



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105566202 A

(43) 申请公布日 2016. 05. 11

(21) 申请号 201410607074. 1

(22) 申请日 2014. 10. 31

(71) 申请人 华东师范大学

地址 200062 上海市普陀区中山北路 3663
号

(72) 发明人 胡文浩 金伟峰 姜丽琴 邱晔
翟昌伟

(74) 专利代理机构 上海麦其知识产权代理事务
所(普通合伙) 31257

代理人 董红曼

(51) Int. Cl.

C07D 209/94(2006. 01)

C07D 409/04(2006. 01)

权利要求书2页 说明书9页 附图12页

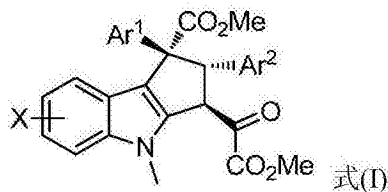
(54) 发明名称

一种 1,2,3,4- 四氢环戊基吡啶衍生物及其
合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种 1,2,3,4- 四氢环戊基吡
啶衍生物及其化学合成方法。首先,以重氮化合
物、吡啶衍生物以及 β , γ - 不饱和 α - 酮酸酯
为原料,以 4Å 分子筛为吸水剂,以醋酸铊为催化
剂,以有机溶剂为溶剂,进行反应。待反应结束后,
加入氯化铜作催化剂,一锅法得到目标产物。本发
明合成方法具有高原子经济、高选择性、高收率
的优势,并且反应条件温和,操作简单安全。本发
明还公开了 1,2,3,4- 四氢环戊基吡啶衍生物的
应用,可作为重要的化工和医药中间体,在医药化
工领域具广泛应用前景。

1. 一种 1,2,3,4-四氢环戊基吲哚衍生物,其特征在于,如式(I)所示,



其中,

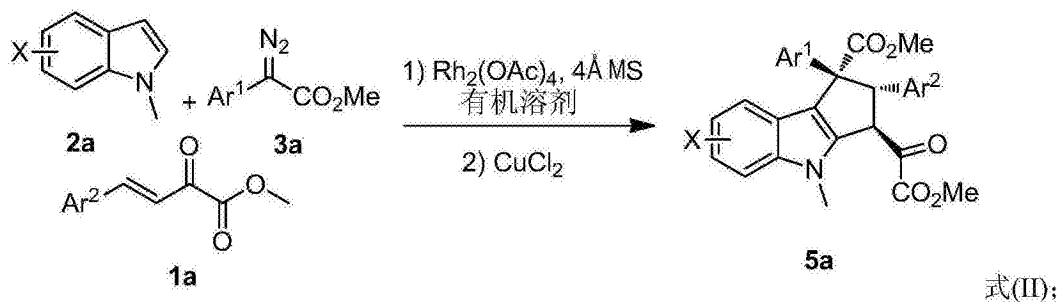
X 为氢,烷基,烷氧基,或卤素;

Ar¹为芳基,选自于苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基苯基、或 3-甲氧基苯基;

Ar²为芳基,选自于苯基、噻吩基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-硝基苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、3-甲基苯基、或 3-溴苯基。

2. 一种 1,2,3,4-四氢环戊基吲哚衍生物的合成方法,其特征在于,包括以下步骤:

(一) 将吲哚衍生物、 β , γ -不饱和- α -酮酸酯、醋酸铑、4Å 分子筛溶于有机溶剂,配制成混合溶液;将重氮化合物溶于有机溶剂配制成重氮化合物溶液;将重氮化合物溶液加入前述混合溶液,进行反应;(二) 待重氮分解完全,加入氯化铜,反应,纯化得到高非对映选择性 1,2,3,4-四氢环戊基吲哚衍生物;所述合成反应如式(II)所示:



其中, X 为氢,烷基,烷氧基,或卤素;Ar¹为芳基,选自于苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基苯基、或 3-甲氧基苯基;Ar²为芳基,选自于苯基、噻吩基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-硝基苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、3-甲基苯基、或 3-溴苯基。

3. 如权利要求 2 所述的合成方法,其特征在于,所述步骤(一)中的反应温度为 0~10℃;所述步骤(二)中的反应温度为 18~25℃。

4. 如权利要求 3 所述的合成方法,其特征在于,所述步骤(一)中的反应温度为 0℃;所述步骤(二)中的反应温度为室温。

5. 如权利要求 2 所述的合成方法,其特征在于,所述重氮化合物、吲哚衍生物、 β , γ -不饱和- α -酮酸酯、醋酸铑的投料量摩尔比为重氮化合物:吲哚衍生物: β , γ -不饱和- α -酮酸酯:醋酸铑:氯化铜=1.2~1.8:1.2~1.8:1.0:0.005~0.015:0.05~0.15。

6. 如权利要求 2 所述的合成方法,其特征在于,所述反应溶剂用量与所述吲哚衍生物用量的比例为 1.2mL:1mmol~2.0mL:1mmol。

7. 如权利要求 2 所述的合成方法,其特征在于,所述重氮化合物包括苯基重氮乙酸酯、

取代苯基重氮乙酸酯；所述吡啶衍生物为取代吡啶衍生物；所述 β ， γ - 不饱和 - α - 酮酸酯为芳基取代的 β ， γ - 不饱和 - α - 酮酸酯。

8. 如权利要求 2 所述的合成方法，其特征在于，所述有机溶剂包括二氯甲烷、四氢呋喃、甲苯、1,2- 二氯乙烷或乙酸乙酯。

9. 如权利要求 2 所述的合成方法，其特征在于，所述氯化铜为无水氯化铜。

一种 1,2,3,4- 四氢环戊基吡啶衍生物及其合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及合成医药化工领域,主要涉及一种快速、绿色的 1,2,3,4- 四氢环戊基吡啶衍生物及其化学合成方法和应用。

背景技术

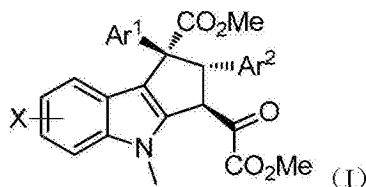
[0002] 1,2,3,4- 四氢环戊基吡啶衍生物是吡啶生物碱的重要组成部分。吡啶生物碱具有多种多样的生物活性,如抗肿瘤、抗炎、抗菌、降压等。1,2,3,4- 四氢环戊基吡啶衍生物一般采用费舍尔法闭环得到,即以芳肼与醛或者酮类化合物加热脱水得到苯胺衍生物,再在适当的催化剂条件下,脱氨生成产物。此外,在过去的几十年中也发展了许多其他的合成方法,如通过吡啶的 2 位的 Friedel-Crafts 烷基化,钪催化的吡啶的碳钪环化,联烯基叠氮的双自由基环化,以及由光引发的碘苯胺与茛酮的烯醇负离子的反应。铑催化或银催化的吡啶 3- 烷基化紧接着进行环化,也能够高效的构建 1,2,3,4- 四氢环戊基吡啶骨架结构。但是,以上方法存在着反应条件苛刻、使用空气敏感的试剂或者过渡金属催化剂、大多涉及到多步反应因而中间过程会产生大量的化学废弃物,而且耗时长、成本高等缺陷,因此上述方法都不利于 1,2,3,4- 四氢环戊基吡啶衍生物在有机合成中的应用及其工业化合成。

发明内容

[0003] 本发明克服现有技术的上述缺陷,公开一种制备路线短,反应可靠、操作简单的 1,2,3,4- 四氢环戊基吡啶衍生物的合成方法,构建了一系列结构复杂多功能团化的吡啶生物碱。本发明设计了以重氮化合物与吡啶衍生物与 β , γ - 不饱和- α - 酮酸酯为原料、一锅法就制备得到 1,2,3,4- 四氢环戊基吡啶衍生物的方法。相比于已报道的合成方法,本发明以廉价易得的化合物为原料、反应条件温和、反应步骤少、反应快、成本低、产生的废物少、原子经济性高等特点,本发明 1,2,3,4- 四氢环戊基吡啶衍生物及其制备方法在药物合成领域具有广阔应用前景。

[0004] 本发明提出的 1,2,3,4- 四氢环戊基吡啶衍生物,如以下式 (I) 所示,

[0005]



[0006] 其中, X 为氢, 烷基, 烷氧基, 或卤素; Ar^1 为芳基, 选自于苯基、4- 氟苯基、4- 氯苯基、4- 溴苯基、4- 甲氧基苯基、4- 甲基苯基、或 3- 甲氧基苯基; Ar^2 为芳基, 选自于苯基、噻吩基、4- 氟苯基、4- 氯苯基、4- 溴苯基、4- 硝基苯基、4- 甲基苯基、4- 甲氧基苯基、3- 甲基苯基、或 3- 溴苯基。优选地, X 为氢, 烷基, 烷氧基; Ar^1 为、4- 甲氧基苯基、4- 甲基苯基、3- 甲氧基苯基; Ar^2 为噻吩基、4- 氟苯基、4- 氯苯基、4- 溴苯基、4- 硝基苯基。

[0007] 本发明 1,2,3,4- 四氢环戊基吡啶衍生物具有三个手性中心。

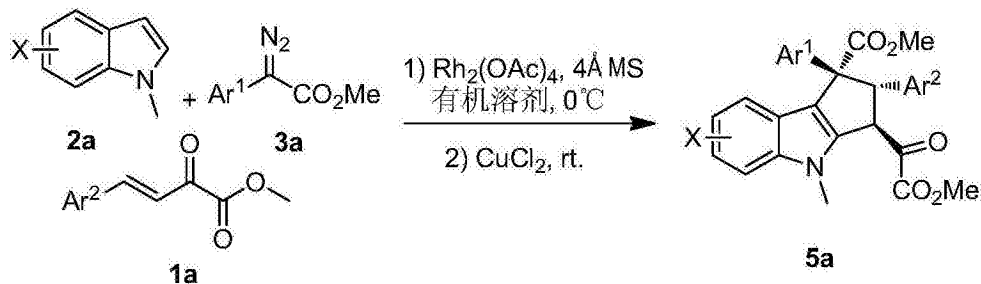
[0008] 本发明还提出一种 1,2,3,4-四氢环戊基吡啶衍生物的合成方法,以重氮化合物与吡啶衍生物及 β, γ -不饱和- α -酮酸酯为原料,以 4Å 分子筛为吸水剂,以醋酸铑和氯化铜为催化剂,以有机溶剂为溶剂,一锅法反应,经层析得到 1,2,3,4-四氢环戊基吡啶衍生物。本发明合成方法包括以下步骤:

[0009] (一) 将吡啶衍生物、 β, γ -不饱和- α -酮酸酯、醋酸铑、4Å 分子筛溶于有机溶剂,配制成混合溶液;将重氮化合物溶于有机溶剂配制成重氮化合物溶液;将重氮化合物溶液加入前述混合溶液,进行反应;

[0010] (二) 待重氮分解完,加入氯化铜;反应、经层析纯化得到高非对映选择性 1,2,3,4-四氢环戊基吡啶衍生物。

[0011] 本发明合成反应方程式如式 (II) 所示:

[0012]



[0013] 其中, X 为氢,烷基,烷氧基,或卤素; Ar^1 为芳基,选自于苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基苯基、或 3-甲氧基苯基; Ar^2 为芳基,选自于苯基、噻吩基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-硝基苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、3-甲基苯基、或 3-溴苯基。

