

二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶酮的合成及生物活性研究

曾艳^{a,b} 聂礼飞^a 牛超^a 阿依提拉·麦麦提江^{a,b}
 Khurshed Bozorov^a 赵江瑜^a 阿吉艾克拜尔·艾萨^{*,a,b}
 (^a中国科学院新疆理化技术研究所 新疆特有药用资源利用重点实验室 乌鲁木齐 830011)
 (^b中国科学院大学 北京 100049)

摘要 以天然产物脱氧鸭嘴花酮生物碱为基础, 通过生物电子等排手段, 设计并合成了 40 个二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶酮类化合物, 其结构经 ¹H NMR、¹³C NMR 和 HRMS 进行了确证, 并对该类化合物合成方法的关键步骤影响因素和构效关系进行了探讨。使用噁唑蓝(MTT)法对该系列化合物的 3 种肿瘤细胞(MCF-7、Hela、A549)的体外抗肿瘤活性进行了研究, 采用琼脂打孔法对该系列化合物的抑菌活性也进行了初步评价。结果表明, 2-(萘-1-基)-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E12**)和 2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E39**)对 HeLa 和 MCF-7 有较强的抗肿瘤增殖活性, 半抑制浓度(IC₅₀)值分别为(4.59±0.10)和(6.89±1.26) μmol·L⁻¹; 2-((3*R*,5*R*,7*R*)-金刚烷基-1-基)-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E6**)和 2-(3,5-二氯苯基)-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E28**)对白色念珠菌(*C. albicans*)、大肠杆菌(*E. coli*)和金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)有较好的抑菌活性。

关键词 噁唑并嘧啶酮; 合成; 生物电子等排; 抗肿瘤活性; 抗菌活性; 构效关系

Synthesis and Biological Activities of Dihydrooxazolo[5,4-*d*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidinones

Zeng, Yan^{a,b} Nie, Lifei^a Niu, Chao^a Mamatjan, Aytilla^{a,b} Bozorov, Khurshed^a
 Zhao, Jiangyu^a Aisa, Haji Akber^{*,a,b}

(^a State Key Laboratory Basis of Xinjiang Indigenous Medicinal Plants Resource Utilization, Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Urumqi 830011)
 (^b University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049)

Abstract Based on the general framework of natural alkaloid deoxyvasicinone, forty dihydrooxazolo[5,4-*d*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidinone compounds were designed and synthesized through bioisosterism strategy. The novel compounds were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS spectra. The main factors affecting the reactions of synthesis and the structure-activity relationships (SARs) were investigated. The activities of the target compounds against three cancer cell lines (MCF-7, HeLa and A549) were evaluated by methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) *in vitro*. All the compounds were also evaluated for their antimicrobial activities by agar punch method. The results showed that 2-(naphthalen-1-yl)-6,7-dihydrooxazolo[5,4-*d*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidin-9(5*H*)-one (**E12**) and 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-6,7-dihydrooxazolo[5,4-*d*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidin-9(5*H*)-one (**E39**) exhibited relatively better anti-proliferative activities against HeLa and MCF-7 cancer cell lines, with the half maximal inhibitory concentration (IC₅₀) values of (4.59±0.10), (6.89±1.26) μmol·L⁻¹, respectively. 2-((3*R*,5*R*,7*R*)-Adamantan-1-yl)-6,7-dihydrooxazolo[5,4-*d*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidin-9(5*H*)-one (**E6**) and 2-(3,5-dichlorophenyl)-6,7-dihydrooxazolo[5,4-*d*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidin-9(5*H*)-one (**E28**) showed good antimicrobial activity to *C. albicans*, *E. coli* and *S. aureus*.

Keywords oxazopyrimidinone; synthesis; bioisosterism; anticancer activity; antimicrobial activity; structure-activity relationships (SARs)

* Corresponding author. E-mail: haji@ms.xjb.ac.cn

Received July 2, 2021; revised September 6, 2021; published online October 14, 2021.

Project supported by the West Light Foundation of Chinese Academy of Sciences (No. 2018-XBQNXZ-B-004).

中国科学院西部之光(No. 2018-XBQNXZ-B-004)资助项目。

脱氧鸭嘴花酮碱(Deoxyvasicinone)^[1]、8-羟基脱氧鸭嘴花酮碱(8-Hydroxydeoxyvasicinone)^[2]、鸭嘴花酮碱(Vasicinone)^[3]及其类似物 Isaindigotone^[4]等是由四氢吡咯环的 1,2 位和喹唑啉环的 2,3 位耦合而成的一类含两个氮原子的三环体系(图 1), 属于吡咯并喹唑啉酮类生物碱, 这类化合物表现出良好的抗炎^[5]、抗肿瘤^[6]、抗菌^[7]和抗哮喘^[8]等活性, 是广大科研人员研究热点之一。

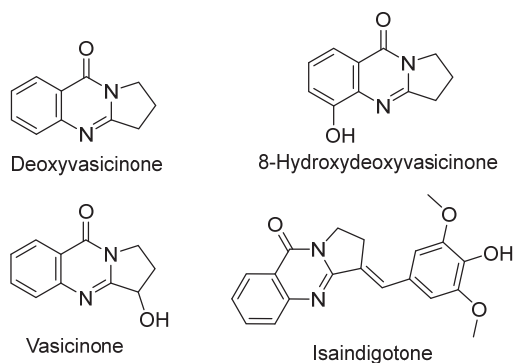


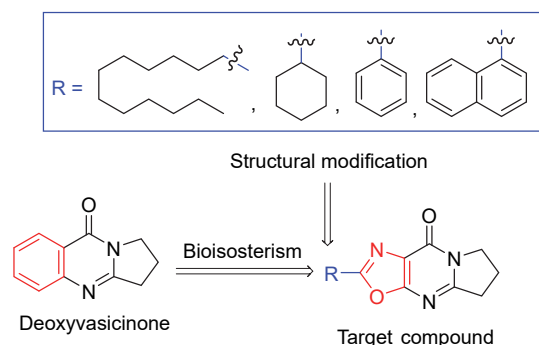
图 1 脱氧鸭嘴花酮碱及其类似物的结构

Figure 1 Structure of deoxyvasicinone and its analogues

噁唑环是一个含有氧和氮的五元芳香族杂环, 易形成氢键、 π - π 堆积、静电作用或与金属离子配位以及发生疏水作用等, 因此噁唑类化合物可通过不同的非共价相互作用与生物系统中的各种酶和受体结合, 从而表现出广泛的生物活性, 如抗真菌、抗菌、抗癌、抗病毒、抗结核、降血糖、抗惊厥及消炎镇痛等, 是新药研究开发的重要领域之一^[9]。近些年研究发现, 具有较强配位和氢键形成能力的噁唑环也是良好的分子构建模块, 噁唑环作为三唑、咪唑、噻唑、吡唑和四唑的生物电子等排体, 在设计开发新型药物和改善化合物的生物活性方面起重要作用^[10-12]。例如, 苯并噁唑取代的苯并咪唑、苯并吡唑和苯并噻唑被发现与各种化学治疗活性有关,

如抗菌、抗真菌、抗肿瘤和抗病毒活性^[13-24]。正因如此, 噁唑环被广泛用于构筑各种功能分子。

鉴于脱氧鸭嘴花酮碱类化合物和噁唑类化合物都具有良好的生物活性, 本文根据药物设计中的电子等排原理, 将噁唑环取代脱氧鸭嘴花酮碱中苯环结构, 构建一个新型分子骨架, 并对其进行系统深入的研究, 以期寻找高活性、低毒性的抗肿瘤和抗菌类候选化合物 (Scheme 1)。



