3,3'-芳基(烷基)二(4-氨基香豆素)和 1,4-二氢吡啶并[3,2-c][5,6-c]双香豆素类衍生物的有效合成

王道林* 吴健莹 董哲 吴丹 王永阳

(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 KHSO_4 作用下,以 4-氨基香豆素和醛为基础原料,通过反应条件的有效控制,成功制备了一系列 3,3'-芳基(烷基)二(4-氨基香豆素)和 1,4-二氢吡啶并[3,2-c][5,6-c]双香豆素类化合物.该反应操作简单、条件温和、收率良好.产物结构经 NMR, IR 及元素分析数据得以证实.

关键词 4-氨基香豆素; 醛; 3,3'-芳基(烷基)二(4-氨基香豆素); 1,4-二氢吡啶并[3,2-c][5,6-c]双香豆素; KHSO_4 ; 合成

Efficient Synthesis of 3,3'-Aryl(alkyl)-bis(4-aminocoumarine) and 1,4-Dihydropyridino[3,2-c][5,6-c]dicoumarines

Wang, Daolin* Wu, Jianying Dong, Zhe Wu, Dan Wang, Yongyang

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

Abstract A simple and efficient procedure for the preparation of 3,3'-aryl(alkyl)-bis(4-aminocoumarine)s has been developed by the reaction of 4-hydroxycoumarin and aldehydes in MeOH under room temperature conditions in the presences of KHSO_4 as a catalyst. 1,4-Dihydropyridino[3,2-c][5,6-c]dicoumarines were also obtained via condensation of 4-hydroxycoumarin and aldehydes in HOAc under reflux conditions in good yields. All of above compounds have been confirmed by IR, NMR spectra and elemental analysis.

Keywords 4-aminocoumarine; aldehyde; 3,3'-aryl(alkyl)-bis(4-aminocoumarine); 1,4-dihydropyridino[3,2-c][5,6-c]dicoumarine; KHSO_4 ; synthesis

香豆素衍生物是一类广泛存在于自然界中的重要杂环化合物,具有明显的抗凝结、抗癌症及抗 HIV (Human Immunodeficiency Virus)等生物活性^[1]. 其中一些 3-取代香豆素,尤其是 3,3'-芳基二(香豆素)类化合物表现出显著的抗 HIV 活性^[2]、抗病毒活性^[3]及脲酶抑制活性^[4]. 另外,吡啶并香豆素类化合物由于具有抑制单胺氧化酶^[5]、抗肿瘤^[6]、止痛^[7]等活性,引起人们的关注. 随着人们对该类杂环化合物的深入研究和广泛应用,发现和筛选具有新颖化学结构和高效低毒药理活性的香豆素类衍生物,成为香豆素化学研究领域中的一个热点.

有关香豆素的 3-位烷基化及环化反应的研究,以 4-

羟基香豆素^[8]为基本原料的研究很多,如与醛或 α,β -不饱和酮类化合物的烷基化^[9],与芳香醛和丙二腈的烷基化、环化反应^[10]等,但是以 4-氨基香豆素为基础原料的相关反应研究相比还比较少^[11].

近年来,我们以稠杂环化合物为研究对象,对其合成方法进行了研究^[12]. 基于香豆素类化合物良好的化学及生物活性,最近,我们以香豆素为研究底物,对新型香豆素类稠杂环化合物的合成途径进行探讨^[13]. 本文以 4-氨基香豆素为研究对象,通过与醛类化合物的选择性反应控制,制备了 3,3'-芳基(烷基)二(4-氨基香豆素)及其环化产物——1,4-二氢吡啶并[3,2-c][5,6-c]双香豆素类衍生物. 合成路线如 Eq. 1 所示.

* E-mail: wangdaolin@sina.com

Received August 26, 2014; revised October 8, 2014; published online October 16, 2014.

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 结果与讨论

首先, 选择以 4-氨基香豆素和苯甲醛为模型反应, 探讨其缩合反应性能. 实验发现: 在以甲醇作为反应溶剂, 无催化剂时, 该反应无论是在室温, 还是回流条件下, 都没有得到任何产物(Table 1, Entries 1, 2); 但在 KHSO_4 作用下反应可以顺利进行, 得到固定产物. 对其进行结构分析发现: IR 中在 $3374, 3218\text{ cm}^{-1}$ 有明显的吸收峰; 在 $^1\text{H NMR}$ 中 $\delta\ 5.92\ (\text{s}, 1\text{H})$ 出现苯基的单峰吸收及 $7.82\ (\text{brs}, 4\text{H})$ 出现氨基的单峰吸收, 从而证实了得到的产物为开环产物 3,3'-苯基-二(4-氨基香豆素)(**3a**). 产物元素分析结果进一步证实该结论.

