

分类号: O621.3

单位代码: 10363

密 级: 公开

学 号: 2210610125

题 目 咪唑啉螺环化合物的选择性合成研究

TITLE INVESTIGATION ON SELECTIVE
SYNTHESIS OF SPIROIMIDAZOLINES

学生姓名: 朱奇越

指导教师: 张泽 (教授)

专 业: 化学

研究方向: 有机化学

论文答辩日期: 2024 年 5 月 29 日

安徽工程大学学位论文原创性声明

本人郑重声明：我恪守学术道德，崇尚严谨学风。所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已明确注明和引用的内容外，本论文不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的作品及成果的内容。论文为本人亲自撰写，我对所写的内容负责，并完全意识到本声明的法律后果由本人承担。

学位论文作者签名：

日期： 2024 年 6 月 11 日

指导教师签名：

日期： 2024 年 6 月 11 日

安徽工程大学学位论文版权使用授权书

学位论文作者完全了解学校有关保留、使用学位论文的规定，同意学校保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅或借阅。本人授权安徽工程大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存和汇编本学位论文。

保密 ☐，在 ____ 年解密后适用本版权书。

本学位论文属于

不保密 ☒。

学位论文作者签名：

朱奇斌

指导教师签名：

张辉

日期：2024 年 6 月 11 日

日期：2024 年 6 月 11 日

咪唑啉螺环化合物的选择性合成研究

摘 要

咪唑啉螺环是一类特殊的活性骨架，有不少具有重要生物活性的天然产物及化学合成药物分子都是咪唑啉螺环化合物或其衍生物。因此，关于咪唑啉螺环的构建及其性能的研究一直倍受有机合成领域关注。关于螺咪唑啉的合成方法已有报道，且其中有一部分方法已显现出较好的效果，但是大部分合成方法仍在不同程度上存在着一些局限性，如：采用较复杂或来源较困难的起始原料、需要分离纯化反应中间体、使用价格昂贵或有毒的催化剂或促进剂、反应条件较苛刻等问题。

鉴于此，我们发展出一种使用常规原料和廉价催化剂简便高效地非对映选择性合成氧化吡咯螺咪唑啉化合物的新方法：通过廉价安全的 N-碘代丁二酰亚胺促进或 CuCl_2 催化烷叉氧化吡咯与 N-芳基脒的串联环化反应，分别非对映选择性合成出反式 (*anti*) 与顺式 (*syn*) 两种不同空间构型的新型咪唑啉螺环化合物。具体内容如下：

(1) 建立烷叉氧化吡咯与 N-芳基脒的模型反应，通过系统的探索及条件优化实验，确定了反式 (*anti*) 氧化吡咯螺咪唑啉化合物与顺式 (*syn*) 氧化吡咯螺咪唑啉化合物的最佳合成条件，分别为：50 °C 下乙腈中以 NIS 为促进剂、室温 (20 °C) 及空气存在下乙腈中以 CuCl_2 为催化剂。

(2) 在乙腈中 50 °C 下以 NIS 为促进剂进行不同烷叉氧化吡咯

与 N-芳基脒的串联环化反应, 以 65~96% 的产率非对映选择性合成了 21 种反式 (*anti*) 氧化吲哚螺咪唑啉化合物。

(3) 在乙腈中室温 (20 °C) 及空气存在下以 CuCl₂ 为催化剂进行不同烷叉氧化吲哚与 N-芳基脒的串联环化反应, 以 66~90% 的产率非对映选择性合成了 21 种顺式 (*syn*) 氧化吲哚螺咪唑啉化合物。

(4) 针对顺式与反式这两个体系, 分别通过代表性实例进行了放大的克级合成实验, 效果良好, 表明该合成方法具有较好的实用性; 另通过一系列控制性实验并结合相关文献提出了合理的反应机理。

所有产物的结构均通过核磁共振氢谱、碳谱及高分辨质谱进行了表征, 其反式 (*anti*) 与顺式 (*syn*) 空间构型通过代表性化合物的 X-射线单晶衍射分析进行了确认。

与其他咪唑啉螺环化合物的合成方法相比, 本方法具有催化剂廉价安全易得、反应流程简捷高效、反应条件温和等优点。尤为重要的是, 通过反应条件的控制成功实现对反应非对映选择性的调控。因而, 本方法为螺咪唑啉骨架的构建提供了一种新的策略。

关键词:

烷叉氧化吲哚; N-芳基脒; 非对映选择性合成; 螺咪唑啉; N-碘代丁二酰亚胺; 氯化铜

INVESTIGATION ON SELECTIVE SYNTHESIS OF SPIROIMIDAZOLINES

ABSTRACT

Spiroimidazoline is a special type of active framework, and many natural products and chemically synthesized drug molecules with important biological activities are some kind of spiroimidazoline or its derivatives. Therefore, research on the construction and properties of spiroimidazoline and its derivatives has been attracting wide attention in the fields of organic synthesis. There have been numerous reports on the synthesis of spiroimidazoline, and some of them have exhibited fairly good results. However, most of them still have some limitations to some extent, such as the use of more complex or not easily available starting materials, the need to separate and purify reaction intermediates, the use of expensive and toxic catalysts or promoters, harsh reaction conditions and so on.

Therefore, we herein developed a simple and efficient method for diastereoselective synthesis of indolinyll spiroimidazolines using conventional substrates and inexpensive catalysts: the tandem cyclization of alkylidene oxindoles with N-arylamidines promoted by inexpensive and safe NIS or catalyzed by CuCl_2 to diastereoselectively afford novel *anti* and *syn* spiroimidazolines, respectively. The details are as follows:

(1) A model reaction of alkylidene oxindoles with N-arylamamidine was established, and the optimal synthetic conditions were screened out as the following: NIS as accelerator in acetonitrile at 50 °C for diastereoselective synthesis of (*anti*)-indolinyl spiroimidazolines, and CuCl₂ as catalyst in acetonitrile at room temperature (20 °C) in the presence of air for diastereoselective synthesis of (*syn*)-indolinyl spiroimidazolines, respectively.

(2) The tandem NIS-promoted cyclization reactions of different alkylidene oxindoles with N-arylamamidines were performed in acetonitrile at 50 °C, and 21 (*anti*)-indolinyl spiroimidazolines were diastereoselectively synthesized in 65~96% yields.

(3) The tandem CuCl₂-catalyzed cyclization reactions of different alkylidene oxindoles with N-arylamamidines were performed in acetonitrile at 20 °C, and 21 (*syn*)-indolinyl spiroimidazolines were diastereoselectively synthesized in 66~90% yields.

(4) For these two systems (*anti* and *syn*), gram-scale synthesis was accomplished with satisfactory results from representative examples, exhibiting very good practicability of the present method. Moreover, the reaction mechanism was reasonably proposed based on a series of controlled experiments accompanying with some relevant literatures.

The structures of all the products were fully characterized by ¹H-NMR, ¹³C-NMR and high-resolution mass spectrometry (HRMS)

analysis, and the *anti/syn* spatial configuration was clearly confirmed by X-ray single crystal diffraction analysis on several representative compounds.

Compared with other methods for synthesis of indoliny spiroimidazoles, this method exhibits several advantages as the following: using safe, cheap and easily available catalysts, simple work-up and high efficiency, and mild reaction conditions. In particular, the diastereoselectivity of the reactions can be regulated by employing controlled reaction conditions. Therefore, this protocol provides a new strategy for the construction of spirimidazoline framework.

KEY WORDS:

Alkylidene oxindoles; N-Arylamidine; Diastereoselective synthesis; Spiroimidazoline; N-Iodosuccinimide; Copper chloride

目录

摘 要	I
Abstract.....	III
第一章 绪论	1
1.1 引言.....	1
1.2 咪唑啉螺环化合物的性质及用途.....	2
1.2.1 抗菌活性.....	2
1.2.2 抑制肿瘤细胞活性.....	2
1.2.3 调节神经系统活性.....	4
1.2.4 调节血糖活性.....	5
1.2.5 增强甲状腺功能活性.....	6
1.2.6 螺咪唑啉化合物在电池材料方面的应用.....	7
1.3 咪唑啉螺环化合物的合成研究进展.....	7
1.3.1 环加成合成咪唑啉螺环化合物.....	8
1.3.2 多组分合成咪唑啉螺环化合物.....	9
1.3.3 多步法合成咪唑啉螺环化合物.....	10
1.3.4 环化重排合成咪唑啉螺环化合物.....	12
1.3.5 电化学法合成咪唑啉螺环化合物.....	12
1.4 本课题的研究目的、内容及意义.....	13
第二章 炔叉氧化吡啶与 N-芳基脒的串联环化反应研究.....	14
2.1 实验部分.....	14
2.1.1 仪器和试剂.....	14
2.1.2 原料的合成.....	14
2.1.3 氧化吡啶螺咪唑啉 3 和 4 的合成条件优化实验.....	15
2.2 结果与讨论.....	16
2.2.1 产物 3a 及 4a 的结构表征及构型确认分析.....	16
2.2.2 产物 3a 的合成条件优化.....	24
2.2.3 产物 4a 的合成条件优化.....	26
2.2.4 反应机理探究.....	28

2.3 本章小结.....	30
第三章 NIS 促进下反式 (<i>anti</i>) 氧化吲哚螺咪唑啉的合成	31
3.1 实验部分.....	31
3.1.1 仪器和试剂.....	31
3.1.2 目标产物 3 的合成 (以 3a 为例)	31
3.1.3 反式 (<i>anti</i>) 氧化吲哚螺咪唑啉化合物 3 的表征	32
3.2 结果与讨论.....	40
3.2.1 合成反式 (<i>anti</i>) 氧化吲哚螺咪唑啉 3 的底物扩展	40
3.2.2 放大 (克级) 反应.....	41
3.3 本章小结.....	42
第四章 CuCl ₂ 催化下顺式 (<i>syn</i>) 氧化吲哚螺咪唑啉的合成	43
4.1 实验部分.....	43
4.1.1 仪器和试剂.....	43
4.1.2 目标产物 4 的合成 (以 4a 为例)	43
4.1.3 顺式 (<i>syn</i>) 氧化吲哚螺咪唑啉化合物 4 的表征	43
4.2 结果与讨论.....	52
4.2.1 顺式 (<i>syn</i>) 氧化吲哚螺咪唑啉化合物 4 的底物扩展	52
4.2.2 放大 (克级) 反应.....	53
4.3 本章小结.....	54
第五章 结论与展望	55
5.1 结论.....	55
5.2 展望.....	57
参考文献	58
致谢	66

第一章 绪论

1.1 引言

含有氮杂原子的螺环化合物被应用于生物制剂、药物合成等多个领域^[1,2]。其中，螺咪唑啉化合物氮杂原子的活性、框架上更多的取代位点以及螺环化合物所具备的独特空间结构，赋予了咪唑啉螺环化合物其特有的生物活性、药物活性，致使该化合物成为医药领域备受瞩目的研究对象^[3-12]。例如，厄贝沙坦(**a**)是一种已经上市治疗降压药^[13]；螺咪唑啉酮药物(**b**)对醛糖还原酶具有抑制活性，是一种降血糖药物^[14]；化合物(**c**)、(**d**)通过作用于人体的 5-HT 受体起到抗抑郁效果^[15,16]；ASHD (**e**)能够抑制 DNA 复制，从而诱导白血病细胞凋亡^[17]；金刚烷基螺咪唑啉酮(**f**)是一种治疗非洲锥虫病的药物^[18]。

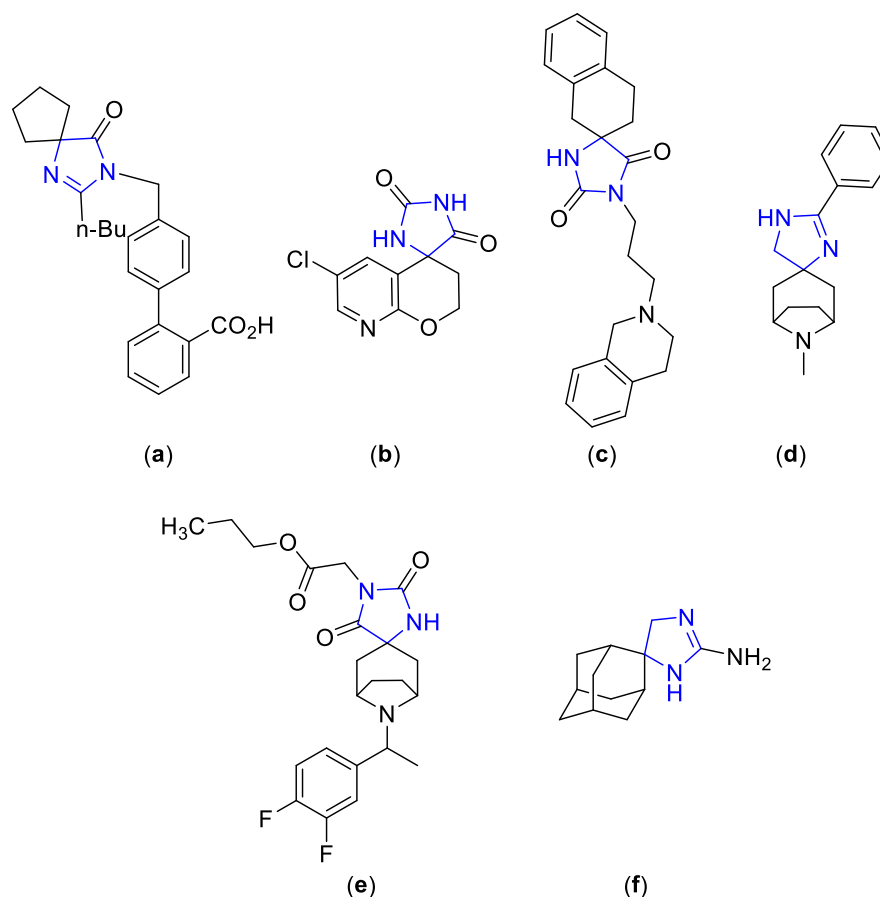


图 1-1 含螺咪唑啉骨架的药物分子

1.2 咪唑啉螺环化合物的性质及用途

1.2.1 抗菌活性

细菌和真菌广泛的存在与自然界中,这对人们的健康产生了威胁,已报道多种螺咪唑化合物制备的药物,被应用于抗菌、抗真菌和杀虫。

2011 年 Kanagarajan 等人^[19]在微波条件下以干燥活化粉煤灰为介质合成了一种新型的螺咪唑啉化合物 1,4-二氮螺咪唑啉 **1**, 并使用临床分离的抗菌和抗真菌菌株对该化合物的抗菌活性进行了实验。结果显示, 化合物有较好的抑菌活性。同时抗真菌活性研究结果表明, 该化合物对大部分真菌菌株均有抗真菌活性。这类新型螺咪唑化合物的进一步开发可能会产生比现有抗菌和抗真菌药物具有更好药效的化合物。

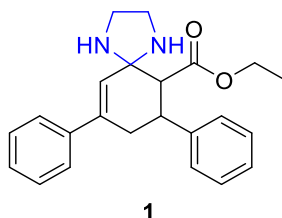


图 1-2 抗真菌活性的 1,4-二氮螺咪唑啉

2017 年, Sirisha 等人^[20]以 1,3-偶极环加成法合成一种茚满二酮基螺咪唑啉烷环化合物 **2**, 琼脂孔扩散法对该化合物进行的抑菌活性筛选结果表明, 该化合物具有显著的抗菌活性。

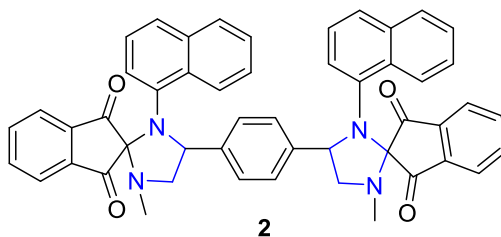


图 1-3 具有抑菌活性的茚满二酮基咪唑啉烷衍生物

1.2.2 抑制肿瘤细胞活性

癌症是一种一个或多个细胞失去对生长的控制导致的疾病。根据世界卫生组织提供了关于全世界 15 种主要癌症的频率、死亡率和预期生存率的最新信息和流行病学推算未来 40 年恶性肿瘤生长、复发、发病率和死亡率的数据表明, 癌

症在未来很长一段时间内仍将是个问题。此外,根据世界卫生组织的推测,在将来的半个世纪里,因患癌症而死亡人数将超过缺血性心脏病导致死亡人数,人数到 2070 年将增加到现有数据的 2.2 倍。 [21–26]

2017 年, Aboeldahab 等人^[27]合成一种结构新颖的组蛋白去乙酰化酶抑制剂 **3**, 并对化合物抗增殖活性、抑制 HDAC 活性和与 HDAC 蛋白的结合方式进行了评价。结果表明,化合物表现出的 HDAC 抑制活性与传统药物 SAHA 的相当。通过对化合物微管蛋白抑制活性的研究以及化合物与 β -微管蛋白的秋水仙碱结合位点的对接, 证明该化合物也是 HDAC-微管蛋白双抑制剂。同时, 该化合物也表现出显著的肿瘤细胞毒性。

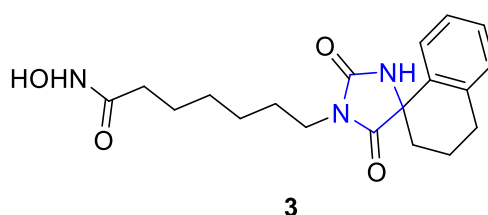


图 1-4 组蛋白去乙酰化抑制剂

2018 年, Źesławska 等人^[28]合成了 2,4-螺咪唑二酮化合物 **4**, 研究了其对 ABCB1 的抑制效果并通过 X 射线衍射法研究了它们对癌细胞 (小鼠 T-淋巴瘤) 的外排调节作用。结果显示, 该化合物在体外具有细胞毒性和抗增殖活性。同时分析了化合物的碱、酸形态的分子几何、分子间相互作用和晶体堆积, 以了解构象变化是否影响生物活性。总的来说, 在 T 淋巴瘤中该化合物对 ABCB1 泵具有非常有效的抑制作用, 并且具有显著的肿瘤细胞毒性和抗增殖特性, 在 MDR 细胞中甚至更有效。

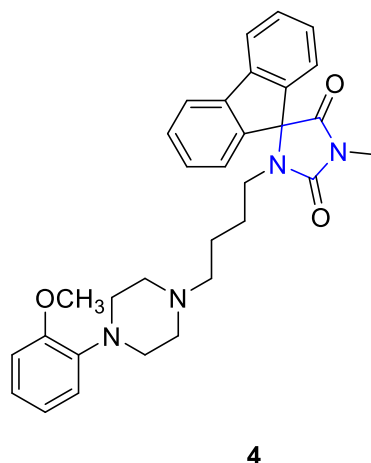


图 1-5 具有 ABCB1 抑制活性的螺咪唑酮衍生物

1.2.3 调节神经系统活性

癫痫是一种常见的神经系统疾病，癫痫患者突触功能障碍、神经损伤、认知功能障碍和大脑发育异常均受癫痫相关基因表观遗传学调控的影响，其特征是反复发作并伴有过度和异常的神经元放电。癫痫发生通常涉及离子通道功能障碍、神经元损伤、炎症反应、突触可塑性、胶质细胞增殖、苔藓纤维发芽等神经病理过程。^[29-33]

抑郁症是一种常见的精神疾病，在世界范围内造成严重的残疾和负担。这种情绪障碍具有全球影响，各个年龄段，种族，性别和社会阶层的人都会受到疾病的影响。抑郁症可能会出现一些临床症状，包括情绪低落、快感缺乏、几乎每天都感到疲劳或精力不足、感觉毫无价值、思考或集中能力下降等。^[34-38]

已知螺咪唑化合物有多个活性位点，含螺咪唑骨架的药物可以作为激动剂或拮抗剂作用于人的神经系统的受体，调节神经系统，从而起到治疗癫痫和抑郁症的作用。

2006 年，Stephani 等人^[39]合成了苯并呋喃基螺咪唑酮化合物 **5**，并测定了它们的药理活性，以更好地了解它们的抗癫痫活性。他们采用标准戊四氮(scPTZ)和最大电休克 (MES)引发癫痫的小鼠模型分别来评价该化合物的抗惊厥作用。结果表明，该化合物对 scPTZ 和 MES 引起的惊厥均有保护作用，具有治疗癫痫的药物价值。

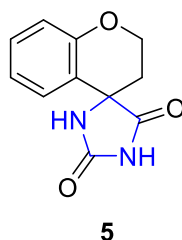


图 1-6 苯并呋喃基螺咪唑酮衍生物

2016 年，Paw1owski 等人^[40]为了避免传统药物苯妥英对中枢神经系统和心血管系统的不良影响，设计合成了螺咪唑酮化合物 **6**，并采用标准抗惊厥实验：最大电击试验(MES)或戊四唑(scPTZ)癫痫发作试验，来评价该化合物的抗惊厥活性，同时采用标准化旋转试验评价其神经毒性。结果表明，新的螺咪唑酮化合物在上述两项试验中均显示出抗惊厥活性。参与化合物测试且血压正常的大鼠中，

都没有因药物的使用而影响其心率或血压。所以,这种新的药物在治疗惊厥症状的同时,又使得中枢神经系统和心血管系统免受药物的副作用影响。

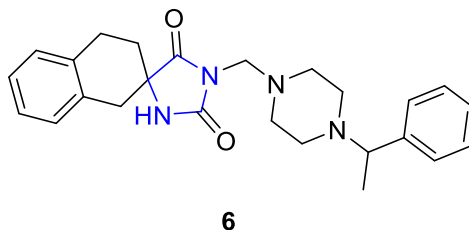


图 1-7 抗惊厥活性的螺咪唑酮衍生物

2021 年, Fukunaga 等人^[41]开发了一种新的 AD 治疗药物 SAK37, 通过实验证明它可以改善小鼠海马体问题导致的认知功能障碍, 并且急性给药 SAK3 能改善 BPSD、纠正认知和抑制攻击行为。此外, 持续服用 SAK3 可治疗焦虑和抑郁样行为。在停用 SAK3 后, 抗焦虑和认知的改善持续了两周。所以, SAK3 对 BPSD 行为有全面的有益影响。

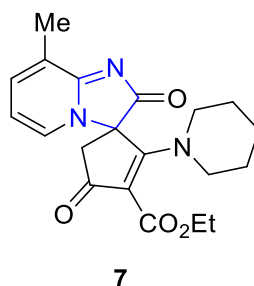


图 1-8 抗抑郁药物 SAK37

1.2.4 调节血糖活性

糖尿病(DM)已成为一种全球性流行病,是人类第七大死因,是导致器官衰竭的主要原因之一。2023 年,据估计全球有超过 5.37 亿人患有糖尿病,预计到 2050 年,全球将有大约 13 亿人患有糖尿病。此外,中国糖尿病形势严峻,糖尿病及其并发症的防治消耗了大量的医疗资源,虽然死亡率呈下降趋势,但是疾病负担仍在加重。所以,研究出效果良好的降糖药物迫在眉睫。^[42-51]

2014 年, DeMong 等人^[52]以螺咪唑酮为框架的合成了一种新型人胰高血糖素受体拮抗剂(hGCGR)8。该化合物对人胰高血糖素样肽-1 受体具有特殊的选择性。以高脂饮食和饮食引起的肥胖的小鼠为实验对象,单次口服剂量的化合物可降低 24 小时非空腹血糖 10 mg/kg。此外,以接受链脲佐菌素治疗的饮食引起肥

