氮杂环卡宾催化下官能化萘并吡喃酮的串联合成

李 莎 徐嘉煜 罗 鲜 杨雯涵 姚昌盛*

(江苏省功能材料绿色合成重点实验室 江苏师范大学化学与材料科学学院 徐州 221116)

摘要 在氮杂环卡宾(NHC)催化下, 查尔酮衍生物与 α -溴代烯醛经过“Michael 加成-Michael 加成-内酯化”等串联过程, 一步合成了官能化萘并吡喃酮. 该方法具有产率高、底物易得和条件温和等优点, 为萘并吡喃酮的高效构建和官能化提供了新思路.

关键词 氮杂环卡宾(NHC); α -溴代烯醛; 查尔酮衍生物; 官能化萘并吡喃酮; 串联反应

Efficient *N*-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Cascade Synthesis of Functionalized Naphthopyranone

Li, Sha Xu, Jiayu Luo, Xian Yang, Wenhan Yao, Changsheng*

(Jiangsu Key Laboratory of Green Synthetic Chemistry for Functional Materials, School of Chemistry and Materials Science, Jiangsu Normal University, Xuzhou 221116)

Abstract An efficient *N*-heterocyclic carbene (NHC)-catalyzed “Michael-Michael-Lactonization” cascade process involving chalcone derivatives and α -bromoaldehydes for the syntheses of functionalized naphthopyranones was disclosed. This approach was qualified with good yields, readily available starting materials and mild reaction conditions.

Keywords *N*-heterocyclic carbene (NHC); α -bromoaldehydes; chalcone derivatives; functionalized naphthopyranone; cascade reaction

天然产物往往具有独特的骨架及多样的药理活性, 是生物活性分子设计的先导化合物来源^[1]. 萘并吡喃酮骨架广泛存在于天然产物和药物分子中^[2]. 例如 Splitomicin 是一种组蛋白脱乙酰酶抑制剂^[3]; 核心骨架为萘并吡喃酮的 Cephanolide 是一种存在于粗榧杉中的天然产物, 因其具有潜在的抗肿瘤活性而受到学者们的广泛关注^[4]; 萘并吡喃酮衍生物 Terretinin L 具有抗炎效用; 黄藤内酯(Columbin)是一种多取代的萘并吡喃酮化合物, 由于具有较好的消炎作用而获得广泛应用^[5](图 1). 此外一些萘并吡喃酮类化合物还具有镇痛、抗艾滋病病毒(HIV)和抗抑郁等作用, 所以该骨架的构建与修饰一直是有机合成的研究热点之一.

对于此类化合物的合成已经有许多报道. 2003 年, Cho 课题组^[6]报道了利用钨催化 3,5-二溴-2-吡喃酮发生分子内 Diels-Alder 串联环化(IMDA)反应, 以良好至优异的产率得到萘并吡喃酮衍生物, 为该类化合物的简洁

图 1 含有萘并吡喃酮的天然产物或生物活性分子
Figure 1 Naphthopyranone-based natural products or biologically relevant compounds

高效合成提供了新策略(Scheme 1a). 随后, Chi 课题组^[7]报道了在路易斯酸存在下, 由 *N*-杂环卡宾(NHC)促进的邻二烯酮与烯醛的串联环化, 以高区域选择性和立体选

* Corresponding author. E-mail: csyao@jsnu.edu.cn

Received May 14, 2019; revised September 19, 2019; published online October 9, 2019.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21871113, 21372101).

国家自然科学基金(Nos. 21871113, 21372101)资助项目.

图式 1 官能化萘并吡喃酮的合成

Scheme 1 Syntheses of functionalized naphthopyranones

择性构建萘并吡喃酮骨架(Scheme 1b). 2011 年, Chen 课题组^[8]报道了利用二苯基膦氨醇的硅醚在 0 °C 下催化 α,β -不饱和醛与 β -四氢萘酮发生串联环化, 经两步反应成功合成了一系列官能化萘并吡喃酮衍生物, 具有较优异的产率和对映选择性(Scheme 1c). 尽管这些方案都可以成功合成目标产物, 但是往往需要用到昂贵的金属催化剂, 此外苛刻的反应条件也限制了反应的进一步应用. 因此亟需开发一种成本低廉、操作简洁、条件温和、适用性强且行之有效的方案来获得萘并吡喃酮衍生物.

