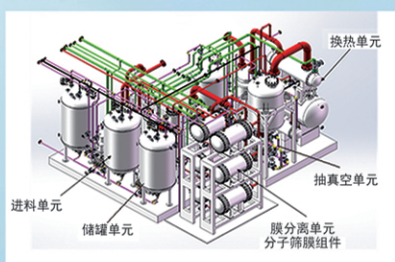




浙江汇甬新材料有限公司

微波合成第二代脱水膜

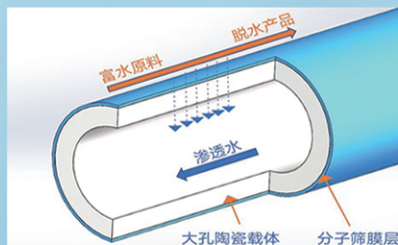


国家自然科学基金二等奖 成果转化

IChemE全球 创新产品冠军

微波分子筛膜 脱水性能遥遥领先

共沸体系、热敏体系、含水有机物脱水精制换代技术



收率高、能耗低、连续脱水、无需再生

在如下领域的有机物脱水精制已有工业化应用

锂电池电解液溶剂及NMP生产、回收
BDO产业链、煤化工、石油化工精细化学品
制药行业、溶媒回收、燃料乙醇、超纯溶剂

广泛适用于醇类、醚类、酯类、酮类、苯系物、卤代烃的脱水精制



网址: www.hymater.com

固定电话: 0574-87648996

电话: 13396592011

地址: 浙江省宁波市江北高新园区庆丰路联东U谷国际港56号楼

木质素磺酸催化 4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 衍生物的合成

毛渊渊, 彭进松, 陈春霞*

(东北林业大学 化学化工与资源利用学院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: 从造纸工业副产物木质素磺酸钠出发, 通过离子交换法制备了木质素磺酸, 并对其进行了 FTIR、酸碱滴定和凝胶渗透色谱表征。以木质素磺酸催化 2-氨基吡啶与乙酰乙酸乙酯合成 2-甲基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮为模板反应, 考察了溶剂、温度、催化剂用量对反应的影响。得到优化反应条件为: 2-氨基吡啶 1.0 mmol、乙酰乙酸乙酯 1.1 mmol、木质素磺酸 0.09 g, 在 2 mL 无水乙醇中于 100 °C 下反应 24 h。在该条件下改变底物上连接取代基的种类和位置, 合成了一系列 4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮衍生物, 产率为 38%~84%, 产物的结构经 ¹HNMR 和 ¹³CNMR 表征。此外, 对模板反应中催化剂的回收和再利用性进行了评价, 在优化条件下催化剂使用 4 次, 产率从 81% 降低到 75%, 扩大反应规模到克级, 催化活性无明显变化。

关键词: 木质素磺酸; 环化反应; 4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮; 含氮双杂环; 绿色合成; 催化技术

中图分类号: TQ426 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2025) 01-0128-07

Lignosulfonic acid-catalyzed synthesis of 4H-pyrido [1,2-a]pyrimidin-4-one derivatives

MAO Yuanyuan, PENG Jinsong, CHEN Chunxia*

(College of Chemistry, Chemical Engineering and Resource Utilization, Northeast Forestry University, Harbin 150040, Heilongjiang, China)

Abstract: Lignosulfonic acid was prepared from ion exchange of sodium lignosulfonate, a by-product of paper industry, and characterized by FTIR, acid-base titration and gel permeation chromatography. Using the catalytic synthesis of 2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one from 2-aminopyridine with ethyl acetoacetate via lignosulfonic acid as a template reaction, the influence of solvent, temperature and catalyst amount on the reaction was analyzed. The optimized reaction conditions were obtained as follows: 1.0 mmol of 2-aminopyridine, 1.1 mmol of ethyl acetoacetate, 0.09 g of lignosulfonic acid, and reacted in 2 mL of ethanol absolute at 100 °C for 24 h. Under the optimized reaction conditions, a series of 4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ones in yields of 38%~84% were obtained by changing the type and position of the binding substituent groups on the substrate, with the structures confirmed by ¹HNMR and ¹³CNMR. Data from evaluation on the recovery and reuse of the catalyst showed that, under the optimized conditions, the yield was reduced from 81% to 75% when the catalyst was recycled for 4 times, and the reaction scale was successfully expanded to gram level without significant change in catalytic activity.

