

# [5C + 1N]成环反应:吡啶-4(1H)酮类化合物的一种简便合成方法

欧阳艳<sup>a</sup> 张睿<sup>b</sup> 何晓燕<sup>a</sup> 黄杰<sup>b</sup> 张月梅<sup>a</sup> 董德文<sup>b,c,\*</sup>

(<sup>a</sup>伊犁师范学院化学与生物科学学院 伊宁 835000;

<sup>b</sup>中国科学院长春应用化学研究所,绿色化学与过程实验室 长春 130022;

<sup>c</sup>中国科学院常州储能材料与器件研究院 常州 213000)

**摘要** 用 *N,N*-二甲基丙烯酰基二硫缩烯酮类化合物 **2** 与各种脂肪胺类化合物 **3** 在 *N,N*-二甲基甲酰胺溶剂中 60 ℃ 条件下,氮乙烯基发生分子内的亲核取代反应,通过 [5C + 1N] 成环反应,合成了系列吡啶-4(1H)酮类化合物 **4**,产率在 75% ~ 95% 之间。

**关键词** 含氮杂环化合物, *N,N*-二甲基丙烯酰基二硫缩烯酮, [5C + 1N] 成环反应, 吡啶-4(1H) 酮

中图分类号: O621

文献标识码: A

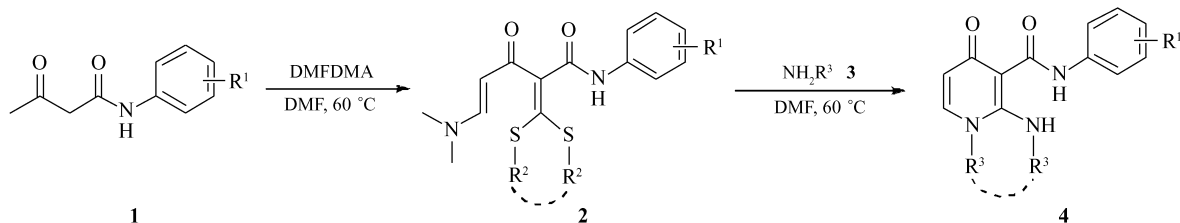
文章编号: 1000-0518(2012)09-1011-06

DOI: 10.3724/SP.J.1095.2012.20146

吡啶-4(1H)酮对过渡金属离子具有很强的配位能力,可用于控制人体内铁的含量,对防治老年痴呆症和地中海贫血症等有很好的疗效<sup>[1]</sup>; 它也是许多重要生物、药物活性天然产物的基本结构骨架或重要组成部分。此类化合物可用于镇痛、抗炎、抗肿瘤以及治疗帕金森氏症等,被广泛用于食品和医药行业<sup>[2-5]</sup>。另外,吡啶-4(1H)酮也是一类多功能有机合成中间体,在有机合成,特别是在功能性含氮杂环化合物的合成中有重要应用<sup>[6]</sup>。因此,吡啶-4(1H)酮类化合物的合成及性质研究正成为有机合成化学和药物化学的一个热点研究领域。

吡啶-4(1H)酮类化合物的合成通常可采用直接在已有吡啶-4(1H)酮类化合物上引入取代基获得其衍生物,或由 4-吡喃酮与胺反应获得相应的吡啶-4(1H)酮,亦可由非环状前体通过分子内成环反应或者多分子的成环反应来构建吡啶-4(1H)酮<sup>[7-10]</sup>。其中,最后一种方法获得的目标产物的取代基可通过对非环前体的修饰引入,是较为常用的吡啶-4(1H)酮的合成路线。

