



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113683493 B

(45) 授权公告日 2022.06.10

(21) 申请号 202111146599.6

C07D 333/56 (2006.01)

(22) 申请日 2021.09.28

C07D 209/48 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 113683493 A

审查员 郭格

(43) 申请公布日 2021.11.23

(73) 专利权人 四川大学  
地址 610000 四川省成都市一环路南一段  
24号

(72) 发明人 夏莹 宁小琴 陈永柯

(74) 专利代理机构 成都其知创新专利代理事务  
所(普通合伙) 51326  
专利代理师 房立普

(51) Int. Cl.  
C07C 41/30 (2006.01)  
C07C 43/166 (2006.01)

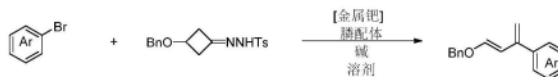
权利要求书1页 说明书7页 附图7页

(54) 发明名称

一种富电子共轭二烯类化合物、制备方法及应用

(57) 摘要

本发明公开了一种富电子共轭二烯类化合物、制备方法及应用,包括以下步骤:步骤1:将N-(3-(苯氧基)环丁基)-4-甲基苯磺酰脲、碱和催化剂混合;步骤2:加入膦配体、芳基卤化物和溶剂,在磁力搅拌、90℃温度、氮气气氛中充分反应;步骤3:冷却后,提纯即可得到所需富电子共轭二烯类化合物;或者通过一步法制备富电子共轭二烯类化合物;本发明中富电子的1,3-丁二烯的制备方法,底物普适性好,官能团兼容性好;可在芳环上取代缺电子,富电子,杂环,萘环等基团,反应条件温和,所得到的产物结构单一且都为E型的富电子的1,3丁二烯;并且产物1,3共轭二烯能与烯炔和炔炔以较优的收率得到[4+2]环化的产物。



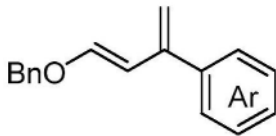
1. 一种富电子共轭二烯类化合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

步骤1:将N-(3-(苄氧基)环丁基)-4-甲基苯磺酰脲、碱和催化剂混合;碱为碳酸铯,催化剂为三(二亚苄基丙酮)二钯;

步骤2:加入膦配体、芳基卤化物和溶剂,在磁力搅拌、90℃温度、氮气气氛中充分反应;膦配体为二苯基环己基膦,溶剂为1,4二氧六环;

步骤3:冷却后,提纯即得到所需富电子共轭二烯类化合物;

富电子共轭二烯类化合物,结构如下:



式中:Ar为苯基,4-甲基苯基,4-叔丁基苯基,4-甲氧基苯基,4-氟苯基,4-氯苯,4-三氟甲基苯基,3-甲氧基苯基,2-甲基苯基,2-甲氧基苯基,1,2-亚甲二氧基苯基,2-萘基,3-噻吩基中的一种。

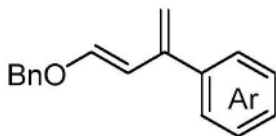
2. 一种富电子共轭二烯类化合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

步骤1:将3-(苄氧基)环丁烷-1-酮、对甲苯磺酰肼和溶剂混合,在磁力搅拌、60℃温度条件下,充分反应;

步骤2:冷却后,向步骤1得到的反应混合物中加入碱、催化剂金属钯、膦配体、芳基卤化物和溶剂;在磁力搅拌条件、90℃温度、氮气气氛中充分反应;碱为碳酸铯,催化剂金属钯为三(二亚苄基丙酮)二钯;膦配体为二苯基环己基膦,溶剂为1,4二氧六环;

步骤3:冷却后,提纯即得到所需富电子共轭二烯类化合物;

富电子共轭二烯类化合物,结构如下:



式中:Ar为苯基,4-甲基苯基,4-叔丁基苯基,4-甲氧基苯基,4-氟苯基,4-氯苯,4-三氟甲基苯基,3-甲氧基苯基,2-甲基苯基,2-甲氧基苯基,1,2-亚甲二氧基苯基,2-萘基,3-噻吩基中的一种。

3. 根据权利要求1或2所述一种富电子共轭二烯类化合物的制备方法,其特征在于,所述芳基卤化物和N-(3-(苄氧基)环丁基)-4-甲基苯磺酰脲或对甲苯磺酰肼的摩尔比均为1:1~1.5。

4. 根据权利要求1或2所述一种富电子共轭二烯类化合物的制备方法,其特征在于,所述催化剂和膦配体的摩尔比1:2~4,芳香卤化物和催化剂的摩尔比为1:0.04,芳香卤化物和碱的摩尔比1:2.5~3。

5. 根据权利要求2所述一种富电子共轭二烯类化合物的制备方法,其特征在于,所述3-(苄氧基)环丁烷-1-酮和芳基卤化物的摩尔比为6:5。

## 一种富电子共轭二烯类化合物、制备方法及应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及共轭二烯技术领域,具体涉及一种富电子共轭二烯类化合物、制备方法及应用。

### 背景技术

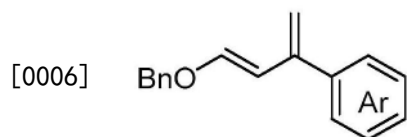
[0002] 1,3-丁二烯类化合物作为有机合成中的重要骨架,具有共轭体系,在环加成和聚合反应中有着广泛的应用。其中富电子的共轭二烯是[4+2]环化的常用底物,其与亲双烯体(烯炔或炔炔)发生狄尔斯-阿尔德反应可以用于构建六元环类化合物,是有机化学合成反应中非常重要的形成碳碳键的手段之一。同时也是合成生物活性类化合物的重要中间体,例如萘醌类化合物发生[4+2]环化可以为蒽醌类抗生素的合成提供一种可行方法。此外,此类富电子的共轭二烯在聚合反应等领域也有相关报道。

[0003] 目前,合成此类富电子的共轭二烯一种方法是通过烯醇醚-炔炔在钌催化下发生分子间的复分解反应生成。此法主要是烷基的烯醇醚为底物,且存在立体选择性问题。或者通过叶立德反应,首先将一个底物制备成磷叶立德,再与相应的烯酮反应,此类方法缺点是反应过程中生成三苯氧磷后,存在后处理较繁琐,如果需要得到单一的E异构体,需使反应在较低温度下进行,反应时间长,反应步骤多的缺点。

