四氯化锆催化合成嘧啶并[4,5-*b*]喹啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮和
11*H*-茚[1,2-*b*]喹啉-11-酮

殷国栋* 李 源 范 玲

(湖北师范大学化学化工学院 污染物分析与资源化湖北省重点实验室 湖北黄石 435002)

摘要 以四氯化锆为催化剂, 靛红、1,3-二甲基巴比妥酸/1,3-茚二酮在脂肪醇中能够通过多组分串联反应, 有效地转化为相应的稠环化合物嘧啶并[4,5-*b*]喹啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮和 11*H*-茚[1,2-*b*]喹啉-11-酮, 并巧妙地在这些含氮杂环中引入酯基. 这些未见文献报道的化合物均通过了 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR 和 HRMS 进行了表征, X 射线单晶衍射确定了 11*H*-茚[1,2-*b*]喹啉-11-酮-10-羧酸乙酯(**4q**)的结构. 这种以简单易得化合物为原料在温和条件下制备上述两类稠环骨架的方法, 是对这些稠环骨架已有合成方法的补充, 可以有效丰富此类杂环化合物库.

关键词 嘧啶并[4,5-*b*]喹啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮; 11*H*-茚[1,2-*b*]喹啉-11-酮; 稠环化合物; 多组分反应; 合成

ZrCl₄-Catalyzed Synthesis of Pyrimido[4,5-*b*]quinolin-2,4-(1*H*,3*H*)-
diones and 11*H*-Indeno[1,2-*b*]quinolin-11-ones

Yin, Guodong* Li, Yuan Fan, Ling

(Hubei Key Laboratory of Pollutant Analysis and Reuse Technology, College of Chemistry and Chemical Engineering, Hubei Normal University, Huangshi, Hubei 435002)

Abstract Using zirconium tetrachloride as the catalyst, a multicomponent tandem reaction of isatin, 1,3-dimethyl barbituric acid/1,3-indanedione and aliphatic alcohol, effectively gave the corresponding fused-ring compounds pyrimido[4,5-*b*]quinoline-2,4-(1*H*,3*H*)-diones and 11*H*-indeno[1,2-*b*]quinolin-11-ones. The ester group was introduced into these nitrogen-containing molecules. All these newly synthesized compounds were identified by means of ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR and HRMS. Moreover, ethyl-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4,5-*b*]quinoline-5-carboxylate (**4q**) was confirmed by X-ray single crystal diffraction analysis. Owing to the mild reaction conditions and simple easy available starting materials, the method for the preparation of the above two fused-ring skeletons is complementary to the existing methods, which can effectively enrich the corresponding heterocyclic compound library.

Keywords pyrimido[4,5-*b*]quinolin-2,4-(1*H*,3*H*)-dione; 11*H*-indeno[1,2-*b*]quinolin-11-one; fused-ring compound; multi-component reaction; synthesis

嘧啶并喹啉类杂环化合物常展现出优异的生物活性, 因而备受化学家和药学家的关注^[1]. 嘧啶并[4,5-*b*]喹啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮就其中的一类重要的三元稠环分子, 其衍生物常展现出抗疟疾、抗菌、镇痛、抗肿瘤活性^[2]和光物理特性^[3]. 有机化学家们也在持续探索合成此类杂环骨架的新方法^[4], 文献归纳起来主要有以下几种: (1)邻氨基苯甲醛衍生物与巴比妥酸发生的 Friedlander 类型反应^[5]; (2) 2-氯-3-羧酸喹啉与尿素在强

碱性条件或微波促进下的反应^[6]; (3)在铜盐催化下, 邻溴苯甲醛与 6-氨基脲嘧啶在 150 °C 下反应, 2-溴苯甲基溴也可以替换邻溴苯甲醛实现此类转化^[7]. 显然, 上述合成嘧啶并[4,5-*b*]喹啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮类化合物的方法中, 大部分反应存在底物需多步合成或反应条件较为苛刻等问题, 且目前还鲜有在此三元稠环的 5-位引入取代基(尤其是酯基)的报道^[4a]. 因此, 发展此类稠环骨架的合成新方法, 丰富此类杂环化合物库, 进一步寻找具

* Corresponding author. E-mail: gdyin@hbnu.edu.cn

Received July 24, 2020; revised September 30, 2020; published online October 21, 2020.

