

## 新型含吡唑基 3,4-二氢嘧啶类化合物的一锅合成

刘锦贵\* 王国辉 党 珊

(河南师范大学化学与环境科学学院 新乡 453007)

**摘 要** 以  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  为催化剂,无水乙醇为溶剂, $n$ (取代-4-甲酰基吡唑): $n$ (乙酰乙酸乙酯): $n$ ((硫)脲): $n(\text{FeCl}_3) \cdot n(6\text{H}_2\text{O}) = 1:3:3:1$ ,采取微波辐射和常规加热回流的方法,通过 Biginelli 缩合反应一锅合成了 6 种新型含吡唑基的 3,4-二氢嘧啶类化合物,并进行了元素分析、IR、 $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 表征,对反应机理和化合物的图谱特征进行了探讨。结果表明,利用微波辐射法合成含吡唑基 3,4-二氢嘧啶类化合物具有反应时间短,产率高等优点。

**关键词** 三氯化铁, Biginelli 缩合反应, 二氢嘧啶, 一锅合成, 微波辐射

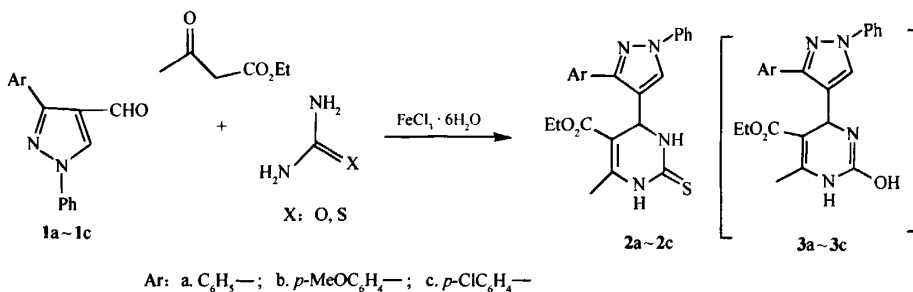
中图分类号: O621.3

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2009)10-1206-05

吡唑环类化合物是一类具有抗感染、抗病毒、抗焦虑<sup>[1]</sup>、抗病痛<sup>[2]</sup>、杀菌<sup>[3]</sup>、杀虫、除草<sup>[4]</sup>等生物活性的含氮杂环化合物,在农药和医药方面具有广泛的应用。近年来的研究发现,二氢嘧啶类化合物具有广泛的生物活性<sup>[5]</sup>,如抗病毒、抗肿瘤、抗菌和消炎作用,还具有钙离子通道的调节<sup>[6,7]</sup>、降血压、以及很强的抗 HIVgp-120-CD4 作用<sup>[8]</sup>等。根据组合原理,含吡唑环的 3,4-嘧啶类化合物 also 具有重要的生理活性,如用作 CDK1 抑制剂<sup>[9]</sup>、HIV 逆转录抑制剂<sup>[10]</sup>、CCR1 拮抗剂<sup>[11]</sup>、蛋白质逆转录抑制剂<sup>[12]</sup>等。因此,该类化合物的合成具有重要的意义。

1893 年, Biginelli 首次报道了由乙酰乙酸乙酯、芳香醛和脲在浓盐酸催化下缩合反应得到 3,4-二氢嘧啶-2-酮类衍生物,此后这一合成方法称为 Biginelli 反应<sup>[13]</sup>。鉴于  $\text{FeCl}_3$  对于 Biginelli 缩合反应良好的催化作用<sup>[13]</sup>,本文利用  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  为催化剂,无水乙醇为溶剂, $n$ (取代-4-甲酰基吡唑): $n$ (乙酰乙酸乙酯): $n$ ((硫)脲): $n(\text{Fe} \cdot 6\text{H}_2\text{O}) = 1:3:3:1$ ,采取微波辐射和常规加热回流 2 种方法,通过 Biginelli 缩合反应一锅合成了 6 种新型含吡唑基的 3,4-二氢嘧啶类化合物。合成路线如 Scheme 1 所示。



