

磷酸二氢钾催化 Yonemitsu 缩合反应合成 5-[(3-吡啶基)-芳甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮衍生物

吕成伟* 刘妍杭 王佳晶 周晓霞

(辽宁师范大学化学化工学院 辽宁 大连 116029)

摘 要 以醛、吡啶和麦氏酸为原料,水和乙醇混合液为溶剂,在室温搅拌条件下以磷酸二氢钾为催化剂通过 Yonemitsu 缩合反应,合成了一系列的 5-[(3-吡啶基)-芳甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮衍生物,产率为 48%~98%,并通过 X 射线单晶衍射仪测定了化合物 **4o** 的晶体结构。该方法能够有效的促使反应活性较低的 4-甲基苯甲醛和 4-甲氧基苯甲醛参与反应,以 83% 和 60% 的收率获得相应的目标产物,并具有反应条件温和、催化剂廉价易得、后处理简单、产物易于纯化、产率较高等优点,可用于合成 3-取代吡啶类化合物。

关键词 三组分反应;Yonemitsu 缩合反应;磷酸二氢钾; β -取代吡啶衍生物;合成

中图分类号:O625

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2015)12-1371-08

DOI:10.11944/j.issn.1000-0518.2015.12.150165

与传统的分步进行的有机合成方法相比,多组分反应具有操作简单、分离和纯化步骤少、高选择性和原子经济性等特点,可以实现简便、高效、大量地合成具有结构多样性、复杂性的化合物。目前,无论在基础化学还是在化学工业领域,随着新材料、医药、诊断试剂、农药以及天然产物及其衍生物等生物活性物质的研究进展,多组分反应的研究取得了飞速的发展,已经涉及到有机化学、应用化学、医药及材料科学的各个领域^[1-4]。

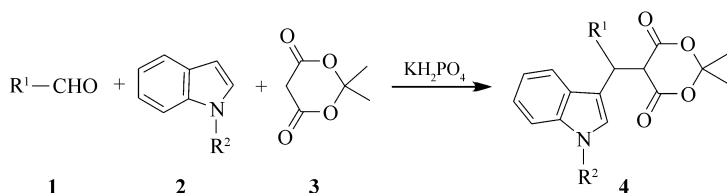
吡啶骨架是广泛存在于天然产物和药物分子中的重要结构单元^[5-7],由于它与许多受体之间存在较强的亲和力^[8],被认为是“优势结构”^[5,9-10]。目前,吡啶化学的研究不仅在杂环化学中占有重要地位,而且在材料科学、农药化学、药剂学等研究领域也有着广泛的应用^[11-12]。发展含有吡啶骨架的复杂分子合成策略一直是有机化学及药物化学的研究热点^[7]。3-取代吡啶衍生物就是其中很重要的一种,其本身就是一类具有药理活性的杂环化合物^[13],也是合成 3-吡啶丙酸酯^[14]、各种 β -取代的色氨酸、各种 β -吡啶和吡啶及抗肿瘤药物的重要中间体^[15-16],已用于构筑许多重要天然产物和相应具有生物活性化合物的骨架。因此,发展新型、高效、高选择性地合成 3-取代吡啶衍生物方法的研究格外引人注目,有关于这方面的报道剧增^[17]。由醛、2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(麦氏酸)和吡啶发生的三组分 Yonemitsu 缩合反应,是有效地合成该类化合物的方法之一^[18-19]。近年来,报道了许多催化体系可以促进 Yonemitsu 缩合反应,如 Proline^[14-16,20-22]、 $\text{TiCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$ ^[18-19]、 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ^[13]、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{KH}_2\text{PO}_4$ ^[10,23]、葡萄糖酸^[24]、琥珀酸二酰亚胺磺酸钾^[25]、硼酸^[26]、碘^[27]、无溶剂无催化剂的固相反应^[28]和低共熔溶剂中草酸催化^[29]等体系。这些反应体系各有所长,为了满足在合成中优化反应、提高产率以及追求高效、环境友好的催化体系,分别从开发新催化剂、使用绿色溶剂、超声辅助等方面着手,为寻找和发展绿色、简便和高效的合成 3-取代吡啶衍生物的新方法做出了巨大贡献。本文从使用绿色溶剂和简单、常见的非贵金属盐为催化剂,简化产物的后处理方式和扩展 β -取代吡啶类化合物的合成途径等方面考虑,以廉价易得的 KH_2PO_4 为催化剂,乙醇和水的混合液为反应溶剂,室温搅拌的条件下由醛、吡啶和麦氏酸(Meldrum's acid)三组分“一锅法”反应合成 5-[(3-吡啶基)-芳甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮衍生物。结果表明,在该反应条件下,此反应表现出较高的反应活性,操作简便、易纯化。部分反应结束后只经过抽滤就可以高产率地获得纯净的目标产物,不需要再通过柱层析分离或重结晶提纯,是合成该

