钯催化咖啡因 C—H 键直接烷氧基羰基化反应生成 8-酯基咖啡因衍生物

苏 吕^a 肖含兵^a 苑雨萌^a 张晓凤^a 林 深^a 黄秋锋^{*,a,b}

(^a 福建师范大学化学与化工学院 福州 350007)

(^b 福建省高分子材料重点实验室 福州 350007)

摘要 咖啡因羰基衍生物在药物活性及生物荧光方面表现优异性能,其简便合成方法备受关注。从咖啡因 C—H 键直接出发,研究了过渡金属钯配合物催化咖啡因 C—H 键与醇的氧化羰基化反应。以 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 为催化剂,以醋酸铜为氧化剂的反应体系下,不同咖啡因衍生物与不同醇均能进行氧化羰基化反应,得到了一系列 8-酯基咖啡因衍生物。反应所用 CO 为一个大气压,操作简便,溴、烯烃和苯环等官能团都与体系有很好的兼容性。

关键词 钯; C—H 键活化; 羰基化; 咖啡因; 一氧化碳

Palladium-Catalyzed C—H Alkoxy carbonylation of Caffeines: Synthesis of 8-Ester-substituted Caffeines

Su, Lü^a Xiao, Hanbing^a Yuan, Yumeng^a Zhang, Xiaofeng^a
Lin, Shen^a Huang, Qiufeng^{*,a,b}

(^a College of Chemistry & Chemical Engineering, Fujian Normal University, Fuzhou 350007)

(^b Fujian Key Laboratory of Polymer Materials, Fuzhou 350007)

Abstract Carbonyl-substituted caffeine derivatives have attracted much attention due to their potent pharmaceutical activity and interesting fluorescent properties. An efficient synthesis of 8-ester-substituted caffeines through palladium-catalyzed C—H alkoxy carbonylation was developed. The reaction was carried out in the presence of $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ and $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ under 101 kPa CO atmosphere in 1,4-dioxane, providing diversified 8-ester-substituted caffeines in reasonable to good yields. The approach was characterized by using atmospheric pressure of carbon monoxide and broad functional group tolerance.

Keywords palladium; C—H bond activation; carbonylation; caffeine; carbon monoxide

过渡金属催化羰基化反应是构建 C—C 键的重要手段之一,同时羰基化反应可以在有机分子中引入重要官能团羰基,成为有机合成化学研究的前沿领域之一。一氧化碳(CO)是一种常见的 C1 化学资源,对 CO 催化活化的羰基化反应研究有显著的经济效益及环境效益;另一方面,CO 作为碳基源的羰基化反应——插羰反应大多数属于高原子经济性反应,符合现代绿色化学发展的要求。所以以 CO 为羰基源的羰基化反应一直以来都是 C1 资源高值化利用的重要研究方向及热点^[1]。自从 Heck 首次报道以 C—X (X=卤素或拟卤素)键出发的过

渡金属催化的羰基化反应之后^[2],由 C—X 化合物出发的羰基化反应取得了重大的进展^[3]。但是 C—X 化合物制备成本高,反应后会生成的 HX 酸副产物,原子利用率低且对环境不友好。近年来,直接从 C—H 键出发的羰基化反应受到更多化学工作者的重视^[4]。

8-取代咖啡因衍生物是一类重要的有机分子,在医药方面表现出良好的药理性^[5],如具有 β -二酮酸(DKA)药效基团的 8-取代咖啡因衍生物分子(图 1)具有抑制 HIV-1 整合酶活性的分子,成为抗 HIV 药物^[6];同时 8-取代咖啡因衍生物在生物荧光方面也表现出优异

* Corresponding author. E-mail: qiufenghuang@fjnu.edu.cn

Received October 17, 2016; revised December 8, 2016; published online December 12, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 2110322, 6152010615) and the Foundation of Fujian Educational Committee (No. JK2014010).

