

Lewis 酸催化三组分合成喹啉-2,4-二羧酸酯类化合物*

程正载^{1,3†}, 王云¹, 谢聪^{2†}, 唐然¹, 王涵鼎¹, 丁玲¹, 刘锋波¹,

颜晓潮¹, 朱三勇³, Mario Gauthier¹

(1. 武汉科技大学 化学与化工学院 精细有机化工与有机材料研究所, 湖北 武汉 430081;

2. 湖北科技学院 湖北省非动力核技术协同创新中心, 湖北 咸宁 437100;

3. 佛罗里达大学 化学系, 盖恩斯威尔 32611)

摘要:采用价廉易得的无水三氯化铝、三氯化铁、氯化铜等 Lewis 酸催化取代芳胺、乙醛酸乙酯和丙酮酸甲酯三组分一步反应, 高效合成了 4 个喹啉-2,4-二羧酸酯类化合物. 产物通过柱层析分离纯化, 并采用 FT-IR、¹H NMR、¹³C NMR 和元素分析等手段进行了结构表征. 探讨了反应机理和取代芳胺的分子结构对反应的影响规律, 为该类新颖化合物的分子设计与合成方法提供参考. 该方法具有原料廉价易得、反应条件温和、原子经济性高、产率高等优点.

关键词:芳胺; 乙醛酸乙酯; 丙酮酸甲酯; Lewis 酸; 喹啉衍生物

中图分类号:TQ031.2

文献标志码:A

Synthesis of Quinoline-2,4-dicarboxylate Compounds Based on Three-Component Coupling Catalyzed by Lewis Acid

CHENG Zhengzai^{1,3†}, WANG Yun¹, XIE Cong^{2†}, TANG Ran¹, WANG Handing¹,

DING Ning¹, LIU Fengbo¹, YAN Xiaochao¹, ZHU Sanyong³, Mario Gauthier¹

(1. Research Institute of Fine Organic Chemicals & Organic Materials at School of Chemistry and Chemical Engineering, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430081, China;

2. Hubei Collaboration Innovative Center for Non-Power Nuclear Technology, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, China; 3. Chemistry Department, University of Florida, FLGNV 32611, American)

Abstract: An efficient method for synthesizing quinoline-2,4-dicarboxylate compounds was developed via a one-pot reaction of catalyzed lewis acid such as cheap and easily obtained AlCl₃, CuCl₂ and FeCl₃ instead of aromatic amines, ethyl glyoxylate and methyl pyruvate. The major products were separated and purified by thin-layer chromatography, and their structures were characterized by FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and elemental analysis. The reaction mechanism and the influence of substituents attached to aromatic amine for the reaction were discussed, which will provide a useful reference for molecular design and synthesis of this kind of novel compounds in the future. This method has some advantages such as cheap

* 收稿日期:2018-01-05

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2017CFB680), National Natural Science Foundation of Hubei Province(2017CFB680); 湖北省教育厅中青年人才项目(Q20162806); 煤转化与新型炭材料湖北省重点实验室开放基金资助项目(WKDM201509); 国家大学生科学基金资助项目(201510488004).

作者简介:程正载(1967-),男,武汉科技大学教授,博士

† 通讯联系人, E-mail: hbchengzz@163.com; xiecong919@sina.com.cn

materials, mild reaction conditions, high atom economy and high yield.

Key words: aromatic amine substitution; ethyl glyoxylate; methyl pyruvate; Lewis acid; quinoline derivatives

疟疾是威胁人类生命的三大传染病之一。2012年,近50万5岁以下的儿童死于疟疾^[1]。1820年,法国化学家佩雷蒂尔和卡文顿从金鸡纳树皮中提取到了奎宁。从此,科学家们开始了以喹啉环为骨架的新型抗疟药的研究,相继开发出扑疟喹、伯氨喹、氯喹和甲氟喹等新型抗疟药^[2]。屠呦呦及其科研团队上世纪70年代从青蒿中提取了具有抗疟活性的青蒿素,挽救了全球特别是非洲地区的数百万人的生命^[3]。为此2011年9月她被授予美国拉斯克临床医学奖和2015年诺贝尔生理学或医学奖,这对抗疟疾药物的研制无疑是巨大的鼓舞。随着抗疟药的使用,疟原虫抗药性日益增强,传统的抗疟药已不能根治恶性疟,新型结构的抗疟药仍需不断研发。

