葡萄糖酸溶液中三组分一锅法合成新型 β -吲哚衍生物

严楠^{a,b} 夏剑辉^b 熊云奎^b 熊斌^b
林春花^{*,a,b} 廖维林^{*,a,b}

(^a 国家单糖化学合成工程技术研究中心 南昌 330027)

(^b 江西师范大学化工研发中心 南昌 330027)

摘要 在生物质葡萄糖酸水溶液中, 醛、吲哚和 2,2-亚戊基-1,3-二噁烷-4,6-二酮通过“一锅煮”三组分反应合成了 13 种新型 β -吲哚衍生物, 产率为 66.4%~98.5%。该方法具有反应条件温和、底物普适性好、收率高及对环境友好等优点, 为 β -取代吲哚类化合物的合成提供了一种有效的新方法。

关键词 2,2-亚戊基-1,3-二噁烷-4,6-二酮; 葡萄糖酸; 三组分反应; β -吲哚衍生物

One-Pot Three-Component Synthesis of New β -Indole Derivatives in Gluconic Acid Aqueous Solution

Yan, Nan^{a,b} Xia, Jianhui^b Xiong, Yunkui^a Xiong, Bin^a
Lin, Chunhua^{*,a} Liao, Weilin^{*,b}

(^a National Monosaccharide Chemical Synthesis Engineering Research Center, Nanchang 330027)

(^b Chemical Research and Development Center, Jiangxi Normal University, Nanchang 330027)

Abstract One-pot three-component reactions of aldehydes with indole and 2,2-pentamethylene-1,3-dioxane-4,6-dione afforded thirteen kinds of 5-[(indol-3-yl)-methyl]-2,2-pentamethylene-1,3-dioxane-4,6-dione derivatives (β -indole derivatives) in the presence of gluconic acid aqueous solution in 66.4%~98.5% yields. The advantages of this protocol were mild reaction conditions, wide substrate scope, high yields and benign to environment, which afforded an effective method to synthesize β -indole derivatives.

Keywords 2,2-pentamethylene-1,3-dioxane-4,6-dione; gluconic acid aqueous solution; three-component reactions; β -indole derivatives

多组分反应具有高选择性、高原子经济性、高灵活性、高收敛性和易操作性等特点, 被认为是最接近理想合成的合成方法。多组分反应已经成为提高合成效率最有效的方法之一^[1,2], 它是当今有机化学的研究前沿和热点领域之一, 在天然产物的全合成、杂环化合物的构建、组合化学等领域具有广泛地应用^[3,4]。

β -吲哚衍生物是一类重要的具有药理活性的杂环化合物^[5], 它也是合成 3-吲哚丙酸酯^[6]、各种 β -取代的色氨酸、各种 β -咔啉和咔唑及抗肿瘤药物^[7,8]的重要中间体, 因此该类化合物的合成已成为当前的研究热点。这类化合物的合成最早由 Yonemitsu 小组^[9]报道, 即用

醛、2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(米氏酸)、吲哚三组分在乙腈溶液中一锅法反应制备, 但存在时间较长, 收率不高, 易生成双取代的缩合产物-Michael 加成产物等缺点。近年来, 已出现许多催化体系被应用于该反应, 如 Proline^[6,10], $\text{TiCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$ ^[11], $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ^[5], $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{KH}_2\text{PO}_4$ ^[12,13]等, 另外该反应也能在超声辅助^[14]和固相反应^[15]条件下进行。这些方法各有所长, 但都或多或少存在一些缺点, 如反应时间较长、后处理繁琐、产率低、底物普适性不好或使用有机溶剂等, 因此发展绿色、简便和高效合成的新方法势在必行。

葡萄糖酸(Gluconic Acid, GAAS)是一种绿色、对环

* E-mail: ldyannan104@tom.com

Received June 18, 2014; revised July 9, 2014; published online August 29, 2014.

