3-甲基-9-芳基-1,8-二氧代-2,10-二氧杂蒽衍生物的合成

游新奎 林志兰 张雪利 高原*

(深圳大学化学与化工学院 深圳 518060)

摘要 以芳醛、4-羟基-6-甲基-2-吡喃酮和 1,3-环己二酮为原料, 乙二醇为溶剂合成了一系列 3-甲基-9-芳基-1,8-二氧代-2,10-二氧杂蒽衍生物. 该反应产率高(70%~83%)、操作简单、后处理方便. 产物的结构经红外光谱、核磁共振谱及单晶 X 射线衍射法表征.

关键词 芳醛; 4-羟基-6-甲基-2-吡喃酮; 1,3-环己二酮; 二氧杂蒽; 晶体结构

Synthesis of 9-Aryl-3-methyl-1,8-dioxo-2,10-dioxanthens

You, Xinkui Lin, Zhilan Zhang, Xueli Gao, Yuan*

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Shenzhen University, Shenzhen 518060)

Abstract A series of 9-aryl-3-methyl-1,8-dioxo-2,10-dioxanthens were synthesized by the reaction of aromatic aldehydes, 4-hydroxyl-6-methyl-2-pyrone and 1,3-cyclohexadione in glycol. The structures of the products were determined by IR, NMR and X-ray diffraction analysis.

Keywords aromatic aldehyde; 4-hydroxyl-6-methyl-2-pyrone; 1,3-cyclohexadione; dioxanthen; crystal structure

苯并吡喃类化合物是钾通道开放剂中典型的一类, 钾通道开放剂具有扩张血管、抗缺氧、保护心肌等作用, 可用于高血压、心绞痛、冠心病等心血管病的治疗^[1]. 此外, 苯并吡喃及其衍生物还广泛应用于抗发育不良^[2]、抗过敏^[3]、抗菌、抗癌^[4,5]、抗过敏性气管炎^[6]及治疗糖尿病^[7]等方面. 氧杂蒽为含有苯并吡喃结构单元的化合物, 其良好的生物活性(如抗痉挛和调节植物生长等^[8])和优异的荧光性质也得到关注^[9]. Liang 等^[10]曾报道用 4-羟基-6-甲基-2-吡喃酮、1,3-环己二酮和靛红合成螺萘啉吡喃并色烯二酮类化合物, 该方法需要催化剂和大量的 1,2-二氯乙烷作溶剂. 另外, Li 等^[11]在丙三醇中用 4-羟基-6-甲基-2-吡喃酮、1,3-环己二酮和多聚甲醛反应合成吡喃并苯并吡喃类化合物, 产率较低. 最近, 我们发现用乙二醇作溶剂, 以芳醛、4-羟基-6-甲基-2-吡喃酮和 1,3-环己二酮为原料, 不需催化剂, 将以上三组分一锅反应, 可以得到标题化合物, 其合成反应式见 Eq. 1, 反应 6~7 h 完成, 产率较高. 产物的结构经红外光谱、核磁共振氢谱、核磁共振碳谱和元素分析证实. 同时我们还培养了产物 **4d** 的单晶, 利用单晶 X 射线衍射分析进

一步确证了产物的结构.

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

熔点用 WC-1 型显微熔点测定仪测定(温度未经校正); 红外光谱用 FTIR-8300PCS 红外光谱仪(KBr 压片); 核磁共振氢谱和碳谱采用美国 Varian 公司 INOVA-400 MHz 型核磁共振仪测定, DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 为内标; 晶体结构用 Nonius Kapph CCD 型四圆衍射仪测定. 所有药品均为市售的分析纯试剂.

* E-mail: szlinzl@163.com

Received April 7, 2011; revised September 6, 2011; September 26, 2011.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81071144) and the Natural Science Foundation of Guangdong Province (No. 9451806001002961).

国家自然科学基金(No. 81071144)和广东省自然科学基金(No. 9451806001002961)资助项目.