胖的小鼠为研究模板时，口服化合物可以降低 30 mg/kg 的空腹血糖，并可以减弱糖尿病前期外源性胰高血糖素刺激导致的小鼠血糖飙升。

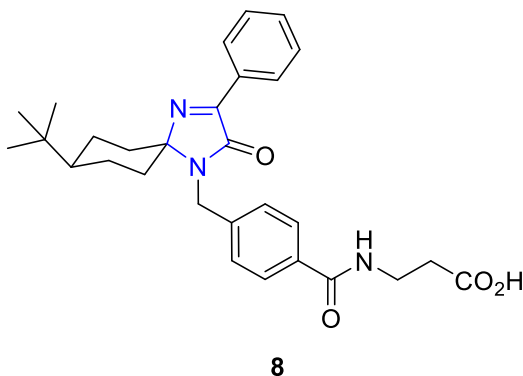


图 1-9 人胰高血糖素受体拮抗剂 hGCGR

2019 年，Iqbal 等人^[53]设计并合成了一类在新的位置被芳基磺酰基取代的螺咪唑二酮化合物 **9**，并评估了目标化合物在体内激化胰岛素分泌胰腺细胞衍生的 MIN6 细胞系释放胰岛素的潜力。该化合物在 MIN6 细胞中表现出优异的胰岛素释放活性，并对人重组醛糖还原酶(ALR2)具有有效的抑制活性。所以，这种化合物具有良好的双重活性，同时这些化合物还具有良好的抗氧化作用并对人胚胎肾细胞系 293 (HEK293)没有毒性。因此，该药物可能对糖尿病有着很好的疗效。

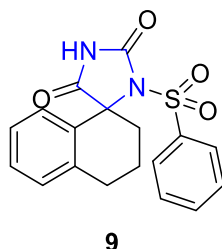


图 1-10 MIN6 细胞激化剂

1.2.5 增强甲状腺功能活性

2020 年，Nishimura 等人^[54]合成了含有螺咪唑骨架的激动剂 POC37110，通过动物实验，验证了该化合物可以作用于甲状腺激素 1 (hPTHr1)，从而增强 PTHR1 的活性，且用减少了药后的活性代谢产物，达到治疗甲状腺功能低下的目的。该化合物目前正处于治疗甲状旁腺功能低下的临床研究中。

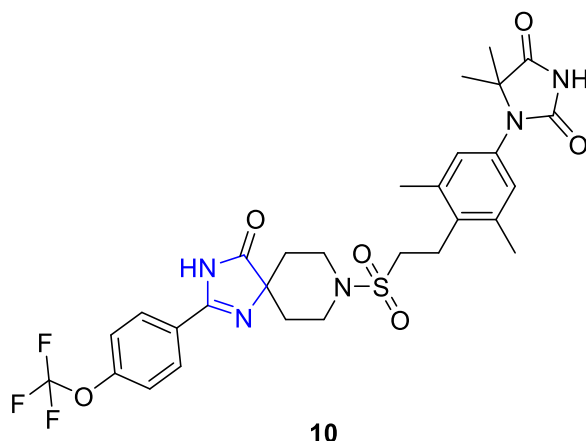


图 1-11 激动剂 POC37110

1.2.6 螺咪唑啉化合物在电池材料方面的应用

2012 年, Toppare 等人^[55]合成了一种新的螺咪唑单位, 并通过 Stille 偶联分别与两种给体单位 3-己基噻吩和 3,4-乙烯二氧噻吩(EDOT)进行偶联。然后再分别对两种化合物(BIHT)和(BIED)进行电化学聚合, 并采用循环伏安法、紫外-可见-近红外光谱等技术研究了它们的电化学和光学性质, 探究其给体基团对聚合物光学和电子性能的影响。研究表明, PHBIHT**11** 和 PBIED**12** 在近红外区具有较高的光学对比度, 并且都具有较宽的吸收带。所以, 该化合物具有成为太阳能电池材料的潜能。

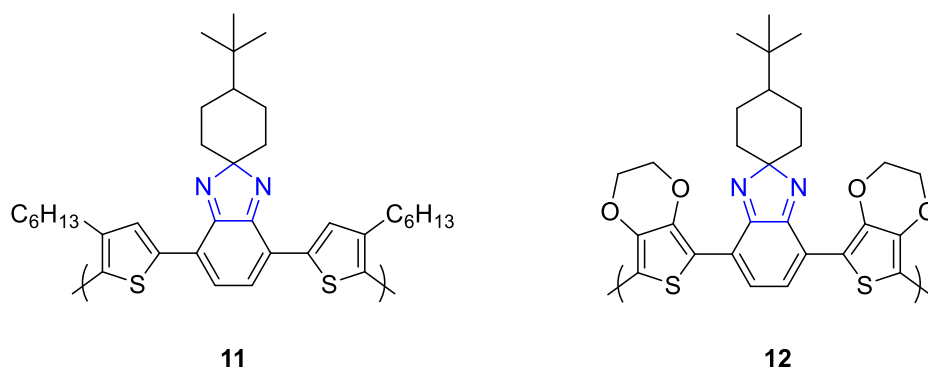


图 1-12 新型材料 PHBIHT 和 PBIED

1.3 咪唑啉螺环化合物的合成研究进展

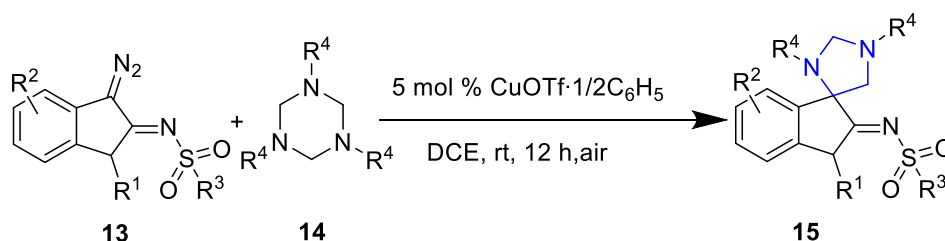
根据前文所述, 咪唑啉螺环化合物具有多种活性, 致使其合成研究备受广大科研工作者的关注。但是, 由于螺环空间结构的复杂性和构建螺环结构的困难性,

目前已报道的构建咪唑啉螺环化合物的合成方法相对其他杂环化合物的来说是比较少的^[56,57]。已知咪唑啉螺环化合物的合成方法主要有：金属催化的环加成螺环化反应^[58,59]、多组分一锅法环化反应^[60,61]、多步法构建螺环^[62,63]、环化重排实现螺环化^[64]以及比较新颖的电化学合成法^[65]。这些方法大多数能够以较高的收率得到目标产物，且官能团耐受性较好，但是它们也都存在着一定的缺陷，例如反应往往涉及到不易合成的复杂原料，多步反应需要分离纯化中间体导致操作繁琐，使用价格高昂的贵金属或结构复杂的材料作为反应的催化剂，反应使用大大超过化学计量的催化剂，反应条件不够温和或者反应需要较长的时间。

接下来扼要介绍咪唑啉螺环化合物的合成方法的研究进展。

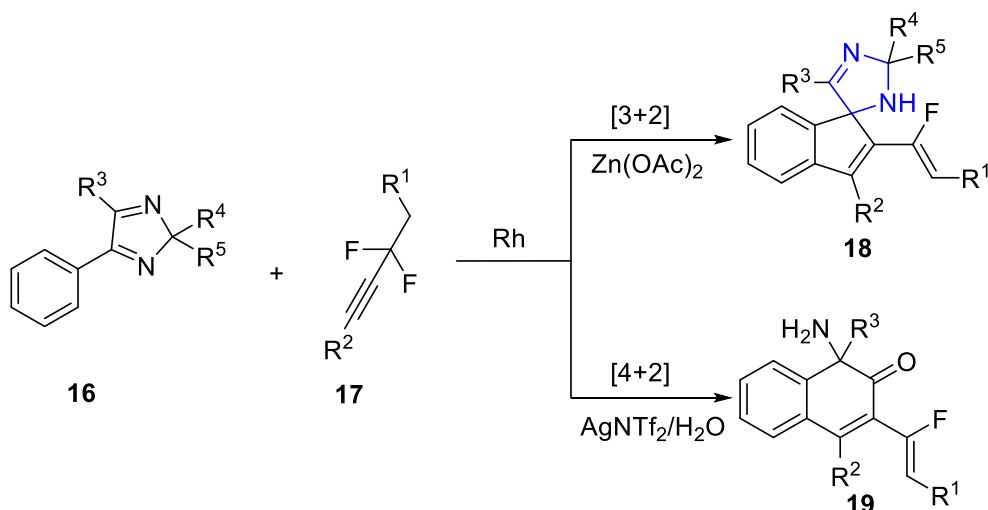
1.3.1 环加成合成咪唑啉螺环化合物

2019 年，Lu 等人^[58]通过铜(I)催化的[2 + 2 + 1]环加成反应，以重氮吲哚啉亚胺 **13** 与三嗪 **14** 为原料，在二氯乙烷和室温下搅拌 12 h，简单有效地合成了吲哚啉基螺咪唑啉烷化合物 **15**。该反应的反应条件非常温和，且对多种官能团具有良好的耐受性(Scheme 1-1)。



Scheme 1-1

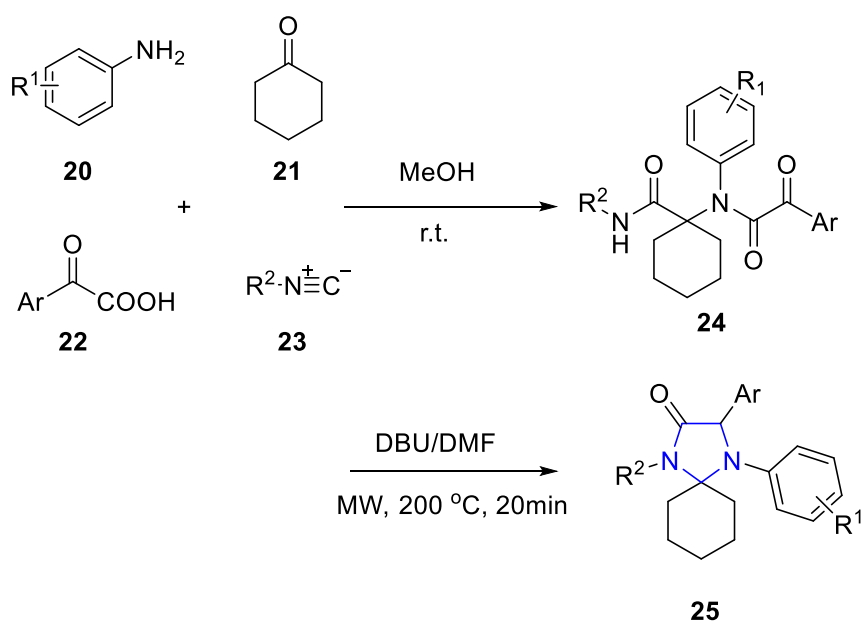
2022 年，Dong 等人^[59]构建了一种 Rh(III)催化的选择性环加成反应，以二氢咪唑 **16** 和二氟亚甲基炔 **17** 作原料，三氟乙醇为溶剂，当反应以 Zn(OAc)₂·2H₂O 为添加剂时，反应得到了一种新的咪唑啉螺环化合物 **18**；当 AgNTf₂ 被当作添加剂加入，并在反应体系中引入水时，则生成化合物 **19**。反应已被证明是由 Rh(III) 催化的二氢咪唑和二氟亚甲基炔之间的 C-H 官能化所引起。该方法收率较高，官能团耐受性强，同时成功地在杂环骨架上引入了氟烯基(Scheme 1-2)。



Scheme 1-2

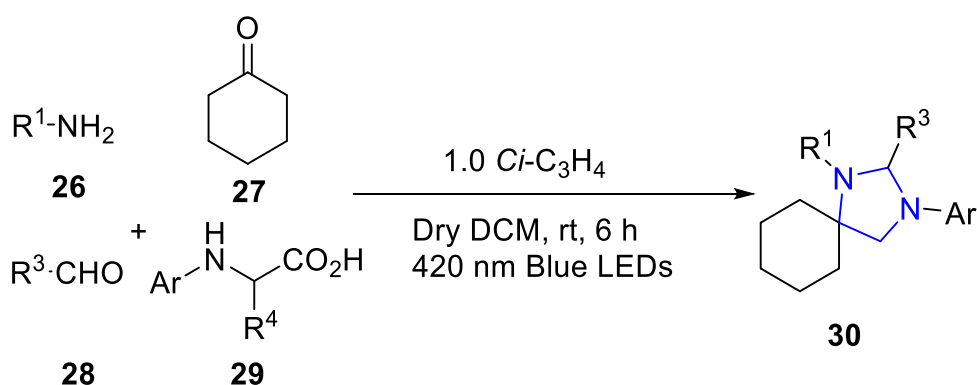
1.3.2 多组分合成咪唑啉螺环化合物

2020 年, Chen 等人^[60]研发了一种在微波辐射下多组分一锅法合成螺咪唑化合物的方法, 该合成方法以化合物苯胺 **20**、环酮 **21**、苯基乙醛酸 **22** 以及异氰酸酯 **23** 为原料甲醇为反应溶剂, 在室温下搅拌, 通过坎尼扎罗反应合成出中间产物 **24**, 再通过分子内脱羧的 $C(sp^3)$ -N 成键反应获得目标产物环己烷基螺咪唑烷酮 **25**。该反应操作相对简单, 对多种官能团具有广泛的耐受性(Scheme 1-3)。



Scheme 1-3

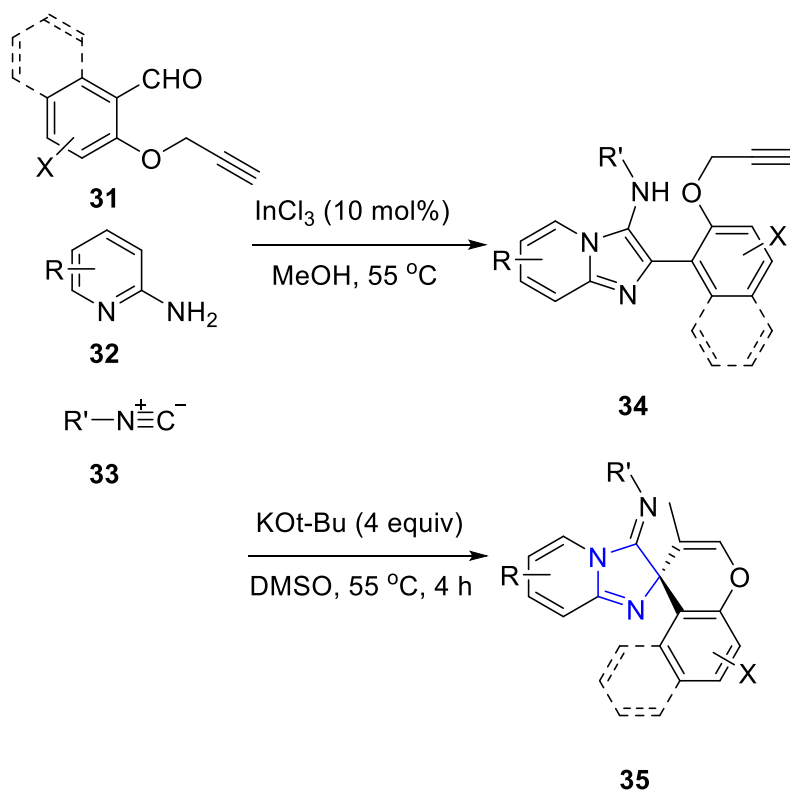
2023 年, Guo 等人^[61]开发了一种无金属非均相催化的多组分合成螺咪唑啉的策略。利用非均相光催化剂 1.0 *Ci*-C₃N₄, 在可见光照射下从四组分原料: 简单胺 **26**、环酮 **27**、氨基酸 **28** 和醛 **29**, 从而合成螺咪唑啉化合物 **30**。此外, 由于该催化体系的多相性质, 其具有易于回收的特点, 且催化剂可循环使用且在多次运行中使用而不损失活性。该反应可以通过连续光照的方式进行克级合成, 因此在工业制造中具有巨大的使用潜力。同时, 该方案具有产物收率较高和官能团耐受性良好等优点(Scheme 1-4)。



Scheme 1-4

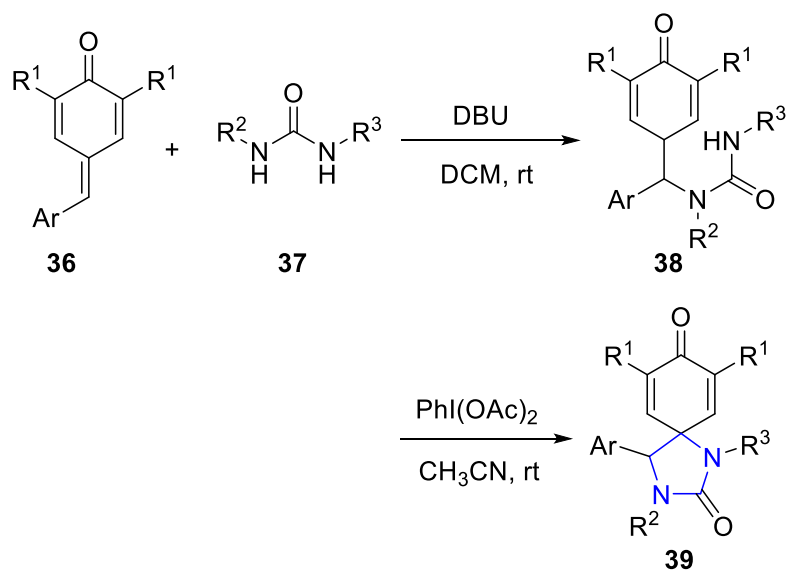
1.3.3 多步法合成咪唑啉螺环化合物

2021 年, Krasavin 等人^[62]构建了一种新的多步反应合成咪唑啉螺环化合物的方法。先将起始原料炔基化合物 **31**、二氨基吡啶 **32**、异氰酸酯 **33** 以及金属催化剂 InCl₃ 一同在甲醇中搅拌 12 h, 一锅法合成中间产物 **34**。经过分离纯化后, 再将中间体 **35** 与叔丁醇钾混合在 DMF 中搅拌 4 h, 通过碱诱导的亲核加成反应最终得到目标产物 **35**。该反应开创了在螺咪唑啉骨架上同时引入两个具有生物活性骨架的先例(Scheme 1-5)。



Scheme 1-5

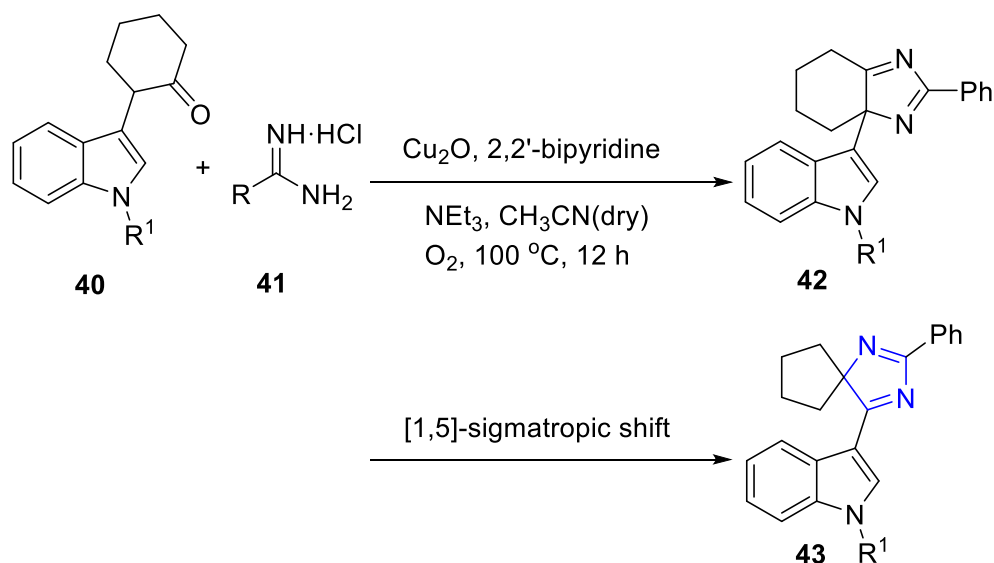
2021 年, Vinylogous 等人^[63]报道了一种为原料多步骤合成环己二烯酮基螺咪唑啉酮化合物的高效方法。该合成方法通过三个步骤得到目标产物: 首先对亚甲基醌 **36** 和尿素衍生物 **37** 共轭加成得到开链中间产物 **38**, 最后通过氧化脱芳构化成环反应得到螺咪唑啉酮化合物 **39**。该方法的官能团耐受性良好, 并提供了一种直接获得螺咪唑啉化合物的合成方法(Scheme 1-6)。



Scheme 1-6

1.3.4 环化重排合成咪唑啉螺环化合物

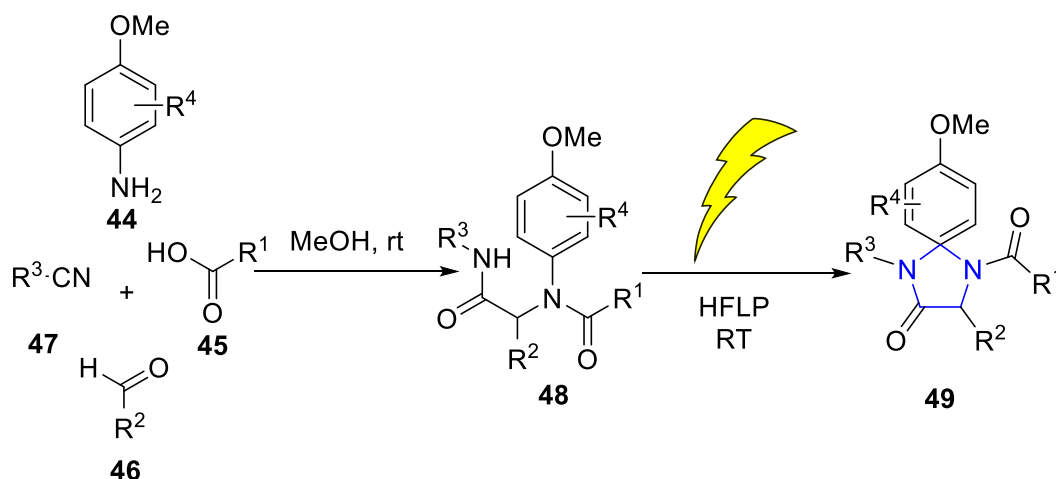
2022 年, Chen 等人^[64]以环己酮基吲哚 **40** 和脒 **41** 为原料, 在 Cu(II) 的催化下通过环化重排合成了具有结构价值的螺咪唑啉化合物。首先, 环己酮基吲哚和脒反应生成环己烷并咪唑 **42**, 然后经过[1,5]-单键位移转化为目标产物 **43**。该合成方法具有起始原料容易获得、反应条件温和和高原子经济性等优点, 为螺咪唑啉化合物的合成提供了新的途径(Scheme 1-7)。



Scheme 1-7

1.3.5 电化学法合成咪唑啉螺环化合物

2023 年, Sharma 等人^[65]利用电化学有机合成, 将多组分原料: 取代苯胺 **44**、羧基化合物 **45**、简单醛 **46** 和氰基化合物 **47**, 反应生成的开链中间体 **48**, 再通过脱芳化来合成螺咪唑啉烷酮化合物 **49**。已证明, 该反应利用中间体的双酰胺基电化学生成的酰胺基自由基, 经过 N 中心自由基介导的分子内 ipso 环化反应和 Ugi 环化反应, 最终合成了螺咪唑啉烷酮化合物。该方案的特点是在碳-铂电极的恒流条件下不分离的电池设置。这种电化学合成螺咪唑啉烷酮化合物的方法不使用催化剂、氧化剂和添加剂, 并通过蒸馏实现了溶剂 HFIP 的循环利用。这是一种绿色高效的简易电化学方法, 具有广泛的底物范围, 是获得重要含氮杂环化合物的一种新途径(Scheme 1-8)。



Scheme 1-8

1.4 本课题的研究目的、内容及意义

综上所述，咪唑啉螺环化合物在有机合成、生物学、医学、材料科学等领域有着广泛的应用。因此，螺咪唑啉的合成及性能一直是有机合成及生物医学领域的研究热点。关于螺咪唑啉的合成方法已有报道，且其中有一部分方法已显现出较好的效果，但是大部分合成方法或多或少仍存在着一些局限性，比如反应原料复杂不易合成，多步反应需要纯化中间体，操作步骤繁琐，使用价格高昂或结构复杂催化剂，使用超过化学计量的催化剂，反应条件不够温和，反应时间较长，副产物较多等。

为了克服上述问题，研究出一种使用常规原料和廉价催化剂简单高效、绿色环保构建咪唑啉螺环化合物的新型合成方法是势在必行的。另一方面，串联环化反应具有不需要提前制备、分离中间体，反应步数少，分离纯化操作简便，反应效率高，原子经济性高等优点，可以在温和的条件下控制复杂分子的快速组装。因此，串联环化反应被广泛应用于杂环的构建^[66-77]。

