2,3,8,9-四氢吡啶并[2,3-*d*:6,5-*d'*]二嘧啶-4,6-二酮衍生物的合成

杨留攀 李加荣 柴洪新 袁洪 张奇 史大昕*

(北京理工大学化工与环境学院 北京 100081)

摘要 以丙二腈、原羧酸三乙酯、吡啶为起始原料经环化、氨解,然后与酮在甲醇钠催化下反应得到了 2,3,8,9-四氢吡啶并[2,3-*d*:6,5-*d'*]二嘧啶-4,6-二酮衍生物。目标产物的结构经 IR, NMR, ESI 和元素分析确证。

关键词 吡啶并二嘧啶二酮; 杂环化合物; 合成

Synthesis of 2,3,8,9-Tetrahydropyrido[2,3-*d*:6,5-*d'*]dipyrimidine-4,6-diones

Yang, Liupan Li, Jiarong Chai, Hongxin Yuan, Hong Zhang, Qi Shi, Daxin*

(School of Chemical Engineering and Environment, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081)

Abstract 2,3,8,9-Tetrahydropyrido[2,3-*d*:6,5-*d'*]dipyrimidine-4,6-diones were synthesized by using malononitrile, ortho-triethyl and pyridine as starting materials in three steps reaction including cyclization, ammonolysis and reaction with ketones under the catalysis of sodium methoxide. The structures of the products were confirmed by NMR, IR, ESI and elemental analysis.

Keywords pyridodipyrimidinediones; heterocycle; synthesis

含氮杂环化合物因具有良好的生物活性而在医药、农药、生物工程等诸多领域发挥着十分重要的作用,设计合成结构新颖的含氮杂环化合物一直是有机化学的研究热点^[1]。吡啶并[2,3-*d*]嘧啶酮是一类重要的含氮稠环化合物,在抗菌^[2]、利尿^[3]、CXCR3 拮抗剂^[4]、选择性人体高亲和力烟酸受体激动剂^[5]等方面显示出优良的生物活性。吡啶并[2,3-*d*:6,5-*d'*]二嘧啶酮类化合物除了具有抗菌、抗病毒^[6]以及 NAD 型氧化还原催化^[7]等活性外,还具有高亲和力氢键受体和氢键给体的属性,因此在自组装构建超分子领域也具有较大的应用潜力^[8]。Gabor 等^[9]曾报道以氰基乙酸和尿素为起始原料经多步合成吡啶并[2,3-*d*:6,5-*d'*]二嘧啶-2,4,6,8-四酮化合物, Bazgir 等^[10]也以 6-氨基-1,3-二甲基尿嘧啶与芳香醛在醋酸催化下合成了吡啶并[2,3-*d*:6,5-*d'*]二嘧啶-2,4,6,8-四酮化合物,吡啶并[2,3-*d*:6,5-*d'*]二嘧啶-4,6-二酮类化合物的合成在我们以前的工作中有所提及^[11],但需使用特种设备,方法不宜推广。本文首先以丙二腈、原羧酸三乙酯、吡啶为起始原料,依照文献^[12]一锅合成了 2-氨基-

6-氯吡啶-3,5-二甲腈(**1**), **1** 氨化得到对称的邻氨基吡啶氰化物 **2**, **2** 与酮在甲醇钠催化下得到具有对称结构的多环稠合吡啶并二嘧啶二酮化合物(Scheme 1)。

Scheme 1

* E-mail: shidaxin@bit.edu.cn

Received August 31, 2012; revised September 19, 2012; published online September 26, 2012.

Project supported by the Science and Technology Innovation Program of Beijing Institute of Technology (No. 2011CX0436).

北京理工大学研究生科技创新专项计划(No. 2011CX0436)资助项目.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

熔点由 XT4 型熔点测定仪测定(温度计未校正); 红外光谱用 Thermo Fisher Scientific Nicolet iS10 型傅立叶变换红外由 Perkin Elmer FT-IR spectrophotometer 型红外仪(KBr 压片)测定; 核磁共振氢谱和碳谱采用 Varian mercury-plus 400 型核磁共振仪记录, DMSO- d_6 为溶剂, TMS 为内标; ESI 质谱用 Varian 500-MS 型液-质联用仪测定; 元素分析由 Elementar Vario EL 测定. 所有试剂均为市售分析纯或化学纯商品.

