



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109096254 B

(45) 授权公告日 2021.07.06

(21) 申请号 201710493280.8

KR 20150043571 A, 2015.04.23

(22) 申请日 2017.06.20

KR 20150043669 A, 2015.04.23

(65) 同一申请的已公布的文献号

US 20150380663 A1, 2015.12.31

申请公布号 CN 109096254 A

WO 2014061960 A1, 2014.04.24

(43) 申请公布日 2018.12.28

WO 2004081009 A1, 2004.09.23

(73) 专利权人 江西师范大学

WO 2013122364 A2, 2013.08.22

地址 330000 江西省南昌市紫阳大道99号

STN REGISTRY.RN:1347394-91-5.《STN REGISTRY数据库》.2011,

(72) 发明人 彭以元 叶兴琳 丁秋平 邓志红

Xiaohua Huang等.《Expanding Pd-Catalyzed C-N Bond-Forming Processes: The First Amidation of Aryl Sulfonates, Aqueous Amination, and Complementarity with Cu-Catalyzed Reactions》.《J. Am. Chem. Soc》.2003,第125卷(第22期),第6653-6655页.

(74) 专利代理机构 北京润平知识产权代理有限公司 11283

代理人 陈静 严政

(51) Int. Cl.

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Anja Luth等.《Syntheses of 4-(indole-3-yl)quinazolines - A new class of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors》.《European Journal of Medicinal Chemistry》.2007,第43卷(第7期),第1478-1488页.

(56) 对比文件

WO 2004081009 A1, 2004.09.23

CN 104245690 A, 2014.12.24

审查员 薛文君

权利要求书2页 说明书14页

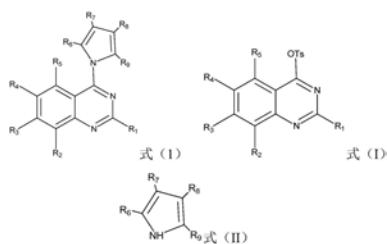
(54) 发明名称

喹啉衍生物及其制备方法和应用

模的制备,具有可观的应用前景。

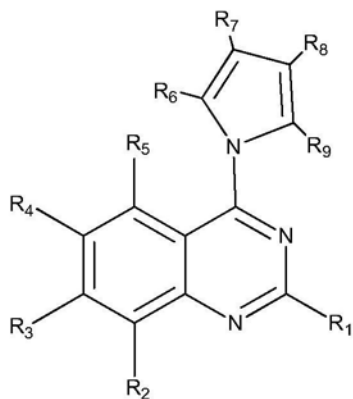
(57) 摘要

本发明涉及有机化学领域,公开了喹啉衍生物及其制备方法和应用,该衍生物具有式(1)所示的结构。本发明提供的方法包括:在碱性条件下,在配体和选自三氟乙酸钯、四(三苯基膦)钯、双三苯基磷二氯化钯、三(二亚苄基丙酮)二钯和醋酸钯中的至少一种催化剂存在下,将式(I)所示的化合物与式(II)所示的化合物进行反应,所述配体为2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯。本发明提供的喹啉衍生物具有优异的抗菌活性和抗肿瘤活性。本发明提供的制备方法收率高、底物适用性广、反应条件温和、操作简便、成本低、副产物少、产品纯度高、可适用于较大规

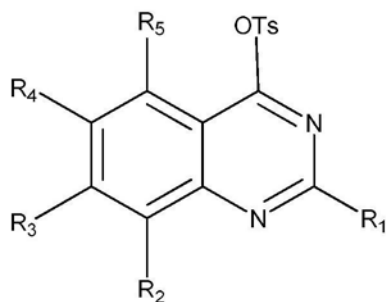


CN 109096254 B

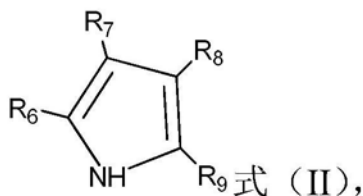
1. 一种制备喹啉衍生物的方法, 该喹啉衍生物具有式 (1) 所示的结构, 该方法包括: 在碱性条件下, 在配体和选自三氟乙酸钨、四 (三苯基膦) 钨、双三苯基磷二氯化钨、三 (二亚苄基丙酮) 二钨和醋酸钨中的至少一种催化剂存在下, 将式 (I) 所示的化合物与式 (II) 所示的化合物进行反应, 所述配体为 2-双环己基膦-2', 6'-二甲氧基联苯,



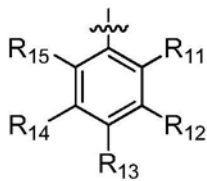
式 (1),



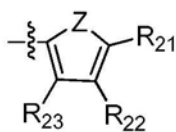
式 (I),



式 (II),



式 (11),



式 (12),

其中,

R_1 为选自式 (11) 或式 (12) 所示的取代基, 且 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 各自独立地选自 H、氟、氯、溴、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、氰基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、由氟、氯或溴取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基中的至少一种, 或者 R_6 和 R_7 以及 R_8 和 R_9 各自独立地形成取代或未取代的苯环, 且该苯环中的取代基选自 H、氟、氯、溴、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、氰基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基中的至少一种;

在式 (11) 中, R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 各自独立地选自 H、氟、氯、溴、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、氰基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基中的至少一种;

在式 (12) 中, Z 为 O 或 S, R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 各自独立地选自 H、氟、氯、溴、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、氰基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、三氟甲基和氨基中的至少一种。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述反应的条件包括: 温度为 $40 \sim 250^\circ\text{C}$, 时间为 $0.5 \sim 24\text{h}$ 。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中, 所述反应在选自甲苯、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二氧六环和 N,N-二甲基乙酰胺中的至少一种溶剂存在下进行。

4. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,所述碱性条件的pH值为11~13。
5. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,所述催化剂、所述配体和式(I)所示的化合物的用量摩尔比为(0.005~0.1):(0.01~0.2):1。

喹唑啉衍生物及其制备方法和应用

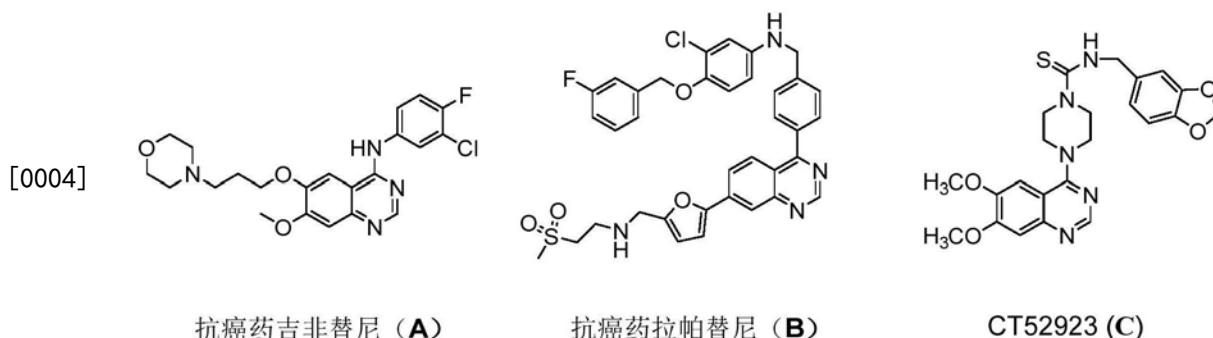
技术领域

[0001] 本发明涉及有机化学领域,具体涉及喹唑啉衍生物、一种制备喹唑啉衍生物的方法以及由该方法制备得到的喹唑啉衍生物、喹唑啉衍生物作为抗菌剂和/或抗肿瘤剂的应用。

