

· 研究论文 ·

## 新型多取代 Tröger's base 衍生物的合成及其晶体结构

李正义<sup>1</sup>, 庄 跃<sup>1</sup>, 朱美兰<sup>2</sup>, 殷 乐<sup>1</sup>, 孙小强<sup>1\*</sup>

(1. 常州大学 石油化工学院, 江苏 常州 213164; 2. 常州四药制药有限公司, 江苏 常州 213004)

**摘要:** 以邻氨基二苯甲酮为原料, 经两分子环化缩合反应制得 6,12-二芳基二苯并[*b,f*][1,5]二氮杂环辛四烯(2a ~ 2d); 2a ~ 2d 经 LiAlH<sub>4</sub> 还原制得 6,12-二芳基-5,6,11,12-四氢二苯并[*b,f*][1,5]二氮杂环辛(3a ~ 3d); 3a ~ 3d 与醛(或酮)反应, 合成了一系列新型的多取代 Tröger's base 衍生物(4a ~ 4d 和 5a ~ 7a), 其结构经 <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, HR-MS (ESI) 和 X-射线单晶衍射表征。通过分析架桥前后 3a (CCDC: 1498564) 和 6a (CCDC: 1498555) 的晶体结构, 解释了该类化合物 <sup>1</sup>H NMR 中 NCH 质子及桥上取代基质子裂分的原因, 并进一步证实了 4 ~ 7 为非 C<sub>2</sub> 轴对称结构。

**关键词:** 多取代 Tröger's Base 衍生物; 合成; 晶体结构; 质子裂分

中图分类号: O621.3; O625.63 文献标志码: A DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.2017.08.17084

## Synthesis and Crystal Structures of Multi-substituted Tröger's Base Derivatives

LI Zheng-yi<sup>1</sup>, ZHUANG Yue<sup>1</sup>, ZHU Mei-lan<sup>2</sup>, YIN Yue<sup>1</sup>, SUN Xiao-qiang<sup>1\*</sup>

(1. School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China;

2. Changzhou Siyao Pharmaceuticals Co., Ltd., Changzhou 213004, China)

**Abstract:** 6,12-Diaryldibenzo[*b,f*][1,5]diazocines (2a ~ 2d) were obtained by two molecules cyclizative condensation, using 2-aminobenzophenones as raw material. 6,12-Diaryl-5,6,11,12-tetrahydridibenzo[*b,f*][1,5]diazocines (3a ~ 3d) were achieved by LiAlH<sub>4</sub>-reduction of 2a ~ 2d. A series of novel multi-substituted Tröger's base derivatives (4a ~ 4d and 5a ~ 7a) were synthesized by the reaction of 3a ~ 3d with different aldehydes or ketones. The structures were characterized by <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, HR-MS (ESI) and X-ray single crystal diffraction. The splitting of protons of NCH and substituents in bridge in <sup>1</sup>H NMR was well explained by analyzing crystal structures of 3a (CCDC: 1498564) and 6a (CCDC: 1498555), which further confirmed that 4 ~ 7 adopted non-C<sub>2</sub>-axisymmetric structure.

**Keywords:** multi-substituted Tröger's base derivative; synthesis; crystal structure; proton splitting

1887 年, Tröger<sup>[1]</sup> 首次以对甲苯胺和甲醛为原料, 在盐酸催化下合成了 2,8-二甲基-6*H*,12*H*-5,11-甲基二苯并[*b,f*][1,5]二氮杂环辛 (TB, Chart 1)。至此, 对 TB 类化合物的研究已有百年

历史。由于 TB 特殊的倒 V 型扭折构型和 C<sub>2</sub> 轴手性<sup>[2]</sup> 使其在分子识别<sup>[3-5]</sup>、催化<sup>[6-8]</sup>、医药<sup>[9-12]</sup> 和新材料<sup>[13-18]</sup> 等领域得到了广泛应用。

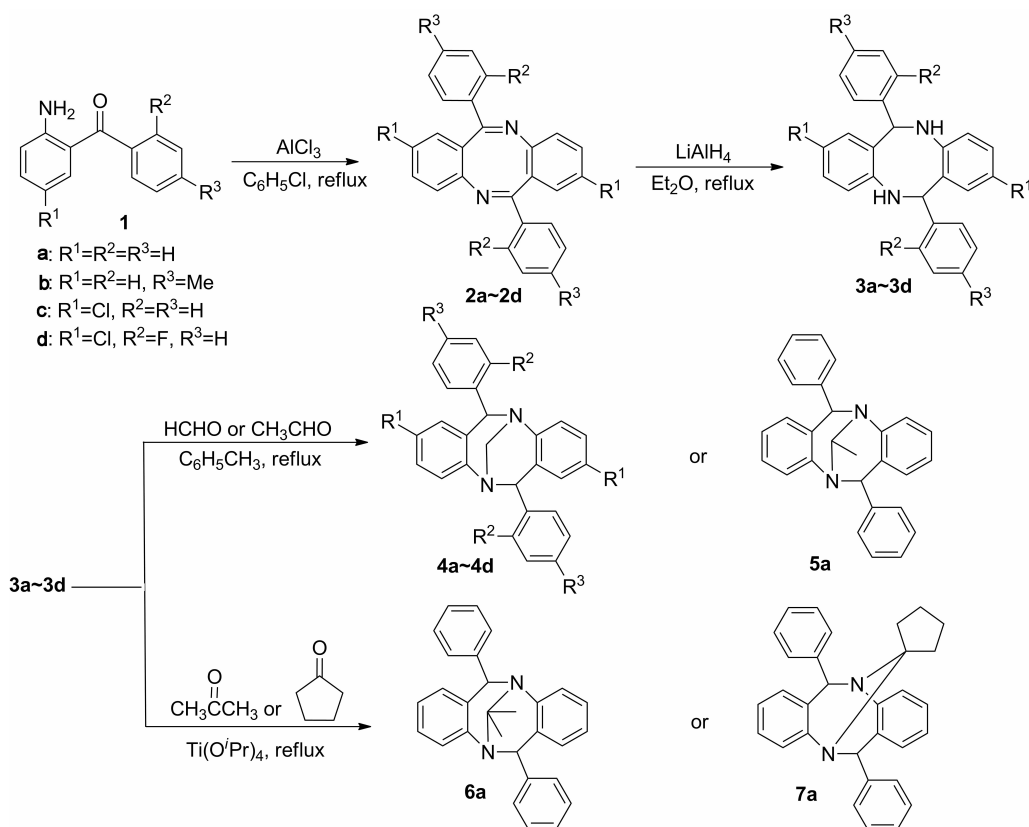
合成 TB 类化合物的方法主要有两种。(1)