[0014] 优选地, X 为氢,烷基,烷氧基; Ar^1 为、4-甲氧基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基; Ar^2 为噻吩基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-硝基苯基。

[0015] 本发明方法中,所述步骤 (一) 中,反应温度为 $0 \sim 10^\circ\text{C}$ 。优选地,反应温度为 0°C 。

[0016] 本发明方法中,所述步骤 (二) 中,反应温度为 $18 \sim 25^\circ\text{C}$ 。优选地,反应温度为室温。

[0017] 本发明方法中,所述重氮化合物、吡啶衍生物、 β, γ -不饱和- α -酮酸酯、醋酸铑的投料量摩尔比为重氮化合物:吡啶衍生物: β, γ -不饱和- α -酮酸酯:醋酸铑:氯化铜 = $1.2 \sim 1.8 : 1.2 \sim 1.8 : 1.0 : 0.005 \sim 0.015 : 0.05 \sim 0.15$ 。优选地,所述重氮化合物、吡啶衍生物、 β, γ -不饱和- α -酮酸酯、醋酸铑的投料量摩尔比为重氮化合物:吡啶衍生物: β, γ -不饱和- α -酮酸酯:醋酸铑:氯化铜 = $1.6 : 1.6 : 1.0 : 0.01 : 0.1$ 。

[0018] 本发明方法中,所述重氮化合物包括苯基重氮乙酸酯、取代苯基重氮乙酸酯。

[0019] 本发明方法中,所述 β, γ -不饱和- α -酮酸酯为芳基取代的 β, γ -不饱和- α -酮酸酯。

[0020] 本发明方法中,所述有机溶剂包括二氯甲烷、四氢呋喃、甲苯、1,2-二氯乙烷或乙酸乙酯。

[0021] 本发明方法中,所述吡啶衍生物为取代吡啶衍生物,优选地,为取代 N 甲基保护取

代吡啶衍生物。

[0022] 本发明方法中,所述步骤(一)中,所述醋酸铯作为金属催化剂。

[0023] 本发明方法中,所述步骤(二)中,所述氯化铜作为金属催化剂。优选地,所述氯化铜为无水氯化铜。

[0024] 本发明方法中,所述分子筛为4Å分子筛。4Å分子筛投料量为500~700mg/mmol。优选地,4Å分子筛投料量为600mg/mmol。

[0025] 本发明方法中,所述反应溶剂用量与所述吡啶衍生物用量的比例为1.2mL:1mmol~2.0mL:1mmol。优选地,所述反应溶剂用量与吡啶衍生物用量的比例为1.5mL:1mmol。

[0026] 在一个具体实施方案中,本发明1,2,3,4-四氢环戊基吡啶衍生物的合成方法为:按重氮化合物:吡啶衍生物: β , γ -不饱和- α -酮酸酯:醋酸铯:氯化铜=1.6:1.6:1.0:0.01:0.1摩尔比(以 β , γ -不饱和- α -酮酸酯用量为基准),称取原料。将吡啶衍生物、 β , γ -不饱和- α -酮酸酯、醋酸铯、4Å分子筛溶于有机溶剂,配制成混合溶液;将重氮化合物溶于有机溶剂配制成重氮化合物溶液;在0℃下,将重氮化合物溶液用注射泵加入前述混合溶液;同时剧烈搅拌;重氮化合物溶液滴加完毕后,继续搅拌,直至重氮化合物消耗完全;然后,向其中加入称好的金属催化剂氯化铜,放置室温搅拌,直至反应结束;将粗产物进行柱层析(以乙酸乙酯:石油醚=1:10~1:5为洗脱剂)得到纯产品式(I)1,2,3,4-四氢环戊基吡啶衍生物。

[0027] 本发明还提出依本发明合成方法制备得到的式(I)1,2,3,4-四氢环戊基吡啶衍生物。

[0028] 本发明具有三个手性中心的1,2,3,4-四氢环戊基吡啶衍生物是重要的化工和医药中间体,在医药化工领域广泛应用,具有很大应用前景。本发明及制备方法以廉价易得的化合物为原料,具有反应条件温和、反应步骤少、反应快、成本低、产生的废物少、操作简单安全、原子经济性高、选择性高、收率高等有益效果。

附图说明

[0029] 图1是本发明实施例1的1,2,3,4-四氢环戊基吡啶衍生物——(1S,2S,3R)-3-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-4-甲基-1,2-二苯基-1,2,3,4-四氢环戊基并吡啶-1-甲酸甲酯的单晶衍射图。

[0030] 图2为实施例1所得产物的¹H NMR示意图。

[0031] 图3为实施例1所得产物的¹³C NMR示意图。

[0032] 图4为实施例2所得产物的¹H NMR示意图。

[0033] 图5为实施例2所得产物的¹³C NMR示意图。

[0034] 图6为实施例3所得产物的¹H NMR示意图。

[0035] 图7为实施例3所得产物的¹³C NMR示意图。

[0036] 图8为实施例4所得产物的¹H NMR示意图。

[0037] 图9为实施例4所得产物的¹³C NMR示意图。

[0038] 图10为实施例5所得产物的¹H NMR示意图。

[0039] 图11为实施例5所得产物的¹³C NMR示意图。

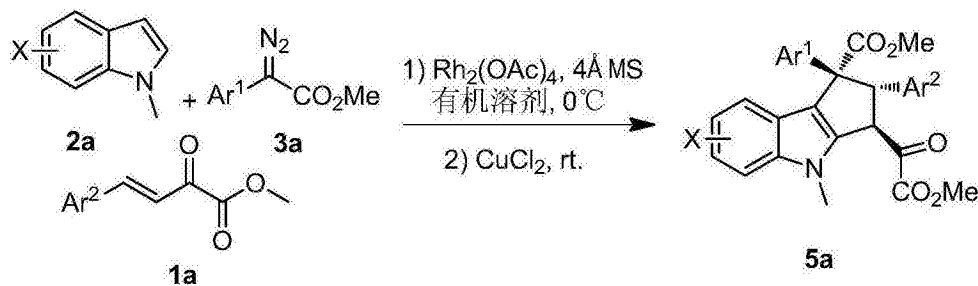
- [0040] 图 12 为实施例 6 所得产物的 ^1H NMR 示意图。
 [0041] 图 13 为实施例 6 所得产物的 ^{13}C NMR 示意图。
 [0042] 图 14 为实施例 7 所得产物的 ^1H NMR 示意图。
 [0043] 图 15 为实施例 7 所得产物的 ^{13}C NMR 示意图。
 [0044] 图 16 为实施例 8 所得产物的 ^1H NMR 示意图。
 [0045] 图 17 为实施例 8 所得产物的 ^{13}C NMR 示意图。
 [0046] 图 18 为实施例 9 所得产物的 ^1H NMR 示意图。
 [0047] 图 19 为实施例 9 所得产物的 ^{13}C NMR 示意图。

具体实施方式

[0048] 结合以下具体实施例和附图,对本发明作进一步的详细说明,本发明的保护内容不局限于以下实施例。在不背离发明构思的精神和范围下,本领域技术人员能够想到的变化和优点都被包括在本发明中,并且以所附的权利要求书为保护范围。实施本发明的过程、条件、试剂、实验方法等,除以下专门提及的内容之外,均为本领域的普遍知识和公知常识,本发明没有特别限制内容。

[0049] 本发明合成 1,2,3,4-四氢环戊基吡啶衍生物的制备方法,将吡啶衍生物、 β , γ -不饱和- α -酮酸酯、醋酸铑、4Å 分子筛溶于有机溶剂,配制成混合溶液;将重氮化合物溶于有机溶剂配制成重氮化合物溶液;在 0°C 下,将重氮化合物溶液用注射泵加入前述混合溶液;同时剧烈搅拌;重氮化合物溶液滴加完毕后,继续搅拌,直至重氮化合物消耗完全;然后,向其中加入称好的金属催化剂氯化铜,放置室温搅拌,直至反应结束;将粗产物进行柱层析(以乙酸乙酯:石油醚=1:10~1:5 为洗脱剂)得到高非对应选择性的纯产品式 (I) 1,2,3,4-四氢环戊基吡啶衍生物。合成反应过程如下:

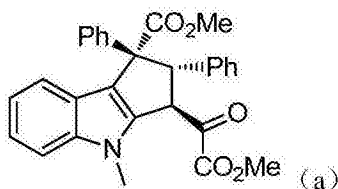
[0050]



[0051] 式 (II) 中, X 为氢, 烷基, 烷氧基, 或卤素; Ar^1 为芳基, 选自于苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基苯基、或 3-甲氧基苯基; Ar^2 为芳基, 选自于苯基、噻吩基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-硝基苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、3-甲基苯基、或 3-溴苯基;

[0052] 实施例 1

[0053]

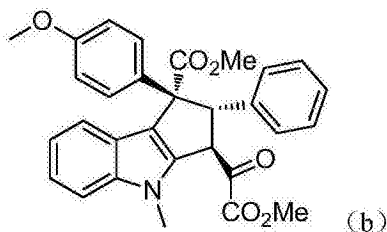


[0054] 将N-甲基吲哚 (0.80mmol), β , γ -不饱和- α -酮酸酯 (0.5mmol), 醋酸铯 (0.005mmol) 与4Å分子筛 (300mg) 的混合物溶于 2mL 乙酸乙酯溶剂, 配制成混合溶液A, 在 0℃下搅拌 10 分钟。再将 2-重氮-2-苯基乙酸甲酯 (0.80mmol) 溶于 1.0mL 乙酸乙酯溶剂, 配制成溶液B。将溶液B于 0℃下, 在 1 小时内用注射泵加入混合溶液A。在 0℃下, 继续搅拌。直至重氮分解完全, 向其中加入氯化铜 (0.05mmol), 移至室温搅拌。反应结束后, 将反应混合物通过快速柱色谱进行纯化, 得到纯产品, 其结构如式 (a) 所示, 为 (1S, 2S, 3R)-3-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-4-甲基-1,2-二苯基-1,2,3,4-四氢环戊基并吲哚-1-甲酸甲酯, 其单晶衍射图如图 1 所示。产率为 72%, dr 值等于 91 : 9。该产物的 ^1H NMR 示意图如图 2 所示, 其 ^{13}C NMR 示意图如图 3 所示。

[0055] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.23 (m, 11H), 7.19-7.09 (m, 1H), 5.32 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 4.26 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.37 (s, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 193.57, 172.69, 161.95, 141.83, 141.16, 141.06, 137.85, 129.53, 128.35, 128.01, 127.99, 127.81, 127.39, 124.02, 121.84, 120.38, 120.18, 119.69, 110.06, 67.73, 64.52, 53.75, 52.92, 51.73, 31.36.

