微波辐射下磷酸改性铌酸催化的香豆素修饰吡唑并[3,4-*b*]吡啶衍生物的高效合成

林 伟* 庄苍伟 胡秀秀 杨凤丽*

(江苏理工学院化学与环境工程学院 江苏常州 213001)

摘要 香豆素和吡唑并[3,4-*b*]吡啶骨架广泛存在于具有生物活性的天然化合物中, 在药物化学中也被广泛用作药物核心单元, 具有极其重要的作用. 以磷酸改性铌酸作为催化剂, 通过微波辐射下醛、香豆素衍生物、5-氨基吡唑的三组分反应一锅法高产率地合成一系列香豆素修饰的吡唑并[3,4-*b*]吡啶衍生物. 该反应一步完成, 具有催化剂和溶剂对环境友好, 操作简单等优点. 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; 吡唑并[3,4-*b*]吡啶; 合成; 铌酸

Efficient Synthesis of Coumarin-Fused Pyrazolo[3,4-*b*]pyridine Derivatives Catalyzed by Niobic Acid Modified with Phosphoric Acid under Microwave Irradiation

Lin, Wei* Zhuang, Cangwei Hu, Xiuxiu Yang, Fengli*

(School of Chemistry and Environmental Engineering, Jiangsu Technology of University, Changzhou, Jiangsu 213001)

Abstract Coumarin and pyrazolo[3,4-*b*]pyridine are structurally essential elements in biologically active natural compounds and are extremely important in medicinal chemistry by serving as key pharmacophores in drug discovery. In this article, the efficient synthesis of coumarin-fused pyrazolo[3,4-*b*]pyridine via three-component domino reaction of aldehydes, coumarin derivative and 5-aminopyrazole in one step catalyzed by niobic acid modified with phosphoric acid under microwave irradiation has been achieved. The one-pot procedure, eco-friendly catalyst and solvent as well as simple operation are the key features of this method. The structures of the products were identified by IR, NMR, and HRMS spectra.

Keywords coumarin; pyrazolo[3,4-*b*]pyridine; synthesis; niobic acid

杂环化合物广泛存在于自然界中, 许多杂环化合物都具有潜在的药理活性, 在现有的药物和农药中杂环化合物占有很大比例. 在含氮杂环化合物中, 吡唑并[3,4-*b*]吡啶衍生物因具有多样的生理和药理活性被广泛关注, 如可以作为抗菌药^[1]、消炎药^[2]、抗增殖药^[3]、抗焦虑药物^[4]等. 另外吡唑并[3,4-*b*]吡啶衍生物还可用作高效和选择性的 A1 腺苷受体的抑制剂、PDE4 抑制剂、p38 α 激酶抑制剂、GSK-3 抑制剂等^[5]. 香豆素作为一种含氧杂环化合物的代表, 具有抗癌^[6]、抗凝血剂活性^[7]、抗 HIV^[8]、抗结核^[9]、消炎^[10]、抗氧化剂^[11]、抗菌^[12]、降压^[13]等^[14]作用.

铌酸是具有独特性质的固体酸催化剂, 经低温热处理后显示出较高的酸性, 可以作为酯化、水合、氢转移、氧化、氨氧化等反应的催化剂^[15], 铌酸经质子酸改性后, 酸性增强, 催化性能稳定, 且表现出更优良的催化效果^[16].

在构建杂环化合物的方法中, 多组分反应因具有高效、高选择、反应条件温和, 操作简洁方便等特点被广泛应用^[17], 并取得了良好的合成效果.

基于香豆素和吡唑并[3,4-*b*]吡啶骨架有很好的药理活性, 关于这两类物质的合成方法报道较多^[18], 但鲜有文献报道香豆素并吡唑并[3,4-*b*]吡啶衍生物, 本课题组

* Corresponding authors. E-mail: linwei@jst.edu.cn; yangfengli1984@hotmail.com

Received July 19, 2019; revised August 25, 2019; published online October 25, 2019.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21502074), the Qing Lan Project of Jiangsu Province and the Postgraduate Research & Practice Innovation Program of Jiangsu Province (No. SJCX19_0766).

国家自然科学基金(No. 21502074)、江苏省青蓝工程和江苏省研究生实践创新计划(No. SJCX19_0766)资助项目.

希望可以以醛为中介, 通过多组分反应合成吡啶环来实现该类化合物的合成. 合成吡啶环的方法主要有 Hantzsch 法、Knoevenagel-Fries 法、Kröhnke 反应等^[19]. 本文以磷酸改性的铌酸为催化剂, 以醛、香豆素、5-氨基吡啶为原料, 通过烯胺和醛、活泼亚甲基酮的三组分反应构建吡啶环, 一步高产率地合成香豆素修饰的吡啶并[3,4-*b*]吡啶衍生物.

1 结果与讨论

1.1 反应条件的筛选

在查阅文献的基础上^[17a,20], 我们合成了香豆素衍生物 **1a**, 并以其为原料尝试多组分反应. 取 0.5 mmol 香豆素衍生物(**1a**)、0.5 mmol 氨基吡啶(**2a**)以及 0.5 mmol 苯甲醛(**3a**)为原料, 微波条件下反应 20 min 合成香豆素修饰的吡啶并[3,4-*b*]吡啶衍生物(**4a**)为模板反应, 考察溶剂、催化剂的种类、用量及反应温度对反应的影响, 结果列于表 1 中.