收稿日期: 2017-04-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21572026); 江苏省高校自然科学研究重大项目 (14KJA150002); 江苏省先进催化与绿色制造协同创新中心资助项目 (ACGM2016-06-05)

作者简介: 李正义 (1979 -), 男, 汉族, 江苏扬州人, 博士, 主要从事有机合成和催化的研究。E-mail: zyli@cczu.edu.cn

通信联系人: 孙小强, 教授, E-mail: sunxiaoliang@yahoo.com



Scheme 1

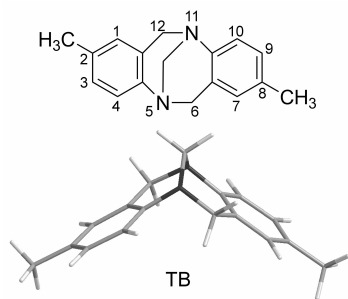


Chart 1

一步合成法:盐酸催化下甲缩醛和对甲苯胺反应合成 TB。虽然该方法在后续研究工作中得到了大量改进,如利用 Lewis 酸(如  $AlCl_3$ )<sup>[19]</sup>,  $TFA$ <sup>[20]</sup>, 超强酸<sup>[21]</sup>或离子液体<sup>[22]</sup>作催化剂,但该方法只适用于合成含烷基等推电子基团的对称 TB 衍生物。(2)片段合成法:先合成不同取代 2-氨基-*N*-芳基苄胺中间体,然后与醛缩合环化合成 TB 衍生物<sup>[23-24]</sup>。该方法克服了一步合成法的底物缺陷,适用于合成不对称 TB 类衍生物,但也存在中间体的合成步骤较多, TB 总收率相对较低等缺点。Didier D 等<sup>[23]</sup>以 1*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2,4-二酮为原料,先与对溴苄胺反应制得 2-氨基-*N*-(4-溴苯基)苄酰胺,然后将酰胺还原制得 2-

氨基-*N*-(4-溴苯基)苄胺前体,最后与多聚甲醛在三氟乙酸催化下发生环化缩合反应,合成了不对称的 2-溴-6*H*,12*H*-5,11-甲基二苯并[*b,f*][1,5]二氮杂环辛,3 步反应的总收率仅 6.3%。

TB 的结构修饰位点较为单一,多为芳环、杂环侧翼体系,对 6,12-位亚甲基进行结构修饰的方法鲜有报道。Dawaigher S 等<sup>[25]</sup>报道了一种由 TB 直接合成 6,12-取代 TB 衍生物的方法。但是该方法的反应条件比较苛刻,且后处理复杂。因此,寻找一种简便、高效的合成多取代(尤其是 6,12-取代)TB 衍生物的方法具有重要的实际意义。

本文以邻氨基二苯甲酮(**1a~1d**)为原料,经两分子环化缩合反应制得 6,12-二芳基二苯并[*b,f*][1,5]二氮杂环辛四烯(**2a~2d**); **2a~2d**经  $LiAlH_4$ 还原制得 6,12-二芳基-5,6,11,12-四氢二苯并[*b,f*][1,5]二氮杂环辛(**3a~3d**); **3a~3d**与醛(或酮)反应,合成了一系列新型的多取代 Tröger's base 衍生物(**4a~4d**和**5a~7a**, Scheme 1),其结构经<sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, HR-MS(ESI)和 X-射线单晶衍射表征。通过对比分析架桥前后**3a**和**6a**的晶体结构和<sup>1</sup>H NMR,研究了该类化合物的对称结构。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

SGW X-4 型显微熔点仪; AVANCE 300 MHz 型核磁共振仪( $\text{CDCl}_3$  为溶剂, TMS 为内标); Agilent 6540 型质谱仪。

所用试剂均为分析纯。

### 1.2 合成

#### (1) **2a** ~ **2d** 的合成(以 **2a** 为例)

在单口烧瓶中依次加入 **1a** 5.92 g (30 mmol), 无水氯化铝 2.24 g (16.8 mmol) 和氯苯 45 mL, 回流反应 7 ~ 8 h。冷却至室温, 减压蒸除溶剂, 残余物用二氯甲烷(40 mL)溶解, 依次用稀 NaOH 溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液浓缩后用混合溶剂 A 重结晶得 **2a** 5.01 g。

