

3,4-二氢-1,8-萘啶酮类化合物的高效合成

周俊, 凌鹏翔, 李博, 史炳锋

(浙江大学化学系, 杭州 310027)

摘要: 3,4-二氢-1,8-萘啶酮衍生物是重要的杂环化合物, 具有独特的生物化学性质。研究报道了通过铑催化吡啶 C3 碳氢键选择性烯基化的方法, 制备了一些 3-烯基-2-氨基吡啶化合物。并从 3-烯基-2-氨基吡啶化合物出发, 经过催化加氢、分子内环化两步反应, 合成了一系列 3,4-二氢-1,8-萘啶酮衍生物。反应条件温和, 操作简单。

关键词: 有机化学; 3,4-二氢-1,8-萘啶酮; 加氢; 环化

中图分类号: O626.32 文献标识码: A 文章编号: 1674-2850(2016)13-1293-06

Expeditious synthesis of 3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-2(1H)-one derivatives

ZHOU Jun, LING Pengxiang, LI Bo, SHI Bingfeng

(Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

Abstract: 3,4-dihydro-1,8-naphthyridine derivatives are important heterocyclic compounds which have special biological and chemical properties. We reported herein the synthesis of 3-alkenyl-2-aminopyridines via Rh-catalyzed C—H olefination of the C3 position of pyridines. Subsequently, a series of 3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-2(1H)-ones have been prepared from 3-alkenyl pyridines in one pot via two steps, including catalytic hydrogenation and intramolecular cyclization. This protocol proceeded under mild reaction conditions and was operationally simple.

Key words: organic chemistry; 3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-2(1H)-one; hydrogenation; cyclization

0 引言

3,4-二氢-1,8-萘啶酮骨架结构广泛存在于药物分子中, 具有独特的药物化学性质^[1-7]。如图 1 所示, 化合物 A, B, C 为 FabI 抑制剂^[8]、抗菌药物^[9]、多巴胺 D2 受体的配体^[10]。因此, 快速、高效地构建 3,4-二氢-1,8-萘啶酮骨架, 具有十分重要的意义。目前为止, 3,4-二氢-1,8-萘啶酮骨架的构建主要通过 Knorr 或者 Friedländer 反应^[11]。2003 年, SEEFELD 等^[8]从 2-氨基烟酸经过两步制备 2-氨基-6-羟甲基吡啶, 再将羟基转化成溴原子取代, 然后与丙二酸二甲酯缩合关环, 最后脱羧得到 3,4-二氢-1,8-萘啶酮衍生物。2014 年, FADEL 等^[12]从 1,2,4 三氮六环出发, 发展了一种微波激发的反电子需求 Diels-Alder 反应, 合成了一系列取代的 3,4-二氢-1,8-萘啶酮衍生物。然而, 以上方法需要多步操作, 合成效率较低, 而且部分反应条件苛刻, 官能团耐受性差。因此, 发展新的合成方法, 用于此类化合物的高效合成, 具有重要意义。

基金项目: 高等学校博士学科点专项科研基金 (20110101110005)

作者简介: 周俊 (1986—), 男, 博士研究生, 主要研究方向: 有机合成

通信联系人: 史炳锋, 教授, 主要研究方向: 有机合成. E-mail: bfshi@zju.edu.cn

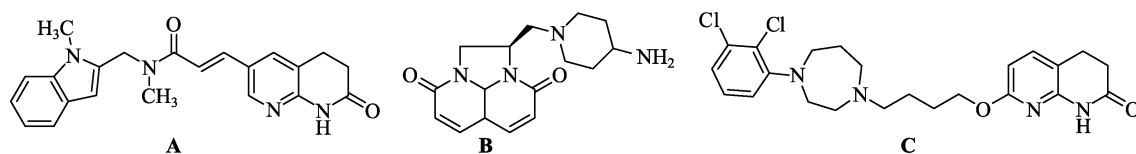


图1 含有3,4-二氢-1,8-萘啉酮骨架的药物分子

Fig. 1 Drug molecules containing 3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-2(1H)-one skeleton

