以缺电子炔烃为原料经 1,3-偶极环加成反应合成 3-芳基中氮茛的新方法

李国栋^{a,b} 胡华友^{*a,b} 阚玉和^{*a,b} 马奎蓉^b

(^a 东北师范大学化学学院 长春 130024)

(^b 淮阴师范学院化学化工学院 淮安 223300)

摘要 报道了一种简便有效地合成 3-芳基中氮茛的方法. 反应需要的吡啶鎓盐可以用吡啶和苄卤很容易制得, 然后以 1,4-二氧六环为溶剂, 在碳酸铯存在的条件下与缺电子炔烃经 1,3-偶极环加成和芳构化反应即可得到 3-芳基中氮茛, 产率 34%~81%. 该方法具有原料易得、操作简便、反应条件温和、选择性好等优点.

关键词 中氮茛; 1,3-偶极环加成; 缺电子炔烃

New Method for Synthesis of 3-Arylindolizines from Electron-Deficient Alkynes through 1,3-Dipolar Cycloaddition

Li, Guodong^{a,b} Hu, Huayou^{*a,b} Kan, Yuhe^{*a,b} Ma, Kuirong^b

(^a Department of Chemistry, Northeast Normal University, Changchun 130024)

(^b School of Chemistry and Chemical Engineering, Huaiyin Normal University, Huaian 223300)

Abstract A novel and efficient procedure for the preparation of 3-aryl-indolizine by 1,3-dipolar cycloaddition was established. The pyridinium salts were prepared from the corresponding pyridines and benzyl halides. In the presence of cesium carbonate, electron-deficient alkynes reacted with the pyridinium salts in 1,4-dioxane through 1,3-dipolar cycloaddition followed by an aromatization reaction to generate the corresponding 3-aryl-indolizines. This method features cheap reagents, a simple workup procedure, mild conditions, high regioselectivity and generating the desired products in moderate to high yield (34%~81%).

Keywords indolizine; 1,3-dipolar cycloaddition; electron-deficient alkyne.

中氮茛是一类重要的含氮桥杂环化合物, 很多天然产物或药物都具有中氮茛结构单元(图 1)^[1]. 中氮茛类化合物亦被发现具有很多很重要的生物活性, 例如: 细胞诱变性^[2]、致癌性和抗癌性^[3]、细胞毒性^[4]、抗菌及抗氧化性等^[5]. 环上有共轭取代基的中氮茛大多具有鲜艳的颜色, 目前已有把它们用作染料的专利报道^[6]. 因此中氮茛类化合物在生物、农药、医药、材料等领域都有很好的应用前景^[7]. 其中, 3-芳基中氮茛是一类重要的中氮茛衍生物. 3-芳基中氮茛具有良好的荧光性, 有用其作为质子开关的报道^[8]. 3-芳基中氮茛还有良好的抗结核分支杆菌生物活性^[9], 在医药上有潜在的应用前景.

目前, 已有很多关于中氮茛合成的报道^[10], 其中

1,3-偶极环加成反应是合成中氮茛的重要方法^[11]. 利用该方法, 从吡啶、 α -卤代羰基化合物与炔烃或烯烃出发, 经 1,3-偶极环加成反应可以很方便地得到中氮茛骨架. 该方法还有反应条件温和、操作简便等优点. 但是, 经 1,3-偶极环加成反应合成 3-芳基中氮茛的报道较少^[12]. 而以缺电子炔烃为原料经 1,3-偶极环加成反应合成 3-芳基中氮茛的方法目前没有报道. 我们在之前的工作中, 报道了以二卤代的缺电子烯烃为原料合成 3-芳基中氮茛的方法^[12a]. 在此基础上, 我们发展了一种以缺电子炔烃为原料经 1,3-偶极环加成反应合成 3-芳基中氮茛的新方法.

* E-mail: njuhhy@hotmail.com; kyh@hytc.edu.cn

Received January 3, 2014; revised January 26, 2014; published online February 12, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21202058), the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK2011408), and the Department of Education of Jiangsu Province (No. 13KJA150001).

国家自然科学基金(No.21202058)、江苏省自然科学基金(No.BK2011408)、江苏省高校重大(No. 13KJA150001)资助项目.

