

芳基炔丙基醚的环化反应合成色烯类化合物及其衍生物

王宝辉

西南林业大学材料与化学工程学院, 云南 昆明

收稿日期: 2025年10月20日; 录用日期: 2025年11月4日; 发布日期: 2025年11月14日

摘要

色烯类化合物具有广泛的生物活性。本文采用全合成的方法从简单化合物出发合成了一系列氰基改性2H-色烯类化合物并探究了其体外抗菌活性。以Williamson醚合成法高效制备了一系列炔醚类化合物, 随后通过Sonogashira偶联反应将炔醚化合物与多种碘代芳烃及杂环化合物进行偶联, 高收率的合成了一系列结构多样的炔醚-偶联产物。继而以N-碘代丁二酰亚胺(NIS)为亲电试剂, 实现了炔醚-偶联产物的分子内亲电环化反应构建2H-色烯骨架并开展了2H-色烯类化合物的官能团改性研究, 成功将氰基引入2H-色烯骨架, 获得一系列氰基改性产物。最后, 对12种氰基改性2H-色烯化合物进行了体外抑菌活性评价。结果表明, 部分化合物对大肠杆菌具有一定抑制效果, 而超过半数化合物对金黄色葡萄球菌表现出显著抗菌活性, 测试体系中有二分之一形成了明显抑菌圈, 显示出良好的应用潜力。

关键词

炔醚类化合物, 改性, 色烯骨架, 生物活性

Cyclization of Aryl Propargyl Ethers for the Synthesis of Chromenes and Their Derivatives

Baohui Wang

School of Materials and Chemical Engineering, Southwest Forestry University, Kunming Yunnan

Received: October 20, 2025; accepted: November 4, 2025; published: November 14, 2025

Abstract

Chromene compounds exhibit a broad spectrum of biological activities. This study employed a total synthesis approach to prepare a series of cyano-modified 2H-chromene derivatives from simple

starting compounds and investigated their *in vitro* antibacterial activity. A series of alkynyl ethers were efficiently synthesized via Williamson ether synthesis. Subsequently, these alkynyl ethers were coupled with various iodoarenes and heterocyclic compounds through Sonogashira coupling reactions, yielding a diverse array of alkynyl ether-coupled products in high yields. Following this, an intramolecular electrophilic cyclization of the coupled products was achieved using N-iodosuccinimide (NIS) as the electrophile, successfully constructing the 2H-chromene scaffold. Further functional group modification studies on the 2H-chromene derivatives were conducted, leading to the successful introduction of cyano groups into the framework, which afforded a series of cyano-modified products. Finally, the *in vitro* antibacterial activities of 12 cyano-modified 2H-chromene compounds were evaluated. The results indicated that some compounds exhibited certain inhibitory effects against *Escherichia coli*, while over half demonstrated significant antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*. Notably, half of the compounds in the test system formed distinct inhibition zones, revealing promising application potential.

Keywords

Alkynyl Ethers, Modification, Chromene Skeleton, Bioactivity

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

色烯(Chromene)类化合物是由苯环和恶环组成的杂环体系, 这些结构广泛存在于各种天然化合物中, 作为其重要的药效基团, 例如生物碱、多酚、生育酚、黄酮类和花色苷[1]。4H-色烯(4H-1-苯并吡喃)、2H-色烯(2H-1-苯并吡喃)、2H-色烯-2-酮(香豆素)和 4H-色烯-4-酮都是色烯类化合物的典型代表(图 1)[2]。此外, 色烯还被用作食品添加剂、化妆品和潜在的可生物降解的农用化学品[3]。近年来, 色烯类化合物的合成因其独特的生物学和药理特性而受到广泛关注, 其所存在的潜在价值也会被逐渐发掘、应用。

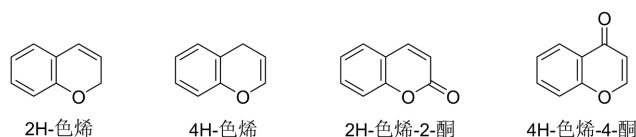


Figure 1. Typical representatives of chromenes

图 1. 色烯类化合物的典型代表

目前, 相关文献报道的色烯类化合物的合成方法主要有以下几种:

蔡的团队报道了合成 2H-色烯类化合物的区域选择性反应, 该研究以 L-脯氨酸为催化剂, 用 MCR 方法探究了取代水杨醛与醇中的炔烃的反应, 结果以适中的产率成功地合成了 2H-色烯类化合物(图 2), 同时, 在反应优化过程中对醇进行了筛选, 发现碳链较少的醇如甲醇和乙醇最有利于反应[4]。

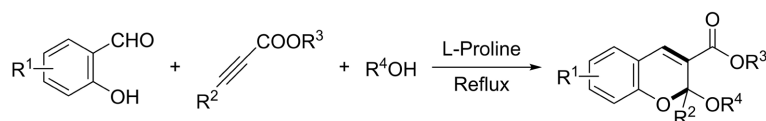


Figure 2. L-proline-catalyzed substitution of salicylaldehyde with alkynes to synthesize chromenes

图 2. L-脯氨酸催化取代水杨醛与炔烃合成色烯类化合物

Abreshteh 等人报道了天冬氨酸催化合成 2-氨基-4H-色烯的相关研究, 研究中将天冬氨酸作为合成 2-氨基-4H-色烯衍生物的有效绿色催化剂, 在 100℃ 下加热 β -萘酚、芳醛和丙二腈的混合溶液, 最终以较高的收率合成了 2-氨基-4H-色烯衍生物(图 3) [1]。

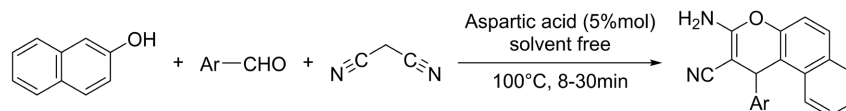


Figure 3. Chromene synthesis by aspartic acid from β -naphthol, aromatic aldehydes, and malononitrile

图 3. 天冬氨酸催化 β -萘酚、芳醛和丙二腈合成色烯类化合物

Hatamjafari 等人报道了一种以谷氨酸(20 mol%)为催化剂, 在乙醇中催化 dimedone、芳香醛和丙二腈的 MCR 合成 4H-色烯类化合物的新方法, 该方法仅仅需要回流 35 分钟即可得到对应的目标产物(图 4) [5]。

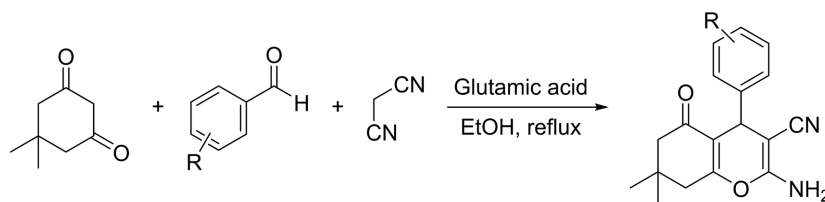


Figure 4. Chromene synthesis using dimedone, aromatic aldehydes, and malononitrile, catalyzed by glutamic acid

图 4. 谷氨酸催化 dimedone、芳香醛和丙二腈合成色烯类化合物

Liu 的团队报道了 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)催化合成 2,2-二氟-2H-色烯类化合物的相关研究, 该研究以 3-溴-3,3-二氟丙酸乙酯、水杨醛为原料, DABCO 作为催化剂, 通过注射器向反应容器中加入 N, N-二甲基甲酰胺(DMF), 在 110℃ 下搅拌 3 h 即可以较高的收率得到对应的目标产物(图 5), 同时, 通过拓展底物种类可以合成一系列的 2,2-二氟-2H-色烯类化合物[6]。

