1-(2-氨基-3,5-二氰基-4-芳基-4*H*-吡喃-6-基)愈创兰烃萘的合成

王道林* 李 帝 曹 亮

(辽宁省功能化合物合成与应用重点实验室 渤海大学化学化工与食品安全学院 锦州 121003)

摘要 在醋酸铵作用下, 通过 1-氰乙酰基愈创兰烃萘、芳香醛、丙二腈的三组分反应, 一锅法合成了一系列 1-(2-氨基-3,5-二氰基-4-芳基-4*H*-吡喃-6-基)愈创兰烃萘衍生物. 该反应操作简单、条件温和、收率良好. 产物结构经 NMR, MS, IR 及元素分析等得以证实.

关键词 萘; 1-氰乙酰基愈创兰烃萘; 4*H*-吡喃; 醋酸铵; 合成

Synthesis of 1-(2-Amino-3,5-dicyano-4-aryl-4*H*-pyran-6-yl)guaiazulenes

Wang, Daolin* Li, Di Cao, Liang

(Key Laboratory of Synthesis & Application of Functional Compound, College of Chemistry, Chemical Engineering & Food Safety, Bohai University, Jinzhou 121003)

Abstract An efficient and convenient method for the one-pot three-component synthesis of 1-(2-amino-3,5-dicyano-4-aryl-4*H*-pyran-6-yl)guaiazulene derivatives by the condensation of 1-cyanoacetylguaiaculene, aldehydes, and malononitrile in the presence of ammonium acetate has been described. The structures of synthesized compounds were determined by NMR, IR, MS techniques and elemental analysis. This method provides several advantages such as good yield and simple work-up procedure.

Keywords azulene; 1-cyanoacetylguaiaculene; 4*H*-pyran; ammonium acetate; synthesis

众所周知, 4*H*-吡喃类化合物是天然产物^[1]及光致变色材料^[2]的重要结构单元, 并具有多种生物活性和药理活性^[3]. 作为有用的中间体在有机合成中发挥重要作用^[4], 因此对各种 4*H*-吡喃类化合物的合成已成为有机合成的热点之一. 4*H*-吡喃类化合物通常是由取代肉桂腈与 1,3-环己酮^[5]或酚^[6]通过加成、缩合等反应而得. 最近, 文献报道的通过芳香醛、丙二腈和 1,3-环己酮或萘酚的三组分一锅法为高产率合成该类化合物提供了简便、有效的方法^[7].

萘为含有双环结构的非苯芳烃化合物, 是萘的同分异构体, 表现出独特的物理、化学特性^[8]. 萘类衍生物具有广泛的生物活性, 如抗溃疡^[9]、抗癌^[10]、抗氧化^[11], 以及除草、杀虫、杀菌^[12]等, 在医药和农药领域中得到广泛应用. 另外, 愈创兰烃萘(1,4-二甲基-7-异丙基萘, Guaiazulene)是洋菊花的有效成分, 它的许多衍生物都

表现出良好的生物活性^[13], 因此对它的化学、生物活性进行深入研究, 无疑将对促进这一领域的发展有着积极的理论意义和实用价值.

在萘类化学的研究中, 我们曾以 2-甲基萘^[14]、1-乙酰基萘^[15]、1-氯乙酰基萘^[16]和 1-甲酰基萘^[17]等作为合成素子合成了新型萘类缩杂环化合物. 为进一步研究杂环修饰的萘类衍生物的合成及其生物活性, 本工作以具有较高生物活性的愈创兰烃萘为基础物质, 进行氰乙酰产物与芳香醛、丙二腈的三组分缩合反应研究.

本文对含有愈创兰烃萘类结构的 4*H*-吡喃衍生物的合成进行探讨, 采用一锅法反应的方法构建了愈创兰烃萘基取代的吡喃衍生物, 期望愈创兰烃萘结构单元的引入在 4*H*-吡喃衍生物的生物活性方面有新的发现, 合成路线如 Eq. 1 所示. 有关愈创兰烃萘取代的吡喃衍生物的合成尚无文献报道.

