

• 研究简报 •

## 微波辐射下 2-氨基-7-甲基-4-芳基-5-氧代-4*H*,5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡喃-3-腈的一步合成

张雪利 黄毅 李卓宁 吕玉娟 高原\*

(深圳大学师范学院化学系 深圳 518060)

**摘要** 芳醛、丙二腈与 6-甲基-4-羟基-2-吡喃酮在微波辐射下, 一步反应得到一系列 2-氨基-7-甲基-4-芳基-5-氧代-4*H*,5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡喃-3-腈, 该反应时间短、产率较高、环境友好、后处理简单. 产物的结构经红外光谱、核磁共振谱和元素分析表征, 产物 **4g** 的结构经单晶 X 射线衍射进一步确证; 并对反应过程提出了可能的机理.

**关键词** 芳醛; 丙二腈; 6-甲基-4-羟基-2-吡喃酮; 微波辐射

## One-Pot Synthesis of 2-Amino-7-methyl-5-oxo-4-aryl-4*H*,5*H*-pyrano[4,3-*b*]pyran-3-carbonitrile under Microwave Irradiation

ZHANG, Xue-Li HUANG, Yi LI, Zhuo-Ning LÜ, Yu-Juan GAO, Yuan\*

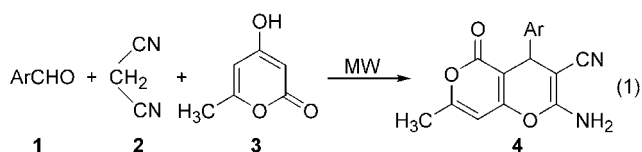
(Department of Chemistry, Normal College, Shenzhen University, Shenzhen 518060)

**Abstract** A series of 2-amino-7-methyl-5-oxo-4-aryl-4*H*,5*H*-pyrano[4,3-*b*]pyran-3-carbonitrile were synthesized by one-pot reaction of aromatic aldehydes, malononitrile with 4-hydroxyl-6-methyl-2-pyranone under microwave irradiation. The structures of the products were confirmed by IR, <sup>1</sup>H NMR, elemental analysis and X-ray analysis for **4g**. A possible mechanism for this reaction was proposed.

**Keywords** aromatic aldehyde; malononitrile; 4-hydroxyl-6-methyl-2-pyranone; microwave

吡喃并吡喃衍生物是一类结构独特的化合物, 它们中的许多衍生物是爱滋病毒(HIV)蛋白酶的抑制剂<sup>[1~3]</sup>, 具有有趣的生物活性, 已有抗衰老、抗细胞毒素活性、抑制癌细胞的报道<sup>[4]</sup>, 因而, 吡喃并吡喃衍生物的合成及其在药理学方面的研究引起广泛的兴趣.

微波辐射下的有机反应具有反应速度快、副反应少、产率高、后处理简单、环境友好等优点, 其在有机合成中的应用已引起广泛注意<sup>[5~7]</sup>, 利用微波技术合成杂环化合物取得了很大进展, 我们曾报道了微波辐射下多个系列杂环化合物的合成<sup>[8~12]</sup>, 为了进一步扩大该领域的研究工作, 最近我们发现, 芳醛、丙二腈和 6-甲基-4-羟基-2-吡喃酮经微波辐射, 可以方便地一步获得一系列吡喃并吡喃的衍生物. 合成反应如 Eq. 1.



### 1 实验

#### 1.1 仪器与试剂

微波反应在经改造的 National 家用变频微波炉中进行; 熔点用 WC-1 型显微熔点测定仪(温度计未经校正); 核磁共振谱用 VARIAN UNITY INOVA 300 MHz 光谱仪测定, CDCl<sub>3</sub> 为溶剂, 内标为 TMS; 红外光谱用 FT/IR-8101 红外光谱仪(KBr 压片); 元素分析用 Perkin

\* E-mail: szgaoy@tom.com

Received February 6, 2006; revised June 9, 2006; accepted July 4, 2006.