用类似的方法合成 **2b** ~ **2d**。

6,12-二苯基二苯并[*b,f*][1,5]二氮杂环辛四烯(**2a**): 黄色固体, 收率 85%, m. p. 185 ~ 187 °C (191 ~ 193 °C<sup>[26]</sup>);  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 7.78 ~ 7.75 (m, 4H), 7.40 ~ 7.25 (m, 8H), 7.05 ~ 6.95 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 169.6, 159.9, 138.0, 131.1, 129.7, 129.4, 128.2, 127.6, 126.9, 123.4, 120.9。

6,12-二(3-甲基苯基)二苯并[*b,f*][1,5]二氮杂环辛四烯(**2b**): 黄色固体, 收率 76%, m. p. 190 ~ 191 °C (190 ~ 191 °C<sup>[27]</sup>);  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 7.13 ~ 7.10 (m, 2H), 6.98 ~ 6.95 (m, 2H), 6.88 ~ 6.85 (m, 4H), 6.78 ~ 6.73 (m, 8H), 4.51 (s, 2H), 2.14 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 150.8, 138.4, 136.2, 134.4, 129.0, 128.0, 124.6, 119.7, 109.9, 82.7, 20.9。

2,8-二氯-6,12-二苯基二苯并[*b,f*][1,5]二氮杂环辛四烯(**2c**): 黄色固体, 收率 79%, m. p. 216 ~ 218 °C (217 ~ 219 °C<sup>[26]</sup>);  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 7.74 ~ 7.71 (m, 4H), 7.46 ~ 7.29 (m, 8H), 6.99 ~ 6.95 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 168.8, 150.2, 137.2, 131.6, 130.1, 129.4, 129.1, 128.4, 128.1, 127.2, 122.5。

2,8-二氯-6,12-二(2-氟苯基)二苯并[*b,f*][1,5]二氮杂环辛四烯(**2d**): 黄色固体, 收率 70%, m. p. 219 ~ 220 °C;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 7.86 ~ 7.80 (m, 2H, ArH), 7.48 ~ 7.40 (m, 2H, ArH),

7.32 ~ 7.28 (m, 2H, ArH), 7.24 ~ 7.18 (m, 2H, ArH), 7.07 ~ 6.91 (m, 6H, ArH);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 165.9, 163.0, 159.6, 148.3, 133.1, 131.3, 130.1, 129.6, 126.0, 124.2, 122.7, 116.9, 116.6; HR-MS (ESI)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{F}_2\text{Cl}_2$   $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$  463.058 0, found 463.057 2。

#### (2) **3a** ~ **3d** 的合成(以 **3a** 为例)

在单口烧瓶中依次加入 **2a** 5.01 g (14 mmol), 氢化铝锂 0.66 g (17.4 mmol) 和乙醚 60 mL, 回流反应 12 ~ 16 h。冷却至室温, 减压蒸除溶剂, 加水 10 mL, 用  $\text{CHCl}_3$  萃取, 有机相用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液浓缩后用混合溶剂 A 重结晶得 **3a** 3.85 g。

用类似的方法合成 **3b** ~ **3d**。

6,12-二苯基-5,6,11,12-四氢二苯并[*b,f*][1,5]二氮杂环辛(**3a**): 白色固体, 收率 76%, m. p. 225 ~ 226 °C;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 7.34 ~ 7.21 (m, 10H, ArH), 7.07 ~ 7.01 (m, 2H, ArH), 6.82 ~ 6.72 (m, 6H, ArH), 5.66 (s, 2H, CH), 4.46 (s, 2H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 150.9, 141.3, 134.1, 129.1, 128.1, 127.2, 126.8, 124.6, 119.8, 110.1, 83.1; HR-MS (ESI)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_2$   $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$  363.186 1, found 363.186 8。

6,12-二(3-甲基苯基)-5,6,11,12-四氢二苯并[*b,f*][1,5]二氮杂环辛(**3b**): 白色固体, 收率 67%, m. p. 203 ~ 204 °C;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 7.19 ~ 7.10 (m, 8H, ArH), 7.07 ~ 7.01 (m, 2H, ArH), 6.82 ~ 6.72 (m, 6H, ArH), 5.64 (s, 2H, CH), 4.55 (s, 2H, NH), 2.32 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 147.0, 140.4, 136.6, 131.2, 130.8, 129.1, 127.8, 127.3, 122.3, 121.1, 64.6, 21.1; HR-MS (ESI)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_2$   $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$  391.217 4, found 391.216 5。

2,8-二氯-6,12-二苯基-5,6,11,12-四氢二苯并[*b,f*][1,5]二氮杂环辛(**3c**): 白色固体, 收率 72%, m. p. 227 ~ 228 °C;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 7.36 ~ 7.23 (m, 10H, ArH), 7.03 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 2.4 Hz, 2H, ArH), 6.79 ~ 6.72 (m, 4H, ArH), 5.59 (s, 2H, CH), 4.57 (s, 2H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 145.0, 142.1, 132.4, 130.5, 128.7, 128.1, 127.6, 127.2, 126.3, 123.8, 64.5; HR-MS (ESI)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{Cl}_2$   $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$  431.108 2, found 431.107 3。

