

分类号：
学号：20232307201

密级：内部
单位代码：10759

石河子大学

博士学位论文



吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉衍生物选择性 C-H 活化反应研究

| | |
|----------|--------------|
| 学位申请人 | 郝迪 |
| 指导教师 | 代斌教授 刘平教授 |
| 申请学位门类级别 | 工学博士 |
| 学科、专业名称 | 化学工程与技术 |
| 研究方向 | 绿色合成与催化 |
| 所在学院 | 化学化工学院 |

中国·新疆·石河子
2025年6月

分类号:
学号: 20232307201

密级: 内部
单位代码: 10759

石河子大学

博士学位论文



吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉衍生物选择性 C-H 活化反应研究

| | |
|----------|--------------|
| 学位申请人 | 郝迪 |
| 指导教师 | 代斌教授 刘平教授 |
| 申请学位门类级别 | 工学博士 |
| 学科、专业名称 | 化学工程与技术 |
| 研究方向 | 绿色合成与催化 |
| 所在学院 | 化学化工学院 |

中国·新疆·石河子
2025年6月

**Selective C-H activation reaction of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline
derivatives**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Doctor of Engineering

By

Hao Di

(Green synthesis)

Dissertation Supervisor: Prof. Dai Bin and Liu Ping

August, 2025

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所呈交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：郝迪

时间：2025年6月3日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：郝迪

时间：2025年6月3日

导师签名：刘平

时间：2025年6月3日

摘要

吡咯并[1,2-*a*]喹啉啉是一类具有广泛生物活性和刚性结构的含氮杂环化合物，在药物研发（如抗肿瘤、抗糖尿病、抗疟疾等）和材料科学（如有机发光二极管、传感器、有机太阳能电池等）等领域中展现出广泛的应用潜力。然而，因为其主要骨架的传统合成方法通常选择性低、步骤繁多，而且难以精准构建多取代衍生物。因此本文以 C-H 活化反应为核心，开发一系列绿色、高效的合成方法，成功实现了吡咯并[1,2-*a*]喹啉啉的芳基化、胺化、硒化、硫化以及烯化等反应。

钯催化的 C-H 芳基化反应是以醋酸钯为催化剂，与 X-Phos 配体的协同作用，在甲苯溶剂中，以芳基碘化物实现了在吡咯并[1,2-*a*]喹啉啉的直接 C-H 芳基化反应。通过调节底物比例和空间位阻，可选择性合成单芳基化（C1 位）或双芳基化（C1 和 C3 位）产物，产率达 44%-88%。该反应条件温和，底物适用范围广，兼容给电子和吸电子基团，且可进行克级制备（产率 65%）。

钯催化的 C-H 烯化反应也以醋酸钯为催化剂，和配体 L-焦谷氨酸相互作用，与烯丙基酯（如丙烯酸乙酯和金刚烷衍生的酯）在乙酸中进行吡咯并[1,2-*a*]喹啉啉的 C3-H 烯基化反应，产率达到 81%，同时也实现了与 L-薄荷醇衍生物等生物活性分子的偶联，并顺利获得目标产物。

吡咯并[1,2-*a*]喹啉啉的 C-H 硒化/硫化反应，是在碘(I₂)促进下与二芳基二硒醚或二硫醚在 DMSO 中发生选择性 C-H 官能化反应，成功构建了 3-单硒化、1,3-双硒化以及 1-硫化产物。通过调节底物比例和温度，可精确控制反应位点与取代模式，产率可达 24%-85%。该反应无需过渡金属催化，条件绿色，且可以适用于杂环硫醇（如噻吩硫醇）。单晶 X 射线衍射证实了产物的结构，克级实验（产率 84%）和衍生化（如钯催化偶联）进一步凸显其合成价值。

炔基 C-H 芳基化反应，主要有碱作用和氧化剂作用两个体系。碱促进的反应体系是在乙腈中使用咪唑对 1-苯乙炔基吡咯并[1,2-*a*]喹啉啉与芳基硫醇进行选择性芳基化反应，生成(Z)-或(E)-乙烯基硫醚，产率在 75%至 95%之间，Z/E 比例从 10:1 到 1:1 不等。使用(NH₄)₂S₂O₈ 介导的二苯基二硒化物或硫酚与吡咯并[1,2-*a*]喹啉啉炔烃进行的 C-H 芳基化反应，在室温下，进行 45 min 就可以生成(E)-构型的二硒化产物和(Z)-或(E)-乙烯基硫醚，产率在 70%至 85%之间。该方法表现出很强的兼容性，并能适应复杂的底物，且可通过进一步衍生化反应，因此所得产物展现出广泛的多功能性。

铜促进的 C1-H 胺化反应则利用六氟磷酸四乙腈铜（[Cu(MeCN)₄]PF₆）进行催化，以 N-氟代双苯磺酰胺（NFSI）为胺化试剂，实现吡咯并[1,2-*a*]喹啉啉的 C1 位直接胺化反应。反应在 100 °C 下 30 min 内完成，产率高达 96%，且对 7-、8-位取代基及 4-芳基取代底物均表现出良好的耐受性。克级实验验证了其实际应用潜力，且产物可进一步衍生化进行硫氰化或碘化反应，为药物分子修饰提供了新途径。

关键词： C-H 活化反应；芳基化；硒硫化；烯化；胺化

Abstract

Pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines are a class of heterocyclic compounds with significant biological activities and rigid structures, demonstrating broad application potential in drug development (e.g., antitumor, antidiabetic, antimalarial) and materials science (e.g., organic light-emitting diodes, sensors, organic solar cells). However, traditional synthetic methods for their core structures often suffer from low selectivity, multiple steps, and difficulties in precisely constructing multi-substituted derivatives. This thesis focuses on C-H activation reactions, developing a series of green and efficient synthetic methods to successfully achieve arylation, amination, selenation, sulfuration, and alkenylation of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines.