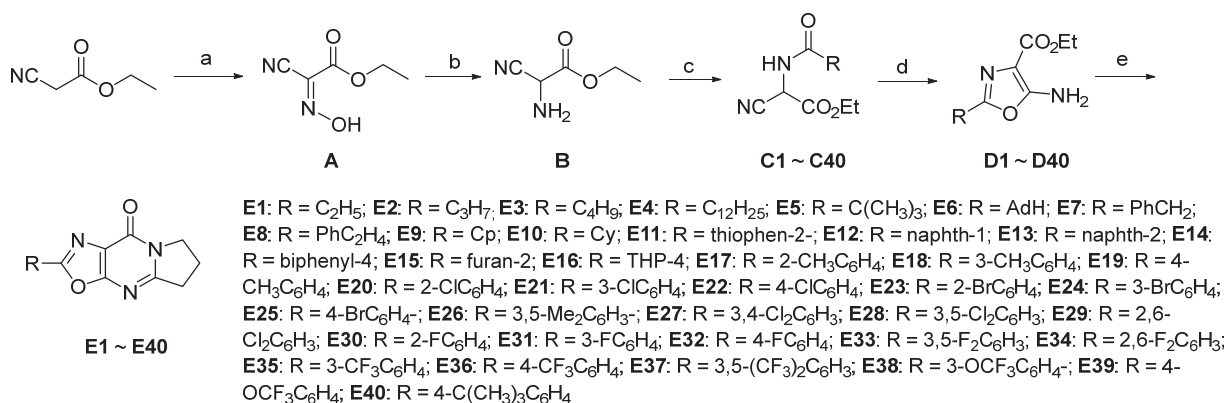
图式 1 目标化合物的设计

Scheme 1 Design of target compounds

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成

以氰基乙酸乙酯为初始原料, 在亚硝酸钠和磷酸作用下生成 2-氰基-2-羟亚胺基乙酸乙酯(A), 经保险粉还原得到 2-氨基-2-氰基乙酸乙酯(B), 在碱条件下分别和不同取代的酰氯反应得到化合物 C1~C40; 接着在三氟乙酸作用下成环生成不同取代的 5-氨基-4-甲酸乙酯的噁唑类化合物 D1~D40, 最后在三氯氧磷作用下和吡咯烷酮反应成环, 得到 40 个新型二氢噁唑并[5,4-d]吡咯并[1,2-a]嘧啶-9(5H)-酮类化合物 E1~E40 (Scheme 2)。



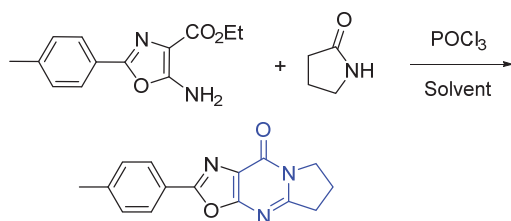
图式 2 目标化合物的合成

Scheme 2 Synthesis of the target compounds

在合成目标化合物 **E1**~**E40** 过程中, 对反应条件进行了优化, 以化合物 **E19** 为例, 分别考察了不同溶剂、反应温度和三氯氧磷的用量对反应的影响(表 1)。研究发现, 使用不同的溶剂对反应产率有较大的影响, 当溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈和甲醇时, 没有得到预期的产物; 采用 1,2-二氯乙烷和甲苯作溶剂, 产率仅有 50%左右; 当溶剂为干燥的 1,4-二氧六环时, 反应产率较高为 67%; 此外, 三氯氧磷的用量对反应产率也有一定的影响, 考察了 1~5 equiv. 的三氯氧磷用量对反应产率的影响, 随着三氯氧磷的用量从 1 equiv. 增加到 3 equiv. 时, 产率随之增加; 而将三氯氧磷的用量从 3 equiv. 增加到 5 equiv. 时, 产物 **E19** 的产率并没有随之增加, 继续增大三氯氧磷的用量, 反应体系变为黑色粘稠状液体, 且产物的收率下降; 本实验通过逐级升温的方式对反应温度进行了考察, 随着反应温度的升高, 反应产率随之增大, 当反应温度达到 80 °C 时, 产率达到了 82%, 继续升高温度, 产率显著降低; 因此, 得到了该反应的最佳反应条件, 即在 80 °C 下, 以 1,4-二氧六环为溶剂, 3 equiv. 的三氯氧磷参与反应, 此时反应产率最高为 82%。

表 1 反应条件的优化

Table 1 Optimization of reaction condition

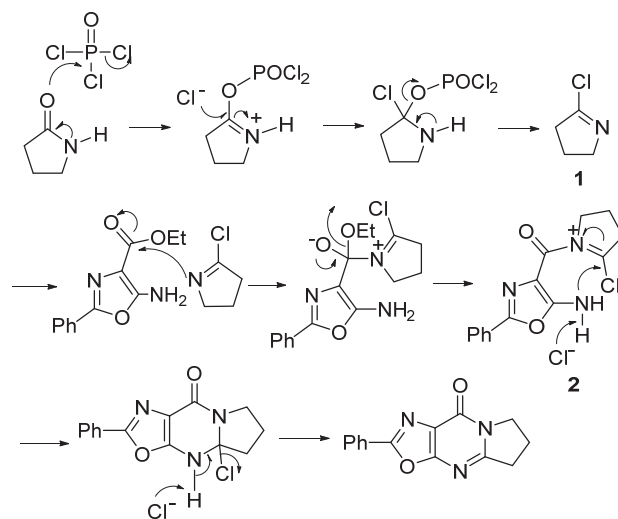


Entry	POCl ₃ /equiv.	Solvent (dry)	Temp./°C	Yield/%
1	2	DCM	Reflux	—
2	2	DCE	Reflux	54
3	2	THF	Reflux	—
4	2	CH ₃ CN	Reflux	—
5	2	CH ₃ OH	Reflux	—
6	2	PhCH ₃	Reflux	51
7	2	1,4-Dioxane	Reflux	67
8	1	1,4-Dioxane	Reflux	48
9	3	1,4-Dioxane	Reflux	73
10	5	1,4-Dioxane	Reflux	71
11	3	1,4-Dioxane	20	34
12	3	1,4-Dioxane	40	38
13	3	1,4-Dioxane	60	56
14	3	1,4-Dioxane	80	82
15	3	1,4-Dioxane	100	79

在上述最佳反应条件下, 将含不同取代基的苯基、脂肪基和杂环引入到目标分子中, 合成了 40 个新型二氢噻唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮类衍生物。

1.2 目标化合物合成机理的探讨

经查阅文献^[8], 我们推测了目标化合物的合成机理, 首先吡咯烷酮亚胺化, 形成的羟基进攻三氯氧磷生成磷酸酯, 氯离子进攻磷酸酯, 磷酸酯基团离去生成活性中间体 **1**, 接着活性中间体 **1** 中的氮原子进攻另一反应物甲酸酯的羰基碳, 脱去一分子醇生成中间体 **2**, 噻唑环中氨基进攻和氯原子直接相连的碳原子闭环, 接着脱去氯化氢生成碳氮双键得到目标化合物。



图式 3 目标化合物的合成机理

Scheme 3 Plausible mechanism for synthesis of the target compounds

1.3 目标化合物的波谱数据解析

以化合物 **E33** 为例, 对其 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 数据进行解析。在 ¹H NMR 谱中, 化合物 **E33** 中苯环的 2-位 CH 与邻近的 3-位氟原子之间存在偶合裂分, 在 δ 7.69 处以一组 dd 峰形式出现; 苯环的 4-位 CH 与邻近的 3-位和 5-位两个氟原子之间存在偶合裂分, 在 δ 6.96 处以一组 tt 峰形式出现; 吡咯环中的 CH 峰位于 δ 4.29, 3.26 和 2.47, 并分别以三重峰、三重峰和多重峰形式出现。在 ¹³C NMR 谱中, **E33** 中噻唑嘧啶酮环的碳位移分别位于 δ 164.3, 163.5, 120.8 和 155.7; 由于受苯环中两个氟原子的影响, 和苯环直接相连的噻唑环中碳在 δ 157.5 出现三重峰; 在苯环中两个氟原子的影响下, 和噻唑环直接相连的苯环 1-位碳在 δ 129.2 出现三重峰; 苯环的 2-位碳在 δ 107.1 也出现三重峰; 和氟原子直接相连的苯环 3-位碳在 δ 163.3 处以一组 dd 峰形式出现, 并且偶合常数较大; 苯环的 4-位和相邻的两个氟原子偶合, 在 δ 110.2 出现四重峰; 吡咯环上的三组脂肪碳分别位于 δ 47.6, 32.9 和 20.0 处。在 HRMS-ESI 谱中, 化合物 **E33** 在 *m/z* 290.0657 处出现归属于 [M+H]⁺ 的分子离子峰, 这也进一步证实其分子结构。

1.4 化合物的单晶结构

为最终确认目标化合物的结构,采用溶剂缓慢挥发法,在EtOH溶剂中培养得化合物**E33**的晶体(图2),**E33**的晶体数据存于剑桥晶体数据库,其CCDC号为2089180.选取0.15 mm×0.08 mm×0.05 mm大小的单晶,在150 K的温度下,在Bruker D8 VENTURE衍射仪上采用Mo K α 射线($\lambda=0.071073$ nm),在 $3.80^\circ\leq\theta\leq 52.85^\circ$ 范围内进行扫描,共收集了13690个衍射点,其中独立衍射点为2484个 $[R(\text{int})]=0.0716$.晶体结构用shelx-2014软件求解,非氢原子坐标用直接法解出,最小二乘法对非氢原子进行各种异性温度因子修正.