2015-05-11 收稿,2015-07-20 修回,2015-08-20 接受

国家自然科学基金(21403100)资助项目;辽宁省博士启动基金(20141100)资助项目

通讯联系人:吕成伟,讲师;Tel:0411-82158329;E-mail:chengweily@126.com;研究方向:有机合成及有机催化

类化合物的一种简便、有效的合成方法。



Scheme 1 Synthetic route of target products

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

XT-5 型数字熔点仪(北京泰克仪器有限公司);Bruker TENSOR 27 型红外光谱仪测定(德国 Bruker 公司),KBr 压片;Bruker Avance III 400 MHz 型核磁共振仪测定(德国 Bruker 公司),DMSO- d_6 为溶剂,TMS 为内标;Bruker Daltonics micro TOF-Q^{II} 型高分辨质谱仪(德国 Bruker 公司);Bruker Smart APEX II 型单晶 X 射线衍射仪(德国 Bruker 公司)。实验中使用的药品和试剂皆为市售分析纯试剂。

1.2 实验方法

目标化合物 **4a**~**4s** 的合成:向 10 mL 反应管中加入吡啶 0.0593 g 或 1-甲基吡啶 0.0665 g (0.5 mmol)、麦氏酸 0.0721 g (0.5 mmol)、KH₂PO₄ 0.0068 g (10% 摩尔分数,以吡啶摩尔数为计)、乙醇 1.7 mL 和水 0.3 mL,室温下搅拌至固体完全溶解后加入醛(0.55 mmol),继续搅拌 6~10 h。反应结束后大部分产物为固体,向反应体系中加入 1 mL 95% 乙醇,搅拌片刻后直接抽滤,滤饼用适量冷的 95% 乙醇淋洗,抽干后得到相应的纯净产物 **4**,其中产物 **4c**、**4d**、**4i**、**4n**、**4o**、**4r**、**4s** 等需要重结晶。所得化合物结构经 IR、HRMS、NMR 等确认,通过 X 射线单晶衍射测定了化合物 **4o** 的晶体结构(CCDC NO. 1055621),化合物结构分析数据如下:

5-[(3-吡啶基)-苯甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4a**)^[28]:白色固体。IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3403,3052,2955,2946,1779,1747,1497,1456,1389,1293;¹H NMR(400 MHz,DMSO- d_6), δ :1.54(s,3H),1.82(s,3H),5.24(d, $J=4$ Hz,1H),5.41(d, $J=4$ Hz,1H),6.87(t, $J=8$ Hz,1H),7.03(t, $J=8$ Hz,1H),7.15~7.25(m,5H),7.30(d, $J=8$ Hz,2H),7.36(d, $J=8$ Hz,1H),11.02(s,1H,NH)。

5-[(3-吡啶基)-4-甲基苯甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4b**)^[25]:白色固体。IR(KBr), σ/cm^{-1} :3428,3068,3003,2918,2858,1772,1740,1579,1388,1302;¹H NMR(400 MHz,DMSO- d_6), δ :1.53(s,3H),1.81(s,3H),2.23(s,3H),5.20(d, $J=4$ Hz,1H),5.37(s,1H),6.86(t, $J=8$ Hz,1H),7.02(t, $J=8$ Hz,3H),7.15~7.21(m,4H),7.35(d, $J=8$ Hz,1H),11.00(s,1H,NH)。

5-[(3-吡啶基)-3-甲基苯甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4c**):白色固体。IR(KBr), σ/cm^{-1} :3405,3015,2931,2864,1742,1603,1390,1312;¹H NMR(400 MHz,DMSO- d_6), δ :1.52(s,3H),1.81(s,3H),2.22(s,3H),5.20(d, $J=4$ Hz,1H),5.37(d, $J=4$ Hz,1H),6.87(t, $J=8$ Hz,1H),6.98(d, $J=8$ Hz,1H),7.03~7.15(m,4H),7.19(d, $J=8$ Hz,2H),7.35(d, $J=8$ Hz,1H),11.00(s,1H,NH);¹³C NMR(100 MHz,DMSO- d_6), δ :21.14,26.79,27.67,51.68,104.91,111.39,113.24,118.44,118.50,121.07,123.93,125.99,127.03,127.62,129.35,135.72,136.60,141.13,165.05,165.55;HRMS(ESI-MS)计算值C₂₂H₂₂NO₄[M+H]⁺:364.1543,实测值 364.1553。

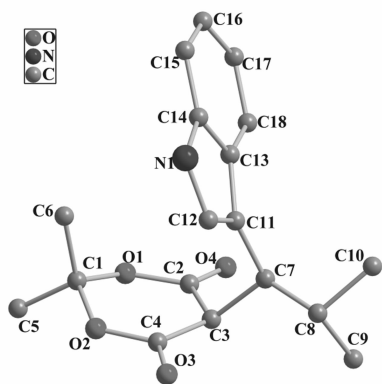


图 1

Fig. 1 Crystal structure of compound **4o**

5-[(3-吡啶基)-4-甲氧基苯甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4d**)^[16]:黄色固体。IR(KBr), σ/cm^{-1} :3434,3052,3003,2899,2835,1779,1734,1574,1515,1301;¹H NMR(400 MHz, DMSO- d_6), δ :1.53(s,3H),1.81(s,3H),3.69(s,3H),5.18(s,1H),5.36(s,1H),6.78(d, J =8 Hz,2H),6.86(t, J =8 Hz,1H),7.02(t, J =8 Hz,1H),7.13(d, J =8 Hz,1H),7.20(d, J =8 Hz,3H),7.35(d, J =8 Hz,1H),11.00(s,1H,NH)。