* E-mail: wangdaolin@sina.com.cn

Received January 6, 2012; revised March 1, 2012; published online May 18, 2012.

Project supported by the Science and Technology Department of Liaoning Province (No. 2011220022).

辽宁省科技厅(No. 2011220022)资助项目.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

熔点用 WRS-1B 数字熔点仪测定, 熔点未校正; NMR 用 Bruker DPX-400 MHz 核磁共振仪测定, 四甲基硅烷为内标; IR 用 BIO-RAD FTS-40 型傅立叶变换红外分光光度计测定, KBr 压片; MS 采用 ZAB-HS 型质谱仪测定; 元素分析用 Vario EL 元素分析仪测定. 所用试剂均为分析纯试剂或按照文献方法合成.

1.2 1-氰乙酰基愈创兰烃萘(1)的制备

将氰乙酸(2.0 g, 20 mmol)与乙酸酐(30 mL)在 50 °C 下反应 30 min. 然后向其加入愈创兰烃萘(2) (3.96 g, 20 mmol), 并在 80 °C 下反应 2 h, 冷却, 搅拌下将反应混合物转入冰-水(100 mL)中, 3 h 后过滤, 水洗, 干燥, 乙醇重结晶, 得到蓝色结晶产物 4.35 g, 收率 82%, m.p. 107~109 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.40 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.61 (s, 3H, CH_3), 2.96 (s, 3H, CH_3), 3.17~3.20 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.13 (s, 2H, CH_2), 7.49 (d, $J=10.8$ Hz, 1H, ArH), 7.68 (d, $J=10.8$ Hz, 1H, ArH), 7.88 (s, 1H, ArH), 8.32 (s, 1H, ArH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 24.66, 25.19, 25.31, 37.95, 39.89, 125.33, 127.14, 133.36, 134.25, 135.76, 138.78, 140.02, 141.24, 146.45, 148.23, 161.97, 182.92; IR (KBr) ν : 2253 (CN), 1648 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; EMS m/z : 266 ($\text{M}^+ + 1$). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$: C 81.47, H 7.22, N 5.28; found C 81.63, H 7.47, N 5.39.

1.3 1-(2-氨基-3,5-二氰基-4-芳基-4H-吡喃-6-基)愈创兰烃萘(4)的合成

将醋酸铵(0.2 mmol)加入到 1-氰乙酰基愈创兰烃萘(1) (1 mmol), 芳香醛(2) (1.1 mmol)和丙二腈(3) (1.1 mmol)的乙醇(25 mL)溶液中. 加热回流, 用硅胶层析板(TLC)监控反应. 反应完毕后, 将混合物转入水中(30 mL), 过滤, 水洗涤, 干燥, 粗产物通过硅胶柱分离纯化[硅胶: 160~200 目; 正己烷-乙酸乙酯($V:V=4:1$)]为

洗脱剂], 得到相应的目标化合物 4a~4k.

1-(2-氨基-3,5-二氰基-4-苯基-4H-吡喃-6-基)愈创兰烃萘(4a): 蓝色针状结晶. m.p. 204~206 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.38 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.62 (s, 3H, CH_3), 2.84 (s, 3H, CH_3), 3.12~3.16 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.45 (s, 1H, CH), 4.66 (s, 2H, NH_2), 7.21 (d, $J=10.4$ Hz, 1H, ArH), 7.37~7.47 (m, 5H, ArH), 7.56 (d, $J=10.4$ Hz, 1H, ArH), 7.75 (s, 1H, ArH), 8.27 (s, 1H, ArH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 24.51, 25.37, 25.85, 38.05, 41.45, 59.45, 112.92, 116.73, 122.76, 124.43, 126.17, 126.49, 132.38, 133.26, 135.26, 137.75, 141.12, 141.34, 145.35, 146.55, 147.17, 148.37, 150.12, 160.25, 162.68; IR (KBr) ν : 3312 (NH_2), 2209 (CN) cm^{-1} ; EMS m/z : 420 ($\text{M}^+ + 1$). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$: C 80.16, H 6.01, N 10.02; found C 80.35, H 6.15, N 10.21.

