

水介质中微波促进一锅法合成吡喃 并[2,3-d]嘧啶衍生物

程青芳^{a,b*} 许兴友^b 王启发^a 张君磊^a 张莉^a 杨绪杰^b

(^a淮海工学院化学工程系 连云港 222005; ^b南京理工大学材料化学实验室 南京 210094)

摘要 水相中将芳香醛、丙二腈和巴比妥酸以等摩尔比混合,微波辐射 5~15 min,合成了 9 种 7-氨基-6-氰基-5-芳基吡喃并[2,3-d]嘧啶二酮,产率为 80%~92%,避免了传统合成法反应时间长和中间体分离的繁琐操作,减少了环境污染。产物结构通过 IR、¹H NMR 和元素分析测试技术进行了表征。

关键词 吡喃并[d]嘧啶,微波辐射,一锅合成,水介质

中图分类号:O624

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2010)06-0673-04

DOI:10.3724/SP.J.1095.2010.90533

吡喃并嘧啶衍生物具有抗菌^[1]、抗肿瘤^[2]、镇痛^[3]、抗真菌^[4]、抗微生物和抗血小板凝聚等活性^[5],被广泛用于医药和农药等领域。经典合成法一般均是先由芳香醛与丙二腈反应生成芳亚甲基丙二腈,然后将芳亚甲基丙二腈与巴比妥酸反应分步制得^[6,7]。尽管 Gao 等^[8]和 Yu 等^[9]分别在微波辐照和离子液体中进行反应,缩短了反应时间和提高收率,但由于是分步反应,操作仍较繁琐。多组分一锅法反应具有条件温和、操作简便、产率高等优点^[10]。近年来,水介质中的多组分一锅法合成有了迅速发展,使很多生物活性物质均可以在水相中一锅法合成^[11,12]。Jin 等^[13]在超声波辐射下通过芳香醛、丙二腈和巴比妥酸的一锅法反应合成吡喃并嘧啶衍生物,反应时间 1~3 h,收率 62%~87%。作者也曾报道^[14]了水相中超声波辐射下芳香醛、丙二腈和巴比妥酸的三组分一锅法反应。

自从 Gedye 等^[15]1986 年首次将微波技术引入有机合成以来,微波辐射促进有机合成得到了广泛应用和迅速发展。由于微波辐射下可使很多反应在温和的条件下快速、高收率地进行^[16,17],本文利用微波辐射下,在水相中不用催化剂,由芳香醛、丙二腈和巴比妥酸的三组分一锅法反应,高收率合成了吡喃并[2,3-d]嘧啶衍生物。

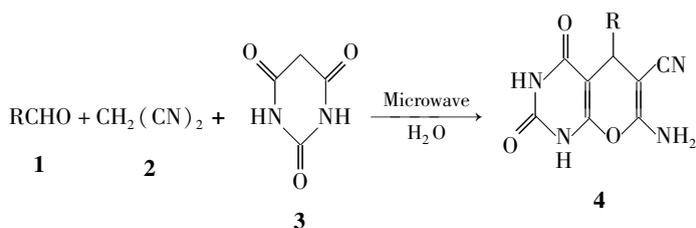
1 实验部分

1.1 仪器和试剂

XRC-1 型显微熔点仪,温度计未经校正;美的 PJ17F-F(Q) 型家用微波炉,频率 2 450 MHz;德国 Bruck-400 型核磁共振仪,内标 TMS,溶剂 DMSO-d₆;美国 Nicolet FT IR-500 型红外光谱仪,KBr 压片;美国 Perkin-Elmer 240 型元素分析仪。所用试剂均为化学纯或分析纯。

1.2 合成方法

将 5 mmol 芳香醛(1)、5 mmol 丙二腈(2)、5 mmol 巴比妥酸(3)和 10 mL 蒸馏水加入锥形瓶中,摇匀后放入微波炉,装上回流冷凝管,控制功率,微波辐射一定时间,用 TLC 跟踪反应完成后,稍冷,取出反应瓶,放置过夜。将反应液加热至 90 °C,抽滤,滤饼用 90 °C 热水和冷乙醇各洗涤 3 次除去少量未反应物,粗产物用 95% 乙醇重结晶得吡喃并[2,3-d]嘧啶衍生物 4a~4i(见 Scheme 1)。



