乙酰乙酰芳胺类化合物导向的五取代 1,4-二氢吡啶类化合物的合成

陈 翠* 谭丽泉 邱会华

(广东石油化工学院化学工程学院 茂名 525000)

摘要 以乙酰乙酰芳胺类化合物为原料, 醋酸为溶剂, 过硫酸铵 $[(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8]$ 为氧化剂, 通过三组分缩合, 成功地构建出了五取代 1,4-二氢吡啶类衍生物. 其结构经 IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 HR-MS 得到了确认, 并提出了可能的反应机理.

关键词 过硫酸铵; 分子间缩合; 1,4-二氢吡啶类衍生物; 乙酰乙酰芳胺类化合物

Synthesis of Multi-substituted 1,4-Dihydropyridine Derivatives from Acetoacetanilides

Chen, Cui* Tan, Liquan Qiu, Huihua

(College of Chemical Engineering, Guangdong University of Petrochemical Technology, Maoming 525000)

Abstract This paper reports a simple intermolecular condensation reaction for the synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives from acetoacetanilides using AcOH as the solvent and ammonium persulfate $[(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8]$ as the oxidant. The structures of products were confirmed by IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR and HR-MS. In addition, a possible reaction mechanism was proposed.

Keywords ammonium persulfate; intermolecular condensation; 1,4-dihydropyridine derivatives; acetoacetanilides

由于乙酰乙酰芳胺类化合物分子具有多个反应活性位点^[1,2], 所以该类化合物在有机合成中是一类应用非常广泛的有机原料^[3-6]. 到目前为止, 化学家通过选择性利用该类化合物中的一个、两个或多个反应位点已发展出多种原子经济、步骤经济、选择性好、环保、高效的合成策略来构建氮、氧杂环化合物^[7,8]和其它有用的有机中间体^[9,10]. 到目前为止, 我们课题组以乙酰乙酰芳胺类化合物为中心, 开展了一系列的研究工作^[11-14], 本文将报道我们最新的研究成果: 以乙酰乙酰芳胺类化合物为原料, 过硫酸铵为氧化剂, 醋酸为溶剂, 发展出了一种三组分缩合的合成策略来构建五取代 1,4-二氢吡啶类衍生物(Eq. 1). 而二氢吡啶类化合物是一种新型

多功能的饲料添加剂, 具有广泛的生物和药理活性功能, 在医学上用作心血管疾病的防治保健药物, 有治疗脂肪肝、中毒性肝炎、抗衰老、防早熟等作用^[15-18].

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

以乙酰乙酰芳胺(**1a**)的作为反应模版, 从反应时间、反应温度、溶剂与氧化剂以及它们的用量等方面对反应条件进行了优化, 实验结果见表 1. 从表 1 的数据可知, 在无氧化剂存在的条件下, 该反应不发生(表 1, Entry 1). 而当该反应在 100 °C 的条件下进行时, 反应 3 h 能以 48% 的收率得到目标化合物. 通过延长反应时间和升高反应温度以提高收率被证明是不可行的(表 1, Entries 2~5). 接下来我们考察了氧化剂的用量对该反应的影响(表 1, Entries 3, 6, 7), 由实验结果可知, 氧化剂的最佳用量为 0.5 equiv.. 在此基础上, 我们考察了一系列的氧化剂对该反应的影响, 经研究发现, 过硫酸铵为最佳的氧化剂, 能以 84% 的收率得到目标化合物(表

* E-mail: cc161002@gmail.com

Received March 7, 2014; revised April 2, 2014; published online April 18, 2014.

Project supported by the Natural Science Foundation of Guangdong Province (No. S2012040007868).

广东省自然科学基金(No. S2012040007868)资助项目.

1, Entries 8~17). 最后, 我们比较了该反应在不同溶剂中的反应结果(表 1, Entries 11~21), 结果显示醋酸为最佳的反应溶剂.