基于以上思路，本论文主要工作研究了烷叉氧化吡啶与 N-芳基脒的串联环化反应，分别实现顺式及反式氧化吡啶螺咪唑啉化合物的非对映选择性合成。该方法具有反应条件温和、反应非对映选择性高、原子经济性高、合成步骤简单便捷、产物收率高、底物具有广泛普适性等优点，为构建新型咪唑啉螺环骨架提供一种新的合成方法。

第二章 烷叉氧化吡啶与 N-芳基脒的串联环化反应研究

2.1 实验部分

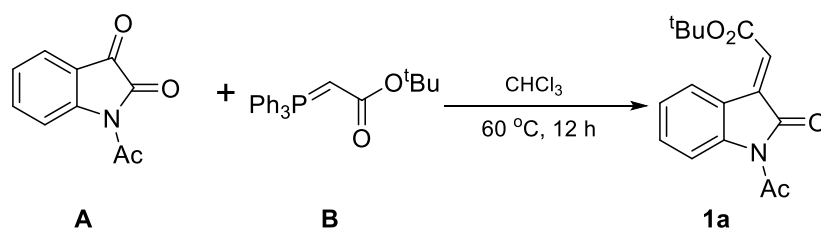
2.1.1 仪器和试剂

仪器名称	型号	生产厂家
核磁共振 (NMR) 波谱仪	AVANCEONE (500 MHz)	德国布鲁克科技有限公司
高分辨质谱仪	ORBITRAP EXPLORIS 120	赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司
熔点仪	WRS-3	上海仪电物理光学仪器有限公司
集热式恒温加热磁力搅拌器	DF-101D	巩义市予华仪器有限责任公司
低温冷却液循环泵	DLSB-5L/20	巩义市予华仪器有限责任公司
循环水式真空泵	SHZ-D	巩义市予华仪器有限责任公司
旋片式真空泵	2XZ-2	上海雅潭真空设备有限公司
旋转蒸发仪	41K30RA-C	巩义市予华仪器有限责任公司
电子天平	PX224ZH/E	奥豪斯仪器 (常州) 有限公司
电热鼓风干燥箱	CZX-9146 MBE	上海博讯实业有限公司医疗设备厂
真空干燥箱	DZF-6020	上海一恒科学仪器有限公司
手提式紫外分析仪	ZF-7A	骥辉分析仪器 (上海) 有限公司
X-射线单晶衍射仪	SMART APEX CCD	美国 Bruker 公司

试剂名称	规格	生产厂家
靛红	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
苯甲腈	分析纯	萨恩化学技术 (上海) 有限公司
苯胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
乙酸酐	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
三苯基膦	分析纯	萨恩化学技术 (上海) 有限公司
氯化铝	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
硫酸镁	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
溴乙酸叔丁酯	分析纯	萨恩化学技术 (上海) 有限公司
常规溶剂	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
活性炭	化学纯	国药集团化学试剂有限公司
薄层层析硅胶 (400 目)	化学纯	青岛海洋化工有限公司
柱层层析硅胶 (200-300 目)	化学纯	青岛海洋化工有限公司

2.1.2 原料的合成

1、烷叉氧化吡啶 1 的合成

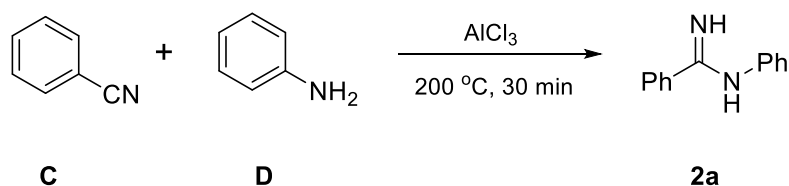


Scheme 2-1

以 **1a** 为例, 将乙酰基靛红 (20 mmol, 1.98 g) 和磷叶立德试剂 (22 mmol, 4.34 g) 加入到 250 mL 的圆底烧瓶中, 再加入 100 mL 氯仿, 将反应混合物加热至 60℃ 搅拌下反应 12 小时。然后将反应混合物冷却至室温, 加入适量硅胶减压浓缩, 残余物通过柱层析分离 (洗脱剂: V/V 乙酸乙酯/石油醚=1/8), 得到 5.43 g (产率 86%) 淡黄色固体烷叉氧化吡啶 **1a** 纯品。

其他烷叉氧化吡啶的合成步骤参考 **1a**。

2、N-芳基脒 2 的合成



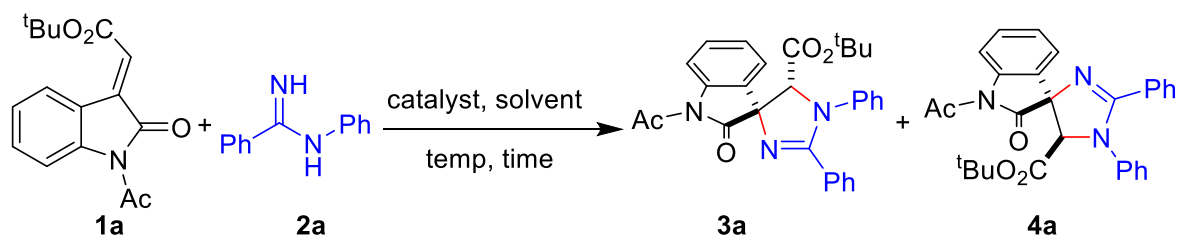
Scheme 2-2

以 **2a** 为例, 将苯甲腈 **C** (10 mmol, 1.03 g)、苯胺 **D** (11 mmol, 0.93 g) 和 AlCl_3 (1.33 g) 加入 100 mL 的圆底烧瓶中, 在 200 °C 油浴中加热搅拌反应 30–40 min。然后冷却至室温, 加入 10% 的盐酸水溶液, 再加入约 0.6 g 的活性炭搅拌 5–10 min 进行脱色, 然后将反应液倒入氢氧化钠水溶液中并持续搅拌约 5 min, 静置后出现白色悬浮液, 抽滤, 再用甲苯溶液将粗产品重结晶, 得到 1.72 g (产率 88%) 白色固体 N-芳基脒 **2a** 纯品。

其他 N-芳基脒的合成步骤参考 **2a**。

2.1.3 氧化吡啶螺咪唑啉 3 和 4 的合成条件优化实验

以烷叉氧化吡啶 **1a** 和 N-芳基脒 **2a** 为原料建立模型反应 (Scheme 2-3), 探索不同的卤代试剂在指定溶剂及温度下反应, 跟踪检测产物 **3a** 和 **4a** 的生成发布情况。反应结束后, 将反应液减压浓缩, 柱层析分离纯化得 **3a** 和 **4a**。



Scheme 2-3

2.2 结果与讨论

我们以叔丁酯基烷叉氧化吡啶 (**1a**) 和 N-芳基脒 (**2a**) 为模板来尝试目标化合物合成。首先, 将 **1a** (0.2 mmol)、**2a** (0.3 mmol) 和 NIS (0.2mmol) 混合, 在 30 °C 的甲苯溶液中搅拌反应 3 h, 通过 TLC 发现该反应有两种产物, 分离纯化后, 分别利用 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 以及 X-射线单晶衍射进行表征。通过单晶数据可以直观的看出产物是一对非对映性立体异构的氧化吡啶螺咪唑啉化合物, 一种是反式(*anti*)氧化吡啶螺咪唑啉 **3a**, 另一种是顺式(*syn*)氧化吡啶螺咪唑啉 **4a**。这个发现为螺咪唑啉化合物的合成提供了一条全新的合成途径。因此, 我们分别针对 **3a** 与 **4a** 的合成条件进行了系统的优化。

2.2.1 产物 **3a** 及 **4a** 的结构表征及构型确认分析

1. X-射线单晶分析结果及讨论

(1) **3a** 的 X-射线单晶分析结果及讨论

室温下将产物 **3a** 逐量用丙酮和正己烷 (V/V = 1/2) 的混合溶剂恰好溶解, 样品液置于冰箱冷藏室在低温环境下 (约 3–5 °C) 缓慢挥发, 数天后得到晶型规整、颜色透明的 **3a** 单晶。通过石墨单色 MoK α 辐射 ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) CCD 面阵探测器衍射仪 (Bruker APEX-II), 在 $3.872 < 2\theta < 49.998^\circ$ 的扫描范围下测定, 得到其单晶 X 射线衍射参数如 Table 2-1 及 Table 2-2 所示。经 SHELXT Structure Solution 的本征相位法和 SHELXL 精化软件的最小二乘法解析出化合物 **3a** 的构型, 晶体结构如 Figure 2-1 所示。

测定结果显示, 与 C9 连接的氧化吡啶结构单元中的羰基 (C=O) 向外伸展, 而与 C24 连接的叔丁酯羰基 (C=O) 是向里伸展的, 两者处于异侧。也就是说, 形成的是反式(*anti*)非对映异构体。

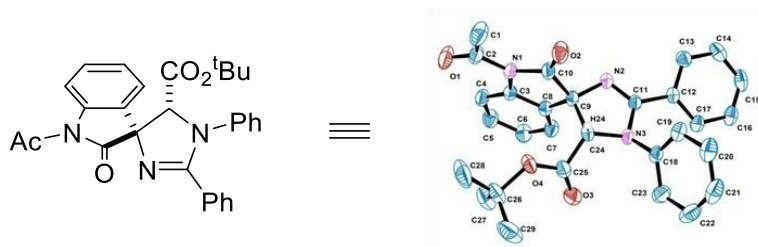


Figure 2-1

Table 2-1. Crystal data and structure refinement for **3a**

Empirical formula	C ₂₉ H ₂₇ N ₃ O ₄
Formula weight	481.53
Temperature/K	297.15
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
a/Å	13.995 (6)
b/Å	9.593 (4)
c/Å	20.145 (8)
α/°	90
β/°	99.788 (15)
γ/°	90
Volume/Å ³	2665.2 (19)
Z	4
ρ _{calc} /g/cm ³	1.200
μ/mm ⁻¹	0.081
F(000)	1016.0
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	3.872 to 49.998
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 16, -11 ≤ k ≤ 11, -23 ≤ l ≤ 23
Reflections collected	52695
Independent reflections	4666 [R _{int} = 0.1091, R _{sigma} = 0.0517]
Data/restraints/parameters	4666/0/331
Goodness-of-fit on F ²	0.948
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0822, wR ₂ = 0.2514
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.1198, wR ₂ = 0.2928
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.80/-0.68

Table 2-2. Fractional atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **3a**

Atom	x	y	z	U(eq)
C1	2148 (3)	6205 (4)	4989 (2)	89.7 (12)
C2	2068 (2)	4668 (3)	5089.0 (15)	63.7 (8)
C3	1237.4 (18)	2427 (3)	4657.6 (13)	50.4 (7)
C4	1689 (2)	1442 (3)	5112.5 (15)	60.2 (8)
C5	1449 (2)	47 (3)	4985.8 (17)	69.3 (9)
C6	782 (2)	-359 (3)	4435.0 (18)	69.7 (9)
C7	327 (2)	640 (3)	3988.6 (16)	61.2 (8)
C8	566.6 (18)	2025 (3)	4101.0 (13)	51.0 (7)
C9	187.8 (19)	3292 (3)	3695.1 (13)	49.1 (7)
C10	677.5 (19)	4501 (3)	4121.1 (14)	56.1 (8)
C11	-1193.2 (18)	3252 (3)	2959.8 (13)	45.1 (7)
C12	-2242.4 (18)	3189 (3)	2675.5 (13)	47.0 (7)
C13	-2900 (2)	3877 (3)	3011.7 (16)	57.6 (8)
C14	-3873 (2)	3839 (4)	2754 (2)	72.3 (10)
C15	-4205 (2)	3088 (4)	2169.8 (18)	71.1 (10)
C16	-3564 (2)	2401 (3)	1840.9 (16)	65.0 (9)
C17	-2584.6 (19)	2455 (3)	2087.1 (13)	54.7 (7)
C18	-629.4 (18)	3658 (3)	1866.3 (13)	50.8 (7)
C19	-1004 (2)	4988 (3)	1736.2 (14)	62.1 (8)
C20	-1127 (3)	5526 (4)	1086.1 (18)	79.5 (10)
C21	-863 (3)	4756 (5)	572.2 (18)	87.9 (13)
C22	-479 (3)	3443 (5)	695.3 (18)	88.1 (12)
C23	-355 (2)	2883 (4)	1349.3 (15)	69.9 (9)
C24	443.0 (17)	3379 (3)	2963.8 (13)	48.7 (7)
C25	1253.1 (19)	2385 (3)	2848.6 (15)	58.6 (8)
C26	3027 (2)	2185 (4)	3209 (2)	79.8 (10)
C27	2978 (3)	754 (5)	3530 (2)	96.4 (13)
C28	3701 (3)	3148 (6)	3664 (3)	125 (2)
C29	3271 (3)	2115 (6)	2510 (3)	117.9 (18)
N1	1340.4 (16)	3929 (2)	4658.0 (11)	53.7 (7)
N2	-877.7 (16)	3381 (3)	3596.0 (11)	53.4 (7)
N3	-493.4 (15)	3086 (2)	2537.7 (10)	48.7 (6)
O1	2599 (2)	4046 (3)	5516.0 (13)	93.3 (10)
O2	531.5 (18)	5726 (2)	4005.7 (13)	84.3 (9)
O3	1158.7 (17)	1333 (3)	2524.6 (13)	80.5 (8)
O4	2079.3 (13)	2912 (2)	3184.8 (11)	65.9 (7)

(2) 4a 的 X-射线单晶分析结果及讨论

产物 **4a** 的单晶培养过程及其 X-射线单晶分析方法同前述的产物 **3a**。其晶体结构如 Figure 2-2 所示。

测定结果显示，与 C9 相连的氧化吡咯结构单元中的羰基（C=O）和与 C24 连接的叔丁酯中的羰基（C=O）处于同侧，形成了顺式(*syn*)非对映异构体。

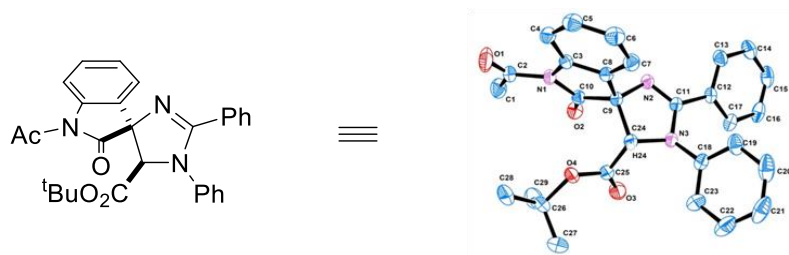


Figure 2-2

产物 **3h** 及 **4h** 也有类似的 X-射线单晶分析结果，其对应的结构式及单晶图分别如 Figure 2-3 及 Figure 2-4 所示：

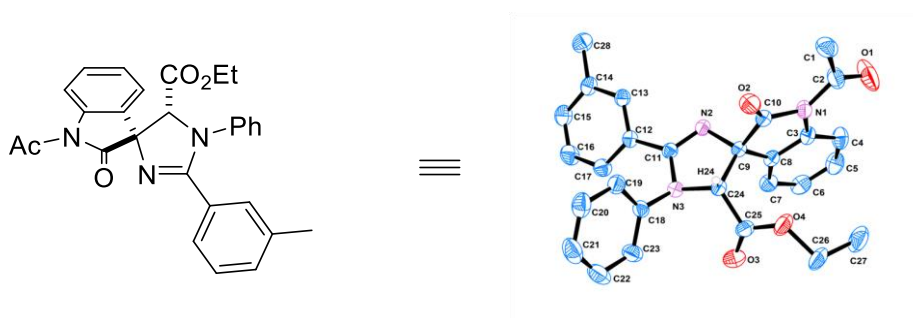


Figure 2-3

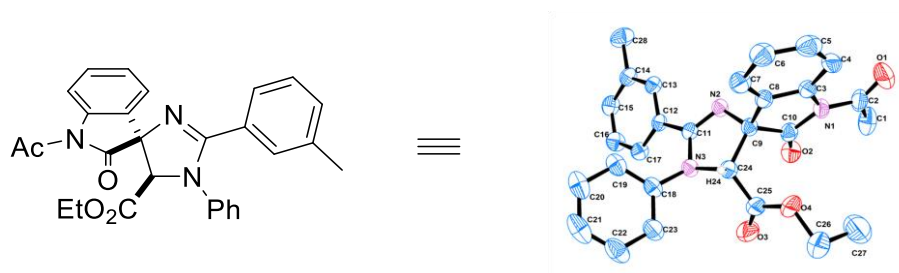


Figure 2-4

Table 2-3. Crystal data and structure refinement for **4a**

Empirical formula	C ₂₉ H ₂₇ N ₃ O ₄
Formula weight	481.53
Temperature/K	273.15
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	9.5305 (3)
b/Å	11.3091 (3)
c/Å	12.3137 (3)
$\alpha/^\circ$	78.2500 (10)
$\beta/^\circ$	74.2790 (10)
$\gamma/^\circ$	86.3290 (10)
Volume/Å ³	1250.72 (6)
Z	2
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.279
μ/mm^{-1}	0.086
F(000)	508.0
Radiation	MoK α ($\lambda = 0.71073$)
2 Θ range for data collection/ $^\circ$	6.53 to 54.96
Index ranges	-12 $\leq h \leq 12$, -14 $\leq k \leq 14$, -15 $\leq l \leq 15$
Reflections collected	44012
Independent reflections	5480 [$R_{\text{int}} = 0.0575$, $R_{\text{sigma}} = 0.0353$]
Data/restraints/parameters	5480/0/329
Goodness-of-fit on F^2	1.028
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0522$, $wR_2 = 0.1395$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0576$, $wR_2 = 0.1449$
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.22/-0.20

Table 2-4. Fractional atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **4a**

Atom	U11	U22	U33	U23
C1	85.3 (11)	87.0 (12)	58.4 (9)	-14.6 (8)
C2	71.7 (9)	60.7 (8)	39.2 (6)	-13.6 (5)
C3	45.1 (6)	36.3 (5)	38.6 (6)	-11.6 (4)
C4	51.7 (7)	50.4 (7)	43.1 (6)	-12.9 (5)
C5	43.3 (7)	59.8 (8)	63.1 (8)	-13.8 (6)
C6	44.3 (7)	65.2 (8)	69.7 (9)	-10.7 (7)
C7	50.4 (7)	59.6 (7)	47.6 (7)	-8.5 (6)
C8	42.2 (6)	40.0 (5)	38.2 (6)	-10.0 (4)
C9	42.1 (6)	40.7 (5)	34.6 (5)	-10.4 (4)
C10	45.7 (6)	40.6 (5)	37.8 (6)	-10.1 (4)
C11	40.6 (5)	43.4 (6)	36.0 (5)	-10.0 (4)
C12	44.5 (6)	51.4 (6)	36.0 (5)	-14.4 (5)
C13	59.3 (8)	58.8 (8)	51.7 (7)	-22.9 (6)
C14	78.3 (10)	66.8 (9)	71.2 (10)	-37.9 (8)
C15	71.3 (9)	89.2 (12)	56.0 (8)	-42.3 (8)
C16	55.2 (8)	92.1 (11)	38.1 (6)	-19.8 (7)
C17	48.9 (7)	65.3 (8)	37.1 (6)	-9.8 (5)
C18	49.2 (6)	52.0 (7)	35.2 (6)	-7.6 (5)
C19	70.9 (9)	68.9 (9)	65.6 (9)	-23.4 (7)
C20	105.7 (14)	107.4 (16)	73.8 (11)	-44.1 (11)
C21	113.1 (16)	100.8 (15)	45.6 (8)	-11.9 (9)
C22	107.3 (15)	72.6 (11)	59.2 (10)	11.9 (8)
C23	83.2 (11)	57.6 (8)	59.0 (9)	5.2 (7)
C24	42.9 (6)	40.8 (6)	37.4 (5)	-10.0 (4)
C25	49.4 (6)	44.6 (6)	43.3 (6)	-10.3 (5)
C26	82.4 (10)	52.6 (8)	61.5 (9)	-19.9 (6)
C27	136.9 (19)	57.4 (10)	89.5 (14)	-7.5 (9)
C28	124.9 (17)	75.9 (11)	76.3 (12)	-43.1 (10)
C29	94.2 (14)	101.3 (15)	93.7 (14)	-28.5 (12)
N1	47.9 (5)	44.3 (5)	35.0 (5)	-11.2 (4)
N2	51.6 (6)	41.9 (5)	35.9 (5)	-12.1 (4)
N3	54.2 (6)	42.7 (5)	34.3 (5)	-8.3 (4)
O1	84.2 (9)	169.0 (15)	48.4 (6)	-48.3 (8)
O2	42.7 (5)	70.1 (6)	53.2 (5)	-13.0 (4)
O3	51.5 (6)	80.3 (7)	60.5 (6)	-21.2 (5)
O4	59.3 (5)	49.0 (5)	50.1 (5)	-19.6 (4)

2. 核磁共振氢谱 (^1H NMR) 对比分析

产物 **3a** 与 **4a** 的核磁共振氢谱 (^1H NMR) 分别如 Figure 2-5 及 Figure 2-6 所示:

