铜催化一锅法合成吡咯[1,2-*a*]喹喔啉衍生物

蒋增强 张杰 童耀 史雪松 苗大状 韩世清*

(南京工业大学生物与制药工程学院 南京 211816)

摘要 建立了一种简单实用、经济高效的以邻碘苯胺、吡咯甲醛为起始原料, 廉价的 CuI 为催化剂, 价廉、易获得的 2,2'-联吡啶为配体, 110 °C 条件下一锅法合成吡咯[1,2-*a*]喹喔啉类衍生物的催化体系, 得到中等到优良产率. 本方法具有催化剂廉价易得、操作简便、合成效率高的优点.

关键词 一锅法合成; 吡咯[1,2-*a*]喹喔啉; 铜催化

One-Pot Synthesis of Pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline Derivatives through Copper-Catalyzed Cascade ReactionsJiang, Zengqiang Zhang, Jie Tong, Yao Shi, Xuesong
Miao, Dazhuang Han, Shiqing*

(College of Biotechnology and Pharmaceutical Engineering, Nanjing University of Technology, Nanjing 211816)

Abstract A simple, efficient, inexpensive one-pot method for the pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline derivatives synthesized from 2-formylazoles and *o*-aminoiodoarenes was developed by using cheap CuI as catalyst, inexpensive and readily available 2,2'-bipyridine as ligand at 110 °C. The reaction provides an efficient protocol to a series of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline derivatives in good to high yields, and benefits of readily available catalyst and synthesis of high efficiency.

Keywords one-pot synthesis; pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines; copper-catalyst

吡咯[1,2-*a*]喹喔啉是很多天然产物分子及生物活性分子的骨架结构, 广泛存在于生物化学、药物化学以及材料科学等领域^[1~3]. 因此对吡咯[1,2-*a*]喹喔啉这一骨架结构的研究, 引起了科学家们的关注. Cheeseman 小组^[4]首次报道了合成吡咯[1,2-*a*]喹喔啉的新方法, 该反应体系需经两步合成吡咯[1,2-*a*]喹喔啉, 反应时间长, 反应过程繁琐; 随着利用金属催化剂来构建 C—N 键的 Ullmann 反应研究的逐渐深入, 其中铜催化剂^[5]以其廉价易得、低毒及催化活性高的优点最受关注. 2008 年, 马大为小组^[6]利用 CuI 催化偶联反应合成吡咯[1,2-*a*]喹喔啉衍生物, 该反应过程需要三氟乙酰基的水解和分子间氨基化合物的形成; 2010 年, Reeves 小组^[7]报道了利用铜催化合成吡咯[1,2-*a*]喹喔啉的反应, 该体系避免了复杂底物的使用, 但反应需要较高的温度(130 °C), 同时反应中使用的配体结构复杂, 价格昂贵, 不易获得; Valerie 小组^[8]利用铁催化芳硝基的还原和乙醇的

需氧化来构建吡咯[1,2-*a*]喹喔啉衍生物, 该体系需要邻位带有吡咯取代基的硝基苯这一复杂底物的参与, 底物适用范围不够广泛; 2013 年, 马晨小组^[9]报道了在空气中利用醋酸铜催化 *N*-磺酰基-2-卤苯胺类化合物与 2-(氯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑类化合物合成吡咯[1,2-*a*]喹喔啉类衍生物, 该体系只适用于带有磺酰基的卤苯胺类化合物, 限制了底物的适用范围, 同时反应需要强碱(Cs₂CO₃)的参与.

我们课题组^[10]在前期工作的研究基础上, 发现利用邻碘苯胺与吡咯甲醛在铜催化的促进下、在较温和条件下反应, 可以一步合成此类化合物. 本文报道一种反应条件温和、经济高效的铜催化一锅法合成吡咯[1,2-*a*]喹喔啉类衍生物反应体系: 在 DMF 中使用 CuI 为催化剂, 价廉易得的 2,2'-联吡啶为配体, K₃PO₄ 为碱性介质, 110 °C 条件下催化邻碘苯胺与吡咯甲醛串联反应合成吡咯[1,2-*a*]喹喔啉, 获得了满意的结果.