通过反合成分析法(如图2所示)不难看出,化合物**3**可以由化合物**2**经过脱保护基、分子内关环得到,而化合物**2**则可以由保护的2-氨基吡啶与烯炔反应合成。合成化合物**2**的传统方法一般采用经典的Heck反应,这样,吡啶C3就需要预先上一个卤素,如Br、I,增加了反应步骤,而且有的时候Heck偶联的效果并不是很好,产率低。另一种方法是利用Wittig反应,这就要求吡啶C3有一个醛基,而醛基通常采用导向的邻位金属锂化制得,需要严格无水无氧操作。本课题组之前报道了一种铑催化的吡啶C3选择性烯基化反应^[13],通过吡啶2位特戊酰胺基的导向作用,选择性地吡啶C3位发生碳氢键活化/烯基化反应。本文报道以3-烯基-2-氨基吡啶化合物**2**为原料,高效合成3,4-二氢-1,8-萘啉酮衍生物的方法。

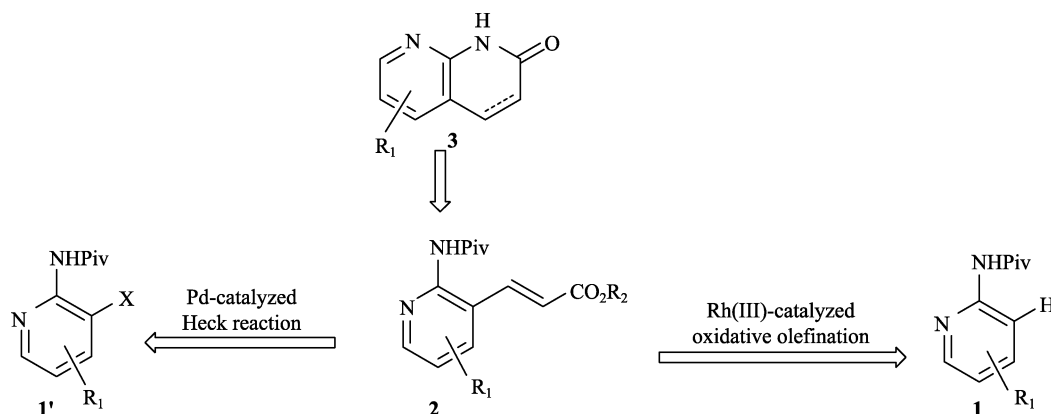


图2 3,4-二氢-1,8-萘啉酮骨架的反合成分析

Fig. 2 Retrosynthesis analysis for synthesis of 3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-2(1H)-ones

1 结果与讨论

1.1 铑催化碳氢键活化合成3-烯基-2-氨基吡啶化合物**2**

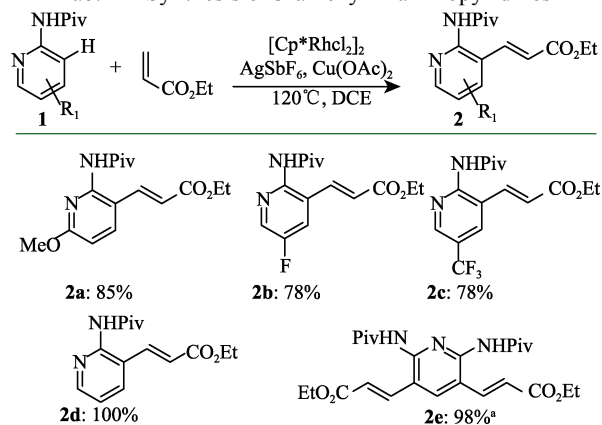
采用本课题组前期发展的铑催化吡啶C3碳氢键选择性烯基化的反应条件^[13],成功合成了一系列3-烯基-2-氨基吡啶化合物**2**(如表1所示)。供电子基团(如甲氧基,**2a**)和吸电子基团(如氟和三氟甲基,**2b**和**2c**)都能容忍,且产率良好。另外,还几乎定量地制备了单烯基化产物(**2d**,100%)和双烯基化产物(**2e**,98%)。