Project supported by the National Science and Technology Support Program of China (No. 2009BAI75B02), the Innovation Fund Designated for Graduate Students of Jiangxi Province (No. YC2014), and the Outstanding Doctoral Dissertation Cultivation Program of Jiangxi Normal University.

国家科技支撑计划(No. 2009BAI75B02)、江西省研究生创新基金(No. YC2014)、江西师范大学优秀博士论文培育计划资助项目。

境无污染的生物介质^[16], 通常为 50%的水溶液, 并具有弱酸性($K_a=2.5 \times 10^{-4}$), 已广泛用于多种有机反应, 如吲哚的 Michael 加成和苯醇与吲哚的 Friedel-Crafts 烷基化反应^[17], 三组分合成螺环吲哚^[18]及其二吲哚甲烷及其衍生物合成研究^[16]. 尽管 GAAS 已经被广泛用于多种有机反应, 但是在 β -吲哚衍生物的合成中还没有报道过. 基于此, 本文报道采用生物介质葡萄糖酸溶液 (GAAS) 作为溶剂和催化剂, 利用自制的 2,2-亚戊基-1,3-二噁烷-4,6-二酮^[19]与醛和吲哚三组分“一锅法”合成了 13 种新型 β -吲哚衍生物, 合成路线如下 Scheme 1.

Scheme 1

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

以苯甲醛、吲哚和 2,2-亚戊基-1,3-二噁烷-4,6-二酮为模型反应, 首先考察了室温无催化剂条件下不同溶剂

三组分反应情况, 如表 1 所示, 在常见的有机溶剂如 C_2H_5OH , DMSO, THF, CH_3CN 等中, 都没有检测到 5-[(3-吲哚基)-苯甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮化合物(表 1 中 Entries 1~4). 使用纯水(表 1 中 Entry 5), 同样没有目标化合物生成, 可见, 在传统的有机溶剂或者水环境中, 无催化剂时三组分反应效果不佳. 在生物介质甘油体系中反应 12 h 后, 收率为 31.0%(表 1 中 Entry 6), 当改用醋酸水溶液为催化剂时, 收率仅为 25.0%(表 1 中 Entry 7). 接着考察了四种含羟基脂肪酸水溶液(苹果酸水溶液, 柠檬酸水溶液, 甘油酸水溶液, GAAS, 表 1 中 Entries 8~11)催化效果, 其中 GASS 催化效果最佳, 在室温下, 使用 2.0 mL GAAS 作为反应介质 3.0 h 后, 产率达到 85%(表 1 中 Entry 11). 升高温度至 45 $^{\circ}C$, 反应时间明显缩短, 且产率进一步提高, 达到 94.5%(表 1 中 Entry 12). 继续升温至 55 $^{\circ}C$ 时, 产率变化不大(表 1 中 Entry 13). 为了优化葡萄糖酸的用量, 在同样的反应时间下, 进行了对比实验. 结果发现, 当 GAAS (50%) 用同体积去离子水稀释后反应效果最好, 产率可达 98.5%(表 1 中 Entry 14). 我们还尝试增加反应剂量到 20 mmol, 在相同条件下 GAAS 依然能顺利完成上述模型反应. 说明 GAAS 体系有望用于实际合成中(表 1 中 Entry 15).

1.2 GAAS 对不同底物的普适性

基于表 1 的实验结果, 选择 45 $^{\circ}C$ 下, 以 GAAS (50%) 为溶剂, 考察不同底物的催化效果, 合成了 13 种 5-[(3-吲哚基)-甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮衍生物 4a~4m, 实验结果如表 2 所示.