相对青蒿素类抗疟化合物的人工合成而言,具有喹啉环结构的抗疟药物的合成相对简单,且具有诸多的生物活性(如抗疟疾、抗肿瘤、抗炎、抗球虫、降血压、降血糖等),从而成为药物分子设计与合成的研究热点。传统的喹啉合成方法主要有 Skraup, Combes, Friedlaender 和 Pfitzinger 法和 Doebner-von Miller 法等。这些方法存在原料昂贵和反应条件苛刻的缺点,原料廉价、反应条件温和的新型结构的喹啉合成方法有待开发。Advait A. Joshi 等以硝酸胍为起始物经环化、取代、氯化、氨基化等六步反应合成了含多氨基取代的嘧啶并[4,5-b]喹啉衍生物,检验感染伯氏疟原虫小鼠的结果表明:其中的3种化合物疗效很好,有望成为氯喹的替代药^[4]。Gisela C. Muscia 等人采用 Friedlaender 法,以2-氨基苯甲酮与取代的酮酯在酸催化和微波辅助下一步成环反应,合成了一系列2,3,4,6-取代的喹啉衍生物,体外抗寄生虫活性测试结果表明:有些化合物具有良好的抗恶性疟原虫活性,而有些具有一定的抗克氏锥虫活性^[5]。João Lavrado 等以2-氨基苯甲酸为底物,经酰化、取代、成环、氯化等五步反应,合成了以10H-吡啶并[3,2-b]喹啉为骨架的白叶藤碱衍生物,对抗氯喹恶性疟原虫的体外活性很高^[6]。Marta Figueiras 等以4-氯-2-氨基苯甲酸为起始物,经六步反应制备出含双烷氨基侧链的吡啶并[3,2-b]喹啉衍生物,对抗氯喹疟原虫 W2 株活性的 IC₅₀

值为20~158 nM^[7]。顾辉子等以取代硝基苯为主要原料,在 Pt-Sn/ γ -Al₂O₃ 的高温高压催化下经原位液相加氢、裂解缩合、Michael 加成及环化脱氢反应一锅合成了2-甲基喹啉类化合物^[8]。Venkanna 等以2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪和 DMF 在超声辅助的条件下与乙酰苯胺反应,有效合成了2-氯-3-甲酰基喹啉衍生物,与传统反应相比,不仅收率高、反应时间短,且反应条件更加温和^[9]。Wang 等以2-甲基喹啉类化合物为起始原料,经氧化、卤化、氨基化,制得2-甲胺基喹啉衍生物,再与二羧酸酯类发生酰化反应合成了系列新型喹啉衍生物^[10]。Jafarzadeh 等人采用 Fe₃O₄ 负载3-氨基三乙氧基硅烷改性的二氧化硅纳米催化剂,催化2-苯甲酰基苯胺与 α -酮反应制得1,2,3-三取代基喹啉化合物^[11]。本文采用取代苯胺、乙醛酸乙酯和丙酮酸甲酯在无水三氯化铝、三氯化铁、氯化铜等 Lewis 酸的催化下,合成了4种新型喹啉-2,4-二羧酸酯类化合物,并探讨了反应条件和取代苯胺的结构对催化反应效能的影响。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

傅里叶红外光谱(FT-IR)分析采用德国布鲁克光谱仪器公司的 VERTEX 70 型红外光谱仪,波数范围4 000~400 cm⁻¹,分辨率0.4 cm⁻¹,扫描次数80 s⁻¹,KBr 压片。核磁共振氢谱和碳谱分析采用德国布鲁克光谱仪器公司的 Bruker Avance DMX600 型核磁共振仪,TMS 为内标,CDCl₃ 或 DMSO-d₆ 为溶剂。元素分析采用 Perkin-Elmer240 型元素分析仪,定量氧燃烧,热导池检测器。熔点测定采用 JH60 全自动熔点仪。

