



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107602570 B

(45)授权公告日 2020.07.03

(21)申请号 201711001949.3

(22)申请日 2017.10.24

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107602570 A

(43)申请公布日 2018.01.19

(73)专利权人 暨南大学

地址 510632 广东省广州市天河区黄埔大道西601号

(72)发明人 蔡倩

(74)专利代理机构 广州市华学知识产权代理有

限公司 44245

代理人 桂婷 陈燕娴

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

C07D 471/04(2006.01)

(56)对比文件

CN 103596924 A,2014.02.19,

Yu Ana等.Diversified Synthesis of 2-(4-Oxo[1,2,3]triazolo[1,5-a]quinoxalin-
《Synthesis》.2017,第49卷(第17期),第3863-3873页.

审查员 赵贞贞

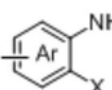
权利要求书2页 说明书11页

(54)发明名称

一种合成含氮多元并杂环化合物的方法

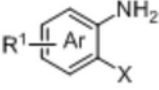
(57)摘要

本发明属于化学合成领域,公开了一种合成含氮多元并杂环化合物的方法。该方法包括以下步骤:(1)在溶剂存在条件下,醛RCHO、异腈类化

合物R¹NC、邻卤代芳胺R¹-以及取代的

丙炔酸R²-C≡C-CO₂H发生Ugi四组分反应,反应结束后旋去溶剂即得步骤(1)的产物;(2)惰性气氛下,在溶剂存在条件下,将步骤(1)中所得产物与1,3-偶极子反应试剂在铜盐催化下发生串连反应,然后将所得反应液纯化,得步骤(2)产物;(3)在溶剂或无溶剂存在条件下,将步骤(2)中的产物与酸在加热条件下发生酸促进反应,反应结束后将所得反应液纯化即得目标产物。该方法具有广泛的底物适用性,其制备方法简单高效,并具有良好的官能团兼容性,具有广阔的推广前景。

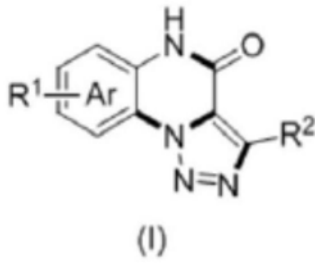
1. 一种合成含氮多元并杂环化合物的方法,其特征在于主要包括以下步骤:

(1) 在溶剂存在条件下,醛RCHO、异腈类化合物R'NC、邻卤代芳胺  以及取代的丙炔酸R²-C≡C-CO₂H发生Ugi四组分反应,反应结束后旋去溶剂即得步骤(1)的产物;

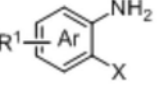
(2) 惰性气氛保护下,在溶剂存在条件下,将步骤(1)中所得产物与1,3-偶极子反应试剂在铜盐催化下发生串连反应,然后将所得反应液纯化,得步骤(2)产物;或者,惰性气体保护下,在溶剂和碱存在条件下,将步骤(1)中所得产物与1,3-偶极子反应试剂在铜盐催化下发生串连反应,然后将所得反应液纯化,得步骤(2)产物;

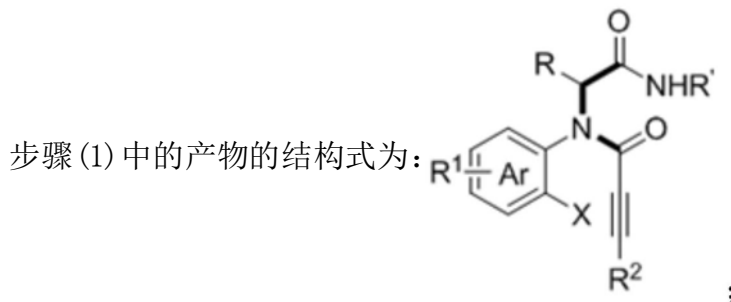
(3) 在溶剂或无溶剂存在条件下,将步骤(2)中的产物与酸在加热条件下发生酸促进反应,反应结束后将所得反应液纯化即得目标产物;

所述的含氮多元并杂环化合物为(I) [1,2,3]三唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮衍生物,结构式如下:



步骤(1)中的醛RCHO中的R选自苯基、取代苯基,其中取代苯基中的取代基为烷氧基、烷基、卤基中的至少一种;异氰化合物R'NC中的R'选自叔丁基、环己基、苄基、乙酸乙酯基;取代的丙炔酸R²-C≡C-CO₂H中的R²选自苯基、甲基、丙基;

步骤(1)中的邻卤代芳胺  中的R¹选自氢、三氟甲基、甲氧基、甲基;X代表碘、溴或氯;与R¹基团相连的Ar为苯环;



步骤(2)中所述的1,3-偶极子反应试剂为NaN₃;



步骤(1)中所述的溶剂为EtOH, MeOH, i-PrOH中的至少一种;

步骤(2)中所述的溶剂为DMF, DMSO中的至少一种;

步骤(2)中所述的铜盐为CuI, CuBr, CuCl, CuOTf, Cu(OAc)₂中的至少一种;

步骤(3)中所述的酸为盐酸、硫酸、三氟乙酸、乙酸中的至少一种;

步骤(3)中所述的溶剂为甲苯、DMSO中的至少一种。

2. 根据权利要求1所述的合成含氮多元并杂环化合物的方法, 其特征在于:

步骤(1)中所述的Ugi四组分反应的反应温度为0~90℃, 反应时间为1~48h; 步骤(1)中所用的四组分的摩尔比为1:(1~2):(1~2):(1~2)。

3. 根据权利要求1所述的合成含氮多元并杂环化合物的方法, 其特征在于:

所述的碱为K₂CO₃、Cs₂CO₃、K₃PO₄、NaOH、KOH、CSOH、CSF中的至少一种。

4. 根据权利要求1所述的合成含氮多元并杂环化合物的方法, 其特征在于:

步骤(2)中所述的串连反应是指反应温度为40~150℃, 反应时间为1~72h; 步骤(2)中所用的步骤(1)中所得产物与1,3-偶极子反应试剂的摩尔比为1:(1~2); 步骤(2)中所用的铜盐催化剂的量为步骤(1)中邻卤代芳胺的摩尔量的1%~100%; 步骤(2)中所用的碱的量为步骤(1)中邻卤代芳胺的摩尔量的1~2倍;

步骤(2)中所述的纯化是指向所得反应液中加入乙酸乙酯萃取, 合并有机相后水洗并干燥即得步骤(2)产物。

5. 根据权利要求4所述的合成含氮多元并杂环化合物的方法, 其特征在于:

步骤(3)中所述的盐酸、硫酸为2mol/L的盐酸水溶液、硫酸水溶液。

6. 根据权利要求1所述的合成含氮多元并杂环化合物的方法, 其特征在于:

步骤(3)中所用的步骤(2)中的产物与酸的用量为每1mmol的步骤(2)中的产物对应使用1~10mL的酸; 步骤(3)中所述的酸促进反应是指反应温度为20~150℃, 反应时间为1~48h; 步骤(3)中所述的纯化是指加碱调节pH值为8-9, 并加入乙酸乙酯分液萃取水相后合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩过滤得到的固体即为目标产物。

