萘基萘并[2,1-*d*]嘧啶-4-胺类衍生物的合成

王道林* 于家懿 李 伟 崔庆涛 冯珊珊

(渤海大学化学化工与食品安全学院 辽宁省功能化合物合成与应用重点实验室 锦州 121003)

摘要 研究了萘基萘并[2,1-*d*]嘧啶-4-胺类衍生物的合成方法. 以托酚酮、萘乙酸乙酯、*N,N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛(DMF-DMA)及芳香胺为原料, 依次经过氯代、缩合、环加成、环化反应得到目标产物. 该反应操作简单、条件温和、收率良好. 产物的结构经 ^1H NMR, IR 及元素分析等得以证实.

关键词 萘; 萘并[2,1-*d*]嘧啶; 萘乙酸乙酯; *N,N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛(DMF-DMA); 芳香胺; 合成

Synthesis of Naphthylazuleno[2,1-*d*]pyrimidin-4-amines

Wang, Daolin* Yu, Jiayi Li, Wei Cui, Qingtao Feng, Shanshan

(Key Laboratory of Synthesis & Application of Functional Compound, College of Chemistry, Chemical Engineering & Food Safety, Bohai University, Jinzhou 121003)

Abstract In this paper, a synthetic method for naphthylazuleno[2,1-*d*]pyrimidin-4-amines was reported, which began from cheap tropolone, ethyl naphthaleneacetate, malononitrile *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (DMF-DMA) and anilines, followed by chlorination, condensation, cyclization and then Dimroth rearrangement reaction, to give naphthylazuleno[2,1-*d*]pyrimidin-4-amines in moderate yields. The structures of synthesized compounds were determined by ^1H NMR, IR spectra and elemental analysis. This method provides several advantages such as good yield and simple work-up procedure.

Keywords azulene; azuleno[2,1-*d*]pyrimidine; ethyl naphthaleneacetate; DMF-DMA; aniline; synthesis

嘧啶以及含有嘧啶单元的并环化合物具有多种药理活性, 作为重要生物分子 DNA (deoxyribonucleic acid) 和 ATP (adenosine-triphosphate) 的结构单元, 一直受到药物化学工作者的高度重视. 其中嘧啶并环化合物, 如苯并嘧啶类、吡啶并嘧啶类、吡咯并嘧啶类、噻吩并嘧啶类、呋喃并嘧啶类和一些含有五或六元环稠合的三环结构等, 作为二氢叶酸还原酶抑制剂^[1]、腺苷受体拮抗剂^[2]、蛋白激酶抑制剂^[3]等, 已被证明在临床中有抗炎和抗癌作用, 以及用于阿尔茨海默症和心脑血管等疾病的治疗.

近年来, 由于 4-氨基嘧啶并环类化合物, 如 4-氨基喹唑啉^[4]、4-氨基吡啶并嘧啶^[5]、4-氨基吡咯并嘧啶^[6]、4-氨基噻吩并嘧啶^[7]等, 在抗菌、消炎、抗高血压、抗癌等治疗中表现出良好的生物活性, 因此, 4-氨基嘧啶并环类化合物的合成, 在药物合成研究领域中日受到人们的关注^[8].

萘为含有双环结构的非苯芳烃化合物, 是萘的同分

异构体, 具有靓丽的色彩, 表现出独特的物理、化学特性^[9]. 萘类衍生物具有广泛的生物活性, 表现出良好的抗溃疡^[10]、抗癌^[11]、抗氧化^[12], 以及除草、杀虫、杀菌^[13]等活性, 在医药和农药领域中得到广泛应用.

在萘类化学的研究中, 我们曾以 2-甲基萘^[14]、1-乙酰基萘^[15]、1-氯乙酰基萘^[16]和 1-甲酰基萘^[17]等作为合成子合成了新型萘类稠杂环化合物. 为进一步研究杂环修饰的萘类衍生物的合成及其生物活性, 我们以 2-氨基-3-氰基萘-3-甲酸甲酯为反应底物合成了萘并[2,1-*d*]嘧啶类衍生物^[18], 为进一步扩大该方法的应用范围及考察此类分子的多样性, 本文以托酚酮、萘乙酸乙酯、*N,N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛(DMF-DMA)及芳香胺为原料, 进行新型萘类稠杂环化合物的合成方法研究. 经过氯代、缩合、环加成、环化反应构建了萘基萘并[2,1-*d*]嘧啶-4-胺类衍生物, 合成路线如 Scheme 1 所示.

