

聚乙二醇接枝 4-二甲氨基吡啶功能化离子液体催化合成 吡唑并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮

王英磊^{*a} 万子娟^b 罗 军^b

(^a 南阳理工学院生物与化学工程学院 南阳 473004)

(^b 南京理工大学化工学院 南京 210094)

摘要 制备了一种聚乙二醇接枝 4-二甲氨基吡啶功能化离子液体([DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]), 采用 ¹H NMR、¹³C NMR、FT-IR、ESI-MS 对其进行结构表征. 在[DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]催化下, 具有不同取代基的芳香醛均可与丙二腈(或氰乙酸乙酯)、邻苯二甲酰肼在水介质中顺利反应, 以 85%~96%的产率合成了一系列吡唑并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮化合物. 该方法具有反应条件温和, 离子液体稳定性高且可回收利用, 对环境友好等优点.

关键词 聚乙二醇; 离子液体; 4-二甲氨基吡啶; 吡唑并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮; 水介质

Synthesis of Pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-diones Catalyzed by Poly(ethylene glycol) Grafted 4-Dimethylaminopyridine Functionalized Ionic Liquid

Wang, Yinglei^{*a} Wan, Zijuan^b Luo, Jun^b

(^a School of Biological and Chemical Engineering, Nanyang Institute of Technology, Nanyang 473004)

(^b School of Chemical Engineering, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094)

Abstract A novel poly(ethylene glycol) grafted 4-dimethylaminopyridine functionalized ionic liquid ([DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]) was prepared and characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR and ESI-MS. In the presence of [DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄], various substituted aromatic aldehyde could react with malononitrile (or ethyl cyanoacetate) and phthalhydrazide in water to obtain a series of pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-dione derivatives with 85%~96% yields. The mild reaction conditions, high stable and recyclable ionic liquids, environmental friendliness are advantages of this methodology.

Keywords poly(ethylene glycol); ionic liquid; 4-dimethylaminopyridine; pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-dione; aqueous media

酞嗪是一类重要的含氮杂环化合物, 具有广泛的生理活性和药理活性, 如抗菌、抗炎、抗惊厥、抗结核、抗肿瘤、抗氧化、抗充血性心力衰竭等^[1]. 早期, 该类化合物主要是以复杂物质为原料, 通过分步反应合成, 存在收率低和成本高等问题^[2]. 近年来, 随着绿色化学的迅速发展, 酞嗪及其衍生物的绿色合成方法得到深入研究. 其中, 以芳香醛、丙二腈和邻苯二甲酰肼为原料, 通过三组分“一锅煮”反应合成吡唑并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮衍生物, 已经成为有机合成化学的研究热点. 文献

报道了一系列催化剂用于该类杂环化合物的合成, 如三氯化铟^[3]、纳米氧化锌^[4]、硅胶负载钨酸^[5]、*N,N,N',N'*-四溴苯基-1,3-二磺酰胺或聚(*N*-溴-*N*-乙基苯-1,3-二磺酰胺)^[6]、氯化胆碱-丙二酸^[7]、硝酸铈铵^[8]、碳酸氢钠^[9]、1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷乙酸盐或 1-甲基咪唑乙酸盐^[10]、氢氧化 1-丁基-3-甲基咪唑([Bmim][OH])^[11]、 β -环糊精^[12]、氧化铅纳米粒子^[13]、二氧化锆纳米粒子^[14]、磁性纳米粒子负载氢氧化 3-丙基三甲氧基硅烷咪唑^[15]等. 同时, 微波^[16]、超声^[17]、电解^[18]等新型合成技术也

* Corresponding author. E-mail: wangyinglei2014@163.com

Received May 29, 2018; revised July 9, 2018; published online October 19, 2018.

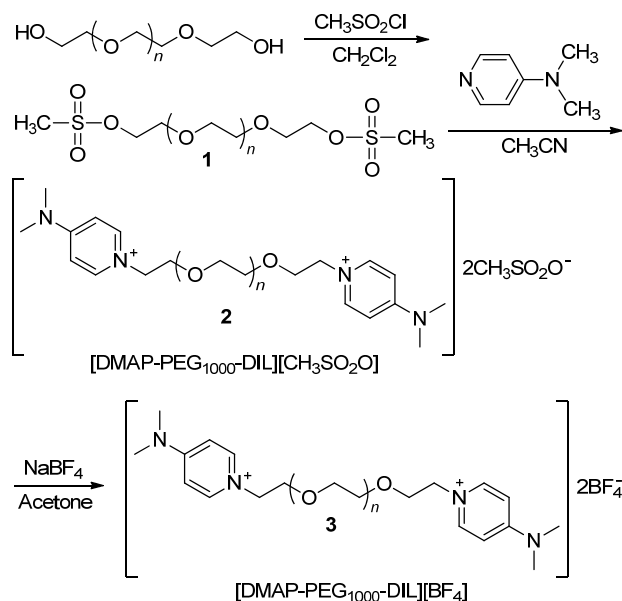
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No.21002050) the Key Project of Science and Technology of Henan Province (No. 182102310601) and the Key Scientific Research Projects of Henan Province (No. 17B150007).