Project supported by the Educational Commission of Hubei Province (No. D20192503) and the National Natural Science Foundation of China (No. 21542009).

湖北省教育厅重点项目(No. D20192503)和国家自然科学基金(No. 21542009)资助项目.

有潜在生物活性的分子是很有意义的。

靛红因具有多个反应位点且易于合成, 常用于多组分反应构筑含氮的稠环化合物^[8]。在最近的研究中, 我们发展了几类以靛红为原料构建稠环化合物的方法^[9]。以四氯化锆为催化剂, 靛红和含有活泼亚甲基的 1,3-二甲基巴比妥酸在醇介质中发生多组分串联反应, 可以有效地合成 5-位酯基取代的喹啉并[4,5-*b*]喹啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮。若以 1,3-茛二酮代替 1,3-二甲基巴比妥酸, 则会得到 10-位酯基取代的 11*H*-茛[1,2-*b*]喹啉-11-酮。

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

在前期的研究工作中, 我们发现四氯化锆(ZrCl₄)可以有效促进靛红(**1a**)和含有活泼亚甲基的 2-吡啶酮发生 Knoevenagel 类型的缩合反应, 在温和的条件下便能生成异靛蓝衍生物, 并进一步转化为相应的含氮稠环^[9a,9c]。实验发现在 ZrCl₄ 存在条件下, 当靛红与 1,3-二甲基巴比妥酸(**2a**)在乙醇(**3a**)中加热反应 8 h 时, 以 71% 的分离产率得到非预期的三元稠环化合物 1,3-二甲基喹啉并[4,5-*b*]喹啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮-5-羧酸乙酯(**4a**), 靛红在此过程中发生了开环反应, 乙醇也参与到该串联反应中(表 1, Entry 1)。接下来, 测试了几个常用的路易斯酸如 InCl₃, FeCl₃, ZnCl₂, Cu(OTf)₂ 和 I₂ 的催化效果(表 1, Entries 2~6), 结果表明反应产物 **4a** 的产率有明显降低, 效果都不及 ZrCl₄。研究发现 ZrCl₄ 的用量对反应产率也有一定的影响, 当其用量增加到 0.15 equiv. 时, 产物 **4a** 的产率并没有增加, 但是减少其用量则会降低产率(表 1, Entries 7~9)。不使用任何催化剂时无产物生成(表 1, Entry 10)。降低反应温度不利于该反应, 反应在室温进行无产物生成(表 1, Entries 11~13)。

1.2 反应底物的拓展

在上述优化条件下, 首先尝试改变醇的种类。实验发现甲醇(**3b**)为反应溶剂时, 以 66% 的产率得到了相应的 5-位甲酯基取代的喹啉并[4,5-*b*]喹啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮产物(**4b**)。当使用正丙醇、正丁醇和异丁醇(**3c**~**3e**)时, 随着醇的位阻变大, 产物 **4c**~**4e** 产率也会有一定程度降低。接着, 考察了靛红上取代基对反应的影响, 当靛红中苯环上连接有给电子的甲基时, 反应以较理想的产率得到相应的目标产物 **4f** 和 **4g**。当靛红中苯环上连接有吸电子的卤原子(氯、氟)或硝基时, 只以中等产率(40%~55%)得到目标产物 **4h**~**4k**。当以 1,3-双环己基巴比妥酸(**2b**)和 1,3-二乙基-2-硫代巴比妥酸(**2d**)作为底物, 分别以 52% 和 56% 的产率得到目标产物 **4l** 和 **4n**。令人遗憾的是当使用氮原子上没有取代基的巴比妥酸(**2c**)

