

文章编号:1674-2869(2010)03-0040-04

3-氰基-1H-吡啶酮类化合物的合成及其反应机理的探讨

黄龙,潘洁,黄强,葛燕丽,巨修练*

(武汉工程大学化工与制药学院,绿色化工过程省部共建教育部重点实验室,湖北 武汉 430074)

摘要:以氯乙酰胺和 N-取代氯乙酰胺为原料分别与 3-苯基-4-N,N-二甲基-3-烯-2-酮环合制备了 6 个 3-氰基-1H-吡啶酮类化合物,目标化合物结构均经 ^1H NMR 和 MS 表征,并探讨了采用氯乙酰胺和 N-取代氯乙酰胺分别进行环合时其环合方向不同的反应机理。

关键词:氯乙酰胺;吡啶酮;环合反应

中图分类号:O626.21

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2010.03.010

0 引言

3-氰基-1H-吡啶酮类化合物是一类很重要的医药中间体,广泛应用于强心剂类药物(如氨力农、米力农)^[1]、钙离子通道调节剂^[2,4]、人 GABA_A 受体调节剂^[5]的合成。

3-氰基-1H-吡啶酮类化合物的合成主要采用文献[6]报道的方法,即以芳香醛为起始原料,经缩合、还原得到芳基丙酮,再与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMF-DMA)缩合得到中间体 3-芳

基-4-N,N-二甲基-3-烯-2-酮,此中间体在醇钠催化下和氯乙酰胺进行环合得到目标化合物 3-氰基-5-芳基-6-甲基-2(1H)-吡啶酮。

本实验设计并合成了 6 个 N-取代的 3-氰基-1H-吡啶酮类化合物,合成路线如图 1 所示。化合物 6a-6c 的合成路线根据参考文献[1,5,7]设计,并优化了 N-烃化的反应条件;化合物 8a-8c 的合成路线为自行设计。目标化合物的结构均经 ^1H NMR、MS 等分析手段确证。

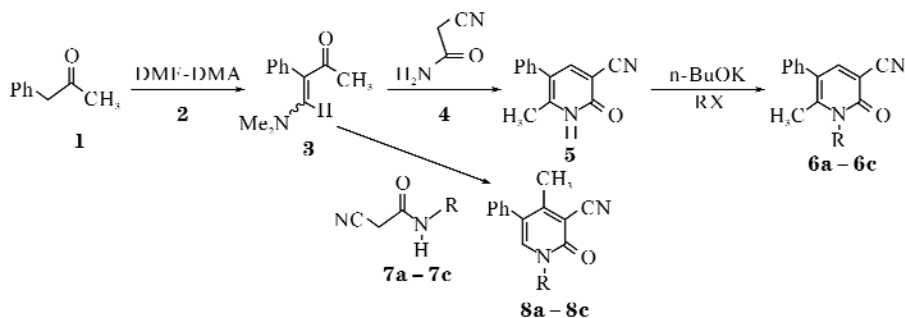


图1 目标化合物的合成路线

Fig. 1 The synthetic routes of target compounds

注:a中 $\text{R}_1=\text{CH}_3$,b中 $\text{R}_1=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,c中 $\text{R}_1=\text{CH}_2\text{Ph}$ 。

鉴于化合物 6a-6c 和 8a-8c 采用不同的合成路线其环合方向不同,结合目标化合物的结构表征,探讨了 N 上无取代的和 N-取代的氯乙酰胺与中间体 3 进行环合反应的反应机理。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

RY 1 型熔点仪;Varian Mercury Vx300 型核

磁共振仪(CDCl_3 为溶剂,TMS 为内标);FINNIGAN TRACE GC-MS 型质谱仪;Vario EL III 型元素分析仪。

硝基乙烷、苯甲醛以及各种溶剂均为分析纯,还原铁粉、苄胺、甲胺水溶液、正丙胺、氯乙酰胺、DMF-DMA 为化学纯;苄基甲基酮(1,收率 56%)^[8-9],N-取代氯乙酰胺(7a-7c,收率 80%,76%,87%)^[10],反应过程采用 TLC 跟踪(GF254