实验结果表明, 无论是脂肪酸还是芳香醛均能够顺

表 1 β -吲哚衍生物合成条件的优化^aTable 1 Optimization of reaction conditions for synthesizing β -indole derivatives

Entry	Solvent	Catalyst	Solvent/mL	Time/h	Temperature/ $^{\circ}C$	Yield ^b /%
1	C_2H_5OH	None	2.0	10	r.t.	Trace
2	DMSO	None	2.0	10	r.t.	Trace
3	THF	None	2.0	10	r.t.	Trace
4	CH_3CN	None	2.0	10	r.t.	Trace
5	H_2O	None	2.0	10	r.t.	Trace
6	Glycerol	None	2.0	12	r.t.	31.0
7	H_2O	CH_3COOH	2.0	3.0	r.t.	25.0
8	H_2O	Malic acid	2.0	3.0	r.t.	70.0
9	H_2O	Citric acid	2.0	3.0	r.t.	68.2
10	H_2O	Glyceric acid	2.0	3.0	r.t.	60.0
11	GAAS	None	2.0	3.0	r.t.	85.0
12	GAAS	None	2.0	1.0	45	94.5
13	GAAS	None	2.0	1.0	55	94.6
14	GAAS+ H_2O	None	1.0+1.0	1.0	45	98.5
15	GAAS+ H_2O ^c	None	10+10	1.0	45	98.3

^a Reaction conditions: benzaldehyde (1 mmol), indole (1 mmol), 2,2-pentamethylene-1,3-dioxane-6-dione (1 mmol), solvent (2 mL); ^b isolated yield; ^c 20 mmol scale.

表2 葡萄糖酸溶液催化合成 β -吡啶衍生物Table 2 Synthesis of β -indole derivatives catalyzed by GAAS

Entry	R	Yield ^a /%	Time/h	Product	m.p. ^b /°C
1	C ₆ H ₅	94.5	1.0	4a	121~123
2	4-NO ₂ C ₆ H ₄	98.5	0.5	4b	98~100
3	4-ClC ₆ H ₄	94.5	1.2	4c	142~144
4	4-BrC ₆ H ₄	92.4	1.2	4d	144~146
5	4-FC ₆ H ₄	87.0	1.2	4e	131~133
6	4-CH ₃ C ₆ H ₄	89.2	1.5	4f	140~142
7	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	66.4	2.0	4g	123~125
8	2-ClC ₆ H ₄	84.0	1.5	4h	129~131
9	3-NO ₂ C ₆ H ₄	86.0	2.0	4i	100~102
10	2,5-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	82.4	5.0	4j	145~147
11	CH ₃ (CH ₂) ₃	80.6	5.5	4k	102~104
12	(CH ₃) ₂ CH	78.4	5.5	4l	133~135
13	CH ₃ (CH ₂) ₂	81.4	5.5	4m	118~120
14	2-NO ₂ C ₆ H ₄	92.0	2.0	4o ^c	147~149

^a Isolated yield; ^b melting points are uncorrected; ^c observed Knoevenagel reaction product.

利地参与三组分反应(除邻硝基苯甲醛), 并以 66.4%~98.5%的良好收率得到相应的 5-[3-吡啶基]-甲基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮衍生物。总体来说, 芳香醛产物收率普遍高于脂肪醛产物收率, 其中贫电子芳香醛产物收率普遍高于富电子芳香醛产物收率。当苯甲醛对位上连有强吸电子取代基, 产物收率高达 98.5%(表 2, Entry 2), 更重要的是, 即使底物是苯环上电子云密度较高的芳香醛, 如对甲氧基苯甲醛(表 2, Entry 7)时, 也能以 66.4% 收率获得目标化合物。此外, 苯甲醛上取代基的位置似乎对产物收率有一些影响, 用邻硝基苯甲醛作底物时表现更明显, 由于空间位阻太大, 仅得到 Knoevenagel 缩合反应产物(**4o**), 而间硝基苯甲醛和邻氯苯甲醛由于位阻明显小于邻硝基苯甲醛, 分别以 86% 和 84%收率得到目标产物。另外实验发现芳香醛反应速度快于脂肪醛, 带吸电子基的芳香醛反应速度快于带供电子基的芳香醛。