广东省自然科学基金(No. 031792)资助项目.

240C 测定; 晶体结构用 Nonius KapphCCD 型四圆衍射仪测定. 所有药品及试剂均为分析纯.

## 1.2 合成通法

将等摩尔的芳醛(5 mmol), 丙二腈(5 mmol), 6-甲基-4-羟基-2-吡喃酮(5 mmol)及 10 mL 乙二醇加入 50 mL 圆底烧瓶中, 充分混匀后, 放入微波反应器, 装上回流管, 在约 250 W 功率下辐射 3~4 min (TLC 跟踪), 取出冷却后, 倒入 200 mL 水中, 静置 2 h, 抽滤, 水洗, 95% 乙醇重结晶得目标化合物 **4a**~**4g**.

**4a**: 淡黄色晶体,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.48 (s, 1H, CH), 4.60 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.90 (s, 1H, CH), 7.21~7.34 (m, 5H, ArH); IR (KBr)  $\nu$ : 3402, 3325, 3209, 3093, 2198, 1712  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ : C 68.57, H 4.29, N 10; found C 68.32, H 4.11, N 9.89.

**4b**: 淡黄色晶体,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.48 (s, 1H, CH), 4.60 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.90 (s, 1H, CH), 7.25~7.32 (m, 4H, ArH); IR (KBr)  $\nu$ : 3348, 3209, 3089, 2198, 1689  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ : C 65.75, H 4.11, N 12.92; found C 65.61, H 4.03, N 12.67.

**4c**: 淡黄色晶体,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.48 (s, 1H, CH), 4.59 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.90 (s, 1H, CH), 6.83~6.90 (m, 4H, ArH); IR (KBr)  $\nu$ : 3411, 3327, 3087, 2190, 1703  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ : C 61.05, H 3.50, N 8.90; found C 60.99, H 3.37, N 8.78.

**4d**: 黄色晶体,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.43 (s, 1H, CH), 4.58 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.89 (s, 1H, CH), 6.83~6.86 (d,  $J=9.00$  Hz, 2H, ArH), 7.18~7.21 (d,  $J=9.00$  Hz, 2H, ArH); IR (KBr)  $\nu$ : 3456, 3309, 3170, 3091, 2183, 1728  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ : C 65.80, H 5.81, N 9.03; found C 65.42, H 5.49, N 8.97.

**4e**: 淡黄色晶体,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.6 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.97 (s, 1H, CH), 5.90 (s, 1H, CH), 7.11~7.55 (m, 4H, ArH); IR (KBr)  $\nu$ : 3453, 3348, 3178, 3101, 2191, 1715  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$ : C 53.48, H 3.06, N 7.80; found C 53.23, H 3.00, N 7.78.

**4f**: 淡黄色晶体,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.61 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.91 (s, 1H, CH), 5.90 (s, 1H, CH), 7.12~7.56 (m, 4H, ArH); IR (KBr)  $\nu$ : 3421, 3348, 3178, 3101, 2191, 1709  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{-Cl}$ : C 61.05, H 3.50, N 8.90; found C 60.99, H 3.27, N 8.64.

**4g**: 黄色晶体,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.61 (s, 1H, CH), 4.77 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.95 (s, 1H, CH), 7.46~7.49 (d,  $J=9.00$  Hz, 2H, ArH), 8.18~8.21 (d,

$J=9.00$  Hz, 2H, ArH); IR (KBr)  $\nu$ : 3402, 3301, 3151, 2206, 1704  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$ : C 59.08, H 3.38, N 12.92; found C 58.73, H 3.19, N 12.71.

