

2-甲基-1,8-萘啉衍生物的甲基溴代反应

苟高章^{a,b} 吴娜^{a,b} 石玲^{a,b} 徐世娟^{a,b} 严和平^{a,b} 刘卫^{a,b*}

(^a红河学院理学院 蒙自 661100; ^b云南省天然药物与化学生物学重点实验室,红河学院 蒙自 661100)

摘 要 报道了2-甲基-1,8-萘啉衍生物的甲基溴化反应,以 *N*-溴代琥珀酰亚胺(NBS)为溴化剂、红外光为引发剂,得到单溴代产物2-溴甲基-1,8-萘啉衍生物及其二溴代副产物2-二溴甲基-1,8-萘啉衍生物,对比了两种不同的反应条件,通过对影响甲基溴化产物产率的反应条件进行优化改进,得到单溴代产物的较优合成条件为:NBS的用量为原料的1.2倍,500 W 红外灯为光源,反应时间为2 h。该反应条件下,单溴代产物的产率可达到54.6%。

关键词 萘啉, *N*-溴代琥珀酰亚胺, 引发剂

中图分类号: O626.3

文献标识码: A

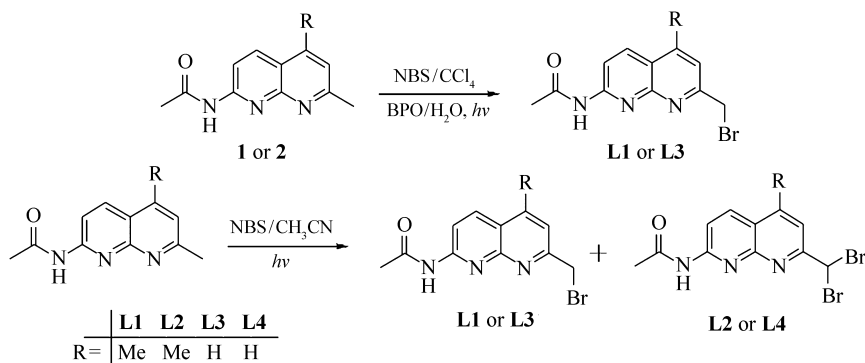
文章编号: 1000-0518(2014)11-1268-05

DOI: 10.3724/SP.J.1095.2014.30642

近年来,氮杂环化合物及其过渡金属配合物以其丰富的光物理性能引起化学家们的广泛关注^[1]。1,8-萘啉是萘啉化合物中研究最为广泛的一种,具有特殊的刚性平面氮杂环结构及丰富的光化学、光物理性质,因而在有机发光材料光电器件、荧光化学传感器、有机分子催化反应、配位化学等方面有着广泛的应用。在1,8-萘啉环上引入多种不同基团形成的衍生物能与生物小分子或金属离子进行作用,并具有可控的光物理性质。特别是一些1,8-萘啉衍生物具有良好的生理活性,已被临床应用于疾病的治疗(如抗菌药萘啉酸片)。1,8-萘啉衍生物的合成途径之一是通过溴甲基取代的1,8-萘啉引入多种不同基团,如合成烯烃、笼状化合物、大环化合物^[2-5]。因此,采用合适的方法来制备溴甲基取代的1,8-萘啉化合物具有重要意义。

在光照或加热条件下,以 *N*-溴代琥珀酰亚胺(NBS)、Br₂、CBrCl₃等为溴化剂,对烷基芳烃的α-H进行自由基取代反应是合成溴苄类化合物最常用的方法。其中,最经典的是以过氧化苯甲酰(BPO)或偶氮二异丁腈(AIBN)为引发剂,以NBS为溴化剂的烷基芳烃或烯烃α-H的Wohl-Ziegler溴化^[6-7]。1,8-萘啉类化合物因其特殊的氮杂环结构造成烷基取代基的α-H难以溴代,文献报道^[8]采用POBr₃作溴化剂,通过控制反应条件可得到多种溴代烷基1,8-萘啉衍产物,并证明为自由基反应,该反应毒性大、腐蚀性强、条件苛刻、产率偏低。