1.2 2-氨基-6-氯-3,5-二氰基吡啶(1)的合成

将丙二腈(200 mmol)、原羧酸三乙酯、吡啶按 2 : 1 : 1 的物质的量比共置于 500 mL 的干燥三口瓶中, 回流反应 20 min 后直接加入 140 mL 浓盐酸. 80 °C 下反应 1 h, 产生黄色沉淀并伴随有大量气泡溢出. 冷却至室温, 往体系中加入 100 mL 蒸馏水, 抽滤, 用水和乙醇(100 mL, $V:V=1:1$)洗涤滤饼两次, 得褐色固体, DMF-H₂O ($V:V=1:1$)重结晶得到 2-氨基-6-氯-3,5-二氰基吡啶(**1**)^[12].

2-氨基-6-氯-3,5-二氰基吡啶(**1a**): 浅褐色针晶, 产率 84%. m.p. 275 °C (sublimation) (lit.^[12] 280 °C sublimation); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.26 (s, 2H, NH₂), 8.57 (s, 1H, Pyridine-H); IR (KBr) ν : 3351, 3180, 3057, 2230, 1652, 1594 cm⁻¹.

2-氨基-6-氯-4-甲基-3,5-二氰基吡啶(**1b**): 深绿色针晶, 产率 87%. m.p. 279 °C (lit.^[12] 280 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.49 (s, 3H, CH₃), 8.30 (s, 2H, NH₂); IR (KBr) ν : 3351, 3328, 2223, 1662, 1567 cm⁻¹.

1.3 2,6-二氨基-3,5-二氰基吡啶(2)的合成

将 2 mmol 化合物 **1**、10 mL 氨水、1 粒碘、10 mL 乙醇置于 30 mL 密封反应釜中, 在 80 °C 下搅拌反应 8 h, 反应液由深褐色变成淡黄色, 冷却后过滤得淡黄色固体(**2**).

2,6-二氨基-3,5-二氰基吡啶(**2a**): 产率 94%, 白色固体, m.p. > 300 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.21 (s, 4H, NH₂), 8.03 (s, 1H, Pyridine-H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 78.75 (2C), 116.90 (2C), 148.24, 160.79 (2C); IR (KBr) ν : 3424, 3352, 3356, 2206, 1670, 1634, 1599, 1541 cm⁻¹.

4-甲基-2,6-二氨基-3,5-二氰基吡啶(**2b**): 产率 92%, 浅黄色固体, m.p. > 300 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.32 (s, 3H, CH₃), 7.10 (s, 4H, NH₂); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 19.27, 80.10 (2C), 116.32 (2C), 157.76, 160.78 (2C); IR (KBr) ν : 3444, 3341, 2206, 1664,

1636, 1553 cm⁻¹.

1.4 吡啶并[2,3-*d*:6,5-*d'*]二嘧啶-4,6(1*H*,7*H*)-二酮(4)的合成

将 2 mmol 2,6-二氨基-3,5-二氰基吡啶、5 mL 酮和 1.2 mmol 甲醇钠分别加入 25 mL 三口烧瓶中, 回流下反应搅拌反应一定时间(TLC 监测). 反应结束后冷却过夜, 析出固体, 过滤得到粗产物, 用 95%乙醇洗涤, 然后用 DMF-H₂O ($V:V=1:1$)重结晶得 **4a~4g**.

1*H*,9*H*-螺[环己烷-1,2'-1,8'-吡啶并[2,3-*d*:6,5-*d'*]二嘧啶]-4',6'(3'*H*,7'*H*)-二酮(**4a**): 白色固体, m.p. > 300 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.26~1.75 (m, 20H, CH₂), 7.40 (s, 2H, NH), 7.87 (s, 2H, NH), 8.03 (s, 1H, Pyridine-H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 20.77 (4C), 24.56 (2C), 37.98 (4C), 67.67 (2C), 100.03 (2C), 135.83, 158.90 (2C), 162.49 (2C); IR (KBr) ν : 3276, 3184, 2925, 1655 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 354.0 (M⁺, 100). Anal. calcd for C₁₉H₂₅N₅O₂: C 64.20, H 7.09, N 19.70; found C 64.14, H 7.11, N 19.56.