Palladium-catalyzed C-H arylation reactions were conducted using palladium acetate as the catalyst, in synergy with the X-Phos ligand, in toluene solvent, achieving direct C-H arylation of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines with aryl iodides. By adjusting substrate ratios and steric hindrance, selective synthesis of mono-arylated (C1 position) or di-arylated (C1 and C3 positions) products was achieved with yields ranging from 44% to 88%. The reaction conditions are mild, with broad substrate compatibility, accommodating both electron-donating and electron-withdrawing groups, and scalable to gram-scale preparation (yield 65%).

Palladium-catalyzed C-H alkenylation reactions also utilized palladium acetate as the catalyst, interacting with the ligand L-pyroglutamic acid, to achieve C3-H alkenylation of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines with allyl esters (such as ethyl acrylate and adamantane-derived esters) in acetic acid, yielding 81%. Coupling with bioactive molecules like L-menthol derivatives was also successfully achieved.

C-H selenation/sulfuration reactions of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines were promoted by iodine (I₂), selectively functionalizing C-H bonds with diaryl diselenides or disulfides in DMSO, successfully constructing 3-monoselenated, 1,3-diselenated, and 1-sulfurated products. By adjusting substrate ratios and temperature, reaction sites and substitution patterns could be precisely controlled, with yields ranging from 24% to 85%. This reaction does not require transition metal catalysis, features green conditions, and is applicable to heterocyclic thiols (e.g., thiophene thiol). Single-crystal X-ray diffraction confirmed the product structures, and gram-scale experiments (yield 84%) and derivatization (e.g., palladium-catalyzed coupling) further highlighted their synthetic value.

Alkyne C-H arythiolation reactions primarily involve two systems: base-promoted and oxidant-promoted. The base-promoted system uses imidazole in acetonitrile to selectively arythiolate 1-phenylethynylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines with aryl thiols, generating (*Z*)- or (*E*)-vinyl sulfides with yields between 75% and 95%, and *Z/E* ratios ranging from 10:1 to 1:1. The (NH₄)₂S₂O₈-mediated system with

diphenyl diselenides or thiophenols and pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline alkynes at room temperature for 45 minutes produced (E)-configured diselenated products and (Z)- or (E)-vinyl sulfides with yields between 70% and 85%. This method shows strong compatibility and adaptability to complex substrates, with further derivatization potential, thus the products exhibit broad versatility.

Copper-promoted C1-H amination reactions utilized tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate ($[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$) as the catalyst, with *N*-fluorobenzenesulfonimide (NFSI) as the amination reagent, achieving direct C1 amination of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines. The reaction completed within 30 minutes at 100 °C with yields up to 96%, showing good tolerance to 7-, 8-position substituents and 4-aryl substituted substrates. Gram-scale experiments verified its practical application potential, and further derivatization for thiocyanation or iodination provided new pathways for drug molecule modification.

This study proposes a multifunctional reaction system for C-H activation of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines, significantly enhancing synthetic efficiency and structural diversity. All methods demonstrate simplicity, mild reaction conditions, and broad substrate compatibility, validated through gram-scale reactions and derivatization experiments. Future research will delve into reaction mechanisms, expand substrate options, and explore applications in natural products, drug synthesis, and materials.

Key words: C-H activation; Arylation; Arylselenylation or Sulfenylation; Alkenylation; Amination

目录

| | |
|--|-----------|
| 摘要..... | I |
| Abstract | II |
| 目录..... | IV |
| 第一章 绪论..... | 1 |
| 1.1 引言..... | 1 |
| 1.2 吡咯并[1,2- <i>a</i>]喹喔啉骨架的构建方法..... | 2 |
| 1.2.1 过渡金属催化构建吡咯并[1,2- <i>a</i>]喹喔啉骨架..... | 2 |
| 1.2.2 有机催化构建吡咯并[1,2- <i>a</i>]喹喔啉骨架..... | 9 |
| 1.2.3 无催化剂条件下构建吡咯并[1,2- <i>a</i>]喹喔啉骨架..... | 12 |
| 1.3 吡咯并[1,2- <i>a</i>]喹喔啉直接 C-H 键功能化反应..... | 18 |
| 1.3.1 吡咯并[1,2- <i>a</i>]喹喔啉卤化反应研究..... | 19 |
| 1.3.2 吡咯并[1,2- <i>a</i>]喹喔啉氟化反应研究..... | 20 |
| 1.3.3 吡咯并[1,2- <i>a</i>]喹喔啉硒化/硫化反应研究..... | 21 |
| 1.3.4 吡咯并[1,2- <i>a</i>]喹喔啉环化反应研究..... | 22 |
| 1.4 选题思路..... | 22 |
| 第二章 钯催化的吡咯并[1,2- <i>a</i>]喹喔啉的 C-H 芳基化反应..... | 24 |
| 2.1 引言..... | 24 |
| 2.2 实验试剂及仪器..... | 25 |
| 2.3 结果与讨论..... | 27 |
| 2.3.1 反应条件优化..... | 27 |
| 2.3.2 底物适用范围研究..... | 29 |
| 2.3.3 克级制备实验..... | 32 |
| 2.3.4 衍生化反应研究..... | 32 |
| 2.3.5 机理探究..... | 32 |
| 2.4 实验部分..... | 34 |
| 2.4.1 吡咯并[1,2- <i>a</i>]喹喔啉 C-H 芳基化反应步骤..... | 34 |
| 2.4.2 克级制备实验步骤..... | 34 |
| 2.4.3 衍生化反应步骤..... | 34 |