在以醋酸作为反应溶剂, KHSO_4 作为反应催化剂, 在室温下反应, 除得到 3,3'-苯基-二(4-氨基香豆素)(**3a**) 外, 还发现有新产物生成(Table 1, Entry 6); 回流条件下, 反应的选择性增强, 只得到新的产物, **3a** 消失. 新产物的结构分析发现: IR 中 3309 cm^{-1} 处有明显的吸收峰; 在 $^1\text{H NMR}$ 中 $5.12\ (\text{s}, 1\text{H})$ 出现苯基单峰吸收, 从而证实了得到的产物为环化产物 1,4-二氢-4-苯基吡啶并[3,2-*c*][5,6-*c'*]双香豆素(**4a**). 产物结构经元素分析得到进一步证实.

接下来, 对催化剂(如 KHSO_4 , *p*-TSA, *L*-proline)和反应溶剂(如 MeOH, HOAc, DMF, DMSO)进行了考察, 反应结果见表 1. 发现该反应在 KHSO_4 作用下, 表现出良好的选择性: 室温下, 在 MeOH 中反应得到开环的产物 **3a**; 在醋酸中, 在回流条件下得到环化的产物 **4a**.

同时发现: 室温下, 在 MeOH 中, 当 KHSO_4 用量为 15 mol% 时(Entry 5), 开环产物 **3a** 的产率最高(85%); 降低催化剂的用量, 反应产物收率明显降低(Entries 3, 4); 提高催化剂的用量(20%), 反应时间有所缩短, 产物收率未有改善(Entry 9). 选用高极性的反应溶剂(HOAc, DMF, DMSO)后, 反应的选择性降低, 伴随环化产物的生成(Entries 6~8); 选用对甲基苯磺酸(*p*-TSA)和脯氨酸(*L*-proline)作为反应催化剂, 反应时间延长, 产物收率没有得到改善(Entries 10, 11).

另外, 提高反应温度, 在回流条件下, 在醋酸中,

表 1 4-氨基香豆素与苯甲醛反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions of 4-amino-coumarin and benzaldehyde

Entry	Catalyst (mol%)	Solvent	Temp./°C	Time/h	Yield/%	
					3a	4a
1	KHSO_4 (0)	MeOH	25	24	0	0
2	KHSO_4 (0)	MeOH	65	24	0	0
3	KHSO_4 (5)	MeOH	25	24	56	0
4	KHSO_4 (10)	MeOH	25	17	73	0
5	KHSO_4 (15)	MeOH	25	12	85	0
6	KHSO_4 (15)	HOAc	25	10	76	15
7	KHSO_4 (15)	DMF	25	8	68	13
8	KHSO_4 (15)	DMSO	25	7	57	26
9	KHSO_4 (20)	MeOH	25	9	83	0
10	<i>L</i> -Proline (15)	MeOH	25	24	48	0
11	<i>p</i> -TSA (15)	MeOH	25	14	76	0
12	KHSO_4 (10)	MeOH	65	10	78	16
13	KHSO_4 (10)	MeOH	65	24	61	24
14	KHSO_4 (10)	HOAc	120	8	0	87
15	KHSO_4 (5)	HOAc	120	15	0	82
16	KHSO_4 (15)	HOAc	120	6	0	84
17	KHSO_4 (10)	DMF	120	20	0	72
18	KHSO_4 (10)	DMSO	120	22	0	78
19	<i>L</i> -Proline (10)	HOAc	120	24	67	28
20	<i>p</i> -TSA (10)	HOAc	120	10	0	79

^a Reaction conditions: 4-aminocoumarin (**1**, 2.0 mmol), benzaldehyde (**2a**, 1.0 mmol), solvent (20 mL).

当 KHSO_4 用量为 10 mol% 时(Entry 14), 环化产物 **4a** 的产率最高(87%); 降低或提高催化剂的用量反应产物收率没有得到改善(Entries 15, 16). 在甲醇中反应产物仍然以开环产物为主(Entries 12, 13); 选用强极性反应溶剂(DMF、DMSO)后, 收率没有得到改善, 且反应时间较长(Entries 17, 18); 选用 *L*-proline 为催化剂时, 反应的选择性降低(Entry 19); 在 *p*-TSA 作用下反应选择性良好, 但产物收率有所降低(Entry 20).

