微波辐射下硅磺酸催化的香豆素并[4,3-*d*]吡唑并[3,4-*b*]吡啶的高效合成王菊仙^{*,a} 林伟^b 刘洪涛^c 胡明华^b
冯贤^b 任金凤^a 黄志斌^b 史达清^b^(a) 中国医学科学院 北京协和医学院 医药生物技术研究所以 北京 100050)^(b) 苏州大学材料与化学化工学部 江苏省有机合成重点实验室 苏州 215123)^(c) 河北省人民医院药学部 石家庄 050051)

摘要 在硅磺酸催化下,通过微波辐射的 3-酰基香豆素与 5-氨基吡唑的反应,一步高产率地合成了一系列香豆素并[4,3-*d*]吡唑并[3,4-*b*]吡啶衍生物.该方法具有反应时间短(20~30 min)、选择性好、产率高、操作简单和环境友好等优点.产物的结构经红外光谱、核磁共振谱及高分辨质谱予以确定.

关键词 香豆素并[4,3-*d*]吡唑并[3,4-*b*]吡啶;硅磺酸;微波辐射

An Efficient Synthesis of Coumarino[4,3-*d*]pyrazolo[3,4-*b*]pyridine Derivatives Catalyzed by Silica Sulfuric Acid under Microwave IrradiationWang, Juxian^{*,a} Lin, Wei^b Liu, Hongtao^c Hu, Minghua^b
Feng, Xian^b Ren, Jinfeng^a Huang, Zhibin^b Shi, Daqing^b^(a) Institute of Medical Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences and Perking Union Medical College, Beijing 100050)^(b) Key Laboratory of Organic Synthesis of Jiangsu Province, College of Chemistry, Chemical Engineering and Materials Science, Soochow University, Suzhou 215123)^(c) Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051)

Abstract A series of coumarino[4,3-*d*]pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivatives were synthesized by the reaction of 3-acylcoumarin with 5-aminopyrazole catalyzed by silica sulfuric acid under microwave irradiation. This method has the advantages of short reaction times (20~30 min), excellent selectivity, good yields, and simple operation as well as environmental friendly. The structures of the products were identified by IR, NMR, and HRMS spectra.

Keywords coumarino[4,3-*d*]pyrazolo[3,4-*b*]pyridine; silica sulfuric acid; microwave irradiation

香豆素是广泛存在于自然界中的一种内酯类化合物^[1],具有良好的生物和药理活性,如抗菌^[2]、抗肿瘤^[3]、抗炎^[4]、抗凝血^[5]和抗 HIV^[6]等活性.香豆素分子结构中存在 C=C 和 C=O 双键而形成的大共轭体系,同时分子的内酯结构增强了分子刚性,因此香豆素衍生物在可见光区有很强的荧光性,同时还具有很高的光量子稳定性和光致发光量子产率^[7].基于这些性质,香豆素衍生

物被用作激光染料、荧光增白剂、荧光探针、染料敏化剂和非线性光学材料^[8]等.随着人们对该类杂环化合物的深入研究和广泛应用,发现了一些结构新颖的多种杂环稠合的香豆素衍生物^[9].香豆素并[4,3-*d*]吡唑并[3,4-*b*]吡啶是一类具有很强荧光性质的多杂环化合物^[10],该类化合物一般采用 3-酰基香豆素与 5-氨基吡唑在乙醇中在无催化剂条件下回流反应 15 h,但收率只有 17%~

* E-mail: imbjxwang@gmail.com

Received September 9, 2014; revised October 31, 2014; published online November 28, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81473098).

国家自然科学基金(No. 81473098)资助项目.

23%^[10]. Magedov 等^[11]利用哌啶作为催化剂和乙酸作溶剂, 水杨醛、乙酰乙酸酯与 5-氨基吡唑的三组分反应合成了该化合物, 收率只有 65%, 而且只报道了一个化合物. 最近, 我们利用 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 催化的 3-酰基香豆素与 5-氨基吡唑的反应改进了该化合物的合成^[12], 虽然产率有了明显的提高, 但是部分化合物的产率还只有中等 (63%), 而且有的反应时间还比较长 (19.5 h), 所以该类化合物的合成方法也有待于进一步改进.

硅磺酸(Silica Sulfuric Acid, 简称 SSA)是一种固体无机酸, 是二氧化硅表面上的羟基与氯磺酸反应生成的硅胶磺酸($\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$). 由于硅磺酸具有特有的酸性、高稳定性、廉价易得、不挥发、无污染、易回收等优点, 是一类对环境友好的催化剂, 有着广泛的应用前景^[13]. 硅磺酸已经成功用于催化酯化反应^[14]、醚化反应^[15]、硝化反应^[16]、醛酮羰基的保护^[17]和去保护^[18]、氧化反应^[19]、Biginelli 反应^[20]以及多组分反应^[21].