* E-mail: wangdaolin@sina.com.cn

Received December 30, 2011; revised March 1, 2012; published online April 11, 2012.

Project supported by the Science and Technology Department of Liaoning Province (No. 2011220022).

辽宁省科技厅(No. 2011220022)资助项目.

Scheme 1

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

熔点用 WRS-1B 数字熔点仪测定, 熔点未校正; NMR 用 Bruker DPX-300 MHz 核磁共振仪测定, 四甲基硅烷为内标; IR 用 BIO-RAD FTS-40 型傅立叶变换红外分光光度计测定, KBr 压片; MS 采用 ZAB-MS 型质谱仪测定; 元素分析用 Vario EL 元素分析仪测定. 所用试剂均为分析纯或按照文献方法合成.

1.2 2-氨基-1-氰基-3-萘基𪔐(3)的合成

1.2.1 2-氯环庚三烯酮(1)的制备

以托酚酮为原料, 经氯化亚砷氯化制备, 收率 88%, m.p. 161~163 °C.

1.2.2 萘取代环庚三烯[b]呋喃-2-酮(2)的制备

将 2-氯环庚三烯酮(20.0 mmol)与 1-萘乙酸乙酯(2a)或 2-萘乙酸乙酯(2b) (40.0 mmol)溶于无水乙醇(100 mL)中, 冰-水冷却下, 滴入乙醇钠的乙醇溶液[由金属钠(40.0 mmol)和无水乙醇(50 mL)制得], 用硅胶层析板(TLC)监控反应. 反应完毕后, 减压蒸出溶剂, 得到残余物转入冰水中, 用 10%的盐酸调至中性, 乙酸乙酯提取(50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩、通过硅胶柱分离(硅胶: 160~200 目; 乙酸乙酯/正己烷(*V*:*V*=4:1)为洗脱剂), 得到相应的环庚三烯[b]呋喃-2-酮衍生物 2.

3-(1-萘基)环庚三烯[b]呋喃-2-酮(2a): 收率 87%, 红色针状结晶. m.p. 93~95 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.08~7.28 (m, 3H), 7.35 (dd, *J*=9.6, 9.6 Hz, 1H), 7.52~7.55 (m, 4H), 7.71 (dd, *J*=9.6, 10.0 Hz, 1H), 7.90~8.02 (m, 2H), 8.25 (d, *J*=10.0 Hz, 1H); IR (KBr) ν:

1673 (C=O) cm⁻¹; EMS *m/z*: 273 (*M*⁺+1). Anal. calcd for C₁₉H₁₂O₂: C 83.81, H 4.44; found C 83.95, H 4.56.

3-(2-萘基)环庚三烯[b]呋喃-2-酮(2b): 收率 80%, 红色针状结晶. m.p. 96~97 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.15~7.31 (m, 3H), 7.39 (dd, *J*=9.6, 9.6 Hz, 1H), 7.46~7.58 (m, 4H), 7.75 (dd, *J*=9.6, 9.6 Hz, 1H), 7.94~8.09 (m, 2H), 8.21 (d, *J*=10.0 Hz, 1H); IR (KBr) ν: 1683 (C=O) cm⁻¹; EMS *m/z*: 273 (*M*⁺+1). Anal. calcd for C₁₉H₁₂O₂: C 83.81, H 4.44; found C 83.99, H 4.62.

1.2.3 2-氨基-1-氰基-3-萘基𪔐(3)的制备

将 3-萘基环庚三烯并呋喃-2-酮(2a) (10.0 mmol)、丙二腈(20.0 mmol)溶于无水乙醇(50 mL)中, 缓慢滴入三乙胺(5 mL), 室温搅拌. 用硅胶层析板(TLC)监控反应. 反应完毕后(约 2 h), 减压蒸出溶剂, 得到残余物转入水(100 mL)中, 用 10%的盐酸调至中性, 乙酸乙酯提取(40 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩、通过硅胶柱分离[硅胶: 160~200 目; 乙酸乙酯/正己烷(*V*:*V*=3:1)为洗脱剂], 得到相应的 2-氨基-1-氰基-3-萘基𪔐衍生物 3.