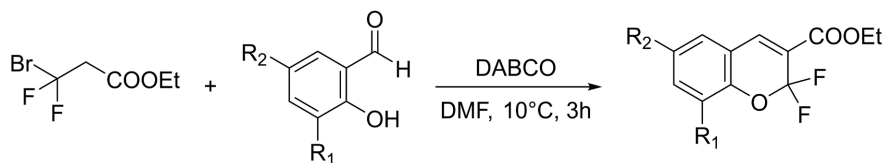


Figure 5. Synthesis of chromenes from 3-bromo-3,3-difluoropropionic acid ethyl ester and salicylaldehyde catalyzed by DABCO

图 5. DABCO 催化 3-溴-3,3-二氟丙酸乙酯、水杨醛合成色烯类化合物

目前相关领域的研究中对于色烯类化合物的合成与衍生化探究具有原料复杂多样、反应条件严苛、技术路线困难、应用探究不足等较大的局限性。呋喃类化合物的存在极为广泛且易于合成, 依据其独特的结构所带来的化学活性可以对其进行各类反应探究与灵活的化学修饰。因此, 我们迫切的需要一条以便捷易得的化合物为原料制备呋喃类化合物, 经适宜的反应构建色烯骨架, 最后通过化学修饰将活性基团引入的技术路线。本文报道了一种从简单化合物出发全合成制备改性色烯类化合物并对其进行体外抑菌活性评价的相关研究。该类化合物表现出较好的抑菌活性, 同时具有重大的潜在价值。此外, 本研究为改性色烯类化合物合成与应用领域的相关研究提供了新的技术路线与理论支撑。

2. 仪器与材料

2.1. 仪器

R206B 旋转蒸发器(上海申生科技有限公司), W2-100SP 恒温浴锅(上海申生科技有限公司), DF-101S 油浴搅拌器(巩义市予华仪器有限公司), ZF-1 紫外分析仪(杭州齐威仪器有限公司) 85-1B 磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限公司), SHZ-DIII 循环水式多用真空泵(巩义市予华仪器有限公司), 2XZ-1 旋片式真空泵(上海沪析实业有限公司), BrukerAVANCEIII500M 数字化核磁共振波谱仪(瑞士 BUCHI 公司), HVE-50 高温高压蒸汽灭菌锅(株式会社 HIRAYAMA), SW-CJ-2FD 洁净工作台(苏州安泰空气技术有限公司), IS-RDV1 恒温振荡器(美国精骐有限公司), FA2004 分析电子天平(常州幸运电子设备有限公司)。

2.2. 材料

对叔丁基苯酚, 对异丙基苯酚, 3,5-二甲基苯酚, 2,4-二甲基苯酚, 2-乙基苯酚, 4-乙基苯酚, 2-羟基吡啶, 溴代丙炔, 无水碳酸钾, 碳酸铯, 碘苯, 3,5-二甲基-1-碘苯, 1-碘代萘, 2-碘吡啶, 2-碘噻吩, 碘化亚铜, 三乙胺, N-碘代丁二酰亚胺, 氰化亚铜, 氢化钙, 无水硫酸钠等原料试剂均为上海阿拉丁试剂公司生产的分析纯(AR)级产品, 双三苯基磷二氯化钯为东京化成工业株式会社生产的分析纯(AR)级产品, 以上材料直接用于实验。丙酮, DMF, 乙腈, 甲苯, 乙醚, 四氢呋喃, 二氯甲烷, 氯仿, 1,2-二氯乙烷等试剂均为云南滇滇药业有限公司生产的分析纯(AR)级产品, 石油醚, 乙酸乙酯为昆明石翡科技有限公司生产的分析纯(AR)级产品。LB 肉汤培养基, 琼脂粉为上海生工生物工程技术有限公司生产, 金黄色葡萄球菌编号 ATCC29213, 大肠杆菌编号 ATCC25922。

3. 实验部分

本研究首先以酚类化合物、2-羟基吡啶和溴代丙炔为原料, 采用 Williamson 醚合成法高效制备了一系列炔醚类化合物, 随后通过 Sonogashira 偶联反应将炔醚化合物与多种碘代芳烃及杂环化合物进行偶联, 高收率的合成了一系列结构多样的炔醚-偶联产物。继而以 N-碘代丁二酰亚胺(NIS)为亲电试剂, 实现了炔醚-偶联产物的分子内亲电环化反应构建 2H-色烯骨架并开展了 2H-色烯类化合物的官能团改性研究, 成功将氰基引入 2H-色烯骨架, 获得一系列氰基改性产物。合成路线如图 6 所示:

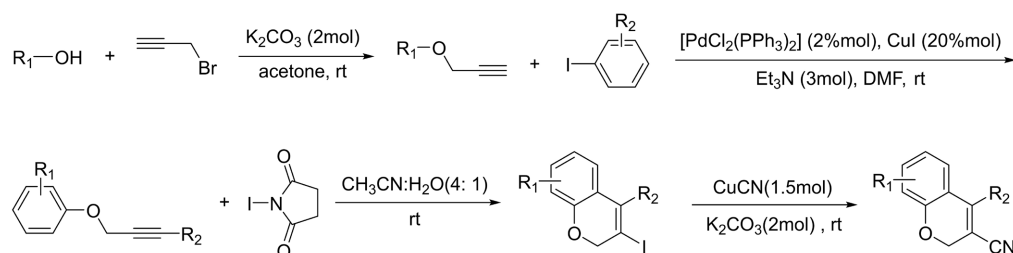


Figure 6. Synthesis of cyano-modified 2H-chromenes

图 6. 氰化 2H-色烯类化合物的合成路线

3.1. 炔醚类化合物的制备及处理

以对异丙基苯酚和溴代丙炔为原料, 通过 Williamson 醚合成法制备目标炔醚。在氮气保护下, 于 50 mL 双口烧瓶中依次加入固体原料, 并将液体原料溶于丙酮后注入反应体系, 室温搅拌反应。通过薄层色谱(TLC)监测反应进程。反应结束后, 使用乙酸乙酯和饱和食盐水对混合物进行萃取, 收集有机相并以无水硫酸钠干燥。粗产物经柱层析纯化(PE:EA = 20:1), 以 95%的产率获得澄清油状液体产物。我们系统的

筛选了溶剂、碱、原料比例及反应时间等关键参数(图 7, 表 1), 最终确定最优合成路线。

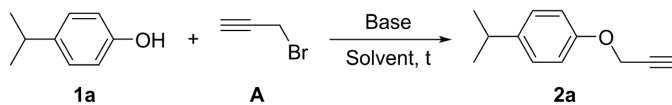


Figure 7. Determine the synthetic route of alkyne ether compounds
图 7. 确定炔醚类化合物的合成路线

Table 1. Screening of reaction conditions for the Williamson ether synthesis

表 1. Williamson 醚合成法的反应条件筛选

Entry	Solvent	Base	1a:A	t(h)	Yield [%]
1	acetone	K ₂ CO ₃	1:1	8	78
2	DMF	K ₂ CO ₃	1:1	8	54
3	MeCN	K ₂ CO ₃	1:1	8	60
4	acetone	Cs ₂ CO ₃	1:1	8	65
5	acetone	K ₂ CO ₃	1:1.2	8	95
6	acetone	K ₂ CO ₃	1:1.2	12	95

确定了最佳反应条件后, 我们对底物进行了筛选(图 8), 用对叔丁基苯酚、3,5-二甲基苯酚、2,4-二甲基苯酚、4-乙基苯酚、2-乙基苯酚、2-羟基吡啶分别与溴代丙炔作用, 以 Williamson 醚合成法制备了一系列的对应炔醚类化合物(图 9)。

