由氨茴内酐合成 12*H*-色烯[2,3-*b*]喹啉-12-酮和 6*H*-色烯[4,3-*b*]喹啉-6-酮

孙婉婉 毛玉健 蒋 静 余 靓 陈凌云
胡延维* 张士磊*

(江苏省重大神经精神疾病研究重点实验室 苏州大学药学院 苏州 215123)

摘要 高温下氨茴内酐可以和 4-羟基香豆素反应得到两种位置异构的杂环化合物 12*H*-色烯[2,3-*b*]喹啉-12-酮和 6*H*-色烯[4,3-*b*]喹啉-6-酮。该反应是一种热促下的转化, 不需要催化剂或者添加物的协助, 也没有毒害的废弃物产生。反应路线简短, 优于已有的制备此类杂环的其它方法。

关键词 高温反应; 氨茴内酐; 4-羟基香豆素; 杂环合成

Synthesis of 12*H*-Chromeno[2,3-*b*]quinolin-12-one and 6*H*-Chromeno[4,3-*b*]quinolin-6-one from Anthranil

Sun, Wanwan Mao, Yujian Jiang, Jing Yu, Jing Chen, Lingyun
Hu, Yanwei* Zhang, Shilei*

(Jiangsu Key Laboratory of Neuropsychiatric Diseases and College of Pharmaceutical Sciences,
Soochow University, Suzhou 215123)

Abstract Two heterocyclic compounds 12*H*-chromeno[2,3-*b*]quinolin-12-one and 6*H*-chromeno[4,3-*b*]quinolin-6-one could be synthesized by the reaction of anthranil with 4-hydroxycoumarin under high temperature conditions. The reaction is a thermo-promoted transformation, without the assistance of catalysts or additives, and without the generation of toxic wastes. This one-step reaction is superior to other reported methods for the preparation of such heterocycles.

Keywords high-temperature reaction; anthranil; 4-hydroxycoumarin; synthesis of heterocycles

氨茴内酐(anthranil, **1**)是一个含有 2,1-苯并异噁唑杂环的结构, 由于其独特的电性特征, 近年来在有机合成中日益受到重视, 常在各种金属催化下作为双官能团试剂参与反应中, 用来合成各种含氮杂环^[1~10]。另外还可以作为双烯体发生几种“4+n”环化反应^[11~15]。最近, 我们报道了一种高温热促条件下氨茴内酐和羧酸、胺、酚以及丙二腈的反应(Scheme 1)^[16], 这类转化不需要催化剂和添加物, 副产物也只有水或者氧气, 是一种快速构建苯并噁嗪酮杂环和芳胺类分子的新颖方法。

结合已经报道的合成喹啉类杂环的方法^[17], 在进一步的研究中, 我们发现氨茴内酐在加热条件下也可以

和 4-羟基香豆素类缩合得到杂环 12*H*-色烯[2,3-*b*]喹啉-12-酮(**3**)和 6*H*-色烯[4,3-*b*]喹啉-6-酮(**4**), 二者是一对位置异构体(Scheme 2a)。其中化合物 **4** 的制备比较容易, 参考文献也比较多^[18~22]。化合物 **3** 具有细胞毒、抗病毒、抗真菌、抗氧化等活性^[23,24], 其合成方法只有少量文献报道^[25~27], 并且大多比较繁琐, 几条制备路线如 Schemes 2b~2e 中所示。其中以色酮-3-甲醛(**5**)^[25]、2-氯喹啉(**6**)^[26]和 2-溴苄基溴(**7**)^[27]为原料的方案, 都需要三步反应才能得到化合物 **3**; 由 Singh 课题组^[28]最新报道的从 2-氯-3-喹啉甲醛(**8**)出发的方法, 也需要两步反应得到 **3**。对比之下, 我们的方法只需要从商品化的氨

* Corresponding authors. E-mail: huyanwei@suda.edu.cn; zhangshilei@suda.edu.cn

Received March 19, 2019; revised April 19, 2019; published online May 6, 2019.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21202112), the Ph.D. Programs Foundation of Ministry of Education (No. 20123201120019) and the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions.