乙醛酸乙酯(50%的甲苯溶液)和丙酮酸甲酯(97%),阿拉丁试剂(上海)有限公司;取代芳胺、溴化铜、三氯化铁、无水三氯化铝、乙腈、乙酸乙酯和石油醚(均为分析纯),国药集团化学试剂有限公司;柱层析用硅胶200~300目,青岛邦凯分离材料有限公司。乙腈经 CaH₂ 重蒸处理,4分子筛干燥保存。氧气,武钢氧气公司。

1.2 6-甲氧基-2-甲酸乙酯基-4-甲酸甲酯基-喹啉的合成与表征

1.2.1 6-甲氧基-2-甲酸乙酯基-4-甲酸甲酯基-喹啉的合成

用注射器吸取 2.0 mL 乙腈于 50.0 mL 单口烧瓶中,依次将 1.0 mmol 4-甲氧基苯胺、0.8 mmol 乙

醛酸乙酯和 0.85 mmol 丙酮酸甲酯加入到烧瓶中,待原料溶解后加入 0.1 mmol AlCl_3 催化剂,油浴升温至 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 回流反应 12~24 h,冷却至室温. TLC 分析产物分布情况,并确定柱层析洗脱液最佳比例,用石油醚-乙酸乙酯洗脱硅胶柱分离得到目标化合物. 化合物 **2a** 的合成路线见图 1.

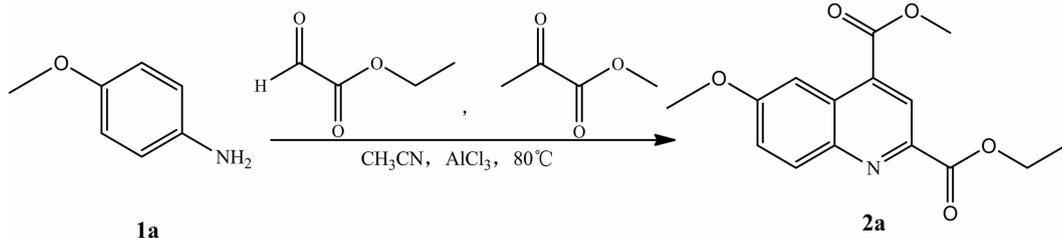


图 1 化合物 **2a** 的合成
Fig. 1 Synthesis of compounds **2a**

1.2.2 6-甲氧基-2-甲酸乙酯基-4-甲酸甲酯基-喹啉的表征

6-甲氧基-2-甲酸乙酯基-4-甲酸甲酯基-喹啉 (**2a**): 收率 95.2%, 淡黄色固体. m. p. $139\sim 141\text{ }^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz; 氢谱见图 2) δ : 8.71 (s, 1H), 8.30 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=9.3, 2.8\text{ Hz}$, 1H), 4.57 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 1.50 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 166.3, 164.9, 161.0, 145.2, 144.9, 133.1, 132.8, 128.3, 123.8, 123.1, 102.9, 62.3, 55.7, 52.7, 14.4; IR (KBr) ν : 3134, 2988, 2905, 1719, 1648, 1617, 1481, 1290, 1242, 1160, 1110, 1021, 963, 862, 840, 751 cm^{-1} ; calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5$: C 62.28, H 5.23, N 4.84; found C 62.51, H 5.09, N 4.57.

1.3 三组分反应的条件优化

以 4-甲氧基苯胺与乙醛酸乙酯和丙酮酸甲酯为反应底物,选择低粘度强极性的乙腈作为反应溶剂,在氧气气氛和溴化铜的催化下合成并分离出 6-甲氧基-2-甲酸乙酯基-4-甲酸甲酯基喹啉 (**2a**). 在此基础上考察不同 Lewis 酸(溴化铜、氯化铁、无水三氯化铝)、无催化剂和不同氛围条件下的反应效果,并每隔 2 h 采用薄层色谱分析对反应情况进行跟踪检测,以 4-甲氧基苯胺的显色点作为底物参考点,结果见表 1.

