R=0.0657$ and $\omega_R=0.1376$. X-ray analysis reveals that the newly formed ring of tetrahydropyrrole in the crystal structure is of envelope conformation.

Keywords spiro[indoline-3,3'-pyrrolizin]-2-one; multicomponent reaction; crystal structure

(责任编辑 陈广仁)