Key words: lignosulfonic acid; cyclization reaction; 4H-pyrido[1,2-a] pyrimidin-4-one; nitrogen-containing bicyclic heterocycles; green synthesis; catalysis technology

含氮杂环类化合物作为天然产物和药物的重要结构单元, 在药物化学、生物和材料化学等领域中

应用广泛。4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮类化合物是重要的含氮杂环化合物之一, 因其重要的生物活性而

收稿日期: 2024-01-13; 定用日期: 2024-03-21; DOI: 10.13550/j.jxhg.20240047

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目 (LH2022B003)

作者简介: 毛渊渊 (1998—), 女, 硕士生, E-mail: 1401118683@qq.com. 联系人: 陈春霞 (1978—), 女, 教授, E-mail: ccx0109@nefu.edu.cn.

备受关注。4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮及其衍生物不仅具有抗抑郁^[1]、抗疟^[2]、消炎^[3]、抗癌^[4]、抗过敏^[5]等广泛的生物活性,还可作为醛糖还原酶抑制剂^[6]、5-HT₆拮抗剂^[7],具有良好的药代动力学特性和低毒性,制药公司相继开发了多款该类药物,如用于治疗2月龄及以上患者脊髓性肌萎缩症的利司扑兰(Evrysdi)^[8],用于治疗精神分裂症的利培酮^[9]等。由于4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮类化合物应用广泛,其合成受到了越来越多的关注。

4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮最初是在高温、强酸性条件下由2-氨基吡啶和β-酮酯合成而得。近年来,其合成方法日益增多。DONG等^[10]以氰基乙酸乙酯和2-氨基吡啶为原料,经“一锅法”合成了4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮类化合物;ROSLAN等^[11]使用廉价无毒的BiCl₃为催化剂,在无溶剂条件下合成2-烷基/芳基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮类化合物;XIE等^[12]开发了在CO气氛下使用钨/铜催化*N*-(2-吡啶基)酞亚胺羰基环酰胺化合成2-芳基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮的有效方法;BASAHEL等^[13]在回流乙醇中用钨磷酸铝盐催化合成4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮;CHEN等^[14]开发了高效、高区域选择性的银催化法,以烷基酸酯合成2-芳基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮;MATHAVAN等^[15]在无溶剂条件下使用二氧化硅负载的对甲苯磺酸(TsOH-SiO₂)催化剂合成了4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮。上述方法具有潜在的实用性,但部分方法涉及昂贵的催化剂、高温及强酸性等苛刻条件。

随着绿色化学理念的发展与应用,生物质固体酸催化剂在有机合成中的应用日渐增加^[16-17]。木质素磺酸盐是造纸工业主要的副产物之一,主要用作高分子材料的改性剂、混凝土减水剂、分散剂、石油开采助剂等^[18],其通过简单的质子交换可获得木质素磺酸^[19]。因此,在上述背景下,本文拟开发一种绿色、温和的合成方法,以β-酮酯与2-氨基吡啶类化合物为底物,在木质素磺酸的催化作用下合成4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮类化合物,为该类药物在药物化学及材料化学等领域的应用提供支持。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

2-氨基吡啶、2-氨基-3-甲基吡啶、2-氨基-4-甲基吡啶、2-氨基-5-甲基吡啶、2-氨基-3-羟基吡啶、2-氨基-3-甲氧基吡啶、2-氨基-5-氟吡啶、2-氨基-5-氯吡啶、乙酰乙酸乙酯、异丁酰乙酸乙酯、1,3-丙酮二羧酸二乙酯、2-甲基乙酰乙酸乙酯、木质素磺酸钠、盐酸、氢氧化钠,CP,安徽泽升科技有限公司;

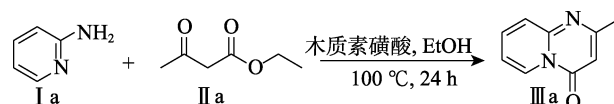
2-氨基-5-溴吡啶、2-氨基-5-碘吡啶、2-氨基-5-溴-4-甲基吡啶、2-氨基异烟酸乙酯、丙酰乙酸乙酯、丁酰乙酸乙酯、4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯、2-环己酮甲酸乙酯、3-乙酰二氢呋喃-2(3*H*)-酮,CP,上海毕得医药科技有限公司;甲醇、无水乙醇(EtOH)、丙醇、异丙醇、叔丁醇、二甲基亚砜(DMSO)、1,4-二氧六环、1,2-二氯乙烷、乙酸乙酯、甲苯,CP,天津市富宇精细化工有限公司;732型阳离子交换树脂,上海麦克林生化科技股份有限公司。