通过表 1 可以看出, 在对催化剂进行筛选时, 酸性催化剂对反应均有促进作用(Table 1, Entries 1~8), 几种固体酸的催化活性优于质子酸, 其中以铌酸($\text{Nb}_2\text{O}_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, Nb-OH)作为催化剂时产率最高, 液相产率达到 46% (Table 1, Entry 8). 为了增强铌酸的酸性, 对铌酸进行改性, 发现改性后的铌酸催化能力有一定的提高, 当使用磷酸改性的铌酸时($\text{Nb-OH} \cdot \text{PO}_4$), 产率最高为 63% (Table 1, Entry 9). 随后对溶剂、磷酸改性铌酸用量以及反应温度进行筛选, 发现最优的溶剂为丙三醇 (GL, Table 1, Entry 15), 最佳的磷酸改性铌酸量为 0.015 g (Table 1, Entry 18), 最佳微波反应温度为 130 °C (Table 1, Entry 22). 在对反应进行条件筛选时, 发现铌酸对反应有一定的催化效果, 当铌酸用磷酸进行改性后, 催化效果更好. 铌酸的酸性来源于其表面的 Nb-OH 和 OH (Brønsted 酸中心)以及配位未饱和的 Nb^{5+} (Lewis 酸中心). 铌酸经 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸处理后, 铌酸表面的酸位点强度有所增强, 强度变化如图 1 所示.

在 100~500 °C 范围内有一个明显的脱附峰, 这表明铌酸表面的酸位点强度分布范围很宽, 但主要以弱酸位点和中等强度酸位点为主. 磷酸处理后铌酸表面酸性增强可能是由于磷酸铌化合物的形成导致的. 在实验过程中, 用 NH_3 -TPD 对铌酸位点数目的变化进行测定, 测定结果表明铌酸表面酸位点数由 3.5 mmol/g 增加至 4.4 mmol/g, 即经过 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸处理后, 铌酸的酸量增多.

1.2 底物的拓展

在最优反应条件下, 利用香豆素衍生物(**1**)、氨基吡啶(**2**)以及醛(**3**)的三组分反应合成了一系列香豆素修饰

表 1 合成化合物 **4a** 反应条件筛选^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions for the synthesis of compound **4a**

Entry	Catalyst	Solvent	Temp./°C	Yield ^b /%
1	H_3PO_4 (10 mol%)	EtOH	120	10
2	H_2SO_4 (10 mol%)	EtOH	120	23
3	HClO_4 (10 mol%)	EtOH	120	26
4	Amberlyst15 (0.02 g)	EtOH	120	32
5	HZSM-5 (0.02 g)	EtOH	120	35
6	$\text{SO}_4 \cdot \text{TiO}_2$ (0.02 g)	EtOH	120	38
7	$\text{SO}_4 \cdot \text{ZrO}_2$ (0.02 g)	EtOH	120	37
8	Nb-OH (0.02 g)	EtOH	120	46
9	Nb-OH $\cdot$ PO ₄ (0.02 g)	EtOH	120	63
10	Nb-OH $\cdot$ SO ₄ (0.02 g)	EtOH	120	55
11	Nb-OH $\cdot$ NO ₃ (0.02 g)	EtOH	120	58
12	NaOH (20 mol%)	EtOH	120	—
13	Cs_2CO_3 (20 mol%)	EtOH	120	trace
14	Nb-OH $\cdot$ PO ₄ (0.02 g)	EG	120	65
15	Nb-OH $\cdot$ PO ₄ (0.02 g)	GL	120	69
16	Nb-OH $\cdot$ PO ₄ (0.02 g)	DMF	120	51
17	Nb-OH $\cdot$ PO ₄ (0.01 g)	GL	120	54
18	Nb-OH $\cdot$ PO ₄ (0.015 g)	GL	120	70
19	Nb-OH $\cdot$ PO ₄ (0.025 g)	GL	120	67
20	Nb-OH $\cdot$ PO ₄ (0.015 g)	GL	100	45
21	Nb-OH $\cdot$ PO ₄ (0.015 g)	GL	110	57
22	Nb-OH $\cdot$ PO ₄ (0.015 g)	GL	130	76
23	Nb-OH $\cdot$ PO ₄ (0.015 g)	GL	140	71

^a Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), **2a** (0.5 mmol), **3a** (0.5 mmol), solvent (1 mL), 20 min; ^b Yield was determined by HPLC-MS.

的吡啶并[3,4-*b*]吡啶衍生物(**4**), 其结果见表 2.

从表 2 可以看出, 不管是芳香醛、杂芳香醛还是脂肪醛, 反应都可以顺利进行, 生成相应的产物, 氨基吡啶 **2** 上的电子效应对反应的影响较大, 当 R^3 上连有吸电子基团(Ph)时, 产率较高, 连有供电子基(CH_3)时产率明显降低(Table 2, **4g**, **4h**), 当 R^3 和 R^4 上同时连有供电子基团时, 反应不能顺利进行(Table 2, **4m**, **4n**). 产物的结构经红外光谱、核磁共振氢谱和碳谱以及高分辨质谱证实, 为了进一步确定化合物的结构, 培养了化合物 **4k** 的单晶, 见图 2.

表 2 香豆素修饰[4,3-*d*]吡唑并[3,4-*b*]吡啉衍生物 **4** 的合成^a
 Table 2 Synthesis of coumarin-fused pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivatives **4**

^a Reaction conditions: **1** (0.5 mmol), **2** (0.5 mmol), **3** (0.5 mmol), GL (1 mL), $\text{Nb-OH}\cdot\text{PO}_4$ (0.015 g), MWI 130 °C, 20 min.

