Studies in Synthetic Chemistry 合成化学研究, 2019, 7(2), 18-22
Published Online June 2019 in Hans. http://www.hanspub.org/journal/ssc
https://doi.org/10.12677/ssc.2019.72004

Hans汉斯

Synthesis of 2*H*-Pyranes Catalyzed by 2-Dimethylaminopyridine

Wanle Yang, Yifan Liu, Chenjiang Liu*

The Key Laboratory of Oil and Gas Fine Chemicals of Ministry of Education & Xinjiang Uygur Autonomous Region, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xinjiang University, Urumqi Xinjiang
Email: *pxylcj@126.com

Received: May 29th, 2019; accepted: Jun. 11th, 2019; published: Jun. 18th, 2019

Abstract

In this paper, a series of 2*H*-pyrane compounds were synthesized by the reaction of *α*-bromocinnamaldehydes with 1,3-dicarbonyl compounds in dichloromethane using 2-dimethylaminopyridine as an organic catalyst. The method is environment friendly and easy to operate.

Keywords

2-Dimethylaminopyridine, 2*H*-Pyrane, Catalyze, Synthesis

2-二甲氨基吡啶催化合成2*H*-吡喃类化合物

杨万乐，刘议璠，刘晨江*

新疆大学化学化工学院，石油天然气精细化工教育部&自治区重点实验室，新疆 乌鲁木齐
Email: *pxylcj@126.com

收稿日期：2019年5月29日；录用日期：2019年6月11日；发布日期：2019年6月18日

摘　要

本文以2-二甲氨基吡啶作为一种有机催化剂，催化*α*-溴代肉桂醛、1,3-二羰基化合物在二氯甲烷中反应合成了一系列2*H*-吡喃类化合物。该方法具有环境友好、操作简单的特点。

关键词

2-二甲氨基吡啶，2*H*-吡喃，催化，合成

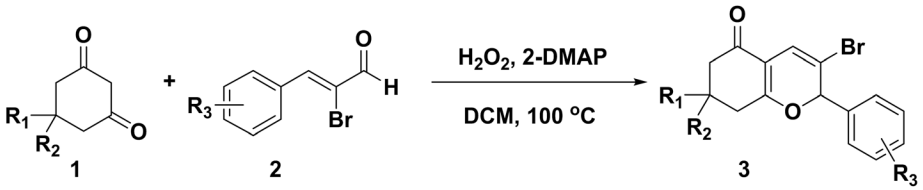
*通讯作者。

文章引用: 杨万乐, 刘议璠, 刘晨江. 2-二甲氨基吡啶催化合成 2*H*-吡喃类化合物[J]. 合成化学研究, 2019, 7(2): 18-22.
DOI: 10.12677/ssc.2019.72004

1. 引言

吡喃不仅具有抗菌、抗癌、抗病毒、抗炎、抗氧化剂等作用，而且可作用于中枢神经系统的受体，在医药和农药领域应用广泛[1]-[7]。因此，该类化合物的合成研究受到人们的关注。

近年来，路易斯酸[8] [9]、布朗斯特酸[10] [11]、酶[12]、手性二芳基脯氨醇硅醚[13]等已被应用于吡喃衍生物的催化合成，这些方法具有产率高，底物普适性好，催化剂可循环使用的优点，遗憾的是有的方法存在使用过渡金属催化剂或反应条件苛刻等不足。寻找一种绿色、操作简单的方法构建吡喃化合物仍然是值得深入研究的课题之一。因此，本文提出了一种无金属条件下 2-二甲氨基吡啶(2-DMAP)催化 α-溴代肉桂醛和 1,3 环己二酮合成 2*H*-吡喃类化合物的方法(反应式如式 1 所示)，考察了溶剂的种类、催化剂种类及氧化剂种类等因素对反应的影响，同时对反应底物的普适性进行了研究。



