多组分反应合成螺吲哚-吡喃并[2,3-*c*]吡唑类化合物的研究冯俊 阿布拉江·克依木* 马夏冰 李文博
麦麦提艾力·奥布力

(新疆大学化学化工学院 新疆石油天然气精细化工教育部&自治区重点实验室 乌鲁木齐 830046)

摘要 报道了一种利用多组分一锅法高效地合成多取代的螺吲哚-吡喃并[2,3-*c*]吡唑类化合物的方法。该方法用丁炔二酸酯、胍、靛红和(*E*)-1-甲硫基-1-甲氨基-2-硝基乙烯作为原料,在三乙胺的催化下获得了较高的产率。该方法简单方便,为该类化合物的合成提供了一个参考依据。

关键词 螺环吲哚;多组分反应;一锅法合成;吡喃并[2,3-*c*]吡唑

Multi-Component One-Pot Reactions for the Synthesis of Spirooxindole-pyrano[2,3-*c*]pyrazole Derivatives

Feng, Jun Ablajan, Keyume* Ma, Xiabing Li, Wenbo Obul, Mamateli

(Key Laboratory of Oil & Gas Fine Chemicals, Ministry of Education & Xinjiang Uyghur Autonomous Region, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xinjiang University, Urumqi 830046)

Abstract A highly efficient strategy for the one-pot synthesis of multi-substituted spirooxindole-pyrano[2,3-*c*]pyrazole derivatives was developed. The product formed in good yield from the reaction of acetylenedicarboxylate, hydrazine, isatin, and (*E*)-1-methylthio-1-methylamino-2-nitroethylene in the presence of Et₃N catalyst. This simple and convenient method could also be used to prepare similar types of product.

Keywords spirooxindole; multi-component reaction; one-pot synthesis; pyrano[2,3-*c*]pyrazole

吡喃是一类重要的六元含氧杂环化合物,是天然产物中的一个重要的结构单元,具有广泛的生物活性^[1],包括抗炎^[2]、抗菌^[3]和杀虫^[4]等活性。含有吡喃结构的一些分子也具有较高的生物活性,例如,4-芳基-4*H*-吡喃类化合物非常容易转变为吡啶类化合物^[6],因此在医学及药理学上常用作钙离子通道调节剂^[7];另外一些含有吡喃结构的分子,如苯并吡喃类化合物,表现出了良好的光学特性,可用作光致变色材料等^[5]。由于吡喃类化合物具有引人注目的性能和广泛的应用^[10],合成具有生物活性的含有吡喃结构的分子已成为当代有机合成的热点之一。吡唑结构是很多生物活性成分的核心部分,含有吡唑结构的分子在有机合成与药物化学中是一类重要的目标产物,尤其是吡喃并[2,3-*c*]吡唑类化合物具有抗癌^[8]和抗真菌^[9]的生物活性,因此近年来多有报道。

含有吲哚骨架结构的分子构成了一类重要的杂环体系,广泛存在于药物及天然产物中^[11],具有抗菌^[12]、抗真菌^[13]以及抗癌^[14]等作用,因此在有机合成与天然药物方面都具有重要的地位^[15]。近年来,含有吲哚或螺吲哚骨架的结构在合成方面有许多报道^[16]。

多组分反应能够高效地同时生成三个或更多的化学键而无需分离中间体^[17],具有高选择性、反应条件温和、操作简单方便等优点^[18]。由于目标产物中包含了反应物中几乎全部的原子,因此还具有原子利用率高的优点^[19],在有机合成、农药、医药以及工业生产中具有广泛的应用^[20]。例如最早的 Strecker 多组分反应^[21],利用 HCN、醛和氨,经过 α -氰基胺的中间体一步合成了 α -氨基酸。此后,各种不同类型的多组分反应被广泛地运用在有机合成、药物化学以及组合化学中。

* E-mail: ablajan209@hotmail.com

Received July 15, 2015; revised August 29, 2015; published online September 6, 2015.

Project supported by the Graduate Student Research Innovation Project of Xinjiang Educational Department (No. XJGRI2014019), the National Natural Science Foundation of China (No. 21462041), and the Tianshan Talent Cultivation Project of Xinjiang Uyghur Autonomous Region.