表 1 反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Catalyst (equiv.)	Temp./°C	Yield ^b /%
1	ZrCl ₄ (0.1)	80	71
2	InCl ₃ (0.1)	80	54
3	FeCl ₃ (0.1)	80	38
4	ZnCl ₂ (0.1)	80	15
5	Cu(OTf) ₂ (0.1)	80	29
6	I ₂ (0.1)	80	27
7	ZrCl ₄ (0.15)	80	71
8	ZrCl ₄ (0.05)	80	65
9	ZrCl ₄ (0.02)	80	45
10	ZrCl ₄ (0)	80	0
11	ZrCl ₄ (0.1)	60	51
12	ZrCl ₄ (0.1)	40	25
13	ZrCl ₄ (0.1)	25	0

^a Reaction conditions: isatin (**1a**, 0.5 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (**2a**, 0.5 mmol) in EtOH (2 mL) for 8 h. ^b Isolated yield.

作为底物时, 没有得到预期的目标化合物 **4m**。非环状 1,3-二酮乙酰乙酸乙酯作为底物时, 也得到了预期的产物 **4o**。1,5-二甲基-1,3-环己二酮为底物时, 没有分离到目标产物 **4p**。

11*H*-茛并[1,2-*b*]喹啉-11-酮也是一类重要的四元稠环分子, 是多种生物碱的主要组成部分, 其 10-位含有甲酯基的衍生物显示出良好的抗癌活性^[10]。现有的这类化合物的合成^[11], 常需要多步反应才能实现, 尤其是 10-位含有甲酯基的 11*H*-茛并[1,2-*b*]喹啉-11-酮衍生物不易获得^[12]。基于上述的研究, 将含有活泼亚甲基的底物拓展为 1,3-茛二酮, 发现在上述优化的反应条件下, 以 75% 的分离产率得到 11*H*-茛并[1,2-*b*]喹啉-11-酮-10-羧酸乙酯(**4q**), 并通过 X 射线单晶衍射确定其结构 (CCDC 2017313)。甲基和卤素取代的靛红也适用于此反应, 并以 65%~70% 的产率得到相应的目标产物 **4r**~**4t**。类似地, 以甲醇为溶剂时, 同样可以实现在 11*H*-茛并[1,2-*b*]喹啉-11-酮的 10-位引入甲酯基, 得到化合物 **4u**。

1.3 反应机理的探讨

根据我们前期的工作和相关文献, 以合成目标产物 **4a** 为例, 该反应的可能机理如 Scheme 1 所示。首先, 在四氯化锆的催化下, 1,3-二甲基巴比妥酸(**2a**)可异构化为 **2a'**, 再与靛红 **1a** 发生分子间的亲核加成反应, 生成了中间体 **A**^[9a]。后者与乙醇发生加成反应后 C—N 键断裂, 开环得到了中间体 **B**^[13]。**B** 再发生分子内的环化缩合, 脱去一分子 H₂O, 得到中间体 **C**^[14]。最后, **C** 再发生芳构

表 2 反应底物的范围
Table 2 Scope of reaction substrates

化反应得到目标产物 **4a**^[15].

2 结论

在四氯化锆的催化作用下, 靛红、1,3-二甲基巴比妥酸和脂肪醇能够通过多组分串联反应, 有效地转化为三元稠环 5-位酯基取代的嘧啶并[4,5-*b*]喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮。以 1,3-茛二酮替代 1,3-二甲基巴比妥酸, 反应产物则为相应的四元稠环 10-位酯基取代的 11*H*-茛[1,2-*b*]喹啉-11-酮。这些未见文献报道的分子通过了核磁共振氢谱、核磁共振碳谱、红外和高分辨质谱的表征, 其中 **4q** 的结构还通过了 X 射线单晶衍射的证实。该反应可能涉及加成/开环/环化脱水/芳构化的串联反应过程。以简单易得的原料, 在温和的条件下—锅实现了两类重要的多元稠环化合物的三组分串联合成, 并将酯基引入到了这些稠环化合物中。此类稠环骨架的合