5-[(3-吡啶基)-3-甲氧基苯甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4e**):乳白色固体。IR(KBr), σ/cm^{-1} :3428,3065,3019,2944,2874,1785,1746,1588,1491,1456,1333,1298;¹H NMR(400 MHz, DMSO- d_6), δ :1.54(s,3H),1.82(s,3H),3.66(s,3H),5.24(d, J =4 Hz,1H),5.40(s,1H),6.74(d, J =8 Hz,1H),6.87~6.92(m,3H),7.04(t, J =8 Hz,1H),7.13(t, J =8 Hz,1H),7.22(d, J =8 Hz,2H),7.37(d, J =8 Hz,1H),11.02(s,1H,NH);¹³C NMR(100 MHz, DMSO- d_6), δ :26.73,27.68,51.70,54.82,104.94,111.06,111.41,113.08,115.22,118.49,118.53,121.15,123.88,127.06,128.71,135.74,142.83,158.79,165.04,165.51;HRMS(ESI-MS)计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ [M+H]⁺:380.1492,实测值380.1496。

5-[(3-吡啶基)-2-甲氧基苯甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4f**):白色固体。IR(KBr), σ/cm^{-1} :3408,3046,2989,2880,1779,1741,1487,1460,1308;¹H NMR(400 MHz, DMSO- d_6), δ :1.61(s,3H),1.77(s,3H),3.86(s,3H),4.84(d, J =4 Hz,1H),5.61(d, J =4 Hz,1H),6.71(t, J =8 Hz,1H),6.88~6.94(m,2H),6.97(d, J =8 Hz,1H),7.04(t, J =8 Hz,1H),7.14~7.20(m,3H),7.37(d, J =8 Hz,1H),11.03(s,1H,NH);¹³C NMR(100 MHz, DMSO- d_6), δ :27.17,27.67,35.18,49.69,55.20,104.75,110.10,111.44,113.36,118.38,118.50,119.59,121.22,123.68,126.97,127.58,128.74,130.80,135.82,156.21,165.34,165.66;HRMS(ESI-MS)计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ [M+H]⁺:380.1492,实测值380.1498。

5-[(3-吡啶基)-4-氯苯甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4g**)^[28]:淡粉色固体。IR(KBr), σ/cm^{-1} :3434,3058,2996,2867,1771,1740,1574,1490,1300;¹H NMR(400 MHz, DMSO- d_6), δ :1.59(s,3H),1.84(s,3H),5.30(d, J =4 Hz,1H),5.39(d, J =4 Hz,1H),6.88(t, J =8 Hz,1H),7.04(t, J =8 Hz,1H),7.16(d, J =8 Hz,2H),7.28~7.34(m,4H),7.36(d, J =8 Hz,1H),11.06(s,1H,NH)。

5-[(3-吡啶基)-3-氯苯甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4h**)^[22]:黄色固体。IR(KBr), σ/cm^{-1} :3447,3078,3003,2945,2872,1785,1741,1574,1466,1325,1300;¹H NMR(400 MHz, DMSO- d_6), δ :1.60(s,3H),1.85(s,3H),5.34(d, J =4 Hz,1H),5.41(d, J =4 Hz,1H),6.91(t, J =8 Hz,1H),7.07(t, J =8 Hz,1H),7.18~7.29(m,5H),7.36~7.39(m,2H),11.08(s,1H,NH)。

5-[(3-吡啶基)-2-氯苯甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4i**):淡粉色固体。IR(KBr), σ/cm^{-1} :3422,3049,2995,2945,2887,1776,1746,1570,1460,1399,1307;¹H NMR(400 MHz, DMSO- d_6), δ :1.64(s,3H),1.82(s,3H),4.97(t, J =4 Hz,1H),5.78(t, J =4 Hz,1H),6.88(t, J =8 Hz,1H),7.02~7.27(m,5H),7.35~7.40(m,2H),7.46(d, J =8 Hz,1H),11.08(s,1H,NH);¹³C NMR(100 MHz, DMSO- d_6), δ :26.92,27.69,37.92,49.13,105.23,111.54,112.04,118.19,118.69,121.39,123.23,126.38,126.68,128.31,128.85,132.49,132.98,135.81,138.47,164.90,165.29;HRMS(ESI-MS)计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClNO}_4$ [M+H]⁺:384.0997,实测值384.1009。

5-[(3-吡啶基)-4-溴苯甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4j**)^[16]:淡粉色固体。IR(KBr), σ/cm^{-1} :3431,3059,2997,2869,1776,1741,1583,1487,1390,1303;¹H NMR(400 MHz, DMSO- d_6), δ :1.59(s,3H),1.84(s,3H),5.30(d, J =4 Hz,1H),5.39(s,1H),6.88(t, J =8 Hz,1H),7.04(t, J =8 Hz,1H),7.18(d, J =8 Hz,2H),7.26(d, J =8 Hz,2H),7.37~7.44(m,3H),11.06(s,1H,NH)。