新疆教育部研究生科研创新项目基金(No. XJGRI2014019)、国家自然科学基金(No. 21462041)和新疆维吾尔自治区天山英才培养计划资助项目。

以硝基乙烯酮-*N,S*-乙缩醛为原料区域选择性合成高度官能团化的苯并吡喃-5-酮和吡喃并[3,2-*c*]苯并吡喃-5-酮的研究引起了我们的注意. 此类的反应通过串联的 Knoevenagel-Michael 环化反应得到产物^[22]. 通过多组分反应合成 1,4-二氢-吡喃并[2,3-*c*]吡唑-6-胺和苯并[*g*]苯并吡喃-5,10-酮类化合物已被报道^[23]. 该报道在哌啶催化下, 通过乙酰乙酸乙酯、水合肼、取代醛与硝基乙烯酮-*N,S*-乙缩醛在无溶剂的条件下生成多取代的吡喃并吡唑和苯并吡喃并吡唑类化合物^[24]. 另外有报道利用 3-氰乙酰基吡咯、取代的芳香醛与硝基乙烯酮-*N,S*-乙缩醛通过一锅法反应在无溶剂微波辐射下, 以 InCl_3 为催化剂反应得到了高度官能团化的吡咯-吡喃类化合物^[25]. 此外还有报道利用三乙胺功能化聚乙二醇双子离子液体作为催化剂的多组分反应合成吡喃并[2,3-*c*]吡唑类化合物^[26].

本课题组曾报道使用 *L*-脯氨酸、4-甲基基吡啶(4-DMAP)、吡咯烷等催化的多取代吡喃并[2,3-*c*]吡唑及螺吡咯-吡喃类化合物的一锅法合成^[28]. 三乙胺作为一种常用的催化剂, 能够高效地催化多种有机反应, 具有廉价、反应条件温和等优点, 不受严格无水无氧等苛刻条件的限制^[27]. 在本文中, 我们使用三乙胺作为催化剂, 通过丁炔二酸酯、肼、靛红和(*E*)-1-甲硫基-1-甲氨基-2-硝基乙烯的四组分一锅法合成多取代螺吡咯-吡喃并[2,3-*c*]吡唑类化合物(Eq. 1), 并取得了令人满意的效果.

$\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CH}_2; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Ph}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4; \text{R}^3 = \text{H}, 5\text{-CH}_3, 5\text{-F}, 5\text{-Cl}$

1 结果与讨论

1.1 合成

首先, 我们不加入催化剂的条件下考察了丁炔二酸二甲酯、水合肼、靛红和(*E*)-1-甲硫基-1-甲氨基-2-硝基乙烯在无催化剂的条件下合成 5'-硝基-6'-甲氨基基-2-羧基-2'*H*-螺[吡咯-3,4'-吡喃并[2,3-*c*]吡唑]-3'-羧酸甲酯(**5a**)的反应. 该反应在 60 °C 的乙醇(10 mL)溶液中, 几乎没有得到预期的目标产物(表 1, Entry 15). 催化剂的

筛选在相同的溶剂和温度条件下进行. 当加入 20 mol% 的三乙胺, 以 86% 的高产率得到了目标产物 **5a** (表 1, Entry 6). 然而, 当加入十六烷基二甲基苄基氯化铵(HDBAC)、磷钼酸(Phosphomolybdic acid)、对甲苯磺酸和 1,8-二氮杂二环-双环(5,4,0)-7-十一烯(DBU)等催化剂时, 获得的产率较低(表 1, Entries 7, 10, 13, 14). 使用 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)、*L*-脯氨酸、吡咯烷或吡啶作为催化剂时产率较高, 但与三乙胺比较, 效果略差. 因此, 从催化剂的价格、性能、易得性等方面考虑, 三乙胺被选为该反应的最佳催化剂.

表 1 化合物 **5a** 的反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions for the synthesis of **5a**

Entry	Solvent	Catalyst	Yield ^b /%
1	CHCl_3	Et_3N	43
2	CH_2Cl_2	Et_3N	28
3	THF	Et_3N	34
4	H_2O	Et_3N	58
5	MeOH	Et_3N	83
6	EtOH	Et_3N	86
7	EtOH	HDBAC	23
8	EtOH	DABCO	78
9	EtOH	<i>L</i> -Proline	75
10	EtOH	Phosphomolybdic acid	25
11	EtOH	Pyrrolidine	70
12	EtOH	Pyridine	55
13	EtOH	TsOH	10
14	EtOH	DBU	12
15	EtOH	N/A	0

^a 反应条件: 20 mol% 催化剂, 60 °C 下反应 120 min; ^b 分离得到的产率.

随后, 我们研究了不同溶剂对该反应的影响. 如表 1 所示, 在乙醇与甲醇溶剂中, 该反应获得了相似的高产率(表 1, Entries 5~6); 其他的溶剂中, 如 H_2O , CHCl_3 , CH_2Cl_2 和 THF 等产率较低(表 1, Entries 1~4). 考虑到甲醇的毒性, 反应选择乙醇为最佳溶剂.

提高反应温度(表 1, Entry 6 和表 2, Entries 6~8)或者延长反应时间(表 1, Entry 6 和表 2, Entries 1~5)都能够提高产率(表 1, Entry 6 和表 2, Entries 6, 7). 然而, 继续升高反应温度对反应产率影响不大, 甚至会轻微地降低产率(表 2, Entries 5, 8). 因此, 我们选择 60 °C 为最佳

反应温度.