* E-mail: hanshiqing@njut.edu.cn

Received March 10, 2014; revised April 17, 2014; published online May 6, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21072095), the Graduate Student Innovation Project in Jiangsu Province (No. CXLX13_433).

国家自然科学基金(No. 21072095)和江苏省研究生创新工程(No. CXLX13_433)资助项目.

1 结果与讨论

1.1 最佳反应条件建立

首先以邻碘苯胺与吡咯甲醛为模型反应底物, 在 N_2 保护条件下考察了各类铜盐催化剂、配体、碱对反应结果的影响, 结果见表 1. 一价铜盐的催化效果优于二价铜盐(表 1, Entries 1~5), 其中 CuI 催化效果最好. 之后, 我们考察了各种碱对反应的影响, 在被考察的碱中, K_3PO_4 得到了 55.6% 的收率, 而其它碱虽有一定效果, 但与 K_3PO_4 相比结果都不太理想(表 1, Entries 6~9), 因此后续反应我们均以 K_3PO_4 作为最有效的碱来参与反应; 使用其他溶剂如 DMSO、甲苯、乙腈、1,4-二氧六环都不利反应进行, 原料转化率下降(表 1, Entries 10~13). 从表 1 可以看出, 所选用的六种结构简单、价廉的配体中(表 1, Entries 13~18), 2,2-联吡啶的催化效果最好. 最后我们考察了温度和时间对该反应的影响, 尝试提高温度到 110 $^{\circ}C$, 产率升高到 78.6%(表 1, Entry 19), 温度升高到 130 $^{\circ}C$, 产率略有下降(表 1, Entry 20). 条件对照试验表明反应在空气中进行时反应几乎不发生, N_2 保护是必要的(表 1, Entry 22).

1.2 铜催化不同底物合成吡咯[1,2-*a*]喹啉类衍生物

得到 CuI 催化条件下邻碘苯胺与吡咯甲醛反应合成吡咯[1,2-*a*]喹啉的最佳条件(表 1, Entry 19)后, 我们进

一步考查此催化体系的普适性(表 2). 从表 2 可知: 催化体系对于各种 2-碘芳胺和 2-吡咯甲醛均具有较好的催化活性, 对于大部分底物均能以较好收率专一地生成相应目标产物. 首先我们将各种不同取代基的卤代芳胺与吡咯甲醛进行反应. 如表 2 所示, 一些杂环卤代芳胺如 2-氨基-3-碘吡啶和 2-吡咯甲醛能得到较好产率(表 2, Entry 3). 此外含有吸电子基团和供电子基团的 2-碘苯胺与吡咯甲醛反应无显著取代基效应, 都能得到相应的吡咯[1,2-*a*]喹啉衍生物, 产率从 59.8% 至 78.6%(表 2, Entries 1~5); 其次为了扩大这种方法的底物适用范围, 我们考察了一系列的取代 2-吡咯甲醛与邻碘苯胺反应. 实验表明, 含不同取代基的 2-吡咯甲醛仍旧表现出良好的活性, 该反应条件不仅适用于富电子的吡咯甲醛(表 2, Entries 6~9), 还适用于一些缺电子的吡咯甲醛(表 2, Entries 10, 11). 我们还发现该催化体系对于咪唑甲醛和吡啶甲醛同样适用(表 2, Entries 12~16), 其中咪唑环对位连有供电子基团(CH_3 和苯环)取代的醛(2i, 2j)反应效果优于连有吸电子基团(Cl)的醛(2k).

2 结论

研究了在 DMF 溶剂中, 使用廉价的 CuI, 结构简单易得的 2,2-联吡啶配体, 利用邻卤芳胺与吡咯甲醛一锅法合成吡咯[1,2-*a*]喹啉衍生物的体系. 该催化体系操