图1 一些具有中氮茚结构的天然产物与药物

Figure 1 Natural products or drugs with indolizine skeleton

1 结果与讨论

1.1 反应条件探索

苊溴吡啶鎓盐在碱的作用下可以和炔烃直接反应生成中氮茚。首先,我们用 2 equiv. 苊溴吡啶鎓盐(**3a**), 1

equiv. 丙炔酸甲酯(**4a**)和碳酸铯在乙二醇二甲醚中反应得到了产物(45%分离产率)。于是我们尝试了不同的碱和溶剂,找到了产率较高的条件,结果如表 1。

表1 反应条件的探索^a

Table 1 Screening of reaction conditions

Entry	Solvent (3 mL)	Base	Temp./°C	Yield ^b /%
1	Toluene	Cs_2CO_3	80	32
2	Benzene	Cs_2CO_3	80	22
3	Tetrahydrofuran	Cs_2CO_3	80	30
4	<i>N,N</i> -Dimethylformamide	Cs_2CO_3	80	41
5	Acetonitrile	Cs_2CO_3	80	50
6	1,4-Dioxane	Cs_2CO_3	80	60 (58 ^c)
7	1,2-Dimethoxyethane	Cs_2CO_3	80	47
8	Chloroform	Cs_2CO_3	80	31
9	1,2-Dichloroethane	Cs_2CO_3	80	49
10	Dimethyl carbonate	Cs_2CO_3	80	33
11	Diethyl carbonate	Cs_2CO_3	80	30
12	Ethyl acetate	Cs_2CO_3	80	15
13	1,4-Dioxane	NaOH	80	23
14	1,4-Dioxane	K_2CO_3	80	48
15	1,4-Dioxane	K_3PO_4	80	30
16	1,4-Dioxane	NaH (60%)	80	20
17	1,4-Dioxane	<i>t</i> -BuOK	80	10
18	1,4-Dioxane	Et_3N	80	24
19	1,4-Dioxane	Cs_2CO_3	100	54
20	1,4-Dioxane	Cs_2CO_3	60	33

^a Reaction conditions: pyridinium salts (0.60 mmol), methyl propiolate (0.30 mmol), Cs_2CO_3 (0.36 mmol), solvent (3.0 mL). ^b NMR yield. ^c Isolated yield.

1.2 反应底物的探索

在最优反应条件下, 我们进行了反应底物的探索. 首先更换不同的炔烃, 研究发现大多数缺电子炔烃都可以得到稳定的产率, 而当炔烃上连有一个苯基时产率较高(**5d**~**5g**). 我们推测这是因为这样的缺电子炔烃在碱性条件下, 相对更加稳定. 用 3.0 mmol 的量合成化合物 **5b** 时, 我们采用了缓慢滴加丁炔二酸二甲酯的方法, 将反应产率从 38% 提高到了 48%. 这也说明了, 主要的副反应是缺电子炔烃在标准反应条件下聚合或分解造成的.

接下来我们又进行了吡啶和苄卤适应范围的探索. 无论是苄溴还是苄氯都可以顺利的得到相应的产物. 而且, 在苄卤化合物的苯环上, 无论是连有给电子基团还是拉电子基团, 都可以得到相应的中氮茇产物. 当苄卤的苯环上带有拉电子基团时, 产率相对较高. 但是, 即

使苯环上连有强的给电子基团, 如甲氧基, 也可以得到中等的产率(**5o**, 44%). 我们认为, 原因是苯环上的拉电子基团能增加吡啶鎓盐的酸性, 使其更容易生产反应活性中间体吡啶叶立德.

该反应中吡啶底物的适用范围相对较窄, 在吡啶环上带有甲基或卤素原子的吡啶都无法得到相应的中氮茇产物. 而在吡啶环上带有吸电子基团时, 如异烟酸甲酯, 得到了较高的产率(**5h**). 我们认为, 吡啶环上带有吸电子基团时, 同样有利于形成吡啶叶立德, 因此能够得到较高的产率. 结果如表 2.

