

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
C07D 213/64 (2006.01)



## [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810050856.4

[43] 公开日 2008年11月12日

[11] 公开号 CN 101302191A

[22] 申请日 2008.6.23

[21] 申请号 200810050856.4

[71] 申请人 中国科学院长春应用化学研究所

地址 130022 吉林省长春市人民大街5625号

[72] 发明人 董德文 张睿 梁永久 张定远  
周扬

[74] 专利代理机构 长春科宇专利代理有限责任公  
司

代理人 马守忠

权利要求书2页 说明书10页

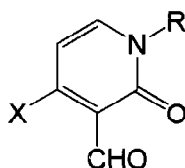
### [54] 发明名称

一种3-醛基-4-卤代吡啶-2(1H)-酮类化合物的合成方法

### [57] 摘要

本发明提供一种3-醛基-4-卤代吡啶-2(1H)-酮类化合物的合成方法。本发明所涉及的3-醛基-4-卤代吡啶-2(1H)-酮类化合物,由N-取代- $\alpha$ -乙酰基- $\beta$ -(N,N-二甲基)丙烯酰胺类化合物在Vilsmeier反应条件下合成。该方法所用原料易得,操作简单,合成步骤少,反应温度在80~140℃,常压,产率高达90%。

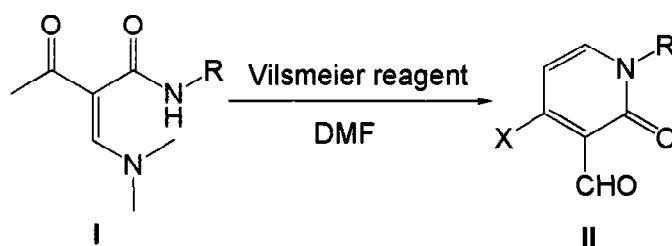
1、一种 3-醛基-4-卤代吡啶-2(1*H*)-酮类化合物的合成方法，其特征是，所涉及的 3-醛基-4-卤代吡啶-2(1*H*)-酮类化合物的结构式 II 如下：



式中，R 为 -H、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>-、PhCH<sub>2</sub>-、Ph-、4-CH<sub>3</sub>Ph-、4-(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)Ph-、4-[CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]Ph-、4-[(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH]Ph-、4-CH<sub>3</sub>OPh-、4-(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)Ph-、4-(CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O)Ph-、4-[(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO]Ph-、4-ClPh-、4-BrPh-、4-FPh-、4-NO<sub>2</sub>Ph-、4-CNPh-、2-CH<sub>3</sub>Ph-、2-(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)Ph-、2-[CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]Ph-、2-[(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH]Ph-、2-CH<sub>3</sub>OPh-、2-(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)Ph-、2-(CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O)Ph-、2-[(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO]Ph-、2-ClPh-、2-BrPh-、2-FPh-、2-NO<sub>2</sub>Ph-、2-CNPh-、3-CH<sub>3</sub>Ph-、3-(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)Ph-、3-[CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]Ph-、3-[(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH]Ph-、3-(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)Ph-、3-(CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O)Ph-、3-[(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO]Ph-、3-CH<sub>3</sub>OPh-、3-ClPh-、3-BrPh-、3-FPh-、3-NO<sub>2</sub>Ph-、3-CNPh-、2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph-、3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph-、3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph-、3,4,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Ph-、2,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>Ph-、3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>Ph-、3,5-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>Ph-、3,4,5-(CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>Ph-；2-CH<sub>3</sub>-4-ClPh-或 2-CH<sub>3</sub>O-4-ClPh-；

X 为 Cl 或 Br；

所涉及的 3-醛基-4-卤代吡啶-2(1*H*)-酮类化合物，由 N-取代- $\alpha$ -乙酰基- $\beta$ -(N,N-二甲基)丙烯酰胺类化合物 I 在 Vilsmeier 反应条件下合成，反应方程式表示如下：



所涉及的 3-醛基-4-卤代吡啶-2(1*H*)-酮类化合物的制备方法的步骤和条件如下：

所用的 Vilsmeier 试剂为三氯氧磷或三溴化磷与 N,N-二甲基甲酰胺在 0~10°C 下按 1:3 摩尔比例混合；搅拌 15-45 分钟所得的试剂；

室温下，把上述新配制的 Vilsmeier 试剂，按其是反应原料 I 的 3.0~10.0 摩尔倍数加入装有回流冷凝管和搅拌器的反应器中，搅拌下冷却至 0°C，在 20~60 分钟内向反应体系中

