多官能团化的 1,5-苯并二氮杂茛类化合物的绿色合成

王明亮 尹刘燕 温甜甜 张晓 高杰 王兰芝*

(河北师范大学化学与材料科学学院 河北省有机功能分子重点实验室 石家庄 050024)

摘要 1,5-苯并二氮杂茛类化合物是一类具有重要生物或药理活性的七元氮杂环化合物, 酯基、羧基、酰基、芳基等均是其活性基团. 在室温(25 °C)下以醛羰基化合物或二羰基化合物、3-丁炔-2-酮、取代的邻苯二胺为原料, 无水乙醇为溶剂, 磁性纳米铁酸钴(CoFe_2O_4)为催化剂/无催化剂条件下三组分串联反应一锅绿色合成 34 种 COR、COOR 或 COOH 取代的 1,5-苯并二氮杂茛类化合物, 产率最高可达 90%, 并提出了催化串联合成反应机理. 该串联反应历经迈克尔加成反应、亲核加成反应、脱水反应、分子内的亚胺-烯胺环合反应、质子转移等反应过程, 一个反应体系内合成了多官能团化的 1,5-苯并二氮杂茛化合物, 实现了温和条件下, 一个反应体系中在苯并二氮杂茛的七元环上同时引入活性的酰基、酯基或羧基等多个活性基团. 该方法的优点在于合成方法新颖、原子经济、目标化合物产率及选择性较高, 实现了反应过程的绿色化, 为绿色合成苯并氮杂茛类化合物提供了新思路.

关键词 三组分串联反应; 绿色合成; 1,5-苯并二氮杂茛化合物

Green Synthesis of 1,5-Benzodiazepines with Multifunctional Groups

Wang, Mingliang Yin, Liuyan Wen, Tiantian Zhang, Xiao Gao, Jie Wang, Lanzhi*

(College of Chemistry & Materials Science, Hebei Normal University, Key Laboratory of Organic Functional Molecules of Hebei Province, Shijiazhuang 050024)

Abstract 1,5-Benzodiazepine compounds are seven-membered nitrogen heterocyclic compounds with important biological and pharmacological activities. Ester group, carboxyl group, acyl group and aryl group are active groups of 1,5-benzodiazepine compounds. One-pot green synthesis of 34 kinds of 1,5-benzodiazepines with COR, COOR or COOH by three-component tandem reaction was performed at room temperature (25 °C) with a yield of up to 90%. The mechanism of catalytic tandem reaction was proposed. These reactions were achieved by using aldehyde carbonyl compounds or dicarbonyl compounds, 3-butyne-2-one, substituted *o*-phenylenediamine as raw materials, absolute ethanol as solvent, magnetic nano cobalt ferrite (CoFe_2O_4) was realized under catalyst or without catalyst. The multifunctional 1,5-benzodiazepine compounds were formed via Michael addition reaction, nucleophilic addition-dehydration reaction, intramolecular imine-enamine cyclization and proton transfer processes, which realized that multiple active groups such as active acyl, ester or carboxyl groups were simultaneously introduced into the seven-membered ring of the benzodiazepine in a reaction system under mild conditions. This synthesis method has the advantages of novel synthesis method, atom economy, high yield and selectivity of the target compounds, which realize the green reaction process, and provide a new idea for green synthesis of benzodiazepines.

Keywords three-component tandem reaction; green synthesis; 1,5-benzodiazepine compounds

1,5-苯并二氮杂茛及其衍生物是一类具有生物活性的含氮杂环化合物^[1-3]. 由于具有特权结构的分子骨架, 在不同位置和距离“接枝”活性功能基团可形成不同的药效团配置^[4-9], 可与不同的受体结合, 产生不同的药理作用. 因此是许多天然产物和药物分子的骨架, 它们具有抗焦虑^[10]、抗抑郁^[11]、抗炎^[12]、镇痛^[13]及催眠^[14]等多种生物活性, 是新药研发中一类有价值的活性化合

物. 多年来, 经过大量的研究和探索, 一些活性 1,5-苯并氮杂茛类化合物已经成为治疗神经系统疾病的有效药物^[15-17]. 研究表明酯基(COOR)、羧基(COOH)、酰基(COR)等均是该类化合物的活性基团^[18-19], 1,5-苯并二氮杂茛类化合物的七元环上引入上述活性基团, 可使 1,5-苯并二氮杂茛的各类生理和药理活性发生显著变化^[20]. 因此开发出高效、绿色的新方法来完成功能化 1,5-苯并

* Corresponding author. E-mail: wanglanzhi@126.com

Received June 17, 2021; revised September 3, 2021; published online September 26, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21776060).

国家自然科学基金(No. 21776060)资助项目.

氮杂草化合物显得极为重要. 近年来, 多组分串联反应一锅合成方法由于减少了溶剂、洗脱剂的用量和副产物的产生, 并且该方法具有原子经济性强、操作简单及绿色环保等优势, 从而成为现代有机合成化学最受推崇的绿色合成方法之一^[21-25]. 鉴于此, 本工作采取一种新颖的三组分串联反应的绿色合成方法, 合成多官能团化的 1,5-苯并二氮杂草化合物, 即以取代的邻苯二胺、 α,β -不饱和酮(3-丁炔-2 酮)、二羰基类化合物或醛羰基类化合物(乙醛酸乙酯、丙酮酸乙酯、乙醛酸、丙酮酸、苯甲醛、苯乙醛、苯丙醛)为反应底物, 乙醇为溶剂, 磁性纳米铁酸钴(CoFe_2O_4)为催化剂/无催化剂的条件下, 室温下反应 5~6 h, 合成了 34 种未见文献报道的含有多官能团(酯基、羧基、酰基)的 1,5-苯并二氮杂草类化合物 (Scheme 1), 并对该反应的反应条件进行了探究, 得到最佳的反应条件, 在此基础上提出了该串联合成反应合理的反应机理. 该方法具有目标化合物产率高、原子经济、反应时间短等优点, 其目标化合物为多种功能化的 1,5-苯并二氮杂草类化合物, 在医药和有机化学中有重要的应用.