图式 1 可能的反应机理
Scheme 1 Proposed reaction mechanism

成新方法,丰富了此类杂环化合物库,为进一步寻找具有潜在生物活性的分子提供了基础。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点采用泰克 X-4 型数字显示显微熔点仪测定,温度未经校正; ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 均采用 Bruker Avance-III 300 型核磁共振仪测定(CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标); IR 采用 Nicolet 5700 型红外分光光度计测定(KBr 压片); 质谱采用 Bruker UltrafleXtreme MALDI TOF/TOF[以 α -氰基-4-羟基肉桂酸(HCCA)为基质]或 Finnigan LCQ Advantage MAX 质谱仪测定; X 射线单晶衍射是通过 Bruker SMART APEX CCD 测定。

所用试剂均为市售分析纯,未进一步纯化。所用有机溶剂在使用前均经过干燥并蒸馏提纯,柱层析硅胶为 200~300 目。

3.2 目标化合物 4 合成方法

向 15 mL 耐压管中依次加入靛红(**1**, 0.5 mmol)、1,3-二羧基化合物(**2**, 0.5 mmol)、四氯化锆(0.05 mmol)和 2 mL 无水乙醇,在 80 °C 下加热反应 7~12 h。薄层色谱(TLC)检测反应完全后减压蒸馏出溶剂,粗产品经硅胶柱层析[$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 20 : 1 \sim 5 : 1$]分离,得到目标产物 **4**。

1,3-二甲基嘧啶并[4,5-*b*]喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮-5-羧酸乙酯(**4a**): 白色固体 111 mg, 产率 71%。m.p. 177~179 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.88~7.78 (m, 2H), 7.56 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.70~4.65 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 1.49 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.7, 160.3, 151.2, 149.7, 148.0, 144.5, 133.4, 128.4, 126.5, 126.0, 121.3, 106.3, 62.7, 29.9, 28.5, 14.1; IR (KBr) ν : 3448, 2990, 1734, 1715, 1670, 1594, 1470, 1386, 1298, 1226, 1152, 1023, 747 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 336.0955, found 336.0962。

1,3-二甲基嘧啶并[4,5-*b*]喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮-5-羧酸甲酯(**4b**): 黄色固体 99 mg, 产率 66%。m.p. 169~170 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.88~7.83 (m, 1H), 7.76 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.58~7.53 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.51 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 167.2, 160.4, 151.1, 149.7, 147.9, 144.2, 133.5, 128.4, 126.6, 126.0, 121.3, 106.4, 53.4, 29.9, 28.6; IR (KBr) ν : 3436, 1736, 1712, 1670, 1596, 1423, 1388, 1284, 1232, 1153, 1022, 765, 748 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 322.0798, found 322.0806。

1,3-二甲基嘧啶并[4,5-*b*]喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮-5-羧酸正丙酯(**4c**): 黄色固体 95 mg, 产率 58%。m.p. 178~179 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.87~7.77 (m, 2H), 7.58~7.53 (m, 1H), 4.61~4.52 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 1.94~1.82 (m, 2H), 1.03 (t, $J=7.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.8, 160.3, 151.2, 149.8, 148.0, 144.6, 133.4, 128.4, 126.6, 126.0, 121.4, 106.3, 68.3, 29.9, 28.6, 21.8, 10.4; IR (KBr) ν : 3441, 2970, 1732, 1716, 1672, 1595, 1470, 1413, 1229, 1160, 1014, 767, 747 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 350.1111, found 350.1120。

1,3-二甲基嘧啶并[4,5-*b*]喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮-5-羧酸正丁酯(**4d**): 黄色油状物 95 mg, 产率 56%。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.87~7.76 (m, 2H), 7.58~7.53 (m, 1H), 4.67~4.55 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 1.88~1.79 (m, 2H), 1.51~1.44 (m, 2H), 0.98 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.8, 160.3, 151.2, 149.7, 148.0, 144.6, 133.4, 128.4, 126.6, 126.0, 121.4, 106.3, 66.6, 30.4, 29.9, 28.6, 19.1, 13.6; IR (KBr) ν : 3439, 2957, 1731, 1714, 1671, 1632, 1594, 1400, 1285, 1234, 1018, 764, 747 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 342.1448, found 342.1456。

