

基于 2-硝基查尔酮与异氰基乙酸乙酯的串联环化
反应合成 α -咔啉酮类化合物盛馨瑶^{a,b} 李鑫鑫^a 邢潇^b 潘玲^a 刘群^a 李亦菲^{*,a}^(a) 东北师范大学化学学院 长春 130024^(b) 长春市食品药品检验中心 长春 130012

摘要 α -咔啉酮类化合物广泛存在于多种天然产物及药物活性分子中, 其合成方法具有重要的研究意义和应用价值。发现了一种新颖、实用的基于 2-硝基查尔酮与异氰基乙酸乙酯的串联环化反应, 可用于高效合成 α -咔啉酮类化合物。该合成过程通过一步反应实现了两个氮杂环系的构建和多个化学键的形成与转化, 且涉及的还原环化过程无需外加还原剂。该反应操作简便, 原料廉价易得, 反应条件绿色温和, 是一种有效且实用的咔啉酮类化合物合成方法。

关键词 α -咔啉酮; 2-硝基查尔酮; 异氰基乙酸乙酯; 串联环化反应

Synthesis of α -Carbolinone Compounds Based on Tandem
Cyclization Reaction of 2-Nitrochalcone and Ethyl IsocyanoacetateSheng, Xinyao^{a,b} Li, Xinxin^a Xing, Xiao^b Pan, Ling^a Liu, Qun^a Li, Yifei^{*,a}^(a) School of Chemistry, Northeast Normal University, Changchun 130024^(b) Changchun Food and Drug Control, Changchun 130012

Abstract α -Carbolinone compounds are widely present in various natural products and drug active molecules, and the synthesis methods have important research significance and application value. A novel tandem cycloaddition reaction based on 2-nitrochalcone and ethyl isocyanoacetate has been discovered, which can be used for efficient synthesis of α -carbolinone compounds. The synthesis process achieved two nitrogen heterocyclic systems, and the formation and transformation of multiple chemical bonds through a one-step reaction. Moreover, the reduction cyclization process did not use external reductant. The reaction process is simple to operate, the reaction materials are cheap and easy to obtain, and the reaction condition is green and mild. In conclusion, it is an effective and practical method for the synthesis of carbolinones.

Keywords α -carbolinone; 2-nitrochalcone; ethyl isocyanoacetate; tandem cyclization reaction

氮杂稠环化合物广泛存在于活性天然产物以及药物分子中, 具有潜在的生物活性及药理性质。吡啶衍生物由于其在药物化学、手性催化剂和配体合成等领域展示出独特而重要的应用价值, 其合成方法及相关研究被广泛报道^[1]。其中, 母核结构为吡啶并吡啶的咔啉类化合物作为一类重要的吡啶衍生物, 因其特有的平面芳环结构及碱性边链能够嵌入脱氧核糖核酸(DNA)中的性质^[2], 能够表现出抗惊厥、抗焦虑和止痛等中枢神经系统药物的药理活性^[3], 以及抗肿瘤^[4]、抗疟疾^[5]、抗寄生虫^[6]和抗人类免疫缺陷病毒(HIV)^[7]等潜在的应用价值。

咔啉酮类化合物, 即吡啶并吡啶酮化合物(包括 α -、 β -、 γ -咔啉酮), 作为咔啉类化合物的重要衍生物, 在医学和生物科学研究中同样被广泛应用(图 1)^[8]。

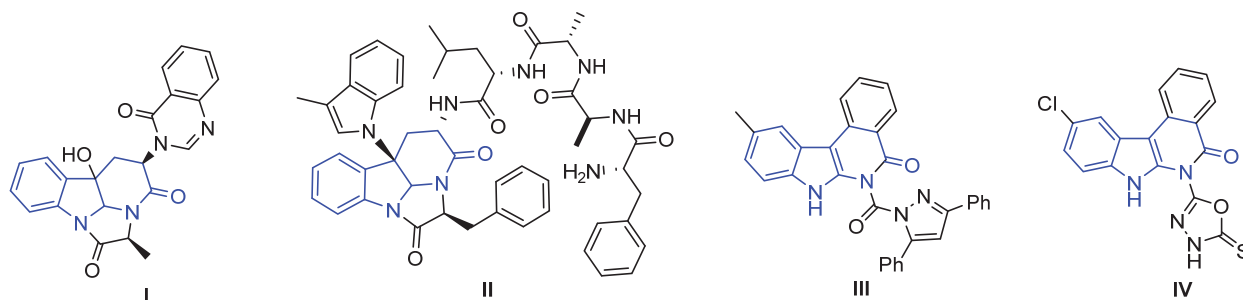
在过去的十几年中, 咔啉酮类化合物的合成受到了国内外课题组的广泛关注, 诸多关于 β -咔啉酮^[9]及 γ -咔啉酮^[10,11]的合成方法被报道。与之相比, 关于 α -咔啉酮类化合物合成方法的研究相对较少, 在近年来才开始被广泛开发。2017 年, 姚清发课题组^[12]利用 Cu(I)催化的邻碘代苯甲酰胺与 2-卤代苯乙腈的环化反应实现了 α -咔啉酮化合物的合成。同年, 叶松课题组^[13]报道了氮杂环

* Corresponding author. E-mail: liyf640@nenu.edu.cn

Received December 10, 2024; revised January 7, 2025; published online January 17, 2025.

Project supported by the Natural Science Foundation of Jilin Province (Nos. 20220101066 JC, 20220402046GH), and the Research Projects from Education Department of Jilin Province (No. JJKH20250313BS).

