N,N-二甲基甲酰胺二烷基缩醛对含 N—H 化合物的 N-烷基化反应赵 辉^{†,a} 朱孝云^{†,b} 胡小霞^{†,a} 刘延革^a 唐春雷^{*,a} 冯柏年^{*,a}(^a 江南大学药学院 无锡 214122)(^b 常州润诺生物科技有限公司 常州 213022)

摘要 以 *N,N*-二甲基甲酰胺二烷基缩醛为烷基来源, 实现了不同的含 N—H 化合物 N-烷基化反应. 通过研究溶剂、温度、反应时间、*N,N*-二甲基甲酰胺二烷基缩醛用量等因素对反应的影响, 获得了最优的反应条件, 然后考察不同 *N,N*-二甲基甲酰胺二烷基缩醛对底物烷基化能力的影响. 该反应具有原料简单易得、操作简便、反应条件温和、底物普适性较好和无金属参与等优点.

关键词 *N,N*-二甲基甲酰胺二烷基缩醛; 氮烷基化; 合成

N-Alkylation of N—H Compounds in *N,N*-Dimethylformamide Dialkyl AcetalZhao, Hui^{†,a} Zhu, Xiaoyun^{†,b} Hu, Xiaoxia^{†,a} Liu, Yan'ge^a Tang, Chunlei^{*,a}
Feng, Bainian^{*,a}(^a School of Pharmaceutical Science, Jiangnan University, Wuxi 214122)(^b Changzhou Runnuo Biotechnology Co., LTD., Changzhou 213022)

Abstract The *N,N*-dimethylformamide dialkyl acetal was used as the alkyl source to achieve different nitrogen alkylation reactions of N—H compounds. The reaction has the advantages of cheap raw materials, easy operation, mild reaction conditions, broad substrate scope and no metal participation. By studying the effects of solvents, temperature, reaction time, and the amount of *N,N*-dimethylformamide dialkyl acetal on the reaction, the optimal reaction conditions were obtained. The effect of different *N,N*-dimethylformamide dialkyl acetals on the alkylation ability of the substrate was investigated.

Keywords *N,N*-dimethylformamide dialkyl acetal; nitrogen alkylation; synthesis

含 N 化合物是一类非常重要的有机合成中间体, 而含 N—H 化合物中的氮原子烷基化反应是合成这类化合物的重要途径^[1-3]. 含 N—H 化合物中的氮原子烷基化反应最常用的烷基化试剂有卤代烃类、硫酸酯类、磷酸酯类、醛类等^[4,5]. 卤代烃作为烷基化试剂的方法是底物与强碱(碳酸钠、正丁基锂、叔丁醇钠等)在低温下形成的氮负离子中间体对卤代烃进行亲核进攻, 生成烷烃取代的产物^[6,7]. 然而, 这种方法反应条件苛刻, 操作繁琐, 并且会产生污染环境的无机盐类副产物. 硫酸酯类(如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯等)是一类活性较大的烷基化试剂, 可在较温和的条件下进行烷基化反应, 但是其毒

性比较大, 具有致癌性, 因而限制了其在工业上的应用^[8,9]. 醛类作为 *N*-烷基化试剂的方法是与胺类底物发生还原胺化反应^[10]. 这类反应虽然用途较广, 但是容易产生副产物, 不利于后处理. 另外一些不常见的 *N*-烷基化方法有醇类、酰胺类等^[11]. 酰胺类化合物一般在强还原剂的条件下发生自身烷基化反应^[12]. 醇类化合物很难与底物发生反应, 但是在金属催化剂和氧化剂的作用下, 醇先被氧化为醛, 醛再与胺类底物发生反应^[13]. 由于反应对催化剂要求较高, 因而限制了该类反应的应用.

自 *N,N*-二甲基甲酰胺二烷基缩醛类化合物被报道

* Corresponding authors. E-mail: tangcl@jiangnan.edu.cn; fengbainian@jiangnan.edu.cn

Received July 4, 2018; revised September 4, 2018; published online September 26, 2018.

Project supported by the National First-Class Discipline Program of Food Science and Technology (No. JUFSTR20180101) and the Jiangsu Province Policy Guidance Special Fund (No. BZ2016021).

国家食品科学与工程一流学科建设项目(No. JUFSTR20180101)、江苏省政策引导类专项基金(No. BZ2016021)资助项目.