1.2 合成通法

将芳醛(2 mmol), 4-羟基-6-甲基-2-吡喃酮(2 mmol)、环己二酮(2 mmol)及 5 mL 乙二醇加入 50 mL 圆底烧瓶中, 110 °C 回流反应约 6~7 h (TLC 跟踪), 冷却后, 倒入 200 mL 水中, 静置过夜, 抽滤, 用 95% 乙醇重结晶得目标化合物 **4a**~**4g**。

4a: 棕黄色晶体. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.90~2.01 (m, 2H, CH₂), 2.21 (s, 3H, CH₃), 2.29~2.33 (m, 2H, CH₂), 2.68~2.73 (m, 2H, CH₂), 4.50 (s, 1H, CH), 6.43 (s, 1H, =CH), 7.00~7.68 (m, 3H, ArH), 10.80 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 19.81, 20.17, 26.94, 31.87, 36.77, 98.69, 102.22, 114.63, 119.28, 124.70, 135.03, 135.51, 136.66, 151.34, 159.04, 162.32, 163.16, 165.49, 196.61; IR (KBr) ν : 25 (O—H), 3091 (=CH), 1712 (C=O), 1636 (C=C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₉H₁₅NO₇: C 61.79, H 4.09, N 3.79; found C 61.87, H 4.45, N 3.84.

4b: 淡黄色晶体. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.87~2.03 (m, 2H, CH₂), 2.20 (s, 3H, CH₃), 2.30~2.35 (m, 2H, CH₂), 2.65~2.73 (m, 2H, CH₂), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 4.50 (s, 1H, CH), 6.37 (s, 1H, =CH), 6.80~6.62 (m, 3H, ArH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) ν : 19.82, 20.31, 26.98, 32.68, 36.66, 53.13, 98.72, 101.86, 111.43, 112.39, 114.62, 121.34, 134.61, 145.57, 146.72, 159.09, 162.37, 163.24, 165.55, 196.57; IR (KBr) ν : 3091, 3011 (=CH), 1726 (C=O), 1632 (C=C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₁H₂₀O₆: C 68.47, H 5.47; found C 68.09, H 5.58.

4c: 棕黄色晶体. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.86~2.02 (m, 2H, CH₂), 2.19 (s, 3H, CH₃), 2.26~2.33 (m, 2H, CH₂), 2.65~2.76 (m, 2H, CH₂), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 4.48 (s, 1H, CH), 6.37 (s, 1H, =CH), 6.76 (d, J =8.2 Hz, 2H, ArH), 7.09 (d, J =8.2 Hz, 2H, ArH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 19.76, 20.34, 27.02, 32.57, 36.82, 53.37, 98.67, 102.12, 114.24, 115.32, 130.14, 137.27, 159.25, 161.59, 162.82, 163.53, 165.84, 196.65; IR (KBr) ν : 3091 (=CH), 1718 (C=O), 1637 (C=C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₀H₁₈O₅: C 70.99, H 5.36; found C 70.95, H 5.32.

4d: 黄色晶体. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.89~2.01 (m, 2H, CH₂), 2.21 (s, 3H, CH₃), 2.29~2.35 (m, 2H, CH₂), 2.67~2.76 (m, 2H, CH₂), 4.54 (s, 1H, CH), 6.41 (s, 1H, =CH), 7.24 (d, J =8.6 Hz, 2H, ArH), 7.30 (d, J =8.6 Hz, 2H, ArH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 19.75, 20.14, 26.87, 32.28, 36.72, 98.61, 102.47, 114.87,

128.39, 130.53, 131.62, 142.70, 158.90, 162.21, 163.02, 165.27, 196.45; IR (KBr) ν : 3091 (=CH), 1714 (C=O), 1635 (C=C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₉H₁₅ClO₄: C 66.58, H 4.41; found C 66.85, H 4.62.

4e: 棕色晶体. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.90~2.04 (m, 2H, CH₂), 2.21 (s, 3H, CH₃), 2.26~2.38 (m, 2H, CH₂), 2.66~2.78 (m, 2H, CH₂), 4.69 (s, 1H, CH), 6.38 (s, 1H, =CH), 7.52 (d, J =7.8 Hz, 2H, ArH), 8.09 (d, J =7.8 Hz, 2H, ArH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 19.82, 20.13, 26.96, 33.15, 36.68, 98.69, 101.81, 114.34, 123.67, 130.21, 146.69, 151.15, 159.20, 162.23, 163.51, 165.75, 196.56; IR (KBr) ν : 3136, 3087 (=CH), 1718 (C=O), 1634 (C=C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₉H₁₅NO₆: C 64.59, H 4.28, N 3.96; found C 65.19, H 4.37, N 4.06.