5-[(3-吡啶基)-3-溴苯甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4k**):淡粉色固体。IR(KBr), σ/cm^{-1} :3444,3076,2992,2869,1759,1642,1575,1463,1390,1307;¹H NMR(400 MHz, DMSO- d_6), δ :1.60(s,3H),1.85(s,3H),5.33(d, J =4 Hz,1H),5.40(s,1H),6.89(t, J =8 Hz,1H),7.05(t, J =8 Hz,1H),7.18~7.23(m,3H),7.32~7.39(m,3H),7.50(s,1H),11.06(s,1H,NH);¹³C NMR(100 MHz, DMSO- d_6), δ :26.55,27.67,51.57,105.10,111.49,112.33,118.46,118.63,121.09,121.29,123.67,

126.91, 128.00, 129.12, 129.80, 131.55, 135.74, 144.27, 164.84, 165.30; HRMS (ESI-MS) 计算值 $C_{21}H_{19}BrNO_4 [M + H]^+$: 428.0492, 实测值 428.0500。

5-[(3-吡啶基)-4-硝基苯甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4l**)^[28]: 黄色固体。IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3410, 3326, 3071, 3007, 2901, 2872, 1781, 1743, 1603, 1518, 1353, 1302; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 1.63 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 5.45 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 6.90 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 11.13 (s, 1H, NH)。

5-[(3-吡啶基)-3-硝基苯甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4m**)^[28]: 黄色固体。IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3434, 3078, 3003, 2872, 1772, 1743, 1574, 1524, 1347, 1301; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 1.63 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 5.46 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.22 ~ 7.25 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 11.13 (s, 1H, NH)。

5-[(3-吡啶基)-4-氟苯甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4n**): 白色固体。IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3406, 3069, 3009, 2892, 1754, 1592, 1502, 1396, 1307; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 1.57 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 5.26 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 6.87 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 7.16 ~ 7.21 (m, 2H), 7.33 ~ 7.38 (m, 3H), 11.03 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ : 26.63, 27.68, 51.66, 104.99, 111.43, 113.07, 114.23, 114.44, 118.50, 121.17, 123.74, 126.88, 130.78, 130.86, 135.82, 137.30, 159.57, 161.98, 164.88, 165.45; HRMS (ESI-MS) 计算值 $C_{21}H_{19}FNO_4 [M + H]^+$: 368.1293, 实测值 368.1302。

5-[(3-吡啶基)-2-甲基丙基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4o**)^[25]: 白色固体。IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3387, 3059, 2973, 2901, 2867, 1766, 1723, 1543, 1454, 1306; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 0.68 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 8$ Hz, 6H), 1.65 (s, 3H), 2.59 ~ 2.68 (m, 1H), 3.51 (dd, $J = 4, 8$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.02 ~ 7.06 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 10.95 (s, 1H)。

5-[3-(1-甲基吡啶基)-苯甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4r**): 淡粉色固体。IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3077, 3054, 2931, 2873, 1778, 1753, 1572, 1480, 1389, 1319, 1285; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 1.55 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.24 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.17 ~ 7.25 (m, 5H), 7.31 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ : 26.64, 27.68, 32.44, 51.65, 104.98, 109.59, 112.53, 118.59, 118.70, 121.22, 126.28, 127.38, 127.73, 128.28, 128.80, 136.16, 141.09, 164.96, 165.35; HRMS (ESI-MS) 计算值 $C_{22}H_{22}NO_4 [M + H]^+$: 364.1543, 实测值 364.1540。

5-[3-(1-甲基吡啶基)-4-硝基苯甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**4s**): 黄色固体。IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3067, 3010, 2941, 2881, 1779, 1743, 1591, 1514, 1350, 1321, 1204; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 1.64 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.45 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.13 ~ 7.19 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J = 8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ : 26.38, 27.67, 32.50, 51.44, 106.30, 109.76, 111.23, 118.62, 118.87, 121.50, 122.78, 127.27, 127.98, 130.08, 136.21, 145.94, 149.62, 164.02, 165.03; HRMS (ESI-MS) 计算值 $C_{22}H_{21}N_2O_6 [M + H]^+$: 409.1394, 实测值 409.1400。

2 结果与讨论

2.1 反应条件筛选

以 0.5 mmol 苯甲醛、0.5 mmol 吡啶和 0.5 mmol 麦氏酸的三组分反应为模型反应, 分别考察溶剂、催化剂及其用量、反应时间和反应温度等因素对反应结果的影响, 结果见表 1。水相中 KH_2PO_4 可促进反应较快的进行, 但反应过程中生成的沉淀易结块, 并有粉色杂质生成, 产物需重结晶提纯(表 1, Entry 1);