国家自然科学基金(No. 21202112)、教育部博士点基金新教师类项目(No. 20123201120019)、江苏高校优势学科建设工程资助项目。

图式 1 我们先前的工作
Scheme 1 Our previous work

图式 2 化合物 3 的合成路线
Scheme 2 Synthetic routes for compound 3

茴内酐和 4-羟基香豆素经简单加热反应一步制备, 虽然产生两种异构体, 但是很容易通过柱层析将二者分离纯化, 从合成效率和成本上来看, 是优于已有方法的。

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

首先以茴内酐 **1** 和 4-羟基香豆素 **2a** 在加热下的反应为模板进行反应条件的优化。开始时, 使用 **1** : **2a** 的物质的量比为 1 : 1.5, 溶剂为 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 (DMI), 130 °C 反应 (Table 1, Entry 1), 结果原料不变, 没有产物的生成, 说明在此温度下不能引发反应。接着提高反应温度至 150 °C, 1 h 后可以得到 26% 的产物, 其中 **3a** : **4a** 的比例为 1 : 1.2 (Table 1, Entry 2)。继续提高反应温度至 170 °C, 产物收率增至 61%, 而 **4a** 的比例也随之增加 (Table 1, Entry 3)。然而再提高反应温度时, 两个异构体的比例情况发生了逆转, **3a** 开始出现了增加的

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions

Entry	1 : 2a	Solvent	<i>T</i> /°C	Yield ^b /%	3a : 4a ^c
1	1 : 1.5	DMI	130	0	—
2	1 : 1.5	DMI	150	26	1 : 1.2
3	1 : 1.5	DMI	170	61	1 : 1.6
4	1 : 1.5	DMI	190	45	1 : 1.3
5	1 : 1.5	DMI	210	47	1.2 : 1
6	1 : 1.5	DMI	230	59	1.4 : 1
7	1 : 1.4	DMI	230	65	1.5 : 1
8	1 : 1.3	DMI	230	69	1.4 : 1
9	1 : 1.2	DMI	230	61	1.4 : 1
10	1 : 1.1	DMI	230	52	1.3 : 1
11 ^d	1 : 1.3	DMI	230	49	1.3 : 1
12 ^e	1 : 1.3	DMI	230	44	1.4 : 1
13 ^f	1 : 1.3	DMI	230	35	1.2 : 1
14	1 : 1.3	Tetraglyme	230	54	1.3 : 1
15	1 : 1.3	DOA ^g	230	58	1.3 : 1
16	1 : 1.3	TEG ^h	230	47	1.2 : 1

^a Reaction conditions unless otherwise specified: a mixture of anthranil **1** (0.5 mmol) and 4-hydroxycoumarin **2a** (x mmol) in solvent (0.75 mL) was stirred at specified temperature for 1 h. ^b Isolated yield. ^c Determined by ¹H NMR of the crude product. ^d Reaction time: 0.5 h. ^e Reaction time: 1.5 h. ^f Reaction time: 2 h. ^g DOA: dimethyl adipate. ^h TEG: tetraethylene glycol.

可以得到 59% 收率的 **3a** : **4a** 的混合物, 二者比例为趋势 (Table 1, Entries 4~5). 当反应温度为 230 °C 时, 1.4 : 1 (Table 1, Entry 6). 虽然 **3a** + **4a** 的总收率在 170 °C 条件下略高于 230 °C 条件下 (Table 1, Entry 3 vs. Entry 6), 但是考虑到 **3a** 是我们更需要的产物, 所以把 **3a** 230 °C 确定为最优的反应温度. 两种原料的比例也对反应总收率以及两种产物的比例有一定影响 (Table 1, Entries 6~10), 当二者为 1 : 1.3 时, 收率最优 (69%), **3a** : **4a** 的比例为 1.4 : 1 (Table 1, Entry 8). 接下来, 又对反应时间进行了筛选, 当反应时间低于 1 h 时, 收率降低, 因为反应没有完成导致的 (Table 1, Entry 11); 当反应时间大于 1 h 时, 反应已经完成, 继续反应会导致产物在高温下逐渐降解, 收率降低 (Table 1, Entries 12~13). 最后, 对反应溶剂进行了筛选. 醚类、酯类和醇类溶剂都不能进一步优化反应结果 (Table 1, Entries 14~16), 所以最终以 Entry 8 的条件为标准进行底物的扩展.

