顺序一锅法合成 5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮衍生物

陈莉^{a,b} 孙绍发^{*,a,b} 宋功武^b

(^a 咸宁学院药学院 咸宁 437100)

(^b 湖北大学化学化工学院 武汉 430062)

摘要 采用顺序一锅法,以 4,5,7-三氢-吡喃并[4,3-*d*]噻吩基三苯基膦亚胺、芳基异氰酸酯和胺类化合物为原料,合成了 19 个结构新颖的 5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮衍生物.该方法具有条件温和、操作简便、收率高等特点.所得化合物的结构用 ¹H NMR, IR 和 MS 等手段进行了表征,此外还通过 X 射线单晶衍射分析法进一步确认了化合物 3-(4-氯苯基)-2-二乙胺基-5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4a**)的结构.

关键词 顺序一锅法; 氮杂 Wittig 反应; 噻吩并嘧啶酮; 晶体结构

Sequential One-Pot Synthesis of 5,6,8-Trihydropyrano[3',4':4,5]-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one

Chen, Li^{a,b} Sun, Shaofa^{*,a,b} Song, Gongwu^b

(^a School of Pharmacy, Xianning College, Xianning 437100)

(^b College of Chemistry and Chemical Engineering, Hubei University, Wuhan 430062)

Abstract Nineteen novel 5,6,8-trihydropyrano[3',4':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one derivatives were synthesized using the sequential one-pot reaction, from 4,5,7-trihydropyrano[4,3-*d*]thiophen-2-ylimino-triphenyl-phosphorane, aryl-isocyanate and primary amine or secondary amine. Their structures were characterized by ¹H NMR, IR and MS techniques. Meanwhile, the structure of 3-(4-chlorophenyl)-2-(diethylamino)-5,6,8-trihydropyrano[3',4':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one (**4a**) was further confirmed by X-ray single diffraction method.

Keywords sequential one-pot reaction; aza-Wittig reaction; thienopyrimidinone; crystal structure

随着科技的进步,人们生活水平的提高,人们对广谱高效低毒的药物要求日益凸显.研究表明,噻吩并嘧啶酮类化合物是一类具有良好生物活性的杂环化合物,有些具有很好的抗菌抗病毒^[1,2]、消炎镇痛^[3]、抗焦虑以及抗心律失常^[4]、抑制肥胖^[5,6]、抑制纤维母细胞生长因子^[7]等生物活性.因此,噻吩并嘧啶酮及其衍生物的研究日益引起人们的关注.噻吩并嘧啶酮的合成可采用烯胺脂与异硫氰酸脂反应^[8]、分子内邻酰基化反应^[9]、Thio-Claisen 重排^[10]、烯胺脂和酰氯及亚胺反应^[11]、氮杂 Wittig 反应^[12-13]等方法.其中吡喃并噻吩并嘧啶酮衍生物的合成未见报道.本文合成了 19 个结构新颖的 5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮

衍生物,并对其进行了结构表征.文中首先以四氢吡喃酮、硫粉和氰基乙酸乙酯为原料利用 Gewald 反应制得化合物 **2**,然后在三苯基膦、三乙胺、六氯乙烷条件下在乙腈溶液中制得吡喃并噻吩三苯基膦亚胺 **3**,化合物 **3** 与芳基异氰酸酯和胺类化合物利用三组分串联氮杂 Wittig 反应——顺序一锅法合成目标产物.反应具有原料易得、条件温和及收率较高等优势.目标化合物的合成路线见 Scheme 1.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

熔点测定仪(YRT-3 型,天津市光学仪器厂,温

* E-mail: ssf8223@yahoo.com.cn

Received November 17, 2011; revised January 7, 2012; published online March 5, 2012.

Project supported by the Natural Science Foundation of Hubei Province (No. 2010CDZ048).

湖北省自然科学基金(No. 2010CDZ048)资助项目.

