

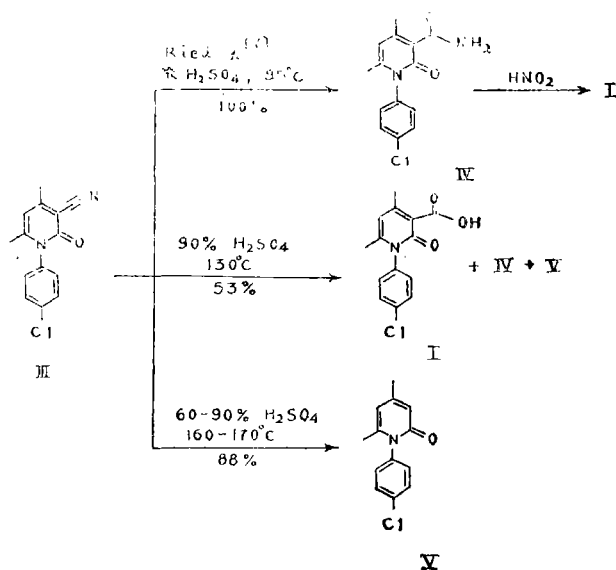
# 1—(4'—氯代苯基)—4,6—二甲基—1,2—二氢—3—氰基吡啶—2—酮在酸性介质中的反应\*

化学系 谢颂凯

N—芳基吡啶酮类化合物因具有多种生理活性而引起人们的注意。其中, 1—(4'—氯代苯基)—4,6—二甲基—1,2—二氢吡啶—2—酮—3—羧酸 (I) 的钠盐 (II, RH-531), 能使小麦、大麦雄性不育<sup>(1,2)</sup>和使水稻、小麦矮壮<sup>(3-5)</sup>。

M.C.Seidel等<sup>(6)</sup>在研究 I 的合成方法时指出, 以1—(4'—氯代苯基)—4,6—二甲基—1,2—二氢—3—氰基吡啶—2—酮(III)为中间体, 在75%硫酸中水解可得39%产率的 I 和31%产率的相应的酰胺(IV)。

我们研究了 III 在酸性介质中的化学转变产物, 发现随着不同的反应温度与酸浓度, 可得不同深度的水解产物及 I 的脱羧产物: 1—(4'—氯代苯基)—4,6—二甲基—1,2—二氢吡啶—2—酮(V)。V 是白色长方片状结晶, 熔点191—192°C, 文献上未见记载。初步试验表明, 在适当浓度下, V 有较强的使水稻雄性不育的活性, 关于其生理作用正在进一步试验中。我们的研究结果列于右式:



\* 本文1978年4月10日收到。

从上述图式可知,在选取的反应条件下,可选择性地以较高的产率获得上述产物,从而提出了新的合成方法。我们还探索了IV与亚硝酸的反应条件,提高了I的产率。

## 实验部分\*

红外光谱数据用Specord 71 IR型红外光谱仪,样品以石蜡油磨测定,  $H^1$ -核磁共振谱数据用JEOL-JNM-PS-100型核磁共振仪测定,频率100MC,溶剂 $CDCl_3$ ,参考HMDS,扫描时间100秒。扫描宽度 $1080(HZ) \times 0.01PPM$ ,质谱数据用MAT-112型质谱仪测定,发射电流0.7mA,电子能量70ev,直接蒸发,元素定量分析为常规微量测定,熔点数据除注明外均用毛细管法,未经校正。

### N-(4'-氯代苯基)-氰乙酰胺的合成

氰乙酸乙酯( $b_p$  97-98°C)和等克分子的对一氯苯胺在210°C回流三小时,反应中生成的乙醇由回流管顶馏出,以使操作平稳。产物用乙醇重结晶,得浅黄色片状晶体,熔点200~201°C,产率61%。(文献值<sup>[3]</sup>熔点204°C)。

### 1-(4'-氯代苯基)-4,6-二甲基-3-氰基-1,2-二氢吡啶-2-酮(II)的合成

在500毫升三颈瓶中,加入19.5克(0.10Mole)N-(4'-氯代苯基)-氰乙酰胺及乙醇150毫升,水浴加热至部分溶解。从回流冷凝管顶部加入溶在100毫升无水乙醇中的12毫升(11.0克,0.11Mole)乙酰丙酮与5毫升六氢吡啶的溶液。在沸水浴中回流四小时后,滤出产物,用乙醇、乙醚彻底洗涤固体,空气中干燥,得22.8克浅黄色晶体,产率88%。熔点310~312°C(文献值<sup>[6]</sup>314°C)。

红外光谱(波数 $cm^{-1}$ ): 2190(氰基); 1660(羰基); 840, 1480, 1580, 3010(苯环); 1525(吡啶酮碳碳双键); 1370, 2830, 2880(甲基)。

