

香豆素并[4,3-*b*]吡喃-4-酮类衍生物的有效合成方法

王道林^{*,a} 杨菲菲^a 刘忠^b 董哲^a 赵伟^a
 (^a渤海大学化学化工与食品安全学院 辽宁省功能化合物合成与应用重点实验室 锦州 121003)
 (^b吉林省石油化工设计研究院 长春 130021)

摘要 在哌啶和聚乙二醇-400的作用下,通过3-乙酰基-4-羟基香豆素与芳香醛的缩合反应,合成了3-肉桂酰基-4-羟基香豆素,接着在 I₂-DMSO 氧化体系下,成功制备了一系列香豆素并[4,3-*b*]吡喃-4-酮衍生物.该反应操作简单、条件温和、收率良好.产物结构经 NMR, IR, MS 及元素分析数据得以证实.

关键词 香豆素; 3-肉桂酰基-4-羟基香豆素; 香豆素并[4,3-*b*]吡喃-4-酮; 碘; 合成

Synthesis of Coumarino[4,3-*b*]pyran-4-one Derivatives

Wang, Daolin^{*,a} Yang, Feifei^a Liu, Zhong^b Dong, Zhe^a Zhao, Wei^a
 (^a Key Laboratory of Synthesis & Application of Functional Compound, College of Chemistry, Chemical Engineering & Food Safety, Bohai University, Jinzhou 121003)
 (^b Jilin Research Institute of Petrochemical Technology, Changchun 130021)

Abstract An efficient and easy method for the synthesis of coumarino[4,3-*b*]pyran-4-one derivatives underwent oxidative cyclization of 3-cinnamoyl-4-hydroxycoumarins, synthesized from condensation between 3-acetyl-4-hydroxycoumarin and aromatic aldehydes in the presence of piperidine and PEG-400 by using iodine in DMSO, has been described. All of above compounds have been confirmed by NMR, IR, MS spectra and elemental analysis.

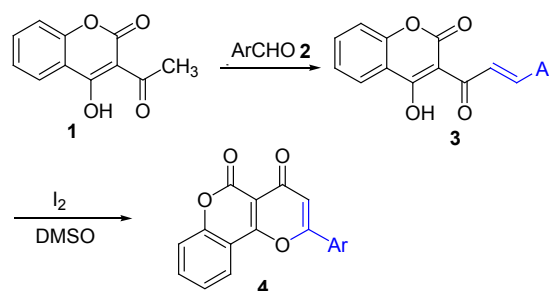
Keywords coumarin; 3-cinnamoyl-4-hydroxycoumarins; coumarino[4,3-*b*]pyran-4-one; iodine; synthesis

众所周知,香豆素类化合物是一类重要的具有吡喃酮类结构的含氧杂环化合物^[1],表现出多种生物活性和药理活性^[2].寻找有效的先导化合物、合成并筛选出高效低毒的香豆素类衍生物已成为药物研发工作的重要方向之一^[3].

吡喃-4-酮类化合物由于良好的抗菌^[4]、抗肿瘤^[5]等生物活性和药理活性,在临床医学方面有着广泛的应用前景.有关香豆素并吡喃酮类化合物的合成,在早期合成方法中介绍了在硫酸作用下,通过3-苯乙酰基(或乙酰乙酰基)-4-羟基香豆素的环化得到香豆素并[4,3-*b*]吡喃-4-酮类衍生物^[6],但该方法受到原料来源的限制.最近,文献报道的香豆素并[4,3-*b*]吡喃-2-酮类衍生物表现出良好的抗菌^[7]和抗 HIV 活性^[8].

近年来,我们以含氧稠杂环化合物为研究对象,先后合成了具有潜在生物活性的含吡喃^[9]、呋喃^[10]、香豆素^[11]等结构单元的稠杂环化合物.基于香豆素类化合物良好的化学及生物活性,本文以4-羟基-3-乙酰基香

豆素为反应底物,对碘催化下香豆素并吡喃类衍生物的合成方法进行探讨,合成路线如 Scheme 1 所示.