图 1 磷酸处理前后铌酸表面的 NH_3 程序升温脱附图
 Figure 1 NH_3 -TPD profiles of niobic acid and niobic acid modified with phosphoric acid
 (a) NA-p, (b) NA

图 2 化合物 **4k** 的单晶图
 Figure 2 Crystal structure of **4k**

1.3 可能的反应机理

为了推测反应机理, 尝试先利用香豆素衍生物 (**1a**) 与乙醛 (**3f**) 为原料, 以丙三醇为溶剂, 在磷酸改性的铌酸催化下进行两组分微波反应 (Scheme 1A), 反应 15 min 后取样利用液质联用质谱仪跟踪反应进程, 在反应体系中检测到了 Knoevenagel 缩合中间体 **A₁**, 向反应体系中加入氨基吡唑 **2** 继续反应 10 min (Scheme 1B), 可生成产物 **4k**. 尽管目前对确切的反应机理尚不清楚, 结合其他参考文献^[21], 推测了该反应可能的反应机理 (Scheme 2). 首先, 磷酸改性铌酸作为固体酸催化剂活化香豆素衍生物 **1** 的酮羰基与醛 **3** 发生 Knoevenagel 缩合得到中间体 **A**, 然后, 5-氨基吡唑 **2** 与 **A** 发生 Michael 加成反应得中间体 **B**, 中间体 **B** 通过质子交换得更为稳定的中间体 **C**, 再经亚胺-烯胺互变异构得到中间体 **D**, 随后, 中间体 **D** 发生分子内的环化反应后失去催化剂改性铌酸得到中间体 **E**, 中间体 **E** 在磷酸改性铌酸催化下, 失去一分子水生成中间体 **F**, 中间体 **F** 在磷酸改性铌酸催化氧化下芳构化生成最终的目标产物 **4**.

2 结论

以固体酸磷酸改性铌酸为催化剂, 以 3-酰基香豆素、5-氨基吡唑和醛为原料, 丙三醇作溶剂, 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-

图式 1 反应机理前期研究

Scheme 1 Preliminary mechanistic studies

d]吡唑并[3,4-b]吡啶衍生物. 该方法具有反应时间点, 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、生物活性和光学短、产率高、选择性好、操作简单方便、环境友好等优性质研究提供了一定的拓展空间.

图式2 可能的反应机理

Scheme 2 Proposed reaction mechanism

3 实验部分

3.1 试剂与仪器

微波反应仪器: 瑞典 Initiator 2.5 微波合成仪, 核磁共振谱用 Bruker Avance III-400 MHz 或 Varian Inova-300 MHz 型共振谱仪测定, DMSO 或 CF_3COOD 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 催化剂的合成

3.2.1 硫酸改性氧化钛催化剂($\text{SO}_4\text{-TiO}_2$)的制备

取氯化钛 20 g 置于 200 mL 水中, 后加入氨水调节 pH 值至 8 到 9, 搅拌 24 h, 陈化 12 h 后, 离心, 用去离子水洗涤, 放烘箱 110 °C 干燥 12 h 后, 用 $0.5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 硫酸以 10 mL/g 的量浸渍固体粉末 24 h, 然后离心, 用水洗涤 3~4 次, 65 °C 干燥 12 h, 500 °C 焙烧 3 h.

3.2.2 硫酸改性氧化锆催化剂($\text{SO}_4\text{-ZrO}_2$)的制备

取氧化锆 20 g 置于 200 mL 水中, 加入氨水调节 pH 值至 8 到 9, 搅拌 24 h, 陈化 12 h 后, 离心, 用去离子水洗涤至没有氯离子, 放烘箱 110 °C 干燥 12 h 后, 用 $0.5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 硫酸以 10 mL/g 的量浸渍固体粉末 24 h, 然后离心, 用水洗涤 3~4 次, 65 °C 干燥 12 h, 500 °C 焙烧 3 h.

3.2.3 磷酸改性铌酸催化剂($\text{Nb-OH}\cdot\text{PO}_4$)的制备

取 3 g 铌酸置于 40 mL 的 $1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ H_3PO_4 溶液中, 室温搅拌 48 h, 陈化 12 h 后进行离心, 用去离子水将得到沉淀洗涤, 直至 pH 呈中性. 之后于 65 °C 鼓风干燥箱中干燥 12 h, 110 °C 真空干燥 2 h 后, 在 300 °C 焙烧 3 h 即可.

3.2.4 硫酸改性铌酸催化剂($\text{Nb-OH}\cdot\text{SO}_4$)的制备

取 3 g 铌酸置于 40 mL 的 $1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ H_2SO_4 溶液中, 室温搅拌 48 h, 陈化 12 h 后进行离心, 用去离子水将得到沉淀洗涤, 直至 pH 呈中性. 之后于 65 °C 鼓风干燥箱中干燥 12 h, 110 °C 真空干燥 2 h 后, 在 300 °C 焙烧 3 h 即可.

3.2.5 硝酸改性铌酸催化剂($\text{Nb-OH}\cdot\text{NO}_3$)的制备

取 3 g 铌酸置于 40 mL 的 $1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HNO_3 溶液中, 室温搅拌 48 h, 陈化 12 h 后进行离心, 用去离子水将得到沉淀洗涤, 直至 pH 呈中性. 之后于 65 °C 鼓风干燥箱中干燥 12 h, 110 °C 真空干燥 2 h 后, 在 300 °C 焙烧 3 h 即可.

3.3 香豆素衍生物 1 的合成

在微波反应瓶(10~20 mL)中, 分别加入 5 mmol 萘水杨醛和 5 mmol 的乙酰乙酸乙酯(或丙酰乙酸乙酯、丁酰乙酸乙酯), 5 mL 乙醇, 加入 10 mmol% 哌啶作为催化剂, 微波条件下 100 °C 反应 15 min, 冷却至室温, 有大量黄色固体析出, 固体抽滤得到粗产物, 粗产物用 95% 乙醇重结晶得到香豆素 1.

