Cs₂CO₃ 催化三组分“一锅法”合成 5-氨基-7-芳基-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-腈衍生物

王立举 阿布拉江·克依木* 古丽斯坦·阿布里来提
卡马勒别克·吾买尔 糟新民

(新疆大学化学化工学院 石油天然气精细化工教育部&新疆维吾尔自治区重点实验室 乌鲁木齐 830046)

摘要 在 Cs₂CO₃ 催化下, 以 3-氨基-1,2,4-三唑、芳香醛、丙二腈为原料, 经三组分一锅法合成了一系列 5-氨基-7-芳基-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-腈衍生物. 利用 ¹H NMR, IR, MS 对产物进行了结构表征. 该方法具有操作简单方便、产率优良等优点.

关键词 三组分反应; 一锅法合成; 1,2,4-三唑[4,3-*a*]嘧啶; Cs₂CO₃ 催化

Cs₂CO₃-Promoted One-Pot Three-Component Synthesis of 5-Amino-7-aryl-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine-6-carbonitrile Derivatives

Wang, Liju Ablajan, Keyume* Gulisitan, Ablilaiti
Kamalebieke, Wumaier Zao, Xinmin

(Key Laboratory of Oil & Gas Fine Chemicals, Ministry of Education & Xinjiang Uyghur Autonomous Region, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xinjiang University, Urumqi 830046)

Abstract A series of 5-amino-7-aryl-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine-6-carbonitrile derivatives were synthesized by three-component one-pot reaction of 3-amino-1,2,4-triazole, aryl aldehyde and malononitrile in the presence of Cs₂CO₃ as a catalyst. All target compounds were characterized by ¹H NMR, IR and MS techniques. The advantages of this method are simple, convenient and improved yields.

Keywords three-component reaction; one-pot synthesis; 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyrimidine; Cs₂CO₃-promoted

三唑嘧啶类化合物是一类具有显著生物活性的含氮杂环化合物, 因其具有抗癌^[1]、抑制作用^[2,3]、抗心血管疾病^[4]等活性, 在药物化学中扮演着重要角色. 另外, 其在设计新型除草剂方面也有着重要应用, 例如, 氟唑嘧啶草胺、甲氧嘧啶草胺、唑啶草酮等. 近年来, 已有许多具有血小板凝聚^[5]、大肠杆菌引发酶抑制^[6]、抗炎和其他生物活性^[7-11]的新型多取代嘧啶类化合物被合成出来.

众所周知, 多组分反应(MCRs)具有操作简单、分离和纯化步骤少、原子经济性高和环境友好等特点, 是一类重要的有机化学反应, 在新药设计与合成、组合化学、

农药研究领域和天然产物合成中有着广泛的应用^[12]. MCRs 的应用价值及其重要性已有许多文献报道^[13]和相关综述^[14]. 另外, 一些文献也曾报道了一锅法合成三唑嘧啶类化合物^[15], 比如, 以芳香醛、氰乙酸乙酯和 3,5-二氨基-1,2,4-三唑为原料经一锅法合成 2-氨基-5-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-腈^[16]; 三组分一锅法合成 7-氨基-8'*H*-螺[环己基-1,5'-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶]-6'-腈^[17]; 以及微波辐射下一锅法合成 1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶类化合物^[18]等.

碳酸铯(Cs₂CO₃)是白色晶状粉末, 极易溶于水, 又完全溶于乙醇、二甲基甲酰胺、乙醚等有机溶剂^[19]. 至

* E-mail: ablajan209@hotmail.com

Received April 17, 2013; revised June 6, 2013; published online June 9, 2013.

Project supported by the Natural Science Foundation of Xinjiang Uyghur Autonomous Region (No. 2009211A02).

新疆维吾尔自治区自然科学基金(No. 2009211A02)资助项目.