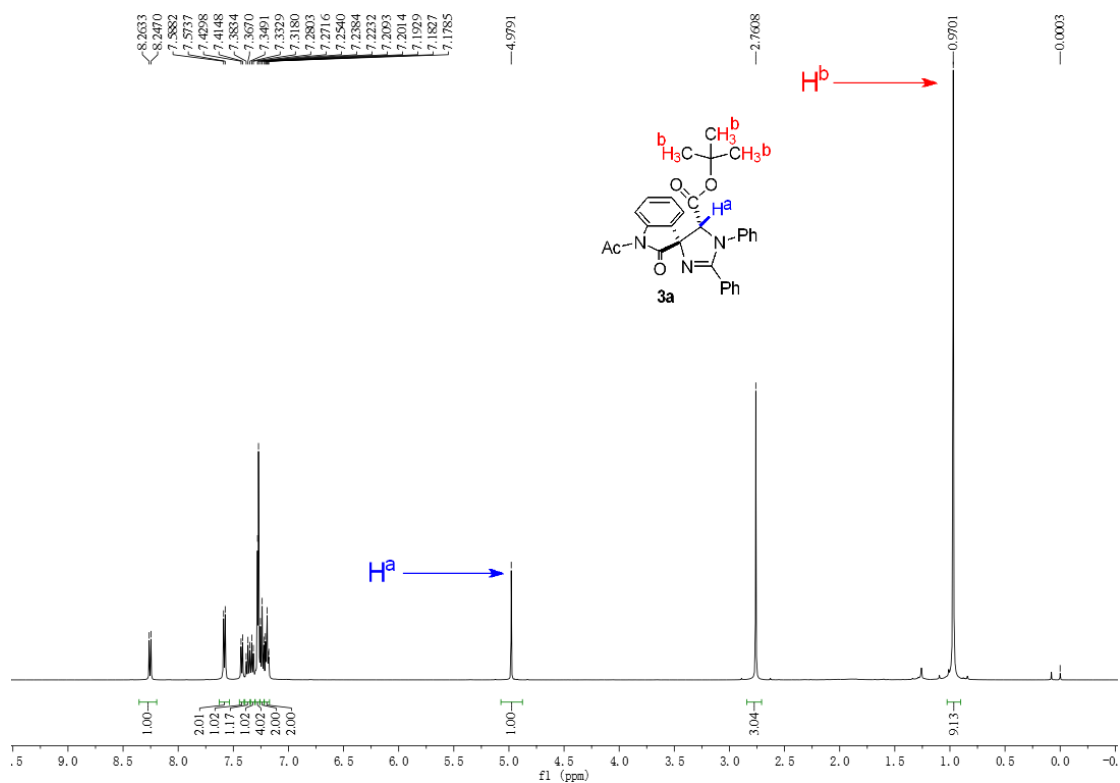


Figure 2-5

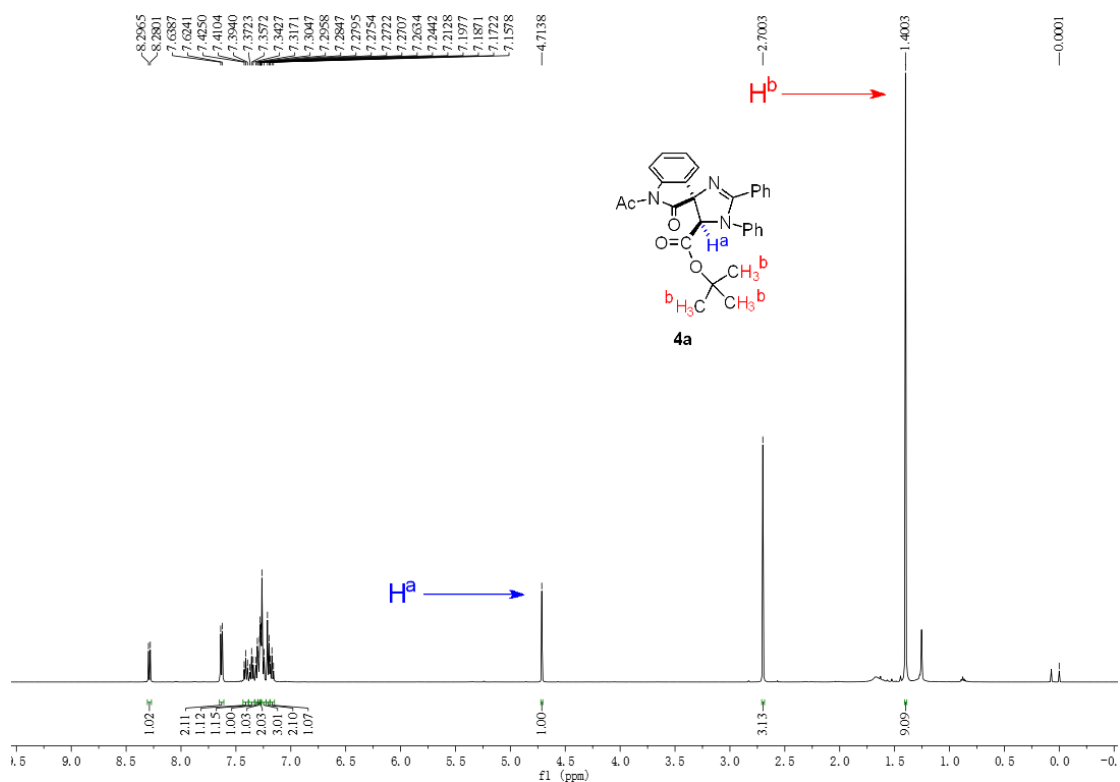


Figure 2-6

通过对比 **3a** 和 **4a** 核磁共振氢谱高场的氢位移不难发现：**3a** 中次甲基上氢的化学位移 4.98 ppm，而 **4a** 中对应次甲基氢的化学位移在 4.71 ppm；**3a** 中叔丁基氢的化学位移在 0.97 ppm，**4a** 中对应叔丁基氢的化学位移在 1.40 ppm。结合上述 **3a** 和 **4a** 的单晶衍射图，由于 **3a** 是反式，C9 连接的羰基（C=O）远离叔丁基但靠近次甲基氢；**4a** 是顺式，C9 连接的羰基（C=O）靠近叔丁基但远离次甲基氢，这使得 **4a** 叔丁基受到的排斥作用大于 **3a** 的，使其原子核变得裸露，屏蔽作用减弱，向低场移动，化学位移增大。同理，这使得 **4a** 次甲基受到的排斥作用小于 **3a** 的，使其原子核裸露程度减小，屏蔽作用增强，向高场移动，化学位移减小。

（3）核磁共振碳谱（ ^{13}C NMR）对比分析

产物 **3a** 与 **4a** 的核磁共振碳谱（ ^{13}C NMR）分别如 Figure 2-7 和 Figure 2-8 所示：

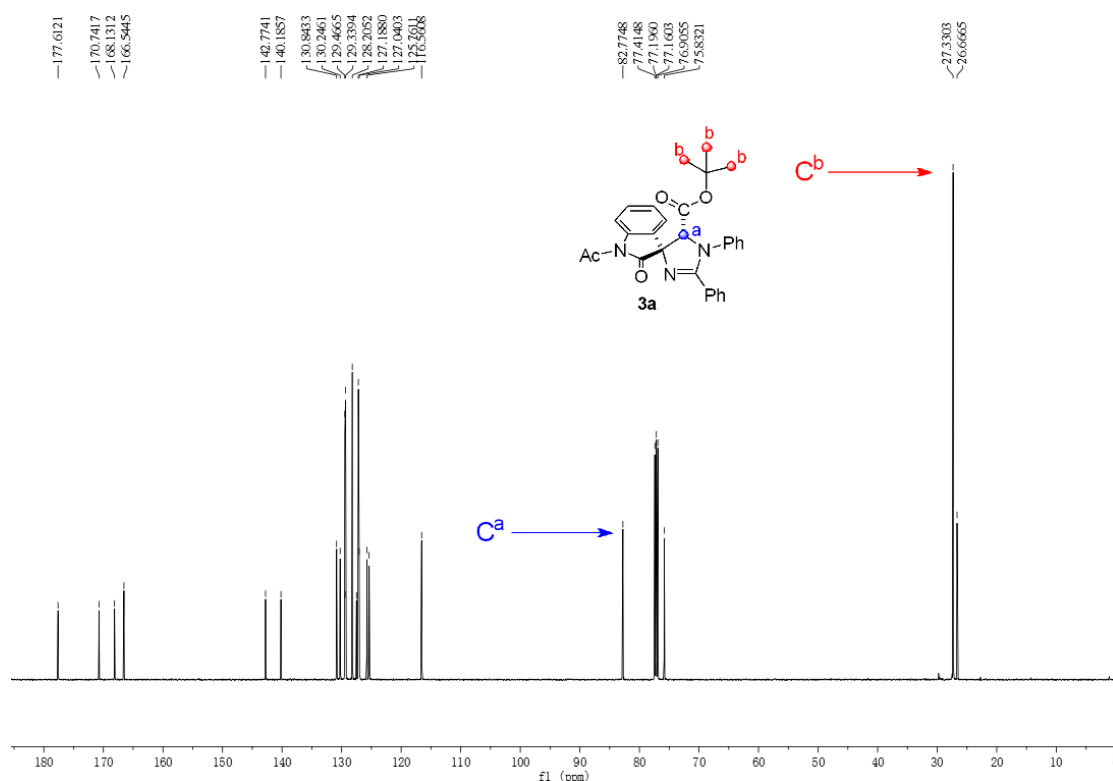


Figure 2-7

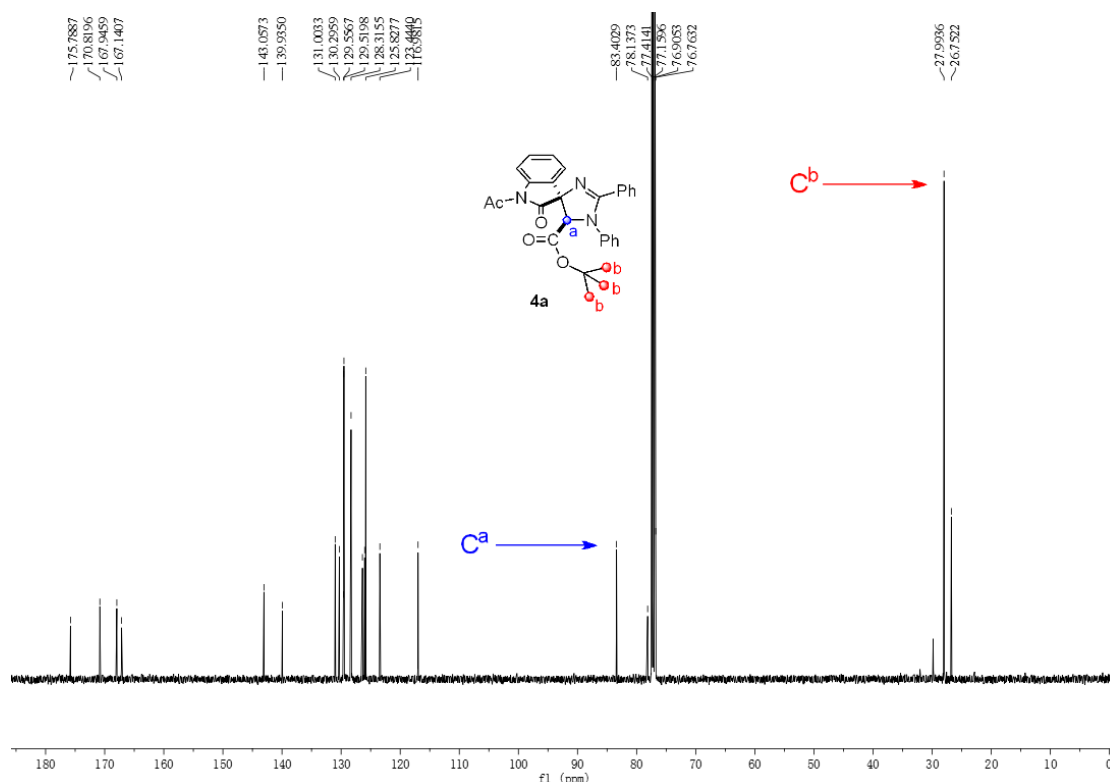


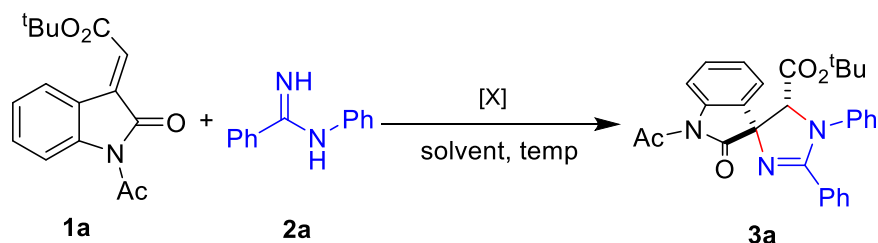
Figure 2-8

通过对比 **3a** 和 **4a** 碳谱不难发现：**3a** 中次甲基碳的化学位移为 82.8 ppm，而 **4a** 中次甲基碳的化学位移为 83.4 ppm；**3a** 中叔丁基的甲基碳其化学位移为 27.3 ppm，**4a** 中叔丁基的甲基碳其化学位移为 28.0 ppm。结合前述 **3a** 和 **4a** 的单晶衍射图，由于 **3a** 是反式，C9 连接的羰基（C=O）远离叔丁基；**4a** 是顺式，C9 连接的羰基（C=O）靠近叔丁基，这使得 **4a** 叔丁基受到的排斥作用大于 **3a** 的，使其原子核变得裸露，屏蔽作用减弱，向低场移动，化学位移增大。由于螺环构型不同，**4a** 次甲基碳受到的排斥作用大于 **3a** 的，使其原子核变得裸露，屏蔽作用减弱，向低场移动，化学位移增大。

2.2.2 产物 **3a** 的合成条件优化

我们以烷叉氧化咪唑 **1a** 和 N-芳基脒 **2a** 作为模板反应底物，通过尝试不同的原料投料比、卤代试剂、溶剂、反应温度及时间来筛选最佳反应条件。首先，将 **1a** (0.2 mmol)、**2a** (0.2 mmol) 和 NIS (0.2 mmol) 混合于甲苯溶液中，在 50 °C 下搅拌反应 3 h，得到 **3a** 的分离产率为 66%。我们更换了不同类型的卤代试剂，包括 NIS、 I_2 、 $\text{Ph}(\text{OAc})_2$ 以及 NBS (entries 1–4)。结果发现用 NIS 作促进

剂 **3a** 的合成效果最好。最后，我们筛选了 **1a**、**2a** 和卤代试剂的投料比，发现使用 1.5 倍当量的 **2a** 和 1 倍当量的卤代试剂可使 **1a** 反应完全(entries 5–8)。之后，我们又对反应的溶剂进行了筛选，从结果可以明显看出该反应在乙腈中的效果最佳。(entries 9–15)而后，我们对反应温度进行了考察，发现较低的温度会导致反应物残留并且会生成更多的 **4a**，而温度过高则又会使氧化吡啶 **1a** 分解，最佳的反应温度为 50 °C (entries 16–17)。最后我们跟踪了反应时间，综合考虑原料的转化率及反应的选择性，发现反应时间控制在 3 h 时效果最佳(entries 18–20)。综上，最终筛选确立合成 **3a** 的最佳反应条件为：1.0 当量氧化吡啶、1.5 当量脒和 1.0 当量 NIS 混合溶于乙腈溶剂中在 50 °C 下搅拌反应 3 小时 (entry 10)，得到 **3a** 的分离产率为 90%。

Table 2-5. Optimization of the reaction conditions for synthesis of **3a**^a

Entry	Molar Ratio(1a : 2a : X)	[X] (1 equiv)	Solvent	Temp (°C)	Time (h)	Yield ^b (%)
1	1:1:1	NIS	Toluene	50	3	66
2	1:1:1	NBS	Toluene	50	3	52
3	1:1:1	I ₂	Toluene	50	3	20
4	1:1:1	PhI(OAc) ₂	Toluene	50	3	0
5	1:1.5:1	NIS	Toluene	50	3	72
6	1:2:1	NIS	Toluene	50	3	72
7	1:1.5:0.5	NIS	Toluene	50	3	51
8	1:1.5:1.5	NIS	Toluene	50	3	72
9	1:1.5:1	NIS	Chloroform	50	3	75
10	1:1.5:1	NIS	MeCN	50	3	90
11	1:1.5:1	NIS	DMSO	50	3	53
12	1:1.5:1	NIS	THF	50	3	34
13	1:1.5:1	NIS	DCE	50	3	54
14	1:1.5:1	NIS	DMF	50	3	44
15	1:1.5:1	NIS	Acetone	50	3	62
16	1:1.5:1	NIS	MeCN	30	3	46
17	1:1.5:1	NIS	MeCN	80	3	76
18	1:1.5:1	NIS	MeCN	50	1	56
19	1:1.5:1	NIS	MeCN	50	2	77
20	1:1.5:1	NIS	MeCN	50	4	90

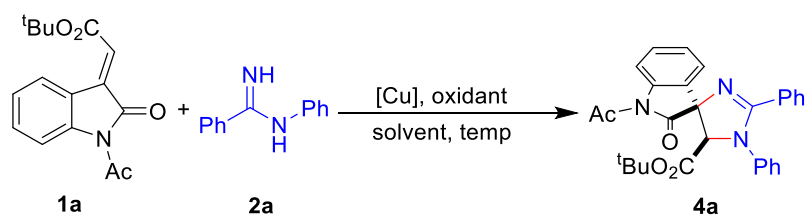
^aReaction conditions: a mixture of **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.3 mmol), halogenate reagent (0.2 mmol), and solvent (2 mL) was stirred at the given temperature. ^bIsolated yield based on **1a**.

2.2.3 产物 **4a** 的合成条件优化

以烷叉氧化吲哚 **1a** (0.2 mmol) 与 N-芳基脒 **2a** (0.2 mmol) 的反应作为模板反应来优化合成产物 **4a** 的最佳反应条件。首先, 以 CuCl₂ (0.05 mmol) 为催化剂, 以甲苯为溶剂, 在 20 °C 下反应 12 h 后分离得到产率为 34% 的产物 **4a**。考虑到催化剂铜盐的类型, 筛选了 CuCl₂、CuBr₂ 和 CuSO₄ · 5H₂O, 最终发现 CuCl₂

的催化效果最佳 (entries 1–3)。随后, 优化了反应的投料比, 在 **1a** 与 **2a** 的比例为 1:1.5 时 **1a** 可完全转化 (entries 4–5)。接下来筛选反应的溶剂, 发现乙腈作为反应溶剂的效果最佳 (entries 6–10), 在其他溶剂中原料剩余较多, 反应效果相对较差。之后又尝试了筛选反应体系的温度, 发现升高温度虽然可以在一定程度上提高 **4a** 的产率, 但是较高的温度会加速烷叉氧化吡啶 **1a** 的分解, 同时温度升高会导致一部分原料转化为 **3a**, 使 **4a** 达不到理想的产率, 因此还是选择 20 °C 作为反应温度。随后, 对氧化剂进行了筛选, 发现这些氧化剂的效果均没有空气好。最后跟踪反应, 发现: 当反应进行到 6 h 时原料未反应完全, 18 h 时反应产率与 12 h 时一样。最终选择合成 **4a** 的最佳反应条件为: 1.0 当量烷叉氧化吡啶 **1a**、1.5 当量 N-芳基脒 **2a** 和 0.25 当量 CuCl₂ 在 20 °C 乙腈溶剂及空气中搅拌反应 12 小时 (entry 10), 得到 **4a** 的分离产率为 81%。

此外, 还进行了 TEMPO 自由基捕获实验 (entry 13), 结果表明其对产物的生成没有明显的抑制作用, 说明该反应不是自由基反应。在氮气保护下加入其它氧化剂也能以中等产率生成目标产物 (entries 14–16), 但不加入任何氧化剂且氮气保护的条件下几乎不生成产物 **4** (entry 17)。这些控制性实验结果为反应机理的探究提供了重要信息。

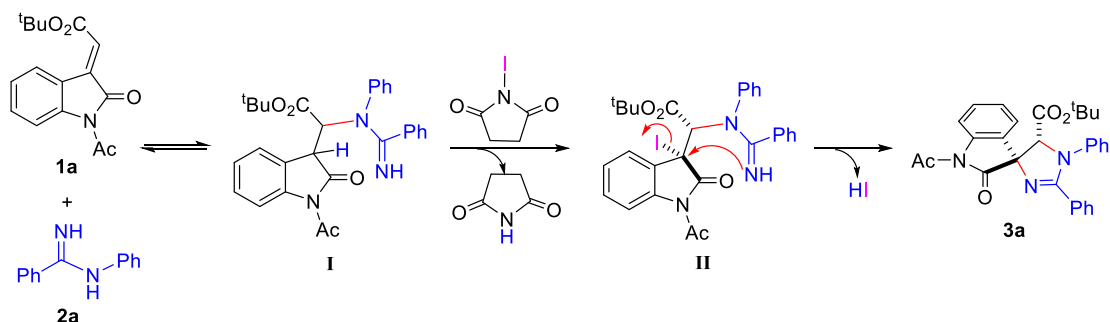
Table 2-6. Optimization of the reaction conditions for synthesis of **4a**^a

Entry	Molar Ratio(1a : 2a)	[Cu] (mol%)	Solvent	Oxidant	Temp (°C)	Time (h)	Yield ^b (%)
1	1:1	CuCl ₂ (25)	Toluene	Air	20	12	34
2	1:1	CuBr ₂ (25)	Toluene	Air	20	12	12
3	1:1	CuSO ₄ 5H ₂ O (25)	Toluene	Air	20	12	Trace
4	1:1.5	CuCl ₂ (25)	Toluene	Air	20	12	49
5	1:2	CuCl ₂ (25)	Toluene	Air	20	12	49
6	1:1.5	CuCl ₂ (25)	Acetone	Air	20	12	25
7	1:1.5	CuCl ₂ (25)	DMSO	Air	20	12	0
8	1:1.5	CuCl ₂ (25)	DCE	Air	20	12	Trace
9	1:1.5	CuCl ₂ (25)	THF	Air	20	12	16
10	1:1.5	CuCl₂ (25)	MeCN	Air	20	12	81
11	1:1.5	CuCl ₂ (25)	MeCN	Air	40	12	45
12	1:1.5	CuCl ₂ (25)	MeCN	Air	70	12	38
13 ^c	1:1.5	CuCl ₂ (25)	MeCN	TEMPO	20	12	72
14 ^c	1:1.5	CuCl ₂ (25)	MeCN	LPO	20	12	53
15 ^c	1:1.5	CuCl ₂ (25)	MeCN	BPO	20	12	54
16 ^c	1:1.5	CuCl ₂ (25)	MeCN	DTBP	20	12	61
17 ^c	1:1.5	CuCl ₂ (25)	MeCN	/	20	12	Trace
18	1:1.5	CuCl ₂ (25)	MeCN	Air	20	6	56
19	1:1.5	CuCl ₂ (25)	MeCN	Air	20	18	81

^aReaction conditions: a mixture of **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.3 mmol), copper salt (25 mol%), and solvent (2 mL) was stirred at the given temperature. ^bIsolated yield based on **1a**. ^cUnder N₂ atmosphere.

2.2.4 反应机理探究

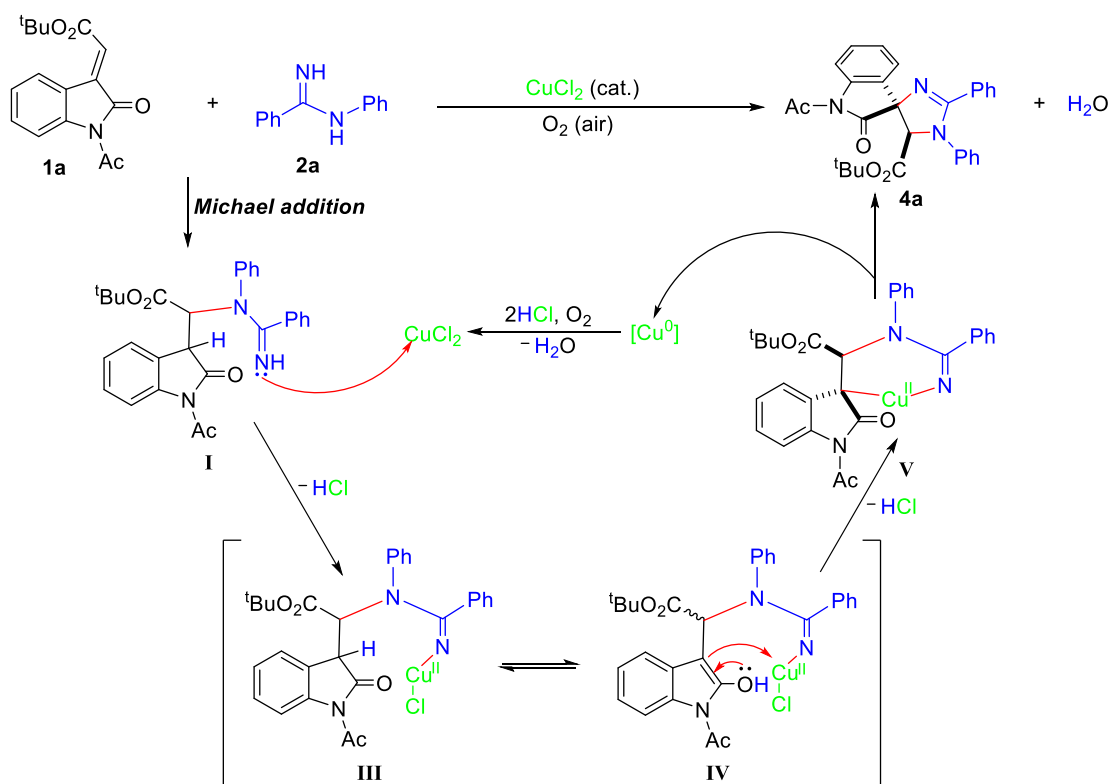
NIS 促进下形成反式(*anti*)氧化吲哚螺咪唑啉（以 **3a** 为例）的反应机理比较成熟经典，具体如 Scheme 2-4 所示：



Scheme 2-4

首先, **1a** 和 **2a** 发生迈克尔加成反应形成相应的加成物中间体 **I**, 中间体 **I** 的咪唑环羰基 α -H 随即被 NIS 碘代形成相应的碘代物中间体 **II**, 中间体 **II** 再经过脒的 N 的分子内亲核取代反应成环, 最终形成相应的氧化咪唑螺咪唑啉 **3a**。在中间体 **II** 的分子内亲核取代环化过程中, 当体积较大的碘原子 I 与叔丁酯基 CO_2^tBu 处于同侧 (换言之, 咪唑环羰基 $\text{C}=\text{O}$ 与叔丁酯基 CO_2^tBu 处于异侧) 时, 脒的 N 原子对咪唑环羰基 α 碳亲核时位阻相对较小, 因而最终形成咪唑环羰基与叔丁酯基处于异侧的反式产物。