微波辐射下的有机反应速率较传统的热反应方式快数倍、数十倍, 甚至上千倍, 并具有操作方便、产率高、选择性好及产品易纯化等优点. 因此, 微波合成技术虽然时间不长, 但发展迅速, 大多数的有机反应均可在微波促进下进行, 而且加速效果明显^[22]. 最近, 我们^[23]报道了微波促进下一些稠杂环化合物的合成, 本文将报道微波促进的硅磺酸催化的香豆素并[4,3-*d*]吡唑并[3,4-*b*]吡啶衍生物的高效、高选择性合成(Scheme 1).

1 结果与讨论

当将等物质的量的 3-乙酰基香豆素(**1a**)与 3-甲基-1-苯基-5-氨基吡唑(**2a**)在硅磺酸催化下经微波辐射 25 min, TLC 监测表明大部分原料已经消失, 经分离、结构鉴定确定产物为 1,5-二甲基-3-苯基香豆素并[4,3-*d*]吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6(3*H*)-酮(**3a**), 没有分离得到以另外途径

反应生成的产物 7,8-二甲基-10-苯基香豆素并[4,3-*b*]吡唑并[4,3-*e*]吡啶-6(10*H*)-酮(**4a**)^[10], 说明该反应具有非常好的区域选择性. 随后我们优化了该反应的条件, 相同的反应在乙腈、甲苯、四氢呋喃、乙醇和 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)溶剂中进行, 反应结果显示该反应在乙醇溶剂中得到最好的产率. 另外, 我们还考察了温度对反应的影响, 发现在 100 °C 时反应的产率最高. 在上述优化的条件下, 我们利用不同取代的 3-酰基香豆素和 5-氨基吡唑反应合成了一系列香豆素并[4,3-*d*]吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6(3*H*)-酮衍生物. 实验结果列于表 1.

由表 1 可以看出, 该反应的适应范围比较广泛. 3-乙酰基和 3-丁酰基香豆素都可以反应, 香豆素苯环上取代基的电子效应对反应没有明显的影响, 无论是吸电子取代基(例如氯或溴)还是供电子取代基(例如甲氧基)都能够得到满意的产率. 另外, 5-氨基吡唑分子中取代基对反应稍微有一些影响, 1,3-二甲基-5-氨基吡唑的反应活性要比 3-甲基-1-苯基-5-氨基吡唑和 1-甲基-3-苯基-5-氨基吡唑的活性要差一些, 反应时间需要长一些, 反应的产率也相对低一些(表 1, Entries 4, 7, 11, 15, 16). 上述反应在 20~30 min 内完成, 产率优良, 操作简单, 后处理方便, 环境友好, 为该类化合物的合成提供了一种简单、省时、高效和环境友好的方法. 以化合物 **4m** 的合成例, 文献[12]需反应 19.5 h, 产率只有 82%, 而改用微波辐射和硅磺酸催化后, 反应时间缩短到 20 min. 收率提高到 94%. 说明硅磺酸是该反应的优良催化剂, 同时微波辐射可以明显加速反应的进程.

产物的结构通过红外光谱、核磁共振氢谱和碳谱及高分辨质谱进行确证. 在化合物 **3a** 的红外光谱中, 在 3048 cm^{-1} 处出现的是芳氢的 C—H 伸缩振动吸收峰, 2924 cm^{-1} 处出现的是脂肪氢的 C—H 伸缩振动吸收峰, 1723 cm^{-1} 处出现的是香豆素内酯羰基的伸缩振动吸收

图式 1 香豆素并[4,3-*d*]吡唑并[3,4-*b*]吡啶衍生物的合成

Scheme 1 Synthesis of coumarino[4,3-*d*]pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivatives

表 1 香豆素并[4,3-*d*]吡唑并[3,4-*b*]吡啶衍生物 **3a**~**3p** 的合成
Table 1 Synthesis of coumarino[4,3-*d*]pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivatives **3a**~**3p**