表 1 反应条件筛选和优化^a

Table 1 Screening and optimization of the reaction conditions

Entry	Catalyst (equiv.)	Base (equiv.)	Solvent (mL)	Ligand (equiv.)	<i>t</i> / $^{\circ}C$	Time/h	Yield ^b /%
1	CuI (0.1)	K_3PO_4 (3.0)	DMF (2.0)	<i>L</i> -Pro (0.2)	90	24	55.6
2	CuBr (0.1)	K_3PO_4 (3.0)	DMF (2.0)	<i>L</i> -Pro (0.2)	90	24	38.3
3	CuCl (0.1)	K_3PO_4 (3.0)	DMF (2.0)	<i>L</i> -Pro (0.2)	90	24	32.5
4	Cu_2O (0.1)	K_3PO_4 (3.0)	DMF (2.0)	<i>L</i> -Pro (0.2)	90	24	38.9
5	Cu_2Cl (0.1)	K_3PO_4 (3.0)	DMF (2.0)	<i>L</i> -Pro (0.2)	90	24	14.1
6	CuI (0.1)	K_2CO_3 (3.0)	DMF (2.0)	<i>L</i> -Pro (0.2)	90	24	16.0
7	CuI (0.1)	KOH (3.0)	DMF (2.0)	<i>L</i> -Pro (0.2)	90	24	11.4
8	CuI (0.1)	CS_2CO_3 (3.0)	DMF (2.0)	<i>L</i> -Pro (0.2)	90	24	32.5
9	CuI (0.1)	Ag_2CO_3 (3.0)	DMF (2.0)	<i>L</i> -Pro (0.2)	90	24	43.9
10	CuI (0.1)	K_3PO_4 (3.0)	DMSO (2.0)	<i>L</i> -Pro (0.2)	90	24	49.4
11	CuI (0.1)	K_3PO_4 (3.0)	Toluene (2.0)	<i>L</i> -Pro (0.2)	90	24	50.5
12	CuI (0.1)	K_3PO_4 (3.0)	CH_3CN (2.0)	<i>L</i> -Pro (0.2)	90	24	26.7
13	CuI (0.1)	K_3PO_4 (3.0)	1,4-Dioxane (2.0)	<i>L</i> -Pro (0.2)	90	24	26.9
14	CuI (0.1)	K_3PO_4 (3.0)	DMF (2.0)	8-Hydroxyquinoline (0.2)	90	24	45.8
15	CuI (0.1)	K_3PO_4 (3.0)	DMF (2.0)	1,10-Phenanthroline (0.2)	90	24	57.8
16	CuI (0.1)	K_3PO_4 (3.0)	DMF (2.0)	1,2-Ethanediamine (0.2)	90	24	Trace
17	CuI (0.1)	K_3PO_4 (3.0)	DMF (2.0)	1,2-Ethandiol (0.2)	90	24	Trace
18	CuI (0.1)	K_3PO_4 (3.0)	DMF (2.0)	2,2-Dipyridyl (0.2)	90	24	61.7
19	CuI (0.1)	K_3PO_4 (3.0)	DMF (2.0)	2,2-Dipyridyl (0.2)	110	24	78.6
20	CuI (0.1)	K_3PO_4 (3.0)	DMF (2.0)	2,2-Dipyridyl (0.2)	130	24	64.2
21	CuI (0.1)	K_3PO_4 (3.0)	DMF (2.0)	2,2-Dipyridyl (0.2)	110	12	36.4
22	CuI (0.1)	K_3PO_4 (3.0)	DMF (2.0)	2,2-Dipyridyl (0.2)	110	24	Trace ^c

^a 反应条件: 2-碘苯胺(0.215 mmol), 吡咯甲醛(0.215 mmol), 铜盐(0.0215 mmol), 配体(0.043 mmol), 碱(0.645 mmol), 溶剂(2.0 mL); ^b 分离产率; ^c 空气中.

表 2 吡咯[1,2-*a*]喹喔啉类衍生物的合成^aTable 2 The synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline derivatives

Entry	<i>o</i> -Halogenated aryl amine	Heterocyclic substrate	Product	Yield ^b /%
1	1a	2a	3a	78.6
2	1b	2a	3a	23.4
3	1c	2a	3b	74.1
4	1d	2a	3c	72.6
5	1e	2a	3d	59.8
6	1a	2b	3e	85.3
7	1a	2c	3f	58.1
8	1a	2d	3g	65.7
9	1a	2e	3h	65.1