而在乙醇中进行三组分反应,不仅产率有所提高,而且产生的白色沉淀过滤后不需进一步提纯,但反应速率慢于水相中的反应(表 1,Entry 2)。随后,以乙醇为溶剂,考察了几种常见的 Lewis 酸和 Brønsted 酸对反应的影响(表 1,Entries 3 ~ 10),酸性较强的对甲苯磺酸对反应不利,在这几种催化剂中,Cu(OAc)₂ 和KH₂PO₄的催化效果最好(表 1,Entry 2 和 Entry 3)。我们又考察了与KH₂PO₄类似的KHSO₄和K₂HPO₄的催化效果,使用KHSO₄时反应体系变成红色透明溶液,没有产物沉淀生成,原因可能是硫酸氢盐在乙醇中分解(表 1,Entry 9);以K₂HPO₄为催化剂时产物产率降低(表 1,Entry 10)。KH₂PO₄廉价易得、催化活性高,因此,选择其为反应催化剂,并继续考察温度和反应时间对反应的影响(表 1,Entries 11 ~ 14)。结果表明,最佳反应温度为 20 ℃,升高反应温度,反应结果没有明显改善,降低反应温度到 0 ℃,产物的产率有较大幅度的下降;最佳反应时间为 6 h,缩短反应时间会使产率降低。为兼顾反应速率和产物的纯度,考虑使用混合溶剂为反应介质,实验显示,向乙醇中加入极性较大的水可改善催化剂的溶解性,提高反应活性(表 1,Entry 15)。调整混合液中乙醇与水的比例和溶液的体积对反应的影响显著,增大水的比例可加快反应速率,但有副产物生成,提高乙醇的比例可提高产物的纯度。在室温下,使用 10% KH₂PO₄为催化剂,2.5 mL 乙醇和 0.5 mL 水作为反应介质,反应 6 h 后,产物的产率达到 88%(表 1,Entry 15)。使用 1.7 mL 乙醇和 0.3 mL 水作为反应介质,产率进一步提高,达到 93%(表 1,Entry 18)。

表 1 苯甲醛、吲哚和麦氏酸的三组分反应条件筛选
Table 1 Screening of reaction conditions for the multicomponent addition of benzaldehyde, indole and Meldrum's acid

Entry ^a	Catalyst	Solvent	Solvent/mL	Temperature/℃	Time/h	Yield ^b /%
1	KH ₂ PO ₄	H ₂ O	3.0	20	6	70
2	KH ₂ PO ₄	C ₂ H ₅ OH	3.0	20	6	80
3	Cu(OAc) ₂	C ₂ H ₅ OH	3.0	20	6	79
4	CuSO ₄ ·5H ₂ O	C ₂ H ₅ OH	3.0	20	6	62
5	ZnCl ₂	C ₂ H ₅ OH	3.0	20	6	68
6	HOAc	C ₂ H ₅ OH	3.0	20	6	68
7	ClCH ₂ COOH	C ₂ H ₅ OH	3.0	20	6	77
8	TsOH	C ₂ H ₅ OH	3.0	20	6	trace
9	KHSO ₄	C ₂ H ₅ OH	3.0	20	6	trace
10	K ₂ HPO ₄	C ₂ H ₅ OH	3.0	20	6	71
11	KH ₂ PO ₄	C ₂ H ₅ OH	3.0	30	6	78
12	KH ₂ PO ₄	C ₂ H ₅ OH	3.0	0	6	55
13	KH ₂ PO ₄	C ₂ H ₅ OH	3.0	20	8	80
14	KH ₂ PO ₄	C ₂ H ₅ OH	3.0	20	3	64
15	KH ₂ PO ₄	C ₂ H ₅ OH + H ₂ O	2.5 + 0.5	20	6	88
16	KH ₂ PO ₄	C ₂ H ₅ OH + H ₂ O	2.0 + 1.0	20	6	85
17	KH ₂ PO ₄	C ₂ H ₅ OH + H ₂ O	1.0 + 2.0	20	6	83
18	KH ₂ PO ₄	C ₂ H ₅ OH + H ₂ O	1.7 + 0.3	20	6	93
19	KH ₂ PO ₄	C ₂ H ₅ OH + H ₂ O	1.25 + 0.25	20	6	87
20 ^c	KH ₂ PO ₄	C ₂ H ₅ OH + H ₂ O	1.7 + 0.3	20	6	86
21 ^d	KH ₂ PO ₄	C ₂ H ₅ OH + H ₂ O	1.7 + 0.3	20	6	93
22 ^e	KH ₂ PO ₄	C ₂ H ₅ OH + H ₂ O	1.7 + 0.3	20	6	96

a. The reactions were carried out with benzaldehyde/indole/Meldrum's acid (0.5 mmol/0.5 mmol/0.5 mmol) and 10 mol% catalyst;
b. isolated yield; c. KH₂PO₄ 8% molar fraction; d. KH₂PO₄ 15% molar fraction; e. benzaldehyde 0.55 mmol.

最后,考察了催化剂的用量和反应原料的物料比对反应的影响(表 1,Entries 20 ~ 22),发现增加催化剂用量,收率不变,降低催化剂用量为 8% 时,收率降低到 86%;改变 3 种原料的物料比时发现苯甲醛的用量为 0.55 mmol 时,产率可达 96%(表 1,Entry 22),进一步增加苯甲醛的用量,产率变化不大。综上所述,最佳的反应条件是:以 1.7 mL 的乙醇和 0.3 mL 水作为反应介质,10% KH₂PO₄为催化剂,醛、吲哚和麦氏酸的物质量之比为 1.1:1:1,反应温度为 20 ℃,反应时间为 6 h。