国家自然科学基金(Nos. 2110322, 6152010615)和福建省教育厅 K 类基金(No. JK2014010)资助项目。

的潜能. 尽管科学家们已经发现了许多发光探针如生物发光蛋白、无机纳米颗粒、有机染料、稀土配合物等都可用于生物成像^[7], 但咖啡因这类体积小的荧光标记分子具有低毒性和优良的生物相容性, 是生物成像方面重要的研究方向之一^[8]. 本文将直接从咖啡因 C—H 键出发, 在 CO 气氛中, 以咖啡因与醇的羰基化反应作为研究对象, 探索出 8-酯基取代咖啡因衍生物的新型简便合成方法. 目前合成 8-酯基取代咖啡因衍生物的方法是从咖啡因的卤代物出发得到目标产物, 此类合成路线缺点明显, 如路线繁琐、底物范围狭窄及对环境不友好^[9].

图 1 具有生物活性的 8-取代咖啡因衍生物

Figure 1 8-Substituted caffeine derivative with biological activities

1 结果与讨论

以咖啡因(**1a**)与正丁醇的氧化羰基化反应为模板反应, 以 1,4-二氧六环为溶剂, CO 压力为一个大气压, 反应温度 120 °C 下对催化剂、氧化剂和碱进行了筛选. 过渡金属催化 C—H 活化并官能团反应中, 钯盐是最常见的催化剂^[10], 首先用醋酸钯为催化剂对反应进行了多种尝试, 包括氧化剂、碱及各种添加剂的考察, 但反应都不能进行(表 1, Entry 1). Pd(OPiv)₂、Pd(TFA)₂ 以及 PdCl₂ 同样也没有催化活性(表 1, Entries 2~4). 我们还尝试了其它过渡金属盐或配合物如[RuCl₂(cod)]_n、RhCl₃ 和[Cp*RhCl₂]₂, 反应也基本不发生(表 1, Entries 5~7). 添加 PPh₃ 配体对反应有很大地促进作用, 使用 PdCl₂/PPh₃/Cu(OAc)₂ 催化剂体系时, 目标产物产率为 30%(表 1, Entry 8), 将催化剂换成 PdCl₂(PPh₃)₂ 后, 可以高分离产率得到目标产物(83.0%; 表 1, Entry 9). 接着以 PdCl₂(PPh₃)₂ 为催化剂考察了几种常见的氧化剂发现醋酸铜 Cu(OAc)₂ 表现出较好的活性(表 1, Entries 10~13). 过渡金属催化 C—H 活化反应中, 碱通常可以作为酸的中和剂, 加速 C—H 键的断裂^[11], 因此我们对几种碱进行了简单的考察(表 1, Entries 14~16). 结果表明碱的添加对反应没有帮助, 甚至是有害的. 比如添加 DBACO 后反应产率降低至 39%(表 1, Entry 14), 而添加 K₂CO₃ 则使反应不能进行(表 1, Entry 15). 减少催化剂 PdCl₂(PPh₃)₂ 的用量及氧化剂 Cu(OAc)₂ 的用量, 都导致反应产率大幅度下降(表 1, Entries 17~18).

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions

Entry	Catalyst	Oxidant	Base	Yield ^b /%
1	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂		0
2	Pd(OPiv) ₂	Cu(OAc) ₂		0
3	Pd(TFA) ₂	Cu(OAc) ₂		0
4	PdCl ₂	Cu(OAc) ₂		0
5	[RuCl ₂ (cod)] _n	Cu(OAc) ₂		0
6	RhCl ₃	Cu(OAc) ₂		0
7	[Cp*RhCl ₂] ₂	Cu(OAc) ₂		0
8 ^c	PdCl ₂ /PPh ₃	Cu(OAc) ₂		30.0
9	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Cu(OAc) ₂		83.0
10	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	AgOAc		0
11	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Ag ₂ CO ₃		Trace
12	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Oxone		0
13	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Benzoquinone		Trace
14	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Cu(OAc) ₂	DABCO	39.0
15	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Cu(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	Trace
16	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Cu(OAc) ₂	Et ₃ N	18.9
17 ^d	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Cu(OAc) ₂		26.3
18 ^e	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Cu(OAc) ₂		15.7

^a Reaction conditions: caffeine (**1a**, 0.2 mmol), *n*-BuOH (0.3 mL), catalyst (10 mol%), oxidant (2 equiv.), base (1 equiv.), CO (101 kPa) in 1,4-dioxane (1 mL) at 120 °C for 24 h. ^b Isolated yield. ^c PPh₃ (20 mol%). ^d PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mol%). ^e Cu(OAc)₂ (1 equiv.).

