1-(2-吡啶基)-2-氮杂-1,3-丁二烯的合成与应用

杨维芳 徐晓丽 张站斌*

(北京师范大学化学学院 北京 100875)

摘要 以 2-吡啶甲醛为起始原料制备 1-(2-吡啶基)-2-氮杂-1,3-丁二烯(2), 然后与烯烃、炔烃发生 Diels-Alder 反应分别得到 6-(2-吡啶基)-2-哌啶酮和 6-(2-吡啶基)-二氢-2-吡啶酮. 用 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)氧化 6-(2-吡啶基)-二氢-2-吡啶酮得到 6-(2-吡啶基)-2-吡啶酮, 最后用三氯氧磷处理得到联吡啶类化合物.

关键词 2-氮杂-1,3-丁二烯; Diels-Alder 反应; 2-哌啶酮; 2-吡啶酮

Synthesis and Application of 1-(Pyridin-2-yl)-2-azabuta-1,3-dienes

Yang, Weifang Xu, Xiaoli Zhang, Zhanbin*

(College of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875)

Abstract 1-(Pyridin-2-yl)-2-azabuta-1,3-dienes (2) prepared from pyridine-2-carboxaldehyde underwent Diels-Alder reaction with electron-poor dienophiles such as alkenes and alkynes to give 6-(pyridin-2-yl)piperidin-2-ones and dihydro-6-(pyridin-2-yl)pyridin-2-ones. Dihydro-6-(pyridin-2-yl)pyridin-2-one was oxidized with 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) to afford 6-(pyridin-2-yl)pyridin-2-one. Treatment of 6-(pyridin-2-yl)pyridin-2-one with phosphorus oxychloride gave bipyridine derivative.

Keywords 2-azabuta-1,3-diene; Diels-Alder reaction; piperidin-2-one; pyridin-2-one

2-氮杂-1,3-丁二烯是构建含氮杂环体系和多官能团取代的开链含氮化合物的有用中间体, 有很多文献报道了它的合成与应用^[1]. 根据 2-氮杂丁二烯上取代基的不同, 它可以分为三类: 缺电子 2-氮杂丁二烯, 富电子 2-氮杂丁二烯以及电中性 2-氮杂丁二烯. 3-三甲基硅氧基-2-氮杂丁二烯^[2]是一种富电子的 2-氮杂丁二烯, 可以与烯烃、炔烃、烯胺、羧基化合物、偶氮化合物以及亚硝基化合物等发生[4+2]环加成反应形成各种各样的含氮六元杂环化合物如哌啶、哌啶酮等. 哌啶和哌啶酮类化合物是许多生物碱类天然产物和一些药物中普遍存在的结构特征, 它们的生物活性主要取决于杂环上取代基的类型及位置, 因此人们对于构建多取代哌啶和哌啶酮类化合物非常关注^[3]. 哌啶酮的还原是制备哌啶的有效方法之一, 哌啶酮可分为 2-哌啶酮、3-哌啶酮、4-哌啶酮, 其中 2-哌啶酮类化合物通常是多环生物碱的合成前体. 尽管文献中报道过大量的哌啶酮类化合物, 但是吡啶基取代的 2-哌啶酮类化合物目前报道很少. 在本论文中我们合成了 1-(2-吡啶基)-2-氮杂-1,3-丁二烯, 并利用它与烯烃、炔烃反应制备了一系列吡啶基取代的 2-哌啶

酮类化合物和吡啶基取代的二氢-2-吡啶酮类化合物. 同时, 吡啶基取代的二氢-2-吡啶酮可以氧化为吡啶酮, 最后转化为联吡啶类化合物.

1 结果与讨论

1.1 1-(2-吡啶基)-2-氮杂-1,3-丁二烯的制备

2-氮杂丁二烯的制备方法有多种^[4], 本论文采用 2-吡啶甲醛与六甲基二硅胺基锂反应生成 *N*-三甲基硅基亚胺(1), 后者在三乙胺存在下与酰氯反应生成 2-氮杂丁二烯(2) (Scheme 1), 由于生成的 2-氮杂丁二烯不稳定, 在室温下会缓慢分解, 所以实验中没有将它分离出来, 而是直接进行下一步的环加成反应.