背景技术

[0002] 喹唑啉类化合物是一类重要的天然产物。含有喹唑啉骨架的化合物具有多种药理和生物活性,如:抗炎、抗菌、抗结核、抗糖尿病、抗HIV和抗肿瘤等作用[(a)Cao,S.L.;Feng,Y.P.;Jiang,Y.Y.;Liu,S.Y.;Ding,G.Y.;Li,R.T.Bioorg.Med.Chem.Lett.2005,15,1915.(b)Hussain,M.A.;Chiu,A.T.;Price,W.A.;Timmermans,P.B.;Shefter,E.Pharm.Res.1988,5,242.(c)Hess,H.J.;Cronin,T.H.;Scriabine,A.J.Med.Chem.1968,11,130.(d)McLaughlin,N.P.;Evans,P.J.Org.Chem.2010,75,518.]。尤其是在抗肿瘤药物研究领域,4-芳氨基喹唑啉是一种重要的结构类型,其通过选择性抑制表皮生长因子受体酪氨酸激酶(EGFR-TK)的磷酸化抑制肿瘤细胞生长。

[0003] 目前已经上市的EGFR抑制剂抗肿瘤药物中,吉非替尼(A)、拉帕替尼(B)等均为4-芳氨基喹唑啉化合物。



[0005] 此外,研究表明,4-脂肪胺基喹唑啉类化合物对其它作用靶点也具有抑制活性。例如,Lokker等报道喹唑啉化合物CT52923(C)对血小板衍生生长因子受体PDGFR有很好的抑制作用,在动脉再狭窄、肿瘤等与PDGF相关的疾病治疗中具有较大的应用潜力(Lokker,N.A.;Sullivan,C.M.;Hol-lenbach,S.J.;Israel,M.A.;Giese,N.A.Cancer Research 2002,62,3729.)。Caldwell等报道一种4-环戊烷氨基喹唑啉化合物对CHK2有很好的抑制活性(Caldwell,J.J.;Welsh,E.J.;Matijssen,C.;et al.Journal of Medical Chemistry 2011,54,580-590.)。

[0006] 4-脂肪胺基喹唑啉类化合物还具有很好的抗菌活性。Lubiniwardo等开发了取代2,4-双(二烷基氨基)-喹唑啉作为抗菌剂,该类化合物对葡萄球菌、大肠杆菌和放线菌有良好的抑制效果(Lubiniwardo,S.M.;Holtzl,W.;Preuss,A.;Merlin,A.CN 1829538,2006[Chem.Abstr.2005,142,194227])。

[0007] 因此,发展一些高效快捷的方法合成4-N-取代氨基喹唑啉化合物具有十分重要的意义,特别是4-杂环二胺基取代的喹唑啉化合物的方法还很少见,有很大的发展研究空间。

[0008] 自然界中存在的许多天然产物中都含有咪唑结构单元,它们均具有抗菌、抗肿瘤、抗氧化和抗炎等多种活性。利用活性基团拼接法在喹唑啉环的4位引入咪唑基团对喹唑啉化合物进行结构改造有不少报道。此类化合物表现出了卓越的生物活性。Lüth等报道了以4-氯喹唑啉化合物为底物合成4-(1H-咪唑基)喹唑啉化合物,研究表明该类化合物对表皮生长因子受体酪氨酸激酶(EGFR)有较好的抑制作用,但是反应转化的效率却不是很理想,且需要使用有毒的 POCl_3 试剂(Lüth, A.; Löwe, W. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2008, 43, 1478-1488.)。Myers等研究了4-(N-甲基磺酰基咪唑)喹唑啉的合成,但反应中需要使用到毒性较大的烷基锡咪唑化合物以及 POCl_3 作为原料(Myers, M.R.; Spada, A.P.; Maguire, M.P.; Persons, P.E. *World Pat. Appl. WO 96/39145A1*, 1996.)。

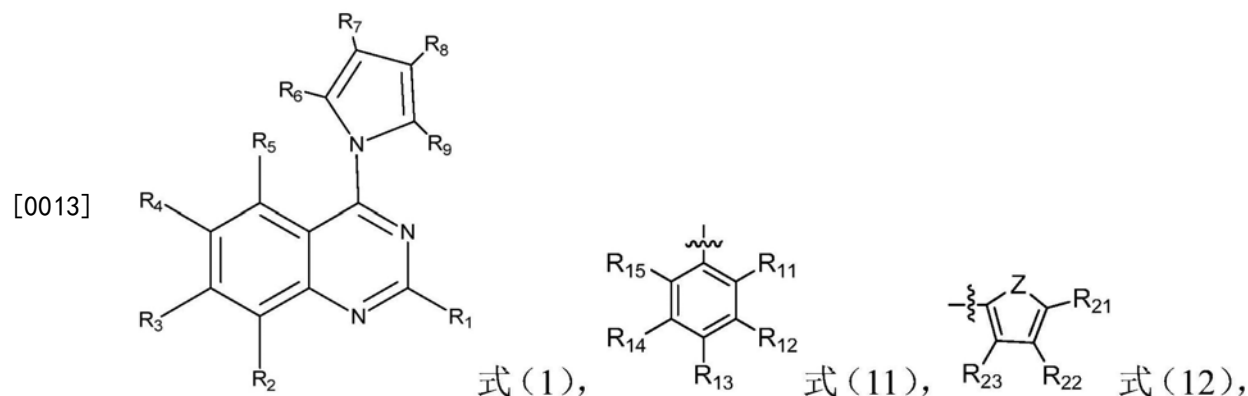
[0009] 经过文献调研我们发现,目前还没有一种很有效的方法合成4-(N-咪唑基)-喹唑啉衍生物。因此,开发一种绿色、高效的方法合成4-(N-咪唑基)-喹唑啉衍生物具有重要的理论研究价值和工业生产方面的现实意义。