| | |
|--|----|
| 2.4.4 产物的数据表征..... | 34 |
| 2.5 本章小结..... | 43 |
| 第三章 钯催化的吡咯并[1,2- <i>a</i>]喹啉与烯丙酯的 C-H 烯化反应..... | 44 |
| 3.1 引言..... | 44 |
| 3.2 实验试剂及仪器..... | 45 |
| 3.3 结果与讨论..... | 46 |
| 3.3.1 反应条件优化..... | 46 |
| 3.3.2 底物适用范围研究..... | 48 |
| 3.3.3 克级制备实验..... | 49 |
| 3.3.4 衍生化反应研究..... | 50 |
| 3.3.5 机理探究..... | 50 |
| 3.4 实验部分..... | 51 |
| 3.4.1 C3-H 烯丙基化反应步骤..... | 51 |
| 3.4.2 克级制备实验步骤..... | 51 |
| 3.4.3 衍生化反应步骤..... | 52 |
| 3.4.4 产物的数据表征..... | 52 |
| 3.5 本章小结..... | 60 |
| 第四章 I ₂ 促进吡咯并[1,2- <i>a</i>]喹啉的直接 C-H 芳硒化反应..... | 61 |
| 4.1 引言..... | 61 |
| 4.2 实验试剂及仪器..... | 62 |
| 4.3 结果与讨论..... | 62 |
| 4.3.1 反应条件优化..... | 62 |
| 4.3.2 C-3 单芳硒化反应底物适用范围..... | 64 |
| 4.3.3 C1, C3-双芳硒化反应底物适用范围..... | 65 |
| 4.3.4 C3-硫化反应底物适用范围..... | 66 |
| 4.3.5 克级制备实验..... | 67 |
| 4.3.6 C-3 位单芳硒化产物衍生化反应..... | 68 |
| 4.3.7 反应机理探究..... | 68 |
| 4.4 实验部分..... | 70 |
| 4.4.1 C-3 单芳硒化反应基本步骤..... | 70 |
| 4.4.2 C1, C3-双芳硒化反应基本步骤..... | 70 |
| 4.4.3 芳香族硫化物反应基本步骤..... | 70 |
| 4.4.4 克级制备实验步骤..... | 70 |
| 4.4.5 衍生化反应步骤..... | 70 |

| | |
|---|-----|
| 4.4.6 产物的数据表证..... | 71 |
| 4.5 本章小结..... | 84 |
| 第五章 苯乙炔基吡咯并[1,2- <i>a</i>]喹喔啉选择性芳硫、芳硒化反应..... | 85 |
| 5.1 引言..... | 85 |
| 5.2 实验试剂及仪器..... | 86 |
| 5.3 结果与讨论..... | 87 |
| 5.3.1 反应条件优化..... | 87 |
| 5.3.2 底物适用范围研究..... | 90 |
| 5.3.3 克级制备实验..... | 94 |
| 5.3.4 衍生化反应研究..... | 94 |
| 5.3.5 机理探究..... | 95 |
| 5.4 实验部分..... | 97 |
| 5.4.1 碱促进的芳硫化基本步骤..... | 97 |
| 5.4.2 氧化剂促进的芳硒化基本步骤..... | 97 |
| 5.4.3 氧化剂促进的芳硫化基本步骤..... | 98 |
| 5.4.4 克级制备实验步骤..... | 98 |
| 5.4.5 衍生化反应步骤..... | 98 |
| 5.4.6 产物的数据表证..... | 99 |
| 5.5 本章小结..... | 124 |
| 第六章 铜促进的吡咯并[1,2- <i>a</i>]喹喔啉与 <i>N</i> -氟代双苯磺酰胺 C1-H 胺化反应.. | 125 |
| 6.1 引言..... | 125 |
| 6.2 实验试剂及仪器..... | 126 |
| 6.3 结果与讨论..... | 126 |
| 6.3.1 反应条件优化..... | 126 |
| 6.3.2 底物适用范围研究..... | 128 |
| 6.3.3 克级制备实验..... | 129 |
| 6.3.4 衍生化反应研究..... | 130 |
| 6.3.5 机理探究..... | 130 |
| 6.4 实验部分..... | 131 |
| 6.4.1 吡咯并[1,2- <i>a</i>]喹喔啉 C1-H 胺化反应步骤..... | 131 |
| 6.4.2 克级制备实验步骤..... | 132 |
| 6.4.3 衍生化反应步骤..... | 132 |
| 6.4.4 产物的数据表证..... | 132 |
| 6.5 本章小结..... | 139 |

| | |
|----------------|-----|
| 第七章 总结与展望..... | 141 |
| 7.1 总结..... | 141 |
| 7.2 创新..... | 143 |
| 7.3 展望..... | 143 |
| 参考文献..... | 145 |
| 附录..... | 160 |
| 核磁谱图..... | 160 |
| 致谢..... | 178 |
| 个人简介..... | 179 |
| 导师评语..... | 180 |

第一章 绪论

1.1 引言

吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉及其衍生物作为具有独特刚性骨架与生物活性的氮杂环化合物，近年来因其应用价值受到广泛的关注。在药物研发领域，其核心骨架通过结构修饰可显著提升药理活性，目前已报道对肿瘤^[1]、糖尿病^[2]、癌症^[3-6]、结核病^[7]、疟疾^[8]、细菌感染^[9]和病毒感染^[10]等疾病模型表现出显著抑制作用。在材料学领域，骨架的刚性共轭特性使其具有优异的载流子迁移率和环境稳定性，成为有机场效应晶体管（OFET）^[11]、柔性电子器件以及可穿戴传感器^[12]的理想候选材料。同时，其能级结构与高荧光量子产率^[13]，不仅能开发高效有机发光二极管（OLED）^[14]和有机太阳能电池（OPV）^[15]，还推动了在光探测器、金属离子荧光探针^[16]和活细胞成像等生物医学领域的创新应用。吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉及其衍生物不仅为药物设计与材料工程提供了分子基础，更凸显了开发新型取代衍生物与精准合成策略的重要理论价值与实际应用需求。