一种合成含氮多元并杂环化合物的方法

技术领域

[0001] 本发明属于化学合成领域,特别涉及一种合成含氮多元并杂环化合物的方法。

背景技术

[0002] 含氮的多元并杂环结构如[1,2,3]三唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮、[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-4-酮、吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮等,是许多具有重要生物活性的化合物中的关键结构[(a) Biagi, G.; Giorgi, I.; Livi, O.; Scartoni, V.; Betti, L.; Giannaccini, G.; Trincavelli, M. L. Eur. J. Med. Chem. 2002, 37, 565. (b) Suzuki, F.; Kuroda, T.; Nakasato, Y.; Manabe, H.; Ohmori, K.; Kitamura, S.; Ichikawa, S.; Ohno, T. J. Med. Chem. 1992, 35, 4045. (c) Leach, C. A.; Brown, T. H.; Ife, R. J.; Keeling, D. J.; Laing, S. M.; Parsons, M. E.; Price, C. A.; Wiggall, K. J. J. Med. Chem. 1992, 35, 1845.].这些结构的合成文献中报道的方法较少,并且通过已报道的传统合成方法来合成这些结构,存在步骤繁杂、收率低、适用范围窄等不利因素。

[0003] 近期有文献报道使用Sonogashira环化反应(Chatterjee, N. Tetrahedron Lett. 2015, 56, 3886)得到此类结构骨架,但该方法需要使用纳米级催化剂,且原料难以商业化获取,需要多步反应才能得到,并且需要超声处理,步骤繁杂。

[0004] 我们课题组基于有机亚铜中间体捕捉的策略,报道了通过邻卤代炔酰胺分别与叠氮化钠、有机叠氮以及异氰基乙酸乙酯等结构在铜催化下的[3+2]环化/偶联串联反应来合成[1,2,3]三唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮衍生物、[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-4-酮衍生物、吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮衍生物[(a) Yan, J.; Zhou, F.; Qin, D.; Cai, T.; Ding, K.; Cai, Q. Org. Lett. 2012, 14, 1262. (b) Cai, Q.; Yan, J.; Ding, K. Org. Lett. 2012, 14, 3332. (c) Zhou, F.; Liu, J.; Ding, K.; Liu, J.; Cai, Q. J. Org. Chem. 2011, 76, 5346.].但在这些方法中,所使用的原料邻卤代炔酰胺难以从商业途径获得,需要多步反应进行合成,因此使底物的范围受到极大限制,难以广泛应用。而我们发现通过Ugi四组分反应和铜催化的[3+2]环化/偶联串联反应,可以高效快速的合成2-位取代芳基乙酰胺类衍生物,其中2-位取代基为[1,2,3]三唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮、吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮核心结构[(a) An, Y.; He, H.; Liu, T.; Zhang, Y.; Lu, X.; Cai, Q. Synthesis 2017, 49, 3863. (b) Zhou, F.; Liu, J.; Ding, K.; Liu, J.; Cai, Q. J. Org. Chem. 2011, 76, 5346.].但是通过这类结构如何获得含氮多元并杂环核心结构[1,2,3]三唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮、[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-4-酮以及吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮衍生物,在前面的工作中没有找到合适的方法。

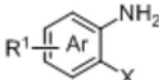
发明内容

[0005] 为了克服上述现有技术的缺点与不足,本发明的首要目的在于提供一种合成含氮多元并杂环化合物的方法。该方法基于组合三类反应,即Ugi四组分反应、铜催化的串联反应以及酸促进的反应,可以从简单的商业化原料,高效快速的构建三种含氮多元并杂环结构,如[1,2,3]三唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮衍生物、[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-4-酮

衍生物、吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮衍生物。

[0006] 本发明的目的通过下述方案实现：

[0007] 一种合成含氮多元并杂环化合物的方法，其主要包括以下步骤：

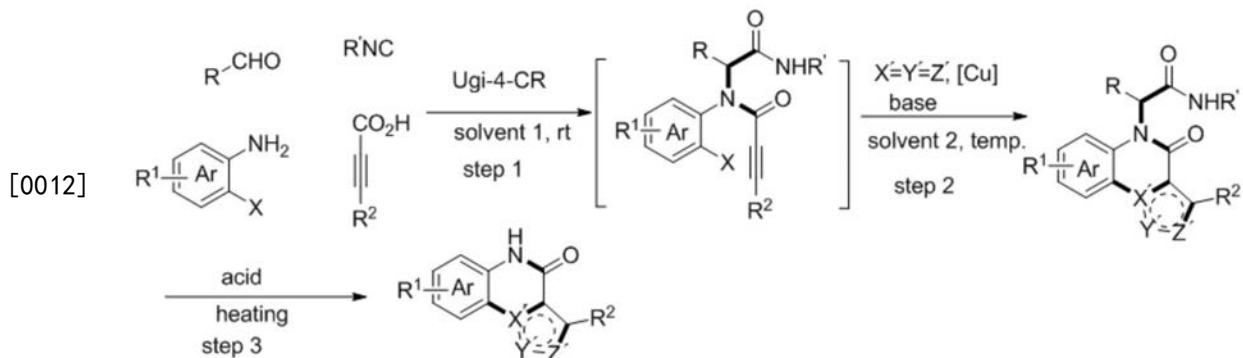
[0008] (1) 在溶剂存在条件下，醛RCHO、异氰类化合物R'NC、邻卤代芳胺  以及

取代的丙炔酸R²-C≡C-CO₂H发生Ugi四组分反应，反应结束后旋去溶剂即得步骤(1)的产物；

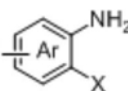
[0009] (2) 惰性气体保护下，在溶剂存在条件下，将步骤(1)中所得产物与1,3-偶极子反应试剂(X'=Y'=Z')在铜盐催化下发生串连反应，然后将所得反应液纯化，得步骤(2)产物；或者，惰性气体保护下，在溶剂和碱存在条件下，将步骤(1)中所得产物与1,3-偶极子反应试剂(X'=Y'=Z')在铜盐催化下发生串连反应，然后将所得反应液纯化，得步骤(2)产物；

[0010] (3) 在溶剂或无溶剂存在条件下，将步骤(2)中的产物与酸在加热条件下发生酸促进反应，反应结束后将所得反应液纯化即得目标产物；

[0011] 上述合成含氮多元并杂环化合物的方法可用下列反应通式来表示：



[0013] 步骤(1)中的醛RCHO中的R选自苯基、取代苯基(取代基可为烷氧基、烷基、卤基等中的至少一种)、取代芳基(取代基可为烷氧基、烷基、卤基等中的至少一种)、甲基、乙基、乙炔基、乙炔基、直链或支链的饱和C₃-C₁₂烷基、直链或支链的不饱和C₃-C₁₂烷基等；异氰类化合物R'NC中的R'选自叔丁基、环己基、苯基、苄基、乙酸乙酯基、2,6-二甲基苯基；取代的丙炔酸R²-C≡C-CO₂H中的R²选自氢、芳基、三氟甲基、氰基、C₁-C₁₂烷氧基、甲基、乙基、直链或支链的饱和C₃-C₁₂烷基、乙烯基、乙炔基、直链或支链的不饱和C₃-C₁₂烷基、酯基等；

[0014] 步骤(1)中的邻卤代芳胺  中的R¹选自氢、卤素、芳基、三氟甲基、氰基、C₁-C₁₂烷氧基、甲基、乙基、直链或支链的饱和C₃-C₁₂烷基、乙烯基、乙炔基、直链或支链的不饱和C₃-C₁₂烷基、硝基、酯基等；X代表卤素，为碘、溴、氯或者拟卤素，如OTf等；与R¹基团相连的Ar为芳基，包括苯环、萘环、吡啶环等。