在有机合成反应中, 利用有机小分子催化实现碳-碳键的构建, 具有举足轻重的意义. 代表性的有机小分子催化剂如 NHC^[9]、叔膦^[10]、胺^[11]等, 这其中 NHC 是一类重要的有机小分子催化剂. 经过几十年的发展, 研究人员发现 NHC 可以与底物反应形成多种中间体, 如 Breslow 中间体、烯醇负离子、高烯醇负离子、烯基烯醇负离子和 α,β -不饱和酰基唑离子等^[12]. 其中 α,β -不饱和酰基唑离子是一类重要的有机合成中间体, 可以由 α,β -不饱和醛^[13]、酸^[14]、酯^[15]、酰卤^[16]、溴代烯醛^[17]等底物转化而成. 由于该中间体具有成键高效性, 可以作为 C3 合成子参与稠环类化合物的串联合成. 例如,

Hui 课题组^[18]和 Chi 课题组^[19]将 NHC 催化形成的该中间体用于串联环化, 以良好的收率构建了官能化的吡咯并[3,2-c]喹啉和四氢喹啉, 具有优异的非对映选择性和对映选择性(Schemes 2a~2c). 2017 年, Xu 课题组^[20]报道了一个高效的 NHC 催化的“sulfa-Michael 加成-Michael 加成-分子内酯化”串联反应策略, 合成了一系列硫代色满衍生物. 该策略具有原子经济性高, 反应条件温和, 产率较高等优点, 并且具有优异的非对映选择性和对映选择性(Scheme 2d).

鉴于萘并吡喃酮衍生物在医药以及农业领域的重要性, 在课题组之前的 NHC 催化杂环串联构建的研究基础上, 我们设计利用 NHC 催化 α -溴代烯醛经过 a^3-d^3 极性反转、脱溴, 形成的 α,β -不饱和酰基唑离子中间体作为 C3 合成子, 与一分子硝基取代的邻甲基查尔酮经过“Michael 加成-Michael 加成-内酯化”的串联过程, 合成官能化的萘并吡喃酮衍生物(Scheme 1d).

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

以硝基取代的邻甲基查尔酮(**1a**)和 α -溴代肉桂醛

图式 2 NHC 的串联催化反应
Scheme 2 NHC-catalyzed cascade reaction

(2a)合成官能化蔡并吡喃酮(3a)作为模板反应,对反应的最佳条件进行筛选(表 1)。首先,在二氯乙烷(DCE)作溶剂, K_2CO_3 作碱的条件下对催化剂进行筛选,结果发现咪唑盐 **A** 和 **B** 均可以催化该反应,产率分别为 65%和 37%(表 1, Entries 1, 2)。当使用三唑盐 **C1**, **C2**, **C3** 时,未检测到产物点。接着,以 DCE 为溶剂,以咪唑盐 **A** 为催化剂,对反应体系的碱进行筛选,结果发现相较于 Cs_2CO_3 , $NaOAc$, $t-BuOK$ 和 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO), K_2CO_3 作碱时反应产率更高(表 1, Entry 1)。随后,以咪唑盐 **A** 为催化剂, K_2CO_3 作碱对溶剂进行筛选,确定最佳溶剂为二氯甲烷(DCM) (表 1, Entry 13)。最后,对温度进行筛选,发现在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应产率最高。综上,最终确定该反应最佳反应条件为咪唑盐 **A** 为催化剂前体, K_2CO_3 为碱,在 DCM 溶液中置于 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 中反应(表 1, Entry 16)。

随后,对该方法的适用范围进行了探究。首先尝试改变 α -溴代烯醛苯环上的取代基,发现当其苯环的邻位、间位和对位上分别连有吸电子取代基(4-Cl, 4-F, 2-Br, 3-Cl)时,该反应能够顺利进行,并以优异的产率给出相应的稠环化合物(表 2, Entries 2~5)。接着对不饱和和溴代烯醛苯环上连有供电子基团时的反应进行了尝试,结果显示当苯环上连有甲基、甲氧基时,反应效果良好(表 2, Entries 6, 7)。随后尝试改变查尔酮衍生物苯环上

的取代基。结果显示,其苯环上不管是连有吸电子基还是供电子基(4-Cl, 4-Me, 4-Br, 4-MeO),该方法仍然适用,并以优异的产率和非对应选择性(**3h**, 93 : 7)得到目标产物(表 2, Entries 8~13)。此外当将 R^2 基团换成甲基时,该反应仍能以中等产率得到目标产物(表 2, Entry 14)。这些结果显示,该方法具有广泛的底物范围。

此外,为了验证这一方法的实用性,以化合物 **3a** 的合成为例,进行了 1 mmol 的放大量实验。结果显示该反应仍然能顺利进行,并以 90%的产率得到目标产物(Scheme 3),证实该体系在放大量时反应效果可以保持,具有较好的实用性。

图式 3 1 mmol 规模合成
Scheme 3 Reaction on 1 mmol scale

所有产物均经过 NMR、IR 和 HRMS 的表征。根据产物的结构推测了反应的可能机理(图 2)。首先在碱的作用下,催化剂前体 **A** 脱去质子,形成带有孤对电子的 NHC。其孤对电子进攻 α -溴代烯醛 **2** 生成 Breslow 中间