R: a. 4-N(Me)₂-Ph; b. 4-OMe-Ph; c. 4-OH-Ph; d. 4-NO₂-Ph;
e. -Ph; f. 4-F-Ph; g. 4-Cl-Ph; h. 4-Br-Ph; i. 3-NO₂-Ph

Scheme 1 Synthesis of the title compounds

2 结果与讨论

2.1 目标化合物的表征

各种取代苯甲醛与丙二腈、巴比妥酸在水相中无催化剂、微波促一锅法反应制备一系列吡喃并[2,3-d]嘧啶衍生物的结果列于表 1。

表 1 吡喃并[2,3-d]嘧啶衍生物 4a~4i 的反应时间及产率

Table 1 Reaction time and yields of pyrano [2,3-d] pyrimidine derivatives 4a~4i

Compd.	Power/W	Time/min	Appearance	Yield/% ^a	mp/°C
4a	285	5	red solid	92	> 300
4b	285	10	white solid	88	284 ~ 285 (280 ~ 281 ^[8])
4c	300	15	white solid	83	> 300
4d	300	15	white solid	87	240 ~ 242 (237 ~ 238 ^[6])
4e	285	10	white solid	88	214 ~ 215 (210 ~ 211 ^[6])
4f	285	10	light yellow solid	82	226 ~ 228 (225 ~ 226 ^[6])
4g	285	5	light yellow solid	90	243 ~ 246 (240 ~ 241 ^[6])
4h	285	5	yellow solid	92	230 ~ 232 (227 ~ 229 ^[8])
4i	300	15	white solid	80	264 ~ 265 (262 ~ 263 ^[13])

a. Isolated yields of analytically pure products.

在微波辐射下水介质中,不同芳香醛 1a~1i 与丙二腈和巴比妥酸三底物参与的一锅反应,无论芳环上连有吸电子基还是供电子基,在 5~15 min 均能很好地完成反应且收率高。得到的吡喃并[2,3-d]嘧啶衍生物 4a~4i 的结构表征数据列于表 2。在红外光谱中,在 3 441~3 235 cm⁻¹ 范围内均出现产物分子中氨基(NH₂)和亚氨基的 N—H 的伸缩振动吸收峰;在 2 225~2 176 cm⁻¹ 范围内均出现产物分子中氰基(CN)的伸缩振动吸收峰;在 1 753~1 607 cm⁻¹ 范围内均出现产物分子中羰基(C=O)的伸缩振

表 2 吡喃并[2,3-d]嘧啶衍生物 4a~4i 的表征结果

Table 2 Spectral data of pyrano [2,3-d] pyrimidine derivatives 4a~4i

Compd.	¹ H NMR(DMSO-d ₆), δ	IR(KBr), σ/cm ⁻¹	Elemental analysis(calcd.)/%		
			C	H	N
4a	3.13(s,6H),4.19(s,1H),6.92(br s,2H),6.87(d,2H,J=7.1 Hz),7.18(d,2H,J=7.1 Hz),11.31(s,1H),11.72(s,1H)	3 439,3 241,2 191,1 753,1 658,1 621	59.11 (59.07)	4.57 (4.65)	21.67 (21.54)
4b	3.83(s,3H),4.25(s,1H),6.87(br s,2H),6.91(d,2H,J=7.0 Hz),7.19(d,2H,J=7.0 Hz),10.99(s,1H),11.21(s,1H)	3 441,3 241,2 194,1 739,1 667,1 618	57.59 (57.69)	3.78 (3.87)	18.06 (17.95)
4c	4.35(s,1H),7.12(br s,2H),7.09(d,2H,J=7.0 Hz),7.35(d,2H,J=7.0 Hz),9.85(s,1H),11.09(s,1H),12.21(s,1H)	3 421,3 235,2 225,1 726,1 669,1 607	56.29 (56.37)	3.31 (3.38)	18.88 (18.79)
4d	4.51(s,1H),7.28(br s,2H),7.49~8.26(m,4H),11.17(s,1H),12.08(s,1H)	3 376,3 289,2 183,1 729,1 669,1 620	51.31 (51.38)	2.71 (2.77)	21.46 (21.40)
4e	4.28(s,1H),6.94(br s,2H),7.11~7.36(m,5H),10.98(s,1H),11.81(s,1H)	3 387,3 295,2 191,1 706,1 667,1 631	59.44 (59.57)	3.54 (3.57)	19.95 (19.85)
4f	4.23(s,1H),7.09(br s,2H),7.08~7.45(m,4H),10.99(s,1H),11.74(s,1H)	3 365,3 289,2 178,1 720,1 665,1 628	56.08 (55.99)	3.11 (3.02)	18.74 (18.66)