[0015] 步骤(1)中所述的溶剂可为DMF(N,N-二甲基甲酰胺), DMSO(二甲基亚砜), EtOH(乙醇), MeOH(甲醇), i-PrOH(异丙醇), MeCN(乙腈)等, 优选为MeOH或EtOH。

[0016] 步骤(1)中所述的Ugi四组分反应的反应温度为0~90℃, 反应时间为1~48h。所述的反应时间优选为室温~50℃, 反应时间优选为6~24h。

[0017] 步骤(1)中所用的四组分的摩尔比为1:(1~2):(1~2):(1~2), 优选为1:1:1:1。

[0018] 步骤(2)中所述的溶剂为DMF(N,N-二甲基甲酰胺),DMSO(二甲基亚砜),EtOH(乙醇),MeOH(甲醇),MeCN(乙腈)等,优选为DMF或DMSO;所述的铜盐为一价或二价铜盐,包括CuI,CuBr,CuCl,CuCN,CuOTf,CuSO₄,CuCl₂,Cu(OAc)₂等;所述的碱为K₂CO₃,Cs₂CO₃,K₃PO₄,NaOH,KOH,CSOH,CSF等中的至少一种。

[0019] 步骤(2)中所述的1,3-偶极子反应试剂为NaN₃,有机叠氮化合物(如BnN₃(苄基叠氮)、2-甲基苄基叠氮、3,5-二甲基苄基叠氮、3,5-二三氟甲基苄基叠氮)以及含异氰基的化合物(如异氰基乙酸乙酯)等。

[0020] 步骤(2)中所述的串连反应是指反应温度为40~150℃,反应时间为1~72h;反应温度优选为90~120℃,反应时间优选为6~24h;

[0021] 步骤(2)中所用的步骤(1)中所得产物与1,3-偶极子反应试剂的摩尔比为1:(1~2),优选为1:1.2。

[0022] 步骤(2)中所用的铜盐催化剂的量为步骤(1)中邻卤代芳胺的摩尔量的1%~100%。

[0023] 步骤(2)中所用的碱的量为步骤(1)中邻卤代芳胺的摩尔量的1~2倍。

[0024] 步骤(2)中所述的纯化是指向所得反应液中加入乙酸乙酯萃取,合并有机相后水洗并干燥即得步骤(2)产物;

[0025] 步骤(3)是为了去掉酰胺氮上的取代基,其中所述的酸为盐酸、硫酸、三氟乙酸、乙酸、三氟化硼、三氯化硼、三溴化硼、氯化亚砷、三氯化铝等,所述的盐酸、硫酸优选为2mol/L的水溶液。

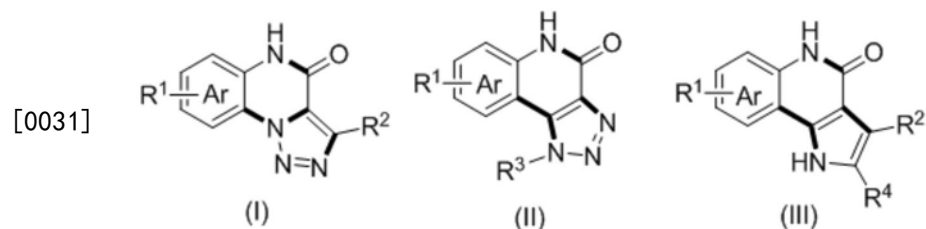
[0026] 步骤(3)中所述的溶剂为甲苯、四氢呋喃、二氧六环、DMF、DMSO、H₂O、三氟乙酸等,步骤(3)也可以在不外加溶剂条件下反应。

[0027] 步骤(3)中所用的步骤(2)中的产物与酸的用量为每1mmol的步骤(2)中的产物对应使用1~10mL的酸,优选为每1mmol的步骤(2)中的产物对应使用3mL的酸。

[0028] 步骤(3)中所述的酸促进反应是指反应温度为20~150℃,反应时间为1~48h;反应温度优选为60~120℃,反应时间优选为6~24h。

[0029] 步骤(3)中所述的纯化是指加碱调节pH值为8-9,并加入乙酸乙酯分液萃取水相后合并有机相,水洗并干燥,浓缩过滤得到的固体即为目标产物。

[0030] 所述的含氮多元并杂环化合物优选为(I) [1,2,3]三唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮衍生物,(II) [1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-4-酮衍生物,(III) 吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮衍生物,其中式(II)中的R²为H,结构式如下:



[0032] 其中,结构式中的R¹、R²的定义同原料,R³为三氟甲基、甲基、乙基、直链或支链的饱和和C₃-C₁₂烷基、乙烯基、乙炔基、直链或支链的不饱和C₃-C₁₂烷基、苯基及取代芳基等;R⁴为氢、三氟甲基、氰基、C₁-C₁₂烷氧基、甲基、乙基、直链或支链的饱和C₃-C₁₂烷基、乙烯基、乙炔基、直链或支链的不饱和C₃-C₁₂烷基、酯基、对甲苯磺酰基、苯磺酰基、膦酸酯基、苯基及取代

芳基等。

[0033] 本发明相对于现有技术,具有如下的优点及有益效果:

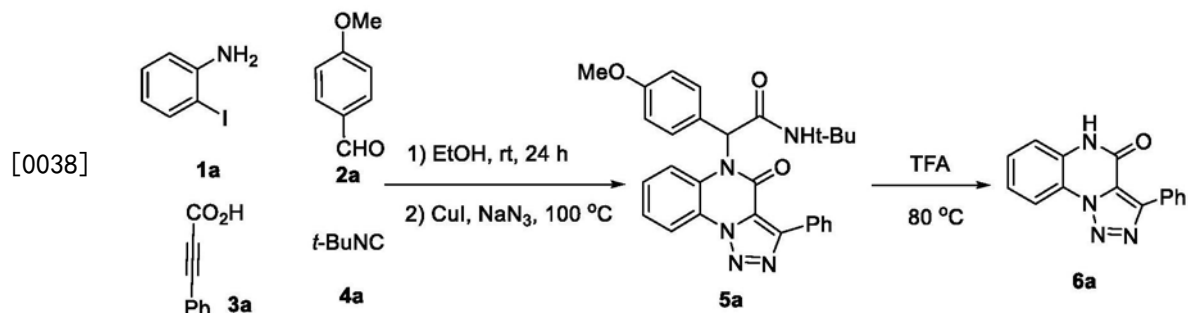
[0034] 本发明的原料简单易得,具有广泛的底物适用性,并具有良好的官能团兼容性,制备方法简单高效,具有广阔的推广前景。