吉林省自然科学基金(Nos. 20220101066JC, 20220402046GH)和吉林省教育厅科学研究(No. JJKH20250313BS)资助项目。

图1 含 α -咔啉酮骨架结构的天然产物和药物分子Figure 1 Natural products and drug molecules containing α -carbolinone skeleton structure

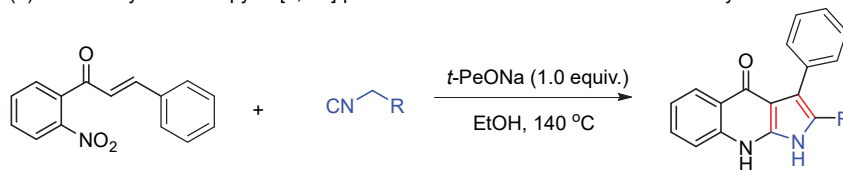
卡宾催化烯醛与吡啶亚胺的[3+3]环加成反应合成 α -咔啉酮的方法。2018年,李俊龙课题组^[14]利用氮杂卡宾催化的[4+2]环加成策略合成了 α -咔啉酮。虽然上述方法实现了 α -咔啉酮化合物的合成,然而复杂的原始底物、昂贵的催化剂及苛刻的反应条件在一定程度上限制了其普适性。因此,利用简单易得的合成底物,在温和条件下高效合成 α -咔啉酮的方法亟待开发。

硝基查尔酮类化合物可以由简单的羟醛缩合反应制备,是一种易合成且多反应位点的重要有机合成中间

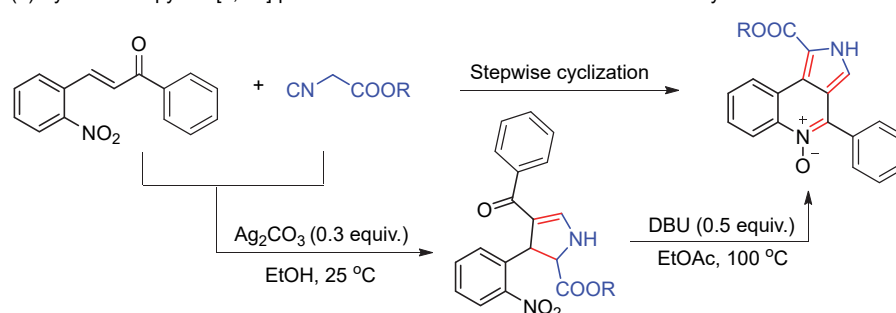
体,邻官能团化硝基芳烃的还原环化反应是合成含氮杂环化合物的最有效途径之一^[15-18]。另一方面,活化的亚甲基异脒化合物由于多样性的反应位点和特殊的反应活性,常作为合成子参与含氮杂环化合物的环化反应^[19]。2017年,本课题组^[20]报道了一种基于邻硝基查尔酮与活化亚甲基异脒的串联[3+2]环加成/Cadogan反应,反应的关键中间体可作为内部还原剂的二氢吡咯化合物,最终合成吡咯并[2,3-*b*]喹诺酮类化合物(Scheme 1, a)。随后,以2-硝基查尔酮为合成原料,在无外加还

Previous work:

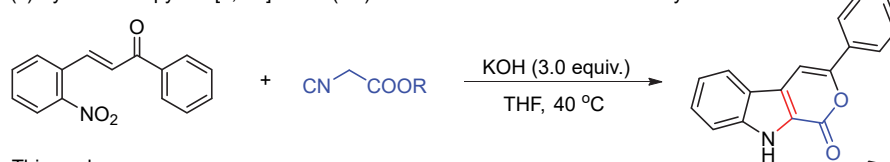
(a) Tandem synthesis of pyrrol[2,3-*b*]quinolones of *ortho*-nitrochalcones with isocyanides



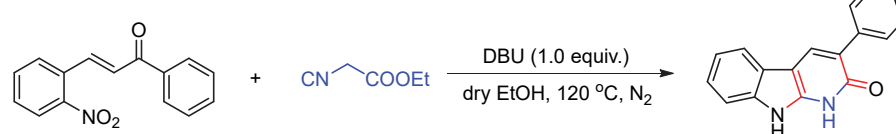
(b) Synthesis of pyrrolo[3,4-*c*]quinolones *N*-oxides of 2-nitrochalcones with isocyanides



(c) Synthesis of pyrano[3,4-*b*]indol-1(9*H*)-one of 2-nitrochalcones with isocyanides



This work:



图式1 查尔酮与活化亚甲基异脒的还原环化反应

Scheme 1 Reduction cyclization reaction of chalcone with active methylene isocyanide

原剂的条件下,通过分步的[3+2]环加成/还原环化反应,实现了吡咯并[3,4-*c*]喹啉氮氧化物的合成(Scheme 1, b)^[21]. 最近,黄超课题组^[22]同样利用 2-硝基查尔酮与异氰基乙酸乙酯,在三倍量的碱性催化剂的作用下经串联环化反应合成了吡咯并吡喃酮类化合物(Scheme 1, c). 本工作发现了一种同样以 2-硝基查尔酮和异氰基乙酸乙酯为原料,经串联还原环化反应合成 α -吡啶酮类化合物的方法.