发明内容

[0010] 本发明的目的之一是提供一种具有抗菌活性的喹唑啉衍生物。

[0011] 本发明的目的之二是提供一种能够制备得到高选择性且高收率的喹唑啉衍生物的方法。

[0012] 为了实现上述目的,第一方面,本发明提供一种喹唑啉衍生物,该衍生物具有式(1)所示的结构,



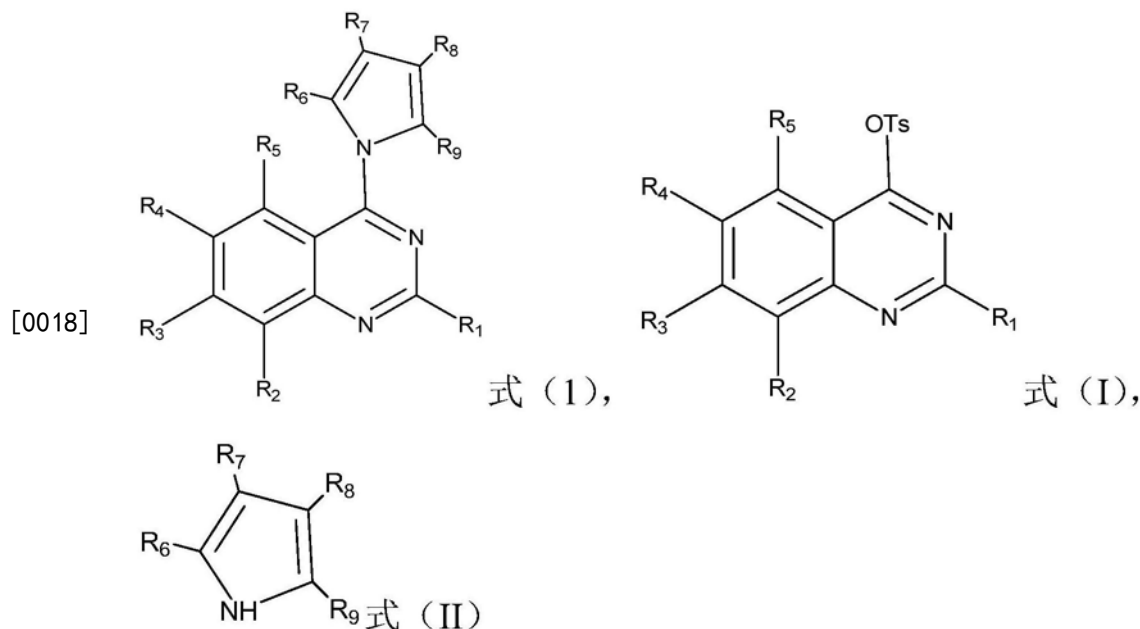
[0014] 其中, R_1 为选自式(11)或式(12)所示的取代基,且 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 各自独立地选自H、卤素、 C_{1-6} 的烷基、氰基、 C_{1-6} 的烷氧基、由卤素取代的 C_{1-6} 的烷基、苄氧基、氨基和咪唑基中的至少一种,或者 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 中的相邻每两个基团形成一个组,且至少一组形成取代或未取代的芳香环,且该芳香环中的取代基选自H、卤素、 C_{1-6} 的烷基、氰基、 C_{1-6} 的烷氧基、由卤素取代的 C_{1-6} 的烷基、苄氧基、氨基和咪唑基中的至少一种;

[0015] 在式(11)中, R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 各自独立地选自H、卤素、 C_{1-6} 的烷基、氰基、 C_{1-6} 的烷氧基、由卤素取代的 C_{1-6} 的烷基、氨基、由至少一个 C_{1-6} 的烷基取代的氨基、咪唑基和由至少一个 C_{1-6} 的烷基取代的咪唑基中的至少一种,或者 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 中的相邻每两个基团形成一个组,且至少一组形成含有或者不含有选自O、S和N中的至少一种杂原子的五元环或六元环;

[0016] 在式(12)中,Z为选自O、S和N中的杂原子, R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 各自独立地选自H、卤素、 C_{1-6}

的烷基、氰基、 C_{1-6} 的烷氧基、由卤素取代的 C_{1-6} 的烷基、氨基和吡啶基中的至少一种。

[0017] 第二方面,本发明提供一种制备喹啉衍生物的方法,该喹啉衍生物具有式(1)所示的结构,该方法包括:在碱性条件下,在配体和选自三氟乙酸钡、四(三苯基膦)钡、双三苯基磷二氯化钡、三(二亚苄基丙酮)二钡和醋酸钡中的至少一种催化剂存在下,将式(I)所示的化合物与式(II)所示的化合物进行接触反应,所述配体为2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯,



[0019] 其中,式(1)、式(I)和式(II)中的取代基均与前述所定义的情况对应相同。

[0020] 第三方面,本发明提供由第二方面所述的方法制备得到的喹啉衍生物。

[0021] 第四方面,本发明提供前述喹啉衍生物作为抗菌剂和/或抗肿瘤剂的应用。

[0022] 本发明提供的喹啉衍生物具有优异的抗菌活性和抗肿瘤活性。

[0023] 本发明提供的制备方法选择性高且收率高、底物适用性广、反应条件温和、操作简便、成本低、副产物少、产品纯度高、便于分离提纯、可适用于较大规模的制备,具有可观的应用前景。

具体实施方式

[0024] 在本文中所披露的范围的端点和任何值都不限于该精确的范围或值,这些范围或值应当理解为包含接近这些范围或值的值。对于数值范围来说,各个范围的端点值之间、各个范围的端点值和单独的点值之间,以及单独的点值之间可以彼此组合而得到一个或多个新的数值范围,这些数值范围应被视为在本文中具体公开。

[0025] 本发明的第一方面提供了一种喹啉衍生物,该衍生物具有前述式(1)所示的结构。本发明提供的前述式(1)所示结构的喹啉衍生物具有优异的抗菌活性和抗肿瘤活性。

[0026] 本发明的 C_{1-6} 的烷基表示碳原子总数为1-6的直链或支链烷基;针对 C_{1-4} 的烷基也有相似的定义。

[0027] 本发明的 C_{1-6} 的烷氧基表示碳原子总数为1-6的直链或支链烷氧基;针对 C_{1-4} 的烷氧基也有相似的定义。

[0028] 本发明的由卤素取代的 C_{1-6} 的烷基表示碳原子总数为1-6的直链或支链烷基,且其中的至少一个氢原子被卤素取代;针对由卤素取代的 C_{1-4} 的烷基也有相似的定义。

[0029] 本发明的卤素表示氟、氯、溴和碘中的任意一种或者多种。

[0030] 根据一种优选的具体实施方式,针对本发明的式(1)所示的喹啉衍生物,其中,

[0031] 在式(1)中, R_1 为选自式(11)或式(12)所示的取代基,且 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 各自独立地选自H、卤素、 C_{1-4} 的烷基、氰基、 C_{1-4} 的烷氧基、由卤素取代的 C_{1-4} 的烷基和苄氧基中的至少一种,或者 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 中的相邻每两个基团形成一个组,且至少一组形成取代或未取代的苯环,且该苯环中的取代基选自H、卤素、 C_{1-6} 的烷基、氰基、 C_{1-6} 的烷氧基、由卤素取代的 C_{1-6} 的烷基和苄氧基中的至少一种;

[0032] 在式(11)中, R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 各自独立地选自H、卤素、 C_{1-4} 的烷基、氰基、 C_{1-4} 的烷氧基、由卤素取代的 C_{1-4} 的烷基、氨基、由至少一个 C_{1-4} 的烷基取代的氨基、吡啶基和由至少一个 C_{1-4} 的烷基取代的吡啶基中的至少一种,或者 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 中的相邻每两个基团形成一个组,且至少一组形成含有或者不含有选自O、S和N中的至少一种杂原子的五元环;

[0033] 在式(12)中,Z为选自O、S和N中的杂原子, R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 各自独立地选自H、卤素、 C_{1-4} 的烷基、氰基、 C_{1-4} 的烷氧基、由卤素取代的 C_{1-4} 的烷基和氨基中的至少一种。

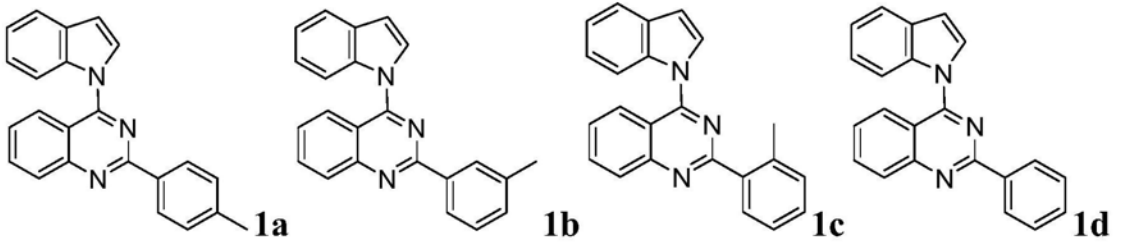
[0034] 根据另一种优选的具体实施方式,针对本发明的式(1)所示的喹啉衍生物,其中,