2,8-二氯-6,12-二(2-氟苯基)-5,6,11,12-四氢二苯并[*b,f*][1,5]二氮杂环辛(**3d**): 白色固体, 收率 69%, m. p. 219 ~ 220 °C;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 7.43 ~ 7.27 (m, 10H, ArH), 7.15 ~ 7.14 (m, 2H, ArH), 6.91 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H, ArH), 5.33 (s, 2H, CH), 4.85 (s, 2H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 144.9, 142.3, 137.4, 130.4, 130.1, 129.1, 128.9, 128.4, 127.9, 127.6, 127.5, 72.0; HR-MS (ESI)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{F}_2\text{Cl}_2$   $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$  466.081 5, found 466.082 1。

### (3) **4a** ~ **4d** 和 **5a** 的合成 (以 **4a** 为例)

在单口烧瓶中加入 **3a** 1.81 g (5 mmol), 37% 甲醛 5 mL 和甲苯 30 mL, 回流反应至终点 (TLC 检测, 展开剂: B = 乙酸乙酯/石油醚 = 1/6, V/V)。冷却至室温, 减压蒸除溶剂, 加水 15 mL, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  25 mL) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液浓缩后用混合溶剂 (A = 1/6) 重结晶得 **4a** 1.72 g。

用类似的方法合成 **4b** ~ **4d** 和 **5a** (以 37% 乙醛替代 37% 甲醛)。

6,12-二苯基-6*H*,12*H*-5,11-甲基二苯并[*b,f*][1,5]二氮杂环辛(**4a**): 白色固体, 收率 92%, m. p. 171 ~ 173 °C;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 7.77 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H, ArH), 7.49 ~ 7.28 (m, 9H, ArH), 7.02 ~ 6.91 (m, 4H, ArH), 6.83 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, ArH), 6.73 ~ 6.67 (m, 1H, ArH), 6.24 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, ArH), 5.95 (s, 1H, CH), 5.65 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, ArH), 5.49 (s, 1H, CH), 4.40 (q,  $J = 12.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 149.4, 143.6, 143.4, 140.2, 132.7, 131.5, 130.6, 129.5, 129.22, 129.19, 129.1, 129.0, 128.3, 128.2, 127.8, 127.4, 127.3, 125.4, 125.2, 123.8, 123.6, 70.3, 70.0, 62.8; HR-MS (ESI)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_2$   $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$  375.186 1, found 375.187 2。

6,12-二(3-甲基苯基)-6*H*,12*H*-5,11-甲基二苯并[*b,f*][1,5]二氮杂环辛(**4b**): 白色固体, 收率 92%, m. p. 213 ~ 214 °C;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 7.65 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H, ArH), 7.43 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, ArH), 7.27 ~ 7.25 (m, 4H, ArH), 7.17 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, ArH), 6.95 ~ 6.80 (m, 5H, ArH), 6.75 ~ 6.69 (m, 1H, ArH), 6.10 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H, ArH), 5.91 (s, 1H, CH), 5.70 (d,  $J = 8.1$

Hz, 1H, ArH), 5.45 (s, 1H, CH), 4.39 (q,  $J = 12.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 149.4, 143.7, 140.6, 137.9, 137.11, 137.08, 132.6, 131.4, 130.8, 129.4, 129.3, 129.2, 129.0, 128.9, 128.0, 127.7, 125.3, 125.2, 123.7, 123.5, 70.1, 69.8, 62.7, 21.3, 21.1; HR-MS (ESI)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_2$   $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$  403.217 4, found 403.216 7。

2,8-二氯-6,12-二苯基-6*H*,12*H*-5,11-甲基二苯并[*b,f*][1,5]二氮杂环辛(**4c**): 白色固体, 收率 85%, m. p. 172 ~ 173 °C;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 7.73 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H, ArH), 7.41 ~ 7.32 (m, 9H, ArH), 7.10 ~ 7.24 (m, 1H, ArH), 6.92 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, ArH), 6.85 ~ 6.84 (m, 1H, ArH), 6.68 (dd,  $J = 8.7$  Hz, 2.4 Hz, 1H, ArH), 6.28 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, ArH), 5.88 (s, 1H, CH), 5.55 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, ArH), 5.38 (s, 1H, CH), 4.33 (q,  $J = 12.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 147.7, 147.2, 142.3, 142.0, 141.5, 139.0, 132.7, 132.1, 131.2, 130.53, 130.45, 129.4, 129.31, 129.29, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 127.9, 127.8, 126.6, 126.5, 125.9, 70.2, 69.8, 62.7; HR-MS (ESI)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{Cl}_2$   $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$  443.108 2, found 443.108 8。

2,8-二氯-6,12-二(2-氟苯基)-6*H*,12*H*-5,11-甲基二苯并[*b,f*][1,5]二氮杂环辛(**4d**): 白色固体, 收率 82%, m. p. > 300 °C;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 7.55 (dd,  $J = 8.7$  Hz, 3.0 Hz, 1H, ArH), 7.42 ~ 7.26 (m, 8H, ArH), 7.24 ~ 7.17 (m, 1H, ArH), 7.04 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, ArH), 6.95 ~ 6.82 (m, 2H, ArH), 5.64 (s, 2H, CH), 5.31 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, CH), 3.99 (d,  $J = 15.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 163.3, 160.0, 147.6, 147.5, 147.3, 141.5, 130.8, 130.1, 130.04, 129.95, 129.92, 129.4, 129.3, 129.04, 128.97, 128.92, 128.89, 128.75, 128.69, 128.5, 128.2, 127.9, 126.6, 126.50, 126.45, 123.90, 123.85, 123.82, 116.0, 115.7, 69.9, 64.1, 64.0, 63.74, 63.71, 55.2; HR-MS (ESI)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{FCl}_2$   $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$  478.081 5, found 478.081 1。