### 发明内容

[0004] 本发明针对现有技术的问题提供一种具有较好的立体选择性、操作简单、便捷的富电子共轭二烯类化合物、制备方法及应用。

[0005] 本发明采用的技术方案是:一种富电子共轭二烯类化合物,其结构如下:



[0007] 式中:Ar为苯基,4-甲基苯基,4-叔丁基苯基,4-甲氧基苯基,4-苯基,4-氟苯基,4-氯苯,4-三氟甲基苯基,3-甲氧基苯基,2-甲基苯基,2-甲氧基苯基,1,2-亚甲二氧基苯基,2-萘基,3-噻吩基中的一种。

[0008] 富电子共轭二烯类化合物的制备方法,包括以下步骤:

[0009] 步骤1:将N-(3-(苄氧基)环丁基)-4-甲基苯磺酰脲、碱和催化剂混合;

[0010] 步骤2:加入膦配体、芳基卤化物和溶剂,在磁力搅拌、90℃温度、氮气气氛中充分反应;

[0011] 步骤3:冷却后,提纯即可得到所需富电子共轭二烯类化合物。

[0012] 富电子共轭二烯类化合物的制备方法,包括以下步骤:

[0013] 步骤1:将3-(苄氧基)环丁烷-1-酮、对甲苯磺酰肼和溶剂混合,在磁力搅拌、60℃温度条件下,充分反应;

[0014] 步骤2:冷却后,向步骤1得到的反应混合物中加入碱、金属钯、膦配体、芳基卤化物

和溶剂;在磁力搅拌条件、90℃温度、氮气气氛中充分反应;

[0015] 步骤3:冷却后,提纯即可得到所需富电子共轭二烯类化合物。

[0016] 进一步的,所述碱为碳酸铯,催化剂为金属钯,膦配体为二苯基环己基膦,溶剂为1,4-二氧六环。

[0017] 进一步的,所述催化剂为醋酸钯、三(二亚苄基丙酮)二钯、双(乙腈)二氯化钯(II)、氯化烯丙基钯(II)二聚物中的一种。

[0018] 进一步的,所述芳基卤化物和N-(3-(苄氧基)环丁基)-4-甲基苯磺酰脲或对甲苯磺酰脲的摩尔比均为1:1~1.5。

[0019] 进一步的,所述催化剂和膦配体的摩尔比1:2~4,芳香卤化物和催化剂的摩尔比为1:0.04,芳香卤化物和碱的摩尔比1:2.5~3。

[0020] 进一步的,所述3-(苄氧基)环丁烷-1-酮和芳基卤化物的摩尔比为6:5。

[0021] 一种富电子共轭二烯类化合物的应用,富电子共轭二烯类化合物作为[4+2]环化的底物,与亲双烯体反应构建六元环类化合物。

[0022] 本发明的有益效果是:

[0023] (1) 本发明制备方法具有Z/E选择性,得到的富电子共轭二烯是结构单一E型1,3-丁二烯;

[0024] (2) 本发明通过简单易得的溴苯、环丁酮衍生的对甲苯磺酰脲一步合成富电子的共轭二烯,制备方法简单,操作方便;

[0025] (3) 本发明得到的富电子的共轭二烯是[4+2]环化的常用底物,能以85%以上的收率构建六元环类化合物。

## 附图说明

[0026] 图1为实施例1~3制备流程示意图。

[0027] 图2为实施例4制备流程示意图。

[0028] 图3为实施例5制备流程示意图。

[0029] 图4为实施例1产物的核磁共振氢谱。

[0030] 图5为实施例1产物的核磁共振碳谱。

[0031] 图6为实施例1产物的高分辨质谱。

[0032] 图7为实施例5产物的核磁共振氢谱。

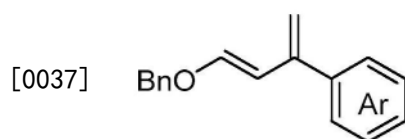
[0033] 图8为实施例5产物的核磁共振碳谱。

[0034] 图9为实施例5产物的高分辨质谱。

## 具体实施方式

[0035] 下面结合附图和具体实施例对本发明做进一步说明。

[0036] 一种富电子共轭二烯类化合物,其结构如下:



[0038] 式中:Ar为苯基,4-甲基苯基,4-叔丁基苯基,4-甲氧基苯基,4-苯基,4-氟苯基,4-

氯苯,4-三氟甲基苯基,3-甲氧基苯基,2-甲基苯基,2-甲氧基苯基,1,2-亚甲二氧基苯基,2-萘基,3-噻吩基中的一种。

[0039] 富电子共轭二烯类化合物的制备方法如图1所示,包括以下步骤:

[0040] 步骤1:将N-(3-(苄氧基)环丁基)-4-甲基苯磺酰脲、碱和催化剂混合;

[0041] 步骤2:加入膦配体、芳基卤化物和溶剂,在磁力搅拌、90℃温度、氮气气氛中充分反应;

[0042] 步骤3:冷却后,提纯即可得到所需富电子共轭二烯类化合物。

[0043] 富电子共轭二烯类化合物的制备方法如图2所示,包括以下步骤:

[0044] 步骤1:将3-(苄氧基)环丁烷-1-酮、对甲苯磺酰肼和溶剂混合,在磁力搅拌、60℃温度条件下,充分反应;

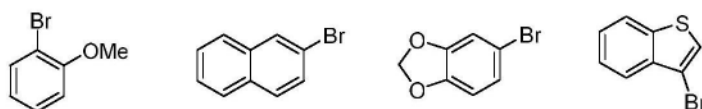
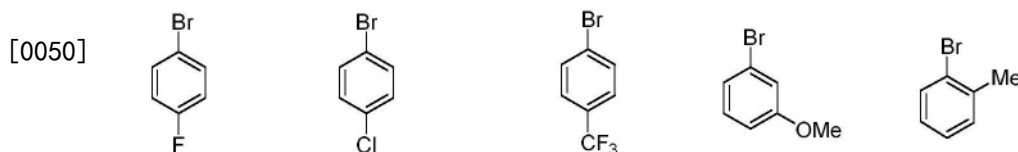
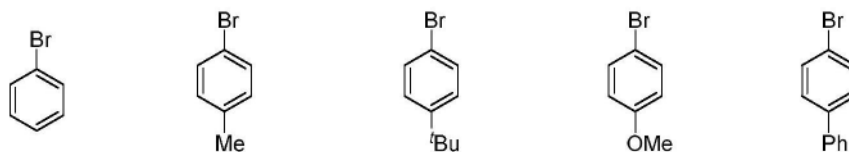
[0045] 步骤2:冷却后,向步骤1得到的反应混合物中加入碱、金属钯、膦配体、芳基卤化物和溶剂;在磁力搅拌条件、90℃温度、氮气气氛中充分反应;