1 结果与讨论

1.1 合成方法探究

1.1.1 三组分一锅合成方法

首先尝试了三组分一锅反应, 以无取代的邻苯二胺 **1a**、3-丁炔-2 酮 **2**、丙酮酸乙酯 **3b** 为模型反应底物, 磁

性纳米铁酸钴(CoFe_2O_4)为催化剂, 采用无水乙醇为反应溶剂, 室温(25 °C)条件下将上述反应原料按物质的量比 1 : 1 : 1 投料, 同时加入到反应体系中, 时间约 5 h 后并没有得到预期的苯并二氮杂草目标化合物 **4ab**, 而是得到了苯并六元氮杂环化合物 3-甲基喹啉-2(1H)-酮 **7** (Scheme 2), 这是因为反应物丙酮酸乙酯的化学反应活性高于 3-丁炔-2-酮, 邻苯二胺的两个氨基首先与丙酮酸乙酯的两个羰基发生亲核加成-消除反应(消除 H_2O 和 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), 生成结构稳定的苯并六元环化合物 3-甲基喹啉-2(1H)-酮 **7**, 而原料中的 3-丁炔-2 酮 **2** 并没有参与反应.

1.1.2 分步合成方法

为了避免邻苯二胺 **1a** 与丙酮酸乙酯 **3b** 反应生成副产物 3-甲基喹啉-2(1H)-酮 **7**, 因此, 尝试了分步合成, 首先邻苯二胺 **1a** 与 3-丁炔-2 酮 **2** 按照物质的量比为 1 : 1 投料反应, 以磁性纳米铁酸钴(CoFe_2O_4)为催化剂, 乙醇为溶剂, 室温下反应 2 h, 经迈克尔加成反应生成烯胺酮中间体 **8**, 然后分离出中间体 **8**, 再与丙酮酸乙酯 **3b** 按照物质的量比 1 : 1 投料反应, 以磁性纳米铁酸钴(CoFe_2O_4)为催化剂, 乙醇为溶剂, 室温下反应 2 h, 经过亲核加成-脱水-环合等系列反应生成含有酯基、酰基的 1,5-苯并二氮杂草目标产物 **4ab**, 但总产率仅为 55% (Scheme 3), 这可能是因为是在分离过程中损失了部分中间体产物.

图式 1 三组分串联反应一锅合成取代的 3-乙酰基-1,5-苯并二氮杂草化合物

Scheme 1 Three-component tandem reaction to synthesize substituted 3-acetyl-1,5-benzodiazepines in one-pot

图式 2 一锅法的探究
Scheme 2 Exploring the one-pot method

Step one:

Step two:

图式 3 分步合成方法探究
Scheme 3 Research on stepwise synthesis method

1.1.3 串联反应一锅合成方法

为了优化反应条件,提高原子利用率和目标化合物的产率,本文采用了三组分串联反应一锅合成的方法,即反应物邻苯二胺 **1a** 与丙酮酸乙酯 **3b** 按照物质的量比 1:1 反应生成烯胺酮类中间体化合物 **8**,在不分离中间体的条件下,加入等物质的量的丙酮酸乙酯 **3b**,充分反应后得到目标产物 **4ab**,产率为 78% (Scheme 4).

图式 4 串联合成方法的探究
Scheme 4 Research on tandem synthesis method

1.2 反应条件优化

本文以无取代的邻苯二胺 **1a**、3-丁炔-2 酮 **2**、丙酮酸乙酯 **3b** 为模型反应底物,考察了反应温度、溶剂、催化剂等几种因素对目标化合物 **4ab** 产率的影响,由此优化了反应条件,研究结果如表 1 所示。

首先,探究了温度的影响,由表 1 (Entries 1~3)可知,在无催化剂、无水乙醇为溶剂的条件下,该串联反

表 1 三组分串联反应最优条件的筛选^a

Table 1 Selection of optimal conditions for three-component series reaction

Entry	Solvent	Temp./°C	Catalyst ^b	Time/h	Yield ^e /%
1	EtOH	0	Free	12.0	—
2	EtOH	Reflux ^c	Free	8.0	20
3	EtOH	r.t. ^d	Free	10.0	40
4	MeOH	r.t.	Free	10.0	35
5	MeCN	r.t.	Free	13.0	30
6	PhMe	r.t.	Free	13.0	25
7	DMF	r.t.	Free	13.0	32
8	THF	r.t.	Free	13.0	30
9	EtOH	r.t.	AcOH	3.0	50
10	EtOH	r.t.	PTSA	3.0	50
11	EtOH	r.t.	PMA	4.0	53
12	EtOH	r.t.	PWA	4.0	55
13	EtOH	r.t.	CoCl ₂	5.5	65
14	EtOH	r.t.	CeCl ₃	5.5	65
15	EtOH	r.t.	CoFe ₂ O ₄	5.5	78

^a Reaction conditions: *o*-phenylenediamine **1a** (1 mmol), 3-butyne-2-one **2** (1 mmol), ethyl pyruvate **3b** (1 mmol), solvent (2 mL). ^b Catalyst (5 mol%). ^c 78 °C. ^d 25 °C. ^e Isolated yield.

应的最佳温度为室温(25 °C),产率为 40%。当反应温度为 0 °C 时,反应很难进行,不能合成目标化合物。当反应温度升高至乙醇的回流温度(78 °C)时,反应时间缩短,主副反应速率加快,由于副产物的产生,目标化合物 **4ab** 的产率仅为 20%。

其次,考察了溶剂对该串联反应的影响(表 1, Entries 3~8),经探究发现,质子性溶剂能促进反应进行,以甲醇、乙醇为溶剂时,反应速率加快,产率较高。考虑到反应过程的绿色化,乙醇是最适合的溶剂,当在不同的非质子溶剂中进行反应时,目标化合物的产率较低。

最后,对催化剂进行了探究(表 1, Entries 9~15),研究表明,该类 1,5-苯并二氮杂化合物的串联反应合成过程涉及到各类羰基和亚胺官能团的活化,而此类官能团的活化需要酸性催化剂催化反应,因此本文考察了酸性催化剂包括质子酸(对甲苯磺酸、乙酸)、杂多酸(磷钨酸、磷钼酸)、路易斯酸(三氯化铷、二氯化钴)对该串联反应的影响。由表 1 可知,当无催化剂添加时,反应速率慢,产物 **4ab** 产率仅为 40%。所测试的酸性催化剂都对反应有一定的促进作用,当质子酸(对甲苯磺酸、乙酸)作催化剂时,反应速率快,约 3.0 h 完成反应,但目标产物 **4ab** 产率较低,这可能由于质子酸的酸性较强使主反应加快的同时也致使副反应增多,因此目标产物的

产率较低. 磷钨酸和磷钼酸催化的反应体系也较快, 约 4.0 h 完成反应, 但产率依然较低. 当用路易斯酸(三氯化铈、三氯化钴)做催化剂, 反应时间约为 5.5 h, 产率有了明显的升高为 65%. 而用磁性纳米铁酸钴(CoFe_2O_4)做催化剂, 反应时间为 5.5 h, 产率更是升高到 78%, 其原因可能是铁酸钴是一种酸度适中的复合路易斯酸化合物, 催化作用比较温和, 副反应较少, 主产物的产率较高. 因此, 磁性纳米铁酸钴(CoFe_2O_4)是该类反应的最佳催化剂, 其催化的反应时间较短、产率高, 由于其具有磁性, 其另一重要的优点是易用外部磁铁分离.