13-甲基-6,12-二苯基-6*H*,12*H*-5,11-甲基二苯并[*b,f*][1,5]二氮杂环辛(**5a**):白色固体,收率 71%, m. p. 169 ~ 171 °C;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 7.77 ~ 7.68 (m, 3H, ArH), 7.48 ~ 7.24 (m, 7H, ArH), 7.14 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H, ArH), 7.01 ~ 6.89 (m, 3H, ArH), 6.80 ~ 6.69 (m, 2H, ArH), 6.06 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H, ArH), 5.94 (s, 1H, NCH), 5.77 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H, ArH), 5.53 (s, 1H, NCH), 4.72 (q,  $J=6.9$  Hz, 1H, NCHN), 0.99 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 152.6, 143.1, 140.2, 132.8, 131.7, 131.3, 131.0, 129.5, 129.4, 128.5, 128.2, 128.1, 128.0, 127.7, 127.3, 127.1, 126.7, 125.7, 125.0, 123.6, 123.3, 71.9, 71.2, 66.9, 20.5; HR-MS (ESI)  $m/z$ : Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub> {[M + H]<sup>+</sup>} 389.201 8, found 389.201 0。

#### (4) **6a** 和 **7a** 的合成

在单口烧瓶中加入 **3a** 1.50 g (4 mmol), 四异丙醇钛 3.4 g (12 mmol) 和丙酮 30 mL, 回流反应至终点 (TLC 检测, 展开剂: B)。冷却至室温, 减压蒸除溶剂, 残余物用二氯甲烷 (40 mL) 溶解, 依次用稀 NaOH 溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析 (洗脱剂: B) 纯化得 **6a** 1.37 g。

以环戊酮替代丙酮, 用类似的方法合成 **7a**。

13,13-二甲基-6,12-二苯基-6*H*,12*H*-5,11-甲基二苯并[*b,f*][1,5]二氮杂环辛(**6a**):白色固体,收率 85%, m. p. 196 ~ 198 °C;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 7.72 (d,  $J=7.5$  Hz, 3H, ArH), 7.49 ~ 7.41 (m, 2H, ArH), 7.37 ~ 7.25 (m, 5H, ArH), 7.14 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H, ArH), 7.01 ~ 6.88 (m, 3H, ArH), 6.77 ~ 6.64 (m, 2H, ArH), 5.99 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H, ArH), 5.88 (s, 1H, CH), 5.76 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H, ArH), 5.63 (s, 1H, CH), 1.56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 151.4, 143.9, 143.8, 140.8, 132.9, 132.5, 131.4, 130.9, 129.5, 128.7, 128.2, 128.04, 128.00, 127.9, 127.83, 127.80, 127.2, 126.5, 126.2, 125.3, 123.5, 123.2, 71.5, 69.2, 65.9, 29.4, 27.3; HR-MS (ESI)  $m/z$ : Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub> {[M + H]<sup>+</sup>} 403.217 4, found 403.218 2。

6',12'-二苯基-6'*H*,12'*H*-螺[环戊烷-1,13'-[5,11]甲基二苯并[*b,f*][1,5]二氮杂环辛(**7a**):

白色固体,收率 84%, m. p. 214 ~ 215 °C;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 7.75 ~ 7.68 (m, 3H, ArH), 7.50 ~ 7.28 (m, 5H, ArH), 7.26 ~ 7.23 (m, 2H, ArH), 7.14 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H, ArH), 6.98 ~ 6.87 (m, 3H, ArH), 6.75 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H, ArH), 6.64 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H, ArH), 5.99 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H, ArH), 5.87 (s, 1H, CH), 5.78 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H, ArH), 5.60 (s, 1H, CH), 2.21 ~ 1.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.76 ~ 1.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.58 ~ 1.00 (m, 4H, CH<sub>2</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 151.9, 144.8, 143.8, 141.0, 132.8, 132.14, 132.05, 130.7, 129.5, 128.9, 128.4, 128.2, 127.94, 127.91, 127.7, 127.6, 127.2, 126.5, 126.0, 125.1, 123.4, 123.0, 82.3, 69.2, 66.6, 36.83, 36.76, 22.08, 22.05; HR-MS (ESI)  $m/z$ : Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub> {[M + H]<sup>+</sup>} 429.233 1, found 429.232 4。

#### 1.3 晶体结构测定

分别将 **3a** (0.22 mm × 0.19 mm × 0.18 mm) 和 **6a** (0.32 mm × 0.28 mm × 0.27 mm) 的单晶置于衍射仪上, 用经石墨单色化的 MoK $\alpha$  射线 ( $\lambda = 0.071\ 073$  nm), 于 296 K 以  $\omega$ -2 $\theta$  扫描方式收集衍射点 (13 022 个和 11 201 个, 其中独立衍射点 2 178 个和 3 810 个)。**3a** 和 **6a** 的结构采用直接法解出<sup>[29]</sup>, 经全矩阵最小二乘法修正, 氢原子位置由理论加氢法确定。

## 2 结果与讨论

### 2.1 合成

首先, 以 **1a** ~ **1d** 为原料, 氯苯为溶剂, 在无水三氯化铝催化下发生双分子脱水缩合环化反应制得 **2a** ~ **2d** (70% ~ 85%)<sup>[26-28]</sup>; 然后, 采用 LiAlH<sub>4</sub> 在乙醚中将 **2** 的 C = N 还原制得 **3a** ~ **3d** (67% ~ 76%); 最后, **3a** ~ **3d** 与不同类型的醛、酮进行脱水缩合反应, 高效地合成了 **4a** ~ **4d** 和 **5a** ~ **7a** (71% ~ 92%)。