表 2 化合物 **5a** 的反应时间、反应温度和催化剂浓度的优化^a

Table 2 Optimization of reaction time, temperature, and concentration of catalyst for the synthesis of **5a**

Entry	Et ₃ N/mol%	Time/min	Temp./°C	Yield ^b /%
1	20	15	60	35
2	20	30	60	54
3	20	60	60	62
4	20	90	60	77
5	20	150	60	85
6	20	120	20	28
7	20	120	40	49
8	20	120	80	84
9	10	120	60	56
10	30	120	60	86

^a 反应条件: 溶剂为乙醇; ^b 分离得到的产率.

然后对三乙胺的用量进行了考察. 三乙胺的用量从 10 mol% (表 2, Entry 9) 增加到 20 mol% (表 1, Entry 6), 产率也随之增加. 然而, 继续增加催化剂用量到 30 mol%, 并不能进一步增加产率(表 2, Entry 10). 因此, 最佳的催化剂浓度确定为 20 mol%.

最后, 我们在最优化的反应条件下合成了一系列的螺环吲哚-吡喃并[2,3-*c*]吡唑类化合物 **5a~5n**, 结果如表 3 所示.

根据此反应的研究, 我们提出了一个可能的反应机理(Scheme 1). 首先, 丁炔二酸酯与肼自发地缩合成为吡唑中间体 **7**, 脱去一分子醇, 在催化剂的作用下生成

表 3 乙醇溶剂中 Et₃N 催化的四组分一锅法合成螺环吲哚-吡喃并[2,3-*c*]吡唑类化合物

Table 3 Four-component one-pot syntheses of spirooxindole-pyrano[2,3-*c*]pyrazole derivatives in EtOH catalyzed by Et₃N

Entry	Product	R ¹	R ²	R ³	Yield ^a /%
1	5a	CH ₃	H	H	86
2	5b	CH ₃	H	5-CH ₃	88
3	5c	CH ₃	H	5-F	83
4	5d	CH ₃	Ph	H	92
5	5e	CH ₃	Ph	5-CH ₃	89
6	5f	CH ₃	Ph	5-F	82
7	5g	CH ₃	Ph	5-Cl	83
8	5h	CH ₃	4-FC ₆ H ₄	H	81
9	5i	C ₂ H ₅	H	H	90
10	5j	C ₂ H ₅	H	5-CH ₃	85
11	5k	C ₂ H ₅	H	5-F	87
12	5l	C ₂ H ₅	H	5-Cl	86
13	5m	C ₂ H ₅	Ph	H	84
14	5n	C ₂ H ₅	Ph	5-CH ₃	88

^a 分离得到的产率.

吡唑啉-5-酮的负离子 **8**, 然后与靛红发生 Knoevenagel 反应, 形成中间体 **9**. 中间体 **9** 在催化剂的作用下生成中间体 **10**, 然后与(*E*)-1-甲硫基-1-甲氨基-2-硝基乙烯的离子发生 Michael 加成反应, 得到了中间体 **11**, 随后发生了分子内的合环反应, 得到了化合物 **13**, 经过重排得到最终产物 **5**. 这个可能的反应机理需要进一步地研究.

1.2 波谱分析

化合物 **5a~5n** 的 ¹H NMR 谱中, 吡唑环上的 N—H 质子信号出现在 δ 13.99~14.12 范围处, 均为单峰; 在 δ

图式 1 一锅法合成化合物 **5** 的可能反应机理

Scheme 1 A proposed one pot reaction mechanism for the synthesis of compound **5**

10.48~10.64 处呈现吡啶酰胺质子信号; 连接吡喃环的甲氨基(C—NH)质子信号的单峰出现在 δ 10.62~10.81 处; 芳香环的质子信号出现在 δ 6.69~7.94 之间. 在化合物 **5a**~**5n** 的 ^{13}C NMR 谱中, 谱线的个数与化学位移与化合物中碳原子数目及化学环境相符合. 在化合物 **5a**~**5n** 的 IR 谱中, 在 3000 cm^{-1} 以上出现 N—H 的伸缩振动峰; 在 $1600\sim 1760\text{ cm}^{-1}$ 范围内出现羰基的伸缩振动峰, C=N 的伸缩振动峰也出现在该范围内; 在 $1500\sim 1600\text{ cm}^{-1}$ 范围内出现硝基的伸缩振动峰; 在 $800\sim 900\text{ cm}^{-1}$ 范围内还分别出现了单取代、二取代苯环骨架振动峰. 目标化合物 **5a**~**5n** 的质谱中均出现 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 峰, 当分子中含有氯时, 都出现了相应的同位素峰, 据此可以推断化合物的准确分子量.