2.2 反应的适用性探讨

在确定的最佳反应条件下,探讨催化剂 KH₂PO₄的普适性,系统考察了不同的醛、吲哚与麦氏酸的

三组分缩合反应。由于电子效应和空间效应的影响使大部分芳香醛的反应活性降低,因此,延长反应时间到 10 h。从表 2 可看出,大多数芳香醛均能顺利地参与三组分反应,并以良好的收率得到相应的目标产物,但它们反应活性变化情况较复杂,同时受电子效应和空间效应的影响。从电子效应来看,当苯甲醛对位和间位上连有强吸电子取代基团时反应活性升高,例如硝基,产物收率高达 98% 和 96% (表 2, Entry 12, Entry 13)。由于卤素的吸电子能力低于硝基,所以其取代的苯甲醛参与的反应的收率明显低于硝基取代的苯甲醛。从空间效应来看,邻位取代的苯甲醛的反应活性一般低于苯甲醛,特别是 2-氯苯甲醛、2-溴苯甲醛、2-硝基苯甲醛虽然含有吸电子基团,使芳环和羰基上的电子云密度降低,但可能是由于空间位阻或形成分子内氢键等原因反应活性很低(表 2, Entry 9),甚至难以发生反应。值得注意的是含有给电子基团的 2-甲基苯甲醛不发生缩合反应,但 2-甲氧基苯甲醛的反应结果与未取代的苯甲醛相当(表 2, Entry 6)。另一方面,与芳香醛相比脂肪醛反应活性较差,反应速度慢,延长反应时间到 48 h,产率依旧不高,而且在该反应体系中异丁醛的反应活性优于正丁醛(表 2, Entry 15, Entry 16)。当吡啶的 1 位被甲基取代后,其反应活性降低,与麦氏酸、苯甲醛或对硝基苯甲醛反应后产物的纯度和产率均有所降低(表 2, Entry 18, Entry 19)。

表 2 催化体系的底物扩展
Table 2 Scope of substrate for the synthesis of product 4

Entry ^a	R ¹	R ²	Product	Yield ^b /%	mp/℃
1	C ₆ H ₅	H	4a	96	145 ~ 147 (140 ~ 142 ^[28])
2	4-MeC ₆ H ₄	H	4b	83	137 ~ 139 (180 ~ 183 ^[25])
3 ^c	3-MeC ₆ H ₄	H	4c	48	115 ~ 117
4 ^c	4-MeOC ₆ H ₄	H	4d	60	125 ~ 127
5	3-MeOC ₆ H ₄	H	4e	91	139 ~ 141
6	2-MeOC ₆ H ₄	H	4f	95	160 ~ 162
7	4-ClC ₆ H ₄	H	4g	88	134 ~ 136 (131 ~ 133 ^[28])
8	3-ClC ₆ H ₄	H	4h	90	138 ~ 139 (viscous liquid ^[22])
9 ^c	2-ClC ₆ H ₄	H	4i	69	134 ~ 136
10	4-BrC ₆ H ₄	H	4j	78	142 ~ 144
11	3-BrC ₆ H ₄	H	4k	73	138 ~ 141
12	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	4l	98	145 ~ 147 (142 ~ 144 ^[28])
13	3-NO ₂ C ₆ H ₄	H	4m	96	157 ~ 159 (157 ~ 159 ^[28])
14 ^c	4-FC ₆ H ₄	H	4n	82	133 ~ 135
15 ^c	(CH ₃) ₂ CH	H	4o	53	130 ~ 132 (131 ~ 132 ^[25])
16	CH ₃ (CH ₂) ₂	H	4p	trace	—
17	CH ₃ (CH ₂) ₅	H	4q	trace	—
18 ^c	C ₆ H ₅	CH ₃	4r	89	152 ~ 153
19 ^c	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	4s	90	143 ~ 145

a. The reactions were carried out with aldehyde/indole/Meldrum's acid (0.55 mmol;0.5 mmol;0.5 mmol) in 1.7 mL EtOH and 0.3 mL H₂O at 20 ℃ for 10 h; b. isolated yield; c. isolated yield after recrystallization.

3 结 论

以常见的磷酸二氢钾为催化剂、水和乙醇混合液为溶剂组成的反应体系可以高效的促进醛、吡啶和麦氏酸的三组分缩合反应。本文系统的考察了不同的醛的反应活性,合成了一系列 5-[(3-吡啶基)-芳甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮化合物。此方法最突出的优点是反应条件温和、催化剂廉价易得、部分产物不需要进一步提纯、后处理简单、产率较高,另外,还可以有效的促使富电子的 4-甲基苯甲醛和 4-甲氧基苯甲醛参与反应,扩展了 β-取代吡啶类化合物的合成途径。

参 考 文 献

[1] Dömling A, Ugi I. Multicomponent Reactions with Isocyanides[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2000, **39**(18):3168-3210.
[2] Dömling A. Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry[J]. *Chem Rev*, 2006, **106**(1):17-89.
[3] Candeias N R, Montalbano F, Cal P M S D, et al. Boronic Acids and Esters in the Petasis-Borono Mannich Multicomponent