1.2 3,4-二氢-1,8-萘啉酮的合成条件筛选

从3-烯基吡啶衍生物到3,4-二氢-1,8-萘啉酮,研究设计了两种转化途径(如表2所示)。第一种

表1 3-烯基-2-氨基吡啶化合物的合成

Tab. 1 Synthesis of 3-alkenyl-2-aminopyridines



注:反应条件:特戊酰氨基吡啶**1**(0.2 mmol),丙烯酸酯(0.3 mmol),二氯(五甲基环戊二烯基)合铑(III)二聚体(5 mmol%),六氟锑酸银(20 mmol%),1,2-二氯乙烷(2 mL),反应温度为120℃,反应时间为24 h,分离产率;a—丙烯酸乙酯为三当量

方法, 通过将 3-烯基吡啶化合物分子内关环, 然后还原双键 (Method A); 另一种则是先将双键还原, 接着再分子内关环 (Method B)。

表 2 条件筛选

Tab. 2 Conditions screen

编号	R	反应条件	产率 ^{a,b}
1	R ₁ =H, R ₂ =Et, R ₃ =Piv	HCl (3 mol/L), 100°C, 4 h	21% 4
2	R ₁ =H, R ₂ =Et, R ₃ =Piv	NaOEt, EtOH, 80~100°C	N.D. 4
3	R ₁ =5-Me, R ₂ =Et, R ₃ =Piv	NaOEt, EtOH, 80~100°C	N.D. 4
4	R ₁ =5-Br, R ₂ = <i>n</i> Bu, R ₃ =Piv	NaOEt, EtOH, 80°C	N.D. 4
5	R ₁ =5-Me, R ₂ =Et, R ₃ =H	NaOEt, EtOH, 80~100°C	N.D. 4
6	R ₁ =5-Me, R ₂ =Et, R ₃ =H	NaH, THF, 60°C, 12 h	N.R.
7	R ₁ =5-Br, R ₂ =Et, R ₃ =H	NaOEt, EtOH, 80°C	N.D. 4
8	R ₁ =6-OMe, R ₂ = <i>n</i> Bu, R ₃ =Piv	H ₂ , Pd/C, MeOH, HCl (6 mol/L), 80°C, 6 h	84% 3

注: a—分离产率; b—N.D.表示未检测到目标产物, N.R.表示不反应

先尝试 Method A. 研究发现, 在浓度为 3 mol/L 的盐酸作用下, 100°C 反应 4 h, 只能够得到较低产率的关环产物 4 (编号 1); 而当处于乙醇钠-乙醇体系中, 则未检测到产物 4 的生成 (编号 2~4)。由此, 猜想可能跟氨基上氮的亲核性不够有关。于是, 先试着将保护基 Piv 脱除, 在碱性条件下加热, 可是, 仍然未检测到关环产物 (编号 5~7)。

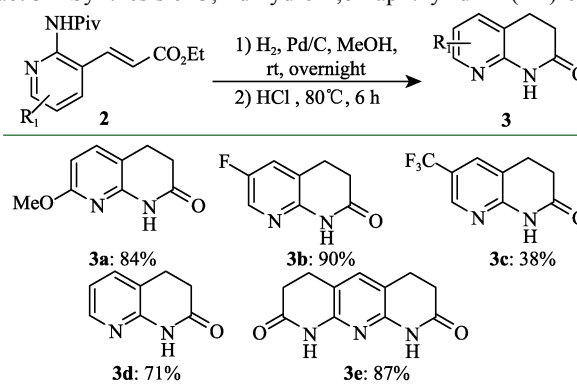
接下来, 尝试 Method B. 令人高兴的是, 6-甲氧基-3-烯基吡啶衍生物能够在钯碳作用下催化加氢, 几乎定量地得到双键被还原的产物, 接下来在稀盐酸作用下, 以较高产率得到关环产物 3,4-二氢-1,8-萘啶酮化合物 3a (编号 8)。由此, 可以确定 Method B 为标准条件。