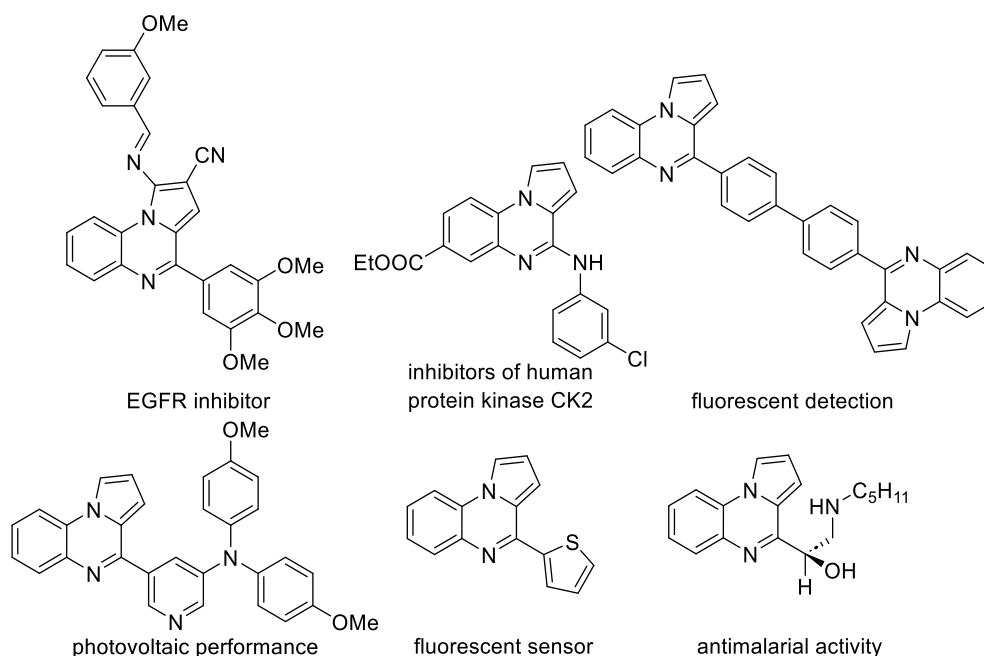


图 1-1 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉骨架的应用分子

Figure 1-1 Application molecule of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines structure

1.2 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉骨架的构建方法

1965年, Cheeseman 和 Tuck 首次报道了基于马来酸酐与喹喔啉的多步串联反应路线^[17], 该策略通过 Michael 加成、脱羧、氯化及加氢还原等四步反应最终构建目标分子, 但存在反应步骤冗长、需使用高压氢化设备等局限性。之后他们进一步优化合成路径^[18], 以 *N*-(2-酰基苯基)吡咯为前体, 在甲酸回流条件下实现了一步环化反应, 虽将合成步骤缩减至单步, 但仍需依赖剧毒且有强腐蚀性的 PCl_3 作为氯化试剂。此类试剂不仅易与质子性溶剂发生剧烈放热反应, 其副产物处理更会带来严重安全与环保隐患。因此, 开发操作安全、条件温和且环境兼容性强的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的绿色合成新方法, 至今仍是该领域的研究重点与挑战。

1.2.1 过渡金属催化构建吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉骨架

过渡金属催化剂作为现代有机合成的核心工具, 在高效构建 C-C 键、C-杂原子键及复杂杂环体系中展现出不可替代的作用^[19]。以钯 (Pd)、铜 (Cu)、铁 (Fe)、钌 (Ru)、铑 (Rh) 等为代表的金属催化剂, 通过调控反应路径, 实现了 sp^3 、 sp^2 及 sp 杂化碳的精准功能化^[20]。例如, 铜催化剂在[4+2]环加成反应中高效构建双环体系, 而钌和铑催化的[2+2+2]环化策略则为多环芳烃的合成提供了模块化途径^[20-28]。在偶联反应领域, Suzuki-Miyaura 和 Kumada-Corriu 等经典方法被广泛应用于 sp^2/sp 杂化碳的键合, 如钯催化下芳基硼酸与卤代物的交叉偶联^[29], 其产物中富含大共轭体系与活性位点, 为药物分子 (如抗肿瘤衍生物) 及光电材料 (如 OLED 发光体) 的进一步功能化奠定了基础^[28,30]。

2008年, 马大为课题组^[31]开创性地开发了铜催化一锅法合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的新策略 (图 1-2)。该体系以邻卤代三氟乙酰苯胺和吡咯羧酸酯为原料, 在 CuI/L -脯氨酸协同催化下, 通过在 DMSO 溶剂中 80°C 反应实现 C-N 偶联、水解以及缩合过程, 通过原位水解释放的氨基会触发分子内环化, 最终以 54-97% 产率高效构筑目标产物。

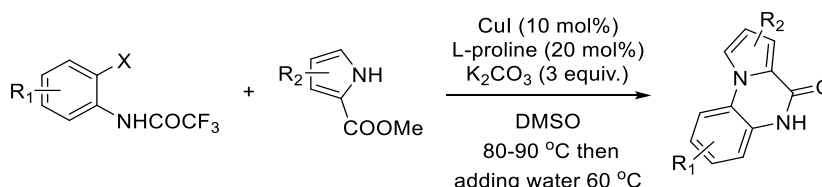


图 1-2 一锅法合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉

Figure 1-2 One-pot process to pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines

2012年, Pereira 团队^[32]开发了一种零价铁 (Fe^0) 催化的氧化还原策略, 可以通过 Pictet-Spengler 环化反应高效构建 4-烷基取代吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉及其衍生物 (图 1-3)。

该反应以脂肪醇（如乙醇、丙醇）或苯甲醇兼具醛源与溶剂的双重功能，在 Fe 粉和浓盐酸同时存在下，实现芳环与吡咯单元的精准偶联。底物普适性研究表明，乙醇作为底物时产率最优，而甲醇因竞争性氧化路径导致收率显著降低，因为体系中生成的甲醛易被 Fe/盐酸体系过度氧化为甲酸，进而抑制目标环化进程。这一发现揭示了醇类碳链长度对反应选择性的关键影响，为烷基取代基的反应路线设计提供了理论依据。