结合 Table 2-6 的控制性实验结果 (entries 13–17) 以及相关文献^[78–87], 我们对 CuCl_2 催化下形成顺式氧化咪唑螺咪唑啉 (以 **4a** 为例) 的反应提出了如 Scheme 2-5 所示的反应机理:



Scheme 2-5

首先, 烷叉氧化吡啶原料 **1a** 和芳基脒原料 **2a** 发生 Michael 加成反应, 形成相应的加成物反应中间体 **I**, 随后该中间体 **I** 的脒结构单元中碳氮双键 ($C=N$) 上的 N 原子与 $CuCl_2$ 中的 $Cu(II)$ 进行配位, 形成络合物中间体 **III**, 在此过程中有一当量的 HCl 释放出来。络合物中间体 **III** 有与之平衡的烯醇化 $Cu(II)$ 络合物中间体 **IV** 存在。中间体 **IV** 随即会发生分子内的亲核取代反应 (即: 烯醇的 π 电子对二价 Cu 的亲核进攻), 形成六元环过渡态的 $Cu(II)$ 络合物中间体 **V**, 并再次释放出一当量的 HCl 。最后, 六元环 $Cu(II)$ 络合物中间体 **V** 发生还原消除, 从而完成催化偶联反应, 最终得到产物 **4a**, 并释放出 $Cu(0)$ 。在空气中氧气和前述释放出的 HCl 存在下, $Cu(0)$ 被氧化回到 $CuCl_2$ 从而实现整个催化循环。在整个反应过程中, H_2O 是唯一的副产物 (两个 H 分别来自脒 **2a** 中的两个 N 原子, O 来自空气中的氧气), 因而该反应显示出优异的原子经济性及环境友好性。

从上述机理可以理解形成顺式 (*syn*) 产物的非对映选择性。具体而言, 当体积较大的叔丁酯基 (CO_2^tBu) 与氧化吡啶中的羰基 ($C=O$) 处于同侧时, 能释放出最大的自由空间, 有利于络合物中间体 **IV** 中烯醇对 $Cu(II)$ 的亲核进攻来形成六元环过渡态的 $Cu(II)$ 中间体 **V**, 从而完成后续的还原消除得到顺式目标产物。

2.3 本章小结

综上所述, 本章以叔丁酯基烷叉氧化吡啶 **1a** 与 N-芳基脒 **2a** 作为模板反应, 分离得到产物 **3a** 和 **4a**, 1H NMR、 ^{13}C NMR 以及 X-射线单晶衍射分析结果表明, **3a** 为反式(*anti*)氧化吡啶螺咪唑啉, **4a** 为顺式(*syn*)氧化吡啶螺咪唑啉。接下来, 通过对反应的催化剂、反应物投料比、反应溶剂、反应温度、氧化剂和反应时间等条件进行筛选和优化, 确定产物 **3a** 的最佳合成条件为: 1.0 当量的烷叉氧化吡啶、1.5 当量的 N-芳基脒及 1.0 当量的 NIS 在乙腈中于 $50^\circ C$ 下反应 3 h; 确定产物 **4a** 的最佳合成条件为: 1.0 当量的烷叉氧化吡啶、1.5 当量的 N-芳基脒及 0.25 当量的 $CuCl_2$ 在乙腈及空气气氛中于 $20^\circ C$ 下反应 12 h。产物 **3a** 和 **4a** 的结构通过核磁共振氢谱、碳谱及高分辨质谱进行了表征, 其反式 (*anti*) 与顺式 (*syn*) 空间构型通过 X-射线单晶衍射分析进行了确认。同时, 通过控制性实验及文献调研, 提出了合理的反应机理。

第三章 NIS 促进下反式(*anti*) 氧化吲哚螺咪唑啉的合成

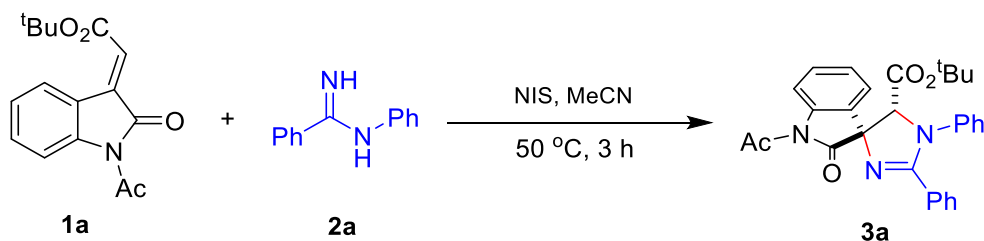
3.1 实验部分

3.1.1 仪器和试剂

试剂名称	规格	生产厂家
5-甲氧基靛红	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
5-氯靛红	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
5-溴靛红	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
邻甲基苯甲腈	分析纯	萨恩化学技术(上海)有限公司
间甲基苯甲腈	分析纯	萨恩化学技术(上海)有限公司
对甲基苯甲腈	分析纯	萨恩化学技术(上海)有限公司
对溴苯甲腈	分析纯	萨恩化学技术(上海)有限公司
间甲基苯胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
对甲基苯胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
对异丙基苯胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
3,5-二甲基苯胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
间氯苯胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
对甲氧基苯胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
苄胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
对硝基苯胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
对氯苯胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
对溴苯胺	分析纯	萨恩化学技术(上海)有限公司
3,4-二氯苯胺	分析纯	萨恩化学技术(上海)有限公司
溴乙酸乙酯	分析纯	萨恩化学技术(上海)有限公司
溴乙酸甲酯	分析纯	萨恩化学技术(上海)有限公司

注：实验仪器及其他试剂参见第二章。

3.1.2 目标产物 3 的合成（以 3a 为例）



Scheme 3-1

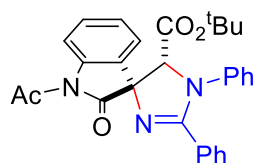
向 25 mL 的反应试管中加入烷叉氧化吲哚 (**1a**, 86.1 mg, 0.2 mmol)、N-芳基脒 (**2a**, 58.8 mg, 0.3 mmol)、NIS (51.6 mg, 0.2 mmol) 和乙腈 (2 mL), 在 50 °C

加热条件下搅拌反应 3 h。然后冷却至室温，加入适量的柱层析硅胶（200–300 目），减压浓缩，残余物通过柱层析（V/V 乙酸乙酯：石油醚 = 1：4）分离得到 86.6 mg 白色固体，产率为 90%。

其他反式（*anti*）氧化咪唑螺咪唑啉化合物的合成参照 **3a**。

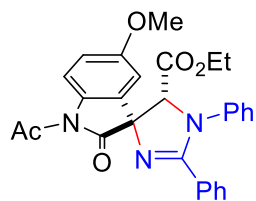
3.1.3 反式(*anti*)氧化咪唑螺咪唑啉化合物 **3** 的表征

(*anti*)-*tert*-Butyl-1'-acetyl-2'-oxo-1,2-diphenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (**3a**)

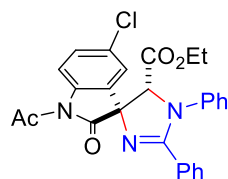


Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellowish solid, 90% yield (86.6 mg), mp 141–143 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.18 (td, *J* = 7.9, 3.1 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.81–3.72 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 0.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 177.6, 170.7, 168.1, 166.5, 142.8, 140.2, 130.8, 130.3, 129.5 (2C), 129.4, 129.3 (2C), 128.2 (2C), 127.5, 127.2 (2C), 127.0, 125.8, 125.4, 116.6, 82.8, 77.2, 75.8, 27.3 (3C), 26.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [*M* + *H*]⁺ Calcd for C₂₉H₂₈N₃O₄ 482.2080, found 483.2113.

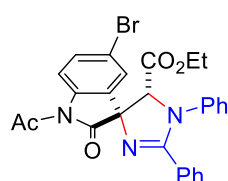
(*anti*)-Ethyl-1'-acetyl-5'-methoxy-2'-oxo-1,2-diphenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (**3b**)



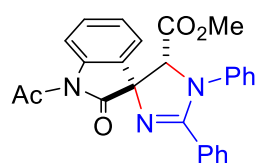
Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellowish solid, 77% yield (74.4 mg), mp 105–107 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.86–3.79 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 0.77 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 177.4, 170.5, 168.2, 167.9, 157.6, 142.5, 133.7, 131.0, 129.6 (4C), 129.3, 128.5, 128.3 (2C), 127.1, 126.9 (2C), 117.8, 115.8, 110.3, 77.5, 75.1, 61.6, 55.9, 26.6, 13.6; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [*M* + *H*]⁺ Calcd for C₂₈H₂₆N₃O₅ 484.1872, found 485.1906.

(anti)-Ethyl-1'-acetyl-5'-chloro-2'-oxo-1,2-diphenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (3c)

Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; white solid, 94% yield (91.6 mg), mp 108–109 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 7.7, 2.1 Hz, 4H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.92–3.82 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 0.81 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 176.7, 170.6, 168.3, 167.9, 142.2, 138.8, 131.2, 131.1, 130.3, 129.6 (2C), 129.5 (2C), 129.1, 129.0, 128.3 (2C), 127.2, 127.0 (2C), 125.2, 118.0, 77.0, 75.0, 61.8, 26.7, 13.6; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_4$ 488.1377, found 490.1348.

(anti)-Ethyl-1'-acetyl-5'-bromo-2'-oxo-1,2-diphenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (3d)

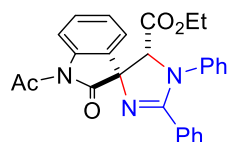
Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; white solid, 93% yield (98.8 mg), mp 104–106 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 7.24 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.93–3.82 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 0.82 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 176.6, 170.6, 168.3, 167.9, 142.2, 139.3, 133.2, 131.2, 129.6 (2C), 129.5 (2C), 129.4, 129.0, 128.3 (2C), 128.0, 127.2, 126.9 (2C), 118.7, 118.3, 77.0, 75.0, 61.8, 26.7, 13.6; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_4$ 532.0872, found 534.0851.

(anti)-Methyl-1'-acetyl-2'-oxo-1,2-diphenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (3e)

Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellowish solid, 90% yield (79.0 mg), mp 114–116 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 10.7, 4.0 Hz, 3H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.23 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.76

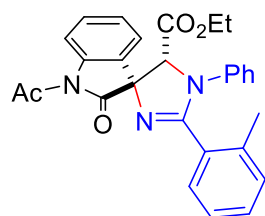
(s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.2, 170.8, 168.8, 167.7, 142.4, 140.2, 131.0, 130.3, 129.6 (2C), 129.5 (2C), 129.2, 128.3 (2C), 127.2, 127.0, 126.8 (2C), 125.6, 124.7, 116.7, 77.3, 75.1, 52.2, 26.8; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$ 440.1610, found 441.1644.

(anti)-Ethyl-1'-acetyl-2'-oxo-1,2-diphenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (3f)

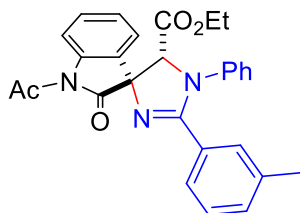


Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; white solid, 93% yield (84.2 mg), mp 110–111 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 15.6, 7.6 Hz, 3H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 3.85–3.69 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 0.71 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.3, 170.8, 168.1, 167.9, 142.4, 140.2, 131.0, 130.3, 129.5 (2C), 129.4 (2C), 129.2, 128.2 (2C), 127.2, 127.1, 126.9 (2C), 125.6, 124.9, 116.6, 77.2, 75.1, 61.5, 26.8, 13.5; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$ 454.1767, found 455.1800.

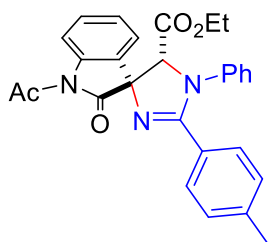
(anti)-Ethyl-1'-acetyl-2'-oxo-1-phenyl-2-(o-tolyl)-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (3g)



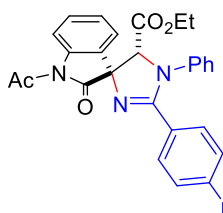
Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellow solid, 81% yield (75.7 mg), mp 117–118 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 16.1, 8.1 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 13.0, 7.5 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 3.79 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 0.74 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.3, 170.7, 167.9, 167.4, 140.3, 140.2, 136.9, 130.6, 130.3, 130.1, 129.6 (2C), 129.1 (2C), 127.0, 126.1, 125.7, 125.6, 124.9, 124.6 (2C), 116.6, 77.1, 72.6, 61.5, 26.7, 19.9, 13.5; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ 468.1923, found 469.1957.

(anti)-Ethyl-1'-acetyl-2'-oxo-1-phenyl-2-(m-tolyl)-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (3h)

Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellow solid, 87% yield (81.3 mg), mp 135–136 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 15.3, 7.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.18 (dt, J = 7.9, 3.1 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.82–3.72 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 0.71 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.3, 170.6, 168.1, 167.9, 142.5, 140.2, 138.0, 131.7, 130.2, 130.0 (2C), 129.4 (2C), 129.1, 127.9, 127.2, 126.9, 126.8 (2C), 126.4, 125.5, 124.8, 116.5, 75.1, 61.3, 26.6, 21.2, 13.4; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ 468.1923, found 469.1957.

(anti)-Ethyl-1'-acetyl-2'-oxo-1-phenyl-2-(p-tolyl)-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (3i)

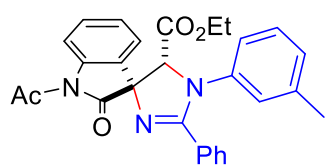
Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellowish solid, 88% yield (82.2 mg), mp 105–107 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 12.5, 7.6 Hz, 4H), 7.19 (dd, J = 13.3, 6.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 3.76 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 0.71 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.5, 170.8, 168.2, 167.9, 142.8, 141.3, 140.3, 130.3, 129.6 (2C), 129.5 (2C), 128.9 (2C), 127.4, 127.1 (2C), 127.0, 126.4, 125.6, 124.9, 116.6, 77.3, 75.3, 61.5, 26.8, 21.6, 13.5; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ 468.1923, found 469.1957.

(anti)-Ethyl-1'-acetyl-2-(4-bromophenyl)-2'-oxo-1-phenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (3j)

Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellowish solid, 85% yield (90.3 mg), mp 95–96 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz,

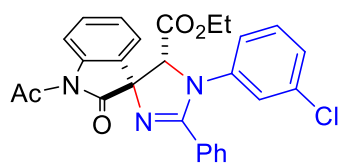
1H), 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 7.21 (dd, $J = 15.7, 8.2$ Hz, 3H), 4.97 (s, 1H), 3.77 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 0.71 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.2, 170.8, 168.1, 167.0, 142.3, 140.3, 131.6 (2C), 131.1 (2C), 130.5, 129.8 (2C), 128.2, 127.4, 127.1, 127.0 (2C), 125.7, 125.6, 124.9, 116.8, 77.4, 75.3, 61.6, 26.8, 13.5; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_4$ 532.0872, found 534.0851.

(anti)-Ethyl-1'-acetyl-2'-oxo-2-phenyl-1-(m-tolyl)-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (3k)

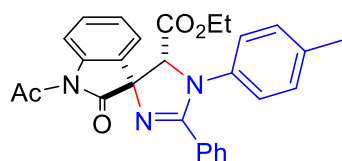


Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellow solid, 89% yield (83.1 mg), mp 132–134 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J = 15.0, 7.4$ Hz, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (dt, $J = 20.0, 7.7$ Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.02 (dd, $J = 17.8, 7.7$ Hz, 2H), 4.99 (s, 1H), 3.76 (pt, $J = 10.8, 5.4$ Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 0.71 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.4, 170.8, 168.1, 167.9, 142.4, 140.2, 139.5, 130.9, 130.3, 129.5 (2C), 129.4, 129.3, 128.2 (2C), 127.9, 127.5, 127.3, 125.6, 124.9, 124.1, 116.6, 77.2, 75.2, 61.4, 26.7, 21.4, 13.5; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ 468.1923, found 469.1957.

(anti)-Ethyl-1'-acetyl-1-(3-chlorophenyl)-2'-oxo-2-phenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (3l)

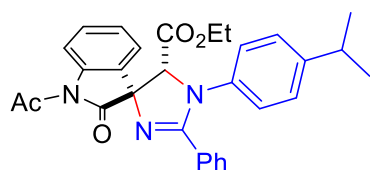


Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; white solid, 86% yield (83.8 mg), mp 96–98 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.36 (dd, $J = 13.5, 5.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.79 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 0.73 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.1, 170.7, 167.9, 167.2, 143.6, 140.3, 134.9, 131.2, 130.4 (2C), 129.4 (2C), 128.9, 128.4 (2C), 127.2, 127.0, 126.8, 125.7, 125.0, 124.8, 116.7, 77.3, 74.7, 61.7, 26.7, 13.5; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_4$ 488.1377, found 490.1348.

(anti)-Ethyl-1'-acetyl-2'-oxo-2-phenyl-1-(p-tolyl)-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (3m)

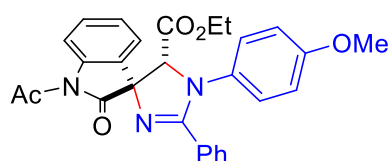
Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent;
yellowish solid, 96% yield (89.7 mg), mp 115–117 °C;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 3.79–3.70 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 0.70 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.5, 170.8, 168.2, 168.1, 140.2, 139.9, 137.1, 130.9, 130.3, 130.2 (2C), 129.5 (2C), 129.4, 128.2 (2C), 127.4, 127.0 (2C), 125.6, 124.9, 116.6, 77.2, 75.4, 61.4, 26.8, 21.1, 13.5; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ 468.1923, found 469.1957.

(anti)-Ethyl-1'-acetyl-1-(4-isopropylphenyl)-2'-oxo-2-phenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (3n)

Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent;
yellowish solid, 93% yield (92.1 mg), mp 100–101 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, J

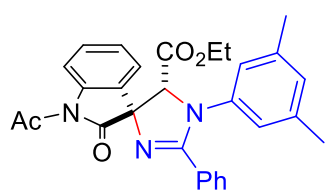
= 8.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 14.3, 6.5 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 3.82–3.70 (m, 2H), 2.84 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.19 (dd, J = 6.9, 3.6 Hz, 6H), 0.70 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.4, 170.7, 168.2, 168.1, 147.8, 140.2, 140.1, 130.8, 130.2, 129.5 (2C), 129.4, 128.2 (2C), 127.5 (2C), 127.4, 126.9 (2C), 125.6, 124.9, 116.6, 77.2, 75.4, 61.4, 33.7, 26.7, 23.9, 23.8, 13.5; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4$ 496.2236, found 497.2270.

(anti)-Ethyl-1'-acetyl-1-(4-methoxyphenyl)-2'-oxo-2-phenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (3o)

Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent;
yellowish solid, 95% yield (91.2 mg), mp 102–103 °C;
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, J = 8.1 Hz,

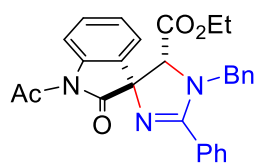
1H), 7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J = 14.9, 7.2$ Hz, 3H), 7.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.75 (s, 5H), 2.78 (s, 3H), 0.69 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.5, 170.9, 168.3, 168.2, 158.6, 140.2, 135.3, 130.9, 130.3, 129.5 (2C), 129.3, 128.9 (2C), 128.2 (2C), 127.4, 125.7, 124.9, 116.6, 114.7 (2C), 75.7, 61.4, 55.5, 29.8, 26.8, 13.5; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5$ 484.1872, found 485.1906.

(anti)-Ethyl-1'-acetyl-1-(3,5-dimethylphenyl)-2'-oxo-2-phenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (3p)

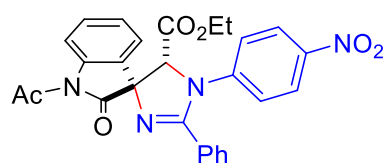


Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellowish solid, 87% yield (83.7 mg), mp 134–135 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.36 (dd, $J = 7.7, 2.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 13.2, 5.3$ Hz, 2H), 7.18 (td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.81–3.71 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 0.71 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.4, 170.7, 168.1, 168.0, 142.3, 140.2, 139.1 (2C), 130.8, 130.2, 129.4 (3C), 128.8, 128.1 (2C), 127.4, 125.6, 124.9, 124.6 (2C), 116.6, 77.4, 75.2, 61.4, 26.7, 21.3 (2C), 13.5; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$ 482.2080, found 483.2113.

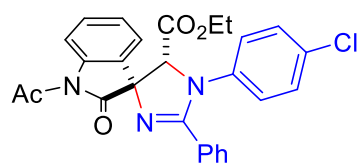
(anti)-Ethyl-1'-acetyl-1-benzyl-2'-oxo-2-phenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (3q)



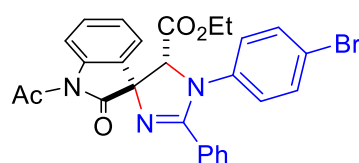
Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellow solid, 80% yield (74.7 mg), mp 83–85 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 13.3, 6.4$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J = 13.6, 7.1$ Hz, 3H), 4.94 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.49 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.72 (qq, $J = 10.7, 7.2$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 0.65 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.6, 170.9, 169.6, 168.0, 140.0, 135.1, 131.0, 130.1, 129.6, 129.1 (2C), 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.2, 127.9 (2C), 127.8, 125.6, 124.4, 116.6, 76.4, 68.7, 61.3, 50.4, 26.8, 13.5; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ 468.1923, found 469.1957.

(anti)-Ethyl-1'-acetyl-1-(4-nitrophenyl)-2'-oxo-2-phenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (3r)

Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellow solid, 65% yield (64.7 mg), mp 85–86 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.11 (s, 1H), 3.92–3.78 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 0.78 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 176.6, 170.7, 167.6, 165.8, 147.3, 144.8, 140.4, 131.8, 130.8, 129.3 (2C), 128.8 (2C), 128.7, 126.3, 125.8, 125.0 (2C), 124.9, 124.5 (2C), 116.9, 77.3, 73.4, 62.1, 26.8, 13.6; HRMS (ESI–TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_6$ 499.1618, found 500.1651.

(anti)-Ethyl-1'-acetyl-1-(4-chlorophenyl)-2'-oxo-2-phenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (3s)

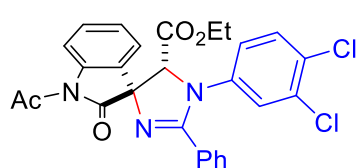
Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; white solid, 81% yield (78.9 mg), mp 103–104 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 7.2, 4.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 13.6, 8.1 Hz, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 4.95 (s, 1H), 3.77 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 0.71 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.2, 170.7, 168.0, 167.5, 141.0, 140.3, 132.8, 131.2, 130.4, 129.8 (2C), 129.4 (2C), 128.9, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.0, 125.7, 124.8, 116.7, 77.3, 75.0, 61.6, 26.7, 13.5; HRMS (ESI–TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_4$ 488.1337, found 490.1348.

(anti)-Ethyl-1'-acetyl-1-(4-bromophenyl)-2'-oxo-2-phenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (3t)

Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; white solid, 86% yield (91.3 mg), mp 93–95 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.6

Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 3.79 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 0.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.2, 170.7, 168.0, 167.4, 141.5, 140.3, 132.7 (2C), 131.2, 130.4, 129.5 (2C), 128.9, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 127.0, 125.7, 124.8, 120.7, 116.7, 77.4, 74.9, 61.7, 26.8, 13.5; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_4$ 532.0872, found 534.0851.