具体实施方式

[0035] 下面结合实施例对本发明作进一步详细的描述,但本发明的实施方式不限于此。

[0036] 实施例中所用试剂如无特殊说明均可从市场常规购得。

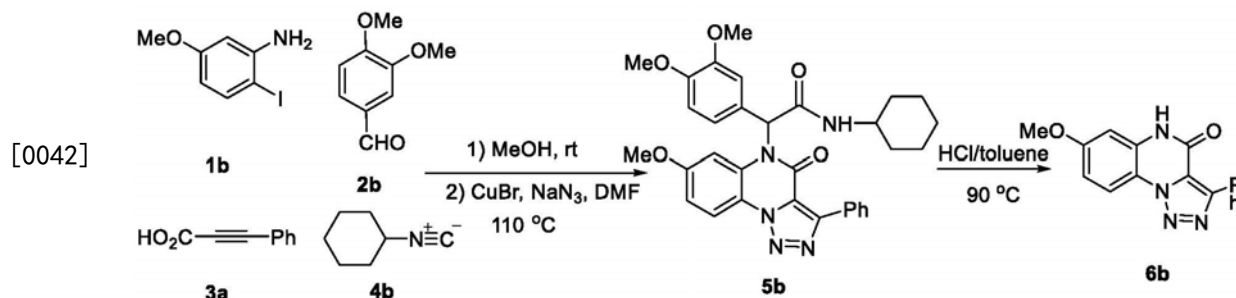
[0037] 实施例1:化合物6a的合成



[0039] 将化合物1a (1.0mmol)、2a (1.0mmol) 于EtOH中搅拌0.5h后加入3a (1.0mmol) 继续室温搅拌0.5h后加入4a (1.0mmol), 四组分在室温下搅拌24h。旋去溶剂后加入NaN₃ (1.2mmol) 和CuI (5mol%), 氩气保护下加入DMSO, 90 °C反应完全 (18h)。加入水并用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩得化合物5a粗品。

[0040] 将化合物5a溶于三氟乙酸中80 °C搅拌至反应完全 (28h), 加入饱和NaHCO₃调节pH值为8-9并加入乙酸乙酯分液萃取水相后合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩过滤得黄色固体, 即为化合物6a, 总收率约45%。化合物6a的表征数据为:¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.13 (s, 1H), 8.36 (dd, J=7.0, 1.2Hz, 3H), 7.61-7.50 (m, 3H), 7.47 (t, J=7.3Hz, 2H), 7.40 (t, J=7.7Hz, 1H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ154.7, 145.0, 129.9, 129.8, 129.6, 129.5, 129.2, 128.8, 124.1, 123.4, 121.5, 117.1, 116.1. 说明本实施例成功合成了6a化合物。

[0041] 实施例2:化合物6b的合成

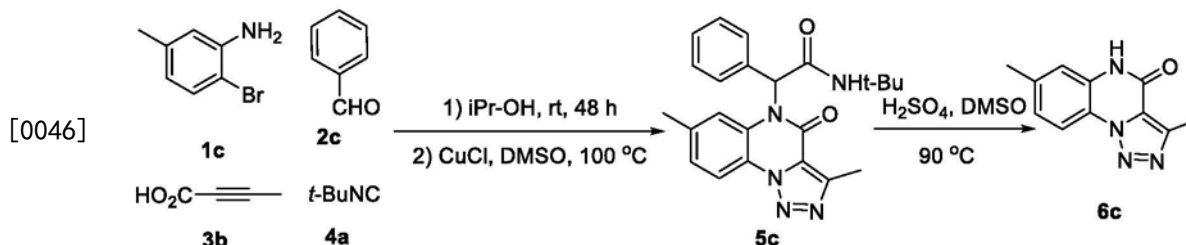


[0043] 将化合物1b (1.0mmol)、2b (1.0mmol) 溶于MeOH中搅拌0.5h后加入3a (1.0mmol) 继续搅拌0.5h后加入4b (1.0mmol), 四组分搅拌24h。旋去溶剂, 加入NaN₃ (1.2mmol) 和CuBr (10mol%) 后, 氩气保护加入DMF, 100 °C反应完全 (4h)。加入水, 并用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩得化合物5b粗品。

[0044] 将化合物5b溶于甲苯后加入盐酸 (2mmol) 90 °C搅拌至反应完全 (6-8h), 加入NaOH

调节pH值为8-9并加入乙酸乙酯分液萃取水相后合并有机相,水洗并干燥,浓缩过滤得黄色固体,即为化合物6b,收率50%。化合物6b的表征数据为:¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.50 (d, J=7.4Hz, 2H), 8.16 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.3Hz, 2H), 7.38 (t, J=6.8Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.78 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.82 (s, 3H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ 159.9, 157.0, 145.4, 135.3, 130.7, 129.2, 128.9, 128.6, 122.8, 116.9, 115.9, 110.0, 102.5, 55.9. 说明本实施例成功合成了6b化合物。

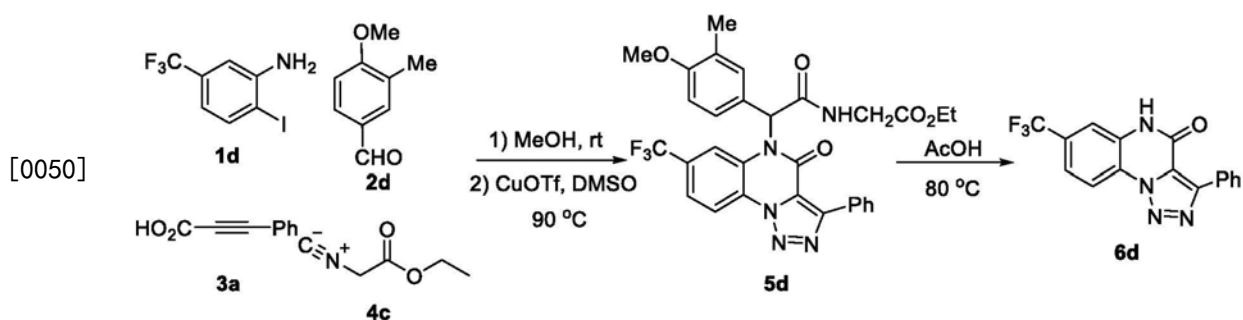
[0045] 实施例3: 化合物6c的合成



[0047] 将化合物1c (1mmol)、2c (1mmol) 溶于i-PrOH中搅拌0.5h后加入3b (1mmol) 搅拌0.5h后加入4a (1mmol), 四组分搅拌反应24h。旋去溶剂, 加入NaN₃ (1.2mmol) 和CuCl (20mol%), 氩气保护下加入DMSO, 100°C反应完全 (6h)。加入水, 并用乙酸乙酯萃取水相后合并有机相, 水洗有机相并干燥, 浓缩得化合物5c粗品。

[0048] 将化合物5c溶于DMSO后加入硫酸 (2mmol) 80°C搅拌至反应完全 (6-8h), 加入NaOH调节pH值为8-9并加入乙酸乙酯分液萃取水相后合并有机相, 水洗有机相并干燥, 浓缩过滤得黄色固体, 即为化合物6c, 收率45%。化合物6c的表征数据为:¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.10 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.3Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ 156.5, 143.4, 139.0, 132.0, 124.0, 119.8, 118.4, 115.5, 21.5, 11.5. 说明本实施例成功合成了6c化合物。