2 结论

本文使用廉价易得, 结构简单的试剂, 通过简便的多组分一锅法, 高效地合成了 6'-甲基氨基-5'-硝基-2-羰基-2'H-螺环[吡啶-3,4'-吡喃并[2,3-c]吡啶]-3'-羧酸酯. 该反应使用了价格低廉的三乙胺为催化剂, 得到了较高的产率. 此外, 我们还提出了一个合理的反应机理, 为该化合物的研究提供了可靠的依据.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

本研究所使用的溶剂在使用前均经过纯化与干燥, 所用药品采购于 TCI, Alfa 和 Acros 公司, 水合肼纯度为 80%, 其余试剂纯度均 $\geq 98\%$. 熔点在开口毛细管中测量, 熔点仪为 Buchi B-540, 使用前未修正. ^1H NMR 与 ^{13}C NMR 谱使用 Varian INOVA-400 型核磁共振仪测得, 内标为 TMS, 使用 $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂. 红外(IR)光谱使用 BRUKER-EQUINOX55 测得, KBr 压片. ESI-MS 使用 HP1100 液相色谱质谱仪测得.

3.2 四组分一锅法合成 5'-硝基-6'-(N-甲基氨基)-2-羰基-2'H-螺环[吡啶-3,4'-吡喃并[2,3-c]吡啶]-3'-羧酸甲酯 (**5a**)

将丁炔二酸二甲酯(**1a**) (1 mmol)、水合肼(**2a**) (1 mmol)、靛红(**3a**) (1 mmol)、(E)-1-甲硫基-1-甲基-2-硝基乙烯(**4**) (1 mmol)和三乙胺(0.2 mmol)溶于 20 mL 乙醇中, 与 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应 120 min, 用薄层色谱(TLC)跟踪反应终点. 反应混合物冷却至室温, 析出固体. 过滤, 滤渣依次用水和 50%的冷乙醇洗涤, 用乙醇对粗产物重结晶, 最终得到纯净的目标产物 **5a**, 黄色粉末. m.p. $309\sim 311\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 3.19 (s, 3H, NCH_3), 3.54 (s, 3H, OCH_3), 6.78~7.15 (m, 4H, C_6H_4), 10.60 (s, 1H, $\text{O}=\text{CNH}$), 10.77 (s, 1H, OCNH),

14.12 (s, 1H, NNH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) δ : 28.7, 49.6, 51.9, 101.8, 107.9, 108.7, 121.4, 122.8, 128.3, 129.3, 131.8, 144.3, 154.0, 157.8, 159.2, 176.2; IR (KBr) ν : 3636, 3501, 3192, 2954, 1744, 1725, 1642, 1526, 1473, 1445, 1390, 1363, 1295, 1186, 1068, 1012, 917, 796 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 372 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 372.3123; found 372.3124.

化合物 **5a**~**5n** 按化合物 **5a** 的方法合成.

5-甲基-5'-硝基-6'-(N-甲基氨基)-2-羰基-2'H-螺环[吡啶-3,4'-吡喃并[2,3-c]吡啶]-3'-羧酸甲酯(**5b**): 黄色粉末. m.p. $301\sim 303\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 2.13 (s, 3H, PhCH_3), 3.17 (s, 3H, NCH_3), 3.56 (s, 3H, OCH_3), 6.69~6.94 (m, 3H, C_6H_3), 10.48 (s, 1H, $\text{O}=\text{CNH}$), 10.77 (s, 1H, OCNH), 14.07 (s, 1H, NNH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) δ : 20.7, 28.7, 49.7, 51.9, 101.9, 108.0, 108.5, 123.5, 128.6, 129.4, 130.2, 131.9, 141.9, 154.0, 157.9, 159.3, 176.1; IR (KBr) ν : 3492, 3188, 2965, 1741, 1730, 1656, 1534, 1475, 1428, 1376, 1360, 1234, 1162, 1085, 1021, 941, 782 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 386 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 386.3388; found 386.3390.

5-氟-5'-硝基-6'-(N-甲基氨基)-2-羰基-2'H-螺环[吡啶-3,4'-吡喃并[2,3-c]吡啶]-3'-羧酸甲酯(**5c**): 黄色粉末. m.p. $287\sim 289\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 3.15 (s, 3H, NCH_3), 3.56 (s, 3H, OCH_3), 6.78~7.05 (m, 3H, C_6H_3), 10.62 (s, 1H, $\text{O}=\text{CNH}$), 10.80 (s, 1H, OCNH), 13.99 (s, 1H, NNH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) δ : 28.7, 50.4, 51.9, 101.2, 107.8, 109.2, 110.9, 111.2, 114.2, 114.5, 129.4, 133.4, 140.7, 154.0, 157.4 (F—C, $J=40\text{ Hz}$), 159.3, 176.2; IR (KBr) ν : 3481, 3184, 2946, 1765, 1725, 1629, 1538, 1471, 1458, 1411, 1348, 1298, 1172, 1077, 1033, 922, 787 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 390 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_5\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 390.3027; found 390.3025.