国家自然科学基金(No. 21002050)、河南省科技攻关项目(No. 182102310601)、河南省高等学校重点科研(No. 17B150007)资助项目.

被应用于该类化合物的制备. 此外, 吡啶并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮的合成还可以通过芳香醛、丙二腈、水合肼、邻苯二甲酸酐的四组分反应^[19], 或者芳香醛、丙二腈、水合肼、邻苯二甲酰亚胺的四组分反应来实现^[20]. 尽管合成方法多种多样, 但是依然或多或少地存在一些缺点, 如反应条件苛刻、反应时间较长、催化剂回收利用困难或需要特殊设备装置等. 因此, 研究和开发新的绿色、高效催化剂来制备吡啶并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮类化合物仍然具有重要研究意义.

聚乙二醇是一类由乙二醇聚合而成的水溶性高分子化合物, 由于具有良好的溶解性、表面活性、温度敏感性、生物安全性和相容性等特性, 在化工、材料、医药、生物、食品等领域有广泛应用^[21]. 离子液体作为一种新型功能材料, 具有热稳定性好、溶解性独特、可设计性等特性, 是绿色化学研究的一个重要分支^[22]. 将聚乙二醇与离子液体的各自特性相结合, 制备而得的聚乙二醇功能化离子液体兼具二者的共同优势, 作为一种新型反应介质或催化剂在有机合成化学领域得到广泛应用和发展^[23]. 目前, 已有大量文献报道聚乙二醇接枝咪唑型离子液体的合成及应用, 然而对聚乙二醇接枝吡啶型离子液体的研究报道相对较少.

基于我们前期聚乙二醇功能化离子液体的研究基础^[24], 本文合成了一种化聚乙二醇接枝4-二甲氨基吡啶功能化离子液体(Scheme 1), 并将其作为催化剂应用于水介质中芳香醛、丙二腈(或氰乙酸乙酯)和邻苯二甲酰肼的三组分“一锅法”反应, 制备了一系列吡啶并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮类化合物.



图式 1 [DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]的合成
Scheme 1 Synthesis of [DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]

1 结果与讨论

1.1 [DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]的稳定性和溶解性

首先, 我们采用热重分析仪(TGA)来分析[DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]的热稳定性. 如图 1 所示, [DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]的起始分解温度约为 350 °C, 显著高于常见碱性离子液体[Bmim][OH]的起始分解温度 85 °C; 其完全分解温度约为 450 °C, 也明显高于[Bmim][OH]的 245 °C. 因此, [DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]具有较高的稳定性.

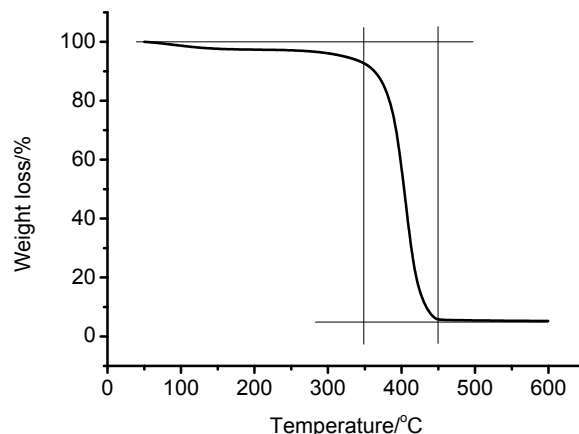


图 1 [DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]的热重分析图
Figure 1 TGA spectra of [DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]

接着, 我们测定了[DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]在室温条件下的溶解性能. 研究发现, 它能够溶于极性较高的溶剂, 如二氯甲烷、丙酮、乙腈、乙醇、甲醇、*N,N*-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷和水; 而不溶于极性较低的溶剂, 如正己烷、石油醚、乙醚、甲苯和乙酸乙酯.

