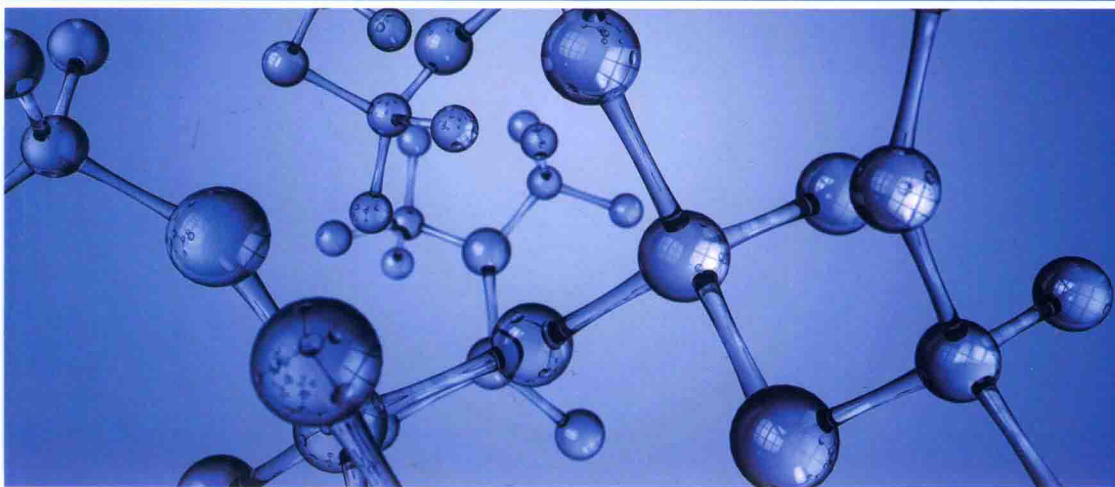


# 有机杂环化合物的高效合成

YOUJI ZAHUAN HUAHEWU DE GAOXIAO HECHENG

贾润红 · 著



延边大学出版社

# 有机杂环化合物的高效合成

贾润红 著

延边大学出版社

## 图书在版编目 (C I P) 数据

有机杂环化合物的高效合成 / 贾润红著. -- 延吉 :  
延边大学出版社, 2019.5

ISBN 978-7-5688-6788-7

I. ①有… II. ①贾… III. ①杂环化合物—有机合成  
IV. ①O626

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2019)第 093595 号

### 有机杂环化合物的高效合成

---

著 者: 贾润红

责任编辑: 林善玉

封面设计: 延大兴业

出版发行: 延边大学出版社

社 址: 吉林省延吉市公园路 977 号

邮 编: 133002

网 址: <http://www.ydcbs.com>

E-mail: [ydcbs@ydcbs.com](mailto:ydcbs@ydcbs.com)

电 话: 0433-2732435

传 真: 0433-2732434

制 作: 山东延大兴业文化传媒有限责任公司

印 刷: 天津雅泽印刷有限公司

开 本: 787×1092 1/16

印 张: 13.25

字 数: 200 千字

版 次: 2019 年 8 月第 1 版

印 次: 2019 年 8 月第 1 次

书 号: ISBN 978-7-5688-6788-7

---

定价: 54.00 元

## 作者简介



贾润红(1980—)女,汉,江苏省连云港市人,现工作于连云港师范高等专科学校,副教授,教研室主任,2002年6月毕业于江苏师范大学化学教育专业,后攻读研究生,2007年6月毕业于徐州师范大学有机化学专业,主要从事化学方面的教学工作,研究方向为有机合成。

近年来,作者主要研究微波辐射下的具有重要生物活性的含氮化合物的合成,生成了100多种有重要活性的化合物,发表了30篇文章,其中被SCI收录10余篇,中文核心4篇。参与国家自然科学基金、市科技局项目、校重点课题等的研究,并获得连云港市521项目资助,连云港市自然科学论文三等奖。多次获校科研先进个人称号。多次主持和参与省、校多项教改项目和课题:主持江苏省教育科学“十二五”规划课题1项并结题,主持江苏省教育科学“十三五”规划课题1项,指导学生成功立项并结题江苏省高等学校大学生实践创新训练计划课题4项,主持连云港市社科基金1项并成功结题,主持连云港市市长圈定重大课题1项并成功结题,主持连云港市科技局课题1项。主编教材2部,入选普通高等教育“十二五”规划教材,同时被评选为校精品教材。作为专业带头人,专业获批江苏省高等职业教育产教深度融合实训平台,正努力研究产学研的结合,不断提高学生质量。本专业还入选省“十二五”高职高专重点专业群,目前已经成功验收。先后入选江苏省333工程第三层次培养对象、江苏省青蓝工程优秀骨干教师培养对象、连云港市“521”高层次人才培养对象。