$R^1 = \text{Cl, H; } R^2 = \text{diethylamino, diisopropylamino, dibutylamino, pyrrolidinyl, morpholino, piperidinyl, butylamino, } \textit{tert}$ -butylamino, aniline, 4-methylaniline, 4-chloroaniline

Scheme 1

度计未经校正); 核磁共振波谱仪(Varian Mercury 400 型, Varian Mercury 公司, 溶剂为氘代氯仿, 内标为四甲基硅烷; 质谱仪(Finnigan LCQ Advantage MAX 型, Thermo Fisher 公司); X 射线衍射仪(X'Pert PRO 型, 荷兰 Panalytical 公司); 元素分析仪(Vario EL III 型, 德国 Elementar 公司); 薄层层析板(TLC)采用硅胶 GF₂₅₄(自制, 0.5% CMC-Na 溶液充分研磨后铺制, 经 105~110 °C 活化 1 h 后备用), 紫外灯(波长 254 nm)。

所用试剂为分析纯。其中乙腈、三乙胺用 4 Å 分子筛干燥后重蒸; 四氢呋喃用金属钠和二苯甲酮回流后重蒸。

1.2 化合物的合成

1.2.1 2-氨基-4,5,7-三氢-吡喃并[4,3-*d*]噻吩基-3-羧酸乙酯(2)的合成

于 50 mL 圆底烧瓶中, 分别加入 5.0 g (50 mmol) 四氢吡喃酮, 20 mL DMF, 在通风柜中用磁力搅拌器搅拌使其溶解。然后再依次加入 1.6 g (50 mmol) 硫粉, 5.7 g (50 mmol) 氰乙酸乙酯, 最后滴加 5.0 mL 三乙胺, 调整水浴温度至 35 °C, 搅拌, 反应液逐渐变成深红色, 反应时间约 6 h, 随着反应的进行, 反应液颜色逐渐变浅至橙黄色。将反应液倒入 200 g 冰水中, 边倒边搅拌, 立即析出黄色固体粉末, 抽滤, 干燥器干燥。

黄色固体粉末可用无水乙醇重结晶, 得浅黄色晶体, 干燥后称重为 10.05 g, m.p. 117~118 °C。

1.2.2 2-三苯基膦亚胺基-4,5,7-三氢-吡喃并[4,3-*d*]噻吩基-3-羧酸乙酯(3)的合成

将 2.73 g (12 mmol) 化合物 2-氨基-4,5,7-三氢-吡喃并[4,3-*d*]噻吩基-3-羧酸乙酯置于干燥的 250 mL 三颈瓶中, 加入 CH₃CN (50 mL) 搅拌使溶解。在冰水浴冷却下, 依次加入 6.30 g (24 mmol) 三苯基膦和 5.68 g (24 mmol) 六氯乙烷, 充分搅拌, 待混合物溶解后, 分多次将 6.72 mL (24 mmol) 三乙胺滴加到以上混合物中(每次加入时需等瓶中白雾变淡后), 加完后可在 5~10 °C 下搅拌至

反应完全。

薄层色谱跟踪检查, 待反应完全后, 将反应液缓慢倒入装有 300 mL 冰水的 500 mL 烧杯中, 边倒入边充分搅动, 并迅速减压抽滤, 得橙红色固体。再将滤出固体转入烧杯中用乙醇洗涤, 抽滤得黄色固体 2-三苯基膦亚胺基-4,5,7-三氢-吡喃并[4,3-*d*]噻吩基-3-羧酸乙酯(简称膦亚胺)。干燥器干燥后, 称重 5.24 g, m.p. 142~144 °C。

1.2.3 *N*-取代-5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮衍生物(4)的合成

向干燥的圆底烧瓶(50 mL)中加入上述膦亚胺 3 mmol (1.461 g), 用约 10 mL 四氢呋喃溶解, 并快速加入芳基异氰酸酯 3 mmol, 密闭于冰箱干燥器中静置一夜或 8 h。直接滴加相应的胺(3.1 mmol), 在室温下反应 2 h 后, 再加入几滴乙醇钠的无水乙醇溶液, 在室温下反应 8~12 h。减压蒸去溶剂, 残余物以乙醇和二氯甲烷重结晶, 得到吡喃并噻吩并嘧啶酮衍生物。

