

· 研究论文 ·

碳酸钠介导的芳亚甲基丙二腈和 α -氟代酮的环丙烷化反应合成多取代环丙烷

蔡 颖, 廖富民*, 徐荣福, 刘晋彪*

(江西理工大学 材料冶金化学学部 江西省功能分子材料化学重点实验室, 江西 赣州 341000)

摘要: 碳酸钠作为一种非氮族碱, 能高效促进芳亚甲基丙二腈和 α -氟代酮的环丙烷化反应。在以碳酸钠为碱, 1,4-二氧六环为溶剂, 80 °C 条件下, 反应能以 62% ~ 83% 的产率合成顺式多取代环丙烷化合物。目标化合物的结构经 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 MS 确证。该方法具有反应条件温和, 产率高和立体选择性高等特点。

关键词: 碳酸钠; 芳亚甲基丙二腈; α -氟代酮; 环丙烷化; 多取代环丙烷

中图分类号: O621.3; O624

文献标志码: A

DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.22164

Sodium Carbonate Mediated Cyclopropanation of Arylidenemalonitriles with α -Fluoroketones Toward Polysubstituted Cyclopropanes

CAI Ying, LIAO Fumin*, XU Rongfu, LIU Jinbiao*

(Jiangxi Provincial Key Laboratory of Functional Molecular Materials Chemistry, Faculty of Materials Metallurgy and Chemistry, Jiangxi University of Science and Technology, Ganzhou 341000, China)

Abstract: Sodium carbonate was found to be a highly efficient non-pnictogen base for the cyclopropanation of arylidenemalonitriles and α -fluoroketones. By using sodium carbonate as base and 1,4-dioxane as solvent, cis-polysubstituted cyclopropanes can be synthesized in 62% ~ 83% yield at 80 °C. Target products were confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR and MS. The advantages of the process are mild reaction condition, good to excellent yields and high stereoselectivity.

Keywords: sodium carbonate; arylidenemalonitrile; α -fluoroketone; cyclopropanation; polysubstituted cyclopropane

环丙烷由于其高张力环系和独特的化合键而受到人们越来越多的关注。环丙烷不仅广泛存在于萜烯、信息素和脂肪酸代谢产物等天然产物中^[1-3], 而且引入环丙烷环结构也是药物发展领域中的一种重要策略^[4]。另外, 含多种官能团的环丙烷化合物, 如 2-芳甲酰基-3-芳基环丙烷-1,1-二腈还可以作为一类重要的有机合成子, 发生开环反应用于合成多取代环戊烯、呋喃、吡啶、噻吩