Scheme 1. Synthesis of 2*H*-pyrane derivatives
式 1. 2*H*-吡喃衍生物的合成

2. 实验部分

2.1. 仪器与试剂

美国 Varian inova-400 型核磁共振仪(400 MHz, TMS)；美国 Thermo Fisher Scientific Q-Exactive 高分辨质谱仪；瑞士 Büchi B-560 型熔点仪；上海顾村电光仪器厂 ZF-I 型四用紫外仪。2-二甲氨基吡啶(北京百灵威科技有限公司)，所用药品及试剂均为市售分析纯，用前未经处理。α-溴代肉桂醛的合成参照文献[14]。

2.2. 2*H*-吡喃类化合物的合成

将装有 α-溴代肉桂醛(0.3 mmol)、1,3-二羰基化合物(0.6 mmol)、35%过氧化氢水溶液(0.6 mmol)、催化剂 2-二甲氨基吡啶(0.06 mmol)和 2 mL 二氯甲烷的耐压管在 100℃下磁力搅拌反应 16 h，冷却至室温，用乙酸乙酯(3 × 15 mL)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤除去干燥剂，将所得滤液减压旋除得残余物，经柱层析分离($V_{石油醚}$:$V_{乙酸乙酯}$ = 20:1)得到目标产物。

3. 结果讨论

3.1. 反应条件的优化

以 α-溴代肉桂醛、1,3-环己二酮为模型反应，考察了溶剂种类、催化剂种类、氧化剂种类等条件对反应的影响，实验结果见表 1。首先，不同溶剂对该反应影响的结果表明(表 1，entries 1-4)，二氯甲烷(DCM)作为溶剂时产物产率可以达到 62%，因此二氯甲烷为最优溶剂。其次，探究了 2-二甲氨基吡啶和 4-二甲

氨基吡啶两种催化剂对反应的影响(表 1，entry 3 和 entry 5)，发现 2-二甲氨基吡啶(2-DMAP)的催化效果较好，反应产率可达 78%。接着，研究了氧化剂的种类对反应的影响，当氧化剂分别为双氧水(H_2O_2)，过氧化苯甲酸叔丁酯(TBPB)，二叔丁基过氧化物(DTBP)，过硫酸铵($(NH_4)_2S_2O_8$)，过硫酸钾($K_2S_2O_8$)，产物产率分别为 90%，39%，43%，82%，41% (表 1，entries 6-10)，其中氧化剂为 H_2O_2 时反应效果最佳。综上，该反应的最佳反应条件为：20 mol% 2-DMAP 为催化剂，H_2O_2(2 equiv.)为氧化剂，在二氯甲烷溶剂中 100℃下磁力搅拌反应 16 h。

Table 1. Optimization of reaction conditions[a]
表 1. 反应条件的优化 [a]

Entry	Catalyst (mol%)	Oxidant (equiv.)	Solvent	Yield (%)[b]
1	4-DMAP (20)	TBHP (2)	Acetonitrile	38
2	4-DMAP (20)	TBHP (2)	Methyl alcohol	45
3	4-DMAP (20)	TBHP (2)	Dichloromethane	62
4	4-DMAP (20)	TBHP (2)	Ethyl acetate	41
5	2-DMAP (20)	TBHP (2)	Dichloromethane	78
6	**2-DMAP (20)**	**H_2O_2 (2)**	**Dichloromethane**	**90**
7	2-DMAP (20)	TBPB (2)	Dichloromethane	39
8	2-DMAP (20)	DTBP (2)	Dichloromethane	43
9	2-DMAP (20)	$(NH_4)_2S_2O_8$ (2)	Dichloromethane	82
10	2-DMAP (20)	$K_2S_2O_8$ (2)	Dichloromethane	41