1.2 1-(2-吡啶基)-2-氮杂-1,3-丁二烯与烯烃的环加成反应

2-氮杂丁二烯 2a, 2b 与烯烃(3a~3e)发生[4+2]环加成反应, 得到一系列吡啶基取代的 2-哌啶酮类化合物 4a~4e, 5a~5e (Eq. 1). 由于是一锅法反应, 反应步骤较多, 生成的 2-氮杂丁二烯没有纯化直接进行环加成反应, 产率都是以反应物吡啶甲醛的用量来计算的, 因此

* E-mail: zhangzb@bnu.edu.cn

Received December 19, 2013; revised February 6, 2014; published online February 21, 2014.

反应产率偏低。

2-氮杂丁二烯与炔烃加成反应都是立体专一性的, 双烯体和亲双烯体的相对构型在反应前后保持不变。

在该类化合物的 IR 谱图中, 均有两个羰基的伸缩振动吸收峰, 分别为新生成的吡啶酮羰基的伸缩振动吸收峰和亲双烯体中的羰基吸收峰, 如化合物 **4d** 的 IR 谱图中吡啶酮羰基的吸收峰为 1654 cm^{-1} , 酯羰基的吸收峰为 1724 cm^{-1} 。该类化合物的 ^1H NMR 谱图中, 均有吡啶环上质子的吸收峰以及吡啶酮 N—H 质子的吸收峰, 如化合物 **4d** 的 ^1H NMR 谱图中, δ 8.60, 7.71, 7.25~7.30 处的吸收峰为吡啶环上质子的吸收峰, δ 6.18 处的吸收峰为吡啶酮 N—H 质子的吸收峰。综合 IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS 以及元素分析数据可以确定实验得到的化合物结构与目标产物一致。

1.3 1-(2-吡啶基)-2-氮杂-1,3-丁二烯与炔烃的环加成反应

2-氮杂丁二烯 **2a**, **2b** 与炔烃[丙炔酸乙酯(**3f**)、丁炔二酸二甲酯(**3g**)]发生[4+2]环加成反应, 情况比较复杂。

如 2-氮杂丁二烯(**2**)与丁炔二酸二甲酯在一锅法反应条件下加热回流约 5 h 后, 主要得到的两种异构体的混合物, 一种是[4+2]加成产物 **4'g**, 另一种为双键发生移位的产物 **4g** (Scheme 3), 而且两者的比例每次实验均不同。

如果不采用一锅法反应, 先将得到的 2-氮杂丁二烯混合物过滤除去体系中生成的三乙胺盐酸盐和过量的三乙胺^[5], 然后以无水甲苯做溶剂在室温下反应, 结果只得到一种双键发生移位的产物 **4g**。化合物 **4f**, **5f**, **4g**, **5g** 的双键位置是通过 ^1H NMR 谱图可以确定, 如在化合物 **4g** 的 ^1H NMR 谱图 Me 的吸收峰为单峰, 化学位移为 2.26, 如果结构是 **4'g** 则甲基应该为双峰, 且化学位移应该小于 2。化合物 **4g** 的结构还得到其 X 射线单晶衍射的进一步确证(图 1)。在化合物 **4g** 的单晶结构中, C(8)与 C(9)之间的键长为 1.330, 而 C(9)与 C(10)之间的键长为 1.490, 说明 C(8)与 C(9)之间为双键, 而 C(9)与 C(10)之间为单键。

图 4 **4g** 的 X 射线单晶衍射结构
Figure 1 X-ray crystal structures of **4g**

2-氮杂丁二烯 **2** 与丙炔酸乙酯(**3f**)在室温下反应较

慢, 在加热的条件下才有明显的产物点生成。

1.4 联吡啶类化合物的制备

将 2-氮杂丁二烯(2)与炔烃反应制得的吡啶基取代的二氢-2-吡啶酮(4g)用 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)氧化生成吡啶基取代的 2-吡啶酮(6), 然后用三氯氧磷处理 2-吡啶酮(6)得到多官能团取代的联吡啶类化合物 7 (Scheme 4)。

