铁盐催化的高选择性合成 2-取代的吡啶并[2,3-*b*]吲哚衍生物

卢小彪 肖 茜 章 明 万常峰* 侯豪情 万结平

(江西师范大学化学化工学院 南昌 330022)

摘要 多环稠合的芳香含氮杂环化合物是一类非常重要的含氮杂环化合物,在药物和材料中得到了广泛的应用,而吡啶并吲哚类化合物是其重要的一类。目前,这类化合物的合成方法并不是很多,基于之前的工作基础,发展了一个在三氟甲磺酸铁作为催化剂条件下,利用邻氨基苯乙腈衍生物和 3-二甲胺基烯胺酮类化合物作为反应原料,在温和的反应条件下,高效地选择性构建 2-取代的吡啶并[2,3-*b*]吲哚结构的方法。

关键词 吡啶并[2,3-*b*]吲哚; 铁盐; *N,N*-二甲胺基烯胺酮; 高选择性

Highly Selective Synthesis of 2-Substituted Pyrido[2,3-*b*]indole Derivatives Catalyzed by Iron SaltsLu, Xiaobiao Xiao, Xi Zhang, Ming Wan, Changfeng* Hou, Haoqing Wan, Jieping
(College of Chemistry and Chemical Engineering, Jiangxi Normal University, Nanchang 330022)

Abstract Polycyclic aromatic nitrogen-containing heterocyclic compounds are an important class of nitrogen-containing heterocyclic compounds, which have been widely used in drugs and materials, and indole-fused pyridine compounds are one of them. At present, the methods for the synthesis of these compounds were less reported. Based on previous work, a new route to 2-substituted pyrido[2,3-*b*]indole derivatives was developed, which employed 2-(2-aminophenyl)acetonitrile derivatives and *N,N*-dimethyl enaminones as the reaction substrates. The reaction provided the desired product with high selectivity and efficiency.

Keywords pyrido[2,3-*b*]indole; iron salts; *N,N*-dimethyl enaminones; high selectivity

在含氮杂环当中,多环稠合的芳香含氮杂环化合物是一类非常重要的化合物,在天然产物和药物中广泛存在,例如,吡啶并吲哚类化合物存在于一些重要的天然产物中,如 grossularines 系列(图 1)。吡啶并吲哚类化合物也具有一些重要的生物活性,如消炎、抗肿瘤等^[1]。Mescengricin 是一种潜在的神经保护剂^[2]。Implitapide 是一种微粒体甘油三酯转移蛋白(MTP)抑制剂^[3](图 1)。由于这类化合物的重要性,发展合成此类骨架化合物的方法是非常有必要的,通过调研,目前只有少量的文献报道了这类多环稠合的芳香含氮杂环的合成方法^[4],例如 Quirs 等^[5]发展了利用过氧化物和 2-氨基吲哚反应,在复合催化剂的条件下构建了 2-取代的吡啶并[2,3-*b*]吲哚骨架,但反应效果不是很好,而且 2-氨基吲哚化合物具有不易制备,稳定性差,容易在空气中氧化等缺点。

在金属盐催化的有机反应中,铁盐相对于其他催化

剂来说具有价格低廉、容易获取与催化效率相对较高并且后续处理简单等优点,因此越来越受到有机化学家的关注,近些年来发展了大量铁盐催化的有机反应^[6],传统使用贵金属催化的一些有机反应也将可能利用铁盐来完成。烯胺酮类化合物作为一类重要的有机合成砌块,被广泛地应用于杂环、药物分子、功能材料以及各种不同结构的有机小分子化合物的合成^[7]。万结平课题组^[8]在这方面做了大量的工作,本工作组在之前的工作基础上,利用 3-二甲胺基烯胺酮类作为反应底物,在用铁盐作为催化剂的条件下来合成 2-取代的吡啶并[2,3-*b*]吲哚衍生物(Scheme 1)^[9]。

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

首先进行反应条件的筛选,选用 *N*-甲基邻氨基苯

* Corresponding author. E-mail: wanfeng@jxnu.edu.cn

Received July 14, 2021; revised July 28, 2021; published online August 9, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21402068).