表 1 反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Solvent (2.0 mL)	Reaction time/h	Oxidant	Yield ^b /%
1	AcOH	2 (r.t.)	过氧化二叔丁基	None
2	AcOH	2	过氧化二叔丁基	15
3	AcOH	3	过氧化二叔丁基	48
4	AcOH	4	过氧化二叔丁基	48
5	AcOH	3 (120 °C)	过氧化二叔丁基	47
6	AcOH	3	过氧化二叔丁基 (1.0 equiv.)	48
7	AcOH	3	过氧化二叔丁基 (0.1 equiv.)	10
8	AcOH	3	过氧苯甲酰	56
9	AcOH	3	过硫酸氢钾	68
10	AcOH	3	过氧化二异丙苯	32
11	AcOH	3	过氧化环己酮	16
12	AcOH	3	过氧化叔丁醇	43
13	AcOH	3	过氧化苯甲酸叔丁酯	37
14	AcOH	3	过氧化氢异丙苯	53
15	AcOH	3	过氧化甲乙酮	51
16	AcOH	3	过硫酸钾	72
17	AcOH	3	过硫酸铵	84
18	Toluene	3	过硫酸铵	0
19	Dioxane	3	过硫酸铵	0
20	DMF	3	过硫酸铵	0
21	DMSO	3	过硫酸铵	0

^a Unless otherwise specified, all the reactions were carried out on **1a** 0.25 mmol scale; ^b GC yield.

1.2 底物的拓展

随后, 利用所得到的最优化反应条件, 我们对反应底物做了拓展(表 2). 一系列的乙酰乙酰苯胺类衍生物 **1a**~**1e**, 都能应用于该反应体系, 并且都能以 71%~84% 的分离收率得到相应的目标化合物 **2a**~**2e**(表 2, Entries 1~5). 对该反应体系而言, 反应物芳环上是否有取代基团、及这些取代基是给电子的还是吸电子的,

所有这些反应物都能以中等到好的分离收率得到相应的目标化合物. 但是, 相对而言, 芳环上带有强的给电子基团反应物比带有吸电子基团或不带任何取代基的反应物更适合于该反应体系. 例如: 带有强给电子基团的反应物 **1c**, 比不带任何取代基的 **1a**、带有吸电子基团的 **1b**, 能以相对较好的收率得到相应的目标化合物.

表 2 底物的拓展^a

Table 2 Scope of the substrates

Entry	Ar	Compd. 2	Yield ^b /%
1	Phenyl	2a	76
2	4-Chlorophenyl	2b	71
3	4-Methoxyphenyl	2c	84
4	<i>p</i> -Tolyl	2d	80
5	4-Ethoxyphenyl	2e	83

^a Unless otherwise specified. All the reactions were carried out on **1** 1.0 mmol scale; ^b Isolated yield.

1.3 可能的催化反应机理

在以往文献报道^[19,20]和我们工作^[1]的基础上, 我们以 **2a** 的形成作为模型反应对该反应提出了如 Scheme 1 所示的可能机理. 首先, 该反应按照 Zhang 课题组^[19]所报道的分子间缩合的自由基机理进行, 得到中间产物 **3**, 该自由基机理经历以下几个阶段: 自由基的引发、自由基的加成、分之内的 β -消除、乙酰基的 1,3-迁移、分之内的脱水缩合环化. 在酸性条件下, 中间体 **3** 的羰基与乙酰乙酰苯胺的活泼亚甲基进一步发生脱水缩合反应, 进而得到我们的最终目标化合物 **2a**.

2 结论

报道了一种构建五取代的 1,4-二氢吡啶类衍生物的新方法. 该策略以乙酰乙酰芳胺类化合物为原料, 醋酸为催化剂, 过硫酸铵($\text{NH}_4\text{S}_2\text{O}_4$)为氧化剂. 该反应经历两个连续的反应过程: 首先是 $\text{NH}_4\text{S}_2\text{O}_4$ 作为自由基引发剂而导致的分子间的氧化反应; 其次是在醋酸存在的条件下, 羰基与活泼亚甲基的缩合脱水. 本方法具有反应简便、快速、产率高、后处理过程简单等优点, 为含 1,4-二氢吡啶结构化合物的合成提供了新途径.