Scheme 4

2 结论

2-吡啶甲醛与六甲基二硅胺基锂反应生成相应的 *N*-三甲基硅基亚胺, 得到的亚胺与酰氯在三乙胺存在下反应得到 1-(2-吡啶基)-2-氮杂-1,3-丁二烯。1-(2-吡啶基)-2-氮杂-1,3-丁二烯可以与烯烃、炔烃发生 Diels-Alder 反应, 生成相应的哌啶酮或吡啶酮。得到的吡啶酮经过 DDQ 氧化、氯化等可以得到联吡啶衍生物, 为联吡啶类化合物的合成提供了一条可供选择的新路线。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

化合物熔点用 X-4 数字显示显微熔点仪测定; IR 用 AVATAR 360 FT-IR 光谱仪测定; ^1H NMR 用 Avance 500 Bruker 500 MHz 核磁共振仪测定; 元素分析用德国 elementar Vario EL 型元素分析仪测定; 质谱用 TRACE MS 型质谱仪测定; X 射线单晶衍射用 Bruker CCD 单晶衍射仪。所用试剂除特别注明外, 均为市售 A.R. 级或 C.R. 级商品。

3.2 实验方法

1-(2-吡啶基)-2-氮杂-1,3-丁二烯的制备^[6]: 向六甲基二硅胺烷(2.3 mL, 11 mmol)中缓慢滴加丁基锂的正己烷溶液(2.5 mol/L, 4 mL), 滴加完毕室温搅拌 15 min, 冰水浴冷却后, 向反应体系中滴加吡啶甲醛(1 mL, 10 mmol)的甲苯溶液(10 mL), 滴加完毕, 搅拌 2 h。加入三甲基氯硅烷(1.27 mL, 11 mmol)继续搅拌 30 min, 再加

入干燥的三乙胺(2.78 mL, 20 mmol), 然后将酰氯(14 mmol)的甲苯溶液(5 mL)在冰水浴冷却下缓慢滴入反应体系中, 滴加完毕撤去冰水浴, 室温下搅拌 5 h, 即得到 1-(2-吡啶基)-2-氮杂-1,3-丁二烯, 直接进行下一步反应。

1-(2-吡啶基)-2-氮杂-1,3-丁二烯与烯烃的环加成反应: 向上述制得的 1-(2-吡啶基)-2-氮杂-1,3-丁二烯中加入烯烃(10 mmol), 加热回流约 5 h, 冷至室温, 将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液(30 mL)中搅拌, 二氯甲烷萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析分离 [*V*(石油醚): *V*(异丙醇)=7:1], 得到吡啶基取代的 2-哌啶酮。

7-甲基-4-(2-吡啶基)-2-(对甲苯基)-四氢-2*H*-吡咯[3,4-*c*]并吡啶-1,3,6(3*aH*)-三酮(4a): 白色晶体, 产率 29%. m.p. 232~233 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.63 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.04 (quintet, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.57 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J=8.6$, 4.1 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 7.02 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.81~7.83 (m, 2H), 8.57 (d, $J=4.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 11.7, 21.2, 37.3, 43.0, 47.0, 54.0, 121.5, 123.1, 126.3, 128.7, 129.7, 136.7, 138.8, 148.6, 152.9, 171.6, 173.4, 174.3; IR (KBr) ν : 1712, 1685, 1382, 809, 788 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 349 (M^+). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$: C 68.75, H 5.48, N 12.03; found C 68.65, H 5.52, N 11.60.

5-甲基-6-氧代-2-(2-吡啶基)哌啶-3-甲酸甲酯(4b): 白色晶体, 产率 37%. m.p. 172~173 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.85 (q, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.04~2.07 (m, 1H), 2.48~2.53 (m, 1H), 3.32~3.35 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 5.08 (t, $J=4.3$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.20~7.24 (m, 2H), 7.69 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=4.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 16.9, 27.1, 35.4, 44.1, 51.9, 58.0, 121.8, 122.9, 136.6, 149.2, 157.9, 171.6, 175.3; IR (KBr) ν : 1744, 1683 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 248 (M^+). Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C 62.89, H 6.50, N 11.28; found C 62.88, H 6.48, N 11.02.