1.3 GAAS 重复使用性能

在优化的反应的反应条件下, 以苯甲醛、吡啶和 2,2-亚戊基-1,3-二噁烷-4,6-二酮为反应模型, 考察了 GAAS 的重复使用性能, GAAS 重复使用结果见图 1。由图 1 可知, 回收后的催化剂可以循环使用 4 次, 且其催化活性没有显著降低。其收率依次为 94.5%, 93.6%, 92.3%, 91.1%, 89.4%。

1.4 反应机理

根据上述反应特征和产物结构, 推测 GAAS 催化合成 β -吡啶衍生物可能的反应机理如 Scheme 2 所示, 在该反应过程中 GAAS 与原料的键合和离去起着非常重要的作用。不过, 该机理还需要进一步研究和论证。

图1 GAAS 重复使用结果

Figure 1 The reusabilities of GAAS

Scheme 2

2 结论

在温和条件下, 于葡萄糖酸溶液中, 简洁、绿色、高效地合成一系列 5-[3-吡啶基]-甲基-2,2-亚戊基-1,3-二噁烷-4,6-二酮衍生物(β -吡啶衍生物), 葡萄糖酸溶液是一种非常有效的有机分子催化剂。该方法优点在于葡萄糖酸溶液易得、价廉且对环境友好并可循环使用, 符合绿色化学的发展原则, 同时为合成 β -取代吡啶类化合物提供了一条新的途径。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

葡萄糖酸溶液(50%), 2,2-亚戊基-1,3-二噁烷-4,6-二酮按文献[19]制备; 苯甲醛、对硝基苯甲醛、2-硝基苯甲醛、间硝基苯甲醛、对氯苯甲醛、邻氯苯甲醛、对甲氧基苯甲醛、对甲氧基苯甲醛、2,5-二甲氧基苯甲醛、对氯苯甲醛、异丁醛、正丁醛、正戊醛、对溴苯甲醛为分析纯; 其它均为化学纯。

瑞士 BuchiB-540 型显微熔点仪(温度计未经校正); 瑞士 Bruker400MHZ 型核磁共振仪(CDCl₃ 或 DMSO-*d*₆)

为溶剂, TMS 为内标); 日本岛津 FT-IR-8400 型红外仪 (KBr 压片); Finnigan MAT-8430 型高分辨质谱仪。

3.2 β -吡啶衍生物 4a~4m 的合成

在 20 mL 长试管中加入 1 mmol 芳香醛, 1 mmol 吡啶, 1 mL GAAS 和 1 mL 去离子水, 45 °C 下反应一定时间, TLC 跟踪反应。反应完毕后冷却至室温, 由于相应产物在 GAAS 中为固体, 反应完毕后直接抽滤分离得到葡萄糖酸水溶液, 将其于 60 °C 下减压(15 mmHg)处理 20 min 后即可重复用。粗产物经乙醇或甲醇重结晶得到纯品 4a~4o, 产率 66.4%~98.5%, 所有化合物均为未知化合物, 其结构经 IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 HRMS 确证。

5-[(3-吡啶基)-苯甲基]-2,2-亚戊基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(4a): 白色固体, 产率 94.5%。m.p. 121~123 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (s, 1H), 7.41~7.36 (m, 5H), 7.26~7.19 (m, 4H), 7.06 (t, $J=7.60$ Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.55 (s, 2H), 1.43 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.80, 164.96, 140.08, 135.96, 129.18, 128.54, 127.29, 127.17, 124.30, 122.46, 119.87, 119.95, 119.22, 115.21, 111.27, 106.08, 52.29, 42.00, 37.09, 33.67, 24.14, 22.56, 21.88; IR (KBr) ν_{max} : 3428, 2946, 2859, 1772, 1724, 1653, 1457, 1363, 1301, 1271, 1131, 1076, 1036, 1011, 944, 745 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 412.1519, found 412.1525。