---

加入浓度为 0.01~0.5 摩尔/升的反应原料 I 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液,然后升温至 80~140 °C,继续搅拌 1~10 小时,停止反应,反应液倒入饱和食盐水中,用有机溶剂萃取,水洗、干燥后,过滤,蒸除有机溶剂,经硅胶柱层析分离,得到相应的 3-醛基-4-卤代吡啶-2(1*H*)-酮类化合物。

## 一种 3-醛基-4-卤代吡啶-2(1H)-酮类化合物的合成方法

### 技术领域

本发明涉及一种 3-醛基-4-卤代吡啶-2(1H)-酮类化合物的合成方法，特别涉及一种由烯胺酮类化合物在 Vilsmeier 反应条件下合成 3-醛基-4-卤代吡啶-2(1H)-酮类化合物的合成方法。

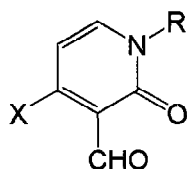
### 背景技术

吡啶-2(1H)-酮类化合物是一类重要的六元含氮杂环化合物，广泛存在于天然产物中，具有重要的生物、药物活性；同时作为一类多功能有机合成中间体，吡啶-2(1H)-酮类化合物在有机合成，尤其是杂环化合物的合成中获得了广泛的应用。从目前已有文献来看，该类化合物的已有合成方法主要有两类：一类是采用吡啶盐化学法或吡啶 *N*-烷基化反应由吡啶类化合物合成 (*Chem. Ber.* **1892**, *25*, 443)；另一类是由链状化合物经成环反应合成，包括 Guareschi-Thorpe 反应(*J. Chem. Soc.* **1904**, *85*, 1726)、分子内 Dieckmann 缩合反应 (*Heterocycles*, **1991**, *32*, 4040)、氮杂 Diels-Alder 反应 (*Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9557) 等等。然而，已有的合成方法或多或少的存在着适用范围窄、反应条件苛刻、步骤复杂、产率低或采用价格昂贵的催化剂等问题。最近，董德文等人采用 1-乙酰基-1-酰胺基环丙烷类化合物和二氢吡喃类化合物的 Vilsmeier 反应分别合成了取代吡啶-2(1H)-酮类化合物 (① *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2421, ② *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8593)，其取代基卤素、醛基分别位于吡啶-2(1H)-酮的 4、5 位上，当采用乙酰乙酰芳胺类化合物为原料时所得产物为 3-醛基-4-卤代吡啶-2(1H)-酮类化合物和 5-醛基-4-卤代吡啶-2(1H)-酮类化合物的混合物，摩尔比例约为 1:1。(*Org. Lett.* **2008**, *10*, 345)。

### 发明内容

本发明的目的是针对已有吡啶-2(1H)-酮类化合物合成方法中的问题，提供一种 3-醛基-4-卤代吡啶-2(1H)-酮类化合物的合成方法。

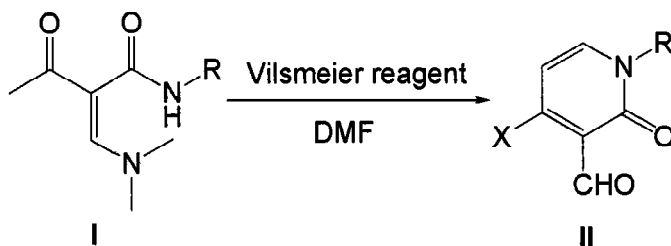
本发明所涉及的 3-醛基-4-卤代吡啶-2(1H)-酮类化合物的结构式 II 如下：