2-氨基-1-氰基-3-(1-萘基)𪔐(3a): 收率 92%, 桔红色针状结晶. m.p. 102~105 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.39~7.41 (m, 2H), 7.48~7.53 (m, 3H), 7.57~7.65 (m, 3H), 7.84 (dd, *J*=9.6, 10.0 Hz, 1H), 8.26~8.29 (m, 1H), 8.37 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 8.73 (d, *J*=9.6 Hz, 1H); IR (KBr) ν: 3435 (NH₂), 2228 (CN) cm⁻¹; EMS *m/z*: 295 (*M*⁺+1). Anal. calcd for C₂₁H₁₄N₂: C 85.69, H 4.79, N 9.52; found C 85.75, H 4.93, N 9.71.

2-氨基-1-氰基-3-(2-萘基)𪔐(3b): 收率 88%, 桔红色针状结晶. m.p. 104~105 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4.96 (s, NH₂, 2H), 7.20 (dd, *J*=9.6, 9.6 Hz, 1H), 7.41~7.45 (m, 3H), 7.49~7.56 (m, 3H), 7.59~7.67 (m, 2H), 7.99~8.01 (m, 2H), 8.21 (d, *J*=8.8 Hz, 1H); IR (KBr) ν: 3422 (NH₂), 2212 (CN) cm⁻¹; EMS *m/z*: 295 (*M*⁺+1). Anal. calcd for C₂₁H₁₄N₂: C 85.69, H 4.79, N 9.52; found C 85.82, H 4.86, N 9.64.

1.3 1-氰基-2-*N,N*-二甲基脒基𪔐(4)的合成

将 2-氨基-1-氰基-3-萘基𪔐(3) (10.0 mmol)溶于苯(50 mL)中, 加入 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛(DMF-DMA) (20.0 mmol), 加热回流 5 h. 冷却至室温后, 蒸出溶剂, 加入水(20 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×2)提取, 分出有机相, 无水硫酸钠干燥, 蒸出溶剂, 得到残余物通过硅胶柱分离[硅胶: 160~200 目; 乙酸乙酯/正己烷(*V*:*V*=4:1)为洗脱剂], 得到相应的 1-氰基-2-*N,N*-二甲基脒基𪔐衍生物(4).

1-氰基-2-*N,N*-二甲基脒基-3-(1-萘基)𪔐(4a): 收率 85%, 褐色针状结晶. m.p. 105~107 °C; ¹H NMR

(CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.76 (s, NCH₃, 3H), 3.01 (s, NCH₃, 3H), 5.29 (s, 1H), 7.20 (dd, $J=9.6, 9.6$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=9.2, 9.6$ Hz, 1H), 7.45~7.50 (m, 3H), 7.55~7.58 (m, 4H), 7.81 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=9.6$ Hz, 1H); IR (KBr) ν : 2205 (CN) cm⁻¹; EMS m/z : 350 ($M^+ + 1$). Anal. calcd for C₂₄H₁₉N₃: C 82.49, H 5.48, N 12.03; found C 82.53, H 5.64, N 12.21.

1-氰基-2-*N,N*-二甲基脒基-3-(2-萘基)萘(4b): 收率 78%, 褐色针状结晶. m.p. 116~118 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.75 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 5.29 (s, 1H), 7.21 (dd, $J=9.6, 9.6$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=9.2, 9.6$ Hz, 1H), 7.46~7.53 (m, 3H), 7.57~7.59 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.89 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=9.6$ Hz, 1H); IR (KBr) ν : 2207 (CN) cm⁻¹; EMS m/z : 350 ($M^+ + 1$). Anal. calcd for C₂₄H₁₉N₃: C 82.49, H 5.48, N 12.03; found C 82.65, H 5.52, N 12.18.

1.4 萘基萘并[2,1-*d*]嘧啶-4-胺类衍生物(6)的合成

将 1-氰基-2-*N,N*-二甲基脒基萘(4) (5.0 mmol)溶于冰乙酸(40 mL)中, 加入芳香胺(5) (10.0 mmol), 加热, 保持反应温度在 80 °C. 用硅胶层析板(TLC)监控反应. 反应完毕后, 将混合物转入水(100 mL)中, 用 15% KOH 溶液调节 pH 至 9~10. 用乙酸乙酯(50 mL×2)提取, 分出有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩、得到残余物通过硅胶柱分离[硅胶: 160~200 目; 乙酸乙酯-正己烷($V: V=5:1$)为洗脱剂], 得到相应的 *N*-萘基萘并[2,1-*d*]嘧啶-4-胺类衍生物 6a~6j.