表 1 化合物 **2a** 合成的条件优化
Tab. 1 Optimization of the conditions for the synthesis of compound **2a***

Entry	Cat.	atmosphere	Substrates disappearance time / h	Yield / %
1	None	Air	Not	39.3
2	None	O_2	Not	42.7
3	CuBr_2	Air	10	85.2
4	CuBr_2	O_2	10	91.3
5	FeCl_3	Air	20	72.5
6	FeCl_3	O_2	20	78.6
7	AlCl_3	Air	6	93.7
8	AlCl_3	O_2	6	95.2

* Reaction conditions: p-methoxyaniline (1.0 mmol), ethyl glyoxylate (0.8 mmol), methyl pyruvate (0.85 mmol) and catalyst (0.1 mmol) for 6~24 h at $80\text{ }^\circ\text{C}$ in acetonitrile.

表 1 的结果显示在无催化剂存在的情况下,反应所得目标产物的收率较低;三氯化铁催化仅得到中等的收率;而溴化铜和无水三氯化铝催化所得目标产物的收率都达 85% 以上. 薄层色谱跟踪反应检

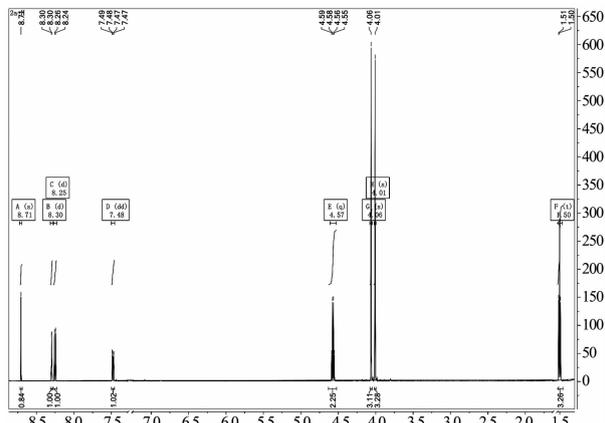


图 2 **2a** 的核磁共振氢谱图
Fig. 2 $^1\text{H NMR}$ spectra of **2a**

测结果显示:采用无水三氯化铝催化反应 4 h 后底物点参考颜色很浅,6 h 后底物参考点完全消失;采用溴化铜催化反应 10 h 后底物参考点完全消失;而三氯化铁催化和无催化剂的情况下反应 12 h 后仍有底物参考点残余.由此得出无水三氯化铝的催化反应速率最大,且具有较高的反应选择性.

