

文章编号:1000-582X(2011)03-121-05

2-氨基-4-(4-甲氧基苯基)-6-(哌啶-1-基)- 3,5-二腈基吡啶的三组分合成与表征

李元祥, 吴峰

(怀化学院 化学与化学工程系, 湖南 怀化 418008)

摘要:在甲醇溶剂中,以丙二腈、4-甲氧基苯甲醛、哌啶为原料,常温下经三组分一锅法合成得到了未见文献报道的新化合物 2-氨基-4-(4-甲氧基苯基)-6-(哌啶-1-基)-3,5-二腈基吡啶,收率 40%。其化学结构经过¹H NMR、MS 及单晶衍射进行表征。

关键词:三组分一锅法;吡啶;合成;晶体结构;表征

中图分类号:TQ031.2

文献标志码:A

Three-component synthesis and characterization of 2-amino-4-(4-methoxyphenyl)-6-(piperidin-1-yl)-3,5-dicarbonitrile pyridine

LI Yuan-xiang, WU Feng

(Chemistry and Chemical Engineering Department, Huaihua University, Huaihua, Hunan 418008, P. R. China)

Abstract: Novel 2-amino-4-(4-methoxyphenyl)-6-(piperidin-1-yl) pyridine-3,5-dicarbonitrile is synthesized using malononitrile, 4-methoxybenzaldehyde and piperidine as starting material in methanol by one-spot. The yield is 40% with three-component reaction at room temperature. The structure is confirmed by ¹H NMR, MS and X-ray single crystal diffraction.

Key words: three component one-pot; pyridine; synthesis; crystal structure; characterization

吡啶环是人们所熟悉的各类天然杂环化合物之一。吡啶及稠环吡啶广泛存在于天然物质如喹啉、异喹啉生物碱^[1]、烟碱及其衍生物中^[2]。吡啶类化合物在农药、医药等方面具有广泛的生物活性,如 Maria 等^[3]报道了 3-(5-甲基-2-硫-1,2-二氢吡啶-3-酰胺)丙酸乙酯在 0.1 mg/L 质量浓度下对苜蓿草有 80% 的抑制活性, Barnaby 等^[4]报道了 2-氨基-4-(2-氯苯基)-6-(2-(二甲氨基)乙基硫)-3,5-二腈基吡啶在 5 μM 浓度下对人类腺苷受体 hA₃ 的抑制率为 77%。许多多取代的吡啶类化合物还被用作光

学材料^[5]、电子材料^[6]及金属有机化学中的螯合剂^[7-8]等。所以,吡啶衍生物及其合成方法日益受到人们的广泛关注。在该类化合物的合成中,联苯骨架及吡啶环的构建是一个核心问题,至今已有许多文献报道。如 Murray 等^[9]用丙二腈与三乙氧基甲苯为原料在吡啶、盐酸体系中合成了 2-氨基-6-氯-4-苯基吡啶-3,5-二腈, Ghozlan 等^[10]以(Z)-3-氨基-3-(吡啶-4-基)丙烯腈为原料合成了含 3 个吡啶环的多环化合物。在含 3,5-二腈基的多取代吡啶衍生物的合成中, Chang 等^[11]用芳醛与丙二腈反应生成 2-取

收稿日期:2010-10-10

基金项目:湖南师范大学化学生物学及中药分析教育部重点实验室开放基金课题资助项目(KLCBTCMR2008-05);湖南省自然科学基金资助项目(09JJ6023);湖南省教育厅科学研究项目(09C759);怀化市科技计划项目(20093109)

作者简介:李元祥(1968-),男,怀化学院副教授,博士,主要从事药物分子的设计与合成,(E-mail)liyuanjun68@yahoo.com.cn。

代苯基烯丙二腈后再与丙二腈、硫脲反应得到 2-氨基-4-取代苯基-3,5-二腈基吡啶类化合物。Eissa 等^[12]用取代芳醛、丙二腈及 2-氰基硫代乙酰胺在三乙胺条件下先合成 2-硫代-3,5-二腈基吡啶后再与哌啶作用制备 2-氨基-4-取代-6-哌啶-3,5-二腈基吡啶。笔者主要报道以 4-甲氧基苯甲醛、丙二腈、哌啶为原料,常温下在甲醇溶剂中通过三组分一锅法反应制备 2-氨基-4-(4-甲氧苯基)-6-(哌啶-1-基)-3,5-二腈基吡啶的合成研究结果。