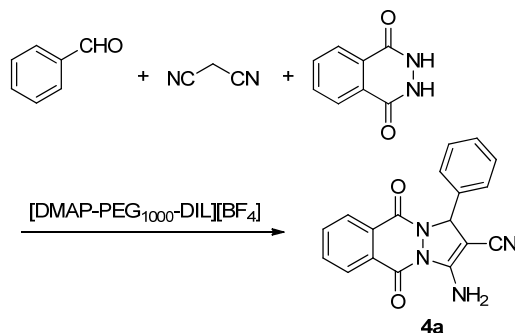
1.2 [DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]在吡啶并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮合成中的反应条件优化

选择苯甲醛、丙二腈和邻苯二甲酰肼的三组分缩合反应作为模板, 考察[DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]的催化活性, 同时对反应溶剂、离子液体用量、反应温度等反应条件进行优化, 实验结果列于表 1. 当[DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]同时兼做反应溶剂和催化剂时, 产物 **4a** 的产率仅为 71%(表 1, Entry 1). 分析其原因, 可能是因为离子液体的黏度较大, 不利于传质的进行. 采用水作为溶剂, 没有离子液体加入时, 利用薄层色谱(TLC)只检测到有少量产物生成(表 1, Entry 2). 随着[DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]的用量从 1 mol%增加到 10 mol%, 产物 **4a** 的产率从 37%升高到 92%; 随后继续增加离子液体用量, 产率基本保持不变(表 1, Entries 3~9). 因而, [DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]的最佳用量是 10 mol%. 此外, 将反应温度降低至 80 °C 或 90 °C 时, 即使延长反应时间, 产率依然较低(表 1, Entries 10~11). 故而, 最佳

反应温度是 100 °C。由上可知, 水介质中[DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]催化合成吡唑并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮化合物的最佳反应条件为离子液体用量 10 mol%、反应温度 100 °C。

表 1 合成化合物 4a 的反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions for the synthesis of 4a



Entry	Catalyst/mol%	<i>T</i> /°C	Solvent	<i>t</i> /min	Yield ^b /%
1	10	100	—	30	71
2	—	100	H ₂ O	30	<5
3	1	100	H ₂ O	30	37
4	3	100	H ₂ O	30	55
5	5	100	H ₂ O	30	68
6	7	100	H ₂ O	30	83
7	10	100	H ₂ O	30	92
8	12	100	H ₂ O	30	92
9	15	100	H ₂ O	30	91
10	10	90	H ₂ O	40	84
11	10	80	H ₂ O	50	76

^a Reaction conditions: benzaldehyde (2 mmol), malononitrile (2 mmol), phthalhydrazide (2 mmol); ^b Isolated yield.

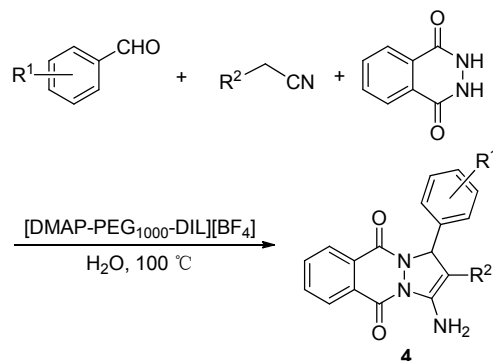
1.3 水介质中[DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]催化合成吡唑并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮的反应底物拓展

将上述优化所得的最佳反应条件应用于不同取代基芳香醛与丙二腈、邻苯二甲酰肼的反应, 考察[DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]的普适性, 实验结果列于表 2。研究发现, 无论是具有吸电子取代基的芳香醛, 还是具有供电子取代基的芳香醛, 均可与丙二腈、邻苯二甲酰肼在一定时间内(15~50 min)顺利反应, 并以 85%~96%的产率得到预期的吡唑并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮化合物(表 2, Entries 1~12)。其中, 与含有卤素、硝基等吸电子取代基的芳香醛相比(表 2, Entries 2~6), 含有甲基、羟基、甲氧基等供电子取代基的芳香醛作为反应底物时, 需要更长的反应时间, 同时目标产物的产率相对较低(表 2, Entries 7~10)。此外, 根据邻、间、对三种不同取代基的氯代苯甲醛为底物的反应产率可以看出, 空间位阻对缩合反应没有显著影响(表 2, Entries 2~4)。另外, 将稠环芳香醛(如 1-萘甲醛)和杂环芳香醛(如 2-呋喃

甲醛)应用于该反应体系, 也可以以较高产率得到相对应的目标化合物(表 2, Entries 11~12)。从上可知, 该催化体系具有广泛的底物适用性。

表 2 水介质中[DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]催化合成吡唑并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮^a

Table 2 Synthesis of pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-diones catalyzed by [DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄] in aqueous media