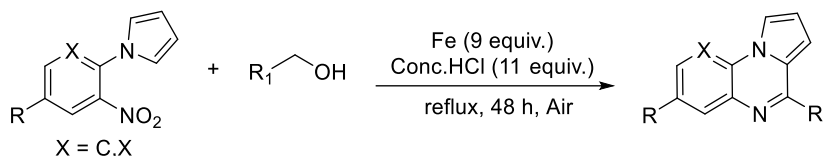


图 1-3 基于氧化还原策略的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的合成

Figure 1-3 Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines based on a redox strategy

2015 年，马晨团队^[33]报道了一种铜催化的偶联-脱羧环化串联策略，实现了吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉类化合物的高效合成（图 1-4）。该反应以 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ （6 mol%）为催化剂， α -氨基酸与 *N*-(2-卤代苯基)吡咯为底物，在 DMSO 溶剂及 K_3PO_4 碱性条件下，通过氧化偶联与脱羧环化的协同作用，以 12%-84% 的产率一步构建目标骨架。机理研究表明，因芳基碘化物相较于溴代物更易发生氧化加成，显著提升了偶联效率。该方法通过单锅反应实现 C-N 偶联与脱羧环化的调控，为氮杂环的功能化绿色合成提供了新思路。

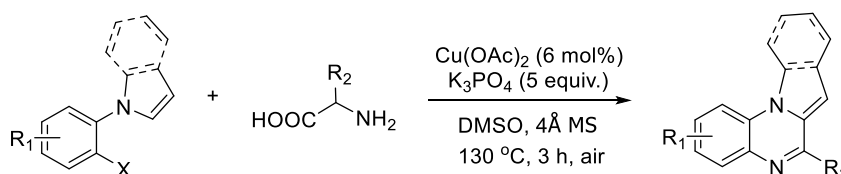


图 1-4 铜催化的 *N*-(2-卤代苯基)吡咯合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉反应

Figure 1-4 Copper-catalyzed reaction of *N*-(2-halophenyl)pyrrole to pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines

2015 年，张志国课题组^[34]开发了一种铁催化分子内 $\text{C}(\text{sp}^2)$ -N 环化策略，高效构建了多取代吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉骨架（图 1-5）。该反应以 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ （20 mol%）为催化剂，在乙酸溶剂中于 80 °C 下通过分子内 C-N 键偶联实现环化，成功合成了含不同取代基(H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COOEt}$)的苯环以及杂环（吡啶、吡嗪）修饰的目标产物，收率范围为 56%-91%。该策略在温和条件下实现了更广的底物范围，在药物分子的模块化修饰中展现出潜在应用价值。

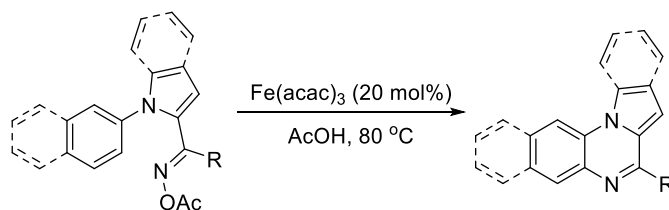


图 1-5 $\text{C}(\text{sp}^2)$ -N 键环化反应构建吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉

Figure 1-5 Construction of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines by $\text{C}(\text{sp}^2)$ -N bond cyclization reaction

2017年, Chaskar 团队^[35]开发了一种铜催化的 C-H 官能化新策略, 通过 α -H 氧化脱羧反应高效构建吡咯并[1,2-*a*]喹啉及其衍生物 (图 1-6)。该反应以芳基乙酸为前体, 在 CuSO_4 (10 mol%) 催化体系、2,2'-联吡啶 (20 mol%) 配体, 在 DMF 溶剂中于 130°C 下反应 8 h, 通过连续的 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H 键活化、脱羧和环化过程, 以 69%-92%的产率获得目标产物。机理研究表明, 2,2'-联吡啶配体通过螯合作用稳定 $\text{Cu}(\text{II})$ 活性中心, 促进芳基乙酸 α -H 的选择性氧化, 同时抑制过度脱羧导致的副反应。此项工作为杂环的 C-H 键活化反应合成提供了新思路, 尤其在抗糖尿病前体化合物的结构修饰中展现出应用潜力。

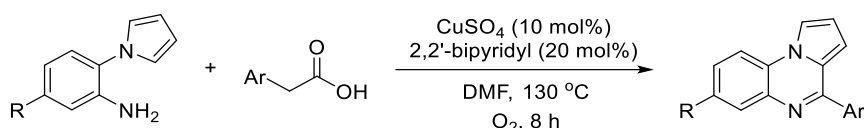


图 1-6 基于 C-H 活化反应的吡咯并[1,2-*a*]喹啉的合成

Figure 1-6 Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines based on C-H activation strategy

2017年, 唐晓东团队^[36]开发了一种铜催化的自由基介导 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H 氧化偶联策略, 高效构建了吡咯并[1,2-*a*]喹啉刚性骨架 (图 1-7)。该反应以 *N*-(2-氨基苯基)吡咯与甲基喹啉醛为底物, 在 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 或 CuCl_2 (10 mol%) 催化下, 以 DMF 为溶剂于 120 - 130°C 下通过自由基链式反应实现 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H 键的直接官能化反应。机理研究表明, $\text{Cu}(\text{II})$ 催化剂通过单电子转移 (SET) 激活底物 C-H 键, 并生成氮中心自由基中间体, 随后与醛基发生选择性偶联, 最终经芳构化闭环形成目标产物。该方法避免了预官能化步骤, 且通过自由基路径突破了电子效应对反应活性的限制, 对吸电子基 ($-\text{NO}_2$) 和给电子基 ($-\text{OMe}$) 取代底物均展现良好兼容性。