当该模型反应由丙酮酸 **3d** 代替丙酮酸乙酯 **3b** 参与反应时(表 2, Entries 1~8), 无催化剂的情况下, 目标化合物的产率最高为 80%. 这可能源于丙酮酸自身属于羧酸类物质, 在该串联反应中既可作为合成 1,5-苯并二氮杂草类目标化合物的反应原料, 又可替代酸性催化剂活化反应底物, 因此该反应不需要再加入任何酸性催化剂.

1.3 反应底物拓展

在最佳反应条件的基础上, 本文对该反应底物(取代的邻苯二胺 **1** 和二羰基化合物 **3**)扩展情况进行了探究(Scheme 5), 研究结果如表 3 所示. 首先考察了反应底物中带有不同电性取代基的邻苯二胺 **1** 的反应情况, 研究不同电性取代基的邻苯二胺对目标化合物产率的影响. 由表 3 可知, 带有吸电子基团(Cl, Br)的邻苯二胺与带有给电子基团(CH_3 , 2-CH_3)的邻苯二胺都能顺利地生成目标化合物. 但与未取代的邻苯二胺相比, 带有给电子基团(CH_3 , 2-CH_3)的邻苯二胺的反应性更高, 更容易发生反应, 其生成的目标产物产率相对较高, 这是因为苯环和苯环对位的氨基都被给电子基团活化了, 亲核性

增加, 从而使反应更容易进行; 带有吸电子基团(Cl, Br)的邻

表 2 合成目标化合物 **5** 的最优条件筛选^a

Table 2 Screening of optimal conditions for the synthesis of target compound **5**

Entry	Solvent	Temp./°C	Catalyst ^b	Time/h	Yield ^c /%
1	EtOH	r.t. ^d	Free	5.5	80
2	EtOH	r.t.	AcOH	3.5	50
3	EtOH	r.t.	PTSA	3.5	50
4	EtOH	r.t.	PMA	5.0	50
5	EtOH	r.t.	PWA	5.0	55
6	EtOH	r.t.	CoCl_2	6.0	65
7	EtOH	r.t.	CeCl_3	6.0	65
8	EtOH	r.t.	CoFe_2O_4	6.0	70

^a Reaction conditions: *o*-phenylenediamine **1a** (1 mmol), 3-butyne-2-one **2** (1 mmol), pyruvate **3d** (1 mmol), solvent (2 mL). ^b Catalyst (5 mol%). ^c Isolated yield. ^d 25 °C.

苯二胺由于取代基的吸电子作用, 降低了苯环及氨基的电子云密度, 因此氨基的亲核性降低, 与无取代的邻苯二胺相比生成的目标产物产率相对较低.

然后对 2,3-二羰基化合物和醛羰基化合物 **3** 的适用范围进行了考察, 先后探究了乙醛酸乙酯 **3a**、丙酮酸乙酯 **3b**、乙醛酸 **3c**、丙酮酸 **3d**、苯甲醛 **3e**、苯乙醛 **3f**、苯丙醛 **3g** 的反应活性. 经探究发现, 化合物 **3c**、**3d** 的反应活性高于化合物 **3a**、**3b**、**3e**、**3f**、**3g** 的反应活性, 这是因为 **3c**、**3d** 带有羧基官能团, 自身属于酸性物质, 可以活化反应底物中的羰基及反应过程中的亚胺官能团,

图式 5 苯并二氮杂草类化合物的合成
Scheme 5 Synthesis of benzodiazepine compounds

表 3 苯并二氮杂萘类化合物的底物范围^a
Table 3 Substrate range of benzodiazepine compounds

1a	1b	1c	1d	1e

3a	3b	3c	3d	3e

3f	3g

4aa , 5.5 h, 80%	4ba , 5.0 h, 83%	4ca , 6.0 h, 75%	4da , 6.0 h, 75%	4ea , 5.0 h, 85%

4ab , 5.5 h, 78%	4bb , 5.0 h, 80%	4cb , 6.0 h, 70%	4db , 6.0 h, 72%	4eb , 5.0 h, 83%

5ac , 5.5 h, 83%	5bc , 5.0 h, 86%	5cc , 6.0 h, 77%	5dc , 6.0 h, 75%	5ec , 5.0 h, 90%

5ad , 5.5 h, 80%	5bd , 5.0 h, 83%	5cd , 6.0 h, 72%	5dd , 6.0 h, 72%	5ed , 5.0 h, 86%

6be , 5.0 h, 85%	6ce , 6.0 h, 74%	6de , 6.0 h, 72%	6ee , 5.0 h, 87%	6eg , 5.0 h, 82%, 5.5 h, 77%

6bf , 5.0 h, 80%	6cf , 6.0 h, 73%	6df , 6.0 h, 71%	6ef , 5.0 h, 85%	6ag , 5.5 h, 73%

6bg , 5.0 h, 77%	6cg , 6.0 h, 70%	6dg , 6.0 h, 70%	6eg , 5.0 h, 82%	

^a Reaction conditions: 1,2-phenylenediamine compounds **1** (1.0 mmol), 3-buten-2-one **2** (1.0 mmol) and dicarbonyl compounds or aldehyde carbonyl compound **3** (1.0 mmol) in ethanol (2.0 mL), CoFe₂O₄, r.t.

加快反应速率, 并且乙醛酸 **3c** 的醛羰基的反应活性又高于丙酮酸 **3d** 的酮羰基反应活性, 因此该类反应中化合物 **3c** 所生成的目标化合物 **5ec** 的产率最高, 产率高达 90%.

通过 ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, MS 和元素分析等对所有目标产物进行表征, 对化合物 **4db**(图 1)晶体进行了 X 射线单晶衍射, 该化合物的 CCDC 为 2083293, 确定目标结构的正确性, 也证实了该化合物的准确结构.

图 1 化合物 **4db** 的晶体结构图
Figure 1 Crystal structure of **4db**

1.4 反应机理

根据上述实验结果, 对该串联反应提出了合理的反应机理, 如 Scheme 5 所示. 该反应的第一步是邻苯二胺 **1a** 活性的氨基作为亲核试剂进攻另一反应物 3-丁炔-2-酮 **2** 中正电性的炔碳发生 Michael(迈克尔)加成反应, 得到烯胺酮类中间体 **8**. 然后, 烯胺酮类中间体 **8** 中的另一个氨基进攻丙酮酸乙酯 **3b** 的酮羰基碳发生亲核加成反应, 消除一分子水后得到分子内既含有烯胺(NH—

CH=CH)又含有亚胺(C=NH)的活性中间体 **A**, 随后活性中间体 **A** 经过分子内碳碳偶联环合得到活性中间体 **B**, 最后通过分子内氢转移得到目标产物 **4ab**. 在整个串联反应过程中, 磁性纳米铁酸钴催化活化了过程中的羰基及亚胺官能团, 使得反应顺利地进行.