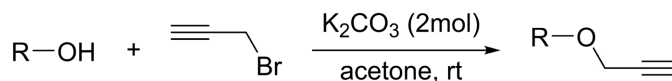


Figure 8. Synthesis of alkynyl ethers
图 8. 炔醚类化合物的合成路线

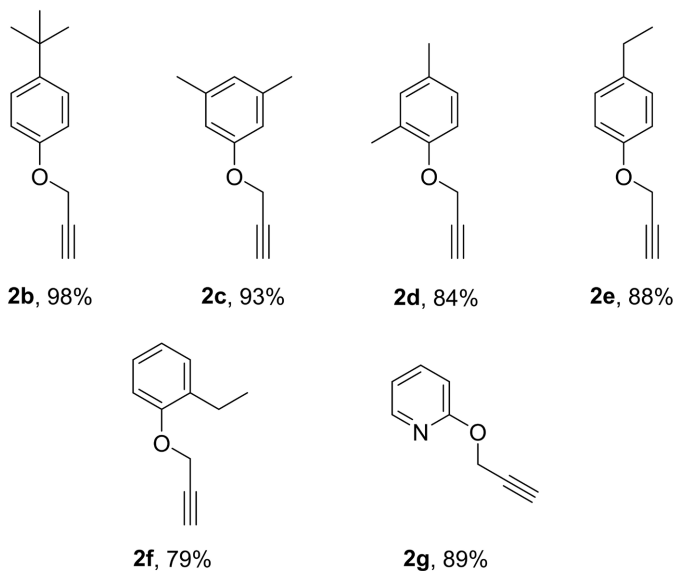


Figure 9. Screen substrates to prepare alkyne ether compounds
图 9. 筛选底物制备炔醚类化合物

3.2. 炔醚类化合物 - 偶联产物的制备及处理

以 1-异丙基-4-(丙-2-炔-1-氧基)苯与 3,5-二甲基-1-碘苯为原料, 在 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/\text{CuI}$ 催化及三乙胺存在下, 系统优化了溶剂、催化剂用量、物料比、温度与时间等条件(图 10, 表 2)。反应在 50 mL 双口瓶氮气保护中进行, 反应物溶于 DMF, 室温搅拌, TLC 监测。反应结束后以乙醚 - 水体系萃取去除 DMF, 粗产物经柱层析纯化(PE:EA = 80:1), 以 92% 的收率得到纯净的炔醚 - 偶联产物。

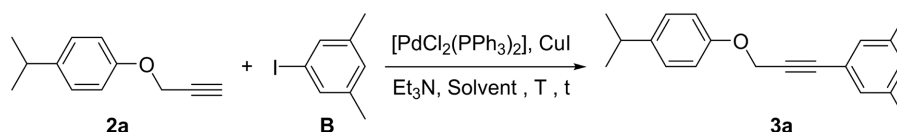


Figure 10. Determine the synthetic route of the alkyne-ether coupled product

图 10. 确定炔醚 - 偶联产物的合成路线

Table 2. Reaction condition screening of the Sonogashira coupling reaction

表 2. Sonogashira 偶联反应的反应条件筛选

Entry	Solvent	Catalyst [mol%]	2a:B	T [°C]	t(h)	Yield [%]
1	DMF	10	1:1	rt	8	60
2	Toluene	10	1:1	110	8	15
3	MeCN	10	1:1	80	8	—
4	THF	10	1:1	60	8	—
5	DMF	20	1:1	rt	8	70
6	DMF	20	1:1.2	rt	8	88
7	DMF	20	1:1.2	120	8	75
8	DMF	20	1:1.2	rt	12	92

确定了最优反应路线后, 我们对底物进行了拓展(图 11), 为了探究 Sonogashira 偶联反应对不同炔醚化合物、碘代物的适用性, 我们将第一部分制备的各类炔醚化合物与碘苯、3,5-二甲基碘苯、1-碘代萘、2-碘吡啶、2-碘噻吩分别进行了交叉偶联, 最终得到了一系列炔醚 - 偶联产物(图 12)。

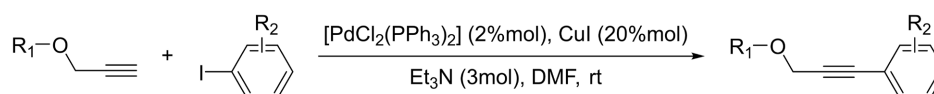
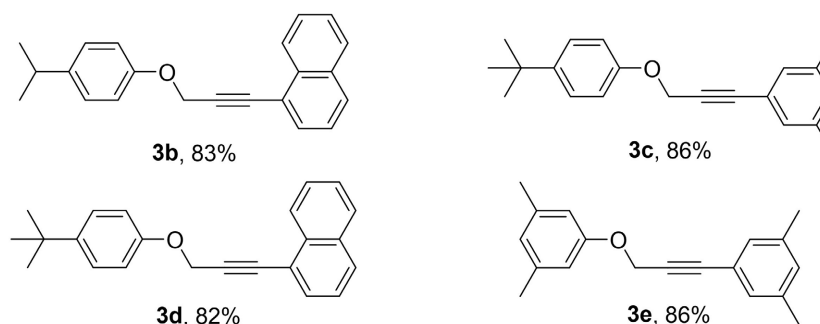
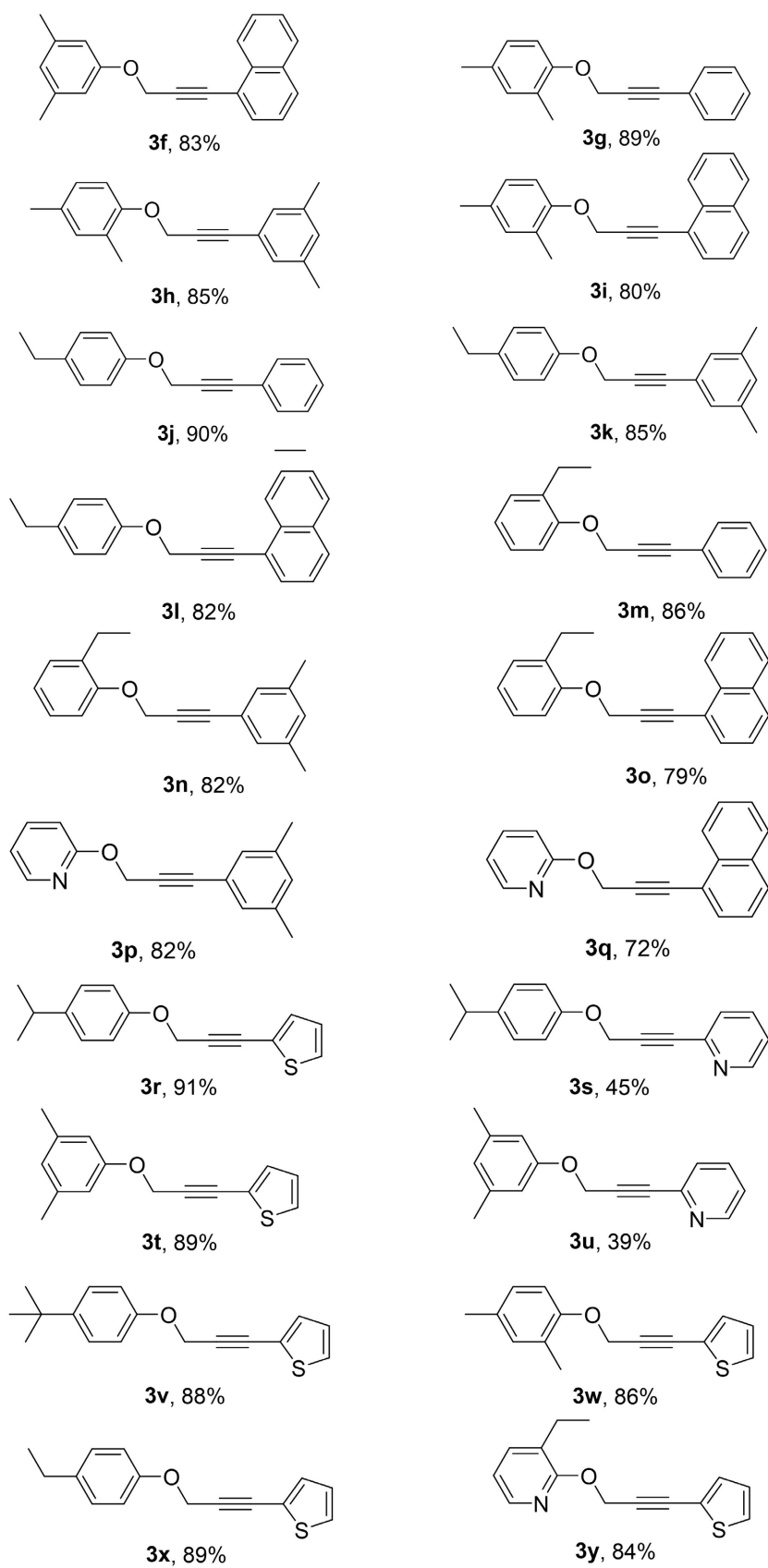