5-乙酰基-3-甲基-4-苯基-6-(2-吡啶基)哌啶-2-酮(4c): 白色晶体, 产率 36%. m.p. 143~144 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.02 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.92 (quintet, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.50 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.62 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.20~7.35 (m, 7H), 7.74 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=3.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 12.9, 31.8, 39.5, 47.5, 57.8, 59.6, 122.6, 123.5, 127.3, 128.4, 128.8, 137.2, 140.6, 150.0, 157.1, 174.8, 209.3; IR

(KBr) ν : 1714, 1676 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 308 (M^+). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: C 74.00, H 6.54, N 9.08; found C 73.66, H 6.51, N 8.73.

4,5-二甲基-6-氧代-2-(2-吡啶基)哌啶-3-甲酸乙酯(**4d**): 白色晶体, 产率 34%. m.p. 119~120 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.01 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.51~2.53 (m, 1H), 2.66~2.70 (m, 1H), 2.78 (t, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.13 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.92 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.25~7.30 (m, 2H), 7.71 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=4.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 12.3, 14.1, 16.1, 34.5, 39.6, 50.0, 59.3, 60.9, 121.2, 123.3, 137.1, 149.8, 158.3, 172.9, 175.2; IR (KBr) ν : 1724, 1654, 1240 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 276 (M^+). Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C 65.20, H 7.30, N 10.14; found C 65.31, H 7.20, N 9.92.

5-甲基-6-氧代-4-苯基-2-(2-吡啶基)哌啶-3-甲酸乙酯(**4e**): 白色晶体, 产率 30%. m.p. 154~156 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.91 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.89~2.91 (m, 1H), 3.39 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.73~3.75 (m, 1H), 3.90~3.92 (m, 2H), 4.99 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.19~7.35 (m, 7H), 7.74 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 13.3, 13.8, 40.2, 46.7, 50.3, 59.5, 60.8, 121.8, 123.5, 127.2, 128.4, 128.5, 137.2, 139.5, 149.8, 157.5, 172.3, 174.9; IR (KBr) ν : 1733, 1654, 1337, 1185, 752, 702 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 338 (M^+). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: C 70.99, H 6.55, N 8.28; found C 70.76, H 6.93, N 8.12.

4-(2-吡啶基)-2-(对甲苯基)-四氢-2H-吡咯[3,4-c]并吡啶-1,3,6(3aH)-三酮(**5a**): 白色晶体, 产率 40%. m.p. 241~243 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.35 (s, 3H), 2.89~2.93 (m, 1H), 3.23 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 3.65~3.67 (m, 1H), 3.87~3.89 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 7.01 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.43 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.2, 32.2, 37.8, 44.5, 54.6, 122.4, 123.5, 126.0, 128.8, 129.7, 137.8, 138.9, 148.0, 154.1, 170.4, 173.93 176.4; IR (KBr) ν : 1708, 1672 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 335 (M^+). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$: C 68.05, H 5.11, N 12.53; found C 68.15, H 5.53, N 12.43.

6-氧代-2-(2-吡啶基)哌啶-3-甲酸甲酯(**5b**): 白色晶体, 产率 38%; m.p. 128~130 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.05~2.07 (m, 1H), 2.17~2.19 (m, 1H), 2.50~2.53 (m, 1H), 2.65~2.69 (m, 1H), 3.31~3.32 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 5.06 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.23 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.30 (br, 1H), 7.71 (t, $J=7.6$ Hz,

1H), 8.56 (d, $J=4.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 19.8, 29.6, 43.3, 51.8, 57.9, 121.4, 122.9, 136.6, 149.2, 157.7, 171.5, 172.0; IR (KBr) ν : 1735, 1665 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 234 (M^+). Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: C 61.53, H 6.02, N 11.96; found C 61.54, H 6.13, N 11.83.