[0035] 在式(1)中, R_1 为选自式(11)或式(12)所示的取代基,且 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 各自独立地选自H,氟,氯,溴,甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,叔丁基,氰基,甲氧基,乙氧基,正丙氧基,异丙氧基,正丁氧基,叔丁氧基,由氟、氯或溴取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基中的至少一种;或者 R_6 和 R_7 以及 R_8 和 R_9 各自独立地形成取代或未取代的苯环,且该苯环中的取代基选自H、氟、氯、溴、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、氰基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、三氟甲基和苄氧基中的至少一种;

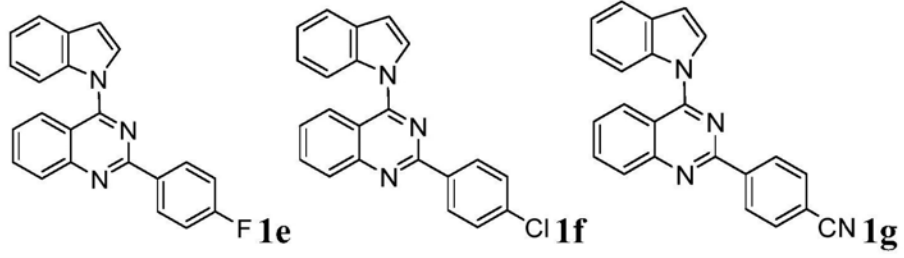
[0036] 在式(11)中, R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 各自独立地选自H、氟、氯、溴、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、氰基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、三氟甲基、氨基、二甲氨基、吡啶基和由至少一个 C_{1-4} 的烷基取代的吡啶基中的至少一种,或者 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 中的相邻每两个基团形成一个组,且至少一组形成含有选自O或S的杂原子的五元环;

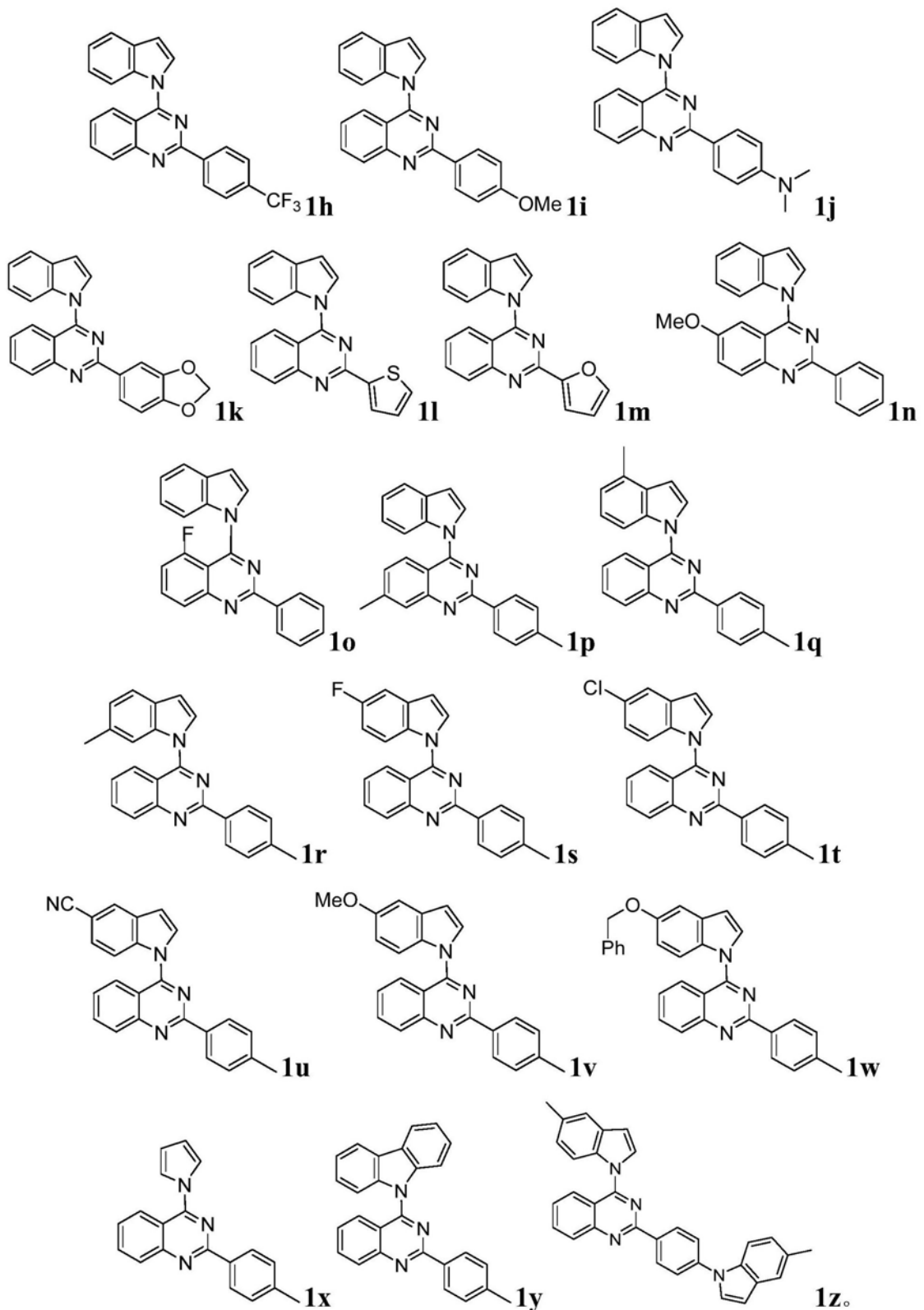
[0037] 在式(12)中,Z为O或S, R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 各自独立地选自H、氟、氯、溴、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、氰基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、三氟甲基和氨基中的至少一种。

[0038] 根据又一种优选的具体实施方式,针对本发明的式(1)所示的喹啉衍生物,该喹啉衍生物为以下化合物中的任意一种:



[0039]





[0040]

[0041] 本发明的第二方面提供了式(1)所示的喹唑啉衍生物的制备方法,在第二方面所述的制备方法中,所涉及的喹唑啉衍生物的结构可以与本发明第一方面所述的结构相同,因此,为了避免赘述,本发明在此不再重复说明本发明的制备方法中所涉及的式(1)所示的喹唑啉衍生物的可选结构。本领域技术人员不应理解为对本发明的限制。

[0042] 并且,本发明的式(I)和式(II)所示的化合物中所涉及的取代基也与式(1)所示的

喹唑啉衍生物中的取代基是对应相同的,因此,为了得到理想的产物,本领域技术人员可以根据理想产物的结构选择合适的式(I)和式(II)所示的化合物。故本发明在此也不再赘述式(I)和式(II)所示的化合物中的取代基的可选情况。本领域技术人员不应理解为对本发明的限制。

[0043] 特别地,本发明的发明人发现,通过采用2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯作为本申请的制备喹唑啉衍生物的方法中的配体时,能够使得获得的产品的产率更高。

