微波辐射下一步合成 4-芳基-2,6-二(3,3'-香豆素基)吡啶衍生物

周建峰* 娄风文 孙小军 安礼涛 支三军
霍娟娟 郑丽 王星帅

(淮阴师范学院化学化工学院 江苏省低维材料化学重点建设实验室 淮安 223300)

摘要 3-乙酰基香豆素、芳醛和醋酸铵在醋酸溶剂中经微波辐射,一步合成了 4-芳基-2,6-二(3,3'-香豆素基)吡啶衍生物,反应在 5~8 min 内完成,产率 60%~86%,具有反应时间短、操作简便和环境友好等优点。所以产物经红外光谱、氢谱、质谱和元素分析表征。

关键词 3-乙酰基香豆素;芳醛;吡啶衍生物;微波辐射

One-Pot Synthesis of 3,3'-(4-Arylpyridine-2,6-diyl)bis(2H-chromen-2-one) Derivatives under Microwave Irradiation

Zhou, Jianfeng* Lou, Fengwen Sun, Xiaojun An, Litao Zhi, Sanjun
Huo, Juanjuan Zheng, Li Wang, Xingshuai

(Jiangsu Key Laboratory for Chemistry of Low-Dimensional Materials, School of Chemistry and Chemical Engineering, Huaiyin Normal University, Huai'an 223300)

Abstract A series of 3,3'-(4-arylpyridine-2,6-diyl)bis(2H-chromen-2-one) derivatives were synthesized by the one-pot three-component reaction of 3-acetyl coumarin, aromatic aldehydes, and ammonium acetate in acetic acid under microwave irradiation. The reactions were completed in 5~8 min with 60%~86% yields, and the procedure has the advantages of short reaction time, easy work-up and environmental benign. Their structures were confirmed by ¹H NMR, IR, MS techniques and elemental analysis.

Keywords pyridine derivatives; 3-acetylcoumarin; aromatic aldehyde; microwave irradiation

香豆素及其衍生物是一类重要的具有较强抗病毒和抗凝血的生物活性物质^[1~6],广泛分布于植物的代谢产物中。一些 3-取代香豆素被认为是活泼的非肽类的 HIV 蛋白酶抑制剂^[7],一直被人们所重视。

另一方面,吡啶类化合物的研究是近 20 年来药物创制研究过程中发展起来的热点领域之一。据报道,在吡啶环的 3-位上接有香豆素结构单元的吡啶衍生物具有杀菌、抗病毒等生物活性^[8]。2,4,6-三取代芳基吡啶同其它多取代吡啶类化合物一样,不仅是重要的生物活性物质,而且在金属络合物、光学器件、药物合成等方面都有重要的应用价值,已发展了多种有价值的合成方法^[9]。最近,Patel^[10]和 Verma 等^[11]分别报道了以香豆素查尔酮与香豆素吡啶盐、醋酸铵在醋酸溶剂中或香豆素

查尔酮与尿素(硫脲)在硝酸铋-氧化铝催化下,合成 4-芳基-2,6-二(3,3'-香豆素基)吡啶衍生物的方法。但这些方法使用了金属盐催化剂抑或使用吡啶盐为中间产物,反应步骤多,反应时间长,后处理复杂等。

近年来,我们以香豆素类化合物为底物,先后合成了具有生物活性的含香豆素结构单元的喹啉衍生物^[12]、3-氰基-2-氨基吡啶衍生物^[13]和芳基取代的双香豆素衍生物^[14]等。为寻找新的药物先导化合物,依据活性基团拼接原理,本文设计用 3-乙酰基香豆素与芳醛类化合物在醋酸铵-醋酸条件下,直接经微波辐射一步合成含香豆素结构单元的三取代吡啶衍生物,获得了满意的结果(Eq. 1)。反应时间在 5~8 min 完成,产率 60%~86%,操作简便。产物经元素分析、红外光谱、氢谱和

* E-mail: zhoujf@sohu.com

Received February 5, 2012; revised March 22, 2012; published online April 10, 2012.

Project supported by the Jiangsu Key Laboratory for Chemistry of Low-Dimensional Materials (No. JSKC11101).