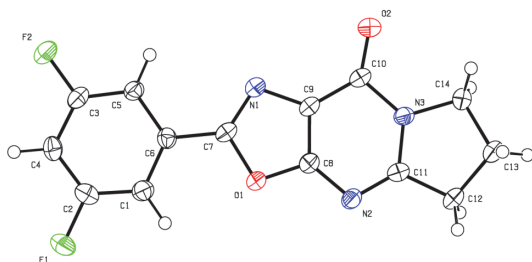


图2 化合物**E33**的晶体结构(CCDC: 2089180)

Figure 2 Crystal structure of compound **E33** (CCDC: 2089180)

1.5 生物活性评价

1.5.1 体外抗肿瘤活性评价

采用噻唑蓝(MTT)法对化合物的体外抗肿瘤活性进

行评价,以阿霉素(DOX)和喜树碱(CPT)作为阳性对照,用人非小细胞肺癌细胞(A549)、人乳腺癌细胞(MCF-7)和宫颈癌细胞(HeLa)三种癌细胞来评价40个二氢噻唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮衍生物的体外抗肿瘤活性,结果见表2.

结果显示,化合物**E4**、**E8**、**E9**、**E11**、**E12**、**E13**、**E19**、**E35**和**E36**对Hela宫颈癌细胞有抑制活性,其 IC_{50} 值均小于 $50\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,其中化合物**E12**的 IC_{50} 值为 $(4.59\pm 0.10)\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$;化合物**E17**、**E19**、**E39**和**E40**对MCF-7乳腺癌细胞有抑制活性,其中化合物**E39**的 IC_{50} 值为 $(6.89\pm 1.26)\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$;化合物**E12**和**E14**对A549肺癌细胞也有一定的抑制活性.

从整体的活性结果来看,化合物对肿瘤细胞的活性抑制顺序为Hela>MCF-7>A549;杂环取代化合物活性优于苯环取代活性,苯环取代化合物活性优于脂肪族取代活性.

由测试结果可知,苯环上具有三氟甲基或三氟甲氧基取代时,化合物都表现出了较好的活性,当苯环上取代基为卤素,对三种癌细胞几乎没有抗增殖作用.

1.5.2 抗菌活性评价

采用琼脂打孔法,分别测试了目标化合物**E1**~**E40**对白色念珠菌(*C. albicans*)、大肠杆菌(*E. coli*)和金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)的抗菌活性,结果如表2所示.

表2 化合物**E1**~**E40**体外肿瘤抑制活性和抗菌活性数据

Table 2 Anticancer activity and antimicrobial activity of compounds **E1**~**E40**

Compd.	R	$IC_{50}/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$			Diameter of antibacterial cycle/mm		
		Hela	MCF-7	A549	<i>C.a.</i> ^a	<i>E.c.</i> ^b	<i>S.a.</i> ^c
E1	C ₂ H ₅	>50	>50	>50	—	—	—
E2	C ₃ H ₇	>50	>50	>50	—	—	—
E3	C ₄ H ₉	>50	>50	>50	—	—	—
E4	C ₁₂ H ₂₅	43.61±7.34	>50	>50	—	—	—
E5	C(CH ₃) ₃	>50	>50	>50	—	—	—
E6	AdH	>50	>50	>50	9	10.5	10
E7	CH ₂ Ph	>50	>50	>50	9	—	—
E8	C ₂ H ₄ Ph	31.44±0.1	>50	>50	10	—	—
E9	Cp	30.94±0.7	>50	>50	—	—	—
E10	Cy	>50	>50	>50	—	—	—
E11	Thiophen-2	48.7±0.1	>50	>50	—	—	—
E12	Naphth-1	4.59±0.10	>50	18.66±0.1	—	—	—
E13	Naphth-2	34.82±0.2	>50	>50	—	—	—
E14	Biphenyl-4	>50	>50	18.40±0.1	—	—	—
E15	Furan-2	>50	>50	>50	—	—	—
E16	THP-4	>50	>50	>50	—	—	—
E17	2-CH ₃ C ₆ H ₄	>50	43.42±4.99	>50	—	—	—
E18	3-CH ₃ C ₆ H ₄	>50	>50	>50	8.5	—	—
E19	4-CH ₃ C ₆ H ₄	13.46±0.41	19.34±3.84	>50	—	—	—
E20	2-ClC ₆ H ₄	>50	>50	>50	13	—	—
E21	3-ClC ₆ H ₄	>50	>50	>50	8.5	—	—

续表

Compd.	R	IC ₅₀ /(μmol·L ⁻¹)			Diameter of antibacterial cycle/mm		
		Hela	MCF-7	A549	<i>C.a.</i> ^a	<i>E.c.</i> ^b	<i>S.a.</i> ^c
E22	4-ClC ₆ H ₄	>50	>50	>50	8.5	—	—
E23	2-BrC ₆ H ₄	>50	>50	>50	—	—	—
E24	3-BrC ₆ H ₄	>50	>50	>50	—	—	—
E25	4-BrC ₆ H ₄	>50	>50	>50	—	—	9
E26	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	>50	>50	>50	—	11	—
E27	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	>50	>50	>50	9	14	—
E28	3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	>50	>50	>50	10	10	9.5
E29	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	>50	>50	>50	—	—	—
E30	2-FC ₆ H ₄	>50	>50	>50	—	11	—
E31	3-FC ₆ H ₄	>50	>50	>50	—	—	—
E32	4-F C ₆ H ₄	>50	>50	>50	—	—	—
E33	3,5-F ₂ C ₆ H ₃	>50	>50	>50	—	—	8
E34	2,6-F ₂ C ₆ H ₃	>50	>50	>50	—	10	—
E35	3-CF ₃ C ₆ H ₄	36.86±4.48	>50	>50	—	—	—
E36	4-CF ₃ C ₆ H ₄	42.17±0.85	>50	>50	—	—	—
E37	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃	>50	>50	>50	—	10	9.5
E38	3-CF ₃ OC ₆ H ₄	>50	>50	>50	—	10	—
E39	4-CF ₃ OC ₆ H ₄	>50	6.89±1.26	>50	—	10	—
E40	4-(CH ₃) ₃ CC ₆ H ₄	>50	30.28±9.66	>50	—	10	—
DMSO ^d		ND ^e	ND	ND			
调零 ^f		ND	ND	ND			
DOX		0.23±0.15	0.15±0.01	0.34±0.03			
CPT		1.32±0.08	3.47±0.11	0.81±0.14			
氨苄青霉素						11.5 ^g	
两性霉素 B							10 ^h
					14 ⁱ		

^a *C.a.*: *C. albicans* ATCC10231; ^b *E.c.*: *E. coli* ATCC11229; ^c *S.a.*: *S. aureus* ATCC6538; ^d DMSO: 溶剂对照组; ^e ND: 代表未检出; ^f 调零: 无细胞对照组; ^g 阳性对照药氨苄青霉素的给药浓度为 800 μmol·L⁻¹; ^h 阳性对照药两性霉素 B 的给药浓度为 5000 μmol·L⁻¹; “—”表示无抑制活性; 抑菌环直径大于 7 mm 者, 判为有抑菌作用。

结果显示, 化合物 E6、E7、E8、E18、E20、E21、E22、E27 和 E28 对白色念珠菌(*C. albicans*)有抑菌活性, 其中化合物 E20 的抑菌环大小和阳性对照相近, 其对白色念珠菌的抑菌环直径为 13 mm; 化合物 E6、E26、E27、E28、E30、E34、E37、E38、E39 和 E40 对大肠杆菌(*E. coli*)有抑制活性, 其中化合物 E27 的抑菌环直径为 14 mm, 略大于阳性对照氨苄青霉素的抑菌环直径; 化合物 E6、E25、E28、E33 和 E37 对金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)也有一定的抑制活性; 化合物 E6 和 E28 对三种菌株都有较好的抑菌活性。

从整体的活性结果来看, 苯环取代化合物的活性优于其他取代化合物的活性, 当取代基为脂肪族、环烷烃和芳香杂环时, 对三种菌株没有抗菌活性; 当苯环上取代基为单氯或二氯时, 对白色念珠菌(*C. albicans*)的抑菌活性较好; 当苯环上取代基为三氟甲氧基或二氯时, 对大肠杆菌(*E. coli*)的抑菌活性较好。