Entry	R ¹	R ²	<i>t</i> /min	Product	Yield ^b /%
1	H	CN	30	4a	92
2	2-Cl	CN	25	4b	93
3	3-Cl	CN	25	4c	95
4	4-Cl	CN	20	4d	96
5	4-Br	CN	15	4e	94
6	4-NO ₂	CN	20	4f	93
7	4-CH ₃	CN	35	4g	95
8	4-OH	CN	45	4h	87
9	4-CH ₃ O	CN	40	4i	89
10	4-(CH ₃) ₂ N	CN	45	4j	85
11	1-Naphthyl	CN	50	4k	86
12	2-Furyl	CN	40	4l	89
13	H	COOEt	60	4m	90
14	4-NO ₂	COOEt	50	4n	91
15	4-CH ₃	COOEt	80	4o	86

^a Reaction conditions: aromatic aldehyde (2 mmol), malononitrile or ethyl cyanoacetate (2 mmol), phthalhydrazide (2 mmol), [DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄] (0.2 mmol), water (2 mL), 100 °C; ^b Isolated yield.

1.4 [DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]的重复使用性

易于回收和重复使用是离子液体得以广泛发展的突出优势。选择苯甲醛、丙二腈和邻苯二甲酰肼作为模板底物, 考察[DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]的循环使用性能, 结果如图 2 所示。反应完成后, 目标产物以固体形式析出, 过滤分离出产物; 含有离子液体的水相无需处理, 直接用于下一次实验。根据图 2 可知, 该催化体系至少可以重复使用五次, 产物 4a 的产率没有显著降低。

1.5 [DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]催化合成吡唑并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮的反应机理探讨

根据以上实验结果, 我们对反应可能存在的机理进行了推测(Scheme 2)。首先在[DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]的作用下, 芳香醛与丙二腈(或氰乙酸乙酯)发生 Kno-

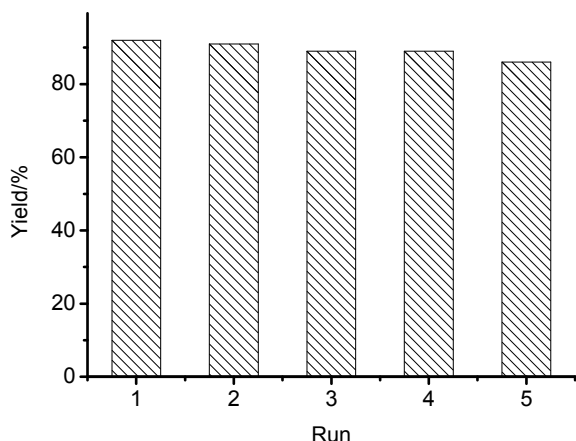
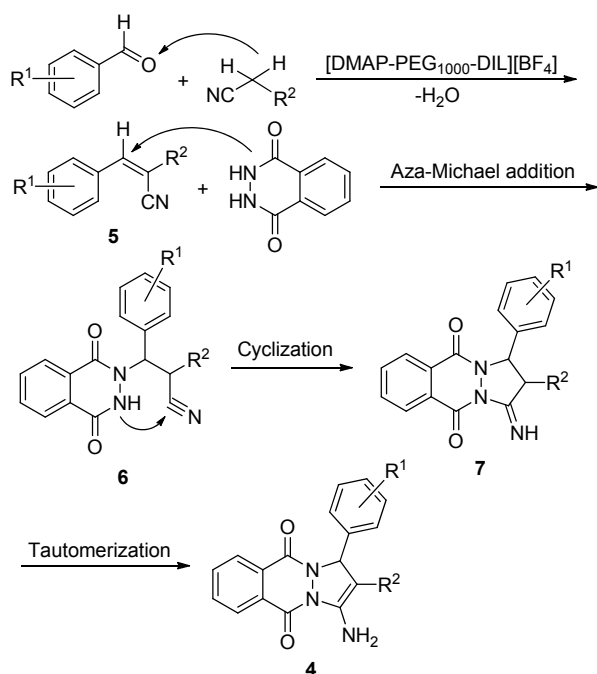


图2 [DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]的重复使用
Figure 2 Recyclability of [DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]



图式 2 [DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]催化合成吡唑并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮的反应机理

Scheme 2 Plausible reaction mechanism for the synthesis of pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-diones catalyzed by [DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]

evenagel 反应生成缩合产物 **5**, 然后与邻苯二甲酰肼通过 Michael 加成反应生成中间体 **6**, 最后经分子内环合与互变异构得到目标产物 **4**。