本文以NBS为溴化剂、红外光为引发剂,于较温和、经济且环保条件下合成得到两个甲基溴代的



Scheme 1 Synthetic routes and chemical structures of compounds L1 ~ L4

2013-12-18 收稿, 2014-05-04 修回, 2014-05-29 接受

国家自然科学基金资助项目(61361002)、云南省应用基础研究计划自筹项目(2013FZ121)及云南省化学硕士点建设学科资助项目(HXZ1303)

通讯联系人: 刘卫, 教授; Tel/Fax: 0873-3694919; E-mail: liuwei4728@126.com; 研究方向: 材料化学

1,8-萘啉衍生物及其二溴代副产物。对影响收率的反应条件,包括红外灯光照功率、NBS 用量及反应时间对产物收率的影响进行了优化。具体合成路线及方法如 Scheme 1 所示。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

Bruker DRX-500 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司),TMS 为内标,CDCl₃作溶剂;APEXII 型 FT-ICR 质谱仪(德国 Bruker 公司);Hitachi U-3010 型分光光度计(日本日立公司);Hitachi F-4500 型荧光光谱仪(日本日立公司);光谱测试使用 $1 \times 1 \text{ cm}^2$ 石英比色皿,样品溶解在 10 mL CH₂Cl₂ 中,配制为 $2 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ 的溶液;Philips-BR1251R 250/500W 红外线灯泡,波长 0.76~400 μm (深圳市安宏达光电科技有限公司)。

N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)、过氧化苯甲酰(BPO)(经氯仿-甲醇重结晶 3 次备用)、四氯化碳、乙腈为国产分析纯试剂。2-甲基-7-乙酰氨基-1,8-萘啉、2,4-二甲基-7-乙酰氨基-1,8-萘啉按文献方法制备^[10-11]。

1.2 合成与表征

1.2.1 合成 方法一:250 mL 圆底烧瓶中加入 2,4-二甲基-7-乙酰氨基-1,8-萘啉(1.00 g, 4.65 mmol)或 2-甲基-7-乙酰氨基-1,8-萘啉(0.93 g, 4.65 mmol)、NBS(0.99 g, 5.6 mmol)和 BPO(50 mg, 0.20 mmol),并加入 100 mL 四氯化碳和水(1.2 mL, 74.2 mmol)溶解。N₂气保护下用 250 或 500 W 红外灯光照回流反应,溶液由黄色变红,最后变为棕色反应结束,2~4 h 后反应液冷却至室温,过滤除去固体,旋转蒸发除去 CCl₄。粗产物经柱层析硅胶 48~75 μm 分离纯化,淋洗剂为 *V*(二氯甲烷):*V*(甲醇)=40:1,得白色粉末 **L1** 或 **L3**。

方法二:250 mL 圆底烧瓶中加入 2,4-二甲基-7-乙酰氨基-1,8-萘啉(1.00 g, 4.65 mmol)或 2-甲基-7-乙酰氨基-1,8-萘啉(0.93 g, 4.65 mmol)、*N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)(0.99 g, 5.6 mmol),并加入 100 mL 除水乙腈溶解。N₂气保护下用 250 或 500 W 红外灯光照回流反应,溶液由黄色变红,最后变为棕色反应结束,2~4 h 后旋转蒸发除去乙腈,粗产物经柱层析硅胶 48~75 μm 多次分离纯化,淋洗剂为 *V*(二氯甲烷):*V*(甲醇)=40:1,得白色粉末 **L1**、**L2** 或 **L3**、**L4**。

1.2.2 结构表征 7-乙酰氨基-2-溴甲基-4-甲基-1,8-萘啉(**L1**):产率 54.6%,¹H NMR(500 MHz, CDCl₃), δ :8.86(br s, 1H, NH), 8.59(d, *J*=9.0 Hz, 1H, Naph-H), 7.65(d, *J*=9.0 Hz, 1H, Naph-H), 7.55(s, 1H, Naph-H), 6.77(s, 1H, CHBr₂), 2.79(s, 3H, COCH₃), 2.32(s, 3H, CH₃);¹³C NMR(101 MHz, CDCl₃), δ :169.3, 159.7, 155.3, 150.3, 146.2, 139.2, 133.6, 124.5, 123.1, 33.4, 26.3, 22.1; ESI-MS(*m/z*):374.60[M+H]⁺。