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

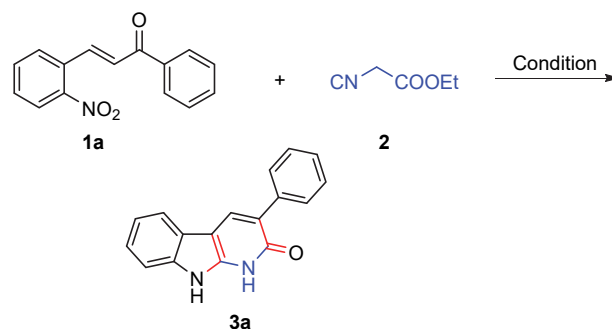
首先,以 2-硝基查尔酮 **1a** 与异氰基乙酸乙酯 **2** 为模板底物, K_2CO_3 为催化剂,在 EtOH 溶剂中 120 °C 下搅拌反应 5 h,以 39% 的产率得到目标产物 α -吡啶酮 **3a** (表 1, Entry 1). 接下来对反应体系的催化剂进行了筛选(表 1, Entries 1~4),实验结果表明,相较于 K_2CO_3 、 $CsCO_3$ 和 NaOH 等无机碱,1,5-二氮杂二环[5.4.0]十一烯-5 (DBU) 用量为 1.0 equiv. 时最佳,收率可达 65% (表 1, Entry 4). 在此条件下减少 DBU 用量会同时减少产物 **3a** 的产率,产率为 49% (表 1, Entry 5),而增加 DBU 用量不会继续提升产率(表 1, Entry 6). 随后,尝试改变底物 **1a** 和 **2** 的投料比例,以期进一步优化产率(表 1, Entries 7~11). 实验发现,当 **1a** : **2** = 1.5 : 1 时可以将收率提升至 71% (表 1, Entry 10). 接下来尝试将溶剂更换为 THF、 $CHCl_3$ 、EtOAc、甲苯和 CH_3CN (表 1, Entries 12~16),实验结果显示其效果不及 EtOH,尤其当使用 EtOAc 作为溶剂时,反应体系较为混乱,产物难以提纯(表 1, Entries 14~16). 随后将溶剂更换为超干 EtOH,并且将反应体系置于 N_2 保护下进行,令人高兴的是, **3a** 的产率提高至 77% (表 1, Entry 17). 此后,在此条件下对反应温度进行了调整. 然而,升高或降低温度均未能使产率得以继续提升(表 1, Entries 18, 19). 最后,尝试对反应时间加以调整(表 1, Entries 20, 21). 值得一提的是,延长反应时间导致产率下降,相反,适当缩短反应时间能小幅提升产率至 81% (表 1, Entry 20). 由此得到的最优反应条件为: 常温干燥条件下,将 2-硝基查尔酮(**1a**) (0.3 mmol, 1.5 equiv.) 与异氰基乙酸乙酯(**2**) (0.2 mmol, 1.0 equiv.)、催化剂 DBU (0.2 mmol, 1.0 equiv.) 溶于 10 mL 超干 EtOH 溶液中,体系在 120 °C 和 N_2 保护下搅拌 4 h. 值得注意的是,在优化条件过程中,没有生成前文所提及的吡咯并吡喃酮类化合物^[22]. 通过实验优化,发现反应条件中的溶剂、温度以及所处的气体氛围都对该反应取向起到至关重要的作用.

1.2 底物范围扩展

在明确最优反应条件后,为了探究该反应的适用

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions



Entry	1a : 2	Catalyst (equiv.)	Solvent	Temp./ °C	Time/ h	Yield ^{b/} %
1	1 : 2	K_2CO_3 (1.0)	EtOH	120	5	39 ^c
2	1 : 2	$CsCO_3$ (1.0)	EtOH	120	5	40 ^d
3	1 : 2	NaOH (1.0)	EtOH	120	5	61
4	1 : 2	DBU (1.0)	EtOH	120	5	65
5	1 : 2	DBU (0.5)	EtOH	120	5	49 ^e
6	1 : 2	DBU (2.0)	EtOH	120	5	62
7	1 : 1.2	DBU (1.0)	EtOH	120	5	36 ^f
8	1 : 1.5	DBU (1.0)	EtOH	120	5	43
9	1.2 : 1	DBU (1.0)	EtOH	120	5	50
10	1.5 : 1	DBU (1.0)	EtOH	120	5	71
11	2 : 1	DBU (1.0)	EtOH	120	5	55
12	1.5 : 1	DBU (1.0)	THF	120	5	58
13	1.5 : 1	DBU (1.0)	$CHCl_3$	120	5	51
14	1.5 : 1	DBU (1.0)	EtOAc	120	5	Trace
15	1.5 : 1	DBU (1.0)	Toluene	120	5	30
16	1.5 : 1	DBU (1.0)	CH_3CN	120	5	42
17	1.5 : 1	DBU (1.0)	Dry EtOH	120 (N_2)	5	77
18	1.5 : 1	DBU (1.0)	Dry EtOH	100 (N_2)	5	70
19	1.5 : 1	DBU (1.0)	Dry EtOH	130 (N_2)	5	75
20	1.5 : 1	DBU (1.0)	Dry EtOH	120 (N_2)	4	81
21	1.5 : 1	DBU (1.0)	Dry EtOH	120 (N_2)	6	72

