

分类号：
学 号：20022007041

密 级：
单位代码：10759

石河子大学

硕士学位论文



氮杂环卡宾催化螺环化合物的合成与研究

学 位 申 请 人	王晓梅
指 导 教 师	李师伍副教授 赵志飞副教授
申请学位门类级别	理学硕士
学 科、专 业 名 称	化学
研 究 方 向	有机化学
所 在 学 院	化学化工学院

中国·新疆·石河子
2025年6月

分类号：
学 号：20222007041

密 级：
单位代码：10759

石河子大学

硕士学位论文



氮杂环卡宾催化螺环化合物的合成与研究

学 位 申 请 人	王晓梅
指 导 教 师	李师伍副教授 赵志飞副教授
申请学位门类级别	理学硕士
学 科、专 业 名 称	化学
研 究 方 向	有机化学
所 在 学 院	化学化工学院

中国·新疆·石河子
2025年6月

N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Synthesis of Spirocyclic Compounds

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Engineering

By

Wang Xiaomei
(Organic Chemistry)

Dissertation Supervisor: Associate Prof. Li Shi-wu

Associate Prof. Zhao Zhi-fei

June, 2025

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所呈交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：

王晓梅

时间：2025 年 5 月 20 日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：

王晓梅

时间：2025 年 5 月 20 日

导师签名：

李师伍

时间：2025 年 5 月 20 日

摘要

相比平面分子，螺环化合物这类特殊的“双环共碳”分子结构在化学领域展现出独特优势。其结构变化更丰富，刚性的立体构型如同分子“骨架”，能保持稳定形态；修饰的取代基团可实现灵活的多样性变化；手性中心使其具有“分子指纹”般的独特光学特性。此外，通过杂原子修饰可精细调控其性质，可与不同环系自由组合，为药物和新材料等的研发开辟了新思路。最新研究成果表明，这类结构在抗癌和免疫调节方面潜力突出。随着催化技术的进步，更多功能性的螺环分子正在被开发，这不断推动着医药和材料领域的创新发展。

氮杂环卡宾作为一类绿色、高活性有机催化剂，被广泛应用于构建结构多变的有机化合物，尤其在构建复杂环状化合物方面展现出强大的应用潜力。基于此，本研究聚焦于氮杂环卡宾催化的环加成反应，高效构建螺环体系的合成策略，主要研究成果如下：

第一部分：开发了氮杂环卡宾催化的水杨醛与吡唑-4,5-二酮的[4+2]环加成反应，实现了氧杂螺环螺酮-吡唑啉酮的一步构建。在 10 mol% 氮杂环卡宾催化剂条件下，成功合成 23 个新型螺环内酯衍生物，该反应条件温和，操作简便，产率达 44-98%。通过 X 射线单晶衍射分析确证了产物的构型。经过克级及衍生实验，该反应的产率几乎无变化。同时，根据反应机制分析，我们提出了合理的催化循环。

第二部分：开发了氮杂环卡宾催化的吲哚烯醛与 2,4-二氧酯的[3+3]不对称环加成反应，该反应高效构建了 10 个螺环氧化吲哚- δ -内酯化合物，展现出优异的对映选择性控制（82-93% ee）。后续研究发现在甲醇回流条件下，该螺环产物可转化为含全碳季碳中心的 3,3'-二取代氧化吲哚。该方法实现了 28 个全碳季碳中心的 3,3'-二取代氧化吲哚衍生物高效合成（90-98% yield），底物适用范围广泛。放大实验及衍生化研究进一步验证了该方法的实用性。此外，根据反应机制分析，我们提出了合理的催化循环机理。

关键词：螺缩酮；氮杂环卡宾；不对称环加成；螺环氧化吲哚

Abstract

Compared with planar molecules, the special molecular structure of spirocyclic compounds such as "bicyclic co-carbon" shows unique advantages in the field of chemistry, and its spirocyclic compound structure changes are more abundant, the rigid three-dimensional configuration is like a molecular "skeleton", maintaining a stable morphology, the flexible modification of substituents brings diversified properties, and the chiral center makes it have unique optical properties like a "molecular fingerprint". Recent studies have shown that these structures have outstanding potential in anti-cancer and immunomodulation. With the advancement of catalytic technology, more functional spirocyclic molecules are being developed, which continues to promote innovative development in the field of medicine and materials.