7-乙酰氨基-2-二溴甲基-4-甲基-1,8-萘啉(**L2**):产率 54.6%,¹H NMR(500 MHz, CDCl₃), δ :8.85(br s, 1H, NH), 8.61(d, *J*=8.5 Hz, 1H, Naph-H), 7.51(d, *J*=8.5 Hz, 1H, Naph-H), 7.41(s, 1H, Naph-H), 4.70(s, 2H, CH₂Br), 2.73(s, 3H, COCH₃), 2.32(s, 3H, CH₃);¹³C NMR(101 MHz, CDCl₃), δ :167.8, 158.3, 148.8, 145.5, 139.4, 133.7, 132.1, 130.1, 128.4, 49.4, 25.9, 21.6; ESI-MS(*m/z*):295.95[M+H]⁺。

7-乙酰氨基-2-溴甲基-1,8-萘啉(**L3**):产率 52.3%;¹H NMR(500 MHz, CDCl₃), δ :8.95(br s, 1H, NH), 8.57(d, *J*=8.9 Hz, 1H, Naph-H), 8.22(d, *J*=8.9 Hz, 1H, Naph-H), 8.18(d, *J*=8.2 Hz, 1H, Naph-H), 7.62(d, *J*=8.2 Hz, 1H, Naph-H), 4.75(s, 2H, CH₂Br), 2.33(s, 3H, COCH₃);¹³C NMR(101 MHz, CDCl₃), δ :170.1, 154.6(d, *J*=7.3 Hz), 145.4, 139.4, 138.3, 125.6, 119.4, 115.9, 34.2, 25.3; ESI-MS(*m/z*):281.95[M+H]⁺。

7-乙酰氨基-2-二溴甲基-1,8-萘啉(**L4**):产率 53.4%;¹H NMR(500 MHz, CDCl₃), δ :8.69(br s, 1H, NH), 8.61(d, *J*=8.9 Hz, 1H, Naph-H), 8.29(d, *J*=8.4 Hz, 1H, Naph-H), 8.24(d, *J*=8.9 Hz, 1H, Naph-H), 8.01(d, *J*=8.4 Hz, 1H, Naph-H), 6.80(s, 1H, CHBr₂), 2.32(s, 3H, COCH₃);¹³C NMR(101 MHz, CDCl₃), δ :169.4, 156.3(d, *J*=7.3 Hz), 144.1, 139.6, 137.2, 127.6, 119.2, 116.9, 48.3, 25.07; ESI-MS

(*m/z*):360.09[*M*+*H*]⁺。

2 结果与讨论

两种合成方法相比较,方法二毒性较小、产率较高且操作简单,但产生二溴代副产物。因此,对方法二实验过程中影响单溴代产物产率的条件进行优化,包括红外灯光照功率、反应时间及 NBS 用量。通过改变单一影响因素进行合成试验,研究产率的变化,寻找合成的最优条件。

2.1 红外灯光照功率对反应的影响

单因素合成条件同 1.2.1 节方法二,考察了不同回流方式及红外灯不同光照功率对反应的影响,结果见表 1。从表 1 可以看出,不论反应时间为 2 h 或 4 h,在 85.0 ℃ 避光加热条件下,均不发生反应。只有光照回流才发生反应,光作为引发剂是利用红外光的光效应。此外,当反应时间为 2 h,500 W 光引发时,反应效果最佳,原料转化率高,产物 **L1** 产率达 54.6%,产物 **L3** 达 52.3%;而当反应时间为 4 h,500 W 光引发时,副产物 **L2**、**L4** 产率分别为 43.1%、45.2%。反应时间相同条件下,500 W 光照合成得到的主产物产率均高于 250 W 光引发。250 W 光引发,反应时间长且产率较低,周期加长,影响实验效率;500 W 光引发,反应时间缩短且产率较高,同时可根据需要通过改变反应时间制备不同的主产物。