N-(4-苯基)-10-(1-萘基)萘并[2,1-*d*]嘧啶-4-胺(6a): 收率 76%, 棕色针状结晶. m.p. 70~72 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.26~7.30 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.45~7.50 (m, 3H), 7.62~7.69 (m, 5H), 7.75~7.79 (m, 3H), 7.99~8.02 (m, 3H), 8.33 (brs, 1H), 9.03 (d, $J=8.4$ Hz, 1H); IR (KBr) ν : 3426 (NH) cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₈H₁₉N₃: C 84.61, H 4.82, N 10.57; found C 84.72, H 4.74, N 10.71.

N-(4-甲基苯基)-10-(1-萘基)萘并[2,1-*d*]嘧啶-4-胺(6b): 收率 80%, 棕色针状结晶. m.p. 205~207 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.05 (s, 3H), 7.08 (dd, $J=8.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.21~7.27 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.43~7.46 (m, 3H), 7.51~7.58 (m, 5H), 7.88~7.91 (m, 3H), 8.52 (brs, 1H), 9.05 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); IR (KBr) ν : 3421 (NH) cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₉H₂₁N₃: C 84.61, H 4.82, N 10.57; found C 84.64, H 5.14, N 10.21.

N-(3-甲氧基苯基)-10-(1-萘基)萘并[2,1-*d*]嘧啶-4-胺(6c): 收率 84%, 棕色针状结晶. m.p. 104~106 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 4.18 (s, 3H), 7.17 (dd, $J=8.8,$

9.6 Hz, 1H), 7.23~7.28 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.63~7.75 (m, 6H), 8.04~8.10 (m, 4H), 8.79 (brs, 1H), 8.85 (d, $J=8.4$ Hz, 1H); IR (KBr) ν : 3418 (NH) cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₉H₂₁N₃O: C 81.48, H 4.95, N 9.83; found C 81.63, H 5.16, N 9.78.

N-(4-氯苯基)-10-(1-萘基)萘并[2,1-*d*]嘧啶-4-胺(6d): 收率 74%, 棕色针状结晶. m.p. 189~191 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.34~7.36 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.59~7.64 (m, 6H), 7.95~8.07 (m, 5H), 8.75 (brs, 1H), 9.20 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); IR (KBr) ν : 3426 (NH) cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₈H₁₈ClN₃: C 77.86, H 4.20, N 9.73; found C 77.92, H 4.36, N 9.87.

N-(4-氟苯基)-10-(1-萘基)萘并[2,1-*d*]嘧啶-4-胺(6e): 收率 79%, 棕色针状结晶. m.p. 226~228 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 6.96~7.00 (m, 2H), 7.28~7.30 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.49~7.52 (m, 3H), 7.69~7.71 (m, 4H), 7.84~7.88 (m, 4H), 8.16 (brs, 1H), 9.49 (d, $J=8.6$ Hz, 1H); IR (KBr) ν : 3413 (NH) cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₈H₁₈FN₃: C 80.95, H 4.37, N 10.11; found C 81.24, H 4.49, N 9.96.

N-(4-氟-3-甲基苯基)-10-(1-萘基)萘并[2,1-*d*]嘧啶-4-胺(6f): 收率 75%, 棕色针状结晶. m.p. 220~222 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.50 (s, 3H), 6.97~7.03 (m, 1H), 7.16~7.18 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.49~7.51 (m, 3H), 7.57~7.65 (m, 4H), 7.69 (s, 1H), 8.01~8.06 (m, 3H), 8.24 (brs, 1H), 9.04 (d, $J=8.6$ Hz, 1H); IR (KBr) ν : 3418 (NH) cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₉H₂₀FN₃: C 81.10, H 4.69, N 9.78; found C 81.32, H 4.86, N 9.89.

N-(4-苯基)-10-(2-萘基)萘并[2,1-*d*]嘧啶-4-胺(6g): 收率 73%, 棕色针状结晶. m.p. 113~115 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.19~7.22 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.39~7.43 (m, 3H), 7.57~7.62 (m, 5H), 7.74~7.77 (m, 3H), 7.94~8.09 (m, 3H), 8.35 (brs, 1H), 9.21 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); IR (KBr) ν : 3419 (NH) cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₈H₁₉N₃: C 84.61, H 4.82, N 10.57; found C 84.69, H 4.91, N 10.64.