[0046] 步骤3:冷却后,提纯即可得到所需富电子共轭二烯类化合物。提纯采用硅胶柱层进行。

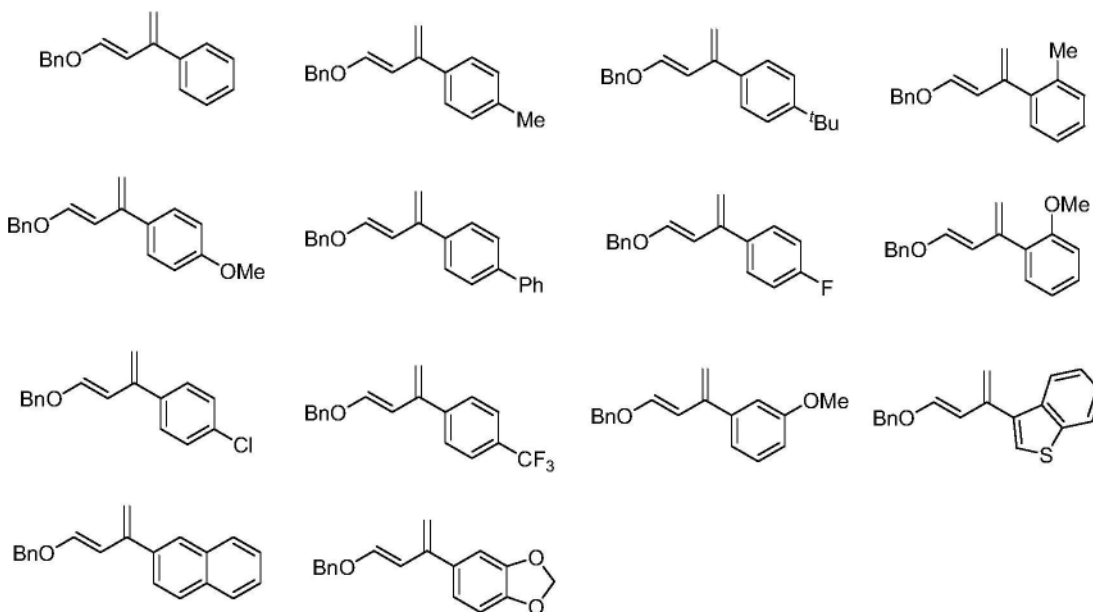
[0047] 碱为碳酸铯,催化剂为金属钯,膦配体为二苯基环己基膦,溶剂为1,4-二氧六环。催化剂为醋酸钯、三(二亚苄基丙酮)二钯、双(乙腈)二氯化钯(II)、氯化烯丙基钯(II)二聚物中的一种。芳基卤化物和N-(3-(苄氧基)环丁基)-4-甲基苯磺酰脲或对甲苯磺酰肼的摩尔比均为1:1~1.5。催化剂和膦配体的摩尔比1:2~4,芳香卤化物和催化剂的摩尔比为1:0.04,芳香卤化物和碱的摩尔比1:2.5~3。3-(苄氧基)环丁烷-1-酮和芳基卤化物的摩尔比为6:5。

[0048] 富电子共轭二烯类化合物作为[4+2]环化的底物,与亲双烯体反应构建六元环类化合物。

[0049] 芳香卤化物为芳基溴代物,为以下结构中的任一化合物:



[0051] 富电子共轭二烯类化合物,为以下结构中的任一化合物:



[0052]

[0053] 实施例1

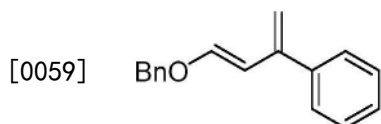
[0054] 按照以下步骤制备富电子1,3丁二烯:

[0055] 步骤1:向装有磁力搅拌棒的8mL小瓶中加入0.5mmol碳酸铯、0.24mmol N-(3-(苄氧基)环丁基)-4-甲基苯磺酰脲、0.004mmol三(二亚苄基丙酮)二钡,将小瓶用螺帽密封并转移到手套箱中。

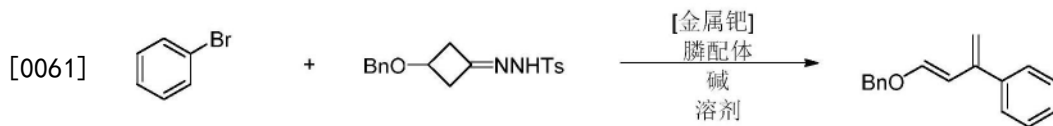
[0056] 步骤2:向小瓶中加入0.008mmol二苯基环己基磷,2.0mL 1,4-二氧六环和0.2mmol溴苯,盖好螺帽并转移出手套箱。置于90℃的磁力搅拌器上搅拌16小时。

[0057] 步骤3:冷却到室温,将所得反应液用硅藻土过滤,乙酸乙酯洗脱,在真空状态下旋干,转移到硅胶层析柱上,用洗脱剂(PE/EA=100:1)洗脱,得到无色油状的目标物( $R_f=0.5$  (PE·EA=40:1)),产率79%。

[0058] 其结构为:



[0060] 反应过程如下:



[0062] 产物的核磁共振氢谱如图4所示:

[0063]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45-7.23 (m, 10H), 6.55 (d,  $J=12.6\text{Hz}$ , 1H), 5.90 (d,  $J=12.6\text{Hz}$ , 1H), 5.09 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 4.91 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 4.80 (s, 2H)。

[0064] 产物的核磁共振碳谱如图5所示:

[0065]  $^{13}\text{C NMR}$  (101MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 150.4, 145.4, 140.8, 136.7, 128.5, 128.1, 128.0, 128.0, 127.5, 127.4, 111.9, 108.8, 71.9。

[0066] 产物的高分辨质谱如图6所示:

[0067] 其高分辨质谱为:HRMS (ESI,  $m/z$ ): calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$  237.1274, found

237.1274。

[0068] 实施例2

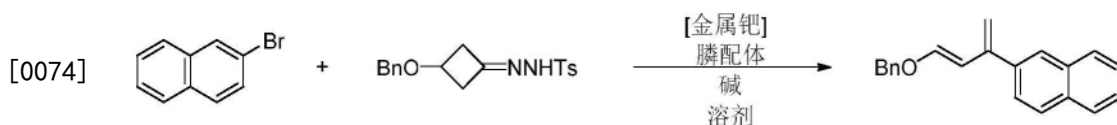
[0069] 按照以下步骤制备富电子1,3丁二烯:

[0070] 步骤1:向装有磁力搅拌棒的8mL小瓶中加入0.5mmol碳酸铯、0.24mmol N-(3-(苄氧基)环丁基)-4-甲基苯磺酰脲、0.004mmol三(二亚苄基丙酮)二钯,将小瓶用螺帽密封并转移到手套箱中。

[0071] 步骤2:向小瓶中加入0.008mmol二苯基环己基膦,2.0mL 1,4-二氧六环和0.2mmol芳基溴化物(Ar为萘基),盖好螺帽并转移出手套箱。置于90℃的磁力搅拌器上搅拌16小时。

[0072] 步骤3:冷却到室温,将所得反应液用硅藻土过滤,乙酸乙酯洗脱,在真空状态下旋干,转移到硅胶层析柱上,用洗脱剂(PE/EA=100:1)洗脱,得到无色油状的目标物(Rf=0.5(PE•EA=40:1)),产率60%。

[0073] 反应过程如下:



[0075] 产物的核磁共振氢谱为: $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.83-7.76 (m, 4H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.39-7.28 (m, 5H), 6.58 (d,  $J=12.7\text{Hz}$ , 1H), 5.98 (d,  $J=12.7\text{Hz}$ , 1H), 5.18 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.81 (s, 2H)。

[0076] 产物的核磁共振碳谱为: $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 150.7, 145.4, 138.3, 136.8, 133.4, 132.9, 128.6, 128.1, 128.1, 127.6, 127.6, 126.7, 126.5, 126.1, 125.9, 112.5, 108.9, 72.0。

[0077] 产物的高分辨质谱为:HRMS (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$  287.1430, calcd for 287.1429。

[0078] 实施例3

[0079] 按照以下步骤制备富电子1,3丁二烯:

[0080] 步骤1:向装有磁力搅拌棒的8mL小瓶中加入0.5mmol碳酸铯、0.24mmol N-(3-(苄氧基)环丁基)-4-甲基苯磺酰脲、0.004mmol三(二亚苄基丙酮)二钯,将小瓶用螺帽密封并转移到手套箱中。

[0081] 步骤2:向小瓶中加入0.008mmol二苯基环己基膦,2.0mL 1,4-二氧六环和0.2mmol芳基溴化物(Ar为噻吩),盖好螺帽并转移出手套箱。置于90℃的磁力搅拌器上搅拌16小时。

[0082] 步骤3:冷却到室温,将所得反应液用硅藻土过滤,乙酸乙酯洗脱,在真空状态下旋干,转移到硅胶层析柱上,用洗脱剂(PE/EA=100:1)洗脱,得到无色油状的目标物(Rf=0.5(PE•EA=40:1)),产率73%。

[0083] 产物的核磁共振氢谱为: $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.87-7.74 (m, 2H), 7.38-7.23 (m, 8H), 6.39 (d,  $J=12.6\text{Hz}$ , 1H), 5.99 (d,  $J=12.7\text{Hz}$ , 1H), 5.27 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 5.00 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 4.73 (s, 2H)。

[0084] 反应过程如下:



[0086] 产物的核磁共振碳谱为:

[0087]  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 150.8, 140.0, 139.5, 138.4, 136.6, 136.4, 128.5, 128.0, 127.4, 124.2, 124.0, 123.8, 123.5, 122.6, 114.1, 109.0, 72.0。

[0088] 高分辨质谱为: HRMS (ESI,  $m/z$ ): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{OS} [\text{M}+\text{H}]^+$  293.0995, found 293.0995。

[0089] 实施例4

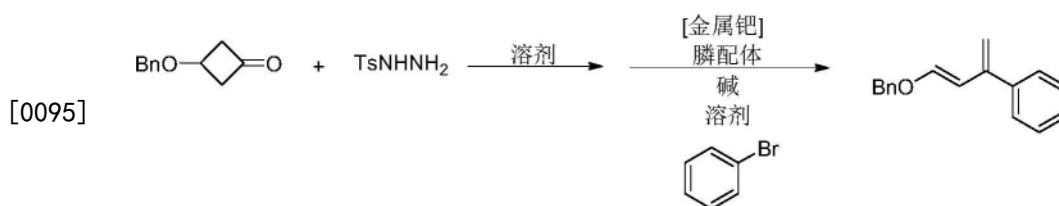
[0090] 按照以下步骤制备富电子1,3-丁二烯:

[0091] 步骤1: 向装有磁力搅拌棒的8mL小瓶中加入0.24mmol 3-(苄氧基)环丁烷-1-酮、0.24mmol对甲苯磺酰肼、1.0mL 1,4-二氧六环。将所得溶液密封在60℃的磁力搅拌器上搅拌1小时。

[0092] 步骤2: 反应溶液冷却到室温后, 向反应混合物中加入0.5mmol碳酸铯、0.004mmol三(二亚苄基丙酮)二钡、0.008mmol二苄基环己基膦、1.0mL 1,4-二氧六环和0.2mmol溴苯。盖好螺帽并转移出手套箱, 置于90℃的磁力搅拌器上搅拌16小时。

[0093] 步骤3: 冷却到室温, 将所得反应液用硅藻土过滤, 乙酸乙酯洗脱, 在真空状态下旋干, 转移到硅胶层析柱上, 用(PE/EA=100:1)洗脱剂洗脱, 得到无色油状的目标物 ( $R_f=0.5$  (PE·EA=40:1)), 产率67%。

[0094] 反应过程如下:

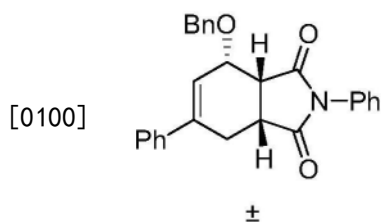


[0096] 对部分化合物其[4+2]环化反应进行探索, 其中富电子的共轭二烯是[4+2]环化的常用底物, 其与亲双烯体(烯烃或炔烃)发生狄尔斯-阿尔德反应可以用于构建六元环类化合物, 是有机化学合成反应中非常重要的形成碳碳键的手段之一。以实施例5为例进行说明。

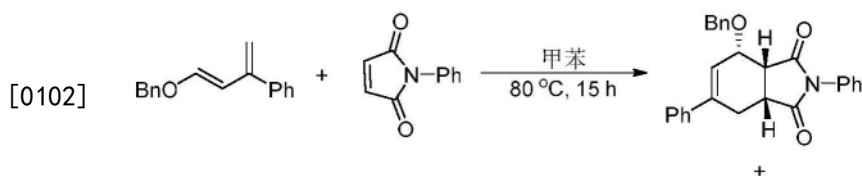
[0097] 实施例5

[0098] 按照以下步骤进行:

[0099] 将0.2mmol 1-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮装入装有磁性搅拌棒的4mL小瓶中, 加入0.6mL甲苯。然后, 加入0.2mmol共轭二烯。将所得反应混合物在80℃下在氮气氛围下搅拌15小时。冷却至室温后, 反应混合物在真空中浓缩。通过硅胶(PE:EA=5:1)柱层析纯化粗混合物, 以88%产率提供白色固体的产品。产物结构如下:



[0101] 反应过程如下:



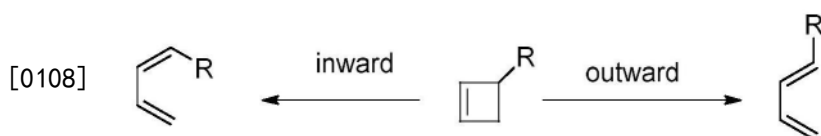
[0103] 产物的核磁共振氢谱如图7所示: $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.48-7.25 (m, 12H), 7.24 (s, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 6.45 (dd,  $J=5.5, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 4.58 (d,  $J=11.4\text{Hz}$ , 1H), 4.50 (d,  $J=11.4\text{Hz}$ , 1H), 3.37 (td,  $J=9.4, 7.1\text{Hz}$ , 1H), 3.25 (dd,  $J=9.8, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 3.19-3.04 (m, 2H)。

[0104] 产物的核磁共振碳谱如图8所示: $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 179.0, 175.8, 143.2, 139.7, 137.8, 132.1, 129.0, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 127.5, 126.7, 125.6, 123.2, 123.1, 70.7, 70.6, 45.0, 37.6, 25.4。

[0105] 产物的高分辨质谱如图9所示:HRMS (ESI,  $m/z$ ): calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  432.1570, found 432.1574。

[0106] 本发明富电子共轭二烯化合物的制备方法与现有方法相比,富电子共轭二烯化合物主要是通过四元环的开环异构得到,具有立体专一性好,能选择性的得到E型产物。本法所得到得1,3丁二烯是通过四元环的热开环异构得到,四元环的热开环可以通过向内向外旋转得到Z型或者E型或者两者的混合的产物。四元环的热开环的一个影响因素是环丁烯3位的取代基,随着其取代基的 $\pi$ 供电子性质增加,其开环异构化的产物中取代基其向外的偏好增加。

[0107] 本发明采用的原料利于产生E型结构的产物。



[0109] 本发明制备原料简单,反应条件温和,反应步骤少,反应操作简单。本发明中富电子的1,3丁二烯的制备方法,底物普适性好,官能团兼容性好,可在芳环上取代缺电子,富电子,杂环,萘环等基团,反应条件温和,所得到的产物结构单一且都为E型的1,3丁二烯。