在以 PdCl₂(PPh₃)₂ 为催化剂, Cu(OAc)₂ 为氧化剂的反应条件下, 我们对反应溶剂对反应的影响进行了考察, 结果列于表 2. 从表可以看出在极性溶剂 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)和 *N,N*-二甲基乙酰胺(DMA)中反应很难进行, 其中 DMSO 为溶剂时产率只有 9.0%, DMF 和 DMA 为溶剂时反应都不能进行, 反应原料基本回收; 非极性溶剂作为反应溶剂时反应产率有明显改善, 其中 1,4-二氧六环中目标产物产率最高.

综合以上反应条件结果, PdCl₂(PPh₃)₂ 为催化剂对咖啡因与丁醇的羰基化反应的最佳反应条件是: 10 mol% PdCl₂(PPh₃)₂, 2 equiv. Cu(OAc)₂, 咖啡因与丁醇的物质的量比为 1 : 16.4, 溶剂为 1,4-二氧六环, 反应温度 120 °C, CO 压力为 101 kPa, 反应时间 24 h.

上述优化反应条件基础上, 首先对过渡金属催化的一系列咖啡因衍生物与正丁醇的氧化羰基化反应进行了考察(图 2). 1 位烷基取代咖啡因(**2b**~**2e**)和 7 位烷基取代的咖啡因(**2f**~**2h**)可以很好地进行烷氧基羰基化反

表 2 反应溶剂筛选^a

Table 2 Screening of the solvents

Entry	Solvent	Yield ^b /%
1	1,4-Dioxane	83.0
2	Toluene	34.6
3	Anisole	18.2
4	DMF	0
5	DMSO	9.0
6	DMA	0

^a Reaction conditions: caffeine (0.2 mmol), *n*-BuOH (0.3 mL), catalyst (10 mol%), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2 equiv.), CO (1 atm) in solvent (1 mL) at 120 °C for 24 h. ^b Isolated yield.

应, 均以较高产率得到相应的咖啡因的酯化产物, 唯一例外的是 7-烯丙基咖啡因, 目标产物产率仅 29.8% (2i), 可能的原因是过渡金属钯配合物可以与靠近反应中心 (8 位 C—H 键) 的烯丙基配位从而会影响其催化羰基化反

应活性, 而没有靠近反应中心的烯丙基则可以很好地在反应体系中兼容(2h). 从图中还可以看出 7-位取代基的位阻对反应活性影响不大, 乙基、丙基甚至苄基取代咖啡因都可以较好地参与反应, 分别获得 74.8%(2b)、70.6%(2c)和 95.9%(2e)的产率. 需要指出的是 Br 官能团在反应中不受影响, 可以为目标产物的进一步衍生化提供可能(2d).

在考察了咖啡因的底物范围后, 研究了醇的底物适用范围. 伯醇如甲醇、乙醇和苄醇都能与咖啡因反应得到较好产率的咖啡因酯化产物. *m*-甲氧基苄醇以及 3-丁烯-1-醇在标准条件下反应产率不高, 分别为 42.4% (2p) 和 43.2% (2j). 仲醇如异丙醇也能够与咖啡因进行羰基化反应, 但产率偏低(31.2%, 2n), 而叔醇不能够与咖啡因进行反应, 原因可能是空间位阻效应(2o). 由于苯酚中羟基的亲核性比较弱, 在反应体系中不能作为反应物与咖啡因进行羰基化反应.