[a]反应条件：α-溴代肉桂醛(0.3 mmol)，1,3-环己二酮(0.6 mmol)，100℃，16 h；[b]分离产率。

3.2. 底物普适性研究

在最优条件下，研究了反应底物的普适性，结果见表 2。从中可以看出，当 1,3-环己二酮 5 位上无取代基时，以 90%的产率得到目标化合物 **3a**；当其 5 位的取代基分别是的-CH_3 和-C_6H_5 时，以 89%和 85%的产率得到相应的产物 **3b** 和 **3c**；此外，5 位上连有两个甲基时反应也能顺利发生，产物 **3d** 的产率为 89%。当 α-溴代肉桂醛的苯环上取代基为 F、Cl、NO_2 等吸电子基团时都能顺利地得到目标产物 **3e-3h**，产率为 45-86%。当取代基 NO_2 分别在 α-溴代肉桂醛苯环上的 2-位和 4-位时，相应产物 **3g** 和 **3h** 的产率分别为 45%和 60%，说明空间位阻效应对该反应有一定的影响。总体而言，该反应的底物普适性较好。化合物结构经 ^{1}H NMR，^{13}C NMR，HRMS 表征。

Table 2. Research of substrate scope[a]
表 2. 底物的普适性研究 [a]

Entry	R_1	R_2	R_3	Yield(%)[b]	m.p. (℃)
3a	H	H	H	90	145~146
3b	5-CH_3	H	H	89	
3c	5-C_6H_5	H	H	85	120~122
3d	5-CH_3	5-CH_3	H	89	
3e	H	H	4-F	79	129~130
3f	H	H	4-Cl	86	69~71
3g	H	H	4-NO_2	60	106~107
3h	H	H	2-NO_2	45	126~127

[a]反应条件：α-溴代肉桂醛(0.3 mmol)，1,3-环己二酮(0.6 mmol)，2-DMAP (0.06 mmol)，100℃，16 h；[b]分离产率。

未被报道的化合物结构表征如下：

化合物 3a: 3-bromo-2-phenyl-2,6,7,8-tetrahydro-5*H*-chromen-5-one, 白色固体，^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.43~7.39 (m, 5H), 7.09 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 2.45~2.23 (m, 4H), 1.99~1.92 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 193.56, 169.49, 136.74, 129.55, 128.81, 127.80, 120.18, 111.23, 110.24, 82.76, 35.99, 27.95, 20.24; HRMS (ESI) m/z[M+H]$^{+}$calcd for $C_{15}H_{13}BrO_2$: 305.01717, found: 305.01669.

化合物 3b: 3-bromo-7-methyl-2-phenyl-2,6,7,8-tetrahydro-5*H*-chromen-5-one, 黄色液体, ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3)δ (ppm) = 7.41 (m, 5H), 7.08 (d,*J* = 5.5 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 2.51~1.94 (m, 5H), 1.04 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 193.66, 169.08, 136.64, 128.89, 127.82, 120.28, 111.09, 110.07, 82.84, 44.51, 36.23, 28.37, 20.94; HRMS (ESI) m/z[M+H]+calcd for $C_{16}H_{15}BrO_2$ 319.03282, found: 319.03235.

化合物 3c: 3-bromo-2,7-diphenyl-2,6,7,8-tetrahydro-5*H*-chromen-5-one, 黄色固体，^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.47~7.41 (m, 5H), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.28~7.24 (m, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.40~3.28 (m, 1H), 2.76~2.46 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 192.68, 168.56, 142.02, 136.46, 129.69, 128.83, 127.84, 127.10, 126.55, 120.17, 111.30, 110.30, 82.97, 43.33, 38.74, 35.53; HRMS (ESI) m/z[M+H]$^{+}$calcd for$C_{21}H_{17}BrO_2$:347.06412, found: 347.06360.

化合物 3d: 3-bromo-7,7-dimethyl-2-phenyl-2,6,7,8-tetrahydro-5*H*-chromen-5-one, 黄色液体，^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.44~7.39 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 2.27~2.13 (m, 4H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 193.29, 168.08, 136.77, 129.53, 128.79, 127.73, 120.02, 110.13, 82.82, 77.22, 76.90, 76.58, 49.97, 41.72, 32.14, 28.90, 27.47; HRMS (ESI) m/z[M+H]$^{+}$calcd for $C_{17}H_{17}BrO_2$: 333.04847, found: 333.04770.