1 实验部分

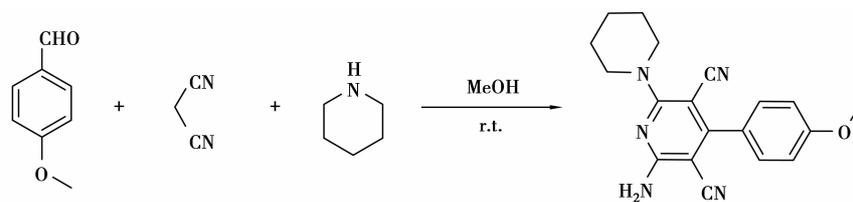


图 1 2-氨基-4-(4-甲氧苯基)-6-(哌啶-1-基)-3,5-二腈基吡啶的合成路线

1.3 实验操作

1.3.1 合成

参照文献^[13-14],在 50 mL 单口反应瓶中,加入 4-甲氧基苯甲醛 0.5 g(3.67 mmol),甲醇 20 mL,丙二腈 0.5 g(7.35 mmol)。冰浴下滴加哌啶 0.62 g(7.35 mmol)。1 h 后,移去冰浴,常温下继续反应 9 h。反应产物以丙酮、石油醚混合液为洗提液($V/V=1:5$),硅胶柱层析得浅黄色固体 0.49 g,收率:40%,熔点:207~209 °C。

1.3.2 结构表征

1.3.2.1 ^1H NMR、MS 结构表征

1.1 仪器与试剂

仪器:Mercury Plus 400 MHz 核磁共振仪、Finnigan TraceMS 质谱仪、Bruker Smart Apex CCD 型 X-Ray 单晶衍射仪、Electrothermal 数字熔点仪(未校正)。

试剂:4-甲氧基苯甲醛、丙二腈、哌啶(均为 CP);丙酮、石油醚(均为 AR);甲醇经无水处理。

1.2 合成路线

2-氨基-4-(4-甲氧苯基)-6-(哌啶-1-基)吡啶-3,5-二腈的合成反应式如图 1 所示。

合成化合物经 400 MHz 核磁共振仪(CDCl_3 为溶剂,TMS 为内标)、EI-MS 质谱仪进行结构表征。 ^1H NMR 图谱如图 2。氢谱、质谱数据如下: ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) (δ): 1.71 (s, 6H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3.79 (s, 4H, $-\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 5.42 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 7.01–7.48 (m, 4H, ArH); EI MS: m/Z (%) 333 (M^+ , 7), 332(100), 318 (34), 290 (13), 234 (15), 83 (65)。