鉴于以上优化的反应条件, 选择以甲醇为溶剂中, KHSO_4 为催化剂(15 mol%), 在室温条件下, 制备开环产物; 以冰乙酸为溶剂, KHSO_4 为催化剂(10 mol%), 在加热回流条件下, 制备环化产物.

在以上优化的反应条件下, 对 3,3'-芳基(烷基)二(4-氨基香豆素)(**3**)和 1,4-二氢吡啶并[3,2-*c*][5,6-*c'*]双香豆素类衍生物(**4**)的合成进行扩展实验(表 2).

从反应结果(表 2)中可以看出, 在 KHSO_4 作用下, 4-氨基香豆素与芳香醛的反应均表现出了较高活性, 当芳香醛苯环上连有供电子基(Me, *t*-Bu, OMe, OH)时(Entries 2, 3, 5~10), 无论是生成开环化合物 **3**, 还是闭环化合物 **4** 都表现出良好的选择性, 反应时间较短(7~12 h), 并得到良好的收率(80%~90%). 芳香醛苯环上连有吸电子基(F)时(Entry 4), 反应时间相对稍长(14~16 h), 但也得到较好收率(72%~76%).

表 2 化合物 3 和 4 的反应时间及产率

Table 2 Reaction times and yields of the products 3 and 4

Entry	R	Time/h		Product		Yield/%	
		3	4	3	4	3	4
1	C ₆ H ₅	12	8	3a	4a	85	87
2	4-MeC ₆ H ₄	10	7	3b	4b	81	84
3	4-MeOC ₆ H ₄	8	7	3c	4c	88	90
4	4-FC ₆ H ₄	14	16	3d	4d	76	72
5	4-HOC ₆ H ₄	7	9	3e	4e	80	87
6	4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄	7	10	3f	4f	83	85
7	2-MeOC ₆ H ₄	8	10	3g	4g	80	83
8	3-MeOC ₆ H ₄	9	10	3h	4h	83	87
9	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	8	7	3i	4i	89	86
10	3-MeO-4-HOC ₆ H ₃	10	12	3j	4j	86	82
11	C ₂ H ₅	18	20	3k	4k	75	79
12	C ₃ H ₇	17	22	3l	4l	77	82

同时发现, 4-氨基香豆素与脂肪醛(如: 丙醛、丁醛)在上述优化条件下, 反应时间较长(17~22 h), 但也得到相应的良好收率(75%~82%)的开环和闭环产物(Entries 11, 12).

另外, 在该类反应中, 当芳香醛苯环上连有强吸电子基(如硝基)时, 只得到开环产物; 杂环芳醛(如呋喃-2-甲醛、噻吩-2-甲醛)在反应过程中得到的是难以溶解的混合物.

该反应进行的可能机理如下(Scheme 1): 反应过程中充分利用了 4-氨基香豆素分子中 3-位质子的活性, 在酸性条件下与醛发生缩合反应形成中间体 A, 接着通过

图式 1 可能的反应机理

Scheme 1 Possible mechanism for the reaction

与另一分子 4-氨基香豆素的烷基化反应得到开环产物 3. 最后通过分子内的亲核取代反应形成中间体 B, 脱出一分子氨(NH₃)完成了环化反应, 得到环化产物 4.

2 结论

在 KHSO₄ 作用下, 通过 4-氨基香豆素与醛的缩合反应, 成功地制备了一系列 3,3'-芳基(烷基)二(4-氨基香豆素)和 1,4-二氢吡啶并[3,2-*c*][5,6-*c'*]双香豆素类化合物, 为构建新型香豆素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、操作简便、催化剂价廉易得、产物易于分离等优点. 为该类化合物的合成提供了快捷、有效的合成途径.

3 实验部分

3.1 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.