1*H*,9*H*-螺[环庚烷-1,2'-1,8'-吡啶并[2,3-*d*:6,5-*d'*]二嘧啶]-4',6'(3'*H*,7'*H*)-二酮(**4b**): 淡黄色固体, m.p. > 300 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.22~1.33 (m, 16H, CH₂), 1.81~1.92 (m, 8H, CH₂), 7.61 (s, 2H, NH), 7.89 (s, 2H, NH), 8.20 (s, 1H, Pyridine-H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 20.84 (4C), 29.37 (4C), 41.84 (4C), 71.57 (2C), 100.01 (2C), 139.22, 158.92 (2C), 162.35 (2C); IR (KBr) ν : 3220, 2923, 1656 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 382.2 (M⁺, 100). Anal. calcd for C₂₁H₂₉N₅O₂: C 65.77, H 7.62, N 18.26; found C 65.67, H 7.59, N 18.17.

2,2,8,8-四甲基-2,3,8,9-四氢吡啶并[2,3-*d*:6,5-*d'*]二嘧啶-4,6(1*H*,7*H*)-二酮(**4c**): 淡黄色固体, m.p. > 300 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.40 (s, 12H, CH₃), 7.58 (s, 2H, NH), 7.81 (s, 2H, NH), 8.04 (s, 1H, Pyridine-H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 29.81 (4C), 66.60 (2C), 99.29 (2C), 135.72, 158.92 (2C), 162.32 (2C); IR (KBr) ν : 3265, 3056, 1660 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 382.2 (M⁺, 100); Anal. calcd for C₁₃H₁₇N₅O₂: C 56.71, H 6.22, N 25.44; found C 56.63, H 6.23, N 25.35.

2,8-二乙基-2,8-二甲基-2,3,8,9-四氢吡啶并[2,3-*d*:6,5-*d'*]二嘧啶-4,6(1*H*,7*H*)-二酮(**4d**): 白色固体, m.p. > 300 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.81~0.85 (t, $J=14.8$ Hz, 6H, CH₃), 1.36 (s, 6H, CH₃), 1.62~1.67 (m, 4H, CH₂), 7.45 (s, 2H, NH), 7.70 (s, 2H, NH), 7.97 (s, 1H, Pyridine-H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 29.81 (4C), 66.60 (2C), 99.29 (2C), 135.72, 158.92 (2C), 162.32 (2C); IR (KBr) ν : 3236, 3046, 1662 cm⁻¹; MS (ESI) m/z

(%): 301.9 (M^- , 100). Anal. calcd for $C_{15}H_{21}N_5O_2$: C 59.39, H 6.98, N 23.09; found C 59.43, H 7.01, N 23.00.

2,8-二丙基-2,8-二甲基-2,3,8,9-四氢吡啶并[2,3-*d*:6,5-*d'*]二嘧啶-4,6(1*H*,7*H*)-二酮(**4e**): 白色细晶, m.p. > 300 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.82~0.84 (d, $J=6.8$ Hz, 6H, CH_3), 1.32~1.38 (m, 4H, CH_2), 1.53~1.60 (m, 4H, CH_2), 7.47 (s, 2H, NH), 7.72 (s, 2H, NH), 7.97 (s, 1H, Pyridine-H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 14.01 (2C), 16.57 (2C), 29.31 (2C), 44.36 (2C), 68.87 (2C), 98.78 (2C), 135.38, 159.05 (2C), 162.40 (2C); IR (KBr) ν : 3236, 3046, 1662 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 330.1 (M^- , 100). Anal. calcd for $C_{17}H_{25}N_5O_2$: C 61.61, H 7.60, N 21.13; found C 61.46, H 7.58, N 21.02.

2,8-二异丙基-2,8-二甲基-2,3,8,9-四氢吡啶并[2,3-*d*:6,5-*d'*]二嘧啶-4,6(1*H*,7*H*)-二酮(**4f**): 白色细晶, m.p. > 300 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.84~0.87 (m, 12H, CH_3), 1.34 (s, 6H, CH_3), 1.84~1.89 (m, 2H, CH), 7.44 (s, 1H, NH), 7.49 (s, 1H, NH), 7.73 (s, 1H, NH), 7.75 (s, 2H, NH), 7.96 (s, 1H, Pyridine-H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 16.71 (4C), 25.47 (2C), 25.72 (2C), 71.26 (2C), 98.88 (2C), 135.43, 159.12 (2C), 162.47 (2C); IR (KBr) ν : 3253, 3174, 1655 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 330.0 (M^- , 100); Anal. calcd for $C_{17}H_{25}N_5O_2$: C 61.61, H 7.60, N 21.13%; found C 61.52, H 7.63, N 19.98%.