本文根据前期关于构建六元含氮杂环新方法的研究<sup>[11-16]</sup>,采用  $\alpha$ -羰基二硫缩烯酮与 *N,N*-二甲基甲酰胺缩二甲醛(DMFMA)反应,合成了系列 *N,N*-二甲基丙烯酰基二硫缩烯酮类化合物 **2**<sup>[17]</sup>,并探讨了这类化合物作为五碳合成子的应用,成功的通过 [5C + 1N] 成环反应策略构建了系列吡啶-4(1H)酮类化合物 **4** (Scheme 1),并对其结构进行了表征。



Scheme 1 Synthesis of substituted pyridin-4(1H)-ones(**4**)

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

Varian Inova-400 型(美国 Varian 公司)及 Bruker-300 型(瑞士 Bruker 公司)核磁共振仪; WRS-A 型

2012-04-11 收稿, 2012-05-18 修回

吉林省科技发展计划(201205027)资助项目, 伊犁师范学院科研计划(2007ZD11)

通讯联系人: 董德文, 研究员; Tel: 0431-85262190; Fax: 0431-85262676; E-mail: dwdong@ciac.jl.cn; 研究方向: 有机合成

数字熔点仪(上海荆和公司);Perkin-Elmer PE 2400 型元素分析仪(美国 PE 公司)。

实验所用试剂均为分析纯。合成用非环前体 *N,N*-二甲基丙烯酰基二硫缩烯酮 **2a**~**2h** 按文献[17]方法,由二硫缩烯酮化合物 **1** 与 DMFDMA 反应自制,所得化合物均经<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 及元素分析等表征数据证明与文献一致。

### 1.2 吡啶-4(1*H*) 酮 **4a**~**4j** 的制备

向 50 mL 圆底烧瓶中加入 2 mmol 化合物 **2** 和 20 mL *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF),搅拌下再加入 10 mmol 脂肪胺类化合物 **3**。在 60 ℃ 下搅拌反应至硅胶板 TLC 监测反应物 **2** 的点消失,反应时间 10~30 h。然后冷却至室温,将反应液加入 50 mL 饱和 NaCl 溶液中,并用 20 mL×3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。有机相经水洗、干燥、脱除溶剂。最后采用柱层析(硅胶 G,粒径 75~50 μm),*V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=6:1 洗脱液洗脱,回收溶剂,得到相应的吡啶-4(1*H*) 酮类化合物 **4**,各实验参数见表 1。

表 1 取代吡啶-4(1*H*) 酮 **4** 的合成  
Table 1 Synthesis of substituted pyridin-4(1*H*)-ones **4**

Entry	Compound <b>2</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Time/h	Compound <b>4</b>	Yield/% <sup>a</sup>
1	<b>2a</b>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	14	<b>4a</b>	92
2	<b>2b</b>	4-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	12	<b>4b</b>	93
3	<b>2c</b>	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	15	<b>4c</b>	89
4	<b>2d</b>	4-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10	<b>4d</b>	94
5	<b>2e</b>	4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10	<b>4e</b>	93
6	<b>2f</b>	2-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	16	<b>4f</b>	91
7	<b>2g</b>	4-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	25	<b>4a</b>	95
8	<b>2h</b>	4-CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	15	<b>4a</b>	90
9	<b>2a</b>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	24	<b>4g</b>	80
10	<b>2b</b>	4-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	15	<b>4h</b>	94
11	<b>2b</b>	4-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	18	<b>4i</b>	92
12	<b>2a</b>	H	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	30	<b>4j</b>	75 <sup>b</sup>

*a.* Isolated yields; *b.* reaction temperature 65 ℃.

## 2 结果与讨论

### 2.1 反应条件的选择

2.1.1 反应温度和时间 以反应目标产物的收率为指标,将化合物 **2a** 与 3 倍化学计量 28% 的甲胺水溶液 **3a** 在溶剂 DMF 中的反应作为模型,考察反应温度和反应时间对成环反应产物收率的影响,结果见表 2。

表 2 温度对取代吡啶-4(1*H*) 酮 **4** 合成反应的影响  
Table 2 Effect of temperature on the synthesis of compound **4**

Entry	Temperature/℃	Time/h	Yield/% <sup>a</sup>
1	0	50	60
2	20	24	80
3	40	18	82
4	60	15	85
5	80	4	— <sup>b</sup>

*a.* Isolated yields; *b.* complex mixture.