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work)

以来, 由于其参与的化学反应的多样性已使其成为有机合成中的重要中间体^[14,15]. *N,N*-二甲基甲酰胺二烷基缩醛类化合物是由 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)作为原料制备而成, 经济成本低^[16,17]. *N,N*-二甲基甲酰胺二烷基缩醛具有弱碱性, 遇水会分解为 DMF 和相应的烷基醇, 这种性质使其对烷基化反应有一定的促进作用, 且不需金属碱参与反应, 后处理简单. 到目前为止, 关于 *N,N*-二甲基甲酰胺二烷基缩醛类化合物的研究主要集中在活泼氢上的缩合反应, 嘧啶环合成, 羧酸酯化反应和酰胺类烷基化^[18,19]. Tewoderos 等^[20]研究 8-烷氧基腺苷和鸟苷两种化合物与 *N,N*-二甲基甲酰胺二烷基缩醛反应(Eq. 1), 能高效地转化为 *N*-烷基化产物, 但是其底物实际上属于酰胺类化合物, 这类化合物的酰胺部分会异构化成烯醇式结构, 烯醇式结构中的羟基比较活泼, 优先与缩醛结合形成氧负离子中间体. 由于含 N—H 杂环化合物中氢原子的 pK_a 值较小, 呈酸性, 导致这类烷基化剂在 *N*-烷基化反应研究中偏少. 因此开展 *N,N*-二甲基甲酰胺二烷基缩醛化合物的 *N*-烷基化新型反应具有一定的学术价值. 在此, 我们报道一系列 *N,N*-二甲基甲酰胺二烷基缩醛作为烷基源、在无金属参与条件下对含 N—H 杂环化合物的 *N*-烷基化反应.

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

咪唑是一类十分重要的含 N—H 杂环化合物, 是重要的医药, 农药原料. 我们首先以咪唑为底物对反应条件进行了优化(表 1). 以 1.5 equiv. *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMFDMA)作为烷基化剂, 温度为 50 °C, 探索不同溶剂对咪唑氮原子甲基化反应的影响. 当用正己烷、甲苯等极性较小的溶剂时, 收率偏低(Entries 3, 5, 表 1), 而用 1,4-二氧六环, DMF 等极性较大的溶剂时可以顺利地以 50%~65%收率得到产物(Entries 4, 8, 表 1), 以 DMF 作为溶剂时效果最好. 于是以 DMF 作为溶剂继续优化, 发现 90 °C 是较为适宜的反应温度, 升高温度会使产率下降(Entry 11, 表 1), 而当温度降低至 50 °C 以下时, 反应基本上不发生(Entry 7, 表 1). 当调整 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛的比为 4 equiv. 时甲基化反应非常适合, 收率为 91% (Entry 13, 表 1), 继续增加 *N,N*-

二甲基甲酰胺二甲基缩醛的量对提高产率没有显著效果(Entry 14, 表 1), 反应较为适宜的时间为 4 h, 缩短反应时间会降低产率(Entry 16, 表 1), 延长反应时间也不会提高收率(Entry 17, 表 1).

表 1 *N*-甲基化反应的条件优化^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions for the *N*-methylation

Entry	Solvent	Temp./°C	DMFDMA/ equiv.	Time/ h	Yield ^b / %
1	乙醚	50	1.5	2	35
2	二氯甲烷	50	1.5	2	26
3	正己烷	50	1.5	2	28
4	1,4-二氧六环	50	1.5	2	53
5	甲苯	50	1.5	2	45
6	乙酸乙酯	50	1.5	2	15
7	DMF	30	1.5	2	0
8	DMF	50	1.5	2	62
9	DMF	70	1.5	2	65
10	DMF	90	1.5	2	72
11	DMF	110	1.5	2	70
12	DMF	90	3	2	85
13	DMF	90	4	2	91
14	DMF	90	6	2	92
15	DMF	90	4	4	96
16	DMF	90	4	1	72
17	DMF	90	4	6	93

^a All reactions were carried out with **1** (0.3 mmol) in solvent (3 mL). ^b Isolated yield.

1.2 咪唑类和咪唑类底物拓展

咪唑类和咪唑类化合物是两大类最具代表性的含 N—H 杂环化合物, 这两类化合物是重要的有机合成中间体, 包含在许多药物结构中^[21,22]. 在获得最佳反应条件后(Entry 14, 表 1), 首先对更多的咪唑类(表 2)和咪唑类(表 3)化合物的适用性进行了考察. 从表 3 可以看出, 一系列具有多种取代模式和不同电子效应(给电子和吸电子基团)的咪唑类化合物都能顺利地发生烷基化反应, 并且以中等到优良的产率获得相应的产物(**6a**~**6h**, 65%~95%, 表 3). 研究发现芳环上的取代基电子效应对反应的产率有一定的影响. 当取代基是吸电子基团, 如酯基、卤素(Entries 4~6, 表 3)或者是中性取代基如苯基(Entry 7, 表 3)时, 反应都能顺利进行, 并以较高的产率得到产物; 当取代基是给电子基团, 如甲基(Entries 2~3, 表 3)时, 在同样的反应条件下产率略有下降. 从表 2 可以看出, 咪唑和苯并咪唑上的取代基电子效应、空间位阻对反应的影响非常小. 一系列咪唑类化合物都

表 2 咪唑类化合物的 N-甲基化反应^a
Table 2 Scope of the N-methylation of imidazoles

Entry	Substrate	Product	Yield ^b /%	Entry	Substrate	Product	Yield ^b /%
1		4a	94	5		4e	93
2		4b	95	6		4f	92
3		4c	89	7		4g	90
4		4d	90	8		4h	90

^a Reaction condition: **3** (4.9 mmol), *N,N*-dimethylformamide dialkyl alkyl (19.6 mmol) in DMF (5 mL) at 90 °C for 4 h. ^b Isolated yield.