2 结论

本工作发展了以取代的邻苯二胺、3-丁炔-2-酮、二羰基化合物或醛羰基化合物为反应原料, 三组分串联反应一锅的新颖、绿色的合成方法, 合成了 34 种未见文献报道的多官能团(酯基、羧基、酰基)取代的 1,5-苯并二氮杂草类化合物. 通过对反应条件的优化, 得出了最佳反应条件: 在室温下(25 $^{\circ}\text{C}$)磁性纳米铁酸钴为催化剂/无催化剂, 无水乙醇为溶剂. 该合成方法新颖、原子经济、目标化合物产率及选择性较高, 为绿色合成 1,5-苯并氮杂草类化合物提供了方法参考.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

WIPM-NMR-400M 型核磁共振仪, Vario EL III 型元素分析仪, 液相色谱质谱联用仪(AB SCIEX), X-4 型数字显示显微熔点测定仪, Thermo SCIENTIFIC 型傅里叶红外光谱分析仪. 取代的邻苯二胺、乙醛酸乙酯、乙醛酸、丙酮酸乙酯、丙酮酸、苯乙醛、苯甲醛、苯丙醛、氯化铁、氯化钴均从北京伊诺凯科技有限公司购买, 所用溶剂和试剂均从河北凌锐商贸有限公司购买.

图式 5 目标化合物 **4ab** 的反应机理
Scheme 5 Reaction mechanism of target compound **4ab**

3.2 实验方法

3.2.1 磁性纳米铁酸钴的制备

称量 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10 mmol, 2.7 g) 和 $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5 mmol, 1.2 g) 溶解于 50 mL 蒸馏水中. 超声波振荡溶解 40 min 后, 在机械搅拌下逐滴滴加氢氧化钠溶液直至反应体系 $\text{pH}=12$. 升温至 80 °C, 反应 1 h 后, 停止搅拌, 冷却至室温. 将所得样品由外部磁铁分离, 依次用蒸馏水和无水乙醇洗涤三次. 在 80 °C 下真空干燥 24 h, 得到黑色的磁性纳米铁酸钴颗粒.

3.2.2 化合物 4aa~4eb、6be~6eg 的合成

向 50 mL 的圆底烧瓶中依次加入 1 mmol **1a**~**1e**, 1 mmol **2** 和 2 mL 无水乙醇, 然后 5 mol% 铁酸钴作催化剂, 在室温下搅拌 1~2 h, 再加入 1 mmol **3a**~**3b** 或 **3e**~**3g**, 继续反应 1~3 h, 有固体析出, 抽滤, 将得到的固体用无水乙醇重结晶纯化 1~2 次, 得到纯净目标产物.

3.2.3 化合物 5ac~5ed 的合成

向 50 mL 的圆底烧瓶中依次加入 1 mmol **1a**~**1e**, 1 mmol **2** 和 2 mL 无水乙醇, 然后在室温下搅拌 2~4 h, 再加入 1 mmol **3c**~**3d**, 继续反应 1~2 h, 有固体析出, 抽滤, 将得到的固体用无水乙醇重结晶纯化 1~2 次, 得到纯净目标产物.

3.2.4 目标化合物的表征

3-乙酰基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-2-羧酸乙酯(**4aa**): 白色固体, 产率 80%. m.p. 189~190 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.91 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.82 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.05 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.74~6.90 (m, 4H), 7.44 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 9.41 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 14.5, 24.8, 57.3, 60.3, 111.4, 120.2, 120.8, 121.3, 123.3, 131.5, 138.3, 143.3, 171.4, 192.5; IR (KBr) ν : 3284, 1713, 1648, 1558 cm^{-1} ; MS m/z : 261 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C 64.52, H 6.16, N 10.70; found C 64.56, H 6.20, N 10.74.

3-乙酰基-8-甲基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-2-羧酸乙酯(**4ba**): 白色固体, 产率 83%. m.p. 198~199 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.92 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.84 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.04 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.55~6.79 (m, 3H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 9.34 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 14.5, 20.8, 24.7, 57.2, 60.3, 111.0, 120.2, 121.5, 121.6, 129.1, 132.3, 138.2, 143.3, 171.5, 192.3; IR (KBr) ν : 3284, 1713, 1640, 1549 cm^{-1} ; MS m/z : 275 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Anal. calcd for

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: C 65.74, H 6.54, N 10.17; found C 65.70, H 6.58, N 10.21.

3-乙酰基-8-氯-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-2-羧酸乙酯(**4ca**): 紫色固体, 产率 75%. m.p. 211~213 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.94 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.87 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.06 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.77~6.92 (m, 3H), 7.44 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 9.52 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 14.5, 24.8, 56.9, 60.5, 111.5, 120.2, 121.5, 126.6, 130.5, 139.8, 142.9, 171.2, 192.6; IR (KBr) ν : 3284, 1713, 1640, 1558 cm^{-1} ; MS m/z : 295 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$: C 57.08, H 5.22, N 9.56; found C 57.05, H 5.19, N 9.52.

3-乙酰基-8-溴-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-2-羧酸乙酯(**4da**): 棕色固体, 产率 75%. m.p. 185~186 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.94 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.87 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.06 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.84~6.99 (m, 3H), 7.44 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 9.52 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 14.5, 24.8, 56.9, 60.6, 111.6, 114.6, 121.9, 123.1, 130.9, 140.1, 142.9, 171.1, 192.7; IR (KBr) ν : 3308, 1713, 1648, 1558 cm^{-1} ; MS m/z : 339 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$: C 49.52, H 4.51, N 8.33; found C 49.57, H 4.46, N 8.28.

3-乙酰基-7,8-二甲基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-2-羧酸乙酯(**4ea**): 灰色固体, 产率 85%. m.p. 198~200 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.96 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.86 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 5.04 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 9.26 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 14.6, 19.0, 24.7, 57.3, 60.3, 111.1, 121.2, 122.4, 128.2, 129.1, 131.0, 136.0, 143.4, 171.5, 192.3; IR (KBr) ν : 3448, 1681, 1623, 1542 cm^{-1} ; MS m/z : 289 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C 66.65, H 6.99, N 9.72; found C 66.67, H 7.01, N 9.74.