5-乙酰基-4-苯基-6-(2-吡啶基)哌啶-2-酮(**5c**): 白色晶体, 产率 28%. m.p. 145~146 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (s, 3H), 2.80~2.83 (m, 2H), 3.44~3.46 (m, 1H), 3.56 (t, $J=10.3$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 7.23~7.30 (m, 5H), 7.33~7.37 (m, 2H), 7.73 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J=4.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 32.9, 38.1, 43.0, 58.6, 60.6, 122.2, 123.6, 127.4, 127.7, 129.1, 137.5, 140.3, 150.0, 157.8, 170.6, 209.2; IR (KBr) ν : 1712, 1663, 762, 702 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 294 (M^+). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C 73.45, H 6.16, N 9.52; found C 72.91, H 6.34, N 9.25.

4-甲基-6-氧代-2-(2-吡啶基)哌啶-3-甲酸乙酯(**5d**): 白色晶体, 产率 29%. m.p. 120~121 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.05 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.12 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.19~2.22 (m, 1H), 2.43~2.44 (m, 1H), 2.61~2.64 (m, 2H), 4.09~4.11 (m, 2H), 4.89 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.27~7.32 (m, 2H), 7.72 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.1, 19.3, 31.1, 38.7, 53.8, 60.4, 60.8, 121.4, 123.5, 137.2, 149.8, 158.1, 170.8, 172.2; IR (KBr) ν : 1735, 1657 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 262 (M^+). Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: C 64.10, H 6.92, N 10.68; found C 64.16, H 7.30, N 10.54.

6-氧代-4-苯基-2-(2-吡啶基)哌啶-3-甲酸乙酯(**5e**): 白色晶体, 产率 26%. m.p. 206~207 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.71 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.77~2.80 (m, 2H), 3.20 (t, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.52~3.55 (m, 1H), 3.70~3.77 (m, 2H), 5.03 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.25~7.34 (m, 7H), 7.73 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 13.6, 38.4, 42.8, 53.2, 60.5, 60.6, 121.7, 123.6, 127.5, 127.6, 128.7, 137.3, 140.2, 149.9, 157.8, 170.6, 171.3; IR (KBr) ν : 1730, 1649, 761, 699 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 324 (M^+). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C 70.35, H 6.21, N 8.64; found C 70.14, H 6.41, N 8.44.

1-(2-吡啶基)-2-氮杂-1,3-丁二烯与炔烃的环加成反应: 向六甲基二硅胺烷(2.3 mL, 11 mmol)中缓慢滴加丁基锂的正己烷溶液(2.5 mol/L, 4 mL), 滴加完毕室温搅拌 15 min, 冰水浴冷却后, 向反应体系中滴加吡啶甲醛(1 mL, 10 mmol)的甲苯溶液(10 mL), 滴加完毕, 搅拌 2 h. 加入三甲基氯硅烷(1.27 mL, 11 mmol)继续搅拌 30

min, 再加入干燥的三乙胺(2.78 mL, 20 mmol), 然后将酰氯(14 mmol)的甲苯溶液(5 mL)在冰水浴下缓慢滴入反应体系中, 撤去冰水浴室温下搅拌 5 h. 把反应体系中生成的三乙胺盐酸盐通过硅藻土过滤除去, 滤液减压除去溶剂, 加入无水甲苯(10 mL)和炔烃(5 mmol), 室温下搅拌 5 h. 将反应液倒入蒸馏水中搅拌, 二氯甲烷萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析分离 [V (石油醚): V (异丙醇)=7:1], 得到吡啶基取代的二氢-2-吡啶酮.

5-甲基-6-氧代-2-(2-吡啶基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲酸乙酯(**4f**): 白色晶体, 产率 85%. m.p. 106~108 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.98 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 4.06~4.07 (m, 1H), 4.25~4.27 (m, 2H), 5.28~5.30 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.33~6.34 (m, 1H), 7.30 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J=4.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.1, 16.6, 45.8, 57.1, 61.6, 121.0, 122.9, 131.0, 132.0, 137.1, 149.5, 158.9, 165.6, 170.5; IR (KBr) ν : 1731, 1683, 1206 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 260 (M^+). Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$: C 64.60, H 6.20, N 10.76; found C 64.65, H 6.40, N 10.54.