# 前 言

杂环化合物在自然界分布很广、功用很多。例如，中草药的有效成分生物碱大多是杂环化合物；动植物体内起重要生理作用的血红蛋白、叶绿素、核酸的碱基都是含氮杂环；部分维生素、抗菌素，一些植物色素、植物染料、合成染料都含有杂环。含氮杂环化合物具有重要生理活性，是现代化学学者研究的重点。含氮杂环化合物及其衍生物作为医药、农药、染料及其他精细化工产品的中间体，应用越来越广泛，对其进行结构修饰，常常会带来生物活性的改变。研究发现，当分子中含有多个活性结构单元时，该分子的生物活性往往要比单个杂环的活性有所提高。我们的目标是合成具有生物活性的含氮杂环化合物，并对其结构进行修饰，以找到新的活性物质，为人类的健康事业增添高效、低毒的药物，扩大微波在有机合成中的应用范围，丰富有机化学的内容。

微波辐射下的有机反应具有反应速度快、副反应少、产率高、环境友好、操作方便、产品易纯化等优点，因此，微波有机合成发展非常迅速，涉及到有机合成的许多方面，已成功应用于烷基化反应、氧化反应、成环反应、缩合反应、重排反应、偶合反应等多种有机反应类型。近十几年来，利用微波技术与对传统的热反应进行改进和探索新的反应，合成一些有意义的化合物，成为化学工作者的研究热点。

笔者多年来一直致力于利用微波技术高效合成各种杂环化合物，本书就是笔者在积累了十几年有机合成经验之后完成的。本书主要介绍利用微

波合成技术，合成具有生物活性或生理活性的吡啶类、茚并吡啶类、苯并吡啶类、咪唑酮、吡喃并嘧啶、吡唑并吡啶酮等杂环化合物，并进一步研究以水作为溶剂、无相转移催化剂条件下的微波辐射有机合成反应，以期获得具有良好活性的先导化合物，为人类的健康事业增添高效、低毒的药物，减少有机溶剂对环境的污染，扩大微波在有机合成中的应用范围，丰富有机合成方法学的内容。

本书是笔者在结合有机合成的理论与实践前沿，进一步探索的成果。感谢为本书最终定稿提供帮助的各位老师及朋友们。本书所涉及的内容尚处于探索阶段，有不妥之处，敬请读者指教。

# 目 录

第 1 章 绪论.....	1
1.1 选题依据和意义.....	1
1.2 国内外研究状况.....	2
1.3 本书的创新点.....	19
1.4 研究方法.....	20
第 2 章 微波辐射下水相中的 Kröhnke 反应.....	21
2.1 导言.....	21
2.2 结果与讨论.....	28
2.3 本章小结.....	36
第 3 章 微波辐射下一锅法合成二茂铁取代吡啶.....	37
3.1 导言.....	37
3.2 结果与讨论.....	41
3.3 本章小结.....	59
第 4 章 微波辐射下一锅法合成苯并吡啶衍生物.....	60
4.1 导言.....	60
4.2 结果与讨论.....	63
4.3 本章小结.....	75
第 5 章 微波辐射下化学选择性合成绿色荧光蛋白.....	76
5.1 导言.....	76

5.2 结果与讨论.....	78
5.3 本章小结.....	82
<b>第 6 章 微波辐射下无催化剂下马尿酸与醛缩合产物和不同胺的反应.....</b>	<b>83</b>
6.1 导言.....	83
6.2 结果与讨论.....	84
6.3 本章小结.....	87
<b>第 7 章 微波辐射下合成吡唑并[3,4-b]吡啶酮衍生物.....</b>	<b>88</b>
7.1 导言.....	88
7.2 结果与讨论.....	89
7.3 本章小结.....	95
<b>第 8 章 微波辐射下合成苯并喹啉酮衍生物.....</b>	<b>96</b>
8.1 导言.....	96
8.2 结果与讨论.....	97
8.3 本章小结.....	103
<b>第 9 章 利用 Cascade 反应合成咪唑并[1,2-a]吡啶衍生物.....</b>	<b>104</b>
9.1 导言.....	104
9.2 结果与讨论.....	109
9.3 本章小结.....	112
<b>第 10 章 一种新型无金属自由基诱导的去重氮化双氧合反应.....</b>	<b>113</b>
10.1 导言.....	113
10.2 结果与讨论.....	116
10.3 本章小结.....	119