1.2.4 目标化合物表征

3-(4-氯苯基)-2-(二乙胺基)-5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(4a): 白色晶体, 产率 86%, m.p. 214~215 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.83 (s, 6H, 2CH₃), 3.02 (s, 2H, CH₂), 3.08 (s, 4H, 2CH₂), 3.96 (s, 2H, CH₂), 4.76 (s, 2H, CH₂), 7.27~7.48 (m, 4H, C₆H₄); IR (KBr) ν: 1680 (C=O), 1580 (C=N), 1532, 1488, 1472 (C=C), 1250 (C—N), 1086 (C—O—C); MS *m/z* (%): 391 (M⁺+2, 37), 389 (M⁺, 100), 360 (56), 250 (42), 222 (19), 181 (83), 153 (29), 139 (45), 111 (19), 72 (45). Anal. calcd for C₁₉H₂₀ClN₃O₂S: C 58.53, H 5.17, N 10.78; found C 58.46, H 5.22, N 10.86。

3-(4-氯苯基)-2-(二异丙胺基)-5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(4b): 白色晶体, 产率 78%, m.p. 151~153 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.20~1.35 (m, 12H, 4CH₃), 2.84 (s, 2H, CH₂), 3.66 (s, 2H, CH₂), 4.31 (s, 2H, 2CH), 4.57 (s, 2H, CH₂), 6.81~7.27 (m, 4H, C₆H₄); IR (KBr) ν: 1658 (C=O), 1614 (C=N), 1523, 1484, 1445 (C=C), 1234 (C—N), 1092 (C—O—C); MS *m/z* (%): 420 (M⁺+2, 37), 418 (M⁺, 100), 375 (32), 222 (14), 181 (81), 139 (45), 111 (18), 96 (41). Anal. calcd for C₂₁H₂₄ClN₃O₂S: C 60.35, H 5.79, N 10.05; found C 60.27, H 5.84, N 10.08。

3-(4-氯苯基)-2-(二丁胺基)-5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(4c): 白色晶体, 产率 68%, m.p. 140~142 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.83 (s, 6H, 2CH₃), 1.23~1.25 (m, 8H, 4CH₂), 2.98~3.01 (m, 6H, 3CH₂), 3.97 (s, 2H, CH₂), 4.76 (s, 2H, 2CH), 7.22~7.46 (m, 4H, C₆H₄); IR (KBr) ν: 1680 (C=O),

1534, 1491, 1472 (C=C), 1227 (C—N), 1089 (C—O—C); MS m/z (%): 447 ($M^+ + 2$, 41), 445 (M^+ , 100), 388 (38), 317 (42), 287 (47), 279 (40), 181 (47), 125 (50), 111 (22). Anal. calcd for $C_{23}H_{28}ClN_3O_2S$: C 61.94, H 6.33, N 9.42; found C 61.81, H 6.40, N 9.51.

3-(4-氯苯基)-2-(吡咯烷-1-基)-5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4d**): 白色晶体, 产率 86%. m.p. 234~235 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.73 (s, 4H, 2CH₂), 2.98 (s, 2H, CH₂), 3.06 (t, $J=6.8$ Hz, 4H, 2CH₂), 3.96 (t, $J=6.8$ Hz, 2H, CH₂), 4.73 (s, 2H, CH₂), 7.26~7.45 (m, 4H, C₆H₄); IR (KBr) ν : 3054 (=CH), 1687 (C=O), 1582 (C=N), 1521, 1492, 1458 (C=C), 1221 (C—N), 1089 (C—O—C); MS m/z (%): 389 ($M^+ + 2$, 41), 387 (M^+ , 100), 358 (24), 287 (17), 165 (34), 111 (24), 70 (32). Anal. calcd for $C_{19}H_{18}ClN_3O_2S$: C 58.83, H 4.68, N 10.83; found C 58.77, H 4.74, N 10.91.

3-(4-氯苯基)-2-吗啉基-5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4e**): 白色晶体, 产率 91%, m.p. 204~205 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.01 (s, 2H, CH₂), 3.10 (t, $J=6.8$ Hz, 4H, 2CH₂), 3.45 (t, $J=7.2$ Hz, 4H, 2CH₂), 3.97 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH₂), 4.77 (s, 2H, CH₂), 7.27~7.49 (m, 4H, C₆H₄); IR (KBr) ν : 3072 (=CH), 1691 (C=O), 1582 (C=N), 1529, 1489, 1438 (C=C), 1245 (C—N), 1121, 1086 (C—O—C); MS m/z (%): 405 ($M^+ + 2$, 37), 403 (M^+ , 100), 358 (9), 287 (16), 181 (40), 151 (19), 111 (23). Anal. calcd for $C_{19}H_{18}ClN_3O_3S$: C 56.50, H 4.49, N 10.40; found C 56.42, H 4.52, N 10.34.

