

二氢苯吡喃酮 Mannich 反应的副反应

侯孝平 黄文龙 彭司勋

(中国药科大学药物化学研究室, 南京 210009)

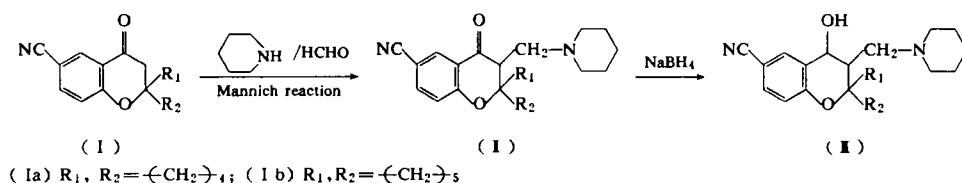
摘要 以 Mannich 反应拟合成 3-胺甲基-4-羟基取代的苯吡喃酮化合物(Ⅲ), 得到 Diels-Alder 缩合产物(Ⅳa)和(Ⅳb), 初步探索了反应条件并确定了所得产物的结构。

关键词 Mannich 反应; 二氢苯吡喃酮; Diels-Alder 反应; Aldol 缩合

苯吡喃酮类钾通道启开剂是 80 年代开发的一类新型抗高血压药。本文拟合成 3-胺甲基-4-羟基取代的苯吡喃酮化合物(Ⅲ), 以

寻找活性更高、选择性更好的新型钾通道启开剂, 所选择的合成路线如下:

Scheme 1.



在具体实验操作中虽反复摸索实验条件, 包括改变溶剂以及考虑选用不同的胺及相应的盐等^[1], 结果都未得到预期的 Mannich 反应产物(Ⅲ)。依据 Mannich 反应机理: $2R_2NH + HCHO \rightleftharpoons R_2NCH_2NR_2$, 也尝试改变加料顺序^[2], 先加入胺或其相应盐与甲醛反应一段时间后再加入相应的酮, 结果与改变加

料顺序前的一样(见表 1 A、B)。后发现 2 位双取代的二氢苯吡喃酮在 Mannich 反应条件下(见表 1 C、D、E、F)虽不能生成预期的产物, 但却得到了 Diels-Alder 缩合反应的产物(Ⅳ)。文献尽管有过类似反应的报道^[3], 但反应条件和产率与本报告都有较大的差异, 该反应的过程可能如下:

Scheme 2.

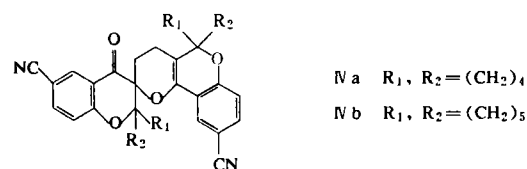
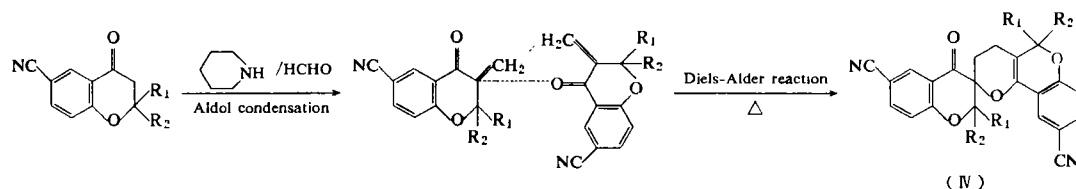








Fig 1. Structures of compounds IVa and IVb

用 2-位取代基不同的二氢苯吡喃酮给上述反应得到的固体经分离、纯化、元素和光谱分析最后确证结构为 IVa 和 IVb, 收率分别为 34% 和 61%, 这两个化合物均未见文献报道。上述结果表明: 在此反应条件下, 尽管

收稿日期 1995-10-30 国家自然科学基金资助课题

苯骈吡喃酮的 2-位和 3-位都有取代基存在,有一定的空间位阻,但仍较容易地发生了 Diels-Alder 缩合反应,其促进反应的空间及电性因素尚待进一步探讨。

Tab 1. Reaction condition and results for the side-reaction in Mannich reaction

No.	Material	Solvent	Amine	Product
A	Formalin	Ethanol		Dark oil
B	Formalin	Ethanol		Dark oil
C	Paraformaldehyde	Glacial HAc		White solid
D	Paraformaldehyde	Glacial HAc		White solid
E	Paraformaldehyde	Glacial HAc		White solid
F	Paraformaldehyde	Glacial HAc		White solid

实验部分

熔点在 WRS-1 型数字熔点仪, WL-1 型显微熔点仪, 电热熔点仪或石蜡管熔点仪上测定, 温度计均未经校正, 薄层层析(TLC)板采用硅胶 GF₂₅₄ (青岛海洋化工厂生产) 与 CMC-Na 蒸馏水溶液(浓度 0.8%) 充分搅匀后铺板, 经 100-110℃ 活化 1~2 h 后, 置干燥器内保存备用, 于紫外灯下(波长 254 nm) 显色, 元素分析仪: CARLO ERBA STRUMENTAZIONE ELEMENTAL ANALYZER- MOD 1106; 红外光谱仪: PERKIN-ELEMER 983; Infrared spectrophotometer (KBr 压片); 核磁共振仪: JEOL FX 90 Q Fourier Transform NMR Spectrometer (TMS 内标); 质谱仪: Nicolet Fourier Transform Mass Spectrometer 2000。

化合物(IV a)的合成

在 25 ml 三颈瓶中, 加入吡咯啉 0.8 ml, 搅拌下通入干燥 HCl 气体(浓 H₂SO₄ 与 NaCl 反应产生), 形成白色固体(盐酸盐), 然后依次加入多聚甲醛 0.5 g, 冰醋酸 40 ml, 以及酮(1 a) 2 g, 温度 85~95℃, 反应时间 8~9 h,