国家自然科学基金(No. 21402068)资助项目。

图1 具有吡啶并[2,3-*b*]吲哚骨架的天然产物和生物活性分子
Figure 1 Natural products and bioactive molecules containing pyrido[2,3-*b*]indole skeleton

图式1 合成吡啶并[2,3-*b*]吲哚的路线
Scheme 1 Route for synthesis of pyrido[2,3-*b*] indole

乙腈与 3-(二甲氨基)-1-(4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮作为反应底物来探究最优条件. 在反应温度为 110 °C, 溶剂为氯苯条件下, 首先探究不同的催化剂对该反应的影响, 从实验结果来看, 铁盐的催化效果要比铜盐和质子酸好, 而在不同的铁盐中, 三氟甲磺酸铁的效果最好, 反应产率有 81%(表 1, Entries 1~7). 紧接着进行了对不同溶剂的筛选, 分别使用 1,2-二氯乙烷、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、乙腈(CH₃CN)、硝基甲烷(CH₃NO₂)、1,4-二氧六环、甲苯作为溶剂, 实验结果表明反应在极性小的溶剂当中反应效果更好, 在甲苯当中, 能够得到目标产物为 86%的收率(表 1, Entries 8~14). 同时对温度进行了调控, 在室温或者 80 °C 条件下, 反应效率降低. 综上所述, 得出最好的条件是利用三氟

甲磺酸铁作为催化剂, 甲苯作为溶剂, 温度在 110 °C.

表1 铁盐催化合成吡啶并[2,3-*b*]吲哚衍生物的反应条件优化^a
Table 1 Screening on the reaction conditions for synthesis of pyrido[2,3-*b*]indole derivatives by iron salts catalysis

Entry	Catalyst	Solvent	Yield ^b /%
1	FeCl ₃	PhCl	71
2	FeCl ₃ ·6H ₂ O	PhCl	55
3	FeCl ₂	PhCl	42
4	Fe(OTf) ₃	PhCl	81
5	Fe ₂ (SO ₄) ₃	PhCl	71
6	Cu(OTf) ₂	PhCl	32
7	TfOH	PhCl	45
8	Fe(OTf) ₃	ClCH ₂ CH ₂ Cl	61
9	Fe(OTf) ₃	DMF	43
10	Fe(OTf) ₃	DMSO	55
11	Fe(OTf) ₃	CH ₃ CN	57
12	Fe(OTf) ₃	CH ₃ NO ₂	42
13	Fe(OTf) ₃	1,4-Dioxane	67
14	Fe(OTf) ₃	Toluene	86

^a Reaction conditions: 1a (0.2 mmol), 2a (0.3 mmol), catalyst (10 mol%), solvent (1 mL), 110 °C, 8 h. ^b Isolated yields of 3a.

1.2 底物拓展

优化好反应条件后, 进行底物拓展的实验, 探究该方法的适用性. 首先, 选择 *N*-甲基邻氨基苯乙腈和不同的 3-(二甲氨基)丙-2-烯-1-酮衍生物反应, 当 R³ 为带有取代基的苯基时, 发现苯基上连有给电子取代基的反应效果要比吸电子基团的好, 例如 3c 和 3d 分别得到了 77%和 79%的收率, 而 3f 和 3g 得到了 64%和 62%的收率(表 2, 3a~3h). 当苯环上有多取代基的时候, 也能得到 68%的收率(表 2, 3i). 选用 R³ 为杂环的一个底物, 可得到相应的目标产物 57%的收率(表 2, 3j). 当 R³ 为脂肪基的时候, 发现反应效果没有受到很大的影响(表 2, 3k).

从这些底物来看, 说明该反应对 3-(二甲氨基)丙-2-烯-1-酮衍生物具有一定的适用性. 然后拓展邻氨基苯乙腈衍生物, 分别选用 4-溴代-*N*-甲基邻氨基苯乙腈、*N*-乙基邻氨基苯乙腈、*N*-丙基邻氨基苯乙腈作为反应底物都能够得到比较好的产率(表 2, 3l~3o), 随后选用 *N*-烯丙基邻氨基苯乙腈作为反应底物时(表 2, 3p), 看双键是否进一步发生分子内的环化, 从核磁谱图中发现, 双

表 2 铁盐催化合成吡啶并[2,3-*b*]吲哚衍生物的底物范围^aTable 2 Scope of substrates for synthesis of pyrido[2,3-*b*]indole derivatives by iron salts catalysis

^a Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), **2** (0.3 mmol), $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ (10 mol%), toluene (1 mL), $110\text{ }^\circ\text{C}$, 8 h. Isolated yields.