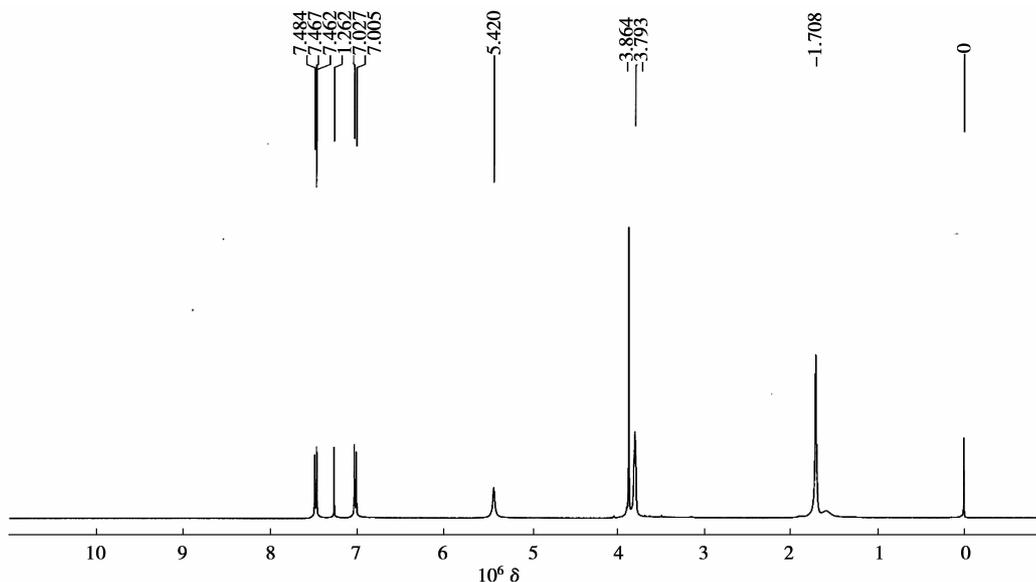


图 2 2-氨基-4-(4-甲氧苯基)-6-(哌啶-1-基)-3,5-二腈基吡啶的 ^1H NMR 图谱

1.3.2.2 X-衍射结构测定

取少量产品溶于乙醇中,使用溶剂自然挥发法培养单晶,得无色透明晶体。从中选取一外形大小约 $0.3\text{ mm} \times 0.2\text{ mm} \times 0.1\text{ mm}$ 单晶用于 X-射线单晶衍射实验,在 Bruker Smart Apex CCD 型 X-ray 单晶衍射仪上,采用经石墨单色器单色化的 $\text{MoK}\alpha$ 射线进行辐射。在 $1.87^\circ \leq \theta \leq 25.09^\circ$ 范围内,以 ω - 2θ 扫描方式,在 $292 \pm 2\text{ K}$ 温度下收集若干个衍射点,其中独立衍射点数为 2 141 ($R_{\text{int}} = 0.144\ 0$), 1 641 个可观察衍射点 ($I > 2\sigma(I)$) 用于结构测定和修正。衍射强度数据经 L_p 因子和经验吸收校正。晶体结构以直接法解出,所有计算均用 SHELXL-97 程序完成。化合物 2-氨基-4-(4-甲氧苯基)-6-(哌啶-1-基)吡啶-3,5-二腈的晶体结构如图 3,晶体结构参数如表 1。即温度在 $298(2)\text{ K}$ 、波长为 $0.710\ 73\ \text{\AA}$

的 $\text{MoK}\alpha$ 射线辐射下,从收集的 9 860 个衍射点数中获得 2 141 个独立衍射点,通过对 1 641 个可观察衍射点进行结构测定,解出所得的晶体的完整度达 99.1%。