1.2 底物范围扩展

在上述最优反应条件下, 对反应底物的适用范围进行了考察, 其结果如 Table 2 所示. 对于所检验的各种底物, 都能以可接受至较好的收率得到所需产物 (35%~83%). 当各种 7-位取代的 4-羟基香豆素 **2a**~**2e** 作为反应底物时, 得到的产物以线性异构体 **3a**~**3e** 为主 (Table 2, Entries 1~5). 而当使用 6-位取代的 4-羟基香豆素 **2f**~**2k** 时, 则以非线性异构体产物 **4f**~**4k** 占优 (含有 6-Br 取代基的底物 **2g** 除外, Table 2, Entries 6~11). 除了 4-羟基香豆素, 三乙酸内酯 (**2l**) 也可以和氮茚内酯反应, 以 35% 的总收率得到产物 **3l** 和 **4l** (Table 2, Entry 12), 证明 2H-吡喃-2-酮片段是本类反应发生的活性中心, 4-羟基香豆素的苯环并非反应必须的结构. 化合物 **3** 的结构通过比较 **3i** 和文献报道的相同化合物的氢谱和碳谱进行了确证^[28]; 化合物 **4** 的结构通过比较 **4f**, **4h**, **4j** 和文献报道的相同化合物的氢谱和碳谱进行了确证^[29].

表 2 反应底物扩展^a
Table 2 Scope of the reaction substrates

Entry	2	3	4	Yield ^b /%	3 : 4 ^c
1				69	1.4 : 1
2				57	1.2 : 1
3				40	1.4 : 1
4				50	1.9 : 1

续表

Entry	2	3	4	Yield ^b /%	3 : 4 ^c
5				58	2.5 : 1
6				63	1 : 1.1
7				66	1.5 : 1
8				75	1 : 1.9
9				83	1 : 1.7
10				61	1 : 1.4
11				60	1 : 1.4
12				35	1.3 : 1

^a Reaction conditions unless otherwise specified: a mixture of anthranil 1 (0.5 mmol) and 2 (0.65 mmol) in DMI (0.75 mL) was stirred at 230 °C for 1 h. ^b Isolated yield. ^c Determined by ¹H NMR of the crude product.

1.3 反应机理

可能的反应机理如 Scheme 3 所示, 此过程类似于

已经报道的氨茴内酐和丙二腈的反应历程^[16]. 首先是 4-羟基香豆素富电性的 3-位进攻氨茴内酐, 得到加成产物

图式3 推测的反应机理

Scheme 3 Proposed reaction mechanism

A, 然后 A 经历重排得到中间体 B. 结构式 B 中的酯基和酮羰基在高温下都可以接受分子内羟胺的进攻, 酯基反应得到线性分子 C, 而酮羰基则得到非线性分子 D. 由于在不同温度下酯基和酮羰基的反应活性不同, 所以导致两种异构体的比例也随着温度的变化而变化. 最后, C 和 D 在高温下脱氧分别得到目标产物 3 和 4.

2 结论

我们发展了一种在高温条件下氨茴内酐和 4-羟基香豆素缩合反应得到杂环 12*H*-色烯[2,3-*b*]喹啉-12-酮和 6*H*-色烯[4,3-*b*]喹啉-6-酮的方法. 和已有的合成路线相比, 我们的方法只需一步反应, 而且反应过程不需要任何催化剂或添加剂的促进, 理论副产物也只有水和氧气, 是一种绿色无污染的合成方案. 虽然反应产生两种异构体, 但是二者易于分离, 如果从快速合成结构多样性产物的角度来看, 这反而是一种优势.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振由 Unity Inova 400/600 M 型核磁共振仪测定, 所用内标物为 TMS; 所用石油醚、乙酸乙酯等均为分析纯或工业品重蒸; 所用原料和试剂均为国产; 硅胶柱所用硅胶为青岛海洋化工厂产品(200~300 目), 薄层层析为烟台化工厂的 HSGF-254 薄层层析硅胶板, 采用紫外灯观察, 或者磷钼酸、高锰酸钾等显色剂显色.