[0056] 实施例 2

[0057]



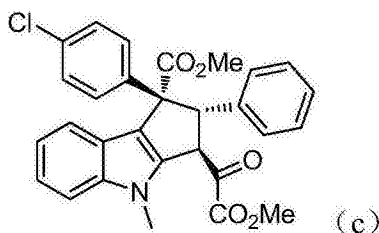
[0058] 将N-甲基吲哚 (0.80mmol), β , γ -不饱和- α -酮酸酯 (0.5mmol), 醋酸铯 (0.005mmol) 与4Å分子筛 (300mg) 的混合物溶于 2mL 乙酸乙酯溶剂, 配制成混合溶液A, 在 0℃下搅拌 10 分钟。再将 2-重氮-2-(4-甲氧基苯基)乙酸甲酯 (0.80mmol) 溶于 1.0mL 乙酸乙酯溶剂, 配制成溶液B。将溶液B于 0℃下, 在 1 小时内用注射泵加入混合溶液A。在 0℃下, 继续搅拌。直至重氮分解完全, 向其中加入氯化铜 (0.05mmol), 移至室温搅拌。反应结束后, 将反应混合物通过快速柱色谱进行纯化, 得到纯产品, 其结构如式 (b) 所示, 为 (1S, 2S, 3R)-3-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-4-甲基-1-(4-甲氧基苯基)-2-苯基-1,2,3,4-四氢环戊基并吲哚-1-甲酸甲酯, 产率为 70%, dr 值等于 91 : 9。该产物的 ^1H NMR 示意图如图 4 所示, 其 ^{13}C NMR 示意图如图 5 所示。

[0059] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.21 (m, 8H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 5.26 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 4.24 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.35 (s, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 193.51, 172.86, 161.94, 158.82, 141.85, 141.05, 138.21, 133.25,

129.50, 129.36, 128.01, 127.75, 124.07, 121.80, 120.39, 120.15, 119.98, 113.33, 110.03, 67.91, 63.90, 55.19, 53.88, 52.88, 51.67, 31.32.

[0060] 实施例 3

[0061]



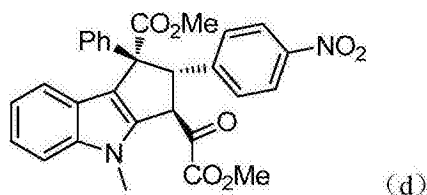
[0062] 将 N-甲基吲哚 (0.80mmol), β , γ -不饱和- α -酮酸酯 (0.5mmol), 醋酸铯 (0.005mmol) 与 4Å 分子筛 (300mg) 的混合物溶于 2mL 乙酸乙酯溶剂, 配制成混合溶液 A, 在 0°C 下搅拌 10 分钟。再将 2-重氮-2-(4-氯苯基)乙酸甲酯 (0.80mmol) 溶于 1.0mL 乙酸乙酯溶剂, 配制成溶液 B。将溶液 B 于 0°C 下, 在 1 小时内用注射泵加入混合溶液 A。在 0°C 下, 继续搅拌。直至重氮分解完全, 向其中加入氯化铜 (0.05mmol), 移至室温搅拌。反应结束后, 将反应混合物通过快速柱色谱进行纯化, 得到纯产品, 其结构如式 (c) 所示, 为 (1S, 2S, 3R)-3-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-4-甲基-1-(4-氯苯基)-2-苯基-1,2,3,4-四氢环戊基并吲哚-1-甲酸甲酯, 产率为 65%, dr 值等于 91 : 9。该产物的 ^1H NMR 示意图如图 6 所示, 其 ^{13}C NMR 示意图如图 7 所示。

[0063] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.38 (m, 2H), 7.34-7.20 (m, 10H), 7.14 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 5.35 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 4.18 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

[0064] ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 193.46, 172.35, 161.89, 141.86, 141.33, 139.64, 137.36, 133.38, 129.86, 129.50, 128.15, 128.10, 128.01, 123.76, 122.00, 120.34, 120.11, 119.23, 110.15, 67.86, 64.00, 53.65, 52.97, 51.84, 31.38.

[0065] 实施例 4

[0066]

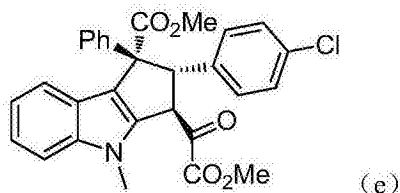


[0067] 将 N-甲基吲哚 (0.80mmol), 4-硝基- β , γ -不饱和- α -酮酸酯 (0.5mmol), 醋酸铯 (0.005mmol) 与 4Å 分子筛 (300mg) 的混合物溶于 2mL 乙酸乙酯溶剂, 配制成混合溶液 A, 在 0°C 下搅拌 10 分钟。再将 2-重氮-2-苯基乙酸甲酯 (0.80mmol) 溶于 1.0mL 乙酸乙酯溶剂, 配制成溶液 B。将溶液 B 于 0°C 下, 在 1 小时内用注射泵加入混合溶液 A。在 0°C 下, 继续搅拌。直至重氮分解完全, 向其中加入氯化铜 (0.05mmol), 移至室温搅拌。反应结束后, 将反应混合物通过快速柱色谱进行纯化, 得到纯产品, 其结构如式 (d) 所示, 为 (1S, 2S, 3R)-3-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-4-甲基-1-苯基-2-(4-硝基苯基)-1,2,3,4-四氢环戊基并吲哚-1-甲酸甲酯, 产率为 68%, dr 值等于 91 : 9。该产物的 ^1H NMR 示意图如图 8 所示, 其 ^{13}C NMR 示意图如图 9 所示。

[0068] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.12(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.51(d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.43(t, $J = 8.7\text{Hz}$, 3H), 7.34-7.22(m, 6H), 7.16(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 5.33(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 4.38(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 3.72(s, 3H), 3.67(s, 3H), 3.42(s, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 192.55, 172.45, 161.49, 147.37, 145.49, 141.86, 140.71, 140.35, 130.45, 128.37, 128.06, 127.88, 123.73, 123.09, 122.21, 120.47, 119.19, 110.20, 66.98, 64.56, 53.29, 52.93, 52.00, 31.42.

[0069] 实施例 5

[0070]

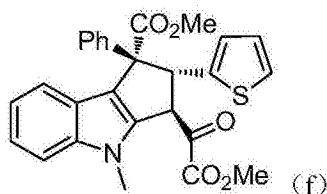


[0071] 将 N-甲基吲哚 (0.80mmol), 4-氯- β , γ -不饱和- α -酮酸酯 (0.5mmol), 醋酸铯 (0.005mmol) 与 4Å 分子筛 (300mg) 的混合物溶于 2mL 乙酸乙酯溶剂, 配制成混合溶液 A, 在 0°C 下搅拌 10 分钟。再将 2-重氮-2-苯基乙酸甲酯 (0.80mmol) 溶于 1.0mL 乙酸乙酯溶剂, 配制成溶液 B。将溶液 B 于 0°C 下, 在 1 小时内用注射泵加入混合溶液 A。在 0°C 下, 继续搅拌。直至重氮分解完全, 向其中加入氯化铜 (0.05mmol), 移至室温搅拌。反应结束后, 将反应混合物通过快速柱色谱进行纯化, 得到纯产品, 其结构如式 (e) 所示, 为 (1S, 2S, 3R)-3-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-4-甲基-1-苯基-2-(4-氯苯基)-1,2,3,4-四氢环戊基并吲哚-1-甲酸甲酯, 产率为 65%, dr 值等于 91 : 9。该产物的 ^1H NMR 示意图如图 10 所示, 其 ^{13}C NMR 示意图如图 11 所示。

[0072] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.48(d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.40(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.18(m, 10H), 7.14(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 5.34(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.20(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 3.66(d, $J = 2.8\text{Hz}$, 6H), 3.41(s, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 193.40, 172.64, 161.82, 141.77, 141.09, 140.65, 135.90, 133.65, 131.15, 128.24, 128.13, 128.07, 127.57, 123.82, 121.98, 120.33, 120.28, 119.39, 110.11, 67.12, 64.40, 53.27, 53.09, 51.85, 31.40.

[0073] 实施例 6

[0074]



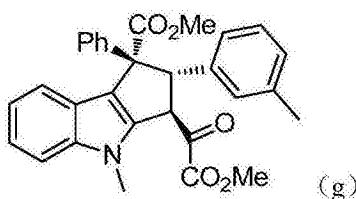
[0075] 将 N-甲基吲哚 (0.80mmol), 噻吩基- β , γ -不饱和- α -酮酸酯 (0.5mmol), 醋酸铯 (0.005mmol) 与 4Å 分子筛 (300mg) 的混合物溶于 2mL 乙酸乙酯溶剂, 配制成混合溶液 A, 在 0°C 下搅拌 10 分钟。再将 2-重氮-2-苯基乙酸甲酯 (0.80mmol) 溶于 1.0mL 乙酸乙酯溶剂, 配制成溶液 B。将溶液 B 于 0°C 下, 在 1 小时内用注射泵加入混合溶液 A。在 0°C 下, 继续搅拌。直至重氮分解完全, 向其中加入氯化铜 (0.05mmol), 移至室温搅拌。反应结束

后,将反应混合物通过快速柱色谱进行纯化,得到纯产品,其结构如式(f)所示,为(1S,2S,3R)-3-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-4-甲基-1-苯基-2-噻吩基-1,2,3,4-四氢环戊基并吡啶-1-甲酸甲酯,产率为70%,dr值等于91:9。该产物的¹H NMR示意图如图12所示,其¹³C NMR示意图如图13所示。

[0076] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.45(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.39(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.31-7.23(m, 7H), 7.13(t, J = 7.5Hz, 1H), 6.93-6.87(m, 1H), 6.82(d, J = 3.4Hz, 1H), 5.48(d, J = 8.4Hz, 1H), 4.44(d, J = 8.4Hz, 1H), 3.67(d, J = 2.2Hz, 6H), 3.53(s, 3H). ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ 193.99, 172.82, 161.87, 141.54, 141.34, 140.02, 138.97, 129.05, 128.21, 128.07, 127.57, 126.02, 126.00, 123.64, 121.98, 120.24, 120.10, 119.00, 110.09, 64.47, 63.38, 55.29, 53.07, 52.03, 31.44.

[0077] 实施例7

[0078]

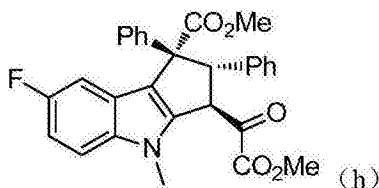


[0079] 将N-甲基吡啶(0.80mmol), 3-甲基-β, γ-不饱和-α-酮酸酯(0.5mmol), 醋酸铯(0.005mmol)与4A分子筛(300mg)的混合物溶于2mL乙酸乙酯溶剂,配制成混合溶液A,在0℃下搅拌10分钟。再将2-重氮-2-苯基乙酸甲酯(0.80mmol)溶于1.0mL乙酸乙酯溶剂,配制成溶液B。将溶液B于0℃下,在1小时内用注射泵加入混合溶液A。在0℃下,继续搅拌。直至重氮分解完全,向其中加入氯化铜(0.05mmol),移至室温搅拌。反应结束后,将反应混合物通过快速柱色谱进行纯化,得到纯产品,其结构如式(g)所示,为(1S,2S,3R)-3-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-4-甲基-1-苯基-2-(3-甲基苯基)-1,2,3,4-四氢环戊基并吡啶-1-甲酸甲酯,产率为65%,dr值等于91:9。该产物的¹H NMR示意图如图14所示,其¹³C NMR示意图如图15所示。

[0080] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.49(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.40(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.34-7.24(m, 6H), 7.18-7.11(m, 2H), 7.07(d, J = 7.7Hz, 2H), 7.01(s, 1H), 5.31(d, J = 6.8Hz, 1H), 4.23(d, J = 6.8Hz, 1H), 3.68(s, 3H), 3.62(s, 3H), 3.37(s, 3H), 2.30(s, 3H). ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ 193.68, 172.70, 161.95, 141.83, 141.23, 141.17, 137.80, 137.45, 130.39, 128.51, 128.41, 127.94, 127.90, 127.38, 126.31, 124.06, 121.80, 120.38, 120.15, 119.71, 110.06, 67.75, 64.46, 53.79, 52.91, 51.73, 31.37, 21.46.