[0044] 在制备所述喹唑啉衍生物的方法中,优选情况下,所述接触反应的条件包括:温度为40~250℃,时间为0.5~24h。

[0045] 优选情况下,所述催化剂为三氟乙酸钨。

[0046] 优选地,所述接触反应在选自甲苯、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二氧六环和N,N-二甲基乙酰胺中的至少一种溶剂存在下进行。

[0047] 优选情况下,所述碱性条件的pH值为11~13。

[0048] 本发明优选所述碱性条件由选自碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钾、磷酸钾、叔丁醇钾和三亚乙基二胺中的至少一种物质而形成;特别优选地,所述碱性条件由碳酸钾提供。

[0049] 优选情况下,所述催化剂、所述配体和式(I)所示的化合物的用量摩尔比为(0.005~0.1):(0.01~0.2):1。

[0050] 优选地,所述式(I)所示的化合物与所述式(II)所示化合物的用量摩尔比为1:(0.8~8);更优选为1:(1.2~5)。

[0051] 优选情况下,本发明的制备方法在保护气体存在下进行,所述保护气体可以为氮气、氩气、氦气等。

[0052] 本发明的制备方法还可以包括本领域内常规应用的各种后处理方法例如过滤、纯化等步骤。本发明对后处理的步骤并没有特别的限制。例如,本发明可以采用先将接触反应结束后所得的混合物过滤除去滤渣,然后将所得的滤液进行浓缩并经柱层析进行纯化。

[0053] 本发明的第三方面提供了由前述第二方面所述的方法制备得到的喹唑啉衍生物。

[0054] 以及,本发明的第四方面提供了前述第一方面和第三方面所述的喹唑啉衍生物作为抗菌剂和/或抗肿瘤剂的应用。

[0055] 在本发明中,仅使用少量的催化剂就能够使得反应原料的转化率达到100%。同时,本发明的反应操作简便,产物收率高,化学选择性优秀,所得的产物在生物或药物活性的分子、农药等领域具有非常好的应用前景。

[0056] 并且,本发明的制备方法的原料廉价易得,反应条件温和。

[0057] 进一步地,本发明提供的前述式(1)所示结构的喹唑啉衍生物比现有技术中仅具有喹唑啉骨架而不带有本发明的式(1)所示结构中的吡咯或者吡啶基团的化合物以及比现有技术中仅具有吡咯或者吡啶基团而不具有喹唑啉结构的化合物的抗菌活性以及抗肿瘤活性效果均要更好。

[0058] 以下将通过实施例对本发明进行详细描述。

[0059] 以下实施例中,在没有特别说明的情况下,使用的各种原料均来自商购。

[0060] 本发明的以下实施例中的原料转化率均为100%,且所得产品的纯度均超过99%。

[0061] 实施例1:制备化合物1a

[0062] 氮气保护下将4-(4-对甲基苯磺酰基)-2-对甲基苯基喹唑啉(0.20mmol)、吡啶

(0.22mmol)、三氟乙酸钾(0.01mmol)、2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯(0.02mmol)、碳酸钾(0.40mmol)和2.0mL甲苯加入反应瓶中,在110℃于磁力搅拌器中反应6h,TLC检测至完全反应。反应完毕后,先通过装有硅胶的砂芯漏斗抽滤除掉催化剂,所得滤液采用石油醚与乙酸乙酯体积比为50:1的硅胶柱层析分离得纯净的产品4-(N-吡啶基)-2-对甲苯基喹啉,即为化合物1a。产率:83%。

[0063] 化合物1a为白色固体,熔点167-168℃。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ2.44 (s, 3H), 6.83 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 4H), 7.53 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.72 (d, J=4.0Hz, 2H), 7.87 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.53 (d, J=8.0Hz, 2H)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ21.6, 106.6, 113.6, 117.3, 121.2, 122.1, 123.5, 125.5, 127.0, 128.5, 128.7, 129.2, 129.5, 130.2, 134.0, 134.9, 136.5, 141.2, 154.1, 157.9, 160.4。

[0064] IR (KBr): 2917, 1610, 1545, 1200, 831, 727cm⁻¹。

[0065] HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺计算值C₂₃H₁₈N₃: 336.1501, 实测值336.1507。

[0066] 实施例2:制备化合物1b

[0067] 本实施例采用与实施例1相似的方法进行,所不同的是,本实施例采用4-(4-对甲基苯磺酰基)-2-间甲苯基喹啉(0.20mmol)替换实施例1中的4-(4-对甲基苯磺酰基)-2-对甲苯基喹啉(0.20mmol)。其余均与实施例1中相同。

[0068] 得到产品4-(N-吡啶基)-2-间甲苯基喹啉,即为化合物1b。产率:85%。

[0069] 化合物1b为白色固体,熔点164-165℃。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ2.46 (s, 3H), 6.81 (d, J=3.4Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 3H), 7.40 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.69-7.72 (m, 2H), 7.84 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.43-8.47 (m, 2H)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ21.6, 106.7, 113.6, 117.4, 121.2, 122.2, 123.6, 125.5, 126.0, 127.2, 128.55, 128.6, 129.26, 129.3, 130.2, 131.8, 134.0, 136.5, 137.6, 138.3, 154.1, 158.0, 160.5。

[0070] IR (KBr): 2916, 1616, 1413, 1130, 1015, 715cm⁻¹。

[0071] HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺计算值C₂₃H₁₈N₃: 336.1501, 实测值336.1511。

[0072] 实施例3:制备化合物1c

[0073] 本实施例采用与实施例1相似的方法进行,所不同的是,本实施例采用4-(4-对甲基苯磺酰基)-2-邻甲苯基喹啉(0.20mmol)替换实施例1中的4-(4-对甲基苯磺酰基)-2-对甲苯基喹啉(0.20mmol)。其余均与实施例1中相同。

[0074] 得到产品4-(N-吡啶基)-2-邻甲苯基喹啉,即为化合物1c。产率:84%。

[0075] 化合物1c为白色固体,熔点178-179℃。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ2.71 (s, 3H), 6.81 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 3H), 7.56 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.68-7.71 (m, 2H), 7.83-7.91 (m, 2H), 8.05-8.11 (m, 2H), 8.16 (d, J=8.4Hz, 1H)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ21.8, 106.8, 113.4, 116.8, 121.2, 122.1, 123.5, 125.6, 126.1, 127.4, 128.6, 129.3, 129.6, 130.3, 131.0, 131.6, 134.1, 136.5, 137.9, 138.0, 153.7, 157.8, 163.2。

[0076] IR (KBr): 2924, 1615, 1453, 1344, 1142, 881, 738cm⁻¹。

[0077] HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺计算值C₂₃H₁₈N₃: 336.1501, 实测值336.1506。