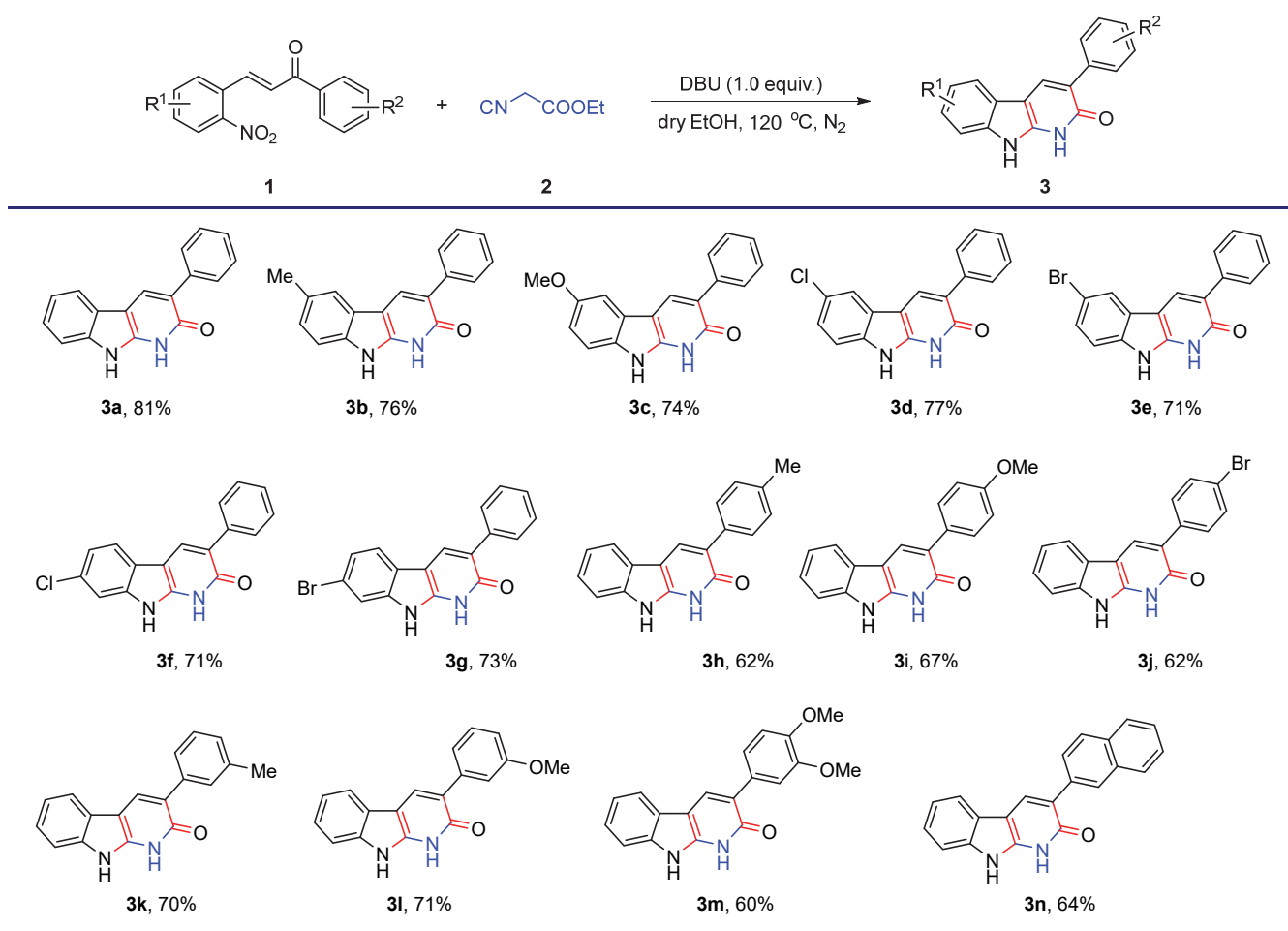
^a Reaction conditions: **1a** (0.3 mmol), **2** (0.2 mmol), DBU (0.3 mmol), dry EtOH (10 mL) under a N_2 atmosphere. The reaction mixture was then heated at 120 °C for 4 h with N_2 . ^b Isolated yield. ^c Recovery yield of **1a** is 43%.

^d Recovery yield of **1a** is 39%. ^e Recovery yield of **1a** is 28%. ^f Recovery yield of **1a** is 41%.

性,对底物适用范围进行了考察(表 2). 结果表明,该还原环化对 2-硝基查尔酮 **1** 中苯环所连的取代基团 R^1 和 R^2 基团显示出较为广泛的耐受性,但是如果将 2-硝基查尔酮中羰基所连的苯基替换为脂肪族取代基团,例如叔丁基时,该反应则不会发生.

首先,对 R^1 的取代基团进行拓展. 当 2-硝基查尔酮 **1** 中连有硝基的苯环没有取代基(**1a**),或苯基上的取代基团 R^1 是吸电子基团时(**1d**~**1g**),无论取代基团 R^1 在硝基的对位还是间位,都能有效地以中等至良好的产率得到对应的目标产物(**3a** 和 **3d**~**3g**). 然而,当吸电子基

表 2 底物扩展
Table 2 Substrate scope



团处于邻位时无法得到相应目标产物,说明空间位阻对此反应存在较大影响.当 R^1 为供电子基团时(1b~1c),仅在硝基对位取代时能实现良好的收率(3b~3c),在间位取代时产率会明显下降,在邻位取代时环化反应无法进行,这一现象同样可以用空间位阻效应加以解释.

接下来,对取代基 R^2 的适用范围进行探索.当 R^2 取代基处于苯环的对位时,无论是吸电子基团还是供电子基团,都可以良好的产率得到相应的 α -咔啉酮化合物(3h~3j).然而当取代基处于苯环间位时,供电子基团能够顺利地得到目标产物(3k 和 3l),还尝试了连有二甲氧基取代的 2-硝基查尔酮 1m,并以 60%的产率获得相应的产物 3m.但是,当取代基为吸电子基团时则体系较乱,目标产物产率极低.同样,由于空间位阻的影响,当苯环的邻位连有取代基团时,此反应不能发生.