2 结论

中氮茇是一类在生物、医药等领域具有重要意义的重要化合物. 而 1,3-偶极环加成反应是合成中氮茇的一种重要方法, 但是用缺电子炔烃经 1,3-偶极环加成反应

表 2 反应底物范围^a
Table 2 Substrate scope^a

Entry	Product	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Yield ^b /%
1	5a	H	H	CO ₂ Me	H	58
2	5b	H	H	CO ₂ Me	CO ₂ Me	38 (48 ^c)
3	5c	H	H	CO ₂ Et	CO ₂ Et	47
4	5d	H	H	CO ₂ Me	Ph	67
5	5e	H	H		Ph	75
6	5f	H	H		Ph	55
7	5g	H	H	COPh		48
8	5h	7-CO ₂ Me	H	CO ₂ Me	H	65
9	5i	7,8-Benzo	H	CO ₂ Me	H	50
10	5j	H	2-F	CO ₂ Me	H	52
11	5k	H	2-Cl	CO ₂ Me	H	54
12	5l	H	1-Br	CO ₂ Me	H	55
13	5m	H	4-CO ₂ Me	CO ₂ Me	H	67
14	5n	H	4-NO ₂	CO ₂ Me	H	81
15	5o	H	4-OMe	CO ₂ Me	H	44
16	5p	H	4-Me	CO ₂ Me	H	34

^a Reaction conditions: pyridinium salts (0.60 mmol), alkynes (0.30 mmol), Cs₂CO₃ (0.36 mmol), solvent (3.0 mL). ^b Isolated yield. ^c Reaction conditions: pyridinium salts (6.0 mmol), alkynes (3.0 mmol), Cs₂CO₃ (3.6 mmol), solvent (30 mL).

合成 3-芳基中氮茛的方法还未有报道. 本文开发了一种以吡啶、苄卤和缺电子炔烃为原料, 经过 1,3-偶极环加成合成 3-芳基中氮茛的新方法. 经过大量的尝试, 我们发现以 1,4-二氧六环作溶剂, 选择碳酸铯作碱进行反应时反应产率较高, 在此条件下检验了各种反应原料的适用范围, 并得到了一系列的 3-芳基中氮茛化合物. 该方法具有原料来源广泛、易得, 反应操作非常简便, 反应条件温和, 区域选择性高等优点.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振波谱仪(NMR) (AVANCE 400 MHz 瑞士 Bruker BioSpin 公司), CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标; 傅立叶变换红外光谱仪-FTIR(AVATAR360 美国、尼高力); 除标注外, 所有试剂均从试剂商购买, 未经纯化, 直接使用. 化合物 **4d**^[13], **4e**^[14], **4f**^[14], **4g**^[15]按文献方法合成.

3.2 化合物 5a 的合成

苄溴吡啶鎓盐的制备. 将 1.8 mL 吡啶、2.4 mL 苄溴和 3.0 mL 乙酸乙酯加入茄型瓶中, 在室温下搅拌反应. 反应结束后(TLC 监控), 将反应物抽滤, 并用乙酸乙酯冲洗固体, 洗去残留吡啶. 将所得固体在红外灯下烘干, 烘干后放入干燥器中备用.

在试管中加入 0.30 mmol 丙炔酸甲酯、0.60 mmol 苄溴吡啶鎓盐、3.0 mL 1,4-二氧六环、0.36 mmol 碳酸铯, 加上塞子, 混合物在 80 °C 下搅拌反应 12 h (TLC 监控). 将混合物冷却至室温后转移到分液漏斗中. 加入水(15 mL)并用氯仿萃取(10 mL $\times$ 3). 萃取后合并所有有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并过滤. 将滤液用旋转蒸发仪蒸干, 残留物进行柱层析分离[(硅胶柱, 300~400 目), V (石油醚): V (乙酸乙酯)=10:1], 最后得到纯净产物 **5a** 43.8 mg, 产率 58%. 化合物 **5a**^[12], **5b**^[12], **5c**^[12], **5i**^[10c], **5n**^[8], **5p**^[16]为已知化合物, 其核磁氢谱与文献报道一致.

3.3 化合物 5b 的克级反应

将 3.0 mmol 丁炔二酸二甲酯用 10 mL 1,4-二氧六环配成溶液放入恒压滴液漏斗中. 在三颈烧瓶中加入 6.0 mmol 苄溴吡啶鎓盐、20 mL 1,4-二氧六环、3.6 mmol 碳酸铯, 装上回流冷凝管和滴液漏斗, 在 80 °C 下, 滴液漏斗中溶液 6 h 滴完. 混合物继续在 80 °C 下搅拌反应 6 h (TLC 监控). 将混合物冷却至室温后转移到分液漏斗中. 加入水(45 mL)并用氯仿萃取(15 mL $\times$ 3). 萃取后合并所有有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并过滤. 将滤液用旋转蒸发仪蒸干, 残留物进行柱层析分离[(硅胶柱, 300~400 目), V (石油醚): V (乙酸乙酯)=6:1], 最后得到纯净产物 **5b** 0.453 g, 产率 48%.