2-丁基-3*H*-苯基[*f*]色烯-3-酮(**1a**): 黄色固体, m.p. 127~129 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.21 (s, 1H, ArH), 8.91 (s, 1H, ArH), 8.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.83 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.57~7.56 (m, 1H, ArH), 7.20 (d, $J=9.2$ Hz, 1H, ArH), 7.12 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H, ArH), 3.00 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 1.63~1.58 (m, 2H, CH_2), 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 197.5, 159.1, 158.9, 156.4, 142.8, 136.6, 132.1, 131.5, 124.6, 121.9, 118.6, 113.0, 111.4, 104.8, 43.9, 17.3, 14.1; IR (KBr) ν : 1734, 1626, 1557, 1513, 1383, 1109, 864 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 266.0943, found 266.0951.

2-丁基-9-甲氧基-3*H*-苯基[*f*]色烯-3-酮 (**1b**): 黄色固体, m.p. 125~128 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.01 (s, 1H, ArH), 7.86 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.68 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.40 (s, 1H, ArH), 7.14 (t, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 3.94 (s, 3H, CH_3O), 3.12 (t, $J=8.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.76~1.70 (m, 2H, CH_2), 1.00 (t, $J=8.4$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 197.6, 159.9, 158.7, 156.0, 142.5, 135.3, 131.2, 130.2, 124.7, 121.1, 117.9, 113.1, 111.4, 100.7, 55.5, 44.0, 16.9, 13.3; IR (KBr) ν : 1730, 1667, 1601, 1556, 1513, 1386, 1365, 1196, 948, 836 cm^{-1} .

2-丙基-3*H*-苯基[*f*]色烯-3-酮(**1c**): 黄色固体, m.p. 134~136 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.15 (s, 1H, ArH), 8.74 (s, 1H, ArH), 7.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.66 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.41~7.40 (m, 1H, ArH), 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 6.95 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H, ArH), 3.14~3.08 (m, 2H, CH_2), 1.08 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 198.4, 159.9, 159.4, 156.7, 143.3, 135.9, 131.9, 130.8, 125.3, 121.8, 118.7, 113.7, 112.1, 102.0, 35.2, 10.7; IR (KBr) ν : 1732, 1662, 1601, 1556, 1524, 1387, 1365, 1196, 945, 823 cm^{-1} .

9-甲氧基-2-丙基-3*H*-苯基[*f*]色烯-3-酮(**1d**): 黄色固体, m.p. 125~128 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.19 (s, 1H, ArH), 8.14 (d, $J=9.2$ Hz, 1H, ArH), 7.90 (d, $J=9.2$ Hz, 1H, ArH), 7.79 (s, 1H, ArH), 7.32 (t, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.21 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H, ArH), 3.98 (s,

3H, CH₃O), 3.10~3.05 (m, 2H, CH₂), 1.09 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 198.7, 160.4, 158.8, 156.1, 143.0, 136.2, 131.9, 131.2, 125.4, 122.8, 118.6, 113.9, 112.1, 102.4, 56.2, 35.4, 8.4; IR (KBr) ν : 1730, 1667, 1601, 1556, 1513, 1386, 1365, 1196, 948, 836 cm⁻¹.

3.3 化合物4的合成

在微波反应瓶(2~5 mL)中, 分别加入香豆素衍生物 **1** (0.5 mmol)、5-氨基吡啶 **2** (0.5 mmol)、醛 **3** (0.5 mmol)、1 mL 丙三醇以及磷酸改性铈酸(0.015 g), 预搅拌 20 s 后, 在 130 °C 条件下, 辐射 20 min, TLC 跟踪反应, 直至反应完全. 反应完全后将体系倒入 30 mL 水中二氯甲烷萃取, 有机层无水硫酸钠干燥, 旋干, 得粗产物, 粗产物经柱层析得到产物 **4**.

2-(5-乙基-3-甲基-1,4-二苯基-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-3*H*-苯并[*f*]色烯-3-酮(**4a**): 黄色固体, m.p. > 300 °C; ¹H NMR (400 MHz, CF₃COOD) δ : 10.16 (s, 1H, ArH), 9.17~9.13 (m, 2H, ArH), 8.88~8.87 (m, 1H, ArH), 8.65~8.56 (m, 5H, ArH), 8.51~8.47 (m, 6H, ArH), 8.39~8.36 (m, 2H, ArH), 3.77~3.76 (m, 2H, CH₂), 3.05 (s, 3H, CH₃), 1.91 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CF₃COOD) δ : 163.8, 156.1, 149.5, 146.9, 146.5, 140.9, 139.2, 135.9, 134.4, 132.8, 132.7, 132.1, 131.7, 131.3, 130.9, 130.3, 130.0, 129.5, 128.6, 127.9, 126.6, 121.9, 121.5, 116.9, 116.3, 113.7, 23.0, 14.4, 12.6; IR (KBr) ν : 3032, 2978, 2888, 2763, 1725, 1049, 958, 815, 756, 699, 679 cm⁻¹; HRMS calcd for C₃₄H₂₆N₃O₂ [M + H]⁺ 508.2025, found 508.2025.