As a class of green and highly active organocatalysts, nitrogen heterocyclic carbenes are widely used in the construction of organic compounds with variable structures, especially in the construction of complex cyclic compounds. Based on this, this study focused on the cycloaddition reaction catalyzed by nitrogen heterocyclic carbene, and established a synthesis strategy for efficient construction of spirocyclic systems, and the main research results are as follows:

Part I: The [4 + 2] cycloaddition reaction of salicylaldehyde and pyrazole-4,5-dione catalyzed by nitrogen heterocyclic carbene was developed, and the one-step construction of xspirocyclone-pyrazolinone was realized. Twenty-three novel spirocyclic lipid derivatives were successfully synthesized under the condition of 10 mol% nitrogen heterocyclic carbene catalyst, and the reaction conditions were mild, the operation was simple, and the yield was 44-98%. The configuration of the product was confirmed by X-ray single crystal diffraction analysis. After gram and derivatization experiments, the yield of the reaction remained almost unchanged. At the same time, according to the analysis of the reaction mechanism, we propose a reasonable catalytic cycle.

Part II: A [3,3] asymmetric cycloaddition reaction of indole-enalin and 2,4-dioxane catalyzed by nitrogen heterocyclic carbene was developed, which efficiently constructed 10 spiroepoxidized indole- δ -lactone compounds and exhibited excellent enantioselectivity control (82-93% ee). Subsequent studies showed that under methanol reflux conditions, the spiroring product could be converted into 3,3'-disubstituted indole oxide containing a full carbon quaternary carbon center. This method achieved the efficient synthesis of 3,3'-disubstituted indole oxide derivatives from 28 full-carbon quarter carbon centers (90-98% yield), and the substrate was widely applicable. Scale-up experiments and derivatization studies further verify the practicability of the proposed method. In addition, based on the analysis of the reaction mechanism, we proposed a reasonable catalytic cycle mechanism.

Keywords: Spiroketal; N-Heterocyclic Carbene (NHC); Asymmetric ring addition; Spiroepoxy indole

目录

摘要	I
Abstract	II
第 1 章 文献综述	1
1.1 前言	1
1.2 氮杂环卡宾简介	2
1.2.1 氮杂环卡宾的发展	2
1.2.2 氮杂环卡宾的类型及重要中间体	3
1.3 氮杂环卡宾催化的环加成反应构建螺环化合物	5
1.3.1 氮杂环卡宾催化的[2+2]环加成反应构建螺环化合物	5
1.3.2 氮杂环卡宾催化的[3+2]环加成反应构建螺环化合物	6
1.3.3 氮杂环卡宾催化的[3+3]环加成反应构建螺环化合物	8
1.3.4 氮杂环卡宾催化的[4+2]环加成反应构建化合物	12
1.3.5 氮杂环卡宾催化的[4+3]环加成反应构建螺环氧化化合物	16
1.4 论文研究意义及思路	18
第 2 章 氮杂环卡宾催化水杨醛和吡唑-4,5-二酮的[4+2]环加成反应，用于合成螺酮-吡唑酮	19
2.1 引言	19
2.2 结果与讨论	20
2.2.1 反应条件优化	20
2.2.2 底物的普适性考察	22
2.2.3 克级反应	24
2.2.4 衍生反应	24
2.2.5 可能的反应机理	25
2.3 实验部分	26
2.3.1 试剂及仪器	26
2.3.2 消旋氮杂环卡宾前体 1-A3 的合成	28
2.3.3 反应底物的合成	29
2.3.4 实验步骤	30
2.3.5 化合物的数据表征	32
2.4 本章小结	38

第 3 章 氮杂环卡宾催化剂对映选择性合成螺环氧化吡啶 δ -内酯和 3, 3'-二取代氧化吡啶衍生物	39
3.1 引言	39
3.2 结果与讨论	40
3.2.1 反应条件优化	40
3.2.2 底物的普适性考察	42
3.2.3 克级反应	44
3.2.4 衍生反应	44
3.2.5 可能的反应机理	46
3.3 实验部分	46
3.3.1 试剂及仪器	46
3.3.2 手性氮杂环卡宾前体 2-D4 的合成	48
3.3.3 反应底物的合成	49
3.3.4 实验步骤	50
3.3.5 化合物的数据表征	51
3.4 本章小结	68
第 4 章 结论与展望	69
4.1 总结	69
4.2 展望	70
参考文献	71
附录	79
致谢	192
作者简介	194