3-乙酰基-2-甲基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-2-羧酸乙酯(**4ab**): 白色固体, 产率 78%. m.p. 183~185 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.95 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.87 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.34 (s, 1H), 6.79~6.98 (m, 4H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 9.29 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 14.4, 25.6, 26.4, 60.1, 63.5, 117.3, 119.5, 121.7, 122.6, 123.2, 133.3, 137.3, 141.3, 172.7, 193.7; IR (KBr) ν : 3341, 1713, 1648, 1549 cm^{-1} ; MS m/z : 275 [$\text{M}+$

H]⁺. Anal. calcd for C₁₅H₁₈N₂O₃: C 65.62, H 6.57, N 10.19; found C 65.65, H 6.61, N 10.21.

3-乙酰基-2,8-二甲基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-2-羧酸乙酯(**4bb**): 淡黄色固体, 产率 80%. m.p. 208~209 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.97 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.88 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 5.22 (s, 1H), 6.62~6.81 (m, 3H), 7.26 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 9.22 (d, *J*=8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14.4, 20.8, 25.6, 26.4, 60.1, 63.5, 117.0, 119.5, 122.4, 123.0, 130.8, 132.1, 137.1, 141.4, 172.6, 193.4; IR (KBr) ν: 3292, 1722, 1648, 1558 cm⁻¹; MS *m/z*: 289 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₆H₂₀N₂O₃: C 66.61, H 7.02, N 9.66; found C 66.65, H 6.99, N 9.70.

3-乙酰基-8-氯-2-甲基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-2-羧酸乙酯(**4cb**): 紫色固体, 产率 70%. m.p. 197~198 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.97 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.89 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 5.66 (s, 1H), 6.83~7.06 (m, 3H), 7.28 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 9.39 (d, *J*=8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14.4, 25.7, 26.3, 60.3, 63.5, 117.3, 120.8, 121.1, 121.5, 126.4, 132.2, 138.6, 140.9, 172.3, 193.9; IR (KBr) ν: 3341, 1722, 1648, 1549 cm⁻¹; MS *m/z*: 309 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₅H₁₇ClN₂O₃: C 58.28, H 5.58, N 9.16; found C 58.30, H 5.55, N 9.12.

3-乙酰基-8-溴-2-甲基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-2-羧酸乙酯(**4db**): 棕色固体, 产率 72%. m.p. 207~208 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.96 (t, *J*=8.0 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.88 (q, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.64 (s, 1H), 6.86~7.19 (m, 3H), 7.27 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 9.38 (d, *J*=10.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14.4, 25.7, 26.3, 60.3, 63.5, 114.3, 117.4, 121.2, 124.0, 124.4, 132.6, 138.9, 140.9, 172.3, 194.0; IR (KBr) ν: 3332, 1722, 1648, 1549 cm⁻¹; MS *m/z*: 353 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₅H₁₇BrN₂O₃: C 51.05, H 4.77, N 7.89; found C 51.01, H 4.80, N 7.93.

3-乙酰基-2,7,8-三甲基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-2-羧酸乙酯(**4eb**): 淡黄色固体, 产率 83%. m.p. 220~222 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.02 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.93 (q, *J*=8.5 Hz, 2H), 5.08 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.27 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 9.18 (d, *J*=8.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14.5, 19.0, 19.1, 25.5, 26.4, 60.1, 63.4, 117.3, 120.5, 123.9, 129.3, 130.8, 130.9, 134.9, 141.6, 172.7, 193.3; IR (KBr) ν: 3321, 1719, 1646, 1559 cm⁻¹; MS *m/z*: 303 [M+H]⁺. Anal.

calcd for C₁₇H₂₂N₂O₃: C 67.53, H 7.33, N 9.26; found C 67.56, H 7.36, N 9.28.

3-乙酰基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-2-羧酸(**5ac**): 淡黄色固体, 产率 83%. m.p. 154~156 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.18 (s, 3H), 5.01 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.11 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.71~6.88 (m, 4H), 7.42 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 9.37 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 12.04 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 24.8, 56.5, 112.0, 120.2, 120.5, 121.4, 123.2, 131.2, 138.8, 143.1, 173.0, 192.8; IR (KBr) ν: 3325, 1713, 1648, 1549 cm⁻¹; MS *m/z*: 231 [M-H]⁺. Anal. calcd for C₁₂H₁₂N₂O₃: C 62.13, H 5.25, N 12.00; found C 62.09, H 5.21, N 12.04.

3-乙酰基-8-甲基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-2-羧酸(**5bc**): 淡黄色固体, 产率 86%. m.p. 166~167 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.14 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 4.99 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.02 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.53~6.77 (m, 3H), 7.39 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 9.31 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 12.02 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 20.8, 24.7, 57.2, 111.5, 120.2, 121.3, 121.6, 128.8, 132.2, 138.6, 143.1, 173.0, 192.6; IR (KBr) ν: 3357, 1730, 1640, 1525 cm⁻¹; MS *m/z*: 245 [M-H]⁺. Anal. calcd for C₁₃H₁₄N₂O₃: C 63.35, H 5.78, N 11.29; found C 63.39, H 5.75, N 11.32.

3-乙酰基-8-氯-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-2-羧酸(**5cc**): 紫色固体, 产率 77%. m.p. 146~147 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.19 (s, 3H), 5.02 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.41 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.74~6.90 (m, 3H), 7.41 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 9.50 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 12.19 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 24.8, 56.5, 112.2, 119.9, 120.2, 121.5, 126.5, 130.2, 140.2, 142.6, 172.8, 192.8; IR (KBr) ν: 3366, 1697, 1631, 1534 cm⁻¹; MS *m/z*: 265 [M-H]⁺. Anal. calcd for C₁₂H₁₁ClN₂O₃: C 54.11, H 4.20, N 9.98; found C 54.08, H 4.16, N 10.01.

3-乙酰基-8-溴-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-2-羧酸(**5dc**): 棕色固体, 产率 75%. m.p. 155~157 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.19 (s, 3H), 5.02 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.40 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 6.82~7.00 (m, 3H), 7.41 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 9.47 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 12.12 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 24.8, 56.9, 112.2, 114.5, 121.8, 122.8, 123.0, 130.6, 140.5, 142.6, 172.7, 192.8; IR (KBr) ν: 3332, 1722, 1640, 1549 cm⁻¹; MS *m/z*: 309 [M-H]⁺. Anal. calcd for C₁₂H₁₁BrN₂O₃: C 46.36, H 3.49, N 8.93; found C 46.32, H 3.52, N 8.96.