1.4 其他喹啉-2,4-二羧酸酯类化合物(2b~2d)的合成与表征

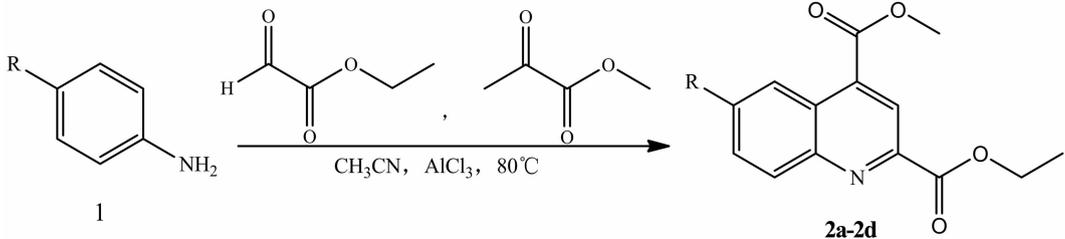


图3 化合物 2a~2d 的合成
Fig.3 Synthesis of compounds 2a~2d

1.4.2 其他喹啉-2,4-二羧酸酯类化合物(2b~2d)的表征

6-羟基-2-甲酸乙酯基-4-甲酸甲酯基-喹啉(2b): 收率 72.4%, 金黄色固体. m. p. 127~129 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ : 10.79 (s, 1H, OH), 8.41 (s, 1H, ArH), 8.11 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, ArH), 8.06 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, NCCH), 7.48 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, ArH), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CCH_3); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) δ : 165.7, 164.3, 159.4, 143.6, 143.6, 132.7, 132.6, 127.5, 123.7, 122.1, 106.2, 61.5, 52.8, 14.2; IR (KBr) ν : 3424, 3103, 2990, 1718, 1648, 1618, 1464, 1378, 1286, 1233, 1156, 1112, 1029, 973, 869 cm^{-1} ; calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: C 68.37, H 4.88, N 3.99; found C 68.91, H 5.26, N 3.82.

6-苯氧基-2-甲酸乙酯基-4-甲酸甲酯基-喹啉(2c): 收率 98.3%, 橙色固体. m. p. 162~164 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.67 (s, 1H, ArH), 8.33 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, ArH), 8.30 (s, 1H, NCCH), 7.58 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, ArH), 7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.24 (dd, $J = 10.8, 4.1$ Hz, 1H, ArH), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 4.57 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 3.97 (s, 4H, OCH_3), 1.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CCH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150

1.4.1 其他喹啉-2,4-二羧酸酯类化合物(2b~2d)的合成

按照 6-甲氧基-2-甲酸乙酯基-4-甲酸甲酯基-喹啉(2a)的合成方法,后续合成了 6-羟基-2-甲酸乙酯基-4-甲酸甲酯基-喹啉(2b)、6-苯氧基-2-甲酸乙酯基-4-甲酸甲酯基-喹啉(2c)、2-甲酸乙酯基-4-甲酸甲酯基-喹啉(2d).具体合成路线见图 3.

MHz) δ : 165.9, 164.8, 159.2, 155.4, 146.0, 145.6, 134.3, 133.3, 130.1, 127.7, 124.8, 123.7, 123.1, 120.2, 110.2, 62.4, 52.7, 14.4; IR (KBr) ν : 3106, 2983, 2954, 1723, 1650, 1623, 1590, 1489, 1463, 1272, 1106, 1025, 955, 782, 693 cm^{-1} ; calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: C 68.37, H 4.88, N 3.99; found C 68.91, H 5.26, N 3.82.

2-甲酸乙酯基-4-甲酸甲酯基-喹啉(2d): 收率 52.6%, 淡黄色固体. m. p. 115~117 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, ArH), 8.66 (s, 1H, ArH), 8.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, ArH), 7.84 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 7.76 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, NCCH), 4.58 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 4.07 (s, 3H, OCH_3), 1.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CCH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 166.1, 164.8, 148.6, 147.8, 135.9, 131.3, 130.4, 130.21, 126.17, 125.46, 122.24, 62.49, 52.87, 14.35; IR (KBr) ν : 3112, 2923, 2864, 1732, 1648, 1514, 1458, 1325, 1238, 1153, 1028, 917, 780, 682 cm^{-1} ; calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: C 64.86, H 5.05, N 5.40; found C 65.12, H 5.37, N 5.40.

2 结果与讨论

2.1 反应机理研究

结合前人的研究结果^[12],可能的反应机理如图

3所示. 首先, 取代芳胺和乙醛酸乙酯在 Lewis 酸(如无水三氯化铝)的催化作用下发生希夫碱缩合反应, 生成了亚胺化合物, 然后亚胺上的 N 的孤对电子进入 Al 的空轨道, 形成配位化合物 I, 结果使得 N 原子上的电子云密度降低, 这样碳氮双键的电子偏向 N, 形成碳核, 丙酮酸甲酯(在烯醇式和酮式之间互变异构)作为亲核试剂进攻亚胺上的碳核, 形成中间体 II, 同时丙酮酸酯部分的羰基氧与催化剂金属 Al 离子配位, 羰基碳的正电性增强, 然后与苯环发生亲电加成反应得到中间体 III, 最后经过分子内环化脱水 and 氧化脱氢反应得到喹啉化合物 IV.