Scheme 1 Synthetic route of the title compounds

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

FT-NMR Avance 400 型核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司),TMS 为内标;XRC-1 型显微熔点测定仪(四

2008-10-14 收稿,2009-01-20 修回

河南省教育厅自然科学基金(2006530008)资助项目

通讯联系人:刘锦贵,男,副教授; E-mail: liujg0373@yahoo.com.cn; 研究方向:有机合成

川大学科仪厂),温度计未经校正;MAS-I型微波炉(上海新仪微波化学科技有限公司);PE-2400型元素分析仪(美国PE公司)。

取代4-甲酰基吡唑按文献[14]方法合成,其它试剂均为分析纯。

## 1.2 目标化合物的合成

在25 mL的圆底烧瓶中,分别加入1 mmol取代4-甲酰基吡唑、3 mmol乙酰乙酸乙酯、3 mmol(硫)脒、1 mmol  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 和5 mL无水乙醇,然后加入4~5滴浓HCl,油浴搅拌下加热回流4 h(设定微波辐射功率为600 W,磁力搅拌下微波辐射回流25 min),反应完毕,冷却至室温,然后倾入冰水混合物中,抽滤,依次用冷水、40%乙醇水溶液洗涤,再利用无水乙醇重结晶得纯品。

## 2 结果与讨论

### 2.1 化合物的物理性状及产率

反应结果如表1所示。

表1 化合物2a~2c和3a~3c的物理性状与产率  
Table 1 Physical properties and yields of compounds 2a~2c and 3a~3c

Compound	Appearance	mp/℃	Yield <sup>a</sup> /%	Yield <sup>b</sup> /%
2a	White acicular crystal	198~200	72.3	86.0
2b	White powder solid	204~206	69.6	83.5
2c	White acicular crystal	254~256	72.7	85.4
3a	Yellow sheet crystal	204~206	76.2	88.3
3b	Yellow bulk crystal	222~224	74.6	82.9
3c	White column crystal	240~242	70.8	89.4

a. The yield of heating by traditional method; b. The yield of heating by microwave irradiation.

### 2.2 产物的图谱表征

化合物2a: IR(KBr),  $\sigma/\text{cm}^{-1}$ : 3 388, 3 178(N—H), 1 548(C=N), 1 334(C=S), 1 273(C—N), 1 668(C=O), 1 187(C—O—C);  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 400 MHz),  $\delta$ : 10.286(s, 1H, N—H), 9.745(s, 1H, N—H), 8.366(s, 1H), 7.902~7.782(dd, 4H, Ph—H,  $J_1 = 8.0$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz), 7.522~7.411(m, 5H, Ph—H), 7.345~7.308(t, 1H, Ph—H,  $J_1 = 7.2$  Hz,  $J_2 = 7.6$  Hz), 5.413(s, 1H), 3.858~3.758(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.278(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.822~0.787(t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J_1 = 7.2$  Hz,  $J_2 = 6.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 100 MHz),  $\delta$ : 165.34( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 174.22(C=S), 150.80, 101.61, 45.90(Pyri-C), 145.19, 126.88, 118.79(Pyra-C), 139.68, 133.30, 129.93, 128.85, 128.38, 128.25, 126.88, 125.60(Ph—C), 59.71( $\text{CH}_2$ ), 17.59, 14.06( $\text{CH}_3$ ),  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 元素分析值(计算值)/%, C 66.12(66.01), H 5.27(5.30), N 13.30(13.31)。