附录 1 实验部分.....	120
1.实验仪器和试剂.....	120
2.化合物制备的一般步骤.....	120
3.X-射线衍射实验.....	126
附录 2 化合物的表征.....	127
参考文献.....	174
后记.....	201

# 第 1 章 绪论

## 1.1 选题依据和意义

微波是一种电磁波，通常是指波长大约在 1 mm~1 m，频率在 300MHz~300 GHz 的超高频电磁波，它位于电磁波谱的红外光波和无线电波之间。1969 年，美国的 Vanderhoff 等最早利用微波炉进行了有机酯聚合反应，1986 年，Gedye 等人在微波炉中进行了微波辐射下有机酯化、氧化和烷基化反应，并与传统热反应进行了比较。研究发现，微波作为一种非常规能源，可以使反应速率提高几倍、几十倍甚至上千倍。由于微波为强电磁波，产生的微波等离子体中往往存在热力学方法得不到的高能态原子、分子和离子，因而可以使一些热力学上不可能发生的反应得以实现。微波辐射下的有机反应具有反应速度快、副反应少、产率高、环境友好、操作方便、产品易纯化等优点，因此，微波有机合成发展非常迅速，涉及到有机合成的许多方面，已成功应用于烷基化反应、氧化反应、成环反应、缩合反应、重排反应、偶合反应等多种有机反应类型。近十几年来，利用微波技术与对传统的热反应进行改进和探索新的反应，合成一些有意义的化合物，成为化学工作者的研究热点。

许多传统的有机反应是在有机溶剂中进行，而大多数有机溶剂易燃、易挥发、有毒。自从 Toda 等报道了在无溶剂条件下进行醇醛缩合取得成功以来，有机化学家一直致力于安全无污染的绿色有机合成新理论、新方法的研究。其中，人们进一步认识到水是一种很好的有机反应介质，有许多

的有机反应可以在水相中进行。以水代替有机溶剂有许多优点，如水来源广泛、易得、廉价、无毒、不易燃烧、不易爆炸，且反应后处理容易等。因此，水是取代传统挥发性有机溶剂和助剂的理想替代品。中国留美学者李朝军教授用金属钼在水相反应方面做了大量工作，因而获得了 2001 年“美国总统绿色化学奖”。这也表明水相有机反应的研究正在受到越来越多的关注。

许多六元含氮杂环化合物及其衍生物具有良好的生物和药理活性，被广泛地用作合成生物碱的中间体，对其进行结构修饰，常常会带来生物活性的改变。研究发现，当分子中含有多个活性结构单元时，该分子的生物活性往往要比单个杂环的活性有所提高。

我们的目标是利用微波合成技术，合成具有生物活性或生理活性的吡啶类、茛并吡啶类、苯并吡啶类六元杂环化合物，并进一步研究以水作为溶剂、无相转移催化剂条件下的微波辐射有机合成反应，以期获得具有良好活性的先导化合物，为人类的健康事业增添高效、低毒的药物，减少有机溶剂对环境的污染，扩大微波在有机合成中的应用范围，丰富有机合成方法学的内容。

## 1.2 国内外研究状况

1986 年，加拿大 Laurentian 大学教授 Gedye 领导的课题组报道了在常规条件下和在微波照射下水解、酯化、氧化和烷基化反应的对比结果。发现在微波辐射下对氰基苯酚钠与氯化苄的反应速度比常规加热下的反应速