2 结论

以脱氧鸭嘴花酮碱为先导化合物, 采用氰基乙酸乙

酯为起始原料, 经羟胺化、还原、取代及成环等五步反应, 合成了 40 个新型噁唑嘧啶酮类衍生物 E1~E40, 通过核磁谱和高分辨质谱, 对所有新合成的化合物结构进行了结构表征。分别用 MTT 法和抗菌实验研究了这些化合物的体外抗肿瘤活性和抑菌活性。体外抗肿瘤活性测试结果显示, 化合物 E12 对 Hela 宫颈癌细胞有较强的抑制活性, 其 IC₅₀ 值为(4.59±0.10) μmol·L⁻¹; 化合物 E39 对 MCF-7 乳腺癌细胞有较好的抑制活性, 其 IC₅₀ 值为(6.89±1.26) μmol·L⁻¹。抗菌活性结果表明, 化合物 E6 和 E28 对三种菌株(白色念珠菌、大肠杆菌和金黄色葡萄球菌)具有广泛而较好的抑菌活性。从上述活性测试结果可以看出, 基于噁唑嘧啶酮结构的骨架设计, 所得到的化合物具有一定的体外抗肿瘤活性和抑菌活性, 在此结构基础上, 对其继续优化改造, 可为进一步开发新型噁唑嘧啶酮类抗肿瘤、抗菌药物提供依据。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振仪为 Varian 公司 INOVA 400M 型; 熔点由

Buchi B-540 型熔点仪测得; 高分辨质谱仪为 ABSCIEX QSTAR Elite 四级杆飞行质谱仪; 薄层色谱(TLC)选用 Merk Salica Gel 60 F₂₅₄ plates 或青岛海洋 GF₂₅₄ 硅胶板, 于紫外灯下观察; 柱层析硅胶 200~300 目。

本工作中所有的试剂全部购自于商业试剂公司, 均为分析纯, 除特别说明外, 未经处理直接使用。

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 A 的合成

化合物 A 的合成参照文献[25], 在温度 -10 °C 条件下, 将亚硝酸钠(57.3 mL, 0.83 mol)和氰基乙酸乙酯(100 g, 0.83 mol)溶于纯水(700 mL)中, 接着缓慢滴加质量分数为 85% 的磷酸(36.6 mL, 0.055 mol), 滴加时间持续 3 h, 后升温至 45 °C 搅拌 1 h, 然后常温下加入浓盐酸(74 mL, 0.88 mol), 在温度 0 °C 条件下继续搅拌过夜, 有大量白色固体析出, 过滤, 所得白色化合物 A 为 2-氰基-2-羟亚胺基乙酸乙酯, 无需进一步纯化用于下步反应。

3.2.2 化合物 B 的合成

化合物 B 的合成参照文献[25], 在室温条件下, 将得到的白色化合物 A (43 g, 0.3 mol)溶于纯水(500 mL)中, 在搅拌下缓慢滴加饱和的碳酸氢钠溶液(350 mL), 再加入连二亚硫酸钠(156 g, 0.9 mol), 升温至 35 °C, 反应 1 h, 然后室温反应 3 h, 薄层色谱(TLC)监测反应完毕, 用二氯甲烷(500 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥、浓缩, 采用正向硅胶柱层析梯度洗脱, 洗脱剂为体积比为 2:1 的石油醚/乙酸乙酯, 所得化合物即 2-氨基-2-氰基乙酸乙酯(B)。产率 27%, 淡红色液体; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.45 (s, 1H), 4.34 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.31 (s, 2H), 1.36 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

3.2.3 化合物 C1~C40 的合成

将得到的化合物 B (1.28 g, 10 mmol)溶解在无水二氯甲烷(50 mL)中, 在冰浴条件下, 加入不同取代的甲酰氯(12 mmol), 然后缓慢滴加三乙胺(1.25 g, 12 mmol), 室温反应至原料全部消失, 反应液过滤, 浓缩, 得白色化合物 C1~C40, 无需进一步纯化用于下步反应。

3.2.4 化合物 D1~D40 的合成

将得到的化合物 C1~C40 (10 mmol)溶解在无水二氯甲烷中, 然后缓慢滴加三氟乙酸(10 mL), 室温反应 5 h, TLC 监测反应完毕, 用二氯甲烷(500 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥、浓缩, 采用正向硅胶柱层析梯度洗脱, 洗脱剂为石油醚/乙酸乙酯(*V*:*V*=2:1), 分别得到化合物 D1~D40。

2-乙基-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(D1): 产率 80%, 淡黄色固体。m.p. 108~109 °C; ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ: 5.58 (s, 2H), 4.25 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.58 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.28 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.20 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for C₈H₁₃N₂O₃ [M+H]⁺ 185.0918, found 185.0921。

2-丙基-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(D2): 产率 76%, 淡黄色固体。m.p. 104~105 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.31 (s, 2H), 4.31 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.60 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.71 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.35 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.95 (t, *J*=7.4 Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for C₉H₁₅N₂O₃ [M+H]⁺ 199.1075, found 199.1077。

2-丁基-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(D3): 产率 86%, 淡黄色固体。m.p. 97~98 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.39 (s, 2H), 4.29 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.68 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.64 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.42~1.25 (m, 5H), 0.88 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₇N₂O₃ [M+H]⁺ 213.1238, found 213.1234。

2-十二烷基-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(D4): 产率 81%, 淡黄色固体。m.p. 88~89 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.33 (s, 2H), 4.31 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.59 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.67 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 1.34 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.30~1.12 (m, 18H), 0.85 (t, *J*=6.8 Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₃₃N₂O₃ [M+H]⁺ 325.2479, found 325.2486。

2-叔丁基-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(D5): 产率 71%, 淡黄色固体。m.p. 147~148 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.34 (s, 2H), 4.32 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H); HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₇N₂O₃ [M+H]⁺ 213.1238, found 213.1234。

2-((3*r*,5*r*,7*r*)金刚烷基-1-基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(D6): 产率 79%, 淡黄色固体。m.p. 187~188 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.30 (s, 2H), 4.32 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.06~2.01 (m, 3H), 1.98~1.92 (m, 6H), 1.81~1.65 (m, 6H), 1.35 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₂₃N₂O₃ [M+H]⁺ 291.1713, found 291.1703。

2-苄基-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(D7): 产率 82%, 淡黄色固体。m.p. 112~113 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.30~7.20 (m, 5H), 5.39 (s, 2H), 4.30 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 1.34 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₅N₂O₃ [M+H]⁺ 247.1081, found 247.1077。

2-苯乙基-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(D8): 产率 86%, 淡黄色固体。m.p. 122~123 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.30~7.26 (m, 2H), 7.22~7.17 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 4.29 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.04~2.99 (m, 2H), 2.97~2.87 (m, 2H), 1.36 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS (ESI)

calcd for $C_{14}H_{17}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 261.1242, found 261.1234.

2-环戊基-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D9**): 产率 74%, 淡黄色固体. m.p. 125~126 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.33 (s, 2H), 4.31 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.06 (p, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.03~1.94 (m, 2H), 1.87~1.68 (m, 4H), 1.64~1.55 (m, 2H), 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{17}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 225.1240, found 225.1234.

2-环己基-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D10**): 产率 77%, 淡黄色固体. m.p. 155~156 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.32 (s, 2H), 4.31 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.63 (tt, $J=11.7, 3.5$ Hz, 1H), 1.98 (dd, $J=13.3, 1.9$ Hz, 2H), 1.82~1.45 (m, 4H), 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.32~1.20 (m, 2H); HRMS (ESI) calcd for $C_{12}H_{19}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 239.1381, found 239.1390.

2-(噻吩-2-基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D11**): 产率 87%, 淡黄色固体. m.p. 160~161 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.31 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J=3.5, 0.8$ Hz, 1H), 6.31~6.25 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.28 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for $C_{10}H_{11}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ 239.0482, found 239.0485.

2-(萘-1-基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D12**): 产率 78%, 淡黄色固体. m.p. 218~219 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.27 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.04~7.86 (m, 3H), 7.56~7.51 (m, 3H), 5.73 (s, 2H), 4.20 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{15}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 283.1068, found 283.1077.

2-(萘-2-基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D13**): 产率 74%, 淡黄色固体. m.p. 230~231 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.27 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.04~7.84 (m, 3H), 7.56~7.52 (m, 3H), 5.73 (s, 2H), 4.20 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{15}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 283.1068, found 283.1077.