## 1.3 X 射线衍射实验与晶体结构

晶体结构测定在 Nonius KapphCCD 型四圆衍射仪上进行, 将 0.49 mm×0.43 mm×0.34 mm 淡黄色棒形单晶置于四圆衍射仪上, 用石墨单色器单色化的 Mo K $\alpha$  ( $\lambda=0.071073$  nm)辐射, 以  $\omega/2\theta$  扫描方式在  $2.12^\circ\sim 27.05^\circ$  范围内收集 7883 个衍射点, 其中独立衍射点 3289 个( $R_{\text{int}}=0.0225$ ), 2232 个可观察点 [ $I>2\sigma(I)$ ]. 晶体结构用直接法解出, 经多轮 Fourier 法合成获得全部非氢原子坐标. 用差值 Fourier 法合成产生了氢原子. 全部非氢原子坐标及各向异性热参数经全矩阵最小二乘法修正收敛, 最终的偏离因子为  $R=0.0461$ ,  $wR=0.1175$ ,  $w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0649P)^2+1.4268P]$ ,  $P=[F_o^2+2F_c^2]/3$  最终差值电子云密度的最高峰为 235  $\text{e}/\text{nm}^3$ , 最低峰为 -282  $\text{e}/\text{nm}^3$ ,  $S=1.034$ ,  $(\Delta/\sigma)_{\text{max}}=0.003$ .

## 2 结果与讨论

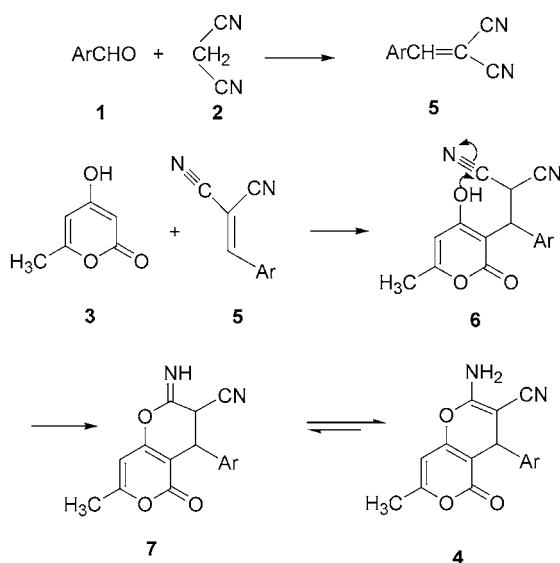
目标化合物由芳醛、丙二腈和 4-羟基-6-甲基-2-吡喃酮在微波辐射下一步反应获得, 反应只需要加少量的乙二醇作为能量转移剂, 反应在 3~4 min 内完成, 反应时间短、产率高、环境友好、后处理简单等, 实验结果列于表 1. 合成反应可能的机理如 Scheme 1 所示.

表 1 微波辐射下化合物 **4** 的合成

Table 1 The synthesis of compound **4** under microwave irradiation

Compd.	Ar	Time/min	m.p. (lit.)/ $^\circ\text{C}$	Yield/%
<b>4a</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	3	236~238 (236~238) <sup>[1]</sup>	82
<b>4b</b>	4-HOC $_6\text{H}_4$	3	238~240	71
<b>4c</b>	4-ClC $_6\text{H}_4$	4	222	78
<b>4d</b>	4-CH $_3$ OC $_6\text{H}_4$	3	210 (205~207) <sup>[1]</sup>	84
<b>4e</b>	2-BrC $_6\text{H}_4$	4	244~246	74
<b>4f</b>	2-ClC $_6\text{H}_4$	4	238~240	71
<b>4g</b>	4-NO $_2$ C $_6\text{H}_4$	3	218 (216~218) <sup>[1]</sup>	88

反应经过了 Knoevenagel 缩合、Michael 加成、环化等过程. 产物的结构经由红外光谱、核磁共振谱、元素分析确证. 红外光谱中, 3456~3178  $\text{cm}^{-1}$  区间出现三个吸收峰, 为结构中氨基的伸缩振动峰; 在 1728~1689  $\text{cm}^{-1}$  左右出现的吸收峰为羰基吸收峰, 化合物的核磁共振谱数据、元素分析值均与化合物 **4** 的结构一致. 为了进一步确证产物的结构, 我们培养了 **4g** 的单晶, 进行了