4f: 棕色晶体. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.90~1.98 (m, 2H, CH₂), 2.20 (s, 3H, CH₃), 2.29~2.30 (m, 2H, CH₂), 2.64~2.75 (m, 2H, CH₂), 4.46 (s, 1H, CH), 5.93 (s, 2H, CH₂), 6.38 (s, 1H, =CH), 6.66~6.73 (m, 3H, ArH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 19.77, 20.21, 26.88, 32.22, 36.81, 98.67, 101.32, 103.02, 108.25, 109.19, 115.33, 121.75, 137.80, 146.34, 147.41, 158.77, 162.33, 162.75, 165.10, 196.56; IR (KBr) ν : 3089 (=CH), 1713 (C=O), 1635 (C=C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₀H₁₆O₆: C 68.18, H 4.58; found C 68.31, H 4.39.

4g: 黄色晶体. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.91~1.97 (m, 2H, CH₂), 2.19 (s, 3H, CH₃), 2.30~2.31 (m, 2H, CH₂), 2.64~2.76 (m, 2H, CH₂), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.46 (s, 1H, CH), 6.36 (s, 1H, =CH), 6.50~6.76 (m, 3H, ArH), 8.80 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 19.75, 20.28, 26.88, 31.81, 36.95, 56.07, 63.26, 98.67, 103.37, 113.20, 115.54, 120.55, 134.84, 145.83, 147.44, 158.66, 162.44, 162.49, 164.92, 196.59; IR (KBr) ν : 3136, 3088 (=CH), 1723 (C=O), 1626 (C=C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₀H₁₈O₆: C 67.79, H 5.12; found C 67.80, H 5.14.

4h: 黄色晶体. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.91~2.02 (m, 2H, CH₂), 2.22 (s, 3H, CH₃), 2.30~2.36 (m, 2H, CH₂), 2.69~2.80 (m, 2H, CH₂), 4.68 (s, 1H, CH), 6.45 (s, 1H, =CH), 7.54~8.05 (m, 3H, ArH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 19.83, 20.14, 26.94, 33.00, 36.69, 98.69, 101.87, 114.35, 122.24, 123.35, 130.11, 135.50, 145.79, 147.97, 159.22, 162.229, 163.53, 165.82, 196.64; IR (KBr) ν : 3091 (=CH), 1718 (C=O), 1637 (C=C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₉H₁₅NO₆: C 64.59, H 4.28, N 3.96; found C 64.60, H 4.32, N 4.01.

1.3 X射线衍射试验与晶体结构分析

晶体结构的测定在 Nonius Kapph CCD 型四圆衍射仪上进行. 将 $0.48\text{ mm} \times 0.44\text{ mm} \times 0.34\text{ mm}$ 黄色单晶置于四圆衍射仪上, 用石墨单色器单色化的 $\text{Mo K}\alpha$ ($\lambda = 0.71073\text{ \AA}$) 辐射, 以 $\omega/2\theta$ 扫描方式在 $2.46^\circ \sim 27.02^\circ$ 范围收集 8005 个衍射点, 其中独立衍射点 3477 个 ($R_{\text{int}} = 0.0244$), 可观测衍射点 2359 个 [$I > 2\sigma(I)$]. 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, 最终偏离因子 $R = 0.0493$, $wR = 0.1365$, $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0788P)^2 + 0.8867P]$, $P = [F_o^2 + 2F_c^2]/3$, 最终差值电子云密度的最高峰为 $0.541\text{ e/\AA}^3$, 最低峰为 $-0.246\text{ e/\AA}^3$, $S = 1.035$. 晶体数据保存在剑桥晶体数据中心, CCDC 号为 859549.

2 结果与讨论

以芳醛(2 mmol)、4-羟基-6-甲基-2-吡喃酮(2 mmol)及 1,3-环己二酮(2 mmol)为原料, 一步反应得到一系列 3-甲基-9-芳基-1,8-二氧化-2,10-二氧杂蒽衍生物, 实验结果列于表 1. 与常规反应相比, 反应不需分步进行, 避免了分步带来的各步分离麻烦, 以及分步反应造成的总产率降低, 反应时间长等缺点. 该一步反应反应时间较短, 6~7 h 内即可完成, 且产率较高, 后处理方便, 为合成该类化合物提供了一种简单、有效的方法.