化合物 3e: 3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-2,6,7,8-tetrahydro-5*H*-chromen-5-one, 白色固体,^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.40 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.09 (dd, *J* = 9.5, 7.7 Hz, 3H), 5.88 (s, 1H), 2.45~2.21 (m, 4H), 1.99~1.92 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 193.50, 169.25, 164.54, 162.06, 132.60, 129.80, 120.41, 115.96, 115.74, 111.23, 109.96, 81.91, 35.97, 27.92, 20.22; HRMS (ESI) m/z[M+H]+calcd for $C_{15}H_{12}BrFO_2$: 323.00775, found: 323.00708.

化合物 3f: 3-bromo-2-(4-chlorophenyl)-2,6,7,8-tetrahydro-5*H*-chromen-5-one, 黄色液体，^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.42~7.31 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 2.44~2.21 (m, 4H), 1.95 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 193.70, 169.50, 135.58, 135.12, 129.24, 129.08, 120.47, 111.25, 109.70, 81.88, 35.93, 27.92 , 20.20 (s); HRMS (ESI) m/z[M+H]+calcd for $C_{15}H_{12}BrClO_2$: 338.97820, found: 338.97757.

化合物 3g: 3-bromo-2-(4-nitrophenyl)-2,6,7,8-tetrahydro-5*H*-chromen-5-one, 黄色固体，^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.28~8.24 (m, 2H), 7.63~7.59 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 2.49~2.24 (m, 5H), 2.01~1.94 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 193.41, 169.11, 148.54, 143.44, 128.83, 124.10, 121.08, 111.45, 108.87, 81.23, 35.98, 27.84, 20.21; HRMS (ESI) m/z[M+H]+calcd for $C_{15}H_{12}BrNO_4$: 350.00225, found: 350.00156.

化合物 3h: 3-bromo-2-(2-nitrophenyl)-2,6,7,8-tetrahydro-5*H*-chromen-5-one, 黄色固体，^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.98 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.69~7.62 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.46~2.16 (m, 4H), 1.97~1.89 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 193.59, 169.43, 148.92, 133.33, 130.45 ,130.37, 129.66, 125.14, 122.17, 111.66, 108.10, 76.53, 35.99, 27.69, 20.17; HRMS (ESI) m/z [M+H]+calcd for $C_{15}H_{12}BrNO_4$: 350.00225, found: 350.00146。

4. 结论

本文提出了一种无金属条件下，2-二甲氨基吡啶催化 1,3 环己二酮和 α-溴代肉桂醛合成 2*H*-吡喃类化合物的方法。该方法具有操作简单、原子经济性好和产率高等优点，丰富和发展了 2*H*-吡喃类化合物的合成策略。

基金项目

国家自然科学基金(No. 21572195)。

参考文献

[1] Costa, M., Dias, T.A., Brito, A. and Proenca, F. (2016) Biological Importance of Structurally Diversified Chromenes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **123**, 487-507. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.07.057

[2] Pratap, R. and Ram, V.J. (2014) Natural and Synthetic Chromenes, Fused Chromenes, and Versatility of Dihydrobenzo[*h*]Chromenes in Organic Synthesis. *Chemical Reviews*, **114**, 10476-10526. https://doi.org/10.1021/cr500075s

[3] Parmar, N.J., Pansuriya, B.R., Labana, B.M., Sutariya, T.R., Kant, R. and Gupta, V.K. (2012) Access to Some Angular Aminochromeno[2,3-*c*]Pyrazole Precursors by a Domino Knoevenagel-hetero-Diels-Alder Reaction. *European Journal Organic Chemistry*, **30**, 5953-5964. https://doi.org/10.1002/ejoc.201200751