2-(1,1'-联苯-4-基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D14**): 产率 81%, 淡黄色固体. m.p. 223~224 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.83 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.19 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{17}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 309.1241, found 309.1234.

2-(呋喃-2-基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D15**): 产率 83%, 淡黄色固体. m.p. 158~159 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.47 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=3.5, 0.8$ Hz, 1H), 6.52~6.41 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.35 (q, $J=$

7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for $C_{10}H_{11}N_2O_4$ $[M+H]^+$ 223.0719, found 223.0713.

2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D16**): 产率 85%, 淡黄色固体. m.p. 154~155 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.41 (s, 2H), 4.31 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.01~3.96 (m, 2H), 3.51~3.37 (m, 2H), 2.99~2.81 (m, 1H), 1.93~1.74 (m, 4H), 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{17}N_2O_4$ $[M+H]^+$ 241.1176, found 241.1183.

2-(2-甲基苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D17**): 产率 74%, 淡黄色固体. m.p. 123~124 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.82 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.36~7.11 (m, 3H), 5.55 (s, 2H), 4.37 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.39 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{15}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 247.1081, found 247.1077.

2-(3-甲基苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D18**): 产率 72%, 淡黄色固体. m.p. 164~165 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.39 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.40 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{15}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 247.1081, found 247.1077.

2-(4-甲基苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D19**): 产率 83%, 淡黄色固体. m.p. 221~222 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.64 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.17 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{15}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 247.1081, found 247.1077.

2-(2-氯苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D20**): 产率 87%, 淡黄色固体. m.p. 135~136 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.94~7.83 (m, 1H), 7.57~7.37 (m, 2H), 7.37~7.21 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.36 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J=5.5$ Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for $C_{12}H_{12}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$ 267.0536, found 267.0531.

2-(3-氯苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D21**): 产率 70%, 淡黄色固体. m.p. 188~189 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.68 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.18 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for $C_{12}H_{12}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$ 267.0536, found 267.0531.

2-(4-氯苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D22**): 产率 72%, 淡黄色固体. m.p. 223~224 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.73 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.18 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for $C_{12}H_{12}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$

H]⁺ 267.0536, found 267.0531.

2-(2-溴苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D23**): 产率 76%, 淡黄色固体. m.p. 110~111 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.83 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.49~7.28 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 4.28 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.29 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₂BrN₂O₃ [M+H]⁺ 311.0031, found 311.0026.

2-(3-溴苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D24**): 产率 81%, 淡黄色固体. m.p. 185~186 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.97 (s, 1H), 7.71 (dd, *J*=18.1, 8.3 Hz, 2H), 7.35 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.39 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.39 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₂BrN₂O₃ [M+H]⁺ 311.0031, found 311.0026.

2-(4-溴苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D25**): 产率 83%, 淡黄色固体. m.p. 249~250 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.66 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.18 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.24 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₂BrN₂O₃ [M+H]⁺ 311.0031, found 311.0026.

2-(3,5-二甲基苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D26**): 产率 79%, 淡黄色固体. m.p. 177~178 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.55 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.38 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.38 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₇N₂O₃ [M+H]⁺ 261.1242, found 261.1234.

2-(3,4-二氯苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D27**): 产率 77%, 淡黄色固体. m.p. 211~212 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.84 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J*=8.5, 1.9 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.19 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.24 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₁Cl₂N₂O₃ [M+H]⁺ 301.0147, found 301.0141.

2-(3,5-二氯苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D28**): 产率 76%, 淡黄色固体. m.p. 208~209 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.64 (t, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.19 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.24 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₁Cl₂N₂O₃ [M+H]⁺ 301.0147, found 301.0141.

2-(2,6-二氯苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D29**): 产率 82%, 淡黄色固体. m.p. 166~167 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.34 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.36 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₁Cl₂N₂O₃ [M+H]⁺ 301.0147, found 301.0141.

2-(2-氟苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D30**): 产率

85%, 淡黄色固体. m.p. 170~171 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.96 (td, *J*=7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.48~7.27 (m, 1H), 7.16 (ddd, *J*=19.5, 9.4, 4.7 Hz, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.38 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₂FN₂O₃ [M+H]⁺ 251.0831, found 251.0826.

2-(3-氟苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D31**): 产率 79%, 淡黄色固体. m.p. 176~177 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.58 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.54~7.42 (m, 2H), 7.25 (td, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.18 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.24 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₂FN₂O₃ [M+H]⁺ 251.0831, found 251.0826.

2-(4-氟苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D32**): 产率 76%, 淡黄色固体. m.p. 183~184 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.81~7.75 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.18 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.24 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₂FN₂O₃ [M+H]⁺ 251.0831, found 251.0826.

2-(3,5-二氟苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D33**): 产率 82%, 淡黄色固体. m.p. 206~207 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.56 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.19 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.24 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₁F₂N₂O₃ [M+H]⁺ 269.0736, found 269.0732.

2-(2,6-二氟苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D34**): 产率 87%, 淡黄色固体. m.p. 168~169 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.39 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₁F₂N₂O₃ [M+H]⁺ 269.0736, found 269.0732.

2-(3-(三氟甲基)苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D35**): 产率 75%, 淡黄色固体. m.p. 163~164 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.18 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.52 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.39 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₂F₃N₂O₃ [M+H]⁺ 301.0789, found 301.0795.

2-(4-(三氟甲基)苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D36**): 产率 88%, 淡黄色固体. m.p. 225~226 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.40 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₂F₃N₂O₃ [M+H]⁺ 301.0789, found 301.0795.

2-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D37**): 产率 81%, 淡黄色固体. m.p. 180~181 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.36 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.41 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369.0675, found 369.0668.

2-(3-(三氟甲氧基)苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D38**): 产率 86%, 淡黄色固体. m.p. 165~166 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.39 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317.0735, found 317.0744.

2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D39**): 产率 80%, 淡黄色固体. m.p. 205~206 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.18 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317.0735, found 317.0744.

2-(4-(叔丁基)苯基)-5-氨基-4-甲酸乙酯噁唑(**D40**): 产率 73%, 淡黄色固体. m.p. 145~146 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 4.38 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.31 (s, 9H); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 289.1552, found 289.1547.

3.2.5 化合物 **E1**~**E40** 的合成

将不同取代的化合物 **D1**~**D40** (10 mmol)溶解在 20 mL 的无水二氧六环中, 并加入吡咯烷酮(0.13 g, 15 mmol), 然后缓慢滴加三氯氧磷(0.38 g, 2.5 mmol), 80 °C 反应至原料全部消失, 冰浴下滴加质量分数为 10% 氢氧化钠溶液至 pH=10, 采用二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 采用正向硅胶柱层析梯度洗脱, 洗脱剂为纯乙酸乙酯, 得到化合物 **E1**~**E40**.

2-乙基-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E1**): 产率 76%, 淡黄色固体. m.p. 128~130 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.23 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.88 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.37~2.29 (m, 2H), 1.39 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.6, 164.4, 162.2, 155.8, 119.4, 47.3, 32.7, 22.3, 20.0, 10.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 206.0859, found 206.0851.

2-丙基-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E2**): 产率 80%, 淡黄色固体. m.p. 151~153 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.25 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.34

(p, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.91~1.82 (m, 2H), 1.01 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.6, 164.3, 162.2, 155.7, 119.4, 47.3, 32.7, 22.3, 20.1, 20.0, 10.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 220.1013, found 220.1008.

2-丁基-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E3**): 产率 81%, 淡黄色固体. m.p. 167~169 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.23 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.37~2.29 (m, 2H), 1.81 (p, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.45~1.36 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.3, 163.9, 162.2, 155.7, 119.4, 47.3, 32.7, 28.6, 28.3, 22.2, 20.0, 13.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234.1150, found 234.1164.

2-十二烷基-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E4**): 产率 78%, 淡黄色固体. m.p. 104~106 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.24 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.38~2.30 (m, 2H), 1.83 (p, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.48~1.17 (m, 18H), 0.87 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.3, 164.0, 162.1, 155.8, 119.5, 47.3, 32.7, 32.0, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 29.1, 28.7, 26.6, 22.8, 20.3, 14.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346.2424, found 346.2416.

2-叔丁基-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E5**): 产率 75%, 淡黄色固体. m.p. 139~141 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.25 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.38~2.30 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.1, 164.3, 162.2, 156.0, 119.3, 47.4, 34.6, 32.7, 28.4, 20.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234.1149, found 234.1164.