式中, R 为 -H、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>-、PhCH<sub>2</sub>-、Ph-、4-CH<sub>3</sub>Ph-、4-(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)Ph-、4-[CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]Ph-、4-[(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH]Ph-、4-CH<sub>3</sub>OPh-、4-(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)Ph-、4-(CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O)Ph-、4-[(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO]Ph-、4-ClPh-、4-BrPh-、4-FPh-、4-NO<sub>2</sub>Ph-、4-CNPh-、2-CH<sub>3</sub>Ph-、2-(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)Ph-、2-[CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]Ph-、2-[(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH]Ph-、2-CH<sub>3</sub>OPh-、2-(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)Ph-、2-(CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O)Ph-、2-[(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO]Ph-、2-ClPh-、2-BrPh-、2-FPh-、2-NO<sub>2</sub>Ph-、2-CNPh-、3-CH<sub>3</sub>Ph-、3-(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)Ph-、3-[CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]Ph-、3-[(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH]Ph-、3-(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)Ph-、3-(CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O)Ph-、3-[(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO]Ph-、3-CH<sub>3</sub>OPh-、3-ClPh-、3-BrPh-、3-FPh-、3-NO<sub>2</sub>Ph-、3-CNPh-、2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph-、3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph-、3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph-、3,4,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Ph-、2,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>Ph-、3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>Ph-、3,5-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>Ph-、3,4,5-(CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>Ph-; 2-CH<sub>3</sub>-4-ClPh-或 2-CH<sub>3</sub>O-4-ClPh-;

X 为 Cl 或 Br。

本发明所涉及的 3-醛基-4-卤代吡啶-2(1H)-酮类化合物, 由 N-取代- $\alpha$ -乙酰基- $\beta$ -(N,N-二甲基)丙烯酰胺类化合物 I 在 Vilsmeier 反应条件下合成, 反应方程式表示如下:



本发明所涉及的 3-醛基-4-卤代吡啶-2(1H)-酮类化合物的制备方法的步骤和条件如下:

所得 Vilsmeier 试剂为三氯氧磷(POCl<sub>3</sub>)或三溴化磷(PBr<sub>3</sub>)与 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)在 0~10°C 下按 1:3 摩尔比例混合, 搅拌 15-45 分钟所得的试剂;

室温下，把上述新配制的 Vilsmeier 试剂，按其是反应原料 I 的 3.0~10.0 摩尔倍数加入装有回流冷凝管和搅拌器的反应器中，搅拌下冷却至 0°C，在 20~60 分钟内向反应体系中加入浓度为 0.01~0.5 摩尔/升的反应原料 I 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液，然后升温至 80~140°C，继续搅拌 1~10 小时，停止反应，反应液倒入饱和食盐水中，用有机溶剂萃取，水洗、干燥后，过滤，蒸除有机溶剂，经硅胶柱层析分离，得到相应的 3-醛基-4-卤代吡啶-2(1*H*)-酮类化合物。

产率视不同反应在 45~90%之间，详见具体实施方式中的实施例。

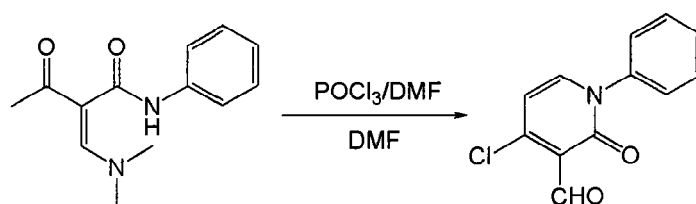
本发明的有益效果在于：提供一种 3-醛基-4-卤代吡啶-2(1*H*)-酮类化合物 II 的新型合成方法。该方法所用原料易得，操作简单，合成步骤少，反应条件温和，反应温度在 80~140 °C，常压，产率高达 90%。

### 具体实施方式

#### 实施例 1

反应中所用 Vilsmeier 试剂均为：三氯氧磷( $\text{POCl}_3$ )或三溴化磷 ( $\text{PBr}_3$ ) 与 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 在 0~10 °C 下按 1:3 摩尔比例混合，搅拌 15-45 分钟所得的试剂；