表 1 化合物 4 的合成
Table 1 Synthesis of compound 4

Compd.	Ar	Time/h	m.p./ $^\circ\text{C}$	Yield/%
4a	4-HO-3-NO ₂ C ₆ H ₃	6	228~230	83
4b	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	6	197	73
4c	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	7	197	76
4d	4-ClC ₆ H ₄	6	221	73
4e	4-NO ₂ C ₆ H ₄	7	270	78
4f	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	7	255	70
4g	4-HO-3-CH ₃ OC ₆ H ₃	7	223	80
4h	3-NO ₂ C ₆ H ₄	7	237	77

产物的结构经 IR, ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 光谱证实. 在红外光谱中, $3087 \sim 3136\text{ cm}^{-1}$ 区间均出现 $=\text{CH}$ 特征伸缩振动吸收峰; 在 $1712 \sim 1726\text{ cm}^{-1}$ 区间内均出现很强的羰基伸缩振动吸收峰; 在 $1626 \sim 1637\text{ cm}^{-1}$ 区间均出现 $\text{C}=\text{C}$ 特征伸缩振动吸收峰. 核磁共振氢谱中, 在 $\delta\ 6.50 \sim 8.09$ 出现芳氢的多重峰; 在 $\delta\ 6.36 \sim 6.45$ 出现单峰, 一个氢, 为 4 位上的氢; 在 $\delta\ 4.46 \sim 4.69$ 出现单峰, 一个氢, 为中间的吡喃环 9 位上的氢; 在 $\delta\ 2.64 \sim 2.80$ 出现 7 位上亚甲基氢的多重峰; 在 $\delta\ 2.26 \sim 2.38$ 出现 5 位上亚甲基氢的多重峰; 在 $\delta\ 2.19 \sim 2.22$ 出现单峰, 三

个氢, 为 3 位上的甲基氢; 在 $\delta\ 1.86 \sim 2.04$ 之间出现 6 位上亚甲基氢的多重峰. 核磁共振碳谱分析也与其结构相吻合.

单晶 4d 的结构经 X 射线衍射分析, 进一步确证了产物结构. X 射线衍射分析结果表明, 在 4d 分子结构中, 中间的吡喃环为船式构象, 其中 C(1), C(6), C(7) 和 C(12) 四个原子共平面, C(13) 和 O(3) 偏离平面, 其偏离距离分别为 0.158 和 $0.076\text{ \AA}$; 与之相耦合的吡喃环为平面构象; 另一与之相耦合的六元环则是半椅式构象, 其中 C(7), C(8), C(10), C(11) 和 C(12) 五个原子共平面, C(9) 偏离该平面 $0.630\text{ \AA}$.

图 1 4d 的分子结构透视图
Figure 1 X-ray crystal structure of 4d

References

- [1] Wickenden, A. D. *Pharmacol. Ther.* **2002**, *94*, 157
- [2] Brooks, G. T.; Ottridge, A. P.; Mace, D. W. *Pestic. Sci.* **1998**, *22*, 41.
- [3] Witte, E. C.; Neubert, P.; Roesch, A. *DE 3427985*, **1986** [*Chem. Abstr.* **1986**, *104*, 224915f].
- [4] Greenblatt, M. S.; Bennt, W. P.; Hollstein, M.; Harris, C. C. *Cancer Res.* **1994**, *54*(18), 4855.
- [5] Hyama, T.; Saimoto, H. *JP 62181276*, **1987** [*Chem. Abstr.* **1988**, *108*, 37645].
- [6] Chand, N.; Diamantis, W.; Sofia, R. D. *Br. J. Pharmacol.* **1986**, *87*(2), 443.
- [7] (a) Suárez, M.; Verdecia, Y.; Ochoa, E.; Salfán, E.; Morán, L.; Martín, N.; Martine, R.; Quinteiro, M.; Seoane, C.; Soto, J. L.; Novoa, H.; Blaton, N.; Peeters, O. M.; Ranter, C. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2079.
(b) Suárez, M.; Ochoa, E.; Verdecia, Y.; Martín, M.; Quinteiro, C.; Seoane, J.; Soto, J. L.; Novoa, H.; Blaton, N.; Peeters, O. M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 875.
- [8] Ji, X. S.; Liu, Y.; Miao, Y.; Jin, T. *Chin. J. Pharm. Sci.* **1998**, *7*(4), 221 (in Chinese).
(季小慎, 刘延, 苗弈, 金涛, 药理科学, **1998**, *7*(4), 221.)

- [9] Zhao, T. F.; Zhao, D. F.; Sun, X. S.; Cheng, L. B. *Chem. Ind. Eng.* **1998**, 49(4), 515 (in Chinese).
(赵同丰, 赵德风, 孙孝森, 程倡柏, 化工学报, **1998**, 49(4), 515.)
- [10] Liang, B.; Kalidindi, S.; Porco, J. A. Jr.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2010**, 12(3), 572.
- [11] Li, M. H.; Chen, C.; He, F.; Gu, Y. L. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 519.

(Sun, H.; Lu, Z.)