由实验结果可知,反应温度对该反应的速率、产率均有较大的影响。0 ℃ 下反应 50 h,吡啶-4(1*H*) 酮(**4**) 的产率仅有 60%。随着反应温度的升高,反应速率明显加快,产物 **4** 产率也有显著增加;但当温度达到 80 ℃ 时,反应体系变得很复杂,没有获得预期的产品。根据实验结果,选择最佳反应温度为 60 ℃。

在对正丁胺与化合物 **2a** 反应过程的研究中,发现该体系在 60 ℃ 反应 2 h,可以分离得到中间体化合物 **5j**,这为推测反应机理提供了依据。反应温度升高至 65 ℃ 反应 30 h,可得到目标产物 **4j**。可见与不

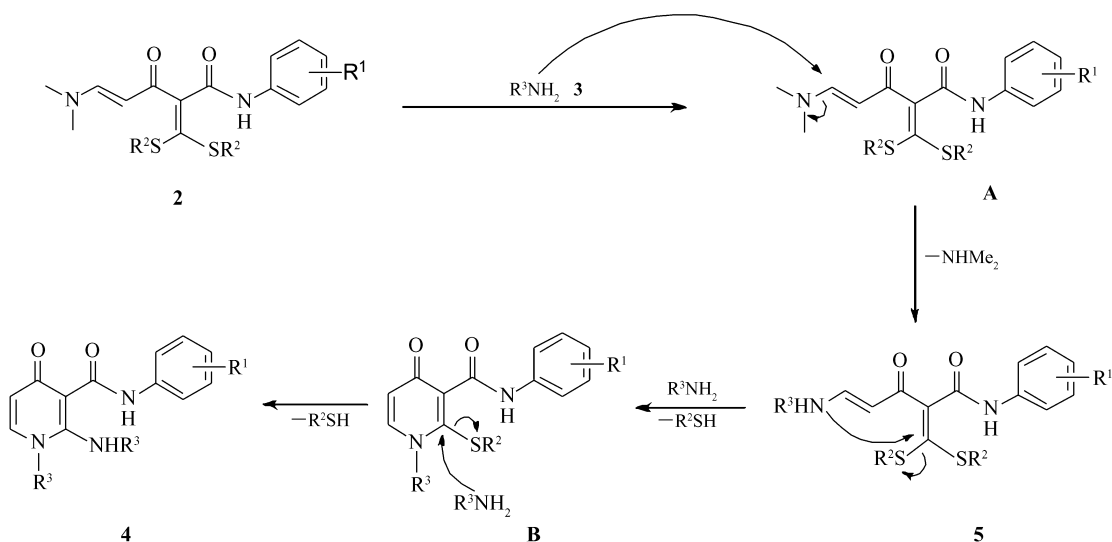
同胺的反应所需反应时间不同。

**2.1.2 胺类化合物用量** 在上述确定的反应条件下,改变甲胺 **3a** 的用量进行对比实验。发现随着甲胺用量增加,吡啶-4(1H)酮类化合物 **4a** 的产率有一定增加,在化合物 **3a** 的加入量达到 5 倍化学计量时,产物 **4a** 的收率达到 92%,继续增加化合物 **3a** 的用量,化合物 **4a** 的产率变化不大。故选择胺的用量为对非环前体摩尔比 5:1。

**2.1.3 反应溶剂** 用化合物 **2a** 与 5 倍化学计量 28% 甲胺 **3a** 水溶液在 20 mL 不同有机溶剂中反应,考察溶剂对成环反应收率的影响。结果显示,在一般的极性溶剂中,如 DMF、EtOH、THF 和 MeCN 等,该成环反应均可进行,其中以 DMF 作溶剂时反应时间较短,产物 **4** 的收率较高,且后处理简便。因此,选择 DMF 作为反应溶剂。