3-(4-氯苯基)-2-(哌啶-1-基)-5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4f**): 白色晶体, 产率 87%. m.p. 192~194 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.85 (s, 4H, 2CH₂), 1.35 (s, 2H, CH₂), 1.60 (s, 4H, 2CH₂), 2.85~3.24 (m, 2H, CH₂), 3.90 (s, 2H, CH₂), 4.61 (s, 2H, CH₂), 6.92~7.27 (m, 4H, C₆H₄); IR (KBr) ν : 3059 (=CH), 1653 (C=O), 1618 (C=N), 1571, 1538, 1485, 1445 (C=C), 1242 (C—N), 1096 (C—O—C); MS m/z (%): 401 (M^+ , 8.5), 221 (100), 165 (14), 143 (25), 111 (8). Anal. calcd for $C_{20}H_{20}ClN_3O_2S$: C 59.77, H 5.02, N 10.46; found C 59.68, H 5.09, N 10.51.

3-(4-氯苯基)-2-正丁胺基-5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4g**): 白色晶体, 产率 73%. m.p. 156~157 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.88 (s, 3H, CH₃), 1.25 (s, 2H, CH₂), 1.46 (s, 2H, CH₂), 2.98 (s, 2H, CH₂), 3.38 (s, 2H, CH₂), 3.96 (s, 2H, CH₂), 4.74 (s, 2H, CH₂), 7.24~7.57 (m, 4H, C₆H₄); IR (KBr) ν : 3310 (NH), 3056 (=CH), 1686 (C=O), 1650 (C=N),

1557, 1503, 1444 (C=C), 1225 (C—N), 1083 (C—O—C); MS m/z (%): 401 ($M^+ + 2$, 39), 389 (M^+ , 100), 360 (24), 333 (14), 304 (22), 181 (18), 152 (25), 125 (16), 111 (13), 75 (7). Anal. calcd for $C_{19}H_{20}ClN_3O_2S$: C 58.53, H 5.17, N 10.78; found C 58.46, H 5.24, N 10.82.

3-(4-氯苯基)-2-叔丁胺基-5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4h**): 白色晶体, 产率 68%. m.p. 190~191 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.37 (s, 9H, 3CH₃), 2.98 (s, 2H, CH₂), 3.96 (s, 3H, NH, CH₂), 4.72 (s, 2H, CH₂), 7.24~7.56 (m, 4H, C₆H₄); IR (KBr) ν : 3444 (NH), 3052 (=CH), 1678 (C=O), 1580 (C=N), 1553, 1523, 1488, 1439 (C=C), 1265 (C—N), 1085 (C—O—C); MS m/z (%): 391 ($M^+ + 2$, 28), 389 (M^+ , 100), 332 (87), 304 (64), 152 (24), 122 (13), 111 (17), 75 (7). Anal. calcd for $C_{19}H_{20}ClN_3O_2S$: C 58.53, H 5.17, N 10.78; found C 58.47, H 5.25, N 10.82.

3-(4-氯苯基)-2-苯胺基-5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4i**): 白色晶体, 产率 82%. m.p. 223~225 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.04 (s, 2H, CH₂), 3.99 (s, 2H, CH₂), 4.77 (s, 2H, CH₂), 6.04 (s, 1H, NH), 7.12~7.66 (m, 9H, C₆H₄, C₆H₅); IR (KBr) ν : 3407 (NH), 3031 (=CH), 1687 (C=O), 1601 (C=N), 1538, 1493, 1449 (C=C), 1238 (C—N), 1082 (C—O—C); MS m/z (%): 409 (M^+ , 5), 374 (100), 346 (39), 253 (43), 194 (16), 152 (12), 122 (12), 92 (16), 77 (32). Anal. calcd for $C_{21}H_{16}ClN_3O_2S$: C 61.53, H 3.93, N 10.25; found C 61.46, H 4.01, N 10.30.