### 1-(4'-氯代苯基)-4,6-二甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮-3-甲酰胺(IV)的合成

在250毫升锥形瓶中,将13.0克(0.05Mole)II与50毫升浓硫酸混合溶解,敞口在蒸汽浴上加热五小时,反应物温度为 $95 \pm 3^\circ C$ 。冷却后倒入冰水内,加入浓氨水调节到pH7~8,得肉色粉状固体,抽滤、水洗后烘干,得粗产品14.0克,产率100%,熔点230~232°C,甲醇重结晶后得无色针状晶体,熔点230~231°C(文献值<sup>[6]</sup>)

\*中国科学院华南植物研究所、上海药物研究所、上海有机化学研究所代测元素定量分析、质谱、 $H^1$ -核磁共振谱及红外光谱。

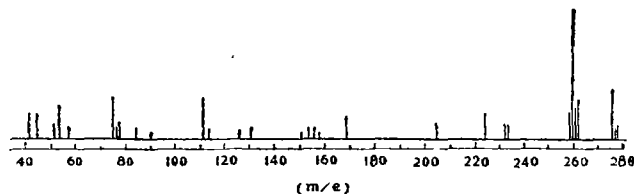
222~226°C)。

元素定量分析: 按 $C_{14}H_{13}O_2N_2Cl$ 计算值(%): C, 60.75; H, 4.74; N, 10.13; Cl, 12.81。测定值(%): C, 60.56; H, 4.84; N, 10.15; Cl, 13.07。

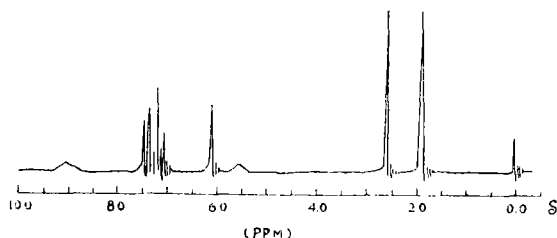
红外光谱(波数 $cm^{-1}$ ): 3175, 3290(酰胺N—H); 1680(酰胺C=O); 1550(吡啶酮C=C); 840, 1490, 1595, 3100(苯环)。

质谱(m/e): 278(M+2, 强度33%M), 277(M+1, 强度19%M), 276(M<sup>+</sup>), 261, 260, 259(基峰), 258, 232, 224, 204, 168, 152, 111, 75, 53, 44。(图一)

$H^1$ -核磁共振谱( $\delta$ , PPM): 1.95(单峰, 3H, 4-CH<sub>3</sub>); 2.64(单峰, 3H, 6-CH<sub>3</sub>); 6.12(单峰, 1H, 5-H); 7.10, 7.48(多重峰, 4H, 为AA'BB'系统, 苯环上的H); 5.60(单峰, 矮宽, 1H, N—H); 9.03(单峰, 矮宽, 1H, N—H……O=C)。(图二)



图一 化合物VI的质谱



图二 化合物VI的 $H^1$ -核磁共振谱

### 1-(4'-氯代苯基)-4,6-二甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮- $\beta$ -羧酸(I)的合成

将25.9克(0.10Mole)Ⅲ, 溶于80毫升(145克)90%硫酸中, 在 $130 \pm 5^\circ C$ 的油浴中反应5.5小时。反应物冷却后倒入冰水内, 即有白色絮状沉淀生成, 用氢氧化钠水溶液调节溶液至呈强碱性, 抽滤, 得白色固体, 为VI及V之混合物。滤液经酸化后, 生成白色沉淀, 抽滤, 用水彻底洗涤, 烘乾, 得白色粉末状固体14.0克, 熔点 $208 \sim 210^\circ C$ , 产率53%。固体用甲醇或乙醇重结晶后, 得白色片状晶体, 熔点

216~217°C (文献值<sup>(6)</sup>215~7°C)。

红外光谱(波数 $\text{cm}^{-1}$ ): 2700, 940(-OH), 1735, 1400, 1230(C=O), 1540(吡啶酮C=C), 3050, 1600, 1510, 850(苯环), 2910, 2850, 1380(甲基)。