Scheme 1

1 结果与讨论

1.1 3-肉桂酰基-4-羟基香豆素的合成

在已有合成方法^[12]中3-肉桂酰基-4-羟基香豆素的制备是在有机溶剂中进行,尤其是氯仿的使用,使得该方法的适应性受到限制.

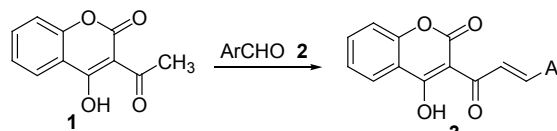
* E-mail: wangdaolin@sina.com

Received July 29, 2013; revised August 24, 2013; published online September 30, 2013.

本实验方法以水代替有机溶剂,以 3-乙酰基-4-羟基香豆素(**1**)和芳香醛(**2**)为原料,在吡啶与聚乙二醇-400 作用下,以较高收率制备了 3-肉桂酰基-4-羟基香豆素(**3**).该方法具有操作方便、无污染、产物易于分离等优点.

表 1 化合物 **3** 的反应时间及产率

Table 1 Reaction times and yields of the products **3**



Entry	Ar	Time/h	Product	Yield/%
1	Ph	12	3a	82
2	2-MeOC ₆ H ₄	15	3b	78
3	3-MeOC ₆ H ₄	12	3c	86
4	4-MeOC ₆ H ₄	10	3d	88
5	4-HOC ₆ H ₄	8	3e	90
6	4-MeC ₆ H ₄	10	3f	85
7	2,4-Me ₂ C ₆ H ₃	14	3g	81
8	4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄	12	3h	84
9	4-ClC ₆ H ₄	16	3i	80
10	2-Furyl	15	3j	72
11	2-Thienyl	12	3k	78

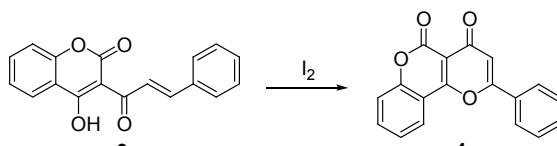
1.2 香豆素并[4,3-*b*]吡喃-4-酮类衍生物的合成

碘作为一种温和的 Lewis 酸催化剂在有机合成中应用广泛,该类型反应具有温和、高效、环境友好、价廉易得及易于操作等优点^[13]. 碘在吡喃-4-酮类化合物的合成中得到广泛应用,如: I₂-DMSO^[14], I₂-吡啶^[15]等氧化环化 2-羟基查尔酮是重要的合成方法.

本工作首先考察了 I₂/DMSO 体系对 3-肉桂酰基-4-羟基香豆素(**3a**)的反应性能. 结果见表 2. 在无催化剂条件下,反应无法进行,在 I₂ 催化下反应可以较为顺利地进行. 其中,催化剂的用量和反应温度对反应影响较大(Entries 1~4, 8~18). 其中当碘的用量为 15 mol% 时(Entry 4),目标产物收率达到最高(87%). 其次,考察了溶剂对该反应的影响,在反应溶剂的选择过程中,考虑到对反应底物 4-羟基-3-肉桂酰基香豆素的溶解性能,选用 DMF, AcOH, CH₃CN 及吡啶等进行了比较(Entries 5~7, 19~22). 结果发现 DMSO 效果较佳,可能是其良好的溶解性能以及弱氧化性对反应有较大促进作用^[16]. 该反应在吡啶(Entry 22)中反应底物转化的较快,但反应选择性差,目的产物收率较低(46%),可能是吡啶直接参与了反应中间体的转化过程,导致了副产物的增加. 因此选择 DMSO 作为该反应溶剂,碘为该反应的催化剂(使用量为 15 mol%).