- Reaction[J]. *Chem Rev*, 2010, **110**(10):6169-6193.
- [4] Dömling A, Wang W, Wang K. Chemistry and Biology of Multicomponent Reactions[J]. *Chem Rev*, 2012, **112**(6):3083-3135.
- [5] FENG Yadong, ZHANG Hong, CHENG Guolin, *et al.* Synthesis of Indole Derivatives via Domino Reactions[J]. *Chinese J Org Chem*, 2014, **34**(8):1499-1508 (in Chinese).
冯亚栋, 张红, 程国林, 等. 基于多米诺反应合成吲哚衍生物[J]. 有机化学, 2014, **34**(8):1499-1508.
- [6] Tan Y, Luan H L, Lin H, *et al.* One-pot Enantioselective Construction of Indoloquinolizidine Derivatives Bearing Five Contiguous Stereocenters Using Aliphatic Aldehydes, Nitroethylenes, and Tryptamine[J]. *Chem Commun*, 2014, **50**(70):10027-10030.
- [7] ZHANG Huiming, SHEN Shaochun, YANG Xiaodi, *et al.* Synthesis of 3-Indolyl-substituted Benzoboroxole via Friedel-Crafts Reaction in Water[J]. *Chinese J Org Chem*, 2014, **34**(12):2456-2461 (in Chinese).
张慧明, 沈少春, 杨笑迪, 等. 基于 Friedel-Crafts 反应的 3-吲哚取代苯硼唑的水相合成[J]. 有机化学, 2014, **34**(12):2456-2461.
- [8] Horton D A, Bourne G T, Smythe M L. The Combinatorial Synthesis of Bicyclic Privileged Structures or Privileged Substructures[J]. *Chem Rev*, 2003, **103**(3):893-930.
- [9] Lee Y J, Han Y R, Park W, *et al.* Synthetic Analogs of Indole-containing Natural Products as Inhibitors of Sortase A and Isocitrate Lyase[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, **20**(23):6882-6885.
- [10] Chandrasekhar S, Patro V, Reddy G P K, *et al.* A Ligand-free Copper(II)-catalyzed Three-component Reaction in Poly (Ethylene Glycol) Medium; A Versatile Protocol for the Preparation of Selected 3-Indole Derivatives[J]. *Tetrahedron Lett*, 2012, **53**(46):6223-6225.
- [11] Lo K K W, Tsang K H K, Hui W K, *et al.* Luminescent Rhenium(I) Diimine Indole Conjugates-photophysical, Electrochemical and Protein-binding Properties[J]. *Chem Commun*, 2003, (21):2704-2705.
- [12] Ramirez A, Garcia-Rubio S. Current Progress in the Chemistry and Pharmacology of Akummline Alkaloids[J]. *Curr Med Chem*, 2003, **10**(18):1891-1915.
- [13] Epifano F, Genovese S, Rosati O, *et al.* Ytterbium Triflate Catalyzed Synthesis of β -Functionalized Indole Derivatives[J]. *Tetrahedron Lett*, 2011, **52**(5):568-571.
- [14] Gerencsér J, Panka G, Nagy T, *et al.* Procedure for the Parallel Preparation of 3-Imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl- propionic Acid Derivatives Involving Meldrum's Acid[J]. *J Comb Chem*, 2005, **7**(4):530-538.
- [15] Vilches-Herrera M, Knepper I, Souza N D, *et al.* One-pot, Three-component Synthesis of 7-Azaindole Derivatives from *N*-Substituted 2-Amino-4-cyanopyrroles, Various Aldehydes, and Active Methylene Compounds[J]. *ACS Comb Sci*, 2012, **14**(7):434-441.
- [16] Armstrong E L, Grover H K, Kerr M A. Scandium Triflate-catalyzed Nucleophilic Additions to Indolymethyl Meldrum's Acid Derivatives via a Gramine-type Fragmentation; Synthesis of Substituted Indolemethanes[J]. *J Org Chem*, 2013, **78**(20):10534-10540.
- [17] CHEN Yongcheng, XIE Zhengfeng. Research Progress in Friedel-Crafts Reaction of Indoles and Imines[J]. *Chinese J Org Chem*, 2012, **32**(3):462-471 (in Chinese).
陈永诚, 解正峰. 吲哚与亚胺的 Friedel-Crafts 反应的研究进展[J]. 有机化学, 2012, **32**(3):462-471.
- [18] Renzetti A, Dardennes E, Fontana A, *et al.* $\text{TiCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$ -Promoted Three-component Condensation Between Aromatic Heterocycles, Aldehydes, and Active Methylene Compounds[J]. *J Org Chem*, 2008, **73**(17):6824-6827.
- [19] Gérard S, Renzetti A, Lefevre B, *et al.* Multicomponent Reactions Studies: Yonemitsu-type Trimolecular Condensations Promoted by Ti(IV) Derivatives[J]. *Tetrahedron* 2010, **66**(16):3065-3069.
- [20] Oikawa K, Hirasawa H, Yonemitsu O. Meldrum's Acid in Organic Synthesis. 1. A Convenient One-pot Synthesis of Ethyl Indolepropionates[J]. *Tetrahedron Lett*, 1978, **19**(20):1759-1762.
- [21] Nemes C, Jeannin L, Sapi J, *et al.* A Convenient Synthesis of Conformationally Constrained β -Substituted Tryptophans[J]. *Tetrahedron*, 2000, **56**(30):5479-5492.
- [22] LIU Huimin, ZHANG Dongnuan, GUO Xiumin, *et al.* Synthesis of β -indole Derivatives under Ultrasound Irradiation[J]. *Chinese J Synth Chem*, 2004, **12**(5):505-507 (in Chinese).
刘卉闵, 张冬暖, 果秀敏, 等. 超声波辐射下 β -吲哚衍生物的合成[J]. 合成化学, 2004, **12**(5):505-507.
- [23] Qu Y, Ke F, Zhou L, *et al.* Synthesis of 3-Indole Derivatives by Copper Sulfonate Salen Catalyzed Three-component Reactions in Water[J]. *Chem Commun*, 2011, **47**(13):3912-3914.
- [24] YAN Nan, XIA Jianhui, XIONG Yunkui, *et al.* One-pot Three-component Synthesis of New β -Indole Derivatives in Gluconic Acid Aqueous Solution[J]. *Chinese J Org Chem*, 2014, **34**(12):2487-2492 (in Chinese).
严楠, 夏剑辉, 熊云奎, 等. 葡萄糖酸溶液中三组分一锅法合成新型 β -吲哚衍生物[J]. 有机化学, 2014, **34**(12):2487-2492.
- [25] XU Zhaohui. Solvent-Free Synthesis of 5-[(Indol-3-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione Derivatives under