[0078] 实施例4~23:制备化合物1d~制备化合物1w

- [0079] 采用与实施例1相似的方法进行,仅是原料不同。
- [0080] 得到产品4-(N-吡啶基)-2-苯基喹唑啉,即为化合物1d。产率:88%。
- [0081] 化合物1d为黄色固体,熔点156-157℃。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.81 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.25-7.34 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 4H), 7.69-7.72 (m, 2H), 7.84 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.64 (d, J=8.0Hz, 2H). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ106.8, 113.6, 117.4, 121.2, 122.2, 123.6, 125.5, 127.2, 128.6, 128.7, 128.73, 129.3, 130.2, 131.0, 134.0, 136.4, 137.7, 154.1, 158.0, 160.3.
- [0082] IR (KBr): 3057, 1615, 1381, 1156, 1019, 833, 709cm⁻¹.
- [0083] HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺计算值C₂₂H₁₆N₃: 322.1344, 实测值322.1340.
- [0084] 得到产品4-(N-吡啶基)-2-对氟苯基喹唑啉,即为化合物1e。产率:82%。
- [0085] 化合物1e为褐色固体,熔点189-190℃。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.83 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.53 (t, J=8.2, 1H), 7.69-7.73 (m, 2H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.07-8.13 (m, 2H), 8.62-8.66 (m, 2H). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ106.8, 113.5, 115.6 (d, ²J_{C-F}=21.0Hz), 117.2, 121.3, 122.2, 123.6, 125.5, 127.2, 128.5, 129.2, 130.2, 130.8 (d, ³J_{C-F}=8.0Hz), 133.8 (d, ⁴J_{C-F}=3.0Hz), 134.1, 136.4, 154.0, 158.1, 159.3, 166.1 (d, ¹J_{C-F}=249Hz).
- [0086] IR (KBr): 2917, 1584, 1350, 1152, 845cm⁻¹.
- [0087] HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺计算值C₂₂H₁₅FN₃: 340.1250, 实测值340.1247.
- [0088] 得到产品4-(N-吡啶基)-2-对氯苯基喹唑啉,即为化合物1f。产率:73%。
- [0089] 化合物1f为黄色固体,熔点178-179℃。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.84 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.57 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.71-7.74 (m, 2H), 7.90 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.10-8.15 (m, 2H), 8.57 (d, J=8.4Hz, 2H). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ106.9, 113.5, 117.4, 121.3, 122.2, 123.6, 125.6, 127.4, 128.5, 128.9, 129.3, 130.0, 130.2, 134.2, 136.1, 136.4, 137.2, 154.0, 158.1, 159.3.
- [0090] IR (KBr): 3049, 2922, 1547, 1171, 1090, 841, 731cm⁻¹.
- [0091] HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺计算值C₂₂H₁₅C1N₃: 356.0955, 实测值356.0951.
- [0092] 得到产品4-(N-吡啶基)-2-对氰苯基喹唑啉,即为化合物1g。产率:88%。
- [0093] 化合物1g为黄色固体,熔点175-176℃。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.86 (s, 1H), 7.17-7.31 (m, 2H), 7.62-7.78 (m, 5H), 7.94 (s, 2H), 8.15 (s, 2H), 8.72 (d, J=5.6Hz, 2H). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ107.2, 113.4, 114.1, 117.5, 118.8, 121.4, 122.4, 123.8, 125.6, 128.1, 128.4, 129.1, 129.5, 130.3, 132.4, 134.4, 136.4, 141.7, 153.8, 158.2, 158.3.
- [0094] IR (KBr): 3054, 2924, 2224, 1616, 1530, 1137, 952, 736cm⁻¹.
- [0095] HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺计算值C₂₃H₁₅N₄: 347.1297, 实测值347.1290.
- [0096] 得到产品4-(N-吡啶基)-2-对三氟甲基苯基喹唑啉,化合物1h。产率:92%。
- [0097] 化合物1h为白色固体,熔点190-191℃。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.83 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.56 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.67-7.76 (m, 4H), 7.88 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.72 (d, J=8.0Hz, 2H). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ107.1, 113.5, 117.5, 121.3, 122.4, 122.9, 123.7, 125.6 (q, ³J_{C-F}=4.0Hz), 127.8, 124.3 (q, ¹J_{C-F}=273Hz), 128.4, 128.9, 129.4, 130.3, 132.3 (q, ²J_{C-F}=

32.0Hz), 134.2, 136.4, 140.9, 153.9, 158.2, 158.8.

[0098] IR (KBr) : 3062, 2929, 1620, 1442, 854, 723 cm^{-1} .

[0099] HRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3$: 390.1218, 实测值390.1212.

[0100] 得到产品4- (N-吡啶基) -2-对甲氧基苯基喹啉, 即为化合物1i。产率: 64%。

[0101] 化合物1i为白色固体, 熔点157-158 $^{\circ}\text{C}$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.86 (s, 3H), 6.81 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.48 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.69-7.72 (m, 2H), 7.83 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.58 (d, J=9.2Hz, 2H)。¹³C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 55.4, 106.6, 113.6, 114.0, 117.1, 121.2, 122.1, 123.5, 125.5, 126.7, 128.6, 129.1, 130.2, 130.3, 130.4, 133.9, 136.5, 154.2, 157.9, 160.1, 162.1.

[0102] IR (KBr) : 3059, 2935, 1564, 1456, 1249, 1166, 1026, 838, 751 cm^{-1} .

[0103] HRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$: 352.1450, 实测值352.1459.

[0104] 得到产品4- (N-吡啶基) -2- (对N,N-二甲基) 苯基喹啉, 即为化合物1j。产率: 58%。

[0105] 化合物1j为褐色固体, 熔点171-172 $^{\circ}\text{C}$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.05 (s, 6H), 6.79-6.83 (m, 3H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.45 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.82 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.99-8.09 (m, 3H), 8.52 (d, J=8.8Hz, 2H)。¹³C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 40.2, 106.2, 111.7, 113.6, 116.9, 121.1, 121.9, 123.4, 125.3, 125.4, 126.0, 126.1, 128.6, 128.8, 130.1, 133.7, 136.5, 152.4, 154.4, 157.7, 160.8.

[0106] IR (KBr) : 2894, 2802, 1604, 1486, 823 cm^{-1} .

[0107] HRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_4$: 365.1766, 实测值365.1770.

[0108] 得到产品4- (N-吡啶基) -2-胡椒醛基喹啉, 即为化合物1k。产率: 60%。

[0109] 化合物1k为白色固体, 熔点169-170 $^{\circ}\text{C}$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.04 (s, 2H), 6.84 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.54 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.88 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.08-8.14 (m, 3H), 8.25 (d, J=8.0Hz, 1H)。¹³C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 101.5, 106.6, 108.4, 108.8, 113.5, 117.2, 121.2, 122.1, 123.5, 123.8, 125.5, 126.9, 128.5, 129.1, 130.2, 132.1, 134.0, 136.4, 148.2, 150.2, 154.1, 157.9, 159.8.

[0110] IR (KBr) : 2920, 1633, 1459, 1251, 1208, 1038, 775 cm^{-1} .

[0111] HRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$: 366.1243, 实测值366.1249.

[0112] 得到产品4- (N-吡啶基) -2-噻吩基喹啉, 即为化合物1l。产率: 94%。

[0113] 化合物1l为褐色固体, 熔点180-181 $^{\circ}\text{C}$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.83 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.18 (t, J=4.4Hz, 1H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.86 (t, J=7.8Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.15 (d, J=3.6Hz, 1H)。¹³C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 106.9, 113.8, 117.1, 121.2, 122.3, 123.6, 125.6, 126.9, 128.4, 128.41, 128.9, 129.7, 130.2, 130.3, 134.2, 136.4, 143.6, 154.0, 157.1, 157.9.

[0114] IR (KBr) : 2920, 1461, 1415, 1357, 1211, 763 cm^{-1} .

[0115] HRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{S}$: 328.0908, 实测值328.0914.