5-[(3-吡啶基)-对硝基苯甲基]-2,2-亚戊基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(4b): 黄色固体, 产率 98.5%。m.p. 98~100 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.30 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.40$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=8.60$ Hz, 2H), 7.40~7.35 (m, 3H), 7.21 (t, $J=7.20$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J=7.50$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.77 (s, 2H), 1.68 (s, 4H), 1.48 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.04, 164.27, 147.83, 146.86, 135.82, 130.06, 126.75, 124.12, 123.35, 122.70, 120.07, 118.74, 113.62, 111.35, 106.24, 52.15, 40.38, 36.70, 36.60, 23.93, 22.52, 21.68; IR (KBr) ν_{max} : 3443, 2947, 2860, 2361, 1778, 1740, 1618, 1514, 1458, 1369, 1309, 1276, 1127, 1099, 1064, 1035, 1013, 931, 745 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 457.1370, found 457.1362。

5-[(3-吡啶基)-对氯苯甲基]-2,2-亚戊基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(4c): 红色固体, 产率 94.5%。m.p. 142~144 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.18 (s, 1H), 7.38~7.32 (m, 5H), 7.25~7.18 (m, 3H), 7.06 (t, $J=7.20$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.44 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.79, 165.30,

140.86, 136.34, 131.41, 131.26, 128.09, 127.39, 124.24, 121.73, 119.07, 113.12, 111.97, 105.84, 52.34, 41.79, 36.41, 35.69, 23.84, 22.80, 22.08; IR (KBr) ν_{max} : 3464, 2948, 2862, 2364, 1784, 1744, 1617, 1494, 1457, 1417, 1369, 1331, 1309, 1279, 1128, 1094, 1037, 1015, 933, 745 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{K}$ $[\text{M} + \text{K}]^+$: 462.0869, found 462.0875。

5-[(3-吡啶基)-对溴苯甲基]-2,2-亚戊基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(4d): 白色固体, 产率 92.4%。m.p. 144~146 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.02 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.20$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.10$ Hz, 2H), 7.14 (s, 2H), 7.03 (t, $J=7.40$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J=7.20$ Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.51 (s, 4H), 1.39 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 165.79, 165.32, 142.84, 141.25, 136.26, 131.76, 131.48, 131.10, 130.89, 127.30, 121.93, 119.92, 119.09, 118.84, 112.94, 105.92, 52.21, 41.78, 36.33, 35.62, 23.78, 22.73, 22.07; IR (KBr) ν_{max} : 3464, 2946, 2861, 2364, 1782, 1741, 1617, 1490, 1457, 1417, 1369, 1332, 1306, 1276, 1127, 1098, 1036, 1011, 932, 746 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{BrNO}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 490.0624, found 490.0623。

5-[(3-吡啶基)-对氟苯甲基]-2,2-亚戊基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(4e): 红色固体, 产率 87.0%。m.p. 131~133 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.02 (s, 1H), 7.42~7.24 (m, 3H), 7.20~7.11 (m, 2H), 7.04 (d, $J=8.4$ Hz, 3H), 6.86 (t, $J=7.20$ Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.53 (s, 4H), 1.40 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 165.86, 165.34, 142.84, 137.81, 136.29, 131.43, 131.36, 131.15, 127.34, 124.30, 123.99, 119.13, 118.84, 115.09, 114.60, 113.43, 112.03, 105.79, 52.43, 41.74, 36.37, 35.68, 22.77, 22.08; IR (KBr) ν_{max} : 3369, 2946, 2864, 2362, 1773, 1734, 1606, 1507, 1457, 1428, 1366, 1310, 1269, 1224, 1074, 1036, 1011, 935, 743 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FNO}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 430.1425, found 430.1441。

5-[(3-吡啶基)-对甲基苯甲基]-2,2-亚戊基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(4f): 白色固体, 产率 89.2%。m.p. 140~142 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.97 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.00$ Hz, 1H), 7.20~7.16 (m, 4H), 7.02~7.01 (m, 3H), 6.86 (t, $J=7.20$ Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.07 (s, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.51 (s, 4H), 1.37 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 166.02, 165.43, 138.61, 136.32, 135.79, 129.24, 128.82, 127.48, 124.41, 121.55, 119.07, 118.90, 113.88, 111.87, 105.66,