Figure 11. Synthesis of coupled alkynyl ether derivatives

图 11. 炔醚 - 偶联产物的合成路线





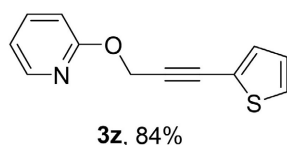


Figure 12. Screening substrates for the preparation of alkyne-ether coupling compounds

图 12. 筛选底物制备炔醚-偶联化合物

3.3. 2H-色烯类化合物的环化制备及处理

以 1-(3-(4-异丙基苯氧)丙-1-炔基)-3,5-二甲基苯为原料, N-碘代丁二酰亚胺为亲电试剂, 系统优化了溶剂组成、物料比例、温度及反应时间等环化条件(图 13, 表 3)。反应在 50 mL 双口瓶中氮气保护下进行, 原料溶于乙腈/水(4:1)混合溶剂, 室温搅拌, TLC 密切监测。反应结束后经乙酸乙酯-饱和食盐水萃取, 粗产物柱层析纯化(PE), 以 75% 收率获得淡黄色油状的 2H-色烯化合物。4a, 75%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.05~7.01 (m, 2H), 6.83~6.77 (m, 3H), 6.50 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 2.75~2.62 (m, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.08 (dd, $J = 7.0, 1.2$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 151.33, 142.26, 142.06, 139.78, 137.87, 129.65, 127.05, 126.94, 124.74, 124.05, 115.64, 90.60, 75.10, 33.35, 24.04, 21.40.

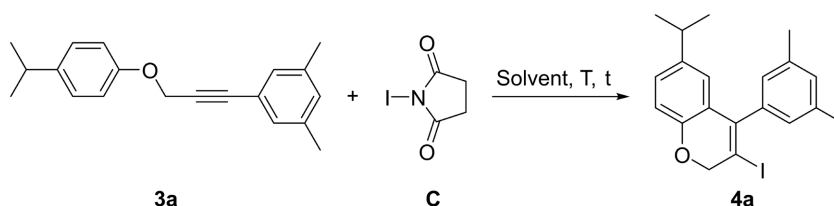


Figure 13. Determine the synthetic route of chromenes

图 13. 确定色烯类化合物的合成路线

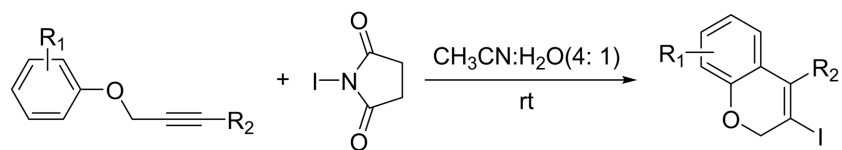
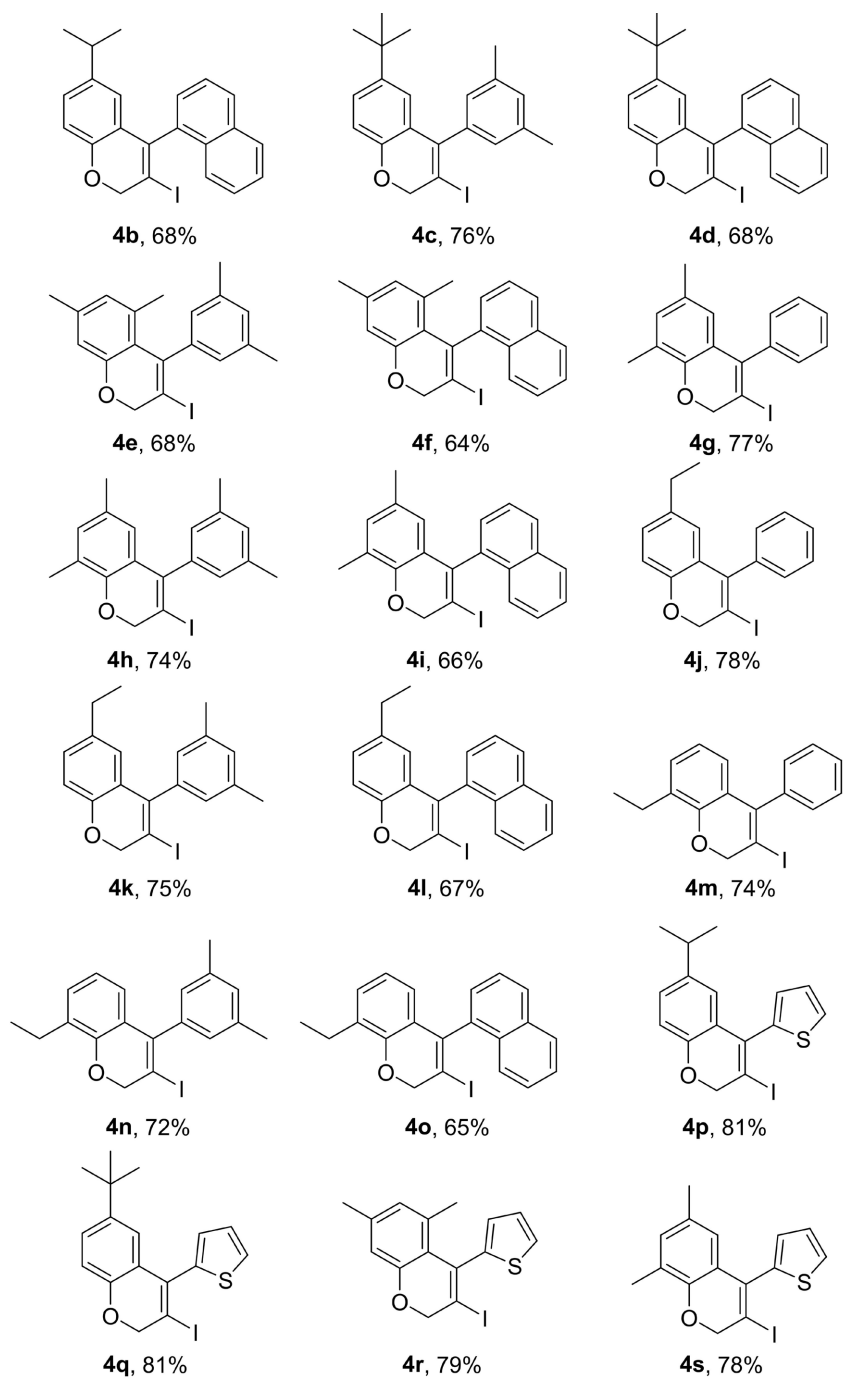
Table 3. Screening of conditions for electrophilic ring addition reactions