3.2 实验方法

3.2.1 杂环 12*H*-色烯[2,3-*b*]喹啉-12-酮 3 和 6*H*-色烯[4,3-*b*]喹啉-6-酮 4 的合成

在 15 mL 的试管中加入氨茴内酐(1) (60 mg, 0.5 mmol)和取代的 4-羟基香豆素或者三乙酸内酯 2 (0.65 mmol), 然后加入 DMI (0.75 mL). 反应混合物升温至 230 °C 回流反应 1 h. 停止加热, 冷至室温, 加水 and 乙酸乙酯. 有机相用水洗三次, 合并水相, 再用少量乙酸乙酯将水相反萃一次, 最后合并有机相, 经无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂, 残留物用硅胶柱层析分离纯化 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=10:1], 得到纯化的产物 3 和 4.

3-氟-12*H*-色烯并[2,3-*b*]喹啉-12-酮(3a)和 3-氟-6*H*-色烯并[4,3-*b*]喹啉-6-酮(4a): 总收率 69%, 3a: 4a = 1.4:1. 3a: 白色固体, m.p. 245~247 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.29 (s, 1H), 8.41~8.30 (m, 1H), 8.16~8.03 (m, 2H), 7.92 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.15 (t, *J*=7.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 177.02, 167.33 (d, *J*=258.0 Hz), 157.67 (d, *J*=13.9 Hz), 157.51, 149.32, 140.23, 133.80, 129.78 (d, *J*=11.1 Hz), 129.70, 128.30, 126.77, 126.44, 117.99, 116.33, 113.23 (d, *J*=22.8 Hz), 105.44 (d, *J*=25.5 Hz); IR (KBr) *v*: 1671, 1602, 1469, 785 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₆H₉FO₂ [M+H]⁺ 266.0617, found 266.0618. 4a: 白色固体, m.p. 225~227 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.22 (s, 1H), 8.83~8.75 (m, 1H),

8.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.93 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.20-7.07 (m, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 165.06 (d, $J=253.3$ Hz), 161.19, 153.73 (d, $J=12.8$ Hz), 151.32, 149.14, 141.47, 133.75, 129.65, 129.63, 127.62, 127.38, 127.32, 116.40 (d, $J=2.7$ Hz), 115.27, 113.08 (d, $J=22.2$ Hz), 105.01 (d, $J=25.7$ Hz); IR (KBr) ν : 1741, 1609, 1585, 1493, 793 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{FNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.0617, found 266.0619.

3-氯-12*H*-色烯并[2,3-*b*]喹啉-12-酮(**3b**)和 3-氯-6*H*-色烯并[4,3-*b*]喹啉-6-酮(**4b**): 总收率 57%, **3b** : **4b** = 1.2 : 1. **3b**: 黄色固体, m.p. 252~254 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.28 (s, 1H), 8.27 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.09 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.92 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.67~7.59 (m, 2H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 177.27, 157.31, 156.46, 149.45, 142.29, 140.23, 133.86, 129.72, 128.39, 128.29, 126.80, 126.43, 125.38, 119.60, 118.60, 116.38; IR (KBr) ν : 1664, 1621, 1596, 1438, 1419, 759 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 282.0322, found 282.0326. **4b**: 黄色固体, m.p. 258~260 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.19 (s, 1H), 8.69 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.98~7.88 (m, 1H), 7.71~7.61 (m, 1H), 7.43~7.34 (m, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 160.95, 152.96, 151.23, 148.94, 141.37, 138.12, 133.76, 129.69, 129.60, 127.77, 127.48, 126.49, 125.64, 118.43, 117.77, 115.55; IR (KBr) ν : 1745, 1605, 1587, 1488, 1435, 752 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 282.0322, found 282.0319.