1-[2-氨基-3,5-二氰基-4-(4-甲基苯基)-4H-吡喃-6-基]愈创兰烃萘(4b): 蓝色针状结晶. m.p. 169~171 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.44 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.68 (s, 3H, CH_3), 2.90 (s, 3H, CH_3), 3.16~3.22 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.69 (s, 1H, CH), 4.68 (s, 2H, NH_2), 7.25~7.36 (m, 5H, ArH), 7.80 (s, 1H, ArH), 8.33 (s, 1H, ArH); IR (KBr) ν : 3323 (NH_2), 2217 (CN) cm^{-1} ; EMS m/z : 434 ($\text{M}^+ + 1$). Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$: C 80.34, H 6.28, N 9.69; found C 80.45, H 6.37, N 9.76.

1-[2-氨基-3,5-二氰基-4-(4-甲氧基苯基)-4H-吡喃-6-基]愈创兰烃萘(4c): 蓝色针状结晶. m.p. 190~192 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.43 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.68 (s, 3H, CH_3), 2.90 (s, 3H, CH_3), 3.16~3.22 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 4.46 (s, 1H, CH), 4.68 (s, 2H, NH_2), 7.03 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.26 (d, $J=10.4$ Hz, 1H, ArH), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.60 (d, $J=10.4$ Hz, 1H, ArH), 7.80 (s, 1H, ArH), 8.33 (s, 1H, ArH); IR (KBr) ν : 3324 (NH_2), 2213 (CN) cm^{-1} ; EMS m/z : 450 ($\text{M}^+ + 1$). Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$: C 77.48, H 6.05, N 9.35; found C 77.62, H 6.19, N 9.48.

1-[2-氨基-3,5-二氰基-4-(4-羟基苯基)-4H-吡喃-6-基]愈创兰烃萘(4d): 蓝色针状结晶. m.p. 200~202 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.43 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.68 (s, 3H, CH_3), 2.89 (s, 3H, CH_3), 3.16~3.22 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.45 (s, 1H, CH), 4.68 (s, 2H, NH_2), 6.96 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.26 (d, $J=10.4$ Hz, 1H, ArH), 7.60 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.64 (d, $J=10.4$ Hz, 1H, ArH), 7.79 (s, 1H, ArH), 8.32 (s, 1H, ArH); IR (KBr) ν : 3328 (NH_2), 2203 (CN) cm^{-1} ; EMS m/z : 436

($M^+ + 1$). Anal. calcd for $C_{28}H_{25}N_3O_2$: C 77.22, H 5.79, N 9.65; found C 77.34, H 5.79, N 9.78.

1-[2-氨基-3,5-二氰基-4-(4-氯苯基)-4*H*-吡喃-6-基]愈创兰烃萘(**4e**): 蓝色针状结晶. m.p. 205~207 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1.44 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 2.68 (s, 3H, CH_3), 2.88 (s, 3H, CH_3), 3.16~3.23 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 4.50 (s, 1H, CH), 4.76 (s, 2H, NH_2), 7.28 (d, $J=10.4$ Hz, 1H, ArH), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.49 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.62 (d, $J=10.4$ Hz, 1H, ArH), 7.80 (s, 1H, ArH), 8.34 (s, 1H, ArH); IR (KBr) ν : 3335 (NH_2), 2216 (CN) cm^{-1} ; EMS m/z : 454 ($M^+ + 1$). Anal. calcd for $C_{28}H_{24}ClN_3O$: C 74.08, H 5.33, N 9.26; found C 74.15, H 5.46, N 9.41.