[0081] 实施例8

[0082]



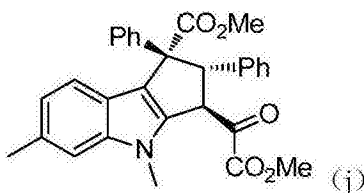
[0083] 将N-甲基-5-氟吡啶(0.80mmol), β, γ-不饱和-α-酮酸酯(0.5mmol), 醋酸

铯 (0.005mmol) 与 4Å 分子筛 (300mg) 的混合物溶于 2mL 乙酸乙酯溶剂, 配制成混合溶液 A, 在 0℃ 下搅拌 10 分钟。再将 2-重氮-2-苯基乙酸甲酯 (0.80mmol) 溶于 1.0mL 乙酸乙酯溶剂, 配制成溶液 B。将溶液 B 于 0℃ 下, 在 1 小时内用注射泵加入混合溶液 A。在 0℃ 下, 继续搅拌。直至重氮分解完全, 向其中加入氯化铜 (0.05mmol), 移至室温搅拌。反应结束后, 将反应混合物通过快速柱色谱进行纯化, 得到纯产品, 其结构如式 (h) 所示, 产率为 60%, dr 值等于 91 : 9。该产物的 ^1H NMR 示意图如图 16 所示, 其 ^{13}C NMR 示意图如图 17 所示。

[0084] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.23 (m, 11H), 7.17 (dd, $J = 9.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.03 (td, $J = 9.1, 2.3\text{Hz}$, 1H), 5.27 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 4.26 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 3.64 (d, $J = 16.3\text{Hz}$, 6H), 3.37 (s, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 193.20, 172.55, 161.79, 159.33, 156.99, 142.70, 140.79, 138.42, 138.02, 129.33, 128.17, 128.14, 128.07, 127.88, 127.54, 124.30, 124.20, 119.64, 119.59, 110.76, 110.67, 110.27, 110.01, 105.58, 105.34, 67.49, 64.37, 53.85, 53.01, 51.83, 31.58.

[0085] 实施例 9

[0086]



[0087] 将 N-甲基-6-甲基吡唑 (0.80mmol), β, γ -不饱和- α -酮酸酯 (0.5mmol), 醋酸铯 (0.005mmol) 与 4Å 分子筛 (300mg) 的混合物溶于 2mL 乙酸乙酯溶剂, 配制成混合溶液 A, 在 0℃ 下搅拌 10 分钟。再将 2-重氮-2-苯基乙酸甲酯 (0.80mmol) 溶于 1.0mL 乙酸乙酯溶剂, 配制成溶液 B。将溶液 B 于 0℃ 下, 在 1 小时内用注射泵加入混合溶液 A。在 0℃ 下, 继续搅拌。直至重氮分解完全, 向其中加入氯化铜 (0.05mmol), 移至室温搅拌。反应结束后, 将反应混合物通过快速柱色谱进行纯化, 得到纯产品, 其结构如式 (j) 所示, 产率为 64%, dr 值等于 91 : 9。该产物的 ^1H NMR 示意图如图 18 所示, 其 ^{13}C NMR 示意图如图 19 所示。

[0088] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.23 (m, 10H), 7.20 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 5.28 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 4.25 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 3.63 (d, $J = 13.8\text{Hz}$, 6H), 3.36 (s, 3H), 2.53 (s, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 193.67, 172.75, 161.98, 142.22, 141.16, 140.52, 138.00, 131.80, 129.49, 128.36, 127.98, 127.77, 127.36, 121.83, 120.01, 119.50, 110.18, 67.67, 64.46, 53.80, 52.91, 51.73, 31.29, 21.96.。