1.3 底物拓展

确定了最佳反应条件后, 研究制备了不同官能团取代的 3,4-二氢-1,8-萘啶酮衍生物 (如表 3 所示)。采用标准条件 Method B, 将烯基化产物 2 置于一个大气压氢气气氛中, 通过钯碳催化还原, 最后在盐酸作用下通过分子内关环, 得到目标产物 3,4-二氢-1,8-萘啶酮 (3a~3e)。反应的官能团耐受性很好, 供电子基团 (如甲氧基, 3a) 和吸电子基团 (如氟和三氟甲基, 3b 和 3c) 都能容忍。另外, 二烯基化产物也能在反应条件下得到相应的萘啶酮产物, 产率良好 (3e, 87%)。

表 3 合成 3,4-二氢-1,8-萘啶酮

Tab. 3 Synthesis of 3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-2(1H)-ones



注: 反应条件: 化合物 2 (0.17 mmol), 氢气 (1 atm), Pd/C (10 mg), 甲醇 (2 mL), 盐酸 (6 mol/L, 0.5 mL)

2 实验部分

2.1 实验设备与仪器

1,2-二氯乙烷 (1,2-dichloroethane, DCE) 经过氢化钙 (CaH₂) 干燥处理, 然后常压蒸馏。其余化学

试剂均购于市售试剂公司。 ^1H 和 ^{13}C 核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)谱采用 Bruker Avance 400 MHz 在 CDCl_3 为氘代溶剂室温下测得, 化学位移以四甲基硅(tetramethylsilane, TMS)为内标, 并以 ppm 为单位表示。 J 值表示耦合常数, 信号峰裂分模式分为单峰(s)、双峰(d)、三峰(t)、四重峰(q)以及多重峰(m), 或其组合。高分辨质谱(high resolution mass spectrum, HRMS)在 HRMS-TOF 仪上测得。红外光谱(infrared spectroscopy, IR)仪型号为 Bruke ATR-FTIR。

2.2 化合物的合成

1) 特戊酰胺吡啶化合物 1 的合成

在 100 mL 圆底烧瓶中加入 2-氨基吡啶(5 mmol), 4-二甲基氨基吡啶(DMAP, 61 mg, 0.5 mmol, 0.1 equiv), NEt_3 (2 mL, 7.5 mmol, 1.5 equiv) 以及二氯甲烷(dichloromethane, DCM, 20 mL), 冷却至 0°C , 滴加 PivCl (0.7 mL, 6 mmol, 1.2 equiv)。反应缓慢升至室温并搅拌过夜。薄层色谱法(thin layer chromatography, TLC)检测反应完毕, 加水淬灭, 用 DCM 萃取, 柱层析提纯^[13]。

2) 3-烯基-2-氨基吡啶化合物 2 的合成

在 20 mL 反应管中, 加入特戊酰氨基吡啶化合物 1 (0.2 mmol, 1 equiv), $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (0.001 mmol, 0.025 equiv), AgSbF_6 (0.02 mmol, 0.1 equiv), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.4 mmol, 2 equiv), 丙烯酸酯 (0.6 mmol, 3 equiv) 以及 DCE (2 mL), 120°C 反应 24 h 后冷却至室温, 加入 2 mL 氨水搅拌 5 min. 用 DCM 萃取, 柱层析提纯^[13]。

3) 3,4-二氢-1,8-萘啉酮 3 的合成

在 50 mL 三口圆底烧瓶中加入 0.17 mmol 化合物 2 和 2.0 mL 甲醇, 将体系置换成氢气氛围, 加入 10 mg 钯碳, 插入一个氢气球, 室温搅拌 12 h 后过滤, 滤饼用 5 mL 甲醇洗涤, 滤液浓缩, 加入 0.5 mL 盐酸 (6 mol/L), 装好回流冷凝管, 升至 80°C 加热 6 h 后冷却至 0°C , 加入碳酸钾溶液中和, 反应液用甲醇:二氯甲烷=1:5 (5.0 mL \times 3) 萃取, 硫酸钠干燥, 浓缩, 通过硅胶柱层析(甲醇/二氯甲烷)得到 3,4-二氢-1,8-萘啉酮 3。

2.3 化合物结构表征

1a: 产率 99%; 浅黄色液体^[13]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.75~7.85 (m, 2H), 7.58 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.33 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 176.7, 162.7, 149.2, 140.7, 105.4, 105.3, 53.4, 39.6, 27.4 (3 \times C); IR (neat): 3 441, 1 685, 1 520, 1 456, 1 249 cm^{-1} ; HRMS (EI-TOF) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+): 208.121 2, found: 208.121 8.