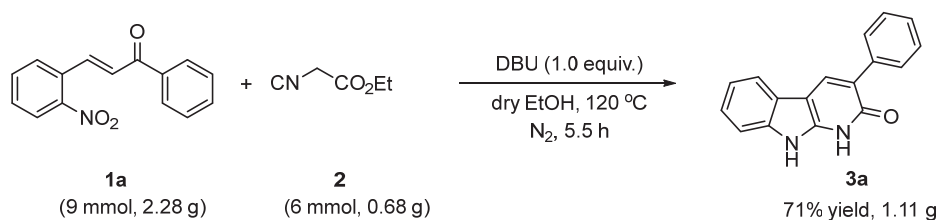
除以上工作外,尝试将取代基 R^2 的适用范围扩展至萘基、呋喃和吡咯等杂芳基基团.遗憾的是,仅当 R^2 为萘基时,可以以 64%的产率得到相应的目标产物 3n,其它反应体系杂乱,难以提纯,未能取得对应的目标产物生成.

1.3 克级反应

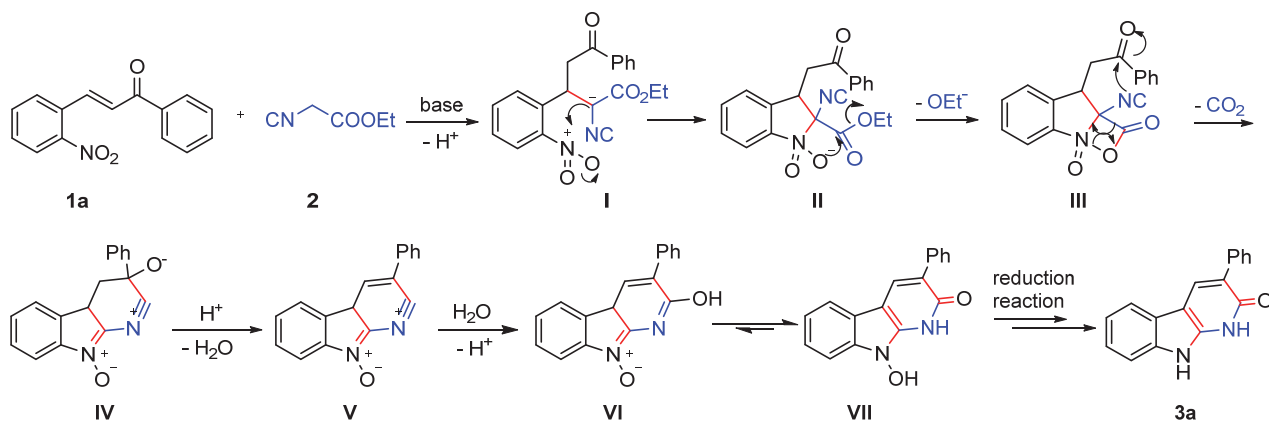
为了进一步证明该反应的实用性,利用 2-硝基查尔酮(1a)和异氰基乙酸乙酯(2)进行了克级规模实验,将反应时间延长至 5.5 h,以 71%的产率合成 α -咔啉酮化合物 3a (1.11 g) (Scheme 2).

1.4 反应机理

在上述实验结果和先前文献报道的基础上^[16,20-23],推测 2-硝基查尔酮(1a)和异氰基乙酸乙酯(2)合成 α -咔啉酮衍生物 3a 的反应机理如下(Scheme 3):碱性条件下,异氰基乙酸乙酯(2)与 2-硝基查尔酮(1)发生分子间亲核加成,形成中间体 I,随后进一步发生分子内亲核加成,形成吡咯环合反应中间体 II.中间体 II 中的硝基氧负离子向异氰基乙酸乙酯的羰基亲核进攻,乙氧基负离子作为离去基团离去,形成四元内酯环中间体 III.中间体 III 中的异氰基端碳进一步向羰基发生分子内亲核加成,生成吡啶环;此外,四元内酯环进一步脱去羧基,形成咔啉中间体 IV.中间体 IV 历经脱水及水分子的再次亲核加成,生成 1,2-羰基迁移形式的羟胺中间体 VII.羟



图式 2 克级反应
Scheme 2 Gram-scale reaction



图式 3 推测的机理
Scheme 3 Proposed mechanism

胺中间体 **VII** 在无外加还原剂的条件下生成 α -吡啶酮 **3a**。此步骤与本课题组前期工作利用还原环化反应生成吡咯并[3,4-*c*]喹啉氮氧化物涉及到的机理相类似^[21]，我们推测可能与反应条件中的高温有关，进一步的相关机理研究正在进行中。

2 结论

本研究通过 2-硝基查尔酮与异氰基乙酸乙酯之间的串联环化反应高效合成了 α -吡啶酮化合物，为复杂的含氮杂环化合物的构建提供了一种新颖、高效的方法。本合成方法具有实验过程操作简单，反应原料廉价易得，反应条件绿色、温和等优点，具有重要的研究意义和应用前景。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR、 ^{13}C NMR 数据经由 Varian INOVA-600 核磁共振仪测定，以含四甲基硅烷(TMS)为内标，氘代溶剂为市售 $\text{DMSO}-d_6$ ，参考溶剂峰 δ 2.5、3.3 (^1H NMR)，39.60 (^{13}C NMR)。质谱由 Bruker micro TOF II focusspectrometer 质谱仪测定。加热反应均在油浴中进行。薄层色谱(TLC)使用 254 或 365 nm 三用紫外分析仪显色。柱层析硅胶为：300~400 目(青岛海洋化工厂)。试剂及