1-[2-氨基-3,5-二氰基-4-(4-硝基苯基)-4*H*-吡喃-6-基]愈创兰烃萘(**4f**): 蓝色针状结晶. m.p. 123~125 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1.44 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 2.68 (s, 3H, CH_3), 2.88 (s, 3H, CH_3), 3.17~3.24 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 4.66 (s, 1H, CH), 4.89 (s, 2H, NH_2), 7.30 (d, $J=10.4$ Hz, 1H, ArH), 7.64 (d, $J=10.4$ Hz, 1H, ArH), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.79 (s, 1H, ArH), 8.35 (s, 1H, ArH), 8.39 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH); IR (KBr) ν : 3323 (NH_2), 2211 (CN) cm^{-1} ; EMS m/z : 465 ($M^+ + 1$). Anal. calcd for $C_{28}H_{24}N_4O_3$: C 72.40, H 5.21, N 12.06; found C 72.58, H 5.36, N 12.18.

1-[2-氨基-3,5-二氰基-4-(2-甲氧基苯基)-4*H*-吡喃-6-基]愈创兰烃萘(**4g**): 蓝色针状结晶. m.p. 129~131 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1.46 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 2.68 (s, 3H, CH_3), 2.92 (s, 3H, CH_3), 3.17~3.22 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 4.14 (s, 3H, OCH_3), 4.64 (s, 2H, NH_2), 4.95 (s, 1H, CH), 6.99 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, ArH), 7.05~7.09 (m, 1H, ArH), 7.26 (d, $J=10.4$ Hz, 1H, ArH), 7.35~7.38 (m, 2H, ArH), 7.59 (d, $J=10.4$ Hz, 1H, ArH), 7.80 (s, 1H, ArH), 8.32 (s, 1H, ArH); IR (KBr) ν : 3325 (NH_2), 2215 (CN) cm^{-1} ; EMS m/z : 450 ($M^+ + 1$). Anal. calcd for $C_{29}H_{27}N_3O_2$: C 77.48, H 6.05, N 9.35; found C 77.57, H 6.18, N 9.52.

1-[2-氨基-3,5-二氰基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4*H*-吡喃-6-基]愈创兰烃萘(**4h**): 蓝色针状结晶. m.p. 197~199 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1.32 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 2.68 (s, 3H, CH_3), 2.92 (s, 3H, CH_3), 3.15~3.22 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 4.61 (s, 2H, NH_2), 4.86 (s, 1H, CH), 6.59~6.63 (m, 2H, ArH), 7.25 (s, 1H, ArH), 7.27 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, ArH), 7.61 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, ArH), 7.80 (s, 1H, ArH), 8.32 (s, 1H, ArH); IR (KBr) ν : 3326 (NH_2), 2218 (CN)

cm^{-1} ; EMS m/z : 480 ($M^+ + 1$). Anal. calcd for $C_{30}H_{29}N_3O_3$: C 75.13, H 6.10, N 8.76; found C 75.27, H 6.25, N 8.81.

1-[2-氨基-3,5-二氰基-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4*H*-吡喃-6-基]愈创兰烃萘(**4i**): 蓝色针状结晶. m.p. 190~191 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1.44 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 2.68 (s, 3H, CH_3), 2.90 (s, 3H, CH_3), 3.16~3.23 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.46 (s, 1H, CH), 4.70 (s, 2H, NH_2), 6.95~7.03 (m, 3H, ArH), 7.27 (d, $J=10.8$ Hz, 1H, ArH), 7.61 (d, $J=10.8$ Hz, 1H, ArH), 7.80 (s, 1H, ArH), 8.33 (s, 1H, ArH); IR (KBr) ν : 3322 (NH_2), 2217 (CN) cm^{-1} ; EMS m/z : 480 ($M^+ + 1$). Anal. calcd for $C_{30}H_{29}N_3O_3$: C 75.13, H 6.10, N 8.76; found C 75.23, H 6.24, N 8.89.