Entry	Product	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Time/min	Yield/%
1	3a	H	CH ₃	Ph	CH ₃	25	87
2	3b	H	CH ₃	CH ₃	Ph	20	86
3	3c	H	<i>n</i> -Propyl	Ph	Ph	20	90
4	3d	H	<i>n</i> -Propyl	CH ₃	CH ₃	30	84
5	3e	6-Cl	<i>n</i> -Propyl	Ph	CH ₃	25	92
6	3f	6-Cl	<i>n</i> -Propyl	Ph	Ph	20	89
7	3g	6-Cl	<i>n</i> -Propyl	CH ₃	CH ₃	30	84
8	3h	6-Br	<i>n</i> -Propyl	Ph	CH ₃	25	93
9	3i	6-Br	<i>n</i> -Propyl	CH ₃	Ph	30	88
10	3j	6-Br	<i>n</i> -Propyl	Ph	Ph	20	90
11	3k	6-Br	<i>n</i> -Propyl	CH ₃	CH ₃	30	85
12	3l	6-CH ₃ O	<i>n</i> -Propyl	Ph	CH ₃	20	96
13	3m	7-CH ₃ O	<i>n</i> -Propyl	Ph	CH ₃	20	94
14	3n	8-CH ₃ O	<i>n</i> -Propyl	Ph	CH ₃	20	92
15	3o	8-CH ₃ O	<i>n</i> -Propyl	CH ₃	CH ₃	30	82
16	3p	6,8-Cl ₂	<i>n</i> -Propyl	CH ₃	CH ₃	30	82

峰. 在化合物 **3a** 的核磁共振氢谱中, 在 δ 2.83 处出现的一个单峰(3H), 为吡唑环上甲基(CH₃)的共振吸收峰; δ 3.05 处出现的一个单峰(3H), 为新形成的吡啶环上甲基(CH₃)的共振吸收峰, 其余的氢的化学位移值和氢的数目与其结构相吻合. 在化合物 **3a** 的核磁共振碳谱中, 在 δ 19.1 和 28.1 出现的 2 个峰是 2 个脂肪碳的共振峰, 在 δ 163.1 出现的是酯羰基碳的共振峰, 另外在 δ 108.8~159.7 范围内出现的 16 个峰是芳环碳的共振峰, 最好符合结构中 16 个不同芳碳. 在化合物 **3a** 的高分辨质谱中, 其[M+Na]⁺峰出现在 364.1066, 与按照分子式 C₂₁H₁₅N₃O₂Na 的计算值 364.1062 相吻合.

该反应可能的反应机理见 Scheme 2. 首先, 硅磺酸作为固体酸催化活化 3-酰基香豆素的酮羰基, 然后, 5-氨基吡唑与其发生 Michael 加成反应得到中间体 **A**, 中间体 **A** 通过亚胺-烯胺互变异构得到中间体 **B**, 随后, 中间体 **B** 发生分子内的环化反应生成中间体 **C**, 中间体 **C** 失去一分子水和催化剂硅磺酸得到中间体 **D**, 最后, 中间体 **D** 通过氧化(芳构化)生成最终的目标产物 **3**.

2 结论

该反应以固体酸硅磺酸为催化剂, 以乙醇作溶剂, 以 3-酰基香豆素和 5-氨基吡唑为原料, 经微波辐射, 高效地合成了一系列的稠杂环化合物香豆素并[4,3-*d*]吡唑并[3,4-*b*]吡啶衍生物. 该方法具有反应时间短、产率高、选择性好、操作简单方便、环境友好等优点, 避免烦琐的分离过程. 为该类化合物的合成提供了有效方法, 对发展该类化合物的药理、生物活性和光学性质研究提供了一定的拓展空间.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

微波反应在瑞典 Biotage 公司生产的 Initiator-EXP 单模微波合成仪中进行; 核磁共振谱用 Bruker Avance III-400 MHz 或 Varian Inova-300 MHz 型共振谱仪测定, CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标; 红外光谱用 Varian F-1000 型红外光谱仪测定(KBr 压片); 高分辨质谱用 Bruker 公司生产的 microTOF-Q II HRMS/MS 质谱仪(ESI)测试; 化合物的熔点用 XT-5 型显微熔点测定仪测定, 温度计未校正. 有机反应用薄层硅胶板(TLC)跟踪, 紫外灯检测. 其他试剂均为市售分析纯.

3.2 实验方法

3-酰基香豆素 **1** (0.5 mmol)、5-氨基吡唑 **2** (0.5 mmol)和硅磺酸(0.03 g)以及 3 mL 乙醇依次加入到 10 mL 微波合成仪专用反应容器中, 充分混合后盖上瓶盖, 放入微波合成仪中. 此混合物先经仪器自动预搅拌 20 s, 在 100 °C 条件下, 辐射 20~30 min, TLC 监测反应完全后取出, 过滤除去催化剂后, 冷却到室温, 固体进行减压抽滤, 粗产物用 95%乙醇重结晶, 得到香豆素并[4,3-*d*]吡唑并[3,4-*b*]吡啶衍生物.