表 1 合成多官能化萘并吡喃酮的反应条件优化^a

Table 1 Reaction optimization for the synthesis of multi-functionalized naphthopyranone

Entry	Cat.	Solvent	Base	Yield ^b /%	dr ^c /%
1	A	DCE	K ₂ CO ₃	65	56 : 44
2	B	DCE	K ₂ CO ₃	37	53 : 47
3	C1	DCE	K ₂ CO ₃	N.D.	—
4	C2	DCE	K ₂ CO ₃	N.D.	—
5	C3	DCE	K ₂ CO ₃	N.D.	—
6	A	DCE	CS ₂ CO ₃	54	51 : 49
7	A	DCE	NaOAc	46	55 : 45
8	A	DCE	<i>t</i> -BuOK	43	53 : 47
9	A	DCE	DABCO	Trace	—
10	A	THF	K ₂ CO ₃	Trace	—
11	A	ACN	K ₂ CO ₃	36	65 : 35
12	A	Toluene	K ₂ CO ₃	Trace	—
13	A	DCM	K ₂ CO ₃	76	72 : 28
14 ^d	A	DCM	K ₂ CO ₃	82	69 : 31
15 ^e	A	DCM	K ₂ CO ₃	87	59 : 41
16 ^f	A	DCM	K ₂ CO ₃	94	80 : 20

^a All reactions were performed in a 10 mL Schleck tube on a 0.15 mmol scale with **1a** (46.8 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.), **2a** (38.0 mg, 0.18 mmol, 1.2 equiv.), **cat.** (0.03 mmol, 20 mol%) and base (0.30 mmol, 2.0 equiv.) in an anhydrous solvent (2.0 mL) at 25 °C under N₂. ^b Isolated yields based on **1a**. DABCO = triethylenediamine; N.D. = not determined. ^c Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude product. ^d Reaction was performed at 15 °C. ^e Reaction was performed at 5 °C. ^f Reaction was performed at 0 °C.

体, 经电子转移发生 α^3 - d^3 极性反转, 脱去溴离子互变异构形成 α,β -不饱和酰基唑离子 **I**。紧接着, 邻甲基查尔酮 **1** 在碱作用下失去质子形成碳负离子中间体 **II**, 进攻作为 Michael 受体的中间体 **I** 的 β 位碳原子, 进行第一次 Michael 加成。后续经电子转移和环化过程给出中间体 **III**。接着进行第二次 Michael 加成反应, 生成中间体 **IV**。最后经过分子内酯化, 脱去 NHC 得到最终产物 **3**, 完成催化循环。

2 结论

NHC 和 α -溴代烯醛形成的 α,β -不饱和酰基唑离子

表 2 NHC 催化下多取代官能化萘并吡喃酮的合成^a

Table 2 NHC-catalyzed syntheses of multi-functionalized naphthopyranones

Entry	R ¹	R ²	Product	Yield ^b /%	dr ^c /%
1	Ph	Ph	3a	94	80 : 20
2	Ph	4-ClC ₆ H ₄	3b	92	81 : 19
3	Ph	4-FC ₆ H ₄	3c	87	80 : 20
4	Ph	2-BrC ₆ H ₄	3d	75	90 : 10
5	Ph	3-ClC ₆ H ₄	3e	68	85 : 15
6	Ph	3-MeC ₆ H ₄	3f	85	78 : 22
7	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	3g	87	66 : 34
8	4-ClC ₆ H ₄	Ph	3h	89	93 : 7
9	4-BrC ₆ H ₄	Ph	3i	91	91 : 9
10	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	3j	86	81 : 19
11	3-MeC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	3k	78	75 : 25
12	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	3l	70	95 : 5
13	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	3m	85	76 : 24
14	Ph	Me	3n	52	73 : 27

^a All reactions were performed in a 10 mL Schleck tube on a 0.15 mmol scale with **1** (0.15 mmol, 1.0 equiv.), **2** (0.18 mmol, 1.2 equiv.), **A** (10.2 mg, 0.03 mmol, 20 mol%) and K₂CO₃ (41.4 mg, 0.30 mmol, 2.0 equiv.) in DCM (2.0 mL) at 0 °C under N₂. ^b Isolated yields. ^c Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude product.

