室温下铜催化制备含羰基或酯基的喹唑啉-4(3H)-亚基类衍生物

谢瑞龙 杨新玲 秦耀果 谭晓庆 凌云*

(中国农业大学理学院应用化学系 农业部农药化学及应用重点开放实验室 北京 100193)

摘要 在室温的条件下,建立了一种简单实用的铜催化制备含酮羰基或酯基的喹唑啉-4(3H)-亚基类衍生物的新方法.实验证明以2-溴苯甲酰乙酸甲酯类似物及脒盐酸盐为原料,碘化亚铜为催化剂,磷酸钾为碱,无添加配体的情况下,可成功制备一系列喹唑啉类衍生物.其结构均经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR及HRMS确证.

关键词 铜;室温;催化;喹唑啉

Copper Catalyzed Synthesis of Quinazolin-4(3H)-ylidene Derivatives Containing Carbonyl and Ester Group at Room Temperature

Xie, Ruilong Yang, Xinling Qin, Yaoguo Tan, Xiaoqing Ling, Yun*

(Key Laboratory of Pesticide Chemistry and Application, Ministry of Agriculture, Department of Applied Chemistry, College of Science, China Agricultural University, Beijing 100193)

Abstract At room temperature, a new simple and efficient copper-catalyzed method for the synthesis of quinazolin-4(3H)-ylidene derivatives containing carbonyl and ester group was developed. The targets were prepared using methyl 3-(2-bromophenyl)-3-oxopropanoate analogues and amidine hydrochlorides as the initial materials, cuprous iodide as catalyst, and potassium phosphate as base at the ligand-free condition. Their structures were confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR and HRMS.

Keywords copper; room temperature; catalyst; quinazoline

使用过渡金属作为催化剂构建C—N键,进而制备含氮杂环化合物,具有反应条件温和、产率高、选择性好以及化合物种类丰富等特点.此外过渡金属作为催化剂,还具有用量少,可循环再利用等优势.因此,利用过渡金属催化有机新反应获取新目标化合物,日益受到有机化学家的重视^[1,2].到目前为止,大部分偶联催化反应使用Pd, Ni等重金属催化剂,虽然这样的偶联反应能得到较高的产率,但是这些催化剂价格高、毒性强,对人体有害,同时这些反应往往伴随着有机磷配体的使用,阻碍了这类反应在药物合成等领域的应用^[3,4,5].相比之下,金属催化剂铜具有廉价、低毒等特点值得进一步研究.在探寻廉价低毒的催化剂过程中,铜催化构建C—N键制备含氮杂环反应^[6],尤其是室温下的反应近年来得到了迅猛的发展^[7,8].

喹唑啉是一个具有很好生物活性的基团^[9],通过适

当的修饰,其衍生物表现出很好的抗癌^[10]、抗肿瘤^[11]、抗病毒^[12]、杀虫^[13]、杀菌^[14]等医用或农用生物活性.因此备受药物化学家的关注,成为新杂环药物研发的热点之一.合成含酮羰基或酯基喹唑啉类衍生物的方法可以由N-(2-氰基苯基)甲亚胺乙酯与丙二酸二甲酯或乙酰丙酮在四氯化锡存在下,甲苯回流制备无取代的含羰基或酯基喹唑啉-4(3H)-亚基类衍生物^[15];或是1,3,4-噻二唑并[3,2-c]喹唑啉类似物在强碱叔丁醇钾作用,与丙二酸二甲酯或乙酰丙酮反应制备含羰基或酯基-2-苯基喹唑啉-4(3H)-亚基类衍生物^[16].以上方法存在着反应苛刻,合成难度大,产率较低等不足.为了克服以上不足,本文设计了以2-溴苯甲酰乙酸甲酯类似物及脒盐酸盐为原料,碘化亚铜为催化剂,磷酸钾为碱,无添加配体,室温条件下的构建C—N键的新反应,并成功制备了一系列含酮羰基或酯基的喹唑啉-4(3H)-亚基类衍生物.

* E-mail: lyun@cau.edu.cn

Received February 8, 2014; revised April 28, 2014; published online June 3, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21272266) and the National "Twelfth Five-Year" Plan for Science & Technology (No. 2011BAE06B05-5).

国家自然科学基金(No. 21272266)和国家“十二五”科技支撑计划课题(No. 2011BAE06B05-5)资助项目.