单晶 X 射线衍射分析, 图 1 为化合物 **4g** 的晶体结构图。分子结构中, 存在 4 个平面, C(1), C(2), C(3), C(4), C(5),

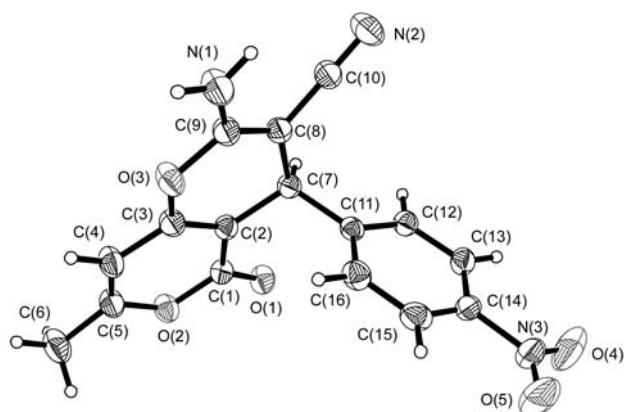


图 1 化合物 **4g** 的晶体结构图

Figure 1 The crystal structure of compound **4g**

O(2)构成平面 1, C(2), C(3), O(3), C(9), C(8)构成平面 2, C(2), C(7), C(8)构成平面 3, C(11), C(12), C(13), C(14), C(15), C(16)构成平面 4, 平面 1 与 2 之间的两面角为  $6.3^\circ$ , 平面 1 与 3 的两面角为  $92.1^\circ$ , 平面 2 与 3 之间的两面角为  $89^\circ$ , 平面 2 和 4 之间的两面角为  $11.4^\circ$ , 平面 1 和 4 之间的两面角为  $8.2^\circ$ , 吡喃环为信封式构象。

## References

- Ming, Z. P.; Kimiaki, I. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 38, 5301.
  - Wang, S.; Milne, G. W. A.; Yang, X.; Posey, I. J.; Nicklaus, M. C.; Graham, L.; Rice, W. G. *J. Med. Chem.* **1966**, 39, 2047.
  - Mazumder, A.; Wang, S.; Neamati, N.; Niclaus, M.; Sunder, S.; Chen, J.; Milne, G. W. A.; Rice, W. G.; Burke, J. T. R.; Pommier, Y. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2472.
  - Wang, Y.; Mo, S. Y.; Wang, S. J.; Li, S.; Yang, Y. C.; Shi, J. G. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1675.
  - Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Leberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27(3), 279.
  - Raner, K. D.; Strauss, C. R. *J. Org. Chem.* **1992**, 57(23), 6231.
  - Raner, K. D.; Strauss, C. R.; Trainor, R. W.; Thom, S. J. *Org. Chem.* **1995**, 60(8), 2456.
  - Tu, S. J.; Gao, Y.; Miao, C. B.; Li, T.; Zhang, X.; Zhu, S. *Synth. Commun.* **2004**, 34(7), 1289.
  - Gao, Y.; Tu, S. J.; Li, T. J.; Zhu, S. L.; Fang, F.; Shi, D. Q. *Synth. Commun.* **2004**, 34(7), 1295.
  - Tu, S. J.; Gao, Y.; Miao, C. B.; Li, T. J.; Zhu, S. L.; Zhang, X. *J. Synth. Commun.* **2004**, 34(14), 2617.
  - Tu, S. J.; Gao, Y.; Fang, F.; Zhuang, Q. Y.; Feng, Y. J.; Shi, D. Q. *Synlett* **2004**, 255.
  - Gao, Y.; Tu, S. J.; Lu, Z. S.; Niu, D. Z.; Sun, B. W. *Chin. J. Org. Chem.* **2001**, 21(8), 599 (in Chinese).
- (高原, 屠树江, 路再生, 牛德仲, 孙伯旺, 有机化学, **2001**, 21(8), 599.)

(Y0602069 LU, Y. J.)