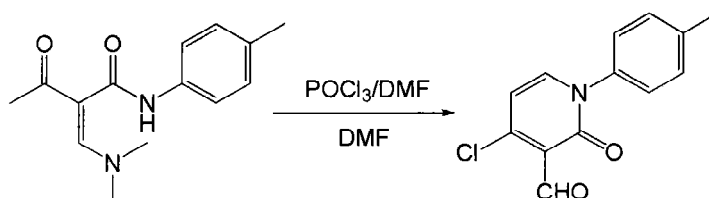
室温下，向装有回流冷凝管和搅拌器的 50 毫升圆底烧瓶中加入新配制的  $\text{POCl}_3$  含量为 4.0 毫摩尔的 Vilsmeier 试剂，冷却至 0 °C 后，在 30 分钟内向体系中滴加 0.04 摩尔/升的结构如下式所示的 *N*-苯基- $\alpha$ -乙酰基- $\beta$ -(*N,N*-二甲基) 丙烯酰胺化合物 I 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 25 毫升，然后升温至 120 °C，继续搅拌 1.0 小时，停止反应，反应液倒入 100 毫升饱和食盐水中，分别用 50 毫升二氯甲烷萃取两次，合并有机相，分别用 50 毫升水洗两次，10 克无水硫酸钠干燥，过滤，蒸除有机溶剂，经硅胶柱层析分离得相应吡啶酮产物，产率 85%。反应方程式表示如下：



#### 实施例 2

反应中所用 **Vilsmeier** 试剂与实施例 1 同。

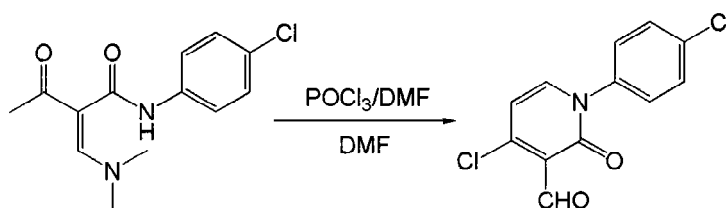
室温下,向装有回流冷凝管和搅拌器 100 毫升圆底烧瓶中加入新配制的  $\text{POCl}_3$  含量为 3.0 毫摩尔的 **Vilsmeier** 试剂,冷却至  $0\text{ }^\circ\text{C}$  后,在 20 分钟内向体系中滴加 0.02 摩尔/升的结构如下式所示的 *N*-(4-甲基-苯基)- $\alpha$ -乙酰基- $\beta$ -(*N,N*-二甲基)丙烯酰胺化合物 **I** 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 50 毫升,然后升温至  $80\text{ }^\circ\text{C}$ ,继续搅拌 2.0 小时,停止反应,反应液倒入 100 毫升饱和食盐水中,分别用 50 毫升二氯甲烷萃取两次,合并有机相,分别用 50 毫升水洗两次,10 克无水硫酸钠干燥,过滤,蒸除有机溶剂,经硅胶柱层析分离得相应吡啶酮产物,产率 45%。反应方程式表示如下:



### 实施例 3

反应中所用 **Vilsmeier** 试剂与实施例 1 同。

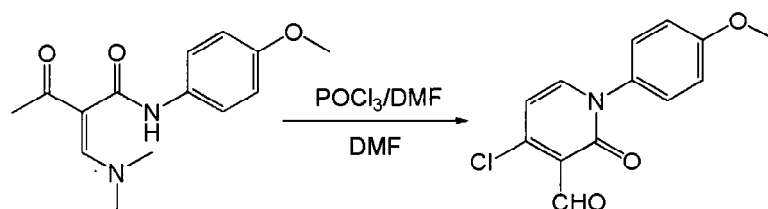
室温下,向装有回流冷凝管和搅拌器 100 毫升圆底烧瓶中加入新配制的  $\text{POCl}_3$  含量为 6.0 毫摩尔的 **Vilsmeier** 试剂,冷却至  $0\text{ }^\circ\text{C}$  后,在 30 分钟内向体系中滴加 0.05 摩尔/升的结构如下式所示的 *N*-(4-氯-苯基)- $\alpha$ -乙酰基- $\beta$ -(*N,N*-二甲基)丙烯酰胺化合物 **I** 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 20 毫升,然后升温至  $140\text{ }^\circ\text{C}$ ,继续搅拌 1.0 小时,停止反应,反应液倒入 100 毫升饱和食盐水中,分别用 50 毫升二氯甲烷萃取两次,合并有机相,分别用 50 毫升水洗两次,10 克无水硫酸钠干燥,过滤,蒸除有机溶剂,经硅胶柱层析分离得相应吡啶酮产物,产率 90%。反应方程式表示如下:



### 实施例 4

反应中所用 **Vilsmeier** 试剂与实施例 1 同。

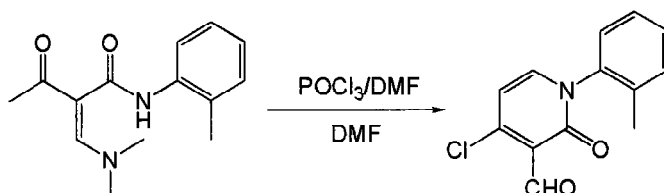
室温下,向装有回流冷凝管和搅拌器 250 毫升圆底烧瓶中加入新配制的  $\text{POCl}_3$  含量为 8.0 毫摩尔的 Vilsmeier 试剂,冷却至  $0^\circ\text{C}$  后,在 30 分钟内向体系中滴加 0.01 摩尔/升的结构如下式所示的 N-(4-甲氧基-苯基)- $\alpha$ -乙酰基- $\beta$ -(N,N-二甲基)丙烯酰胺化合物 I 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液 100 毫升,然后升温至  $110^\circ\text{C}$ ,继续搅拌 1.5 小时,停止反应,反应液倒入 200 毫升饱和食盐水中,分别用 50 毫升二氯甲烷萃取两次,合并有机相,分别用 50 毫升水洗两次,10 克无水硫酸钠干燥,过滤,蒸除有机溶剂,经硅胶柱层析分离得相应吡啶酮产物,产率 84%。反应方程式表示如下:



#### 实施例 5

反应中所用 Vilsmeier 试剂与实施例 1 同。

室温下,向装有回流冷凝管和搅拌器 250 毫升圆底烧瓶中加入新配制的  $\text{POCl}_3$  含量为 10.0 毫摩尔的 Vilsmeier 试剂,冷却至  $0^\circ\text{C}$  后,在 60 分钟内向体系中滴加 0.02 摩尔/升的结构如下式所示的 N-(2-甲基-苯基)- $\alpha$ -乙酰基- $\beta$ -(N,N-二甲基)丙烯酰胺化合物 I 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液 50 毫升,然后升温至  $140^\circ\text{C}$ ,继续搅拌 1.0 小时,停止反应,反应液倒入 200 毫升饱和食盐水中,分别用 50 毫升二氯甲烷萃取两次,合并有机相,分别用 50 毫升水洗两次,10 克无水硫酸钠干燥,过滤,蒸除有机溶剂,经硅胶柱层析分离得相应吡啶酮产物,产率 78%。反应方程式表示如下:



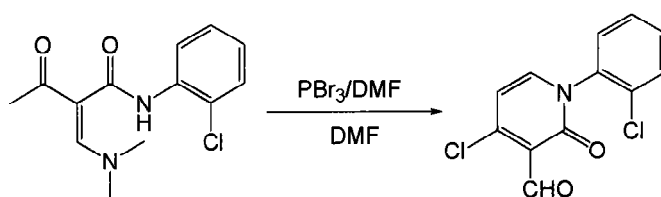
#### 实施例 6

反应中所用 Vilsmeier 试剂与实施例 1 同。

室温下,向装有回流冷凝管和搅拌器 100 毫升圆底烧瓶中加入新配制的  $\text{POCl}_3$



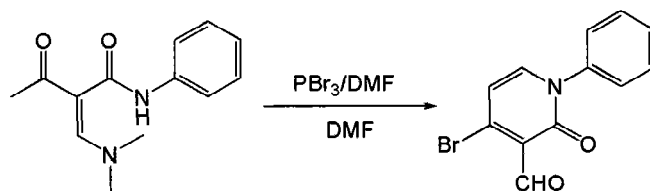
含量为 4.0 毫摩尔的 Vilsmeier 试剂, 冷却至 0 °C 后, 在 30 分钟内向体系中滴加 0.05 摩尔/升的结构如下式所示的 N-(2-氯-苯基)- $\alpha$ -乙酰基- $\beta$ -(N,N-二甲基)丙烯酰胺化合物 I 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液 20 毫升, 然后升温至 125 °C, 继续搅拌 1.5 小时, 停止反应, 反应液倒入 100 毫升饱和食盐水中, 分别用 50 毫升二氯甲烷萃取两次, 合并有机相, 分别用 50 毫升水洗两次, 10 克无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸除有机溶剂, 经硅胶柱层析分离得相应吡啶酮产物, 产率 64%。反应方程式表示如下:



#### 实施例 7

反应中所用 Vilsmeier 试剂与实施例 1 同。

室温下, 向装有回流冷凝管和搅拌器 50 毫升圆底烧瓶中加入新配制的  $\text{PBr}_3$  含量为 3.0 毫摩尔的 Vilsmeier 试剂, 冷却至 0 °C 后, 在 20 分钟内向体系中滴加 0.5 摩尔/升的结构如下式所示的 N-苯基- $\alpha$ -乙酰基- $\beta$ -(N,N-二甲基)丙烯酰胺化合物 I 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液 2 毫升, 然后升温至 120 °C, 继续搅拌 1.0 小时, 停止反应, 反应液倒入 100 毫升饱和食盐水中, 分别用 50 毫升二氯甲烷萃取两次, 合并有机相, 分别用 50 毫升水洗两次, 10 克无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸除有机溶剂, 经硅胶柱层析分离得相应吡啶酮产物, 产率 61%。反应方程式表示如下:

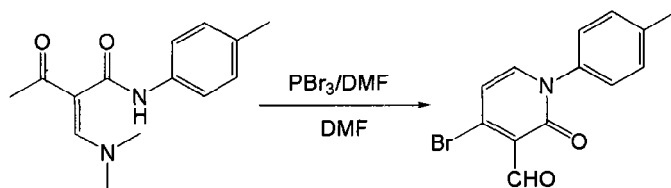


#### 实施例 8

反应中所用 Vilsmeier 试剂与实施例 1 同。

室温下, 向装有回流冷凝管和搅拌器 250 毫升圆底烧瓶中加入新配制的  $\text{PBr}_3$  含量为 10.0 毫摩尔的 Vilsmeier 试剂, 冷却至 0 °C 后, 向体系在 60 分钟内向体系中滴加 0.02 摩尔/升的结构如下式所示的 N-(4-甲基-苯基)- $\alpha$ -乙酰基- $\beta$ -(N,N-

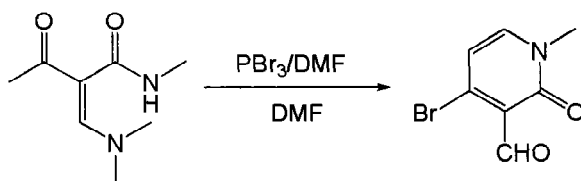
二甲基)丙烯酰胺化合物 I 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 50 毫升, 然后升温至 120 °C, 继续搅拌 1.0 小时, 停止反应, 反应液倒入 200 毫升饱和食盐水中, 分别用 50 毫升二氯甲烷萃取两次, 合并有机相, 分别用 50 毫升水洗两次, 10 克无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸除有机溶剂, 经硅胶柱层析分离得相应吡啶酮产物, 产率 72%。反应方程式表示如下:



### 实施例 9

反应中所用 **Vilsmeier** 试剂与实施例 1 同。

室温下, 向装有回流冷凝管和搅拌器 100 毫升圆底烧瓶中加入新配制的  $\text{PBr}_3$  含量为 5.0 毫摩尔的 **Vilsmeier** 试剂, 冷却至 0 °C 后, 在 30 分钟内向体系中滴加 0.1 摩尔/升的结构如下式所示的 *N*-甲基- $\alpha$ -乙酰基- $\beta$ -(*N,N*-二甲基) 丙烯酰胺化合物 I 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 10 毫升, 然后升温至 80 °C, 继续搅拌 10.0 小时, 停止反应, 反应液倒入 100 毫升饱和食盐水中, 分别用 50 毫升二氯甲烷萃取两次, 合并有机相, 分别用 50 毫升水洗两次, 10 克无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸除有机溶剂, 经硅胶柱层析分离得相应吡啶酮产物, 产率 66%。反应方程式表示如下:

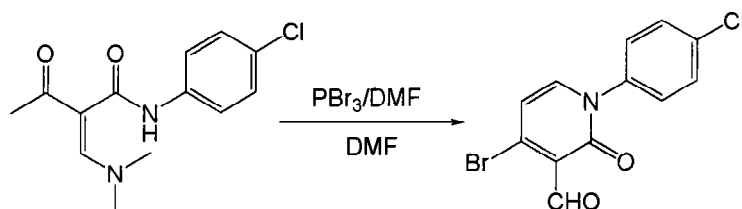


### 实施例 10

反应中所用 **Vilsmeier** 试剂与实施例 1 同。

室温下, 向装有回流冷凝管和搅拌器 50 毫升圆底烧瓶中加入新配制的  $\text{PBr}_3$  含量为 5.0 毫摩尔的 **Vilsmeier** 试剂, 冷却至 0 °C 后, 在 30 分钟内向体系中滴加 0.2 摩尔/升的结构如下式所示的 *N*-(4-氯-苯基)- $\alpha$ -乙酰基- $\beta$ -(*N,N*-二甲基) 丙烯酰胺化合物 I 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 5 毫升, 然后升温至 100 °C, 继续搅拌

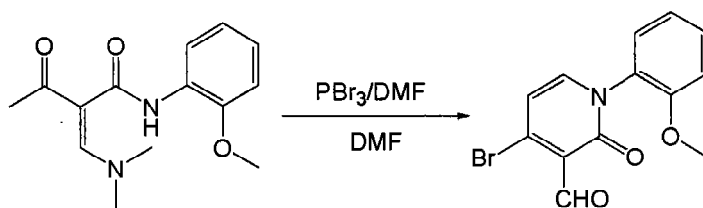
5.0 小时，停止反应，反应液倒入 100 毫升饱和食盐水中，分别用 50 毫升二氯甲烷萃取两次，合并有机相，分别用 50 毫升水洗两次，10 克无水硫酸钠干燥，过滤，蒸除有机溶剂，经硅胶柱层析分离得相应吡啶酮产物，产率 64%。反应方程式表示如下：



### 实施例 11

反应中所用 **Vilsmeier** 试剂与实施例 1 同。

室温下，向装有回流冷凝管和搅拌器 100 毫升圆底烧瓶中加入新配制的  $\text{PBr}_3$  含量为 6.0 毫摩尔的 **Vilsmeier** 试剂，冷却至  $0^\circ\text{C}$  后，在 30 分钟内向体系中滴加 0.04 摩尔/升的结构如下式所示的 N-(2-甲氧基-苯基)- $\alpha$ -乙酰基- $\beta$ -(N,N-二甲基)丙烯酰胺化合物 I 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液 25 毫升，然后升温至  $130^\circ\text{C}$ ，继续搅拌 1.0 小时，停止反应，反应液倒入 100 毫升饱和食盐水中，分别用 50 毫升二氯甲烷萃取两次，合并有机相，分别用 50 毫升水洗两次，10 克无水硫酸钠干燥，过滤，蒸除有机溶剂，经硅胶柱层析分离得相应吡啶酮产物，产率 81%。反应方程式表示如下：



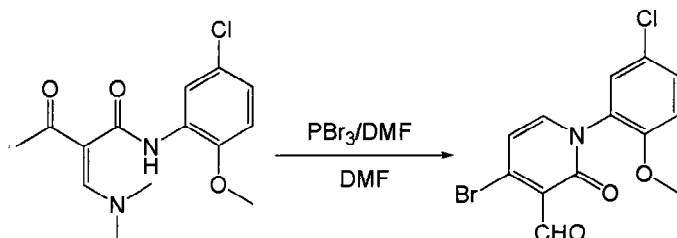
### 实施例 12

反应中所用 **Vilsmeier** 试剂与实施例 1 同。

室温下，向装有回流冷凝管和搅拌器 50 毫升圆底烧瓶中加入新配制的  $\text{PBr}_3$  含量为 3.0 毫摩尔的 **Vilsmeier** 试剂，冷却至  $0^\circ\text{C}$  后，在 30 分钟内向体系中滴加 0.05 摩尔/升的结构如下式所示的 N-(2-甲氧基-5-氯-苯基)- $\alpha$ -乙酰基- $\beta$ -(N,N-二甲基)丙烯酰胺化合物 I 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液 20 毫升，然后升温至  $90^\circ\text{C}$ ，