在第 3 步架桥反应过程中, 醛、酮与 **3** 的反应条件不同。以 **3a** 为模型底物, 使用甲醛或乙醛架桥时, 直接选用醛的水溶液 (37%) 参与反应, 无需任何催化剂, 在甲苯中回流反应即可合成 **4a** (92%) 和 **5a** (71%)。但是选用丙酮或环戊酮架桥时, 由于酮的反应活性相对较低且空间位阻较

大,则需要以酮自身作溶剂,同时加入催化剂催化反应。以 **3a** 与丙酮的架桥反应为模型反应,分别考察了四异丙醇钛、无水氯化铝和四氯化钛的催化活性,结果表明:**6a** 收率分别为 85%, 13% 和 19%。因此,最佳催化剂为四异丙醇钛。

## 2.2 晶体结构

图 1 和图 2 分别为 **3a** 和 **6a** 的晶体结构和  $^1\text{H}$  NMR 谱图,表 1 为 **3a** 和 **6a** 的晶体结构参数。

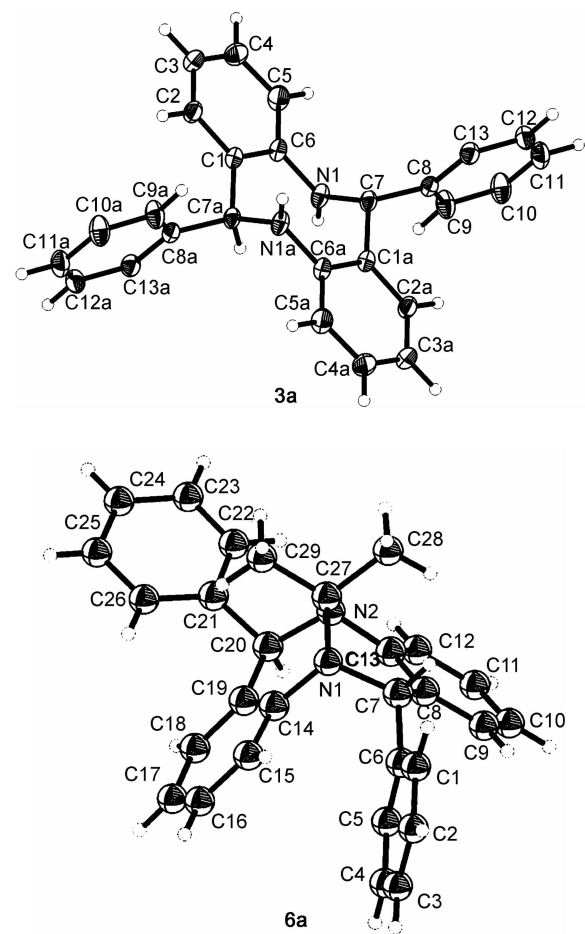


图 1 **3a** 和 **6a** 的晶体结构

Figure 1 Crystal structures of **3a** and **6a**

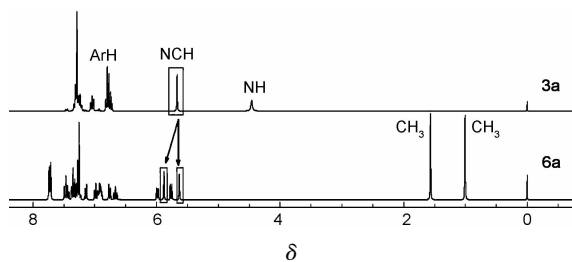


图 2 **3a** 和 **6a** 的  $^1\text{H}$  NMR 谱图

Figure 2  $^1\text{H}$  NMR spectra of **3a** and **6a**

表 1 **3a** 和 **6a** 的晶体学数据

Table 1 Crystal data of **3a** and **6a**

| Comp                                | <b>3a</b>                              | <b>6a</b>                              |
|-------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
| CCDC                                | 1498564                                | 1498555                                |
| Empirical formula                   | $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2$ | $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2$ |
| Formula weight                      | 362.47                                 | 402.53                                 |
| Temperature/K                       | 296                                    | 296                                    |
| Crystal system                      | monoclinic                             | monoclinic                             |
| Space group                         | $P2_1/c$                               | $C2/c$                                 |
| $a/\text{nm}$                       | 8.947 7(12)                            | 16.315(4)                              |
| $b/\text{nm}$                       | 11.429 2(15)                           | 7.820 2(14)                            |
| $c/\text{nm}$                       | 11.168 8(11)                           | 34.198(6)                              |
| $\alpha/(\circ)$                    | 90                                     | 90                                     |
| $\beta/(\circ)$                     | 123.190                                | 95.775(8)                              |
| $\gamma/(\circ)$                    | 90                                     | 90                                     |
| $V/\text{nm}^3$                     | 955.8(2)                               | 4 341.1(15)                            |
| $Z$                                 | 2                                      | 8                                      |
| $D_c/\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ | 1.259                                  | 1.232                                  |
| $\mu/\text{mm}^{-1}$                | 0.074                                  | 0.072                                  |
| $F(000)$                            | 384                                    | 1 712                                  |
| $2\theta \text{ range}/(\circ)$     | 5.42 ~ 47.34                           | 4.58 ~ 59.72                           |
|                                     | $-7 \leq h \leq 11$                    | $-9 \leq h \leq 19$                    |
| Limiting indices                    | $-14 \leq k \leq 14$                   | $-9 \leq k \leq 9$                     |
|                                     | $-14 \leq l \leq 13$                   | $-40 \leq l \leq 39$                   |
| Reflections                         | 6 190/2 178                            | 11 591/3 810                           |
| collected/unique                    | $[R(\text{int}) = 0.053\ 4]$           | $[R(\text{int}) = 0.071\ 8]$           |
| Data/restraints                     | 2 178/0/127                            | 3 810/0/280                            |
| /parameters                         |                                        |                                        |
| GOF on $F^2$                        | 1.016                                  | 0.961                                  |
| $R_1, wR_2^a$                       | 0.062 1, 0.190 7                       | 0.062 6, 0.153 3                       |
| $R_1, wR_2^b$                       | 0.112 3, 0.242 2                       | 0.114 8, 0.185 4                       |