## 2.2 成环反应机理探讨

由系列 *N,N*-二甲基丙烯酰基二硫缩烯酮类化合物 **2**,并以其作为反应前体与脂肪胺类化合物 **3** 反应,为具有潜在生物活性的新型吡啶-4(1H)酮类化合物 **4** 提供了一条新的合成途径。在对这个胺与化合物 **2a** 的反应研究中,获得了中间体化合物 **5j**,并结合前期研究<sup>[11,17]</sup>,提出了该反应的可能机理如 Scheme 2 所示。



Scheme 2 Proposed mechanism for the reaction

脂肪胺类化合物 **3** 中 N 原子首先与化合物 **2** 中与氮二甲基相连的碳发生亲核取代反应,经中间体 A,离去二甲胺得到中间体化合物 **5**,并与烷硫基发生亲核取代反应,脱去硫醇分子得到中间体 B,另一分子 **3** 进一步与另一侧烷硫基发生亲核取代反应最终生成化合物 **4**。

## 2.3 合成产物结构表征

化合物 **4a**:白色固体,mp 217 ~ 218 °C。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 2.99 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH=), 7.00 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH=), 7.06 ~ 7.10 (m, 1H, Ph—H), 7.31 ~ 7.34 (m, 2H, Ph—H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ph—H), 10.63 (s, 1H, NH), 13.68 (s, 1H, O=C—NH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 178.1, 167.2, 162.6, 139.1, 138.7, 128.7, 123.6, 121.1, 115.7, 102.8, 42.0, 34.0; 元素分析(按 C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 计算值)/%: C 65.35(65.63), H 5.88(5.92), N 16.33(16.24)。

化合物 **4b**:白色固体,mp 200 ~ 202 °C。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.97 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.24 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH=), 6.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH=), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>—Ph—H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>—Ph—H), 10.64 (s, 1H, NH), 13.59 (s, 1H, O=C—NH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 178.0, 167.0, 162.4, 139.0, 136.0, 133.1, 129.2, 121.0, 115.6, 102.8, 42.0, 34.0,

20.8;元素分析(按  $C_{15}H_{17}N_3O_2$  计算值)/%:C 66.40(66.62),H 6.32(6.28),N 15.49(15.43)。

化合物 **4c**:白色固体,mp 164 ~ 165 °C。

$^1H$  NMR(300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2.42(s, 3H,  $CH_3$ ), 2.98(d,  $J = 5.0$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 3.60(s, 3H,  $CH_3$ ), 6.25(d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $CH=$ ), 7.01(d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $CH=$ ), 7.12 ~ 7.27(m, 2H,  $CH_3-Ph-H$ ), 8.09 ~ 8.12(m, 2H,  $CH_3-Ph-H$ ), 10.69(s, 1H, NH), 13.48(s, 1H,  $O=C-NH$ );  $^{13}C$  NMR(100 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 177.8, 167.0, 162.2, 139.0, 137.0, 130.0, 128.7, 125.8, 123.5, 122.0, 115.0, 102.4, 41.7, 33.6, 18.4;元素分析(按  $C_{15}H_{17}N_3O_2$  计算值)/%:C 66.40(66.25),H 6.32(6.27),N 15.49(15.58)。