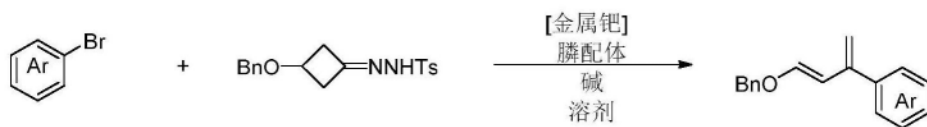


图1

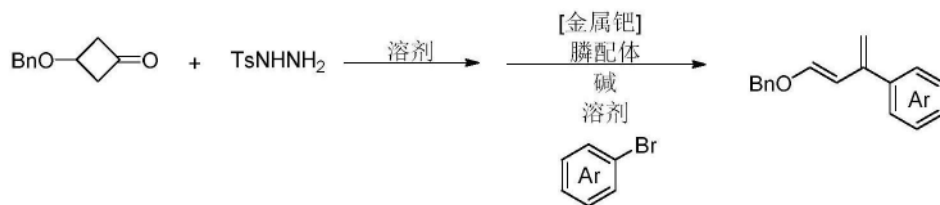


图2

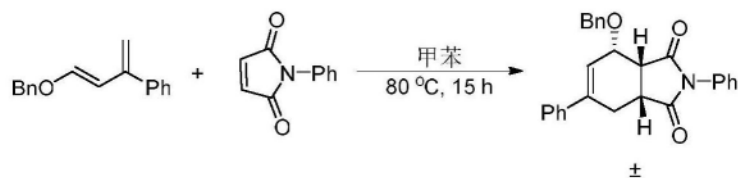


图3

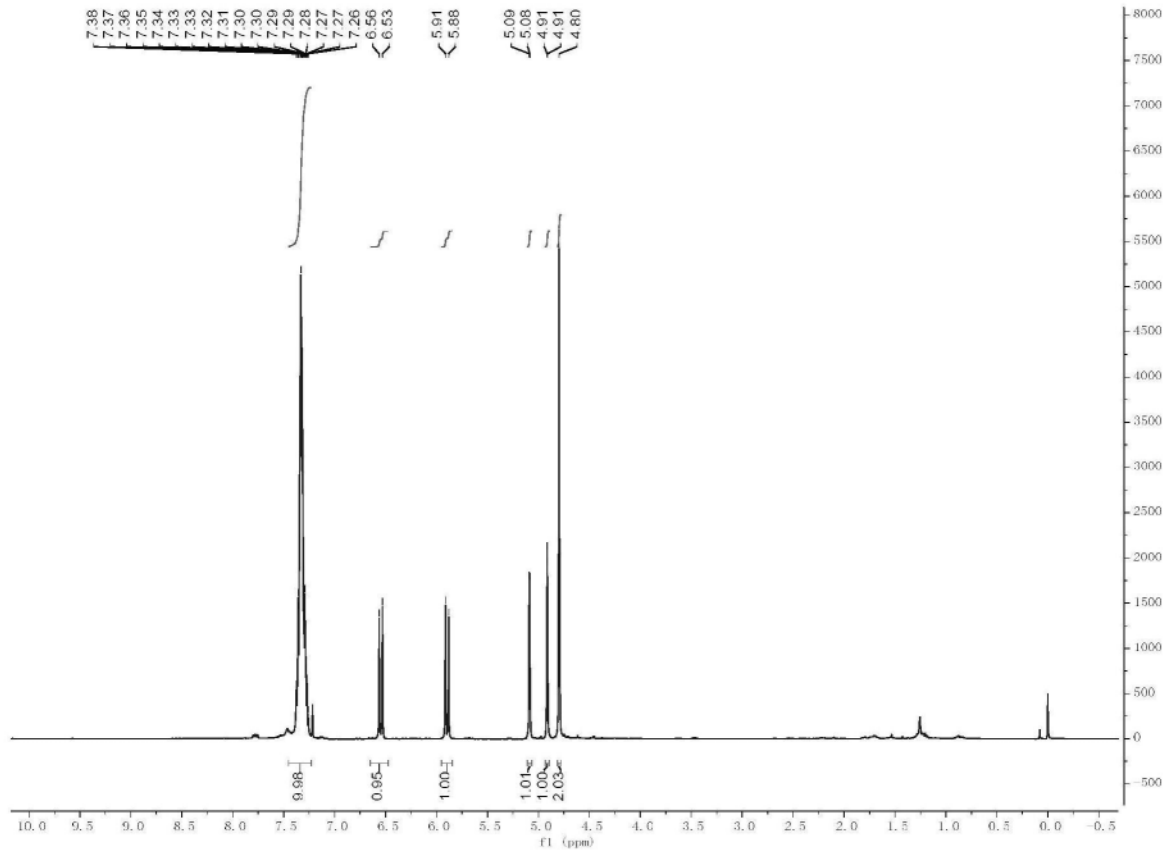