5'-甲基-1'*H*,9'*H*-螺[环己烷-1,2'-1,8'-吡啶并[2,3-*d*:6,5-*d'*]二嘧啶]-4',6'(3'*H*,7'*H*)-二酮(**4g**): 白色固体, m.p. > 300 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.24~1.72 (m, 20H, CH_2), 2.91 (s, 3H, CH_3), 7.15 (s, 2H, NH), 7.68 (s, 2H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 17.51, 20.96 (4C), 24.61 (2C), 37.25 (4C), 66.19 (2C), 99.87 (2C), 153.52, 158.90 (2C), 163.70 (2C); IR (KBr) ν : 3276, 3184, 2925, 1655 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 368.0 (M^- , 100); Anal. calcd. for $C_{20}H_{27}N_5O_2$: C 65.02, H 7.37, N 18.96%; found C 65.14, H 7.35, N 18.78%.

2 结果与讨论

以丙二腈、原羧酸三乙酯、吡啶为起始原料, 按照文献报道的方法合成 2-氨基-6-氯吡啶-3,5-二甲腈(**2**), **2**在密闭体系中氨化得到具有对称结构的邻氨基吡啶氧化物 **3**. 研究发现, 反应体系中加入一粒碘可以显著地加快反应进程, 降低反应所需温度, 这是由于所加的碘与氯发生了交换反应, 使氮更易发生亲核取代反应所致.

以 2,6-二氨基-3,5-二氰基吡啶与环己酮的反应为模板, 研究了催化剂对该反应的影响, 结果见表 1. 在所

选用的 7 种常用碱中, 氢氧化钠、甲醇钠、乙醇钠与叔丁醇钾等强碱在 80 °C 下反应 1 h 即可得到 90% 左右的收率, 而碳酸钠、碳酸氢钠与吡啶因其碱性较弱在回流条件下反应 5 h 未得到目标产物, 最终本文选择甲醇钠作为该反应的催化剂对底物进行拓展.

表 1 催化剂的选择

Table 1 Screening of Catalyst

Entry	Cat.	Temp./°C	Time/h	Yield%
1	NaOH	80	1	88
2	MeONa	80	1	97
3	EtONa	80	1	95
4	KOBu- <i>t</i>	80	1	94
5	Na ₂ CO ₃	Reflux	5	Trace
6	NaHCO ₃	Reflux	5	Trace
7	Pyridine	Reflux	5	Trace

为了考察底物对该反应的适应性, 我们选择了几种不同的酮对该反应进行了底物拓展研究, 结果见表 2. 从表 2 可以看出, 无论是环酮还是链状酮, 该反应都能高产率的得到四氢吡啶并[2,3-*d*:6,5-*d'*]二嘧啶-4,6-二酮衍生物 **4**, 但所需的反应时间与酮的沸点有很大关系. 酮的沸点越高, 所需的反应时间越少. 如与环己酮反应时只需 1 h 反应即可完成; 而沸点较低的丙酮, 反应时间则需 6 h. 另外, 我们还考察了 4-甲基-2,6-二氨基-3,5-二氰基吡啶与环己酮的反应情况, 3 h 反应结束, 目标产物收率 90%.

表 2 吡啶并[2,3-*d*:6,5-*d'*]二嘧啶-4,6-二酮的合成

Table 2 Synthesis of Pyrido[2,3-*d*:6,5-*d'*]dipyrimidine-4,6-diones

Compd.	R	R ¹	R ²	Time/h	Yield/%
4a	H	R ¹ +R ² =(CH ₂) ₅		1	95
4b	H	R ¹ +R ² =(CH ₂) ₆		1	91
4c	H	CH ₃	CH ₃	6	92
4d	H	CH ₃	C ₂ H ₅	4	93
4e	H	CH ₃	C ₂ H ₅ CH ₂	4	93
4f	H	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	4	93
4g	CH ₃	R ¹ +R ² =(CH ₂) ₅		3	90

目标化合物 **4a**~**4g** 的结构均经 IR, NMR, ESI 和元素分析进行了表征. 在红外光谱中, 3270 和 3180 cm^{-1} 出现了 NH 的特征峰, 1660 cm^{-1} 附近均出现很强的羰基伸缩振动吸收峰. 核磁共振氢谱中, δ 8.0 左右的单峰为吡啶环上唯一质子的共振峰, 在 δ 7.5 左右均出现两个单峰, 四个氢, 为两对 NH 质子的特征化学位移, 根据反应底物不同, δ 0.8~2.0 之间都有与目标产物结构相对应的脂肪烷基质子的特征化学位移出现. 核磁共振碳谱分析也与目标产物的结构吻合.