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

我们首先以 2-溴苯甲酰乙酸甲酯、正丁脒盐酸盐为原料作模板反应, 探索了催化剂、反应溶剂、碱及原料投料摩尔比等对反应的影响, 按照第 3.2 节所述的实验方法进行条件优化(结果见表 1)。从表 1 我们发现, 所测试的 6 种铜催化剂中(表 1, Entries 1~6), CuI 的反应效果最好, 产率达到 61%, CuO 的反应效果最差, 产率仅为 10%。随后我们探索了不同溶剂对反应的影响(表 1, Entries 7~10), 甲苯作反应溶剂时产率最高, 优于乙醇、*N,N*-二甲基甲酰胺等作为溶剂时的产率, 反应在四氢呋喃中产率最低。接着我们对反应的碱进行了适当的优化(表 1, Entries 11~15), 在考察的几种碱中, 只有磷酸钾作碱时优于碳酸钾, 产率达到 75%, 其它碱产率较差, 其中在弱碱醋酸钠中基本不反应。在选定最优催化剂, 最佳溶剂及碱后, 我们尝试不加催化剂(表 1, Entry 16)或碱(表 1, Entry 17), 反应无法正常进行, 无目标物的生成。我们对两反应物的投料比进行了筛选(表 1, Entries 18~19)。最终选择 **1a** 与 **2a** 的物质的量比为 1 : 2 时反应最佳, 产率为 83%。当反应暴露于空气中(表 1, Entry 20)时, 该反应也无法进行。

1.2 喹唑啉衍生物的合成

模板反应筛选得到的优化条件为: 2-溴苯甲酰乙酸甲酯类似物 **1** (0.50 mmol)、脒盐酸盐 **2** (1.0 mmol)、碘化亚铜(0.05 mmol)、磷酸钾(2.0 mmol)及甲苯(2.0 mL), 氩气条件下室温密闭反应 24 h。为探索该反应体系的适用范围, 我们选取了不同的反应原料进行拓展, 成功制备了一系列含酮羰基或酯基取代喹唑啉-4(3*H*)-亚基类衍生物(表 2)。由表 2 的实验数据得出: 合成的目标化合物具有较好的产率, 最高达到 91% (表 2, Entry 13)。研究表明(表 2, Entries 1~5, 7~8 和 10), 当反应原料 **2** 相同, 原料 **1** 为 2-溴苯甲酰乙酸烷基酯时反应所得产率普遍高于原料 **1** 为 2-溴苯甲酰丙酮类化合物的产物; **3f** 由于环丙基脒盐酸盐位阻较大的原因, 在室温下的产率为 51%, 适当升温至 40 °C 反应后, 产率有明显提高, 至 81%(表 2, Entry 6); 同理, 苯甲脒盐酸盐的位阻较大, 所得目标物 **3i** 的产率较低, 为 47%(表 2, Entry 9); 考察苯环上取代基不同对反应的影响(表 2, Entries 10~13), 当苯环上 R^1 为卤素时如氯原子, 产率最佳, R^1 为给电子基如甲基或甲氧基时, 产率相对较差, 均不及苯环无取代的目标化合物。与此同时目标化合物具有很好的官能团容忍性, 如苯环上 R^1 可为烷基、烷氧基及卤素等; R^2 可为烷基, 即构建羰基类喹唑啉, R^2 为烷氧基时, 即构建酯基类喹唑啉; R^3 可为烷基、环烷基或者苯基。 R^1 、

图 1 模板反应

Figure 1 Model reaction

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Cat.	Base	Solvent ^b	Yield ^c /%
1	CuCl	K ₂ CO ₃	DMF	58
2	CuBr	K ₂ CO ₃	DMF	49
3	CuI	K ₂ CO ₃	DMF	61
4	Cu	K ₂ CO ₃	DMF	52
5	CuCl ₂	K ₂ CO ₃	DMF	54
6	CuO	K ₂ CO ₃	DMF	10
7	CuI	K ₂ CO ₃	DMSO	34
8	CuI	K ₂ CO ₃	Toluene	72
9	CuI	K ₂ CO ₃	Ethanol	60
10	CuI	K ₂ CO ₃	THF	15
11	CuI	NaOAc	Toluene	—
12	CuI	Na ₂ CO ₃	Toluene	21
13	CuI	CS ₂ CO ₃	Toluene	48
14	CuI	K ₃ PO ₄	Toluene	75
15	CuI	KOH	Toluene	16
16	—	K ₃ PO ₄	Toluene	—
17	CuI	—	Toluene	—
18 ^d	CuI	K ₃ PO ₄	Toluene	57
19 ^e	CuI	K ₃ PO ₄	Toluene	83
20 ^f	CuI	K ₃ PO ₄	Toluene	—