反应完毕时析出大量的白色固体, 反应液稍冷, 滤出白色固体, 用乙酸乙酯重结晶二次得精品 0.8 g (34%); mp 212℃; Anal C₃₀H₂₆N₂O₄ 478 C 75.33, H 5.75, N 5.66 (Req C75.31, H 5.44, N 5.85); IR ν 2220(-CN), 1740(-CO-), 2980, 2920(-CH₂-), 1600, 1540 (aromatic) cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃) δ 1.256~2.043(m, 20H, -CH₂-), 7.02~7.46(m, aromatic); MS(EI) m/z 478(M⁺), 446(100%), 479(M+1), 480(M+2)。

化合物(IV b)的合成

在 25 ml 三颈瓶中, 加入六氢吡啶 1 ml, 搅拌下通入 HCl 气体, 直至形成白色固体, 然后加入冰醋酸 15 ml, 多聚甲醛 0.5 g 和酮(1 b) 2 g, 再补加冰醋酸 15 ml, 缓慢升温到 95℃, 溶解, 反应 10 h 后, 反应液中析出白色固体(升温加热不溶), 反应完毕, 稍冷, 滤出白色固体, 并用水洗涤, 产品用乙酸乙酯重结晶, 烘干, 得白色晶体 1.2 g (61%); mp 230℃; Anal C₃₂H₃₀N₂O₄ 506 C 75.44, H 6.01, N 5.34 (Req C 75.88, H 5.93, N 5.53); IR ν 2220(-CN), 2980, 2840(-CH₂-), 1720(-CO-), 1600, 1500 (aromatic) cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃) δ 1.60~2.08(m, 24H, -CH₂-), 6.9~8.01(m, 6H, aromatic); MS(EI) m/z 506(M⁺, 51%), 507(M+1), 508(M+1), 224(100%)。

参考文献

- 1 Dimmock JR, Sidhu KK, Chen M, *et al.* Evaluation of some Mannich bases of cycloalkanones and related compounds for cytotoxic activity. *Eur J Med Chem*, 1993, 28: 313
- 2 张寅生, 张玉英, 彭司勋等. 4-芳环及芳胺杂环胺甲基酚类化合物的合成. *中国药科大学学报*, 1988, 19(3): 167
- 3 Rolf Gericke, Jurgen Harting, Inge Lues, *et al.* 3-methyl-2H-1-benzopyran potassium channel activator. *J Med Chem*, 1991, 34(10): 3074

By-products from Mannich Reaction of Dihydrobenzopyranones

Hou Xiaoping, Huang Wenlong, Peng Sixun

Division of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract It was reported that 3-aminoalkyl benzopyranones were obtained by Mannich reaction of 2-monosubstituted benzopyranones with paraformaldehyde. However, all attempts to introduce the 3-aminoalkyl group directly to the 2-disubstituted benzopyranones were unsuccessful in present study. First, the pyrrolidine-catalyzed Aldol condensation with paraformaldehyde in acetic acid led to the methylene compounds which were unstable when they were heated, and then Diels-Alder dimers were formed immediately. The reasons why it was difficult to prepare the 3-aminoalkyl-2-disubstituted benzopyranone ones by Mannich reaction remain to be further studied.

Key words Mannich reaction; Benzopyranones; Diels-Alder reaction; Aldol condensation

【文摘 016】 徐长卿组织培养技术的研究 高山林, 朱丹妮, 徐德然. 药物生物技术, 1995, 2(4): 33

对徐长卿组织培养快速繁殖技术的试验研究结果表明, NAA 诱导愈伤组织效果优于 IAA。而 IAA 较适于诱导丛生芽, BA 浓度有较明显的协同作用。因此, 在组织培养中激素和生长素的合理配合是达到最佳培养效果的关键。试验结果表明: 诱导愈伤组织的最适培养基为 MS+NA 1.0 g/L+NAA 1.0 mg/L, 诱导丛生芽的最适基为 B₅+BA 2.0 mg/L+IAA 0.5 mg/L, 而诱导生根的最适培养基为 1/2 MS+NAA 1.0 mg/L。通过三阶段组织培养技术的优化, 可以快速繁殖出大批种苗, 有效地解决徐长卿药材繁殖速度慢的问题, 这一技术可望应用于生产。

【文摘 017】 药物生物技术进展 吴梧桐, 王友同, 吴文俊. 药物生物技术, 1995, 2(3): 40

综述了生物技术医药产品的开发和生产情况, 包括基因工程药物、蛋白质工程药物、单克隆抗体、

动植物细胞工程产品、酶工程产品等进展; 亦综述了国内生物技术产品研究情况及国内一些生化药物现状; 提出以生物技术促进我国生物药物发展, 应用基因工程技术研究开发新药及改造传统制药工业的研究方向及注意的问题。全文综述文献 21 篇。

【文摘 018】 反相 HPLC 分析发酵液、中间体中妥布拉霉素的含量 顾觉奋, 杜春波, 邓晓燕. 药物生物技术, 1995, 2(3): 24

妥布拉霉素 (Tobramycin, TOB) 是 *S. tenebrarius* 发酵的次级代谢物, 属于氨基糖苷类抗生素。本文建立了用反相 HPLC 法分析测定了 TOB 的含量, 考察了发酵液预处理条件和试剂及 pH 对于中间体提取效果的影响, 及时反馈发酵液、吸附废液、解吸液、固体粗品中妥布拉霉素效价情况, 为中间体各环节的质量控制提供了简便快速、重现性好的方法。色谱柱为 C₁₈, 150×4.6 mm, 流动相为乙腈-甲醇-水-醋酸, 检测波长 365 nm。