5'-硝基-6'-(N-甲基氨基)-2-羰基-1'-苯基-2'H-螺环[吡啶-3,4'-吡喃并[2,3-c]吡啶]-3'-羧酸甲酯(**5d**): 黄色粉末. m.p. $278\sim 279\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 3.16 (s, 3H, NCH_3), 3.54 (s, 3H, OCH_3), 6.81~7.17 (m, 4H, C_6H_4), 7.51~7.88 (m, 5H, C_6H_5), 10.63 (s, 1H, $\text{O}=\text{CNH}$), 10.72 (s, 1H, OCNH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) δ : 29.0, 50.0, 51.6, 100.5, 108.3, 108.8, 121.3, 122.5, 123.3, 128.5, 128.9, 129.9, 131.6, 136.3, 138.3, 143.7, 144.3, 158.3, 160.5, 176.2; IR (KBr) ν : 3457, 3356, 3061, 2959, 2871, 1723, 1642, 1551, 1456, 1390, 1170, 1067, 963, 909, 884, 758 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 448 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

H)⁺; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₈N₅O₆ [M+H]⁺: 448.4082; found 448.4081.

5-甲基-5'-硝基-6'-(*N*-甲基氨基)-2-羰基-1'-苯基-2'*H*-螺环[吡啶-3,4'-吡喃并[2,3-*c*]吡啶]-3'-羧酸甲酯(**5e**): 黄色粉末. m.p. 270~272 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 2.15 (s, 3H, Ph-CH₃), 3.15 (3H, s, NCH₃), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 6.71~6.97 (m, 3H, C₆H₃), 7.51~7.88 (m, 5H, C₆H₅), 10.52 (s, 1H, O=CNH), 10.73 (s, 1H, OCNH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 20.8, 29.1, 51.6, 56.2, 100.6, 108.4, 108.6, 122.5, 123.9, 128.7, 128.9, 129.9, 130.1, 131.7, 136.3, 138.2, 141.9, 143.7, 158.3, 160.5, 176.2; IR (KBr) ν: 3468, 3344, 3077, 2959, 2884, 1726, 1659, 1548, 1473, 1374, 1161, 1063, 970, 914, 866, 761 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 294 (M+H)⁺; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₀N₅O₆ [M+H]⁺: 462.4348; found 462.4347.

5-氟-5'-硝基-6'-(*N*-甲基氨基)-2-羰基-1'-苯基-2'*H*-螺环[吡啶-3,4'-吡喃并[2,3-*c*]吡啶]-3'-羧酸甲酯(**5f**): 黄色粉末. m.p. 274~276 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 3.08 (s, 3H, CH₃), 3.56 (s, 3H, OCH₃), 6.79~7.04 (m, 3H, C₆H₃), 7.54~7.87 (m, 5H, C₆H₅), 10.57 (s, 1H, O=CNH), 10.74 (s, 1H, OCNH); IR (KBr) ν: 3461, 3349, 3068, 2960, 2872, 1729, 1649, 1544, 1465, 1374, 1179, 1047, 971, 918, 890, 776 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 466 (M+H)⁺; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₇FN₅O₆ [M+H]⁺: 466.3987; found 466.3988.

5-氯-5'-硝基-6'-(*N*-甲基氨基)-2-羰基-1'-苯基-2'*H*-螺环[吡啶-3,4'-吡喃并[2,3-*c*]吡啶]-3'-羧酸甲酯(**5g**): 黄色粉末. m.p. 293~295 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 3.15 (s, 3H, NCH₃), 3.58 (s, 3H, OCH₃), 6.83~7.32 (m, 3H, C₆H₃), 7.52~7.88 (m, 5H, C₆H₅), 10.76 (s, 1H, O=CNH), 10.78 (s, 1H, OCNH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 29.1, 50.1, 51.7, 99.8, 108.0, 110.1, 122.5, 123.6, 125.3, 128.3, 129.0, 130.0, 133.7, 136.3, 138.1, 143.4, 143.9, 158.3, 160.5, 176.0; IR (KBr) ν: 3452, 3370, 3077, 2972, 2869, 1727, 1622, 1542, 1469, 1399, 1179, 1074, 956, 915, 832, 778 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 482 (M+H)⁺, 484 (M+2+H)⁺; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₇ClN₅O₆ [M+H]⁺: 482.8533; found 482.8530.