溶剂均为市售分析纯或化学纯，直接使用。

3.2 实验方法

3.2.1 2-硝基查尔酮化合物的合成

以(*E*)-3-(2-硝基苯基)-1-苯基丙-2-烯-1-酮(**1a**)的合成为例：参考文献[24]方法，在 50 mL 的圆底烧瓶中加入 2-硝基苯甲醛(1.51 g, 10.0 mmol)，苯乙酮(1.32 g, 11.0 mmol)以及 10 mL 乙醇，随后加入 NaOH (0.4 g, 10.0 mmol)，在室温条件下反应 24 h。待反应完成后(通过 TLC 点板监测反应)，向反应体系加入饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭，用 CHCl_3 (20 mL $\times$ 3)萃取，合并有机相，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化(层析液：石油醚/乙酸乙酯， $V/V=20/1$)，得到(*E*)-3-(2-硝基苯基)-1-苯基丙-2-烯-1-酮(**1a**)^[24]，产率为 92%。以相同方法合成化合物 **1a**~**1n**。

3.2.2 3-苯基-1,9-二氢-2*H*-吡啶并[2,3-*b*]咪唑-2-酮的合成

以底物 3-苯基-1,9-二氢-2*H*-吡啶并[2,3-*b*]咪唑-2-酮(**3a**)的合成为例：真空环境下，在 25 mL 的圆底烧瓶中将(*E*)-3-(2-硝基苯基)-1-苯基丙-2-烯-1-酮(**1a**) (0.076 g, 0.3 mmol)与异氰基乙酸乙酯(**2**) (0.023 g, 0.2 mmol)溶解于 10 mL 超干乙醇溶剂中，向体系加入 DBU (0.070 g, 0.3 mmol)，120 $^\circ\text{C}$ N_2 保护条件下搅拌反应 4 h。待反应完成后(TLC 监测)，将体系缓慢倒入水中，加饱和的

NH_4Cl 水溶液以淬灭反应。然后将混合溶液用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化(层析液: 石油醚/乙酸乙酯, $V/V=20/1$), 得到 3-苯基-1,9-二氢-2*H*-吡啶并[2,3-*b*]咪唑-2-酮(**3a**), 产率为 81%。以相同方法合成化合物 **3a**~**3n**。

3-苯基-1,9-二氢-2*H*-吡啶并[2,3-*b*]咪唑-2-酮(**3a**): 收率 81%, 淡黄色油状物。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.02 (s, 1H), 11.61 (s, 1H), 8.12 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.44~7.39 (m, 3H), 7.21 (t, $J=9.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 156.6, 139.9, 136.8, 135.1, 129.2 (2C), 128.9, 127.6, 127.0, 127.0 (2C), 125.3, 122.7, 122.0, 120.2, 113.0, 99.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 261.1023, found 261.1030.

6-甲基-3-苯基-1,9-二氢-2*H*-吡啶并[2,3-*b*]咪唑-2-酮(**3b**): 收率 76%, 淡黄色油状物。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.00 (s, 1H), 11.57 (s, 1H), 8.11 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 156.5, 138.2, 137.1, 135.0, 129.2 (2C), 128.9, 128.7, 127.0 (2C), 126.9, 124.6, 124.5, 123.8, 121.4, 114.6, 99.1, 60.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275.1179, found 275.1168.

6-甲氧基-3-苯基-1,9-二氢-2*H*-吡啶并[2,3-*b*]咪唑-2-酮(**3c**): 收率 74%, 淡黄色油状物。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.90 (s, 1H), 11.57 (s, 1H), 7.86 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.49~7.45 (m, 3H), 7.14~7.12 (m, 1H), 3.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 156.6, 154.1, 136.0, 135.2, 135.0, 129.2 (2C), 128.6, 128.2, 126.8 (2C), 124.9, 123.0, 117.6, 113.8, 103.0, 99.3, 55.9. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 291.1129, found 291.1113.

6-氯-3-苯基-1,9-二氢-2*H*-吡啶并[2,3-*b*]咪唑-2-酮(**3d**): 收率 77%, 淡黄色油状物。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.23 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.25 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.44~7.41 (m, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 156.5, 138.2, 137.1, 135.0, 129.2 (2C), 128.9, 128.7, 127.0 (2C), 126.9, 124.6, 124.5, 123.9, 121.4, 114.6, 99.1. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295.0633, found 295.0630.

6-溴-3-苯基-1,9-二氢-2*H*-吡啶并[2,3-*b*]咪唑-2-酮(**3e**): 收率 71%, 淡黄色油状物。 ^1H NMR (600 MHz,

$\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.24 (s, 1H), 11.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.80 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.55~7.54 (m, 1H), 7.51~7.48 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (t, $J=6.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 156.5, 138.5, 137.1, 135.0, 129.4, 129.2 (2C), 128.9, 128.5, 127.0 (2C), 124.5, 124.5, 124.4, 115.0, 112.3, 99.1. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339.0128, found 339.0131.

7-氯-3-苯基-1,9-二氢-2*H*-吡啶并[2,3-*b*]咪唑-2-酮(**3f**): 收率 71%, 淡黄色油状物。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.19 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.15 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24~7.23 (m, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 156.4, 140.2, 137.4, 135.0, 131.4, 129.2 (2C), 128.9, 128.3, 127.1 (2C), 125.0, 123.6, 121.6, 120.5, 112.5, 98.9. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295.0633, found 295.0623.

7-溴-3-苯基-1,9-二氢-2*H*-吡啶并[2,3-*b*]咪唑-2-酮(**3g**): 收率 73%, 淡黄色油状物。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.19 (s, 1H), 11.70 (s, 1H), 8.10~8.08 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.81~7.79 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.69~7.68 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.51~7.48 (t, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.44~7.43 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36~7.34 (m, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 156.4, 140.6, 137.4, 135.0, 129.2 (2C), 128.9, 128.2, 127.1 (2C), 125.0, 123.9, 123.1, 121.9, 119.7, 115.5, 98.9. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339.0128, found 339.0116.