3-(4-氯苯基)-2-(4-甲基苯胺基)-5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4j**): 白色晶体, 产率 63%. m.p. 225~227 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 50 (s, 3H, CH₃), 3.03 (s, 2H, CH₂), 3.99 (s, 2H, CH₂), 4.77 (s, 2H, CH₂), 6.11 (s, 1H, NH), 7.12~7.62 (m, 8H, 2C₆H₄); IR (KBr) ν : 3405 (NH), 1687 (C=O), 1600 (C=N), 1543, 1489 (C=C), 1225 (C—N), 1088 (C—O—C); MS m/z (%): 425 ($M^+ + 2$, 41), 423 (M^+ , 100), 394 (19), 267 (17), 242 (11), 152 (7), 122 (14), 91 (22). Anal. calcd for $C_{22}H_{18}ClN_3O_2S$: C 62.33, H 4.28, N 9.91; found C 62.24, H 4.22, N 9.82.

3-(4-氯苯基)-2-(4-氯苯胺基)-5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4k**): 淡黄色晶体, 产率 76%. m.p. 250~251 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.00 (s, 2H, CH₂), 3.96 (s, 2H, CH₂), 4.76 (s, 2H, CH₂), 5.95 (s, 1H, NH), 7.27~7.62 (m, 8H, 2C₆H₄); IR (KBr) ν : 3289 (NH), 3099 (=CH), 1666 (C=O), 1604 (C=N), 1534, 1486, 1443 (C=C), 1224 (C—N), 1087 (C—O—C);

MS m/z (%): 447 ($M^+ + 4$, 13), 445 ($M^+ + 2$, 70), 443 (M^+ , 100), 414 (39), 317 (9), 287 (41), 180 (16), 152 (18), 122 (27). Anal. calcd for $C_{21}H_{15}Cl_2N_3O_2S$: C 56.76, H 3.40, N 9.46; found C 56.68, H 3.32, N 9.42.

3-苯基-2-(二乙胺基)-5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4l**): 白色晶体, 产率 87%. m.p. 181~182 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.81 (s, 6H, 2CH₃), 3.02~3.08 (m, 6H, 3CH₂), 3.96 (s, 2H, CH₂), 4.76 (s, 2H, CH₂), 7.27~7.48 (m, 4H, C₆H₄); IR (KBr) ν : 3053 (=CH), 1682 (C=O), 1592 (C=N), 1531, 1504, 1440 (C=C), 1285 (C—N), 1091 (C—O—C); MS m/z (%): 355 (M^+ , 100), 326 (47), 250 (35), 221 (15), 181 (30), 105 (27), 77 (30), 44 (27). Anal. calcd for $C_{19}H_{21}N_3O_2S$: C 64.20, H 5.95, N 11.82; found C 64.12, H 6.01, N 11.89.

3-苯基-2-(二异丙胺基)-5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4m**): 白色晶体, 产率 68%. m.p. 135~137 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.29 (s, 12H, 4CH₃), 2.85 (s, 2H, CH₂), 3.89 (s, 2H, CH₂), 4.28 (s, 2H, 2CH), 4.57 (s, 2H, CH₂), 6.88~7.24 (m, 5H, C₆H₅); IR (KBr) ν : 2971 (CH), 1661 (C=O), 1614 (C=N), 1593, 1570, 1521, 1485 (C=C), 1233 (C—N), 1094 (C—O—C); MS m/z (%): 384 (M^+ , 100), 341 (42), 264 (37), 222 (17), 181 (40), 122 (11), 77 (28). Anal. calcd for $C_{21}H_{25}N_3O_2S$: C 65.77, H 6.57, N 10.96; found C 65.67, H 6.56, N 11.05.

3-苯基-2-(吡咯烷-1-基)-5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4n**): 白色晶体, 产率 83%, m.p. 239~240 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.71 (s, 4H, 2CH₂), 2.95~3.05 (m, 6H, 3CH₂), 3.97 (s, 2H, CH₂), 4.73 (s, 2H, CH₂), 7.31~7.47 (m, 5H, C₆H₅); IR (KBr) ν : 3035 (=CH), 1682 (C=O), 1593 (C=N), 1521, 1473, 1452 (C=C), 1222 (C—N), 1084 (C—O—C); MS m/z (%): 353 (M^+ , 100), 324 (24), 253 (18), 181 (16), 131 (26), 77 (38), 70 (21). Anal. calcd for $C_{19}H_{19}N_3O_2S$: C 64.57, H 5.42, N 11.89; found C 64.49, H 5.48, N 11.93.