可以作为 C3 合成子, 与硝基取代的邻甲基查尔酮经过“Michael 加成-Michael 加成-内酯化”等串联过程, 在温和条件下一步构建萘并吡喃酮骨架, 具有操作简便, 产率高等优点, 为该类稠环化合物的合成提供了新途径。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

所需溶剂均已做无水处理。柱层析所用石油醚需蒸馏并收集 60~90 °C 馏分, 使用 100~200 目硅胶。核磁共振仪: ¹H NMR Bruker DPX, 测试频率 400 MHz, ¹³C NMR Bruker DPX, 测试频率 100 MHz, 并以 CDCl₃ 或 DMSO-*d*₆ 为溶剂, 以四甲基硅烷(TMS)为内标。HRMS 谱由 micr-OTOF-QII 高分辨质谱仪测定, 熔点测定使用 XT-5 型显微熔点测定仪, 温度计未经校正。溶剂及其他实验药品在安耐吉、北京伊诺凯科技有限公司、网化商城等公司购买。

取干燥的 10 mL Schlenk 反应管作反应器, 加入查尔酮衍生物 **1** (0.15 mmol), α -溴烯醛 **2** (0.18 mmol), 咪唑催化剂前体 **A** (0.03 mmol, 10.2 mg), K₂CO₃ (0.30 mmol, 41.4 mg) 的混合物, 通入氮气置换空气, 随后使

图2 可能的反应机理

Figure 2 Possible mechanism

用注射器将 2.0 mL 干燥 DCM 注入 Schlenk 管. 将反应体系置于 0 °C, 搅拌反应. 利用薄层色谱(TLC)跟踪, 监测到反应结束后, 用旋转蒸发仪除去溶剂, 采用柱层析提纯产物[洗脱剂: *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=10:1], 得到黄色固体 **3a~3n**.

7,9-二硝基-2,5-二苯基-4a,5,6,10b-四氢-4H-苯并[*b*]异苯并-4-酮(**3a**): 黄色固体 62.2 mg, 产率 94%. m.p. 56~57 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.69 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.63 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.56 (q, *J*=7.8, 7.4 Hz, 5H), 7.45~7.32 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 5.66 (dd, *J*=7.9, 3.6 Hz, 1H), 4.60 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.01~3.82 (m, 2H), 3.26 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 197.30, 149.31, 146.21, 142.57, 137.26, 136.23, 134.95, 133.85, 129.97, 129.36, 129.35, 129.17, 128.78, 128.75, 124.74, 124.49, 118.56, 77.10, 73.86, 44.68, 31.77; IR (KBr) ν: 1684.3, 1554.0, 1345.3, 1102.8, 754.5, 691.6 cm⁻¹; HRMS (APCI) calcd for C₂₅H₁₉N₂O₆ [M+H]⁺ 443.1243, found 443.1242.

5-(4-氯苯基)-7,9-二硝基-2-苯基-4a,5,6,10b-四氢-4H-苯并[*b*]异苯并-4-酮(**3b**): 黄色固体 65.7 mg, 产率 92%. m.p. 67~68 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 7.68~7.50 (m, 6H), 7.45 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.73~5.61 (m, 1H), 4.58 (t, *J*=6.7 Hz, 1H), 3.98~3.78 (m, 2H), 3.32 (d, *J*=6.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 196.86, 148.89, 145.82, 142.16, 136.87, 135.78, 133.45, 133.02, 130.74, 128.81, 128.77, 128.44, 128.38, 128.35,

125.22, 124.11, 118.16, 76.68, 73.50, 44.31, 31.34; IR (KBr) ν: 1712.6, 1617.2, 1400.8, 1224.9, 1146.5, 849.3, 670.5 cm⁻¹; HRMS (APCI) calcd for C₂₅H₁₈ClN₂O₆ [M+H]⁺ 477.0853, found 477.0832.

5-(4-氟苯基)-7,9-二硝基-2-苯基-4a,5,6,10b-四氢-4H-苯并[*b*]异苯并吡喃-4-酮(**3c**): 黄色固体 60.0 mg, 产率 87%. m.p. 66~67 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.70 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.64 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz, 1H), 8.11~8.00 (m, 2H), 7.64 (td, *J*=5.6, 2.4 Hz, 3H), 7.54 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.28~7.19 (m, 3H), 5.70~5.62 (m, 1H), 4.59 (dd, *J*=7.5, 5.9 Hz, 1H), 4.09~3.75 (m, 2H), 3.33 (d, *J*=6.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 197.23, 162.18 (*J*=246.5 Hz), 149.27, 146.19, 142.55, 137.24, 136.20, 133.81, 131.56 (*J*=8.4 Hz), 131.37 (*J*=3.4 Hz), 129.14, 128.93, 128.72, 125.42, 124.48, 118.52, 115.71 (*J*=24.1 Hz), 77.10, 73.86, 44.71, 31.75; IR (KBr) ν: 1706.5, 1616.3, 1463.9, 1146.6, 1019.1, 783.1, 668.5 cm⁻¹; HRMS (APCI) calcd for C₂₅H₁₈FN₂O₆ [M+H]⁺ 461.1149, found 461.1144.