续表2

Compd.	¹ H NMR(DMSO-d ₆), δ	IR(KBr), σ/cm ⁻¹	Elemental analysis(calcd.)/%		
			C	H	N
4g	4.32(s,1H), 7.11(br s,2H), 7.32(d,2H, J = 6.4 Hz), 7.41(d,2H, J = 6.4 Hz), 11.09(s,1H), 11.87(s,1H)	3 375, 3 328, 3 254, 2 199, 1 733, 1 671, 1 625	53.04 (53.09)	2.79 (2.86)	17.77 (17.69)
4h	4.42(s,1H), 7.11(br s,2H), 7.18(d,2H, J = 7.2 Hz), 7.33(d,2H, J = 7.2 Hz), 11.13(s,1H), 11.93(s,1H)	3 385, 3 263, 2 199, 1 733, 1 665, 1 631	46.49 (46.56)	2.46 (2.51)	15.58 (15.52)
4i	4.56(s,1H); 7.19(br s,2H), 7.59~8.19(m,4H); 11.21(s,1H); 12.11(s,1H)	3 415, 3 319, 2 176, 1 714, 1 669, 1 527	51.29 (51.38)	2.71 (2.77)	21.47 (21.40)

动吸收峰。在¹H NMR谱中,在δ 4.19~4.56范围出现和芳基相连的次甲基质子的位移峰,在δ 6.87~7.28范围出现吡喃环上氨基质子的位移峰,在δ 6.87~8.26范围出现芳环碳上质子的位移峰,在δ 10.98~12.21范围出现N—H信号峰,各目标化合物的元素分析数据与计算值比较吻合。

对于活性较小的间硝基苯甲醛与丙二腈和巴比妥酸的三组分一锅法反应,微波辐射15 min后,得到了吡喃并[2,3-d]嘧啶衍生物4i,收率为80%,并从水相中分离得到了少量相应的芳亚甲基丙二腈,但未发现相应的芳亚甲基巴比妥酸。延长反应时间至20 min,目标产物4i的产率不再提高,从水相中仍然能分离到少量芳亚甲基丙二腈。

丙二腈(2)和巴比妥酸(3)均为活泼亚甲基化合物,在室温水相中,均能与芳香醛发生加成反应^[18]。在微波辐射下,二者有可能更容易与醛进行反应。但在微波辐射下芳香醛、丙二腈和巴比妥酸的三组分一锅法反应过程中,只检测到芳香醛与丙二腈生成的芳亚甲基丙二腈中间体,未检测到芳亚甲基巴比妥酸。这可能是由于丙二腈的反应活性较高,很容易先与芳香醛生成芳亚甲基丙二腈、再与巴比妥酸进行缩合。间硝基苯甲醛与丙二腈、巴比妥酸的反应结果说明,丙二腈有抑制芳香醛与巴比妥酸缩合的作用。

2.2 常规加热、超声波辐射和微波辐射3种合成方法的比较

分别采用常规加热、超声波辐射和微波辐射法合成吡喃并[2,3-d]嘧啶衍生物4d的反应结果列于表3。从表3可以看出,在水介质中芳香醛、丙二腈和巴比妥酸的微波辐射一锅反应生成吡喃并[2,3-d]嘧啶衍生物的方法,反应时间和产率均优于常规加热和超声波辐射法。

表3 3种方法比较

Table 3 Comparison of three different methods

Heating method	Time/min	Yield/%	Solvent
heating	1 440	50	ethanol
heating under ultrasonic irradiation	60	66	water
heating under microwave irradiation	15	87	water