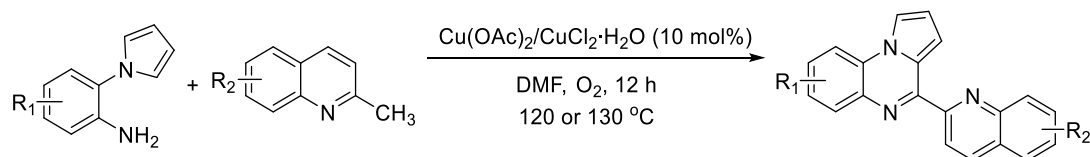
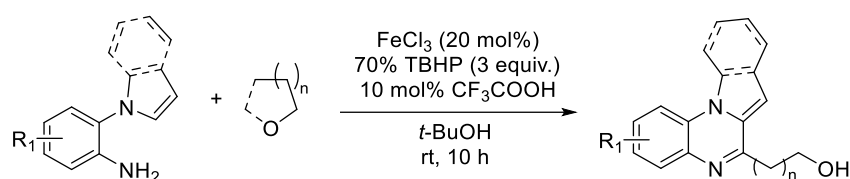


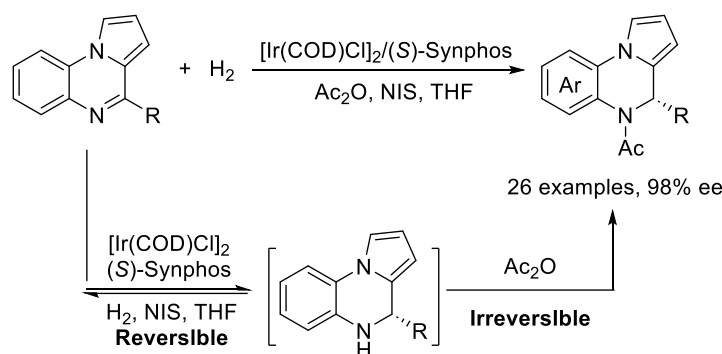
图 1-7 基于自由基氧化偶联策略和可能机制的吡咯并[1,2-*a*]喹啉的合成

Figure 1-7 Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines based on radical oxidative coupling strategy

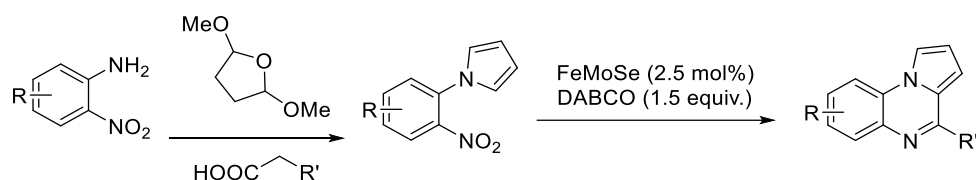
2017年, 严汝龙课题组^[37]开发了一种高效铁催化 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H 键官能化策略, 实现了吡咯并[1,2-*a*]喹啉衍生物的模块化合成 (图 1-8)。该反应以 FeCl_3 (10 mol%) 为催化剂, *N*-(2-氨基苯基)吡咯与商业可得的芳基醚为底物, 在叔丁醇为溶剂条件下于 120°C 反应 12 h, 通过自由基介导的 C-H 键活化与分子内环化, 以 44%-97%的产率构建多取代目标产物。机理研究表明, FeCl_3 通过单电子氧化生成氮中心自由基, 随后触发醚键的 β -O 均裂, 形成碳自由基中间体并完成环化闭环。该策略以廉价 FeCl_3 为催化剂, 实现底物的广泛兼容性, 且无需配体或惰性气体保护, 操作简便。

图 1-8 一锅法合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉Figure 1-8 One-pot synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines

2017年,周永贵团队^[38]通过采用乙酸酐对氢化产物进行原位保护以抑制毒化效应,开发出一种铱催化多环含氮杂芳烃(包括吡咯/吲哚[1,2-*a*]喹喔啉和菲啶)的对映选择性氢化新方法(图 1-9)。该策略成功实现了手性二氢吡咯/吲哚[1,2-*a*]喹喔啉和二氢菲啶的高效制备,产物对映体过量值最高可达 98%。所建立的方法不仅展现出优异的底物普适性和操作便利性,更在药物化学领域显示出重要的应用前景。

图 1-9 吡咯/吲哚并[1,2-*a*]喹喔啉的不对称氢化反应Figure 1-9 Asymmetric hydrogenation reaction of pyrrole/indolo[1,2-*a*]quinoxalines

2019年,Phan、Tran 及其合作者^[39]开发了一种基于 FeMoSe 纳米片的多相催化体系,实现了吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的高效合成(图 1-10)。该策略分为两个关键步骤:首先,以 2-硝基苯胺衍生物为前体,在兼具质子源与导向基功能芳基乙酸促进下,通过亲核取代反应实现吡咯基的精准引入;随后,在 FeMoSe 催化剂(2.5 mol%)及 DABCO(1.5 equiv.)存在下,于 120 °C 乙腈溶剂中进行分子内环化反应,产率达 43%-91%。研究表明, DABCO 通过中和反应生成的酸性副产物,同时作为有机碱促进脱硝基化过程,显著提升环化效率。该多相策略具有绿色可持续、底物耐受性广、操作简便等优势。

图 1-10 一种合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的非均相两步法Figure 1-10 A heterogeneous, two-step approach toward synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines

2020年, Hong 团队^[40]开发了一种基于 Knölker 铁配合物的转移加氢策略, 实现了吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的高效直接合成(图 1-11)。该反应以 *N*-(2-硝基苯基)吡咯与脂肪醇(如异丙醇、环己醇)为原料, 在 Knölker 铁催化剂、氧化三甲胺(TMAO)及甲苯溶剂中, 通过连续的氢转移-环化反应, 以 68%-92%的产率构建目标产物。该方法对硝基苯环上的取代基(如-Cl、-Br、-CF₃)和醇类碳链长度均展现出优异的耐受性。通过克级放大实验以及产物衍生化, 证实其在抗疟疾药物合成中的实用价值, 为多环芳烃的可持续合成提供了新的思路。