2-(5-乙基-3-甲基-1,4-二苯基-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-9-甲氧基-3*H*-苯并[*f*]色烯-3-酮(**4b**): 黄色固体, m.p. 248~250 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.33 (s, 1H, ArH), 8.25~8.16 (m, 3H, ArH), 8.00~7.95 (m, 2H, ArH), 7.63~7.46 (m, 8H, ArH), 7.28~7.24 (m, 2H, ArH), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 2.55~2.53 (m, 2H, CH₂), 1.89 (s, 3H, CH₃), 0.87 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 160.3, 160.1, 154.5, 154.4, 148.7, 145.4, 142.8, 140.6, 139.5, 135.9, 134.0, 131.5, 131.0, 130.5, 129.6, 129.1, 128.9, 127.0, 125.9, 125.7, 120.6, 118.7, 115.8, 114.2, 112.8, 102.7, 56.3, 22.5, 15.8, 14.2; IR (KBr) ν : 2968, 1724, 1631, 1573, 1507, 1434, 1414, 1384, 1354, 1281, 1241, 1135, 1105, 980, 960, 905, 827, 789, 758, 705, 692, 636 cm⁻¹; HRMS calcd for C₃₅H₂₈N₃O₃ [M + H]⁺ 538.2131, found 538.2122.

2-(5-乙基-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1-苯基-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-3*H*-苯并[*f*]色烯-3-酮(**4c**): 黄色固

体, m.p. > 300 °C; ¹H NMR (400 MHz, CF₃COOD) δ : 9.29 (s, 1H, ArH), 8.29~8.24 (m, 2H, ArH), 8.00 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.76 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.69~7.62 (m, 2H, ArH), 7.60~7.57 (m, 5H, ArH), 7.51 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.35 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 4.06 (s, 3H, OCH₃), 2.94~2.88 (m, 2H, CH₂), 2.24 (s, 3H, CH₃), 1.02 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CF₃COOD) δ : 163.0, 161.0, 160.6, 155.3, 148.5, 145.9, 145.7, 140.0, 138.3, 135.3, 133.5, 131.8, 131.2, 130.4, 130.0, 129.4, 129.2, 128.7, 127.7, 125.8, 125.4, 121.3, 120.7, 116.0, 115.5, 114.9, 112.8, 55.2, 22.1, 13.4, 12.0; IR (KBr) ν : 2967, 1711, 1597, 1571, 1505, 1412, 1286, 1249, 1211, 1048, 982, 897, 849, 806, 758, 690, 641 cm⁻¹; HRMS calcd for C₃₅H₂₈N₃O₃ [M + H]⁺ 538.2131, found 538.2111.

2-(5-乙基-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1-苯基-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-9-甲氧基-3*H*-苯并[*f*]色烯-3-酮(**4d**): 黄色固体, m.p. 256~258 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.34 (s, 1H, ArH), 8.25~8.18 (m, 3H, ArH), 8.02~8.00 (m, 2H, ArH), 7.52~7.48 (m, 3H, ArH), 7.40~7.38 (m, 2H, ArH), 7.28~7.25 (m, 2H, ArH), 7.16 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 2.68~2.56 (m, 2H, CH₂), 1.96 (s, 3H, CH₃), 0.88 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 160.2, 160.1, 159.7, 154.5, 154.3, 148.7, 145.4, 142.9, 140.5, 139.5, 133.9, 131.5, 130.9, 130.9, 130.4, 129.6, 127.8, 127.1, 125.8, 125.7, 120.5, 118.7, 116.2, 114.2, 112.8, 102.7, 56.3, 55.6, 22.4, 15.7, 14.4; IR (KBr) ν : 2965, 2145, 1735, 1717, 1629, 1572, 1463, 1381, 1286, 1227, 1077, 960, 887, 884, 805, 691, 604 cm⁻¹; HRMS calcd for C₃₆H₃₀N₃O₄ [M + H]⁺ 568.2236, found 568.2248.

2-(3,5-二甲基-1,4-二苯基-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-3*H*-苯并[*f*]色烯-3-酮(**4e**): 黄色固体, m.p. > 300 °C; ¹H NMR (400 MHz, CF₃COOD) δ : 9.33 (s, 1H, ArH), 8.29~8.23 (m, 2H, ArH), 8.00~7.98 (m, 1H, ArH), 7.78~7.68 (m, 5H, ArH), 7.66~7.58 (m, 6H, ArH), 7.48~7.46 (m, 2H, ArH), 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.22 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CF₃COOD) δ : 155.2, 148.2, 146.1, 145.7, 139.8, 138.4, 133.4, 132.3, 131.7, 131.0, 130.7, 130.3, 129.9, 129.3, 129.2, 128.9, 128.6, 127.6, 126.8, 125.6, 120.5, 120.3, 115.8, 115.4, 112.8, 14.8, 11.7; IR (KBr) ν : 2934, 2173, 1710, 1598, 1572, 1438, 1278, 965, 909, 820, 791, 692, 651, 633 cm⁻¹; HRMS calcd for C₃₃H₂₄N₃O₂ [M + H]⁺ 494.1869, found 494.1887.

2-(4-(3-甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1-苯基-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-3*H*-并[*f*]色烯-3-酮(**4f**): 白色固体, m.p. 260~263 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.20 (s, 1H, ArH), 8.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, ArH), 8.30~8.26 (m, 3H, ArH), 8.10 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 7.75~7.63 (m, 3H, ArH), 7.55~7.48 (m, 3H, ArH), 7.26 (t, *J*=7.6 Hz, 1H, ArH), 7.14~7.12 (m, 1H, ArH), 7.00~6.98 (m, 2H, ArH), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 2.14 (s, 3H, CH₃), 2.00 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 159.6, 159.5, 154.3, 153.9, 148.9, 145.1, 142.6, 140.3, 139.5, 137.5, 134.2, 130.5, 130.2, 129.6, 129.4, 129.3, 128.9, 128.1, 126.7, 125.8, 124.4, 123.0, 121.3, 120.6, 117.1, 115.5, 114.6, 114.5, 113.5, 55.7, 16.1, 14.3; IR (KBr) ν: 2970, 2372, 1718, 1573, 1505, 1410, 1362, 1279, 1239, 1142, 1054, 1019, 988, 970, 877, 815, 786, 744, 714, 670 cm⁻¹; HRMS calcd for C₃₄H₂₆N₃O₃ [M+H]⁺ 524.1974, found 524.1978.