5-(2-溴苯基)-7,9-二硝基-2-苯基-4a,5,6,10b-四氢-4H-苯并[*b*]异苯并吡喃-4-酮(**3d**): 黄色固体 58.6 mg, 产率 75%. m.p. 65~66 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.64 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.58 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.04~7.96 (m, 2H), 7.63~7.56 (m, 2H), 7.54~7.44 (m, 3H), 7.36 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.23 (td, *J*=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.63 (dd, *J*=8.1, 3.5 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J*=10.4, 3.0 Hz, 1H), 4.00~3.71 (m, 2H), 3.26~3.20 (m,

1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 197.31, 149.28, 146.24, 142.58, 137.25, 136.04, 135.85, 133.84, 132.84, 131.25, 130.57, 129.26, 129.21, 129.17, 128.75, 128.06, 127.95, 124.50, 123.22, 118.61, 76.22, 73.91, 44.62, 31.88; IR (KBr) ν : 1683.3, 1596.5, 1523.4, 1084.5, 754.3, 689.1 cm^{-1} ; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 521.0348, found 521.0349.

5-(3-氯苯基)-7,9-二硝基-2-苯基-4a,5,6,10b-四氢-4H-苯并[*j*]异苯并-4-酮(**3e**): 黄色固体 48.5 mg, 产率 68%. m.p. 71~72 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.64 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.13 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.70~7.49 (m, 6H), 7.43 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.69~5.57 (m, 1H), 4.49 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.97~3.78 (m, 2H), 3.34 (d, $J=6.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 196.86, 148.70, 145.79, 142.15, 136.87, 135.76, 133.45, 129.96, 130.70, 128.81, 128.78, 128.45, 128.38, 128.35, 125.22, 124.10, 116.50, 75.68, 73.50, 44.31, 31.24; IR (KBr) ν : 1636.2, 1534.5, 1490.0, 1402.8, 1345.6, 1084.8, 749.8, 689.2 cm^{-1} ; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.0853, found 477.0841.

7,9-二硝基-2-苯基-5-(间甲苯基)-4a,5,6,10b-四氢-4H-苯并[*j*]异色烯-4-酮(**3f**): 黄色固体 58.2 mg, 产率 85%. m.p. 63~64 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.74 (t, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.06~8.01 (m, 2H), 7.66~7.57 (m, 1H), 7.54~7.48 (m, 2H), 7.36 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.14 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.72 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J=16.6, 6.6$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J=16.5, 4.6$ Hz, 1H), 3.51~3.43 (m, 2H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 196.56, 149.32, 146.11, 142.35, 137.81, 136.73, 136.50, 134.51, 133.82, 129.88, 129.27, 129.22, 128.83, 128.51, 128.07, 126.11, 123.50, 122.49, 118.58, 77.89, 74.23, 44.95, 32.27, 21.43; IR (KBr) ν : 1635.9, 1540.3, 1339.7, 1084.3, 668.8 cm^{-1} ; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457.1399, found 457.1387.

5-(4-甲氧基苯基)-7,9-二硝基-2-苯基甲基-4a,5,6,10b-四氢-4H-苯并[*j*]异苯并吡喃-4-酮(**3g**): 黄色固体 61.6 mg, 产率 87%. m.p. 87~88 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.71 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.61 (dd, $J=9.6, 2.3$ Hz, 1H), 8.07~8.04 (m, 2H), 7.66 (dt, $J=7.4, 1.7$ Hz, 2H), 7.31~7.23 (m, 4H), 7.19 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 5.65 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J=3.4$ Hz, 2H), 3.33 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR

(101 MHz, DMSO- d_6) δ : 197.32, 149.30, 146.20, 142.56, 137.91, 137.27, 137.11, 136.25, 133.84, 133.67, 130.00, 129.87, 129.18, 129.11, 128.77, 128.66, 128.40, 126.37, 124.51, 77.09, 73.90, 44.65, 36.26, 31.80, 21.42; IR (KBr) ν : 1684.2, 1605.1, 1534.5, 1509.9, 1345.7, 1251.9, 1179.0, 755.2, 689.9 cm^{-1} ; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 473.1349, found: 473.1721.

2-(4-氯苯基)-7,9-二硝基-2-苯基甲基-4a,5,6,10b-四氢-4H-苯并[*j*]异苯并吡喃-4-酮(**3h**): 黄色固体 63.6 mg, 产率 89%. m.p. 78~79 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.69 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.64~7.52 (m, 4H), 7.37 (dt, $J=14.2, 7.2$ Hz, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.64 (dd, $J=7.6, 3.5$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.02~3.71 (m, 2H), 3.33 (t, $J=8.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 196.42, 149.28, 146.18, 142.39, 138.80, 136.25, 135.94, 134.90, 130.70, 129.91, 129.34, 129.26, 128.91, 128.76, 124.63, 124.53, 118.59, 77.11, 73.89, 44.68, 31.78; IR (KBr) ν : 1683.6, 1648.7, 1539.9, 1346.3, 1084.9, 827.4 cm^{-1} ; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.0853, found 477.0837.