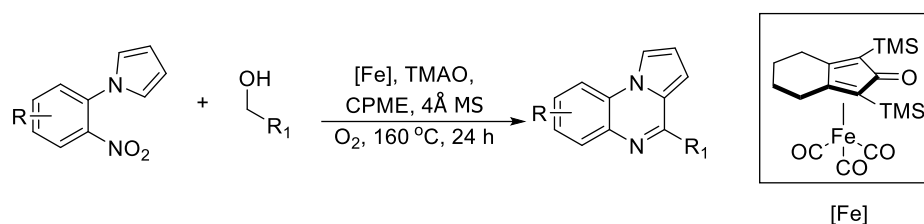


图 1-11 基于氢转移策略的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的合成

Figure 1-11 Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines lines based on hydrogen transfer strategy

2020年, 严汝龙课题组^[41]首次报道了一种基于有机硼酸的铜催化策略, 实现了吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉类化合物的模型反应(图 1-12)。该反应以芳基/烷基硼酸为原料, 在 Cu(OPiv)₂ (10 mol%) 催化下, 以二氯甲烷为溶剂, 于 80 °C 下反应 12 h, 通过 Suzuki-Miyaura 型偶联与分子内环化的协同作用, 成功构建了 76 种取代模式多样的目标化合物, 产率介于 22%-77%之间。此项工作为基于硼化学的杂环合成开辟了新方向, 在光电材料的多样性设计中也展现出潜在价值。

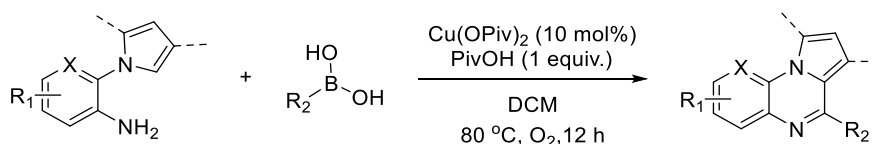
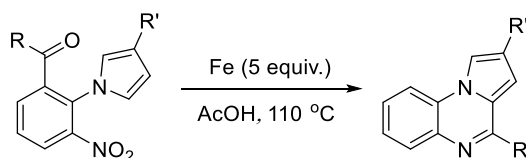


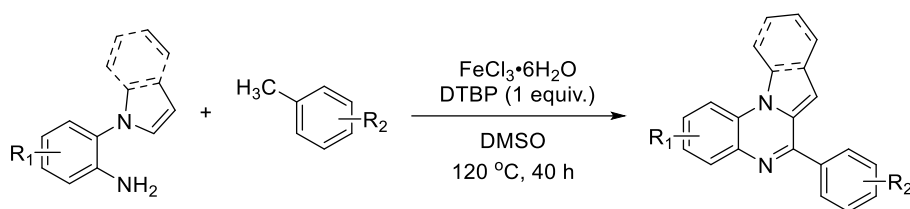
图 1-12 通过 Cu(OPiv)₂ 催化烷基硼酸合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉

Figure 1-12 Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines from alkyl boric acid via Cu(OPiv)₂ catalysis

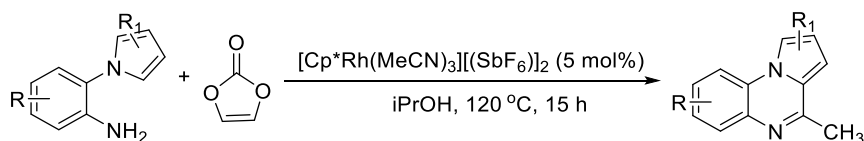
2021年, Bhattacharya 团队^[42]开发了一种创新的分子内环化策略, 成功实现了 2,4-二芳基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的高选择性合成(图 1-13)。该策略通过三步串联反应完成: 首先, 查尔酮与甲苯磺酰基甲基异氰化物(TosMIC)在 K₂CO₃ (2.0 equiv.) 存在下发生 [2+1]环加成, 生成 α -异氰基酮中间体; 随后经过酰基重排形成硝基芳烃前体; 最终通过亲核芳香取代(SNAr)反应以及分子内环化, 以 66%的收率构建目标产物。机理研究表明, TosMIC 作为碳合成子通过异氰基的强亲核性驱动初始缩合, 而硝基的强吸电子效应显著加速 SNAr 步骤的环化速率。此项工作为复杂的氮杂环的合成开辟了新途径。

图 1-13 分子内环化合成 2,4-二取代吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉Figure 1-13 Intramolecular annulation toward synthesis of 2,4-disubstituted pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines

2021 年, Hong 团队^[43]开发了一种铁催化的氧化偶联策略, 实现了 4-芳基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的高效构建(图 1-14)。该反应以廉价易得的甲基芳烃为原料, 在 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 催化剂与过氧化二叔丁基(DTBP, 1.0 equiv.)氧化剂协同作用下, 以甲苯为溶剂于 $120\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 40 h, 通过自由基介导的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键活化与分子内环化, 合成目标产物。此项工作为惰性 C-H 键的直接官能化提供了示范作用。

图 1-14 基于 Fe 催化氧化偶联策略合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉Figure 1-14 Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines based on oxidative coupling strategy via Fe catalysis

2021 年, 马养民课题组^[44]开发出一种铑催化/游离氨基导向的吡咯基/吲哚基苯胺与碳酸亚乙烯酯的[5+1]环化新策略(图 1-15), 成功实现了系列高附加值 4-甲基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉类化合物的高效合成。该方法的显著特征体现在: 反应体系高度精简(无需外加氧化剂、添加剂及碱基参与)、具备优异的官能团耐受性(涵盖 34 种底物)、以及突出的产物收率(最高达 94%)。值得注意的是, 生物活性评估表明, 所制得的化合物在抗菌药物研发领域展现出良好的应用前景。

图 1-15 基于铑催化的[5+1]环化反应合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉Figure 1-15 Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines based on Rhodium catalysed [5+1] cyclization

2022 年, 马永敏研究团队^[45]在杂环合成领域实现重要突破, 开发了基于铜催化[5+1]环化策略的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉高效构筑新方法(图 1-16)。该体系以 *N,N*-二甲基乙醇胺为底物进行反应, 在 CuBr_2 (15 mol%) 催化及氧气氧化条件下, 在正丁醇溶剂中于 $120\text{ }^\circ\text{C}$, 反应完成六元杂环的精准组合。机理研究表明, CuBr_2 通过配位活化乙醇胺的 C-H 键, 触发分子内脱氢形成关键烯胺中间体, 随后与吡咯单元发生选择性[5+1]环化,