表 3 吲哚类化合物的 N-甲基化反应^a
Table 3 Scope of the N-methylation of indoles

Entry	Substrate	Product	Yield ^b /%	Entry	Substrate	Product	Yield ^b /%
1		6a	70	5		6e	68
2		6b	65	6		6f	95
3		6c	64	7		6g	81
4		6d	68	8		6h	89

^a Reaction condition: **5** (4.9 mmol), *N,N*-dimethylformamide dialkyl alkyl (19.6 mmol) in DMF (5 mL) at 90 °C for 4 h. ^b Isolated yield.

能顺利地以优良的产率获得相应的烷基化产物(**4a**~**4h**, 84%~95%, 表 2). 表 2 和 3 比较得出,咪唑类化合物比

吲哚类化合物反应效果更好,其原因可能是咪唑环上两个氮原子的吸电子作用,使 1 位氮上的氢原子更加活泼.

1.3 更多含 N—H 类杂环化合物的底物拓展

在探索了咪唑类和吡唑类化合物后, 我们对更多底物(吡咯类、吡啶类、三氮唑、四氮唑、芳胺类、酰胺类、烯胺类)的适用范围进行了考察(表 4)。从表 4 可以看出, 除了苯胺和苯甲酰胺不会发生烷基化的反应外(Entries 7, 8, 表 4), 其余多种含有 N-H 杂环化合物结构都能发生烷基化反应(Entries 1~6, 9~16, 65%~95%, 表 4)。我们发现, N—H 参与到共轭体系中的化合物(Entries 1~6, 14~16, 表 4)作为底物时, 能以较高的收

率发生烷基化反应, 且与 N—H 相邻的基团是吸电子基团(Entries 14~16, 表 4)的底物, 其甲基化产率越高。而 N—H 没有参与到共轭体系中的化合物作为底物时, 如四氢异喹啉, 在同样的反应条件下产率下降至 12% (Entry 9, 表 4)。令人高兴的是, 单取代的酰胺和内酰胺类化合物在标准条件下都可以顺利地转化为甲基化产物(Entries 10~13, 表 4), 且收率达到 90%以上, 可能是酰胺中羰基的吸电子性促进作用。

表 4 更多 N-甲基化反应的底物拓展^a

Table 4 Scope of the N-methylation

Entry	Substrate	Product	Yield ^b /%	Entry	Substrate	Product	Yield ^b /%
1		8a	65	9		8i	12
2		8b	85	10		8j	92
3		8c	84	11		8k	90
4		8d	79	12		8l	90
5		8e	90	13		8m	95
6		8f	85	14		8n	93
7		8g	0	15		8o	65
8		8h	0	16		8p	91

^a Reaction condition: 7 (4.9 mmol), *N,N*-dimethylformamide dialkyl alkyl (19.6 mmol) in DMF (5 mL) at 90 °C for 4 h. ^b Isolated yield.

1.4 不同烷基取代

根据以上实验结果, 含 N—H 杂环化合物甲基化是比较容易实现的. 接下来用 *N,N*-二甲基甲酰胺二乙基缩醛、*N,N*-二甲基甲酰胺二异丙基缩醛、*N,N*-二甲基甲酰胺二叔丁基缩醛、*N,N*-二甲基甲酰胺二正丁基缩醛、*N,N*-二甲基甲酰胺二环己基缩醛等缩醛, 对含 N—H 杂环化合物氮原子用不同烷基进行取代的适用范围进行了考察(表 5). 从表 5 可以看出, 一系列 *N,N*-二甲基甲酰胺二烷基缩醛都能顺利地与苯并咪唑发生烷基化反应, 且以大于 50% 的收率获得相应的产物(**10a**~**10f**, 47%~95%). 从表 5 可以看出, 空间位阻对反应影响较大, 当取代烷基是位阻较大的基团, 如环己基和叔丁基, 在同样的反应条件下产率下降至 54% 和 56% (Entries 4, 6, 表 5).

表 5 *N*-烷基化反应的底物拓展^a
Table 5 Scope of the methylation

Entry	Structure	Product	Yield ^b /%
1		10a	67
2		10b	92
3		10c	70
4		10d	56
5		10e	63
6		10f	54

^a Reaction condition: **9** (4.9 mmol), *N,N*-dimethylformamide dialkyl alkyl (19.6 mmol) in DMF (5 mL) at 90 °C for 4 h. ^b Isolated yield.