今, 其已被应用于许多合成反应中^[20]. 为了三唑啉类化合物的合成提供简单及有效的方法, 我们设计了以 3-氨基-1,2,4-三唑、芳香醛、丙二腈为原料, 用 95%乙醇为溶剂, 在 Cs_2CO_3 催化下经三组分一锅法合成一系列多取代三唑并[4,3-*a*]嘧啶衍生物, 合成路线见 Eq. 1.

Ar = 2-MeOC₆H₄ (a), 2,5-(MeO)₂C₆H₃ (b), 4-MeOC₆H₄ (c), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (d), 4-ClC₆H₄ (e), 2,3-Cl₂C₆H₃ (f), 2-Cl-6-FC₆H₃ (g), 2,4-Cl₂C₆H₃ (h), 4-BrC₆H₄ (i), 4-FC₆H₄ (j), 3-HOC₆H₄ (k), 4-Me₂NC₆H₄ (l), 3-pyridyl (m), 4-pyridyl (n)

1 结果与讨论

1.1 合成

为了筛选最佳反应条件, 本工作以 3-氨基-1,2,4-三唑(1)、2,3-二氯苯甲醛(2f)和丙二腈(3)三组分一锅法合成 5-氨基-7-(2,3-二氯苯基)-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-腈(4f)为反应模型, 研究了催化剂类型、用量及溶剂种类对该反应产率的影响, 结果见表 1.

表 1 化合物 4f 的合成反应条件优化和溶剂筛选

Table 1 Optimization of the reaction conditions and solvent screening for the synthesis of compound 4f

Entry	Reaction condition	Solvent ^a	Time/min	Yield ^b /%
1	No catalyst, reflux	EtOH	180	0
2	EtONa, (10 mol%), reflux	EtOH	30	42
3	KOH, (10 mol%), reflux	EtOH	30	50
4	K ₂ CO ₃ , (10 mol%), reflux	EtOH	30	42
5	Piperidine (10 mol%), reflux	EtOH	30	30
6	Cs ₂ CO ₃ (10 mol%), r.t.	EtOH	180	5
7	Cs ₂ CO ₃ (5 mol%), reflux	EtOH	30	75
8	Cs ₂ CO ₃ (10 mol%), reflux	EtOH	30	93
9	Cs ₂ CO ₃ (15 mol%), reflux	EtOH	30	91
10	Cs ₂ CO ₃ (30 mol%), reflux	EtOH	30	94
11	Cs ₂ CO ₃ (10 mol%), reflux	MeCN	30	65
12	Cs ₂ CO ₃ (10 mol%), reflux	H ₂ O	30	50
13	Cs ₂ CO ₃ (10 mol%), reflux	DMF	30	65
14	Cs ₂ CO ₃ (10 mol%), reflux	CH ₂ Cl ₂	30	55

^a 95% Ethanol; ^b Isolated yields.

如表 1 所示, 当乙醇为溶剂, 不使用催化剂时, 即使延长反应时间, 仍然没有得到目标产物(表 1, Entry 1). 当乙醇为溶剂, KOH, K₂CO₃, EtONa, Piperidine 等无机及有机碱均可催化该反应, 且得到产率一般的目标化合物(表 1, Entries 2~5). 然而, 当我们用 Cs₂CO₃ 作为催

化剂, 乙醇为溶剂, 在回流条件下, 得到产率 93%的目标化合物 4f(表 1, Entry 8). 在此基础上, 我们又考察了 Cs₂CO₃ 的用量对该反应产率的影响(表 1, Entry 7~10). 研究得知, 当催化剂用量显著增加时, 产物的产率并没有随之增加(表 1, Entry 10). 另外, 当该反应在常温搅拌状态下进行, 即使反应 3 h, 也仅得到微量的目标产物.

随后, 为了优化反应条件, 我们又考察了 MeCN, H₂O, DMF, CH₂Cl₂ 等溶剂对反应产率的影响. 如表 1 所示, 在该反应体系中, 乙醇可作为最佳反应溶剂.

鉴于以上取得的结果, 我们以 95%乙醇为溶剂, 在 10 mol% Cs₂CO₃ 催化下经三组分一锅反应合成了一系列 5-氨基-7-芳基-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-腈类化合物 4a~4n. 化合物产率为 71%~93%. 相关结果见表 2.