收稿日期:2009-10-29

作者简介:黄龙(1984-),男,湖北广水人,硕士研究生,研究方向:杂环化合物的合成。

指导老师:巨修练,教授,博士,博士研究生导师,研究方向:新型农药的研发与合成。*通信联系人

薄层硅胶板,青岛海洋硅胶干燥剂厂生产)。

1.2 合成

1.2.1 3-苯基-4-N,N-二甲基-3-烯-2 酮(3)的合成 将苄基甲基酮(1.34 g 0.01 mol)和 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMF-DMA)(1.31 g 0.011 mmol)搅拌下升温至 95~100 °C,反应过程以 TLC 监测,待原料点完全消失后(约 6 h),蒸去反应生成的甲醇以及其他一些易挥发物质,剩下的油状物用乙酸乙酯-石油醚重结晶得到 1.43 g 目标化合物 **3**,产率 75.7%,m. p. 64~66 °C,文献值 66 °C。

1.2.2 3-氨基-5-苯基-6-甲基-2(1H)吡啶酮(5)的合成 将化合物 **3**(1.76 g 0.01 mol)加到 100 mL 的三口烧瓶中,用 25 mL 乙醇溶解,再加入氯乙酰胺(1.15 g 0.012 mol),搅拌下滴加 20 mL 新鲜制备的乙醇钠(2.64 g 0.022 mol)的乙醇溶液,回流反应 6 h。回收乙醇,剩余悬浊物加入 20 mL 水和 1.5 mL 冰醋酸,冰浴冷却后过滤,用乙醇洗涤,固体用 DMF 重结晶得到 1.81 g 黄色针状晶体(5),m. p. 211~213 °C,产率 86.1%;¹H NMR δ : 12.86(s, 1H, NH), 8.86(s, 1H, PyH), 7.23~7.48(m, 5H, ArH), 2.46(s, 3H, CH₃); MS m/z: 210.0 (M⁺, 100%); Anal. calcd for C₁₃H₁₀N₂O: C 74.27, H 4.79, N 13.33; found C 74.12, H 4.25, N 13.67。

1.2.3 3-氨基-5-苯基-6-甲基-1-正丙基-吡啶-2(1H)酮(6b)的合成 将化合物 **5**(0.21 g, 1 mmol)和 t BuOK(0.123 g, 1.1 mmol)以 20 mL DMF 溶解于 100 mL 的三口烧瓶中,溴代正丙烷(0.183 g 1.5 mmol)以 10 mL DMF 溶解后匀速滴加入反应瓶内,常温搅拌反应 10 h,反应完全后加水 90 mL 入反应液搅拌,并用乙酸乙酯萃取 3 次,合并萃取液并用无水硫酸钠干燥,过滤、浓缩后用柱层析纯化得到目标化合物 **6b**(90 mg),m. p. 66~68 °C,产率 35.7%;¹H NMR δ : 7.69(s, 1H, PyH), 7.25~7.46(m, 5H, ArH), 4.40~4.43(m, 2H, N-CH₂), 2.44(s, 3H, Py-CH₃), 1.84~1.89(m, 2H, CH₂), 1.05~1.09(m, 3H, CH₃); MS m/z: 252.5 (M⁺, 100%); Anal. calcd for C₁₆H₁₆N₂O: C 76.16, H 6.39, N 11.10; found C 76.12, H 6.67, N 11.24。

然后以同样的方法合成化合物 **6a** 和 **6c**。

6a: 收率 30.2%,m. p. 136~138 °C;¹H NMR δ : 8.11(s, 1H, PyH), 7.40~7.48(m, 5H, ArH), 4.02(s, 3H, N-CH₃), 2.44(s, 3H, Py-CH₃); MS m/z: 224.6 (M⁺, 100%); Anal. calcd for C₁₄H₁₂N₂O: C 74.98, H 5.39, N 12.49; found