5'-硝基-6'-(*N*-甲基氨基)-2-羰基-1'-(4-氟苯基)-2'*H*-螺环[吡啶-3,4'-吡喃并[2,3-*c*]吡啶]-3'-羧酸甲酯(**5h**): 黄色粉末. m.p. 207~208 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 3.14 (s, 3H, NCH₃), 3.54 (s, 3H, OCH₃), 6.81~6.93 (m, 4H, C₆H₄), 7.52~7.94 (m, 4H, C₆H₄), 10.50 (s, 1H, O=CNH), 10.65 (s, 1H, OCNH); IR (KBr) ν: 3439, 3378, 3056, 2962, 2884, 1741, 1637, 1553, 1476, 1395,

1175, 1079, 970, 926, 894, 752 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 466 (M+H)⁺; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₇FN₅O₆ [M+H]⁺: 466.3987; found 466.3985.

5'-硝基-6'-(*N*-甲基氨基)-2-羰基-2'*H*-螺环[吡啶-3,4'-吡喃并[2,3-*c*]吡啶]-3'-羧酸乙酯(**5i**): 黄色粉末. m.p. 311~313 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 1.06 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CCH₃), 3.18 (s, 3H, NCH₃), 4.04 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, OCH₂), 6.78~7.16 (m, 4H, C₆H₄), 10.60 (s, 1H, O=CNH), 10.77 (s, 1H, OCNH), 14.06 (s, 1H, NNH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 14.0, 28.7, 49.6, 61.2, 101.5, 108.1, 108.8, 121.4, 122.9, 128.3, 129.6, 131.9, 144.4, 154.0, 157.5, 159.3, 176.2; IR (KBr) ν: 3162, 2897, 1724, 1637, 1552, 1472, 1392, 1356, 1315, 1207, 1184, 1087, 1010, 919, 757 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 386 (M+H)⁺; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₆N₅O₆ [M+H]⁺: 386.3388; found 386.3385.

5-甲基-5'-硝基-6'-(*N*-甲基氨基)-2-羰基-2'*H*-螺环[吡啶-3,4'-吡喃并[2,3-*c*]吡啶]-3'-羧酸乙酯(**5j**): 黄色粉末. m.p. 321~323 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 1.08 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CCH₃), 2.13 (s, 3H, PhCH₃), 3.18 (s, 3H, NCH₃), 4.06 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, OCH₂), 6.68~6.95 (m, 3H, C₆H₃), 10.49 (s, 1H, O=CNH), 10.77 (s, 1H, OCNH), 14.05 (s, 1H, NNH); (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 14.0, 20.7, 28.7, 49.6, 61.2, 101.7, 108.1, 108.6, 123.5, 128.5, 129.6, 130.2, 131.9, 142.0, 154.0, 157.5, 159.2, 176.1; IR (KBr) ν: 3170, 3047, 2981, 2876, 1723, 1635, 1561, 1496, 1465, 1355, 1233, 1178, 1087, 1012, 956, 818, 759 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 400 (M+H)⁺; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₈N₅O₆ [M+H]⁺: 400.3654; found 400.3652.

5-氟-5'-硝基-6'-(*N*-甲基氨基)-2-羰基-2'*H*-螺环[吡啶-3,4'-吡喃并[2,3-*c*]吡啶]-3'-羧酸乙酯(**5k**): 黄色粉末; m.p. 283~285 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 1.07 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CCH₃), 3.17 (s, 3H, NCH₃), 4.06 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, OCH₂), 6.76~7.18 (m, 3H, C₆H₃), 10.62 (s, 1H, O=CNH), 10.79 (s, 1H, OCNH), 13.74 (s, 1H, NNH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 14.0, 28.7, 50.0, 61.2, 101.0, 107.9, 109.2, 111.0, 114.2, 129.7, 133.4, 133.5, 140.8, 154.0, 157.4, 159.3, 176.2; IR (KBr) ν: 3171, 2881, 1731, 1637, 1551, 1485, 1381, 1357, 1312, 1216, 1195, 1070, 1006, 917, 763 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 404 (M+H)⁺; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₅FN₅O₆ [M+H]⁺: 404.3293; found 404.3292.

5-氯-5'-硝基-6'-(*N*-甲基氨基)-2-羰基-2'*H*-螺环[吡啶-3,4'-吡喃并[2,3-*c*]吡啶]-3'-羧酸乙酯(**5l**): 黄色粉末. m.p. 325~326 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ:

1.09 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CCH₃), 3.18 (s, 3H, NCH₃), 4.07 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, OCH₂), 6.80~7.23 (m, 3H, C₆H₃), 10.74 (s, 1H, O=CNH), 10.81 (s, 1H, OCNH), 14.11 (s, 1H, NNH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 14.0, 28.7, 49.7, 61.2, 100.9, 107.8, 110.1, 123.4, 125.3, 128.1, 129.5, 133.8, 143.5, 154.0, 157.3, 159.3, 175.9; IR (KBr) ν : 3181, 2884, 1736, 1631, 1545, 1488, 1379, 1368, 1294, 1215, 1171, 1095, 1022, 926, 761 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 420 (M+H)⁺, 422 (M+2+H)⁺; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₅ClN₅O₆ [M+H]⁺: 420.7839; found 420.7836.