江苏省低维材料化学重点建设实验室开放基金(No. JSKC11101)资助项目。

质谱等表征。

Ar: C₆H₅ (a), 4-ClC₆H₄ (b), 4-CH₃C₆H₄ (c), 4-CH₃OC₆H₄ (d), 4-(CH₃)₂NC₆H₄ (e), 3,4-OCH₂OC₆H₃ (f), 4-NO₂C₆H₅ (g), 2-ClC₆H₄ (h), Furyl (i)

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

反应在 CEM Discover Lab-Mate 微波反应器中进行。熔点用 WRS-1B 型数字熔点仪测定, 温度未校正; IR 用 Nicolet Avatar 360FT-IR 红外光谱仪测定, KBr 压片; ¹H NMR 用 Bruker DPX 400 MHz 核磁共振仪测定, TMS 为内标, CDCl₃ 为溶剂; 质谱用 LCQ Advanbase 液-质联机测定; 元素分析用 Perkin-Elmer 240C 元素分析仪测定。

3-乙酰基香豆素按文献[15]合成。其它所用试剂均为市售化学纯或分析纯。

1.2 4-芳基-2,6-二(3,3'-香豆素基)吡啶衍生物的合成

在微波反应器配套的 10 mL 试管中加入 2 mmol 3-乙酰基香豆素(1), 1 mmol 芳醛(2), 4 mmol 醋酸铵和 2 mL 冰醋酸, 反应混合物在 150 W, 150 °C 条件下, 经微波辐射至原料消失(用 TLC 检测)。反应毕, 冷至室温, 抽滤, 固体用 95%乙醇重结晶得产物 3a~3i。

4-苯基-2,6-二(3,3'-香豆素基)吡啶(3a): m.p. 252~253 °C (lit.^[10] 253~254 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.39~7.78 (m, 13H, Ar-H), 8.28 (s, 2H, 3-H and 5-H of pyridine ring), 9.21 (s, 2H, 4'-H and 4''-H of coumar rings); IR (KBr) ν: 3017, 1721, 1610, 1577, 1532, 761 cm⁻¹; LC/MS (ESI) *m/z*: 445.4 (M+H)⁺. Anal. calcd for C₂₉H₁₇NO₄: C 78.55, H 3.86, N 3.16; found C 78.46, H 3.94, N 3.25.

4-(4-氯苯基)-2,6-二(3,3'-香豆素基)吡啶(3b): m.p. 268~269 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.39~7.84 (m, 8H, Ar-H), 8.13 (d, *J*=7.60 Hz, 2H, Ar-H), 8.29 (d, *J*=7.60 Hz, 2H, Ar-H), 8.84 (s, 2H, 3-H and 5-H of pyridine ring), 9.20 (s, 2H, 4'-H and 4''-H of coumar rings); IR (KBr) ν: 3111, 1726, 1608, 1577, 1534, 756 cm⁻¹; LC/MS

(ESI) *m/z*: 478.7 (M+H)⁺. Anal. calcd for C₂₉H₁₆ClNO₄: C 72.88, H 3.37, N 2.93; found C 72.79, H 3.44, N 3.01.

4-(4-甲基苯基)-2,6-二(3,3'-香豆素基)吡啶(3c): m.p. 267~268 °C (lit.^[10] 269~270 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.44 (s, 3H, CH₃), 7.41~7.70 (m, 12H, Ar-H), 8.11 (d, *J*=7.60 Hz, 2H, Ar-H), 8.27 (d, *J*=7.60 Hz, 2H, Ar-H), 8.81 (s, 2H, 3-H and 5-H of pyridine ring), 9.20 (s, 2H, 4'-H and 4''-H of coumar rings); IR (KBr) ν: 3110, 1727, 1608, 1574, 1532, 756 cm⁻¹; LC/MS (ESI) *m/z*: 458.7 (M+H)⁺. Anal. calcd for C₃₀H₁₉NO₄: C 78.76, H 4.19, N 3.06; found C 78.67, H 4.28, N 3.15.

4-(4-甲氧苯基)-2,6-二(3,3'-香豆素基)吡啶(3d): m.p. 275~276 °C (lit.^[10] 277~278 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.91 (s, 3H, OCH₃), 7.32~7.80 (m, 8H, Ar-H), 8.13 (d, *J*=7.60 Hz, 2H, Ar-H), 8.32 (d, *J*=7.60 Hz, 2H, Ar-H), 8.62 (s, 2H, 3-H and 5-H of pyridine ring), 8.88 (s, 2H, 4'-H and 4''-H of coumar rings); IR (KBr) ν: 3108, 1725, 1607, 1569, 1510, 756 cm⁻¹; LC/MS (ESI) *m/z*: 474.7 (M+H)⁺. Anal. calcd for C₃₀H₁₉NO₅: C 76.10, H 4.04, N 2.96; found C 76.01, H 4.12, N 3.04.

4-(4-二甲氨基苯基)-2,6-二(3,3'-香豆素基)吡啶(3e): m.p. 261~262 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.08 (s, 6H, CH₃), 7.40~7.65 (m, 12H, Ar-H), 8.28 (s, 2H, 3-H and 5-H of pyridine ring), 9.22 (s, 2H, 4'-H and 4''-H of coumar rings); IR (KBr) ν: 3120, 1725, 1609, 1578, 1525, 755 cm⁻¹; LC/MS (ESI) *m/z*: 487.8 (M+H)⁺. Anal. calcd for C₃₁H₂₂N₂O₄: C 76.53, H 4.56, N 5.76; found C 76.44, H 4.65, N 5.92.