[0049] 实施例4: 化合物6d的合成

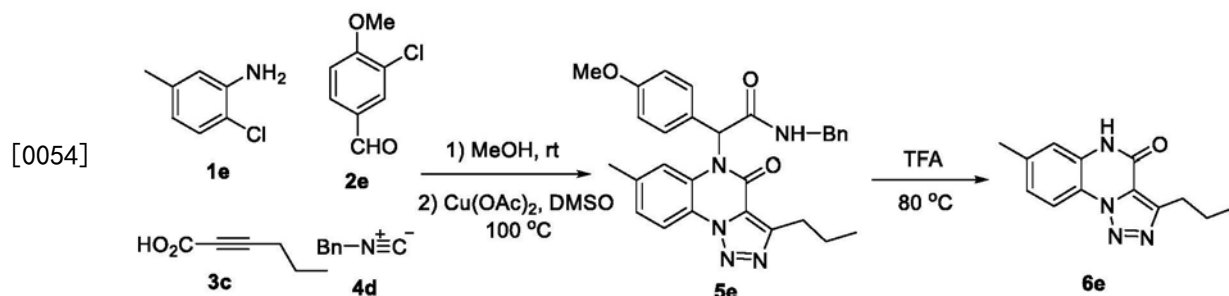


[0051] 将化合物1d (1mmol)、2d (1mmol) 溶于MeOH中搅拌0.5h后加入3a (1mmol) 继续搅拌0.5h后加入4c (1mmol), 四组分搅拌反应24h。旋去溶剂, 加入NaN₃ (1.2mmol) 和CuOTf (10mol%), 氩气保护下加入DMSO, 90°C反应, 直至完全 (10h)。加入水, 并用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 干燥, 浓缩得化合物5d粗品。

[0052] 将化合物5d溶于乙酸 (5mL) 中, 80°C搅拌至反应完全 (6-8h), 加入饱和NaHCO₃调节pH值为8-9并加入乙酸乙酯分液萃取水相后合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩过滤得黄色固体, 即为化合物6d, 收率50%。化合物6d的表征数据为:¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.47 (t, J=7.4Hz, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (dd, J=15.4, 8.0Hz, 3H), 7.48-7.40 (m, 1H). ¹³C NMR

(101MHz, DMSO) δ 158.7, 157.5, 145.5, 135.2, 130.4, 129.3, 129.1, 129.0, 128.7, 128.6, 125.7, 124.2, 124.0, 123.0, 118.2, 116.9, 116.8. 说明本实施例成功合成了6d化合物。

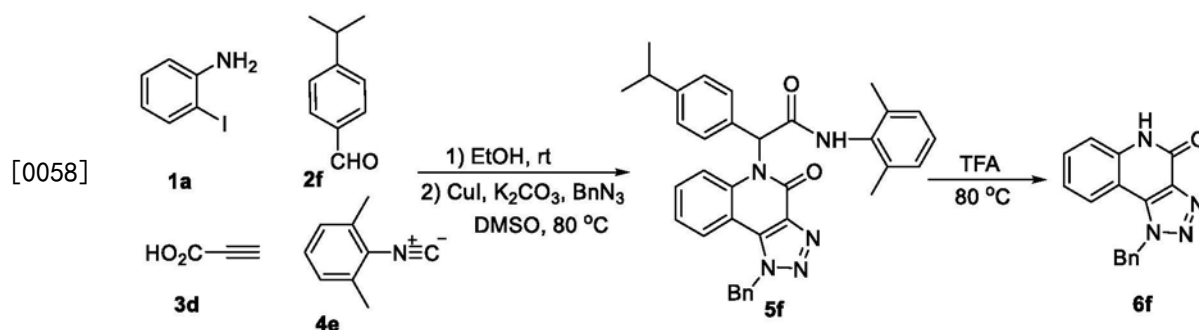
[0053] 实施例5: 化合物6e的合成



[0055] 将化合物1e (1mmol)、2e (1mmol) 溶于MeOH中搅拌0.5h后加入3e (1mmol) 继续室温搅拌0.5h后加入4e (1mmol), 四组分在室温下搅拌24h。旋去溶剂, 加入NaN₃ (1.2mmol) 和Cu(OAc)₂ (50mol%), 氩气保护加入DMF, 90°C反应完全(12h)。加入水, 并用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩得化合物5e粗品。

[0056] 将化合物5e溶于三氟乙酸(2mmol)中80°C搅拌至反应完全(6h), 加入饱和NaHCO₃调节pH值为8-9并加入乙酸乙酯分液萃取水相后合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩过滤得黄色固体, 即为化合物6e, 收率15%。化合物6e的表征数据为:¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.13 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 2H), 3.01 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.76 (dd, J=14.8, 7.4Hz, 2H), 0.95 (t, J=7.4Hz, 3H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ 155.2, 148.5, 139.3, 129.7, 124.7, 123.3, 119.5, 117.1, 115.6, 27.4, 22.6, 21.4, 14.1. 说明本实施例成功合成了6e化合物。

[0057] 实施例6: 化合物6f的合成

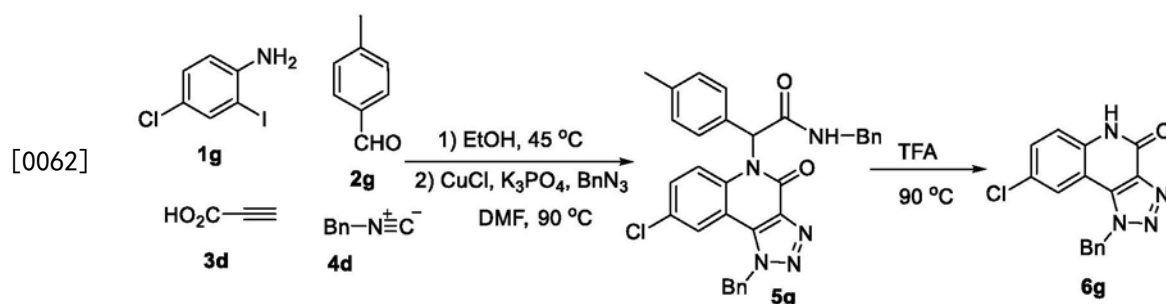


[0059] 将化合物1a (1mmol)、2f (1mmol) 溶于EtOH中搅拌0.5h后加入3d (1mmol) 继续搅拌0.5h后加入4e (1mmol), 四组分在室温下搅拌48h。旋去溶剂, 加入BnN₃ (1.2mmol)、K₂CO₃ (1.5mmol) 和CuI (20mol%), 氩气保护下注入溶剂DMSO, 80°C反应完全(20h)。加入水, 并用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩得化合物5f粗品。

[0060] 将化合物5f溶于三氟乙酸中80°C搅拌至反应完全(18h), 加入饱和NaHCO₃调节pH值为8-9并加入乙酸乙酯分液萃取水相后合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩过滤得白色固体, 即为化合物6f, 收率60%。化合物6f的表征数据为:¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.96 (dd, J=8.1, 0.8Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.48 (dd, J=8.3, 0.9Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.28 (s, 2H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ 156.3, 138.6, 137.4, 135.7, 135.6, 131.2, 129.5, 128.5, 127.0, 124.0, 122.8, 117.1,