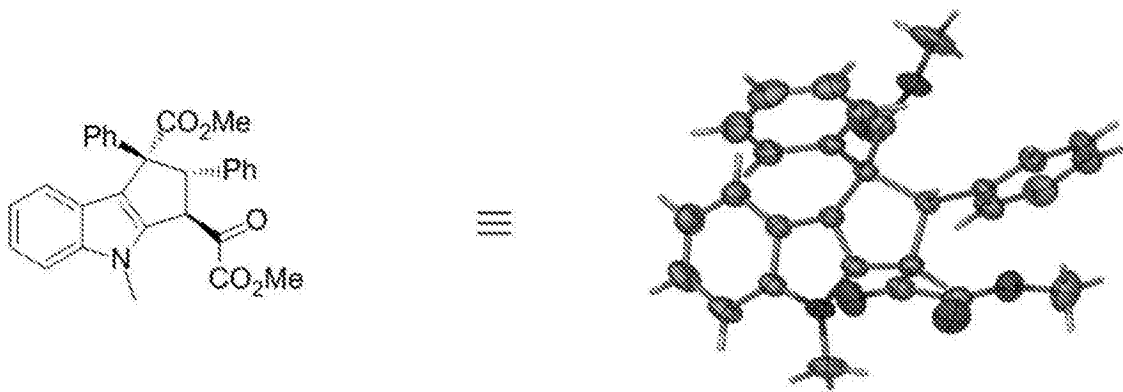


图 1

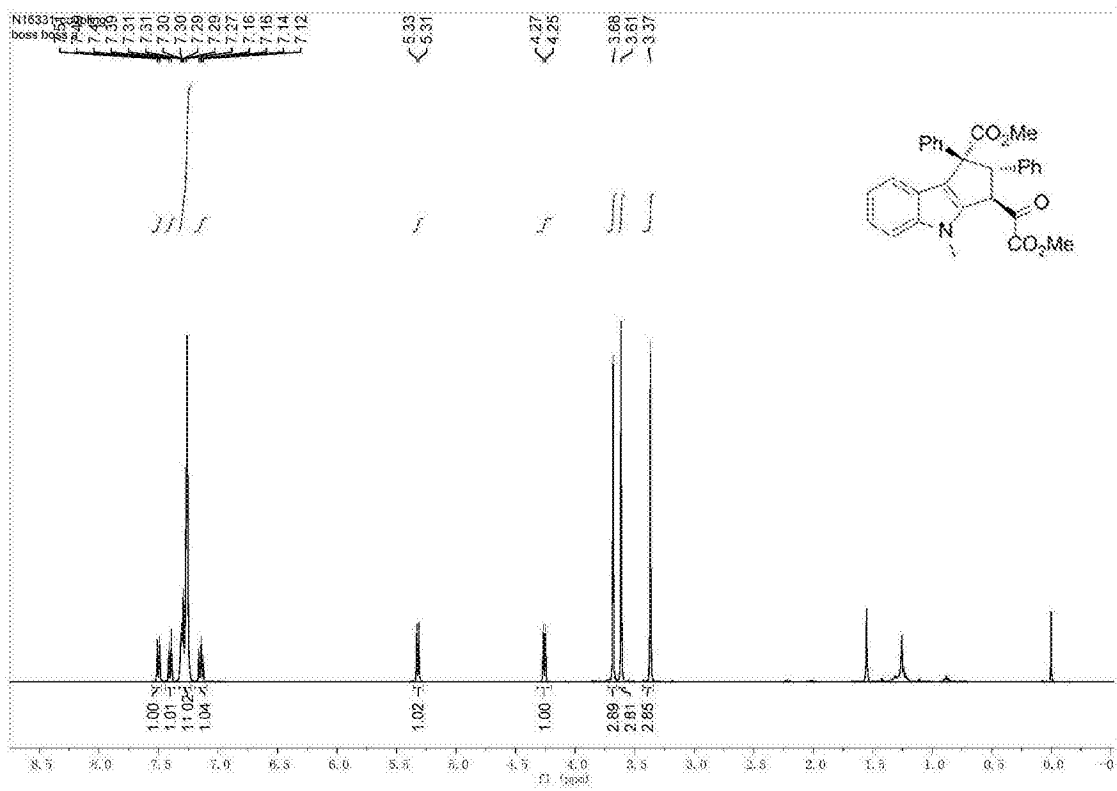


图 2

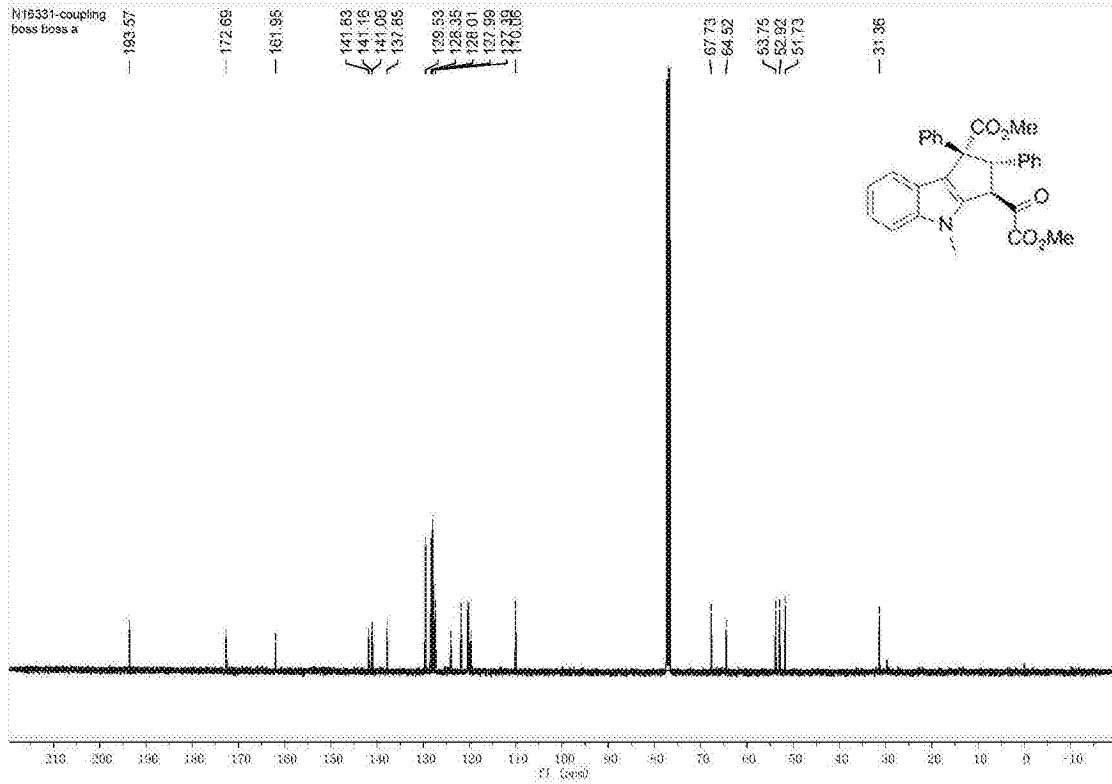


图 3

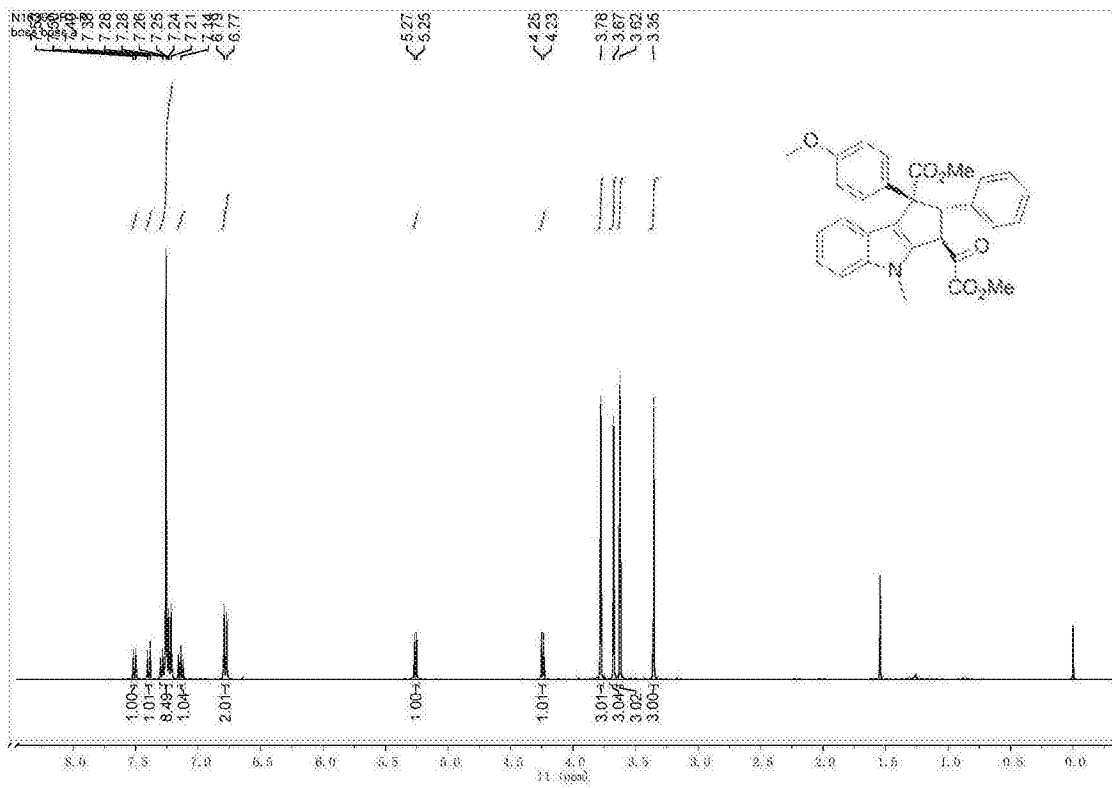


图 4

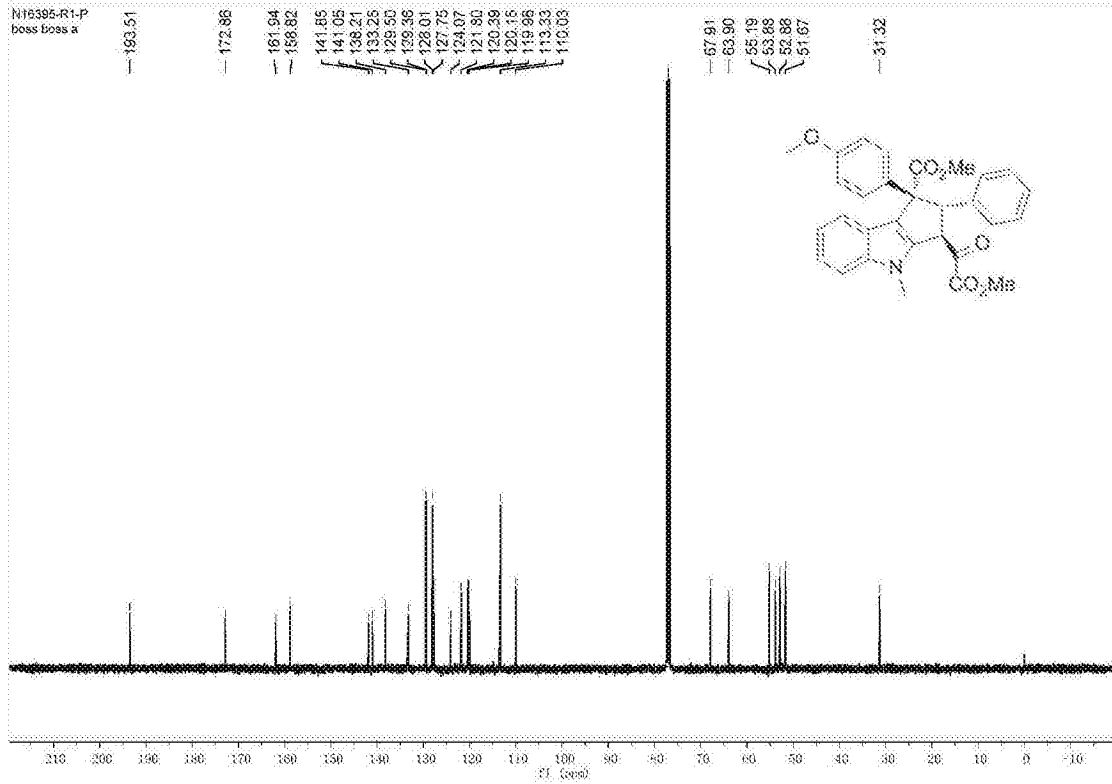