4-(3,4-二甲氧亚甲基苯基)-2,6-二(3,3'-香豆素基)吡啶(3f): m.p. 249~250 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6.06 (s, 2H, CH₂), 7.74~7.64 (m, 12H, Ar-H), 8.67 (s, 2H, 3-H and 5-H of pyridine ring), 9.20 (s, 2H, 4'-H and 4''-H of coumar rings); IR (KBr) ν: 3104, 1725, 1608, 1578, 1532, 756 cm⁻¹; LC/MS (ESI) *m/z*: 488.6 (M+H)⁺. Anal. calcd for C₃₀H₁₇NO₆: C 73.92, H 3.52, N 2.87; found C 73.84, H 3.59, N 2.95.

4-(4-硝基苯基)-2,6-二(3,3'-香豆素基)吡啶(3g): m.p. 248~250 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.40~7.86 (m, 8H, Ar-H), 8.16 (d, *J*=7.60 Hz, 2H, Ar-H), 8.35 (d, *J*=7.60 Hz, 2H, Ar-H), 8.86 (s, 2H, 3-H and 5-H of pyridine ring), 9.24 (s, 2H, 4'-H and 4''-H of coumar rings); IR (KBr) ν: 3124, 1726, 1608, 1575, 1512, 757 cm⁻¹; LC/MS (ESI) *m/z*: 489.55 (M+H)⁺. Anal. calcd for C₂₉H₁₆N₂O₆: C 71.31, H 3.30, N 5.74; found C 71.23, H 3.37, N 5.90.

4-(2-氯苯基)-2,6-二(3,3'-香豆素基)吡啶(3h): m.p.

233~234 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.37~7.84 (m, 12H, Ar-H), 8.82 (s, 2H, 3-H and 5-H of pyridine ring), 9.21 (s, 2H, 4'-H and 4''-H of coumar rings); IR (KBr) ν : 3111, 1732, 1609, 1576, 1534, 754 cm^{-1} ; LC/MS (ESI) m/z : 478.7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$: C 72.88, H 3.37, N 2.93; found C 72.79, H 3.44, N 3.01.

4-(2-呋喃基)-2,6-二(3,3'-香豆素基)吡啶(**3i**): m.p. 208~209 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.39~7.82 (m, 11H, Ar-H), 8.78 (s, 2H, 3-H and 5-H of pyridine ring), 8.89 (s, 2H, 4'-H and 4''-H of coumar rings); IR (KBr) ν : 3110, 1726, 1609, 1576, 1533, 754 cm^{-1} ; LC/MS (ESI) m/z : 434.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{15}\text{NO}_5$: C 74.82, H 3.49, N 3.23; found C 74.73, H 3.56, N 3.32.

2 结果与讨论

我们以对氯苯甲醛 **2b** 为例, 对其主要影响因素如: 微波功率、反应温度、醋酸铵用量等对反应的影响进行了考察。

表1给出了微波功率对产物**3b**产率的影响。可以看出, 在150 °C、相同的反应时间(8 min)下, 随着微波辐射功率的增加, 产物产率先增加后降低。当微波辐射功率为150 W时, 产率最高可达到86%。微波辐射功率与产物产率呈现出这样的变化趋势是因为微波辐射功率过低时反应不完全, 而当微波辐射功率过高时, 因其部分产物分解或炭化, 因而使产率降低。

表1 微波功率对产物**3b**产率的影响

Table 1 Influence of microwave power on the yield of product **3b**

序号	微波功率/W	产率/%
1	80	56
2	100	65
3	120	80
4	150	86
5	180	79
6	200	60

以化合物**2b**为例, 在150 W、相同的8 min反应时间下, 反应温度对产物**3b**产率的影响如表2所示。显然, 当微波辐射功率和反应时间一定时, 随着温度的升高,

表2 反应温度对产物**3b**产率的影响

Table 2 Influence of reaction temperature on the yield of product **3b**

序号	温度/°C	产率/%
1	100	65
2	120	76
3	150	86
4	180	60

产物产率亦增加。但反应温度在150 °C时, 产物**3b**的产率最高。再增加温度时, 产率反而下降, 这也是因为温度过高时, 将有部分产物分解或炭化。

再以化合物**2b**为例, 在150 W, 150 °C以及相同的反应时间(8 min)下, 醋酸铵用量对产物**3b**产率的影响见表3。可以看出, 随着醋酸铵用量的增加, 产物产率亦增加。但醋酸铵用量增加到与底物1:5或1:6(物质的量比)时, 产物**3b**的产率不再提高。这可能是在此反应条件下, 醋酸铵分解产生氨呈气相状态, 当用量少于一定比例时, 反应不完全。