2,3-二苯基中氮茛-1-甲酸甲酯(**5d**): 收率 67%. 黄色固体, m.p. 129~131 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.35 (d, J =9.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J =7.0 Hz, 1H), 7.39~7.33 (m, 3H), 7.29~7.26 (m, 7H), 7.13 (dd, J =8.2, 6.8 Hz, 1H), 6.72 (t, J =6.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 165.5, 136.0, 134.8, 131.0, 130.9, 130.5, 130.2, 128.8, 128.1, 127.2, 126.6, 124.9, 123.3, 122.6, 120.3, 112.6, 102.4, 50.5; IR (KBr) ν : 2924, 2853, 1691, 1655, 1618, 1561, 1506, 1449, 1438 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 350.1151, found 350.1150.

(2,3-二苯基中氮茛-1-基)(2-甲氧基苯基)甲酮(**5e**): 收率 75%. 黄色固体, m.p. 162~164 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.60 (d, J =9.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J =6.9 Hz, 1H), 7.37~7.31 (m, 3H), 7.25~7.24 (m, 3H), 7.21~7.19 (m, 1H), 7.05 (td, J =7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.97~6.87 (m, 5H), 6.80 (dd, J =6.8, 6.4 Hz, 1H), 6.72 (t, J =7.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J =8.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 191.0, 156.1, 136.8, 133.8, 132.1, 131.1, 130.93, 130.91, 130.4, 130.2, 129.2, 128.8, 128.1, 126.6, 126.0, 124.7, 124.2, 123.2, 121.0, 119.8, 113.6, 113.0, 110.1, 55.0; IR (KBr) ν : 3059, 2933, 1685, 1655, 1628, 1610, 1599, 1561, 1541, 1489, 1465, 1431 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 426.1465, found 426.1470.

(2-硝基苯基)(2,3-二苯基中氮茛-1-基)甲酮(**5f**): 收率 55%. 黄色固体, m.p. 149~150 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.51 (d, J =9.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J =7.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (d, J =8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.44~7.38 (m, 3H), 7.33~7.31 (m, 4H), 6.92~6.86 (m, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 219.2, 189.3, 146.9, 141.9, 137.5, 134.4, 133.8, 131.3, 131.2, 130.0, 129.7, 129.0, 128.6, 128.5, 127.5, 126.5, 124.81, 124.79, 124.7, 123.5, 120.3, 114.1, 111.3; IR (KBr) ν : 2921, 2850, 1617, 1601, 1561, 1528, 1491, 1475, 1439, 1413 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 441.1210, found 441.1214.

(2-(4-甲氧基苯基)-3-苯基中氮茛-1-基)(苯基)甲酮(**5g**): 收率 48%. 黄色固体, m.p. 200~201 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.16 (d, J =9.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J =7.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J =7.2 Hz, 2H), 7.44~7.38 (m, 3H), 7.33 (d, J =6.6 Hz, 2H), 7.26 (t, J =7.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J =7.6 Hz, 2H), 7.10 (d, J =8.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J =8.7 Hz, 2H), 6.74 (dd, J =6.9, 6.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J =8.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 192.4,

158.0, 140.4, 136.6, 132.2, 131.2, 130.7, 130.5, 129.8, 129.5, 129.0, 128.2, 127.5, 126.5, 124.0, 123.04, 123.02, 120.0, 113.1, 113.0, 112.1, 55.1; IR (KBr) ν : 2920, 2850, 1627, 1595, 1571, 1542, 1510, 1488, 1463, 1449, 1419, 1388 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 426.1465, found 426.1465.

3-苯基中氮茛-1,7-二甲酸甲酯(**5h**): 收率 65%. 黄色固体, m.p. 156~157 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.00 (s, 1H), 8.30 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.58~7.53 (m, 4H), 7.49~7.47 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30~7.27 (m, 1H), 3.98 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 166.0, 164.8, 134.3, 130.6, 129.3, 128.64, 128.61, 128.5, 123.2, 123.1, 122.7, 117.9, 111.7, 108.3, 52.4, 51.3; IR (KBr) ν : 2956, 1713, 1694, 1635, 1599, 1538, 1516, 1470, 1438, 1409, 1357 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 310.1074, found 310.1076.