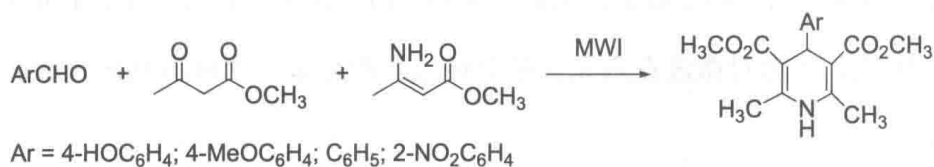
度快了 240 倍。同年，美国 Mecer 大学化学家 Giguere 领导的课题组也报道了在常规条件下和在微波照射下 Diels-Alder 环加成反应和 Claisen 重排反应的结果，发现在相同产率下，微波照射反应时间缩短很多。这一发现引起了化学家的强烈关注，它揭示了在有机合成反应中微波的潜在价值，给有机化学的研究注入了新的思想，微波技术对传统的加热方式提出了挑战。微波的特殊效果有两方面：第一，极性分子在微波作用下要按照电磁波的方向进行有序排列，但分子调整方向速度慢于微波磁场的变换，导致分子间发生强烈的摩擦，快速达到很高的温度，并产生很多局部过热点；第二，在微波作用下，分子的极性要发生改变，电子云分布也要改变，对于有些反应有降低能垒的作用。虽然到目前为止研究者对于微波促进有机反应的作用机制还有不同的看法，但是微波对有机反应的促进作用是一个公认的事实。自 1986 年至今，微波在有机合成中的应用已经发展出一个非常引人注目的新领域——MORE 化学 (Microwave-induced Organic Reaction Enhancement Chemistry)。

微波在有机合成中的应用主要包括：①利用微波技术改进传统的热反应，合成一些有意义的化合物；②利用微波技术合成一些常规加热条件下很难得到的化合物。微波促进的有机反应是多种多样的，利用微波技术所合成的化合物也是多种多样的，由于我们的着眼点是利用微波技术合成六元含氮杂环化合物，因此，下面对微波在六元含氮杂环化合物合成中的应用及研究状况加以概述。

## 1.2.1 单环含氮六元杂环化合物

单环含氮杂原子的杂环化合物主要包括吡啶类化合物的衍生物，其中 1,4-二氢吡啶类(DHP)化合物、二氢吡啶酮类化合物和三芳基吡啶类化合物是重要的具有生物活性的化合物。1,4-二氢吡啶类(DHP)化合物可用作钙离子通道的调节剂和治疗高血压及心血管疾病，2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-3,5-二甲氧羰基-1,4-二氢吡啶（即尼群地平）即是治疗高血压及心血管疾病的新药。1,4-二氢吡啶类(DHP)化合物一般由 Hantzsch 合成法制备，即用芳醛、乙酰乙酸乙酯、浓氨水在乙醇中回流十几个小时得到，该方法存在回流时间长、产率低，以及浓氨水对人体有刺激作用所带来的操作不便。路军等人用碳酸氢铵代替浓氨水合成了一系列 4-芳基-1,4-二吡啶类化合物，反应时间缩短至 1.5 h，产率有所提高。1992 年，Alajarin R.等报道了使用家用微波炉有效改进 Hantzsch 反应合成 1,4-二氢吡啶类化合物，与传统热反应方法相比得到了相似或较高的产率。

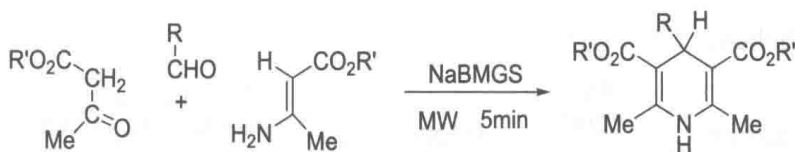
1995 年 Khadikar 等先将乙酰乙酸甲酯制成氨基巴豆酸甲酯，然后再将芳香醛、乙酰乙酸甲酯、氨基巴豆酸甲酯等摩尔混合用微波辐射合成了 2,6-二甲基-4-芳基-3,5-二甲氧羰基-1,4-二氢吡啶类化合物。但须先将乙酰乙酸甲酯制成氨基巴豆酸甲酯再合成 2,6-二甲基-4-芳基-3,5-二甲氧羰基-1,4-二氢吡啶，产率为 32%~80% (Scheme 1-1)。



Scheme 1-1

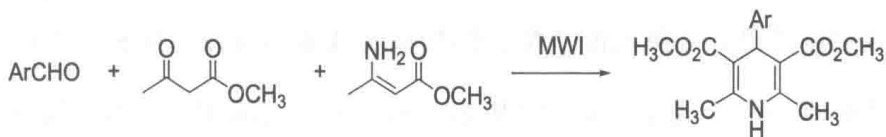
同年，Khadikar 等在水溶液中，加入少量水溶性助剂 NaBMGS，在微

波促进下合成了 1,4-二氢吡啶类化合物，将微波技术用于水相有机合成，实现了该类重要化合物合成的绿色化。其反应时间为 3~5 min，产率为 35%~97%，而传统热反应方法需 2 h，产率为 26%~72% (Scheme 1-2)。