化合物 **4d**:白色固体,mp 171 ~ 173 °C。

$^1H$  NMR(300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2.98(d,  $J = 5.5$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 3.62(s, 3H,  $CH_3$ ), 3.80(s, 3H,  $O-CH_3$ ), 6.26(d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $CH=$ ), 6.86 ~ 6.89(m, 2H,  $CH= + CH_3O-Ph-H$ ), 7.01(d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $CH_3O-Ph-H$ ), 7.54 ~ 7.57(m, 2H,  $CH_3O-Ph-H$ ), 10.66(s, 1H, NH), 13.51(s, 1H,  $O=C-NH$ );  $^{13}C$  NMR(100 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 178.0, 166.9, 162.4, 155.8, 139.0, 131.8, 122.5, 115.6, 113.9, 102.8, 55.3, 41.9, 34.0;元素分析(按  $C_{15}H_{17}N_3O_3$  计算值)/%:C 62.71(63.02),H 5.96(5.91),N 14.63(14.54)。

化合物 **4e**:白色固体,mp 171 ~ 173 °C。

$^1H$  NMR(300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 3.00(d,  $J = 5.5$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 3.63(s, 3H,  $CH_3$ ), 6.26(d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $CH=$ ), 7.02(d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $CH=$ ), 7.27 ~ 7.29(m, 2H,  $Cl-Ph-H$ ), 7.60 ~ 7.63(m, 2H,  $Cl-Ph-H$ ), 10.58(s, 1H, NH), 13.80(s, 1H,  $O=C-NH$ );  $^{13}C$  NMR(100 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 178.0, 167.2, 162.4, 139.2, 137.3, 129.2, 128.6, 122.0, 115.5, 102.5, 42.0, 34.0;元素分析(按  $C_{14}H_{14}ClN_3O_2$  计算值)/%:C 57.64(57.43),H 4.84(4.90),N 14.40(14.24)。

化合物 **4f**:白色固体,mp 179 ~ 180 °C。

$^1H$  NMR(300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2.99(d,  $J = 5.5$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 3.60(s, 3H,  $CH_3$ ), 6.26(d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $CH=$ ), 6.99 ~ 7.04(m, 2H,  $CH=$ ), 7.26(d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $Cl-Ph-H$ ), 7.39 ~ 7.42(m, 1H,  $Cl-Ph-H$ ), 8.38 ~ 8.41(m, 1H,  $Cl-Ph-H$ ), 10.55(s, 1H, NH), 14.03(s, 1H,  $O=C-NH$ );  $^{13}C$  NMR(100 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 178.0, 167.6, 162.5, 139.3, 136.2, 129.2, 126.9, 124.5, 124.0, 123.0, 115.6, 102.5, 42.1, 34.0;元素分析(按  $C_{14}H_{14}ClN_3O_2$  计算值)/%:C 57.64(57.35),H 4.84(4.77),N 14.40(14.31)。

化合物 **4g**:白色固体,mp 120 ~ 121 °C。

$^1H$  NMR(300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 1.31 ~ 1.42(m, 6H, 2( $CH_3$ )), 3.23 ~ 3.28(m, 2H,  $CH_2$ ), 3.89 ~ 3.94(m, 2H,  $CH_2$ ), 6.28(dd,  $J_1 = 2.0$  Hz,  $J_2 = 7.5$  Hz, 1H,  $CH=$ ), 7.03 ~ 7.10(m, 2H,  $CH= + Ph-H$ ), 7.27 ~ 7.35(m, 2H,  $Ph-H$ ), 7.66(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $Ph-H$ ), 10.41(s, 1H, NH), 13.73(s, 1H,  $O=C-NH$ );  $^{13}C$  NMR(100 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 178.2, 167.1, 161.2, 138.6, 137.4, 128.6, 123.4, 120.5, 116.0, 103.5, 48.2, 43.4, 15.6, 14.4;元素分析(按  $C_{16}H_{19}N_3O_2$  计算值)/%:C 67.35(67.06),H 6.71(6.76),N 14.73(14.81)。