3-(4-甲基苯基)-1,9-二氢-2*H*-吡啶并[2,3-*b*]咪唑-2-酮(**3h**): 收率 62%, 淡黄色油状物。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.00 (s, 1H), 11.57 (s, 1H), 8.11 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 156.5, 139.9, 138.2, 136.8, 132.4, 129.7 (2C), 127.5, 126.8, 126.8 (2C), 125.2, 122.7, 121.9, 120.0, 113.0, 98.5, 21.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275.1179, found 275.1171.

3-(4-甲氧基苯基)-1,9-二氢-2*H*-吡啶并[2,3-*b*]咪唑-2-酮(**3i**): 收率 67%, 淡黄色油状物。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.96 (s, 1H), 11.52 (s, 1H), 8.10 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.77~7.74 (m, 2H), 7.54 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.44~7.41 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.05~7.04 (m, 2H), 3.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 159.9, 156.6, 139.9, 136.7, 128.3 (2C), 127.6, 127.3, 126.8, 125.4, 122.7, 121.9, 119.9, 114.6

(2C), 113.0, 98.0, 55.7. HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{15}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 291.1129, found 291.1120.

3-(4-溴苯基)-1,9-二氢-2H-吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2-酮(3j): 收率 62%, 淡黄色油状物. 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 12.06 (s, 1H), 11.66 (s, 1H), 8.11 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.77~7.76 (m, 2H), 7.69~7.67 (m, 2H), 7.55 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.45~7.42 (m, 2H), 7.21 (t, $J=6.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 156.5, 139.9, 135.5, 134.3, 132.0 (2C), 129.0 (2C), 127.9, 126.9, 125.0, 122.7, 122.0, 121.9, 120.2, 113.0, 99.6. HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{12}BrN_2O$ $[M+H]^+$ 339.0128, found 339.0130.

3-(3-甲基苯基)-1,9-二氢-2H-吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2-酮(3k): 收率 70%, 淡黄色油状物. 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 12.01 (s, 1H), 11.54 (s, 1H), 8.12 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.44~7.42 (m, 1H), 7.39~7.35 (m, 2H), 7.24~7.19 (m, 2H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 156.5, 139.9, 138.4, 136.9, 135.1, 129.7, 129.4, 129.1, 127.6, 126.8, 125.2, 124.1, 122.8, 122.0, 120.1, 113.0, 98.9, 21.5. HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{15}N_2O$ $[M+H]^+$ 275.1179, found 275.1163.

3-(3-甲氧基苯基)-1,9-二氢-2H-吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2-酮(3l): 收率 71%, 淡黄色油状物. 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 12.01 (s, 1H), 11.54 (s, 1H), 8.12 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.44~7.42 (m, 1H), 7.39~7.35 (m, 2H), 7.24~7.19 (m, 2H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 157.0, 156.5, 139.9, 136.5, 136.5, 130.2, 127.8, 126.9, 125.1, 122.8, 122.0, 120.1, 119.2, 114.8, 113.0, 112.0, 99.2, 55.7. HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{15}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 291.1129, found 291.1133.

3-(3,4-二甲氧基苯基)-1,9-二氢-2H-吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2-酮(3m): 收率 60%, 淡黄色油状物. 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 11.97 (s, 1H), 11.55 (s, 1H), 8.12 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.44~7.41 (m, 2H), 7.39~7.37 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 156.6, 149.3, 149.2, 139.9, 136.8, 127.8, 127.3, 126.8, 125.4, 122.7, 122.0, 119.9, 119.3, 113.0, 112.3, 110.6, 98.1, 56.1, 56.1. HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{17}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 321.1234, found 321.1224.

3-(萘-2-基)-1,9-二氢-2H-吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2-酮(3n): 收率 64%, 淡黄色油状物. 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 12.07 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 8.41 (s, 1H),

8.16 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 8.00~7.96 (m, 4H), 7.58~7.56 (m, 3H), 7.45 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=6.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 156.6, 139.9, 136.5, 133.4, 133.0, 132.4, 128.8, 128.7, 128.0, 127.8, 127.1, 127.0, 126.9, 125.7, 125.2, 125.0, 122.8, 122.0, 120.2, 113.0, 99.7. HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{15}N_2O$ $[M+H]^+$ 311.1179, found 311.1186.