1.5 反应机理的验证

结合相关文献报道^[23], 我们提出了缩醛对含 N—H 杂环化合物氮烷基化反应的可能机理(Scheme 1). 首先, 缩醛接受含 N—H 杂环化合物中的一个质子, 并且脱掉一分子醇, 得到具有很强亲电活性的正离子, 然后氮负离子与产生的正离子发生亲核取代反应, 生成一分子 DMF 和 *N*-烷基化的产物. 为了验证机理的正确性, 我们以 *N,N*-二甲基甲酰胺-二苄基缩醛作为烷基剂与苯并咪唑反应, 发现反应生成了苄醇, 且苄醇的含量与产物的含量之比约为 1:1. 这说明我们提出的机理是正确的.

图式 1 可能的反应机理

Scheme 1 Proposed mechanism

2 结论

首先以咪唑类和咪唑类化合物作为底物与 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应, 以 64%~95% 的收率得到甲基化产物. 接着探索更多的底物(如吡咯、酰胺类等), 大部分底物均能以较高的收率得到甲基化产物. 最后用 *N,N*-二甲基甲酰胺二烷基缩醛作为烷基的来源, 对不同的含 N—H 杂环化合物实现了氮原子上的不同烷基化反应. 该类反应具有所用原料廉价易得, 避免剧毒性化学药品的使用, 反应步骤少, 合成操作简单, 底物普适性好和无金属参与等优点.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

WFH-203 型三用紫外分析仪; 核磁共振谱由 Bruker-AV400 型核磁共振仪测定, DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 为内标; 色谱仪由美国安捷伦 Agilent 1100 高效液相色谱仪测定; 液质联用仪由美国 Waters LC/MS 测定; WRS-18 熔点仪(上海仪电物理光学仪器有限公司); DMF、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯均为无水分析纯试剂; 其它试剂均为市售分析纯试剂.

3.2 实验方法

称取含 N—H 化合物(4.9 mmol)分别置于 25.0 mL

的圆底烧瓶中, 加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF) (5.0 mL), 在室温下搅拌, 将 *N,N*-二甲基甲酰胺二烷基缩醛(19.6 mmol)分别加入上述反应瓶中, 于 90 °C 反应 4 h, 反应结束后, 减压浓缩. 用二氯甲烷(20 mL)溶解, 加水(20 mL)搅拌 10 min. 分离有机相, 有机相用饱和食盐水(20 mL×3)洗涤, 最后用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩得到产物 **4a~4h**, **6a~6h**, **8a~8p**, **10a~10f**. 粗产品经柱层析提纯, 展开剂为石油醚和乙酸乙酯(*V/V*=10/1).

1-甲基-4-溴-1*H*-咪唑(**4a**): 淡黄色液体 0.74 g, 产率 94%, HPLC 分析纯度 96.5%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 6.66 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.59 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 137.7, 125.9, 122.4, 31.2; HRMS (ESI) calcd for C₄H₆BrN₂ [M+H]⁺ 160.9714, found 160.9729).

1-甲基-4-硝基-1*H*-咪唑(**4b**): 淡黄色液体 0.59 g, 产率 95%, HPLC 分析纯度 98.7%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.80 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.60 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 139.7, 129.1, 103.5, 32.7; HRMS (ESI) calcd for C₄H₆N₃O₂ [M+H]⁺ 128.0460, found 128.0457.

1-甲基-2-苯基-1*H*-咪唑(**4c**): 白色固体 0.68 g, 产率 89%, HPLC 分析纯度 98.8%. m.p. 98.1~99.3 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.28 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 6.95~7.02 (m, 5H), 3.72 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 147.3, 131.1, 130.6, 129.2, 127.5, 124.9, 122.9, 35.6; HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₁N₂ [M+H]⁺ 159.0922, found 159.0919.

1-甲基-4,5-二苯基-1*H*-咪唑(**4d**): 白色固体 1.03 g, 产率 90%, HPLC 分析纯度 99.2%. m.p. 152.4~153.8 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.84~7.88 (m, 3H), 7.47~7.53 (m, 6H), 7.28~7.31 (m, 2H), 3.85 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 150.7, 141.2, 138.2, 133.0, 129.8, 129.2, 128.7, 127.5, 29.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₅N₂ [M+H]⁺ 235.1235, found 235.1233.

1-甲基-5-溴-1*H*-苯并[D]咪唑(**4e**): 白色固体 0.95 g, 产率 93%, HPLC 分析纯度 98.6%. m.p. 78.1~79.2 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.25 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.40~7.43 (m, 1H), 3.79 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 146.4, 145.2, 134.2, 125.4, 122.2, 114.3, 112.6, 31.4; HRMS (ESI) calcd for C₈H₈N₂Br [M+H]⁺ 209.9918, found 209.9904.

1-甲基-1*H*-苯并[D]咪唑(**4f**): 淡黄色液体 0.60 g, 产率 92%, HPLC 分析纯度 94.0%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.19 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.54

(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.20~7.29 (m, 2H), 3.83 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 144.1, 143.8, 134.2, 123.0, 119.9, 110.0, 34.4; HRMS (ESI) calcd for C₈H₉N₂ [M+H]⁺ 133.0766, found 133.0756.