109.0, 53.2. 说明本实施例成功合成了6f化合物。

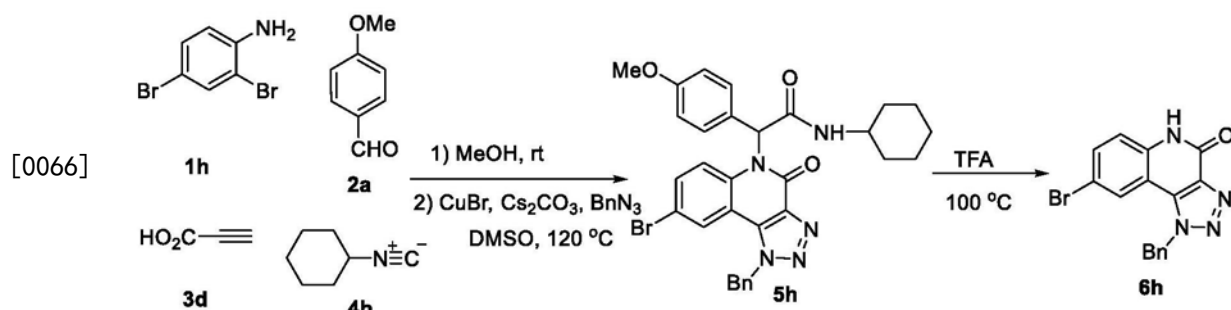
[0061] 实施例7: 化合物6g的合成



[0063] 将化合物1g (1mmol)、2g (1mmol) 溶于EtOH中搅拌0.5h后加入3d (1mmol) 继续搅拌0.5h后加入4d (1mmol), 四组分搅拌36h。旋去溶剂, 加入BnN₃ (1.2mmol)、K₃PO₄ (1.5mmol) 和CuCl (40mol%), 注入溶剂DMF, 90 °C反应完全 (6h)。加入水, 并用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩得化合物5g粗品。

[0064] 将化合物5g溶于DMSO后加入乙酸 (2mmol) 110 °C搅拌至反应完全 (20h), 加入饱和NaHCO₃调节pH值为8-9并加入乙酸乙酯分液萃取水相后合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩过滤得白色固体, 即为化合物6g, 收率70%。化合物6g的表征数据为: ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.85 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.9, 2.2Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.16 (d, J=7.1Hz, 2H), 6.30 (s, 2H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ 157.3, 143.5, 137.2, 136.4, 135.3, 133.3, 129.5, 128.7, 127.4, 126.1, 125.8, 117.3, 117.1, 53.6。说明本实施例成功合成了6g化合物。

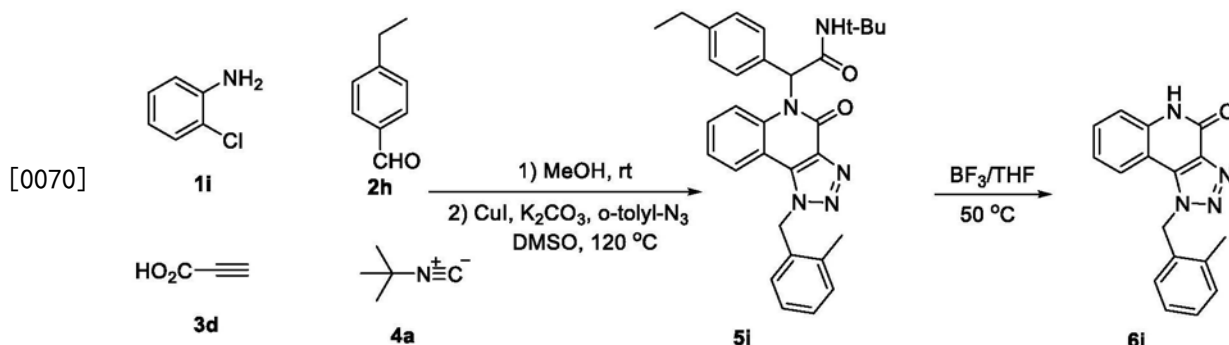
[0065] 实施例8: 化合物6h的合成



[0067] 将化合物1h (1mmol)、2a (1mmol) 溶于MeOH中室温下搅拌0.5h后加入3d (1mmol) 继续搅拌0.5h后加入4b (1mmol), 四组分在室温下搅拌24h。旋去溶剂, 加入BnN₃ (1.2mmol)、Cs₂CO₃ (1.2mmol) 和CuBr (10mol%), 氩气保护下加入DMSO, 120 °C反应完全 (1h)。加入水, 并用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩得化合物5h粗品。

[0068] 将化合物5h溶于三氟乙酸 (2mmol) 中100 °C搅拌至反应完全 (10h), 加入饱和NaHCO₃调节pH值为8-9并加入乙酸乙酯分液萃取水相后合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩过滤得白色固体, 即为化合物6h, 收率39%。化合物6h的表征数据为: ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.95 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.98 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.64 (dd, J=8.7, 2.2Hz, 1H), 7.44-7.33 (m, 5H), 5.71 (s, 2H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ 158.4, 142.6, 136.0, 135.6, 134.9, 131.7, 129.3, 128.8, 128.5, 128.1, 126.8, 118.4, 118.2, 53.8。说明本实施例成功合成了6h化合物。

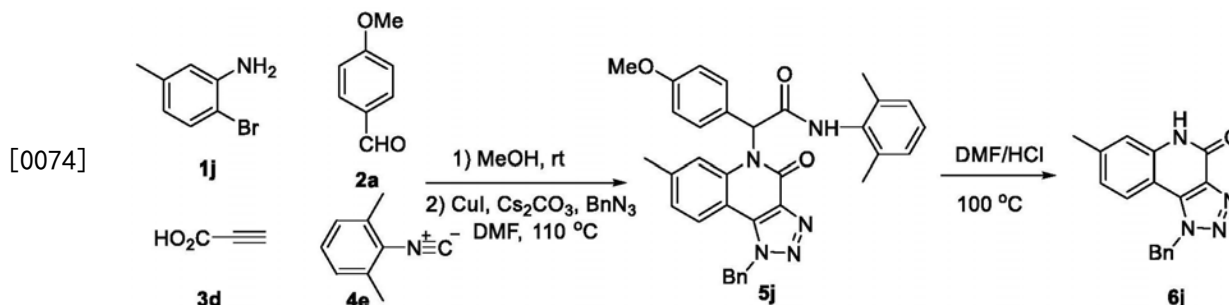
[0069] 实施例9:化合物6i的合成



[0071] 将化合物1i (1mmol)、2h (1mmol) 溶于MeOH中室温下搅拌0.5h后加入3d (1mmol) 继续搅拌0.5h后加入4a (1mmol), 四组分在50°C下搅拌24h。旋去溶剂, 加入2-甲基苄基叠氮 (1.2mmol)、K₂CO₃ (1.2mmol) 和CuOTf (10mol%) 后, 氩气保护, 加入溶剂DMSO, 120°C反应完全 (36h)。加入水, 并用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩得化合物5i粗品。

[0072] 将化合物5i溶于三氟化硼四氢呋喃溶液中, 50°C搅拌至反应完全 (10h), 调节pH值为8-9并加入乙酸乙酯分液萃取水相后合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩过滤得白色固体, 即为化合物6i, 收率29%。化合物6i的表征数据为: ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.75 (s, 1H), 8.02 (dd, J=7.8, 1.0Hz, 1H), 7.72-7.47 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 3H), 7.22 (d, J=2.8Hz, 2H), 5.97 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ156.5, 146.2, 138.2, 137.3, 136.8, 133.7, 130.9, 130.5, 130.0, 129.1, 126.7, 123.3, 123.1, 117.0, 112.9, 58.1, 19.2。说明本实施例成功合成了6i化合物。