1,3-二甲基嘧啶并[4,5-*b*]喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮-5-羧酸异丁酯(**4e**): 黄色固体 72 mg, 产率 42%。m.p. 190~192 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.88~7.77 (m, 2H), 7.58~7.53 (m, 1H), 4.48~4.33 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.23~2.09 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.8, 160.3, 151.2, 149.8, 148.1, 144.7, 133.4, 128.5, 126.6, 126.0, 121.4, 106.4, 72.8, 29.9, 28.5, 27.6, 19.1; IR (KBr) ν : 3441, 2965, 1732, 1715, 1670, 1632, 1594, 1470, 1413, 1232, 1019, 764, 747 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 342.1448, found 342.1439。

1,3,7-三甲基嘧啶并[4,5-*b*]喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮-5-羧酸乙酯(**4f**): 白色固体 114 mg, 产率 70%。m.p. 246~247 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.69~4.66 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.49 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.9, 160.4, 151.2, 148.4, 147.5, 143.7, 136.7, 135.9, 128.1, 124.5, 121.4, 106.3, 62.7, 29.8, 28.5, 21.6, 14.1; IR (KBr) ν : 3430, 2961, 1736, 1710, 1671, 1631, 1594, 1401, 1285, 1234, 1035, 831, 749 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for

$C_{17}H_{18}N_3O_4$ $[M+H]^+$ 328.1292, found 328.1299.

1,3,7,9-四甲基嘧啶并[4,5-*b*]喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮-5-羧酸乙酯(**4g**): 黄色固体 124 mg, 产率 73%. m.p. 284~286 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.55 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.71~4.63 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.49 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.2, 160.6, 151.3, 147.5, 146.5, 143.8, 136.4, 136.2, 135.9, 122.3, 121.4, 105.9, 62.6, 29.7, 28.5, 21.7, 17.8, 14.1; IR (KBr) ν : 3440, 2923, 1733, 1711, 1667, 1631, 1594, 1449, 1400, 1275, 1175, 1025, 745 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{20}N_3O_4$ $[M+H]^+$ 342.1448, found 342.1472.

7-氯-1,3-二甲基嘧啶并[4,5-*b*]喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮-5-羧酸乙酯(**4h**): 黄色固体 94 mg, 产率 54%. m.p. 238~240 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.96 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.79~7.73 (m, 2H), 4.71~4.64 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 1.49 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.2, 160.0, 151.0, 148.3, 148.2, 143.7, 134.3, 132.4, 130.0, 124.7, 121.9, 107.1, 63.0, 30.0, 28.6, 14.1; IR (KBr) ν : 3425, 2924, 1737, 1715, 1671, 1593, 1570, 1472, 1381, 1215, 1033, 850, 749 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{15}ClN_3O_4$ $[M+H]^+$ 348.0746, found 348.0752.

9-氯-1,3-二甲基嘧啶并[4,5-*b*]喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮-5-羧酸乙酯(**4i**): 黄色固体 95 mg, 产率 55%. m.p. 185~187 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.98~7.95 (m, 1H), 7.72~7.69 (m, 1H), 7.50~7.44 (m, 1H), 4.70~4.62 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 1.48 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.2, 160.0, 151.1, 148.3, 145.9, 145.2, 133.2, 132.9, 126.2, 124.9, 122.5, 107.1, 62.9, 30.1, 28.6, 14.1; IR (KBr) ν : 3433, 2924, 1720, 1631, 1597, 1466, 1399, 1254, 1162, 1036, 1018, 785, 750 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{15}ClN_3O_4$ $[M+H]^+$ 348.0746, found 348.0773.

7-氟-1,3-二甲基嘧啶并[4,5-*b*]喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮-5-羧酸乙酯(**4j**): 白色固体 86 mg, 产率 52%. m.p. 196~198 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.06~8.01 (m, 1H), 7.67~7.60 (m, 1H), 7.41~7.38 (m, 1H), 4.68~4.66 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 1.49 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.3, 160.13 (d, $J_{C-F}=248.5$ Hz), 160.09, 151.1, 147.7, 146.9, 144.0, 130.9 (d, $J_{C-F}=8.8$ Hz), 123.9 (d, $J_{C-F}=26.0$ Hz), 121.9 (d, $J_{C-F}=9.8$ Hz), 109.3 (d, $J_{C-F}=23.3$ Hz), 107.1, 63.0, 29.9, 28.6, 14.1; IR (KBr) ν : 3439, 2989, 2922, 1738, 1713, 1673, 1597, 1576, 1417, 1232, 1175, 1026, 748 cm^{-1} ;

HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{15}FN_3O_4$ $[M+H]^+$ 332.1041, found 332.1048.