(anti)-Ethyl-1'-acetyl-1-(3,4-dichlorophenyl)-2'-oxo-2-phenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (3u)



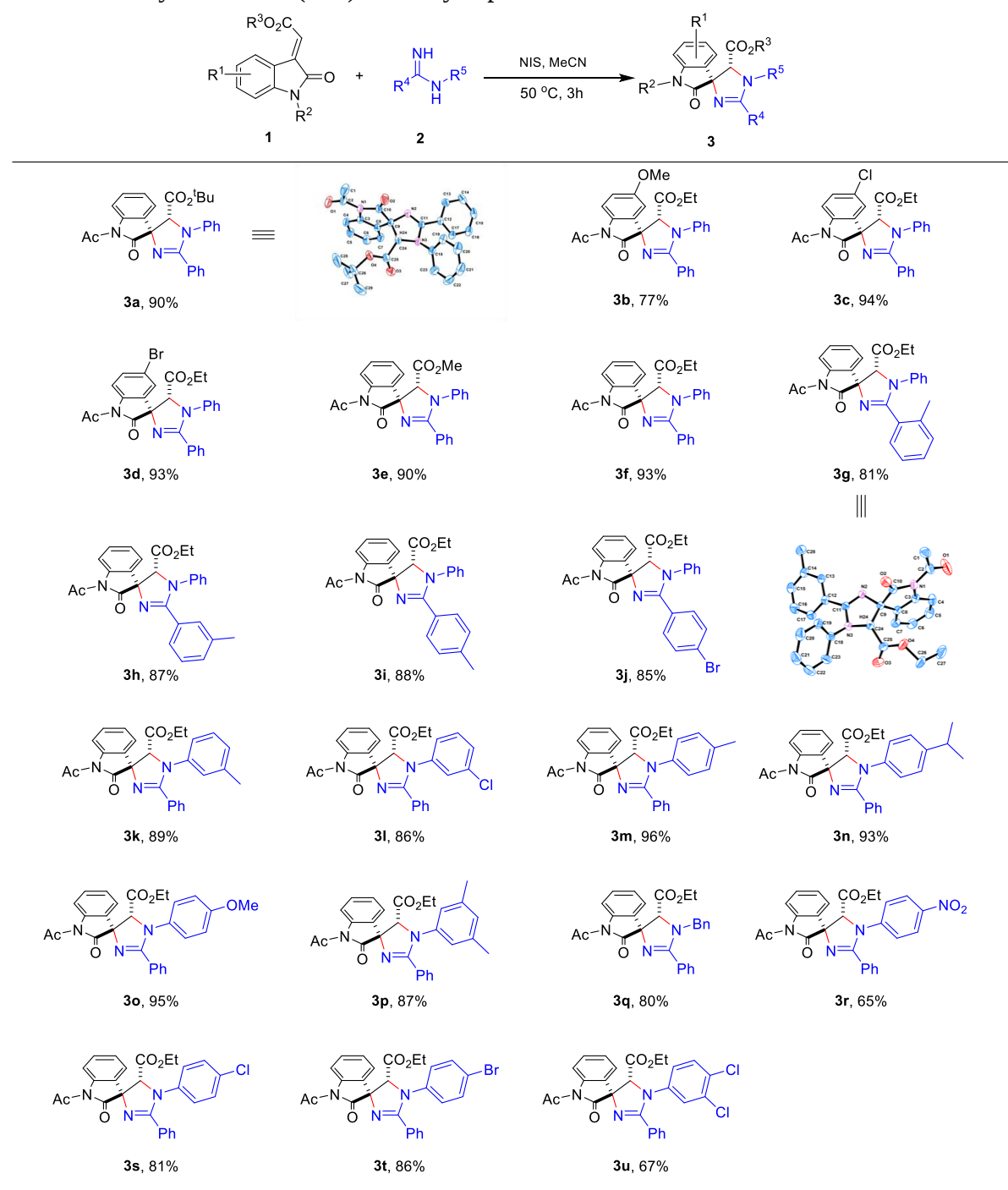
Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; white solid, 67% yield (71.2 mg), mp 86–88 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 7.29 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.79 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 0.72 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.0, 170.7, 167.8, 167.0, 141.8, 140.2, 133.3, 131.4, 131.1, 131.0, 130.5, 129.4 (2C), 128.6 (3C), 128.5, 126.8, 126.2, 125.7, 124.7, 116.8, 77.4, 74.6, 61.8, 26.8, 13.5; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ 522.0987, found 524.0958.

3.2 结果与讨论

3.2.1 反式(anti)氧化吲哚螺咪唑啉 3 的底物扩展

在得到反式(anti)氧化吲哚螺咪唑啉化合物 **3a** 的最佳合成条件后, 为了考察该方法的普适性以及底物中取代基位阻效应与电子效应对反应的影响, 我们对反应底物进行了一系列扩展, 其结果总结如 Table 3-2 所示。

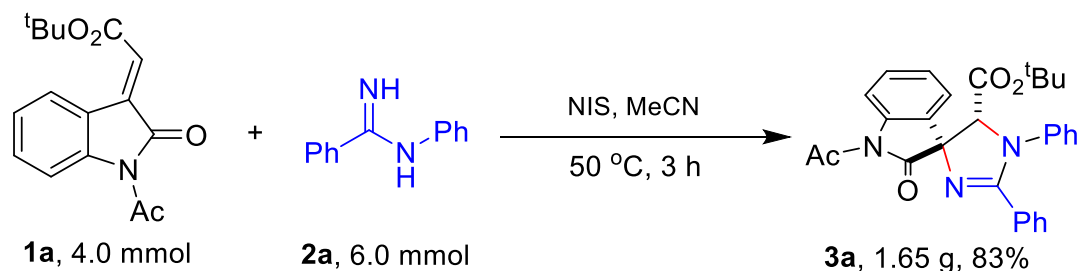
从表 Table 3-2 可以看出, 该合成反式(anti)氧化吲哚螺咪唑啉的方法对大部分基团的包容性都比较好, 分离产率在 65–95%。当烷叉氧化吲哚 (**1**) 的 R^1 位置的取代基为 OCH_3 、Cl 和 Br 时 (**3b–3d**), 产率为 77–94%。当 R^4 苯环上为吸电子卤素等取代基时 (**3g–3j**), 反应受电子效应影响较小, 产率为 81–85%。除此之外, 当脒 R^5 位置的芳环上连接强吸电子基 NO_2 或连接两个吸电子基 3,4-Cl 时 (**3r**、**3u**), 反应明显受到电子效应的影响, 产率下降至 65–67%。

Table 3-1. Synthesis of (*anti*)-indolinyI spiroimidazolines **3**^{a,b}

^aReaction conditions: a mixture of **1** (0.2 mmol), **2** (0.3 mmol), NIS (0.2 mmol), and MeCN (2m L) was stirred at 50 °C in air for 3 h. ^bIsolated yields based on **1**.

3.2.2 放大（克级）反应

上述结果充分表明，该方法在毫克级合成上效果颇佳。为了探究该方法在合成上的实用性，我们以化合物 **3a** 的合成为例，将底物、催化剂和溶剂的用量同步放大 20 倍进行了克级合成 (Scheme 3-2)，。当 **1a** (4.0 mmol) 和 **2a** (6.0 mmol) 在最优条件下反应后，分离得到产物 **3a** 的产率是 83% (1.65 g)。



Scheme 3-2

3.3 本章小结

综上所述，本章以烷叉氧化吡啶 **1** 与 N-芳基脒 **2** 为原料，在最佳反应条件（1.0 当量的烷叉氧化吡啶、1.5 倍当量脒和 1.0 当量 NIS 混合于 50 °C 的乙腈溶剂并在空气气氛中搅拌反应 3 h）下，进行底物扩展并讨论了取代基对产率的影响。共合成出反式(*anti*)氧化吡啶螺咪唑啉化合物 **3** 系列产物 21 个，产率在 65%–95% 之间，展现出该合成方法的对各种取代基的普适性，所有产物均通过核磁及高分辨质谱进行了表征。最后，我们以产物 **3a** 为例，通过该方法对其进行了克级制备，其收率仍高达 83%。这一结果表明该方法在合成中有较强的实用性。总体来说，我们发展出的反式(*anti*)氧化吡啶螺咪唑啉的合成方法，步骤简便高效、原料安全易得，且其反式的反应非对映选择性高，为类似骨架衍生物的构建提供了一种新的合成思路。

第四章 CuCl_2 催化下顺式(*syn*)氧化吲哚螺咪唑啉的合成

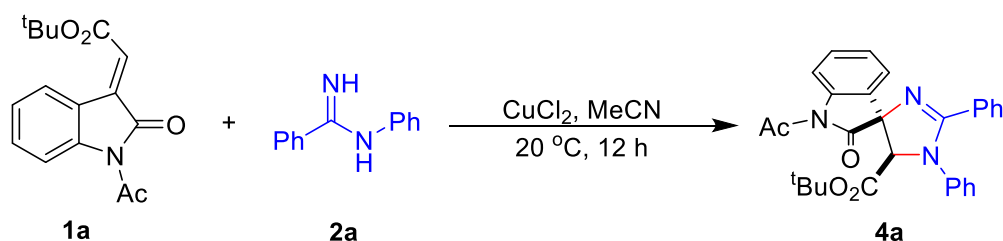
4.1 实验部分

4.1.1 仪器和试剂

试剂名称	规格	生产厂家
5-甲基靛红	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
对氯苯甲腈	分析纯	萨恩化学技术(上海)有限公司
对叔丁基苯胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
3,4-二甲基苯胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
丙酸酐	分析纯	萨恩化学技术(上海)有限公司

注：实验仪器参见第二章，其他重复试剂参见第二章和第三章。

4.1.2 目标产物 4 的合成（以 4a 为例）



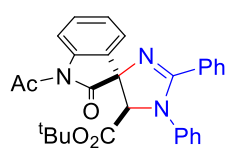
Scheme 4-1

向 25 mL 的反应试管中加入烷叉氧化吲哚 (**1a**, 86.1 mg, 0.2 mmol)、N-芳基肼 (**2a**, 58.8 mg, 0.3 mmol)、 CuCl_2 (6.7 mg, 0.05 mmol) 和乙腈 (2 mL)，在空气气氛中 20 °C 下搅拌反应 12 h。待反应结束后，加入适量的柱层析硅胶(200–300 目)，减压浓缩，残余物进行柱层析 (V/V 乙酸乙酯：石油醚 = 1: 4) 分离得到 77.9 mg 白色固体，产率为 81%。

其他顺式(*syn*)氧化吲哚螺咪唑啉化合物的合成步骤参照 **4a**。

4.1.3 顺式(*syn*)氧化吲哚螺咪唑啉化合物 4 的表征

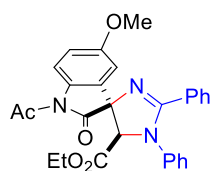
(*syn*)-*tert*-Butyl-1'-acetyl-2'-oxo-1,2-diphenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (**4a**)



Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; white solid, 81% yield (77.9 mg), mp 124–125 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.8

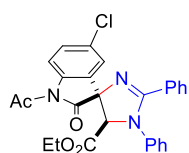
Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 3.0, 1.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 9.6$ Hz, 3H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.8, 170.8, 168.0, 167.1, 143.1, 139.9, 131.0, 130.3, 129.7, 129.6 (2C), 129.5 (2C), 128.3 (2C), 126.4, 126.0, 125.8 (2C), 123.4, 117.0, 83.4, 78.1, 76.8, 29.8, 28.0 (3C), 26.8; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$ 482.2080, found 483.2113.

(syn)-Ethyl-1'-acetyl-5'-methoxy-2'-oxo-1,2-diphenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (4b)

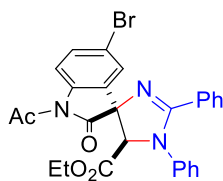


Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellow solid, 76% yield (73.4 mg), mp 103–104 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 9.4, 5.5$ Hz, 4H), 7.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.93 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.29–4.15 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.8, 170.5, 169.1, 166.7, 157.9, 142.6, 133.2, 132.2, 131.1, 129.7 (2C), 129.6 (2C), 129.4, 128.4 (2C), 126.5, 125.5 (2C), 118.2, 114.2, 110.2, 78.3, 76.0, 62.0, 55.8, 26.5, 14.1; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5$ 484.1872, found 485.1906.

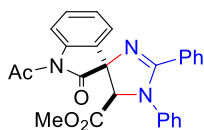
(syn)-Ethyl-1'-acetyl-5'-chloro-2'-oxo-1,2-diphenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (4c)



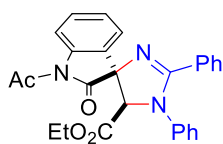
Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; white solid, 88% yield (85.7 mg), mp 94–96 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.27 (dd, $J = 7.9, 2.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.30–4.14 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.3, 170.5, 168.8, 167.2, 142.4, 138.3, 132.5, 131.4, 131.2, 130.4, 129.6 (2C), 129.5 (2C), 129.2, 128.4 (2C), 126.7, 125.8 (2C), 123.8, 118.4, 77.9, 75.9, 62.1, 26.5, 14.0; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_4$ 488.1377, found 490.1348.

(syn)-Ethyl-1'-acetyl-5'-bromo-2'-oxo-1,2-diphenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (4d)

Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; white solid, 83% yield (88.1 mg), mp 88–90 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 4.80 (s, 1H), 4.29–4.13 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.2, 170.5, 168.8, 167.3, 142.3, 138.8, 133.4, 132.7, 131.2, 129.6 (2C), 129.5 (2C), 129.1, 128.4 (2C), 126.8, 126.6, 125.9 (2C), 118.9, 118.8, 77.8, 75.8, 62.1, 26.6, 14.0; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_4$ 532.0872, found 534.0851.

(syn)-Methyl-1'-acetyl-2'-oxo-1,2-diphenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (4e)

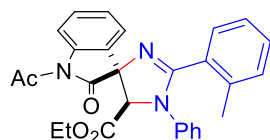
Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellow solid, 80% yield (70.2 mg), mp 112–114 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 6.9 Hz, 5H), 7.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.81 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 176.0, 170.7, 169.7, 166.4, 142.3, 139.6, 131.2, 130.6, 130.5, 129.6 (2C), 129.5 (2C), 129.2, 128.4 (2C), 126.4, 126.2, 125.3 (2C), 123.2, 117.1, 78.0, 75.9, 52.7, 26.7; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$ 440.1610, found 441.1644.

(syn)-Ethyl-1'-acetyl-2'-oxo-1,2-diphenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (4f)

Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; white solid, 85% yield (77.1 mg), mp 106–108 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 4H), 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 4.79 (s, 1H), 4.30–4.16 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.59 (s,

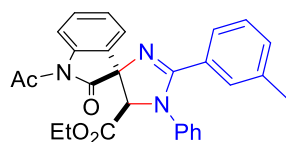
3H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.5, 170.8, 168.2, 167.9, 142.8, 141.3, 140.3, 130.3, 129.6 (2C), 129.5 (2C), 128.9 (2C), 127.4, 127.1 (2C), 127.0, 126.4, 125.6, 124.9, 116.6, 75.3, 61.5, 26.8, 21.6, 13.5; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$ 454.1767, found 455.1800.

(syn)-Ethyl-1'-acetyl-2'-oxo-1-phenyl-2-(o-tolyl)-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (4g)

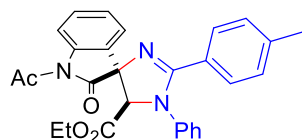


Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; white solid, 66% yield (61.6 mg), mp 113–114 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.15 (dd, $J = 12.0, 7.7$ Hz, 3H), 7.08 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.27–4.20 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.7, 170.7, 168.9, 166.2, 140.5, 139.6, 137.2, 130.9, 130.8, 130.4, 130.3, 129.9, 129.7, 129.3 (2C), 126.2, 125.9, 125.6, 123.5 (2C), 123.0, 117.1, 77.7, 74.1, 62.1, 26.7, 20.0, 14.1; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ 468.1923, found 469.1957.

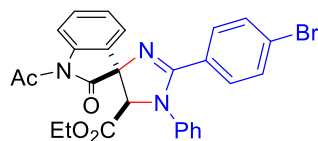
(syn)-Ethyl-1'-acetyl-2'-oxo-1-phenyl-2-(m-tolyl)-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (4h)



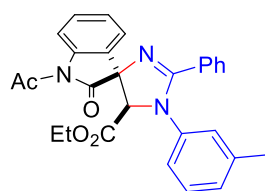
Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; white solid, 70% yield (65.4 mg), mp 131–133 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (td, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.34–4.10 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.8, 170.7, 169.1, 166.7, 142.6, 139.7, 138.2, 131.8, 130.8, 130.4, 130.0, 129.5 (2C), 129.2, 128.1, 126.7, 126.3, 126.1, 125.4 (2C), 123.3, 117.0, 78.0, 75.9, 61.9, 26.6, 21.3, 14.0; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ 468.1923, found 469.1957.

(syn)-Ethyl-1'-acetyl-2'-oxo-1-phenyl-2-(p-tolyl)-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (4i)

Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellowish solid, 78% yield (72.9 mg), mp 105–107 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (td, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 5.8, 2.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.30–4.16 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.9, 170.7, 169.2, 166.6, 142.8, 141.4, 139.7, 130.9, 130.3, 129.6 (2C), 129.5 (2C), 129.0 (2C), 126.4, 126.3, 126.1, 125.5 (2C), 123.3, 117.0, 78.0, 76.1, 61.9, 26.6, 21.6, 14.0; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ 468.1923, found 469.1957.

(syn)-Ethyl-1'-acetyl-2-(4-bromophenyl)-2'-oxo-1-phenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (4j)

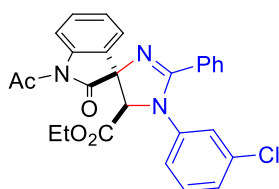
Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; white solid, 85% yield (90.3 mg), mp 93–95 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 6.1, 2.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.27–4.16 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.7, 170.6, 169.0, 165.7, 142.4, 139.7, 131.6 (2C), 131.1 (2C), 130.6, 130.5, 129.7 (2C), 128.3, 126.8, 126.1, 125.7, 125.6 (2C), 123.3, 117.1, 78.1, 76.1, 62.0, 26.6, 14.0; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_4$ 532.0872, found 534.0851.

(syn)-Ethyl-1'-acetyl-2'-oxo-2-phenyl-1-(m-tolyl)-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (4k)

Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellowish solid, 77% yield (71.2 mg), mp 130–132 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30

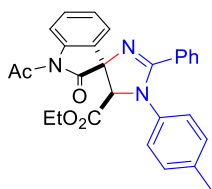
(dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.31–4.17 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.9, 170.7, 169.2, 166.6, 142.5, 139.7, 139.6, 131.0, 130.8, 130.4, 129.5 (2C), 129.4, 129.2, 128.3 (2C), 127.2, 126.1, 125.9, 123.3, 122.5, 117.1, 78.0, 76.0, 61.9, 26.7, 21.5, 14.1; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ 468.1923, found 469.1957.

(syn)-Ethyl-1'-acetyl-1-(3-chlorophenyl)-2'-oxo-2-phenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (4l)



Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; white solid, 75% yield (73.1 mg), mp 94–95 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.32–4.17 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.6, 170.6, 168.8, 166.0, 143.6, 139.7, 135.0, 131.4, 130.5, 130.4, 130.3, 129.5 (2C), 128.9, 128.5 (2C), 126.5, 126.2, 125.3, 123.5, 123.2, 117.1, 78.1, 75.6, 62.2, 26.6, 14.0; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_4$ 488.1377, found 490.1348.

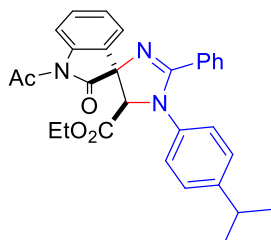
(syn)-Ethyl-1'-acetyl-2'-oxo-2-phenyl-1-(p-tolyl)-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (4m)



Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellowish solid, 89% yield (83.1 mg), mp 111–112 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.41 (td, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.32 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 15.4, 7.6$ Hz, 2H), 7.09 (q, $J = 8.5$ Hz, 4H), 4.76 (s, 1H), 4.44–3.93 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.9, 170.7, 169.1, 166.8, 140.1, 139.7, 136.4, 130.9, 130.3, 130.1 (2C), 129.5 (2C), 129.4, 128.2 (2C), 126.1, 125.7 (2C), 123.3, 117.0, 78.0, 77.4, 76.2, 61.8,

26.6, 21.0, 14.0; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Calcd for $C_{28}H_{26}N_3O_4$ 468.1923, found 469.1957.

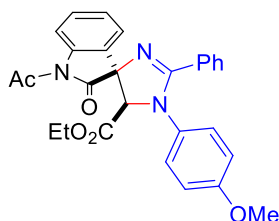
(syn)-Ethyl-1'-acetyl-1-(4-isopropylphenyl)-2'-oxo-2-phenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (4n)



Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellowish solid, 88% yield (87.1 mg), mp 98–99 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 13.6, 7.2 Hz, 3H), 7.12 (s, 4H), 4.77

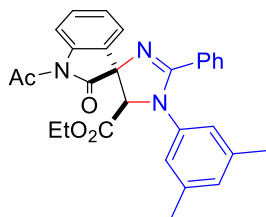
(s, 1H), 4.29–4.15 (m, 2H), 2.85 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.20 (dd, J = 9.4, 5.7 Hz, 9H).; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 176.0, 170.7, 169.2, 166.8, 147.2, 140.3, 139.7, 131.0, 130.9, 130.3, 129.6 (2C), 129.4, 128.2 (2C), 127.5 (2C), 126.1, 125.6 (2C), 123.4, 117.0, 78.0, 76.2, 61.9, 33.6, 26.6, 24.0, 23.9, 14.0; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Calcd for $C_{30}H_{30}N_3O_4$ 496.2236, found 497.2270.

(syn)-Ethyl-1'-acetyl-1-(4-methoxyphenyl)-2'-oxo-2-phenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (4o)

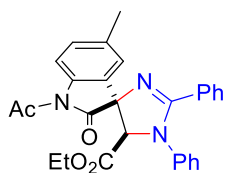


Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellow solid, 90% yield (86.9 mg), mp 93–95 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.30 (t, J =

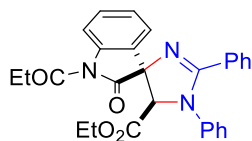
7.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.28–4.11 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 176.0, 170.7, 169.2, 167.2, 158.3, 139.9, 135.6, 131.1, 130.9, 130.3, 129.6 (2C), 129.4, 128.2 (2C), 128.0 (2C), 126.1, 123.4, 117.1, 114.7 (2C), 78.1, 76.6, 61.8, 55.5, 26.6, 14.0; HRMS(ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Calcd for $C_{28}H_{26}N_3O_5$ 484.1872, found 485.1906.

(syn)-Ethyl-1'-acetyl-1-(3,5-dimethylphenyl)-2'-oxo-2-phenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (4p)

Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellowish solid, 74% yield (71.2 mg), mp 126–127 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.31–4.17 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.21 (s, 2H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.9, 170.7, 169.2, 166.6, 142.3, 139.6, 139.1 (2C), 130.9, 130.8, 130.3, 129.6, 129.5 (2C), 128.2 (2C), 128.1, 126.1, 123.3, 123.0 (2C), 117.0, 78.0, 76.0, 61.9, 26.6, 21.3 (2C), 14.0; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$ 482.2080, found 483.2113.

(syn)-Ethyl-1'-acetyl-5'-methyl-2'-oxo-1,2-diphenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (4q)

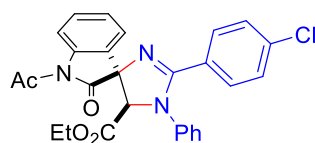
Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellowish solid, 80% yield (74.7 mg), mp 107–108 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.28–4.14 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.9, 170.5, 169.1, 166.5, 142.6, 137.4, 135.8, 131.0, 130.9, 130.6, 129.5 (2C), 129.5 (2C), 129.4, 128.2 (2C), 126.4, 125.6 (2C), 123.8, 116.8, 78.2, 75.9, 61.9, 26.5, 21.3, 14.0; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ 468.1923, found 469.1957.

(syn)-Ethyl-2'-oxo-1,2-diphenyl-1'-propionyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (4r)

Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellowish solid, 83% yield (77.5 mg), mp 105–107 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (dt, J = 23.2, 7.3 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 13.0, 5.9 Hz, 6H), 7.16 (d, J = 8.0

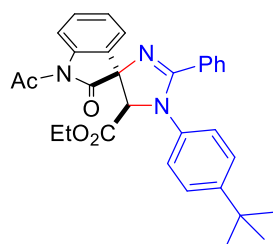
Hz, 3H), 4.79 (s, 1H), 4.30–4.18 (m, 2H), 3.15–2.99 (m, 2H), 1.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 7H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.7, 174.8, 169.2, 166.5, 142.5, 139.9, 131.1, 130.9, 130.4, 129.6 (2C), 129.5 (2C), 129.4, 128.3 (2C), 126.3, 126.0, 125.4 (2C), 123.3, 117.1, 78.1, 76.0, 62.0, 31.9, 14.1, 8.4; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ 468.1923, found 469.1957.