表 3. 亲电环加成反应条件筛选

Entry	Solvent	3a:C	T [°C]	t(h)	Yield [%]
1	DCM	1:1	rt	8	49
2	DCE	1:1	rt	8	26
3	TCM	1:1	rt	8	62
4	THF	1:1	rt	8	28
5	CH_3CN	1:1	rt	8	65
6	Toluene	1:1	rt	8	23
7	DMF	1:1	rt	8	53
8	$\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1)	1:1	rt	0.3	70
9	$\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1)	1:1.2	rt	0.3	72
10	$\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1)	1:1.5	rt	0.3	75
11	$\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1)	1:1.5	80	0.3	68
12	$\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1)	1:1.5	rt	8	75

在确立最优反应条件后, 我们开展了底物适用性研究(图 14)。为探究亲电环化反应的底物适用性, 我们将前期制备的炔醚-偶联化合物分别与 N-碘代丁二酰亚胺作用, 得到了部分碘代 2H-色烯类化合物

(图 15)。

**Figure 14.** Synthesis of 2H-chromene derivatives**图 14.** 2H-色烯类化合物的合成路线

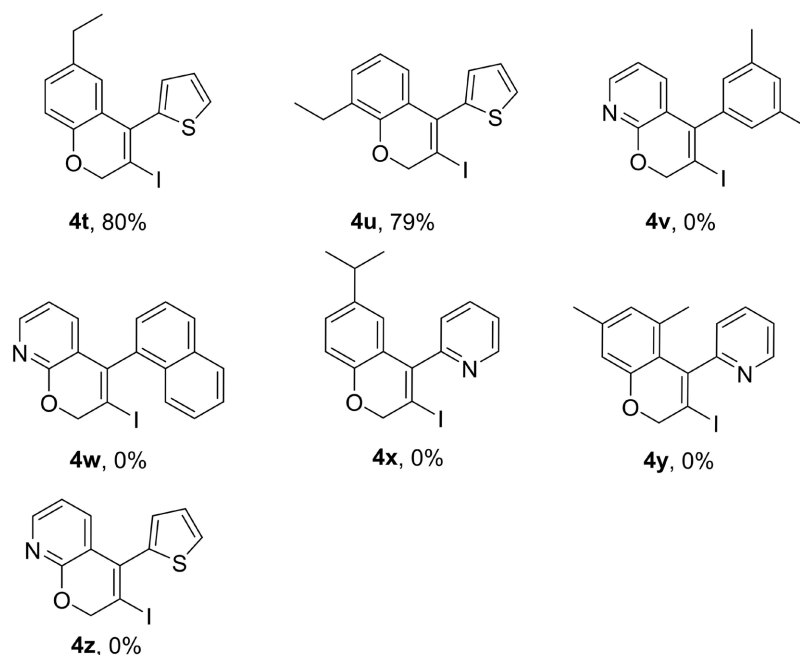


Figure 15. Synthesis and expansion of chromenes
图 15. 色烯类化合物的合成拓展

3.4. 2-H 色烯类化合物氰化产物的制备及处理

以 4-(3,5-二甲基苯基)-3-碘-6-异丙基-2H-色烯为模型底物，系统的筛选了氰基化改性路线(图 16，表 4)。经对三甲基氰硅烷与氰化亚铜的对比研究，确定最优条件为：以氰化亚铜为氰源，在 DMF 溶剂中 120℃ 及氮气保护下反应 8 小时。反应体系经乙醚 - 水萃取去除高沸点溶剂后，粗产物通过柱层析分离纯化(PE:EA = 40:1)，以 72% 的产率得到了白色粉末状的氰化 2H-色烯衍生物。5a, 72%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 2.76 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.37 (s, 6H), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 153.45, 151.48, 142.66, 138.20, 134.14, 131.41, 130.22, 127.07, 126.32, 122.37, 117.13, 116.45, 99.33, 65.02, 33.39, 23.95, 21.31. HRMS-ESI (*m/z*): Calcd for C₂₁H₂₂NO⁺[*M* + *H*]⁺: 304.1704, Found: 304.1701.

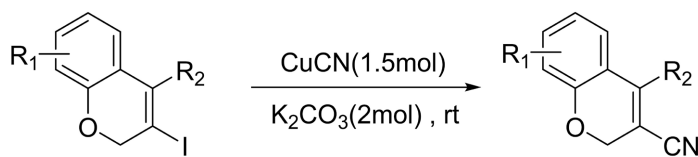


Figure 16. Synthesis of cyanated 2H-chromene derivatives
图 16. 2H-色烯类化合物氰化产物的合成路线

Table 4. Screening of conditions for the modification scheme of 2H-chromenes

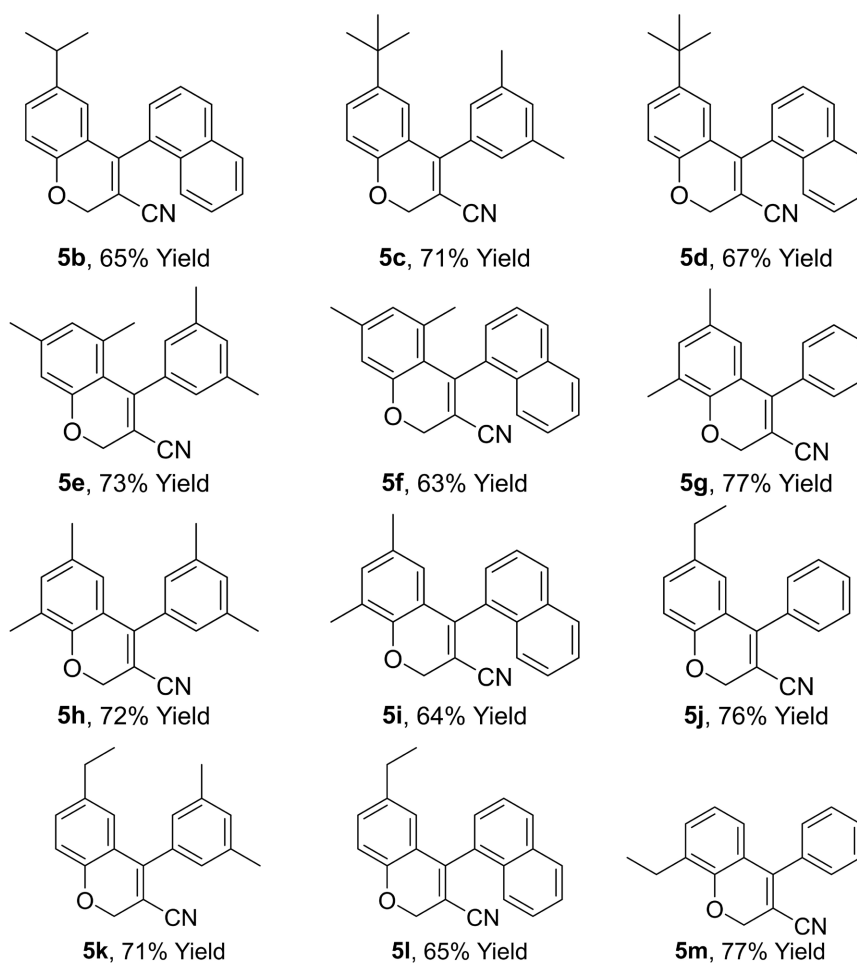
表 4. 2H-色烯类化合物改性方案的条件筛选

Entry	Reagent	Solvent	Catalyst	Base	T[°C]	<i>t</i> (h)	Yield [%]
1	TMSCN	CH ₃ CN	Pd(PPh ₃) ₄	Et ₃ N	rt	8	—
2	TMSCN	CH ₃ CN	Pd(PPh ₃) ₄	Et ₃ N	80	8	—
3	TMSCN	Toluene	Pd(PPh ₃) ₄	Et ₃ N	rt	8	—