化合物2b: IR(KBr),  $\sigma/\text{cm}^{-1}$ : 3 312, 3 198(N—H), 1 539(C=N), 1 333(C=S), 1 280(C—N), 1 665(C=O), 1 185(C—O—C);  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 400 MHz),  $\delta$ : 10.282(s, 1H, N—H), 9.718(s, 1H, N—H), 8.327(s, 1H), 7.887~7.867(d, 2H, Ph—H,  $J = 8.0$  Hz), 7.728~7.707(d, 2H, Ph—H,  $J = 8.4$  Hz), 7.510~7.473(t, 2H, Ph—H,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz), 7.329~7.293(t, 1H, Ph—H,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 6.8$  Hz), 5.385~5.376(d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 3.873~3.767(m, 5H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 2.286(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.859~0.824(t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J_1 = 7.2$  Hz,  $J_2 = 6.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 100 MHz),  $\delta$ : 165.38( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 174.20(C=S), 159.61, 101.66, 45.94(Pyri-C), 145.13, 125.33, 114.19(Pyra-C), 150.65, 139.72, 130.11, 129.90, 128.06, 126.71, 125.33(Ph—C), 59.73( $\text{CH}_2$ ), 55.61( $\text{OCH}_3$ ), 17.62, 14.12( $\text{CH}_3$ ),  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 元素分析值(计算值)/%: C 64.22(64.27), H 5.35(5.39), N 12.37(12.49)。

化合物2c: IR(KBr),  $\sigma/\text{cm}^{-1}$ : 3 386, 3 183(N—H), 1 531(C=N), 1 332(C=S), 1 270(C—N),

1 672 (C=O), 1 190 (C—O—C);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz),  $\delta$ : 10.310 (s, 1H, N—H), 9.745 (s, 1H, N—H), 8.410 (s, 1H), 7.911, 7.825 ~ 7.350 (m, 9H, Ph—H), 5.441 (d, 1H,  $J = 17.6$  Hz), 3.848 ~ 3.758 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.299 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.859 ~ 0.787 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz),  $\delta$ : 165.36 (CO<sub>2</sub>Et), 174.13 (C=S), 149.58, 101.39, 45.85 (Pyri-C), 145.28, 127.01, 118.86 (Pyra-C), 139.60, 133.24, 132.20, 130.59, 129.94, 128.82, 127.01, 125.72 (Ph—C), 59.78 (CH<sub>2</sub>), 17.64, 14.11 (CH<sub>3</sub>), C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S 元素分析值(计算值)/%: C 60.94 (60.99), H 4.60 (4.67), N 12.28 (12.37)。

化合物 3a: IR (KBr),  $\sigma/\text{cm}^{-1}$ : 3 352 (N—H), 3 225 (OH), 1 539 (C=N), 1 311 (C—N), 1 693 (C=O), 1 230 (C—O—C);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz),  $\delta$ : 9.170 (s, 1H, N—H), 8.363 (s, 1H), 7.905 ~ 7.887 (d, 2H, Ph—H,  $J = 7.2$  Hz), 7.770 ~ 7.752 (d, 2H, Ph—H,  $J = 7.2$  Hz), 7.491 ~ 7.420 (m, 5H, Ph—H), 7.328 ~ 7.312 (d, 1H,  $J = 6.4$  Hz), 5.394 (s, 1H, OH), 3.817 ~ 3.750 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.251 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.829 ~ 0.795 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J_1 = 6.8$  Hz,  $J_2 = 6.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz),  $\delta$ : 165.56 (CO<sub>2</sub>Et), 152.29 (C—OH), 150.76, 100.12, 45.86 (Pyri-C), 148.52, 126.76, 118.70 (Pyra-C), 139.78, 133.51, 129.90, 128.81, 128.74, 128.29, 127.64, 126.71 (Ph—C), 59.33 (CH<sub>2</sub>), 18.21, 14.16 (CH<sub>3</sub>), C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 元素分析值(计算值)/%: C 48.65 (48.64), H 5.47 (5.51), N 13.90 (13.92)。