5'-硝基-6'-(*N*-甲基氨基)-2-羰基-1'-苯基-2'*H*-螺环[吡啶-3,4'-吡喃并[2,3-*c*]吡啶]-3'-羧酸乙酯(**5m**): 黄色粉末. m.p. 254~256 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 1.07 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CCH₃), 3.15 (s, 3H, NCH₃), 4.03 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, OCH₂), 6.81~7.18 (m, 4H, C₆H₄), 7.51~7.87 (m, 5H, C₆H₅), 10.62 (s, 1H, O=CNH), 10.73 (s, 1H, OCNH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 14.1, 29.0, 50.0, 60.6, 100.3, 108.4, 108.9, 121.3, 122.5, 123.3, 128.4, 128.9, 129.9, 131.6, 136.3, 138.6, 143.7, 144.4, 158.3, 160.1, 176.2; IR (KBr) ν : 3372, 2974, 2942, 1733, 1645, 1549, 1470, 1392, 1294, 1186, 1064, 996, 856, 762 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 462 (M+H)⁺; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₀N₅O₆ [M+H]⁺: 462.4348; found 462.4349.

5-甲基-5'-硝基-6'-(*N*-甲基氨基)-2-羰基-1'-苯基-2'*H*-螺环[吡啶-3,4'-吡喃并[2,3-*c*]吡啶]-3'-羧酸乙酯(**5n**): 黄色粉末. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 1.07 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CCH₃), 2.15 (s, 3H, PhCH₃), 3.15 (s, 3H, NCH₃), 4.03 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, OCH₂), 6.69~6.97 (m, 3H, C₆H₃), 7.51~7.88 (m, 5H, C₆H₅), 10.51 (s, 1H, O=CNH), 10.73 (s, 1H, OCNH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 14.1, 20.8, 29.0, 50.0, 60.6, 100.43, 108.4, 108.6, 122.5, 123.9, 128.6, 128.9, 129.9, 130.0, 131.7, 136.3, 138.6, 142.0, 143.6, 158.3, 160.1, 176.1; IR (KBr) ν : 3343, 3040, 2976, 1732, 1706, 1647, 1549, 1494, 1455, 1390, 1366, 1227, 1162, 1070, 881, 755 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 294 (M+H)⁺, 316 (M+Na)⁺; HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₂N₅O₆ [M+H]⁺: 476.4614; found 476.4611.

辅助材料(Supporting Information) 代表性化合物的氢谱、碳谱及红外谱图. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] (a) Chen, X.-H.; Wei, Q.; Luo, S.-W.; Xiao, H.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13819.
(b) Zhang, M.-M.; Zhou, Y. J.; Li, Y. L.; Liu, Y.; Wang, X.-S. *Chin.*

J. Org. Chem. **2013**, *33*, 1728 (in Chinese).

(张梅梅, 周玉静, 李玉玲, 刘 蕴, 王香善, 有机化学, **2013**, *33*, 1728.)