52.48, 41.80, 36.46, 35.86, 23.85, 22.76, 22.09, 21.02; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3384, 2928, 2862, 2364, 1777, 1734, 1571, 1539, 1492, 1447, 1368, 1340, 1308, 1269, 1229, 1137, 1069, 1006, 928, 741 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{K}$ $[\text{M}+\text{K}]^+$: 442.1425, found 442.1420.

5-[(3-吡啶基)-对甲氧基苯甲基]-2,2-亚戊基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4g**): 白色固体, 产率 66.4%. m.p. 123~125 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.00$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=4.80$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8.00$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J=7.60$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=7.60$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=8.40$ Hz, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.06 (s, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.51 (s, 4H), 1.37 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 166.08, 165.40, 158.25, 136.35, 133.41, 130.51, 127.40, 124.30, 121.54, 119.07, 118.88, 114.11, 113.58, 111.86, 105.65, 55.37, 52.54, 41.79, 36.47, 35.88, 23.84, 22.75, 22.09; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3417, 2943, 2864, 2360, 1781, 1744, 1604, 1518, 1491, 1458, 1347, 1297, 1270, 1229, 1064, 1010, 933, 745 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 442.1625, found 442.1627.

5-[(3-吡啶基)-邻氯苯甲基]-2,2-亚戊基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4h**): 白色固体, 产率 84.0%. m.p. 129~131 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.01 (s, 1H), 7.44 (d, $J=8.00$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=6.00$ Hz, 2H), 7.21~7.14 (m, 2H), 7.08~7.01 (m, 3H), 6.86 (t, $J=7.60$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 2.11~2.05 (m, 2H), 1.82~1.80 (m, 2H), 1.80 (s, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.39 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 169.64, 165.74, 138.98, 136.38, 133.52, 129.32, 128.80, 127.23, 126.93, 126.84, 123.74, 121.92, 119.20, 118.72, 112.55, 112.06, 106.02, 49.94, 41.81, 36.45, 36.01, 23.85, 22.82, 22.13; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3429, 2946, 2869, 1761, 1738, 1625, 1572, 1523, 1456, 1371, 1352, 1293, 1256, 1239, 1193, 1093, 1032, 957, 798, 732 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 424.1310, found 424.1315.

5-[(3-吡啶基)-间硝基苯甲基]-2,2-亚戊基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4i**): 黄色固体, 产率 86.0%. m.p. 100~102 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.43 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (d, $J=7.60$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=7.20$ Hz, 1H), 7.39~7.35 (m, 4H), 7.17 (t, $J=7.20$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J=7.60$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.44 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.16, 164.45, 148.13, 142.57, 135.89, 135.59, 129.05, 126.79, 124.24, 124.12, 122.54, 122.09, 119.90, 118.66, 113.28, 111.46, 106.30, 52.26, 40.13,

36.68, 36.46, 23.93, 22.51, 21.70; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3398, 2940, 2869, 1778, 1734, 1612, 1586, 1511, 1458, 1368, 1341, 1304, 1271, 1242, 1181, 1072, 1039, 1011, 931, 771, 745 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 457.1370, found 457.1354.

5-[(3-吡啶基)-2,5-二甲氧基苯甲基]-2,2-亚戊基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4j**): 黄色固体, 产率 82.4%. m.p. 145~147 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.05 (s, 1H), 7.41 (d, $J=7.70$ Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.91 (d, $J=8.50$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J=6.40$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.03 (s, 2H), 1.80 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.42 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 166.03, 165.70, 153.01, 151.05, 136.34, 130.70, 127.41, 124.23, 121.74, 119.05, 118.87, 118.74, 113.88, 111.97, 111.16, 105.54, 56.10, 55.55, 50.60, 36.50, 36.30, 35.92, 23.89, 22.79, 22.14; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3357, 2940, 2870, 2362, 1773, 1740, 1617, 1589, 1494, 1458, 1369, 1334, 1295, 1272, 1236, 1210, 1130, 1096, 1057, 1031, 1009, 951, 923, 800, 745 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 472.1731, found 472.1723.