^a Reaction condition: methyl 3-(2-bromophenyl)-3-oxopropanoate (**1a**) (0.50 mmol), butyramidine hydrochloride (**2a**) (0.75 mmol), base (2.0 mmol), solvent (2.0 mL) at room temperature (~25 °C) under argon atmosphere;

^b DMF: *N,N*-dimethylformamide, DMSO: dimethylsulfoxide, THF: tetrahydrofuran; ^c Isolated yield; ^d **2a** (0.50 mmol); ^e **2a** (1.00 mmol); ^f Under air.

R^2 及 R^3 的不同很好的丰富了化合物的结构多样性。

由于目标产物结构新颖, 存在 *E* 构型或者 *Z* 构型, 我们通过对目标化合物 **3i** 进行单晶 X 射线衍射, 确定了构型为 *Z* 构型, 同时确定了活泼氢的位置。其晶体结构见图 2, 晶体结构数据存在英国剑桥晶体结构数据中心, CCDC 号为 1000475。

2 结论

建立了一种以 2-溴苯甲酰乙酸甲酯类似物及脒盐酸盐为原料, 碘化亚铜为催化剂, 磷酸钾为碱, 室温且无配体存在的条件下制备含酮羰基或酯基的喹唑啉-

表 2 喹唑啉类衍生物的合成^a

Table 2 The synthesis of quinazoline derivatives

Entry	Reactant 1	Reactant 2	Product 3	Yield ^b /%
1				83
2				63
3				84
4				67
5				70
6				51 (81 ^c)
7				72

续表

Entry	Reactant 1	Reactant 2	Product 3	Yield ^b /%
8				60
9				47
10				68
11				74
12				55
13				77
14				91

^a Reaction condition: methyl 3-(2-bromophenyl)-3-oxopropanoate (**1a**) (0.50 mmol), butyramidine hydrochloride (**2a**) (0.75 mmol), base (2.0 mmol), solvent (2.0 mL) at room temperature ($\approx 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) under argon atmosphere; ^b isolated yield; ^c at $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

4(3*H*)-亚基类化合物的新方法。在此催化体系中无需添加配体,在室温条件下就可获得较好的产率,减少了能源的浪费,符合绿色化学的要求;与此同时构建的喹唑啉类化合物具有羰基或酯基官能团,为化合物的进一步衍生化提供了理想的活性位点,在新医药或农药的创制

中有着很重要的意义。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Cole-Parmer 熔点仪(温度计未校正); JEOL JNM-

图2 目标化合物 **3i** 的晶体结构图Figure 2 Crystal structure of the target compound **3i**

ECA 300 MHz, JEOL JNM-ECA 400 MHz 及 JEOL JNM-ECA 600 MHz 核磁共振仪(以 TMS 为内标, CDCl_3 及 $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂); APEX IV 傅立叶变换高分辨质谱; RAPID-S 影像板 X 射线(单晶)衍射仪. 起始原料 2-溴苯甲酰乙酸甲酯类似物 **1** 参考文献[17, 18]制备. 所用试剂均为市售分析纯或化学纯试剂, 溶剂用前均经无水处理.

3.2 实验方法

合成步骤: 在 25 mL 反应管中依次加入 2-溴苯甲酰乙酸甲酯类似物 **1** (0.50 mmol)、脒盐酸盐 **2** (1.0 mmol)、碘化亚铜(0.05 mmol)、磷酸钾(2.0 mmol)及甲苯(2.0 mL), 氩气条件下密闭反应. 室温下反应 24 h 后, 将反应液倒入 15 mL 水中, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 每次 30 mL, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥 0.5 h 后, 旋干得到粗产物. 柱层析 [V (乙酸乙酯): V (正己烷)=1:5] 纯化得到目标化合物 **3**. 计算产率并通过 ^1H NMR, ^{13}C NMR 及高分辨质谱进行结构表征.

单晶培养: 30 mg 目标物 **3i** 溶解在含有 5 mL 丙酮溶剂的单口三角瓶中, 溶液略带黄色. 用封口膜封口, 但留有少许间隙. 静置于冰箱冷藏室(约 $4\text{ }^\circ\text{C}$), 待溶剂缓慢挥发直至析出得到单晶样品.