表 2 香豆素并[4,3-*b*]吡喃-4-酮(**4a**)合成条件的优化^a

Table 2 Optimization of reaction conditions on the synthesis of coumarino[4,3-*b*]pyran-4-one (**4a**)



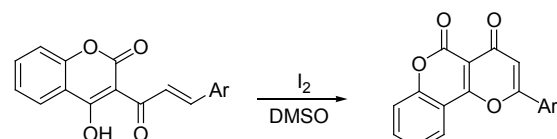
Entry	I ₂ /mol%	Solvent	Temp./°C	Time ^b /h	Yield ^c /%
1	0	DMSO	100	24	0
2	5	DMSO	100	24	38
3	10	DMSO	100	14	73
4	15	DMSO	100	12	87
5	15	AcOH	100	12	45
6	15	CH ₃ CN	100	12	36
7	15	DMF	100	12	58
8	15	DMSO	50	15	65
9	15	DMSO	80	10	73
10	20	DMSO	100	2	36
11	20	DMSO	100	3	47
12	20	DMSO	100	4	58
13	20	DMSO	100	5	77
14	20	DMSO	100	6	82
15	20	DMSO	100	7	80
16	20	DMSO	100	8	78
17	20	DMSO	100	12	75
18	15	DMSO	120	5	60
19	15	AcOH	100	16	58
20	15	CH ₃ CN	80	24	44
21	15	DMF	100	18	67
22	15	Pyridine	100	5	46

^a Reaction conditions: 3-cinnamoyl-4-hydroxycoumarin (**3a**, 1 mmol), solvent (15 mL); ^b Reaction progress monitored by TLC; ^c Isolated yield.

在以上优化的反应条件下,对香豆素并[4,3-*b*]吡喃-4-酮类衍生物(**4**)的合成进行扩展实验(表 3).

表 3 化合物 **4** 的反应时间及产率

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



Entry	Ar	Time/h	Product	Yield/%
1	Ph	8	4a	87
2	2-MeOC ₆ H ₄	16	4b	85
3	3-MeOC ₆ H ₄	6	4c	93
4	4-MeOC ₆ H ₄	6	4d	90
5	4-HOC ₆ H ₄	5	4e	87
6	4-MeC ₆ H ₄	7	4f	92
7	2,4-(Me) ₂ C ₆ H ₃	14	4g	88
8	4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄	10	4h	89
9	4-ClC ₆ H ₄	12	4i	79
10	2-Furyl	12	4j	82
11	2-Thienyl	12	4k	86

从反应结果(表 3)中可以看出, 该类反应在 I_2 /DMSO 体系中, 4-羟基-3-肉桂酰基香豆素类化合物表现出较高的反应活性: 当苯环上含有供电子取代基(Me, *t*-Bu, OMe, OH)时(Entries 2~8), 表现出良好的选择性和高的收率(87%~93%); 在苯环 2-位含有官能团时(Entries 2, 7), 由于受到空间位阻的影响, 致使反应时间相对较长(14~16 h), 同时, 通过对产物 **4b** 的形成时间(5~18 h)的跟踪, 进一步说明位阻对产率的影响(表 4); 含有吸电子取代基(Cl)时(Entry 9), 也得到良好收率(79%). 另外, 杂环类芳香醛(Entries 10, 11)应用于该反应也得到较好收率(82%, 86%).

表 4 化合物 **4b** 的反应时间及产率
Table 4 Reaction times and yields of the products **4b**

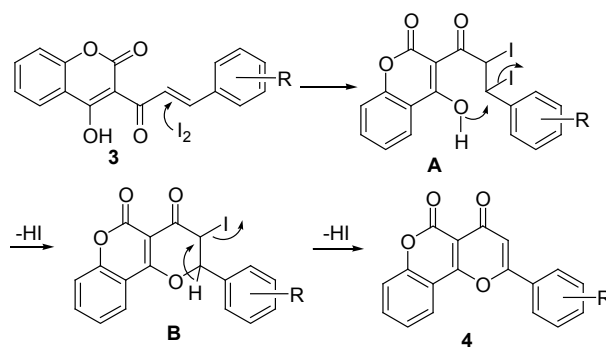
Entry	Solvent	Time/h	Product	Yield/%
1	DMSO	5	4b	52
2	DMSO	8	4b	63
3	DMSO	10	4b	70
4	DMSO	12	4b	76
5	DMSO	14	4b	81
6	DMSO	18	4b	83