1,5,6-三甲基-1*H*-苯并[D]咪唑(**4g**): 白色固体 0.70 g, 产率 90%, HPLC 分析纯度 99.2%. m.p. 101.0~101.8 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.05 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 143.7, 135.8, 133.2, 131.1, 130.3, 115.2, 109.7, 34.4, 18.8; HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₃N₂ [M+H]⁺ 161.1079, found 161.1047.

1,2-二甲基-1*H*-苯并[D]咪唑(**4h**): 白色固体 0.64 g, 产率 90%, HPLC 分析纯度 97.9%. m.p. 111.2~112.3 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.64 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.28~7.31 (m, 1H), 7.17~7.20 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.53 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 162.3, 142.2, 135.9, 123.0, 119.8, 110.0, 31.7, 14.4; HRMS (ESI) calcd for C₉H₁₁N₂ [M+H]⁺ 147.0922, found 147.0909.

1-甲基-1*H*-吡啶(**6a**): 无色液体 0.38 g, 产率 60%, HPLC 分析纯度 98.7%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.62 (s, 1H), 7.25 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.42~6.46 (m, 2H), 3.76 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 136.6, 129.2, 128.5, 121.8, 120.7, 119.8, 109.5, 100.8, 33.7; HRMS (ESI) calcd for C₉H₁₀N [M+H]⁺ 132.0813, found 132.0802.

1,5-二甲基-1*H*-吡啶(**6b**): 无色液体 0.46 g, 产率 65%, HPLC 分析纯度 99.4%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.40 (s, 1H), 7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.01~7.05 (m, 2H), 6.45~6.48 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 133.7, 128.9, 128.4, 128.0, 123.3, 108.0, 100.9, 33.7, 21.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₂N [M+H]⁺ 146.0970, found 146.0956.

1,6-二甲基-1*H*-吡啶(**6c**): 无色液体 0.45 g, 产率 64%, HPLC 分析纯度 96.5%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.75 (s, 1H), 6.97~7.02 (m, 3H), 6.75~6.77 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 136.4, 131.5, 128.9, 125.5, 121.7, 120.6, 111.2, 100.9, 33.7, 21.3; HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₂N [M+H]⁺ 146.0970, found 146.0958.

1-甲基-5-氯-1*H*-吡啶(**6d**): 无色液体 0.55 g, 产率 68%, HPLC 分析纯度 99.4%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.69 (s, 1H), 7.18~7.22 (m, 2H), 7.01~7.04 (m, 1H), 6.23~6.26 (m, 1H), 3.76 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 134.6, 129.9, 128.9, 125.6, 122.4,

121.7 112.5 100.9, 33.7; HRMS (ESI) calcd for C_9H_9NCl $[M+H]^+$ 166.0424, found 166.0416.

1-甲基-5-溴-1*H*-吡啶(**6e**): 无色液体 0.69 g, 产率 68%, HPLC 分析纯度 97.8%. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.69 (s, 1H), 7.46~7.49 (m, 1H), 7.18~7.21 (m, 1H), 7.01~7.04 (m, 1H), 6.45~7.49 (m, 1H), 3.76 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 135.7, 130.7, 128.9, 124.7, 121.7, 113.2, 110.2, 100.9, 33.7; HRMS (ESI) calcd for C_9H_9NBr $[M+H]^+$ 209.9918, found 209.9913.

1-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯(**6f**): 白色固体 0.87 g, 产率 95%, HPLC 分析纯度 98.3%. m.p. 58.0~59.0 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.12 (s, 1H), 8.01~8.03 (m, 1H), 7.52~7.55 (m, 1H), 7.21~7.29 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 164.9, 137.5, 136.6, 126.6, 122.8, 122.0, 121.0, 111.2, 105.6, 51.1, 33.5; HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{12}NO_2$ $[M+H]^+$ 190.0868, found 190.0860.

1-甲基-2-苯基-1*H*-吡啶(**6g**): 白色固体 0.82 g, 产率 81%, HPLC 分析纯度 98.7%. m.p. 98.0~99.2 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.84~7.88 (m, 2H), 7.59~7.63 (m, 1H), 7.53~7.55 (m, 3H), 7.45~7.49 (m, 2H), 7.04~7.07 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 137.7, 133.0, 129.2, 128.7, 127.5, 125.1, 121.7, 120.7, 119.8, 109.6, 100.3, 24.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{15}H_{14}N$ $[M+H]^+$ 208.1126, found 208.1129.

1-甲基-7-氮杂-1*H*-吡啶(**6h**): 白色固体 0.58 g, 产率 89%, HPLC 分析纯度 98.5%. m.p. 52.1~52.9 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.51~8.54 (m, 1H), 8.39~8.43 (m, 1H), 7.36~7.40 (m, 1H), 7.27~7.32 (m, 1H), 6.09~6.12 (m, 1H), 3.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 148.2, 142.4, 128.3, 126.5, 119.9, 115.6, 99.6, 31.8; HRMS (ESI) calcd for $C_8H_9N_2$ $[M+H]^+$ 133.0766, found 133.0761.