2-((3*r*,5*r*,7*r*)金刚烷基-1-基)-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E6**): 产率 62%, 淡黄色固体. m.p. 153~155 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.24 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.37~2.29 (m, 2H), 2.09 (s, 9H), 1.77 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.6, 164.0, 162.0, 156.0, 119.3, 47.3, 40.1, 36.5, 32.7, 27.9, 20.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312.1659, found 312.1634.

2-苄基-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E7**): 产率 81%, 淡黄色固体. m.p. 219~221 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.12~6.80 (m, 5H), 4.23 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.18 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.37~2.29 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz,

CDCl₃) δ : 164.7, 162.5, 161.8, 155.8, 134.4, 129.1, 128.9, 127.6, 119.1, 47.4, 35.3, 32.7, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₄N₃O₂ [M+H]⁺ 268.0991, found 268.1008.

2-苯乙基-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E8**): 产率 73%, 淡黄色固体. m.p. 207~209 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.86~6.52 (m, 5H), 4.25 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.22 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.19 (s, 4H), 2.38~2.31 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.4, 162.9, 162.3, 155.8, 139.9, 128.7, 128.5, 126.7, 119.5, 47.4, 32.7, 32.6, 30.5, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₆N₃O₂ [M+H]⁺ 282.1179, found 282.1164.

2-环戊基-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E9**): 产率 79%, 淡黄色固体. m.p. 162~164 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.31~4.19 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.31 (p, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.20 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.38~2.30 (m, 2H), 2.16~2.07 (m, 2H), 2.06~1.98 (m, 2H), 1.91~1.76 (m, 2H), 1.74~1.64 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 167.2, 164.3, 162.1, 156.2, 118.8, 47.4, 38.9, 32.7, 31.3, 25.7, 20.1; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₆N₃O₂ [M+H]⁺ 246.1151, found 246.1164.

2-环己基-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E10**): 产率 87%, 淡黄色固体. m.p. 192~194 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.24 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.20 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.89 (tt, *J*=11.3, 3.7 Hz, 1H), 2.47~2.28 (m, 2H), 2.12~2.06 (m, 2H), 1.84~1.80 (m, 2H), 1.71~1.67 (m, 2H), 1.64~1.55 (m, 2H), 1.43~1.32 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 167.0, 164.2, 162.1, 155.9, 119.4, 47.4, 37.9, 32.7, 30.3, 25.8, 25.6, 20.1; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₈N₃O₂ [M+H]⁺ 260.1339, found 260.1321.

2-(噻吩-2-基)-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E11**): 产率 79%, 淡黄色固体. m.p. 185~187 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.85 (dd, *J*=3.7, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J*=5.0, 3.8 Hz, 1H), 4.29 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.25 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.41~2.34 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 163.9, 162.6, 156.0, 155.7, 130.6, 130.1, 128.9, 128.4, 120.7, 47.5, 32.8, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₀N₃O₂S [M+H]⁺ 260.0426, found 260.0415.

2-(萘-1-基)-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E12**): 产率 74%, 淡黄色固体. m.p. 261~263 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.71 (s, 1H), 8.27 (dd, *J*=8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.03~7.93 (m, 2H), 7.93~7.85 (m, 1H), 7.71~7.50 (m, 2H), 4.31 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.28

(t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.58~2.27 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.1, 162.5, 159.8, 155.7, 134.6, 132.8, 128.9, 128.8, 127.8, 127.8, 127.7, 126.9, 123.5, 123.4, 120.8, 47.3, 32.6, 19.8; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₄N₃O₂ [M+H]⁺ 304.1015, found 304.1008.

2-(萘-2-基)-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E13**): 产率 82%, 淡黄色固体. m.p. 243~245 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.72 (s, 1H), 8.27 (dd, *J*=8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.92~7.86 (m, 1H), 7.66~7.50 (m, 2H), 4.32 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.28 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.43~2.36 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 162.7, 161.3, 160.1, 157.9, 134.9, 133.0, 129.1, 129.0, 128.1, 127.9, 127.1, 123.8, 123.6, 121.0, 118.7, 47.5, 32.9, 20.1; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₄N₃O₂ [M+H]⁺ 304.1015, found 304.1008.

2-(1,1'-联苯-4-基)-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E14**): 产率 79%, 淡黄色固体. m.p. 219~221 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.26 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.76~7.71 (m, 2H), 7.67~7.63 (m, 2H), 7.50~7.45 (m, 2H), 7.43~7.37 (m, 1H), 4.30 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.26 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.42~2.34 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.3, 162.6, 159.8, 155.9, 144.4, 140.0, 129.1, 128.2, 127.8, 127.7, 127.3, 125.3, 120.9, 47.5, 32.8, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₆N₃O₂ [M+H]⁺ 330.1148, found 330.1164.

2-(呋喃-2-基)-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E15**): 产率 76%, 淡黄色固体. m.p. 179~180 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.64 (dd, *J*=1.6, 0.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=3.5, 0.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J*=3.5, 1.7 Hz, 1H), 4.28 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.25 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.41~2.33 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 163.8, 162.8, 155.7, 152.2, 145.9, 141.9, 120.5, 114.5, 112.4, 47.5, 32.8, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₀N₃O₃ [M+H]⁺ 244.0622, found 244.0644.

2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E16**): 产率 68%, 淡黄色固体. m.p. 181~183 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.24 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.02 (dt, *J*=11.7, 3.6 Hz, 2H), 3.54 (td, *J*=11.6, 3.1 Hz, 2H), 3.20 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.14 (tt, *J*=10.0, 4.7 Hz, 1H), 2.38~2.30 (m, 2H), 2.12~1.97 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 165.0, 164.3, 162.5, 155.8, 119.3, 67.1, 47.4, 35.1, 32.7, 29.8, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₆N₃O₃ [M+H]⁺ 262.1132, found 262.1113.

2-(2-甲基苯基)-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]

嘧啶-9(5*H*)-酮(**E17**): 产率 72%, 淡黄色固体. m.p. 226~228 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.14~8.12 (m, 1H), 7.42~7.38 (m, 1H), 7.34~7.30 (m, 2H), 4.29 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.26 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.42~2.34 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 163.9, 162.6, 160.2, 156.0, 138.9, 132.0, 131.2, 129.7, 126.3, 125.3, 120.6, 47.5, 32.8, 22.6, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₄N₃O₂ [M + H]⁺ 268.1003, found 268.1008.

2-(3-甲基苯基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E18**): 产率 79%, 淡黄色固体. m.p. 231~233 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.28 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.24 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.39~2.29 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.2, 162.6, 160.0, 155.9, 138.9, 132.5, 128.9, 127.9, 126.3, 124.4, 120.7, 47.5, 32.8, 21.5, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₄N₃O₂ [M + H]⁺ 268.1003, found 268.1008.

2-(4-甲基苯基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E19**): 产率 82%, 淡黄色固体. m.p. 270~272 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.07 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.28 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.24 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.42~2.28 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.1, 162.4, 160.1, 155.9, 142.3, 129.8, 127.3, 123.7, 120.8, 47.5, 32.8, 21.8, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₄N₃O₂ [M + H]⁺ 268.1003, found 268.1008.

2-(2-氯苯基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E20**): 产率 75%, 淡黄色固体. m.p. 228~230 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.15 (dd, *J*=7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (td, *J*=7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (td, *J*=7.5, 1.5 Hz, 1H), 4.29 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.26 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.42~2.34 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.3, 163.1, 157.9, 155.8, 133.4, 132.2, 131.8, 131.6, 127.1, 125.4, 120.4, 47.5, 32.8, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₁ClN₃O₂ [M + H]⁺ 288.0458, found 288.0462.

2-(3-氯苯基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E21**): 产率 73%, 淡黄色固体. m.p. 216~218 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.45 (dt, *J*=15.6, 8.1 Hz, 2H), 4.29 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.26 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.42~2.34 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.3, 163.1, 158.4, 155.8, 135.2, 131.7, 130.4, 128.1, 127.3, 125.3, 120.8,

47.5, 32.9, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₁ClN₃O₂ [M + H]⁺ 288.0458, found 288.0462.

2-(4-氯苯基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E22**): 产率 79%, 淡黄色固体. m.p. 293~295 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.11 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.47 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 4.29 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.26 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.42~2.34 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.3, 162.9, 158.9, 155.9, 138.0, 129.5, 128.6, 124.9, 120.8, 47.5, 32.8, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₁ClN₃O₂ [M + H]⁺ 288.0458, found 288.0462.