3-苯基-2-吗啉基-5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4o**): 白色晶体, 产率 93%, m.p. 240~241 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.02~3.10 (m, 6H, 3CH₂), 3.41 (s, 4H, 2CH₂), 4.01 (s, 2H, CH₂), 4.77 (s, 2H, CH₂), 7.35~7.51 (m, 5H, C₆H₅); IR (KBr) ν : 1686 (C=O), 1591 (C=N), 1525, 1491, 1441 (C=C), 1241 (C—N), 1115, 1086 (C—O—C); MS m/z (%): 369 (M^+ , 100), 340 (8), 312 (16), 283 (10), 253 (23), 181 (19), 122 (13), 77 (48). Anal. calcd for $C_{19}H_{19}N_3O_3S$: C 61.77, H 5.18, N 11.37; found C 61.69, H 5.26, N 11.41.

3-苯基-2-(哌啶-1-基)-5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻

吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4p**): 白色晶体, 产率 81%, m.p. 164~166 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.32 (s, 2H, CH₂), 1.57 (s, 4H, 2CH₂), 2.85 (s, 2H, CH₂), 3.22 (s, 4H, 2CH₂), 3.92 (s, 2H, CH₂), 4.61 (s, 2H, CH₂), 6.94~7.26 (m, 5H, C₆H₅); IR (KBr) ν : 3048 (=CH), 1655 (C=O), 1621 (C=N), 1591, 1534, 1484, 1443 (C=C), 1237 (C—N), 1096 (C—O—C); MS m/z (%): 367 (M^+ , 13), 340 (2), 253 (4), 187 (100), 131 (12), 77 (12). Anal. calcd for $C_{20}H_{21}N_3O_2S$: C 65.37, H 5.76, N 11.44; found C 65.42, H 5.74, N 11.38.

3-苯基-2-叔丁胺基-5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4q**): 白色晶体, 产率 65%, m.p. 193~195 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.35 (s, 9H, 3CH₃), 3.00 (s, 2H, CH₂), 3.94 (s, 2H, CH₂), 3.95 (s, 1H, NH), 4.75 (s, 2H, CH₂), 7.26~7.59 (m, 5H, C₆H₅); IR (KBr) ν : 3423 (NH), 3071 (=CH), 1683 (C=O), 1543, 1513, 1450 (C=C), 1209 (C—N), 1087 (C—O—C); MS m/z (%): 355 (M^+ , 100), 299 (77), 269 (51), 152 (10), 119 (13), 77 (27). Anal. calcd for $C_{19}H_{21}N_3O_2S$: C 64.20, H 5.95, N 11.82; found C 64.15, H 5.86, N 11.74.

3-苯基-2-苯胺基-5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4r**): 淡黄色晶体, 产率 70%. m.p. 228~229 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.04 (s, 2H, CH₂), 4.00 (s, 2H, CH₂), 4.77 (s, 2H, CH₂), 6.05 (s, 1H, NH), 7.13~7.66 (m, 10H, 2C₆H₅); IR (KBr) ν : 3408 (NH), 3031 (=CH), 1688 (C=O), 1601 (C=N), 1538, 1494, 1449 (C=C), 1238 (C—N), 1082 (C—O—C); MS m/z (%): 375 (M^+ , 100), 346 (27), 253 (30), 194 (7), 122 (10), 92 (8), 77 (28). Anal. calcd for $C_{21}H_{17}N_3O_2S$: C 67.18, H 4.56, N 11.19; found C 67.23, H 4.47, N 11.13.