5-[(3-吡啶基)-戊基]-2,2-亚戊基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4k**): 白色固体, 产率 80.6%. m.p. 102~104 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.27 (s, 1H), 7.67 (d, $J=7.80$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=7.90$ Hz, 1H), 7.21~7.07 (m, 3H), 4.20~4.05 (m, 1H), 3.78 (d, $J=2.60$ Hz, 1H), 2.32~2.25 (m, 1H), 2.01 (dd, $J=13.70, 7.0$ Hz, 1H), 1.79 (t, $J=5.90$ Hz, 2H), 1.58 (d, $J=4.50$ Hz, 2H), 1.39~1.25 (m, 10H), 0.85 (t, $J=6.80$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.72, 165.46, 135.27, 126.60, 123.08, 121.61, 119.23, 118.61, 114.49, 110.70, 105.49, 51.00, 36.75, 36.43, 36.38, 32.86, 29.89, 23.41, 22.06, 21.81, 21.13, 13.51; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3392, 2958, 2862, 1785, 1745, 1458, 1429, 1369, 1337, 1275, 1192, 1130, 1086, 1035, 1010, 976, 919, 870, 773, 742 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 370.2013, found 370.2019.

5-[(3-吡啶基)-2-甲基丙基]-2,2-亚戊基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4l**): 白色固体, 产率 78.4%. m.p. 133~135 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.18 (s, 1H), 7.69 (d, $J=7.60$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=7.90$ Hz, 1H), 7.20~7.07 (m, 3H), 3.93 (s, 1H), 3.74 (d, $J=11.10$ Hz, 1H), 2.92~2.66 (m, 1H), 1.76 (d, $J=5.40$ Hz, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.31 (s, 4H), 1.19 (d, $J=6.40$ Hz, 3H), 1.13 (s, 2H), 0.83 (d, $J=6.50$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 166.86, 166.05, 135.61, 127.33, 123.17, 122.21, 119.80, 119.60,

115.58, 110.93, 105.98, 49.35, 45.20, 37.12, 36.87, 30.82, 23.87, 22.21, 21.91, 21.57; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3336, 2955, 2863, 1763, 1727, 1541, 1477, 1457, 1368, 1299, 1272, 1144, 1079, 1035, 1006, 920, 820, 776, 742 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 356.1856, found 356.1858.

5-[(3-吡啶基)-丁基]-2,2-亚戊基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4m**): 白色固体, 产率 81.4%. m.p. 118~120 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.24 (s, 1H), 7.67 (d, $J=7.60$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=7.80$ Hz, 1H), 7.18~7.10 (m, 3H), 4.17 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 2.30~2.23 (m, 1H), 1.98 (dd, $J=13.60, 6.60$ Hz, 1H), 1.78 (d, $J=5.50$ Hz, 2H), 1.59 (s, 2H), 1.39~1.27 (m, 8H), 0.92 (t, $J=7.20$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.13, 165.85, 135.78, 127.12, 123.53, 122.13, 119.75, 119.12, 115.05, 111.12, 105.92, 51.50, 36.99, 36.89, 35.79, 23.91, 22.29, 21.62, 21.28, 13.87; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3378, 2957, 2868, 1785, 1745, 1458, 1430, 1368, 1340, 1310, 1273, 1192, 1129, 1079, 1036, 1003, 931, 775, 740 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 356.1856, found 356.1861.