2-(4-溴苯基)-7,9-二硝基-2-苯基甲基-4a,5,6,10b-四氢-4H-苯并[*j*]异苯并吡喃-4-酮(**3i**): 黄色固体 71.0 mg, 产率 91%. m.p. 82~83 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.70 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.45~7.31 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 5.65 (dd, $J=7.8, 3.5$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J=7.9, 5.5$ Hz, 1H), 4.02~3.70 (m, 2H), 3.32 (d, $J=7.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 196.66, 149.28, 146.19, 142.37, 136.27, 136.24, 134.89, 132.28, 132.22, 130.81, 129.88, 129.35, 128.92, 128.78, 128.02, 124.62, 124.54, 118.60, 77.09, 73.90, 44.64, 31.78; IR (KBr) ν : 1683.6, 1596.1, 1534.0, 1344.8, 1091.2, 752.2, 687.3 cm^{-1} ; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 521.0348, found 521.0339.

2-(4-甲氧基苯基)-7,9-二硝基-2-苯基甲基-4a,5,6,10b-四氢-4H-苯并[*j*]异苯并吡喃-4-酮(**3j**): 黄色固体 60.7 mg, 产率 86%. m.p. 60~61 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.71 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.47~7.32 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 5.62 (dd, $J=7.7, 3.7$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J=8.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.90~3.72 (m, 5H), 3.33 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 195.64, 163.75, 149.30, 146.18,

142.69, 136.21, 134.93, 131.17, 130.27, 129.88, 129.35, 128.92, 128.78, 124.73, 124.46, 118.53, 114.39, 114.33, 77.08, 74.03, 56.03, 44.27, 31.80; IR (KBr) ν : 1688.5, 1540.6, 1457.6, 1083.0, 805.8, 755.0, 690.4 cm^{-1} ; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 473.1349, found 473.1732.

7,9-二硝基-2-(间甲苯基)-5-(对甲苯基)-4a,5,6,10b-四氢-4H-苯并[*j*]异色烯-4-酮(**3k**): 黄色固体 55.0 mg, 产率 78%. m.p. 70~71 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.74 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.55 (q, $J=7.8$, 7.4 Hz, 4H), 7.46~7.30 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 5.64 (dd, $J=7.9$, 3.6 Hz, 1H), 4.58 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.00~3.81 (m, 2H), 3.23 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 197.30, 149.31, 146.21, 142.56, 137.26, 136.23, 134.94, 133.85, 129.98, 129.36, 129.35, 129.17, 128.78, 128.75, 124.74, 124.49, 118.56, 77.10, 73.86, 44.68, 31.77, 28.41, 24.76; IR (KBr) ν : 1685.2, 1636.3, 1537.7, 1398.1, 1084.1, 734.2, 686.9 cm^{-1} ; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 471.1556, found 471.1543.

2,5-双(4-氯苯基)-7,9-二硝基-4a,5,6,10b-四氢-4H-苯并[*j*]异色烯-4-酮(**3l**): 黄色固体 53.4 mg, 产率 70%. m.p. 99~100 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.71 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.60 (dd, $J=8.5$, 3.6 Hz, 4H), 7.46 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.64 (dd, $J=7.8$, 3.4 Hz, 1H), 4.58 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.01~3.71 (m, 2H), 3.31 (d, $J=6.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 196.37, 149.28, 146.19, 142.36, 138.79, 136.16, 135.91, 133.80, 133.40, 131.12, 130.70, 129.27, 128.86, 128.84, 125.58, 124.53, 118.59, 77.03, 73.84, 44.67, 31.69; IR (KBr) ν : 1646.6, 1539.9, 1507.2, 1340.5, 1084.1, 755.8, 693.4 cm^{-1} ; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511.0463, found 511.0459.

2,5-双(4-甲氧基苯基)-7,9-二硝基-4a,5,6,10b-四氢-4H-苯并[*j*]异色烯-4-酮(**3m**): 黄色固体 64.0 mg, 产率 85%. m.p. 75~76 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.72 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.01~6.82 (m, 5H), 5.68 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.44~4.31 (m, 1H), 3.85 (d, $J=8.3$ Hz, 3H), 3.79 (d, $J=1.4$ Hz, 3H), 3.53~3.32 (m, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 195.02, 164.04, 159.61, 149.26, 146.06, 142.56, 136.52, 130.93, 130.75, 130.68, 129.83, 128.67, 126.97, 123.60, 120.70, 118.50, 114.04, 113.94, 113.59, 113.55, 78.05, 74.31, 55.59, 55.30,

44.70, 32.28; IR (KBr) ν : 1649.9, 1540.5, 1339.8, 1084.1, 754.2 cm^{-1} ; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503.1454, found 503.1436.