1-甲基-1*H*-吡咯(**8a**): 无色液体 0.26 g, 产率 65%, HPLC 分析纯度 98.1%. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 6.66 (t, $J=2.0$ Hz, 2H), 6.11 (t, $J=2.0$ Hz, 2H), 3.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 121.7, 108.7, 37.4; HRMS (ESI) calcd for C_5H_8N $[M+H]^+$ 82.0657, found 82.0651.

1-甲基-1*H*-吡啶(**8b**): 无色液体 0.34 g, 产率 85%, HPLC 分析纯度 99.8%. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.80 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.22~6.25 (m, 1H), 3.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz,

$DMSO-d_6$) δ : 139.6, 129.6, 105.9, 40.2; HRMS (ESI) calcd for $C_4H_7N_2$ $[M+H]^+$ 83.0609, found 83.0602.

1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑(**8c**): 淡黄色液体 0.35 g, 产率 84%, HPLC 分析纯度 98.2%. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.55~7.60 (m, 2H), 3.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 129.3, 128.8, 37.6; HRMS (ESI) calcd for $C_3H_6N_3$ $[M+H]^+$ 84.0562, found 84.0557.

1-甲基-1*H*-吡啶(**8d**): 淡黄色液体 0.51 g, 产率 79%, HPLC 分析纯度 98.9%. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.32~8.35 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92~7.96 (m, 1H), 7.65~7.68 (m, 2H), 3.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 139.7, 132.9, 126.5, 124.4, 120.7, 120.3, 109.9, 36.4; HRMS (ESI) calcd for $C_8H_9N_3$ $[M+H]^+$ 133.0766, found 133.0753.

1-甲基-1*H*-苯并[D][1,2,3]三唑(**8e**): 淡黄色液体 0.58 g, 产率 90%, HPLC 分析纯度 97.5%. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.00~8.03 (m, 1H), 7.75~7.79 (m, 1H), 7.37~7.41 (m, 2H), 4.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 145.4, 132.8, 126.2, 119.6, 110.0, 35.0; HRMS (ESI) calcd for $C_7H_8N_3$ $[M+H]^+$ 134.0718, found 134.0723.

1-甲基-5-苯基-1*H*-四唑(**8f**): 淡黄色液体 0.66 g, 产率 85%, HPLC 分析纯度 99.5%. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.63~7.71 (m, 5H), 3.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 152.7, 131.0, 129.2, 127.4, 122.7, 36.2; HRMS (ESI) calcd for $C_8H_9N_4$ $[M+H]^+$ 161.0827, found 161.0819.

N-甲基邻苯二甲酰亚胺(**8j**): 白色固体 0.73 g, 产率 92%, HPLC 分析纯度 97.9%. m.p. 130.0~130.9 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.84 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.74~7.79 (m, 2H), 3.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 168.2, 132.7, 132.0, 123.5, 25.2; HRMS (ESI) calcd for $C_9H_8NO_2$ $[M+H]^+$ 162.0555, found 162.0540.

1-甲基吡啶啉-2,3-二酮(**8k**): 白色固体 0.71 g, 产率 90%, HPLC 分析纯度 98.6%. m.p. 119.0~120.1 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.90 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 7.08~7.12 (m, 2H), 3.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 179.9, 160.4, 148.1, 134.7, 129.8, 125.7, 117.8, 116.2, 30.4; HRMS (ESI) calcd for $C_9H_8NO_2$ $[M+H]^+$ 162.0555, found 162.0545.

N-甲基-*N*-苯基-苯甲酰胺(**8l**): 无色液体 0.93 g, 产率 90%, HPLC 分析纯度 98.2%. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.72~7.75 (m, 2H), 7.62~7.66 (m, 1H), 7.30~7.32 (m, 6H), 6.99~7.03 (m, 1H), 3.89 (s, 3H); ^{13}C

NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.6, 139.1, 135.6, 132.1, 128.9, 127.5, 38.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{14}NO$ $[M+H]^+$ 212.1075, found 212.1067.

1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1*H*)-酮(**8m**): 无色液体 0.75 g, 产率 95%, HPLC 分析纯度 95.3%. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.15~7.18 (m, 2H), 7.08~7.11 (m, 1H), 6.93~6.96 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.86 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J=7.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.1, 137.3, 130.9, 127.7, 126.1, 124.8, 116.9, 36.1, 26.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{10}H_{12}NO$ $[M+H]^+$ 162.0919, found 162.0912.