续表

Entry	<i>o</i> -Halogenated aryl amine	Heterocyclic substrate	Product	Yield ^b /%
10	1a	2f	3i	72.8
11	1a	2g	3j	83.4
12	1a	2h	3k	90.8
13	1a	2i	3l	80.6
14	1a	2j	3m	76.3
15	1a	2k	3n	64.9
16	1a	2l	3o	87.5

^a 反应条件: 邻碘苯胺(0.215 mmol), 吡咯甲醛(0.215 mmol), 磷酸钾(0.63 mmol), 碘化亚铜(0.0215 mmol), 2,2'-联吡啶(0.043 mmol), DMF (2.0 mL), 110 °C, 24 h, N₂ 保护; ^b 分离产率.

作简便, 条件温和, 副反应少, 产物的后处理方便; 避免了复杂配体的使用和高温反应, 从而降低了合成吡咯

[1,2-*a*]喹啉衍生物的经济成本.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

所用的试剂均为分析纯,使用前未进行纯化。¹H NMR 和 ¹³C NMR 用 Bruker DRX-300 测定,以 TMS 为内标,CDCl₃ 作溶剂;高分辨质谱使用安捷伦 6520Q-TOF LC/MS 仪器测定,CH₃OH 作溶剂;熔点用 WRS-2A 熔点仪测定。所用的药品和试剂均为市售的分析纯或化学纯,除特别说明外,未经进一步处理。

3.2 实验方法

将胺 **1** (0.215 mmol)、醛 **2** (0.215 mmol)、CuI (0.0215 mmol)、磷酸钾(0.63 mmol)、2,2-联吡啶(0.043 mmol)投入 10 mL 茄形瓶中,N₂ 气氛中加入 DMF (2.0 mL),油浴 110 °C,搅拌反应 24 h。自然降至室温,加入 10 mL H₂O,用 10 mL×3 乙酸乙酯萃取,合并乙酸乙酯相,用 5 mL 饱和食盐水洗涤,有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,上硅胶柱层析分离,石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂得到目标产物 **3**,计算产率。目标产物通过 ¹H NMR, ¹³C NMR 和 HRMS 进行结构表征,其中 **3h**, **3i**, **3j**, **3m**, **3n** 为新化合物。

吡咯[1,2-*a*]喹啉啉(**3a**)^[7]: m.p. 131~132 °C, 白色固体。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.79 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.50~7.47 (m, 1H), 7.43~7.40 (m, 1H), 6.87~6.85 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 145.9, 135.8, 130.2, 128.1, 127.8, 126.5, 125.2, 114.2, 114.0, 113.8, 107.3。

吡啶[2,3-*e*]并吡咯[1,2-*a*]吡啶(**3b**)^[7]: m.p. 169~171 °C, 浅黄色固体。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.00 (s, 1H), 8.77~8.74 (m, 1H), 8.21~8.19 (m, 1H), 7.97~7.96 (m, 1H), 7.45 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.96~6.91 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 149.2, 147.6, 146.9, 126.4, 123.9, 122.4, 122.2, 115.6, 115.2, 108.4。

8-(三氟甲基)吡咯[1,2-*a*]喹啉啉(**3c**)^[7]: m.p. 131~133 °C, 棕褐色固体。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.85 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04~8.02 (m, 1H), 7.97~7.96 (m, 1H), 7.67~7.65 (m, 1H), 6.97~6.96 (m, 1H), 6.94~6.92 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 147.7, 137.9, 130.8, 129.5, 127.8, 126.4, 122.4, 121.6, 115.0, 114.8, 111.5, 108.6。

8-甲腈吡咯[1,2-*a*]喹啉啉(**3d**)^[7]: m.p. 231~234 °C, 棕褐色固体。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.15 (s, 1H), 9.01 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.75~8.74 (m, 1H), 8.04 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=8.4, 1H), 7.33~7.29 (m, 1H), 7.13~7.07 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 147.6, 138.3, 129.8, 129.5, 127.3, 125.7, 117.0, 116.8,

116.1, 114.5, 112.5, 108.6。

1,3-二甲基吡咯[1,2-*a*]喹啉啉(**3e**)^[7]: m.p. 61~63 °C, 棕褐色固体。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.63 (s, 1H), 8.12 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.52~7.36 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 144.2, 137.3, 130.4, 129.7, 128.1, 126.2, 124.7, 124.4, 117.3, 116.9, 115.3, 17.6, 10.2。