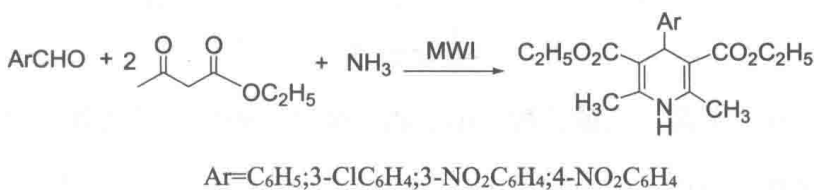
Scheme 1-2

张雅文等也做了类似的工作 (Scheme 1-3)。



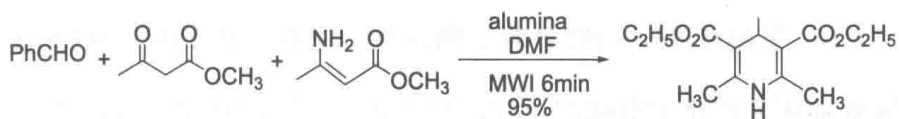
Scheme 1-3

1996 年 Wolfe J.P. 等用芳醛、乙酰乙酸乙酯和氨经微波辐射合成了 1,4-二氢吡啶衍生物，反应时间为 4~10 min，产率为 59.4%~76.9% (Scheme 1-4)。



Scheme 1-4

相似的反应用 DMF 为能量转移剂，以氧化铝为支持剂，也得到很好的结果 (Scheme 1-5)。



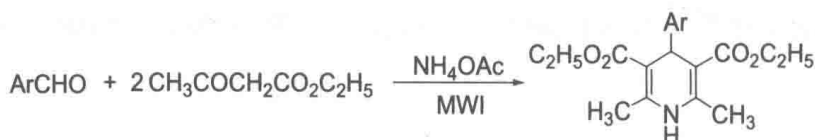
Scheme 1-5

Alajarin R.等和张雅文等还报道了3,5-二取代1,4-二氢吡啶衍生物的不对称合成。张雅文等用苯甲醛、乙酰乙酸乙酯和氨基巴豆酸甲酯反应，制备了3-甲氧羰基-5-乙氧羰基-1,4-二氢吡啶，反应时间为18 min，产率为26.2% (Scheme 1-6)。



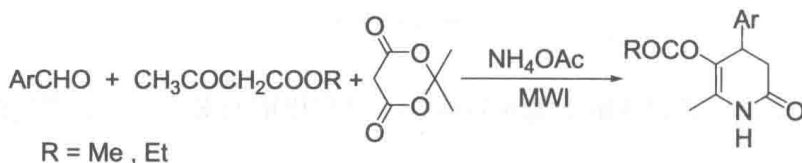
Scheme 1-6

我们以芳醛、乙酰乙酸乙酯、醋酸铵（或碳酸氢铵、尿素）为原料，用微波技术一步合成了2,6-二甲基-4-芳基-3,5-二乙氧羰基-1,4-二氢吡啶，反应时间短，产率优良，后处理方便，产物的结构单晶X-射线衍射分析证实：(Scheme 1-7)



Scheme 1-7

我们还用芳醛、乙酰乙酸乙酯、丙二酸亚异丙酯、醋酸铵为原料，在无溶剂条件下合成了吡啶酮衍生物，测定了产物的晶体结构 (Scheme 1-8)。



Scheme 1-8

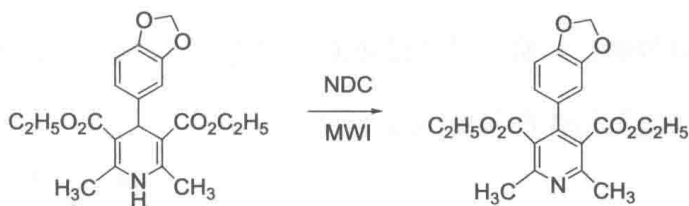
1,4-二氢吡啶类化合物具有生物活性，它在人体的代谢中经历了1,4-二氢吡啶环芳构化成吡啶的过程，对人体有一定的伤害，因而1,4-二氢吡啶类化合物的芳构化成为人们研究的热点问题。1991年 Alvarez C.等，1996