键仍然保留, 以一个中等的收率得到相应的吡啶并[2,3-*b*]吲哚衍生物. 还选用了氮原子上带苄基衍生物的底物(表 2, **3q**), 这个底物在反应过程中点板发现反应速度很慢, 虽然延长反应时间, 但原料仍有大部分没反应完, 所以放弃对这个底物的分离. 最后选用了氮原子上不带取代基的邻氨基苯乙腈作为底物(表 2, **3r**), 可以得到中等收率. 为了进一步证明这个反应的适用性, 进行了一个放大实验, 把 **1a** 和 **2a** 分别放大为 1 和 1.5 mmol 反应, 也可以得到 75% 的收率(Scheme 2).

1.3 机理探究

底物拓展完后, 对反应机理做了一个初步的探索, 根据我们之前的工作基础和相关的文献报道^[8-9], 提出以下可能的机理(Scheme 3): 三氟甲磺酸铁作为一种强的路易斯酸, 可以和氰基配位, 使得氰基中的碳更容易受亲核试剂的进攻. 所以在三氟甲磺酸铁条件下, *N*-甲基邻氨基苯乙腈中氨基上的孤对电子进攻氰基中的碳

图式 2 底物 **1a** 和 **2a** 的放大实验Scheme 2 A large scale experiment for **1a** and **2a**

发生分子内的亲核加成反应并且成环, 形成的亚胺化合物 **A** 不够稳定, 互变异构成为烯胺化合物 **A'**, 此时该化合物具有吲哚结构, 具有芳香性. 因其 C-3 上电子云密度高, 与烯酮类化合物发生 1,4-加成反应, 得到中间体 **B**, 随之互变成更稳定的 **B'**, 中间体 **B'** 发生一个分子内

的氨基和酮羰基的亲核加成和脱水过程得到中间体 **C**。**C** 在加热的条件下失去一个二甲胺得到目标产物。

图式 3 可能的反应机理

Scheme 3 A possible reaction mechanism

2 结论

综上所述, 我们发展了一种三氟甲磺酸铁催化的合成 2-取代的吡啶[2,3-*b*]吲哚衍生物的简便方法, 利用邻氨基苯乙腈衍生物和 3-二甲胺基烯胺酮类化合物作为反应底物, 底物适用性较好, 反应效率较高, 是对合成 2-取代的吡啶[2,3-*b*]吲哚衍生物方法的有效补充。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱: Mercury Plus 400 型核磁共振仪(美国 Varian 公司), CDCl_3 为溶剂, 四甲基硅烷(TMS)为内标。熔点仪型号为 WRS-2。本工作所用化学试剂均为市售化学纯或分析纯。柱层析硅胶(试剂级, 200~300 目)购自青岛海洋化工有限公司, 直接使用。

3.2 实验方法

在室温下于 10 mL 的刻度试管中, 加入邻氨基苯乙腈类化合物(0.2 mmol)和烯胺酮类化合物(0.3 mmol), 然后加入 0.02 mmol 的三氟甲磺酸铁, 最后加入 1 mL 的甲苯溶剂。反应体系放入到 110 $^\circ\text{C}$ 油浴锅中反应搅拌。用薄层层析色谱法(TLC)监测。反应完全后, 把反应体系转移至分液漏斗中, 用乙酸乙酯洗试管 2~3 次, 然后向

分液漏斗中加水 15 mL, 加入乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 然后旋干溶剂, 粗产品用干法上样进行柱层层析色谱法分离提纯。

2-(4-甲氧基苯基)-9-甲基-9*H*-吡啶并[2,3-*b*]吲哚(**3a**): 黄色固体, m.p. 158~160 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=13.2, 5.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22~7.14 (m, 1H), 6.93 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 160.28, 153.74, 152.00, 140.64, 132.91, 128.58, 128.40, 126.24, 120.73, 120.57, 119.71, 114.12, 113.91, 111.41, 108.97, 55.41, 27.52. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 289.1341, found 289.1348.