化合物 3b: IR (KBr),  $\sigma/\text{cm}^{-1}$ : 3 351 (N—H), 3 225 (OH), 1 530 (C=N), 1 368 (C—N), 1 691 (C=O), 1 182 (C—O—C);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz),  $\delta$ : 9.167 (s, 1H, N—H), 8.322 (s, 1H), 7.890 ~ 7.870 (d, 2H, Ph—H,  $J = 8.0$  Hz), 7.742 (s, 1H), 7.699 ~ 7.677 (d, 2H, Ph—H,  $J = 8.8$  Hz), 7.500 ~ 7.461 (t, 2H, Ph—H,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 8.0$  Hz), 7.314 ~ 7.277 (t, 1H,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz), 7.047 ~ 7.025 (d, 2H, Ph—H,  $J = 8.8$  Hz), 5.371 (s, 1H, OH), 3.860 ~ 3.744 (m, 5H,  $\text{CH}_2$ , OCH<sub>3</sub>), 2.261 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.869 ~ 0.834 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J_1 = 7.2$  Hz,  $J_2 = 6.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz),  $\delta$ : 165.61 (CO<sub>2</sub>Et), 159.53 (C—OH), 152.32, 100.18, 45.89 (Pyri-C), 148.46, 125.93, 114.19 (Pyra-C), 150.62, 139.68, 139.82, 130.05, 129.87, 127.44, 126.54, 126.47, 118.58 (Ph—C), 59.36 (CH<sub>2</sub>), 55.60 (OCH<sub>3</sub>), 18.23, 14.22 (CH<sub>3</sub>), C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 元素分析值(计算值)/%: C 66.64 (66.65), H 5.55 (5.59), N 12.97 (12.96)。

化合物 3c: IR (KBr),  $\sigma/\text{cm}^{-1}$ : 3 355 (N—H), 3 223 (OH), 1 539 (C=N), 1 311 (C—N), 1 693 (C=O), 1 228 (C—O—C);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz),  $\delta$ : 9.193 (s, 1H, N—H), 8.386 (s, 1H), 7.908 ~ 7.888 (d, 2H, Ph—H,  $J = 8.0$  Hz), 7.790 ~ 7.770 (d, 3H, Ph—H,  $J = 8.0$  Hz), 7.491 ~ 7.420 (m, 4H, Ph—H), 7.355 ~ 7.299 (t, 1H,  $J_1 = 7.2$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz), 5.372 (s, 1H, OH), 3.879 ~ 3.762 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.252 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.864 ~ 0.829 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J_1 = 6.8$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz),  $\delta$ : 165.57 (CO<sub>2</sub>Et), 152.18 (C—OH), 149.53, 99.90, 45.84 (Pyri-C), 148.63, 127.89, 118.77 (Pyra-C), 139.68, 133.13, 132.41, 130.52, 129.91, 128.81, 126.85 (Ph—C), 59.40 (CH<sub>2</sub>), 18.25, 14.21 (CH<sub>3</sub>), C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 元素分析值(计算值)/%: C 66.79 (66.81), H 5.22 (5.27), N 13.90 (13.96)。