续表

4	TMSCN	Toluene	Pd(PPh ₃) ₄	Et ₃ N	110	8	—
5	TMSCN	DMF	Pd(PPh ₃) ₄	Et ₃ N	rt	8	—
6	TMSCN	DMF	Pd(PPh ₃) ₄	Et ₃ N	120	8	—
7	TMSCN	Et ₃ N	Pd(PPh ₃) ₄	Et ₃ N	90	8	—
8	CuCN	CH ₃ CN	—	K ₂ CO ₃	rt	8	—
9	CuCN	CH ₃ CN	—	K ₂ CO ₃	80	8	—
10	CuCN	Toluene	—	K ₂ CO ₃	rt	8	—
11	CuCN	Toluene	—	K ₂ CO ₃	110	8	—
12	CuCN	DMF	—	K ₂ CO ₃	rt	8	—
13	CuCN	DMF	—	K ₂ CO ₃	120	4	60
14	CuCN	DMF	—	K ₂ CO ₃	120	8	72

在确定了 2H-色烯类化合物的改性方案与最优反应条件后, 我们进行了 2H-色烯类化合物氰化反应的底物筛选, 将前期研究中所制备的 2H-色烯类化合物分别与氰化亚铜作用以探究氰化反应对不同底物的适用性, 最终合成了一系列氰化 2H-色烯衍生物(图 17)。



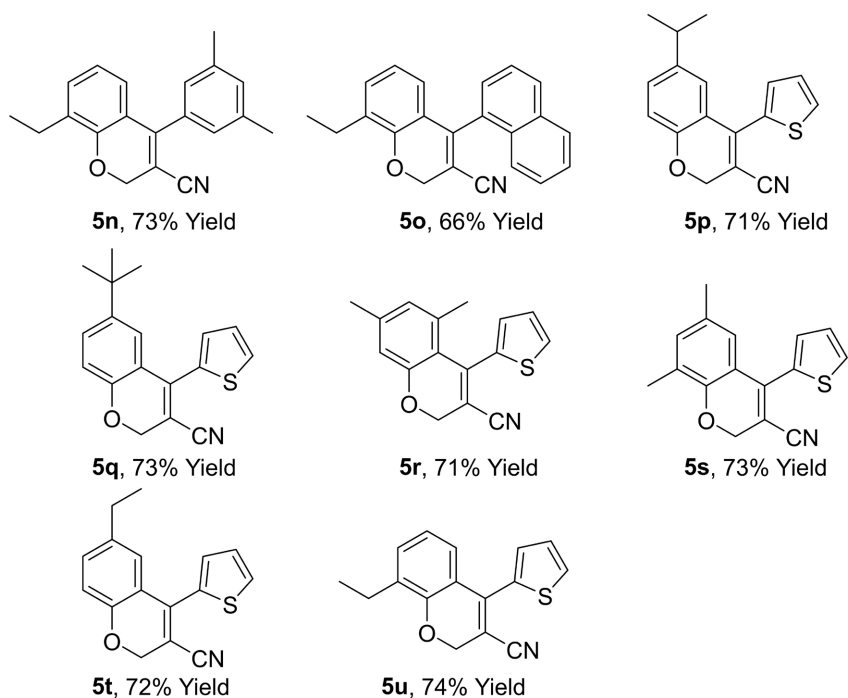
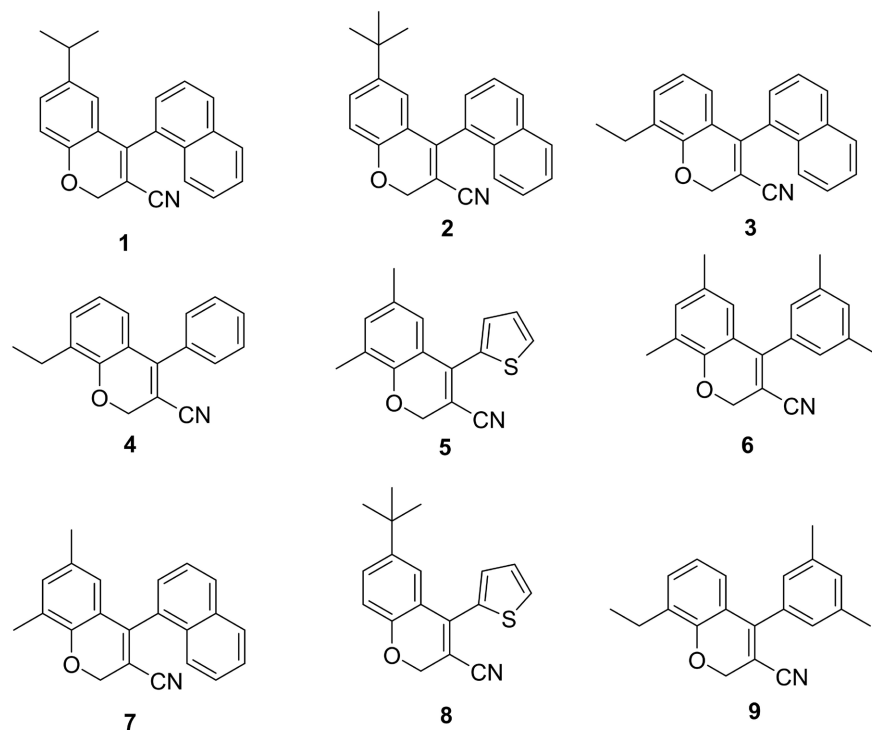


Figure 17. Expansion of cyanation synthesis of 2H-chromenes

图 17. 2H-色烯类化合物的氰化合成拓展

3.5. 2H-色烯类化合物氰化产物的体外抑菌活性测定

为探究氰化改性的 2H-色烯类化合物的抑菌效果，我们采用抑菌圈法进行测试。本部分中用于测试的 12 个具有代表性的化合物结构如图 18 所示：



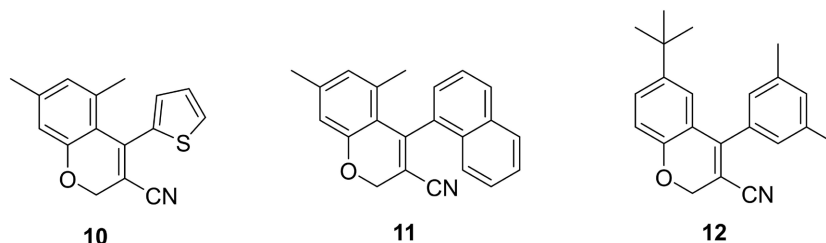


Figure 18. *In vitro* antibacterial activity test sample

图 18. 体外抑菌活性测试样品

3.5.1. 培养基配制

LB 液体培养基 - 用量筒量取 100 mL 蒸馏水倒入 250 mL 试剂瓶中, 用分析电子天平分别称取 2.5 g LB 肉汤培养基加入混匀后, 于高温高压蒸汽灭菌锅中 121℃, 15 min 灭菌后待用。

LB 固体培养基 - 用量筒量取 100 mL 蒸馏水倒入 250 mL 试剂瓶中, 用分析电子天平分别称取 2.5 g LB 肉汤培养基和 1.5 g 琼脂粉, 将以上称取试剂加入混匀后, 于高温高压蒸汽灭菌锅中 121℃, 15 min 灭菌。待培养基冷却至 40℃~50℃左右, 用电动移液器吸取 15 mL 培养基倒入一次性无菌平皿中。