3.2 实验方法

3.2.1 3,3'-芳基(烷基)二(4-氨基香豆素)(3)的合成

合成的一般步骤: 将 4-氨基香豆素^[9c] (1) (161.1 mg, 1.0 mmol), 醛 2 (0.5 mmol) 和硫酸氢钾(20.5 mg, 0.15 mmol) 加入甲醇(20 mL) 中, 室温下反应(TLC 跟踪). 反应完毕后, 将反应混合物转入水中(50 mL), 过滤、水洗、干燥, 乙醇重结晶得到目标化合物 3. 产物 3a~3l 的物理分析数据与光谱数据如下:

3,3'-苯亚甲基-二(4-氨基香豆素)(3a): 白色结晶, m.p. 296~298 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 5.92 (s, 1H), 7.12~7.16 (m, 3H), 7.17~7.18 (m, 2H), 7.24~7.26 (m, 4H), 7.40~7.42 (m, 2H), 7.82 (brs, 4H), 8.07 (d, *J*=8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 37.6, 94.6, 114.7, 117.1, 123.3, 124.5, 125.8, 126.8, 128.3, 132.6, 138.1, 152.4, 154.4, 164.3; IR (KBr) ν: 3374 (NH₂), 3218 (NH₂), 1644 (C=O) cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₅H₁₈N₂O₄: C 73.16, H 4.42, N 6.83; found C 73.28, H 4.57, N 6.95.

3,3'-(4-甲基苯亚甲基)-二(4-氨基香豆素)(3b): 白色结晶, m.p. 287~289 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 2.26 (s, 3H), 5.87 (s, 1H), 6.99 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.05 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.58~7.42 (m, 4H), 7.65~7.66 (m, 2H), 7.80 (brs, 4H), 8.09 (d, *J*=8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 19.1, 35.6, 93.1, 113.1, 115.4,

121.8, 122.5, 125.0, 127.3, 130.8, 132.9, 133.5, 150.7, 152.7, 162.5; IR (KBr) ν : 3362 (NH₂), 3212 (NH₂), 1648 (C=O) cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₆H₂₀N₂O₄: C 73.57, H 4.75, N 6.60; found C 73.73, H 4.86, N 6.74.

3,3'-(4-甲氧基苯亚甲基)-二(4-氨基香豆素)(**3c**): 白色结晶. m.p. 275~277 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 3.72 (s, 3H), 5.87 (s, 1H), 6.82 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.38~7.42 (m, 4H), 7.63 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.81 (brs, 4H), 8.09 (d, *J*=8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 35.0, 54.5, 93.0, 113.0, 115.3, 121.7, 122.4, 124.9, 127.2, 130.8, 132.8, 133.4, 150.6, 152.6, 162.4; IR (KBr) ν : 3360 (NH₂), 3214 (NH₂), 1649 (C=O) cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₆H₂₀N₂O₅: C 70.90, H 4.58, N 6.36; found C 71.02, H 4.68, N 6.48.

3,3'-(4-氟苯亚甲基)-二(4-氨基香豆素)(**3d**): 白色结晶, m.p. 288~290 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 5.89 (s, 1H), 7.06~7.11 (m, 4H), 7.39~7.42 (m, 4H), 7.64 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.82 (brs, 4H), 8.09 (d, *J*=8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 37.4, 92.9, 113.0, 113.2, 113.4, 115.4, 121.8, 126.9, 131.0, 132.6, 150.7, 152.8, 157.8, 162.5; IR (KBr) ν : 3374 (NH₂), 3213 (NH₂), 1641 (C=O) cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₅H₁₇FN₂O₄: C 70.09, H 4.00, N 6.54; found C 70.23, H 4.14, N 6.63.

3,3'-(4-羟基苯亚甲基)-二(4-氨基香豆素)(**3e**): 白色结晶. m.p. 260~262 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 5.81 (s, 1H), 6.63 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.37~7.43 (m, 4H), 7.62 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.76 (brs, 4H), 8.06 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 9.13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 37.1, 95.2, 114.9, 115.3, 117.1, 123.6, 124.3, 124.3, 127.9, 128.2, 132.7, 151.5, 154.4, 155.5, 164.2; IR (KBr) ν : 3426 (OH), 3373 (NH₂), 3215 (NH₂), 1646 (C=O) cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₅H₁₈N₂O₅: C 70.42, H 4.25, N 6.57; found C 70.53, H 4.37, N 6.75.

3,3'-(4-叔丁基苯亚甲基)-二(4-氨基香豆素)(**3f**): 白色结晶, m.p. >300 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 1.26 (s, 9H), 5.87 (s, 1H), 7.02 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.26 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.40~7.42 (m, 4H), 7.64~7.67 (m, 2H), 7.81 (brs, 4H), 8.09 (d, *J*=8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 31.6, 34.4, 37.4, 94.9, 114.9, 117.2, 123.6, 124.3, 125.2, 126.6, 132.7, 135.3, 148.0, 152.5, 154.5, 164.3; IR (KBr) ν : 3352 (NH₂), 3219 (NH₂), 1643 (C=O) cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₉H₂₆N₂O₄: C 74.66, H 5.62, N 6.00; found C 74.78, H 5.78, N 6.13.