[0116] 得到产品4- (N-吡啶基) -2-咪喃基喹啉, 即为化合物1m。产率: 85%。

[0117] 化合物1m为褐色固体,熔点176-177°C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.61 (dd, J=3.2, 1.2Hz, 1H), 6.84 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.45 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.56 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.71-7.72 (m, 3H), 7.90 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.4Hz, 1H)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ107.0, 112.3, 113.5, 114.7, 117.2, 121.2, 122.3, 123.6, 125.6, 127.2, 128.3, 129.1, 130.2, 134.3, 136.4, 145.6, 152.3, 153.3, 153.7, 158.1。

[0118] IR (KBr): 2920, 2850, 1545, 1460, 1485, 1172, 752cm⁻¹。

[0119] HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺计算值C₂₀H₁₄N₃O: 312.1137, 实测值312.1140。

[0120] 得到产品4-(N-吡啶基)-2-苯基-6-甲氧基喹啉,即为化合物1n。产率:98%。

[0121] 化合物1n为白色固体,熔点168-169°C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ3.74 (s, 3H), 6.82 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.24-7.32 (m, 3H), 7.46-7.52 (m, 4H), 7.71-7.74 (m, 2H), 7.85 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.59 (d, J=6.8Hz, 2H)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ55.8, 103.0, 106.4, 113.4, 118.2, 121.2, 122.0, 123.4, 126.9, 128.1, 128.4, 128.7, 130.1, 130.5, 130.8, 136.4, 137.8, 150.2, 156.7, 158.3, 158.5。

[0122] IR (KBr): 2913, 1551, 1415, 1311, 1226, 1131, 838, 695cm⁻¹。

[0123] HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺计算值C₂₃H₁₈N₃O: 352.1450, 实测值352.1459。

[0124] 得到产品4-(N-吡啶基)-2-苯基-5-氟喹啉,即为化合物1o。产率:85%。

[0125] 化合物1o为白色固体,熔点193-194°C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.76 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.48-7.754 (m, 4H), 7.67 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.93-7.99 (m, 2H), 8.58-8.61 (m, 2H)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ106.6, 108.3 (d, ²J_{C-F}=12.0Hz), 112.8 (d, ²J_{C-F}=22.0Hz), 113.4, 121.2, 122.3, 123.5, 125.3 (d, ³J_{C-F}=4.0Hz), 128.7, 128.9, 129.0 (d, ³J_{C-F}=8.0Hz), 130.4, 131.3, 134.3 (d, ³J_{C-F}=10.0Hz), 136.6, 137.0, 155.4, 155.5, 155.6 (d, ⁴J_{C-F}=3.0Hz), 160.5 (d, ¹J_{C-F}=239.0Hz)。

[0126] IR (KBr): 3064, 1566, 1213, 825, 752cm⁻¹。

[0127] HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺计算值C₂₂H₁₅FN₃: 340.1250, 实测值340.1242。

[0128] 得到产品4-(N-吡啶基)-2-对甲苯基-7-甲基-喹啉,即为化合物1p。产率:87%。

[0129] 化合物1p为白色固体,熔点159-160°C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ2.43 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 6.82 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.25-7.37 (m, 5H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.93-7.96 (m, 3H), 8.52 (d, J=8.0Hz, 2H)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ21.5, 22.1, 106.4, 113.6, 115.3, 121.1, 122.0, 123.4, 125.1, 128.2, 128.5, 128.6, 129.2, 129.4, 130.2, 135.1, 136.5, 141.1, 145.0, 154.4, 157.7, 160.5。

[0130] IR (KBr): 2919, 1623, 1493, 1349, 1173, 752cm⁻¹。

[0131] HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺计算值C₂₄H₂₀N₃: 350.1657, 实测值350.1663。

[0132] 得到产品4-(N-4-甲基吡啶基)-2-对甲苯基喹啉,即为化合物1q。产率:76%。

[0133] 化合物1q为白色固体,熔点167-168°C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ2.41 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 6.82 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.46 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.67 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.52 (d, J=8.0Hz, 2H)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ18.8, 21.6, 105.0, 111.2, 117.4, 122.4, 123.6, 125.5, 127.0, 128.0, 128.7, 129.2, 129.5, 130.0,

130.6, 133.9, 135.0, 136.3, 141.2, 154.1, 158.1, 160.4.

[0134] IR (KBr) : 2917, 1611, 1436, 1349, 1142, 750 cm^{-1} .

[0135] HRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_3$: 350.1657, 实测值350.1651.

[0136] 得到产品4- (N-6-甲基吡啶基) -2-对甲苯基喹啉, 即为化合物1r。产率: 75%。

[0137] 化合物1r为白色固体, 熔点163-164 $^{\circ}\text{C}$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.42 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 6.75 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.48 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 8.05 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.54 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H)。¹³C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 21.6, 22.1, 106.5, 113.7, 117.4, 120.8, 123.8, 125.6, 126.9, 128.0, 128.03, 128.7, 129.2, 129.5, 133.4, 133.9, 135.1, 136.9, 141.2, 154.1, 158.1, 160.4.

[0138] IR (KBr) : 3030, 2918, 1567, 1443, 1212, 1173, 927, 751 cm^{-1} .

[0139] HRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_3$: 350.1657, 实测值350.1650.

[0140] 得到产品4- (N-5-氟吡啶基) -2-对甲苯基喹啉, 即为化合物1s。产率: 84%。

[0141] 化合物1s为黄色固体, 熔点194-195 $^{\circ}\text{C}$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.43 (s, 3H), 6.78 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.03 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.52 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.61 (dd, $J=5.6, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.86 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H)。¹³C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 21.6, 100.6 (d, $^2J_{\text{C-F}}=27.7\text{Hz}$), 106.5, 110.9 (d, $^2J_{\text{C-F}}=24.3\text{Hz}$), 117.0, 121.7 (d, $^3J_{\text{C-F}}=10.0\text{Hz}$), 125.2, 126.4, 127.2, 128.6, 128.9 (d, $^4J_{\text{C-F}}=4.0\text{Hz}$), 129.3, 129.5, 134.1, 134.8, 136.6 (d, $^3J_{\text{C-F}}=13.0\text{Hz}$), 141.4, 154.2, 157.7, 160.3, 161.8 (d, $^1J_{\text{C-F}}=238.0\text{Hz}$) .

[0142] IR (KBr) : 2918, 1591, 1492, 1441, 1207, 1179, 844, 737 cm^{-1} .

[0143] HRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FN}_3$: 354.1407, 实测值354.1413.

[0144] 得到产品4- (N-5-氯吡啶基) -2-对甲苯基喹啉, 即为化合物1t。产率: 82%。

[0145] 化合物1t为黄色固体, 熔点178-179 $^{\circ}\text{C}$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.41 (s, 3H), 6.71 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.48 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.83 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H)。¹³C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 21.6, 106.0, 114.7, 117.0, 120.6, 123.8, 125.1, 127.2, 127.7, 128.6, 129.3, 129.5, 129.7, 131.2, 134.1, 134.76, 134.8, 141.4, 154.1, 157.5, 160.3.

[0146] IR (KBr) : 2913, 1515, 1455, 1352, 1197, 1171, 756 cm^{-1} .

[0147] HRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClN}_3$: 370.1111, 实测值370.1119.

[0148] 得到产品4- (N-5-氰基吡啶基) -2-对甲苯基喹啉, 即为化合物1u。产率: 76%。

[0149] 化合物1u为黄色固体, 熔点189-190 $^{\circ}\text{C}$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.42 (s, 3H), 6.86 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.78 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.90 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.96 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H)。¹³C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 21.6, 105.3, 106.4, 114.3, 117.0, 120.1, 124.7, 126.4, 127.6, 128.6, 128.9, 129.4, 129.5, 129.8, 130.6, 134.4, 134.5, 138.0, 141.6, 154.2, 157.1, 160.3.