1b: 产率 99%; 白色固体^[13]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.23~7.30 (m, 1H), 1.17 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 176.4, 155.9 (d, $J_{\text{C-F}}=248.4$ Hz), 147.6 (d, $J_{\text{C-F}}=1.5$ Hz), 134.7 (d, $J_{\text{C-F}}=25.3$ Hz), 124.7 (d, $J_{\text{C-F}}=18.8$ Hz), 114.6 (d, $J_{\text{C-F}}=4.6$ Hz), 39.3, 27.0 (3 \times C); IR (neat): 3 440, 1 682, 1 508, 1 470, 1 387 cm^{-1} ; HRMS (EI-TOF) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}$ (M^+): 196.101 2, found: 196.101 0.

1c: 产率 99%; 白色固体^[13]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.51 (s, 1H), 8.38 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.20 (br, 1H), 7.91 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H), 1.33 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 177.3, 154.1, 145.0 (q, $J_{\text{C-F}}=4.0$ Hz), 135.6 (q, $J_{\text{C-F}}=3.7$ Hz), 122.3 (q, $J_{\text{C-F}}=29.6$ Hz), 123.5 (q, $J_{\text{C-F}}=269.7$ Hz), 113.1, 39.9, 27.2 (3 \times C); IR (neat): 3 437, 1 697, 1 513, 1 325, 1 125 cm^{-1} ; HRMS (EI-TOF) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ (M^+): 246.098 0, found: 246.097 8.

1d: 产率 100%; 白色固体^[13]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.22~8.27 (m, 2H), 8.03 (br, 1H), 8.69

(t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=5.6$ Hz, 1H), 1.32 (s, 9H); IR (neat): 3 321, 1 685, 1 511, 1 428, 1 300 cm^{-1} .

1e: 产率 96 %; 黄色固体^[13]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.78 (br, 2H), 7.69 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 1.32 (s, 18H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 176.7 (2 \times C), 149.5 (2 \times C), 140.7 (2 \times C), 109.2, 39.7 (2 \times C), 27.3 (6 \times C); IR (neat): 3 437, 1 688, 1 586, 1 502, 1 300 cm^{-1} ; HRMS (EI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ (M^+): 277.179 0, found: 277.179 3.

2a: 产率 85 %; 白色固体^[13]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.81 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.58 (br, 1H), 7.44 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.28 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 177.5, 166.8, 164.1, 147.2, 139.7, 137.8, 117.4, 116.6, 109.0, 60.2, 53.8, 39.5, 27.4 (3 \times C), 14.1; IR (neat): 3 297, 1 712, 1 690, 1 469, 1 432, 1 311, 1 269, 1 173 cm^{-1} ; HRMS (EI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (M^+): 306.158 0, found: 306.157 7.

2b: 产率 78 %; 白色固体^[13]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.79 (br, 1H), 7.57 (dd, $J_1=8.2$ Hz, $J_2=3.0$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J_1=16.0$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.24 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.31 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 190.6, 166.0, 157.9 (d, $J_{\text{C-F}}=252.2$ Hz), 145.3 (d, $J_{\text{C-F}}=2.9$ Hz), 138.6 (d, $J_{\text{C-F}}=1.6$ Hz), 137.2 (d, $J_{\text{C-F}}=25.2$ Hz), 127.2 (d, $J_{\text{C-F}}=4.0$ Hz), 121.9 (d, $J_{\text{C-F}}=20.5$ Hz), 121.2, 60.7, 39.5, 27.4 (3 \times C), 14.2; IR (neat): 3 299, 1 710, 1 670, 1 492, 1 446, 1 260, 1 178 cm^{-1} ; HRMS (EI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3$ (M^+): 294.138 0, found: 294.138 2.