1,5-二甲基-3-苯基香豆素并[4,3-*d*]吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6(3*H*)-酮(**3a**): 148 mg 白色固体, 产率 80%. m.p. 204~205 °C (Lit.^[12] m.p. 204~206 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.19 (d, *J*=8.0 Hz, 3H, ArH), 7.57 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 7.46 (t, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.36~7.27 (m, 3H, ArH), 3.05 (s, 3H, CH₃), 2.83 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 163.1, 159.7, 152.5,

图式 2 可能的反应机理

Scheme 2 Proposed reaction mechanism

151.4, 142.6, 142.0, 138.6, 132.6, 129.3, 128.9, 126.5, 123.6, 121.6, 117.2, 116.5, 110.4, 108.8, 28.1, 19.1; IR (KBr) ν : 3048, 2924, 1723, 1548, 1452, 1265, 1194, 1027, 981, 823, 767, 694 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 364.1062, found 364.1066.

3,5-二甲基-1-苯基香豆素并[4,3-*d*]吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6(3*H*)-酮(**3b**): 147 mg 白色固体, 产率 86%. m.p. 238 ~ 240 $^{\circ}\text{C}$ (Lit.^[12] m.p. 238 ~ 240 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.47~7.40 (m, 6H, ArH), 7.30~7.25 (m, 2H, ArH), 6.68 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 4.27 (s, 3H, CH_3), 3.16 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 163.1, 160.1, 152.5, 151.9, 146.0, 142.0, 134.5, 132.4, 131.3, 129.5, 128.8, 128.6, 122.8, 116.5, 115.7, 110.3, 105.3, 34.2, 28.0; IR (KBr) ν : 2989 1722, 1543, 1451, 1255, 1189, 1021, 822, 768, 694 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 364.1062, found 364.1078.

1,3-二苯基-5-丙基香豆素并[4,3-*d*]吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6(3*H*)-酮(**3c**): 194 mg 黄色固体, 产率 90%. m.p. 222 ~ 224 $^{\circ}\text{C}$ (Lit.^[12] m.p. 222 ~ 224 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.41 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.59~7.54 (m, 4H, ArH), 7.47~7.29 (m, 7H, ArH), 6.71~6.67 (m, 1H, ArH), 3.58 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 2.02~1.95 (m, 2H, CH_2), 1.15 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 167.0, 159.5, 152.5, 151.7, 147.2, 142.2, 138.9, 134.3, 132.4, 131.5, 129.7, 129.5, 129.2, 129.0, 128.6, 126.7, 122.7, 122.5, 122.0, 116.6,

115.6, 110.8, 106.8, 41.6, 22.0, 14.3; IR (KBr) ν : 2936, 1728, 1603, 1542, 1261, 1049, 845, 758, 687 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 454.1532, found 454.1538.

1,3-二甲基-5-丙基香豆素并[4,3-*d*]吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6(3*H*)-酮(**3d**): 129 mg 白色固体, 产率 84%. m.p. 133 ~ 135 $^{\circ}\text{C}$ (Lit.^[12] m.p. 130 ~ 132 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.25 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.59 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.40~7.35 (m, 2H, ArH), 4.12 (s, 3H, CH_3), 3.46 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 2.82 (s, 3H, CH_3), 1.88~1.83 (m, 2H, CH_2), 1.08 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 166.3, 159.8, 152.5, 142.7, 132.5, 129.2, 123.5, 117.2, 116.9, 109.4, 100.0, 41.1, 33.7, 22.3, 19.0, 14.3; IR (KBr) ν : 2959, 2933, 2872, 1722, 1562, 1459, 1267, 1232, 1178, 1011, 806, 764, 681, 659 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 330.1219, found 330.1221.

10-氯-1-甲基-3-苯基-5-丙基香豆素并[4,3-*d*]吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6(3*H*)-酮(**3e**): 186 mg 白色固体, 产率 92%. m.p. 205~207 $^{\circ}\text{C}$ (Lit.^[12] m.p. 204~206 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.22~8.20 (m, 3H, ArH), 7.48~7.30 (m, 5H, ArH), 3.45 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, CH_2), 2.86 (s, 3H, CH_3), 1.88~1.87 (m, 2H, CH_2), 1.09 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 166.6, 158.9, 151.4, 150.9, 142.3, 141.0, 138.6, 132.3, 129.0, 128.6, 126.5, 121.4, 118.6, 117.8, 110.1, 108.4, 41.0, 21.8, 19.2,

14.3; IR (KBr) ν : 2956, 1739, 1595, 1543, 1483, 1198, 1028, 836, 749, 688 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.1166, found 404.1169.