Brucker-500 MHz 型核磁共振波谱仪,德国Brucker公司;X-5显微熔点测定仪,巩义市予华仪器有限责任公司;E2695凝胶渗透色谱仪,美国Waters公司;IRAffinity-1红外光谱仪,日本Shimadzu公司。

1.2 木质素磺酸催化剂的制备

木质素磺酸由木质素磺酸钠通过离子交换柱酸化冻干得到^[19]。通过酸碱滴定法对制备的催化剂进行磺酸基含量测定,得到H⁺含量为2.2 mmol/g。

1.3 4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮衍生物的合成



β-酮酯与2-氨基吡啶类化合物的反应步骤以2-甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮(IIIa)的合成例,具体步骤为:在洁净干燥的10 mL Schlenk反应管中依次加入94 mg的2-氨基吡啶(1.0 mmol),催化剂木质素磺酸0.09 g,0.14 mL乙酰乙酸乙酯(1.1 mmol),2 mL无水乙醇为溶剂,在100 °C下反应24 h(TLC监测底物消失),冷却至室温,经柱层析(乙酸乙酯为展开剂)分离提纯,得到白色固体130 mg,即产物2-甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮(IIIa),产率81%,熔点123~124 °C; ¹HNMR(500 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.92(d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.94(t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61(d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32(t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.30(s, 1H), 2.38(s, 3H); ¹³CNMR(126 MHz, CDCl₃), δ: 164.24, 156.79, 149.70, 135.17, 126.21, 124.81, 113.94, 102.29, 23.68。

2,9-二甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮(IIIb): 白色固体101 mg,产率58%,熔点130~131 °C; ¹HNMR(500 MHz, CDCl₃), δ: 8.85(d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.48(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.92(t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.26(s, 1H), 2.50(s, 3H), 2.40(s, 3H); ¹³CNMR(126 MHz, CDCl₃), δ: 163.49, 157.45, 149.26, 133.68, 133.42, 124.25, 113.36, 102.06, 23.87, 17.22。

2,8-二甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮(IIIc): 白色固体138 mg,产率80%,熔点128~129 °C; ¹HNMR(500 MHz, CDCl₃), δ: 8.84(d, *J* = 7.3 Hz,

1H), 7.28 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 164.48, 156.88, 149.73, 147.29, 125.51, 122.88, 116.65, 101.41, 20.42。

2,7-二甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮 (III d): 黄色固体 144 mg, 产率 84%, 熔点 159~160 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 8.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 163.73, 156.76, 148.67, 138.14, 124.23, 123.65, 102.06, 23.59, 17.26。

9-羟基-2-甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮 (III e): 灰色固体 118 mg, 产率 67%, 熔点 148~149 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 8.44 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 162.14, 156.85, 147.34, 143.11, 116.85, 114.15, 112.10, 102.62, 23.16。

9-甲氧基-2-甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮 (III f): 黄色固体 121 mg, 产率 64%, 熔点 153~154 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 8.59 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 163.24, 156.90, 150.73, 144.11, 118.05, 112.85, 109.89, 103.32, 55.79, 23.99。

7-氟-2-甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮 (III g): 白色固体 146 mg, 产率 82%, 熔点 145~146 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 8.87 (s, 1H), 7.64~7.48 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 163.89, 156.33, 153.77, 151.82, 147.65, 127.81, 127.61, 126.74, 126.68, 112.49, 112.16, 102.16, 23.56。

8-氯-2-甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮 (III h): 白色固体 122 mg, 产率 68%, 熔点 105~106 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 8.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 164.97, 156.30, 149.35, 142.39, 127.15, 123.05, 115.52, 102.55, 23.66。

7-溴-2-甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮 (III i): 黄色固体 168 mg, 产率 71%, 熔点 166~167 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 9.08 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 164.28, 155.76, 148.14, 138.50, 126.37, 125.88, 109.20, 102.91, 23.67。

7-碘-2-甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮 (III j): 白色固体 192 mg, 产率 67%, 熔点 205~206 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 9.18 (s, 1H), 7.77 (d, $J =$

9.3 Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 164.31, 155.59, 148.19, 142.91, 131.41, 125.80, 102.95, 77.51, 23.69。

7-溴-2,8-二甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮 (III k): 淡黄色固体 168 mg, 产率 67%, 熔点 128~129 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 9.07 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 164.58, 155.69, 148.51, 147.28, 126.42, 123.87, 113.54, 101.71, 23.74, 21.66。