第 1 章 文献综述

1.1 前言

螺环化合物因其独特的刚性骨架和稳定性，在化学领域表现出诸多特殊性质。这类结构具有以下显著特征：端基异构效应、螺共轭作用以及螺超共轭现象等，这些特性在常规有机分子中并不常见。与简单的单环或平面芳香体系相比，螺环结构展现出更为复杂的三维空间构型优势。这一结构特点使得含杂原子的螺环化合物能够作为理想的生物电子等排体，在药物设计中发挥重要作用。

具体而言，这类结构可以精准调控药物分子的多个关键性质：

- (1) 水溶性 (图 1-1, A、B) ^[1]
- (2) 亲脂性 (图 1-1, C) ^[2]
- (3) 优势构象 (图 1-1, D、E) ^[3]
- (4) ADMET (包括吸收、分布、代谢、排泄和毒性) 特性 (图 1-1, F) ^[4]

通过这些调控作用，螺环结构显著提升了化合物的成药性，使其在药物研发领域占据重要地位。不同环系大小和组合方式的螺环结构提供了丰富的三维立体构型选择，这一特点不仅为优化药物活性创造了条件，也为开发突破性专利药物提供了新的设计思路。研究人员利用这些结构特征，既能规避现有药物的专利限制，又能开发出具有全新骨架的创新药物分子。

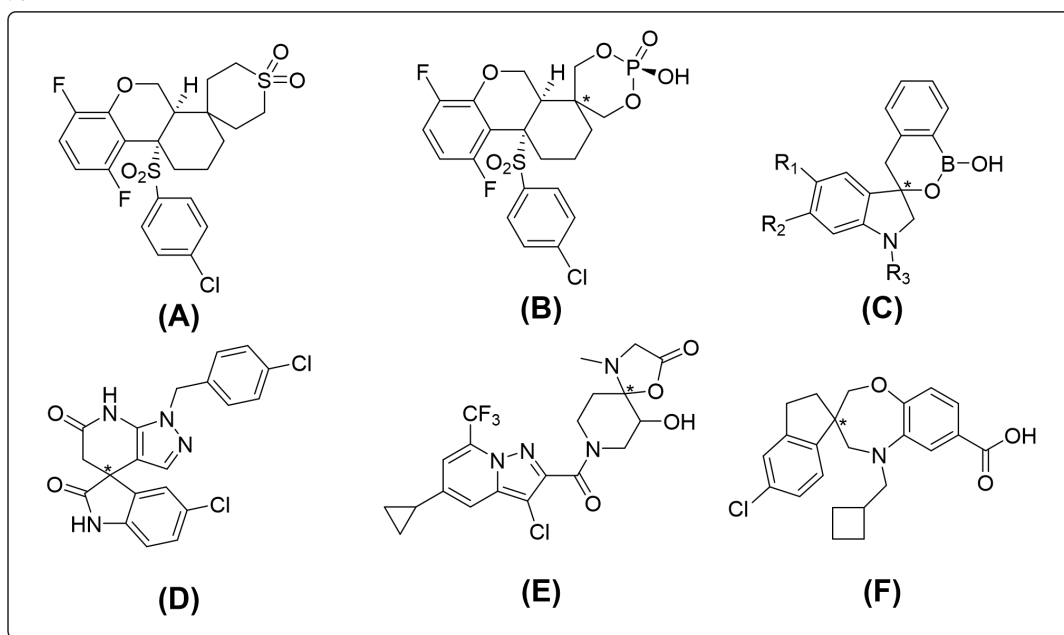


图 1-1 具有生物活性的螺环化合物
Figure 1-1 Bioactive spirocyclic compounds

氮杂环卡宾 (NHC) 作为一种重要的有机催化剂, 早在三十多年前就被成功分离并进行了详细表征。随着有机小分子催化技术的快速发展, 氮杂环卡宾因其多功能性和独特的催化模式, 在有机合成领域具有广泛的应用。其催化的反应类型、机理研究以及适用范围不断扩展, 吸引了科学界的广泛关注。特别是在醛类化合物的活化方面, 氮杂环卡宾表现出了显著的催化能力^[5-6], 对于高效构建螺环化合物展现出强大的应用潜力。