10-氯-1,3-二苯基-5-丙基香豆素并[4,3-*d*]吡啶并[3,4-*b*]吡啶-6(3*H*)-酮(**3f**): 得 207 mg 黄色固体, 产率 89%. m.p. 229~230 $^{\circ}\text{C}$ (Lit.^[12] m.p. 228~230 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.39~8.38 (m, 2H, ArH), 7.53~7.37 (m, 11H, ArH), 3.57~3.56 (m, 2H, CH_2), 1.96~1.95 (m, 2H, CH_2), 1.14~1.13 (m, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 167.1, 159.0, 151.5, 150.8, 146.9, 141.0, 138.7, 134.0, 132.3, 131.2, 129.5, 129.4, 129.1, 128.9, 126.9, 122.1, 117.8, 116.7, 110.7, 41.1, 22.9, 14.3; IR (KBr) ν : 2953, 1747, 1644, 1543, 1421, 1261, 1157, 819, 679 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 488.1142, found 488.1165.

10-氯-1,3-二甲基-5-丙基香豆素并[4,3-*d*]吡啶并[3,4-*b*]吡啶-6(3*H*)-酮(**3g**): 得 144 mg 白色固体, 产率 84%. m.p. 180~181 $^{\circ}\text{C}$ (Lit.^[12] m.p. 180~182 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.23~8.17 (m, 1H, ArH), 7.49 (s, 1H, ArH), 7.31~7.29 (m, 1H, ArH), 4.10 (s, 3H, CH_3), 3.41~3.38 (m, 2H, CH_2), 2.81 (s, 3H, CH_3), 1.83~1.79 (m, 2H, CH_2), 1.06 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 166.2, 159.0, 151.9, 150.8, 141.2, 140.8, 132.2, 128.9, 128.4, 118.5, 118.0, 109.2, 106.6, 41.0, 33.7, 22.1, 19.1, 14.3; IR (KBr) ν : 2957, 2877, 1728, 1560, 1419, 1256, 1187, 1050, 839, 802, 754, 669 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 364.0829, found 364.0848.

10-溴-1-甲基-3-苯基-5-丙基香豆素并[4,3-*d*]吡啶并[3,4-*b*]吡啶-6(3*H*)-酮(**3h**): 208 mg 白色固体, 产率 93%. m.p. 205~207 $^{\circ}\text{C}$ (Lit.^[12] m.p. 206~208 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.35 (s, 1H, ArH), 8.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.48 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.32~7.24 (m, 2H, ArH), 3.45 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 2.86 (s, 3H, CH_3), 1.91~1.85 (m, 2H, CH_2), 1.09 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 166.6, 158.8, 151.4, 151.3, 142.4, 140.9, 138.6, 135.1, 131.6, 129.0, 126.5, 121.5, 118.9, 118.3, 116.2, 110.1, 108.4, 41.0, 21.8, 19.1, 14.3; IR (KBr) ν : 2953, 2862, 1740, 1546, 1507, 1482, 1253, 1189, 1022, 835, 757, 684 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{BrN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 448.0661, found 448.0653.

10-溴-3-甲基-1-苯基-5-丙基香豆素并[4,3-*d*]吡啶并[3,4-*b*]吡啶-6(3*H*)-酮(**3i**): 197 mg 白色固体, 产率 88%. m.p. 194~196 $^{\circ}\text{C}$ (Lit.^[12] m.p. 194~196 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR

(CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.50~7.41 (m, 7H, ArH), 7.17 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 4.27 (s, 3H, CH_3), 3.51 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 1.94~1.85 (m, 2H, CH_2), 1.12 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 166.6, 159.1, 151.9, 151.2, 145.8, 140.8, 135.0, 134.3, 134.1, 129.3, 129.2, 128.9, 118.0, 117.3, 115.7, 109.9, 105.0, 41.1, 34.3, 22.3, 14.3; IR (KBr) ν : 2948, 1729, 1548, 1438, 1258, 1018, 924, 820, 694 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{BrN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 448.0661, Found 448.0662.

10-溴-1,3-二苯基-5-丙基香豆素并[4,3-*d*]吡啶并[3,4-*b*]吡啶-6(3*H*)-酮(**3j**): 230 mg 黄色固体, 产率 90%. m.p. 240~242 $^{\circ}\text{C}$ (Lit.^[12] m.p. 240~242 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.39 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.58~7.46 (m, 9H, ArH), 7.38 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.20 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, ArH), 3.57 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 1.99~1.94 (m, 2H, CH_2), 1.14 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 167.0, 159.0, 151.6, 151.3, 147.0, 140.8, 138.7, 135.1, 134.3, 134.0, 129.6, 129.4, 129.1, 128.9, 126.9, 122.1, 118.1, 117.2, 115.8, 110.7, 106.7, 41.1, 22.0, 14.3; IR (KBr) ν : 3048, 1742, 1540, 1419, 1262, 1160, 1045, 836, 757, 690 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 532.0637, found 532.0614.