表 1 不同回流方式及光照功率对反应的影响

Table 1 Effect of different heating methods and light power on the reaction results

Lamp power/W	Reaction time/h	Results			
		Yield(L1)/%	Yield(L2)/%	Yield(L3)/%	Yield(L4)/%
250	2	38.6	23.4	36.3	25.5
500	2	54.6	35.3	52.3	32.7
85.0 ℃ (dark reaction)	2	—	—	—	—
250	4	42.5	30.5	40.2	31.2
500	4	16.7	43.1	18.4	45.2
85.0 ℃ (dark reaction)	4	—	—	—	—

Note;*n*(raw material):*n*(NBS) = 1:1.2, “—” shows no reaction.

2.2 NBS 用量对反应的影响

其它合成条件同 1.2.1 节方法二,考察不同 NBS 用量对反应的影响,结果见表 2。从表 2 可以看出,对于单溴代产物,当 *n*(原料):*n*(NBS) 为 1:1.2 时,反映效果最佳,**L1**、**L3** 产率最高。减小 NBS 用量,原料剩余,反应不完全,适当增加 NBS 用量有利于生成单溴代产物,其主要原因在于此反应为自由基反应,产生的溴自由基能相互结合造成链终止;当增大 NBS 用量,反应趋于平稳,单溴代产物的产率有降低的趋势,而二溴代产物(**L2**、**L4**)的产率有增加的趋势。NBS 用量增加,产生大量二溴代产物,使产物产率下降^[12]。

表 2 不同 NBS 用量对反应的影响

Table 2 Effect of different ratio of NBS on the reaction results

<i>n</i> (raw material): <i>n</i> (NBS)	Results			
	Yield(L1)/%	Yield(L2)/%	Yield(L3)/%	Yield(L4)/%
1:1	48.6	19.4	45.1	22.5
1:1.2	54.6	35.3	52.3	32.7
1:1.5	45.8	37.5	45.5	38.3
1:2	37.7	43.6	32.4	46.1
1:4	18.6	48.5	13.6	51.5

Nnote;lamp power(500 W), reaction time(2 h).

2.3 反应时间对反应的影响

其它条件同 1.2.1 节方法二,考察了不同反应时间对反应的影响,结果见表 3。从表 3 可以看出,反应在 2 h 内,单溴代产物产率随时间增加;继续延长反应时间至 2 h 以上,产物 **L1**、**L3** 产率下降,副产物 **L2**、**L4** 产率增加,延长反应时间有利于二溴代产物的生成。该反应是自由基取代反应,反应时间过长,

单溴代产物进一步和溴自由基反应,生成二溴代产物^[11]。

基于以上分析,单溴代产物 **L1**、**L3** 的最佳合成条件为:NBS 的用量为原料的 1.2 倍(摩尔比),500 W 红外灯为光源,反应时间为 2 h。而二溴代副产物 **L2**、**L4** 的合成条件为:NBS 的用量高于原料的 1.2 倍,500 W 红外灯为光源,反应时间为 4 h。实验结果表明,在较优合成条件下,单溴代产物 **L1**、**L3** 的产率可达到 54.6%、52.3%。

表 3 不同反应时间对反应的影响
Table 3 Effect of different reaction time on the reaction results

Reaction time/h	Results			
	Yield(L1)/%	Yield(L2)/%	Yield(L3)/%	Yield(L4)/%
1	46.2	23.5	43.7	22.5
2	54.6	35.3	52.3	32.7
3	38.6	48.6	35.7	48.2
4	13.4	54.6	14.8	53.4

Note: lamp power(500W), $n(\text{raw material}):n(\text{NBS})=1:1.2$.