3.5.2. 细菌悬液制备

取三支 12 mL 细菌培养管, 各加入 3 mL LB 液体培养基, 分别从金黄色葡萄球菌和大肠杆菌固体培养基上挑取单菌落加入液体培养基中, 另一支作为空白对照。放于恒温振荡器(37℃, 200 rpm)振荡培养过夜(15 h)。

3.5.3. 待测样本处理

分别向样品瓶(100 mg)中加入 1 mL DMSO 助溶, 在紫外灯光下照射灭菌 30 min, 备用。

3.5.4. 实验分组

对照、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12。

3.5.5. 抑菌圈测试

用无菌 PBS 溶液分别将大肠杆菌与金黄色葡萄球菌菌液稀释至 10^6 CFU/mL, 然后吸取 100 μ L 均匀涂布于 LB 固体培养基上。用 10 mm 打孔器打孔, 取 100 μ L 灭菌完成的样品分别加至孔内, 将培养皿放于恒温培养箱中 37℃培养 24 h。培养完成后, 取出用普通相机拍照并测量记录抑菌圈大小。

4. 结果与讨论

4.1. 反应条件筛选结果讨论

条件筛选的核心在于通过调控反应参数优化反应物的有效碰撞。Williamson 醚合成中, 使用 1.2 当量溴代丙炔并选择丙酮/ K_2CO_3 体系, 利用过量小分子驱动反应平衡, 并借助适中碱性及溶剂极性, 在确保酚氧负离子亲核性的同时, 避免了强碱/高温对炔键的破坏。Sonogashira 偶联反应在 DMF、室温环境下以 1.2 当量的碘代物进行, 极性非质子溶剂稳定了催化循环, 过量碘代物补偿了其因位阻或吸电子效应导致的活性降低, 室温则防止了炔醚热分解。亲电环化反应采用 1.5 当量的 NIS、乙腈-水体系, 过量的亲电试剂确保底物的有效活化, 水相可能促进了碘正离子生成与质子转移。氰化改性部分的探究需在高温、DMF 条件下进行, 旨在克服 CuCN 的低反应活性与 C-I 键断裂的高能垒。

4.2. 底物拓展结果讨论

底物拓展结果清晰地揭示了电子效应与位阻效应的主导作用。Sonogashira 偶联中, 噻吩的富电子性

显著增强了反应活性；反之，吡啶的强吸电子效应则严重抑制了反应。在亲电环化步骤中，电子效应起决定性作用：富电子的噻吩取代基通过共轭效应稳定碳正离子中间体，大幅提升环化产率；而缺电子的吡啶炔醚则因大幅拉低炔基电子云密度，导致反应完全失败。同时，位阻效应贯穿始终：邻位取代酚在醚化中产率较低，大体积的稠环结构在偶联及环化中均因空间位阻较大导致产率系统性下降。在最终的氰化探究中，尽管各类底物均展现出良好的普适性，但产率差异仍揭示了位阻与电子效应的协同影响：连接庞大萘环的底物因较大的空间位阻导致产率显著降低；同时，连接富电子噻吩的底物产率普遍优于相应的芳基底物，表明炔基一侧噻吩环的给电子效应可能通过共轭体系适度提升了反应中心的电子云密度，对氰化反应起到了微弱的促进作用。

4.3. 氰化反应的机理推测与讨论

根据氰基化反应的筛选结果与底物拓展结果，我们推测了氰化部分的可能反应机理，如图 19 所示：

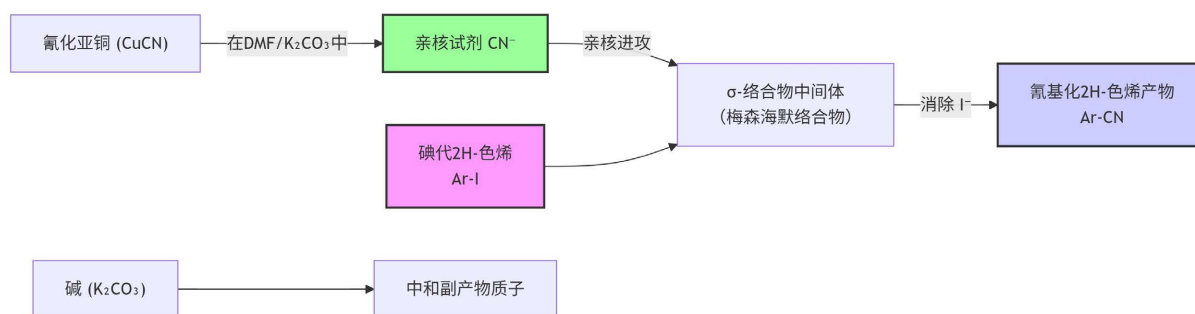


Figure 19. Mechanism illustration of the Cyanation Reaction

图 19. 氰化反应的机理图解

影响氰基化反应进程的关键因素包括以下几点：首先，底物的电子效应与离去基团性质至关重要，碘代 2H-色烯中碘原子是优良离去基团，且其连接的碳原子因共轭体系而具有适中的电子云密度，有利于 CN⁻的亲核进攻。其次，氰源与反应介质的选择是氰化部分的核心，氰化亚铜(CuCN)在极性非质子溶剂 DMF 中能有效提供氰基负离子，而碳酸钾则通过中和可能生成的微量酸性副产物维持体系平衡，稳定反应进程。此外，温度与时间的控制显著影响转化率，120℃加热 8 小时确保了足够的热力学驱动力以克服芳香亲核取代的高能垒。最后，底物结构中的空间位阻亦是影响反应结果的重要因素，连接芳环的体积增大(如萘环)会因位阻效应导致产率一定程度下降。氰基化部分的探究清晰的体现了芳香亲核取代(SNAr)的加成-消除机理特征。

4.4. 体外抑菌活性实验结果

大肠杆菌测试结果

抑菌圈测试结果表明：测试样品 1、2、8、9、10、11、12 对大肠杆菌有一定的抑制效果，但未形成完全透明的抑菌圈，测试样品 3、4、5、6、7 对大肠杆菌，无明显的抗菌效果，测试数据如图 20 所示。

(1) 金黄色葡萄球菌测试结果

抑菌圈测试结果表明：测试样品 4、5、7、8、9、12 对金黄色葡萄球菌有抗菌效果，测试样品 6、11 对金黄色葡萄球菌有一定的抑制效果，但未形成完全透明的抑菌圈。测试样品，1、2、3、10 对金黄色葡萄球菌无明显的抗菌效果，测试数据如图 21、表 5 所示。

根据改性 2H-色烯类化合物的体外抑菌活性测试结果可知，部分氰化改性的 2H-色烯类化合物对大肠杆菌具有一定的抑制作用，而半数以上的氰化改性 2H-色烯类化合物对于金黄色葡萄球菌有明显的抑

制作用，其中编号为 4、5、7、8、9、12 的六个样品对金黄色葡萄菌具有抗菌效果。通过该部分的研究我们可以得出氧化改性的 2H-色烯类化合物在体外抗菌相关领域的应用具有一定价值的结论。此外，该部分的探究也提出了一条经过官能团修饰对 2H-色烯天然优势骨架改性以扩展其应用领域的技术路线，为后续相关研究提供了理论基础。