2 结论

本文合成了一种聚乙二醇接枝 4-二甲氨基吡啶功能化离子液体, 并将其作为催化剂应用于水介质中芳香醛、丙二腈(或氰乙酸乙酯)和邻苯二甲酰肼的三组分“一锅法”反应, 制备了一系列吡唑并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮

化合物, 产率为 85%~96%。该催化体系反应条件温和, 产物易分离, 催化剂可循环使用, 对环境友好, 为吡唑并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮提供了一种绿色合成方法。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Avance-II 500 MHz 型核磁共振波谱仪(瑞士 Bruker 公司); Finnigan Trace TSQ 型质谱仪(美国 Thermo Electron 公司); Impact 410 型红外光谱仪(美国 Nicolet 公司, KBr 压片); TGA/SDTA851e 型热重分析仪(瑞士 Mettler Toledo 公司, 氮气条件下, 20 °C·min⁻¹ 速率升温); Vario EL III 型元素分析仪(德国 Elementar 公司); SGWX-4B 显微熔点仪(上海仪电物理光学仪器有限公司); ZF-20A 暗箱式四用紫外分析仪(上海凌科实业发展有限公司)。

所用试剂均为分析纯, 从上海国药集团化学试剂有限公司或上海阿拉丁生化科技股份有限公司购买, 使用前未加任何处理。化合物 **1** 是以文献[23a]的制备方法为基础, 加以改进而合成。

3.2 聚乙二醇-1000 二甲磺酸酯(**1**)的合成

将聚乙二醇-1000 (20 g, 0.02 mol)和三乙胺(5.6 mL, 0.04 mol)溶于 100 mL 二氯甲烷中, 在冰水浴和氮气保护条件下, 于 30 min 内逐滴加入甲磺酰氯(3.1 mL, 0.04 mol)。滴加完毕后, 移除冰水浴, 室温继续搅拌反应 4 h。反应结束后, 真空抽滤, 除去生成的固体物三乙胺盐酸盐, 将滤液减压蒸馏除去溶剂, 即可得 21.7 g 聚乙二醇-1000 二甲磺酸酯, 产率 94%。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 4.40~4.34 (m, 4H), 3.77~3.74 (m, 4H), 3.71~3.58 (m, 86H), 3.07 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 70.64, 69.35, 69.08, 37.80。

3.3 [DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][CH₃SO₂O] (**2**)的合成

将所得聚乙二醇-1000 二甲磺酸酯和 4-二甲氨基吡啶(2.4 equiv., 5.5 g)溶于 100 mL 乙腈中, 在氮气保护条件下, 80 °C 加热反应 48 h。反应结束后, 减压蒸馏除去溶剂, 将剩余物质溶于 100 mL 去离子水中, 用乙酸乙酯洗涤(30 mL×3)除去未反应的原料, 再经减压蒸馏除水得 [DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][CH₃SO₂O] (**2**)。 ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 8.49 (d, *J*=7.2 Hz, 4H), 6.92 (d, *J*=7.3 Hz, 4H), 4.57~4.45 (m, 4H), 3.93~3.85 (m, 4H), 3.71~3.53 (m, 84H), 3.24 (s, 12H), 2.79 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ: 156.49, 143.57, 107.77, 70.60, 70.48, 70.33, 69.89, 57.73, 40.25, 39.59; IR (KBr) ν: 3446, 2866, 1651, 1568, 1448, 1403, 1349, 1298, 1182, 1037, 944, 834, 766, 551 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 620.5 (*M*⁺/2, *n*=20), 642.6 (*M*⁺/2, *n*=21), 664.6 (*M*⁺/2, *n*=22)。 Anal.

calcd for $C_{62}H_{118}O_{28}N_4S_2$: C 52.01, H 8.31, N 3.91; found C 52.69, H 8.58, N 3.36.

3.4 [DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄] (3)的合成

在上述所得化合物[DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][CH₃SO₂O]中加入 NaBF₄ (5.0 g, 2.4 equiv.)和 100 mL 丙酮, 室温搅拌反应 48 h. 反应结束后, 过滤, 将滤液减压蒸馏, 即可得 23.6 g 离子液体[DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄] (3), 产率 91%. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.17 (d, $J=6.9$ Hz, 4H), 6.88 (d, $J=7.2$ Hz, 4H), 4.42~4.32 (m, 4H), 3.92~3.83 (m, 4H), 3.81~3.49 (m, 86H), 3.26 (s, 12H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ : 156.52, 142.84, 107.75, 70.44, 69.61, 67.50, 57.76, 40.23; IR (KBr) ν : 2869, 1652, 1569, 1448, 1403, 1349, 1286, 1248, 1206, 1181, 945, 830 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 620.6 ($M^+/2$, $n=20$), 643.0 ($M^+/2$, $n=21$), 664.5 ($M^+/2$, $n=22$). Anal. calcd for $C_{60}H_{112}O_{22}N_4B_2F_8$: C 50.92, H 7.98, N 3.96; found C 51.15, H 8.19, N 3.39.