3-甲氧基-12*H*-色烯并[2,3-*b*]喹啉-12-酮(**3c**)和 3-甲氧基-6*H*-色烯并[4,3-*b*]喹啉-6-酮(**4c**): 总收率 40%, **3c** : **4c** = 1.4 : 1. **3c**: 黄色固体, m.p. 269~271 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.26 (s, 1H), 8.25 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.12~8.04 (m, 2H), 7.89 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 177.06, 166.25, 158.34, 157.82, 149.14, 139.86, 133.39, 129.64, 128.78, 128.23, 126.48, 126.42, 116.77, 114.96, 113.49, 101.17, 56.13; IR (KBr) ν : 1665, 1613, 1598, 1440, 1418 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278.0817, found 278.0814. **4c**: 黄色固体, m.p. 294~296 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.18 (s, 1H), 8.67 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.90 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz,

CDCl_3 , CD_3OD) δ : 163.27, 161.93, 154.02, 151.19, 149.86, 141.39, 133.59, 129.52, 129.00, 127.02, 126.90, 126.37, 114.89, 112.85, 112.60, 101.47, 55.80; IR (KBr) ν : 1741, 1614, 1599, 1493, 1474 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278.0817, found 278.0813.

12*H*-[1,3]二氧杂环[4',5':6,7]色烯并[2,3-*b*]喹啉-12-酮(**3d**)和 6*H*-[1,3]二氧杂环[4',5':6,7]色烯并[4,3-*b*]喹啉-6-酮(**4d**): 总收率 50%, **3d** : **4d** = 1.9 : 1. **3d**: 黄色固体, m.p. 240~242 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.24 (s, 1H), 8.14~7.99 (m, 2H), 7.92~7.82 (m, 1H), 7.65~7.54 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.14 (s, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 176.72, 157.47, 154.73, 154.08, 149.02, 145.66, 139.75, 133.36, 129.60, 128.19, 126.44, 116.02, 115.48, 103.51, 102.87, 98.74; IR (KBr) ν : 1656, 1622, 1599, 1492, 1478 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292.0610, found 292.0608. **4d**: 黄色固体, m.p. 260~262 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.19 (s, 1H), 8.24~8.13 (m, 2H), 8.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.91 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.12 (s, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 161.73, 151.48, 151.34, 149.86, 149.22, 145.71, 141.30, 133.53, 129.58, 129.48, 127.14, 127.10, 114.90, 113.50, 103.16, 102.45, 98.80; IR (KBr) ν : 1745, 1612, 1506, 1492, 1459 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292.0610, found 292.0609.

7*H*-苯并[7,8]色烯并[2,3-*b*]喹啉-7-酮(**3e**)和 6*H*-苯并[7,8]色烯并[4,3-*b*]喹啉-6-酮(**4e**): 总收率 58%, **3e** : **4e** = 2.5 : 1. **3e**: 黄色固体, m.p. 241~243 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.36 (s, 1H), 8.92 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.98~7.90 (m, 2H), 7.82~7.70 (m, 3H), 7.65 (t, $J=7.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 177.96, 157.43, 154.30, 149.28, 139.83, 137.32, 133.52, 130.30, 129.69, 128.26, 128.16, 127.31, 126.65, 126.59, 124.59, 124.03, 123.84, 121.31, 116.89, 116.74; IR (KBr) ν : 1661, 1614, 1597, 1495, 1434 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298.0868, found 298.0869. **4e**: 黄色固体, m.p. 261~263 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.26 (s, 1H), 8.84~8.69 (m, 1H), 8.63~8.52 (m, 1H), 8.33~8.19 (m, 1H), 8.09~7.98 (m, 1H), 7.97~7.87 (m, 2H), 7.87~7.77 (m, 1H), 7.70~7.57 (m, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 161.55, 151.45, 150.22, 149.34, 141.26, 135.77, 133.55, 129.73, 129.59, 128.57, 128.04, 127.46, 127.33, 127.16, 124.88, 123.73, 122.55, 121.02, 115.90, 115.06; IR (KBr) ν : 1740, 1617, 1597, 1413, 1493

cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298.0868, found 298.0869.

2-甲基-12*H*-色烯并[2,3-*b*]喹啉-12-酮(**3f**)和 2-甲基-6*H*-色烯并[4,3-*b*]喹啉-6-酮(**4f**): 总收率 63%, **3f** : **4f** = 1 : 1.1. **3f**: 黄色固体, m.p. 252~253 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.28 (s, 1H), 8.13~8.05 (m, 3H), 7.89 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.65~7.56 (m, 2H), 7.52 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 178.27, 157.63, 154.46, 149.46, 140.07, 137.39, 134.37, 133.52, 129.66, 128.19, 126.43, 126.38, 126.23, 120.65, 118.32, 116.54, 20.93; IR (KBr) ν : 1663, 1619, 1599, 1489, 1458 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262.0868, found 262.0867. **4f**: 白色固体, m.p. 225~226 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.23 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.93 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 161.59, 151.14, 150.90, 149.83, 141.17, 134.83, 133.42, 133.41, 129.59, 129.53, 127.43, 127.35, 125.05, 119.26, 117.25, 115.92, 21.11; IR (KBr) ν : 1739, 1602, 1498 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262.0868, found 262.0860.