为考察喹啉环中 C-N 键经脱氢反应形成 C=N 双键的过程对氧气的依赖性, 分别设置了两种不

同的氧气氛围环境(空气和纯氧)下合成 6-甲氧基-2-甲酸乙酯基-4-甲酸甲酯基-喹啉(2a). 在无催化剂的条件下, 空气氛围中目标产物(2a)的收率为 39.3% (表 1, Entry 1), 而在纯氧氛围中目标产物(2a)的收率为 42.7% (表 1, Entry 2); 在以 CuBr₂ 为催化剂, 空气氛围中的目标产物(2a)收率为 85.2% (表 1, Entry 3), 而在纯氧氛围中目标产物(2a)的收率为 91.3% (表 1, Entry 4); 在以 FeCl₃ 和无水三氯化铝为催化剂的条件下, 氧气氛围相对于空气氛围中的目标产物(2a)的收率都有所提高; 据此可以推测: 由于最后一步反应主要是中间体的氧化脱氢反应, 氧气含量的增加会加速 N-H 键的断裂并生成水, 促进了中间体转为目标产物.

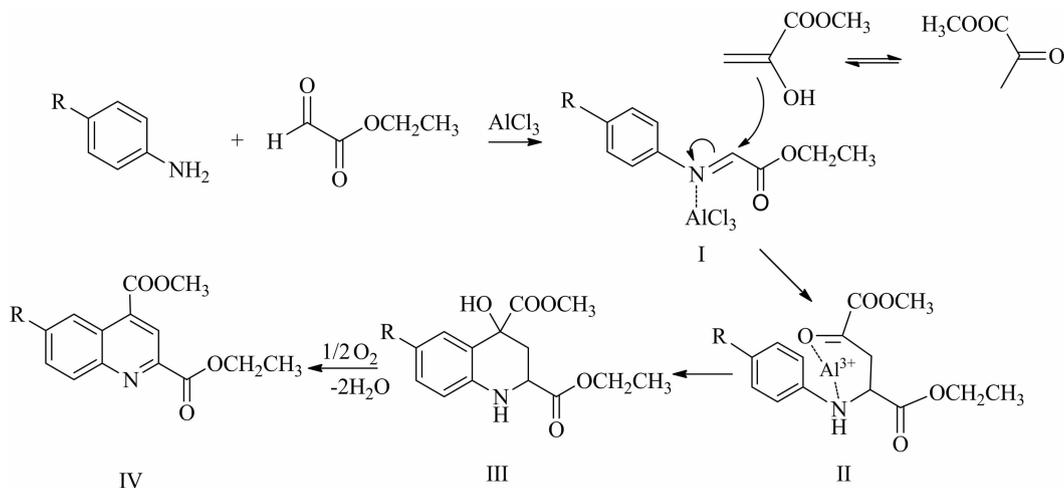


图 4 催化反应机理推测图

Fig. 4 Predicted diagram for catalytic reaction mechanism

2.2 芳胺的不同取代基对合成喹啉-2,4-二羧酸酯类化合物的收率影响

在以上的研究基础之上, 选择 4-甲氧基苯胺、4-羟基苯胺、4-苯氧基苯胺和苯胺为芳胺类反应底物, 考察芳胺的 4 位取代基对 AlCl₃ 催化三组分合成喹啉-2,4-二羧酸酯类化合物效果的影响, 结果见表 2.

表 2 芳胺的取代基对化合物 2a~2d 的收率影响

Tab. 2 The effect of the substituted group of aromatic amine on the yield of compounds 2a~2d[△]

Entry	R	Product	Yield/%
1	-OCH ₃	2a	95.2
2	-OH	2b	72.4
3	-OC ₆ H ₅	2c	98.3
4	-H	2d	52.6

[△] Reaction conditions: substituted arylamine (1.0 mmol), ethyl glyoxylate (0.8 mmol), methyl pyruvate (0.85 mmol) and AlCl₃ (0.1 mmol) for 12 h at 80 °C in acetonitrile under O₂.