7-氟-1-甲基喹啉-4(1*H*)-酮(**8n**): 白色固体 0.81 g, 产率 93%, HPLC 分析纯度 99.3%. m.p. 168.4~169.5 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.42 (s, 1H), 8.19~8.22 (m, 1H), 7.37~7.46 (m, 2H), 3.50 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 165.9 (d, $J_{C,F}=249.3$ Hz), 160.5, 150.7 (d, $J_{C,F}=131.0$ Hz), 150.3, 129.5 (d, $J_{C,F}=108.0$ Hz), 118.9 (d, $J_{C,F}=19.0$ Hz), 116.0 (d, $J_{C,F}=236.0$ Hz), 112.6 (d, $J_{C,F}=215.0$ Hz), 34.0; HRMS (ESI) calcd for $C_9H_8FN_2O$ $[M+H]^+$ 179.0621, found 179.0615.

N-甲基-*N*-苯基甲酰胺(**8o**): 无色液体 0.43 g, 产率 65%, HPLC 分析纯度 99.7%. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.48 (s, 1H), 7.41~7.45 (m, 2H), 7.18~7.22 (m, 2H), 6.99~7.02 (m, 1H), 3.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 164.3, 142.2, 128.9, 128.0, 122.3, 32.5; HRMS (ESI) calcd for $C_8H_{10}NO$ $[M+H]^+$ 136.0762, found 136.0771.

1-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-羧酸乙酯(**8p**): 白色固体 0.97 g, 产率 91%, HPLC 分析纯度 95.9%. m.p. 149.0~150.4 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.78 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.82~7.90 (m, 3H), 7.65 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 1.36 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 177.5, 164.9, 152.0, 143.9, 135.3, 127.4, 126.3, 122.7, 110.8, 108.1, 61.4, 38.7, 14.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{14}NO_3$ $[M+H]^+$ 232.0974, found 232.0959.

1-苄基-1*H*-苯并[D]咪唑(**10a**): 白色固体 0.68 g, 产率 67%, HPLC 分析纯度 99.8%. m.p. 124.3~125.9 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.41 (s, 1H), 7.64~7.68 (m, 2H), 7.31~7.35 (m, 2H), 7.27~7.30 (m, 5H), 5.50 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 144.1, 143.8, 137.3, 134.2, 128.6, 127.6, 125.7, 123.0, 119.9, 110.2, 51.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{13}N_2$ 209.1079, found 209.1065 $[M+H]^+$.

1-乙基-1*H*-苯并[D]咪唑(**10b**): 白色固体 0.66 g, 产

率 92%, HPLC 分析纯度 99.9%. m.p. 64.7~65.6 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.17 (s, 1H), 7.66~7.69 (m, 2H), 7.21~7.30 (m, 2H), 4.12 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 144.2, 143.6, 134.2, 123.0, 119.9, 110.0, 42.8, 14.9; HRMS (ESI) calcd for $C_9H_{11}N_2$ $[M+H]^+$ 147.0922, found 147.0928.

1-异丙基-1*H*-苯并[D]咪唑(**10c**): 白色固体 0.55 g, 产率 70%, HPLC 分析纯度 99.5%. m.p. 72.1~72.9 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.16 (s, 1H), 7.63~7.67 (m, 2H), 7.20~7.27 (m, 2H), 5.19~5.23 (m, 1H), 1.62 (d, $J=8.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 144.0, 143.7, 134.3, 123.0, 119.9, 110.0, 58.8, 21.9; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{10}H_{13}N_2$ $[M+H]^+$ 161.1079, found 161.1071.

1-叔丁基-1*H*-苯并[D]咪唑(**10d**): 白色固体 0.54 g, 产率 63%, HPLC 分析纯度 90.7%. m.p. 78.0~79.5 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.12 (s, 1H), 7.60~7.64 (m, 2H), 7.16~7.30 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 144.3, 143.6, 134.3, 123.2, 119.8, 110.0, 66.2, 30.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{15}N_2$ $[M+H]^+$ 175.1235, found 175.1229.

1-正丁基-1*H*-苯并[D]咪唑(**10e**): 白色固体 0.48 g, 产率 56%, HPLC 分析纯度 92.7%. m.p. 81.3~82.7 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.26 (s, 1H), 7.64~7.69 (m, 2H), 7.20~7.28 (m, 2H), 4.02 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 1.90~2.00 (m, 2H), 1.20~1.30 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 144.1, 143.8, 134.3, 123.0, 119.9, 110.0, 52.0, 32.8, 20.1, 13.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{15}N_2$ 175.1235, 175.1233 $[M+H]^+$.