1.2 氮杂环卡宾简介

1.2.1 氮杂环卡宾的发展

氮杂环卡宾 (NHC) 化学的起源可以追溯至 19 世纪初期, 其发展历程悠久且丰富。早在 1832 年, Wöhler 和 Liebig 等科学家^[7]提出的“极性反转”概念, 为氮杂环卡宾的研究奠定了理论基础。随后, 在 1943 年, Ukai 等科学家^[8]从生物体中成功提取了维生素 B1 (硫胺素), 这一发现进一步推动了氮杂环卡宾化学的发展。与氰基负离子相比, 维生素 B1 不仅能够催化苯甲醛的安息香缩合反应, 还具有原料易得、毒性较低的优势。在某些反应中, 维生素 B1 甚至可以替代氰基负离子, 实现更加绿色和可持续的化学转化。这一系列研究为氮杂环卡宾在有机合成中的应用开辟了新的方向 (图 1-2, I)。

20 世纪中叶, 科学家们取得了一系列重要突破, 1958 年 Breslow 等科学家^[9]通过对苯偶姻反应的深入研究, 提出了“Breslow 中间体”的概念, 这一发现为卡宾化学的进一步发展提供了重要的理论支持。随后, 在 1988 年, Bertrand 等科学家^[10]对卡宾的稳定性研究取得了突破性的进展。他们发现, 通过在碳原子附近引入杂原子 (如磷或硅等), 可以显著增强卡宾的稳定性 (图 1-2, II)。此后, Wanzlick 和 Schönherr 等科学家^[11]尝试通过将金属与卡宾配体结合来制备稳定的卡宾, 但这些尝试并未取得理想的效果。尽管如此, 这些研究为后续卡宾化学的发展积累了宝贵的经验, 并为其在催化领域的应用奠定了坚实的基础。

直到 1991 年, Arduengo 等科学家^[12]在前人研究的基础上取得了重大突破。他们发现, 在具有大位阻取代基修饰的氮杂环结构中, 卡宾可以在室温下表现出显著的稳定性, 并成功实现了这类氮杂环卡宾的分离和应用。这一突破性发现不仅证明了氮杂环卡宾的稳定性和实用性, 还极大地推动了其在催化合成领域的快速发展。自此, 氮杂环卡宾作为一种高效、稳定的催化剂, 在有机合成中得到了广泛应用, 并成为现代催化化学研究的重要方向之一 (图 1-2, III)。

1995 年, Enders 等科学家^[13]首次成功合成了一种新型的三氮唑类卡宾催化剂。这种催化剂在高达 150 °C 的温度下仍表现出优异的稳定性, 展现了其耐高温的特性 (图

1-2, IV)。随后,在 2002 年, Rovis 等科学家^[14]基于茛菪醇结构开发了一种手性三唑类卡宾催化剂。这种催化剂在不对称催化反应中表现出广泛的适用性,并能够显著提高产物的对映选择性。由于其高效性和普适性,这种手性三唑类卡宾催化剂迅速成为杂环卡宾催化反应中最常用的催化剂之一,为不对称合成领域提供了重要的工具(如图 1-2, V)。

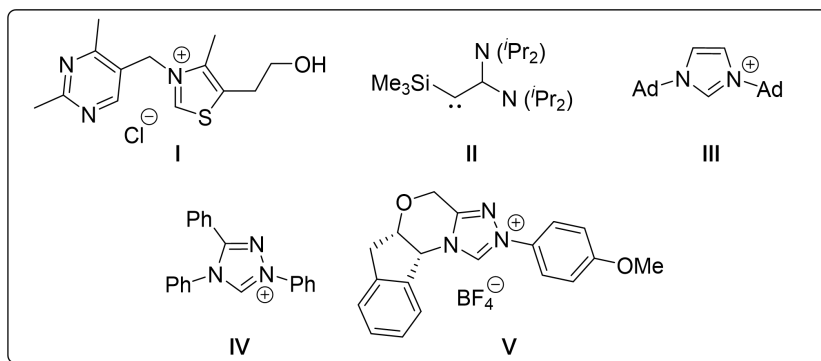


图 1-2 氮杂环卡宾催化剂的发展

Figure 1-2 Development of nitrogen heterocyclic carbene catalysts

1.2.2 氮杂环卡宾的类型及重要中间体

1.2.2.1 氮杂环卡宾类型

随着氮杂环卡宾(NHC)催化研究的深入发展,其在构建螺环化合物反应中的应用潜力日益显著。根据分子骨架结构特征,氮杂环卡宾催化剂主要可分为以下四类:

1.咪唑啉类催化剂(**G**):以饱和咪唑啉环为基本骨架,其结构中的 sp^3 杂化碳原子可有效降低空间位阻,在不对称合成中表现出优异的立体选择性控制能力。这类催化剂尤其适用于构建含全碳季碳中心的螺环化合物;

2.咪唑类催化剂(**H**):具有平面芳香性的咪唑环结构,其共轭体系赋予催化剂更强的稳定性和电子调控能力。这类催化剂在[4+2]环加成等反应中展现出良好的催化活性;

3.噻唑类催化剂(**I**):在咪唑环结构中引入硫原子,硫的孤对电子可参与配位作用,增强催化剂与底物的相互作用。这类催化剂特别适用于含杂原子的螺环化合物合成;

4.三唑类催化剂(**J**):以1,2,4-三唑环为核心结构,其独特的电子效应和空间位阻效应使其在高温条件下仍能保持稳定,是构建复杂螺环骨架的理想选择。

这些催化剂各具特色,通过精确调控其取代基的电子效应和空间位阻,可以实现对螺环化合物立体构型的精准控制,为高效构建复杂螺环分子提供了多样化的催化工具。(图 1-3)。这些催化剂在反应中展现出独特的催化性能和优异的立体选择性,为

高效构建螺环化合物提供了多样化的选择。当前，高活性的氮杂环卡宾催化已成为有机化学领域的研究热点和重要挑战^[15]。众多研究团队通过对分子结构创新和催化机制研究的探索，不断推动该领域的发展。相关研究的突破不仅深化我们对催化机理的认识，还为复杂药物分子和功能材料的合成提供新的思路和方法。这些进展有望解决传统合成路线中的选择性控制难题，实现更高效、更绿色的有机合成。

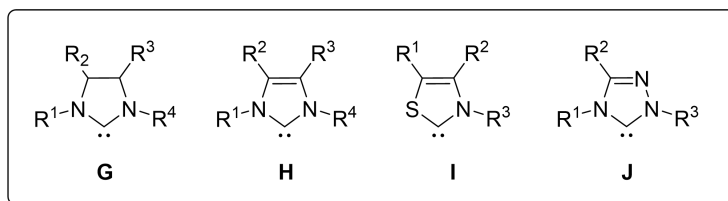


图 1-3 氮杂环卡宾催化剂的主要类型

Figure 1-3 The main types of nitrogen heterocyclic carbene catalysts

1.2.2.2 氮杂环卡宾催化反应的主要中间体

氮杂环卡宾（NHC）作为催化剂参与催化反应时，通过独特的极性反转机制，可生成多种关键反应中间体^[16]。这些中间体主要包括以下六类（图 1-4）， α,β -不饱和酰基正离子中间体、酰基阴离子中间体、双烯式中间体、烯醇式中间体、高烯醇式中间体、酰基正离子中间体。

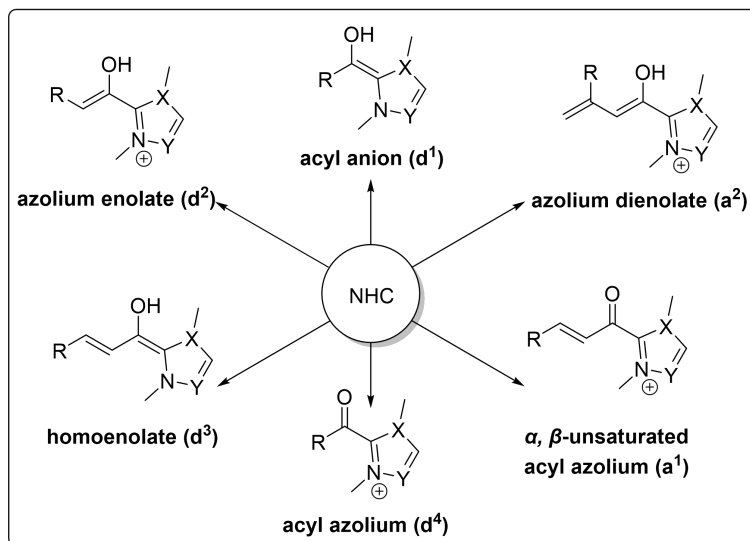


图 1-4 氮杂环卡宾催化反应的主要中间体

Figure 1-4 The main intermediate of nitrogen heterocyclic carbene catalyzed reaction