苯氧基的给电子能力大于甲氧基和羟基, 取代

基 R 为苯氧基的收率最高并达到 98.3% (表 2, Entry 3), 取代基 R 为甲氧基时收率仍能够达到 95.2% (表 2, Entry 1), 但取代基 R 为羟基时只有 72.4% (表 2, Entry 2). 结果表明: 芳胺的 4 位基团的给电子性能越强, 越有利于反应的进行, 获得目标产物的选择性和收率越高. 研究过程中还发现 4-羟基苯胺作为反应底物时副产物较多, 且薄层色谱分析显示副产物与目标产物的 R_f 值相近, 通过 3 次柱层析分离才将目标产物完全分离出来, 可能是由于 4-羟基苯胺上的羟基本身比较活泼, 容易发生副反应, 导致目标产物的收率不高.

2.3 目标化合物 2a~2d 的波谱分析

由 FT-IR 分析数据可知, 苯环上不饱和芳氢 Ar-H 的伸缩振动峰在 3 100 cm⁻¹ 附近, 苯环的骨架振动峰在 1 620~1 450 cm⁻¹ 处, 证明苯环的存在; 饱和 C-H 的反对称和对称伸缩振动峰在 2 980

~2 850 cm^{-1} 处,由于吸收强度较弱可能会被基线掩盖,检测不明显;酯羰基的伸缩振动特征峰在1 720 cm^{-1} 附近,1 160~1 150 cm^{-1} 处中等强度的吸收峰为酯羰基中C—O—C的伸缩振动峰;C=N伸缩振动在1 650 cm^{-1} 处有中等强度或较弱的吸收峰,由于处在羰基和苯环的强吸收峰之间,所以呈现出一个小的搭肩峰;又因喹啉环本身存在的共轭效应使C=N的吸收峰向低波数区发生蓝移,同时受到侧位羰基的强吸电子作用使得移动更为明显。

由 ^1H NMR数据知,化学位移在 $(7\sim 9)\times 10^{-6}$ 之间的为喹啉环骨架上的质子峰,由于芳环上各质子之间复杂的耦合效应,从而出现双峰或多重峰的情况;化学位移在 4.5×10^{-6} 附近的四重峰为乙酯基上的亚甲基峰, 4.0×10^{-6} 附近的单峰为与氧原子相连的甲基峰, 1.5×10^{-6} 附近的为乙酯基上的末端甲基峰; 10.79×10^{-6} 处为酚羟基的质子峰。化合物**2b**上含有酚羟基增大了分子的极性,在氯仿中的溶解度较小,故采用氘代二甲基亚砜为溶剂;因分子中羟基的强给电子效应,使其邻位和间位质子的电子云密度增高,化学位移向高场移动,所以化合物**2b**芳环上质子的化学位移要比**2a**、**2c**和**2d**小。

由 ^{13}C NMR数据可知, δ 在 $(164\sim 167)\times 10^{-6}$ 之间的两个单峰为酯羰基碳的化学位移, $(100\sim 161)\times 10^{-6}$ 之间为喹啉环和芳环中碳的吸收峰, $(14\sim 56)\times 10^{-6}$ 之间的单峰为饱和烃基碳峰。化合物**2b**分子中有两组碳的化学位移非常接近(仅相差 0.05×10^{-6}),分别位于143.6和132.6处,且两组峰的积分面积约为2,可能是由于DMSO- d_6 的强极性溶剂化效应使得两处的碳谱峰位发生耦合所致。