(syn)-Ethyl-1'-acetyl-2-(4-chlorophenyl)-2'-oxo-1-phenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (4s)

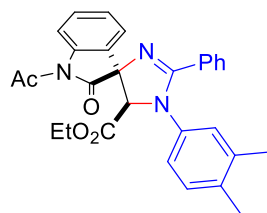


Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; white solid, 88% yield (85.7 mg), mp 97–99 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 15.6, 8.0$ Hz, 5H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.31–4.18 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.7, 170.6, 169.0, 165.6, 142.4, 139.7, 137.2, 130.9 (2C), 130.6, 130.5, 129.7 (2C), 128.6 (2C), 127.8, 126.7, 126.1, 125.6 (2C), 123.3, 117.1, 78.1, 76.1, 62.0, 26.6, 14.0; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_4$ 488.1377, found 490.1348.

(syn)-Ethyl-1'-acetyl-1-(4-(tert-Butyl)phenyl)-2'-oxo-2-phenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (4t)



Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellowish solid, 81% yield (82.5 mg), mp 111–113 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.3, 3.9$ Hz, 5H), 7.25 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.30–4.16 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 176.0, 170.7, 169.2, 166.7, 149.4, 139.9, 139.7, 131.0, 130.9, 130.3, 129.6 (2C), 129.5, 128.3 (2C), 126.4 (2C), 126.1, 125.1 (2C), 123.3, 117.0, 78.0, 76.2, 61.9, 34.5, 31.3 (3C), 26.6, 14.0; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$ 510.2393, found 511.2426.

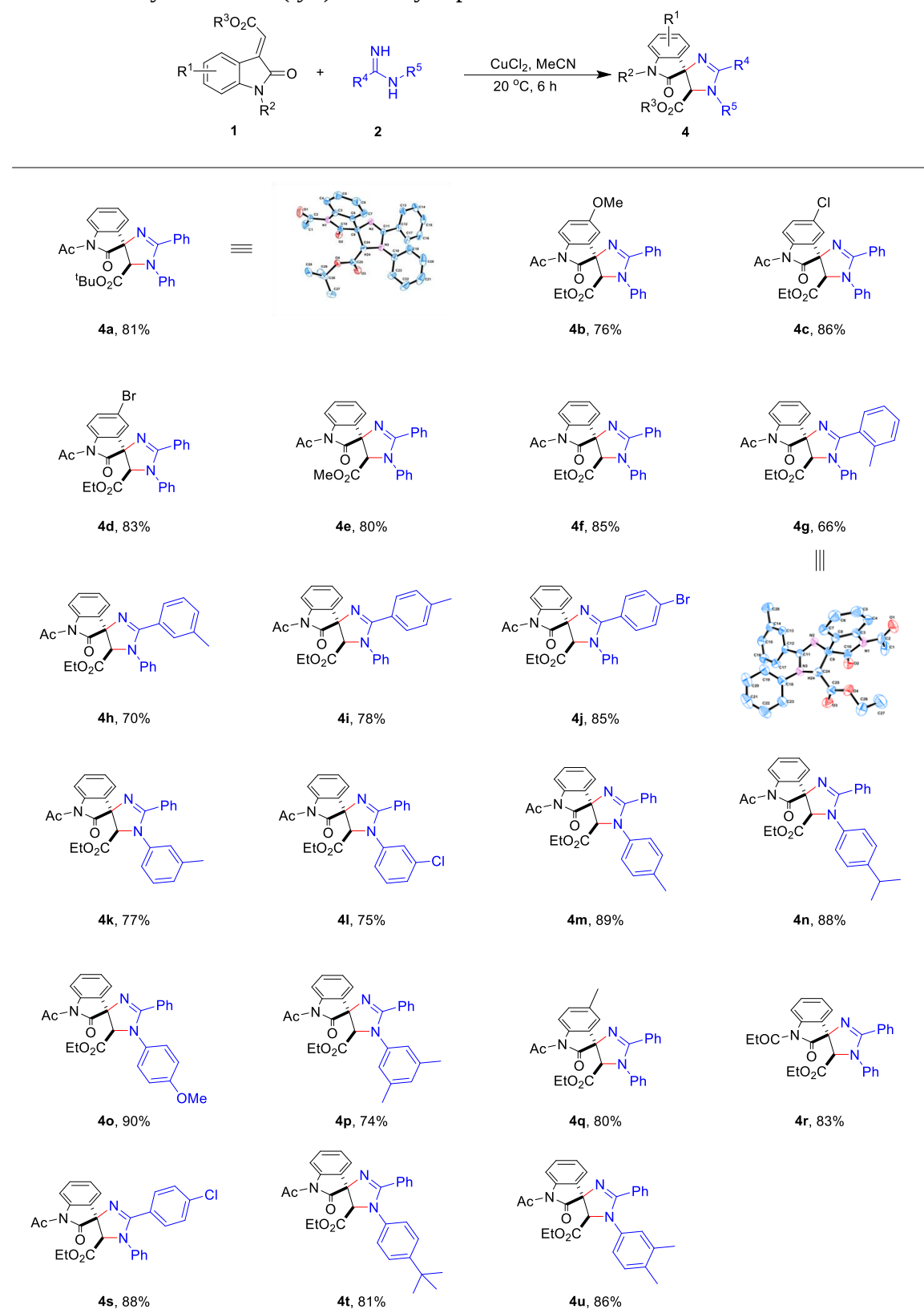
(syn)-Ethyl-1'-acetyl-1-(3,4-dimethylphenyl)-2'-oxo-2-phenyl-1,5-dihydrospiro[imidazole-4,3'-indoline]-5-carboxylate (4u)

Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellowish solid, 86% yield (82.7 mg), mp 113–114 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.41 (td, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 14.1, 7.2 Hz, 3H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.87 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.30–4.14 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.19 (d, J = 4.6 Hz, 6H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 176.0, 170.7, 169.2, 166.9, 140.4, 139.7, 138.0, 135.1, 131.0, 130.9, 130.5, 130.3, 129.6 (3C), 128.3 (2C), 126.7, 126.1, 123.4, 123.2, 117.0, 78.0, 76.3, 61.9, 26.7, 20.0, 19.4, 14.1; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$ 482.2080, found 483.2113.

4.2 结果与讨论**4.2.1 顺式(syn)氧化咪唑螺咪唑啉化合物 4 的底物扩展**

为了考察该方法的普适性以及底物中取代基位阻效应与电子效应对反应的影响, 我们利用顺式(syn)氧化咪唑螺咪唑啉化合物 **4a** 的最佳合成条件, 对反应底物进行了扩展, 对应结果总结如 Table 4-2 所示。

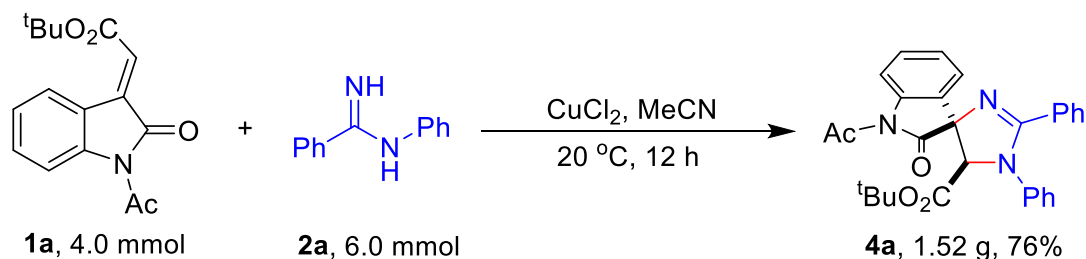
从表 Table 4-2 可以看出, 该合成顺式(syn)氧化咪唑螺咪唑啉的方法对大部分基团的包容性好, 分离产率在 66–90%。当 R^1 位置为 OCH_3 、Cl 和 Br 时(**4b–4d**), 产率分别为 76–86%。当 R^3 位置为 ^tBu 时 (**4a**), 产率依然能达到 81%。当 R^4 位置的苯环上取代基为邻甲基时, 反应受空间位阻影响, 产物 **4g** 的产率降低(66%); 当该位置的苯环连接的取代基为吸电子基时, 电子效应对反应的收率没有明显影响。当 R^5 苯环上连接给电子取代基 CH_3 、 OCH_3 时 (**4m–4o**), 反应受给电子效应的影响收率提高 (88–90%); 连接取代基 ^tBu 时 (**4t**), 反应受位阻效应影响较小 (81%)。

Table 4-1. Synthesis of (*syn*)-indolinyI spiroimidazolines **4**^{a,b}

^aReaction conditions: a mixture of **1** (0.2 mmol), **2** (0.3 mmol), CuCl₂ (0.05 mmol), DTBP (0.2 mmol) and MeCN (2 mL) was stirred at 20 °C in air for 6 h. ^bIsolated yields based on **1**.

4.2.2 放大（克级）反应

类似地,为了探究该方法在合成上的实用性,我们以化合物 **4a** 的合成为例,将反应在前述的最佳条件下放大 20 倍,进行其克级合成 (Scheme 4-2)。当 **1a** (4.0 mmol) 和 **2a** (6.0 mmol) 在最优条件下反应后,分离纯化得到产物 **4a** 的产率为 76% (1.52g)。



Scheme 4-2

4.3 本章小结

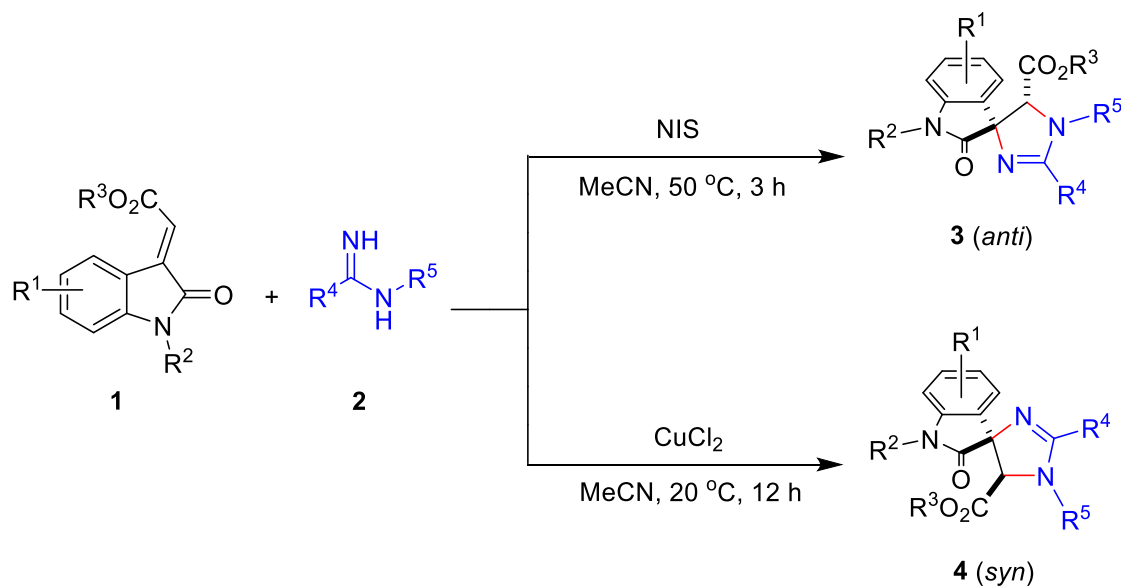
综上所述,本章以烷叉氧化咪唑 **1** 与 N-芳基肼 **2** 为原料,在最佳反应条件 (1.0 当量烷叉氧化咪唑、1.5 当量肼及 0.25 当量 CuCl_2 在 $20\text{ }^\circ\text{C}$ 的乙腈溶剂及空气气氛中搅拌反应 12 h) 下,进行底物扩展并讨论了取代基对产率的影响。共合成出含有各种不同取代基的顺式(*syn*)氧化咪唑螺咪唑啉化合物 **4** 系列产物 21 个,产率在 66%–89%之间,表明了该合成方法的普适性。所有产物均通过核磁及高分辨质谱进行了表征。以产物 **4a** 为例进行的克级制备,其收率仍高达 76%,表明该方法具有较强的实用性。在该合成方法中,空气中的氧与 Cu^0 结合,氧化生成 $\text{Cu}(\text{II})$ 继续催化反应,使需氧铜催化成为一个可循环过程。同时,铜催化反应具有绿色环保、原子经济性高的特点 (副产物仅为 H_2O)。总体来说,我们发展出的顺式(*syn*)氧化咪唑螺咪唑啉的合成方法步骤简便高效、原料安全易得,为此类骨架衍生物的构建提供了一种全新的思路。

第五章 结论与展望

5.1 结论

咪唑啉螺环化合物在有机合成、生物学、医学、材料科学等领域有着十分广泛的应用。因此,关于咪唑啉螺环的构建及其性能的研究一直倍受有机合成化学及生物医学领域的高度关注。目前关于咪唑啉螺环化合物的合成方法虽已有报道,且其中有一部分方法已显现出较好的效果,但是大部分合成方法或多或少仍存在着一些局限性,比如反应原料复杂不易合成,多步反应需要纯化中间体,操作步骤繁琐,使用价格高昂或结构复杂催化剂,使用超过化学计量的催化剂,反应条件不够温和,反应时间较长,副产物较多等。

鉴于此,我们开发了一种使用常规底物和廉价催化剂简便高效地非对映选择性合成氧化吡咯螺咪唑啉化合物的新方法:通过廉价安全的 NIS 和 CuCl_2 促进烷叉氧化吡咯与 N-芳基脒的串联环化反应,分别非对映选择性合成了反式 (*anti*) 与顺式 (*syn*) 两种不同空间构型的新型咪唑啉螺环化合物。



Scheme 5-1

具体内容如下:

(1) 使用叔丁酯基烷叉氧化吡咯 **1a** 与 N-芳基脒 **2a** 建立模板反应,分离得到产物 **3a** 和 **4a**, 通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 以及 X-射线单晶衍射分析,得出 **3a**

为反式 (*anti*) 氧化吡啶螺咪唑啉, **4a** 为顺式 (*syn*) 氧化吡啶螺咪唑啉的结论。通过对反应催化剂、反应物投料比、反应溶剂、反应温度、氧化剂和反应时间等条件进行筛选和优化, 确立 **3a** 的最佳合成条件为: 1.0 当量烷叉氧化吡啶、1.5 当量 N-芳基脒及 1.0 当量 NIS 在乙腈中于 50 °C 下反应 3 h; 确立 **4a** 的最佳合成条件为: 1.0 当量烷叉氧化吡啶、1.5 当量 N-芳基脒及 0.25 当量 CuCl₂ 在乙腈及空气气氛中于 20 °C 下反应 12 h。同时, 通过一系列系统的控制性实验及文献调研, 提出了合理的反应机理。

(2) 以烷叉氧化吡啶 **1** 与 N-芳基脒 **2** 为原料, 在最佳反应条件下, 进行了底物扩展, 共合成出一系列不同取代的反式 (*anti*) 氧化吡啶螺咪唑啉化合物 **3** (21 个), 产率在 65%–95% 之间, 展现出该合成方法对各种取代基的兼容性与耐受性, 所有产物的结构均通过核磁共振波谱及高分辨质谱进行了表征。在最佳反应条件下, 以产物 **3a** 为例顺利实现其克级制备, 收率达 83%, 表明了该方法在合成中的实用性。

(3) 以烷叉氧化吡啶 **1** 与 N-芳基脒 **2** 为原料, 在最佳反应条件下, 同样进行了底物扩展, 共合成出一系列不同取代的顺式 (*syn*) 氧化吡啶螺咪唑啉化合物 **4** (21 个), 产率在 66%–89% 之间, 同样展现出该合成方法对底物的普适性, 所有产物也均通过核磁共振波谱及高分辨质谱进行了表征。。在最佳反应条件下, 以产物 **4a** 为例也顺利实现了其克级制备, 收率达 76%, 同样表明了该方法在合成中的实用性。

本工作与其他咪唑啉螺环化合物的合成方法相比, 主要创新点在于通过不同的催化剂及反应条件成功实现对反应非对映选择性的调控, 且具有原料简单易得、催化剂廉价安全、反应流程简捷高效、反应条件温和等优点。同时, 铜催化反应具有绿色环保、原子经济性高的特点 (副产物仅为 H₂O)。因而, 本方法为螺咪唑啉骨架的选择性构建提供了一种新的策略。

5.2 展望

本论文研究了烷叉氧化吡啶与 N-芳基脒的环化反应合成咪唑啉螺环化合物, 分别是反式 (*anti*)氧化吡啶螺咪唑啉和顺式 (*syn*)氧化吡啶螺咪唑啉。本人发展出的合成方法具有操作步骤简单便捷、反应条件温和、环境友好性高、产物收率高等特点, 已验证可应用于大规模生产。此外, 通过该方法得到的新型咪唑啉螺环骨架可以尝试应用于医药、农药和功能材料等领域, 并对其性能进行不同的测试。同时, 我们可以借鉴本方法合成咪唑啉螺环化合物的思路, 以 N-芳基脒与其他底物反应合成不同类型的咪唑啉螺环化合物。我们还可以以其他种类 α,β -不饱和环酮为起始原料, 通过多米诺骨牌反应构建出不同类型的螺环化合物。这些想法根据课题组已发表成果提出的机理来分析都具有可行性, 值得我们为此做进一步的研究。

参考文献

- [1] Sączewski, F.; Kornicka, A.; Balewski, Ł. Imidazoline scaffold in medicinal chemistry: a patent review (2012–2015) [J]. *Expert Opin. Ther. Pat.*, **2016**, 26, 1031–1048.
- [2] Amin, K. M.; Kamel, M. M.; Anwar, M. M.; Khedr, M.; Syam, Y. M. Synthesis biological evaluation and molecular docking of novel series of spiro [(2*H*,3*H*) quinazoline-2,1'-cyclohexan]-4(1*H*)-one derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 2117–2131.
- [3] Bolognese, A.; Correale, G.; Manfra, M.; Esposito, A.; Novellino, E.; Lavecchia, A. Antitumor Agents 6. Synthesis, Structure–Activity Relationships, and Biological Evaluation of Spiro[imidazolidine-4,3'-thieno[2,3-*g*]quinoline]-tetraones and Spiro[thieno[2,3-*g*]quinoline-3,5'-[1,2,4]triazinane]-tetraones with Potent Antiproliferative Activity [J]. *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 8148–8157.
- [4] Patil, S. P.; Pacitti, M. F.; Gilroy, K. S., Identification of antipsychotic drug fluspirilene as a potential p53-MDM2 inhibitor: a combined computational and experimental study [J]. *J. Comput. Aided. Mol. Des.*, **2015**, 29, 155–163.
- [5] Szabó K. E.; Kyriakis, E.; Psarra, A.-M. G.; Karra, A. G.; Sipos, Á.; Docsa, T.; Stravodimos, G. A.; Katsidou, E.; Skamnaki, V. T.; Liggri, P. G. V.; Zographos, S. E.; Mádi, A.; Király, S. B.; Kurtán, T.; Leonidas, D. D.; Somsák, L. Glucopyranosylidene-spiro-imidazolinones, a New Ring System: Synthesis and Evaluation as Glycogen Phosphorylase Inhibitors by Enzyme Kinetics and X-ray Crystallography [J]. *J. Med. Chem.*, **2019**, 62, 6116–6136.
- [6] Hoffmann, M.; Chen, X.-Y.; Hirano, M.; Arimitsu, K.; Kimura, H.; Higuchi, T.; Decker, M. ¹⁸F-Labeled Derivatives of Irbesartan for Angiotensin II Receptor PET Imaging [J]. *Chem. Med. Chem.*, **2018**, 13, 1–13.
- [7] Webb, T. R.; Jiang, L.-Y.; Sviridov, S.; Venegas, R. E.; Vlaskina, A. V.; McGrath, D.; Tucker, J.; Wang, J.; Deschenes, A.; Li, R.-S. Application of a Novel Design Paradigm to Generate General Nonpeptide Combinatorial Templates Mimicking β -Turns: Synthesis of Ligands for Melanocortin Receptors [J]. *J. Comb. Chem.*, **2007**, 9, 704–710.
- [8] Hamed, E. O.; Assy, M. G.; Galahom, M. M. Heterocyclization of Aromatic Amino Acids: Novel Syntheses and Antibacterial Activity of Fused, Non-fused, and Spiro Polyheterocyclic Derivatives [J]. *Russ. J. Org. Chem.*, **2020**, 56, 1062–1069.
- [9] Marinova1, P. E.; Marinov, M. N.; Kazakova, M. H.; Feodorova Y. N.; Sarafian V. S.; Stoyanov N. M. Synthesis and bioactivity of new platinum and ruthenium complexes of 4-bromo-spiro-(fluorene-9,4'-imidazolidine)-2',5'-dithione [J]. *Bulg. Chem. Commun.*, **2015**, 47, 75–79.

- [10] Czopek, A.; Byrtus, H.; Kołaczkowski, M.; Pawłowski, M.; Dybała, M.; Nowak, G.; Tatarczyńska, E.; Wesołowska, A.; Chojnacka-Wójcik, E. Synthesis and pharmacological evaluation of new 5-(cyclo)alkyl-5-phenyl- and 5-spiroimidazolidine-2,4-dione derivatives. Novel 5-HT_{1A} receptor agonist with potential antidepressant and anxiolytic activity [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 1295–1303.
- [11] Ghosh, M.; Bhattacharya, S.; Sadhu, U.; Dutta, S.; Sanyal, U. Evaluation of β -tethymustine, a new anticancer compound, in murine tumour models [J]. *Cancer. Lett.*, **1997**, 119, 7–12.
- [12] Wang, Q.; Tang, X.-L.; Luo, X.-C.; Voogd, N. J.; Li, P.-L. D.; Li, G.-Q. (+)- and (–)-Spiroreticulatine, A Pair of Unusual Spiro Bisheterocyclic Quinoline-imidazole Alkaloids from the South China Sea Sponge *Fascaplysinopsis reticulata* [J]. *Org. Lett.*, **2015**, 17, 3458–3461.
- [13] Bernhart, C. A.; Perreaut, P. M.; Ferrari, B. P.; Muneaux, Y. A.; Assens, J.-L. A.; Clement, J.; Haudricourt, F.; Muneaux, C. F.; Taillades, J. E.; Vignal, M.-A.; Gougat, J.; Guiraudou, P. R.; Lacour, C.A.; Roccon, A.; Cazaubon, C. F.; Breliere, J.-C.; Le Fur, G.; Nisato, D. A new series of imidazolones: highly specific and potent nonpeptide AT₁ angiotension II receptor antagonists [J]. *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 3371–3380.
- [14] Sarges, R.; Goldstein, S. W.; Welch, W. M.; Swindell, A. C.; Siegel, T. W.; Beyer, T. A. Spirohydantoin aldose reductase inhibitors derived from 8-aza-4-chromanones [J]. *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 1859–1865.
- [15] Czopek, A.; Zagorska, A.; Kolaczkowski, M.; Bucki, A.; Gryzlo, B.; Rychtyk, J.; Pawlowski, M.; Siwek, A.; Satala, G.; Bojarski, A.; Kubacka, M.; Filipek, B. New spirohydantoin derivatives-synthesis, pharmacological evaluation, and molecular modeling study [J]. *Acta. Pol. Pharm.*, **2016**, 73, 1545–1554.
- [16] Whelan, B.A.; Iriepa, I.; Gálvez, E.; Orjales, A.; Beriša, A.; Labeaga, L.; García, A. G.; Uceda, G.; Sanz-Aparicio, J.; Fonseca, I. Synthesis and Structural, Conformational, Biochemical, and Pharmacological Study of New Compounds Derived from Tropane-3-spiro-4'(5')-imidazoline as Potential 5-HT₃ Receptor Antagonists [J]. *J. Pharm. Sci.*, 1995, 84, 101–106.
- [17] Chandagirikoppal, V. K.; Pavan, M. N.; Narayanaswamy, E. T.; Ujjwal, R.; Channapillekoppalu, S.; Ananda, K.; Bibha, C.; Kanchugarakoppal, S.; Rangappa, S.; Raghavan, C. Propyl-2-(8-(3,4-Difluorobenzyl)-29,59-Dioxo-8-Azaspiro[Bicyclo[3.2.1]Octane-3,4-Imidazolidine]-19-yl) Acetate Induces Apoptosis in Human Leukemia Cells through Mitochondrial Pathway following Cell Cycle Arrest [J]. *PLoS One*, **2013**, 26, 1–10.
- [18] Ioannis, P.; Tsotinis, A.; Foscolos, G. B.; Prathalingam, S. R.; Kelly, J. M. Synthesis of Conformationally Constrained Adamantane Imidazolines with Trypanocidal Activity [J]. *J. Heterocyclic Chem.*, **2008**, 45, 1401–1406.