所制备产物的结构经 IR, 1H NMR, ^{13}C NMR, MS 及元素分析数据得以确认. 在 IR 谱图中, 目标化合物香豆素并[4,3-*b*]吡喃-4-酮(**4**)的共同特征为在 $1695\sim 1720\text{ cm}^{-1}$ 范围内表现出香豆素内酯羰基的伸缩振动吸收峰, 在 $1626\sim 1645\text{ cm}^{-1}$ 范围内出现的吸收峰为吡喃-4-酮羰基的伸缩振动吸收峰; 在 1H NMR 谱图中, 目标产物 **4**, δ 6.87~7.26 为吡喃酮环 3-位质子的特征单峰吸收. 由于受到内酯结构及吡喃酮环的影响香豆素苯环的化学位移向低场移动; δ 8.02~8.38 为香豆素环 8-位的特征吸收双峰. 在 ^{13}C NMR 谱图中, 目标产物 **4**, δ 172.8~179.5 为香豆素环 2-位羰基碳的特征吸收峰; δ 164.2~170.4 为吡喃-4-酮羰基碳的特征吸收峰.

依据相关文献[17]推测反应进行的可能机理如下(Scheme 2): 首先分子碘作用于 4-羟基-3-肉桂酰基香豆素(**3**), 通过加成生产碘取代物 **A**, 接着进行分子内的亲和取代反应失去一分子 HI 得到碘取代的吡喃酮 **B**, 最后通过氧化脱去另一分子 HI 得到最终产物香豆素并[4,3-*b*]吡喃-4-酮(**4**).

2 结论

通过 4-羟基-3-乙酰基香豆素与芳香醛的缩合反应及分子碘作用下的氧化环化反应, 成功地合成了一系列香豆素并[4,3-*b*]吡喃-4-酮类化合物, 为构建杂环修饰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、产率较高、对环境相对友好等优点, 有较好的实用价值及应用前景.



Scheme 2

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-肉桂酰基-4-羟基香豆素(**3**)的制备

合成的一般步骤: 3-乙酰基-4-羟基香豆素 **1** (1.02 g, 5.00 mmol), 哌啶(0.04 g, 0.50 mmol), 芳香醛类 **2** (6.00 mmol), 水(40 mL)和聚乙二醇-400 (0.50 g), 回流, 用硅胶层析板(TLC)监控反应. 反应结束后, 冷却, 过滤, 无水乙醇重结晶, 得到产物 **3**. 产物 **3a**~**3k** 的物理分析数据与光谱数据如下:

3-肉桂酰基-4-羟基香豆素(**3a**): 产率 82%, 黄色结晶, m.p. $146\sim 148\text{ }^{\circ}\text{C}$ (文献值^[12a] $145\text{ }^{\circ}\text{C}$).

3-(2-甲氧基肉桂酰基)-4-羟基香豆素(**3b**): 产率 78%. 黄色结晶, m.p. $199\sim 200\text{ }^{\circ}\text{C}$; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 3.93 (s, 3H, OCH_3), 6.93 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.01 (t, $J=7.6, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.30~7.33 (m, 3H), 7.40 (t, $J=7.2, 8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.66 (t, $J=7.2, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H); IR (KBr) ν : 3231 (OH), 1622 (C=O), 1577 (C=O) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 323 $[M+H]^+$. Anal. calcd for $C_{19}H_{14}O_5$: C 70.80, H 4.38; found C 70.93, H 4.49.

3-(3-甲氧基肉桂酰基)-4-羟基香豆素(**3c**): 产率 86%. 黄色结晶, m.p. $162\sim 163\text{ }^{\circ}\text{C}$; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 3.85 (s, 3H, OCH_3), 6.98 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.28~7.34 (m, 4H), 7.65 (t, $J=7.4, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J=11.4\text{ Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 8.40 (d, $J=11.4\text{ Hz}$, 1H); IR (KBr) ν : 3232 (OH), 1627 (C=O),

1593 (C=O) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_5$: C 70.80, H 4.38; found C 70.89, H 4.51.