1-[2-氨基-3,5-二氰基-4-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-4*H*-吡喃-6-基]愈创兰烃萘(**4j**): 蓝色针状结晶. m.p. 194~196 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1.44 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 2.69 (s, 3H, CH_3), 2.90 (s, 3H, CH_3), 3.16~3.22 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 4.43 (s, 1H, CH), 4.70 (s, 2H, NH_2), 5.72 (s, 1H, OH), 6.93 (s, 1H, ArH), 6.97 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, ArH), 7.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.24 (d, $J=10.4$ Hz, 1H, ArH), 7.60 (d, $J=10.4$ Hz, 1H, ArH), 7.80 (s, 1H, ArH), 8.33 (s, 1H, ArH); IR (KBr) ν : 3331 (NH_2), 2220 (CN) cm^{-1} ; EMS m/z : 466 ($M^+ + 1$). Anal. calcd for $C_{29}H_{27}N_3O_3$: C 74.82, H 5.85, N 9.03; found C 74.93, H 5.95, N 9.24.

1-[2-氨基-3,5-二氰基-4-(噻吩-2-基)-4*H*-吡喃-6-基]愈创兰烃萘(**4k**): 蓝色针状结晶. m.p. 218~219 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1.44 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 2.69 (s, 3H, CH_3), 2.90 (s, 3H, CH_3), 3.16~3.23 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 4.73 (s, 2H, NH_2), 4.84 (s, 1H, CH), 7.07~7.11 (m, 1H, ArH), 7.19 (d, $J=3.2$ Hz, 1H, ArH), 7.28 (d, $J=10.8$ Hz, 1H, ArH), 7.40 (d, $J=5.4$ Hz, 1H, ArH), 7.49 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.61 (d, $J=10.8$ Hz, 1H, ArH), 7.82 (s, 1H, ArH), 8.33 (s, 1H, ArH); IR (KBr) ν : 3323 (NH_2), 2215 (CN) cm^{-1} ; EMS m/z : 426 ($M^+ + 1$). Anal. calcd for $C_{26}H_{23}N_3OS$: C 73.38, H 5.45, N 9.87; found C 73.46, H 5.58, N 9.94.

2 结果与讨论

以愈创兰烃萘为反应底物, 氰乙酸和乙酸酐为氰乙酰化试剂, 成功地合成了 1-氰乙酰基愈创兰烃萘(**1**), 收率 82% (Eq. 2).

接下来, 考察了氰乙酰基愈创兰烃萘同苯甲醛和丙二氰的反应性能. 在乙醇为反应溶剂, 回流 2 h 条件下,

考察了催化剂 (TsOH, $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, ZnCl_2 , MgCl_2 , Et_3N , 哌啶, 醋酸铵) 对该三组分反应的影响. 反应结果见表 1. 当以 TsOH, $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, ZnCl_2 和 MgCl_2 为反应催化剂时, 没有目标产物生成, 原料得到回收(表 1, Entries 1~5); 当以 Et_3N 、哌啶、醋酸铵作为催化剂时反应得以顺利进行(表 1, Entries 6~10), 收率为 45%~92%; 且当醋酸铵的用量为 20 mol% 时(表 1, Entry 9), 目标产物收率达到最高(92%). 因此选择醋酸铵为该反应的催化剂, 使用量为 20 mol%.

表 1 氰乙酰基愈创兰烃萘与苯甲醛和丙二腈的缩合反应^a
Table 1 Condensation of 1-cyanoacetylguaiaculene with benzaldehyde and malononitrile using various catalysts

Entry	Catalyst	Amount of catalyst/mol%	Time/min	Yield/%
1	TsOH	20	120	0
2	$\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$	20	120	0
3	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	20	120	0
4	ZnCl_2	20	120	0
5	MgCl_2	20	120	0
6	Et_3N	20	90	45
7	Piperidine	20	60	72
8	NH_4OAc	10	60	78
9	NH_4OAc	20	60	92
10	NH_4OAc	30	60	90

^a Reaction conditions: 1-cyanoacetylguaiaculene (**1**, 1 mmol), benzaldehyde (**2a**, 1.1 mmol), malononitrile (**3**, 1.1 mmol), EtOH (15 mL), at reflux.