Scheme 1

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点采用 RD-II 型显微熔点仪测定; 红外光谱用 WGD-30/6 双光束红外分光光度计(KBr 压片, 美国 Bruck 公司); 核磁共振谱用 Agilent400-MR 型核磁共振仪(美国 Agilent 公司)测定, 氘代氯仿作溶剂, TMS 作内标; 质谱用 Agilent1100 型气质联用仪(美国 Agilent 公司)(GC/MSD VL ESI)测定; 高分辨质谱则由 MicroTOF 质谱仪测得; 紫外-可见吸收光谱用 WFH-204B 型手提式紫外分析仪测定; TLC 用板为 GF254(青岛海洋化工有限公司)高效薄层层析硅胶板。实验所用试剂均购买于 Aldrich Chemicals 或 J & K Scientific Ltd.

3.2 五取代的 1,4-二氢吡啶类衍生物合成的一般步骤

在 10 mL 的刻度试管中加入 0.5 mmol 过硫酸铵 ($(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$), 1.0 mmol 反应物 1、醋酸 2.0 mL, 在 100 °C 的条件下搅拌反应 3 h。反应结束后, 将反应体系冷却至室温, 将所得反应液经过制备性薄层板纯化得到产物 2。

(4E)-4-(1-苯胺甲酰基-2-氧代亚丙基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-N,1-二苯基吡啶-3-甲酰苯胺(2a): 无色晶体。m.p. 199.4~200.3 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 10.09 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.48 (q, $J=8.0$ Hz, 5H), 7.28~7.32 (m, 4H), 7.10 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 195.3, 182.6,

163.6, 161.5, 138.5, 137.0, 135.8, 129.9, 129.6, 129.5, 129.0, 128.8, 124.9, 123.5, 120.2, 120.1, 103.6, 76.6, 30.9, 22.5, 16.4; IR (KBr) ν_{max} : 3612, 3030, 1711, 1684, 1602, 1490, 1281, 1135, 751, 688 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ 477.2052, found 477.2047.

(4E)-4-(1-对氯苯胺甲酰基-2-氧代亚丙基)-N,1-二对氯苯基-1,4-二氢-2,6-二甲基吡啶-3-甲酰对氯苯胺(2b): 无色晶体。m.p. 187.5~188.8 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 11.57 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J=8.8$ Hz, 4H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 189.8, 178.0, 168.4, 161.9, 151.2, 137.3, 135.6, 135.2, 131.3, 130.7, 130.1, 130.0, 129.9, 129.2, 129.2, 128.9, 128.7, 116.1, 76.1, 30.9, 24.3, 13.9; IR (KBr) ν_{max} : 3655, 3050, 1722, 1698, 1611, 1490, 12200, 1042, 901, 745 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 579.0883, found 579.0877.

(4E)-4-(1-对甲氧基苯胺甲酰基-2-氧代亚丙基)-N,1-二对甲氧基苯基-1,4-二氢-2,6-二甲基吡啶-3-甲酰对甲氧基苯胺(2c): 无色晶体。m.p. 174.2~175.6 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.97 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J=8.8$ Hz, 4H), 7.30 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.83 (q, $J=8.8$ Hz, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.71 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ :

195.5, 182.6, 166.3, 163.3, 160.1, 156.8, 156.1, 134.4, 131.7, 131.1, 130.1, 128.1, 122.0, 121.9, 116.9, 114.5, 114.3, 114.2, 114.1, 108.0, 103.4, 76.3, 55.3, 55.4, 30.9, 22.3, 16.3; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3628, 3034, 1726, 1697, 1598, 1452, 1193, 1064, 998, 841 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6$ 567.2369, found 567.2366.

(4E)-4-(1-对甲基苯胺甲酰基-2-氧代亚丙基)-N,1-二对甲基苯基-1,4-二氢-2,6-二甲基吡啶-3-甲酰对甲基苯胺(**2d**): 无色晶体. m.p. 198.5~199.9 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 10.03 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.4$ Hz, 4H), 7.22 (d, $J=8.4$ Hz, 4H), 7.07 (d, $J=8.4$ Hz, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.72 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 195.4, 182.4, 163.5, 163.2, 139.7, 136.0, 134.5, 134.4, 133.1, 133.0, 130.0, 129.5, 129.5, 129.3, 120.2, 120.0, 103.7, 76.4, 30.9, 22.4, 21.2, 20.8, 16.4; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3649, 3028, 2926, 1711, 1668, 1619, 1511, 1291, 1154, 1064, 920, 844 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$ 519.2522, found 519.2516.