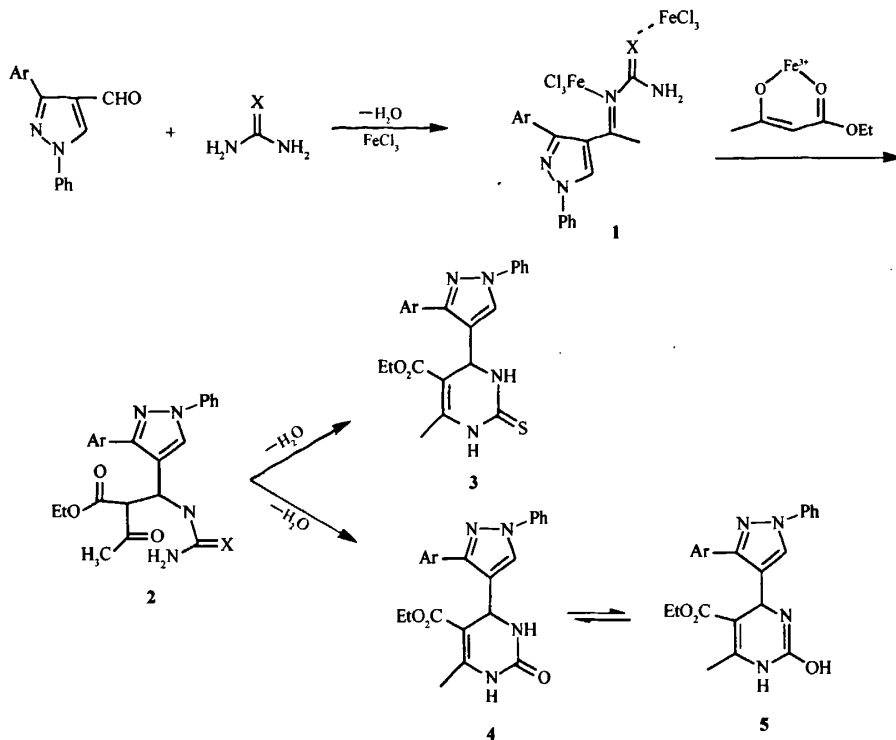
### 2.3 IR 和 NMR 谱特征

由 IR 可知, 当 X 为 S 原子时,  $\nu$  (C=S) 的吸收在 1 330  $\text{cm}^{-1}$  附近; 当 X 为 O 原子时, 在 3 220  $\text{cm}^{-1}$  附近有 1 个强且宽的吸收峰, 为羟基的吸收。同时, 吡啶环中的  $\nu$  (C=N) 和  $\nu$  (C—N) 红外吸收分别在 1 500 和 1 300  $\text{cm}^{-1}$  附近; 嘧啶环中,  $\nu$  (N—H) 吸收在 3 300  $\text{cm}^{-1}$  附近, 当 X = S 时, 另外一个  $\nu$  (N—H) 大约在 3 190  $\text{cm}^{-1}$  处。在  $^1\text{H}$  NMR 中, 嘧啶环中的  $\delta$  (N—H) 的化学位移  $\delta$  在 9 ~ 10 范围内; 当 X = O 时, 嘧啶环中的羰基转化为烯醇式结构, 羟基氢的化学位移出现在  $\delta$  5.37 附近。在  $^{13}\text{C}$  NMR 中, 当 X = S 时, C=S 键中的 C 原子的化学位移在  $\delta$  174 附近, 同时当 X 为 O 原子时, 羟基碳的位移  $\delta$  出现在 150 ~ 160 范围内。

### 2.4 反应机理

本文利用 Biginelli 环缩合反应, 通过一锅合成的方法合成了 6 个新型的含吡唑基 3,4-二氢嘧啶类化合物, 其反应机理如 Scheme 2 所示。首先, 取代 4-甲酰基吡唑与脒(硫脒)作用脱去 1 分子水生成了

酰基亚胺(中间体1),在此过程中  $\text{FeCl}_3$  起到催化和稳定酰基亚胺结构的作用;其次,酰基亚胺与  $\beta$ -酮酸酯发生 Michael 加成反应生成了中间体2;最后,经过脱水 and 环化反应生成了化合物3和4,由于O原子的活泼性大于S,化合物4转化成了烯醇式结构5。



Scheme 2 Mechanism of the one-pot synthesis of novel pyrazol-3,4-dihydropyrimidines