3.3 目标物结构表征

(*Z*)-2'-[2-丙基喹唑啉-4(3*H*)-亚基]乙酸甲酯(**3a**): 101 mg 无色粘稠状液体, 产率 83%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 12.35 (brs, 1H), 7.72 (d, $J=7.91$ Hz, 1H), 7.58~7.49 (m, 2H), 7.30 (t, $J=6.88$ Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.63 (t, $J=7.91$ Hz, 2H), 1.93~1.80 (m, 2H), 1.06 (t, $J=7.23$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 171.4, 154.7, 150.4, 145.2, 133.1, 127.6, 126.3, 123.1, 118.8, 78.0, 50.9, 38.2, 20.8, 13.8; HRMS calcd for

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 245.1285, found 245.1284.

(*Z*)-2'-[2-乙基喹唑啉-4(3*H*)-亚基]乙酸甲酯(**3b**): 72 mg 白色固体, 产率 63%. m.p. $77\sim78\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 12.38 (brs, 1H), 7.71 (d, $J=8.25$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J=6.87$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.25$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J=7.56$ Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.69 (q, $J=7.56$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J=8.25$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 171.4, 155.5, 150.4, 145.4, 133.1, 127.6, 126.3, 123.1, 118.9, 78.1, 50.9, 29.4, 11.2; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 231.1128, found 231.1129.

(*Z*)-2'-[2-丙基喹唑啉-4(3*H*)-亚基]乙酸乙酯(**3c**): 109 mg 无色粘稠状液体, 产率 84%. ^1H NMR (d_6 -DMSO, 600 MHz) δ : 12.29 (brs, 1H), 8.01 (d, $J=8.25$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J=6.87$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=7.56$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=7.56$ Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.15 (q, $J=6.87$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J=7.56$ Hz, 2H), 1.79~1.73 (m, 2H), 1.25 (t, $J=6.87$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J=6.87$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (d_6 -DMSO, 150 MHz) δ : 170.7, 154.6, 150.2, 145.4, 133.8, 127.6, 127.0, 124.2, 118.8, 78.4, 59.5, 37.5, 20.2, 14.9, 14.0; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 259.1441, found 259.1439.

(*Z*)-2'-[2-乙基喹唑啉-4(3*H*)-亚基]乙酸乙酯(**3d**): 82 mg 白色固体, 产率 67%. m.p. $56\sim57\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 12.41 (brs, 1H), 7.72 (d, $J=6.87$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J=6.87$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=7.56$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J=6.87$ Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.22 (q, $J=6.87$ Hz, 2H), 2.69 (q, $J=7.56$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J=7.56$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J=6.87$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 171.1, 155.6, 150.3, 145.4, 133.0, 127.6, 126.3, 123.1, 118.9, 78.5, 59.5, 29.4, 14.6, 11.3; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 245.1284, found 245.1285.

(*Z*)-2'-[2-甲基喹唑啉-4(3*H*)-亚基]乙酸乙酯(**3e**): 80 mg 白色固体, 产率 70%. m.p. $64\sim65\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 12.30 (brs, 1H), 7.70 (d, $J=8.25$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J=6.87$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.25$ Hz, 1H), 7.30~7.27 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.21 (q, $J=6.87$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.33 (t, $J=7.56$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 171.0, 151.2, 150.1, 145.2, 133.0, 127.4, 126.3, 123.0, 118.7, 78.6, 59.5, 22.6, 14.6; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 231.1128, found 231.1128.

(*Z*)-2'-[2-环丙基喹唑啉-4(3*H*)-亚基]乙酸乙酯(**3f**): 104 mg 白色固体, 产率 81%. m.p. $74\sim76\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 12.38 (brs, 1H), 7.64 (d, $J=8.26$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=8.26$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=6.88$ Hz, 1H),

7.19 (t, $J=8.26$ Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.18 (q, $J=7.22$ Hz, 2H), 1.83~1.74 (m, 1H), 1.30 (t, $J=6.88$ Hz, 3H), 1.21~1.16 (m, 2H), 1.05~0.98 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 171.1, 155.7, 150.3, 145.7, 132.9, 127.4, 125.7, 123.1, 118.8, 78.0, 59.4, 15.4, 14.6, 8.6; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 257.1285, found 257.1286.

(Z)-1'-[2-丙基喹啉-4(3H)-亚基]丙-2-酮(**3g**): 82 mg 黄色固体, 产率 72%. m.p. 124~125 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 14.67 (brs, 1H), 7.83 (d, $J=8.54$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J=7.93$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=7.93$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=8.54$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 2.70 (t, $J=7.93$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.94~1.85 (m, 2H), 1.05 (t, $J=7.32$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 197.0, 155.0, 151.2, 146.5, 133.6, 127.9, 126.6, 123.3, 118.1, 88.9, 38.2, 29.9, 20.7, 13.8; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 229.1335, found 229.1336.