化合物 **4h**:白色固体,mp 252 ~ 253 °C。

$^1H$  NMR(300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2.31(s, 3H,  $CH_3$ ), 3.90 ~ 3.94(m, 2H,  $CH_2$ ), 4.11 ~ 4.15(m, 2H,  $CH_2$ ), 6.09(d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $CH=$ ), 7.04(d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $CH=$ ), 7.12(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $CH_3-Ph-H$ ), 7.54 ~ 7.57(m, 2H,  $CH_3-Ph-H$ ), 8.62(s, 1H, NH), 12.69(s, 1H,  $O=C-NH$ );  $^{13}C$  NMR(100 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 178.4, 165.8, 157.8, 136.3, 132.8, 132.6, 129.3, 120.3, 114.0, 97.6, 47.9, 43.3, 20.8;元素分析(按  $C_{15}H_{15}N_3O_2$  计算值)/%:C 66.90(67.38),H 5.61(5.67),N 15.60(15.51)。

化合物 **4i**:白色固体,mp 230 ~ 231 °C。

$^1H$  NMR(300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2.11 ~ 2.15(m, 2H,  $CH_2$ ), 2.31(s, 3H,  $CH_3$ ), 3.45 ~ 3.49(m, 2H,  $CH_2$ ), 3.85 ~ 3.89(m, 2H,  $CH_2$ ), 6.05(d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $CH=$ ), 6.79(d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $CH=$ ), 7.12

( $d, J = 8.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{—Ph—H}$ ), 7.53( $d, J = 8.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{—Ph—H}$ ), 11.44( $s, 1\text{H, NH}$ ), 13.60( $s, 1\text{H, O=C—NH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 177.5, 167.8, 154.1, 136.6, 136.34, 132.7, 129.2, 120.7, 113.0, 96.7, 65.4, 49.1, 37.8, 20.8, 19.7; 元素分析(按  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$  计算值)/%: C 67.83 (67.59), H 6.05(5.98), N 14.83(14.91)。

化合物 4j: 白色固体, mp 117 ~ 119 °C。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.92 ~ 0.97( $m, 6\text{H, } 2(\text{CH}_3)$ ), 1.25 ~ 1.49( $m, 4\text{H, } 2(\text{CH}_2)$ ), 1.65 ~ 1.79( $m, 4\text{H, } 2(\text{CH}_2)$ ), 3.20( $dd, J_1 = 9.0$  Hz,  $d, J_2 = 12.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.86( $t, J = 9.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.27( $d, J = 9.0$  Hz, 1H,  $\text{CH=}$ ), 7.03 ~ 7.10( $m, 2\text{H, CH= + Ph—H}$ ), 7.30( $t, J = 9.0$  Hz, 2H,  $\text{Ph—H}$ ), 7.66( $d, J = 9.0$  Hz, 2H,  $\text{Ph—H}$ ), 10.47( $s, 1\text{H, NH}$ ), 13.72( $s, 1\text{H, O=C—NH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 178.3, 167.2, 161.8, 138.8, 137.9, 128.7, 123.5, 121.1, 115.9, 103.5, 53.5, 48.7, 32.6, 31.5, 20.0, 19.5, 13.6, 13.5; 元素分析(按  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$  计算值)/%: C 70.35(69.95), H 7.97(8.03), N 12.31(12.42)。

化合物 5j: 黄色固体, mp 192 ~ 194 °C。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.93( $t, J = 8.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.33 ~ 1.42( $m, 2\text{H, CH}_2$ ), 1.53 ~ 1.61( $m, 2\text{H, CH}_2$ ), 2.41( $s, 6\text{H, } 2(\text{S—CH}_3)$ ), 3.22 ~ 3.27( $q, J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.29( $d, J = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{CH=}$ ), 6.85( $dd, J_1 = 7.0$  Hz,  $d, J_2 = 13.0$  Hz, 1H,  $\text{CH=}$ ), 7.08( $t, J = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{Ph—H}$ ), 7.31( $t, J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{Ph—H}$ ), 7.60( $t, J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{Ph—H}$ ), 8.51( $s, 1\text{H, NH}$ ), 10.02( $s, 1\text{H, O=C—NH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 187.6, 163.4, 154.5, 148.6, 139.7, 138.2, 128.7, 123.9, 119.6, 94.1, 49.0, 32.7, 19.5, 18.4, 17.8, 13.5; 元素分析(按  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$  计算值)/%: C 59.31(59.53), H 6.64(6.60), N 7.68(7.75)。