3-(3-氟苯基)中氮茛-1-甲酸甲酯(**5j**): 收率 52%. 浅黄色固体, m.p. 86~88 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.32 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=14.0$, 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.76 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 165.2, 164.4, 161.9, 136.7, 133.3 (q, $J=8.2$ Hz), 130.7 ($J=8.6$ Hz), 125.1 (q, $J=2.1$ Hz), 124.1 (q, $J=2.9$ Hz), 123.2, 122.6, 120.3, 116.6, 115.1 (q, $J=43.5$ Hz), 112.9, 104.2, 50.9; IR (KBr) ν : 2948, 1692, 1636, 1610, 1564, 1544, 1510, 1445, 1374 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 292.0744, found 292.0743.

3-(3-氯苯基)中氮茛-1-甲酸甲酯(**5k**): 收率 54%. 黄色固体, m.p. 65~66 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.29 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (d, $J=5.1$, 2H), 7.41~7.38 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.13~7.09 (m, 1H), 6.76 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 165.2, 136.7, 135.0, 133.0, 130.4, 128.4, 128.0, 126.5, 124.9, 123.2, 122.6, 120.2, 116.6, 113.0, 104.3, 51.0; IR (KBr) ν : 2947, 1694, 1635, 1596, 1563, 1542, 1510, 1447, 1411 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 308.0449, found 308.0454.

3-(2-溴苯基)中氮茛-1-甲酸甲酯(**5l**): 收率 55%. 黄色固体, m.p. 119~122 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.31 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 7.38~7.34 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.14 (dd, $J=7.2$, 8.4 Hz, 1H), 6.75 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100

MHz) δ : 165.4, 135.9, 133.4, 133.3, 132.2, 130.5, 127.8, 125.4, 124.9, 124.3, 122.5, 119.9, 116.9, 112.4, 103.5, 50.9; IR (KBr) ν : 2918, 2849, 1682, 1635, 1561, 1543, 1513, 1460, 1440, 1407 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 351.9944, found 351.9946.

3-(4-(甲氧基羰基)苯基)中氮茛-1-甲酸甲酯(**5m**): 收率 67%. 黄色固体, m.p. 184~185 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.38 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.14 (dd, $J=8.5$, 7.0 Hz, 1H), 6.79 (t, $J=6.8$, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 166.6, 165.2, 137.0, 135.7, 130.4, 129.2, 127.9, 125.4, 123.3, 122.8, 120.3, 117.1, 113.1, 104.6, 52.2, 51.0; IR (KBr) ν : 2958, 1719, 1701, 1608, 1549, 1510, 1452, 1438, 1405 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 332.0893, found 332.0894.

3-(4-甲氧基苯基)中氮茛-1-甲酸甲酯(**5o**): 收率 44%. 黄色固体, m.p. 150~151 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.27 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.09~7.04 (m, 3H), 6.70 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 165.4, 159.5, 136.2, 130.2, 126.3, 123.6, 123.3, 122.0, 120.1, 115.6, 114.6, 112.5, 103.7, 55.4, 50.9; IR (KBr) ν : 3000, 2961, 2837, 1690, 1634, 1612, 1551, 1528, 1511, 1492, 1440 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 304.0944, found 304.0947.

References

- (a) Wang B.; Zhang C.-F. *Chin. Wild Plant Resources* **2009**, 28, 6 (in Chinese).
(王冰, 张朝凤, 中国野生植物资源, **2009**, 28, 6.)
- (b) Ewing, J.; Hughes, G. K.; Ritchie, E. W.; Taylor, C. *Nature* **1952**, 169, 618.
- (c) Flitsch, W. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 4, Eds.: Katritzki, A. R.; Rees, C. W., Pergamon, Oxford, **1984**.
- (d) Swinbourne, F. T.; Hunt, J.; Klinkert, K. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 23, Eds.: Katritzki, A. R.; Boulton, A. J., Academic Press, New York, **1978**.
- (e) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 191.
- [2] Hagishita, S.; Yamada, M.; Shirahase, K.; Okada, T.; Murakami, Y.; Ito, Y.; Matsuura, T.; Wada, M.; Kato, T.; Ueno, M.; Chikazawa, Y.; Yamada, K.; Ono, T.; Teshirogi, I.; Ohtani, M. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3636.
- [3] Liao, Z.-Y.; Zhang, W.-N.; You, L.; Guo, W.; Zhang, J.; Sheng, C.-Q.; Yao, J.-Z.; Shan, X.-Y.; Wang, W.-Y. *Chin. J. Med. Chem.* **2008**, 18, 105 (in Chinese).
(廖震元, 张万年, 游亮, 郭巍, 张晶, 盛春泉, 姚建忠, 车晓颖, 王文雅, 中国药物化学杂志, **2008**, 18, 105.)
- [4] Medda, S.; Jaisankar, P.; Manna, R. K.; Pal, B.; Giri, V. S.; Basu, M. K. *J. Drug Targeting* **2003**, 11, 123.