3,3'-(2-甲氧基苯亚甲基)-二(4-氨基香豆素)(**3g**): 白色结晶, m.p. 275~277 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400

MHz) δ : 3.56 (s, 3H), 5.77 (s, 1H), 6.84 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.35~7.38 (m, 4H), 7.40 (brs, 4H), 7.63 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 8.05 (d, *J*=7.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 34.2, 55.3, 95.2, 110.5, 114.4, 119.8, 122.9, 123.7, 126.4, 126.8, 127.1, 131.9, 151.8, 152.7, 154.2, 157.3, 163.4; IR (KBr) ν : 3361 (NH₂), 3225 (NH₂), 1643 (C=O) cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₆H₂₀N₂O₅: C 70.90, H 4.58, N 6.36; found C 70.97, H 4.69, N 6.47.

3,3'-(3-甲氧基苯亚甲基)-二(4-氨基香豆素)(**3h**): 白色结晶, m.p. 268~270 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 3.66 (s, 3H), 5.89 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.70 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.37~7.39 (m, 4H), 7.65 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.80 (brs, 4H), 8.09 (d, *J*=8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 55.3, 94.8, 100.4, 110.6, 114.8, 117.2, 119.4, 123.6, 124.4, 129.5, 132.7, 140.3, 152.5, 154.5, 159.7, 164.3; IR (KBr) ν : 3353 (NH₂), 3227 (NH₂), 1654 (C=O) cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₆H₂₀N₂O₅: C 70.90, H 4.58, N 6.36; found C 71.04, H 4.67, N 6.45.

3,3'-(3,4-二甲氧基苯亚甲基)-二(4-氨基香豆素)(**3i**): 白色结晶, m.p. 235~237 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 3.60 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 5.87 (s, 1H), 6.61 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.82 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.56~7.43 (m, 4H), 7.65 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.77 (brs, 4H), 8.08 (d, *J*=8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 35.6, 53.9, 54.0, 93.3, 109.8, 109.9, 113.1, 115.4, 116.7, 121.7, 122.5, 128.5, 130.8, 145.5, 147.1, 150.3, 152.6, 162.4; IR (KBr) ν : 3371 (NH₂), 3212 (NH₂), 1647 (C=O) cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₇H₂₂N₂O₆: C 68.93, H 4.71, N 5.95; found C 69.08, H 4.85, N 6.12.

3,3'-(3-甲氧基-4-羟基苯亚甲基)-二(4-氨基香豆素)(**3j**): 白色结晶, m.p. 254~256 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 3.60 (s, 3H), 5.84 (s, 1H), 6.49 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.63~6.65 (m, 2H), 7.36~7.39 (m, 4H), 7.63 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.75 (brs, 4H), 8.07 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.74 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 36.8, 55.5, 94.8, 111.4, 114.4, 114.9, 116.6, 118.4, 123.0, 123.7, 128.5, 132.1, 144.4, 147.3, 151.9, 154.0, 163.7; IR (KBr) ν : 3435 (OH), 3349 (NH₂), 3219 (NH₂), 1653 (C=O) cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₆H₂₀N₂O₆: C 68.42, H 4.42, N 6.14; found C 68.56, H 4.57, N 6.25.

3,3'-丙基-二(4-氨基香豆素)(**3k**): 白色结晶, m.p. 196~198 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 0.76 (t, *J*=7.6 Hz, 3H), 1.65~1.68 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 6.46~

6.49 (m, 4H), 7.68 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.90 (brs, 4H), 8.46 (d, $J=7.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 9.3, 26.4, 31.3, 101.6, 113.3, 117.2, 123.8, 124.3, 132.6, 143.9, 152.6, 160.6; IR (KBr) ν : 3365 (NH₂), 3230 (NH₂), 1647 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₁H₁₈N₂O₄: C 69.60, H 5.01, N 7.73; found C 69.74, H 5.15, N 7.86.