这些中间体在反应体系中存在动态平衡，可通过[1, 2]-质子迁移、[1, 4]-质子迁移等过程相互转化^[17]。基于这种灵活的中间体互变异构特性，氮杂环卡宾催化体系能够实现多样化的反应路径选择，包括：[4+2]环加成反应、[3+3]环缩合反应、氧化螺环化反应、交叉偶联反应等^[18]。

这些催化机制不仅显著拓展了氮杂环卡宾在有机合成中的应用范围，更为构建复杂结构和立体选择性的螺环化合物提供了新的合成策略。通过精确调控反应条件（如温度、溶剂、添加剂等），可以实现对特定中间体的选择性捕获从而高效构建各类螺环骨架结构。

1.3 氮杂环卡宾催化的环加成反应构建螺环化合物

1.3.1 氮杂环卡宾催化的[2+2]环加成反应构建螺环化合物

2014年，中国科学院叶松研究员及其研究团队^[19]在氮杂环卡宾(NHC)催化领域取得重要突破，成功实现了酮亚胺 **1** 与烯酮 **2** 的不对称[2+2]环加成反应（图 1-5）。该催化体系采用具有游离羟基的手性 NHC 催化剂，通过精确的立体控制，高效构建了具有连续立体中心的螺环氧化吡咯β-内酰胺 **3**。该反应条件温和，底物适用范围广，具有优异的非对映选择性控制（>20:1 dr）和对映选择性（99% ee）。机理研究表明，催化剂中的游离羟基与底物能够形成氢键相互作用，进一步提升控制立体的精确性。这一研究为构建结构复杂的螺环β-内酰胺类化合物的合成提供了高效、高选择性的合成策略。

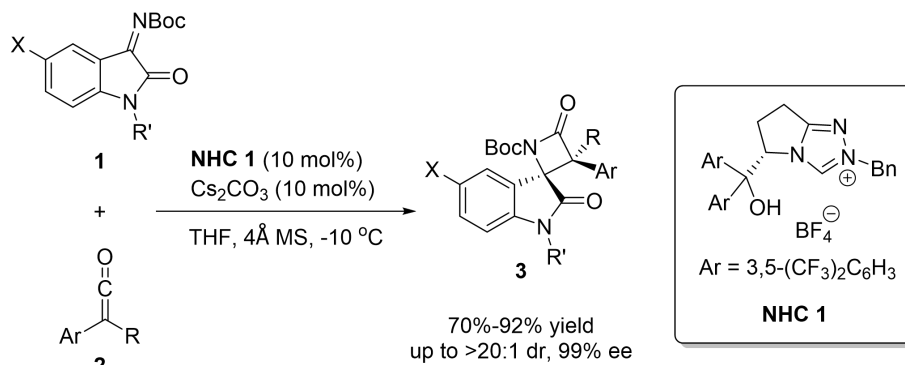


图 1-5 NHC 催化酮亚胺与烯酮的不对称[2+2]环加成反应

Figure 1-5 Asymmetric [2+2] cycloaddition of ketimines and enones catalyzed by NHC

在 2017 年，浙江理工大学任红军教授及其研究团队^[20]在氮杂环卡宾(NHC)催化不对称合成领域取得重要进展，成功实现了芳香醛类化合物 **4** 与靛红衍生酮亚胺 **5** 的不对称[2+2]环加成反应，高效构建含两个连续手性中心的螺环氧化吡咯β-内酰胺衍生物 **6**（图 1-6）。该反应条件温和，底物适用范围广，并表现出优异的非对映选择性（>20:1 dr）和对映选择性（99% ee）。该反应用廉价易得的芳香醛和靛红衍生物为原料，可兼容多种取代基底物，且在克级规模实验中收率稳定。所得产物结构多样性好，手性中心构型可控，具有较高的合成应用价值。这一研究为β-内酰胺类药物的不对称合成提供新策略。机理研究表明，手性 NHC 催化剂通过形成关键的双氢键活化中间体，