7-硝基-1,3-二甲基嘧啶并[4,5-*b*]喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮-5-羧酸乙酯(**4k**): 黄色固体 72 mg, 产率 40%. m.p. 266~267 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.72 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.62~7.69 (m, 1H), 8.13 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.74~4.68 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 1.52 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.4, 159.5, 151.7, 150.8, 150.5, 146.6, 145.1, 130.1, 126.7, 123.2, 120.2, 108.0, 63.5, 30.3, 28.8, 14.1; IR (KBr) ν : 3434, 3086, 2923, 1735, 1720, 1677, 1597, 1474, 1343, 1278, 1118, 1027, 749 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{15}N_4O_6$ $[M+H]^+$ 359.0986, found 359.1004.

1,3-环己基嘧啶并[4,5-*b*]喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮-5-羧酸乙酯(**4l**)^[7a]: 白色固体 117 mg, 产率 52%. m.p. 190~191 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.84~7.75 (m, 2H), 7.54~7.49 (m, 1H), 5.54~5.52 (m, 1H), 4.91~4.83 (m, 1H), 4.69~4.65 (m, 2H), 2.69~2.61 (m, 1H), 2.52~2.40 (m, 2H), 1.94~1.83 (m, 4H), 1.77~1.52 (m, 6H), 1.37~1.25 (m, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.1, 160.6, 150.3, 149.2, 148.2, 144.4, 133.0, 128.4, 126.3, 125.7, 121.2, 107.3, 62.5, 55.7, 55.2, 28.9, 28.8, 26.6, 26.4, 25.5, 25.2, 14.1; IR (KBr) ν : 3447, 3366, 2930, 2853, 1736, 1713, 1669, 1591, 1571, 1475, 1372, 1332, 1256, 1179, 1054, 998, 764 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 449.92 $[M+H]^+$.

1,3-二乙基嘧啶并[4,5-*b*]喹啉-2-硫代-2,4(1*H*,3*H*)-二酮-5-羧酸乙酯(**4n**)^[7a]: 黄色固体 100 mg, 产率 56%. m.p. 183~184 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.04 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.89~7.79 (m, 2H), 7.56 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.19~5.12 (m, 2H), 4.73~4.64 (m, 4H), 1.51~1.42 (m, 6H), 1.38 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 177.0, 166.5, 157.8, 149.9, 147.3, 144.5, 133.6, 128.9, 127.1, 125.9, 121.9, 107.8, 62.7, 45.0, 43.7, 14.1, 12.0 (2C); IR (KBr) ν : 3437, 2981, 1728, 1685, 1614, 1589, 1423, 1326, 1231, 1107, 1024, 926, 804, 764 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 358.00 $[M+H]^+$.

2-甲基-3,4-二乙酯基喹啉(**4o**)^[15b]: 黄色油状液体 88 mg, 产率 61%. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.08~8.00 (m, 2H), 7.77 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.55~4.40 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 1.46~1.39 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.9, 166.2, 155.8, 148.1, 139.0, 131.1, 129.0, 127.4, 125.3, 124.1, 121.9, 62.2, 62.0, 24.5, 13.99, 13.95; IR (KBr) ν : 3446, 2983, 2937, 1734, 1615, 1581, 1445, 1379, 1243, 1128, 1070,

1031, 970, 858, 768 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 288.34 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

11*H*-茛并[1,2-*b*]喹啉-11-酮-10-羧酸乙酯(**4q**): 棕黄色固体 114 mg, 产率 75%. m.p. 255~256 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.17~8.10 (m, 2H), 7.88~7.78 (m, 3H), 7.74~7.69 (m, 1H), 7.61~7.52 (m, 2H), 4.66 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.52 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 189.1, 165.3, 161.3, 150.6, 143.6, 137.2, 136.9, 135.7, 132.4, 131.9, 130.2, 128.0, 127.1, 124.3, 123.7, 122.4, 121.9, 62.7, 14.1; IR (KBr) ν : 3418, 2923, 2852, 1732, 1620, 1606, 1400, 1347, 1229, 1070, 1011, 773, 728 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304.0968, found 304.1008.