年 Garcia O.等，他们分别报道了利用微波辐射技术在无溶剂条件下将 1,4-二氢吡啶类化合物芳构化。Alvarez C.等在二氧化锰/蒙脱土存在下完成氧化芳构化；Garcia O.在硝酸/蒙脱土无溶剂体系中完成芳构化，产率为 51.3%~98.6% (Scheme 1-9)。



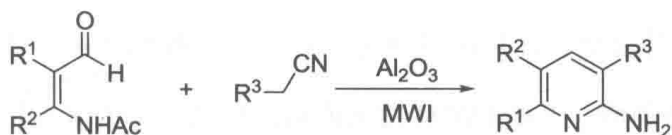
Scheme 1-9

我们用 NDC 作氧化剂在微波辐射下实现了 1,4-二氢吡啶类化合物的芳构化，测定了产物的晶体结构 (Scheme 1-10)。



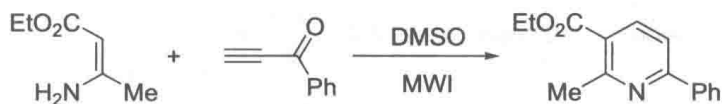
Scheme 1-10

Sharma 等以甲酰基烯胺、氰化物为原料，以  $\text{Al}_2\text{O}_3$  为支持剂得到吡啶衍生物 (Scheme 1-11)。



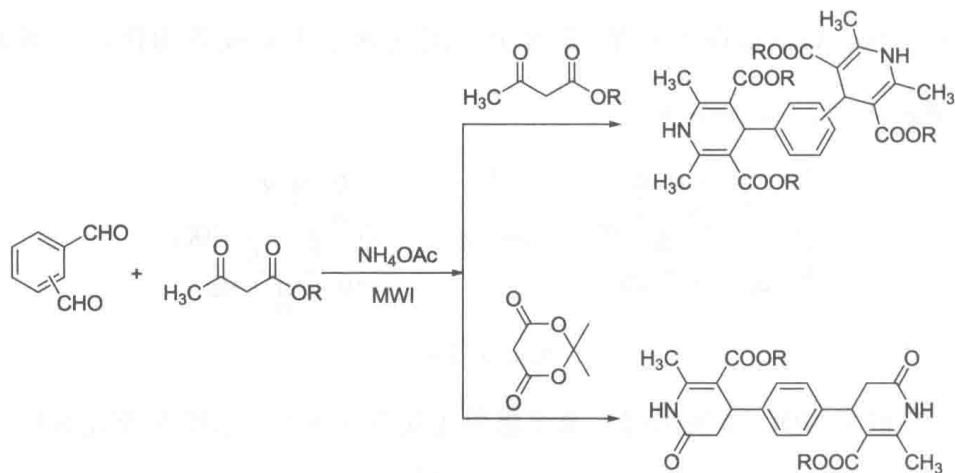
Scheme 1-11

Bagley 等以  $\beta$ -氨基巴豆酸酯、苯基丙炔酮为原料，在甲苯或 DMSO 中高产率地得到吡啶衍生物 (Scheme 1-12)。



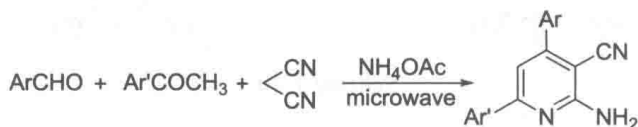
Scheme 1-12

我们曾用二醛与 1,3-二羰基化合物在微波辐射下合成了两类双吡啶衍生物 (Scheme 1-13)。



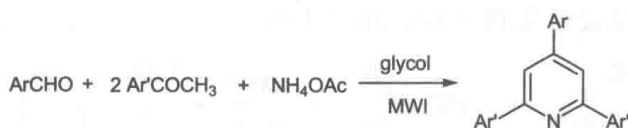
Scheme 1-13

我们还用芳醛、芳酮、丙二腈和醋酸铵为原料, 运用微波辐射一步合成了多官能吡啶类化合物 (Scheme 1-14)。



Scheme 1-14

2004 年 Kidwai M.等使用微波辐射技术在无溶剂条件下三组分一步合成了 2,4,6-三芳基吡啶, 反应时间短, 产率高。我们利用微波辐射, 以易得的芳醛或杂芳醛、芳酮和醋酸铵为原料, 以乙二醇为溶剂, 不需任何催化剂, 通过多组分一锅法合成了一系列 2,4,6-三芳基吡啶类化合物, 反应时间为 3~6 min, 产率为 81%~95% (Scheme 1-15)。



Scheme 1-15