3-(4-甲氧基肉桂酰基)-4-羟基香豆素(**3d**): 产率 88%. 黄色结晶, m.p. 139~141 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[12a] 135 $^{\circ}\text{C}$).

3-(4-羟基肉桂酰基)-4-羟基香豆素(**3e**): 产率 90%. 黄色结晶, m.p. 268~269 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J=7.6$, 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.69 (t, $J=7.6$, 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=12.0$ Hz, 1H); IR (KBr) ν : 3239 (OH), 1635 (C=O), 1593 (C=O) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_5$: C 70.13, H 3.92; found C 70.28, H 4.05.

3-(4-甲基肉桂酰基)-4-羟基香豆素(**3f**): 产率 85%. 黄色结晶, m.p. 142~144 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[12a] 140 $^{\circ}\text{C}$).

3-(2,4-二甲基肉桂酰基)-4-羟基香豆素(**3g**): 产率 81%. 黄色结晶, m.p. 184~186 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.33 (s, 1H, CH_3), 2.48 (s, 3H, CH_3), 6.79~7.07 (m, 2H), 7.27~7.33 (m, 2H), 7.65~7.68 (m, 1H), 7.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.31~8.39 (m, 2H); IR (KBr) ν : 3226 (OH), 1628 (C=O), 1590 (C=O) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C 74.99, H 5.03; found C 75.16, H 5.17.

3-(4-叔丁基肉桂酰基)-4-羟基香豆素(**3h**): 产率 84%. 黄色结晶, m.p. 157~158 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.33 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 7.24~7.28 (m, 1H), 7.43~7.46 (m, 2H), 7.64~7.68 (m, 4H), 8.04~8.08 (m, 2H), 8.41 (d, $J=11.7$ Hz, 1H); IR (KBr) ν : 3235 (OH), 1629 (C=O), 1580 cm^{-1} (C=O); MS (ESI) m/z : 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C 75.84, H 5.79; found C 75.97, H 5.87.

3-(4-氯肉桂酰基)-4-羟基香豆素(**3i**): 产率 80%. 黄色结晶, m.p. 203~204 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.30 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=7.6$, 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.68 (t, $J=7.6$, 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=12.0$ Hz, 1H); IR (KBr) ν : 3230 (OH), 1637 (C=O), 1589 cm^{-1} (C=O); MS (ESI) m/z : 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClO}_4$: C 66.17, H 3.39; found C 66.28, H 3.51.

3-[3-(2-呋喃基)烯丙酰基]-4-羟基香豆素(**3j**): 产率 72%. 黄色结晶, m.p. 210~211 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.53~6.54 (m, 1H), 6.84~6.85 (m, 1H), 7.28~7.33 (m, 2H), 7.60~7.61 (m, 1H), 7.67 (t, $J=7.6$, 8.0 Hz,

1H), 7.81 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=11.7$ Hz, 1H); IR (KBr) ν : 3224 (OH), 1634 (C=O), 1582 (C=O) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 283 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_5$: C 68.09, H 3.57; found C 68.23, H 3.64.

3-[3-(2-噻吩基)烯丙酰基]-4-羟基香豆素(**3k**): 产率 78%. 黄色结晶, m.p. 225~226 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.10 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.27~7.34 (m, 2H), 7.45~7.46 (m, 1H), 7.52 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J=7.2$, 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.19~8.22 (m, 2H); IR (KBr) ν : 3225 (OH), 1642 (C=O), 1596 (C=O) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}$: C 64.42, H 3.38; found C 64.57, H 3.52.