5-甲基-7,9-二硝基-2-苯基甲基-4a,5,6,10b-四氢-4H-苯并[*j*]异色烯-4-酮(**3n**): 黄色固体 29.7 mg, 产率 52%. m.p. 53~54 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.70 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 5.67 (dd, $J=7.8$, 3.5 Hz, 1H), 4.58 (dd, $J=7.9$, 5.5 Hz, 1H), 4.02~3.70 (m, 2H), 3.32 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 196.66, 149.28, 146.19, 137.25, 134.90, 132.28, 130.82, 129.88, 128.92, 128.77, 128.02, 124.62, 118.61, 77.09, 73.90, 44.57, 32.78, 20.31; IR (KBr) ν : 1717.6, 1607.4, 1214.9, 1015.6, 786.9, 685.5 cm^{-1} ; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381.1086, found 381.1079.

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

References

- [1] (a) Wang, J.; Ma, H.; Zhang, X.; He, L.; Wu, J.; Gao, X.; Ren, J.; Li, J. *Int. J. Physiol., Pathophysiol. Pharmacol.* **2015**, 7, 105.
(b) Gao, Y.; Hao, J.; Yan, Q.; Du, F.; Ju, Y.; Hu, J. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, 10, 17352.
(c) Kattela, S.; de Lucca, E. C., Jr.; Correia, C. R. D. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 17691.
(d) Li, J.; Li, S.; Guo, J.; Li, Q.; Long, J.; Ma, C.; Ding, Y.; Yan, C.; Li, L.; Wu, Z.; Zhu, H.; Li, K. K.; Wen, L.; Zhang, Q.; Xue, Q.; Zhao, C.; Liu, N.; Ivanov, I.; Luo, M.; Xi, R.; Long, H.; Wang, P. G.; Chen, Y. *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 4155.
- [2] (a) Cragg, G. M.; Grothaus, P. G.; Newman, D. J. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3012.
(b) Feng, Y.; Wang, L.; Niu, S.; Li, L.; Si, Y.; Liu, X.; Che, Y. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 1339.
(c) Liu, L.-L.; Xu, Y.; Han, Z.; Li, Y.-X.; Lu, L.; Lai, P.-Y.; Zhong, J.-L.; Guo, X.-R.; Zhang, X.-X.; Qian, P.-Y. *Mar. Drugs* **2012**, 10, 2571.
(d) Moreira, R. R. D.; Martins, G. Z.; Pietro, R. C. L. R.; Sato, D. N.; Pavan, F. R.; Leite, S. R. A.; Vilegas, W.; Leite, C. Q. F. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2013**, 23, 268.
(e) Nadtochiy, S. M.; Wang, Y. T.; Nehrke, K.; Munger, J.; Brookes, P. S. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **2018**, 121, 155.
(f) Schmitt, F.; Kasparkova, J.; Brabec, V.; Begemann, G.; Schobert, R.; Biersack, B. *J. Inorg. Biochem.* **2018**, 184, 69.
- [3] Nadtochiy, S. M.; Wang, Y. T.; Nehrke, K.; Munger, J.; Brookes, P. S. *bioRxiv, Biochem.* **2018**, 8, 1.
- [4] Xu, L.; Wang, C.; Gao, Z.; Zhao, Y. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 5653.
- [5] (a) Li, G.; Ding, W.; Wan, F.; Li, Y. *Molecules* **2016**, 21, 1250.
(b) Rishikesan, R.; Raju, R.; Manikandaselvi, S.; Thinnagarbabu, R.; Sivasubramanian, A. *Pharm. Lett.* **2016**, 8, 280.
(c) Yilmaz, A.; Crowley, R. S.; Sherwood, A. M.; Prinszano, T. E. *J. Nat. Prod.* **2017**, 80, 2094.
(d) Jain, D.; Dhuria, R.; Sharma, T.; Bothra, T. *Int. J. Chem. Stud.* **2018**, 6, 1.