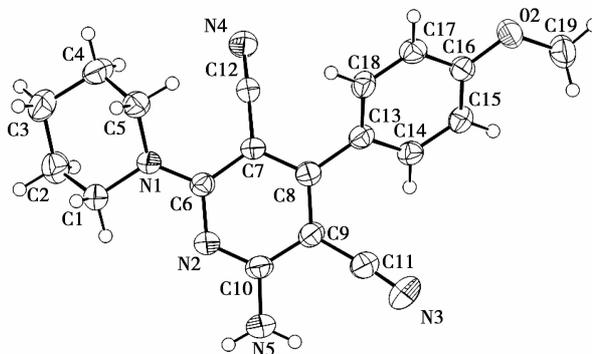


图 3 2-氨基-4-(4-甲氧苯基)-6-(哌啶-1-基)-3,5-二腈基吡啶的晶体结构

表 1 化合物 2-氨基-4-(4-甲氧苯基)-6-(哌啶-1-基)-3,5-二腈基吡啶的晶体数据

测定参数类别	测定参数数据
分子式(empirical formula)	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$
分子量(formula weight)	333.39
温度(temperature)	$298(2)\text{ K}$
波长(wavelength)	$0.710\ 73\ \text{\AA}$
空间群(space group)	$P2(1)$
晶胞参数(unit cell dimensions)	$a = 9.443\ 0(11)\ \text{\AA}, = 90^\circ; b = 7.567\ 5(9)\ \text{\AA}, = 112.06^\circ; c = 12.571\ 4(15)\ \text{\AA}, = 90^\circ.$
体积(volume)	$832.58(17)\ \text{\AA}^3$
密度[density (calculated)]	$1.330\ \text{mg/m}^3$
吸收系数(absorption coefficient)	$0.087\ \text{mm}^{-1}$
晶体大小(crystal size)	$0.18\ \text{mm} \times 0.10\ \text{mm} \times 0.10\ \text{mm}$
数据角度收集范围(theta range for data collection)	$1.75^\circ \sim 27.99^\circ.$
收集衍射点数(reflections collected)	9 860
独立衍射点数(independent reflections)	2141 [$R(\text{int}) = 0.144\ 0$]
完整度(completeness to $\theta = 27.99^\circ$)	99.1 %
最大和最小透光率(max. and min. transmission)	0.991 4 and 0.984 6
数据/限制/参数(data / restraints / parameters)	2 141 / 3 / 234
拟优合度(goodness-of-fit on F^2)	0.928
最终 R 因子($I > 2\sigma(I)$) [final R indices $I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.051\ 1, wR_2 = 0.090\ 1$
R 因子(所有数据) [R indices (all data)]	$R_1 = 0.073\ 0, wR_2 = 0.095\ 6$
最大残留峰和空洞(largest diff. peak and hole)	$0.279\ \text{and}\ 0.394\ \text{e.}\ \text{\AA}^{-3}$

1.4 反应机理

根据反应结果,推出如下可能转化机理。首先,

醛与丙二腈分子反应生成烯二腈 A, 烯二腈 A 与另一分子丙二腈在碱条件下经迈克尔加成反应生成中

中间体 B, B 与哌啶作用通过中间态 C 转化成中间体 D, D 经分子内原子重排转化成中间体 E, 最后经脱

去 2 个氢原子得到目标化合物 F。可能的转化机理如图 4。

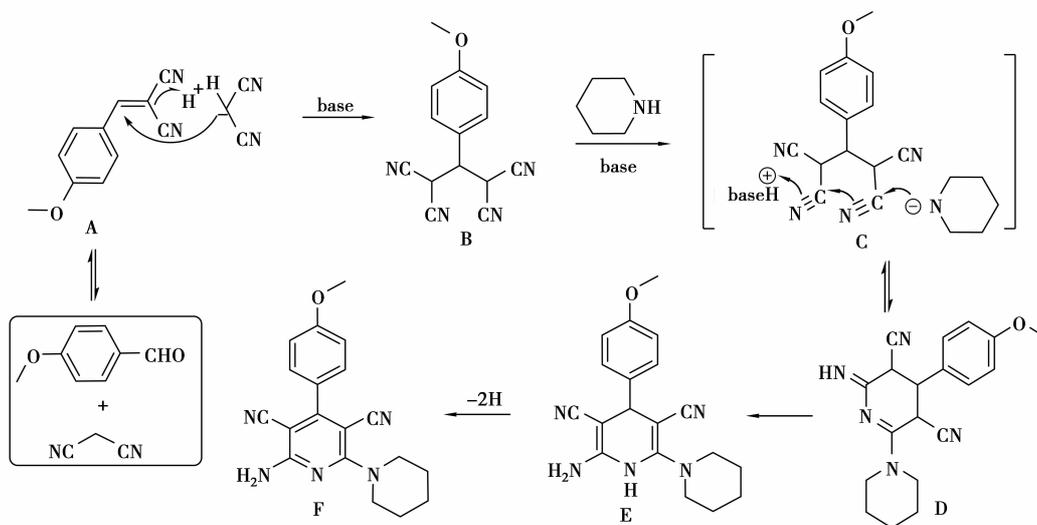


图 4 三组分一锅法合成 2-氨基-4-(4-甲氧苯基)-6-(哌啶-1-基)-3,5-二腈基吡啶的可能机理

2 结果与讨论

在具有广泛生物活性的取代吡啶类化合物的合成中,关于吡啶环的形成,许多文献已有报道。在 2-氨基-3,5-二腈基取代的吡啶类化合物的合成中,

Raghukumar^[15]以 4-甲氧基苯甲醛、丙二腈、吡咯为原料(质量分数比=1:2:2)在乙醇体系中回流 9 h 得到 2-氨基-4-(4-甲氧苯基)-6-(吡咯-1-基)-3,5-二腈基吡啶(图 5)。