表 2 Cs₂CO₃ (10 mol%)催化下化合物 4a~4n 的合成产率

Table 2 Yields of products 4a~4n in the presence of Cs₂CO₃ (10 mol%) as the catalyst.

Entry	Product	Ar	Time/min	Yield ^a /%
1	4a	2-MeOC ₆ H ₄	45	71
2	4b	2,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	45	76
3	4c	4-MeOC ₆ H ₄	35	82
4	4d	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	40	85
5	4e	4-ClC ₆ H ₄	45	86
6	4f	2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃	45	93
7	4g	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	40	90
8	4h	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	40	88
9	4i	4-BrC ₆ H ₄	30	90
10	4j	4-FC ₆ H ₄	30	89
11	4k	3-HOC ₆ H ₄	35	82
12	4l	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	50	87
13	4m	3-Pyridyl	40	83
14	4n	4-Pyridyl	45	74

^a Isolated yields.

1.3 波谱分析

目标化合物 4a~4n 的结构均通过 ¹H NMR, IR 和 ESI-MS 谱证实. 以化合物 4a 为例进行分析, 其他化合物类似. 在 4a 的 ¹H NMR 谱中, 在 δ 8.36 (*J*=2.4 Hz)处呈现的双重峰为 NH 中的质子信号, 在 δ 7.65 处呈现的单峰为嘧啶环上 CH 中的质子信号, 在 δ 6.99 处呈现的单峰为 NH₂ 中的质子信号, 苯环上的氢在 δ 6.90~7.30 处呈现为多重峰, 在 δ 5.48 (*J*=2.4 Hz)处呈现的双峰为三唑环上 CH 中的质子信号, 甲氧基的质子位于 δ 3.70.

在 4a 的 IR 谱中, 3455 cm⁻¹ 出现 NH 的伸缩振动吸收峰, 3355, 3264, 3176 cm⁻¹ 出现宽峰为 NH₂ 的伸缩振动峰, 2188 cm⁻¹ 处有明显的氰基(CN)的伸缩振动吸收峰, 在 1667~1239 cm⁻¹ 左右四组峰为 C=N 和 C=C 吸

收峰与芳环和三唑环的骨架振动吸收峰。

另外, ESI-MS 谱给出了 m/z 267 $[M-H]^-$ 离子峰, 可以确定化合物 **4a** 的分子量为 268。

2 结论

以 3-氨基-1,2,4-三唑、芳香醛、丙二腈为原料, 用 95%乙醇为溶剂, 在 CS_2CO_3 催化下经三组分一锅法合成了一系列5-氨基-7-芳基-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-腈衍生物。该方法具有操作简单方便、产率优良、产物无需进一步纯化等优点。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振仪: INOVA-400 (内标 TMS, 溶剂 DMSO- d_6); 熔点仪: 德国 BUCHIB 2540(温度计经校正); 质谱仪: HP 1100 LC-MS (ESI); 红外光谱: BRUKER-EQUINOX55 型仪(KBr 压片法); 溶剂: 乙醇(95%)。所用试剂均为分析纯, 除特殊说明外未经处理直接使用。

3.2 CS_2CO_3 催化三组分一锅法合成 5-氨基-7-芳基-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-腈衍生物

将 1.0 mmol 3-氨基-1,2,4-三唑(**1**)、1.0 mmol 芳香醛(**2**)、1.0 mmol 丙二腈(**3**)溶于 15 mL 乙醇(95%)中, 然后加入 0.1 mmol CS_2CO_3 催化剂, 加热回流反应 30~60 min。随着反应的进行, 反应过程中有大量固体析出, 用 TLC 跟踪反应至结束, 将反应混合物冷却至室温, 抽滤, 得粗产物, 依次用水和乙醇冲洗固体, 得到纯度较高的目标化合物 **4a~4n**。