N-(4-甲基苯基)-10-(2-萘基)萘并[2,1-*d*]嘧啶-4-胺(6h): 收率 76%, 棕色针状结晶. m.p. 174~176 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.05 (s, 3H), 7.08 (dd, $J=8.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.22~7.26 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.42~7.48 (m, 3H), 7.54~7.60 (m, 5H), 7.89~7.93 (m, 3H), 8.58 (brs, 1H), 8.89 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); IR (KBr) ν : 3424 (NH) cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₉H₂₁N₃: C 84.61, H 4.82, N 10.57; found C 84.75, H 4.93, N 10.64.

N-(4-甲氧基苯基)-10-(2-萘基)萘并[2,1-*d*]嘧啶-4-胺

(**6i**): 收率 79%, 棕色针状结晶. m.p. 79~81 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.94 (s, 3H), 7.04 (dd, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.23~7.27 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.54~7.62 (m, 2H), 7.63~7.69 (m, 6H), 7.97~8.01 (m, 4H), 8.51 (brs, 1H), 8.94 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); IR (KBr) ν : 3421 (NH) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$: C 81.48, H 4.95, N 9.83; found C 81.57, H 5.14, N 9.72.

N-(4-氯苯基)-10-(2-萘基)萘并[2,1-*d*]嘧啶-4-胺(**6j**): 收率 74%, 棕色针状结晶. m.p. 133~135 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.26~7.33 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.68~7.73 (m, 5H), 7.85~7.90 (m, 4H), 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.73 (brs, 1H), 9.18 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); IR (KBr) ν : 3429 (NH) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$: C 77.86, H 4.20, N 9.73; found C 77.95, H 4.41, N 9.85.

2 结果与讨论

首先, 在碱的作用下, 高反应活性的 2-氯环庚三烯酮(**1**)与 1-萘乙酸乙酯(或 2-萘乙酸乙酯)通过亲核取代反

应, 成功地得到萘基取代的环庚三烯[*b*]呋喃-2-酮(**2**). 接下来 **2** 与丙二腈通过[8+2]环化加成反应^[19]得到本研究工作的重要中间体萘基取代的 2-氨基-1-氰基萘类化合物 **3**. **3** 再与 DMF-DMA 缩合得到 1-氰基-2-*N,N*-二甲基脒基萘(**4**), **4** 与芳胺通过 Dimroth 重排^[20]、再闭环得到目标产物 **6**.

该反应过程中, 中间体 **3** 的合成, 涉及的可能反应机理如 Scheme 2 所示.

根据目标产物 **6** 的结构, 我们认为该产物的形成可能经过缩合、环化和分子内重排等过程, 具体过程如 Scheme 3 所示.

所合成化合物的结构经红外光谱、核磁共振氢谱和元素分析数据确证. 在 ^1H NMR 谱图中, 目标产物萘基萘并[2,1-*d*]嘧啶-4-胺类衍生物 **6**, 在 δ 7.31~7.49 处出现嘧啶环 2-位质子的特征单峰吸收, 在 δ 8.16~8.79 处出现嘧啶环 4-位氨基质子的特征单峰吸收. 萘环 5-位的质子由于受到萘环偶极结构及嘧啶环的影响向低场移动, 出现在 δ 8.85~9.49 处, 而 9-位的质子由于受到萘环共轭结构的影响, 与萘环的化学位移相近.

Scheme 2

Scheme 3

在 IR 谱图中, 中间体 2-氨基-1-氰基萸类化合物(4), 在 2212~2228 cm^{-1} 范围内均出现振动吸收峰产物分子中氰基(CN)的伸缩振动吸收峰. 目标化合物 6 的共同特征是在 3413~3429 cm^{-1} 范围内出现胺基质子的伸缩振动吸收峰.

3 结论

通过易得原料, 经过合理设计, 合成了一系列具有潜在生物活性的萸基萸并[2,1-*d*]嘧啶-4-胺类化合物, 为构建杂环修饰萸类衍生物提供了有效的合成策略, 同时为寻找新的活性化合物提供了化合物库. 该方法具有反应条件温和、产率较高、后处理方便的优点.