8-甲基-11*H*-茛并[1,2-*b*]喹啉-11-酮-10-羧酸乙酯(**4r**): 黄色固体 111 mg, 产率 70%. m.p. 214~216 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.09~8.02 (m, 2H), 7.80 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.71~7.60 (m, 3H), 7.53~7.48 (m, 1H), 4.66 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.52 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 189.2, 165.5, 160.5, 149.2, 143.7, 138.3, 137.1, 136.3, 135.7, 134.5, 131.7, 129.9, 126.1, 124.2, 123.6, 122.4, 121.8, 62.6, 21.6, 14.1; IR (KBr) ν : 3433, 2921, 1709, 1610, 1574, 1515, 1341, 1237, 1216, 1176, 1026, 862, 729 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318.1125, found 318.1173.

8-氯-11*H*-茛并[1,2-*b*]喹啉-11-酮-10-羧酸乙酯(**4s**): 黄色固体 115 mg, 产率 68%. m.p. 210~211 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.82~7.78 (m, 2H), 7.72~7.66 (m, 2H), 7.55~7.50 (m, 1H), 4.67 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.52 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 188.5, 164.7, 161.4, 148.9, 143.3, 137.1, 135.9, 135.7, 133.9, 133.0, 132.1, 131.5, 125.9, 124.4, 124.3, 123.1, 122.0, 62.9, 14.1; IR (KBr) ν : 3421, 2973, 1735, 1718, 1617, 1573, 1402, 1343, 1202, 1065, 1020, 840, 731 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338.0579, found 338.0624.

8-氟-11*H*-茛并[1,2-*b*]喹啉-11-酮-10-羧酸乙酯(**4t**): 黄色固体 104 mg, 产率 65%. m.p. 180~182 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.16~8.06 (m, 2H), 7.82 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.59~7.49 (m, 3H), 4.65 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.52 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 188.7, 164.9, 161.2 (d, $J_{\text{C-F}}=249.4$ Hz), 160.8 (d, $J_{\text{C-F}}=2.8$ Hz), 147.6, 143.5, 136.9, 136.1 (d, $J_{\text{C-F}}=5.3$ Hz), 135.9, 132.4 (d, $J_{\text{C-F}}=9.1$ Hz), 131.9, 124.6 (d, $J_{\text{C-F}}=9.9$ Hz), 124.4, 123.1, 122.2, 121.8, 111.1, 62.8, 14.1; IR (KBr) ν : 3422, 3055, 2994, 1728, 1626, 1601, 1520, 1340, 1224, 1171, 843, 793, 731 cm^{-1} ;

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{FNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322.0874, found 322.0915.