3-乙酰基-7,8-二甲基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-2-羧酸(**5ec**): 黄色固体, 产率 90%. m.p. 194~

196 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.08 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 4.99 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 9.26 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 12.00 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 18.9, 19.1, 24.8, 57.3, 111.6, 121.2, 122.5, 128.0, 128.8, 130.9, 136.4, 143.2, 173.1, 192.6; IR (KBr) ν : 3374, 1732, 1640, 1516 cm^{-1} ; MS m/z : 259 $[\text{M}-\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C 64.60, H 6.20, N 10.76; found C 64.62, H 6.23, N 10.78.

3-乙酰基-2-甲基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-2-羧酸(**5ad**): 灰色固体, 产率 80%. m.p. 140~142 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.39 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 5.25 (s, 1H), 6.79~7.01 (m, 4H), 7.28 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 9.25 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 11.77 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 25.9, 26.5, 63.7, 117.4, 119.5, 121.6, 122.7, 123.2, 133.2, 137.5, 141.3, 174.2, 193.9; IR (KBr) ν : 3325, 1746, 1641, 1534 cm^{-1} ; MS m/z : 245 $[\text{M}-\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: C 63.40, H 5.73, N 11.38; found C 63.42, H 5.75, N 11.41.

3-乙酰基-2,8-二甲基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-2-羧酸(**5bd**): 灰色固体, 产率 83%. m.p. 138~140 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 5.15 (s, 1H), 6.63~6.81 (m, 3H), 7.28 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 9.21 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 11.76 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 20.9, 25.8, 26.5, 63.7, 116.9, 119.4, 122.2, 123.0, 130.7, 132.1, 137.3, 141.4, 174.3, 193.7; IR (KBr) ν : 3332, 1722, 1640, 1549 cm^{-1} ; MS m/z : 259 $[\text{M}-\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C 64.60, H 6.20, N 10.76; found C 64.62, H 6.23, N 10.78.

3-乙酰基-8-氯-2-甲基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-2-羧酸(**5cd**): 灰色固体, 产率 72%. m.p. 158~160 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 5.61 (s, 1H), 6.84~7.10 (m, 3H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 9.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 11.89 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 26.0, 26.3, 63.7, 117.4, 120.8, 121.0, 121.6, 126.3, 132.1, 138.9, 140.8, 173.9, 194.2; IR (KBr) ν : 3328, 1748, 1641, 1533 cm^{-1} ; MS m/z : 279 $[\text{M}-\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$: C 55.62, H 4.67, N 9.98; found C 55.64, H 4.69, N 10.01.

3-乙酰基-8-溴-2-甲基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-2-羧酸(**5dd**): 灰色固体, 产率 72%. m.p. 164~166 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 5.59 (s, 1H), 6.85~7.22 (m, 3H), 7.26 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 9.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 11.87 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 26.0, 26.3, 63.7, 114.2,

117.4, 121.1, 123.8, 124.4, 132.5, 139.2, 140.7, 173.9, 194.2; IR (KBr) ν : 3326, 1745, 1639, 1533 cm^{-1} ; MS m/z : 323 $[\text{M}-\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3$: C 48.02, H 4.03, N 8.62; found C 48.05, H 4.05, N 8.64.

3-乙酰-2,7,8-三甲基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-2-羧酸(**5ed**): 灰色固体, 产率 86%. m.p. 122~124 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.36 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 4.99 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.24 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 9.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 11.72 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 19.0, 19.2, 25.8, 26.5, 63.7, 117.1, 120.4, 123.9, 129.0, 130.7, 130.8, 135.1, 141.5, 174.3, 193.7; IR (KBr) ν : 3317, 1722, 1558, 1540 cm^{-1} ; MS m/z : 273 $[\text{M}-\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: C 65.68, H 6.61, N 10.21; found C 65.71, H 6.63, N 10.24.

1-(8-甲基-2-苯基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-3-基)乙烷-1-酮(**6be**): 黄色固体, 产率 85%. m.p. 98~100 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.03 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 5.58 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.36~6.74 (m, 3H), 7.02~7.16 (m, 5H), 7.56 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 9.30 (d, $J=7.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 20.8, 24.9, 57.8, 114.9, 119.9, 121.1, 121.8, 126.4, 127.7, 128.3, 129.4, 131.9, 138.7, 143.1, 145.1, 192.1; IR (KBr) ν : 3290, 1650, 1570, 1550 cm^{-1} ; MS m/z : 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: C 77.67, H 6.52, N 10.06; found C 77.69, H 6.56, N 10.10.

1-(8-氯-2-苯基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-3-基)乙烷-1-酮(**6ce**): 灰色固体, 产率 74%. m.p. 140~142 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.21 (s, 3H), 5.56 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.72~6.76 (m, 3H), 7.05~7.18 (m, 5H), 7.56 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 9.42 (d, $J=7.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 25.0, 57.8, 114.4, 115.6, 121.6, 122.8, 123.2, 126.7, 127.6, 128.5, 131.5, 140.6, 142.8, 144.6, 192.6; IR (KBr) ν : 3070, 1640, 1550, 1500 cm^{-1} ; MS m/z : 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$: C 68.34, H 5.06, N 9.38; found C 68.35, H 5.09, N 9.40.

1-(8-溴-2-苯基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-3-基)乙烷-1-酮(**6de**): 黄色固体, 产率 72%. m.p. 138~140 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.21 (s, 3H), 5.57 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.59~6.83 (m, 3H), 7.03~7.18 (m, 5H), 7.56 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 9.43 (d, $J=7.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 24.9, 57.8, 115.5, 119.9, 120.4, 121.2, 126.4, 126.7, 127.6, 128.5, 131.1, 140.4, 142.8, 144.6, 192.6; IR

(KBr) ν : 3070, 1650, 1640, 1540 cm^{-1} ; MS m/z : 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$: C 59.49, H 4.41, N 8.16; found C 59.52, H 4.45, N 8.18.

1-(7,8-二甲基-2-苯基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-3-基)乙烷-1-酮(**6ee**): 黄色固体, 产率 87%. m.p. 130~132 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.93 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 5.56 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.00~7.14 (m, 5H), 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 9.25 (d, $J=7.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 18.9, 19.0, 24.9, 58.0, 114.7, 121.0, 122.8, 126.5, 127.6, 127.8, 128.3, 129.6, 129.8, 130.7, 143.2, 192.2; IR (KBr) ν : 3070, 1640, 1600, 1550 cm^{-1} ; MS m/z : 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C 78.05, H 6.90, N 9.58; found C 78.07, H 6.93, N 9.59.