3.2.2 香豆素并[4,3-*b*]吡喃-4-酮(**4**)的合成

合成的一般步骤: 将碘(38.00 mg, 0.15 mmol)加入到 3-肉桂酰基-4-羟基香豆素(**3**) (1.00 mmol)的 DMSO (15 mL)溶液中, 100 $^{\circ}\text{C}$ 下反应(TLC 跟踪). 反应完毕后, 将反应混合物转入水中(100 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**~**4k** 的物理分析数据与光谱数据如下:

2-苯基香豆素并[4,3-*b*]吡喃-4-酮(**4a**): 产率 87%. 黄色结晶, m.p. 175~176 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.97 (s, 1H), 7.44~7.48 (m, 2H), 7.61~7.64 (m, 3H), 7.75 (t, $J=7.6$, 7.6 Hz, 1H), 7.90~7.92 (m, 2H), 8.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 95.8, 116.6, 120.6, 122.9, 124.0, 125.3, 127.7, 129.0, 129.8, 133.8, 134.2, 134.7, 137.9, 152.4, 161.9, 170.4, 179.5; IR (KBr) ν : 1718 (C=O), 1635 (C=O) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{O}_4$: C 74.48, H 3.47; found C 74.63, H 3.59.

2-(2-甲氧基苯基)香豆素并[4,3-*b*]吡喃-4-酮(**4b**): 产率 85%. 黄色结晶, m.p. 180~181 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.93 (s, 3H, OCH_3), 7.07 (s, 1H), 7.19 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=7.2$, 7.4 Hz, 1H), 7.49~7.51 (m, 2H), 7.72 (t, $J=7.4$, 7.6 Hz, 1H), 7.85 (t, $J=7.6$, 7.6 Hz, 1H), 8.03 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 56.2, 106.8, 112.4, 113.0, 116.7, 118.0, 124.0, 124.6, 128.4, 132.9, 135.2, 153.3, 155.1, 157.5, 158.0, 164.4, 173.9; IR (KBr) ν : 1716 (C=O), 1633 (C=O) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_5$: C 71.25, H 3.78; found C 71.36, H 3.89.

2-(3-甲氧基苯基)香豆素并[4,3-*b*]吡喃-4-酮(**4c**): 产率 93%. 黄色结晶, m.p. 246~247 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.89 (s, 3H, OCH_3), 7.21 (s, 1H), 7.19 (d, $J=$

8.0 Hz, 1H), 7.49~7.56 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.73 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J=7.4$, 7.8 Hz, 1H), 8.26 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 54.8, 107.5, 111.1, 112.7, 113.1, 116.7, 117.9, 118.4, 124.2, 124.9, 130.4, 131.0, 135.2, 153.2, 155.3, 159.6, 160.3, 164.5, 173.8; IR (KBr) ν : 1711 (C=O), 1632 (C=O) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_5$: C 71.25, H 3.78; found C 71.36, H 3.87.

2-(3-甲氧基苯基)香豆素并[4,3-*b*]吡喃-4-酮(**4d**): 产率 90%. 黄色结晶, m.p. 283~284 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.88 (s, 3H, OCH_3), 7.10 (s, 1H), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.85 (t, $J=7.4$, 7.6 Hz, 1H), 8.10~8.23 (m, 2H), 8.32 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 54.8, 107.3, 110.6, 112.5, 113.5, 116.2, 117.1, 122.0, 124.8, 130.9, 135.5, 153.2, 158.9, 160.6, 162.4, 164.4, 173.7; IR (KBr) ν : 1715 (C=O), 1632 (C=O) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_5$: C 71.25, H 3.78; found C 71.41, H 3.82.

2-(4-甲氧基苯基)香豆素并[4,3-*b*]吡喃-4-酮(**4e**): 产率 87%. 黄色结晶, m.p. >300 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 6.98 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.85 (t, $J=7.6$, 7.8 Hz, 1H), 7.51~7.57 (m, 2H), 8.04 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.35 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 10.43 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) δ : 107.8, 110.4, 113.7, 116.5, 117.2, 120.6, 124.7, 125.3, 128.7, 135.6, 153.7, 155.9, 161.5, 161.6, 164.8, 174.2; IR (KBr) ν : 1720 (C=O), 1642 (C=O) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{O}_5$: C 70.59, H 3.29; found C 70.64, H 3.42.