实现对反应立体选择性的精确调控。该工作为螺环 β -内酰胺类化合物的工业化生产提供了重要参考。

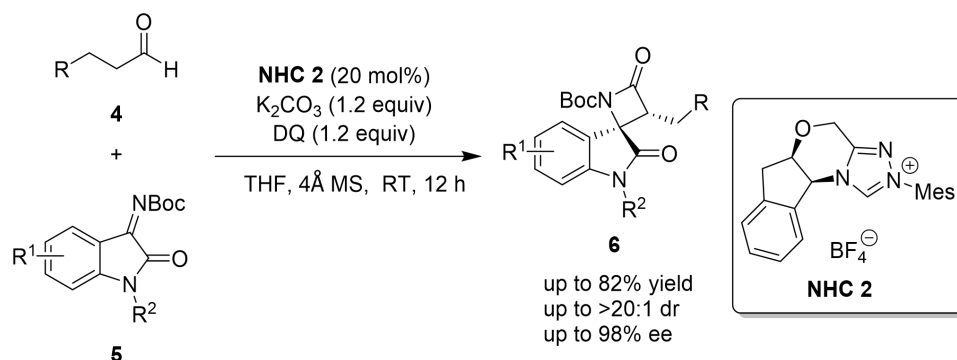


图 1-6 NHC 催化酮亚胺与醛的[2+2]不对称环加成反应

Figure 1-6 The [2+2] asymmetric cycloaddition reaction of ketimines and aldehydes catalyzed by NHC

1.3.2 氮杂环卡宾催化的[3+2]环加成反应构建螺环化合物

2018 年，中国科学院叶松研究员及研究团队^[21]在氮杂环卡宾(NHC)催化领域取得重要突破，报道了一类新颖的不对称[3+2]环加成反应（图 1-7）。

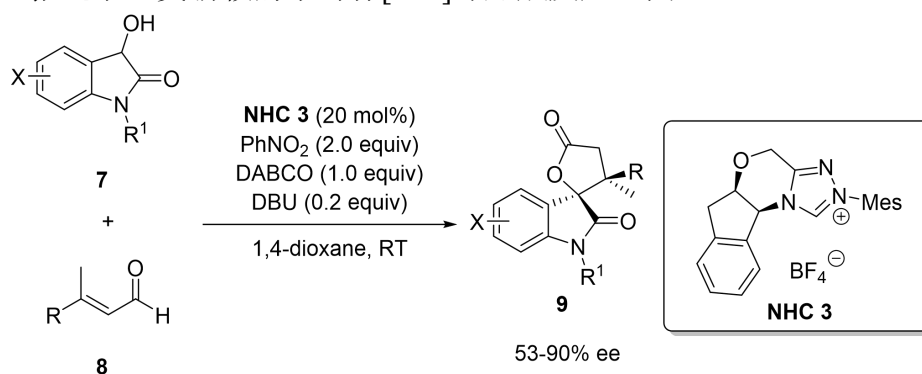


图 1-7 NHC 催化烯醛与羟基吲哚酮的不对称[3+2]加成反应

Figure 1-7 Asymmetric [3+2] addition reaction of enals and hydroxyindolinones catalyzed by NHC

该研究创新性的发现以 3-羟基吲哚-2-酮 **7** 和 β,β -二取代烯醛 **8** 为底物，硝基苯作为氧化剂，高效构建含两个连续全碳季碳中心的螺环氧化吲哚- γ -内酯化合物 **9**。该催化体系表现出优异的反应性能，产物产率高（up to 95% yield）、非对映选择性优异（>20:1 dr）、对映选择性良好（90% ee）。通过 TEMPO 自由基捕获实验（<5% yield）证实反应由极性反应路径而非自由基过程，并提出了氮杂环卡宾烯醇中间体的协同活化机制，这是机理研究的重要亮点。此外，该研究为大张力螺环季碳中心的构建提供了新策略，同时拓展了 NHC 催化在自由基反应中的应用体系，具有工业化应用潜力。叶研究员团队通过精确调控 NHC 催化剂的立体环境，成功解决了多季碳中心螺环化合物的立体选择性构建难题，为复杂杂环骨架的合成提供了重要的方法学参考。