2-(5-乙基-1-甲基-3,4-二苯基-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-3*H*-并[*f*]色烯-3-酮(**4g**): 黄色固体, m.p. 285~288 °C; ¹H NMR (400 MHz, CF₃COOD) δ: 10.27 (s, 1H, ArH), 9.25 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 8.95 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 8.73 (t, *J*=7.6 Hz, 1H, ArH), 8.65~8.55 (m, 2H, ArH), 8.28~8.15 (m, 4H, ArH), 8.10~7.94 (m, 6H, ArH), 5.32 (s, 3H, CH₃), 3.87~3.85 (m, 2H, CH₂), 1.84 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CF₃COOD) δ: 162.8, 155.2, 150.3, 146.0, 145.4, 140.2, 138.2, 134.2, 131.1, 131.1, 130.2, 129.8, 129.5, 129.3, 128.5, 128.2, 127.8, 127.7, 127.5, 127.1, 120.5, 119.2, 116.2, 115.4, 34.8, 21.8, 13.0; IR (KBr) ν: 2396, 1732, 1574, 1353, 1099, 1515, 1088, 1076, 959, 810, 803, 704 cm⁻¹; HRMS calcd for C₃₄H₂₆N₃O₂ [M+H]⁺ 508.2025, found 508.2027.

9-甲氧基-2-(4-(4-甲氧基苯基)-1,5-二甲基-3-苯基-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-3*H*-并[*f*]色烯-3-酮(**4h**): 黄色固体, m.p. 240~244 °C; ¹H NMR (400 MHz, CF₃COOD) δ: 10.16 (s, 1H, ArH), 9.09 (d, *J*=8.8 Hz, 1H, ArH), 8.84~8.71 (m, 2H, ArH), 8.36~8.25 (m, 2H, ArH), 8.17~8.14 (m, 1H, ArH), 8.03~7.88 (m, 6H, ArH), 7.69~7.67 (m, 2H, ArH), 5.24 (s, 3H, OCH₃), 4.91 (s, 3H, OCH₃), 4.73 (s, 3H, CH₃), 3.31 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CF₃COOD) δ: 162.4, 160.2, 156.1, 150.0, 145.9, 145.8, 140.3, 138.0, 131.4, 130.4, 129.4, 128.7, 128.1, 128.0, 127.6, 126.8, 125.1, 117.5, 114.2, 113.5, 103.1, 55.2, 55.0, 34.9, 15.1; IR (KBr) ν: 2932, 1720, 1624, 1608, 1564, 1512, 1463, 1383, 1353, 1289, 1249, 1208, 1173,

1025, 970, 902, 836, 801, 698, 664, 607 cm⁻¹; HRMS calcd for C₃₅H₂₈N₃O₄ [M+H]⁺ 524.1974, found 524.1972.

2-(5-乙基-3-甲基-1-苯基-4-(吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-3*H*-并[*f*]色烯-3-酮(**4i**): 黄色固体, m.p. >300 °C; ¹H NMR (400 MHz, CF₃COOD) δ: 10.09 (s, 1H, ArH), 9.11~9.05 (m, 2H, ArH), 8.80 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 8.60~8.35 (m, 10H, ArH), 8.21~8.19 (m, 2H, ArH), 3.72~3.70 (m, 2H, CH₂), 3.01 (s, 3H, CH₃), 1.83 (t, *J*=6.8 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CF₃COOD) δ: 162.8, 155.0, 148.5, 145.5, 145.4, 142.0, 139.7, 138.1, 135.0, 133.3, 131.6, 131.0, 130.2, 129.8, 129.5, 129.2, 128.7, 128.5, 127.5, 126.8, 125.5, 121.0, 120.4, 115.8, 115.3, 112.6, 21.8, 13.3, 11.6; IR (KBr) ν: 2965, 1972, 1783, 1573, 1505, 1413, 1362, 1089, 961, 898, 805, 758, 693, 642 cm⁻¹; HRMS calcd for C₃₃H₂₅N₄O₂ [M+H]⁺ 509.1978, found 509.1963.

2-(5-乙基-3-甲基-1-苯基-4-(呋喃-2-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-3*H*-并[*f*]色烯-3-酮(**4j**): 黄色固体, m.p. >300 °C; ¹H NMR (400 MHz, CF₃COOD) δ: 9.24 (s, 1H, ArH), 8.21 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, ArH), 7.95 (d, *J*=8.8 Hz, 1H, ArH), 7.65~7.63 (m, 2H, ArH), 7.62~7.55 (m, 6H, ArH), 7.46 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, ArH), 7.39 (m, 3H, ArH), 2.93~2.87 (m, 2H, CH₂), 2.21 (s, 3H, CH₃), 1.03 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CF₃COOD) δ: 163.0, 160.2, 156.0, 148.7, 145.7, 142.1, 140.0, 137.9, 135.2, 133.5, 131.9, 131.5, 130.7, 130.5, 129.8, 129.0, 127.1, 126.9, 125.8, 121.2, 118.0, 115.4, 113.7, 112.2, 22.1, 13.6, 11.8; IR (KBr) ν: 2966, 1720, 1629, 1566, 1412, 1383, 1264, 1084, 959, 852, 797, 766, 724, 691, 640, 617 cm⁻¹; HRMS calcd for C₃₂H₂₄N₃O₃ [M+H]⁺ 498.1818, found 498.1831.