基于实验结果与文献报道^[13], 以咖啡因与醇的羰基化反应为例子, 我们对反应机理进行了假设. 如 Scheme 1 所示, 首先咖啡因与二价钯物种进行亲电钯化反应得到中间体 A, 接着一氧化碳插入得到中间体 B, 随后醇作为亲核试剂进攻钯中心并脱去一分子 HX 生成中间体 C, 亲核性较弱的高位阻醇如叔醇会影响其反应活

图 2 钯催化咖啡因 C—H 直接羰基化反应

Figure 2 Palladium-catalyzed C—H alkoxycarbonylation of caffeines

图式1 可能的反应机理

Scheme 1 Proposed reaction mechanism

性导致羰基化反应不能进行, 中间体 **C** 可以经过还原消除得到目标产物并释放出零价钯, 产生的零价钯经过二价铜离子氧化后重新得到二价钯催化活性物种实现催化循环。

2 结论

本实验采用 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 mol%) 为催化剂, 以 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2.0 equiv.) 作为氧化剂, 1,4-二氧六环 (1 mL) 作为反应溶剂, 在 CO (101 kPa) 气氛下, 温度为 120 °C, 反应时间为 24 h 的反应体系下, 直接从咖啡因 C—H 键出发, 以 CO 作为 C1 源, 与醇类物质发生直接氧化羰基化反应合成 8-酯基咖啡因衍生物。该反应具有以下优点: (1) 反应无需对咖啡因原料预先官能化如生成卤代化合物, 而是直接从咖啡因 C—H 键出发一步合成 8-酯基咖啡因衍生物; (2) 反应以 CO 为碳源, 反应副产物为水, 具有高原子经济性, 符合现代绿色化学发展要求; (3) 反应无需高压操作, 所用 CO 为一个大气压, 操作简便; (4) 催化剂体系对底物的普适性强, 应用范围广, 可根据实际需要设计合成各种 8-酯基咖啡因衍生物。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 用 Bruker AM-400 (400 MHz) 型核磁共振仪器测定, TMS 为内标; HRMS 数据采用 Waters GCT Premier (EI-TOF) 仪器测定。所有试剂分析纯, 均为商业购买, 直接用于实验, 溶剂经过严格除水干燥处理; 柱层析硅胶 (200~300 目) 为青岛海洋化工有

限公司生成, 购买后直接使用。咖啡因底物按文献方法合成^[14]。

3.2 8-酯基咖啡因衍生物的合成

通用实验过程以咖啡因 **1a** 与 CO 反应生成 **2a** 为例: 室温下在连接有气球的 Schlenk 反应管中加入 0.2 mmol 咖啡因, 0.02 mmol $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, 0.4 mmol $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, 用 CO 气体抽换气三次。用注射器注射 1 mL 1,4-二氧六环和 0.3 mL 试剂正丁醇, 然后将反应管放于 120 °C 的油浴锅中反应 24 h, 反应结束后冷却至室温后在通风橱中缓慢释放 CO 气体。浓缩混合物, 所得粗产物用石油醚: 乙酸乙酯的体积比为 5:1 的混合液体作为淋洗剂, 经柱层析得到最终产物 1,3,7-三甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1*H*-嘌呤-8-甲酸丁酯 (**2a**), 白色固体, 产率 93%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.42 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.35 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 1.85~1.76 (m, 2H), 1.46 (dd, $J=15.1, 7.5$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.5, 155.6, 151.4, 146.8, 139.1, 110.4, 66.5, 34.8, 30.6, 30.0, 28.2, 19.1, 13.7; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$: 294.1328, found 294.1327。

1,3-二甲基-7-乙基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1*H*-嘌呤-8-甲酸丁酯 (**2b**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.87 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.42 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 1.80 (dd, $J=8.6, 6.5$ Hz, 2H), 1.45 (q, $J=7.3$ Hz, 5H), 0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.3, 155.2, 151.5, 147.0, 138.4, 109.7, 66.5, 43.1, 30.5, 30.0, 28.2, 19.1, 16.5, 13.7; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$: 308.1485, found 308.1487。