C 74.18, H 5.76, N 12.91。

6c: 收率 50.2%,m. p. 117~118 °C;¹H NMR δ : 7.76(s, 1H, PyH), 7.24~7.63(m, 10H, ArH), 5.78(s, 2H, N-CH₂), 3.36(s, 3H, Py-CH₃); MS m/z: 300.2 (M⁺, 100%); Anal. calcd for C₂₀H₁₆N₂O: C 79.98, H 5.37, N 9.33; found C 79.25, H 5.14, N 9.25。

1.2.4 3-氨基-4-甲基-5-苯基-1-正丙基-2-吡啶酮(8b)的合成 将化合物 **3**(1.76 g 0.01 mol)用 25 mL 乙醇溶解在 100 mL 的三口烧瓶中,然后向反应瓶中加入 N-正丙基氯乙酰胺(1.51 g 0.012 mol)并搅拌,搅拌下滴加 20 mL 新鲜制备的乙醇钠(2.64 g 0.022 mol)的乙醇溶液,回流反应,反应以 TLC 监测(约 5h),待反应完全后,回收乙醇,剩余悬浊物加入 50 mL 水,在用乙酸乙酯萃取 3 次,合并萃取液并用无水硫酸钠干燥,将萃取液过滤、浓缩后以柱层析纯化得目标化合物 **8b**(0.91 g),产率 36.2%,m. p. 184~186 °C;¹H NMR δ : 8.43(s, 1H, PyH), 7.16~7.43(m, 5H, ArH), 4.12~4.16(m, 2H, N-CH₂), 2.42(s, 3H, Py-CH₃), 1.77~1.82(m, 2H, CH₂), 1.04~1.08(m, 3H, CH₃); MS m/z: 252.6 (M⁺, 100%); Anal. calcd for C₁₆H₁₆N₂O: C 76.16, H 6.39, N 11.10; found C 76.34, H 6.25, N 11.01。

同样方法合成 **8a** 和 **8c**;

8a: 收率 23.4%,m. p. 218~220 °C;¹H NMR δ : 8.06(s, 1H, PyH), 7.32~7.48(m, 5H, ArH), 3.59(s, 3H, N-CH₃), 2.39(s, 3H, Py-CH₃); MS m/z: 224.6 (M⁺, 100%); Anal. calcd for C₁₄H₁₂N₂O: C 74.98, H 5.39, N 12.49; found C 74.45, H 5.21, N 12.87。

8c: 收率 48.6%,m. p. 159~161 °C;¹H NMR δ : 8.01(s, 1H, PyH), 7.21~7.45(m, 10H, ArH), 5.47(s, 2H, N-CH₂), 2.34(s, 3H, Py-CH₃); MS m/z: 300.1 (M⁺, 100%); Anal. calcd for C₂₀H₁₆N₂O: C 79.98, H 5.37, N 9.33; found C 79.11, H 5.67, N 9.97。

2 结果与讨论

2.1 N-烃化反应条件的优化

在 **6a-6c** 的合成中,中间体 **5** 与卤代烃进行 N-烃化反应,不同反应条件对反应影响较大。本实验以 N-丙基化为例,研究了不同碱催化剂和温度对反应收率的影响(表 1 所示),得到了 N-烃化的最佳反应条件。

表 1 反应温度和碱对 N-丙基化的影响
Table 1 Effect of reaction temperature and base on N-propylation

产率 / 温度	碱	NaOEt	NaH	n BuOK
常温	—	—	少量	75%
50℃	—	—	12%	70%
80℃	痕量	—	20%	50%

比较反应收率, NaOEt 作碱催化剂不适用于该烷化反应, NaH 作催化剂是产率较低, 即使升高反应温度也没有明显效果, 而用 n-BuOK 时 N-烷化反应得到很好的产率, 而且只需在常温下进行即可, 最终确定以正丁醇钾在常温条件下经进行吡啶酮的 N-烷化反应, 产率较文献[7]得到大幅度的提高。