2-(4-甲基苯基)香豆素并[4,3-*b*]吡喃-4-酮(**4f**): 产率 92%. 黄色结晶, m.p. 295~296 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 2.42 (s, 3H, CH_3), 7.15 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=7.6$, 8.0 Hz, 1H), 7.84 (t, $J=7.2$, 7.6 Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) δ : 21.5, 108.0, 112.0, 113.6, 117.2, 124.8, 125.4, 126.6, 127.4, 130.3, 135.7, 142.8, 153.7, 155.8, 161.2, 164.9, 174.4; IR (KBr) ν : 1715 (C=O), 1634 (C=O) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_4$: C 74.99, H 3.97; found C 75.23, H 4.17.

2-(2,4-二甲基苯基)香豆素并[4,3-*b*]吡喃-4-酮(**4g**): 产率 88%. 黄色结晶, m.p. 200~202 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.51 (s, 3H, CH_3), 6.62 (s, 1H), 7.19~7.20 (m, 1H), 7.39~7.49 (m, 3H), 7.74 (t, $J=7.6$, 7.6 Hz, 1H), 8.02 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); ^{13}C

NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 20.1, 20.7, 107.3, 113.1, 116.6, 116.8, 123.8, 124.9, 127.0, 127.6, 129.3, 131.9, 135.2, 136.4, 141.1, 153.2, 155.3, 162.9, 164.8, 173.7; IR (KBr) ν : 1710 (C=O), 1626 (C=O) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_4$: C 75.46, H 4.43; found C 75.61, H 4.56.

2-(4-叔丁基苯基)香豆素并[4,3-*b*]吡喃-4-酮(**4h**): 产率 89%. 黄色结晶, m.p. 218~220 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.38 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 6.90 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=7.6$, 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.75 (t, $J=7.6$, 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.14 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 31.1, 35.2, 107.9, 112.5, 113.2, 117.5, 123.7, 125.0, 125.9, 126.5, 127.1, 135.4, 153.9, 156.1, 156.3, 161.9, 164.8, 174.5; IR (KBr) ν : 1720 (C=O), 1625 (C=O) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_4$: C 76.29, H 5.24; found C 76.42, H 5.41.

2-(4-氯苯基)香豆素并[4,3-*b*]吡喃-4-酮(**4i**): 产率 79%. 黄色结晶, m.p. >300 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 7.26 (s, 1H), 7.42~7.48 (m, 2H), 7.68 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.83 (t, $J=7.6$, 7.6 Hz, 1H), 8.20 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.34 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) δ : 107.6, 112.7, 113.0, 116.7, 124.3, 124.8, 128.0, 128.6, 129.3, 135.3, 136.8, 153.2, 154.6, 159.5, 164.6, 173.8; IR (KBr) ν : 1719 (C=O), 1637 (C=O) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{ClO}_4$: C 66.58, H 2.79; found C 66.67, H 2.86.

2-(2-呋喃基)香豆素并[4,3-*b*]吡喃-4-酮(**4j**): 产率 82%. 黄色结晶, m.p. 240~242 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.71 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.27~7.34 (m, 2H), 7.82~7.86 (m, 2H), 8.10 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 107.9, 109.1, 112.8, 113.0, 114.8, 116.2, 123.9, 124.5, 135.0, 143.9, 147.2, 152.5, 153.2, 155.1, 164.2, 172.8; IR (KBr) ν : 1695 (C=O), 1627 (C=O) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{O}_5$: C 68.58, H 2.88; found C 68.72, H 2.97.

2-(2-噻吩基)香豆素并[4,3-*b*]吡喃-4-酮(**4k**): 产率 86%. 黄色结晶, m.p. 248~250 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.01 (s, 1H), 7.34 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.50~7.57 (m, 2H), 7.84 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.12~8.18 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 107.9, 110.8, 113.4, 117.3, 124.2, 125.4, 129.7, 130.5, 132.6, 132.9, 135.8, 153.7, 155.7, 157.2, 164.7, 173.8; IR (KBr) ν : 1698 (C=O), 1629 (C=O) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z :

297 $[M+H]^+$. Anal. calcd for $C_{16}H_8O_4S$: C 64.86, H 2.72; found C 64.98, H 2.97.