2-甲基-4-氧代-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-8-甲酸乙酯 (III l): 黄色固体 172 mg, 产率 75%, 熔点 140~141 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 8.95 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 164.44, 162.42, 156.53, 149.30, 136.28, 127.19, 126.68, 112.12, 104.09, 61.44, 23.60, 13.12。

2-乙基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮 (III m): 白色固体 136 mg, 产率 78%, 熔点 66~67 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 8.94 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 2.64 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 169.15, 157.19, 149.80, 134.98, 126.15, 124.95, 113.87, 100.92, 30.39, 11.74。

2-丙基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮 (III n): 黄色固体 146 mg, 产率 77%, 熔点 101~102 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 8.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 2.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.70 (h, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 168.41, 159.78, 156.87, 149.98, 135.40, 126.23, 125.27, 114.47, 103.19, 60.32, 42.93, 13.15。

2-异丙基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮 (III o): 黄色固体 101 mg, 产率 54%, 熔点 89~90 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 8.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 2.84 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 172.97, 157.53, 149.81, 134.75, 126.09, 125.15, 113.81, 99.58, 35.35, 20.61。

2-(4-氧代-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-2-基)乙酸乙酯 (III p): 黄色固体 110 mg, 产率 51%, 熔点 61~62 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 8.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.79~7.61 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 168.41, 159.78, 156.87, 149.98, 135.40,

126.23, 125.27, 114.47, 103.19, 60.32, 42.93, 13.15。

2-(三氟甲基)-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮 (IIIq): 白色固体 82 mg, 产率 38%, 熔点 97~98 °C; ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 9.03 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25~7.19 (m, 1H), 6.72 (s, 1H); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 156.79, 152.23, 151.95, 151.67, 151.39, 150.86, 136.69, 126.52, 126.04, 120.75, 118.56, 115.96, 100.23。

2,3-二甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮 (IIIr): 白色固体 138 mg, 产率 79%, 熔点 113~114 °C; ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 8.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59~7.52 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 160.31, 157.08, 147.13, 133.46, 125.98, 124.70, 113.65, 110.57, 21.88, 11.14。

3-(2-羟乙基)-2-甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮 (III s): 黄色固体 92 mg, 产率 48%, 熔点 171~172 °C; ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 8.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67~7.55 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 161.54, 157.98, 147.45, 134.13, 125.92, 124.72, 114.10, 112.13, 60.97, 29.47, 21.75。

1,2,3,4-四氢-11*H*-吡啶[2,1-*b*]喹啉-11-酮 (III t): 白色固体 150 mg, 产率 75%, 熔点 101~102 °C; ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 8.86 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.60~7.49 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 8.6、4.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.63 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 19.1 Hz, 4H); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 160.93, 156.82, 147.23, 133.42, 125.68, 124.59, 113.30, 112.36, 31.53, 22.05, 21.32, 21.02。

2 结果与讨论

2.1 催化剂的表征

木质素磺酸的 FTIR 谱图如图 1 所示。

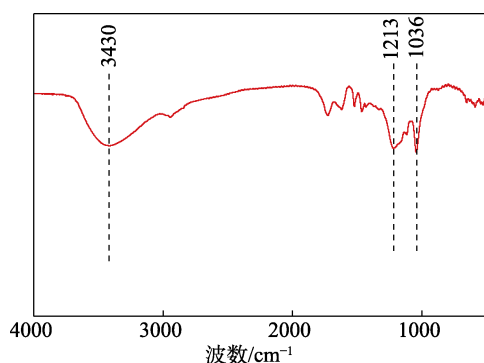


图 1 催化剂的 FTIR 谱图

Fig. 1 FTIR spectrum of catalyst

由图 1 可知, 3430 cm⁻¹ 处为 O—H 的伸缩振动峰, 1213 cm⁻¹ 处为磺酸基团中 O=S=O 的不对称伸缩振动峰, 1036 cm⁻¹ 处为磺酸基团中 O=S=O 的对称伸缩振动峰, 说明制备的催化剂木质素磺酸中含有磺酸官能团; 凝胶渗透色谱测定 (*N,N*-二甲基甲酰胺为溶剂) 催化剂的相对分子质量 (简称分子量) 分布结果如表 1 所示。由表 1 可知, 催化剂的重均分子量 (M_w) 为 50938, 数均分子量 (M_n) 为 40224。