1-(2-苄基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-3-基)乙烷-1-酮(**6af**): 黄色固体, 产率 77%. m.p. 196~198 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.14 (s, 3H), 2.41~2.48 (m, 1H), 2.54~2.58 (m, 1H), 4.56~4.61 (m, 1H), 5.45 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.55~6.92 (m, 4H), 7.04~7.27 (m, 5H), 7.34 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 9.23 (d, $J=7.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 24.8, 43.7, 56.0, 117.8, 120.2, 122.2, 123.0, 126.3, 128.6, 129.7, 131.8, 138.1, 140.3, 142.1, 192.2; IR (KBr) ν : 3060, 1640, 1560, 1510 cm^{-1} ; MS m/z : 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: C 77.67, H 6.52, N 10.06; found C 77.69, H 6.54, N 10.08.

1-(2-苄基-8-甲基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-3-基)乙烷-1-酮(**6bf**): 淡黄色固体, 产率 80%. m.p. 188~190 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.11 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.42~2.48 (m, 1H), 2.51~2.58 (m, 1H), 4.55~4.60 (m, 1H), 5.34 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.35~6.81 (m, 3H), 7.03~7.27 (m, 5H), 7.31 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 9.17 (d, $J=7.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 20.8, 24.8, 43.8, 55.8, 117.4, 120.1, 120.9, 122.5, 126.3, 128.5, 129.3, 129.7, 132.0, 137.9, 140.3, 142.1, 192.0; IR (KBr) ν : 3060, 1640, 1550, 1490 cm^{-1} ; MS m/z : 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C 78.05, H 6.90, N 9.58; found C 78.07, H 6.94, N 9.60.

1-(2-苄基-8-氯-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-3-基)乙烷-1-酮(**6cf**): 淡黄色固体, 产率 73%. m.p. 202~204 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.14 (s, 3H), 2.45~2.48 (m, 1H), 2.56~2.61 (m, 1H), 4.57~4.62 (m, 1H), 5.83 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.59~6.91 (m, 3H), 7.02~7.28 (m, 5H), 7.32 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 9.30 (d, $J=7.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 24.8, 43.7, 55.5, 118.0, 119.6, 120.8, 121.3, 126.3, 126.4, 128.6, 129.7,

130.7, 139.6, 139.9, 141.8, 192.4; IR (KBr) ν : 3030, 1650, 1560, 1520 cm^{-1} ; MS m/z : 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$: C 69.12, H 5.48, N 8.96; found C 69.14, H 5.49, N 8.99.

1-(2-苄基-8-溴-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-3-基)乙烷-1-酮(**6df**): 淡黄色固体, 产率 71%. m.p. 216~218 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.17 (s, 3H), 2.43~2.50 (m, 1H), 2.56~2.60 (m, 1H), 4.56~4.61 (m, 1H), 5.74 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.51~7.06 (m, 3H), 7.09~7.29 (m, 5H), 7.34 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 9.27 (d, $J=7.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 24.9, 43.5, 55.6, 110.8, 118.6, 121.9, 123.6, 125.2, 126.4, 128.6, 129.7, 133.4, 137.6, 134.0, 141.7, 192.7; IR (KBr) ν : 3030, 1650, 1580, 1560 cm^{-1} ; MS m/z : 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}$: C 60.52, H 4.80, N 7.84; found C 60.53, H 4.84, N 7.88.

1-(2-苄基-7,8-二甲基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-3-基)乙烷-1-酮(**6ef**): 黄色固体, 产率 80%. m.p. 202~204 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.08 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 2.42~2.50 (m, 1H), 2.54~2.55 (m, 1H), 4.54~4.58 (m, 1H), 5.17 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.18~7.29 (m, 5H), 7.31 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 9.10 (d, $J=7.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 19.0, 19.1, 24.8, 43.7, 56.0, 117.4, 121.1, 123.4, 126.3, 127.6, 128.5, 129.3, 129.7, 130.7, 135.6, 140.4, 142.2, 192.0; IR (KBr) ν : 3040, 1650, 1570, 1550 cm^{-1} ; MS m/z : 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: C 78.40, H 7.24, N 9.14; found C 78.43, H 7.26, N 9.18.

1-(2-苄基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-3-基)乙烷-1-酮(**6ag**): 黄色固体, 产率 73%. m.p. 178~180 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.37~1.50 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.37~2.46 (m, 1H), 2.66~2.72 (m, 1H), 4.30~4.44 (m, 1H), 5.87 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.73~6.89 (m, 4H), 6.98~7.18 (m, 5H), 7.29 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 9.19 (d, $J=7.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 24.8, 32.9, 39.6, 53.2, 118.3, 120.0, 120.3, 121.6, 123.2, 126.0, 128.4, 128.7, 132.1, 138.2, 142.2, 142.7, 192.4; IR (KBr) ν : 2910, 1640, 1590, 1530 cm^{-1} ; MS m/z : 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C 78.05, H 6.90, N 9.85; found C 78.08, H 6.94, N 9.87.

1-(8-甲基-2-苄基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-3-基)乙烷-1-酮(**6bg**): 淡黄色固体, 产率 77%. m.p. 178~180 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42~1.47 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.42~2.47 (m, 1H), 2.65~2.72 (m, 1H), 4.37~4.42 (m, 1H), 5.77 (d, $J=$

5.7 Hz, 1H), 6.54~6.80 (m, 3H), 7.01~7.22 (m, 5H), 7.30 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 9.15 (d, $J=7.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 20.8, 24.8, 32.9, 39.7, 53.1, 117.8, 119.9, 121.0, 121.7, 126.0, 128.4, 128.7, 129.6, 132.1, 138.1, 142.2, 142.7, 192.1; IR (KBr) ν : 3020, 1750, 1640, 1620 cm^{-1} ; MS m/z : 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: C 78.40, H 7.24, N 9.14; found C 78.44, H 7.26, N 9.17.

1-(8-氯-2-苯乙基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-3-基)乙烷-1-酮(**6cg**): 黄色固体, 产率 70%. m.p. 182~184 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.53~1.62 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.51~2.57 (m, 1H), 2.72~2.78 (m, 1H), 4.53~4.59 (m, 1H), 6.16 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.79~7.04 (m, 3H), 7.06~7.21 (m, 5H), 7.40 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 9.35 (d, $J=7.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 24.7, 32.9, 39.6, 53.3, 118.5, 119.9, 120.5, 121.2, 126.0, 126.9, 128.4, 128.6, 131.0, 139.6, 142.0, 142.4, 192.8; IR (KBr) ν : 3080, 1600, 1550, 1490 cm^{-1} ; MS m/z : 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$: C 69.83, H 5.86, N 8.57; found C 69.86, H 5.88, N 8.58.