3,3'-二(4-氨基香豆素) (**3l**): 白色结晶, m.p. 217~218 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0.87 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.23~1.25 (m, 2H), 2.19~2.22 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 7.33~7.38 (m, 4H), 7.61 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.83 (brs, 4H), 8.04 (d, $J=8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 9.3, 19.9, 26.4, 35.6, 103.2, 114.1, 117.3, 124.2, 124.4, 132.8, 142.3, 152.7, 160.4; IR (KBr) ν : 3358 (NH₂), 3233 (NH₂), 1643 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₂H₂₀N₂O₄: C 70.20, H 5.36, N 7.44; found C 70.34, H 5.48, N 7.57.

3.2.2 1,4-二氢吡啶并[3,2-*c*][5,6-*c'*]双香豆素(**4**)的合成

合成的一般步骤: 将 4-氨基香豆素(**1**) (161.1 mg, 1.0 mmol), 芳香醛 **2** (0.5 mmol)和硫酸氢钾(13.7 mg, 0.10 mmol)溶于冰乙酸 (20 mL) 中, 加热回流(TLC 跟踪). 反应完毕后, 将反应混合物转入水中(50 mL), 过滤、水洗涤、干燥, 用冰乙酸重结晶得到目标化合物 **4**. 产物 **4a**~**4l** 的物理分析数据与光谱数据如下:

1,4-二氢-4-苯基吡啶并[3,2-*c*][5,6-*c'*]双香豆素(**4a**): 白色结晶, m.p. >300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 5.06 (s, 1H), 7.04~7.06 (m, 2H), 7.19~7.23 (m, 3H), 7.50 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.70 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 8.54 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 9.81 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 37.2, 94.2, 102.4, 114.3, 116.6, 123.1, 123.8, 125.3, 126.3, 127.9, 132.2, 137.9, 151.9, 154.0; IR (KBr) ν : 3309 (NH), 1683 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₅H₁₅NO₄: C 76.33, H 3.84, N 3.56; found C 76.45, H 3.95, N 3.67.

1,4-二氢-4-(4-甲基苯基)吡啶并[3,2-*c*][5,6-*c'*]双香豆素(**4b**): 白色结晶, m.p. 256~258 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.20 (s, 3H), 5.06 (s, 1H), 7.05 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.19~7.21 (m, 4H), 7.23 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 8.54 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 9.81 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 21.0, 36.0, 103.1, 113.1, 117.2, 124.3, 124.4, 128.2, 129.3, 132.8, 136.5, 141.8, 142.5, 152.6, 160.4; IR (KBr) ν : 3317 (NH), 1680 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₅H₁₇NO₄: C 76.65, H 4.21, N 3.44; found C 76.78, H 4.35, N 3.56.

1,4-二氢-4-(4-甲氧基苯基)吡啶并[3,2-*c*][5,6-*c'*]双香豆素(**4c**): 白色结晶, m.p. >300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.67 (s, 3H), 5.04 (s, 1H), 6.80 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.43~7.52 (m, 4H), 7.70 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 8.55 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 9.79 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 35.2, 54.9, 102.7, 112.9, 113.6, 116.7, 123.8, 123.9, 128.9, 132.3, 136.5, 141.9, 152.1, 158.1, 159.9; IR (KBr) ν : 3309 (NH), 1683 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₆H₁₇NO₅: C 73.75, H 4.05, N 3.31; found C 73.87, H 4.18, N 3.45.

1,4-二氢-4-(4-氟苯基)吡啶并[3,2-*c*][5,6-*c'*]双香豆素(**4d**): 白色结晶, m.p. >300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 5.11 (s, 1H), 7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.46~7.53 (m, 2H), 7.72 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 8.57 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 9.82 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 36.0, 102.8, 113.3, 115.3, 115.6, 116.7, 117.3, 118.9, 124.4, 130.2, 132.9, 142.7, 152.6, 160.4; IR (KBr) ν : 3312 (NH), 1676 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₅H₁₄FN₂O₄: C 72.99, H 3.43, N 3.40; found C 73.13, H 3.58, N 3.56.

1,4-二氢-4-(4-羟基苯基)吡啶并[3,2-*c*][5,6-*c'*]双香豆素(**4e**): 白色结晶, m.p. >300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 4.99(s, 1H), 6.62 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.70 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 8.54 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 9.77 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 34.9, 102.8, 112.9, 114.8, 116.7, 123.7, 123.9, 128.7, 132.2, 134.7, 141.7, 152.0, 156.2, 159.9; IR (KBr) ν : 3428 (OH), 3304 (NH), 1686 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₅H₁₅NO₅: C 73.35, H 3.69, N 3.42; found C 73.46, H 3.78, N 3.57.