表 1 催化剂凝胶渗透色谱分析结果

Table 1 Gel permeation chromatography analysis result of catalyst

分布名称	M_n	M_w	M_p	M_z	多分散性
数值	40224	50938	29393	67690	1.2663

注: M_p 为峰位分子量; M_z 为 Z 均分子量。

2.2 反应条件优化

以 2-氨基吡啶 (1.0 mmol) 与乙酰乙酸乙酯 (1.1 mmol) 为模板反应, 用木质素磺酸催化制备 2-甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮, 考察不同溶剂 (2 mL) 对合成 2-甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶酮的影响, 结果见表 2。

表 2 反应条件优化

Table 2 Optimization of reaction conditions

编号	溶剂	催化剂用量/ g	温度/°C	时间/h	产率/%
1	甲醇	0.05	80	48	73
2	无水乙醇	0.05	80	48	70
3	丙醇	0.05	80	48	34
4	异丙醇	0.05	80	48	39
5	叔丁醇	0.05	80	48	21
6	乙醇/水 ^①	0.05	80	48	28
7	DMSO	0.05	80	48	11
8	1,4-二氧六环	0.05	80	48	9
9	1,2-二氯乙烷	0.05	80	48	12
10	乙酸乙酯	0.05	80	48	52
11	甲苯	0.05	80	48	22
12	无	0.05	80	48	43
13	无水乙醇	0	80	48	0
14	无水乙醇	0.07	80	48	74
15	无水乙醇	0.09	80	48	75
16	无水乙醇	0.11	80	48	71
17	无水乙醇	0.15	80	48	66
18	无水乙醇	0.09	60	48	56
19	无水乙醇	0.09	100	48	81
20	无水乙醇	0.09	100	24	81

①两者体积比 3 : 1。

由表 2 可知, 无溶剂时, 产物的产率为 43% (编号 12); 当反应在质子性溶剂中进行时, 产物的产率

较高,但随着溶剂极性减弱,产率明显降低(编号 1~5),因此甲醇作溶剂时的产率最高,为 73%,叔丁醇作溶剂时产率已降至 21%;而在非质子性溶剂中反应时,效果不理想(编号 7~11),但乙酸乙酯作溶剂时,产物的产率比无溶剂时高,为 52%。考虑到甲醇和乙醇作溶剂时,产率相差不大,但甲醇的毒性较大,因此,本文选择无水乙醇作为该反应的溶剂。

此外,反应受木质素磺酸用量的影响较大,无催化剂时,反应不发生(编号 13);当催化剂用量从 0.05 g 增加到 0.09 g 时,产物的产率增加(编号 2、14~15);将催化剂用量从 0.09 g 增加到 0.15 g,产率略有降低,这可能是由于催化剂团聚和副反应的影响(编号 15~17)。此外,温度对反应也有较大

的影响。以无水乙醇为溶剂、0.09 g 催化剂的模板反应中,反应温度从 60 °C 提高到 100 °C 时,产物的产率随着反应温度的升高而增加(编号 15、18、19)。在 100 °C 时,反应 24 h(编号 20)时反应完全,产物的产率达到 81%。综上,木质素磺酸催化 2-氨基吡啶和乙酰乙酸乙酯成环反应优化条件为:2-氨基吡啶 1.0 mmol,乙酰乙酸乙酯 1.1 mmol,木质素磺酸催化剂用量 0.09 g,在 2 mL 无水乙醇中于 100 °C 下反应 24 h。

2.3 反应普适性研究

在上述最优条件下,选择多种不同取代的 2-氨基吡啶与 β -酮酯进行反应普适性的研究,结果如表 3 所示。

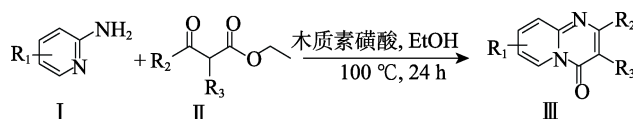


表 3 反应的普适性^①

Table 3 Scope of reaction^①

编号	I	II	III	产率/ %	编号	I	II	III	产率/ %
1				III a 81	11				III k ^② 67
2				III b 58	12				III l ^② 75
3				III c 80	13				III m 78
4				III d 84	14				III n 77
5				III e 67	15				III o ^② 54
6				III f 64	16				III p 51
7				III g ^② 82	17				III q 38
8				III h ^② 68	18				III r 79
9				III i ^② 71	19				III s 48
10				III j ^② 67	20				III t 75

①反应条件: I (1.0 mmol)、II (1.1 mmol)、木质素磺酸 (0.09 g)、无水乙醇 2 mL、100 °C 下反应 24 h; ②无溶剂反应。