2-溴-12*H*-色烯并[2,3-*b*]喹啉-12-酮(**3g**)和 2-溴-6*H*-色烯并[4,3-*b*]喹啉-6-酮(**4g**): 总收率 66%, **3g** : **4g** = 1.5 : 1. **3g**: 黄色固体, m.p. 226~228 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.28 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.13~8.05 (m, 2H), 7.92 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 177.09, 157.28, 155.11, 149.61, 140.41, 138.98, 133.98, 129.77, 129.58, 128.31, 126.82, 126.40, 122.34, 120.55, 117.63, 116.13; IR (KBr) ν : 1665, 1602, 1472, 750 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325.9817, found 325.9811. **4g**: 白色固体, m.p. 218~220 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.25 (s, 1H), 8.95~8.92 (m, 1H), 8.27 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.97 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.73~7.66 (m, 2H), 7.30 (d, $J=8.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 160.96, 151.74, 151.24, 148.53, 141.43, 135.25, 133.86, 129.82, 129.62, 128.08, 128.01, 127.70, 121.50, 119.37, 118.23, 115.74; IR (KBr) ν : 1738, 1601, 1452, 761 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325.9738, found 325.9810.

2-氯-12*H*-色烯并[2,3-*b*]喹啉-12-酮(**3h**)和 2-氯-6*H*-色烯并[4,3-*b*]喹啉-6-酮(**4h**): 总收率 75%, **3h** : **4h** = 1 : 1.9. **3h**: 黄色固体, m.p. 214~215 °C; ^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ : 9.28 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13~8.05 (m, 2H), 7.92 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.66~7.55 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 177.28, 157.34, 154.68, 149.65, 140.44, 136.24, 134.00, 130.37, 129.80, 128.33, 126.83, 126.44, 121.96, 120.33, 116.13; IR (KBr) ν : 1666, 1623, 1606, 1464, 1431, 792 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 282.0322, found 282.0325. **4h**: 白色固体, m.p. 271~273 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.24 (s, 1H), 8.81~8.71 (m, 1H), 8.26 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.96 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.58~7.50 (m, 1H), 7.35 (d, $J=8.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 160.99, 151.22, 148.63, 145.93, 141.41, 133.83, 132.39, 130.82, 129.81, 129.61, 127.99, 127.68, 125.02, 121.11, 119.06, 115.73; IR (KBr) ν : 1743, 1598, 1454, 796 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 282.0322, found 282.0324.

2-氟-12*H*-色烯并[2,3-*b*]喹啉-12-酮(**3i**)和 2-氟-6*H*-色烯并[4,3-*b*]喹啉-6-酮(**4i**): 总收率 83%, **3i** : **4i** = 1 : 1.7. **3i**: 黄色固体, m.p. 230~232 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.31 (s, 1H), 8.15~8.07 (m, 2H), 8.01~7.97 (m, 1H), 7.94 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.67~7.61 (m, 2H), 7.57~7.50 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 177.66, 159.08 (d, $J=246.2$ Hz), 157.43, 152.50 (d, $J=1.8$ Hz), 149.69, 140.36, 133.95, 129.79, 128.30, 126.73, 126.40, 124.17 (d, $J=25.1$ Hz), 121.94 (d, $J=7.2$ Hz), 120.61 (d, $J=7.8$ Hz), 115.78, 112.03 (d, $J=23.8$ Hz); IR (KBr) ν : 1665, 1622, 1588, 1480, 1462, 757 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{FNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.0617, found 266.0609. **4i**: 白色固体, m.p. 269~271 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.24 (s, 1H), 8.48~8.43 (m, 1H), 8.25 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.95 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.41~7.36 (m, 1H), 7.34~7.29 (m, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 161.16, 159.74 (d, $J=244.0$ Hz), 151.18, 148.91, 141.35, 133.75, 129.81, 129.62 (d, $J=12.0$ Hz), 127.94, 127.68, 124.63 (dd, $J=47.8, 29.5$ Hz), 121.19 (d, $J=8.8$ Hz), 119.76 (d, $J=24.7$ Hz), 119.14, 115.67, 111.15 (d, $J=25.1$ Hz); IR (KBr) ν : 1744, 1607, 1589, 1497, 1465, 761 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{FNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.0617, found 266.0616.