最后, 在优化的反应条件下, 对 1-(2-氨基-3,5-二氰基-4-芳基-4H-吡喃-6-基)愈创兰烃萘衍生物 **4a**~**4k** 的合成(Eq. 1)进行实验(表 2).

从反应结果表 2 中可以看出, 苯甲醛(表 2, Entry 1)以及取代的苯甲醛(无论是含有供电子基团(表 2, Entries

表 2 化合物 **4** 的反应时间及产率

Table 2 Reaction times and yields of the products **4**

Entry	R	Time/min	Product	Yield/%
1	C_6H_5	60	4a	92
2	4-Me C_6H_4	60	4b	87
3	4-MeOC $_6\text{H}_4$	40	4c	94
4	4-HOC $_6\text{H}_4$	40	4d	90
5	4-ClC $_6\text{H}_4$	60	4e	86
6	4-NO $_2\text{C}_6\text{H}_4$	90	4f	88
7	2-MeOC $_6\text{H}_4$	50	4g	89
8	2,4-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$	50	4h	93
9	3,4-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$	40	4i	90
10	3-MeO-4-HOC $_6\text{H}_3$	40	4j	94
11	2-Thienyl	60	4k	80

2~4, 7~10)还是吸电子基团(表 2, Entries 5, 6), 在 **4** 的合成过程中, 都表现出良好的反应选择性和高的收率(86%~94%), 取代基效应在该类化合物合成中未见明显差异. 另外, 杂环芳香醛(表 2, Entry 11)在该类反应中也给出较高收率(80%). 产物的结构经 IR, ^1H NMR 及 MS 等得以确认. 在 IR 谱图中, 目标化合物 **4** 的共同特征是在 $3312\sim3335\text{ cm}^{-1}$ 范围内表现出 NH_2 的伸缩振动吸收峰, 在 $2203\sim2220\text{ cm}^{-1}$ 范围内出现的吸收峰为氰基(CN)的伸缩振动吸收峰; 在 ^1H NMR 谱图中, 目标产物 **4** 在 $\delta 4.61\sim4.89$ 为 NH_2 质子的特征吸收峰, $\delta 4.41\sim4.95$ 为吡喃环 4-位质子的特征单峰吸收. $\delta 7.75\sim7.82$ 和 $\delta 8.27\sim8.35$ 分别为萘环 2-位和 4-位质子特征吸收单峰, 由于受到萘环偶极结构及吡喃环的影响向低场移动; $\delta 7.21\sim7.30$ 和 $7.41\sim7.64$ 为萘环 6-位和 7-位质子的特征吸收双峰.

3 结论

在醋酸铵作用下, 通过氰乙酰基愈创兰烃萘、芳香醛和丙二腈的三组分缩合反应合成了一系列具有潜在生物活性的 1-(2-氨基-3,5-二氰基-4-芳基-4H-吡喃-6-基)愈创兰烃萘类化合物, 为构建杂环修饰萘类衍生物提供了有效的合成策略. 该方法具有反应条件温和、产率较高、后处理方便的优点.

References

- (a) Tang Y.; Oppenheimer J.; Song, Z.; You, L.; Zhang, X.; Hsung, R. P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 10785.
(b) Jung, E. J.; Park, B. H.; Lee, Y. R. *Green Chem.* **2010**, 12, 2003.
- (a) Kumar, S.; Hernandez, D.; Hoa, B.; Lee, Y.; Yang, J. S.; McCurdy, A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3761.
(b) Rawat, M.; Prutyanov, V.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11044.
- (a) Manolov, L.; Danchev, N. D. *Arch. Pharm.* **2003**, 336, 83.
(b) Mulwad, V. V.; Shirodkar, J. M. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 11, 199.