- [2] (a) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.
(b) Christoffers, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1998*, 1259.
[3] (a) Winkler, J. D.; Bowen, C. M.; Michelet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3237.
(b) Schelkun, R. M.; Yuen, P.-W.; Serpa, K.; Meltzer, L. T.; Wise, L. D.; Whitemore, E. R.; Woodward, R. M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1892.
[4] (a) Elinson, M. N.; Dorofeev, A. S.; Miloserdov, F. M.; Nikishin, G. I. *Mol. Divers.* **2009**, *13*, 47.
(b) Liu, W.-B.; Jiang, H.-F.; Qiao, C.-L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2110.
[5] (a) Tyndall, D. V.; Al Nakib, T.; Meegan, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2703.
(b) Quintela, J.; Peinador, C.; Moreira, M. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5901.
[6] Kimura, K.; Utsumi, T.; Teranishi, T.; Yokoyama, M.; Sakamoto, H.; Okamoto, M.; Arakawa, R.; Moriguchi, H.; Miyaji, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2452.
[7] Parreira, R. L.; Abrahão, O. R.; Galembeck, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3243.
[8] Viswanathan, G. S.; Yang, J.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 993.
[9] (a) Li, Y.; Chen, H.; Shi, C.; Shi, D.; Ji, S. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 231.
(b) Zou, Y.; Hu, Y.; Liu, H.; Shi, D. Q. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 38.
[10] O'Callaghan, C.; Brian, H.; McMurry, T. *J. Chem. Res.* **1999**, 457.
[11] Zhang, X.-N.; Dong, X.; Wei, Y.; Shi, M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2838.
[12] (a) Edmondson, S.; Danishefsky, S. J.; Sepp-Lorenzino, L.; Rosen, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2147.
(b) Kornet, M. J.; Thio, A. P. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 892.
[13] (a) Hari, G. S.; Lee, Y. R. *ChemInform* **2010**, *41*, 453.
(b) Karnakar, K.; Narayana Murthy, S.; Ramesh, K.; Harsha Vardhan Reddy, K.; Nageswar, Y. V. D.; Chandrakala, U.; Prabhavathi Devi, B. L. A.; Prasad, R. B. N. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3497.
[14] (a) Brault, L.; Migianu, E.; Néguesque, A.; Battaglia, E.; Bagrel, D.; Kirsch, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 757.
(b) Bartoli, G.; Bartolacci, M.; Bosco, M.; Foglia, G.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4594.
(c) Mahboobi, S.; Eibler, E.; Koller, M.; Kumar Kc, S.; Popp, A.; Schollmeyer, D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4697.
[15] Wu, H.; Zhang, L.-L.; Tian, Z.-Q.; Huang, Y.-D.; Wang, Y.-M. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 1747.
[16] (a) Dandia, A.; Singh, R.; Khaturia, S.; Mérianne, C.; Morgant, G.; Loupy, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2409.
(b) Schulz, V.; Davoust, M.; Lemarié, M.; Lohier, J.-F.; Oliveira Santos, J. S.; Metzner, P.; Brière, J.-F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1745.
(c) Shanthi, G.; Subbulakshmi, G.; Perumal, P. T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2057.
(d) Wang, L. J.; Keyume, A.; Feng, J. *Ultrason. Sonochem.* **2015**, *22*, 113.
(e) Xie, W. Q.; Zuo, Z. W.; Zi, W.-W.; Ma, D. W. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 869 (in Chinese).
(谢卫青, 左智伟, 资伟伟, 马大为, 有机化学, **2013**, *33*, 869.)
[17] (a) Kusebauch, U.; Beck, B.; Messer, K.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4021.
(b) Zhu, Y.; Huang, S.; Wan, J.; Yan, L.; Pan, Y.; Wu, A. *Org. Lett.*

- 2006, 8, 2599.
(b) Xiao, L. W.; Peng, X.-X.; Zhou, Q. X.; Kou, W.; Shi, Y. R. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 1204 (in Chinese).
(肖立伟, 彭晓霞, 周秋香, 寇伟, 时亚茹, 有机化学, **2015**, 35, 1204.)
- [18] (a) Chen, H.; Shi, D. *Tetrahedron* **2011**, 67, 5686.
(b) Tang, M.; Xing, D.; Cai, M. Q.; Hu, W. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 1268 (in Chinese).
(唐敏, 邢栋, 蔡茂强, 胡文浩, 有机化学, **2014**, 34, 1268.)
- [19] Zhu, Q.; Jiang, H.; Li, J.; Liu, S.; Xia, C.; Zhang, M. *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, 685.
- [20] (a) Rajarathinam, B.; Vasuki, G. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5204.
(b) Cao, S.; Jing, Y. F.; Liu, Y.-Y.; Wan, J. P. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 876 (in Chinese).
(曹硕, 景艳锋, 刘云云, 万结平, 有机化学, **2014**, 34, 876.)
- [21] Gröger, H. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2795.
- [22] Kamalraja, J.; Muralidharan, D.; Paramasivan Thirumalai Perumal, P. T. *Synlett* **2012**, 2894.
- [23] Kanchithalaivan, S.; Sivakumar, S.; Ranjith Kumar, R.; Elumalai, P.; Ahmed, Q. N.; Padala, A. K. *ACS Comb. Sci.* **2013**, 15, 631.
- [24] Jayabal, K.; Paramasivan, T. P. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2010.
- [25] Kamalraja, J.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 3561.
- [26] Wang, Y.-L.; Luo, J.; Xing, T.-T.; Liu, Z.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 2016 (in Chinese).
(王英磊, 罗军, 邢昱昱, 刘祖亮, 有机化学, **2013**, 33, 2016.)
- [27] (a) Feng, J.; Keyume, A.; Sali, A. *Tetrahedron* **2014**, 70, 484.
(b) Keyume, A.; Esmayil, Z.; Wang, L. J.; Feng, J. *Tetrahedron* **2014**, 70, 3976.
(c) Wang, L. J.; Keyume, A. *Curr. Org. Synth.* **2014**, 11, 310.
- [28] (a) Liu, K.; Teng, H.-L.; Wang, C.-J. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4508.
(b) Mhasni, O.; Rezgui, F. *Tetrahedron* **2011**, 67, 6322.

(Li, L.; Fan, Y.)