以及二氢异噻唑等结构新颖的化合物^[5-9]。

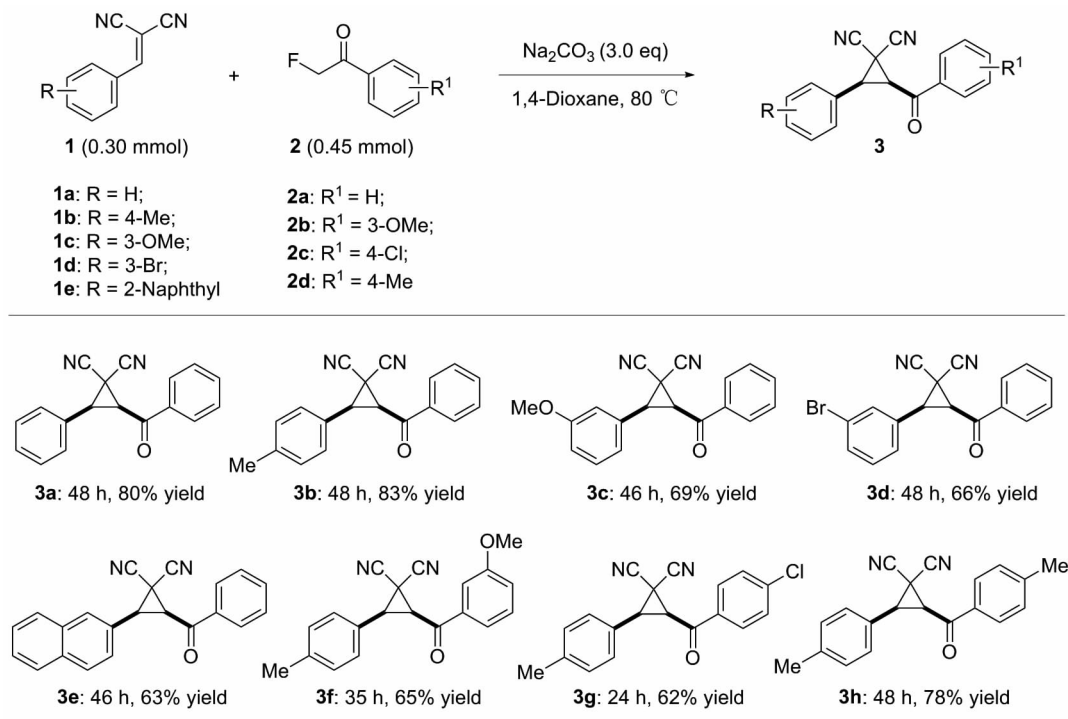
为了进一步拓展环丙烷在不同领域的广泛应用, 越来越多的环丙烷及其衍生物的合成方法被报道^[2-3,7,10-17]。在已报道的多取代环丙烷化合物的合成方法中, α -溴代苯乙酮与贫电子烯烃的环丙烷化反应是合成多取代环丙烷化合物的重要方法之一。在这类反应中, 往往涉及吡啶(或膦)叶立德前体和缺电子烯烃的环丙烷化反应较多。

收稿日期: 2022-12-05; 修订日期: 2023-02-08。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21961014); 江西省教育厅科技项目(GJJ190434)。

第一作者简介: 蔡颖(1998-), 女, 汉族, 河南商丘人, 硕士研究生, 主要从事有机合成研究。

通信联系人: 廖富民, 博士, 讲师, E-mail: fmliao@jxust.edu.cn; 刘晋彪, 博士, 副教授, E-mail: liujinbiao@jxust.edu.cn。

图1 芳亚甲基丙二腈与 α -氟代酮的环丙烷化反应Figure 1 Cyclopropanation of arylidenemalonitriles and α -fluoroketones

该类反应经历加成-消除反应过程,具有高反应活性和高选择性,常需要使用吡啶或芳基砷试剂作为反应的促进剂,因此受到广泛关注^[12-17]。考虑到多取代环丙烷的重要性和使用叶立德前体的原子利用率偏低的情况,开发非金属催化和非叶立德参与的多取代环丙烷构建方法具有重要意义。

众所周知, α -卤代羰基化合物是合成多种杂环化合物和 α -官能化酮的前体^[18]。但是,目前使用较多的 α -溴代芳基乙酮在制备过程中存在后处理较难等不足,且具有高毒性、腐蚀性和催泪性。基于此,本文利用非氮族碱碳酸钠来高效促进芳亚甲基丙二腈与 α -氟代酮的环丙烷化反应,高立体选择性合成了一系列顺式多取代环丙烷化合物(图1),其结构经¹H NMR, ¹³C NMR 和 MS 确证。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Bruker-400/500 MHz 型超导核磁共振波谱仪(CDCl₃为氘代试剂,TMS 为内标);Thermo Scientific Q Exactive 型四极杆 Orbitrap 质谱仪。

试剂或溶剂皆为市售分析纯或化学纯。

1.2 化合物 3 的合成

在 5.0 mL 圆柱型棕色螺纹口瓶中加入芳亚甲基丙二腈(1)(0.30 mmol)、 α -氟代酮(2)(0.45 mmol)和碳酸钠(0.90 mmol),然后加入 3.0 mL 无水 1,4-二氧六环作为溶剂。在 80 °C 下搅拌反应,TLC 检测至化合物 1 完全消失(24~48 h)。然后在减压下除去溶剂,残留物经(洗脱剂:石油醚:乙酸乙酯=7:1, V:V, 2×120.0 mL)洗脱后,直接进行柱层析,得到顺式产物化合物 3。