3-苯基-2-(4-氯苯胺基)-5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4s**): 淡黄色晶体, 产率 63%. m.p. 253~255 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.85 (s, 2H, CH₂), 3.94 (s, 2H, CH₂), 4.66 (s, 2H, CH₂), 7.14 (s, 1H, NH), 7.27~7.45 (m, 9H, C₆H₅, C₆H₄); IR (KBr) ν : 3433 (NH), 3104 (=CH), 1696 (C=O), 1644 (C=N), 1602, 1529, 1498, 1449 (C=C), 1222 (C—N), 1092 (C—O—C); MS m/z (%): 410 (M^+ , 5), 381 (4), 346 (57), 227 (100), 181 (45), 119 (26), 111 (17). Anal. calcd for $C_{21}H_{16}ClN_3O_2S$: C 61.53, H 3.93, N 10.25; found C 61.47, H 4.01, N 10.23.

1.3 单晶结构的测定

将 0.1 g 化合物 3-(4-氯苯基)-2-二乙胺基-5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4a**)置于 25 mL 小烧杯中, 用 5 mL 二氯甲烷溶解, 再加入 5

mL 无水乙醇, 盖上保鲜膜, 于室温下缓慢挥发溶剂后得到透明单晶. 选取 0.20 mm×0.10 mm×0.10 mm 的无色晶体用于单晶 X 射线衍射分析, 测定温度为 298(2) K.

2 结果与讨论

2.1 化合物 2 的合成

化合物 2 的合成采用 Gewald 反应. 各反应物的量应为等摩尔数, 特别是硫不可过量, 否则难于分离. 且反应时间越长, 温度越高, 反应液颜色就越深. 若得到浅黄色固体, 则产品经洗涤后较纯且产率较高.

反应的溶剂可采用乙醇, 因反应生成物颗粒很细, 随着反应的进行, 将使搅拌越来越难, 甚至搅不动, 因此要向反应体系中不断补充溶剂, 维持正常搅动. 采用 DMF 作溶剂, 反应物及产物均有较好的溶解性, 便于反应. 也可用 DMF 和乙醇联合作溶剂.

2.2 化合物 3 的合成

在中间体磷亚胺的合成中, 加入无水三乙胺时, 使用注射器注入, 避免三乙胺和反应液吸水. 三乙胺加入时产生大量白雾同时放出热, 应控制反应温度在 0~5 °C. 当三乙胺加完后, 可在 5~10 °C 下反应.

NEt₃·HCl、乙腈均易溶于冰水中, 将反应液倾入冰水中, 可以除去 NEt₃·HCl 与乙腈. 水洗过程应低温快速, 防止产物水解.

反应体系应干燥, 溶剂乙腈和催化剂三乙胺均为用 4 Å 分子筛干燥后重蒸.

2.3 目标化合物 4 的合成

吡喃并噻吩并嘧啶酮的合成采用顺序一锅法. 磷亚胺与异氰酸酯发生分子间氮杂 Wittig 反应, 形成活性中间体碳二亚胺. 所得中间体碳二亚胺无需纯化, 可直接在反应母液中与亲核试剂胺加成形成类脒中间体, 亦无需进一步纯化, 直接加入催化剂醇钠成环得目标化合物.

制备碳二亚胺时不宜在过高的温度下进行, 降低反应温度可以提高碳二亚胺的含量, 反应以 0~5 °C 为佳. 中间体碳二亚胺必须现制现用.

从实验结果(表 1)可以看出, 当苯环上连有吸电子基团时, 反应更易进行. 亲核试剂胺的空间体积效应亦影响反应的进行, 体积较小的二乙胺反应较快, 目标产物产率较高; 体积较大的二丁胺反应较慢, 目标产物产率较低. 对于空间位阻较小的环状亲核试剂如吗啉、六氢吡啶、四氢吡咯, 反应速度和目标产物产率都很高, 甚至高于二乙胺.

表 1 5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮衍生物 4 的合成

Table 1 Synthesis of 5,6,8-trihydropyrano[3',4':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one derivatives 4

Product	R ¹	R ²	Yield/%
4a	Cl	Diethylamino	86
4b	Cl	Diisopropylamino	78
4c	Cl	Dibutylamino	68
4d	Cl	Pyrrolidinyl	86
4e	Cl	Morpholino	91
4f	Cl	Piperidinyl	87
4g	Cl	Butylamino	73
4h	Cl	<i>tert</i> -Butylamino	68
4i	Cl	Anilino	82
4j	Cl	4-Methylanilino	63
4k	Cl	4-Chloroanilino	76
4l	H	Diethylamino	87
4m	H	Diisopropylamino	68
4n	H	Pyrrolidinyl	83
4o	H	Morpholino	93
4p	H	Piperidinyl	81
4q	H	<i>tert</i> -Butylamino	65
4r	H	Anilino	70
4s	H	4-Chloroanilino	63

关环时, 需向体系中加入催化剂醇钠, 且必须现制现用, 否则不易关环.