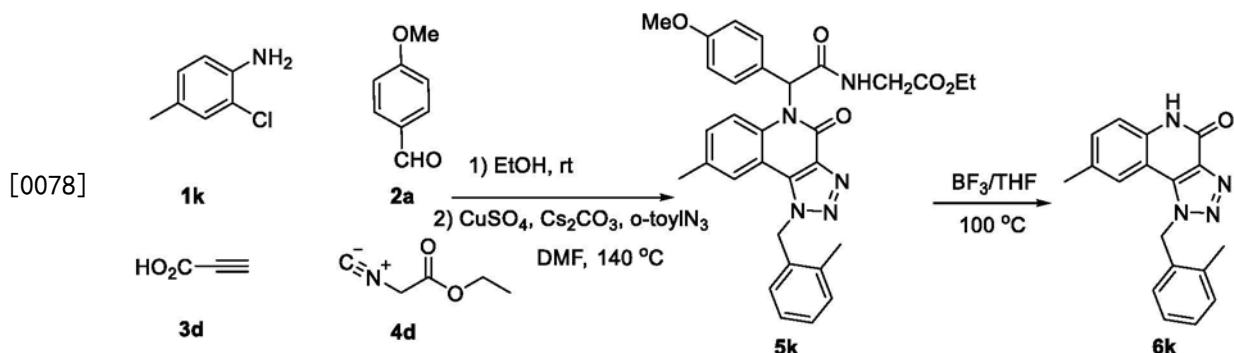
[0073] 实施例10:化合物6j的合成



[0075] 将化合物1j (1mmol)、2a (1mmol) 溶于MeOH中室温搅拌0.5h后加入3d (1mmol) 继续室温搅拌0.5h后加入4e (1mmol), 四组分在室温下搅拌48h。旋去溶剂, 加入BnN₃ (1.2mmol)、Cs₂CO₃ (1.5mmol) 和CuI (10mol%), 氩气保护下加入DMF, 110°C反应完全 (24h)。加入水, 并用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩得化合物5j粗品。

[0076] 将化合物5j溶于DMF后加入盐酸100°C搅拌至反应完全 (10h), 加入NaOH调节pH值为8-9并加入乙酸乙酯分液萃取水相后合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩过滤得白色固体, 即为化合物6j, 收率47%。化合物6j的表征数据为: ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.80 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.16 (d, J=7.1Hz, 2H), 7.10-6.98 (m, 1H), 6.25 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ156.4, 141.5, 138.7, 137.0, 135.7, 135.6, 129.4, 128.5, 126.9, 124.1, 123.8, 116.8, 106.6, 53.1, 21.7。说明本实施例成功合成了6j化合物。

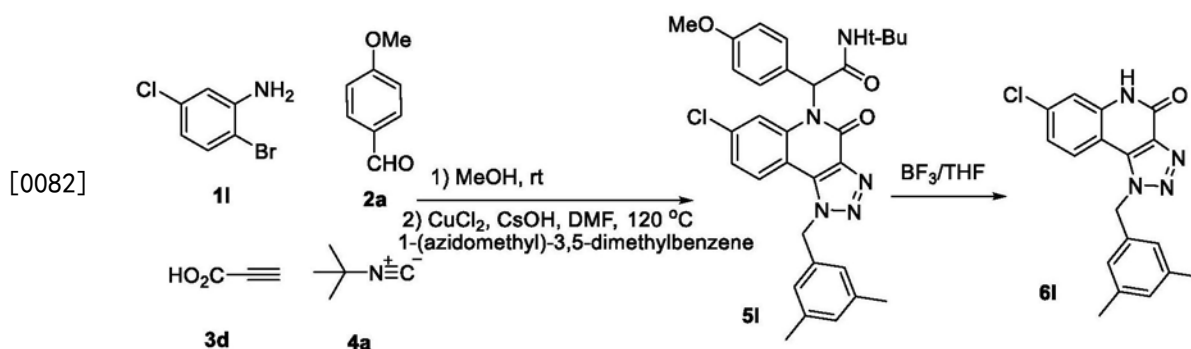
[0077] 实施例11:化合物6k的合成:



[0079] 将化合物1k (1mmol)、2a (1mmol) 溶于EtOH中室温下搅拌0.5h后加入3d (1mmol) 继续室温搅拌0.5h后加入4d (1mmol), 四组分在室温下搅拌48h。旋去溶剂, 加入2-甲基苄基叠氮 (1.2mmol)、 Cs_2CO_3 (1.2mmol) 和 CuSO_4 (10mol%), 氩气保护下加入DMF 140 $^\circ\text{C}$ 反应24h。加入水, 并用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩得化合物5k粗品。

[0080] 将化合物5k溶于四氢呋喃然后加入三氟化硼50 $^\circ\text{C}$ 搅拌至反应完全 (20h), 加入饱和 NaHCO_3 调节pH值为8-9并加入乙酸乙酯分液萃取水相后合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩过滤得白色固体, 即为化合物6k, 收率22%。化合物6k的表征数据为: ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.16 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 5.73 (s, 2H), 2.33 (d, $J=20.3\text{Hz}$, 6H)。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO) δ 158.3, 142.7, 137.2, 136.8, 134.2, 133.4, 133.2, 131.0, 129.3, 129.2, 129.0, 127.9, 126.8, 125.4, 117.4, 51.8, 20.5, 19.2。说明本实施例成功合成了6k化合物。

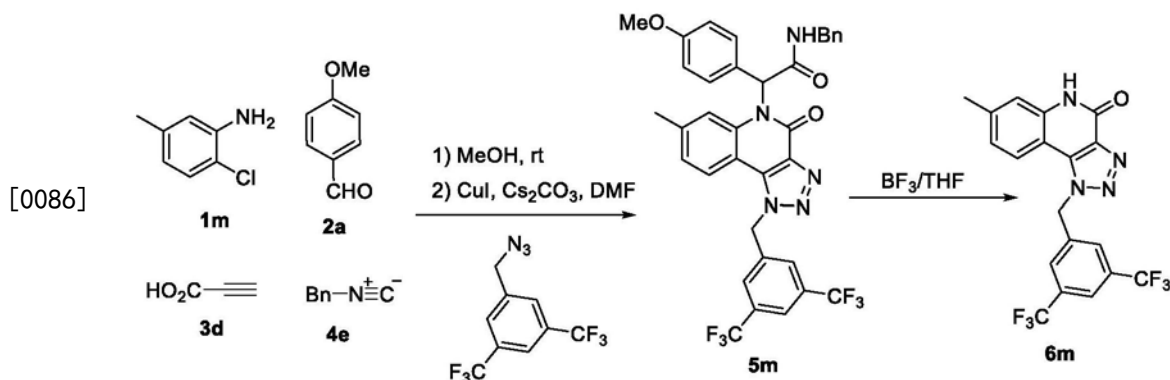
[0081] 实施例12: 化合物6l的合成



[0083] 将化合物1l (1mmol)、2a (1mmol) 溶于MeOH中室温下搅拌0.5h后加入3d (1mmol) 继续室温搅拌0.5h后加入4a (1mmol), 四组分在室温下搅拌36h。旋去溶剂, 加入3,5-二甲基苄基叠氮 (1.2mmol)、 CsOH (1.5mmol) 和 CuCl_2 (25mol%), 氩气保护下加入DMF, 120 $^\circ\text{C}$ 反应20h。加入水并用乙酸乙酯萃取后, 合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩得化合物5l粗品。