1,3-二甲基-7-丙基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1*H*-嘌呤-8-甲酸丁酯 (**2c**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.82~4.72 (m, 2H), 4.41 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 1.82 (dd, $J=15.0, 11.4, 6.6$ Hz, 4H), 1.45 (dd, $J=15.1, 7.5$ Hz, 2H), 0.96 (td, $J=7.4, 6.4$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.4, 155.3, 151.5, 147.0, 138.7, 110.0, 66.5, 48.9, 30.5, 30.0, 28.2, 24.7, 19.1, 13.7, 10.7; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$: 322.1641, found 322.1640。

1,3-二甲基-7-(3-溴丙基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1*H*-嘌呤-8-甲酸丁酯 (**2d**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.01~4.89 (m, 2H), 4.43 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.50~3.35 (m, 5H), 2.49~2.37 (m, 2H), 1.81 (dd, $J=8.5, 6.5$ Hz, 2H), 1.46 (dd, $J=15.1, 7.5$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.4, 155.3, 151.4, 147.1, 138.8, 109.9, 66.7, 46.6, 33.7, 30.5, 30.1, 29.0, 28.3, 19.1, 13.7; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_4$: 400.0746, found 400.0746。

1,3-二甲基-7-苄基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1*H*-嘌呤

呤-8-甲酸丁酯(**2e**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.33~7.25 (m, 5H), 6.09 (s, 2H), 4.40 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 1.81~1.70 (m, 2H), 1.40 (dd, $J=15.1$, 7.5 Hz, 2H), 0.95 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.5, 155.4, 151.4, 147.1, 138.8, 136.3, 128.7, 128.1, 127.5, 109.9, 66.5, 50.0, 30.5, 30.0, 28.3, 19.0, 13.7; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$: 370.1641, found 370.1640.

3,7-二甲基-1-乙基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1*H*-嘌呤-8-甲酸丁酯(**2f**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.42 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.34 (s, 3H), 4.08 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.80 (dd, $J=8.5$, 6.5 Hz, 2H), 1.45 (dd, $J=15.1$, 7.5 Hz, 2H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.5, 155.3, 151.0, 146.9, 139.0, 110.5, 66.4, 36.8, 34.7, 30.5, 29.9, 19.1, 13.7, 13.2; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$: 308.1485, found 308.1482.

3,7-二甲基-1-丙基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1*H*-嘌呤-8-甲酸丁酯(**2g**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.42 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.34 (s, 3H), 4.02~3.90 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.86~1.74 (m, 2H), 1.68 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.45 (dd, $J=15.1$, 7.5 Hz, 2H), 0.97 (t, $J=7.3$ Hz, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.5, 155.5, 151.2, 146.9, 139.1, 110.5, 66.4, 43.2, 34.7, 30.5, 29.9, 21.2, 19.1, 13.7, 11.3; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$: 322.1641, found 322.1640.

3,7-二甲基-1-烯丙基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1*H*-嘌呤-8-甲酸丁酯(**2h**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.89 (dd, $J=8.8$, 8.3 Hz, 1H), 5.31~5.14 (m, 2H), 4.62 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.42 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.34 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 1.87~1.74 (m, 2H), 1.45 (dd, $J=15.1$, 7.5 Hz, 2H), 0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.5, 155.2, 151.0, 147.0, 139.2, 131.9, 117.9, 110.4, 66.5, 43.6, 34.8, 30.5, 30.0, 19.1, 13.7; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$: 320.1485, found 320.1486.

1,3-二甲基-7-烯丙基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1*H*-嘌呤-8-甲酸丁酯(**2i**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.03 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J=5.3$, 1.7 Hz, 2H), 4.41 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 1.79 (dd, $J=8.6$, 6.4 Hz, 2H), 1.64~1.56 (m, 2H), 1.00~0.94 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 155.0, 151.5, 147.6, 141.7, 139.0, 132.9, 118.4, 108.4, 64.7, 49.2, 29.8, 28.2, 19.1, 13.7; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$: 320.1485, found 320.1483.