1,4-二氢-4-(4-叔丁基苯基)吡啶并[3,2-*c*][5,6-*c'*]双香豆素(**4f**): 白色结晶, m.p. 278~280 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.19 (s, 9H), 5.08 (s, 1H), 7.25~7.26 (m, 4H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.71 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 8.56 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 9.83 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 19.7, 29.7, 32.7, 101.3, 111.5, 115.4, 122.6, 126.1, 131.0, 140.1, 140.8, 147.8, 150.7, 158.6, 170.7; IR (KBr) ν : 3304 (NH), 1681 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₉H₂₃NO₄: C 77.49, H 5.16, N 3.12; found C 77.57, H 5.27, N 3.25.

1,4-二氢-4-(2-甲氧基苯基)吡啶并[3,2-*c*][5,6-*c'*]双香豆素(**4g**): 白色结晶, m.p. 245~147 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.58 (s, 3H), 5.11 (s, 1H), 6.84 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=7.6$

Hz, 1H), 7.17 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 8.53 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 9.75 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 34.8, 47.7, 100.6, 111.8, 111.9, 112.8, 116.5, 118.3, 123.7, 128.2, 130.6, 131.9, 142.7, 151.9, 158.3, 159.7, 163.2; IR (KBr) ν : 3316 (NH), 1688 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: C 73.75, H 4.05, N 3.31; found C 73.86, H 4.17, N 3.46.

1,4-二氢-4-(3-甲氧基苯基)吡啶并[3,2-*c*][5,6-*c'*]双香豆素 (**4h**): 白色结晶, m.p. 277~278 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 3.67 (s, 3H), 5.09 (s, 1H), 6.77 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.98 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.51 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.72 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 8.54 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 9.86 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 36.3, 55.3, 102.9, 112.1, 113.3, 114.7, 117.3, 120.4, 124.3, 124.5, 129.9, 132.9, 142.7, 146.0, 152.6, 159.5, 160.4; IR (KBr) ν: 3305 (NH), 1675 (C=O) cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₆H₁₇NO₅: C 73.75, H 4.05, N 3.31; found C 73.85, H 4.19, N 3.47.

1,4-二氢-4-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶并[3,2-*c*][5,6-*c'*]
双香豆素(**4i**): 白色结晶, m.p. 288~290 °C; ¹H NMR
(DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 3.66 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.06 (s,
1H), 6.74 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.97
(s, 1H), 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=7.6 Hz, 2H),
7.71 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 8.54 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 9.86 (s,
1H); ¹³CNMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 35.6, 53.9, 54.1,
93.3, 109.7, 109.9, 113.1, 115.4, 116.7, 121.7, 122.5,
128.9, 130.8, 145.5, 147.1, 150.7, 152.6, 162.4; IR (KBr)
ν: 3362 (NH), 1721 (C=O) cm⁻¹. Anal. calcd for
C₂₇H₁₉NO₆: C 71.52, H 4.22, N 3.09; found C 71.67, H
4.35, N 3.17.

1,4-二氢-4-(3-甲氧基-4-羟基苯基)吡啶并[3,2-*c*][5,6-*c'*]双香豆素 (**4j**): 白色结晶, m.p. 286 ~ 288 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 3.68 (s, 3H), 5.02 (s, 1H), 6.62 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.43 ~ 7.49 (m, 4H), 7.70 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 8.54 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 9.84 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 35.6, 54.2, 93.5, 110.1, 113.1, 113.6, 115.3, 117.1, 121.8, 122.5, 127.3, 130.8, 143.1, 146.0, 150.7, 152.5, 162.4; IR (KBr) ν: 3484 (OH), 3305 (NH), 1685 (C=O) cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₆H₁₇NO₆: C 71.07, H 3.90, N 3.19; found C 71.19, H 4.03, N 3.34.

1,4-二氢-4-丙基吡啶并[3,2-*c*][5,6-*c'*]双香豆素(**4k**):
白色结晶, m.p. 255~256 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 0.75 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.65~1.68 (m, 2H), 4.14

(s, 1H), 7.46~7.49 (m, 4H), 7.72 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 8.45 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 9.64 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 9.36, 26.4, 31.3, 101.6, 113.3, 117.3, 123.9, 124.3, 132.6, 144.0, 157.6, 160.7; IR (KBr) ν : 3311 (NH), 1681 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C 73.03, H 4.38, N 4.06; found C 73.15, H 4.49, N 4.17.