顺-2-苯甲酰基-3-苯基环丙烷-1,1-二腈(3a)^[13]:产率 80%,黄色固体(m. p. 130~132 °C);¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 8.11(d, J =8.0 Hz, 2H), 7.75~7.71(m, 1H), 7.62~7.58(m, 2H), 7.49~7.44(m, 3H), 7.42~7.38(m, 2H), 4.08(d, J =8.0 Hz, 1H), 3.91(d, J =8.0 Hz, 1H);¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ : 188.87, 135.33, 135.01, 129.74, 129.41, 129.25, 129.24, 128.70, 128.29, 112.15, 111.57, 38.64, 35.44, 15.21。

顺-2-苯甲酰基-3-(对甲苯基)环丙烷-1,1-二腈(3b)^[13]:产率 83%,黄色固体(m. p. 156~158 °C);¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ : 8.11(d, J =5.0 Hz, 2H), 7.74~7.72(m, 1H), 7.61(d,

$J=5.0$ Hz, 2H), 7.26 (s, 4H), 4.02 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 188.92, 139.95, 135.40, 135.02, 129.98, 129.29, 128.71, 128.14, 126.32, 112.27, 116.62, 38.62, 35.55, 21.23, 15.26。

顺-2-苯甲酰基-3-(2-甲氧基苯基)环丙烷-1,1-二腈(**3c**):产率 69%,黄色固体(m. p. 141 ~ 143 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (d, $J=10.0$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=10.0$ Hz, 2H), 7.43 ~ 7.40 (m, 1H), 7.16 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.99 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 189.26, 135.56, 134.90, 131.15, 129.26, 128.68, 128.50, 120.67, 118.51, 112.65, 111.95, 111.00, 55.75, 35.94, 35.08, 14.68; HR-MS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$ 303.1127, found 303.1128。

顺-2-苯甲酰基-3-(2-溴苯基)环丙烷-1,1-二腈(**3d**):产率 66%,黄色固体(m. p. 176 ~ 178 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 8.15 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.79 ~ 7.74 (m, 2H), 7.66 ~ 7.62 (m, 2H), 7.44 ~ 7.40 (m, 1H), 7.37 ~ 7.34 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 188.47, 135.23, 135.14, 133.54, 131.24, 130.24, 129.51, 129.33, 128.76, 127.93, 126.31, 112.02, 111.31, 39.29, 36.48, 15.35; HR-MS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{1279}\text{BrN}_2\text{O}$ $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$ 351.0124, found 351.0128。

顺-2-苯甲酰基-3-(2-萘基)环丙烷-1,1-二腈(**3e**):产率 63%,黄色固体(m. p. 191 ~ 193 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.77 ~ 7.73 (m, 1H), 7.64 ~ 7.60 (m, 2H), 7.57 ~ 7.55 (m, 2H), 7.47 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 188.82, 135.36,

135.10, 133.56, 132.98, 129.41, 129.33, 128.77, 127.96, 127.94, 127.87, 127.28, 127.10, 126.75, 125.14, 112.23, 111.58, 38.85, 35.66, 15.31; HR-MS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$ 323.1183, found 323.1179。

顺-2-(3-甲氧基苯甲酰基)-3-(对甲苯基)环丙烷-1,1-二腈(**3f**):产率 65%,黄色固体(m. p. 186 ~ 188 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 ~ 7.51 (m, 1H), 7.28 ~ 7.26 (m, 5H), 4.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J=8.0$ Hz, 3H), 3.91 (s, 1H), 2.4 (s, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 188.80, 160.25, 139.91, 136.67, 130.21, 129.95, 128.13, 126.32, 121.67, 121.25, 112.70, 112.25, 111.65, 55.58, 38.72, 35.62, 21.22, 15.30; HR-MS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$ 317.1288, found 317.1285。