1-环己基-1*H*-苯并[D]咪唑(**10f**): 白色固体 0.53 g, 产率 54%, HPLC 分析纯度 98.0%. m.p. 92.0~93.2 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.16 (s, 1H), 7.62~7.65 (m, 2H), 7.16~7.30 (m, 2H), 4.10~4.18 (m, 1H), 2.11~2.18 (m, 4H), 1.57~1.67 (m, 4H), 1.10~1.42 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 144.2, 143.7, 134.3, 123.1, 119.9, 110.0, 68.8, 32.7, 25.7, 25.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{17}N_2$ $[M+H]^+$ 201.1392, found 201.1387.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **4a~4h**, **6a~6h**, **8a~8p**, **10a~10f** 的核磁共振氢谱、碳谱和高效率液相色谱图。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Garg, M.; Chauhan, M.; Singh, P. K.; Alex, J. M.; Kumar, R. *J. Med. Chem.* **2015**, 97, 444.
- [2] Kumar, D.; Kumar, R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2679.
- [3] Ragab, E. A.; Metwally, N. H.; Mohamed, M. S. *Synth. Commun.* **2017**.
- [4] Orlov, V. D.; Sidorenko, D. Y. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 650.
- [5] Mohareb, R. M.; Abdo, N. Y. M.; Wardakhan, W. W. *Med. Chem. Res.* **2017**, 1.
- [6] Khamry, A. A.; Shiba, S. A.; Shalaby, A. A.; Abd alaha, A. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 1189.
- [7] Caldarelli, M.; Angiolini, M.; Disingrini, T.; Donati, D.; Guanci, M.; Nuvoloni, S.; Poster, H.; Quartieri, F.; Silvagni, M.; Colombo, R. *Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4507.
- [8] Beria, D.; Ballinari, J. A.; Bertrand, D.; Borghi, R. T.; Bossi, M. G.; Brasca, P.; Cappella, M.; Caruso, W.; Ceccarelli, A.; Ciavolella, C.; Cristiani, V.; Croci, A.; De Ponti, G.; Fachin, R. D.; Ferguson, J.; Lansen, J. K.; Moll, E.; Pesenti, H.; Poster, R.; Perego, M.; Rocchetti, P.; Storici, D.; Volpi, B. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 3532.
- [9] Tonkikh, N. N.; Ryzhanova, K. V.; Petrova, M. V.; Strakovs, A. *Compd.* **2004**, 35, 651.
- [10] Ding, Q. L.; Zhang, Q. F.; Feng, F.; Lu, C. S.; Ma, L. *Chem. Prod. Technol.* **2012**, 19, 24 (in Chinese).
(丁巧灵, 张群峰, 丰枫, 卢春山, 马磊, 化工生产与技术, **2012**, 19, 24.)
- [11] Wu, H.; Wu, J. C.; Du, Z. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 1127 (in Chinese).
(吴慧, 武俊成, 杜正银, 有机化学, **2017**, 37, 1127.)
- [12] Huang, P. Q. *Acta Chim. Sinica* **2018**, 76, 357 (in Chinese).
(黄培强, 化学学报, **2018**, 76, 357.)
- [13] Ma, X. T.; Li, B.; Xiao, Y. L.; Yu, X. C.; Su, C. L.; Xu, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 2034 (in Chinese).
(马献涛, 李波, 肖映林, 余小春, 苏陈良, 徐清, 有机化学, **2017**, 37, 2034.)
- [14] Brasca, M. G.; Amboldi, N.; Ballinari, D.; Cameron, A.; Casale, E.; Cervi, G. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 5152.
- [15] Zhang, C. J.; Xu, M. L.; Zhang, Q. *Appl. Chem. Ind.* **2011**, 8, 1393 (in Chinese).
(张创军, 徐茂梁, 张倩, 应用化工, **2011**, 8, 1393.)
- [16] Asproni, B.; Murineddu, G.; Pau, A.; Pinna, G. A.; Langgrd, M.; Christoffersen, C. T.; Nielsen, J.; Kehler, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 19, 642.
- [17] Beria, I.; Bossi, R. T.; Brasca, M. G.; Caruso, M.; Ceccarelli, W.; Fachin, G.; Fasolinia, M.; Fortea, B.; Fiorentinib, F.; Pesenti, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 2969.
- [18] Caldarelli, M.; Angiolini, M.; Disingrini, T.; Donati, D.; Guanci, M.; Nuvoloni, S.; Poster, H.; Quartieri, F.; Silvagni, M.; Colombo, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4507.
- [19] Guo, S.; Wang, J.; Fan, X.; Zhang, X.; Guo, D. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 3262.
- [20] Tewoderos, A.; Stephanie, J. C.; Marino, J. E. R. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4532.
- [21] Kumar, D.; Kaur, G.; Negi, A.; Kumar, S.; Singh, S.; Kumar, R. *Bioorg. Chem.* **2014**, 57, 57.
- [22] Wang, T.; Shao, A.; Feng, H.; Yang, S.; Gao, M.; Tian, J.; Lei, A. *Tetrahedron* **2015**, 71, 4473.
- [23] Liu, Y. X.; Wang, Y. W.; Chai, Y. L.; Cui, B. C.; Liu, F. *Henan Sci.* **2017**, 35, 196 (in Chinese).
(刘玉霞, 王有为, 柴勇利, 崔炳春, 刘菲, 河南科学, **2017**, 35, 196.)

(Zhao, X.)