表3 醋酸铵用量对产物**3b**产率的影响

Table 3 Influence of amount of ammonium acetate on the yield of product **3b**

序号	醋酸铵/mmol	产率/%
1	1.0	60
2	2.0	68
3	3.0	75
4	4.0	86
5	5.0	82
6	6.0	82

通过对反应条件的优化, 表4给出了微波辐射下吡啶衍生物**3a~3i**的合成结果。从表4看出, 该反应在5~8 min完成。反应时间短, 产率良好。产物仅需通过简单的抽滤进行分离, 操作方便、环境友好, 是一种洁净的合成方法。产物结构经红外光谱、核磁共振谱、质谱和元素分析等确证。

表4 微波辐射下吡啶衍生物**3a~3i**的合成

Table 4 Synthesis of pyridine derivatives **3a~3i** under microwave irradiation

产物	芳基	时间 ^a /min	产率 ^b /%
3a	C_6H_5	8	75
3b	4- ClC_6H_4	8	86
3c	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	7	62
3d	4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	5	61
3e	4- $(\text{CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$	6	68
3f	3,4- $\text{OCH}_2\text{OC}_6\text{H}_3$	8	65
3g	4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$	8	82
3h	2- ClC_6H_4	8	80
3i	Furyl	5	60

^a微波功率150 W, 反应温度150 °C。 ^b分离的产率。

在红外谱图中, 3017~3124 cm^{-1} 范围为芳环C—H的特征吸收峰, 1721~1732 cm^{-1} 范围为羰基的特征吸收峰。1608, 1575 cm^{-1} 左右为羰基(C=C), C=N双键的特征吸收峰。在核磁共振氢谱中, 以 CDCl_3 作溶剂, **3a~3i**化合物芳环上的质子化学位移值显示在 δ 7.32~7.86之间。吡啶环3, 5位质子化学位移值在 δ 8.28~8.84之间显示为单峰。香豆素环4', 4''为质子的化学位移值在 δ 8.88~9.24之间显示为单峰。

References

- [1] Ferrer, J. M.; Leiton, M. J.; Zaton, A. M. L. *J. Protein Chem.* **1998**, *17*, 115.
- [2] Janis, R. A.; Siler, P. J.; Trigg, D. D. *Adv. Drug Res.* **1987**, *16*, 309.
- [3] Soine, T. O. *J. Pharm. Sci.* **1964**, *53*, 1543.
- [4] Mitra, A. K.; De, A.; Karchaudhuri, N.; Misra, S. K.; Mukhopadhyay, A. K. *J. Indian Chem. Soc.* **1998**, *75*, 666.
- [5] Lin, Z.; Chen, W.; Zhang, X.; Gao, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1905 (in Chinese).
(林志兰, 陈文秀, 张雪利, 高原, 有机化学, **2011**, *31*, 1905.)
- [6] Yan, S.; Lin, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 465 (in Chinese).
(严胜骄, 林军, 有机化学, **2010**, *30*, 465.)
- [7] Romine, K. R.; Morris, J. K.; Howe, W. J.; Tomich, P. K.; Horng, M. M.; Chong, K. T.; Hinshaw, R. R.; Anderson, D. J.; Strohbach, J. W.; Turner, S. R.; Mizesak, S. A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4125.
- [8] Sreenivasulu, B.; Sundaramurthy, V.; Rao, N. V. S. *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A* **1974**, *79*, 41.
- [9] Wu, P.; Cai, X.-M.; Yan, C.-G. *Chin. J. Appl. Chem.* **2006**, *23*, 1377 (in Chinese).
(吴萍, 蔡习美, 颜朝国, 应用化学, **2006**, *23*, 1377.)
- [10] Patel, A. K.; Patel, N. H.; Patel, M. A.; Brahmabhatt, D. I. *ARKIVOC* **2010**, (xi), 28.
- [11] Verma, A. K.; Koul, S.; Kapoor, K. K.; Razdan, T. K. *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 883.
- [12] Zhou, J. F.; Gong, G. X.; An, L. T. *Synlett* **2008**, 3163.
- [13] Zhou, J. F.; Song, Y. Z.; Lv, J. S. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 1443.
- [14] Zhou, J.; Gong, G.; An, L.; Sun, X.; Zhu, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 1988 (in Chinese).
(周建峰, 贡桂霞, 安礼涛, 孙小军, 朱凤霞, 有机化学, **2009**, *29*, 1988.)
- [15] Olayinka, O. A.; Obinn, C. N. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 179.

(Cheng, F.)