2.4 溴代衍生物的光谱性质

如图 1A,化合物 **L1** ~ **L4** 的紫外吸收光谱包含两个吸收带,最大吸收波长均在 330 nm 附近,单溴代及二溴代化合物的紫外吸收光谱差异很小,与 7-乙酰氨基-2-甲基-1,8-萘啉原料相比,精细吸收峰消失,重原子 Br 的引入对紫外光谱影响不大。化合物 **L1** ~ **L4** 的荧光发射光谱如图 1B,重原子 Br 的引入,“重原子效应”导致荧光几乎消失,荧光强度很弱。

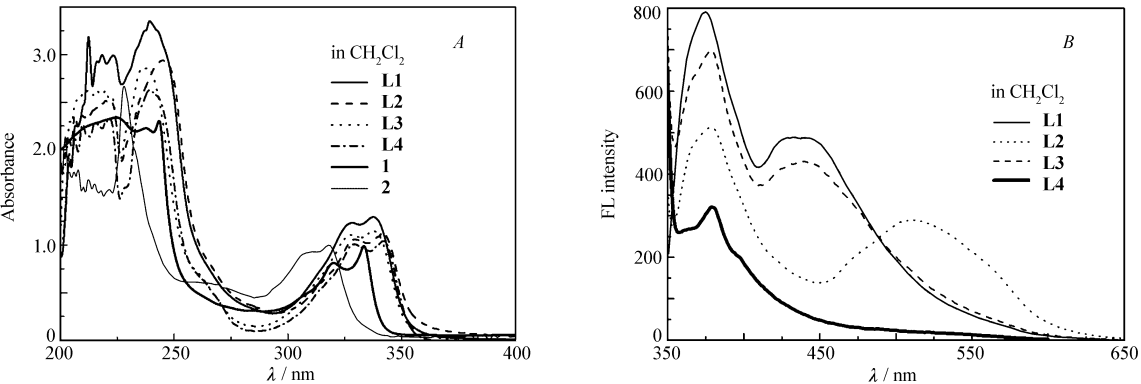


图 1 化合物 **L1** ~ **L4** 在二氯甲烷中的紫外光谱(A)和荧光发射光谱(B)
Fig. 1 UV-Vis absorption(A) and emission spectra(B) of **L1** ~ **L4** in dichloromethane

3 结 论

以 NBS 为溴化剂、光为引发剂、2,4-二甲基-7-乙酰氨基-1,8-萘啉、2-甲基-7-乙酰氨基-1,8-萘啉为原料,合成得到 2-溴甲基-1,8-萘啉衍生物 **L1**、**L3** 及其二溴代副产物 **L2**、**L4**,并考察了红外灯光照功率、NBS 用量及反应时间对溴代产物收率的影响。化合物 **L1**、**L3** 的较优合成条件为:NBS 的用量为原料的 1.2 倍,500 W 红外灯为光源,反应时间为 2 h。化合物 **L2**、**L4** 的合成条件为 NBS 的用量高于原料的 1.2 倍,500 W 红外灯为光源,反应时间为 4 h。与文献报道方法相比,反应温和、经济且环保,反应后处理简单,便于操作,具有较好的应用前景。

参 考 文 献

[1] Newkome G R, Garbis S J, Veronica K, et al. Chemistry of Heterocyclic Compounds. 61. Synthesis and Conformational Studies of Macrocycles Possessing 1,8- or 1,5-Naphthyridino Subunits Connected by Carbon-oxygen Bridges[J]. *J Org Chem*, 1981, **46**(5):833-839.
[2] Litvinov V P, Roman S V, Dyachenko V D. Naphthyridines. Structure, Physicochemical Properties and General Methods of Synthesis[J]. *Russ Chem Rev*, 2000, **69**(3):201-220.