[4] Radi, M., Bernardo, V., Bechi, B., Castagnolo, D., Pagano, M. and Botta, M. (2009) Microwave-assisted Organocatalytic Multicomponent Knoevenagel/Hetero Diels-Alder Reaction for the Synthesis of 2,3-Dihydropyran[2,3-*c*]Pyrazoles. *Tetrahedron Letters*, **50**, 6572-6575. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.09.047

[5] Maddila, S.N., Maddila, S., Khumalo, M., Bhaskaruni, S.V.H.S. and Jonnalagadda, S.B. (2019) An Eco-friendly Approach for Synthesis of Novel Substituted 4*H*-Chromenes in Aqueous Ethanol under Ultra-Sonication with 94% Atom Economy. *Journal of Molecular Structure*, **1185**, 357-360. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.03.006

[6] Singh, M., Kaur, M. and Silakar, O. (2014) Flavones: An Important Scaffold for Medicinal Chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **84**, 206-239. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.013

[7] Keri, R.S., Budagumpi, S., Krishna P.R. and Balakrishna, R.G. (2014) Chromones as a Privileged Scaffold in Drug Discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **78**, 340-374. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.047

[8] Oshiro, P.B., Souzada, P., Gomes, L.S., Menezes, M.L. and Silva-Filho, L.C. (2015) Synthesis of 4*H*-Chromenes Promoted by $NbCl_5$ Through Multicomponent Reaction. *Tetrahedron Letters*, **56**, 4476-4479. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.05.099

[9] Kurdyumov, A.V., Lin, N., Hsung, R.P., Gullickson, G.C., Cole, K.P., Sydorenko, N. and Swidorski, J.J. (2006) A Lewis Acid-Catalyzed Formal [3+3] Cycloaddition of α,β-Unsaturated Aldehydes with 4-Hydroxy-2-Pyrone, Diketones, and Vinylogous Esters. *Organic Letters*, **8**, 191-193. https://doi.org/10.1021/ol0523042

[10] Hubert, C., Moreau, J., Batany, J., Duboc, A., Hurvois, J.-P. and Renaud, J.-L. (2008) Brønsted Acid-Catalyzed Synthesis of Pyrans *via* a Formal [3+3] Cycloaddition. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **350**, 40-42. https://doi.org/10.1002/adsc.200700375

[11] Moreau, J., Hubert, C., Batany, J., Toupet, L., Roisnel, T., Hurvois, J.-P. and Renaud, J.-L. (2009) Metal-Free Brønsted Acid Catalyzed Formal [3+3] Annulation. Straightforward Synthesis of Dihydro-2*H*-Chromenones, Pyranones, and Tetrahydroquinolinones. *Journal of Organic Chemistry*, **74**, 8963-8973. https://doi.org/10.1021/jo901238y

[12] Yang, Q., Zhou, L.-H., Wu, W.-X., Zhang, W., Wang, N. and Yu, X.-Q. (2015) Lipase-Catalyzed Regioselective Domino Reaction for the Synthesis of Chromenone Derivatives. *RSC Advance*, **5**, 78927-78932. https://doi.org/10.1039/C5RA13267C

[13] Rueping, M., Sugiono, E. and Merino, E. (2008) Asymmetric Organocatalysis: An Efficient Enantioselective Access to Benzopyranes and Chromenes. *Chemistry-A European Journal*, **14**, 6329-6332. https://doi.org/10.1002/chem.200800836

[14] Yao, B., Miao, T., Li, P.-H. and Wang, L. (2019) Direct Synthesis of Benzo[*f*]indazoles from Sulfonyl Hydrazines and 1,3-Enynes by Copper-Catalyzed Annulation. *Organic Letters*, **21**, 124-128. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03564

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD
   下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2332-7944，即可查询
2. 打开知网首页 http://cnki.net/
   左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：http://www.hanspub.org/Submission.aspx
期刊邮箱：ssc@hanspub.org