1,3,7-三甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1*H*-嘌呤-8-甲酸-3-丁烯酯(**2j**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.83 (dd,

$J=17.1$, 10.3 Hz, 1H), 5.23~5.07 (m, 2H), 4.47 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.34 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.57 (q, $J=6.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.3, 133.1, 118.0, 65.4, 34.7, 32.9, 30.0, 28.2; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$: 292.1172, found 292.1170.

1,3,7-三甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1*H*-嘌呤-8-甲酸苄酯(**2k**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53~7.32 (m, 5H), 5.45 (s, 2H), 4.34 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.3, 155.6, 151.4, 146.8, 138.8, 134.8, 129.7~128.6, 110.5, 68.0, 34.8, 30.0, 28.2; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$: 328.1172, found 328.1170.

1,3,7-三甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1*H*-嘌呤-8-甲酸甲酯(**2l**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.36 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.8, 155.5, 151.4, 146.8, 138.6, 110.6, 53.2, 34.7, 30.0, 28.2; HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$: 252.0859, found 252.0860.

1,3,7-三甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1*H*-嘌呤-8-甲酸乙酯(**2m**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.48 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.35 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 1.45 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.3, 155.6, 151.4, 146.8, 139.0, 110.4, 65.8, 34.8, 33.0, 30.0, 28.2; HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$: 266.1015, found 266.1015.

1,3,7-三甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1*H*-嘌呤-8-甲酸异丙酯(**2n**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.36~5.24 (m, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.46~3.35 (m, 3H), 1.43 (d, $J=6.3$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.0, 155.6, 151.4, 146.8, 139.5, 110.3, 70.9, 34.7, 30.0, 28.2, 21.7; HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$: 280.1172, found 280.1175.

1,3,7-三甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1*H*-嘌呤-8-甲酸-3-甲氧基苄酯(**2p**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.29 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.06~7.02 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90~6.86 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.33 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 3.80 (d, $J=0.8$ Hz, 3H), 3.59 (d, $J=1.0$ Hz, 3H), 3.40 (d, $J=1.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.8, 158.3, 155.6, 151.4, 146.8, 138.8, 136.3, 129.8, 120.8, 114.2, 110.5, 67.8, 55.3, 34.8, 30.0, 28.2; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$: 358.1277, found 358.1277.

辅助材料(Supporting Information) 所有化合物的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图。这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载。