2-(2-溴苯基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E23**): 产率 76%, 淡黄色固体. m.p. 206~208 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.08 (dd, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J*=8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.43 (td, *J*=7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.34 (td, *J*=7.7, 1.7 Hz, 1H), 4.28 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.25 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.41~2.33 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.3, 163.2, 158.3, 155.8, 134.9, 132.3, 132.2, 127.6, 127.4, 121.6, 120.4, 47.5, 32.8, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₁BrN₃O₂ [M + H]⁺ 331.9976, found 331.9956.

2-(3-溴苯基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E24**): 产率 80%, 淡黄色固体. m.p. 242~246 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.31 (t, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J*=8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.27 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.24 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.41~2.33 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.2, 163.1, 158.2, 155.8, 134.5, 130.6, 130.1, 128.2, 125.7, 123.1, 120.7, 47.5, 32.8, 19.9; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₁BrN₃O₂ [M + H]⁺ 331.9976, found 331.9956.

2-(4-溴苯基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E25**): 产率 83%, 淡黄色固体. m.p. 294~296 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.04 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.29 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.25 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.42~2.34 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.3, 162.9, 159.0, 155.8, 132.4, 128.7, 126.45, 125.4, 120.8, 47.5, 32.8, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₁BrN₃O₂ [M + H]⁺ 331.9976, found 331.9956.

2-(3,5-二甲基苯基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E26**): 产率 68%, 淡黄色固体. m.p. 260~262 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.80 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 4.26 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.22 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.39~2.27 (m, 2H); ¹³C NMR (100

MHz, CDCl₃) δ : 164.1, 162.5, 160.2, 155.9, 138.8, 133.5, 126.2, 125.1, 120.7, 47.4, 32.8, 21.3, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₆N₃O₂ [M + H]⁺ 282.1151, found 282.1164.

2-(3,4-二氯苯基)-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E27**): 产率 73%, 淡黄色固体. m.p. 253~255 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.27 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.29 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.26 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.67~2.17 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.3, 163.3, 157.6, 155.8, 136.1, 133.7, 131.3, 128.9, 126.2, 126.2, 120.8, 47.6, 32.9, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₀Cl₂N₃O₂ [M + H]⁺ 322.0054, found 322.0072.

2-(3,5-二氯苯基)-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E28**): 产率 86%, 淡黄色固体. m.p. 353~355 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.45~7.39 (m, 3H), 4.28 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.26 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.42~2.33 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.7, 163.5, 155.7, 154.5, 136.6, 132.7, 128.3, 127.0, 120.1, 47.5, 32.9, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₀-Cl₂N₃O₂ [M+H]⁺ 322.0054, found 322.0072.

2-(2,6-二氯苯基)-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E29**): 产率 80%, 淡黄色固体. m.p. 208~210 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.08 (d, *J*=1.8 Hz, 2H), 7.49 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.30 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.27 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.43~2.35 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.5, 163.5, 155.7, 155.4, 136.1, 131.5, 129.1, 125.5, 120.0, 47.6, 32.9, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₀Cl₂N₃O₂ [M+H]⁺ 322.0053, found 322.0072.

2-(2-氟苯基)-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E30**): 产率 70%, 淡黄色固体. m.p. 270~272 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.21 (td, *J*=7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.62~7.45 (m, 1H), 7.32~7.15 (m, 2H), 4.30 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.26 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.42~2.36 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 163.10 (d, *J*=242.5 Hz), 163.0, 159.3, 156.6, 155.8, 133.4 (d, *J*=8.5 Hz), 130.4 (d, *J*=1.9 Hz), 124.7 (d, *J*=3.9 Hz), 119.3, 117.2 (d, *J*=21.2 Hz), 114.8 (d, *J*=10.7 Hz), 47.5, 32.8, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₁FN₃O₂ [M+H]⁺ 272.0752, found 272.0757.

2-(3-氟苯基)-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E31**): 产率 75%, 淡黄色固体. m.p. 196~198 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.95 (d, *J*=7.8

Hz, 1H), 7.85 (dt, *J*=9.4, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (td, *J*=8.1, 5.6 Hz, 1H), 7.20 (td, *J*=8.4, 2.6 Hz, 1H), 4.28 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.25 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.42~2.34 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.2, 163.1, 163.0 (d, *J*=254.8 Hz), 158.6, 155.8, 130.9 (d, *J*=8.2 Hz), 128.4 (d, *J*=8.6 Hz), 123.0 (d, *J*=3.1 Hz), 120.7, 118.7 (d, *J*=21.2 Hz), 114.2 (d, *J*=24.3 Hz), 47.5, 32.8, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₁FN₃O₂ [M + H]⁺ 272.0752, found 272.0757.

2-(4-氟苯基)-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E32**): 产率 77%, 淡黄色固体. m.p. 245~247 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.18 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.18 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.29 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.25 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.42~2.34 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.7 (d, *J*=253.1 Hz), 164.1, 162.6, 158.8, 155.7, 129.6 (d, *J*=8.9 Hz), 122.8 (d, *J*=3.2 Hz), 120.7, 116.4 (d, *J*=22.3 Hz), 47.5, 32.8, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₁FN₃O₂ [M+H]⁺ 272.0752, found 272.0757.

2-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E33**): 产率 71%, 淡黄色固体. m.p. 243~245 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.69 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 6.96 (tt, *J*=8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.29 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.26 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 2.47~2.28 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.3, 163.5, 163.3 (dd, *J*=248.7, 12.5 Hz), 157.5 (t, *J*=3.9 Hz), 155.7, 129.2 (t, *J*=10.6 Hz), 120.8, 111.0~109.3 (m), 107.1 (t, *J*=25.3 Hz), 47.6, 32.9, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₀F₂N₃O₂ [M+H]⁺ 290.0657, found 290.0663.

2-(2,6-二氟苯基)-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E34**): 产率 81%, 淡黄色固体. m.p. 221~223 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.48 (tt, *J*=8.4, 6.1 Hz, 1H), 7.06 (t, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.28 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.26 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.44~2.35 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.4, 163.5, 161.2 (dd, *J*=259.8, 5.2 Hz), 155.6, 151.4 (t, *J*=3.4 Hz), 133.2 (t, *J*=10.5 Hz), 120.4, 116.2~111.9 (m), 105.8 (t, *J*=15.8 Hz), 47.5, 32.9, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₀F₂N₃O₂ [M+H]⁺ 290.0657, found 290.0663.

2-(3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢噁唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E35**): 产率 69%, 淡黄色固体. m.p. 211~213 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.48 (s, 1H), 8.36 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.64 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.31 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.27 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.43~2.36 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz,

CDCl_3) δ : 164.4, 163.3, 158.3, 155.8, 131.8 (q, $J=99.3$ Hz), 130.2, 129.8, 128.1 (q, $J=3.6$ Hz), 127.3, 125.1, 124.3 (q, $J=3.9$ Hz), 121.6 (d, $J=155.1$ Hz), 47.6, 32.9, 20.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 322.0702, found 322.0725.

2-(4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E36**): 产率 74%, 淡黄色固体. m.p. 264~266 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.30 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.30 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.43~2.36 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.3, 163.2, 158.2, 155.7, 133.0 (q, $J=98.6$ Hz), 129.5, 127.4, 126.0 (q, $J=3.8$ Hz), 125.0, 121.5 (d, $J=154.8$ Hz), 47.4, 32.7, 19.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 322.0702, found 322.0725.

2-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E37**): 产率 61%, 淡黄色固体. m.p. 236~238 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.64 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 4.31 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.44~2.37 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.5, 164.0, 156.8, 155.7, 132.9 (q, $J=102.3$ Hz), 128.5, 127.1 (d, $J=3.8$ Hz), 124.9~124.7 (m), 122.9 (d, $J=274.4$ Hz), 120.8, 47.6, 32.9, 20.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 390.0584, found 390.0599.

2-(3-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E38**): 产率 78%, 淡黄色固体. m.p. 196~198 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.54 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=8.9, 1.6$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.43~2.35 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.3, 163.2, 158.3, 155.9, 149.8 (q, $J=2.0$ Hz), 130.7, 128.4, 125.5, 124.1, 120.8, 120.5 (d, $J=258.1$ Hz), 119.7, 47.6, 32.9, 20.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 338.0650, found 338.0674.