总之,在水相中微波辐射下,通过芳香醛、丙二腈和巴比妥酸的三组分一锅反应合成了9个吡喃并[2,3-d]嘧啶衍生物。反应条件温和,不需要分离中间产物,减少了对环境的污染。

参 考 文 献

- Ghorab M M, Hassan A Y. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem*[J], 1998, **141**(1):251
- Sugira K, Schmid A F, Schmid M M, Brown F G. *Cancer Chemother Rep Part 2*[J], 1973, **3**(1):231
- Regnier G L, Canevar R J, Le Douarec J C, Halstop S, Daussy J. *J Med Chem*[J], 1972, **15**(3):295
- Ahluwalia V K, Bala B. *Indian J Chem Sect B*[J], 1996, **35B**(7):742
- Abdel Fattah M E, Atta A H, Abdel Gawad I I, Mina S M. *Orient J Chem*[J], 2004, **20**(2):257
- Sharanin Yu A, Klokol G V. *Zh Org Khim*[J], 1984, **20**(11):2 448
- Ibrahim M K A, El-Moghayar M R H, Sharaf M A F. *Indian J Chem*[J], 1987, **26B**(3):216
- Gao Y, Tu S J, Li T J, Zhang X J, Zhu S L, Zhang X J, Zhu S L, Fang F, Shi D Q. *Synth Commun*[J], 2004, **34**(7):1 295
- Yu J, Wang H Q. *Synth Commun*[J], 2005, **35**(24):3 133

- 10 Lu C D, Chen Z Y, Liu H, Hu W H, Mi A Q, Doyle M P. *J Org Chem*[J], 2004, **69**:4 856
- 11 Loh T P, Liung S B K W, Tan K L, Wei L L. *Tetrahedron*[J], 2000, **56**(20):3 227
- 12 Chen G Q, Yu Y, Cai M Z. *Synth Commun*[J], 2009, **39**(8):1 532
- 13 Jin T S, Liu L B, Zhao Y, Li T S. *J Chem Res*[J], 2005, **3**:162
- 14 CHENG Qing-Fang(程青芳), XU Xing-You(许兴友), RUAN Ming-Jie(阮明杰), WEN Yan-Ling(温艳玲), HE Xiao-Jiang(何晓姜), YANG Xu-Jie(杨绪杰). *Chinese J Org Chem*(有机化学)[J], 2009, **29**(7):1 138
- 15 Gedye R, Smith F, Westaway K, Ali H, Baldiseria L, Leberge L, Rousell J. *Tetrahedron Lett*[J], 1986, **27**(3):279
- 16 Kappe C O. *Angew Chem Int Ed*[J], 2004, **43**:6 250
- 17 Zhou J F, Song Y Z, Lv J S, Gong G X, Tu S J. *Synth Commun*[J], 2009, **39**(8):1 443
- 18 Mohit L D, Pulak J B. *Tetrahedron Lett*[J], 2005, **46**(43):6 453

One-Pot Synthesis of Pyrano [2,3-d] pyrimidine Derivatives in Aqueous Media under Microwave Irradiation

CHENG Qing-Fang^{a,b*}, XU Xing-You^b, WANG Qi-Fa^a, ZHANG Jun-Lei^a, ZHANG Li^a, YANG Xu-Jie^b
(^aDepartment of Chemical Technology, Huaihai Institute of Technology, Lianyungang 222005;
^bMaterials Chemistry Laboratory, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094)

Abstract Nine 7-amino-6-cyano-5-aryl-5H-pyrano [2,3-d] pyrimidine-2,4(1H,3H)-diones were synthesized *via* the one-pot three-component condensation reactions of aromatic aldehydes, malononitrile and barbituric acid in aqueous media without catalyst under the irradiation of microwave. The reactants were mixed in an equal molar ratio, and exposed to MW irradiation for 5 ~ 15 min, and the yields were 80% ~ 92%. This method avoided the long reaction time of usual synthesis route and the troubles of isolation the intermediate and minimized the environmental pollution. The structures of the products were characterized by IR, ¹H NMR spectroscopies and elemental analysis.

Keywords pyrano[d]pyrimidine, microwave irradiation, one-pot synthesis, aqueous media