图4

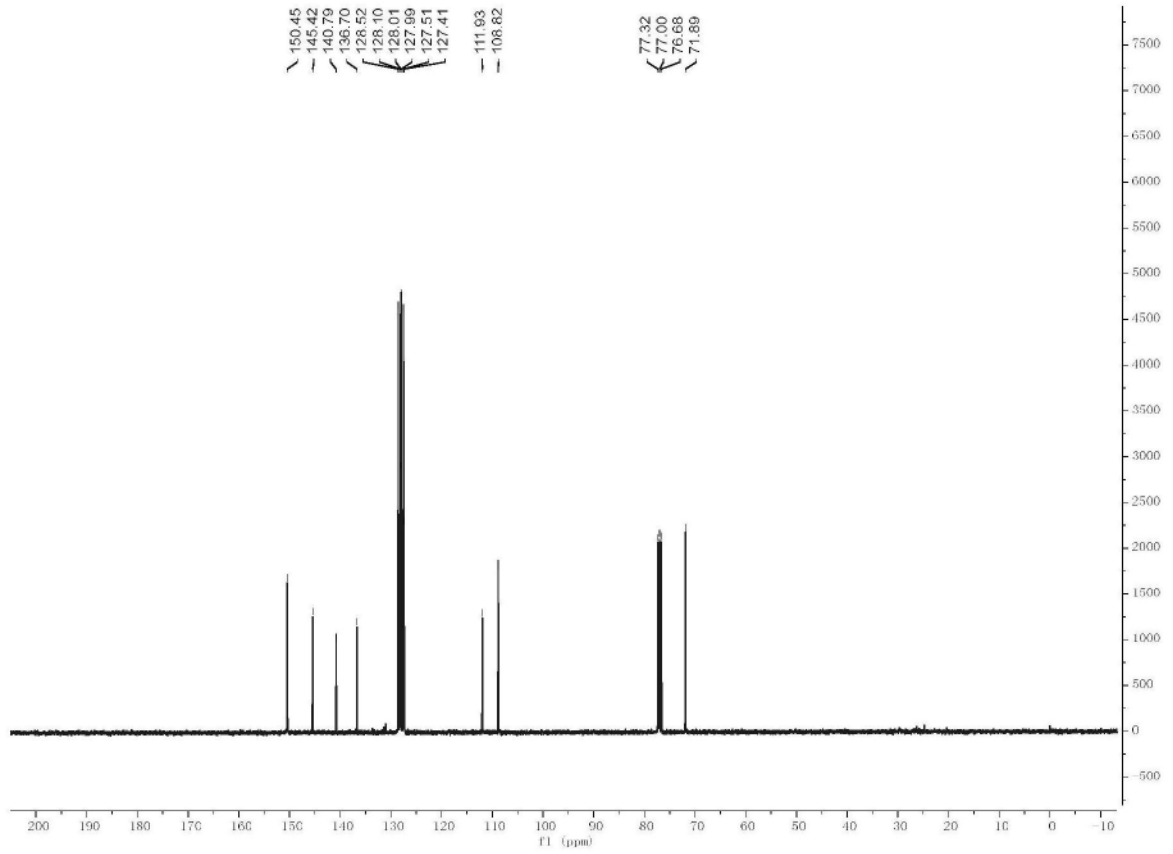


图5

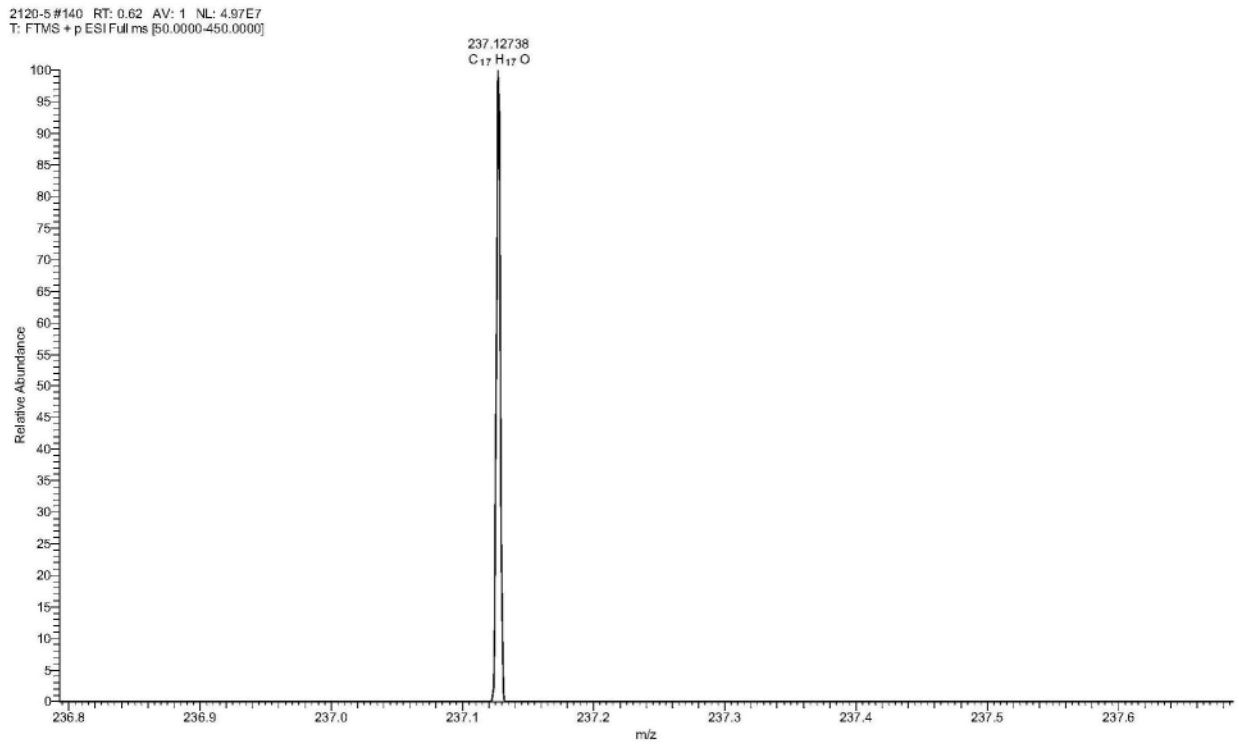


图6

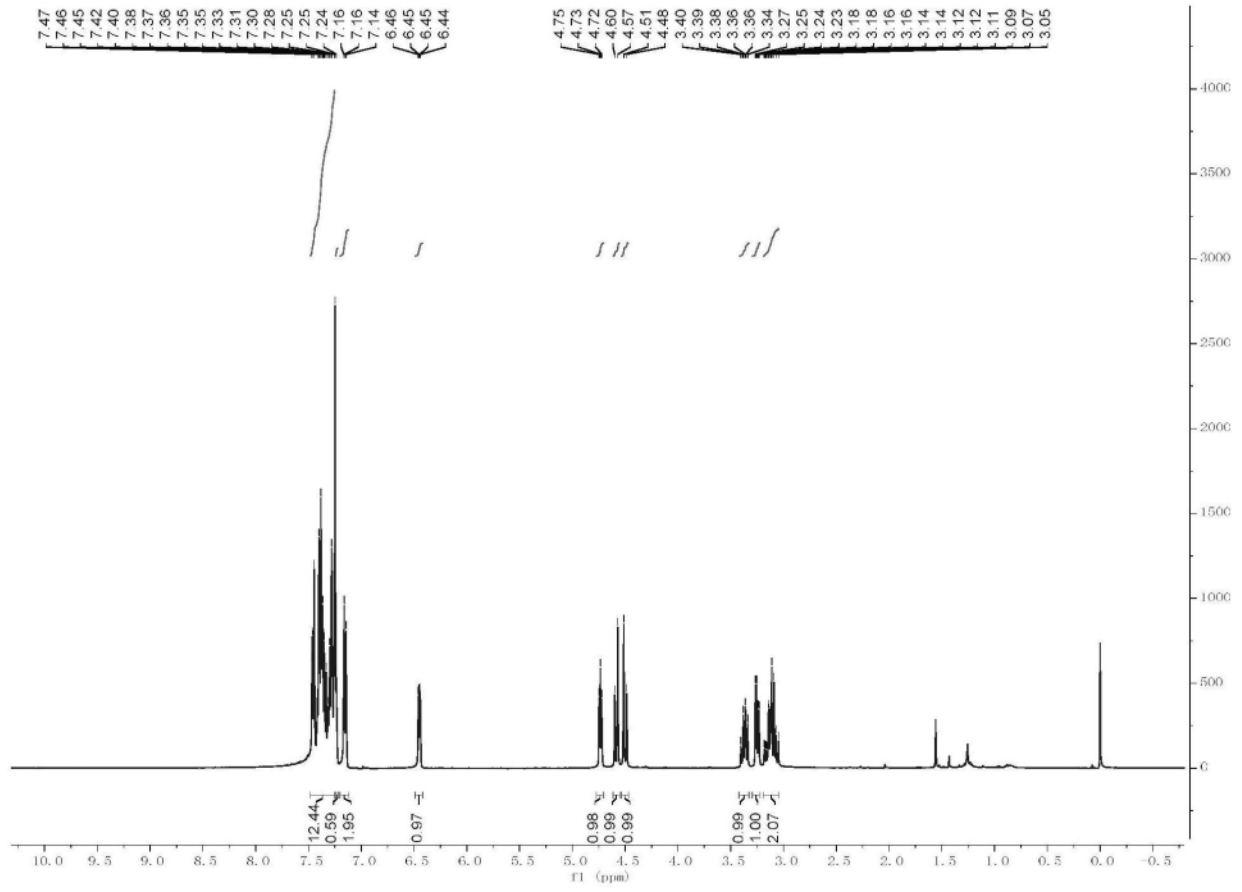


图7