Ultrasonic Irradiation with Succinimide-N-sulfonic Acid Cerium as Catalyst[J]. *Chinese J Org Chem*, 2014, **34**(8):1687-1691 (in Chinese).

许招会. 无溶剂超声辐射下琥珀酸二酞亚胺磺酸铈催化合成 5-[(3-吡啶基)-甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮衍生物[J]. *有机化学*, 2014, **34**(8):1687-1691.

- [26] LIN Chunhua, XU Zhaohui, LIAO Weilin, *et al.* Solvent-free One-pot Three-component Synthesis of 5-[(Indol-3-yl)-methyl]-2,2-butylidene-1,3-dioxane-4,6-dione Derivatives with $B(OH)_3$ as Catalyst[J]. *Chinese J Org Chem*, 2015, **35**(1):212-216 (in Chinese).

林春花, 许招会, 廖维林, 等. 硼酸催化三组分无溶剂“一锅法”合成 5-[(3-吡啶基)-甲基]-2,2-亚丁基-1,3-二噁烷-4,6-二酮衍生物[J]. *有机化学*, 2015, **35**(1):212-216.

- [27] XU Zhaohui, LIN Chunhua, LIAO Weilin. Efficient One-Pot Synthesis of 5-[(Indol-3-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione Derivatives[J]. *Chinese J Appl Chem*, 2015, **32**(3):278-283 (in Chinese).

许招会, 林春花, 廖维林. 5-[(3-吡啶基)-甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮衍生物的高效合成[J]. *应用化学*, 2015, **32**(3):278-283.

- [28] WANG Chun, ZHANG Yingqun, LI Guishen, *et al.* Synthesis of 5-[(Indol-3-yl)-arylmethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione without Solvent and Catalyst[J]. *Chinese J Org Chem*, 2003, **23**(12):1416-1418 (in Chinese).

王春, 张英群, 李贵深, 等. 无溶剂、无催化剂条件下 5-[(3-吡啶基)-芳甲基]-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮的合成[J]. *有机化学*, 2003, **23**(12):1416-1418.

- [29] YAN Nan, XIONG Yunkui, XIA Jianhui, *et al.* Green Synthesis of Novel Spirooxindole Derivatives in Deep Eutectic Solvent [J]. *Chinese J Org Chem*, 2015, **35**(2):384-389 (in Chinese).

严楠, 熊云奎, 夏剑辉, 等. 低共熔溶剂中新型螺环吡啶衍生物的绿色合成[J]. *有机化学*, 2015, **35**(2):384-389.

Potassium Dihydrogen Phosphate Catalyzed Yonemitsu Condensation for Synthesis of 5-[(Indol-3-yl)-arylmethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione Derivatives

LYU Chengwei*, LIU Yanhang, WANG Jiajing, ZHOU Xiaoxia

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Liaoning Normal University, Dalian, Liaoning 116029, China)

Abstract A simple and efficient procedure for the preparation of 5-[(indol-3-yl)-arylmethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione derivatives has been developed through the Yonemitsu condensation of indole with Meldrum's acid and aldehyde in the mixed solvent of ethanol and water at room temperature using KH_2PO_4 as an inexpensive, commercially available, and efficient catalyst. The crystal structure of compound **4o** was confirmed by X-ray diffraction. This method has the advantages of mild reaction conditions, tolerance to diverse functional groups such as 4-methyl benzaldehyde and 4-methoxy benzaldehyde, and good to excellent yields (48% ~ 98%). Furthermore, some of the products can be facily obtained by vacuum filtration without further purification. This strategy provides an alternative approach for easy access to useful synthetic β -indole derivatives.

Keywords three-component reaction; Yonemitsu condensation; potassium dihydrogen phosphate; β -indole derivatives; synthesis

Received 2015-05-11; Revised 2015-07-20; Accepted 2015-08-20

Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21403100), the Doctoral Scientific Research Foundation of Liaoning Province (No. 20141100)

Corresponding author: LYU Chengwei; Tel: 0411-82158329; E-mail: chengweily@126.com; Research interests: organic synthesis and catalysis