References

- [1] McGuire, J. J. *Curr. Pharm. Des.* **2003**, 9, 2593.
- [2] Baraldi, P. G.; Caceiari, B.; Rorlagnoli, R.; Merighi, S.; Varani, K.; Borea, P. A.; Spalluto, G. *Med. Res. Rev.* **2000**, 20, 103.
- [3] Bridges, A. J. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2541.
- [4] Berger, M.; Albrecht, B.; Berces, A.; Ettmayer, P.; Neruda, W.; Woisetschlager, M. *J. Med. Chem.*, **2001**, 44(18), 3031.
- [5] Ravi Kanth, S.; Venkat Reddy, G.; Hara Kishore, K.; Shanthan Rao, P.; Narsaiah, B.; Surya Narayana Murthy, U. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 1011.
- [6] Frank, S.; Matthias, Z.; Markus, S.; Michael, D. *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 910.
- [7] Munchhof, M. J.; Beebe, J. S.; Casavant, J. M.; Cooper, B. A.; Doty, J. L.; Higdon, R. C.; Hillerman, S. M.; Soderstrom, C. I.; Knauth, E. A.; Marx, M. A.; Rossi, A. M. K.; Sobolov, S. B.; Sun, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 21.
- [8] (a) Matsuno, K.; Seishi, T.; Nakajima, T.; Ichimura, M.; Giese, N. A.; Yu, J. C.; Oda, S.; Nomoto, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3001.
(b) Peng, J. S.; Lin, W. Q.; Jiang, D. H.; Yuan, S. X.; Chen, Y. W. *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 431
- [9] Santagada, V.; Perissutti, E.; liendo, G. *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 1251.
- [10] Yanagisawa, T.; Wakabayashi, S.; Tomiyama, T.; Yasunami, M.; Takase, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 641.
- [11] (a) Asato, A. E.; Peng, A.; Hossain, M. Z.; Mirzadegan, T.; Bertram, J. J. *Med. Chem.* **1993**, 36, 3137.
(b) Hong, B. C.; Jiang, Y. F.; Kumar, E. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 1981.
- [12] Becker, D. A.; Ley, J. J.; Echegoyen, L.; Alvarado, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4678.
- [13] (a) Fisher, G. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Ed.: Katritzky, A. R., Academic Press, New York, **1995**, 64, p. 81.
(b) Fisher, G. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Ed.: Katritzky, A. R., Academic Press, New York, **1996**, 66, p. 285.
- [14] (a) Wang, D. L.; Xu, J.; Han, S.; Gu, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, 27, 1305 (in Chinese).
(王道林, 徐蛟, 韩珊, 谷峥, 有机化学, **2007**, 27, 1305.)
(b) Imafuku, K.; Wang, D. L. *Heterocycles* **2002**, 58, 405.
(c) Wang, D. L.; Imafuku, K. *Heterocycles* **2001**, 54, 647.
- [15] (a) Wang, D. L.; Xu, J.; Gu, Z.; Han, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, 27, 1404 (in Chinese).
(王道林, 徐蛟, 谷峥, 韩珊, 有机化学, **2007**, 27, 1404.)
(b) Wang, D. L.; Den, J. J.; Xu, J.; Gu, Z.; Han, S.; Imafuku, K. *Heterocycles* **2007**, 71, 2237.
(c) Wang, D. L.; Imafuku, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, 41, 723.
- [16] Wang, D. L.; Han, S.; Gu, Z.; Xu, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 1641 (in Chinese).
(王道林, 韩珊, 谷峥, 徐蛟, 有机化学, **2008**, 28, 1641.)
- [17] (a) Sun, S. G.; Gu, Z.; Wang, D. L.; Han, S.; Huang, X. D. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 1012 (in Chinese).
(孙曙光, 谷峥, 王道林, 韩珊, 黄孝东, 有机化学, **2009**, 29, 1012.)
(b) Wang, D. L.; Lin, L. N.; Li, S. F.; Li, W.; Li, Y. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 1774 (in Chinese).
(王道林, 林力男, 李少飞, 李伟, 李元峰, 有机化学, **2010**, 30, 1774.)
- [18] Wang, D. L.; Gu, Z.; Xu, J.; Han, S.; Imafuku, K. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 2329.
- [19] Noze, T.; Takase, K.; Nakazawa, T.; Fukuta, S. *Tetrahedron* **1971**, 27, 3357.
- [20] Chandregowda, V.; Rao, G. V.; Reddy, G. C. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 813.

(Li, L.; Fan, Y.)