- (e) Taha-Salaime, L.; Davidovich-Rikanati, R.; Sadeh, A.; Abu-Nassar, J.; Marzouk-Kheredin, S.; Yahya, Y.; Ibdah, M.; Ghanim, M.; Lewinsohn, E.; Inbar, M.; Aly, R. *ACS Omega* **2019**, *4*, 2369.
- [6] Pang, S.-J.; Min, S.-H.; Lee, H.; Cho C.-G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10191.
- [7] Fang, X.; Jiang, K.; Xing, C.; Hao, L.; Chi, Y. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1910.
- [8] Chen, J.-H.; Chang, C.; Chang, H.-J.; Chen, K. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7510.
- [9] (a) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606.
(b) Nair, V.; Menon, R. S.; Biju, A. T.; Sinu, C. R.; Paul, R. R.; Jose, A.; Sreekumar, V. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5336.
(c) Bugaut, X.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511.
(d) Grossmann, A.; Enders, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 314.
(e) De Sarkar, S.; Biswas, A.; Samanta, R. C.; Studer, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4664.
(f) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510*, 485.
(g) Flanagan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307.
(h) Candish, L.; Gillard, R. M.; Fernando, J. E. M.; Levens, A.; Lupton, D. W. *Isr. J. Chem.* **2016**, *56*, 522.
(i) Zhang, J.; Du, G.; Gu, C.; Dai, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 914 (in Chinese).
(张洁, 杜广芬, 顾承志, 代斌, 有机化学, **2017**, *37*, 914.)
(j) Ye, M.; Shen, P.; Duan, W.; Song, C.; Ma, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2919 (in Chinese).
(叶梦, 申盼盼, 段文增, 宋淳, 马玉道, 有机化学, **2017**, *37*, 2919.)
(k) Wang, N.; Xu, J.; Lee, J. K. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6852.
(l) Wang, Y.; Wei, D.; Zhang, W. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 338.
(m) Ju, L.; Ma, C.; Tang, M.; Wang, Y.; Yu, X.; Ma, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 3056 (in Chinese).
(巨磊, 马春梅, 唐蜜, 王妍卉, 虞心红, 马红梅, 有机化学, **2018**, *38*, 3056.)
- [10] Yang, L.; Ma, J.-A. *Acta Chim. Sinica* **2016**, *74*, 130 (in Chinese).
(杨丽军, 马军安, 化学学报, **2016**, *74*, 130.)
- [11] Cowen, B. J.; Miller, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3102.
- [12] (a) Burstein, C.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205.
(b) Zhang, C.; Hooper, J. F.; Lupton, D. W. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2583.
(c) Mondal, S.; Yetra, S. R.; Mukherjee, S.; Biju, A. T. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 425.
- [13] (a) Kaobamrung, J.; Mahatthanachai, J.; Zheng, P.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8810.
(b) Zhu, Z.-Q.; Zheng, X.-L.; Jiang, N.-F.; Wan, X.; Xiao, J.-C. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8670.
(c) Rong, Z.-Q.; Jia, M.-Q.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4080.
(d) Mahatthanachai, J.; Kaobamrung, J.; Bode, J. W. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 494.
(e) Lu, H.; Liu, J.-Y.; Li, C.-G.; Lin, J.-B.; Liang, Y.-M.; Xu, P.-F. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4473.
- [14] Xu, J.; Jin, Z.; Chi, Y. R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5028.
- [15] Cheng, J.; Huang, Z.; Chi, Y. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8592.
- [16] (a) Ryan, S. J.; Candish, L.; Lupton, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14176.
(b) Ryan, S. J.; Candish, L.; Lupton, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4694.
(c) Candish, L.; Lupton, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 58.
- [17] (a) Sun, F.-G.; Sun, L.-H.; Ye, S. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3134.
(b) Yao, C.; Wang, D.; Lu, J.; Li, T.; Jiao, W.; Yu, C. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1914.
(c) Yetra, S. R.; Bhunia, A.; Patra, A.; Mane, M. V.; Vanka, K.; Biju, A. T. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1089.
(d) Mondal, S.; Yetra, S. R.; Patra, A.; Kunte, S. S.; Gonnade, R. G.; Biju, A. T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14539.
(e) Xie, Y.; Que, Y.; Li, T.; Zhu, L.; Yu, C.; Yao, C. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1829.
(f) Qiao, Y.; Wei, D.; Chang, J. J. *Org. Chem.* **2015**, *80*, 8619.
(g) Wang, Y.; Wu, B.; Zheng, L.; Wei, D.; Tang, M. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 190.
- [18] (a) Yang, Y.-J.; Zhang, H.-R.; Zhu, S.-Y.; Zhu, P.; Hui, X.-P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5048.
(b) Zhang, H.-R.; Dong, Z.-W.; Yang, Y.-J.; Wang, P.-L.; Hui, X.-P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4750.
- [19] Wang, J.; Li, Y.; Sun, J.; Wang, H.; Jin, Z.; Chi, Y. R. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 9859.
- [20] Lu, H.; Zhang, J.-L.; Liu, J.-Y.; Li, H.-Y.; Xu P.-F. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 7797.

(Cheng, F.)