<sup>a</sup> $[I > 2\sigma(I)]$ ; <sup>b</sup>[all data]。

由图 1 可见,架桥前后八元环骨架的构象不同。架桥前,**3a** 的空间群为  $P2_1/c$ ,八元环骨架呈现椅式构象,四个苯环两两对称分布,整个分子为中心对称结构,导致  $^1\text{H}$  NMR 中八元环骨架上两个 NCH 的吸收峰只呈现一个单峰。架桥后,**6a** 的空间群为  $C2/c$ ,与经典的 TB 结构类似,八元环骨架呈现倒 V 型构象,其中八元环骨架并连的两个苯环 (C8 ~ C12), (C14 ~ C19) 和一个取代苯环 (C1 ~ C6) 处于同侧,另一个取代苯环 (C21 ~

C26) 处于异侧, 整个分子为非对称结构, 导致  $^1\text{H}$  NMR 中八元环骨架上两个 NCH 的吸收峰为两个单峰, 且桥上两个甲基质子也表现为两个单峰。此外, **6a** 苯环上芳氢的裂分组数也明显增多。

此外, 与经典的  $C_2$  轴对称 TB 衍生物结构不同, **6,12**-二芳基取代 TB 衍生物具有特殊的立体结构, 其  $^1\text{H}$  NMR 谱中显示八元氮杂环骨架上的两个 NCH 质子的吸收峰为两个单峰, 表明该类化合物为非  $C_2$  轴对称结构。

### 3 结论

合成了一系列结构新颖的多取代 TB 衍生物 (**4a** ~ **4d** 和 **5a** ~ **7a**)。该方法具有修饰方法简单、操作简便和收率高等特点, 尤其是可以方便地引入 **6,12**-取代基和不同的桥环。通过对比分析架桥前后 **3a** 和 **6a** 的晶体结构和  $^1\text{H}$  NMR, 解释了该类化合物的  $^1\text{H}$  NMR 中 NCH 质子和桥上取代基质子裂分的原因, 证实了该类化合物的非  $C_2$  轴对称结构, 为该类化合物的结构和应用研究提供了重要参考。

### 参考文献

- [1] Tröger J. Ueber einige mittelst nascirendenformaldehydes entstehende basen[J]. J Prakt Chem, 1887, **36**: 225 – 245.
- [2] Slater N H, Buckley B R, Elsegood M R J, *et al.* Controlling the assembly of  $C_2$ -symmetric molecular tectons using a thiocarbamate appended carbocyclic cleft molecule analogous to Tröger's base[J]. Cryst Growth Des, 2016, **16**(7): 3846 – 3852.
- [3] Shanmugaraju S, Dabadie C, Byrne K, *et al.* A supramolecular Tröger's base derived coordination zinc polymer for fluorescent sensing of phenolic-nitroaromatic explosives in water[J]. Chem Sci, 2017, **8**(2): 1535 – 1546.
- [4] Kejik Z, Bríza T, Havlík M, *et al.* Specific ligands based on Tröger's base derivatives for the recognition of glycosaminoglycans[J]. Dyes Pigments, 2016, **134**: 212 – 218.
- [5] Bhaskar R M, Shailaja M, Manjula A, *et al.* Design and synthesis of Troger's base ditopic receptors: Host-guest interactions, a combined theoretical and experimental study[J]. Org Biomol Chem, 2015, **13**(4): 1141 – 1149.
- [6] Du X, Sun Y, Tan B, *et al.* Tröger's base-function-alised organic nanoporous polymer for heterogeneous catalysis[J]. Chem Commun, 2010, **46**(6): 970 – 972.
- [7] Wu H, Chen X M, Wan Y, *et al.* Stereoselective Mannich reactions catalyzed by Tröger's base derivatives in aqueous media[J]. Tetrahedron Lett, 2009, **50**(9): 1062 – 1065.
- [8] Cabreroantonino J R, García T, Rubiomarqués P, *et al.* Synthesis of organic-inorganic hybrid solids with copper complex framework and their catalytic activity for the S-arylation and the azide-alkyne cycloaddition reactions[J]. Acs Catal, 2011, **1**(2): 147 – 158.
- [9] Murphy S, Bright S A, Poynton F E, *et al.* Synthesis, photophysical and cytotoxicity evaluations of DNA targeting agents based on 3-amino-1,8-naphthalimide derived Tröger's bases[J]. Org Biomol Chem, 2014, **12**(34): 6610 – 6623.
- [10] Kaplúněk R, Havlík M, Dolensk B, *et al.* Synthesis and biological activity evaluation of hydrazone derivatives based on a Tröger's base skeleton[J]. Bioorg Med Chem, 2015, **23**(7): 1651 – 1659.
- [11] Manda B R, Alla M, Ganji R J, *et al.* Discovery of Tröger's base analogues as selective inhibitors against human breast cancer cell line: design, synthesis and cytotoxic evaluation[J]. Eur J Med Chem, 2014, **86**: 39 – 47.
- [12] Shishkanova T V, Havlík M, Dendisová M, *et al.* Synthesis and deposition of Tröger base polymer on electrode surface for potentiometric detection of neuroblastoma tumor marker metabolite[J]. Chem Commun, 2016, **52**(80): 11991 – 11994.
- [13] Xiao Y, Zhang L, Xu L, *et al.* Molecular design of Tröger's base-based polymers with intrinsic microporosity for gas separation[J]. J Membrane Sci, 2017, **521**: 65 – 72.
- [14] Zhuang Y, Seong J G, Do Y S, *et al.* Soluble, microporous, Troger's Base copolyimides with tunable membrane performance for gas separation[J]. Chem Commun, 2016, **52**(19): 3817 – 3820.
- [15] Neogi I, Jhulki S, Ghosh A, *et al.* Amorphous host materials based on Troger's base scaffold for application in phosphorescent organic light-emitting diodes[J]. Acs Appl Mater Interfaces, 2015, **7**(5): 3298 – 3305.
- [16] Braukyla T, Sakai N, Daskeviciene M, *et al.* Synthesis and investigation of the V-shaped Tröger's base derivatives as hole-transporting materials[J]. Chem Asian J, 2016, **11**(14): 2049 – 2056.
- [17] Neogi I, Jhulki S, Rawat M, *et al.* Organic amorphous hole-transporting materials based on Tröger's