2c: 产率 78 %; 白色固体^[13]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.62 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (br, 1H), 7.45 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.25 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.31 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 177.5, 166.0, 151.9, 145.9 (q, $J_{\text{C-F}}=4.1$ Hz), 138.6, 133.1 (q, $J_{\text{C-F}}=3.4$ Hz), 124.6 (q, $J_{\text{C-F}}=29.1$ Hz), 124.9, 124.8 (q, $J_{\text{C-F}}=265.4$ Hz), 121.3, 60.8, 39.8, 27.4 (3 \times C), 14.2; IR (neat): 3 309, 1 714, 1 491, 1 314, 1 295, 1 172, 1 135 cm^{-1} ; HRMS (EI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+): 344.134 8, found: 344.134 7.

2d: 产率 100 %; 浅黄色液体^[13]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H), 7.90 (br, 1H), 7.50 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=4.8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 4.24 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.31 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 177.8, 166.3, 149.5, 149.1, 139.7, 135.6, 125.7, 121.8, 119.8, 60.5, 39.5, 27.4 (3 \times C), 14.1; IR (neat): 3 328, 1 712, 1 710, 1 504, 1 434, 1 181 cm^{-1} ; HRMS (EI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+): 276.147 4, found: 276.147 7.

2e: 产率 98 %; 白色固体^[13]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.10 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.30 (d, $J=16.4$ Hz, 2H), 6.33 (d, $J=16.4$ Hz, 2H), 4.25 (t, $J=7.0$ Hz, 4H), 1.29~1.39 (m, 24H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 177.8 (2 \times C), 166.2 (2 \times C), 148.7 (2 \times C), 138.2, 133.3 (2 \times C), 133.2 (2 \times C), 121.9 (2 \times C), 119.1 (2 \times C), 60.5 (2 \times C), 39.4 (2 \times C), 27.2 (6 \times C), 14.2 (2 \times C); IR (neat): 3 302, 1 713, 1 673, 1 490, 1 426, 1 308, 1 263, 1 174 cm^{-1} ; HRMS (EI-TOF) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6$ (M^+): 473.252 6, found: 473.253 0.

3a: 产率 90%; 白色固体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.99 (br, 1H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.85 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J=7.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 171.5, 162.7, 148.2, 138.8, 109.2, 104.1, 53.6, 30.8, 23.0; HRMS (EI-TOF) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+): 178.074 2, found: 178.074 2.

3b: 产率 90%; 白色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.51 (br, 1H), 8.07 (dd, $J_1=4.2$ Hz, $J_2=0.4$ Hz, 1H), 7.57~7.62 (m, 1H), 2.89 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.47~2.51 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 171.7, 156.3 (d, $J_{\text{C-F}}=244.1$ Hz), 149.1 (d, $J_{\text{C-F}}=2.5$ Hz), 133.6 (d, $J_{\text{C-F}}=24.7$ Hz), 124.5 (d, $J_{\text{C-F}}=20.6$ Hz), 121.7 (d, $J_{\text{C-F}}=4.6$ Hz), 30.6, 24.3; HRMS (EI-TOF) calcd for $\text{C}_8\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}$ (M^+): 166.054 2, found: 166.055 0.

3c: 产率 38%; 白色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.59 (br, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 3.04 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 172.6, 149.1, 136.9, 112.3, 30.4, 23.5; HRMS (EI-TOF) calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ (M^+): 216.051 0, found: 216.051 5.

3d: 产率 71%; 白色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.32 (br, 1H), 8.28 (dd, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=0.4$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J_1=7.4$ Hz, $J_2=5.0$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.4, 151.3, 146.3, 136.1, 118.5, 30.3, 24.1; HRMS (EI-TOF) calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ (M^+): 148.063 7, found: 148.064 2.