- [0150] IR (KBr) : 2916, 2222, 1609, 1489, 1415, 1352, 1170, 763 cm^{-1} .
- [0151] HRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_4$: 361.1453, 实测值361.1459.
- [0152] 得到产品4- (N-5-甲氧基吡啶基) -2-对甲苯基喹啉, 即为化合物1v。产率: 82%。
- [0153] 化合物1v为黄色固体, 熔点171-172 $^{\circ}\text{C}$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.42 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.72 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.48 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.66 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.06-8.11 (m, 2H), 8.51 (d, J=8.0Hz, 2H)。¹³C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 21.6, 55.8, 103.2, 106.6, 113.1, 114.6, 117.0, 125.5, 126.9, 128.7, 129.1, 129.2, 129.5, 131.0, 131.4, 133.8, 135.0, 141.2, 154.1, 155.7, 157.8, 160.3.
- [0154] IR (KBr) : 2918, 2829, 1610, 1545, 1436, 1202, 756 cm^{-1} .
- [0155] HRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}$: 366.1606, 实测值366.1609.
- [0156] 得到产品4- (N-5-苄氧基吡啶基) -2-对甲苯基喹啉, 即为化合物1w。产率: 81%。
- [0157] 化合物1w为黄色固体, 熔点184-185 $^{\circ}\text{C}$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.41 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.70 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.0Hz, 3H), 7.37 (t, J=7.4Hz, 2H), 7.46 (t, J=7.6Hz, 3H), 7.64 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.80 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.92 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.51 (d, J=8.0Hz, 2H)。¹³C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 21.6, 70.8, 104.7, 106.7, 113.9, 114.7, 117.0, 125.5, 126.9, 127.6, 127.9, 128.6, 128.7, 129.1, 129.2, 129.5, 131.0, 131.6, 133.9, 135.0, 137.6, 141.2, 154.1, 154.9, 157.8, 160.3.
- [0158] IR (KBr) : 2859, 1582, 1346, 1127, 1012, 959, 878 cm^{-1} .
- [0159] HRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}$: 442.1919, 实测值442.1925.
- [0160] 实施例24: 制备化合物1x
- [0161] 本实施例采用与实施例1相似的方法进行, 所不同的是, 本实施例采用吡咯 (0.22mmol) 替换实施例1中的吡啶 (0.20mmol)。其余均与实施例1中相同。其余均与实施例1中相同。
- [0162] 得到产品4- (N-吡咯基) -2-对甲苯基喹啉, 即为化合物1x。产率: 41%。
- [0163] 化合物1x为黄色固体, 熔点170-171 $^{\circ}\text{C}$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.43 (s, 3H), 6.50 (t, J=2.0Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.55 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.58 (t, J=2.0Hz, 2H), 7.85 (t, J=7.8Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.51 (d, J=8.0Hz, 2H)。¹³C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 21.6, 111.9, 116.1, 122.1, 125.2, 127.1, 128.6, 129.1, 129.3, 133.8, 134.8, 141.2, 154.0, 157.3, 160.2.
- [0164] IR (KBr) : 2920, 1568, 1549, 1383, 1353, 1175, 1070, 769 cm^{-1} .
- [0165] HRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3$: 286.1344, 实测值286.1353.
- [0166] 实施例25: 制备化合物1y
- [0167] 本实施例采用与实施例1相似的方法进行, 所不同的是, 本实施例采用咪唑 (0.22mmol) 替换实施例1中的吡啶 (0.20mmol)。其余均与实施例1中相同。
- [0168] 得到产品4- (N-咪唑基) -2-对甲苯基喹啉, 即为化合物1y。产率: 52%。
- [0169] 化合物1y为黄色固体, 熔点198-199 $^{\circ}\text{C}$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.43 (s, 3H), 7.31-7.49 (m, 9H), 7.79 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.90 (t, J=7.8Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.6Hz, 2H), 8.20

(d, J=8.4Hz, 1H), 8.54 (d, J=8.0Hz, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 21.6, 112.2, 118.9, 120.3, 121.5, 124.8, 125.9, 126.3, 126.8, 128.7, 129.3, 129.5, 134.4, 134.9, 140.6, 141.3, 154.1, 158.2, 161.0.

[0170] IR (KBr): 2917, 1563, 1545, 1449, 1402, 1334, 1223, 764 cm^{-1} .

[0171] HRMS (ESI): m/z [M+H] $^+$ 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_3$: 386.1657, 实测值386.1664.

[0172] 实施例26: 制备化合物1z

[0173] 氮气保护下将4-(4-对甲基苯磺酰基)-2-对溴苯基喹唑啉(0.20mmol)、5-甲基吡啶(0.80mmol)、三氟乙酸钨(0.02mmol)、2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯(0.04mmol)、碳酸钾(0.80mmol)和2.0mL甲苯加入反应瓶中,在110 $^{\circ}\text{C}$ 于磁力搅拌器中反应8h,TLC板检测至完全反应。反应完毕后,先通过装有硅胶的砂芯漏斗抽滤除掉催化剂,所得滤液采用石油醚与乙酸乙酯体积比为50:1的硅胶柱层析分离得纯净的产品4-(N-5-甲基吡啶基)-2-(N-5-甲基吡啶基)苯基喹唑啉,即为化合物1z。产率:59%。

[0174] 化合物1z为黄色固体,熔点188-189 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.38 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 6.53 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.67 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.27 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.47 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.60 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.77-7.85 (m, 2H), 8.05 (t, J=9.4Hz, 2H), 8.67 (d, J=8.4Hz, 2H)。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 21.4, 21.5, 103.9, 106.6, 110.5, 113.3, 117.2, 120.9, 121.0, 123.6, 124.2, 125.2, 125.6, 127.2, 127.7, 128.6, 129.2, 130.0, 130.05, 130.07, 130.6, 131.7, 134.0, 134.1, 134.8, 135.3, 142.2, 154.1, 158.1, 159.5.

[0175] IR (KBr): 2920, 1605, 1585, 1521, 1170, 866, 767 cm^{-1} .

[0176] HRMS (ESI): m/z [M+H] $^+$ 计算值 $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_4$: 465.2079, 实测值465.2084.

[0177] 对比例1: 制备化合物1a

[0178] 采用与实施例1相似的方法进行,所不同的是,本对比例采用0.02mmol的(三(2-呋喃基)膦)替换实施例1中的0.02mmol的2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯。

[0179] 其余均与实施例1中相同。

[0180] 得到产品4-(N-吡啶基)-2-对甲基苯基喹唑啉,即为化合物1a,产率:23%。

[0181] 本发明的制备方法具有操作简单、成本低廉、反应条件温和的优点。并且,本发明提供的制备方法还具有产率高的优点。以及,本发明提供的化合物具有优异的抗菌和抗肿瘤活性,并且本发明提供的化合物的抗菌和抗肿瘤活性效果明显比现有技术中仅具有喹唑啉结构或者是仅具有吡咯或吡啶结构的化合物的抗菌和抗肿瘤效果要好。

[0182] 以上详细描述了本发明的优选实施方式,但是,本发明并不限于此。在本发明的技术构思范围内,可以对本发明的技术方案进行多种简单变型,包括各个技术特征以任何其它的合适方式进行组合,这些简单变型和组合同样应当视为本发明所公开的内容,均属于本发明的保护范围。