2-(4-甲基苯基)-9-甲基-9*H*-吡啶并[2,3-*b*]吲哚(**3b**): 黄色固体, m.p. 143~146 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=11.2, 4.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.25~7.20 (m, 2H), 7.19~7.15 (m, 1H), 3.92 (d, $J=7.4$ Hz, 3H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 154.03, 151.99, 140.70, 138.56, 137.42, 129.47, 128.57, 127.05, 126.35, 120.82, 120.51, 119.72, 114.27, 111.83, 109.00, 36.10, 27.56, 21.34. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 273.1391, found 273.1395.

2-(5-苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯基)-9-甲基-9*H*-吡啶并[2,3-*b*]吲哚(**3c**): 黄色固体, m.p. 175~177 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.30 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=16.0, 7.7$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.31~7.22 (m, 1H), 6.93 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.01 (d, $J=8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 160.30, 153.79, 152.03, 140.67, 133.36, 132.94, 128.54, 128.39, 126.22, 120.70, 120.59, 119.70, 114.12, 113.92, 111.41, 108.94, 55.39, 27.51. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 303.1133, found 303.1136.

2-(9-甲基-9*H*-吡啶并[2,3-*b*]吲哚)苯酚(**3d**): 黄色固体, 163~166 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 14.15 (s, 1H), 8.40 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 159.25, 154.07, 140.40, 134.48, 130.99, 129.77, 126.88, 120.78, 120.47, 120.36, 119.58, 119.17, 118.57, 118.37, 114.58, 110.67,

109.24, 28.01. HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{15}N_2O$ $[M+H]^+$ 275.1184, found 275.1187.

9-甲基-2-苯基-9*H*-吡啶并[2,3-*b*]呋啉(**3e**): 黄色固体, m.p. 138~141 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.24~8.18 (m, 2H), 8.08 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.58~7.49 (m, 3H), 7.49~7.40 (m, 2H), 7.30 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 153.96, 152.02, 140.80, 140.21, 128.71, 128.60, 128.57, 127.18, 126.49, 120.89, 120.46, 119.78, 114.56, 112.08, 109.02, 27.56. HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{15}N_2$ $[M+H]^+$ 259.1235, found 259.1235.

2-(4-氯苯基)-9-甲基-9*H*-吡啶并[2,3-*b*]呋啉(**3f**): 黄色固体, m.p. 193~196 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=8.5, 2.1$ Hz, 3H), 7.30 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 151.57, 150.93, 139.84, 137.61, 133.61, 127.82, 127.61, 127.35, 125.65, 119.92, 119.34, 118.87, 113.80, 110.75, 108.04, 26.53. HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{14}ClN_2$ $[M+H]^+$ 293.0845, found 293.0852.

2-(4-溴苯基)-9-甲基-9*H*-吡啶并[2,3-*b*]呋啉(**3g**): 黄色固体, m.p. 213~215 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.34 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.12~8.02 (m, 3H), 7.62 (dd, $J=11.3, 4.8$ Hz, 3H), 7.58~7.51 (m, 1H), 7.46 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.34~7.27 (m, 1H), 4.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 152.59, 151.94, 140.85, 139.07, 131.81, 128.70, 128.66, 126.71, 122.96, 120.97, 120.34, 119.91, 114.88, 111.75, 109.09, 27.57. HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{14}BrN_2$ $[M+H]^+$ 337.0340, found 337.0342.

4-(9-甲基-9*H*-吡啶并[2,3-*b*]呋啉)苯乙腈(**3h**): 黄色固体, m.p. 186~188 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.31 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J=14.9, 8.1$ Hz, 2H), 8.11~7.91 (m, 1H), 7.76~7.66 (m, 2H), 7.62 (dd, $J=12.5, 6.1$ Hz, 1H), 7.54~7.46 (m, 1H), 7.46~7.37 (m, 1H), 7.31~7.21 (m, 1H), 3.96 (d, $J=3.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 151.94, 151.24, 144.34, 141.14, 132.51, 128.72, 127.57, 127.21, 125.62, 121.23, 120.14, 115.80, 114.74, 112.38, 111.79, 109.21, 29.72. HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{14}N_3$ $[M+H]^+$ 284.1187, found 284.1188.