5-甲基-6-氧代-2-(2-吡啶基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3,4-二甲酸二甲酯(**4g**): 白色晶体, 产率 85%. m.p. 147~148 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.26 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.61 (s, 1H), 5.27 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=4.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.3, 46.3, 52.3, 53.0, 56.2, 120.1, 122.8, 130.1, 137.1, 139.6, 149.6, 158.7, 165.9, 166.5, 170.8; IR (KBr) ν : 1732, 1701, 1675, 1274 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 304 (M^+). Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$: C 59.21, H 5.30, N 9.21; found C 59.02, H 5.53, N 9.11.

化合物**4g**的X射线单晶衍射数据如下: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$, $M_r=304.30$, triclinic, $P-1$, $a=8.862(14)$ Å, $b=8.997(14)$ Å, $c=9.298(14)$ Å; $\alpha=76.70(2)^\circ$; $\beta=77.64(3)^\circ$; $\gamma=88.07(3)^\circ$; $V=704.7(19)$ Å³; $2.30^\circ<\theta<25.02^\circ$; $\rho_{\text{calc}}=1.434$ g cm^{-3} , $Z=2$, $F(000)=320$; Final $R_1=0.0545$, $wR_2=0.1580$, all data, $R_1=0.0838$, $wR_2=0.2184$.

6-氧代-2-(2-吡啶基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲酸乙酯(**5f**): 白色晶体, 产率 63%. m.p. 139~141 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.21 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 3.18 (ddd, $J=22.7, 4.9, 2.7$ Hz, 1H), 3.41 (dt, $J=22.7, 2.9$ Hz, 1H), 4.15~4.20 (m, 2H), 5.54 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.21~7.22 (m, 2H), 7.28 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.66 (td, $J=7.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J=4.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125

MHz, CDCl_3) δ : 14.0, 32.3, 58.4, 61.0, 121.5, 123.0, 128.4, 135.8, 137.0, 150.0, 159.3, 164.1, 168.8; IR (KBr) ν : 1722, 1671 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 246 (M^+). Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: C 63.40, H 5.73, N 11.38; found C 63.42, H 5.71, N 11.40.

6-氧代-2-(2-吡啶基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3,4-二甲酸二甲酯(**5g**): 白色晶体, 产率 60%. m.p. 146~148 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.81 (s, 6H), 4.61 (s, 1H), 5.39 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.25~7.26 (m, 1H), 7.35 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.72 (td, $J=7.7, 1.5$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=4.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 44.5, 52.8, 53.1, 57.5, 120.1, 122.9, 130.5, 137.1, 137.2, 149.6, 158.3, 164.4, 165.1, 170.1; IR (KBr) ν : 1734, 1720, 1686 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 290 (M^+). Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$: C 57.93, H 4.86, N 9.65; found C 57.86, H 5.19, N 9.43.

联吡啶类化合物 **7** 的制备^[7,8]: 将 **4g** (0.2 g, 0.65 mmol) 加入到 10 mL 甲苯中, 加热溶解, 加入 DDQ (0.16 g, 0.70 mmol), 回流 5 h, 冷至室温, 过滤, 将得到的固体用饱和碳酸钠溶解后, 二氯甲烷萃取, 有机层同滤液合并, 无水硫酸钠干燥, 柱层析分离 [V (石油醚): V (异丙醇)=6:1] 得到吡啶酮 **6**, 产率 72%. 向上述吡啶酮 **6** (0.1 g, 0.33 mmol) 中加入 2 mL 三氯氧磷, 加热回流, 待反应完成后, 冷至室温, 将反应液倒入碎冰中搅拌 15 min, 用二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 柱层析分离 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=6:1] 得到联吡啶类化合物 **7**, 产率 66%.