图 5

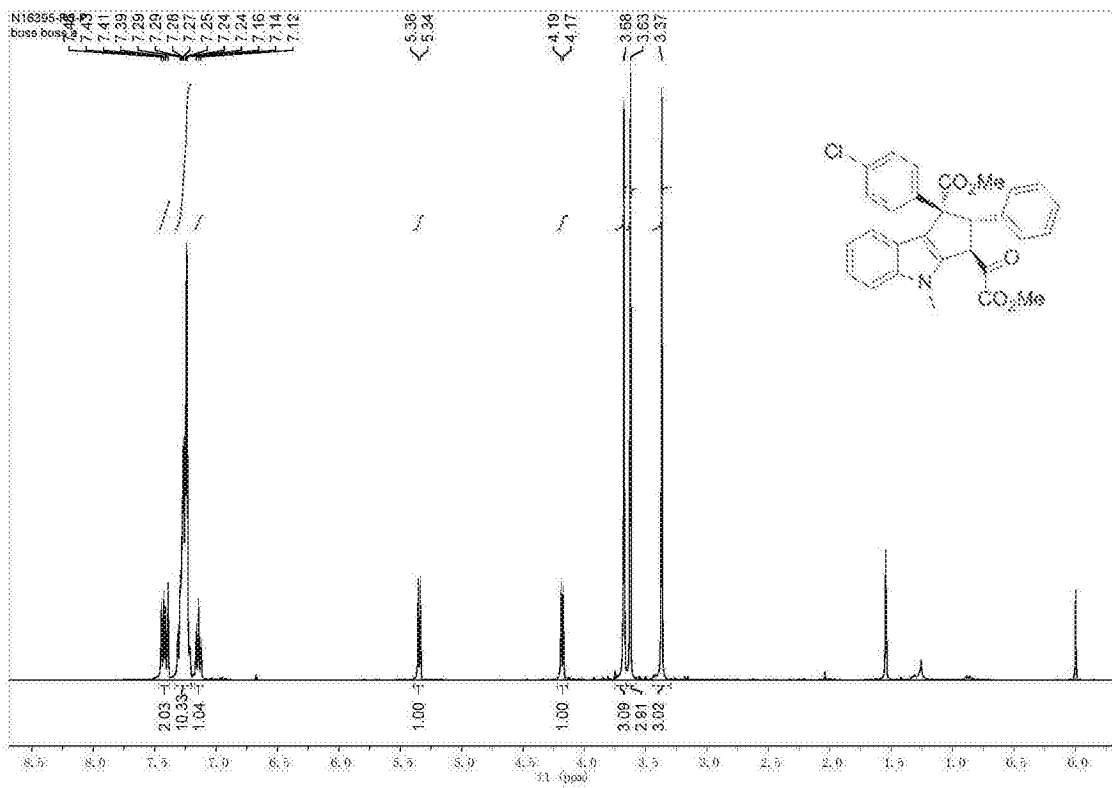


图 6

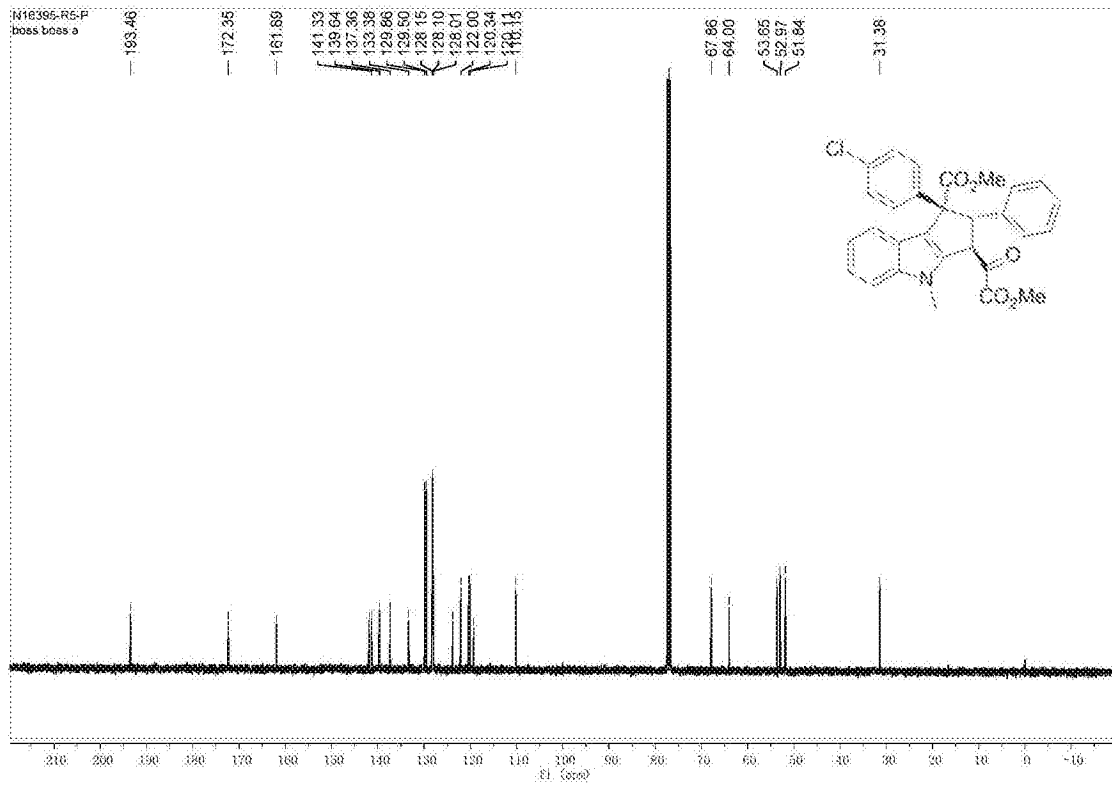


图 7

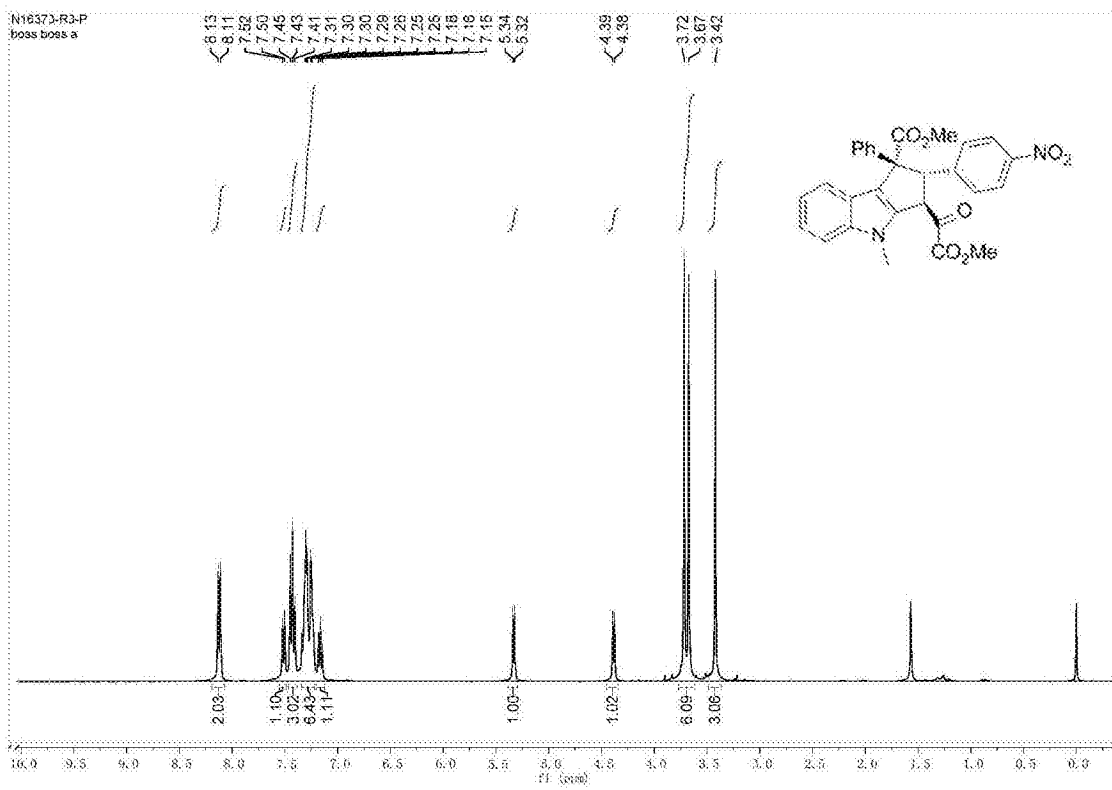


图 8

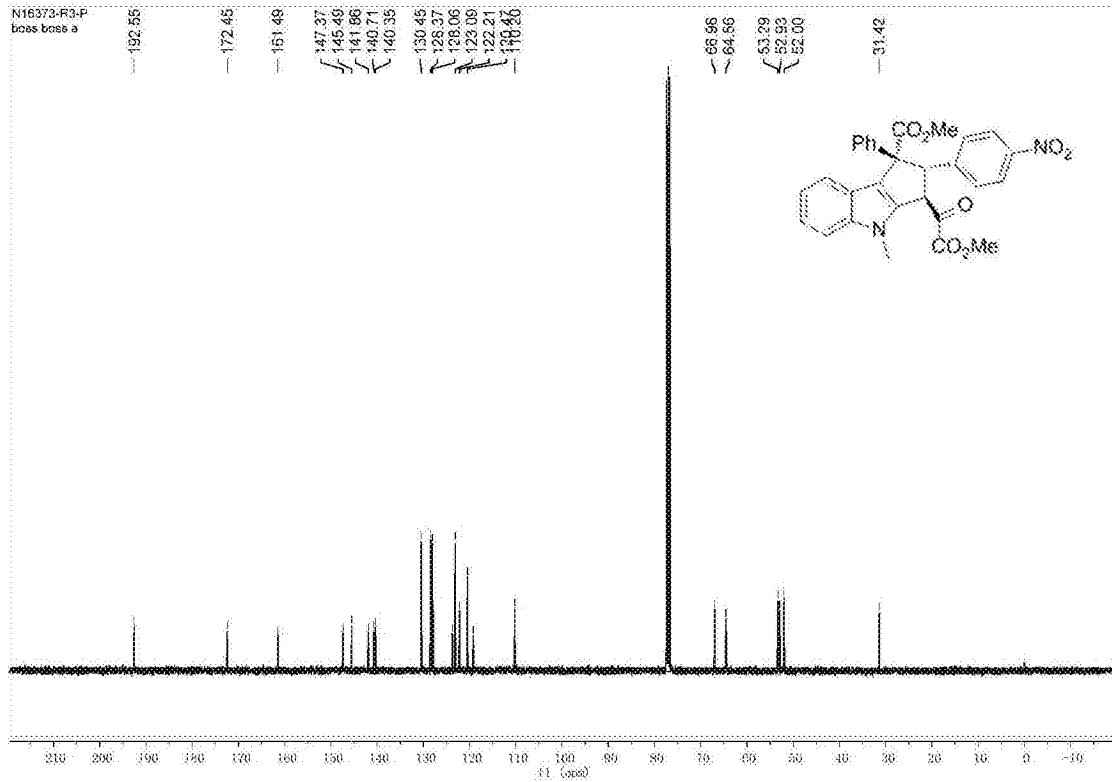


图 9

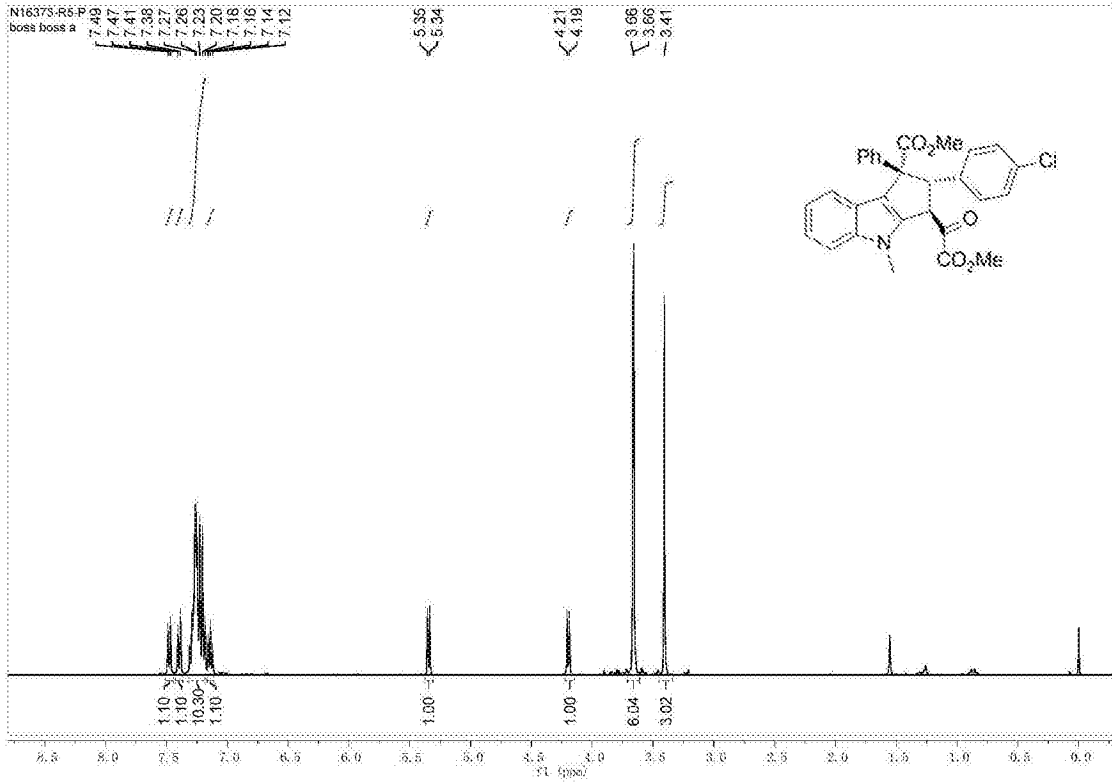