10-溴-1,3-二甲基-5-丙基香豆素并[4,3-*d*]吡啶并[3,4-*b*]吡啶-6(3*H*)-酮(**3k**): 164 mg 白色固体, 产率 85%. m.p. 184~186 $^{\circ}\text{C}$ (Lit.^[12] m.p. 184~186 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.36 (s, 1H, ArH), 7.65~7.63 (m, 1H, ArH), 7.28~7.23 (m, 1H, ArH), 4.11 (s, 3H, CH_3), 3.04 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 2.80 (s, 3H, CH_3), 1.86~1.80 (m, 2H, CH_2), 1.08 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 166.1, 159.0, 151.9, 151.3, 141.0, 140.8, 134.9, 131.3, 118.8, 118.5, 116.1, 109.2, 106.6, 41.0, 33.7, 22.1, 19.1, 14.3; IR (KBr) ν : 2958, 2863, 1719, 1562, 1478, 1278, 1174, 1033, 828, 748, 697 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 408.0324, found 408.0316.

10-甲氧基-1-甲基-3-苯基-5-丙基香豆素并[4,3-*d*]吡啶并[3,4-*b*]吡啶-6(3*H*)-酮(**3l**): 192 mg 白色固体, 产率 96%. m.p. 188~190 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.31 (t, $J=3.6$ Hz, 2H, ArH), 7.72 (d, $J=2.8$ Hz, 1H, ArH), 7.54 (t, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.37 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 6.88 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, ArH), 3.92 (s, 3H, CH_3O), 3.48 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 2.88 (s, 3H, CH_3), 1.95~1.88 (m, 2H, CH_2), 1.10 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ :

166.8, 159.8, 155.6, 151.6, 146.8, 142.5, 142.4, 138.8, 129.0, 126.5, 121.8, 119.5, 118.2, 117.2, 112.9, 110.4, 108.7, 56.1, 41.0, 21.9, 19.4, 14.3; IR (KBr) ν : 2966, 1741, 1538, 1285, 1232, 1188, 916, 823, 758, 698 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400.1661, found 400.1651.

9-甲氧基-1-甲基-3-苯基-5-丙基香豆素并[4,3-*d*]吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6(3*H*)-酮(**3m**): 188 mg 白色固体, 产率 94%. m.p. 192~194 °C (Lit.^[12] m.p. 194~196 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.31~8.29 (m, 2H, ArH), 8.15 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.53 (t, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.33 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 6.88~6.87 (m, 1H, ArH), 3.92 (s, 3H, CH_3O), 3.48 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 2.88 (s, 3H, CH_3), 1.95~1.88 (m, 2H, CH_2), 1.10 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 166.7, 163.3, 159.7, 154.5, 151.7, 142.8, 142.7, 138.9, 130.4, 129.0, 126.3, 121.7, 111.7, 109.9, 108.4, 101.0, 55.9, 41.0, 21.9, 19.1, 14.3; IR (KBr) ν : 2956, 1739, 1540, 1274, 1207, 1165, 800, 756, 685 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400.1661, found 400.1650.

8-甲氧基-1-甲基-3-苯基-5-丙基香豆素并[4,3-*d*]吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6(3*H*)-酮(**3n**): 184 mg 白色固体, 产率 92%. m.p. 216~218 °C (Lit.^[12] m.p. 216~218 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.30~8.28 (m, 2H, ArH), 7.79~7.76 (m, 1H, ArH), 7.53~7.50 (m, 2H, ArH), 7.32~7.28 (m, 2H, ArH), 7.16~7.14 (m, 1H, ArH), 3.40 (s, 3H, CH_3O), 3.54~3.50 (m, 2H, CH_2), 2.87 (s, 3H, CH_3), 1.96~1.87 (m, 2H, CH_2), 1.10 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 166.6, 159.0, 151.6, 147.6, 142.8, 142.7, 142.4, 138.8, 129.0, 126.4, 123.2, 121.7, 121.6, 120.7, 117.4, 114.2, 110.2, 108.9, 56.4, 40.9, 21.8, 19.1, 14.3; IR (KBr) ν : 3082, 2957, 2865, 1730, 1553, 1488, 1275, 1096, 965, 786, 753, 690 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400.1661, found 400.1651.

8-甲氧基-1,3-二甲基-5-丙基香豆素并[4,3-*d*]吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6(3*H*)-酮(**3o**): 138 mg 白色固体, 产率 82%. m.p. 187~189 °C (Lit.^[12] m.p. 188~190 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.29 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 4.12 (s, 3H, CH_3), 4.00 (s, 3H, CH_3), 3.48~3.45 (m, 2H, CH_2), 2.79 (s, 3H, CH_3), 1.89~1.83 (m, 2H, CH_2), 1.09 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 166.1, 159.1, 151.9, 147.5, 142.7, 142.3, 141.1, 123.1,

120.4, 117.5, 114.0, 109.3, 107.0, 56.3, 41.0, 33.7, 22.2, 19.0, 14.3; IR (KBr) ν : 3089, 2950, 2867, 1719, 1562, 1487, 1279, 1091, 973, 811, 787, 681 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 360.1324, found 360.1316.