1-苯基吡咯[1,2-*a*]喹啉啉(**3f**)^[7]: 蜡状固体。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.70 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.40~7.36 (m, 5H), 7.28 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.22 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.99 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=4.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 146.1, 137.2, 134.1, 132.4, 130.0, 129.8, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 127.8, 126.4, 125.0, 116.7, 116.6, 107.6。

吡啶[1,2-*a*]喹啉啉(**3g**)^[7]: m.p. 111~113 °C, 橙色固体。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.94 (s, 1H), 8.45~8.42 (m, 2H), 8.00~7.96 (m, 2H), 7.61 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.55 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.46~7.41 (m, 2H), 7.14 (s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 145.2, 137.4, 131.3, 130.2, 130.0, 129.8, 129.2, 129.0, 126.6, 126.1, 124.6, 124.4, 125.6, 115.5, 107.3。

9-甲基吡啶[1,2-*a*]喹啉啉(**3h**): m.p. 126~128 °C, 粉红色固体。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.70 (s, 1H), 8.18 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.34 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.96~6.91 (m, 1H), 6.83~6.80 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.51 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 155.7, 147.4, 135.9, 130.8, 130.4, 130.3, 130.2, 128.6, 128.0, 123.9, 115.8, 115.5, 114.5, 102.3, 100.2, 29.7; HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₂N₂ (M+H)⁺ 233.1018, found 233.1023。

9-硝基吡啶[1,2-*a*]喹啉啉(**3i**): m.p. 139~141 °C, 白色固体。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.89 (s, 1H), 8.34 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.58 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.28~7.27 (br s, 1H), 7.18~7.16 (m, 1H), 7.03 (s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 146.1, 137.2, 134.1, 132.4, 129.8, 129.6, 128.9, 128.8, 128.7, 127.7, 126.6, 124.9, 116.8, 116.6, 107.6; HRMS (EI) calcd for C₁₅H₉N₃O₂ (M+H)⁺ 264.0711, found 264.0714。

9-氯基吡啶[1,2-*a*]喹啉啉(**3j**): m.p. 121~124 °C, 白色固体。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.94 (s, 1H), 8.79~8.75 (m, 1H), 8.64~8.63 (m, 1H), 8.00 (dd, *J*=8.4, 1.5 Hz, 2H), 7.92 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09~7.04 (m, 1H), 6.96~6.94 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 159.8,

157.4, 146.0, 135.8, 130.4, 130.3, 130.2, 128.6, 127.8, 123.9, 115.4, 114.0, 113.3, 109.2, 104.9; HRMS (EI) calcd for $C_{15}H_9N_2Cl$ ($M+H$)⁺ 253.0543, found 253.0543.

咪唑[1,2-*a*]喹喔啉(**3k**)^[11]: m.p. 121~123 °C, 白色固体。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 9.13 (s, 1H), 8.15~8.13 (m, 2H), 7.98~7.93 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70~7.66 (m, 1H), 7.63~7.59 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 144.4, 138.9, 135.9, 134.5, 130.8, 129.0, 127.4, 126.5, 114.8, 112.2.

苯并[4,5]咪唑[1,2-*a*]喹喔啉(**3l**)^[12]: m.p. 181~182 °C, 白色固体。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.94 (s, 1H), 8.46~8.42 (m, 2H), 7.40~7.36 (m, 2H), 7.61 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.55 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.46~7.41 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 146.0, 144.3, 141.1, 135.6, 131.0, 129.9, 129.8, 129.6, 125.8, 125.6, 124.8, 122.0, 114.8, 114.2.

9-甲基苯并[4,5]咪唑[1,2-*a*]喹喔啉(**3m**): m.p. 171~172 °C, 白色固体。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.88 (s, 1H), 8.26~8.20 (m, 2H), 7.92 (dd, *J*=7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.56~7.52 (m, 1H), 7.47 (dd, *J*=8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.40~7.36 (m, 1H), 7.30~7.23 (m, 1H), 2.57 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 148.0, 136.0, 132.7, 131.0, 130.5, 129.8, 129.2, 128.7, 124.4, 124.2, 123.0, 122.7, 114.9, 114.6, 29.7; HRMS (EI) calcd for $C_{15}H_{11}N_3$ ($M+H$)⁺ 234.1019, found 234.1023.