### 1-(4'-氯代苯基)-4,6-二甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(V)的合成

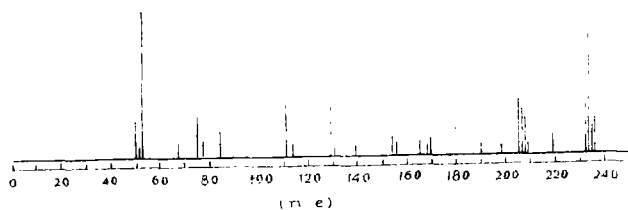
取5.2克(0.02Mole)Ⅱ与7毫升(13克)浓硫酸及4毫升水混合溶解,加热回流三小时,开始加热回流时可观察到气体逸出。冷却后用碳酸钠水溶液中中和至 $\text{pH}8\sim 9$ ,有细粉状晶体析出。抽滤,水洗,烘乾。得4.6克浅棕色晶体析出,熔点 $187\sim 188^\circ\text{C}$ ,产率98%。滤液酸化后无沉淀析出。粗产品用甲醇重结晶,得白色长方片状结晶,熔点 $191\sim 192^\circ\text{C}$ (电热板)。易溶于甲醇、乙醇、氯仿、二氧陆圜及N,N-二甲基甲酰胺——水溶液中,不溶于水。

元素定量分析:按 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ONCl}$ 计算值(%): C,66.79, H,5.18, N,5.99, Cl, 15.17。测定值(%): C,66.85, H, 5.38, N, 5.85, Cl, 15.45。

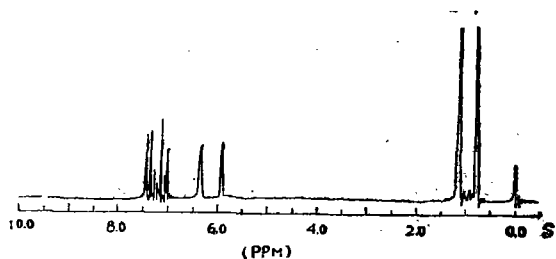
红外光谱(波数 $\text{cm}^{-1}$ ): 1665(C=O), 1545(吡啶酮C=C), 3020, 1590, 1482, 820(苯环), 2880, 2840, 1390(甲基)。

质谱(m/e): 235(M+2, 33%M), 233(M<sup>+</sup>), 219, 206, 205, 190, 154, 129, 111, 75, 67, 53(基峰)。(图三)

$\text{H}^1$ -核磁共振谱( $\delta$ ,PPM): 1.84(单峰, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 2.12(单峰, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 5.90(单峰, 1H,5-H), 6.26(单峰, 1H, 3-H), 7.05, 7.40(多重峰, 4H, AA'BB'系统, 苯环上的氢)。(图四)



图三 化合物V的质谱



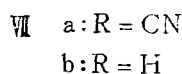
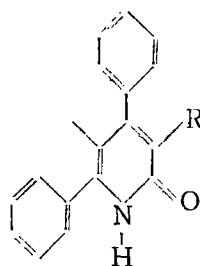
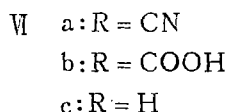
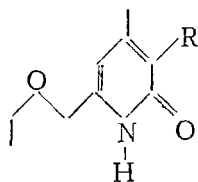
图四 化合物V的 $\text{H}^1$ -核磁共振谱

### VI 与亚硝酸的反应

将1克(0.04Mole) VI 悬浮于10毫升浓硫酸中冷却至 $-5^{\circ}\text{C}$ ，在搅拌下滴入由1克亚硝酸钠溶于2毫升水中所配制的溶液，并预冷到 $-5^{\circ}\text{C}$ ，加完后在室温放置过夜，沸水浴中加热到无气体逸出。冷却后，倒入冰水内，有橙色沉淀生成，过滤，水洗，烘干。得黄棕色固体0.7克。粗产品甲醇重结晶，得浅黄色晶体，熔点 $214-216^{\circ}\text{C}$ ，所得产物以红外光谱鉴定，与 I 一致，但纯度稍低。

## 讨 论

1、3-氰基吡啶-2-酮类化合物的酸水解与脱羧反应，曾由 W. Wenner 和 J. T. Plati<sup>(9,10)</sup> 对4-甲基-6-乙氧甲基-3-氰基-1,2-二氢吡啶-2-酮(VI<sub>a</sub>)与4,6-二苯基-5-甲基-3-氰基-1,2-二氢吡啶-2-酮(VII)在50%硫酸中回流

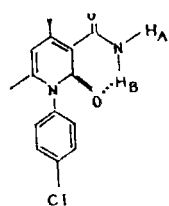


五小时仅水解得4%产率的相应羧酸(VI<sub>b</sub>)与25%的脱羧产物(VI<sub>c</sub>)，而VII，在强烈的条件下(80%硫酸回流)，也仅得20%产率的脱羧产物(VII<sub>b</sub>)。而我们以化合物III在类似条件下，却能以98%的产率获得脱羧反应的产物(V)，鉴于III、VI<sub>c</sub>、VII<sub>c</sub>分子中邻位基团对氰基的空间阻碍作用大致相似，我们认为III的分子中N-对氯苯基似有使脱羧反应中过渡态产物稳定的作用，从而促使该反应进行。