顺-2-(4-氯苯甲酰基)-3-(对甲苯基)环丙烷-1,1-二腈(**3g**):产率 62%,黄色固体(m. p. 174 ~ 176 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.28 (s, 4H), 3.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 187.85, 141.86, 140.06, 133.68, 130.05, 130.02, 129.70, 128.11, 126.13, 112.13, 111.48, 38.67, 35.46, 21.24, 15.37; HR-MS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{1435}\text{ClN}_2\text{O}$ $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$ 321.0788, found 321.0789。

顺-2-(4-甲基苯甲酰基)-3-(对甲苯基)环丙烷-1,1-二腈(**3h**):产率 78%,黄色固体(m. p. 189 ~ 191 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.28 (s, 4H), 4.01 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 188.33, 146.37, 139.84, 132.95, 129.95, 129.93, 128.84, 128.14, 126.43, 112.37, 111.72, 38.53, 35.50, 21.86, 21.22, 15.13; HR-MS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$ 301.1316, found 301.1355。

表 1 苯亚甲基丙二腈(**1a**)和 α -氟代苯乙酮(**2a**)的环丙烷化反应条件优化^aTable 1 Optimization of reaction conditions for cyclopropanation with benzyldienemalononitrile (**1a**) and α -fluoroacetophenone (**2a**)^a

Entry	<i>n</i> (1a): <i>n</i> (2a)	碱/eq.	温度/℃	时间/h	3a 产率/%
1	1.5 : 1.0	碳酸钠(3.0)	70	51	61
2	1.5 : 1.0	碳酸钠(3.0)	80	48	73
3	1.5 : 1.0	碳酸钠(3.0)	100	22	24
4	1.0 : 1.5	碳酸钠(3.0)	80	27	80
5	1.0 : 1.5	碳酸钠(2.5)	80	32	68
6	1.0 : 1.5	碳酸钠(2.0)	80	37	55
7	1.0 : 1.5	碳酸钠(4.0)	80	23	60
8	1.0 : 1.5	碳酸氢钠(3.0)	80	48	57
9	1.0 : 1.5	三乙胺(3.0)	80	24	tace
10	1.0 : 1.5	吡啶(3.0)	80	24	tace
11	1.0 : 1.5	4-二甲基氨基吡啶(3.0)	80	24	tace
12 ^b	1.0 : 1.5	碳酸钠(3.0)	80	28	56
13 ^c	1.0 : 1.5	碳酸钠(3.0)	80	70	70

^a化合物 **1a**: 0.30 mmol, 溶剂为 1,4-二氧六环(3.0 mL); ^b α -溴代苯乙酮代替化合物 **2a**; ^c 溶剂为甲苯。

2 结果与讨论

2.1 反应条件的优化

以芳亚甲基丙二腈(**1a**)和 α -氟代苯乙酮(**2a**)的反应作为模板反应,对原料物质的量之比、碱的类型及当量、反应温度和溶剂进行了筛选,结果如表 1 所示。由表 1 可知,当使用 1,4-二氧六环为溶剂,3 eq. 碳酸钠为碱,在 70 ℃ 条件下,化合物 **1a** 和化合物 **2a** 的物质的量之比为 1.5 : 1.0 时,环丙烷化反应能顺利进行,且以 61% 的产率得到化合物 **3a** (Entry 1)。反应温度从 70 ℃ 升高到 80 ℃ 时,化合物 **3a** 的产率提高至 73% (Entry 2),继续升高反应温度至 100 ℃ 时,化合物 **3a** 的产率下降至 24% (Entry 3)。考虑到反应物的物质的量之比可能影响反应产率,于是本文将化合物 **1a** 和化合物 **2a** 的物质的量之比调整为 1.0 : 1.5,结果发现化合物 **3a** 的产率可以进一步提高至 80% (Entry 4)。进一步调整化合物 **1a** 和化合物 **2a** 的物质的量之比为 1.0 : 1.2 和 1.0 : 2.0,目标化合物 **3a** 的产率均有所下降。此外,使用 3.0 eq. 的碱在反应中至关重要,因为降低碱的用量以及升高碱的用量均对产率有明显的影响 (Entries 4 ~ 7)。接着,本文还筛选了其它碱,如碳酸氢钠、三乙胺、吡啶和 4-二甲基氨基吡