5-(2-硝基苯基亚甲基)-2,2-亚戊基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4o**): 黄色固体, 产率 92%, m.p. 147~149 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.73 (s, 1H), 8.25 (d, $J=8.30$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J=7.40$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=7.90$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=7.50$ Hz, 1H), 2.00 (s, 4H), 1.72 (s, 4H), 1.49 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 161.44, 158.96, 155.27, 146.37, 133.81, 130.83, 130.28, 129.99, 124.79, 118.18, 106.19, 36.74, 24.01, 22.15; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 2965, 2900, 1761, 1737, 1625, 1604, 1524, 1349, 800 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 340.0792, found 340.0788.

References

- [1] Yang, D.-L.; Li, J.-R.; Sun, K.-N.; Lu, H.-Y.; Liu, M.-X.; Shi, D.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 2341 (in Chinese).

- (杨德利, 李加荣, 孙克宁, 路红燕, 刘明星, 史大昕, 有机化学, **2013**, 33, 2341.)
- [2] Tong, G.-J.; Fan, W.; Jiang, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 2578 (in Chinese).
(佟光进, 范威, 姜波, 有机化学, **2013**, 33, 2578.)
- [3] Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17.
- [4] Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3083.
- [5] Francesco, E.; Salvatore, G.; Ornelio, R.; Silvia, T.; Caroline, P.; Massimo, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 568.
- [6] Csaba, N.; Laurent, J.; Janos, S.-T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 56, 5479.
- [7] Stéphane, G.; Bérangère, L.; Antonella, F.; Paolode, M.; Janos, S. *Tetrahedron* **2010**, 66, 3065.
- [8] Armstrong, E.-L.; Grover, H.-K.; Kerr, M.-A. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10534.
- [9] Oikawa, Y.; Hirasawa, H.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19(20), 1759.
- [10] Wang, H.-Y.; Li, L.-L.; Li, W.; Huang, Z.-B.; Shi, D.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 1616 (in Chinese).
(汪辉员, 李丽丽, 林伟, 黄志斌, 史达清, 有机化学, **2013**, 33, 1616.)
- [11] Renzetti, A.; Dardennes, E.; Fontana, A.; Maria, P.-D.; Sapi, J.; Gerard, S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6824.
- [12] Chandrasekhar, S.; Patro, V.; Reddy, G.-P.; Grée, R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6223.
- [13] Qu, Y.-Y.; Ke, F.; Zhou, L.; Li, Z.-K.; Xiang, H.-F.; Wu, D.; Zhou, X.-G. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3912.
- [14] Liu, B.-M.; Zhang, D.-L.; Guo, X.-M.; Li, H.-Z. *Chin. J. Synth. Chem.* **2004**, 12, 505 (in Chinese).
(刘卉闵, 张冬暖, 果秀敏, 李惠章, 合成化学, **2004**, 12, 505.)
- [15] Wang, C.; Zhang, Y.-Q.; Li, G.-S.; Li, J.-C.; Li, X.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, 23, 1416 (in Chinese).
(王春, 张英群, 李贵深, 李敬慈, 李晓陆, 有机化学, **2003**, 23, 1416.)
- [16] Sheng, W.-L.; Du, Y.-Y.; Tian, F.-L.; Han, L.-M.; Zhu, N. *Chemistry* **2012**, 75, 1026 (in Chinese).
(盛万里, 杜玉英, 田福利, 韩利民, 竺宁, 化学通报, **2012**, 75, 1026.)
- [17] Zhou, B.-H.; Yang, J.; Li, M.-H.; Gu, Y.-L. *Green Chem.* **2011**, 13, 2204.
- [18] Guo, R.-Y.; Wang, P.; Wang, G.-D.; Mo, L.-P.; Zhang, Z.-H. *Tetrahedron* **2013**, 69, 2056.
- [19] Yan, N.; Xiong, B.; Liao, W.-L.; Xu, Z.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 1391 (in Chinese).
(严楠, 熊斌, 廖维林, 许招会, 有机化学, **2010**, 30, 1391.)

(Li, L.; Fan, Y.)