溶剂四氢呋喃需采用金属钠与二苯甲酮回流重蒸处理. 在四氢呋喃溶液中, 反应物、中间体、产物均有较好的溶解性, 不会影响加成与关环反应的效果.

2.4 单晶结构分析

化合物 3-(4-氯苯基)-2-二乙胺基-5,6,8-三氢-吡喃并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(4a)分子式为 C₁₉H₂₀ClN₃O₂S, 晶体为单斜晶(CCDC 号为 868377), 空间群为 *P*2(1)/*c*, 晶胞参数为 *a*=1.5520(2) nm, *b*=0.76208(10) nm, *c*=1.5958(2) nm, $\alpha=\gamma=90^\circ$, $\beta=95.363(2)^\circ$, *D*_c=1.378 Mg/m³, 晶胞中分子数 *Z*=4, *F*(000)=816. 晶体结构图如图 1 所示. 晶体衍射分析得

图 1 4a 的单晶结构

Figure 1 Crystal structure of 4a

到的关环产物结构与根据 ^1H NMR 所推测出的结构是一致的, 且图示表明噻吩环与嘧啶环共平面, 形成了一个稳定的芳香体系, 而苯环与噻吩并嘧啶环非共平面。

References

- [1] Rashad, A. E.; Shamroukh, A. H.; Abdel-Megeid, R. E.; El-Sayed, W. A. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1149.
- [2] Shetty, N. S.; Lamani, R. S.; Khazi, I. A. M. *J. Chem. Sci.* **2009**, *121*, 301.
- [3] Castro, A.; Jerez, M. J.; Gil, C.; Calderon, F.; Doménech, T.; Nueda, A.; Martnez, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1349.
- [4] Carpenter, A. J.; Al-Barazanji, K. A.; Barvian, K. K.; Bishop, M. J.; Britt, C. S.; Cooper, J. P.; Goetz, A. S.; Grizzle, M. K.; Hertzog, D. L.; Ignr, D. M.; Morgan, R. O.; Peckham, G. E.; Speake, J. D.; Swain, W. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4994.
- [5] Hertzog, D. L.; Witty, D. R. *Curr. Top. Med. Chem.* **2007**, *7*, 1455.
- [6] Alagarsamy, V.; Meenab, S.; Ramseshu, K. V.; Solomon, V. R.; Thirumurugan, K.; Dhanabal, K.; Murugana, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1293.
- [7] Crespo, M. I.; Pages, L.; Vega, A.; Segarra, V.; Lopez, M.; Domenech, T.; Miralpeix, M.; Beleta, J.; Ryder, H.; Palacios, J. M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4021.
- [8] Ivachtchenko, A.; Kovalenko, S.; Tkachenko, O. V.; Parkhomenko, O. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 573.
- [9] Vovk, M. V.; Bolbut, A. V.; Boiko, V. I.; Pirozhenko, V. V.; Chemega, A. N.; Tolmachev, A. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 370.
- [10] Mohan, C.; Kumar, V.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10774.
- [11] Fang, Z.-D. *M.S. Thesis*, Central China Normal University, Wuhan, **2006** (in Chinese)
(方正东, 硕士论文, 华中师范大学, 武汉, **2006**.)
- [12] Hu, Y.-G.; Lu, M.-Y.; Song, H.-L.; Ding, M.-W. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 295 (in Chinese).
(胡杨根, 吕茂云, 宋鹤丽, 丁明武, 有机化学, **2005**, *25*, 295.)
- [13] Zeng, G.-P.; Duan, L.-S.; Ding, M.-W. *J. Huazhong Normal Univ. (Nat. Sci.)* **2008**, *42*, 58 (in Chinese).
(曾国平, 段连生, 丁明武, 华中师范大学学报(自然科学版), **2008**, *42*, 58.)

(Lu, Y.)