2-(3,4-二氯苯基)-9-甲基-9*H*-吡啶并[2,3-*b*]呋啉(**3i**): 黄色固体, m.p. 223~225 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.32 (dd, $J=4.7, 2.6$ Hz, 2H), 8.08 (dd, $J=18.7,$

7.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=12.1, 6.1$ Hz, 3H), 7.45 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.35~7.28 (m, 1H), 4.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 150.79, 150.00, 139.91, 139.07, 131.87, 131.48, 129.49, 127.88, 127.58, 125.87, 125.05, 120.00, 119.18, 118.96, 114.24, 110.65, 108.08, 26.53. HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{13}N_2Cl_2$ $[M+H]^+$ 327.0456, found 327.0459.

9-甲基-2-(2-噻吩基)-9*H*-吡啶并[2,3-*b*]呋啉(**3j**): 黄色固体, m.p. 125~127 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.28 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.75~7.67 (m, 1H), 7.57 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.32~7.27 (m, 1H), 7.18~7.11 (m, 1H), 4.00 (d, $J=1.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 150.60, 148.20, 145.13, 139.68, 127.47, 126.98, 125.93, 125.40, 123.38, 119.67, 119.55, 118.85, 113.45, 109.73, 108.02, 26.55. HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{13}N_2S$ $[M+H]^+$ 265.0799, found 265.0801.

2,9-二甲基-9*H*-吡啶并[2,3-*b*]呋啉(**3k**): 黄色固体, m.p. 136~138 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.18 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=20.2, 12.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.71 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 155.42, 151.82, 140.09, 137.62, 128.26, 125.98, 120.51, 119.60, 114.69, 113.22, 108.93, 27.58, 24.88. HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{13}N_2$ $[M+H]^+$ 197.1078, found 197.1081.

6-溴-2-(4-甲氧基苯基)-9-甲基-9*H*-吡啶并[2,3-*b*]呋啉(**3l**): 黄色固体, m.p. 168~170 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.25 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J=5.3, 3.4$ Hz, 3H), 7.62~7.54 (m, 2H), 7.30 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 160.47, 154.56, 152.01, 139.20, 132.57, 128.89, 128.84, 128.45, 123.42, 122.22, 114.15, 112.87, 112.52, 111.82, 110.41, 55.40, 27.59. HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{16}BrN_2O$ $[M+H]^+$ 367.0446, found 367.0451.

9-乙基-(4-甲氧基苯基)-9-甲基-9*H*-吡啶并[2,3-*b*]呋啉(**3m**): 黄色固体, m.p. 142~145 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.30 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.48 (q, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.26 (dd, $J=9.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.61 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.51 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 160.26, 153.67, 151.44, 139.63, 133.01, 128.49, 128.39,

126.12, 120.84, 120.76, 119.51, 114.09, 113.92, 111.36, 109.09, 55.40, 36.09, 14.08. HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{19}N_2O$ $[M+H]^+$ 303.1497, found 303.1499.

9-乙基-(4-氯苯基)-9-甲基-9H-吡啶并[2,3-*b*]吲哚 (**3n**): 淡黄色固体, m.p. 128~130 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.09~8.04 (m, 2H), 7.96 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.44~7.36 (m, 2H), 7.21~7.14 (m, 1H), 7.00~6.89 (m, 2H), 4.52 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.09~8.04 (m, 2H), 7.96 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.44~7.36 (m, 2H), 7.21~7.14 (m, 1H), 7.00~6.89 (m, 2H), 4.52 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{16}ClN_2$ $[M+H]^+$ 307.1002, found 307.1008.

9-正丙基-(4-甲氧基苯基)-9-甲基-9H-吡啶并[2,3-*b*]吲哚 (**3o**): 黄色固体, m.p. 134~135 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.31 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=17.5, 8.3$ Hz, 1H), 7.56~7.41 (m, 2H), 7.36~7.20 (m, 2H), 7.19~6.90 (m, 2H), 4.52 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.06~1.93 (m, 2H), 1.01 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 160.24, 153.61, 151.91, 144.01, 140.10, 133.02, 128.44, 128.36, 126.07, 120.75, 119.47, 114.08, 113.76, 111.32, 109.28, 55.39, 43.03, 22.32, 11.79. HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{21}N_2O$ $[M+H]^+$ 317.1654, found 317.1659.