2-(5-乙基-3,4-二甲基-1-苯基-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-3*H*-并[*f*]色烯-3-酮(**4k**): 白色固体, m.p. 258~260 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.07 (s, 1H, ArH), 8.59 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, ArH), 8.23 (t, *J*=8.0 Hz, 3H, ArH), 8.08 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 7.71~7.61 (m, 3H, ArH), 7.44 (t, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.20 (t, *J*=7.2 Hz, 1H, ArH), 2.78 (s, 3H, CH₃), 2.75 (s, 3H, CH₃), 2.72~2.61 (m, 2H, CH₂), 1.05 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CF₃COOD) δ: 163.7, 156.0, 148.8, 146.2, 145.4, 140.5, 139.2, 135.6, 134.2, 132.7, 132.0, 131.3, 130.8, 130.2, 129.4, 128.5, 126.5, 122.4, 121.3, 116.7, 116.3, 22.7, 17.0, 14.3, 13.4; IR (KBr) ν: 2960, 1722, 1629, 1572, 1507, 1415, 1387, 1315, 1290, 1248, 1211, 1096, 989, 906,

815, 787, 713, 691, 605 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446.1869, found 446.1853.

2-(5-乙基-3-甲基-1-苯基-4-丙基-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-3*H*-苯并[*f*]色烯-3-酮(**41**): 黄色固体, m.p. 242~245 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.14 (s, 1H, ArH), 8.63 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 8.28~8.21 (m, 3H, ArH), 8.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.70~7.64 (m, 3H, ArH), 7.46 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.22 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 3.07~3.06 (m, 2H, CH_2), 2.76~2.73 (m, 5H, CH_3+CH_2), 1.73~1.69 (m, 2H, CH_2), 1.14 (s, 3H, CH_3), 1.08 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CF_3COOD) δ : 165.7, 156.0, 148.1, 146.2, 146.0, 140.9, 139.1, 135.0, 134.1, 132.6, 132.0, 131.2, 130.8, 130.2, 129.4, 128.5, 126.5, 121.7, 121.3, 116.2, 33.4, 26.2, 22.2, 14.5, 13.7; IR (KBr) ν : 2974, 2880, 2703, 2545, 1789, 1722, 1665, 1573, 1503, 1439, 1414, 1389, 1359, 1320, 1288, 1248, 1217, 1155, 1091, 915, 858, 813, 792, 745, 695, 641, 610 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474.2182, found 474.2210.