- [19] Kanagarajan, V.; Thanusu, J.; Gopalakrishnan, M. Activated fly ash catalyzed facile synthesis of novel spiro imidazolidine derivatives as potential antibacterial and antifungal agents [J]. *J. Enzym Inhib. Med. Chem.*, **2011**, 26, 280–287.
- [20] Sirisha, N.; Raghunathan, R.; Srikumar, M. Efficient synthesis and biological evaluation of bis dispiro imidazolidines through 1,3-dipolar cycloaddition reaction [J]. *Synth. Commun.*, **2017**, 47, 1256–1261.
- [21] Malhotra, J.; Malvezzi, M.; Negri, E.; Vecchia, C. L.; Boffetta, P. Risk factors for lung cancer worldwide [J]. *Eur. Respir. J.*, **2016**, 48, 889–902.
- [22] Wong, R.S. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment [J]. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **2011**, 30, 87–100.
- [23] Zugazagoitia, J.; Guedes, C.; Ponce, S.; Ferrer, I.; Sonia, M.-P.; Luis, P.-A. Current Challenges in Cancer Treatment [J]. *Clin. Ther.*, **2016**, 38, 1551–1566.
- [24] Zagórska, A.; Czopek, A.; Jaromin, A.; Mielczarek-Put, M.; Struga, M.; Stry, D.; Bajda, M. Design Synthesis, and in Vitro Antiproliferative Activity of Hydantoin and Purine Derivatives with the 4-Acetylphenylpiperazinylalkyl Moiety [J]. *Materials*, 2021, 14, 4154–4156.
- [25] Guan, X.-M. Cancer metastases: challenges and opportunities [J]. *Acta Pharm. Sin. B*, **2015**, 5, 402–418.
- [26] Hassanpour, S. H.; Dehghani, M. Review of cancer from perspective of molecular [J]. *J. Cancer Res. Prac.*, **2017**, 4, 127–129.
- [27] Aboeldahab, A. M. A.; Beshr, E. A. M.; Shoman, M. E.; Rabea, S. M.; Aly, O. M. Spirohydantoins and 1,2,4-triazole-3-carboxamide derivatives as inhibitors of histone deacetylase: Design, synthesis, and biological evaluation [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 146, 79–92.
- [28] Żesławska, E.; Kincses, A.; Spengler, G.; Nitek, W.; Teichman, W.; Handzlik, J. Pharmacophoric features for a very potent 5-spirofluorenehydantoin inhibitor of cancer efflux pump ABCB1, based on X-ray analysis [J]. *Chem. Biol. Drug Des.*, **2019**, 93, 844–853.
- [29] Boulenouar, M.; Francesco, B.; Simona, L.; Bassel, A.-K.; Hassan, A. H.; Ali A. A.-P. Drug-resistant epilepsy: Definition, pathophysiology, and management [J]. *J. Neurol. Sci.*, **2023**, 452, 1017–1026.
- [30] Chen, S.; Huang, M.; Xu, D.; Li, M.; Epigenetic regulation in epilepsy: A novel mechanism and therapeutic strategy for epilepsy [J]. *Neurochem. Int.*, **2024**, 173, 186–197.
- [31] Ali, A. A.-P.; Mohsen, F.; Hanieh, A.-P.; Khatereh, F.; Attention deficit hyperactivity disorder in patients with seizures: Functional seizures vs. epilepsy [J]. *J. Clin. Neurosci.*, **2023**, 115, 20–23.
- [32] Puteikis, K.; Mameniškienė, R.; Wolf, P. Reading epilepsy today: A scoping review and meta-analysis of reports of the last three decades [J]. *Epilepsy Behav.*, **2023**, 145, 1525–1530.

- [33] Zhang, Y.-J.; Kong, X.-M.; Lv, J.-J.; Yang, C.-H.; Li, X.-Y.; Yang, X.-T.; Guo, Z.-L.; Cheng, Z.-H. Analysis of the global burden of disease study highlights the global, regional, and national trends of idiopathic epilepsy epidemiology from 1990 to 2019 [J]. *Prev. Med. Rep.*, **2023**, 36, 16–27.
- [34] Zhao, H.; Li Li.; Zhang, X.; Shi, J.-M.; Lai, W.-J.; Wang, W.-X.; Guo, L.; Gong, J.-H.; Lu, C.-Y. Global, regional, and national burden of depressive disorders among young people aged 10–24 years, 2010–2019 [J]. *J. Psychiatr. Res.*, **2024**, 170, 47–57.
- [35] R áus, G. Z.; Manosso, L. M.; Quevedo, J.; Carvalho, A. F. Major depressive disorder as a neuro-immune disorder: Origin, mechanisms, and therapeutic opportunities [J]. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **2023**, 155, 57–66.
- [36] Zhang, H.-F.-Z.; Luo, P.; Jiang, X.-F. Comprehensive bioinformatics analysis of co-expressed genes of post-traumatic stress disorder and major depressive disorder [J]. *J. Affect. Disorders*, **2024**, 349, 541–551.
- [37] Liu, L.-W.; Yang, X.-X.; Yang, C.; Tian, Y.-H.; Li, W.-Z.; Xia, L.; Liu, H.-Z. Associations between insomnia symptoms and inflammatory cytokines in adolescents with first-episode and recurrent major depressive disorder [J]. *J. Affect. Disorders*, **2024**, 350, 110–117.
- [38] Liao, Q.-M.; Zhang, Z.-J.; Yang, X.; Wei, J.-X.; Wang, M.; Dou, Y.-K.; Du, Y.; Ma, X.-H. Changes of structural functional connectivity coupling and its correlations with cognitive function in patients with major depressive disorder [J]. *J. Affect. Disorders*, **2024**, 351, 259–267.
- [39] Patel, H. J.; Sarra, J.; Caruso, E.; Rossi, M.; Doshi, U.; Stephani, R. A. Synthesis and anticonvulsant activity of new N-1',N-3'-disubstituted-2'H,3H,5'H-spiro-(2-benzofuran-1,4'-imidazolidine)-2',3,5'-triones [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 4644–4647.
- [40] Czopek, Anna; Byrtus, Hanna; Zag órska, Agnieszka; Siwek, Agata; Kazek, Grzegorz; Bednarski, Marek; Sapa, Jacek; Paw łowski, Maciej Design, synthesis, anticonvulsant, and antiarrhythmic properties of novel N-Mannich base and amide derivatives of β -tetralinohydantoin [J]. *Pharmacol. Rep.*, **2016**, 68, 886–893.
- [41] Degawa, T.; Kawahata, I.; Izumi, H.; Shinoda, Y.; Fukunaga, K. T-type Ca^{2+} channel enhancer SAK3 administration improves the BPSD-like behaviors in $\text{App}^{\text{NL-G-F/NL-G-F}}$ knock-in mice [J]. *J. Pharmacol. Sci.*, **2021**, 146, 1–9.
- [42] Breyer, B. N.; Sarma, A. V. Hyperglycemia and insulin resistance and the risk of BPH/LUTS: an update of recent literature [J]. *Curr. Urol. Rep.*, **2014**, 15, 462–466.
- [43] Bruno, A.; Liebeskind, D.; Hao, Q.; Raychev, R. UCLA Stroke Investigators. Diabetes mellitus, acute hyperglycemia, and ischemic stroke [J]. *Curr. Treat Options Neurol.*, **2010**, 12, 492–503.
- [44] Corathers, S. D.; Falciglia, M. The role of hyperglycemia in acute illness: Supporting evidence and its limitations [J]. *Nutrition*, **2011**, 27, 276–281.

- [45] Kreider, K. E.; Gabrielski, A. A.; Hammonds, F. B. Hyperglycemia Syndromes [J]. *Nurs. Clin. N. Am.*, **2018**, 53, 303–317.
- [46] Tomic, D.; Shaw, J. E.; Magliano, D. J. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus [J]. *Nat. Rev. Endocrinol.*, **2022**, 18, 525–539.
- [47] Stehouwer, C. D. A. Microvascular Dysfunction and Hyperglycemia: A Vicious Cycle with Widespread Consequences [J]. *Diabetes*, **2018**, 67, 1729–1741.
- [48] Marlow, A. L.; King, B. R.; Trost, S. G.; Weaver, N.; Smart, C. E. Healthy weight and overweight adolescents with type 1 diabetes mellitus do not meet recommendations for daily physical activity and sleep [J]. *Diabetes Res. Clin. Pr.*, **2023**, 203, 441–449.
- [49] Antar, S. A.; Ashour, N. A.; Sharaky, M.; Khattab, M.; Ashour, N. A.; Zaid, R. T.; Roh, E. J.; Elkamhawy, A.; Ahmed, A. A.-K. Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments [J]. *Biomed. Pharmacother.*, **2023**, 168, 50–55.
- [50] Hami, M. A.; Mosa, A. A.; Hami, I. A.; Saeed, A. Y.; Mohammed, Q. O.; Mousa, M. A.; Salih, M. A. Diagnostic values and trace element status in prediabetes and diabetes mellitus [J]. *Clin. Nutr. Open Sci.*, **2023**, 52, 193–201.
- [51] Skyler, J. S. Diabetes Mellitus: Pathogenesis and Treatment Strategies [J]. *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 4113–4117.
- [52] DeMong, D.; Dai, X.; Hwa, J.; Miller, M.; Lin, S.-I.; Kang, L.; Stamford, A.; Greenlee, W.; Yu, W.-S.; Wong, M.; Lavey, B.; Kozlowski, J.; Zhou, G.-W.; Yang, D.-Y.; Patel, B.; Soriano, A.; Zhai, Y.; Sondey, C.; Zhang, H.-T.; Lachowicz, J.; Grotz, D.; Cox, K.; Morrison, R.; Andreani, T.; Cao, Y.; Liang, M.; Meng, T.; McNamara, P.; Wong, J.; Bradley, P.; Feng, K.-I.; Belani, J.; Chen, P.; Dai, P.; Gauuan, J.; Lin, P.-S.; Zhao, H. The Discovery of N-((2*H*-Tetrazol-5-yl)methyl)-4-((*R*)-1-((5*R*,8*R*)-8-(*tert*-butyl)-3-(3,5-dichlorophenyl)-2-oxo-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-1-yl)-4,4-dimethylpentyl)benzamide (SCH 900822): A Potent and Selective Glucagon Receptor Antagonist [J]. *J. Med. Chem.*, **2014**, 57, 2601–2610.
- [53] Iqbal, Z.; Morahan, G.; Arooj, M.; Sobolev, A. N.; Hameed, S. Synthesis of new arylsulfonylspiroimidazolidine-2',4'-diones and study of their effect on stimulation of insulin release from MIN6 cell line, inhibition of human aldose reductase, sorbitol accumulations in various tissues and oxidative stress [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 168, 154–175.
- [54] Nishimura, Y.; Esaki, T.; Isshiki, Y.; Furuta, Y.; Mizutani, A.; Kotake, T.; Emura, T.; Watanabe, Y.; Ohta, M.; Nakagawa, T.; Ogawa, K.; Arai, S.; Noda, H.; Kitamura, H.; Shimizu, M.; Tamura, T.; Sato, H. Lead Optimization and Avoidance of Reactive Metabolite Leading to PCO371, a Potent, Selective, and Orally Available Human Parathyroid Hormone Receptor 1 (hPTH1R) Agonist [J]. *J. Med. Chem.*, **2020**, 63, 5089–5099.

- [55] Ozelcaglayan, A. C.; Sendur, M.; Akbasoglu, N.; Apaydin, D. H.; Cirpan, A.; Toppare, L. Synthesis and electrochemical properties of a new benzimidazole derivative as the acceptor unit in donor-acceptor-donor type polymers [J]. *Electrochim. Acta*, **2012**, 67, 224–229.
- [56] Davison, E. K.; Sperry, J. Natural Products with Heteroatom-Rich Ring Systems [J]. *J. Nat. Prod.*, **2017**, 80, 3060–3079.
- [57] Döndaş, H. A.; Retamosa, M. D. G.; Sansano, J. M. Recent Development in Palladium-Catalyzed Domino Reactions: Access to Materials and Biologically Important Carbo- and Heterocycles [J]. *Organometallics*, **2019**, 38, 1828–1867.
- [58] Zhou, Y.-X.; Ma, F.-H.; Lu, P.; Wang, Y.-G. Preparation of spiro[imidazolidine-4,3'-indolin]-2' imines via copper(I)-catalyzed formal [2 + 2 + 1] cycloaddition of 3-diazoindolin-2-imines and triazines [J]. *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, 17, 8849–8852.
- [59] Luo, Y.; Zhou, H.-Y.; Gang, Y.-C.; Dong, L. Formation of Fluorovinyl Spiro-[imidazole-indene] and α -Amino- β -naphthalenones via Rh(III)-Catalyzed Cascade C-H Functionalization [J]. *Org. Lett.*, **2022**, 24, 6940–6944.
- [60] Song, G.-T.; Qu, C.-H.; Lei, J.; Yan, W.; Tang, D.-Y.; Li, H.-Y.; Chen, Z.-Z.; Xu, Z.-G. A Decarboxylative C(sp³)-N Bond Forming Reaction to Construct 4-Imidazolidinones via Post-Ugi Cascade Sequence in One Pot [J]. *Adv. Synth. Catal.*, **2020**, 362, 4084–4091.
- [61] Zhao, L.-L.; Yang, C.; Yang, C.; Guo, L.; Xia, W.-J.; Tian, J. Four-Component Synthesis of Spiro-Imidazolidines Enabled by Carbon Nitride Photocatalysis [J]. *ACS Catal.*, **2023**, 13, 866–876.
- [62] Nayebezhadeh, B.; Amiri, K.; Khosravi, H.; Mirzaei, S.; Rominger, F.; Dar'ın, D.; Krasavin, M.; Bijanzadeh, H. R.; Balalaie, S. Synthesis of Spiro[chromene-imidazo[1,2-a]pyridin]-3'-imines via 6-exo-dig Cyclization Reaction [J]. *J. Org. Chem.*, **2021**, 86, 13693–13701.
- [63] Kaur, N.; Singh, P.; Banerjee, P. Vinylogous Aza-Michael Addition of Urea Derivatives with *p*-Quinone Methides Followed by Oxidative Dearomative Cyclization: Approach to Spiroimidazolidinone Derivatives [J]. *Adv. Synth. Catal.*, **2021**, 363, 1–13.
- [64] Chen, S.-P.; Xia, Y.; Feng, W.; You, K.-Y.; Mao, G.-J.; Deng, G.-J. Cu-Catalyzed synthesis of spiroimidazole derivatives via an indolyl mediated cyclization rearrangement reaction [J]. *Org. Chem. Front*, **2022**, 9, 5885–5890.
- [65] Suwalka, D.; Kumar, B. M.; Verma, V. P.; Jassal, A. K.; Sharma, S. M. Electrochemical Synthesis and Post-Ugi Cyclization for the Synthesis of Diverse 4-Imidazolidinones [J]. *J. Org. Chem.*, **2023**, 88, 9199–9212.
- [66] Alba, A.-N.; Companyó, X.; Viciano, M.; Rios, R. Organocatalytic Domino Reactions [J]. *Curr. Org. Chem.*, **2009**, 13, 1432–1474.
- [67] Xu, H.; Li, M.-J.; Chen, H.; Huang, F.-H.; Zhu, Q.-Y.; Wang, G.-W.; Zhang, Z.

- $I_2/FeCl_3$ -Catalyzed Domino Reaction of Aurones with Enamino Esters for the Synthesis of Highly Functionalized Pyrroles [J]. *Org. Lett.*, **2022**, 24, 8406–8411.
- [68] Nayak, S.; Panda, P.; Bhakta, S.; Mishra, S. K.; Mohapatra, S. Current Advances of Organocatalytic Michael-Michael Cascade Reaction in Synthesis of Highly Functionalized Cyclic Molecules [J]. *RSC Adv.*, **2016**, 17, 44–57.
- [69] Nising, C. F.; Brase, S. The oxa-Michael reaction: from recent developments to applications in natural product synthesis [J]. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 1218–1228.
- [70] Chen, X.-Y.; Li, S.; Vetica, F.; Kumar, M.; Enders, D. N-Heterocyclic-Carbene-Catalyzed Domino Reactions via Two or More Activation Modes [J]. *iScience*, **2018**, 2, 1–26.
- [71] Evans, C. S.; Davis, L. O. Recent Advances in Organocatalyzed Domino C-C Bond-Forming Reactions [J]. *Molecules*, **2018**, 23, 33–45.
- [72] Tietze, L. F. Domino Reactions in Organic Synthesis [J]. *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 115–136.
- [73] Pellissier, H. Stereocontrolled Domino Reactions [J]. *Chem. Rev.*, **2013**, 113, 442–524.
- [74] Volla, C. M. R.; Atodiresei, I.; Rueping, M. Catalytic C-C Bond-Forming Multi-Component Cascade or Domino Reactions: Pushing the Boundaries of Complexity in Asymmetric Organocatalysis [J]. *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 2390–2431.
- [75] Xu, H.; Chen, K.; Liu, H.-W.; Wang, G.-W. Solvent-free N-iodosuccinimide-promoted synthesis of spiroimidazolines from alkenes and amidines under ball-milling conditions [J]. *Org. Chem. Front.*, **2018**, 5, 2864–2869.
- [76] Xu, H.; Huang, R.-L.; Shu, Z.; Hong, R.; Zhang, Z. Chemoselective synthesis of 5,4'-imidazoliny spirobarbiturates via NBS-promoted cyclization of unsaturated barbiturates and amidines [J]. *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, 19, 4978–4985.
- [77] Xu, H.; Hong, R.; Weng, M.-Y.; Huang, R.-L.; Wang, G.-W.; Zhang, Z. Regiodivergent Synthesis of 4,5'- and 4,4'-Imidazoliny Spiropyrazolones from 4-Alkylidene Pyrazolones and Amidines [J]. *Org. Lett.*, **2021**, 23, 5305–5310.
- [78] Wendlandt, A. E.; Suess, A. M.; Stahl, S. S. Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative C–H Functionalizations: Trends and Mechanistic Insights [J]. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, 50, 11062–11087.
- [79] Yu, H.; Su, S.; Zhang, C.; Dang, Z.-M. Recent Progress in Copper Catalyzed C–H Functionalizations [J]. *Chin. J. Org. Chem.*, **2013**, 33, 1628–1646.
- [80] Guo, X.-X.; Gu, D.-W.; Wu, Z.; Zhang, W. Copper-Catalyzed C–H Functionalization Reactions: Efficient Synthesis of Heterocycles [J]. *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 1622–1651.
- [81] Tang, X.; Wu, W.; Zeng, W.; Jiang, H. Copper-Catalyzed Oxidative Carbon–Carbon and/or Carbon–Heteroatom Bond Formation with O_2 or Internal Oxidants [J]. *Acc. Chem. Res.*, **2018**, 51, 1092–1105.

- [82] Kim, H. Y.; Oh, K. Recent advances in the copper-catalyzed aerobic C_{sp3}-H oxidation strategy [J]. *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, *19*, 3569–3583.
- [83] Zhang, Q.; Tong, S.; Wang, M.-X. Unraveling the Chemistry of High Valent Arylcopper Compounds and Their Roles in Copper Catalyzed Arene C–H Bond Transformations Using Synthetic Macrocycles [J]. *Acc. Chem. Res.*, **2022**, *55*, 2796–2810.
- [84] Ueda, S.; Nagasawa, H. Facile Synthesis of 1,2,4-Triazoles via a Copper-Catalyzed Tandem Addition-Oxidative Cyclization [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 15080–15081.
- [85] Allen, S. E.; Walvoord, R. R.; Padilla-Salinas, R.; Kozlowski, M. C. Aerobic Copper-Catalyzed Organic Reactions [J]. *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 6234–6458.
- [86] Toh, K. K.; Wang, Y.-F.; Ng, E. P. J.; Chiba, S. Copper-Mediated Aerobic Synthesis of 3-Azabicyclo[3.1.0]hex-2-enes and 4-Carbonylpyrroles from N-Allyl/Propargyl Enamine Carboxylates [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 13942–13945.
- [87] Ma, D.; Cai, Q. Copper/Amino Acid Catalyzed Cross-Couplings of Aryl and Vinyl Halides with Nucleophiles [J]. *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 1450–1460.

致谢

时光如白驹过隙，转眼之间我的研究生生活已接近尾声。遥想三年前，我回到了家乡半城山半城水的芜湖继续我的求学生涯。犹记得初到安徽工程大学，气势磅礴的学校大门映入眼帘。虽然已是秋初，安工程的绿植依然是一副欣欣向荣，在未散的暑气中为大家提供一片阴凉。在此，我感受着春季的万物复苏，夏天的炎炎夏日，秋日的金桂飘香还有冬天的银装素裹。值此春末夏至之际，在安工程三年的寒窗苦读将毕，不得不感慨时光匆匆，感恩安工程三年的培养，纸短情长，无以言表，牢记于心！

我出身于安徽芜湖的一个平凡人家，父亲母亲都在单位工作。虽然我天生性格顽劣，但是父母都没有放弃我，呕心沥血地教育我，一步一步的陪着我成人成才。父爱如山，父亲的肩膀担起了一个家，为我的成长道路遮风挡雨，为我做出了好的榜样；母爱如水，母亲无私奉献的养育我，从小在学习上孜孜不倦的教导我，为我打下坚实的基础。求学至今，我已二十余岁，不知不觉间岁月在父母的脸上刻下皱纹，父母的头发已然发白，生活的重担压弯了他们挺拔的脊梁。我时常暗暗自责，在生活中没有帮他们分忧，也未能为他们担责。在今后的工作学习中，我要愈加勤奋努力，方能不负父母对我的养育之恩，有足够的能力为父母颐养天年。

我天资愚笨，幸得恩师张泽教授不弃收于门下。恩师才华横溢，博学多识；循循善诱，诲人不倦；春风化雨，润物无声。在我这三年的求学生涯中，每每遇到困难，张老师都会利用自己的休息时间不吝赐教，对我伸出援助之手。在生活上，张老师对我也很关心，当遇到想不通的问题时，张老师也会找我谈心，反复地开导我。承蒙张老师不弃，本文从整体布局到细枝末节都是在张老师的悉心指导下完成，大到行文思路和章节布局，小到标点符号和格式规范，无一不体现着张老师的治学严谨。张老师在教育我的同时，这些优良品性也潜移默化的影响着我，指导着我今后的工作学习以及为人处世。感谢张老师三年的言传身教，学生定当铭记于心。同时，也感谢课题组的徐绘老师。徐老师年轻有为，为我们的论文选题提供思路，采购实验室的仪器耗材，管理着实验室的大小事务，教会了我们很多做实验的技巧。感谢测试中心的老师，帮我们测试数据。正是因为有老师

们的帮助我才能顺利完成论文。

还要感谢课题组的陈红师姐和黄飞宏师兄，同门李明骏，师弟许鹏、胡江涛和胡兴旺，师妹陈思琪、吴鑫婷和王雷。李明骏为人责任心强，在实验细节和实验室安全上尤为用心，在实验室教会我基础操作和注意事项，在平时生活中也和我交流颇多，是一个值得学习的榜样。祝愿师兄师姐工作顺利、步步高升，同门和师弟师妹们学业有成、共同进步，希望大家前程似锦。

在这里，我再次感谢大家给予我的帮助，希望大家身体健康，工作顺利，万事如意！