5-氨基-7-(2-甲氧基苯基)-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-腈(**4a**): 白色晶体, 产率 71%。m.p. 254~257 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.70 (s, 3H, OCH₃), 5.48 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, CH), 6.90~7.30 (m, 4H, ArH), 6.99 (s, 2H, NH₂), 7.66 (s, 1H, CH), 8.36 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3455, 3355, 3264, 3176, 2188, 1667, 1526, 1484, 1239, 1024, 1156, 758 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 267 $[M-H]^-$. Anal. calcd for $C_{13}H_{12}N_6O$: C 58.20, H 4.51, N 31.33; found C 58.15, H 4.59, N 31.31。

5-氨基-7-(2,5-二甲氧基苯基)-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-腈(**4b**): 白色固体, 产率 76%。m.p. 236~239 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 5.42 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, CH), 6.68~6.97 (m, 3H, ArH), 7.10 (s, 2H, NH₂), 7.68 (s, 1H, CH), 8.44 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3461, 3090, 2190, 1699, 1624, 1521, 1483, 1281, 1231, 1023 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 297 $[M-H]^-$. Anal. calcd for $C_{14}H_{14}N_6O_2$: C 56.37, H 4.73, N 28.17; found C 56.35, H 4.76, N 28.21。

5-氨基-7-(4-甲氧基苯基)-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-腈(**4c**): 白色晶体, 产率 82%。m.p. 238~240 °C(文献值^[15]: 218~219 °C); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.74 (s, 3H, OCH₃), 5.27 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, CH), 7.18 (s, 2H, NH₂), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.20 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.70 (s, 1H, CH), 8.70 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3474, 3367, 3263, 3133, 2184, 1681, 1628, 1513, 1482, 1250, 1178, 1026, 841 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 267 $[M-H]^-$ 。

5-氨基-7-(3,4-二甲氧基苯基)-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-腈(**4d**): 白色晶体, 产率 85%。m.p. 235~237 °C(文献值^[15]: 235~237 °C); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 5.28 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, CH), 6.80 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H, ArH), 6.93 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, ArH), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.18 (s, 2H, NH₂), 7.68 (s, 1H, CH), 8.69 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, CH); IR (KBr) ν : 3409, 3240, 3161, 2198, 1685, 1621, 1519, 1478, 1240, 1141, 1019 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 295 $[M-H]^-$ 。

5-氨基-7-(4-氯苯基)-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-腈(**4e**): 白色晶体, 产率 86%。m.p. 257~258 °C(文献值^[15]: 257~258 °C); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 5.39 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, CH), 7.26 (s, 2H, NH₂), 7.33 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.46 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.72 (s, 1H, CH), 8.80 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3236, 3182, 3117, 2195, 1662, 1631, 1534, 1483, 1360, 1088 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 271 $[M-H]^-$ 。

5-氨基-7-(2,3-二氯苯基)-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-腈(**4f**): 白色粉末, 产率 93%。m.p. 284~286 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 5.85 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, CH), 7.33 (s, 2H, NH₂), 7.39~7.66 (m, 3H, ArH), 7.73 (s, 1H, CH), 8.72 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3445, 3241, 3126, 2187, 1669, 1620, 1516, 1481, 1158, 1109, 782, 734 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 305 $[M-H]^-$. Anal. calcd for $C_{12}H_8Cl_2N_6$: C 46.93, H 2.63, N 27.36; found C 46.90, H 2.68, N 27.39。

5-氨基-7-(2-氯-6-氟苯基)-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-腈(**4g**): 白色粉末, 产率 90%。m.p. 285~289 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 6.05 (s, 1H, CH), 7.25 (s, 2H, NH₂), 7.24~7.43 (m, 3H, ArH), 7.67 (s, 1H, CH), 8.59 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3444, 3245, 3102, 2190, 1694, 1626, 1528, 1487, 1185 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 289 $[M-H]^-$. Anal. calcd for $C_{12}H_8ClFN_6$: C 49.58, H 2.77, N 28.91; found C 49.57, H 2.84, N 28.97。