图 10

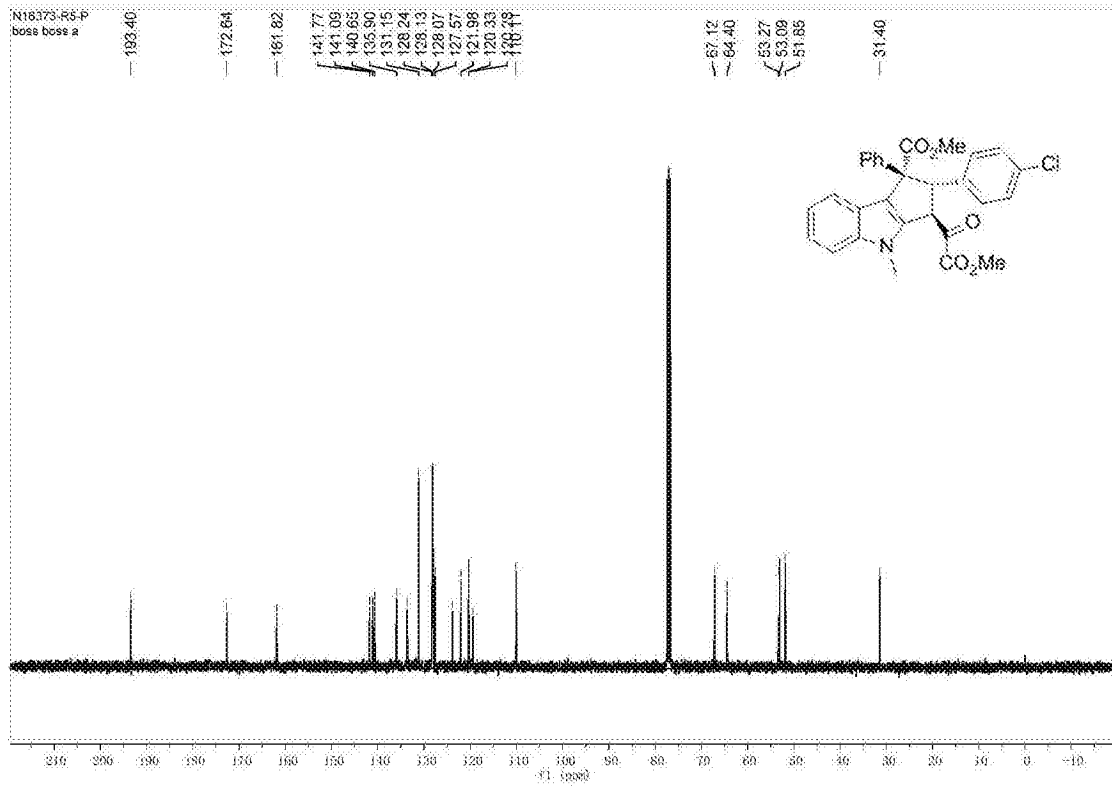


图 11

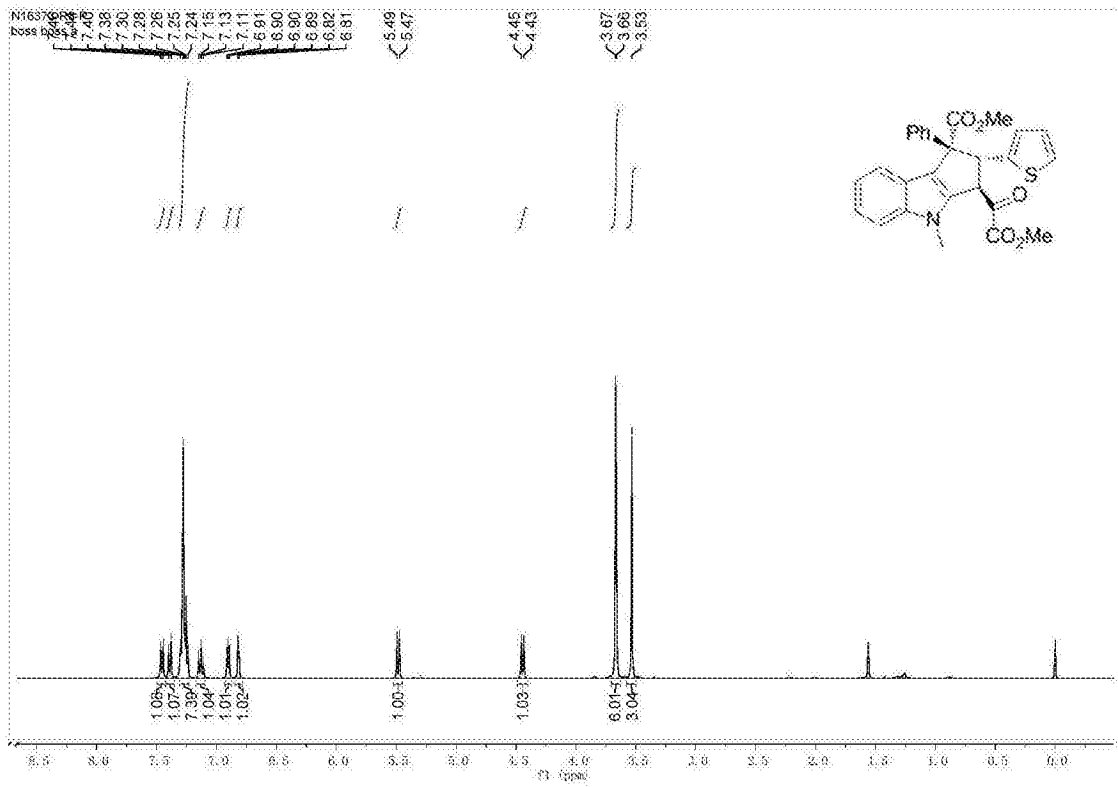


图 12

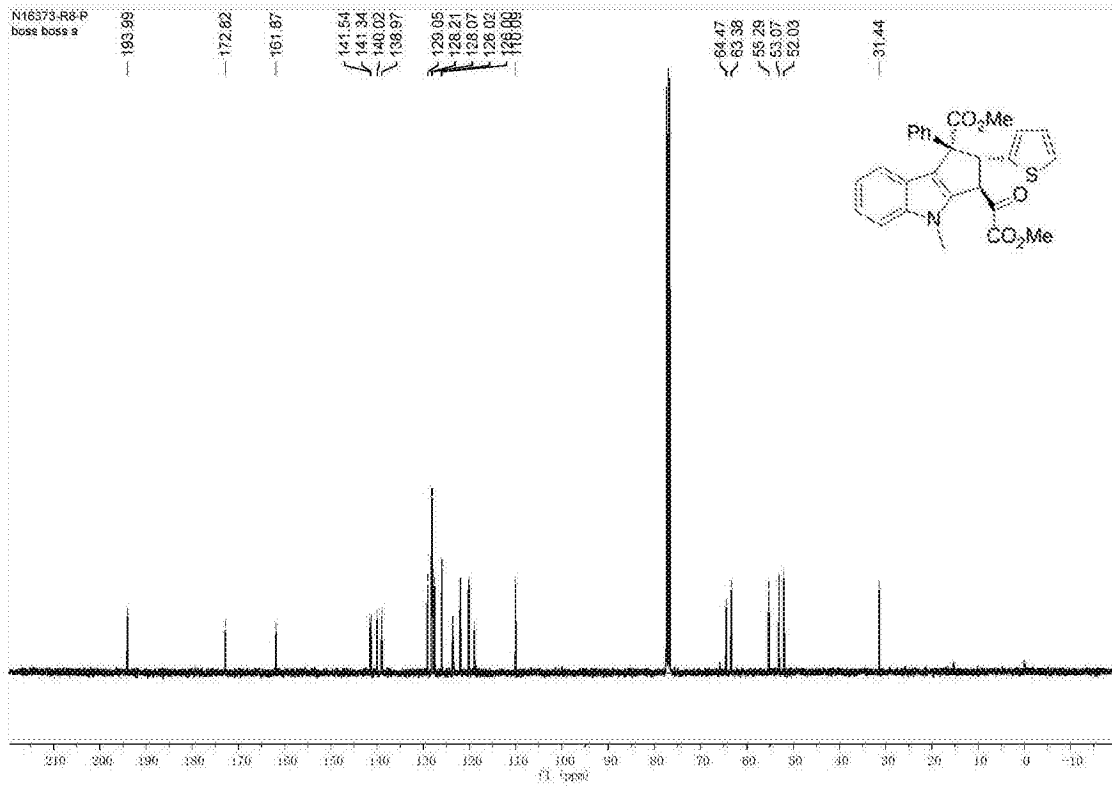


图 13

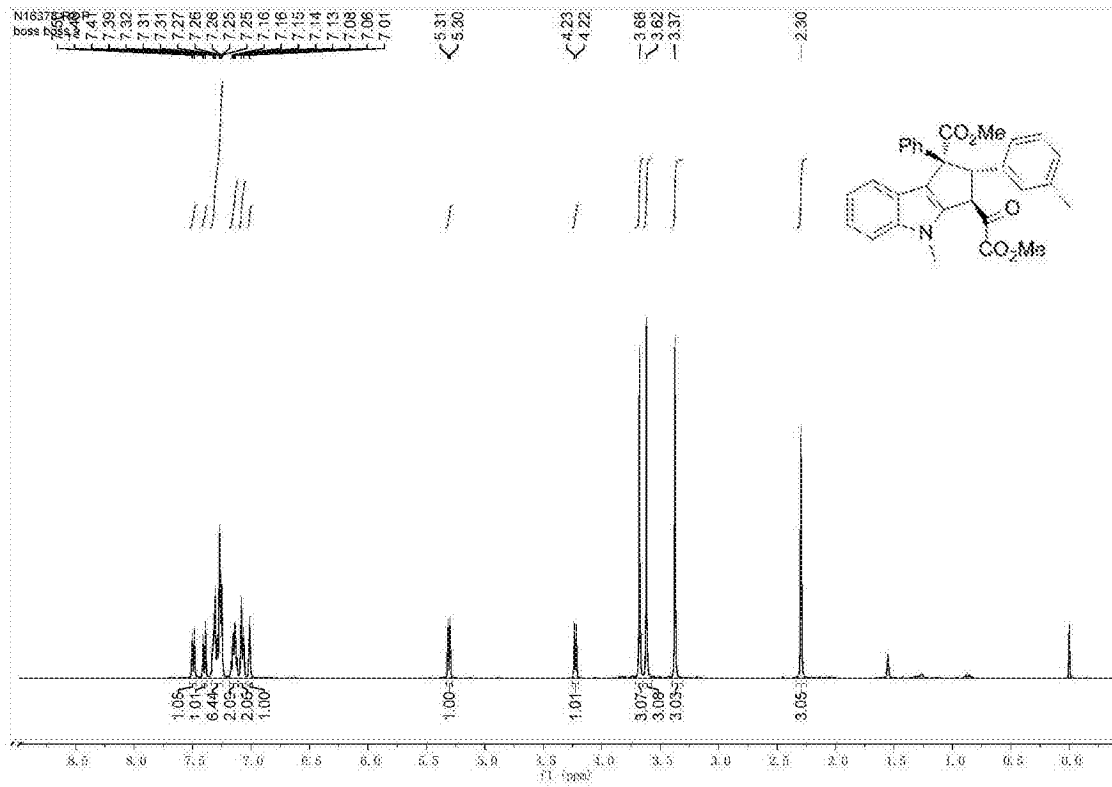


图 14