2-甲氧基-12*H*-色烯并[2,3-*b*]喹啉-12-酮(**3j**)和 2-甲氧基-6*H*-色烯并[4,3-*b*]喹啉-6-酮(**4j**): 总收率 61%, **3j** : **4j** = 1 : 1.4. **3j**: 黄色固体, m.p. 219~221 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.28 (s, 1H), 8.10~8.02 (m, 2H),

7.88 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.71~7.65 (m, 1H), 7.63~7.51 (m, 2H), 7.38 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 178.14, 157.52, 156.39, 151.01, 149.51, 140.10, 133.58, 129.67, 128.21, 126.39, 126.24, 125.94, 121.28, 119.96, 116.03, 106.48, 56.12; IR (KBr) ν : 1657, 1619, 1596, 1482, 1438 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278.0817, found 278.0815. **4j**: 黄色固体, m.p. 229~231 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.23 (s, 1H), 8.30~8.20 (m, 2H), 8.03 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.93 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.20~7.10 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 161.57, 156.84, 151.08, 149.64, 147.17, 141.29, 133.47, 129.63, 129.56, 127.55, 127.45, 120.69, 120.16, 118.68, 115.87, 106.92, 56.15; IR (KBr) ν : 1738, 1607, 1594, 1494, 1474 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278.0817, found 278.0816.

2-苯基-12*H*-色烯并[2,3-*b*]喹啉-12-酮(**3k**)和 2-苯基-6*H*-色烯并[4,3-*b*]喹啉-6-酮(**4k**): 总收率 60%, **3k** : **4k** = 1 : 1.4. **3k**: 黄色固体, m.p. 213~215 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.30 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.14~8.05 (m, 2H), 8.05~7.99 (m, 1H), 7.90 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.73~7.64 (m, 3H), 7.61 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.53~7.44 (m, 2H), 7.43~7.36 (m, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 178.24, 157.57, 155.65, 149.53, 140.24, 139.21, 137.71, 134.97, 133.70, 129.74, 129.17, 128.27, 128.02, 127.21, 126.57, 126.36, 124.91, 121.16, 119.08, 116.52; IR (KBr) ν : 1612, 1602, 1472 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324.1025, found 324.1026. **4k**: 白色固体, m.p. 232~234 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.24 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.26 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.93 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.78~7.71 (m, 2H), 7.65 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.55~7.49 (m, 2H), 7.49~7.38 (m, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 161.43, 152.19, 151.24, 149.67, 141.26, 139.97, 138.30, 133.54, 131.20, 129.74, 129.56, 129.07, 127.80, 127.59, 127.46, 127.33, 123.60, 119.90, 117.93, 115.90; IR (KBr) ν : 1742, 1616, 1512, 1462, 1436 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324.1025, found 324.1028.

2-甲基-4*H*-吡喃并[2,3-*b*]喹啉-4-酮(**3l**)和 3-甲基-3,4-二氢-1*H*-吡喃并[4,3-*b*]喹啉-1-酮(**4l**): 总收率 35%, **3l** : **4l** = 1.3 : 1. **3l**: 黄色固体, m.p. 170~172 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.13 (s, 1H), 8.10~8.03 (m, 2H), 7.89 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 2.50 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ :

179.10, 168.02, 158.20, 148.74, 138.71, 133.26, 129.50, 128.32, 126.87, 126.82, 117.38, 109.70, 21.14; IR (KBr) ν : 1650, 1617, 1594, 1497, 1468 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 212.0712, found 212.0703. **4l**: 黄色固体, m.p. 198~200 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.12 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 162.70, 158.71, 152.74, 151.59, 140.73, 133.56, 129.63, 129.06, 127.00, 126.96, 115.21, 106.04, 20.29; IR (KBr) ν : 1734, 1615, 1594, 1493, 1428 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 212.0712, found 212.0706.