3e: 产率 87%; 白色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 11.28 (br, 2H), 7.30 (br, 1H), 2.89 (t, $J=7.6$ Hz, 4H), 2.65~2.70 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 170.8 ($2\times\text{C}$), 144.2, 144.1, 133.2, 133.1, 118.5, 30.0 ($2\times\text{C}$), 23.9 ($2\times\text{C}$); HRMS (EI-TOF) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ (M^+): 217.085 1, found: 217.085 8.

3 结论

本文报道了一种从 2-氨基吡啉类化合物出发合成 3,4-二氢-1,8-萘啉酮衍生物的高效方法。通过铑催化吡啉 C3 碳氢键选择性烯基化, 制备 3-烯基-2-氨基吡啉化合物, 然后经过催化加氢、分子内环化两步反应合成目标产物。该方法条件温和、操作简单, 具有潜在的应用价值。

[参考文献] (References)

- [1] KURODA T, SUZUKI F, TAMURA T, et al. A novel synthesis and potent antiinflammatory activity of 4-hydroxy-2(1*H*)-oxo-1-phenyl-1,8-naphthyridine-3-carboxamides[J]. *J. Med. Chem.*, 1992, 35(6): 1130-1136.
- [2] SHERLOCK M H, KAMINSKI J J, TOM W C, et al. Antiallergy agents. 1. Substituted 1,8-naphthyridin-2(1*H*)-ones as inhibitors of SRS-A release[J]. *J. Med. Chem.*, 1988, 31(11): 2108-2121.
- [3] SANTILLI A A, SCOTese A C, YURCHENCO J A. Synthesis and antibacterial evaluation of 1,2,3,4-tetrahydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid esters, carbonitriles, and carboxamides[J]. *J. Med. Chem.*, 1975, 18(10): 1038-1041.
- [4] SANTILLI A A, SCOTese A C, BAUER R F, et al. 2-Oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid derivatives with potent gastric antisecretory properties[J]. *J. Med. Chem.*, 1987, 30(12): 2270-2277.
- [5] FERRARINI P L, MORI C, PRIMOFIORE G, et al. Synthesis and β -blocking activity of (*E*)- and (*Z*)-iminoethers of 1,8-naphthyridine. Potential antihypertensive agents. 4[J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 1990, 25(6): 489-496.
- [6] SACCOMANNI G, BADAWNEH M, ADINOLFI B, et al. Synthesis and β -blocking activity of (*R,S*)-(*E*)-oximeethers of 2,3-dihydro-1,8-naphthyridine and 2,3-dihydrothiopyrano[2,3-*b*]pyridine: identification of β_3 -antagonists[J]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, 11(23): 4921-4931.
- [7] DEBENHAM J S, MADSEN-DUGGAN C B, WALSH T F, et al. Synthesis of functionalized 1,8-naphthyridinones and their evaluation as novel, orally active CB1 receptor inverse agonists[J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, 16(3): 681-685.
- [8] SEEFELD M A, MILLER W H, NEWLANDER K A, et al. Indole naphthyridinones as inhibitors of bacterial enoyl-ACP reductases FabI and FabK[J]. *J. Med. Chem.*, 2003, 46(9): 1627-1635.
- [9] Glaxo Group Limited. Tricyclic nitrogen containing compounds and their use as antibacterials: WO, 2009/141399b[P]. 2009-11-26.
- [10] JIN J, ROTH B, FRYE S. Functionally selective ligands of dopamine D2 receptors: WO, 2012/003418[P]. 2012-01-05.
- [11] CHENG C C, YAN S J. The Friedländer synthesis of quinolines[J]. *Org. React.*, 1982, 28: 37-201.
- [12] FADEL S, HAJBI Y, KHOUILI M, et al. Synthesis of 3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-2(1*H*)-ones via microwave-activated inverse electron-demand Diels-Alder reactions[J]. *Beilstein J. Org. Chem.*, 2014, 10: 282-286.
- [13] ZHOU J, LI B, HU F, et al. Rhodium(III)-catalyzed oxidative olefination of pyridines and quinolines: multigram-scale synthesis of naphthyridinones[J]. *Org. Lett.*, 2013, 15(13): 3460-3463.