啶,但效果不佳 (Entries 8 ~ 11)。当使用文献中常用的 α -溴代苯乙酮代替化合物 **2a** 时,化合物 **3a** 的最终产率仅为 56% (Entry 12)。另外,本文也考察了乙腈、四氢呋喃、甲苯、苯、*N,N*-二甲基甲酰胺以及二甲亚砜等常用溶剂,除在甲苯中能以 70% 产率得到化合物 **3a** 外 (Entry 13),其余溶剂中几乎得不到化合物 **3a**。

2.2 底物拓展分析

在最佳反应条件下,本文进行了碳酸钠促进不同芳亚甲基丙二腈和 α -氟代酮的环丙烷化反应的底物范围拓展,合成了之前文献未报道的环丙烷化合物(图 1)。芳环上不同取代的芳亚甲基丙二腈化合物 **1b** ~ **1e** 能顺利发生环丙烷化反应,得到相应的顺式环丙烷衍生物化合物 **3b** ~ **3e**,产率为 63% ~ 83%,苯环邻位和间位取代的底物反应产率稍低。此外,不同取代的 α -氟代酮化合物 **2b** ~ **2d** 也适用,能以 62% ~ 78% 产率得到化合物 **3f** ~ **3h**。

2.3 可能的反应机理

通过比较位于环丙烷环中相邻碳原子处的 2 个质子的耦合常数,确定了化合物 **3a** ~ **3h** 的构型。具有顺式构型的环丙烷相邻碳上质子具有较

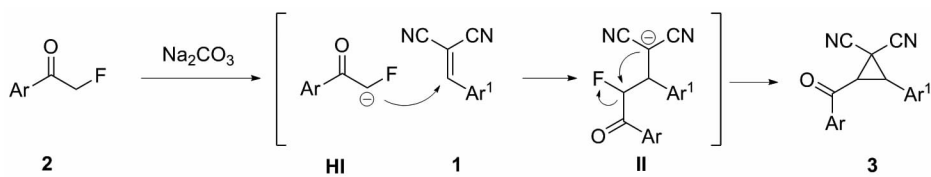


图 2 可能的反应机理

Figure 2 Possible reaction mechanism

大的耦合常数(7 ~ 10 Hz),而具有反式构型的环丙烷相邻碳上质子具有较小的耦合系数(3 ~ 7 Hz)^[12]。通过仔细分析产物的¹H NMR 光谱数据,并与之前结果相比较,发现该环丙烷化反应具有良好的立体选择性,得到的顺式化合物 **3** 为唯一产物。

根据上述反应结果,本文提出了反应的可能机理,如图 2 所示。底物 **2** 在以碳酸钠为碱的条件下,发生攫氢产生碳负离子中间体 **I**,随后该中间体 **I** 与底物 **1** 发生 Michael 加成反应得到新的碳负离子中间体 **II**,最后中间体 **II** 发生亲核取代,C—F 键断裂实现分子内的环丙烷化,得到目标产物 **3**。

3 结论

本文首次报道了非氮族碱碳酸钠促进的芳亚甲基丙二腈和 α -氟代酮的 C—F 键断裂环丙烷化反应。利用文献中制备的芳亚甲基丙二腈和 α -氟代酮为原料,在以碳酸钠作为碱,1,4-二氧六环为溶剂,80 °C 条件下,该反应能以 62% ~ 83% 的产率合成顺式多取代环丙烷化合物。该方法合成的多取代环丙烷化合物具有反应条件温和,操作简单,产率好以及立体选择性高等优点,是对现有合成环丙烷化合物方法的补充。

参考文献

- [1] MEIJERED A. Introduction: Cyclopropanes and related rings[J]. Chemical Reviews, 2003, **103**(4): 931 – 932.
- [2] WONG H N, HON M Y, TSE C W, *et al.* Use of cyclopropanes and their derivatives in organic synthesis [J]. Chemical Reviews, 1989, **89**(1): 165 – 198.
- [3] LEBEL H, MARCOUX J F, MOLINARO C, *et al.* Stereoselective cyclopropanation reactions[J]. Chemical Reviews, 2003, **103**(4): 977 – 1050.
- [4] TALELE T. The “cyclopropyl fragment” is a versatile player that frequently appears in preclinical/clinical

drug molecules [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2016, **59**(19): 8712 – 8756.