- [3] He C, Lippard S J. Design and Synthesis of Multidentate Dinucleating Ligands Based on 1,8-Naphthyridine[J]. *Tetrahedron*, 2000, **56**(42):8245-8252.
- [4] Elderfield R C. Heterocyclic Compounds[M]. John Wiley & Sons, New York, 1951;231-234.
- [5] Allen C F H. The Naphthyridines[J]. *Chem Rev*, 1950, **47**(2):275-305.
- [6] SHEN Litao, CHEN Hongbiao, LIN Yuanbin. A New Method for α -Bromination of Methylarene[J]. *Chinese J Org Chem*, 2010, **30**(2):272-275 (in Chinese).
申理滔, 陈红飙, 林原斌. 甲基芳烃的侧链溴化新方法研究[J]. 有机化学, 2010, **30**(2):272-275.
- [7] WANG haiyang, ZANG Na, ZHAO Sujuan, *et al.* Study of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons by Oxybromination[J]. *Chinese J Appl Chem*, 2012, **29**(11):1340-1342 (in Chinese).
王海洋, 臧娜, 赵素娟, 等. 溴代稠环芳烃的氧化溴化法合成[J]. 应用化学, 2012, **29**(11):1340-1342.
- [8] CAO Shengli, FENG Yuping, GAO Honghe, *et al.* Syntheses of 2-Substituted 6-Bromomethyl-4(3H)-Quinazolinones[J]. *Chinese J Appl Chem*, 2005, **22**(9):1027-1029 (in Chinese).
曹胜利, 冯玉萍, 高红核, 等. 2-取代的 6-溴甲基-4(3H)-喹唑啉酮的合成[J]. 应用化学, 2005, **22**(9):1027-1029.
- [9] Zhou Y, Xiao Y, Qian X H. A Highly Selective Cd^{2+} Sensor of Naphthyridine: Fluorescent Enhancement and Red-shift by the Synergistic Action of Forming Binuclear Complex[J]. *Tetrahedron Lett*, 2008, **49**(21):3380-3384.
- [10] Li Z X, Fu W F, Yu M M, *et al.* The Synthesis and Properties of Phenolic Schiff Bases Based on 1,8-Naphthyridine[J]. *Dyes Pigm*, 2007, **75**(3):516-520.
- [11] Li Z X, Zhao W Y, Li X Y, *et al.* 1,8-Naphthyridine-Derived $\text{Ni}^{2+}/\text{Cu}^{2+}$ -Selective Fluorescent Chemosensor with Different Charge Transfer Processes[J]. *Inorg Chem*, 2012, **51**(22):12444-12449.
- [12] YI Bing, CHEN Hongbiao, LIN Yuanbin, *et al.* A Novel Method for Bromination of α -H in Alkylbenzenes[J]. *Chinese J Appl Chem*, 2001, **18**(6):501-503 (in Chinese).
易兵, 陈红飙, 林原斌, 等. 烷基苯上 α -H 溴代反应的新方法[J]. 应用化学, 2001, **18**(6):501-503.

Bromination of 2-Methyl-1,8-naphthyridine Derivatives

GOU Gaozhang^{a,b}, WU Na^{a,b}, SHI Ling^{a,b}, XU Shijuan^{a,b}, YAN Heping^{a,b}, LIU Wei^{a,b,*}
(*College of Science; ^bKey Laboratory of Natural Pharmaceutical & Chemical Biology of Yunnan Province, Honghe University, Mengzi 661100, China)

Abstract This paper reported the bromination of 2-methyl-1,8-naphthyridine derivatives. Monobrominated products, 2-bromomethyl-1,8-naphthyridine derivatives, and dibrominated byproducts were obtained with *N*-bromosuccinimide (NBS) as the bromination agent under infrared light. Two synthetic conditions were evaluated. The yield of monobrominated products is up to 54.6% under the optimized condition of 2-methyl-1,8-naphthyridine derivatives and NBS in molar ratio of 1:1.2 under 500 W infrared light.

Keywords naphthyridine, *N*-bromosuccinimide, initiator

Received 2013-12-18; Revised 2014-05-04; Accepted 2014-05-29

Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 61361002), the Scientific Research Foundation of Education Department of Yunnan Province (No. 2013FZ121), the Chemistry of Key Construction Disciplines for Master Degree Program in Yunnan (No. HXZ1303)

Corresponding author: LIU Wei, professor; Tel/Fax: 0873-3694919; E-mail: liuwei4728@126.com; Research interests: materials chemistry