(Z)-1'-[2-乙基喹啉-4(3H)-亚基]丙-2-酮(**3h**): 64 mg 黄色固体, 产率 60%. m.p. 104~106 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 14.67 (brs, 1H), 7.83 (d, $J=8.54$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J=7.93$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=7.92$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=7.32$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 2.77 (q, $J=7.93$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.93$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 197.0, 155.9, 151.2, 146.6, 133.6, 127.8, 126.6, 123.3, 118.1, 88.9, 29.9, 29.5, 11.3; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 215.1179, found 215.1178.

(Z)-1'-[2-苯基喹啉-4(3H)-亚基]丙-2-酮(**3i**): 62 mg 黄色固体, 产率 47%. m.p. 141~142 $^{\circ}\text{C}$ (lit.^[16] m.p. 138~140 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 15.69 (brs, 1H), 8.27~8.25 (m, 2H), 7.90 (d, $J=7.54$ Hz, 1H), 7.76~7.69 (m, 2H), 7.58~7.54 (m, 3H), 7.42 (td, $J=8.12$ Hz, $J=1.16$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 196.7, 151.8, 150.2, 147.0, 133.8, 132.8, 131.7, 129.2, 128.7, 127.0, 126.9, 123.4, 118.3, 89.1, 29.7.

(Z)-1'-[2-丙基喹啉-4(3H)-亚基]丁-2-酮(**3j**): 82 mg 白色固体, 产率 68%. m.p. 61~62 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 14.65 (brs, 1H), 7.83 (d, $J=8.12$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J=8.12$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=7.54$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=8.12$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 2.70 (t, $J=7.54$ Hz, 2H), 2.53 (q, $J=7.54$ Hz, 2H), 1.95~1.96 (m, 2H), 1.21 (t, $J=7.54$ Hz, 3H), 1.06 (t, $J=7.54$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 200.7, 155.0, 151.1, 146.5, 133.5, 127.8, 126.5, 123.2, 118.3, 87.9, 38.2, 35.8, 20.8, 13.8, 9.9; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 243.1492, found 243.1491.

(Z)-2'-[2-丙基-6-甲基喹啉-4(3H)-亚基]乙酸乙酯(**3k**): 100 mg 无色粘稠状液体, 产率 74%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.38 (brs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.21 (q, $J=7.15$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J=7.70$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.90~1.67 (m, 2H), 1.32 (t, $J=7.15$ Hz, 3H), 1.04 (t, $J=7.70$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 171.2, 153.9, 150.3, 143.3, 136.2, 134.4, 127.4, 122.9, 118.6, 78.0, 59.4, 38.2, 21.4, 20.8, 14.6, 13.8; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 273.1598, found 273.1599.

(Z)-2'-[2-乙基-6-甲基喹啉-4(3H)-亚基]乙酸乙酯(**3l**): 71 mg 白色固体, 产率 55%. m.p. 57~58 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 12.38 (brs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.21 (q, $J=7.54$ Hz, 2H), 2.68 (q, $J=7.54$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.39 (t, $J=7.54$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J=6.69$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 171.1, 154.8, 150.3, 143.3, 136.2, 134.4, 127.4, 122.9, 118.6, 78.0, 59.4, 29.4, 21.5, 14.6, 11.3; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 259.1441, found 259.1441.

(Z)-2'-[2-丙基-6-甲氧基喹啉-4(3H)-亚基]乙酸甲酯(**3m**): 105 mg 淡黄色粘稠状液体, 产率 77%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 12.33 (brs, 1H), 7.42 (d, $J=8.94$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=8.94$, 2.75 Hz, 1H), 7.02 (d, $J=2.75$ Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.59 (t, $J=7.56$ Hz, 2H), 1.86~1.79 (m, 2H), 1.02 (t, $J=6.87$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 171.4, 157.9, 152.6, 150.3, 139.8, 129.0, 122.1, 119.4, 104.3, 77.3, 55.6, 50.9, 38.0, 20.8, 13.8; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 275.1390, found 275.1390.