辅助材料(Supporting Information) 所合成目标化合物的核磁共振氢谱、核磁共振碳谱及高分辨质谱谱图。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Jin, H.-M.; Huang, L.; Xie, J.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 794.
- [2] Jin, H.-M.; Tian, B.; Song, X.-L.; Xie, J.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12688.
- [3] Li, L.; Wang, H.; Yu, S.-J.; Yang, X.-F.; Li, X.-W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3662.
- [4] Yu, S.-J.; Tang, G.-D.; Li, Y.-Z.; Zhou, X.-K.; Lan, Y.; Li, X.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8696.
- [5] Yu, S.-J.; Li, Y.-Y.; Zhou, X.-K.; Wang, H.; Kong, L.-H.; Li, X.-W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2812.
- [6] Wang, M.-M.; Kong, L.-H.; Wang, F.; Li, X.-W. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 4411.
- [7] Zou, M.-C.; Liu, J.-Z.; Tang, C.-H.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3030.
- [8] Shi, L.-L.; Wang, B.-Q. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2820.
- [9] Biswas, A.; Karmakar, U.; Nandi, S.; Samanta, R. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8933.
- [10] Wang, F.; Xu, P.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2204.
- [11] Wang, Z.-H.; Zhang, H.-H.; Wang, D.-M.; Xu, P.-F.; Luo, Y.-C. *Chem. Comm.* **2017**, *53*, 8521.
- [12] Sahani, R. L.; Liu, R. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12736.
- [13] Lei, X.-Q.; Gao, M.-H.; Tang, Y.-F. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4990.
- [14] Tiwari, D. K.; Phanindrudu, M.; Wakade, S. B.; Nanubolu, J. B.; Tiwari, D. K. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5302.
- [15] Wakade, S. B.; Tiwari, D. K.; Ganesh, P. S. K. P.; Phanindrudu, M.; Likhari, P. R.; Tiwari, D. K. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4948.
- [16] Jiang, J.; Cai, X.; Hu, Y.-W.; Liu, X.-J.; Chen, X.-D.; Wang, S.-Y.; Zhang, Y.-N.; Zhang, S.-L. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2022.
- [17] Qian, P.-F.; Wan, H.-X.; Jiang, J.; Hu, Y.-W.; Chen, X.-B.; Zhang, S.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 1878.
- [18] Weng, Y.-Y.; Zhou, H.; Sun, C.; Xie, Y.-Y.; Su, W.-K. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9047.
- [19] Thigulla, Y.; Kumar, T. U.; Trivedi, P.; Ghosh, B.; Bhattacharya, A. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 2721.
- [20] Sashidhara, K. V.; Palnati, G. R.; Singh, L. R.; Upadhyay, A.; Avula, S. R.; Kumara, A.; Kant, R. *Green Chem.* **2015**, *17*, 3766.
- [21] Rajawinslin, R. R.; Gawande, S. D.; Kavala, V.; Huang, Y.-H.; Kuo, C.-W.; Kuo, T.-S.; Chen, M.-L.; He, C.-H.; Yao, C.-F. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 37806.
- [22] Wu, J.; Wang, X.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1348.

- [23] Ishigu, T.; Ukawa, K.; Sugihara, H.; Nohara, A. *Heterocycles* **1981**, *16*, 733.
- [24] Hansch, C.; Sammes, P.; Taylor, J. *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Pergamon, London, **1990**, Vol. 6.
- [25] Singh, G.; Singh, R.; Girdhar, N. K.; Ishar, M. P. S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2471.
- [26] Marsais, F.; Godard, A.; Queguiner, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1589.
- [27] Zhang, X.-Y.; Guo, X.-J.; Fang, L.-L.; Song, Y.-P.; Fan, X.-S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 8087.
- [28] Singh, J. B.; Mishra, K.; Gupta, T.; Singh, R. M. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 1207.
- [29] Weng, Y.-Y.; Zhou, H.; Sun, C.; Xie, Y.-Y.; Su, W.-K. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9047.

(Li, L.; Fan, Y.)