9-氯基苯并[4,5]咪唑[1,2-*a*]喹喔啉(**3n**): m.p. 174~176 °C, 黄色固体。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.88 (s, 1H), 8.25~8.21 (m, 2H), 7.93 (dd, *J*=7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.56~7.52 (m, 1H), 7.45 (dd, *J*=8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.40~7.36 (m, 1H), 7.27~7.22 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 148.0, 135.0, 132.7, 131.0, 130.4, 129.9, 129.2, 128.7, 124.4, 124.2, 122.9, 122.7, 114.9, 114.6; HRMS (EI) calcd for $C_{14}H_8N_3Cl$ ($M+H$)⁺ 254.0451, found 254.0454.

2-甲基吡唑[1,5-*a*]喹喔啉(**3o**)^[13]: m.p. 85~88 °C, 浅灰色固体。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.94 (s, 1H), 8.42 (dd, *J*=8.3, 1.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J*=8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.67~7.63 (m, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 6.63 (s,

1H), 2.58 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 151.7, 143.8, 135.7, 133.8, 129.8, 129.5, 129.3, 125.9, 114.7, 101.1, 14.1.

References

- [1] (a) Guillon, J.; Dumoulin, H.; Dallemagne, P.; Rault, S. *Pharm. Pharmacol. Commun.* **1998**, *4*, 33.
(b) Guillon, J.; Boulouard, M.; Rault, S. *J. Pharm. Pharmacol.* **2000**, *52*, 1369.
(c) Guillon, J.; Dallemagne, P.; Rault, S. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 293.
(d) Gemma, S.; Colombo, L.; Tripaldi, P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5137.
- [2] (a) Alleca, S.; Corona, P.; La Colla, P. *Farmaco* **2003**, *58*, 639. (b) Guillon, J.; Forfar, I.; Dufaure, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 194.
(c) Guillon, J.; Grellier, P.; Péhourcq, F. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1997.
(d) Guillon, J.; Mouray, E.; Le-Naour, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2310.
(e) Guillon, J.; Moreau, S.; Jarry, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9133.
- [3] (a) Morelli, E.; Gemma, S.; Budriesi, R.; Borrelli, G. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3548.
(b) Prunier, H.; Rault, S.; Guardiola-Lemaitre, B. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1808.
(c) Butini, S.; Budriesi, R.; Hamon, M.; Ioan, P. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6946.
- [4] Cheeseman, G.; Tuck, B. *Chem. Ind.* **1965**, 1382.
- [5] Biswas, S.; Batra, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4895.
- [6] Yuan, Q.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5159.
- [7] Reeves, J. T.; Fandrick, D. R.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 992.
- [8] Pereira, M. D. F.; Thiéry, V. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4754.
- [9] Huang, A. P.; Chen, Y. M.; Ma, C. *Org. Lett.* **2013**, *21*, 5480.
- [10] (a) Yin, H. Q.; Jin, M.; Chen, W.; Chen, C.; Zheng, L. K.; Wei, P.; Han, S. Q. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1265.
(b) Zhang, J. X.; Yin, H. Q.; Han, S. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1429 (in Chinese).
(张敬先, 殷慧清, 韩世清, 有机化学, **2012**, *32*, 1429.)
(c) He, G. Z.; Huang, Y.; Tong, Y.; Han, S. Q. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5318.
(d) Huang, Y.; Chen, C.; Zhao, D.; Han, S. Q. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 1007.
(e) Jin, M.; Zhao, D.; He, G. Z.; Han, S. Q. *Chin. J. Catal.* **2013**, *34*, 1651.
- [11] Ste'phanie, P.; Parra, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 255.
- [12] Bergman, J.; Vallberg, H. *Acta Chem. Scand.* **1997**, *51*, 742.
- [13] Albini, A.; Bettinetti, G.; Minoli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7308.

(Li, L.; Lu, Z.)