- [5] Gundersen, L.-L.; Negussie, A. H.; Ostbly, O. B. *Arch. Pharm.* **2003**, *336*, 191.
- [6] Badore, A.; Bono, F.; Bordes, M.; Guillo, N.; Herbert, J. M. *US 2005203126*, **2005** [*Chem. Abstr.* **2003**, *139*, p307679f].
- [7] (a) Poissonnet, G.; Theret-Bettiol, M.-H.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2273.
(b) Smith, S. C.; Clarke, E. D.; Ridley, S. M.; Bartlett, D.; Greenhow, D. T.; Glithro, H.; Klong, A. Y.; Mitchell G. Mullier, G. W. *Pest Manage. Sci.* **2005**, *61*, 16.
(c) Shen, Y.; Lv, P.; Chen, W.; Liu, P.; Zhang, M.; Zhu, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3184.
(d) Sonnenschein, H.; Henrich, G.; Resch-Genger, U.; Schulz, B. *Dyes Pigm.* **2000**, *46*, 23.
- [8] Shen, Y.-M.; Wang, B.-X.; Feng, Y.-Y.; Shen, Z.-Y.; Shen, J.; Li, C.; Hu, H.-W. *Chem. J. Chin. Univ.* **2006**, *27*, 651 (in Chinese).
(沈永淼, 王炳祥, 冯玉英, 沈珠英, 沈健, 李邕, 胡宏纹, 高等学校化学学报, **2006**, *27*, 651.)
- [9] Gundersen, L.-L.; Charnock, C.; Negussie, A. H.; Rise, F.; Teklu, S. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2007**, *30*, 26.
- [10] (a) Yue, G.-Z.; Huang, Q.-M.; Ziu, P. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 1060 (in Chinese).
(乐贵洲, 黄乾明, 邹平, 有机化学, **2007**, *27*, 1060.)
(b) Yang, Y.-Z.; Chen, L.; Zhang, Z.-G.; Zhang, Y.-H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1342.
(c) Xia, J.-B.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1187.
(d) Huang, L.-H.; Niu, T.-M.; Wu, J.; Zhang, Y.-H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1759.
- [11] (a) Boekelheide, V.; Fahrenholtz, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 458.
(b) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Takenaka, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3320.
(c) Li, B.; Pan, G.-J.; He, T.; Hu, H.-W. *Chem. J. Chin. Univ.* **2004**, *25*, 1461 (in Chinese).
(李斌, 潘国骏, 何婷, 胡宏纹, 高等学校化学学报, **2004**, *25*, 1461.)
(d) Wang, B.-X.; Xu, Z.-X.; Wu, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 1587 (in Chinese).
(王炳祥, 徐助雄, 吴婧, 有机化学, **2006**, *26*, 1587.)
- [12] (a) Hu, H.-Y.; Shi, K.-B.; Hou, R.-R.; Zhang, Z.-C.; Zhu, Y.-L.; Zhou, J.-F. *Synthesis* **2010**, 4007.
(b) Chuprakov, S.; Hwang, F. W.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4757.
(c) Li, Y.; Zhou, Z.; Ye, W.; Liu, J.; Yao, J.; Wang, C. *J. Chem. Res.* **2013**, 526.
- [13] Anastasia, L.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3111.
- [14] Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1615.
- [15] Palimkar, S. S.; Kumar, P. H.; Jogdand, N. R.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5527.
- [16] Liu, B.; Qin, X.-R.; Li, K.-Z.; Li, X.-Y.; Guo, Q.; Lan, J.-B.; You, J.-S. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 11836.

(Li, L.; Lu, Z.)