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

References

- (a) Zhang, Y. C.; Jiang, F.; Shi, F. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 425.
(b) Sheng, F. T.; Yang, S.; Wu, S. F.; Zhang, Y. C.; Shi, F. *Chin. J. Chem.* **2022**, 40, 2151.
(c) Hang, Q. Q.; Wu, S. F.; Yang, S.; Wang, X.; Zhong, Z.; Zhang, Y. C. *Sci. China Chem.* **2022**, 65, 1929.
(d) Li, T.; Liu, S.; Wu, S.; Cheng, Q.; Chen, Q.; Jiao, Y.; Zhang, Y.; Shi, F. *Sci. China Chem.* **2024**, 67, 2629.
- (a) Xiao, S. L.; Lin, W.; Wang, C.; Yang, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 11, 437.
(b) Cao, R. H.; Peng, W. L.; Wang, Z. H.; Xu, A. L. *Curr. Med. Chem.* **2007**, 14, 479.
- (a) Guo, L.; Fan, W. X.; Chen, X. M.; Ma, Q.; Cao, R. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 332 (in Chinese).
(范文玺, 陈雪梅, 马芹, 曹日辉, 有机化学, **2013**, 33, 332.)
(b) Cain, M.; Weber, R. W.; Guzman, F.; Cook, J. M.; Barker, S. A.; Rice, K. C.; Crawley, J. N.; Paul, S. M.; Skolnick, P. *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 1081.
- (a) Ishida, J.; Wang, H.-K.; Bastow, K. F.; Hu, C.-Q.; Lee, K.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 9, 3319.
(b) Rashid, M. A.; Gustafson, K. R.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 1454.
(c) Kuo, P.-C.; Shi, L.-S.; Damu, A. G.; Su, C.-R.; Huang, C.-R.; Huang, C.-H.; Ke, C.-H.; Wu, J.-B.; Lin, A.-J.; Bastow, K. F.; Lee, K.-H.; Wu, T.-S. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1324.
- Rivas, P.; Cassels, B. K.; Morello, A.; Repetto, Y. *Comp. Biochem. Physiol.* **1999**, 122, 27.
- Srivastava, S. K.; Agarwal, A.; Chauhan, P. M. S.; Agarwal, S. K.; Bhaduri, A. P.; Singh, S. N.; Fatima, N.; Chatterjee, R. K. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 1223.
- Xu, G. Y.; Zhou, Y.; Zuo, G. L.; Jiang, Y. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 1593 (in Chinese).
(徐广宇, 周伊, 左高磊, 蒋勇军, 有机化学, **2009**, 29, 1593.)
- (a) Dalpozzo, R. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 742.
(b) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 9608.
- (a) Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Marchesini, A.; Rossi, E. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6673.
(b) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10558.
(c) England, D. B.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3631.
(d) Li, L.; Zhou, B.; Wang, Y.-H.; Shu, C.; Lu, X.; Ye, L.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 8245.
(e) Zhang, K.; Xu, X.; Zheng, J.; Yao, H.; Huang, Y.; Lin, A. *Org. Lett.* **2017**, 19, 2596.
- (a) Shi, Z. Z.; Cui, Y. X.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2908.
(b) Cheng, C.; Chen, W. W.; Xu, B.; Xu, M.-H. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 11501.
- Buisson, J.-P.; Bisagni, E.; Monneret, C.; Demtseman, P.; Leon, C.; Platzner, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 973.

- [12] Kavala, V.; Yang, Z. H.; Konala, A.; Huang, C.-Y.; Kuo, C.-W.; Yao, C.-F. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7280.
- [13] Yi, L.; Zhang, Y. Y.; Zhang, Z.-F.; Sun, D. Q.; Ye, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2286.
- [14] Yang, K.-C.; Li, Q.-Z.; Liu, Y.; He, Q. Q.; Liu, Y.; Leng, H.-J.; Jia, A.-Q.; Ramachandran, S.; Li, J.-L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7518.
- [15] (a) Poudel, T. N.; Lee, Y. R. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 7028.
(b) Poudel, T. N.; Karanjit, S.; Khanal, H. D.; Tamargo, R. J. I.; Lee, Y. R. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5648.
(c) Gangaprasad, D.; Paul Raj, J.; Karthikeyan, K.; Rengasamy, R.; Elangovan, J. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4485.
(d) Formenti, D.; Ferretti, F.; Ragaini, F. *Chem. Cat. Chem.* **2018**, *10*, 148.
(e) Zhang, G.; Lin, L.; Yang, K.; Wang, S. H.; Feng, Q.; Zhu, J.; Song, Q. L. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3718.
(f) Poudel, T. N.; Lee, Y. R. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1552.
- [16] (a) Kim, J. N.; Lee, K. Y.; Kim, H. S.; Kim, T. Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 343.
(b) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 385.
(c) Familoni, O. B.; Kaye, P. T.; Klaas, P. J. *Chem. Commun.* **1998**, 2563.
- [17] (a) Barros, A. I. R. N. A.; Silva, A. M. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5893.
(b) Baik, W.; Kim, D. I.; Lee, H. J.; Chung, W.-J.; Kim, B. H.; Lee, S. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4579.
- [18] Hattori, H.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *129*, 7084.
- [19] (a) Li, Y. F.; Xu, X. X.; Xia, C. Y.; Zhang, L. J.; Pan, L.; Liu, Q. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 12228.
(c) Wu, T.; Pan, L.; Xu, X. X.; Liu, Q. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1797.
(d) Dong, J. H.; Bao, L.; Hu, Z. Y.; Ma, S. H.; Zhou, X. Y.; Hao, M. R.; Li, N.; Xu, X. X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1244.
(e) Hu, Z. Y.; Zhang, M. Y.; Zhou, Q. H.; Xu, X. X.; Tang, B. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 507.
- [20] Lin, Z. C.; Hu, Z. Y.; Zhang, X.; Dong, J. H.; Liu, J.-B.; Chen, D.-Z.; Xu, X. X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5284.
- [21] Sheng, X. Y.; Xu, Q.; Lin, Z. W.; Hu, Z. Y.; Pan, L.; Liu, Q.; Li, Y. F. *Asian J. Chem.* **2020**, *9*, 2201.
- [22] Wan, J.; Zeng, G. Y.; Huang, S. T.; Yuan, Y. L.; Xu, Z. T.; Wen, Y. M.; Huang, C. J. *Org. Chem.* **2024**, *89*, 4549.
- [23] Hattori, H.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 6980.
- [24] (a) Hu, Z.; Yuan, H.; Men, Y.; Liu, Q.; Zhang, J.; Xu, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 7077.
(b) Hu, Z.; Dong, J.; Men, Y.; Li, Y.; Xu, X. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 1739.

(Lu, Y.)