References

- [1] (a) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.
(b) Ma, W. H.; Xia, W.; Xu, Q.; Han, H. Y.; Song, B.; Sun, L. W.; Liang, C. H. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 917 (in Chinese).
(马文辉, 夏威, 徐群, 韩宏彦, 宋波, 孙丽微, 梁春花, 化学学报, **2012**, *70*, 917.)
(c) Jiang, J. Q.; Chen, X.; Yin, M.; Wang, Z. P.; Liu, X. Y.; Chen, M. Q. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 525 (in Chinese).
(江金强, 陈欣, 殷明, 王周平, 刘晓亚, 陈明清, 化学学报, **2012**, *70*, 525.)
(d) Chen, Z. W.; Bi, J. H.; Su, W. K. *Chin. J. Chem.*, **2013**, *31*, 507.
(e) Al-Sehemi, A. G.; El-Gogary S. R. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 316.
- [2] Geen, G. R.; Evans, J. M.; Vong, A. K. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Pergamon, Oxford, **1984**, *5*, 469.
- [3] (a) Audisio, D.; Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1046.
(b) Khan, A. T.; Das, D. K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2345.
- [4] (a) Rahman, M. M.; Gray, A. I.; Khondkar, P.; Sarker, S. D. *Pharm. Biol.* **2008**, *46*, 356.
(b) Meragelman, T. L.; Tucker, K. D.; McClord, T. G.; Cardel-lina, J. H.; Shoemaker, R. H. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1790.
- [5] Hirpara, K. V.; Aggarwal, P.; Mukherjee, A. J.; Joshi, N.; Burman, A. C. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *9*, 138.
- [6] Mustafa, A.; Hsihmat, O. H.; Zayed, S. M. A. D.; Nawar, A. A. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1831.
- [7] Mulwad, V. V.; Pawar, R. B.; Chaskar, A. C. *J. Korean Chem. Soc.* **2008**, *52*, 249.
- [8] Karia, D. C.; Pandya, H. K.; Godvani, N. K. *Asian J. Biochem. Pharm. Res.* **2012**, *2*, 126.
- [9] 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.)
- [10] Wang, D. L.; Yu, J. Y.; Xu, J.; Dong, Z. *Heterocycles* **2013**, *87*, 1099.
- [11] Wang, D. L.; Dong, Z.; Xu, J.; Li, D. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1559 (in Chinese).
(王道林, 董哲, 徐姣, 李帝, 有机化学, **2013**, *33*, 1559.)
- [12] (a) Hamdi, N.; Bouabdallah, F.; Romerosa, A.; Benhassen, R. C. R. *Chim.* **2010**, *13*, 1261.
(b) Trivedi, J. C.; Bariwal, J. B.; Upadhyay, K. D.; Naliapara, Y. T.; Joshi, S. K.; Pannecouque, C. C.; Clercq, E. D.; Shah, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8472.
(c) Hamdi, N.; Fischmeister, C.; Puerta, M. C.; Valerga, P. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 522.
- [13] Zhou, Y.; Yan, P. F.; Li, G. M.; Chen, Z. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 1719 (in Chinese).
(周颖, 闫鹏飞, 李光明, 陈正军, 有机化学, **2009**, *29*, 1719.)
- [14] (a) Miyake, H.; Takizawa, E.; Sasaki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 835.
(b) Lokhande, P. D.; Sakate, S. S.; Taksande, K. N.; Navghare, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1573.
(c) Maloney, D. J.; Hecht, S. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1097.
- [15] Mavel, S.; Dikic, B.; Palakas, S.; Emond, P.; Greguric, I.; de Gracia, A. G.; Mattner, F.; Garrigos, M.; Guilloteau, D.; Katsifis, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1599.
- [16] Santosusso, T. M.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2764.
- [17] Miyake, H.; Takizawa, E.; Sasaki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 835.

(Lu, Y.)