辅助材料(Supporting Information) 产物的核磁共振氢谱和碳谱. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] El-Borai, M. A.; Rizk, H. F.; Beltagy, D. M.; El-Deeb, I. Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 415.
- [2] De Mello, H.; Echevarria, A.; Bernardino, A. M.; CantoCavalheiro, M.; Leon, L. L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5427.
- [3] (a) Lin, R.; Connolly, P. J.; Lu, Y.; Chiu, G.; Li, S.; Yu, Y.; Huang, S.; Li, X.; Emanuel, S. L.; Middleton, S. A.; Gruninger, R. H.; Adams, M.; Fuentes-Pesquera A. R.; Greenberger, L. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4297.
(b) Revesz, L.; Blum, E.; Padova, F. E. D.; Buhl, T.; Feifel, R.; Gram, H.; Hiestand, P.; Manning, U.; Neumann, U.; Rucklin, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 262.
- [4] (a) Parker, W. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2880.
(b) Miliutina, M.; Janke, J.; Hassan, S.; Zaib, S.; Iqbal, J.; Lecka, J.; Sévigny, J.; Villinger, A.; Friedrich, A.; Lochbrunner, S.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 717.
- [5] (a) Ghosh, A.; Khan, A. T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2006.
(b) Babu, P. A.; Narasu, M. L.; Srinivas, K. *ARKIVOC* **2007**, *ii*, 247.
(c) Trujillo, J. I.; Kiefer, J. R.; Huang, W.; Thorarensen, A.; Xing, L.; Caspers, N. L.; Day, J. E.; Mathis, K. J.; Kretzmer, K. K.; Reitz, B. A.; Weinberg, R. A.; Stegeman, R. A.; Wrightstone, A.; Christine, L.; Compton, R.; Li, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 908.
(d) Svetlik, J.; Veizerova, L.; Mayer, T. U.; Catarinella, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4073.
(e) Chioua, M.; Samadi, A.; Soriano, E.; Lozach, O.; Meijer, L.; Marco-Contelles, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4566.
- [6] (a) Luo, K. W.; Sun, J. G.; Chan, J. W.; Yang, L.; Wu, S. H.; Fung, K. P.; Liu, F. Y. *Chemotherapy* **2011**, *57*, 449.
(b) Bhinder, C. K.; Kaur, A. *Int. J. Pharm. Res. Bio-Sci.* **2014**, *3*, 560.
(c) Dandriyal, J.; Singla, R.; Kumar, M.; Jaitak, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *119*, 141.
- [7] (a) Poole, S. K.; Poole, C. F. *Analyst* **1994**, *119*, 113.
(b) Riveiro, M. E.; De Kimpe, N.; Moglioni, A.; Vazquez, R.; Monczor, F.; Shayo, C.; Davio, C. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 1325.
- [8] (a) Patil, A. D.; Freyer, A. J.; Eggleston, D. S.; Haltiwanger, R. C.; Bean, M. F.; Taylor, P. B.; Caranfa, M. J.; Breen, A. L.; Bartus, H. R. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4131.
(b) Spino, C.; Dodier, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3475.
(c) Kostova, I.; Mojzis, J. *Future HIV Ther.* **2007**, *1*, 315.
- [9] (a) Shin, E.; Choi, K. M.; Yoo, H. S.; Lee, C. K.; Hwang, B. Y.; Lee, M. K. *Biol. Pharm. Bull.* **2010**, *33*, 1610.
(b) Keri, R. S.; Sasidhar, B. S.; Nagaraja, B. M.; Santos, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *100*, 257.
- [10] (a) Piller, N. Br. *J. Exp. Pathol.* **1975**, *56*, 554.
(b) Bansal, Y.; Sethi, P.; Bansal, G. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 3049.
- [11] Whang, W. K.; Park, H. S.; Ham, I.; Oh, M.; Namkoong, H.; Kim, H. K.; Hwang, D. W.; Hur, S. Y.; Kim, T. E.; Park, Y. G. *Exp. Mol. Med.* **2005**, *37*, 436.
- [12] Rosselli, S.; Maggio, A. M.; Faraone, N.; Spadaro, V.; Morris-Natschke, S. L.; Bastow, K. F.; Lee, K. H.; Bruno, M. *Nat. Prod. Commun.* **2009**, *4*, 1701.
- [13] Crichton, E. G.; Waterman, P. G. *Phytochemistry* **1978**, *17*, 1783.
- [14] (a) Baek, N. I.; Ahn, E. M.; Kim, H. Y.; Park, Y. D. *Arch. Pharm. Res.* **2000**, *23*, 467.
(b) Teng, M. C.; Lin, H.; Ko, F. N.; Wu, T. S. Huang, T. F. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1994**, *349*, 202.
(c) Fort, D.; Rao, K.; Jolad, S.; Luo, J.; Carlson, T.; King, S. *Phytomedicine* **2000**, *6*, 465.
- [15] (a) Gallo, J. M. R.; Teixeira, S.; Schuchardt, U. *Appl. Catal. A* **2006**, *311*, 199.
(b) Prasetyoko, D.; Ramli, Z.; Endud, S. *Mater. Chem. Phys.* **2005**, *93*(2~3), 443.
- [16] Kurosaki, A.; Okuyama, T.; Okazaki, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3541.
- [17] (a) Lin, W.; Hu, X. X.; Song, S.; Cai, Q.; Wang, Y.; Shi, D. Q. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 7909.
(b) Liu, X. C.; Lin, W.; Wang, H. Y.; Huang, Z. B.; Shi, D. Q. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 1036.
(c) Wu, J. R.; Luo, H.; Wang, T.; Sun, H. M.; Zhang, Q.; Chai, Y. H.; *Tetrahedron Lett.* **2019**, *75*, 1052.
(d) Arumugam, N.; Almansour, A. I.; Kumar, R. S.; Altaf, M.; Mahalingam, S. M.; Periyasami, G.; Menéndez, J. C.; Al-Aizari, A. J. M. A. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 602.
(e) Yan, C. G.; Wang, Q. F.; Song, X. K.; Sun, J. J. *Org. Chem.* **2009**, *74*, 710.
(f) Evdokimov, N. M.; Kireev, A. S.; Yakovenko, A. A.; Yu, M.; Magedov, A. I. V.; Kornienko, A. J. *Org. Chem.* **2007**, *72*, 3433.
(g) Wang, J. X.; Lin, W.; Liu, H. T.; Hu, M. H.; Feng, X.; Huang, Z. B.; Shi, D. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 927 (in Chinese).
(王菊仙, 林伟, 刘洪涛, 胡明华, 冯贤, 黄志斌, 史达清, 有机化学, **2015**, *35*, 927.)
- [18] (a) Gao, G.; Wang, P.; Liu, P.; Zhang, W. H.; Mo, L. P.; Zhang, Z. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 846 (in Chinese).
(高歌, 王萍, 刘鹏, 张卫红, 默丽萍, 张占辉, 有机化学, **2018**, *38*, 846.)
(b) Lin, W.; Cai, Q.; Zheng, C. Z.; Zheng, Y. X.; Shi, D. Q. *J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2392 (in Chinese).
(林伟, 蔡琦, 郑纯智, 郑永祥, 史达清, 有机化学, **2017**, *37*, 2392.)
- [19] (a) Stout, D. M.; Meyers, A. I. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 223.
(b) Knoevenagel, E.; Fries, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 761.
(c) Zecher, W.; Kröhnke, F. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 690.
(d) Zecher, W.; Kröhnke, F. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 698.
(e) Allais, C.; Liéby-Muller, F.; Rodriguez, J.; Constantieux, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4131.

- (f) Shi, Z.; Loh, T.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8584.
(g) Wu, Q.; Zhang, Y.; Cui, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1350.
(h) Wan, J. P.; Jing, Y. F.; Hu, C. F.; Sheng, S. R. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6826.
(i) Li, Y.; Wang, G. D.; Hao, G. F.; Wan, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 219.
- [20] Bogdal, D. J. *Chem. Res., Synop.* **1998**, *8*, 468.
[21] (a) Zhang, M.; Liu, P.; Liu, Y. H.; Shang, Z. R.; Hu, H. C.; Zhang, Z. H. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 106160.
(b) Saikh, F.; De, R.; Ghosh, S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6171.
(c) Jia, X. D.; Yu, L. L.; Huo, C. D.; Wang, Y. X.; Liu, J.; Wang, X. C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 264.
(d) Ko, K. Y.; Kim, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3207.
(e) Shamim, T.; Monika, G.; Paul, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, *302*, 15.

(Li, L.; Fan, Y.)