11*H*-茛并[1,2-*b*]喹啉-11-酮-10-羧酸甲酯(**4u**): 黄色固体 88 mg, 产率 61%. m.p. 168~170 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.17~8.09 (m, 2H), 7.87~7.78 (m, 3H), 7.73~7.68 (m, 1H), 7.61~7.51 (m, 2H), 4.16 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 189.0, 165.8, 161.3, 150.6, 143.6, 137.2, 136.4, 135.8, 132.4, 131.9, 130.3, 128.0, 127.1, 124.3, 123.6, 122.6, 122.0, 53.2; IR (KBr) ν : 3422, 3059, 2953, 1720, 1619, 1606, 1579, 1438, 1344, 1237, 987, 762, 732 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290.0812, found 290.0830.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **4** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 图谱及化合物 **4q** 的晶体数据. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Ismail, M. A.; Al-Shihry, S.; Arafat, R. K.; El-Ayaan, U. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2013**, *28*, 530.
- [2] Dickens, M. P.; Roxburgh, P.; Hock, A.; Mezna, M.; Kellam, B.; Vousden, K. H.; Fischer, P. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 6868.
- [3] Prukala, D.; Gierszewski, M.; Karolczak, J.; Sikorski, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 18729.
- [4] (a) Dudkin, S.; Iaroshenko, V. O.; Sosnovskikh, V. Y.; Tolmachev, A. A.; Villinger, A.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5351.
(b) Zhang, X. Y.; Guo, X. J.; Fan, X. S. *Chem.-Asian J.* **2015**, *10*, 106.
- [5] (a) Shen, Q.; Wang, L. M.; Yu, J. J.; Liu, M. T.; Qiu, J.; Fang, L.; Guo, F. L.; Tang, J. *Synthesis* **2012**, *44*, 389.
(b) Yang, D. J.; Lv, F.; Guo, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 366 (in Chinese).
(杨定乔, 吕芬, 郭维, 有机化学, **2004**, *24*, 366.)
- [6] (a) Nadaraj, V.; Selvi, S. T.; Mohan, S.; Thangadurai, T. D. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 2911.
(b) Chandra, A.; Upadhyay, S.; Singh, B.; Sharma, N.; Singh, R. M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9219.
- [7] (a) Panday, A. K.; Mishra, R.; Jana, A.; Parvin, T.; Choudhury, L. H. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3624.
(b) Saikia, P.; Sharma, G.; Gogoi, S.; Boruah, R. C. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 23210.
- [8] (a) Singh, G. S.; Desta, Z. Y. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104.
(b) Ahmad, M. S.; Zhu, Y. M.; Guo, Y. L.; Zhang, S. S.; Shen, Z. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 3244 (in Chinese).
(Ahmad, M. S., 主亚敏, 郭云龙, 张赛赛, 沈增明, **2019**, *39*, 3244.)
- [9] (a) Fan, L.; Liu, M. L.; Ye, Y.; Yin, G. D. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 186.
(b) Liu, M. L.; Shu, M. M.; Yao, C. C.; Yin, G. D.; Wang, D. J.; Huang, J. K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 824.
(c) Liu, M.; Qiu, S. Z.; Ye, Y.; Yin, G. D. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5856.
- [10] Chakrabarty, S.; Croft, M. S.; Marko, M. G.; Moyna, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1143.
- [11] (a) Peng, X.; Zhu, L.; Hou, Y.; Pang, Y.; Li, Y.; Fu, J.; Yang, L.; Lin, B.; Liu, Y.; Cheng, M. *Org. Lett.* **2017**, *23*, 3402.
(b) Rajawinslin, R. R.; Gawande, S. D.; Kavala, V.; Huang, Y. H.; Kuo, C. W.; Chen, M. L.; He, C. H.; Yao, C. F. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 37806.
- [12] Tufail, F.; Saquib, M.; Singh, S.; Tiwari, J.; Singh, M.; Singh, J.;

- Singh, J. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 1618.
- [13] (a) Zhou, P.; Hu, B.; Wang, Y.; Zhang, Q.; Li, X.; Yan, S.; Yu, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 4527.
(b) Wang, X.; Yang, Z.; Miu, W.; Ye, P.; Bai, M.; Duan, S.; Shen, X. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 37057.
- [14] (a) Yu, F.; Yan, S.; Hu, L.; Wang, Y.; Lin, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4782.
(b) Wang, B. Q.; Zhang, C. H.; Tian, X. X.; Lin, J.; Yan, S. J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 660.
(c) Shirini, F.; Akbari-Dadamahaleh, S.; Mohammad-Khah, A. *Chin. J. Catal.* **2013**, *34*, 2200.
- [15] (a) Ton, N. N. H.; Dang, H. V.; Phan, N. T. S.; Nguyen, T. T. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 16215.
(b) Zhou, P.; Hu, B.; Zhao, S.; Zhao, S.; Zhang, Q.; Wang, Y.; Li, X.; Yu, F. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3116.
(c) Yang, L.; Wan, J. P. *Green Chem.* **2020**, *22*, 3074.

(Lu, Y.)