1-(8-溴-2-苯乙基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-3-基)乙烷-1-酮(**6dg**): 黄色固体, 产率 70%. m.p. 190~192 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.57~1.67 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.49~2.62 (m, 1H), 2.77~2.82 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 6.18 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 6.92~7.04 (m, 3H), 7.06~7.25 (m, 5H), 7.47 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 9.48 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 24.7, 32.9, 39.8, 53.5, 114.9, 118.6, 121.7, 122.9, 123.5, 126.0, 128.5, 128.6, 131.5, 139.9, 142.2, 142.4, 192.7; IR (KBr) ν : 3090, 1590, 1560, 1500 cm^{-1} ; MS m/z : 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}$: C 61.47, H 5.16, N 7.55; found C 61.50, H 5.17, N 7.58.

1-(7,8-二甲基-2-苯乙基-2,5-二氢-1*H*-苯并[*b*][1,4]二氮杂-3-基)乙烷-1-酮(**6eg**): 黄色固体, 产率 82%. m.p. 118~120 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.36~1.52 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.41~2.47 (m, 1H), 2.66~2.71 (m, 1H), 4.35~4.38 (m, 1H), 5.59 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 7.02~7.22 (m, 5H), 7.29 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 9.08 (d, $J=7.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 19.0, 19.1, 24.8, 32.9, 39.4, 53.2, 117.9, 121.0, 122.7, 126.0, 127.6, 128.5, 128.7, 129.6, 130.8, 135.8, 142.3, 142.7, 192.1; IR (KBr) ν : 3030, 1640, 1600, 1560 cm^{-1} ; MS m/z : 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$: C 78.71, H 7.55, N 8.74; found C 78.75, H 7.57, N 8.78.

3-甲基喹啉-2(1*H*)-酮(**7**): 白色固体, 产率 80%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.42 (s, 3H), 7.27~7.70 (m, 4H), 12.32 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.0, 115.7, 123.5, 128.3, 129.7, 132.1, 132.4, 155.4, 159.7; IR (KBr) ν : 3019, 1674, 1569, 1435 cm^{-1} ; MS m/z : 161 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$: C 67.49, H 5.03, N 17.49; found C 67.51, H 5.06, N 17.52.

4-((2-氨基苯基)氨基)-丁-3-烯-2-酮(**8**): 黄色固体, 产率 85%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.08 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 5.34 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.67~6.85 (m, 4H), 7.04 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 11.37 (d, $J=12.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 29.6, 97.5, 116.1, 116.6, 117.6, 118.9, 124.5, 145.3, 146.8, 197.4; IR (KBr) ν : 3368, 1628, 1553, 1482 cm^{-1} ; MS m/z : 177 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: C 68.16, H 6.86, N 15.90; found C 68.18, H 6.896, N 15.91.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **4aa**~**6eg**、副产物 **7**、中间体化合物 **8** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、MS 和 IR 谱图, 磁性纳米铁酸钴的 FT-IR、XRD、SEM、VSM. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Velasco-Rubio, A.; Varela, J. A.; Saa, C. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 4861.
- [2] An, Y. S.; Li, X. Q.; An, X. R.; Wang, L. Z. *Monatsh. Chem.* **2015**, 146, 165.
- [3] Zhang, X. J.; Wang, L. Z.; Yan, J. Y.; Gao, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 462 (in Chinese).
- [4] Arora, N.; Dhiman, P.; Kumar, S.; Singh, G.; Monga, V. *Bioorg. Chem.* **2020**, 97, 35.
- [5] Wang, K. X.; Wang, L. Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 1147 (in Chinese).
- [6] Indalkar, K. S.; Patil, M. S.; Chaturbhuj, G. U. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 4496.
- [7] Nagaraju, B.; Kovvuri, J.; Babu, K. S.; Adiyala, P. R.; Nayak, V. L.; Alarifi, A.; Kamal, A. *Tetrahedron* **2017**, 73, 6969.
- [8] Nejadshafiee, V.; Naeimi, H. *Curr. Org. Synth.* **2019**, 16, 136.
- [9] Anil, S. M.; Shobith, R.; Kiran, K. R.; Swaroop, T. R.; Mallesha, N.; Sadashiva, M. P. *New J. Chem.* **2019**, 43, 182.
- [10] Zhang, K. Y.; Li, J.; Wang, K. X.; An, X. Y.; Wang, L. Z. *ChemistrySelect* **2020**, 5, 14056.
- [11] Hazai, V.; Szabo, T.; Volk, B.; Milen, M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 237.
- [12] Christophe, C.; Langlois, B. R.; Billard, T. *J. Fluorine Chem.* **2013**, 155, 118.
- [13] Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Santos, L. L. *Chem.-Eur. J.* **2009**, 15, 8834.
- [14] Du, Y. Y.; Tian, F. L.; Zhao, W. Z. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 1661.
- [15] Sharma, S.; Gogoi, P.; Konwar, D. *Green Chem.* **2007**, 9, 153.
- [16] Taghizadeh, M. J.; Malakpour, G. R.; Javidan, A. *J. Iran. Chem. Soc.* **2019**, 16, 785.
- [17] Sun, Y. W. *M.S. Thesis*, Hebei Normal University, Shijiazhuang.

- 2019 (in Chinese).
(孙悦玮, 硕士论文, 河北师范大学, 石家庄, 2019.)
- [18] An, Y. S.; Hao, Z. F.; Zhang, X. J.; Wang, L. Z. *Chem. Biol. Drug Des.* **2016**, *88*, 110.
- [19] Bei, Y. M. *M.S. Thesis*, Hebei Normal University, Shijiazhuang, **2018** (in Chinese).
(贝月明, 硕士论文, 河北师范大学, 石家庄, 2018.)
- [20] Sun, Y. W.; Zhou, L. Y.; Wang, L. Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 3516 (in Chinese).
(孙悦玮, 周来运, 王兰芝, 有机化学, **2019**, *39*, 3516.)
- [21] Zhang, M.; Lu, J.; Zhang, J. N.; Zhang, Z. H. *Catal. Commun.* **2016**, *78*, 26.
- [22] Chen, M. N.; Mo, L. P.; Cui, Z. S.; Zhang, Z. H. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2019**, *15*, 27.
- [23] Lu, J.; Li, X. T.; Ma, E. Q.; Mo, L. P.; Zhang, Z. H. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 2854.
- [24] Li, X. T.; Zhao, A. D.; Mo, L. P.; Zhang, Z. H. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 51580.
- [25] Li, J.; Hao, Z. F.; Zhang, K. Y.; Wang, L. Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 806 (in Chinese).
(李静, 郝振芳, 张凯悦, 王兰芝, 有机化学, **2021**, *41*, 806.)

(Lu, Y.)