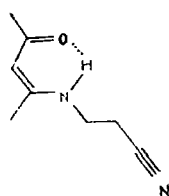
2、脱羧产物V的结构确定。根据实验部分中所列的数据，可以看出：(1)从质谱和元素定量分析的结果，可定出其分子式 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ONCl}$ 和分子量( $M^+233$ )。其 $M+2$ 峰的相对强度为 $M^+$ 峰的33%左右，亦证实含一个氯原子。(2)从 $\text{H}^1$ -核磁共振谱观察到，分子中除含对位二取代苯核(四个氢组成AA'BB'系统)外，还留有两个甲基与两个连在吡啶酮环上的氢原子，它们与相邻基团偶合作用较弱，参照文献<sup>(11)</sup>中1,4,6-三甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮的 $\text{H}^1$ -核磁共振数据，便分别定出它们的归属。(3)红外光谱与质谱数据表明，与III、I、IV相比，化合物V失去

了3一位上的官能团。据此,确定其结构式如V所示。

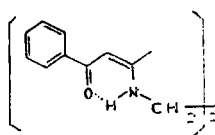
3、水解产物IV的结构确定。该化合物在文献中仅 Seidel 等<sup>(6)</sup>报导过,但他们所列熔点(222—226°C)与我们多次重结晶所得纯品的熔点(230—231°C)相差较大。我们经元素定量分析及光谱方法确定了其结构。其中H<sup>1</sup>—核磁共振谱(图二)中酰胺基的两个质子的化学位移分别为5.60与9.03。分析IV的立体化学结构,酰胺基上的一个质子与吡啶酮的羰基可形成分子内氢键,使其化学位移向低场移动,而另一个质子处于较高场处。Dudek<sup>(12,13)</sup>曾报导有分子内氢键的酰胺的质子共振信号处于低场,例如化合物VII及IX的参加分子内氢键的质子其化学位移分别为 $\delta$ 10.9及11.6 ppm。此结果与我们工作相符。



IV  $H_A$ : 5.60 PPM  
( $\delta$ )  $H_B$ : 9.03 PPM



VII ( $\delta$ ) N-H: 10.9 PPM



IX ( $\delta$ ) N-H: 11.6 PPM

### 参 考 文 献

- [1] C. C. Jan et al., *Euphytica*, 25 (1976), 375—386; 23 (1974), 78—85.
- [2] R. C. Wang et al., *Crop. Sci.*, 15 (1975), 550.
- [3] J. Harado, *Nippon Sekumetsu Gakkai Kiji*, 44 (1975), 324—328; *Chem. Abstr.*, 84 (1975), 85476s.
- [4] R. Y. Yih, *Hortscience*, 6 (1971), 460—461.
- [5] E. S. Oplinger et al., *Argon. J.*, 67 (1975), 443—445.
- [6] M. C. Seidel et al., *Ger. Offen.*, 1, 900, 947 (11, sept. 1969); *Chem. Abstr.*, 72 (1970), P21616g.
- [7] W. Ried und B. Schleimer, *Ann. d. Chem.*, 626 (1959), 106—113.
- [8] A. Baruffin et al., *Pharmaco. Ed. Sci.*, 22 (1967), 769—780; *Chem. Abstr.*, 68 (1968), 77925s.
- [9] W. Wenner and J. T. Plati, *J. Org. Chem.*, 11 (1946), 751.
- [10] J. T. Plati and W. Wenner, *J. Org. Chem.*, 15 (1950), 1170.
- [11] J. A. Elvidge and L. M. Jackman, *J. Chem. Soc.*, 1961, 859—866.
- [12] G. O. Dudek and R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.*, 83 (1961), 2099—2104.
- [13] G. O. Dudek and R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.*, 84 (1962), 2691—2696.

Reactions of 1-(4'-Chlorophenyl)-4,6-Dimethyl-1,2-Dihydro-2-Oxo-3-Pyridinenitrile in Acidic Medium

Xie Songkai

Abstract

Reactions of 1-(4'-chlorophenyl)-4,6-dimethyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-pyridinenitrile (III) in acidic medium under various conditions were studied. The nitrile (III) was converted to the amide (IV) in concentrated sulfuric acid at 95°C with quantitative yield. When the reaction temperature was raised to 130±5°C, the pyridonecarboxylic acid (I) was produced with a yield (53%) higher than that given by the Seidel's method<sup>6</sup>. However, upon treatment of III with 90% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> under reflux, an unknown white crystalline compound, melting at 191-192°C, was the main product (V) in 98% yield. The structure of V was elucidated as the decarboxylated product of I by microanalysis and various spectrographic methods.