8,10-二氯-1,3-二甲基-5-丙基香豆素并[4,3-*d*]吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6(3*H*)-酮(**3p**): 154 mg 白色固体, 产率 82%. m.p. 176~177 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.14~8.10 (m, 1H, ArH), 7.62~7.58 (m, 1H, ArH), 4.13 (s, 3H, CH_3), 3.44 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 2.82 (s, 3H, CH_3), 1.88~1.79 (m, 2H, CH_2), 1.10 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 166.2, 158.0, 151.9, 146.9, 140.7, 132.1, 128.6, 127.0, 123.0, 119.0, 109.1, 106.6, 41.0, 34.0, 22.1, 19.1, 14.3; IR (KBr) ν : 3072, 2964, 2861, 1737, 1553, 1446, 1260, 1157, 1027, 871, 809, 783, 758 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $[\text{M}+\text{Na}]^+$: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ 398.0439, found 398.0423.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a**~**3p** 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.
- [2] (a) Shi, Y.; Zhou, C. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 956.
(b) Laxmi, S. V.; Kuarm, B. S.; Rajitha, B. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 768.
- [3] (a) Lee, K. H.; Chai, H. B.; Tamez, P. A.; Pezzuto, J. M. *Phytochemistry* **2003**, *64*, 535.
(b) Chu, C. Y.; Tsai, Y. Y.; Wang, C. J. *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, *1*, 25.
(c) Francisco, C. S.; Rodrigues, L. R.; Cerqueira, N. M.; Oliveira-Campos, A. M.; Rodrigues, L. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 370.
- [4] Hemshekar, M.; Sunitha, K.; Thushara, R. M.; Santhosh, S.; Sundaram, M. S.; Kemparaju, K.; Girish, K. S. *Biochimie* **2013**, *95*, 1326.
- [5] Daly, A. K. *Arch. Toxicol.* **2013**, *87*, 407.
- [6] (a) Kashman, Y. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2735.
(b) Kirkiacharian, S.; Thuy, D. T.; Sicsic, S. *Farmaco* **2002**, *57*, 703.
- [7] (a) Lin, Q. H.; Bao, C. Y.; Cheng, S. Y.; Yang, Y. L.; Ji, W.; Zhu, L. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5052.
(b) Sanap, K. K.; Samant, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5407.
(c) Hirano, T.; Kubo, H.; Shiraishi, T.; Hiromoto, K.; Fujiwara, T.; Kagechika, H. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5916.
- [8] (a) Zhao, Y. R.; Zheng, Q.; Dakin, K.; Xu, K.; Martinez, M. L.; Li, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4653.
(b) Lee, K. S.; Kim, H. J.; Kim, G. H.; Shin, I.; Hong, J. I. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 49.
(c) Ren, X.; Kondakova, M. E.; Giesen, D. J.; Rajeswaran, M.; Madaras, M.; Lenhart, W. C. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 1301.
(d) Han, L.; Zhou, X.; Ye, Q.; Li, Y. J.; Gao, J. R. *Chin. J. Org.*