### 3 结 论

由 *N,N*-二甲基丙烯酰基二硫缩烯酮类化合物 2 与脂肪胺类化合物 3 在 DMF 中通过 [5C + 1N] 成环反应, 高产率地合成了系列吡啶-4(1H) 酮类化合物 4, 优化了反应条件, 对所得新化合物进行了表征, 并探讨了反应机理。该合成方法简单、条件温和、产率高, 为具有潜在生物活性的新型吡啶-4(1H) 酮类化合物的合成提供了一条新的合成路线。

### 参 考 文 献

- [1] Burgess J. Transition-Metals in Diagnosis and Therapy[J]. *Transition Met Chem*, 1993, **18**(4): 439-448.
- [2] Al-Hiari Y M, Al-Mazari I S, Shakya A K, *et al.* Synthesis and Antibacterial Properties of New 8-Nitrofluoroquinolone Derivatives[J]. *Molecules*, 2007, **12**(6): 1240-1258.
- [3] Binch H, Fanning L T D, Grootenhuis P D J, *et al.* New Pyridin-4-one Derivative Useful for Treating e. g. Cystic Fibrosis, Hereditary Emphysema, Hereditary Hemochromatosis, Protein C Deficiency, Type 1 Hereditary Angioedema, Familial Hypercholesterolemia, Melanoma; WO, 2009036412-A1[P]. 19 Mar 2009 C07D-471/04 200924.
- [4] Imada T, Cho N, Imaeda T, *et al.* Design, Synthesis, and Structure-activity Relationships of Thieno[2,3-*b*]pyridin-4-one Derivatives as a Novel Class of Potent, Orally Active, Non-peptide Luteinizing Hormone-releasing Hormone Receptor Antagonists[J]. *J Med Chem*, 2006, **49**(13): 3809-3825.
- [5] Leyva S, Leyva E. Thermochemical Reaction of 7-Azido-1-ethyl-6, 8-difluoroquinolone-3-carboxylate with Heterocyclic Amines: An Expedient Synthesis of Novel Fluoroquinolone Derivatives[J]. *Tetrahedron*, 2007, **63**(9): 2093-2097.
- [6] Aizikovitch A, Kuznetsov V, Gorohovsky S, *et al.* A New Application of Diphenylphosphorylazide (DPPA) Reagent: Convenient Transformations of Quinolin-4-one, Pyridin-4-one and Quinazolin-4-one Derivatives into the 4-Azido and 4-Amino Counterparts[J]. *Tetrahedron Lett*, 2004, **45**(22): 4241-4243.
- [7] Aillaud I, Bossharth E, Conreaux D, *et al.* A Synthetic Entry to Furo[2,3-*b*]pyridin-4(1H)-ones and Related Furoquinolinones via Iodocyclization[J]. *Org Lett*, 2006, **8**(6): 1113-1116.
- [8] Devi N S, Perumal S. A Facile Four-component Tandem Protocol for the Synthesis of Novel 2,6-Diaryl-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-ones[J]. *Tetrahedron Lett*, 2007, **48**(32): 5627-5629.
- [9] Domnin I N, Remizova L A, Misharev A D, *et al.* Fragmentation of Some 4H-Pyran-4-one and Pyridin-4-one Derivatives under Electron Impact[J]. *Russ J Org Chem*, 2008, **44**(9): 1369-1373.