1,4-二氢-4-丁基吡啶并[3,2-*c*][5,6-*c'*]双香豆素(41): 白色结晶, m.p. 278~280 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0.79 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.18~1.22 (m, 2H), 1.58~1.59 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 7.46~7.49 (m, 4H), 7.70 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 8.46 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 9.66 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 14.8, 21.1, 30.8, 33.3, 101.1, 112.8, 116.8, 123.5, 123.9, 132.2, 143.5, 152.1, 160.2; IR (KBr) ν : 3314 (NH), 1675 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C 73.53, H 4.77, N 3.90; found C 73.68, H 4.89, N 4.04.

辅助材料(Supporting Information) 目标产物的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Sekino, E.; Kumamoto, T.; Tanaka, T.; Ikeda, T.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2760.
(b) Frédérick, R.; Robert, S.; Charlier, C.; Ruyck, J.; Wouters, J.; Pirotte, B.; Masereel, B.; Pochet, L. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7592.
- [2] Zhao, H.; Neamati, N.; Hong, H.; Mazumder, A.; Wang, S.; Sunder, S.; Milne, G. W. A.; Pommier, Y.; Burke, T. R. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 242.
- [3] Kostova, I.; Trendafilova, N.; Momekov, G. *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *99*, 477.
- [4] Khan, K. M.; Iqbal, S.; Lodhi, M. A.; Maharvi, G. M.; Zia-Ullah; Choudhary, M. I.; Atta-ur-Rahman; Perveen, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1963.
- [5] Chimentì, F.; Secci, D.; Bolasco, A.; Chimentì, P.; Bizzarri, B.; Granese, A.; Carradori, S.; Yáñez, M.; Orallo, F.; Ortuso, F.; Alcaro, S. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1935.
- [6] Raev, L.; Voinov, E.; Ivanov, I.; Popov, D. *Pharmazie* **1990**, *45*, 696.
- [7] Guinn, D. E.; Summers, J. B.; Heyman, H. R.; Conway, R. G.; Rhein, D. A.; Albert, D. H.; Magoc, T.; Carter, G. W. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2055.
- [8] Ziarani, G. M.; Hajiabbasi, P. *Heterocycles* **2013**, *87*, 1415.
- [9] (a) Yasuo, Y.; Mizuyo, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1626.
(b) Xie, J. W.; Yue, L.; Chen, W.; Du, W.; Zhu, J.; Deng, J. G.; Chen, Y. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 413
- [10] Shi, D. Q.; Wng, J.; Zhuang, Q. Y.; Wang, X. S. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 643 (in Chinese).
(史达清, 王静, 庄启亚, 王香善, 有机化学, **2006**, *26*, 643.)
- [11] (a) Miri, R.; Motamedi, R.; Rezaei, M. R.; Firuzi, O.; Javidnia, A.; Shafiee, A. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2011**, *2*, 111.
(b) Paul, S.; Das, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2206.
(c) Motamedi, R. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *48*, 1839.

- [12] (a) Wang, D. L.; Cui, Q. T.; Feng, S. S.; Yu, J. Y. *Heterocycles* **2012**, *85*, 697.
(b) Wang, D. L.; Li, D.; Cao, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1741 (in Chinese).
(王道林, 李帝, 曹亮, 有机化学, **2012**, *32*, 1741.)
(c) Wang, D. L.; Yu, J. Y.; Xu, J.; Dong, Z. *Heterocycles* **2013**, *87*, 1099.
(d) Wang, D. L.; Dong, Z.; Cui, Q. T.; Yang, F. F.; Zhao, W. *Heterocycles* **2013**, *87*, 2343.
(e) Wang, D. L.; Dong, Z.; Xu, J.; Li, D.; Yu, J. Y. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 622.
- [13] (a) Wang, D. L.; Dong, Z.; Xu, J.; Li, D. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1559 (in Chinese).
(王道林, 董哲, 徐蛟, 李帝, 有机化学, **2013**, *33*, 1559.)
(b) Wang, D. L.; Yang, F. F.; Liu, Z.; Dong, Z.; Zhao, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 204 (in Chinese).
(王道林, 杨菲菲, 刘忠, 董哲, 赵伟, 有机化学, **2014**, *34*, 204.)
(c) Wang, D. L.; Dong, Z.; Liu, Z.; Zhao, W.; Yang, F. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 783 (in Chinese).
(王道林, 董哲, 刘忠, 赵伟, 杨菲菲, 有机化学, **2014**, *34*, 783.)
(Zhao, X.)