5-氨基-7-(2,4-二氯苯基)-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并

[4,3-*a*]嘧啶-6-腈(**4h**): 白色粉末, 产率 88%. m.p. 275~277 °C(文献值^[15]: 274~277 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 5.77 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, CH), 7.32 (s, 2H, NH₂), 7.43~7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.48~7.51 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H, ArH), 7.66 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, ArH), 7.72 (s, 1H, CH), 8.67 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3367, 3272, 3169, 2188, 1643, 1587, 1482, 1460, 1367, 1089, 1023 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 305 [M-H]⁻.

5-氨基-7-(4-溴苯基)-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-腈(**4i**): 白色晶体, 产率 90%. m.p. 264~266 °C(文献值^[15]: 264~266 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 5.38 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, CH), 7.25 (s, 2H, NH₂), 7.27 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.71 (s, 1H, CH), 8.71 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3231, 3172, 3118, 2916, 2185, 1658, 1633, 1531, 1482, 1355, 1162 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 315 [M-H]⁻.

5-氨基-7-(4-氟苯基)-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-腈(**4j**): 白色晶体, 产率 89%. m.p. 251~253 °C(文献值^[15]: 252~254 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 5.37 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, CH), 7.22 (s, 2H, NH₂), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 4H, ArH), 7.72 (s, 1H, CH), 8.76 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3247, 3182, 3112, 2184, 1653, 1597, 1529, 1481, 1360, 1217 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 255 [M-H]⁻.

5-氨基-7-(3-羟基苯基)-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-腈(**4k**): 白色粉末, 产率 82%. m.p. 250~253 °C(文献值^[15]: 251~253 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 5.21 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, CH), 6.67 (s, 2H, NH₂), 6.71~7.35 (m, 4H, ArH), 7.71 (s, 1H, CH), 8.75 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3384, 3312, 3129, 2177, 1648, 1587, 1514, 1495, 1354 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 253 [M-H]⁻.

5-氨基-7-(4-*N,N*-二甲基苯基)-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-腈(**4l**): 黄色粉末, 产率 87%. m.p. 243~245 °C(文献值^[15]: 242~245 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 5.17 (d, $J=2.0$ Hz, 2H, CH), 6.73 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.08 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.12 (s, 2H, NH₂), 7.69 (s, 1H, CH), 8.72 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3342, 3236, 3118, 2188, 1690, 1627, 1551, 1528, 1491, 1372, 1165 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 280 [M-H]⁻.

5-氨基-7-(3-吡啶基)-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-腈(**4m**): 白色粉末, 产率 83%. m.p. 240~242 °C(文献值^[15]: 240~242 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 5.48 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, CH), 7.32 (s, 2H, NH₂),

7.44 (q, $J=8.0$ Hz, 1H, pyridyl-H), 7.72 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H, pyridyl-H), 7.73 (s, 1H, CH), 8.53 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, pyridyl-H), 8.54 (dd, $J=2.0, 5.2$ Hz, 1H, pyridyl-H), 8.81 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3254, 3108, 2190, 1686, 1638, 1578, 1519, 1489, 1370, 1151 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 236 [M-H]⁻.

5-氨基-7-(4-吡啶基)-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-腈(**4n**): 砖红色粉末, 产率 74%. m.p. 251~253 °C(文献值^[15]: 250~252 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 5.41 (d, $J=2.8$ Hz, 1H, CH), 7.34 (s, 2H, NH₂), 7.29 (dd, $J=4.4, 1.6$ Hz, 2H, pyridyl-H), 8.59 (dd, $J=4.4, 1.6$ Hz, 2H, pyridyl-H), 8.92 (d, $J=2.8$ Hz, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3329, 3208, 2190, 1679, 1641, 1568, 1513, 1485, 1360, 1147 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 236 [M-H]⁻.