- Chem.* **2013**, 33, 1000 (in Chinese).
(韩亮, 周雪, 叶青, 李郁锦, 高建荣, 有机化学, **2013**, 33, 1000.)
- [9] (a) Yuan, M. Y.; Liu, W. H.; Zhang, Y. Q.; Yan, H. F.; Zhang, D. N.; Liu, H. M.; Wang, J. P. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 1108 (in Chinese).
(袁明月, 刘伟华, 张英群, 闫红飞, 张冬暖, 刘卉闵, 王建平, 有机化学, **2013**, 33, 1108.)
(b) Wang, D. L.; Yang, F. F.; Liu, Z.; Dong, Z.; Zhao, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 204 (in Chinese).
(王道林, 杨菲菲, 刘忠, 董哲, 赵伟, 有机化学, **2014**, 34, 204.)
(c) Wang, D. L.; Dong, Z.; Liu, Z.; Zhao, W.; Yang, F. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 783 (in Chinese).
(王道林, 董哲, 刘忠, 赵伟, 杨菲菲, 有机化学, **2014**, 34, 783.)
- [10] Chen, J. H.; Liu, W. M.; Ma, J. J.; Xu, H. T.; Wu, J. S.; Tang, X. L.; Fan, Z. Y.; Wang, P. F. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3475.
- [11] Frolova, L. V.; Malik, I.; Uginskii, P. Y.; Rogelj, S.; Kornienko, A.; Magedov, I. V. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6643.
- [12] Liu, X. C.; Lin, W.; Wang, H. Y.; Huang, Z. B.; Shi, D. Q. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51, 1036.
- [13] Salehi, P.; Zolfigol, M. A.; Shirini, F. *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 2171.
- [14] (a) Shirini, F.; Zolfigol, M. A.; Mohammadi, K. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2003**, 178, 1617.
(b) Shirini, F.; Zolfigol, M. A.; Mohammadi, K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, 25, 325.
- [15] (a) Zolfigol, M. A.; Baltork, I.; Mirjalili, B. F.; Bamoniri, A. *Synlett* **2003**, 1877.
(b) Pore, D. M.; Desai, U. V.; Mane, R. B.; Wadgaonkar, P. P. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 2135.
- [16] (a) Zolfigol, M. A.; Madrakian, E.; Ghaemi, E. *Molecules* **2002**, 7, 734.
(b) Hajipour, A. R.; Zarei, A.; Ruoho, A. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, 41, 1493.
- [17] (a) Hajipour, A. R.; Zarei, A.; Khazdooz, L.; Mirjalili, B. F.; Sheikhan, N.; Zahmatkesh, S. *Synthesis* **2005**, 3644.
(b) Jin, T. S.; Wang, H. X.; Wang, K. F.; Li, T. S. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 2993.
(c) Wu, H.; Shen, Y.; Fan, L. Y.; Wan, Y.; Shi, D. Q. *Tetrahedron* **2006**, 62, 7995.
- [18] Mirjalili, B. F.; Zolfigol, M. A.; Bamoniri, A. *Molecules* **2002**, 7, 751.
- [19] (a) Zolfigol, M. A.; Shirini, F.; Ghorbani Choghamarani, A.; Mohammadpour Baltork, I. *Green Chem.* **2002**, 4, 562.
(b) Mirjalili, B. F.; Zolfigol, M. A.; Bamoniri, A.; Zarei, A. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, 24, 400.
(c) Arash, G.; Hamid, G.; Maryam, H.; Jinoos, S. *J. Chin. Chem. Soc.* **2008**, 55, 1191.
- [20] (a) Salehi, P.; Dabiri, M.; Zolfigol, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2889.
(b) Salehi, P.; Dabiri, M.; Zolfigol, M. A.; Bodaghi Fard, M. A. *Heterocycles* **2003**, 60, 2435.
- [21] (a) Chen, W. Y.; Lu, J. *Synlett* **2005**, 2293.
(b) Salehi, P.; Dabiri, M.; Zolfigol, M. A.; Baghbanzadeh, M. *Synlett* **2005**, 1155.
- [22] (a) Ji, S. J.; Shi, D. Q. *New Technology of Modern Organic Synthesis*, Chemical Industry Press, Beijing, **2009**, pp. 206~254 (in Chinese).
(纪顺俊, 史达清, 现代有机合成新技术, 化学工业出版社, 北京, **2009**, pp. 206~254.)
(b) Galems, S. A. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 233.
(c) Appukkuttan, P.; der Eycken, E. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1133.
(d) Tu, S. J.; Miao, C. B.; Shi, D. Q. *Chin. J. Struct. Chem.* **2002**, 21, 123 (in Chinese).
(屠树江, 缪春宝, 史达清, 结构化学, **2002**, 21, 123.)
(e) Tong, G. J.; Fan, W.; Jiang, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 2578 (in Chinese).
(佟光进, 范威, 姜波, 有机化学, **2013**, 33, 2578.)
(f) Ke, F.; Xu, J. H.; Liu, C. Q.; Li, Q.; Wu, W.; Li, P. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 1900 (in Chinese).
(柯方, 许建华, 刘彩琴, 黎迁, 吴雯, 李鹏, 有机化学, **2014**, 34, 1900.)
(g) Li, L.; Liu, Q. J.; Sui, X. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 1669 (in Chinese).
(李丽, 刘庆俭, 隋雪燕, 有机化学, **2014**, 34, 1669.)
(h) Shi, Z. C.; Zhao, Z. G.; Li, H.; Tan, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 572 (in Chinese).
(王治川, 赵志刚, 李辉, 谭炯, 有机化学, **2014**, 34, 572.)
(i) Ke, F.; Wu, W.; Lin, C.; Li, P. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 2559 (in Chinese).
(柯方, 吴雯, 林晨, 李鹏, 有机化学, **2013**, 33, 2559.)
- [23] (a) Cao, C. P.; Lin, W.; Hu, M. H.; Huang, Z. B.; Shi, D. Q. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6983.
(b) Cao, C. P.; Xu, C. L.; Lin, W.; Li, X. M.; Hu, M. H.; Wang, J. X.; Huang, Z. B.; Shi, D. Q.; Wang, Y. C. *Molecules* **2013**, 18, 1613.

(Zhao, C.)