3 结论

本文发展了一种新的合成喹啉化合物的方法,该法采用芳胺、乙醛酸乙酯和丙酮酸甲酯在Lewis酸的催化作用下进行。探讨了三种Lewis酸:Cu- Br_2 、 FeCl_3 和 AlCl_3 对反应的催化效果,结果表明: AlCl_3 的催化活性和选择性更高。在此基础之上设计合成了三种新的喹啉-2,4-二羧酸酯化合物,丰富了该类化合物的体系。探讨了芳胺上不同的取代基对催化反应活性的影响,结果表明:芳胺的4位引入强给电子基团和反应体系中含氧量的增加有利于反应。本文的研究结果可以为本领域的研究开发人员设计合成结构新颖的同类化合物提供有益的参考。

本合成方法反应条件温和、用时短、收率高,所涉及的原料廉价易得,是喹啉环类化合物合成的简便易行的方法。

参考文献

- [1] CHATTERJEE S, TANABE K, NODIFF E A. In search of next generation antimalarials [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, 24(17):4106-4109.
- [2] VANDEKERCKHOVE S, D'HOOGE M. Quinoline-based antimalarial hybrid compounds. [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2015, 23(16):5098.
- [3] 刘静明,倪慕云,樊菊芬,等. 青蒿素的结构与反应[J]. *化学学报*, 1979, 37(2):129-143.
LIU J M, NI M Y, FAN J F, *et al.* Structure and reaction of artemisinin [J]. *Acta Chimica Sinica*, 1979, 37(2):129-143. (In Chinese)
- [4] JOSHI A A, NARKHEDE S S, VISWANATHAN C L. Design, synthesis and evaluation of 5-substituted amino-2,4-diamino-8-chloropyrimido-[4,5-b]quinolines as novel antimalarials [J]. *Cheminform*, 2005, 15(1):73-76.
- [5] MUSCIA G C, BOLLINI M, CARNEVALE J P, *et al.* Microwave-assisted Friedlaender synthesis of quinolines derivatives as potential antiparasitic agents [J]. *Cheminform*, 2007, 38(14):8811-8815.
- [6] LAVRADO J, PAULO A, GUT J, *et al.* Cryptolepine analogues containing basic aminoalkyl side-chains at C-11: synthesis, antiparasitic activity, and cytotoxicity [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2008, 18(4):1378-1381.
- [7] FIGUEIRAS M, COELHO L, WICHT K J, *et al.* N10, N11-di-alkylamine indolo[3,2-b]quinolines as hemozoin inhibitors: Design, synthesis and antiparasitic activity [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2015, 23(7):1530-1539.
- [8] 顾辉子,许响生,陈傲昂,等. 芳香硝基化合物原位液相加氢-锅法合成喹啉类化合物[J]. *催化学报*, 2012, 33(8):1423-1426.
GU H Z, XU X S, CHEN A A, *et al.* In-situ liquid phase catalytic hydrogenation for one-pot synthesis of quinolines from aromatic Nitro compounds [J]. *Chinese Journal of Catalysis*, 2012, 33(8):1423-1426. (In Chinese)
- [9] VENKANNA P, RAJANNA K C, KUMAR M S, *et al.* 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine and N, N'-dimethylformamide as an effective Vilsmeier-Haack reagent for the synthesis of 2-chloro-3-formyl quinolines from acetanilides [J]. *Tetrahedron Letters*, 2015, 56(37):5164-5167.
- [10] WANG L, HOU X, FU H, *et al.* Design, synthesis and preliminary bioactivity evaluations of substituted quinoline hydroxamic acid derivatives as novel histone deacetylase (HDAC) inhibitors [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2015, 23(15):4364-4374.
- [11] JAFARZADEH M, SOLEIMANI E, NOROUZI P, *et al.* Preparation of trifluoroacetic acid-immobilized Fe_3O_4 @ SiO_2 -APTES nanocatalyst for synthesis of quinolines [J]. *Journal of Fluorine Chemistry*, 2015, 178(7):219-224.
- [12] GANDEEPAN P, RAJAMALLI P. Synthesis of substituted quinolines by iron(III)-catalyzed three-component coupling reaction of aldehydes, amines, and styrenes [J]. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 2014, 3(3):303-308.