- (c) Longobardi, M.; Mariani, E.; Bargagna, A.; Mazzeo, F.; Vitelli, M. R.; Giordano, L.; Falcone, G. *Farmaco* **2001**, *56*, 625.
- (d) Horino, H.; Mimura, T.; Kagechika, K.; Ohta, M.; Kubo, H.; Kitagawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 602.
- [4] (a) Quintela, J. M.; Peinador, C.; Moreira, M. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5901.
(b) Srivastava, S.; Batra, S.; Bhaduri, A. P. *Indian J. Chem., Sect. B* **1996**, *35B*, 602.
- [5] Wang, X. S.; Shi, D. Q.; Tu, S. J.; Yao, C. S.; Wang, Y. C. *Chin. J. Struct. Chem.* **2002**, *21*, 146 (in Chinese).
(王香善, 史达清, 屠树江, 姚昌盛, 王玉成, 结构化学, **2002**, *21*, 146.)
- [6] Sayed, A. Z.; El-Hady, N. A.; El-Agrody, A. E. *J. Chem. Res., Synop.* **2000**, 164.
- [7] (a) Wang, X. C.; Xu, X. B.; Quan, Z. J.; Zhang, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 1821 (in Chinese).
(王喜存, 许新兵, 权正军, 张彰, 有机化学, **2009**, *29*, 1821.)
(b) Fang, D.; Zhang, H. B.; Liu, Z. L. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 63.
(c) Sabitha, G.; Bhikshapathi, M.; Nayak, S.; Srinivas, R.; Yadav, J. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 267.
- [8] Santagada, V.; Perissutti, E.; liendo, G. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1251.
- [9] Yanagisawa, T.; Wakabayashi, S.; Tomiyama, T.; Yasunami, M.; Takase, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 641.
- [10] (a) Asato, A. E.; Peng, A.; Hossain, M. Z.; Mirzadegan, T.; Bertram, J. J. *Med. Chem.* **1993**, *36*, 3137.
(b) Hong, B. C.; Jiang, Y. F.; Kumar, E. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1981.
- [11] Becker, D. A.; Ley, J. J.; Echegoyen, L.; Alvarado, R. J. *Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4678.
- [12] (a) Fisher, G. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Ed.: Katritzky, A. R., Academic Press, New York, **1995**, *64*, p. 81.
(b) Fisher, G. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 66, Ed.: Katritzky, A. R., Academic Press, New York, **1996**, p. 285.
- [13] (a) Kurokawa, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 2311.
(b) Asato, A. E.; Li, X. Y.; Mead, D.; Patterson, G. M. L.; Liu, R. S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7398.
(c) Asato, A. E.; Liu, R. S. H.; Rao, V. P.; Cai, Y. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 419.
- [14] (a) Wang, D. L.; Xu, J.; Han, S.; Gu, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 1305 (in Chinese).
(王道林, 徐姣, 韩珊, 谷峥, 有机化学, **2007**, *27*, 1305.)
(b) Imafuku, K.; Wang, D. L. *Heterocycles* **2002**, *58*, 405.
(c) Wang, D. L.; Imafuku, K. *Heterocycles* **2001**, *54*, 647.
- [15] (a) Wang, D. L.; Xu, J.; Gu, Z.; Han, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 1404 (in Chinese).
(王道林, 徐姣, 谷峥, 韩珊, 有机化学, **2007**, *27*, 1404.)
(b) Wang, D. L.; Den, J. J.; Xu, J.; Gu, Z.; Han, S.; Imafuku, K. *Heterocycles* **2007**, *71*, 2237.
(c) Wang, D. L.; Imafuku, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 723.
- [16] Wang, D. L.; Han, S.; Gu, Z.; Xu, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1641 (in Chinese).
(王道林, 韩珊, 谷峥, 徐姣, 有机化学, **2008**, *28*, 1641.)
- [17] (a) Sun, S. G.; Gu, Z.; Wang, D. L.; Han, S.; Huang, X. D. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 2012 (in Chinese).
(孙曙光, 谷峥, 王道林, 韩珊, 黄孝东, 有机化学, **2009**, *29*, 2012.)
(b) Wang, D. L.; Lin, L. N.; Li, S. F.; Li, W.; Li, Y. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1774 (in Chinese).
(王道林, 林力男, 李少飞, 李伟, 李元峰, 有机化学, **2010**, *30*, 1774.)

(Lu, Y.)