2.2 目标化合物结构表征

以 **6b**、**8b** 为例讨论 ^1H NMR 分析结果, **6b** 的 7.69 处的单峰为吡啶环上的 4-位的单氢峰, 7.25~7.46 处的多重峰为苯环上的 5 个氢原子, 4.40~4.43 处的三重峰为与 N 相邻的亚甲基, 2.44 处的单峰为吡啶环上的甲基, 1.84~1.89 出的三重峰位与甲基相邻的亚甲基, 1.05~1.09 为烃链上的甲基, 而 **8b** 的 8.43 处的单峰为吡啶环上 6-位的单氢峰, 7.16~7.43 处的多重峰为苯环上的 5 个氢原子, 4.12~4.16 处的三重峰为与 N 相邻的亚甲基, 2.42 处的单峰为吡啶环上的甲基, 1.77~1.82 出的三重峰位与甲基相邻的亚甲基, 1.04~1.08 为烃链上的甲基。通过对 **6b** 的 4 位氢原子和 **8b** 的 6 位氢原子的 ^1H NMR 位移的比较, 证实了化合物 **6b** 和 **8b** 的结构差异(图 2 所示)。

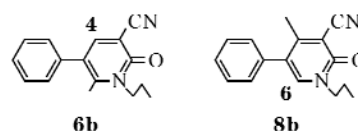


图 2 **6b** 和 **8b** 的化学结构

Fig. 2 Structures of **6b** and **8b**

2.3 环合反应的机理探讨

中间体 **3** 与氯乙酰胺和 N-取代的氯乙酰胺进行环合反应时, 环合方向不同, 分别得到化合物 **6** 和化合物 **8**。氯乙酰胺和 N-取代的氯乙酰胺分子中的活性亚甲基碳原子和氮原子均能充当亲核中心, 环合方向不同主要与两亲核中心的空间位阻有关。

在化合物 **8** 的合成中, 采用 N-取代的氯乙酰胺为原料, 由于 N-取代基的空间位阻影响, 活性亚甲基优先在碱性条件下形成碳负离子充当亲核中心进攻中间体 **3** 的羰基碳原子, 得到脱水中间体, 然后取代的氨基作为亲核中心进攻与叔氮原子相连的碳原子, 同时脱去一分子二甲胺得到目标化合物 **8**(图 3 所示)。

而在化合物 **6** 的合成中, 采用氯乙酰胺为原料, 氨基氮原子无位阻影响, 优先充当亲核中心进攻中间体 **3** 的羰基碳原子, 得到脱水中间体, 然后活性亚甲基在碱性条件下形成碳负离子充当亲核中心进攻与叔氮原子相连的碳原子, 同时脱去一分子二甲胺得到目标化合物 **6**(图 4 所示)。