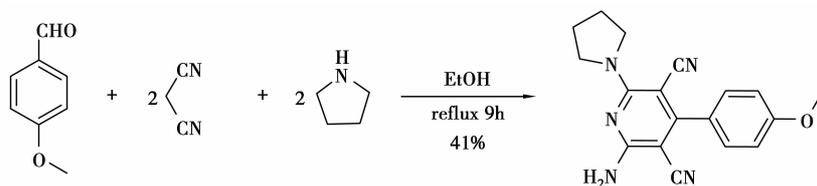


图 5 2-氨基-4-(4-甲氧苯基)-6-(吡咯-1-基)-3,5-二腈基吡啶的合成路线

Eissa 等^[12]亦合成了 2-氨基-4-取代苯基-6-哌啶基-3,5-二腈基吡啶类化合物。其首先用取代芳醛、丙二腈及 2-氰基硫代乙酰胺在三乙胺条件下先

制备 2-硫代-3,5-二腈基吡啶后再与哌啶作用制备 2-氨基-4-取代-6-哌啶-3,5-二腈基吡啶(图 6)。

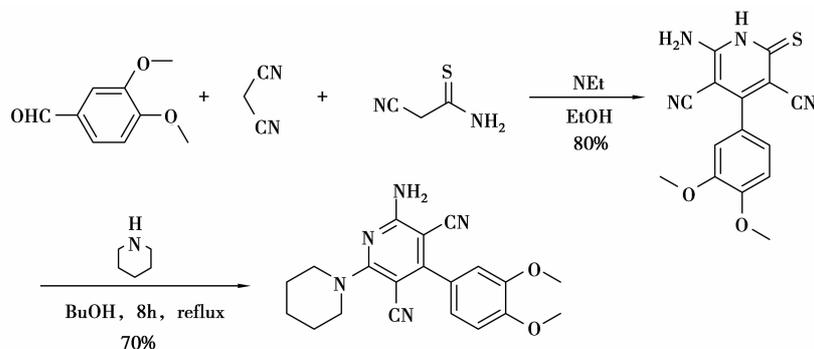


图 6 2-氨基-4-(3,4-二甲氧苯基)-6-(哌啶-1-基)-3,5-二腈基吡啶的合成路线

本研究中,尝试了甲醇体系下回流反应,TLC结果为产物点多,体系复杂。亦尝试了常温条件下反应,TLC结果显示体系相对简单。最后尝试了3种原料的用量比对反应产物的影响,4-甲氧基苯甲醛、丙二腈与哌啶的质量分数比分别为1:2:1.1及1:2:1.5的条件下,收率只有15%~26%。3种原料的质量分数比为1:2:2时,产物收率为40%。实验结果表明,甲醇体系中常温下反应可得到2-氨基-4-(4-甲氧基苯基)-6-(哌啶-1-基)-3,5-二腈基吡啶,即此法不需催化剂,合成了氨基、腈基取代的吡啶环。与Raghukumar合成2-氨基-4-(4-甲氧基苯基)-6-(吡咯-1-基)-3,5-二腈基吡啶的反应条件相比较,此法不需加热,具有节约能源、容易操作的特点。与Eissa合成法相比亦具有反应步骤少、容易操作的特点。此法可以借鉴于同类衍生物的合成,即醛可更换为其他取代的芳醛或杂环醛,哌啶可以更换为其他的二级胺或酚(硫酚)。进一步的合成研究正在进行中。

3 结 论

以4-甲氧基苯甲醛、丙二腈与哌啶为原料,用三组分一锅法合成未见文献报道新化合物2-氨基-4-(4-甲氧基苯基)-6-(哌啶-1-基)-3,5-二腈基吡啶。化合物通过¹H NMR,MS及X-射线衍射分析进行结构表征。反应条件温和,操作简单,此法为同类物的合成具有一定的参考价值。

参考文献:

- [1] YOSHIHARU O, MITSUO M. Biotransformation of nobiletin by aspergillus niger and the antimutagenic activity of a Metabolite 4'-Hydroxy-5, 6, 7, 8, 3'-pentamethoxyflavone[J]. *Journal of Natural Products*, 2004, 67(11): 1876-1878.
- [2] PETER L K, DEBRA A V, GORDON P G, et al. Alkaloids with human δ -opioid receptor binding affinity from the Australian rainforest tree peripentadenia mearnsii[J]. *Journal of Natural Products*, 2007, 70(12): 1946-1950.
- [3] MARIA J G, JOSE M Z, JAVIER N, et al. Synthesis and evaluation of new ethyl 2,3-dihydro-3-oxoisothiazolo [5, 4-b] pyridine-2-alkanoate derivatives as potential herbicides[J]. *Pesticide Science*, 1997, 49(2): 148-156.
- [4] BARNABY C H M, JULIE A Z, JUANITA W, et al. Structure-activity relationship study of prion inhibition by 2-aminopyridine-3, 5-dicarbonitrile-based compounds: parallel synthesis, bioactivity, and in vitro pharmacokinetics[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, 50(1): 65-73.
- [5] VAGANOVA E, WACHTEL E, LEITUS G, et al. Photoinduced proton transfer in a pyridine based polymer gel[J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2010, 114(33): 10728-10733.
- [6] BARLOW B C, BURGESS I J. Electrochemical evaluation of 4-(dimethylamino)pyridine adsorption on polycrystalline gold [J]. *Langmuir*, 2007, 23(3): 1555-1563.
- [7] HUANG J S, XIE J, KUI S C F, et al. Self-assembly of a cyclic metalladecapyridine from the reaction of 2,6-bis (bis (2-pyridyl) methoxymethane) pyridine with silver(I) [J]. *Inorganic Chemistry*, 2008, 47(13): 5727-5735.
- [8] URANKAR D, PINTER B, PEVEC A, et al. Click-triazole N₂ coordination to transition-metal ions is assisted by a pendant pyridine substituent [J]. *Inorganic Chemistry*, 2010, 49(11): 4820-4829.
- [9] MURRAY T J, ZIMMERMAN S C, KOLOTUCHIN S V. Synthesis of heterocyclic compounds containing three contiguous hydrogen bonding sites in all possible arrangements [J]. *Tetrahedron*, 1995, 51(2): 635-648.
- [10] GHOZLAN S A S, HASSANIEN A Z A. β -Amino- β -(pyrid-4-yl) acrylonitrile in heterocyclic synthesis: synthesis of some new pyridine, pyridone, pyrazole, thiophene, fused pyrimidine and triazine derivatives[J]. *Tetrahedron*, 2002, 58(46): 9423-9429.
- [11] CHANG L C W, KVNZEL J K F D, MULDER-KRIEGER T, et al. A series of ligands displaying a remarkable agonistic; antagonistic profile at the adenosine A₁ receptor [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 48(6): 2045-2053.
- [12] EIISA A M F, EZZ EL-ARAB E M, FARAG A M, et al. Synthesis and biological evaluation of pyrido[2,3-d]pyrimidine as antitumor effect[J]. *Egyptian Journal of Chemistry*, 2006, 49(6): 761-774.
- [13] FUENTES L, BONILLA L A, CONTRERAS M C, et al. Photo-oxidation of substituted 2-dicyanomethylene-1,2-dihydropyridines[J]. *Synthetic Communications*, 1992, 22(14): 2053-2056.
- [14] EVDOKIMOV N M, MAGEDOV I V, KIREEV A S, et al. One-step, three-component synthesis of pyridines and 1, 4-dihydropyridines with manifold medicinal utility[J]. *Organic Letters*, 2006, 8(5): 899-902.
- [15] RAGHUKUMAR V, THIRUMALAI D, RAMAKRISHNAN V T, et al. Synthesis of nicotinonitrile derivatives as a new class of NLO materials[J]. *Tetrahedron*, 2003, 59(21): 3761-3768.

(编辑 张 苹)