- [10] Nitta M, Higuchi T. Mo(CO)<sub>6</sub>-Induced N—O Bond-Cleavage of Isoxazoles-A Convenient Route to Pyridin-4(1*H*)-ones [J]. *Heterocycles*, 1994, **38**(4):853-857.
- [11] Liu J Y, Fu X L, Zhou Y, *et al.* A Facile and Divergent Synthesis of Substituted Pyridine-2,4(1*H*,3*H*)-diones and 4*H*-Thiopyran-4-ones from  $\alpha$ -Alkenoyl- $\alpha$ -carbamoyl Ketene-*S,S*-acetals [J]. *Aust J Chem*, 2010, **63**(8):1267-1271.
- [12] OUYang Y, Huang J, Pan W, *et al.* [4 + 2] Annulation-Convenient Synthesis of Substituted Dihydropyranones in Aqueous Media [J]. *Eur J Org Chem*, 2009, (12):2003-2009.
- [13] Xiang D X, Wang K W, Liang Y J, *et al.* A Facile and Efficient Synthesis of Polyfunctionalized Pyridin-2(1*H*)-ones from  $\beta$ -Oxo Amides under Vilsmeier Conditions [J]. *Org Lett*, 2008, **10**(2):345-348.
- [14] Xin X, Wang Y, Kumar S, *et al.* Efficient One-pot Synthesis of Substituted Pyridines through Multicomponent Reaction [J]. *Org Biomol Chem*, 2010, **8**(13):3078-3082.
- [15] Yang X Y, Cheng Y Y, Zhao F, *et al.* A Facile and Efficient Synthesis of Fully Substituted Pyridin-2(1*H*)-ones from  $\alpha$ -Oxoketene-*S,S*-acetals [J]. *Tetrahedron*, 2011, **67**(43):8343-8347.
- [16] Zhang R, Zhang D Y, Liang Y J, *et al.* Vilsmeier Reaction of 3-Aminopropenamides: One-Pot Synthesis of Pyrimidin-4(3*H*)-ones [J]. *J Org Chem*, 2011, **76**(8):2880-2883.
- [17] Li Y H, Li W L, Zhang R, *et al.* A Facile One-Pot Synthesis of Substituted Pyridine-2,4(1*H*,3*H*)-diones from Acyl (carbamoyl) ketene *S,S*-Acetals [J]. *Synthesis*, 2008, (21):3411-3414.

## [5C + 1N] Annulation: A Facile Synthetic Strategy Toward Substituted Pyridin-4(1*H*)-ones

OUYANG Yan<sup>a</sup>, ZHANG Rui<sup>b</sup>, HE Xiaoyan<sup>a</sup>, HUANG Jie<sup>b</sup>, ZHANG Yuemei<sup>a</sup>, DONG Dewen<sup>b,c\*</sup>

(<sup>a</sup>College of Chemistry and Biological Sciences, Yili Normal University, Yining 835000, China;

<sup>b</sup>Green Chemistry and Process Laboratory, Changchun Institute of Applied Chemistry,  
Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022, China;

<sup>c</sup>Changzhou Institute of Energy Storage Materials & Devices,  
Chinese Academy of Sciences, Changzhou 213000, China)

**Abstract** A facile synthesis of substituted pyridin-4(1*H*)-ones from readily available  $\alpha$ -(*N,N*-dimethylamino)-alkenoyl ketene-*S,S*-acetals and aliphatic amines has been developed. Substituted pyridin-4(1*H*)-ones were synthesized *via* a formal [5C + 1N] annulation of  $\alpha$ -(*N,N*-dimethylamino)-alkenoyl ketene-*S,S*-acetals in *N,N*-dimethylformamide at 60 °C. An intramolecular aza-nucleophilic vinyl substitution reaction occurs to give the corresponding pyridin-4(1*H*)-ones in high yields (75% ~ 95%).

**Keywords** aza-heterocycles,  $\alpha$ -(*N,N*-dimethylamino)-alkenoyl ketene-*S,S*-acetals, [5C + 1N] annulation, pyridin-4(1*H*)-ones