(4E)-4-(1-对乙氧基苯胺甲酰基-2-氧代亚丙基)-N,1-二对乙氧基苯基-1,4-二氢-2,6-二甲基吡啶-3-甲酰对乙氧基苯胺(**2e**): 无色晶体. m.p. 173.5~174.6 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.96 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.51 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.82 (q, $J=8.4$ Hz, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.72 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 197.3, 182.6, 164.7, 163.0, 139.9, 136.6, 135.7, 134.5, 133.2, 133.1, 130.0, 129.8, 129.5, 129.1, 121.1, 120.7, 103.9, 76.4, 52.2, 52.1, 44.5, 42.8, 42.3, 22.3, 20.1, 18.9, 14.8, 14.7 41.7; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3646, 3029, 1712, 1684, 1580, 1495, 1260, 1115, 997, 855 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6$ 609.2839, found 609.2834.

References

- [1] Tan, L. Q.; Zhou, P.; Chen, C.; Liu, W. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2681.
- [2] Liu, W. B.; Zhou, P.; Chen, C.; Zhang, Q.; Zhu, Z. B. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 542.
- [3] Clemens, R. J. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 241.
- [4] Nishiwaki, N.; Nakaike, Y.; Ariga, M. *J. Oleo Sci.* **2008**, *57*, 53.
- [5] Han, M.; Nam, K. D.; Hahn, H. G.; Shin, D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5217.
- [6] Wang, Y.; Xin, X.; Liang, Y.; Lin, Y.; Duan, H.; Dong, D. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2217.
- [7] Wang, Z. K.; Bi, X. H.; Liao, P. Q.; Liu, X.; Dong, D. W. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1309.
- [8] Hu, Y. Q.; Fu, X. L.; Barry, B. D.; Bi, X. H.; Dong, D. W. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 690.
- [9] Knapp, J. M.; Zhu, J. S.; Wood, A. B.; Kurth, M. J. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 85.
- [10] Zhang, Z. G.; Fang, S. L.; Liu, Q. F.; Zhang, G. S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7665.
- [11] Liu, W. B.; Chen, C.; Zhang, Q.; Zhu, Z. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1436.
- [12] Liu, W. B.; Chen, C.; Zhang, Q.; Zhu, Z. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 344.
- [13] Hu, W. J.; Deng, Z. H.; Chen, C.; Liu, W. B. *J. Chem. Res.* **2012**, *36*, 571.
- [14] Zhang, Q.; Liu, W. B.; Chen, C.; Tan, L. Q. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 453.
- [15] Fananás, F. J.; Arto, T.; Mendoza, A.; Rodríguez, F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4184.
- [16] Haga, Y.; Mizutani, S.; Naya, A.; Kishino, H.; Iwaasa, H.; Ito, M.; Ito, J.; Moriya, M.; Sato, N.; Takenaga, N.; Ishihara, A.; Tokita, S.; Kanatani, A.; Ohtake, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 883.
- [17] Hadden, M.; Deering, D. M.; Henderson, A. J.; Surman, M. D.; Luche, M.; Khmelnsky, Y.; Vickers, S.; Viggers, J.; Cheetham, S.; Guzzo, P. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7020.
- [18] Henderson, A. J.; Deering, D.; Grabowski, J. F.; Hadden, M.; Jiang, X.; Khmelnsky, Y.; Luche, M.; Surman, M. D.; Cheetham, S.; Vickers, S.; Viggers, J.; Guzzo, P. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7024.
- [19] Zhang, Z.; Fang, S.; Liu, Q.; Zhang, G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7665.
- [20] Pierce, J. B.; Ariyan, Z. S.; Ovenden, G. S. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 131.

(Qin, X.)