由表 3 可见, 当 2-氨基吡啶类化合物和 β -酮酯上连有不同的取代基时, 都能顺利地反应生成相应的产物, 产率为 38%~84%。

当 2-氨基吡啶连有取代基团时, 反应受位阻影响较大; 当甲基在氨基的间位和对位时, 产率为 80% 和 84% (编号 3、4), 而甲基在氨基邻位时, 由于位阻效应, 产率只有 58% (编号 2); 在氨基邻位连有给电子基团羟基和甲氧基时产率为 67% 和 64% (编号 5、6); 在氨基间位或对位连有卤素时, 反应也能顺利进行, 产率为 67%~82% (编号 7~10); 连有甲基和溴双取代基时产率为 67% (编号 11); 间位连有酯基时, 产率为 75% (编号 12)。而当 β -酮酯结构改变时, 同样受空间位阻影响较大, β -酮酯的羰基碳上连烷基时, 产率随着烷基的位阻增大而降低 (编号 13~15), 1,3-丙酮二羧酸二乙酯作底物时, 产率为 51% (编号 16); 受三氟甲基强吸电子效应的影响, 反应结果不理想 (编号 17); β -酮酯的 2 号碳连有取代基时, 反应也能顺利进行, 产率在 48%~79% (编号 18~20)。当以内酯 3-乙酰二氢呋喃-2(3*H*)-酮为底物时, 反应也可顺利进行 (编号 19), 生成 3-(2-羟乙基)-2-甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮。

2.4 催化剂的稳定性、扩大反应效果和优势分析

在优化反应条件下, 对模板反应中催化剂的回收和再利用性能进行测试。反应为非均相反应, 在每个反应周期完成后, 加入乙酸乙酯过滤, 滤出的催化剂在 60 °C 鼓风干燥箱中干燥, 并对回收催化剂进行再循环使用实验, 结果如图 2 所示。由图 2 可知, 木质素磺酸催化剂使用 4 次后, 仍保持 75% 的较高产率。

将该反应扩大到克级规模, 反应产率基本保持不

变。以模板反应为例, 在洁净干燥的 100 mL Schlenk 反应管中加入 1.0 g 的 2-氨基吡啶 (10.6 mmol)、1.5 mL 乙酰乙酸乙酯 (11.7 mmol)、0.95 g 木质素磺酸和 21 mL 无水乙醇, 在 100 °C 下反应完全, 得到 III a 1.36 g, 产率为 80%。相较于传统的对甲苯磺酸催化, 木质素磺酸具有绿色安全、廉价易得、可重复使用、可扩展到克级反应等多重优势, 并且本文采用的催化剂是对造纸工业副产物的废物利用, 该催化剂的应用对促进可持续发展具有积极的意义。

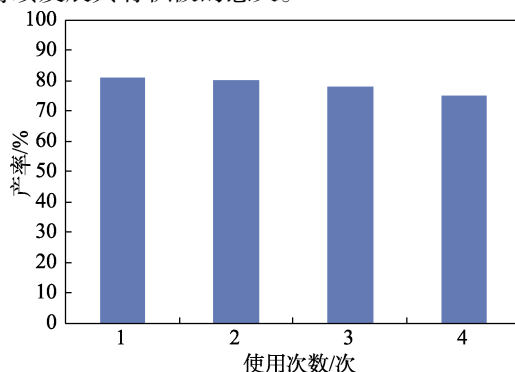


图 2 催化剂的稳定性评价

Fig. 2 Catalyst stability evaluation

2.4 反应机理

根据上述实验结果, 木质素磺酸催化 β -酮酯与 2-氨基吡啶环化反应的机理推断如图 3 所示。首先, 在木质素磺酸催化作用下, 2-氨基吡啶 (I) 中的氨基作为亲核试剂对质子化的羰基进行亲核加成形成中间体 IV, 然后经过质子催化互变异构形成亚胺中间体 VI; 分子内仲胺对酯基进行亲核加成/消除反应 (脱去乙醇) 成环得到中间体 VIII, 在酸催化作用下, 羟基脱去 1 分子水, 生成最终产物 2-甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮 (III)。

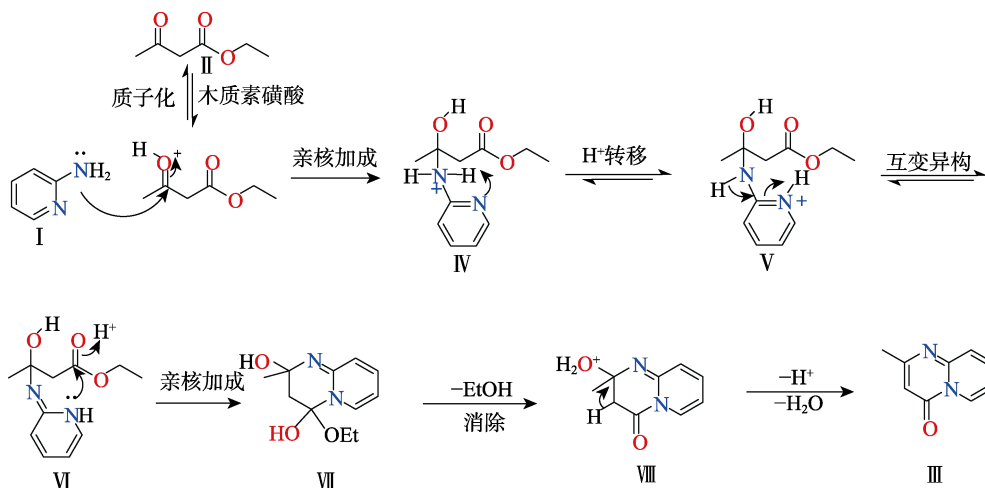


图 3 反应机理示意图

Fig. 3 Schematic diagram of reaction mechanism

3 结论

本文开发了一种绿色、温和的 4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮衍生物的合成方法。1.0 mmol 单取代或多取代 2-氨基吡啶与 1.1 mmol 的 β -酮酯在催化剂的作用下,通过“一锅法”生成 4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮类化合物,木质素磺酸催化剂用量 0.09 g,在 2 mL 无水乙醇中于 100 °C 下反应 24 h,产率为 38%~84%。所使用的催化剂木质素磺酸绿色安全、廉价易得,还可重复使用,并可扩大到克级的反应规模。

参考文献:

- [1] KENNIS L E J, BISCHOFF F P, MERTENS C J, *et al.* New 2-substituted 1,2,3,4-tetrahydrobenzofuro[3,2-*c*]pyridine having highly active and potent central α 2-antagonistic activity as potential antidepressants[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2000, 10(1): 71-74.
- [2] MANE U R, MOHANAKRISHNAN D, SAHAL D, *et al.* Synthesis and biological evaluation of some novel pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones as antimalarial agents[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 79: 422-435.
- [3] ZHENG G Z. Adenosine kinase inhibitors: Polar 7-substituent of pyridopyrimidine derivatives improving their locomotor selectivity[J]. *Cheminform*, 2003, 13(51): 3041-3044.
- [4] AMRUTKAR S. Scaffold-hopping of bioactive flavonoids: Discovery of aryl-pyridopyrimidinones as potent anticancer agents that inhibit catalytic role of topoisomerase II α [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, 122: 43-54.
- [5] SHULMAN D G, AMDAHL L, WASHINGTON C, *et al.* A combined analysis of two studies assessing the ocular comfort of antiallergy ophthalmic agents[J]. *Clinical Therapeutics*, 2003, 25(4): 1096-1106.
- [6] MOTTA C L, SARTINI S, MUGNAINI L, *et al.* Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one derivatives as a novel class of selective aldose reductase inhibitors exhibiting antioxidant activity[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, 50(20): 4917-4927.
- [7] SHAKHIDOVATOV K M, ELMURADOV B Z. Tricyclic quinazoline alkaloids: Isolation, synthesis, chemical modification, and biological activity[J]. *Chemistry of Natural Compounds*, 2014, 50(5): 781-800.
- [8] DHILLON S. Risperidone: First approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(17): 1853-1858.
- [9] FENTON C, SCOTT L J. Risperidone-A review of its use in the treatment of bipolar mania[J]. *CNS Drugs*, 2005, 19(5): 429-444.
- [10] DONG H R, GAO Z L, LI R S, *et al.* One-pot synthesis of 5*H*-1,3,4-thiadiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-one derivatives[J]. *Cheminform*, 2014, 4(99): 55827-55831.
- [11] ROSLAN I I, LIM Q X, HAN A J, *et al.* Solvent-free synthesis of 4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones catalyzed by BiCl₃: A green route to a privileged backbone[J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2015, 2015(11): 2351-2355.
- [12] XIE Y, CHEN T F, FU S M, *et al.* Pd-catalyzed carbonylative cycloamidation of ketoimines for the synthesis of pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones[J]. *Chemical Communications*, 2015, 51(45): 9377-9380.
- [13] BASAHEL S N, AHMED N S, NARASIMHARAO K, *et al.* Simple and efficient protocol for synthesis of pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one derivatives over solid heteropolyacid catalysts[J]. *RSC Adv*, 2016, 6: 11921-11932.
- [14] CHEN Z W, WEN Y L, DING H, *et al.* Silver-catalyzed highly efficient synthesis of pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones from 2-aminopyridines and alkynoates[J]. *Tetrahedron Letters*, 2017, 58(1): 13-16.
- [15] MATHAVAN S, DURAI RAJ A K, YAMAJALA R B R D. A metal-free approach for the synthesis of privileged 4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one derivatives over a heterogeneous catalyst[J]. *ChemistrySelect*, 2019, 4(36): 10737-10741.
- [16] DING J J (丁佳晶), ZHAO Z Y (赵芷言), XIA F F (夏斐斐), *et al.* Preparation of 5-hydroxymethylfurfural from fructose catalyzed by WO₃/Nb₂O₅[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2021, 38(3): 559-565.
- [17] LIU R D (刘润东), XING L Y (邢立艳), JING F C (敬凡尘), *et al.* Papermaking sludge-derived solid acid as catalyst for D-fructose dehydration into 5-hydroxymethylfurfural[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2021, 38(11): 2322-2330.
- [18] XIANG Y J (向育君), XU W J (徐伟箭), XIA X N (夏新年), *et al.* Latest progress of lignosulfonate research and main applications[J]. *Chinese Polymer Bulletin (高分子通报)*, 2010, 9: 99-104.
- [19] CHEN W, PENG X W, ZHONG L X, *et al.* Lignosulfonic acid: A renewable and effective biomass-based catalyst for multicomponent reactions[J]. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2015, 3(7): 1366-1373.
- [20] OU X L (欧萱乐), CHEN Z X (陈壮鑫), DONG Z X (董智贤), *et al.* The influence of foaming process on the structure and compression properties of PBAT foam[J]. *Plastics Industry (塑料工业)*, 2021, 49(10): 28-32.
- [21] SIDI-YACOB B, OUDGHIRI F, BELKADI M, *et al.* Characterization of lignocellulosic components in exhausted sugar beet pulp waste by TG/FTIR analysis[J]. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2019, 138: 1801-1809.
- [22] MA W J, LIU P J, XU D W, *et al.* High-strength and antistatic PET/CNTs bead foams prepared by scCO₂ foaming and microwave sintering[J]. *Polymers for Advanced Technologies*, 2022, 33(7): 2211-2220.
- [23] JIANG D M, JIANG D, LYU S C, *et al.* Effect of modified wheat straw fiber on properties of fiber cement-based composites at high temperatures[J]. *Journal of Materials Research and Technology*, 2021, 14: 2039-2060.
- [24] MA W J, CAI W R, CHEN W H, *et al.* A novel structural design of shielding capsule to prepare high-performance and self-healing MXene-based sponge for ultra-efficient electromagnetic interference shielding[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2021, 426: 130729.
- [25] BAI Z Y (白竹煜). Study on functionalized modification of expandable graphite and its flame retardant rigid polyurethane foam[D]. Chengdu: Southwest Jiaotong University (西南交通大学), 2022.
- [26] LI M E, YAN Y W, ZHAO H B, *et al.* A facile and efficient flame-retardant and smoke-suppressant resin coating for expanded polystyrene foams[J]. *Composites Part B: Engineering*, 2020, 185: 107797.
- [27] WU W, HE H B, LIU T, *et al.* Synergetic enhancement on flame retardancy by melamine phosphate modified lignin in rice husk ash filled P34HB biocomposites[J]. *Composites Science and Technology*, 2018, 168: 246-254.
- [28] WANG W, LIU Y, WANG Q. Synthesis of melamine cyanuric based flame retardant via hydrogen bond self-assembly and *in-situ* dispersion strategies for improving comprehensive performance of epoxy resin[J]. *Composites Part A: Applied Science and Manufacturing*, 2024, 176: 107826.
- [29] WANG J H (王建航), XU Z Y (许志彦), YE X L (叶小林), *et al.* Synthesis of flame retardant based on DOPS derivatives and properties of polylactic acid composites[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2022, 39(2): 396-402.

(上接第 111 页)