References

- [1] (a) Quintero-Duque, S.; Dyballa, K. M.; Fleischer, I. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2634.
 (b) Wu, X.-F.; Fang, X.; Wu, L.; Jackstell, R.; Neumann, H.; Beller, M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 1041.
 (c) Sumino, S.; Fusano, A.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 1563.
 (d) Barnard, C. F. J. *Organometallics* **2008**, 27, 5402.
 (e) Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 1.
 (f) Omac, I. *Coordin. Chem. Rev.* **2011**, 255, 139.
- [2] (a) Schoenberg, A.; Bartoletti, I.; Heck, R. F. J. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3318.
 (b) Schoenberg, A.; Heck, R. F. J. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3327.
 (c) Schoenberg, A.; Heck, R. F. J. *Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7761.
- [3] (a) Wu, L.; Fang, X.; Liu, Q.; Jackstell, R.; Beller, M.; Wu, X.-F. *ACS Catal.* **2014**, 4, 2977.
 (b) Sumino, S.; Fusano, A.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 1563.
 (c) Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4986.
 (d) Brennfürer, A.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 4114.
 (e) Sargent, B. T.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 7520.
- [4] (a) Liu, B.; Hu, F.; Shi, B.-F. *ACS Catal.* **2015**, 5, 1863.
 (b) Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. *ChemSusChem* **2013**, 6, 229.
 (c) Liu, Q.; Zhang, H.; Lei, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 10788.
 (d) Gadge, S. T.; Bhanage, B. M. *RSC Adv.* **2014**, 4, 10367.
 (e) Fenner, S.; Ackermann, L. *Green Chem.* **2016**, 18, 3804.
 (f) Boogaerts, I. I. F.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8858.
- [5] (a) Müller, C. E.; Jacobson, K. A. *Biochim. Biophys. Acta* **2011**, 1808, 1290.
 (b) Stydom, B.; Bergh, J. J.; Petzer, J. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 3474.
 (c) Van der Walt, M. M.; Terre'Blanche, G.; Petzer, A.; Lourens, A. C. U.; Petzer, J. P. *Bioorg. Chem.* **2013**, 49, 49.
 (d) Rivara, S.; Piersanti, G.; Bartoccini, F.; Diamantini, G.; Pala, D.; Riccioni, T.; Stasi, M. A.; Cabri, W.; Borsini, F.; Mor, M.; Tarzia, G.; Minetti, P. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 1247.
 (e) Baraldi, P. G.; Baraldi, S.; Saponaro, G.; Preti, D.; Romagnoli, R.; Piccagli, L.; Cavalli, A.; Recanatini, M.; Moorman, A. R.; Zaid, A. N.; Varani, K.; Borea, P. A.; Tabrizi, M. J. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 797.
- [6] Uchil, V.; Seo, B.; Nair, V. J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8577.
- [7] (a) Zhang, H.; Zhou, L.; Zhu, Z.; Yang, C. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 9886.
 (b) Kocaoglu, O.; Carlson, E. E. *Nat. Chem. Biol.* **2016**, 12, 472.
 (c) Rice, D. R.; Clear, K. J.; Smith, B. D. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 8787.
- [8] (a) Greco, N. J.; Tor, Y. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3515.
 (b) Kim, D.; Lee, J. H.; Hong, S.-S.; Hong, S. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1212.
 (c) Zhao, D.; Wang, W.; Yang, F.; Lan, J.; Yang, L.; Gao, G.; You, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 3296.
 (d) Huang, Y.; Song, F.; Wang, Z.; Xi, P.; Wu, N.; Wang, Z.; Lan, J.; You, J. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2864.
- [9] Heer, J. P.; Smith, I. E. D. *WO 2007017265*, **2007** [*Chem. Abstr.* **2007**, 146, 251660].
- [10] (a) Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 936.
 (b) Li, H.; Shi, Z. *Prog. Chem.* **2010**, 22, 1414 (in Chinese). (李湖, 施章杰, 化学进展, **2010**, 22, 1414).
 (c) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147.
 (d) Liu, C.; Yuan, J.; Gao, M.; Tang, S.; Li, W.; Shi, R.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 12138.
 (e) Chen, Z.; Wang, B.; Zhang, J.; Yu, W.; Liu, Z.; Zhang, Y. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 1107.
 (f) Gang, F.; Xu, G.; Dong, T.; Yang, L.; Du, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 1428 (in Chinese). (刚芳莉, 徐关利, 董涛生, 杨丽, 杜正银, 有机化学, **2015**, 35, 1428.)
- [11] (a) Lang, R.; Shi, L.; Li, D.; Xia, C.; Li, F. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4130.
 (b) Chen, M.; Ren, Z.-H.; Wang, Y.-Y.; Guan, Z.-H. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 1258.
 (c) Li, X.; Li, X.; Jiao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 9246.
 (d) Yoo, E. J.; Wasa, M.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 17378.
 (e) Lian, Z.; Friis, S. D.; Skrydstrup, T. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1870.
 (f) Liu, B.; Hu, F.; Shi, B.-F. *ACS Catal.* **2015**, 5, 1863.
- [12] Chen, M.; Ren, Z.-H.; Wang, R.-Y.; Guan, Z.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 14196.
- [13] Lang, R.; Wu, J.; Shi, L.; Xia, C.; Li, F. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12553.
- [14] Zhang, H.; Liu, D.; Chen, C.; Liu, C.; Lei, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 9581.
- [15] (a) Malakar, C. C.; Schmidt, D.; Conrad, J.; Beifuss, U. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1378.
 (b) Daly, J. W.; Padgett, W. L.; Shamim, M. T. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1305.

(Li, L.; Fan, Y.)