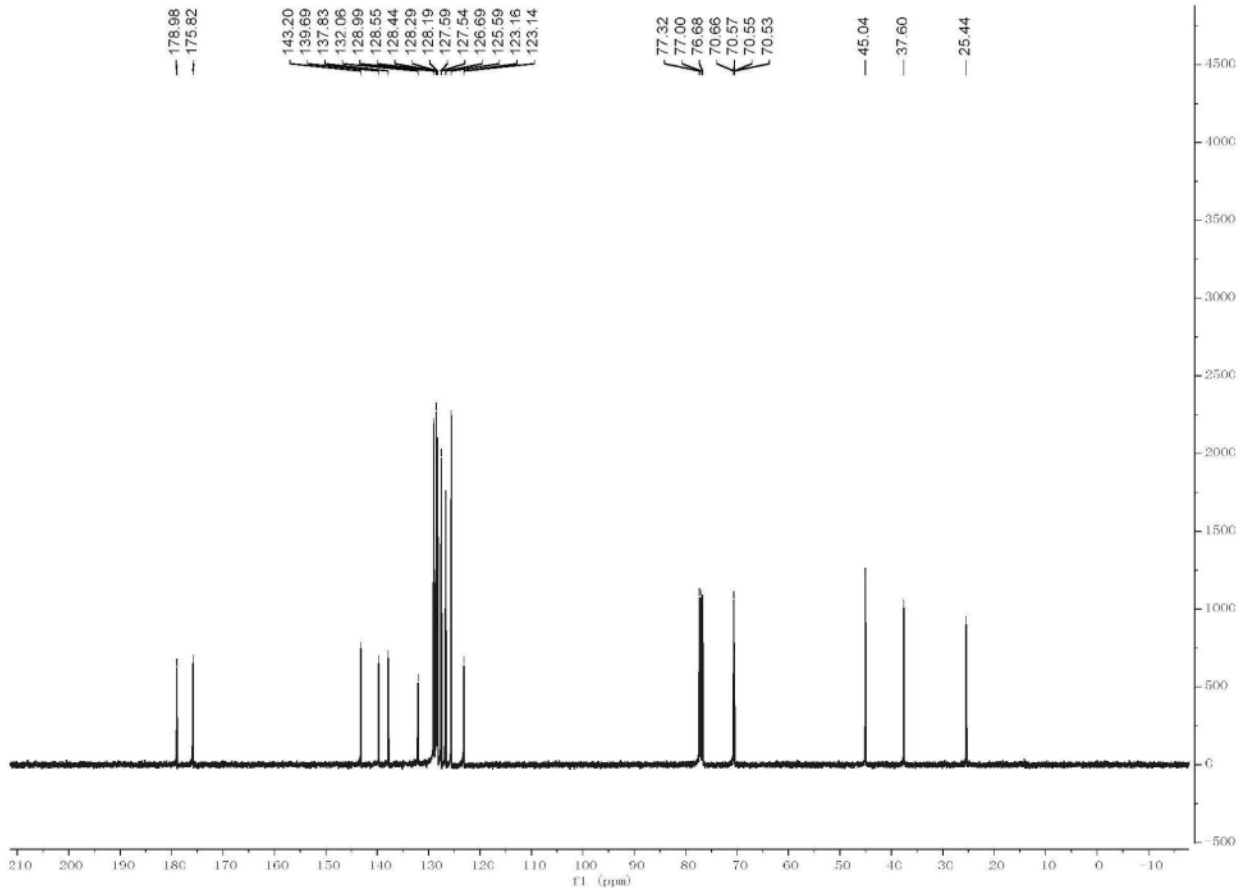


图8

2154-1#163 RT: 0.73 AV: 1 NL: 1.07E8  
T: FTMS + p ESI Full ms [200.0000-450.0000]

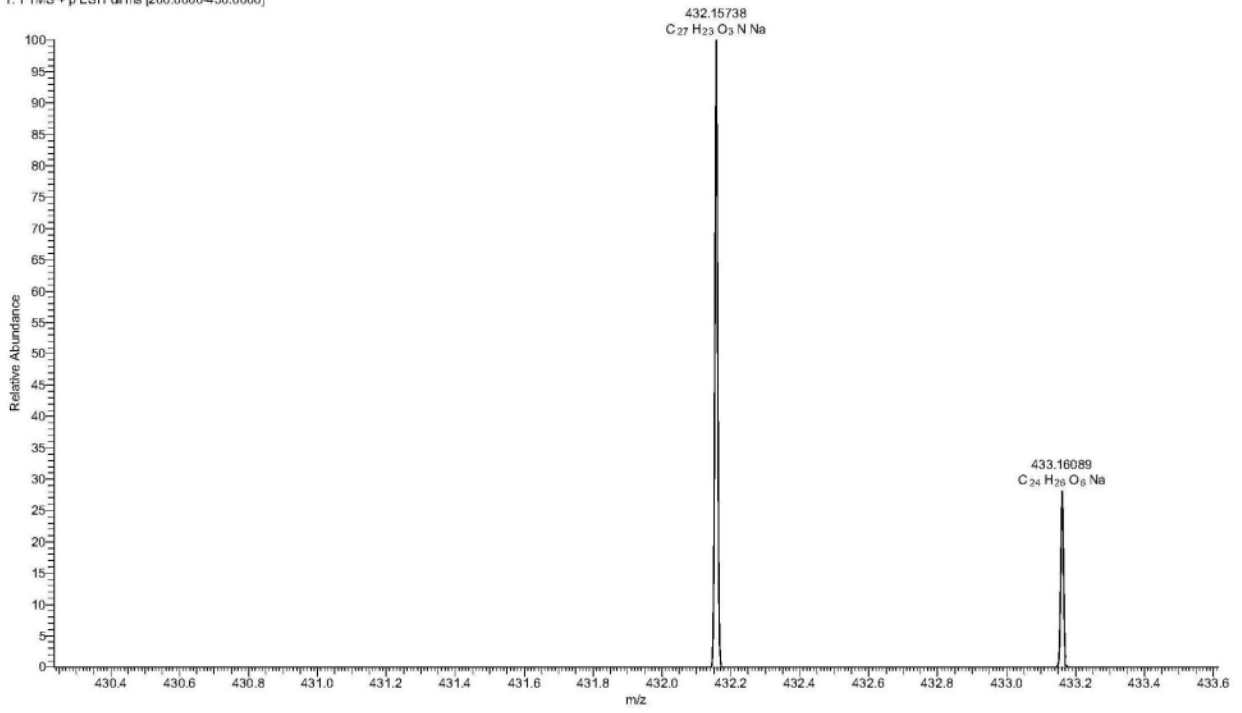


图9