继续搅拌 8.0 小时，停止反应，反应液倒入 100 毫升饱和食盐水中，分别用 50 毫升二氯甲烷萃取两次，合并有机相，分别用 50 毫升水洗两次，10 克无水硫酸钠干燥，过滤，蒸除有机溶剂，经硅胶柱层析分离得相应吡啶酮产物，产率 74%。

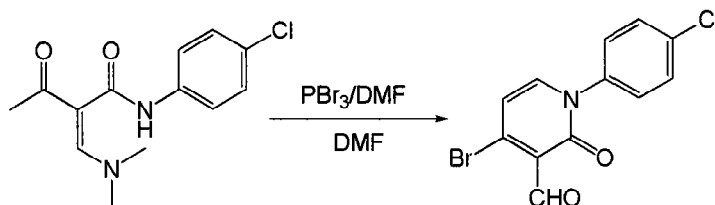
反应方程式表示如下：



### 实施例 13

反应中所用 Vilsmeier 试剂与实施例 1 同。

室温下，向装有回流冷凝管和搅拌器 100 毫升圆底烧瓶中加入新配制的  $\text{PBr}_3$  含量为 4.0 毫摩尔的 Vilsmeier 试剂，冷却至  $0^\circ\text{C}$  后，在 50 分钟内向体系中滴加 0.02 摩尔/升的结构如下式所示的 N-(4-氯-苯基)- $\alpha$ -乙酰基- $\beta$ -(N,N-二甲基)丙烯酰胺化合物 I 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液 50 毫升，然后升温至  $120^\circ\text{C}$ ，继续搅拌 3.0 小时，停止反应，反应液倒入 100 毫升饱和食盐水中，分别用 50 毫升二氯甲烷萃取两次，合并有机相，分别用 50 毫升水洗两次，10 克无水硫酸钠干燥，过滤，蒸除有机溶剂，经硅胶柱层析分离得相应吡啶酮产物，产率 79%。反应方程式表示如下：

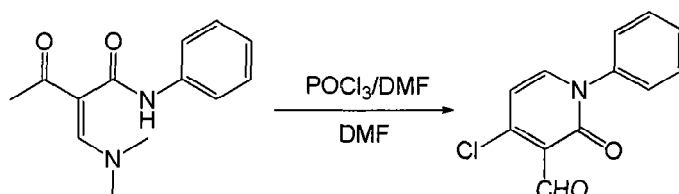


### 实施例 14

反应中所用 Vilsmeier 试剂与实施例 1 同。

室温下，向装有回流冷凝管和搅拌器 100 毫升圆底烧瓶中加入新配制的  $\text{POCl}_3$  含量为 5.0 毫摩尔的 Vilsmeier 试剂，冷却至  $0^\circ\text{C}$  后，在 30 分钟内向体系中滴加 0.04 摩尔/升的结构如下式所示的 N-苯基- $\alpha$ -乙酰基- $\beta$ -(N,N-二甲基)丙烯酰胺化合物 I 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液 25 毫升，然后升温至  $100^\circ\text{C}$ ，继续搅拌 4.0 小时，

停止反应，反应液倒入 100 毫升饱和食盐水中，分别用 50 毫升二氯甲烷萃取两次，合并有机相，分别用 50 毫升水洗两次，10 克无水硫酸钠干燥，过滤，蒸除有机溶剂，经硅胶柱层析分离得相应吡啶酮产物，产率 68%。反应方程式表示如下：



### 实施例 15

反应中所用 Vilsmeier 试剂与实施例 1 同。

室温下，向装有回流冷凝管和搅拌器 50 毫升圆底烧瓶中加入新配制的 PBr<sub>3</sub> 含量为 4.0 毫摩尔的 Vilsmeier 试剂，冷却至 0 °C 后，在 30 分钟内向体系中滴加 0.1 摩尔/升的结构如下式所示的 N-(2-甲氧基-苯基)-α-乙酰基-β-(N,N-二甲基)丙烯酰胺化合物 I 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液 10 毫升，然后升温至 130 °C，继续搅拌 1.0 小时，停止反应，反应液倒入 100 毫升饱和食盐水中，分别用 50 毫升二氯甲烷萃取两次，合并有机相，分别用 50 毫升水洗两次，10 克无水硫酸钠干燥，过滤，蒸除有机溶剂，经硅胶柱层析分离得相应吡啶酮产物，产率 87%。反应方程式表示如下：