(Z)-2'-[2-丙基-6-氯基喹啉-4(3H)-亚基]乙酸甲酯(**3n**): 126 mg 淡黄色固体, 产率 91%. m.p. 94~96 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 12.31 (brs, 1H), 7.65 (d, $J=2.06$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=8.25$, 2.06 Hz, 1H), 7.42 (d, $J=8.94$ Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.61 (t, $J=8.25$ Hz, 2H), 1.89~1.82 (m, 2H), 1.05 (t, $J=7.56$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 171.24, 155.0, 149.0, 143.2, 133.2, 131.8, 129.0, 122.7, 120.0, 79.0, 51.0, 38.1, 20.6, 13.8; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 279.0895, found 279.0897.

致谢 本论文得到清华大学化学系付华老师的帮助及指导, 在此表示诚挚的谢意.

References

- [1] Cheng, Y.-J.; Sun, L.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 877 (in Chinese).

- (成宜娟, 孙丽萍, 有机化学, **2013**, *33*, 877.)
- [2] Rao, H.-H.; Fu, H. *Synlett* **2011**, 745.
- [3] He, T.; Ge, Y.-C.; Wu, L.-L.; Fu, H.-Y.; Chen, H.; Li, X.-J. *Chin. J. Catal.* **2011**, *32*, 1376 (in Chinese).
(何亭, 葛轶岑, 武垒垒, 付海燕, 陈华, 李贤均, 催化学报, **2011**, *32*, 1376.)
- [4] Li, Z.-K.; Wu, Z.-Q.; Deng, H.; Zhou, X.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 760 (in Chinese).
(李正凯, 吴之清, 邓杭, 周向葛, 有机化学, **2013**, *33*, 760.)
- [5] Xu, H.-J.; Man, Q.-S.; Lin, Y.-C.; Li, Y.-Y.; Feng, Y.-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 9 (in Chinese).
(许华建, 蔺秋石, 林义成, 李源源, 冯乙巳, 有机化学, **2010**, *30*, 9.)
- [6] (a) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054.
(b) Truong, V.-L.; Morrow, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 758.
- [7] Liu, X.-W.; Fu, H.; Jiang, Y.-Y.; Zhao, Y.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 348.
- [8] Diao, X.-Q.; Wang, Y.-J.; Jiang, Y.-W.; Ma, D.-W. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7974.
- [9] (a) Lv, Y.-H.; Li, Y.; Xiong, T.; Pu, W.-Y.; Zhang, H.-W.; Sun, K.; Liu, Q.; Zhang, Q. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6439.
(b) Gao, Y.-L.; Xiong, Q.-Z.; An, R.; Bao, X.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1529 (in Chinese).
- (高元磊, 熊启中, 安锐, 鲍小平, 有机化学, **2011**, *31*, 1529.)
- [10] Kim, Y.; Li, Z.-M.; Apetri, M.; Luo, B.-B.; Settleman, J.-E.; Anderson, K.-S. *Biochemistry* **2012**, *51*, 5212.
- [11] Cao, S.-L.; Feng, Y.-P.; Jiang, Y.-Y.; Liu, S.-Y.; Ding, G.-Y.; Li, R.-T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1915.
- [12] Bianco, A.; Reghellin, V.; Donnici, L.; Fenu, S.; Alvarez, R.; Baruffa, C.; Peri, F.; Pagani, M.; Abrignani, S.; Neddermann, P.; De Francesco, R. *PLoS Pathog.* **2012**, *8*, e1002576.
- [13] Lamberth, C.; Hillesheim, E.; Bassand, D.; Schaub, F. *Pest Manage. Sci.* **2000**, *56*, 94.
- [14] (a) Ding, M.-W.; Yang, S.-J.; Chen Y.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 923 (in Chinese).
(丁明武, 杨尚君, 陈云峰, 有机化学, **2004**, *24*, 923.)
(b) Liu, G.; Song, B.-A.; Sang, W.-J.; Yang, S.; Jin, L.-H.; Ding, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 1296 (in Chinese).
(刘刚, 宋宝安, 桑维钧, 杨松, 金林红, 丁雄, 有机化学, **2004**, *24*, 1296.)
- [15] Chattopadhyay, S.-K.; Dey, R.; Biswas, S. *Synthesis* **2005**, 1083.
- [16] Molina, P.; Arques, A.; Cartagena, I.; Valcarcel, M. V. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1189.
- [17] Xu, H.; Li, S.-F.; Liu, H.-X.; Fu, H.; Jiang, Y.-Y. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7617.
- [18] Zhao, J.; Zhao, Y.-F.; Fu, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3769.

(Li, L.; Fan, Y.)