3.5 吡啶并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮(4)的合成

在烧瓶中加入芳香醛(2 mmol)、丙二腈(或氰乙酸乙酯)(2 mmol)、邻苯二甲酰肼(2 mmol)、[DMAP-PEG₁₀₀₀-DIL][BF₄] (0.2 mmol)和 2 mL 水, 加热回流反应, 采用薄层色谱(TLC)跟踪监测反应进程. 反应完成后, 将反应体系冷却至室温, 过滤, 用去离子水洗涤滤饼, 即可得粗产物, 再经乙醇重结晶、真空干燥便可得吡啶并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮纯品. 含有离子液体的水相, 不经任何处理直接用于催化剂的重复使用实验. 所有产物均为已知物质, 测定其熔点和 ¹H NMR, 与文献报道对比确证.

3-氨基-2-氰基-1-苯基-5,10-二氢-1*H*-吡啶并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮(4a): m.p. 275~276 °C (Lit.^[8] 274~276 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.25~8.22 (m, 1H), 8.08~8.06 (m, 2H), 7.99~7.92 (m, 2H), 7.86~7.84 (m, 1H), 7.43 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H).

3-氨基-2-氰基-1-(2-氯苯基)-5,10-二氢-1*H*-吡啶并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮(4b): m.p. 260~261 °C (Lit.^[10] 260~262 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.26~8.24 (m, 1H), 8.12~8.10 (m, 2H), 8.09~8.05 (m, 1H), 8.01~7.92 (m, 2H), 7.57 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.38~7.28 (m, 2H), 6.45 (s, 1H).

3-氨基-2-氰基-1-(3-氯苯基)-5,10-二氢-1*H*-吡啶并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮(4c): m.p. 266~267 °C (Lit.^[17b] 265~267 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.25~8.22 (m, 1H), 8.13~8.06 (m, 3H), 7.98~7.92 (m, 2H), 7.61 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.41~

7.34 (m, 2H), 6.13 (s, 1H).

3-氨基-2-氰基-1-(4-氯苯基)-5,10-二氢-1*H*-吡啶并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮(4d): m.p. 270~271 °C (Lit.^[11] 270~272 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.25~8.22 (m, 1H), 8.09~8.07 (m, 3H), 7.97~7.92 (m, 2H), 7.53~7.48 (m, 2H), 7.44~7.36 (m, 2H), 6.13 (s, 1H).

3-氨基-2-氰基-1-(4-溴苯基)-5,10-二氢-1*H*-吡啶并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮(4e): m.p. 265~266 °C (Lit.^[16] 265~267 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.25~8.23 (m, 1H), 8.12~8.04 (m, 3H), 7.98~7.93 (m, 2H), 7.54 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.12 (s, 1H).

3-氨基-2-氰基-1-(4-硝基苯基)-5,10-二氢-1*H*-吡啶并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮(4f): m.p. 273~274 °C (Lit.^[11] 272~274 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.27~8.25 (m, 1H), 8.23~8.18 (m, 2H), 8.16~8.14 (m, 2H), 8.08~8.06 (m, 1H), 7.99~7.94 (m, 2H), 7.81~7.76 (m, 2H), 6.28 (s, 1H).

3-氨基-2-氰基-1-(4-甲基苯基)-5,10-二氢-1*H*-吡啶并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮(4g): m.p. 251~252 °C (Lit.^[12] 250~252 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.24~8.21 (m, 1H), 8.07~8.05 (m, 2H), 7.96~7.92 (m, 2H), 7.87~7.85 (m, 1H), 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 2.27 (s, 3H).

3-氨基-2-氰基-1-(4-羟基苯基)-5,10-二氢-1*H*-吡啶并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮(4h): m.p. 295~296 °C (Lit.^[8] 292~296 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.48 (s, 1H), 8.26~8.19 (m, 1H), 8.10~8.00 (m, 3H), 7.97~7.91 (m, 2H), 7.28~7.18 (m, 2H), 6.76~6.67 (m, 2H), 6.02 (s, 1H).