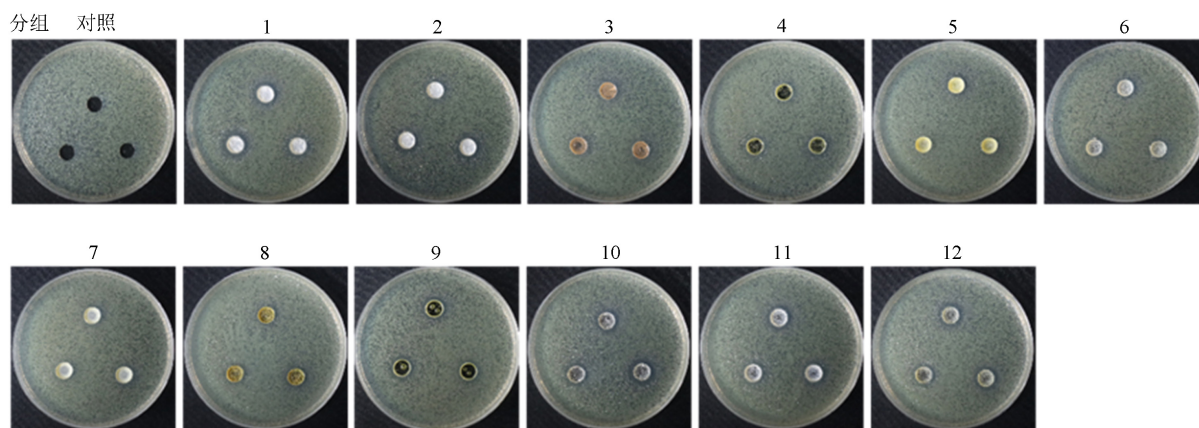


Figure 20. The inhibitory effect of the sample on *Escherichia coli*

图 20. 样品对大肠杆菌的抑制效果

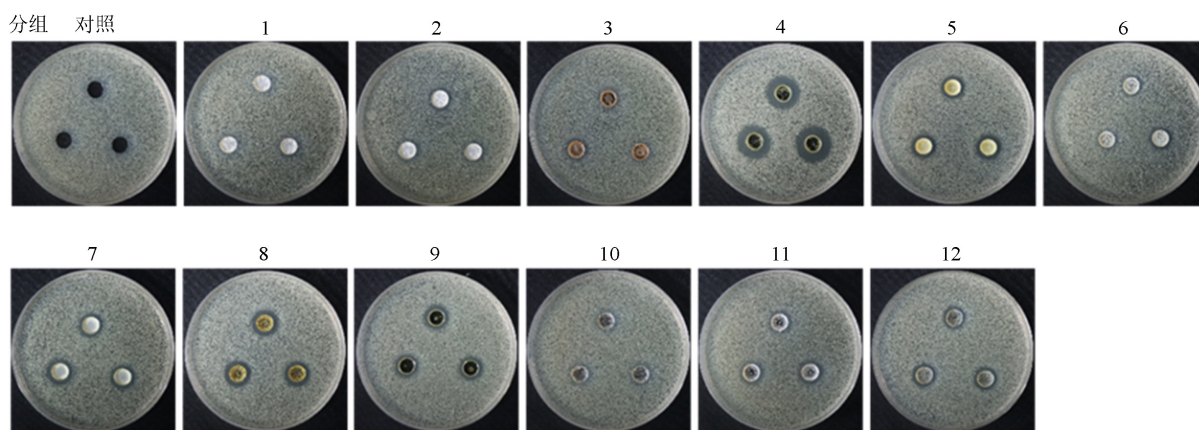


Figure 21. Inhibitory effect of the sample on *Staphylococcus aureus*

图 21. 样品对金黄色葡萄球菌的抑制效果

Table 5. The diameter of the sample's inhibition zone

表 5. 样品的抑菌圈直径

分组	抑菌圈直径(mm)		
4	10	10	10
5	4	4	4
7	5	4	4
8	5	6	6
9	4	3	3
12	3	3	3

5. 结论

本研究以路径清晰、逻辑严密为原则构建了一条从基础炔醚合成到复杂功能分子构建的完整技术链条。在起始阶段,我们以经典的 Williamson 醚合成法为基础,高效制备了一系列结构多样的炔醚类化合物,并通过 Sonogashira 偶联反应,成功将芳香、杂环等结构单元引入分子中,极大地丰富了化合物的结构形式,展现了良好的底物普适性。随后,我们利用 N-卤代丁二酰亚胺对炔醚-偶联产物进行亲电环化,高效构建了具有显著生物活性潜力的 2H-色烯骨架。这一环化策略的成功,关键在于精准利用了炔基的富电子特性与芳环/噻吩环的电子效应协同作用,实现了分子内环化的高效与区域选择性。

在获得碘代 2H-色烯核心骨架后,我们进一步探索了后期官能团化修饰,成功实现了氰基的引入。氰化改性具有关键性作用,氰基作为强效的电子受体,能显著改变分子的电子分布和极性,从而影响其与生物靶点的相互作用,本身也是许多药物分子中常见的药效基团。随后的体外抑菌活性测定结果表明,部分氰基修饰后的 2H-色烯衍生物对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌展现出选择性抑制活性,这初步验证了通过“优势骨架构建-活性基团引入”策略来开发新型抗菌先导化合物的可行性。

6. 展望

该研究方向具有广阔的发展前景,如合成方法学的深化与绿色化、生物活性研究的纵深等角度的探究发展,此外,色烯类化合物可调控的 π 共轭体系使其在有机光电材料领域同样潜力巨大。未来可探索此类化合物在有机发光二极管(OLED)、荧光传感器、非线性光学材料等方面的应用,实现从“药用分子”到“功能材料”的跨越。

总而言之,本研究成功构建了一条从简单原料到复杂功能分子的高效合成路径,并初步证实了通过化学修饰对 2H-色烯这一优势骨架进行功能化,是开发新型抗菌剂的有效策略。不仅提供了丰富的化合物实体和可靠的合成方法,更展示了一种清晰的研究范式:即通过理性的合成设计、精准的骨架构建与官能团修饰,来探索和拓展有机分子的功能边界。尽管前路仍有挑战,但炔醚及色烯类化合物在不同领域的深度开发与创新应用一定是富有潜力的未来方向。

参考文献

- [1] Abreshteh, M., Khandan-Barani, K. and Hassanabadi, A. (2019) Aspartic Acid as an Efficient and Green Catalyst for the One-Pot Synthesis of 2-Amino-4H-Chromene Derivatives under Thermal, Solvent Free Conditions. *Bulgarian Chemical Communications*, **51**, 475-478.
- [2] Baral, N., Mishra, D.R., Mishra, N.P., Mohapatra, S., Raiguru, B.P., Panda, P., *et al.* (2019) Microwave-Assisted Rapid and Efficient Synthesis of Chromene-Fused Pyrrole Derivatives through Multicomponent Reaction and Evaluation of Antibacterial Activity with Molecular Docking Investigation. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **57**, 575-589. <https://doi.org/10.1002/jhet.3773>
- [3] Li, M., Zhao, X., Yang, W., Zhong, F., Yuan, L. and Ren, Q. (2018) Asymmetric Synthesis and Biological Evaluation of 3-Nitro-2h-Chromenes as Potential Antibacterial Agents. *Tetrahedron Letters*, **59**, 3511-3515. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.07.046>
- [4] Cai, H., Xia, L., Lee, Y.R., Shim, J. and Kim, S.H. (2015) Construction of Diverse and Functionalized 2h-Chromenes by Organocatalytic Multicomponent Reactions. *European Journal of Organic Chemistry*, **2015**, 5212-5220. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500616>
- [5] Hatamjafari, F. (2016) Glutamic Acid as an Environmentally Friendly Catalyst for One-Pot Synthesis of 4H-Chromene Derivatives and Biological Activity. *Journal of Chemical Health Risks*, **6**, 133.
- [6] Ou, S., Jiang, M. and Liu, J. (2013) Synthesis of 2,2-Difluoro-2h-Chromenes through the Tandem Reaction of Ethyl 3-Bromo-3,3-Difluoropropionate with Salicylaldehyde Derivatives. *Tetrahedron*, **69**, 10820-10825. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.10.091>