2,6-二氨基-3,5-二氰基吡啶 **2** 与酮在甲醇钠催化下生成吡啶并[2,3-*d*:6,5-*d'*]二嘧啶-4,6-二酮的反应同样经

历了 PDF (Pinner-Dimroth-Friedländer) 转化历程^[13]: 即 **2** 与 **3** 在甲醇钠催化下首先生成羟基中间体 **I**, **I** 进行分子内 Pinner 反应生成中间体 **II**, **II** 进而经过 Dimroth 重排得到目标产物吡啶并[2,3-*d*:6,5-*d'*]二嘧啶-4,6-二酮衍生物(Scheme 2).

Scheme 2

总之, 我们以丙二腈、原羧酸三乙酯、吡啶为起始原料经环化、氨化得到了 2,6-二氨基-3,5-二氰基吡啶, 2,6-二氨基-3,5-二氰基吡啶与酮在甲醇钠催化下合成了 7 种 2,3,8,9-四氢吡啶并[2,3-*d*:6,5-*d'*]二嘧啶-4,6-二酮衍生物. 该方法所需原料简单易得, 具有产物产率高、操作简单的优点, 为 2,3,8,9-四氢吡啶并[2,3-*d*:6,5-*d'*]二嘧啶-4,6-二酮衍生物的合成提供了一种方便有效的方法.

References

- [1] (a) Lichtenthaler, F. W. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 728.
(b) Wang, H. Y.; Zou, Y.; Tao, C. Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 2161 (in Chinese).

- (王慧彦, 邹毅, 陶传洲, 有机化学, **2011**, *31*, 2161.)
(c) Tian, J. J.; Guo, H. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 193 (in Chinese).
(田金金, 郭红云, 有机化学, **2012**, *32*, 193.)
[2] Rao, A. R. R.; Rao, P. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1369.
[3] Parish, Jr., H. A.; Gilliom, R. D.; Purcell, W. P.; Browne, R. K.; Spirk, R. F.; White, H. D. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 98.
[4] Liu, J. J.; Fu, Z.; Li, A. R.; Johnson, M.; Zhu, L.; Marcus, A.; Danao, J.; Sullivan, T.; Tonn, G.; Collins, T.; Medina, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5114.
[5] Peters, J.; Kuhne, H.; Dehmlow, H.; Grether, U.; Conte, A.; Hainzl, D.; Hertel, C.; Kratochwil, N. A.; Otteneder, M.; Narquizian, R.; Panousis, C. G.; Ricklin, F.; Rover, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *18*, 5426.
[6] Suresh, T.; Kumar, R. N.; Mohan, P. S. *Heterocycl. Commun.* **2003**, *9*, 203.
[7] Yoneda, F.; Yamato, H.; Ono, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5943.
[8] Todd, E. M.; Zimmerman, S. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8558.
[9] (a) Gabor, B.; Rachel, L. B.; Fenniri, H. J. *Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 79.
(b) El-Gazzar, A. R. B. A.; Hafez, H. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3392.
[10] Dabiri, M.; Arvin-Nezhad, H.; Resa, H.; Bazgir, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1770.
[11] Yang, L. P.; Shi, D. X.; Chen, S.; Chai, H. X.; Huang, D. F.; Zhang, Q.; Li, J. R. *Green Chem.* **2012**, *14*, 945.
[12] Graffner-Nordberg, M.; Kolmodin, K.; Åqvist, J.; Queener, S. F.; Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2391.
[13] (a) Li, J. R.; Zhang, L. J.; Shi, D. X.; Li, Q.; Wang, D.; Wang, C. X.; Zhang, Q.; Zhang, L.; Fan, Y. Q. *Synlett* **2008**, 233.
(b) Liu, X.; Shi, D. X.; Tang, J. H.; Zhang, Q.; Li, J. R. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1710 (in Chinese).
(刘璇, 史大昕, 唐健红, 张奇, 李加荣, 有机化学, **2011**, *31*, 1710.)
(c) Liu, C.; Yu, Q. Y.; Tang, J. H.; Li, J. R. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 532 (in Chinese).
(刘长娥, 于琪瑶, 唐健红, 李加荣, 有机化学, **2012**, *32*, 193.)

(Cheng, F.)