3-氨基-2-氰基-1-(4-甲氧基苯基)-5,10-二氢-1*H*-吡啶并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮(4i): m.p. 264~265 °C (Lit.^[11] 264~266 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.23~8.20 (m, 1H), 8.05 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.96~7.92 (m, 2H), 7.90~7.84 (m, 1H), 7.41~7.33 (m, 2H), 6.93~6.84 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.73 (s, 3H).

3-氨基-2-氰基-1-(4-二甲氨基苯基)-5,10-二氢-1*H*-吡啶并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮(4j): m.p. 294~295 °C (Lit.^[8] 294~296 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.28~8.26 (m, 1H), 8.24~8.19 (m, 2H), 8.19~8.17 (m, 2H), 8.09~8.07 (m, 1H), 8.00~7.95 (m, 2H), 7.82~7.77 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.08 (s, 6H).

3-氨基-2-氰基-1-(1-萘基)-5,10-二氢-1*H*-吡啶并[1,2-*b*]酞嗪-5,10-二酮(4k): m.p. 276~277 °C (Lit.^[18] 276~278 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.25~

8.21 (m, 1H), 8.07~8.03 (m, 4H), 7.97~7.92 (m, 2H), 7.86~7.83 (m, 1H), 7.43~7.41 (m, 2H), 7.35~7.33 (m, 2H), 7.31~7.29 (m, 1H), 6.10 (s, 1H).

3-氨基-2-氰基-1-(2-呋喃基)-5,10-二氢-1H-吡啶并[1,2-*b*]呋喃-5,10-二酮(4l): m.p. 288~289 °C (Lit.^[9] 288~290 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.12~8.10 (m, 2H), 8.06~8.04 (m, 2H), 7.96~7.93 (m, 2H), 7.87~7.85 (m, 3H), 6.29 (s, 1H).

乙基-3-氨基-1-苯基-5,10-二氢-1H-吡啶并[1,2-*b*]呋喃-5,10-二酮-2-羧酸酯(4m): m.p. 245~246 °C (Lit.^[20b] 246~248 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.27~8.23 (m, 1H), 8.09~8.07 (m, 2H), 8.00~7.94 (m, 2H), 7.88~7.85 (m, 1H), 7.45 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.36 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.32 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.01~3.84 (m, 2H), 0.99 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

乙基-3-氨基-1-(4-硝基苯基)-5,10-二氢-1H-吡啶并[1,2-*b*]呋喃-5,10-二酮-2-羧酸酯(4n): m.p. 240~241 °C (Lit.^[11] 240~242 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.26~8.22 (m, 1H), 8.10~8.06 (m, 3H), 7.98~7.93 (m, 2H), 7.54~7.49 (m, 2H), 7.44~7.37 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.32(q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

乙基-3-氨基-1-(4-甲基苯基)-5,10-二氢-1H-吡啶并[1,2-*b*]呋喃-5,10-二酮-2-羧酸酯(4o): m.p. 209~210 °C (Lit.^[11] 208~210 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.26~8.21 (m, 1H), 8.06~8.05 (m, 2H), 7.96~7.92 (m, 2H), 7.87~7.85 (m, 1H), 7.31 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.30(q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.28 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