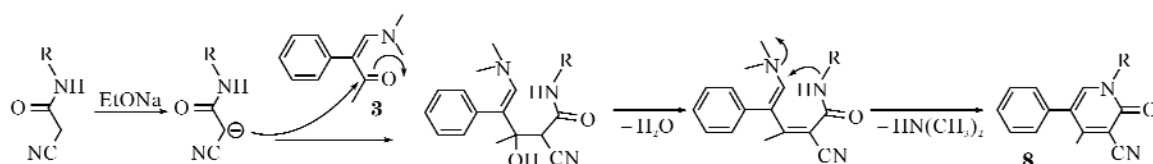


图 3 化合物 **8** 的环合反应机理

Fig. 3 The possible mechanisms of cyclization

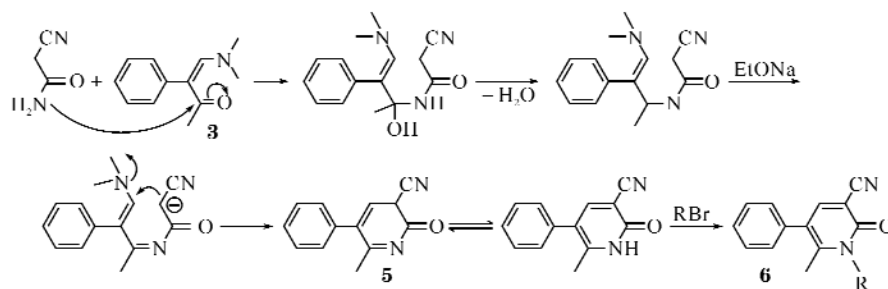


图 4 化合物 **6** 的环合反应机理

Fig. 4 The possible mechanisms of cyclization

3 结 语

本研究探讨优化了3-氰基-1H-吡啶酮类化合物的合成工艺,分别以氰乙酰胺和N取代的氰乙酰胺与中间体3环合,最终得到不同环合方向的3-氰基-1H-吡啶酮类化合物,该系列化合物均未见文献报道,并经¹H NMR, MS 的表征、确证了其结构。结果部分讨论了环合反应的机理,以N-取代的氰乙酰胺与中间体3环合,不仅较氰乙酰胺缩短了反应路线,而且得到了不同环合方向的同系列产物,同时也为研究氰乙酰胺环合反应的化学工作者提供了一定的实践经验。下一步工作将测试该系列化合物对昆虫GABA受体的抑制活性。

参考文献:

- [1] Sircar I, Duell B L, Bristol J A, et al. Cardiotonic Agents. 5. 1, 2-Dihydro-5-[4-(1H-imidazol-1-yl) phenyl]-6-methyl-2-oxo-3-pyridinecarbonitriles and Related Compounds. Synthesis and Inotropic Activity [J]. J Med Chem, 1987, 30: 1023-1029.
- [2] Chorvat R J, Rofig K J. Synthesis of 4-aryl-3,5-bis(alkoxy-carbonyl)-1,4-dihydropyranines [J]. J Org Chem, 1988, 53: 5779-5781.
- [3] Kappe O, Walter M F, Fabian W M F. Conformational analysis of 4-aryl-dihydropyrimidine calcium channel modulators. A comparison of ab initio, semiempirical and X-ray crystallographic studies [J]. Tetrahedron, 1997, 53: 2803-2816.
- [4] Suarez M, Ochoa E, Verdecia Y, et al. A joint experimental and theoretical structural study of novel substituted 2,5-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinolines [J]. Tetrahedron, 1999, 55: 875-884.
- [5] Collins I, Moyes C, Davey W B. 3-Heteroaryl-2-pyridones: Benzodiazepine Site Ligands with Functional Selectivity for α_2/α_3 -Subtypes of Human GABA_A Receptor-Ion Channels [J]. J Med Chem, 2002, 45: 1887-1900.
- [6] Hussein A M, Ishak E A, Atalla A A, et al. Phenylacetone as Building Blocks in Heterocyclic Synthesis: Synthesis of Polyfunctionally-Substituted Pyridines, and fused Pyridines [J]. Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 2007, 182(12): 2897-2917.
- [7] Conrcaux D, Bossharth E, Montciro N, et al. A practical procedure for the selective N-alkylation of 4-alkoxy-2-pyridones and its use in a sulfone-mediated synthesis of N-methyl-4-methoxy-2-pyridone [J]. Tetrahedron Letters, 2005, 46: 7917 - 7920.
- [8] 边延江, 秦英, 肖立伟, 等. Knoevenagel 缩合反应研究的新进展 [J]. 有机化学, 2006, 26(9): 1165-1172.
- [9] Prasun K. P, Sumit D, Parasuraman J, et al. Fe-HCl: An Efficient Reagent for Deprotection of Oximes as well as Selective Oxidative Hydrolysis of Nitroalkenes and Nitroalkanes to Ketones [J]. Synthetic Communications, 2005, 35(7): 913-922.
- [10] Correa W H, Edwards J K, McCluskey A, et al. A thermodynamic investigation of solvent-free reactions [J]. Green Chemistry, 2003, 5: 30-33.

Synthesis of 3-cyano-2(1H)-pyridone compounds and the mechanism of cyclization

HUANG Long, PAN Jie, HUANG Qiang, GE Yan-li, JU Xiu-lian

(Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: Six 3-cyano-2(1H)-pyridone compounds were obtained using cyanoacetamide and N-substituted cyanoacetamides reacted with 4-(dimethylamino)-3-phenylpent-3-en-2-one respectively. All of the target compounds have been confirmed by ¹H NMR, MS spectrums. In addition, the possible mechanisms of the two cyclization routes were discussed.

Key words: cyanoacetamide; pyridine; cyclization

本文编辑:张 瑞