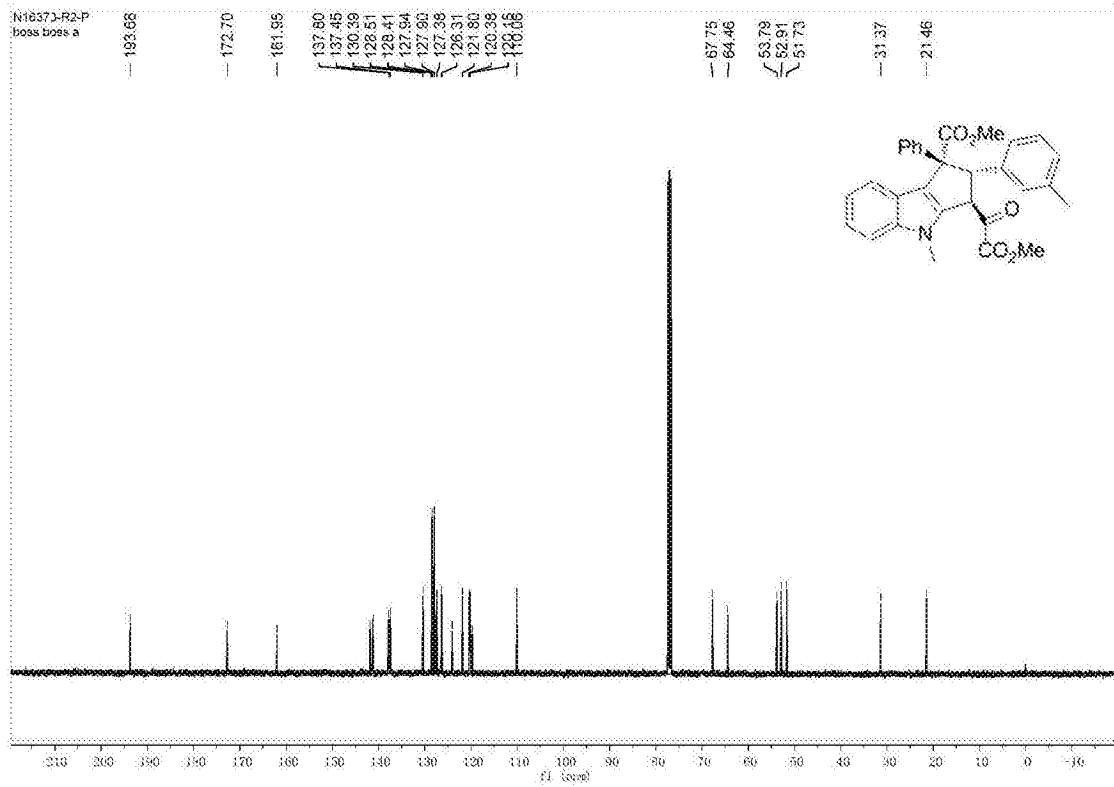


图 15

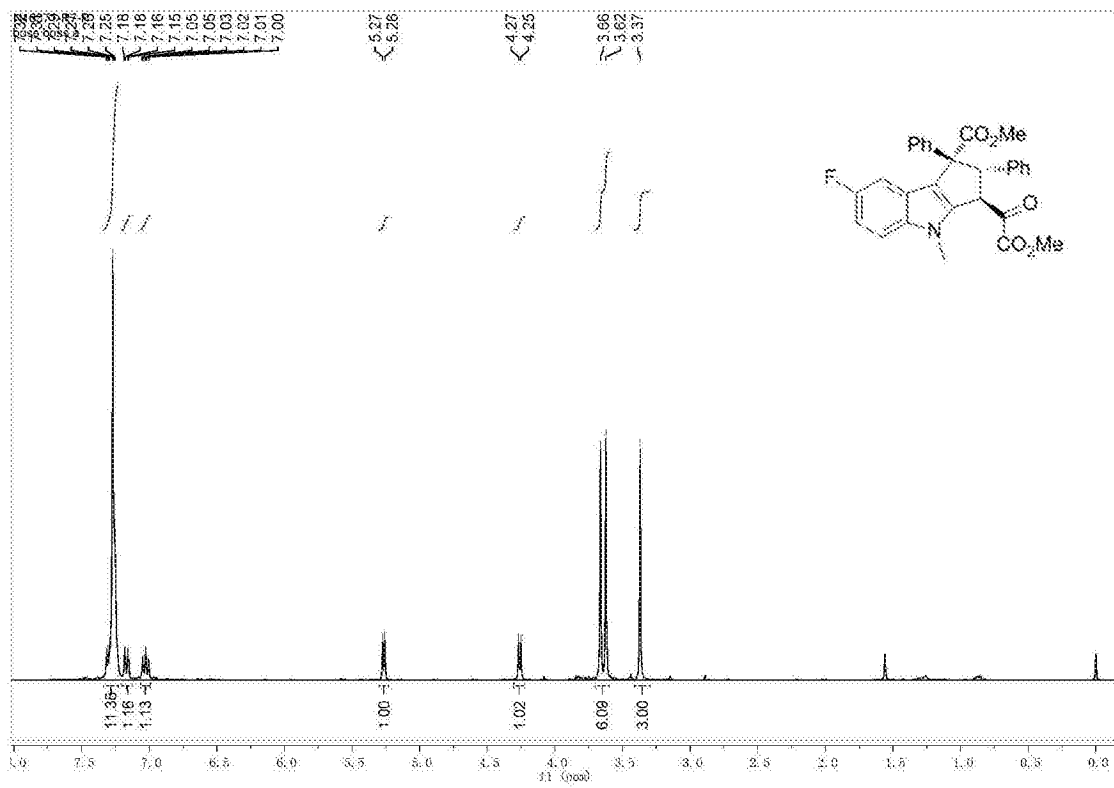


图 16

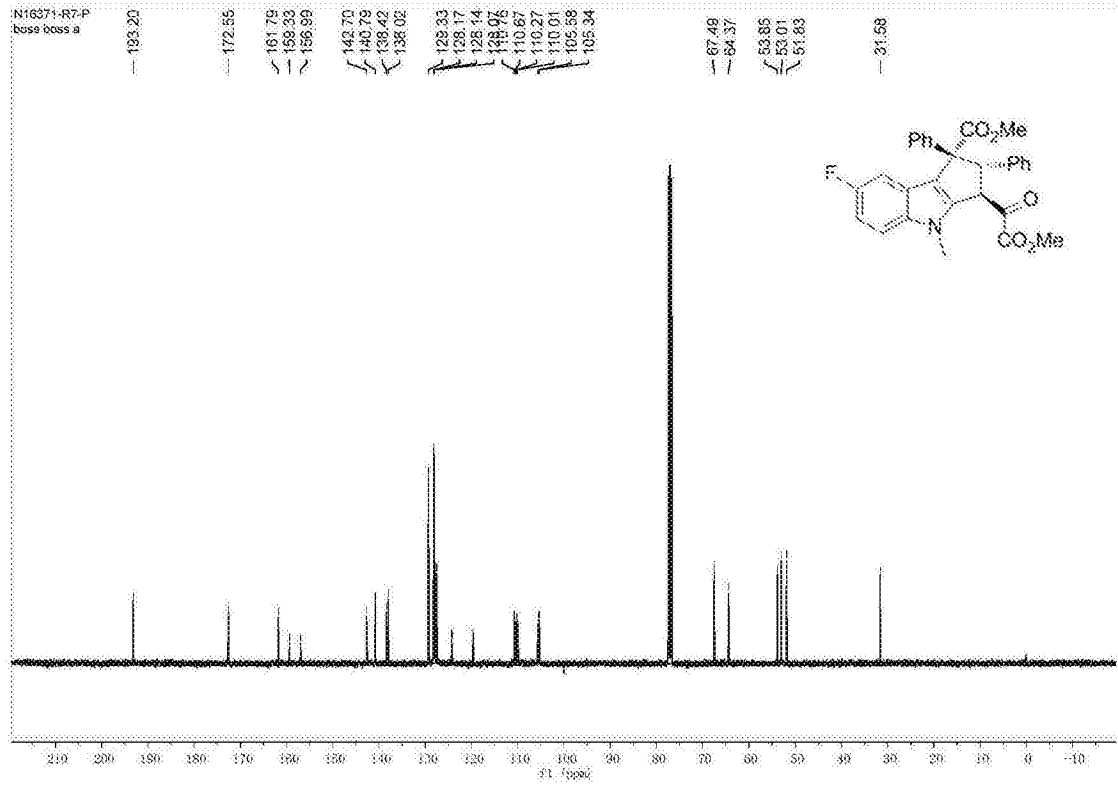


图 17

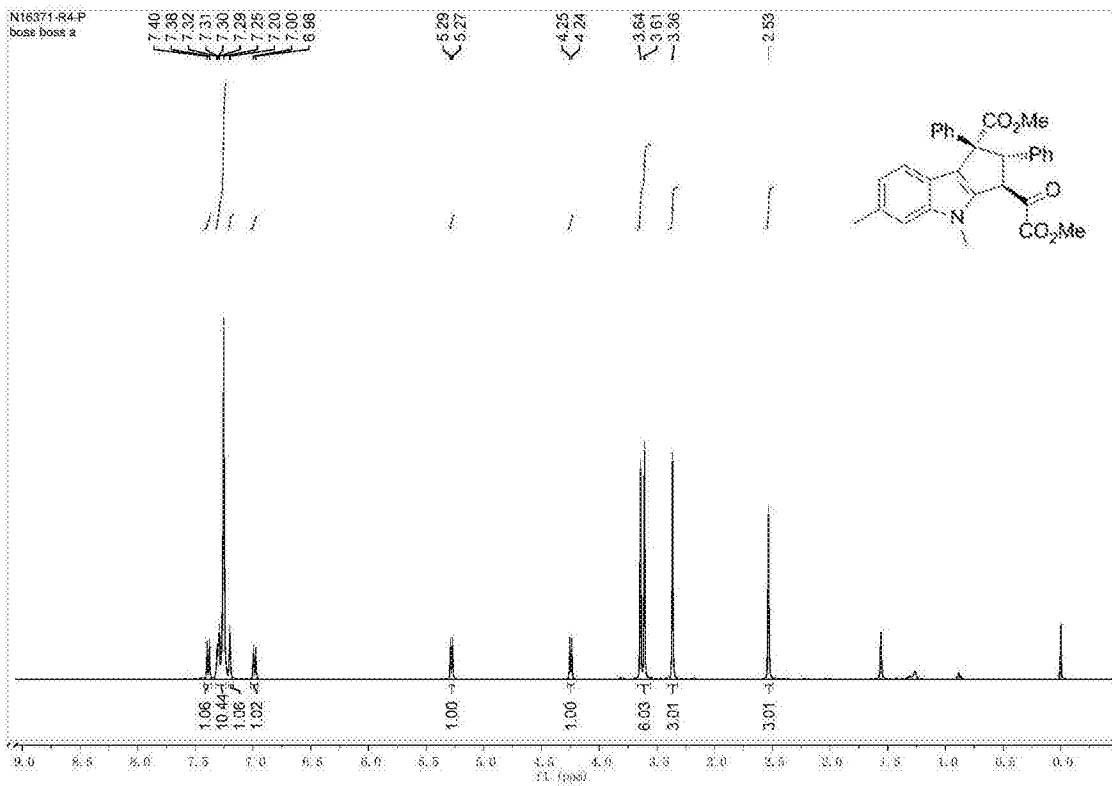


图 18

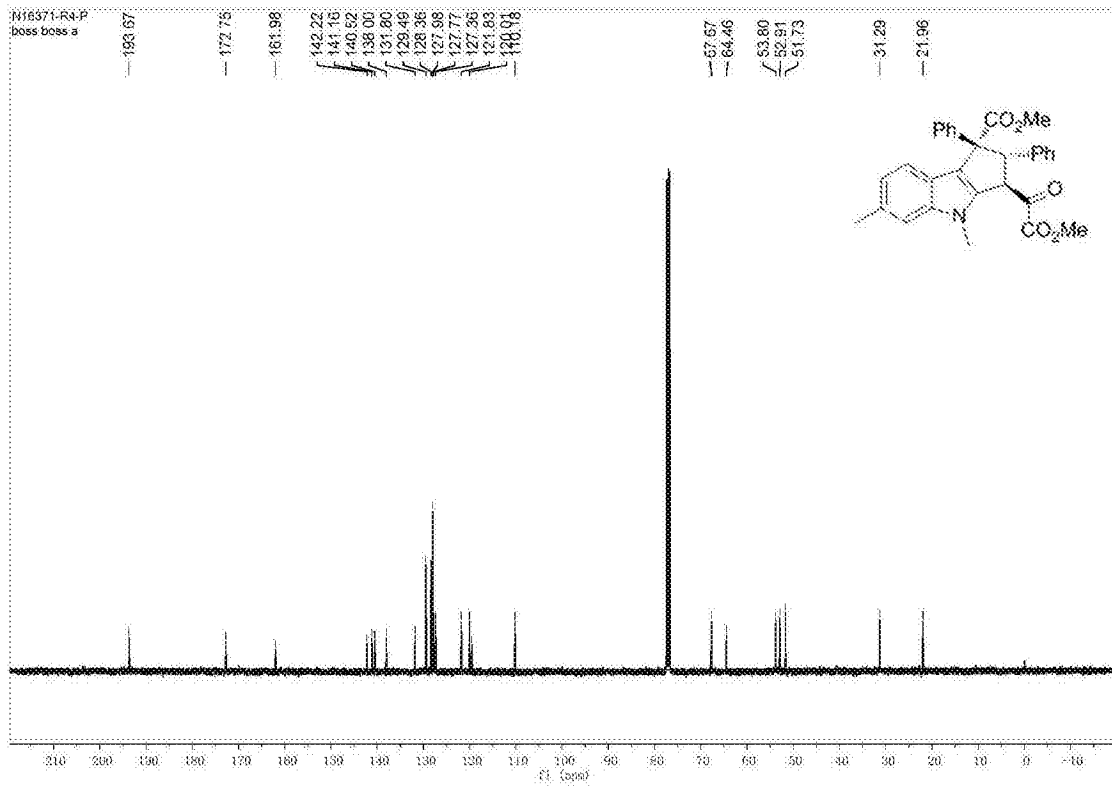


图 19