- [5] PIRENE V, MURIEL B, WASER J. Catalytic enantioselective ring-opening reactions of cyclopropanes[J]. Chemical Reviews, 2021, **121**(1): 227 – 263.
- [6] EBNER C, CARREIRA E M. Cyclopropanation strategies in recent total syntheses[J]. Chemical Reviews, 2017, **117**(18): 11651 – 11679.
- [7] REISSIG H U, ZIMMER R. Donor-acceptor substituted cyclopropane derivatives and their application in organic synthesis [J]. Chemical Reviews, 2003, **103**(4): 1151 – 1196.
- [8] QIAN S, XIE Z, LIU J, *et al.* DBU-Promoted cascade annulation of nitroaryl cyclopropane-1,1-dicarbonitriles and 3-aryl-2-cyanoacrylates: An access to highly functionalized cyclopenta [b] furan derivatives [J]. The Journal of Organic Chemistry, 2018, **83**(23): 14768 – 14776.
- [9] WAN X, LI H, WANG S, *et al.* Acetic acid mediated regioselective [3 + 3] cycloaddition of substituted cyclopropane-1,1-dicarbonitriles with 1,4-dithiane-2,5-diol [J]. The Journal of Organic Chemistry, 2022, **87**(19): 13375 – 13382.
- [10] CARSON C A, KERR M A. Heterocycles from cyclopropanes: Applications in natural product synthesis [J]. Chemical Society Reviews, 2009, **38**(11): 3051 – 3060.
- [11] XU P W, LIU J K, SHEN L, *et al.* Diastereo- and enantioselective [3 + 3] cycloaddition of spirocyclopropyl oxindoles using both aldonitriles and ketonitriles [J]. Nature Communications, 2017, **8**(5): 1619 – 1626.
- [12] REN Z, CAO W, DING W, *et al.* Stereoselective synthesis of cis-1-aryl-2-benzoyl-3,3-dicyanocyclopropanes in the presence of $\text{KF} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [J]. Synthetic Communications, 2004, **34**(20): 3785 – 3792.
- [13] REN Z, CAO W, DING W, *et al.* One-pot method for stereoselective cyclopropanation of electron-deficient olefins with methyl bromoacetate and phenacyl bromide in the presence of triphenylarsine [J]. Syn-

- thesis, 2005, **2005**(16):2718–2722.
- [14] WANG C, YI Y, XIAO D, *et al.* Highly stereoselective cyclopropanation of olefins catalyzed by a novel C₃-symmetric arsine [J]. *Synthetic Communications*, 2014, **44**(4):507–512.
- [15] KANOMATA N, SAKAGUCHI R, SEKINE K, *et al.* Enantioselective cyclopropanation reactions with planar-chiral pyridinium ylides: A substituent effect and a remote steric effect [J]. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 2010, **352**(17):2966–2978.
- [16] ABASZADEH M, SEIFI M. Ultrasound-assisted 1,3-dipolar cycloaddition and cyclopropanation reactions for the synthesis of bis-indolizine and bis-cyclopropane derivatives[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2014, **12**(39):7859–7863.
- [17] WANG Q F, SONG X K, CHEN J, *et al.* Pyridinium ylide-assisted one-pot two-step tandem synthesis of polysubstituted cyclopropanes[J]. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 2009, **11**(6):1007–1010.
- [18] ERIAN A W, SHERIF S M, GABER H M. The chemistry of α -haloketones and their utility in heterocyclic synthesis[J]. *Molecules*, 2003, **8**(11):793–865.