### 参 考 文 献

- 1 WEN Li-Rong(文丽荣), LI Ming(李明), JING Shu-Xia(景淑霞), CAO Wei(曹玮). *Chinese J Org Chem*(有机化学)[J], 2005, 25(2): 197
- 2 Wustrow D J, Capiris T, Rubin R, Knobelsdorf J A, Akunne H, Davis M D, MacKenzie R, Pugsley T A, Zoski K T, Heffner T G, Lawrence D. *Bioorg Med Chem Lett*[J], 1998, 8(16): 2 067
- 3 ZHU Wan-Ren(朱万仁), HU Pei-Zhi(胡培植), LI Mei-Ying(李美英), WU Cheng-Tai(吴成泰), HUANG Xiao-Ling(黄筱玲). *Chinese J Org Chem*(有机化学)[J], 2004, 24(3): 346
- 4 QIAO Ren-Zhong(乔仁忠), ZHANG Zi-Yi(张自义), ZHAO Yu-Fen(赵玉芬). *Chem J Chinese Univ*(高等学校化学学报)[J], 2005, 26(22): 250
- 5 LU Jun(路军), YANG Bing-Qin(杨秉勤), BAI Yin-Juan(白银娟), MA Huai-Rang(马怀让). *Chinese J Org Chem*(有机化学)[J], 2001, 21(9): 640
- 6 Rovnyak G C, Kimball S D, Beyer B, Cucinotta G, DiMarco J D, Gougoutas J, Hedberg A, Malley M, McCarthy J P. *J Med Chem*[J], 1995, 38(1): 119
- 7 Hidetsura Cho, Masaru Ueda, Keiyuu Shima, Akira Mizuno, Mariko Hayashimatsu, Yoshiko Ohnaka, Yumi Takeuchi, Miki-ko Hamaguchi, Kazuo Aisaka. *J Med Chem*[J], 1989, 32(10): 2 399
- 8 Ashok D Patil, N Vasant Kumar, Wilhelmus C Kokke, Mark F Bean, Alan J Freyer, Charles De Brosse, Shing Mai, Alemseged Truneh, Brad Carte. *J Org Chem*[J], 1995, 60(5): 1 182
- 9 Huang S L, Lin R H, Yu Y, Lu Y H, Connolly P J, George Chiu, Li S J, Emanuel S L, Middleton S A. *Bioorg Med Chem Lett*[J], 2007, 17(5): 1 243

- 10 Sagar S, Sisko J, Tucker T, Tynebor R, Su D Anthony. US 2 007 021 442[P], 2007
- 11 Zhang P, Pennell M, Wright J, Chen W, Leleti M, Li Y, Xu Y. WO 2 007 002 293, Chemocenturyx. USA
- 12 Dwyer M, Paruch K, Alvarez C, Doll R, Keertikar K, Duca J, Fischmann T, Hruza A, Madison V, Lees E, Parry D, Seghezzi W, Sgambellone N, Shanahan F, Wiswellb D, Guzia T. *Bioorg Med Chem Lett* [J], 2007, 17(22): 6 216
- 13 LU Jun(陆军), MA Huai-Rang(马怀让), LI Wan-Hua(李万华). *Chinese J Org Chem*(有机化学)[J], 2000, 20(5): 815
- 14 TIAN Xiao-Hong(田晓红), MA Yu-Jie(马玉洁), WU Xiao-Hui(吴小慧), CAO Ling-Hua(曹玲华). *Chinese J Org Chem*(有机化学)[J], 2007, 27(6): 790

## One-pot Synthesis of Novel Pyrazol-3,4-dihydropyrimidine

LIU Jin-Gui\*, WANG Guo-Hui, DANG Shan

(College of Chemistry and Environmental Science, Henan Normal University, Xinxiang 453007)

**Abstract** Pyrazol-3,4-dihydropyrimidines were synthesized by one-pot Biginelli cyclocondensation of substituted-4-formylpyrazole, ethyl acetoacetate, urea or thiourea and ferric chloride (in molar ratio of 1:3:3:1) in ethanol, under traditional heating or microwave irradiation conditions, while ferric chloride was used as a catalyst. The structures of all the products were characterized by elemental analysis, IR,  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR. The mechanism of the reaction and the spectra of all the compounds were also discussed. The method of microwave irradiation showed some advantages, such as a shorter reaction time and a higher yield, which is a new approach for synthesizing this kind of compounds.

**Keywords** ferric chloride, Biginelli condensation, dihydropyrimidine, one-pot synthesis, microwave irradiation