辅助材料(Supporting Information) 所合成化合物1的¹H NMR、¹³C NMR谱图, 化合物2和化合物3的¹H NMR、¹³C NMR、FT-IR、ESI-MS谱图, 化合物4的¹H NMR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) Ghahremanzadeh, R.; Shakibaei, G. I.; Bazgir, A. *Synlett* **2008**, 1129.
(b) Sangani, C. B.; Makwana, J. A.; Duan, Y. T.; Thumar, N. J.; Zhao, M. Y.; Patel, Y. S.; Zhu, H. L. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 2101.
- [2] Karthikeyan, G.; Pandurangan, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2012**, *361*, 58.
- [3] Reddy, M. V.; Jeong, Y. T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3546.
- [4] Azarifar, A.; Nejat, Y. R.; Azarifar D. *J. Iran. Chem. Soc.* **2013**, *10*, 297.
- [5] Reddy, M. V.; Kumar, P. C. R.; Reddy, G. C. S.; Reddy, C. S. *C. R. Chim.* **2014**, *17*, 1250.
- [6] Ghorbani, V. R.; Noori, S.; Toghræi, S. Z.; Salimi, Z. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 47925.
- [7] Chaskar, A. *Curr. Catal.* **2014**, *3*, 266.
- [8] Kidwai, M.; Chauhan, R. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 1689.
- [9] Vafaei, A.; Davoodnia, A.; Pordel, M.; Bozorgmehr, M. R. *Orient. J. Chem.* **2015**, *31*, 2153.
- [10] Mulik, A. G.; Chandam, D. R.; Patil, D. R.; Patil, P. P.; Mulik, G. N.; Salunkhe, S. T.; Deshmukh, M. B. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 10085.
- [11] Wang, W.; Li, C. H.; Yu, Y.; Li, X. J.; Guo, H. Y. *J. Chem. Res.* **2016**, *40*, 354.
- [12] Tayade, Y. A.; Dalal, D. S. *Catal. Lett.* **2017**, *147*, 1411.
- [13] Tayeb, R.; Maleki, B.; Sabeti, M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2017**, *14*, 1179.
- [14] Piltan, M. *Heterocycl. Commun.* **2017**, *23*, 401.
- [15] Sabour, F. H.; Nasr, E. M.; Mohammadpour, B. I.; Tangestaninejad, S.; Moghadam, M.; Mirkhani, V. *J. Iran. Chem. Soc.* **2018**, *15*, 671.
- [16] Raghuvanshi, D. S.; Singh, K. N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5702.
- [17] (a) Nabid, M. R.; Rezaei, S. J. T.; Ghahremanzadeh, R.; Bazgir, A. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 159.
(b) Kefayati, H.; Delafrooz, A.; Homayoon, S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 1735.
- [18] Kefayati, H.; Amlashi, S. H.; Kazemi, R. R.; Delafrooz, A. *C. R. Chim.* **2014**, *17*, 894.
- [19] (a) Shaterian, H. R.; Mohammadnia, M. *J. Mol. Liq.* **2012**, *173*, 55.
(b) Mohamadpour, F.; Maghsoodlou, M. T.; Heydari, R.; Lashkari, M. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 7841.
- [20] (a) Song, S. H.; Zhong, J.; He, Y. H.; Guan, Z. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 7075.
(b) Pradhan, K.; Paul, S.; Das, R. A. *Monatsh. Chem.* **2014**, *145*, 1343.
(c) Mohamadpour, F.; Maghsoodlou, M. T.; Heydari, R.; Lashkari, M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2016**, *13*, 1549.
- [21] (a) Colacino, E.; Martinez, J.; Lamaty, F.; Patrikeeva, L. S.; Khemchyan, L. L.; Ananikov, V. P.; Beletskaya, I. P. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 2893.
(b) Vafaezadeh, M.; Hashemi, M. M. *J. Mol. Liq.* **2015**, *207*, 73.
- [22] (a) Xu, H. T.; Zhang, C. H.; Chen, G.; Shen, R. P.; Ying, A. G. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 2353 (in Chinese).
(徐慧婷, 张超怀, 陈钢, 沈润溥, 应安国, 有机化学, **2016**, *36*, 2353.)
(b) Zhang, W. T.; Sun, J.; Xu, F.; Zhu, H.; Yue, R. X.; Zhang, Y.; Niu, F. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 3191 (in Chinese).
(张文婷, 孙健, 徐飞, 朱红, 岳瑞雪, 张毅, 钮福祥, 有机化学, **2017**, *37*, 3191.)
(c) Cen, J. H.; Yang, K.; Li, J. X.; Li, C.; Yang, S. R. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 3213 (in Chinese).
(岑竞鹤, 杨凯, 李建晓, 李灿, 杨少容, 有机化学, **2017**, *37*, 3213.)
(d) Li, J. X.; Yang, S. R.; Wu, W. Q.; Jiang, H. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1284.
- [23] (a) Wu, C.; Peng, J. J.; Li, J. Y.; Bai, Y.; Hu, Y. Q.; Lai, G. Q. *Catal. Commun.* **2008**, *10*, 248.
(b) Cecchini, M. M.; Charnay, C.; Angelis, F. D.; Lamaty, F.; Martinez, J.; Colacino, E. *ChemSusChem* **2014**, *7*, 45.
(c) Xu, Y. S.; Zhang, F. X.; Li, J. Y.; Bai, Y.; Xiao, W. J.; Peng, J. J. *Prog. Chem.* **2015**, *27*, 1400 (in Chinese).
(徐艺淞, 张凤香, 厉嘉文, 白赢, 肖文军, 彭家建, 化学进展, **2015**, *27*, 1400.)
- [24] (a) 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, 邢芸芸, 刘祖亮, 有机化学, **2013**, *33*, 2016.)
(b) Wang, Y. L.; Yue, C.; Li, X.; Luo, J. C. *R. Chim.* **2016**, *19*, 1021.
(c) Wang, Y. L.; Liu, X. G.; Du, C. J.; Zhang, L. *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 886.

(Li, L.; Fan, Y.)