[0084] 将化合物5l溶于三氟化硼四氢呋喃溶液, 80 $^\circ\text{C}$ 下搅拌至反应完全 (10h), 调节pH值为8-9并加入乙酸乙酯分液萃取水相后合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩过滤得白色固体, 即为化合物6l, 收率34%。化合物6l的表征数据为: ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.33 (dd, $J=8.4, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 5.86 (s, 2H), 2.25 (s, 6H)。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO) δ 156.4, 145.7, 139.2, 138.4, 136.8, 135.0, 134.6, 130.3, 126.4, 125.0, 123.1, 116.3, 111.8, 59.9, 21.2。说明本实施例成功合成了6l化合物。

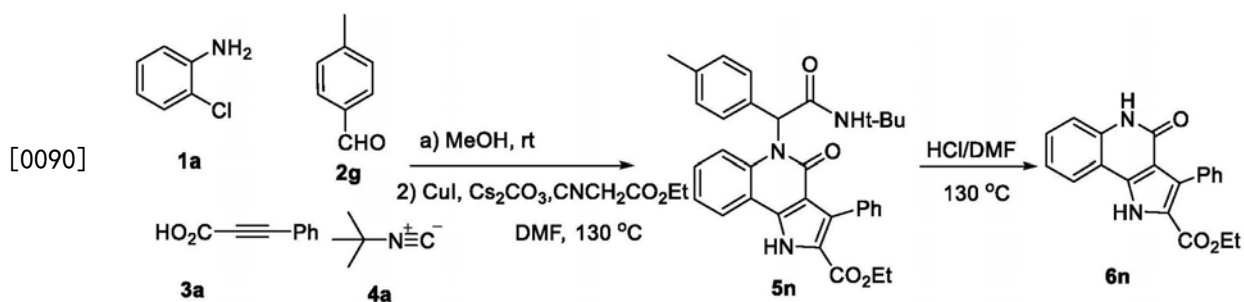
[0085] 实施例13: 化合物6m的合成



[0087] 将化合物1m (1mmol)、2a (1mmol) 溶于MeOH中搅拌0.5h后加入3d (1mmol) 继续搅拌0.5h后加入4e (1mmol), 四组分搅拌24h后旋去溶剂, 加入3,5-二(三氟甲基)苄基叠氮 (1.2mmol)、Cs₂CO₃ (1.5mmol) 和CuI (10mol%), 氩气保护下加入DMF, 160°C反应完全 (48h)。加入水并用乙酸乙酯萃取水相, 合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩得棕色液体, 即为化合物5m粗品。

[0088] 将化合物5m溶于三氟化硼四氢呋喃, 回流搅拌至反应完全 (20h), 调节pH值为8-9并加入乙酸乙酯分液萃取水相后合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩过滤得淡黄色固体, 即为化合物6m, 收率31%。化合物6m的表征数据为:¹H NMR (400MHz, DMSO) δ9.79 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.95 (dd, J=8.2, 1.5Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 2.28 (s, 3H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ158.1, 142.9, 139.0, 138.4, 135.6, 132.6, 131.6, 131.3, 131.0, 130.6, 130.0, 128.5, 127.8, 127.6, 125.4, 124.9, 122.8, 122.7, 122.7, 122.2, 119.5, 113.6, 52.5, 21.1。说明本实施例成功合成了6m化合物。

[0089] 实施例14: 化合物6n的合成

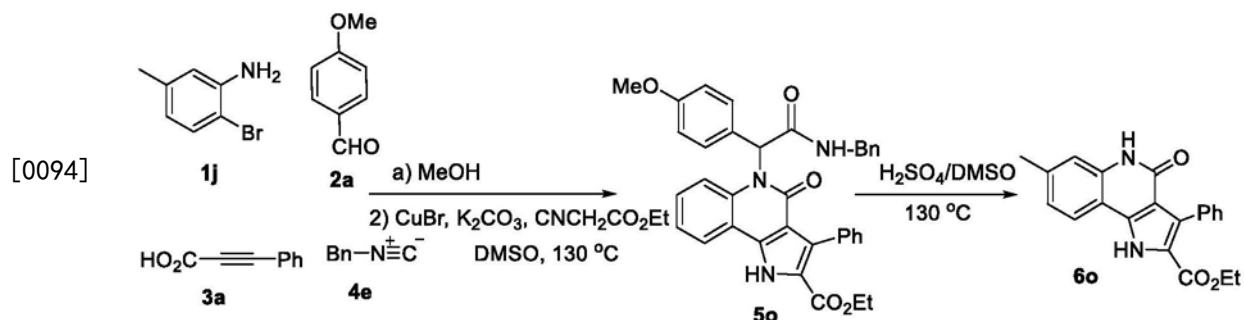


[0091] 将化合物1a (1mmol)、2g (1mmol) 溶于MeOH中室温搅拌0.5h后加入3a (1mmol) 继续室温搅拌0.5h后加入4a (1mmol), 四组分在室温下搅拌48h。旋去溶剂, 加入Cs₂CO₃ (1.5mmol) 和CuI (10mol%) 后, 氩气保护后加入异氰乙酸乙酯 (1.2mmol)、溶剂DMF, 置于130°C反应完全 (4h)。加入水并用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩化合物5n粗品。

[0092] 将化合物5n溶于DMF后加入盐酸, 130°C搅拌至反应完全 (12h)。加入NaOH调节pH值为8-9并加入乙酸乙酯分液萃取水相后合并有机相, 水洗并干燥, 浓缩过滤得白色固体, 即为化合物6n, 收率50%。化合物6n的表征数据为:¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.11 (s, 1H), 8.50 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.40 (s, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.19 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.12 (q, J=6.9Hz, 2H), 1.04 (t, J=7.0Hz, 3H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ156.3, 138.6, 137.4, 135.7, 135.6, 131.2, 129.5, 128.5, 127.0, 124.0, 122.8, 117.1, 109.0, 53.2。说明本

实施例成功合成了6n化合物。

[0093] 实施例15:化合物6o的合成



[0095] 将化合物1j(1mmol)、2a(1mmol)溶于MeOH中搅拌0.5h后加入3a(1mmol)继续搅拌0.5h后加入4e(1mmol),四组分在搅拌24h后旋去溶剂,加入K₂CO₃(1.5mmol)和CuBr(10mol%),异氰基乙酸乙酯(1.2mmol)、溶剂DMSO,置于130℃反应完全(2h)。加入水并用乙酸乙酯萃取,合并有机相,水洗并干燥,浓缩得化合物5o粗品。

[0096] 将化合物5o溶于DMSO后加入硫酸,130℃搅拌至反应完全(24h),加入NaOH调节pH值为8-9并加入乙酸乙酯分液萃取水相后合并有机相,水洗有机相并干燥,浓缩过滤得白色固体,即为化合物6o,收率,40%。化合物6o的表征数据为:¹H NMR(400MHz,DMSO) δ10.96(s,1H),8.35(d,J=8.0Hz,1H),7.40(d,J=6.2Hz,2H),7.30(q,J=6.0Hz,3H),7.13(s,1H),6.99(d,J=8.0Hz,1H),4.09(q,J=7.0Hz,2H),2.36(s,3H),1.03(t,J=7.0Hz,3H)。¹³C NMR(101MHz,DMSO) δ162.0,160.0,138.3,137.8,134.6,131.4,129.7,126.9,126.7,126.6,123.9,123.0,122.8,115.8,113.2,111.4,60.2,21.8,14.3。说明本实施例成功合成了6o化合物。

[0097] 上述实施例为本发明较佳的实施方式,但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制,其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化,均应为等效的置换方式,都包含在本发明的保护范围之内。