2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E39**): 产率 83%, 淡黄色固体. m.p. 258~260 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.23 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 4.30 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.43~2.36 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.3, 163.0, 158.6, 155.9, 151.6 (q, $J=1.9$ Hz), 129.0, 125.0, 121.3, 120.5 (d, $J=258.5$ Hz), 120.8, 47.5, 32.9, 20.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 338.0650, found 338.0674.

2-(4-(叔丁基)苯基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-*d*]吡咯并

[1,2-*a*]嘧啶-9(5*H*)-酮(**E40**): 产率 86%, 淡黄色固体. m.p. 263~265 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.28 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.24 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.65~2.24 (m, 2H), 1.34 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.1, 162.4, 160.0, 155.9, 155.3, 127.1, 126.1, 123.6, 120.7, 47.4, 35.2, 32.8, 31.2, 21.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 310.1463, found 310.1477.

3.3 生物活性实验

3.3.1 MTT 法实验具体方法

在细胞生长对数期, 将每种细胞株按合适的密度(细胞密度因细胞生长特征不同而相应调整)分别种于 96 孔板(400 μL /孔), 在培养箱孵育. 实验组分为空白对照组、无细胞调零组、阳性对照组和给药组. 待细胞过夜贴壁后给药, 药终浓度为初筛 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 抑制率 > 50% 的化合物, 再次按浓度梯度(0、1、10、20、30、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)复测, 每个浓度设置 6 个复孔并继续孵育 72 h. 每孔加入 100 μL 0.5 mg/mL MTT, 并作用于 4 h, 弃去上清液, 每孔加入 120 μL 二甲基亚砜(DMSO)震荡 3 min, 然后用 SpectraMax M5 多功能酶标仪测定 OD_{570} . 所有的吸光度值都必须减去空白组的吸光度值后计算细胞增殖抑制率, 并用 Graphpad Prism 8.0 计算 IC_{50} 值. 细胞增殖抑制率计算公式为: 抑制率 = $[(A_{\text{control}} - A_{\text{test}})/(A_{\text{control}} - A_{\text{blank}})] \times 100\%$

3.3.2 抗菌实验具体方法

融化琼脂培养基, 待其温度降至(46 $\pm$ 0.5) °C, 加入已培养好的菌液, 充分混匀, 使试验菌悬液浓度为 $5 \times 10^5 \sim 5 \times 10^6$ cfu/mL, 倒入培养皿中, 15~20 mL/皿, 放置 20 min 使其凝固. 用琼脂打孔器打孔, 直径为 5~6 mm, 4~5 孔/皿, 均匀分布, 各孔中心之间相距 25 mm 以上, 与培养皿的周缘相距 15 mm 以上. 每孔加入待测液 20 μL . 盖好培养皿, 置于 37 °C 培养箱 30~60 min, 使溶液完全被吸收, 倒置培养 16~18 h. 观察结果, 用游标卡尺测量抑菌环的直径并记录. 每组重复 3 次, 取平均值.

3.3.3 培养基和试剂

MCF-7, A549 和 HeLa 传代细胞购买自中国科学院上海细胞库. HeLa 和 MCF-7 在达尔伯克改良伊格培养基(DMEM)中培养, 两种培养基辅以体积分数为 10% 的胎牛血清(FBS)和体积分数为 1% 的双抗(青霉素和链霉素). 所有细胞均在 37 °C 下在含有体积分数为 5% 的 CO_2 的培养箱中培养.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 E1~E40

的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图和 E33 的单晶数据. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Alshamma, A.; Drake, S.; Flynn, D. L.; Mitscher, L. A.; Park, Y. H.; Rao, G. S. R.; Simpson, A.; Swayze, J. K.; Veyssoglu, T.; Wu, S. T.-S. *J. Nat. Prod.* **1981**, *44*, 745.
- [2] Mohr, N.; Budzikiewicz, H.; Korth, H.; Pulverer, und. G. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1515.
- [3] Okmanov, R. Y.; Tashkhodzhaev, B.; Khakimova, Z. M.; Tulyaganov, T. S.; Shakhidoyatov, K. M. *Chem. Nat. Compd.* **2010**, *46*, 59.
- [4] Wu, X.-Y.; Qin, G.-W.; Cheung, K. K.; Cheng, K. F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13323.
- [5] Molina, P.; Tárraga, A.; Gonzalez-Tejero, A.; Rioja, I.; Ubeda, A.; Terencio, M. C.; Alcaraz, M. J. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1297.
- [6] Wang, C.-H.; Zeng, H.; Wang, Y.-H.; Li, C.; Cheng, J.; Ye, Z.-J.; He, X.-J. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2015**, *17*, 595.
- [7] Potewar, T. M.; Ingale, S. A.; Srinivasan, K. V. *ARKIVOC* **2008**, 100.
- [8] Nepali, K.; Sharma, S.; Ojha, R.; Dhar, K. L. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 1.
- [9] Zhang, H.-Z.; Zhao, Z.-L.; Zhou, C.-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *144*, 444.
- [10] Zhang, H.-Z.; Gan, L.-L.; Wang, H.; Zhou, C.-H. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2017**, *17*, 122.
- [11] Zhang, L.; Peng, X.-M.; Damu, G. L. V.; Geng, R.-X.; Zhou, C.-H. *Med. Res. Rev.* **2014**, *34*, 340.
- [12] Zhou, C.-H.; Wang, Y. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 239.
- [13] Seenaiiah, D.; Reddy, P. R.; Reddy, G. M.; Padmaja, A.; Padmavathi, V.; Krishna, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 1.
- [14] Tropcheva, R.; Lesev, N.; Danova, S.; Stoitsova, S.; Kaloyanova, S. *J. Photochem. Photobiol., B* **2015**, *143*, 120.
- [15] Zhang, Y.; Bao, J.; Deng, X.-X.; He, W.; Fan, J.-J.; Jiang, F.-Q.; Fu, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 4081.
- [16] Li, Z.; Gever, J. R.; Rao, S.; Widjaja, K.; Prusiner, S. B.; Silber, B. M. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 397.
- [17] Bernard, A. M.; Cabiddu, M. G.; De Montis, S.; Mura, R.; Pompei, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 4061.
- [18] Henderson, J. A.; Bilimoria, D.; Bubenik, M.; Cadilhac, C.; Cottrell, K. M.; Denis, F.; Dietrich, E.; Ewing, N.; Falardeau, G.; Giroux, S.; L'Heureux, L.; Liu, B.; Mani, N.; Morris, M.; Nicolas, O.; Pereira, O. Z.; Poisson, C.; Reddy, T. J.; Selliah, S.; Shawgo, R. S.; Vaillancourt, L.; Wang, J.; Xu, J.; Chauret, N.; Berlioz-Seux, F.; Chan, L. C.; Das, S. K.; Grillot, A.-L.; Bennani, Y. L.; Maxwell, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 948.
- [19] Lu, X.-Y.; Hu, X.-L.; Liu, Z.-Y.; Zhang, T.-Y.; Wang, R.-B.; Wan, B.-J.; Franzblau, S. G.; You, Q.-D. *MedChemComm* **2017**, *8*, 1303.
- [20] Costales, A.; Mathur, M.; Ramurthy, S.; Lan, J.; Subramanian, S.; Jain, R.; Atallah, G.; Setti, L.; Lindvall, M.; Appleton, B. A.; Ornelas, E.; Feucht, P.; Warne, B.; Doyle, L.; Basham, S. E.; Aronchik, I.; Jefferson, A. B.; Shafer, C. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1592.
- [21] An, Y.; Lee, E.; Yu, Y.; Yun, J.; Lee, M. Y.; Kang, J. S.; Kim, W.-Y.; Jeon, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3067.
- [22] Zhang, J.; Yao, D.-H.; Jiang, Y.-N.; Huang, J.; Yang, S.-L.; Wang, J.-H. *Bioorg. Chem.* **2017**, *72*, 168.
- [23] Seth, K.; Garg, S. K.; Kumar, R.; Purohit, P.; Meena, V. S.; Goyal, R.; Banerjee, U. C.; Chakraborti, A. K. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 512.
- [24] Salomé, C.; Ribeiro, N.; Chavagnan, T.; Thuaud, F.; Serova, M.; de Gramont, A.; Faivre, S.; Raymond, E.; Désaubry, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *81*, 181.
- [25] Lu, X.-Y.; Liu, X.-B.; Wan, B.-J.; Franzblau, S. G.; Chen, L.-L.; Zhou, C.-L.; You, Q.-D. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 164.

(Zhao, C.)