References

- [1] Navarro, J. A. R.; Salas, J. M.; Romero, M. A.; Vilaplana, R.; Gonzalez-Vilchez, F.; Faure, R. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 332.
- [2] Deng, J. Z.; McMasters, D. R.; Rabbat, P. M. A.; Williams, P. D.; Coburn, C. A.; Yan, Y.; Kuo, L. C.; Lewis, S. D.; Lucas, B.; Krueger, J. A.; Strulovici, B.; Vacca, J. P.; Lylea, T. A.; Burgey, C. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4411.
- [3] Marwaha, A.; White, J.; El Mazouni, F.; Creason, S. A.; Kokkonda, S.; Buckner, F. S.; Charman, S. A.; Phillips, M. A.; Rathod, P. K. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7425.
- [4] Novinson, T.; Springer, R. H.; O'Brien, D. E.; Scholten, M. B.; Miller, J. P.; Robins, R. K. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 420.
- [5] Hao, M.; Li, Y.; Wang, Y.; Yan, Y.; Zhang, S. *J. Chem. Inf. Model.* **2011**, *51*, 3027.
- [6] Agarwal, A.; Louise-May, S.; Thanassi, J. A.; Podos, S. D.; Cheng, J. J.; Thoma, C.; Liu, C. X.; Wiles, J. A.; Nelson, D. M.; Phadke, A. S.; Bradbury, B. J.; Deshpande, M. S.; Pucci, M. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2807.
- [7] Welsh, J. W.; Mahadevan, D.; Ellsworth, R.; Cooke, L. *Radiat. Oncol.* **2009**, *4*, 69.
- [8] Xia, M.; Huang, R.; Gou, V.; Southall, S.; Cho, M.; Inglese, J.; Austin, C. P.; Nirenberg, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2009**, *106*, 2412.
- [9] Yamakawa, N.; Suemasu, S.; Okamoto, Y.; Tanaka, K.; Ishihara, T.; Asano, T.; Miyata, K.; Otsuka, M.; Mizushima, T. *J. Med. Chem.* **2012**, *11*, 5143.
- [10] Okamura, T.; Kurogi, Y.; Hashimoto, K.; Satoa, S.; Nishikawaa, H.; Kiryua, K.; Nagaob, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2443.
- [11] Peng, H.; Kumaravel, G.; Yao, G.; Sha, L.; Wang, J.; Vlijmen, H. V.; Bohnert, T.; Huang, C.; Vu, C. B.; Ensinger, C. L.; Chang, H.; Engber, T. M.; Whalley, E. T.; Petter, R. C. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6218.
- [12] Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463.
- [13] (a) Jiang, B.; Tu, S. J.; Kaur, P.; Wever, W.; Li, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11660.
(b) Jiang, B.; Yi, M. S.; Shi, F.; Tu, S. J.; Pindi, S.; McDowell P.; Li, G. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 808.
(c) Ablajan, K.; Xiamuxi, H. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, *22*, 151.
(d) Ablajan, K.; Xiamuxi, H. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 1128.
- [14] (a) Syamala, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, *41*, 1.

- (b) Jiang, B.; Rajale, T.; Wever, W.; Tu, S. J.; Li, G. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2318.
- [15] Ablajan, K.; Kamil, W.; Tuoheti, A.; Wanfu, S. *Molecules* **2012**, *17*, 1860.
- [16] Ranjbar-Karimi, R.; Beiki-Shoraki, K.; Amiri, A. *Monatsh. Chem.* **2010**, *141*, 1101.
- [17] Dandia, A.; Sarawgia, P.; Aryab, K.; Khaturiaa, S. *ARKIVOC* **2006**, 16, 83.
- [18] Borisagar, M.; Joshi, K.; Ram, H.; Vyas, K.; Nimavat, K. *Acta Chim. Pharm. Indica* **2012**, *2*, 101.
- [19] Lehmann, F. *Synlett* **2004**, *13*, 2447.
- [20] (a) Parrish, J. P.; Sudaresan, B.; Jung, K. W. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 4423.
- (b) Jiang, Z. Y.; Wang, Y. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3859.

(Zhao, C.)