- base: Alternatives to NPB [J]. *Rsc Adv*, 2015, **5** (34): 26806–26810.
- [18] 褚衍环, 韩辉, 李维, 等. 具有聚集态荧光增强性质的新型 Tröger's Base 衍生物的合成与表征[J]. *有机化学*, 2016, **36**(2): 336–345.
- [19] Satishkumar S, Periasamy M. Chiral recognition of carboxylic acids by Tröger's base derivatives [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2009, **20**(19): 2257–2262.
- [20] Ghanem B, Alaslai N, Miao X, *et al.* Novel 6FDA-based polyimides derived from sterically hindered Tröger's base diamines: Synthesis and gas permeation properties [J]. *Polymer*, 2016, **96**: 13–19.
- [21] Vardelle E, Martin-Mingot A, Jouannetaud M P, *et al.* An efficient access to new Tröger's bases using superacidic chemistry [J]. *Tetrahedron Lett*, 2009, **50** (10): 1093–1096.
- [22] Hui W, Pu Z, Yang S, *et al.* Convenient syntheses of Tröger's base derivatives in ionic liquids [J]. *Synlett*, 2007, **38**(25): 336–338.
- [23] Didier D, Sergeyev S. Bromination and iodination of 6*H*, 12*H*-5, 11-methanodibenzo [*b*, *f*] [1, 5] diazocine: A convenient entry to unsymmetrical analogs of Tröger's base [J]. *Eur J Org Chem*, 2007, (23): 3905–3910.
- [24] Webb T H, Wilcox C S. Improved synthesis of symmetrical and unsymmetrical 5, 11-methanodibenzo [*b*, *f*] [1, 5] diazocines: Readily available nanoscale structural units [J]. *J Org Chem*, 1990, **21**(28): 269–272.
- [25] Dawaigher S, Månsson K, Ascic E, *et al.* A protocol for the *exo*-mono and *exo*, *exo*-bis functionalization of the diazocine ring of Tröger's base [J]. *J Org Chem*, 2015, **80**(24): 12006–12014.
- [26] Metlesics W, Resnick T, Silverman G, *et al.* 6, 12-Diphenyldibenzo [*b*, *f*] [1, 5] diazocines [J]. *J Med Chem*, 1966, **9**(4): 633–634.
- [27] Zhao N, Qiu L, Wang X, *et al.* Trifluoroacetic acid catalyzed dibenzodiazocine synthesis: Optimization and mechanism study [J]. *Tetrahedron*, 2012, **68** (47): 9665–9671.
- [28] Pettersson B, Bergman J, Svensson P H. Synthetic studies towards 1, 5-benzodiazocines [J]. *Tetrahedron*, 2013, **69**(12): 2647–2654.
- [29] Sheldrick G M. A short history of SHELX [J]. *Acta Cryst*, 2008, **64**(1): 112–122.

## 告 作 者

为适应我国信息化建设需要, 实现科技期刊编辑、出版、发行工作的电子化, 推进科技信息交流网络化的进程, 扩大作者学术交流渠道, 本刊已加入《中国学术期刊(光盘版)》, “中国期刊网”, 超星“域出版”, “万方数据——数字化期刊群”, “中教数据”和博看网等出版平台。

作者著作权使用费与本刊稿酬一次性给付。如作者不同意将文章编入该数据库, 请在来稿时声明, 本刊将作适当处理。

本刊所载论文经“学术不端文献检测系统”检测, 凡属“疑似学术不端文献”[由“中国学术期刊(光盘版)电子杂志社”提供]均在所有网络版中删除。

《合成化学》编辑部