9-烯丙基-(4-甲氧基苯基)-9-甲基-9H-吡啶并[2,3-*b*]吲哚 (**3p**): 黄色固体, m.p. 147~149 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.30 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.54~7.39 (m, 2H), 7.31~7.18 (m, 1H), 7.02 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.05 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J=10.6$ Hz, 4H), 3.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 160.30, 153.73, 151.55, 139.98, 133.15, 132.86, 128.59, 128.39, 126.17, 120.75, 119.81, 116.88, 114.09, 113.90, 111.61, 109.79, 55.39, 43.72. HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{19}N_2O$ $[M+H]^+$ 315.1497, found 315.1499.

2-(4-甲氧基苯基)-9H-吡啶并[2,3-*b*]吲哚 (**3r**): 黄色固体, m.p. 248~250 °C (lit.^[40] 255~256 °C); 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ : 11.78 (s, 1H), 8.51 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 3H), 7.74 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.53~7.39 (m, 2H), 7.22 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.07 (d,

$J=8.8$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H).

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a~3r** 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) Raza, H.; King, R. S.; Squires, R. B.; Guengerich, F. P.; Miller, D. W. *Drug Metab. Dispos.* **1996**, *24*, 395.
(b) Jaromin, A.; Kozubek, A.; Suchoszek-Lukaniuk, K.; Malicka-Blaszkiewicz, M.; Peczyńska-Czoch, W.; Kaczmarek, L. *Drug Delivery* **2008**, *15*, 49.
- [2] (a) Kim, J. S.; Shin-ya, K.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3431.
(b) Shin-ya, K.; Kim, J. S.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2000**, *2*, 121.
- [3] (a) Takeuchi, T.; Oishi, S.; Watanabe, T.; Ohno, H.; Sawada, J.; Matsuno, K.; Asai, A.; Asada, N.; Kitaura, K.; Fujii, N. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4839.
(b) Arzel, E.; Rocca, P.; Grellier, P.; Labaied, V.; Frappier, F.; Gueritte, F.; Gaspard, C.; Marsais, F.; Godard, A.; Queguiner, G. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 949.
- [4] (a) Vecchione, M. K.; Sun, A. X.; Seidel, D. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2178.
(b) Ali, S.; Li, Y. X.; Anwar, S.; Yang, F.; Chen, Z. S.; Liang, Y. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 424.
(c) Gupta, S.; Kumar, B.; Kundu, B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10154.
(d) Liu, J.; Fitzgerald, A. E.; Mani, N. S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2951.
(e) Selvaraj, K.; Swamy, K. C. K. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15043.
(f) Wang, P. F.; Chen, C.; Chen, H.; Han, L. S.; Liu, L.; Sun, H. B.; Wen, X. A. Xua, Q. L. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2339.
- [5] Alcaide, B.; Almendros, P.; Quirs, M. T. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 3384.
- [6] Song, Y.; Tang, X. S.; Hou, X. M.; Bai, Y. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 76 (in Chinese).
(宋阳, 唐雪松, 侯晓萌, 白银娟, 有机化学, **2016**, *33*, 76.)
- [7] (a) Oliveira, E. O. D.; Brandt, C. A.; Silveira, M. A. B. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6393.
(b) Reddy, G. J.; Latta, D.; Thirupathiah, C. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 301.
(c) Wan, J. P.; Cao, S.; Liu, Y. Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6034.
(d) Bernini, R.; Fabrizi, G.; Sferrazza, A.; Cacchi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8078.
- [8] (a) Gao, Y.; Hu, C. F.; Wen, C. P.; Wan, J. P. *ACS Omega* **2017**, *2*, 7784.
(b) Gao, Y.; Liu, Y. Y.; Wei, L.; Wan, J. P. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 5547.
(c) Wang, G. D.; Guo, Y. H.; Wan, J. P. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 645 (in Chinese).
(王国栋, 郭艳辉, 万结平, 有机化学, **2020**, *40*, 645.)
(d) Fu, L. Q.; Cao, X. J.; Wan, J. P.; Liu, Y. Y. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 254.
(e) Fu, L. Q.; Wan, J. P. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 767.
(f) Guo, Y. H.; Xiang, Y. F.; Wei, L.; Wan, J. P. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3971.
- [9] (a) Xu, Y. M.; Chen, X. Q.; Wan, C. F.; Liu, J. B.; Wang, Z. Y. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 4354.
(b) Chen, X. Q.; Li, L.; Wan, C. F.; Liu, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152334.

(Lu, Y.)