1,6-二氢-5-甲基-6-氧代-2-(2-吡啶基)吡啶-3,4-二甲酸二甲酯(**6**): 白色晶体, 产率 72%. m.p. 153~155 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.22 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.48 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 13.4, 52.5, 52.7, 108.6, 123.9, 125.0, 128.5, 136.8, 141.5, 142.8, 149.2, 149.4, 162.1, 166.2, 166.8; IR (KBr) ν : 1736, 1719, 1652, 1220 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 302 (M^+). Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$: C 59.60, H 4.67, N 9.27; found C 59.80, H 4.97, N 9.10.

6-氯-5-甲基-2-(2-吡啶基)吡啶-3,4-二甲酸二甲酯(**7**): 白色晶体, 产率 66%. m.p. 123~125 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.48 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.34 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=4.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 16.9, 52.6, 53.1, 122.9, 124.2, 125.3, 129.3, 137.0, 143.1, 148.3, 152.4, 152.6, 153.9, 166.2, 167.5; IR (KBr) ν : 1744, 1724 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 320

(M⁺). Anal. calcd for C₁₅H₁₃ClN₂O₄: C 56.17, H 4.09, N 8.73; found C 56.14, H 4.34, N 8.53.

References

- [1] (a) Liu, H.; Yan, X.; Chen, C.; Liu, Q.; Xi, C. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5513.
 (b) Palacios, F.; Heredia, I. P.; Rubiales, G. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2384.
 (c) Mu, X.; Xia, Z.; Wang, C.; Panunzio, M.; Zeng, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 61 (in Chinese).
 (穆小静, 夏之宁, 王春燕, 有机化学, **2009**, 29, 61.)
 (d) Campos, P. J.; Caro, M.; Rodriguez, M. A. *Tetrahedron* **2013**, 69, 7950.
 (e) Watanabe, Y.; Washio, T.; Krishnamurthi, J.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6969.
 (f) Novikov, M. S.; Smetanin, I. A.; Khlebnikov, A. F.; Rostovskii, N. V.; Yufit, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5777.
- [2] (a) Jnoff, E.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2617.
 (b) Gouverneur, V.; Ghosez, L. *Tetrahedron* **1996**, 52, 7585.
 (c) Barluenga, J.; Tomas, M.; Ballesteros, A.; Santamaria, J.; Suarez-Sobrinio, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9229.
 (d) Panunzio, M.; Bandini, E.; D'Aurizio, A.; Xia, Z.; Mu, X. *Synthesis* **2008**, 1753.
 (e) Ntirampebura, D.; Ghosez, L. *Synthesis* **2002**, 2043.
 (f) Mathieu, B.; Ghosez, L. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8219.
- [3] (a) Tang, Y. M.; Li, J.; Zhao, S. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 9 (in Chinese).
 (唐玉敏, 李晶, 赵圣印, 有机化学, **2011**, 31, 9.)
 (b) Zhao, S. Y.; Huang, J.; Cheng, J.; Liu, B. S.; Chen, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 651 (in Chinese).
 (赵圣印, 黄婧, 程健, 刘宝硕, 陈晨, 有机化学, **2012**, 32, 651.)
 (c) Rong, L. C.; Liu, L. H.; Yin, S.; Xia, Y.; Wei, X. Y.; Zong, Z. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 400 (in Chinese).
 (荣良策, 刘丽华, 殷姗, 夏盛, 魏贤勇, 宗志敏, 有机化学, **2012**, 32, 400.)
- [4] Ghosez, L.; Bayard, P.; Nshimyumukiza, P.; Gouverneur, V.; Sainte, F.; Beaudegnies, R.; Rivera, M.; Frisque-Hesbain, A. M.; Wynants, C. *Tetrahedron* **1995**, 51, 11021.
- [5] Ghosez, L.; Jnoff, E.; Bayard, P.; Sainte, F.; Beaudegnies, R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3387.
- [6] Alves, M. J.; Duraes, M. M.; Fortes, A. G. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6541.
- [7] Mitchinson, A.; Blackaby, W. P.; Robert, S. B.; Carling, W.; Lewis, R. T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2257.
- [8] Mittelbach, M. *Synthesis* **1988**, 479.

(Qin, X.)