并成功应用于抗抑郁药物 Vilazodone 关键中间体的克级制备, 为功能化氮杂环化合物的绿色合成提供了新路线。

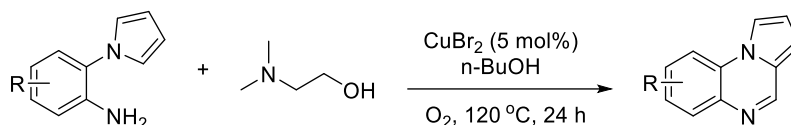


图 1-16 通过 CuBr₂ 催化从 N,N-二甲基乙醇胺合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉

Figure 1-16 Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines from N,N-dimethylethanolamine via CuBr₂ catalysis

2023 年, 马养民课题组^[46]开发了一种基于钌催化双功能策略的新型[5+1]环化反应。该工作采用 RuCl₃/三氟乙醇协同催化体系, 通过脱氢与氢转移的级联过程, 成功实现了吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉类化合物的高效合成 (图 1-17)。该催化体系无需外加氧化剂或配体, 通过精确调控反应物的电子特性, 可构建结构多样性的目标分子, 为杂环化合物的精准合成提供了双重路径。

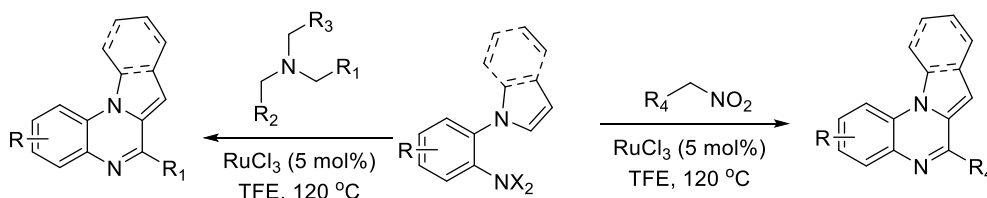


图 1-17 基于无受体脱氢和氢转移策略的钌催化合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉

Figure 1-17 Ruthenium-catalysed synthesis pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines based on acceptorless dehydrogenation and hydrogen transfer strategy

2023 年, 谢峰课题组^[47]报道了基于钯催化转移氢化的高效策略, 成功实现吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉类化合物的水相合成 (图 1-18)。该研究以 *N*-(2-硝基苯基)吡咯为前体, 在甲酸与钯催化剂的协同作用下, 通过原位氢转移完成硝基向氨基的精准转化, 绕过了传统硝基预还原步骤。该反应体系采用水作为绿色反应介质, 对烷基脒、芳基脒及杂环脒等各类底物均展现出优异的兼容性。该方法通过原子经济性路径实现分子骨架的精准构建, 为杂环化合物的环境友好型合成提供了新思路。

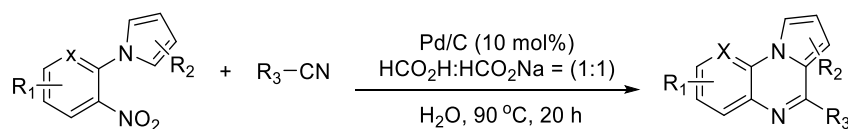


图 1-18 基于钯催化转移加氢策略合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的制备

Figure 1-18 Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines based on palladium catalysed transfer hydrogenation strategy

1.2.2 有机催化构建吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉骨架

近年来, 有机催化合成方法在吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉骨架的绿色合成中展现出了显著的优势。通过对催化剂设计和优化反应路径, 成功实现了温和条件下的分子内环化、底物活化和多组分协同转化, 显著提升了反应的原子经济性和官能团兼容性。一系列突破性的报道标志着该领域向高效化、精准化发展。

2013年, 田仕凯课题组^[48]开发了一种基于硼酸酯/手性联萘酚(B(OMe)₃/(R)-BINOL)协同催化的不对称 Pictet-Spengler 环化策略, 成功实现了 4,5-二氢吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉类化合物的合成(图 1-19)。该反应以 *N*-(2-氨基苯基)吡咯和醛作为底物, 在以二氯甲烷(DCM)作为溶剂情况下, 加入 4Å 分子筛, 于 -40 °C 下反应 15 h, 得到目标产物, 收率为 80%-99%, ee 值为 72%-95%。该催化方法展现出了广泛的底物普适性, 通过硼酸酯与手性联萘酚的协同效应, 突破了传统 Pictet-Spengler 反应在手性控制方面的局限性。

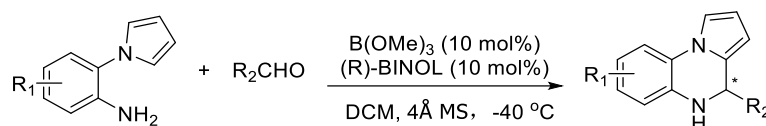


图 1-19 Pictet-Spengler 类型反应合成 4,5-二氢吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉

Figure 1-19 Acid-catalyzed Pictet-Spengler-type reaction for the synthesis of 4,5-dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines

2015年, Nath 研究团队^[49]开发了一种基于十二烷基苯磺酸(DBSA)催化的高效串联策略, 成功实现吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉类化合物的合成(图 1-20)。该研究采用一锅两步法: 首先在乙醇绿色溶剂中, 以 *N*-(2-氨基苯基)吡咯与醛类化合物为底物, 通过 DBSA 促进的酸催化环化反应生成 4,5-二氢吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉中间体; 随后引入 KMnO₄ 进行选择性氧化芳构化, 最终以 40-90% 的收率获得目标产物。该方法展现出优异的官能团适应性, 且反应条件温和、耗时短, 充分体现了绿色化学中原子经济性与过程简单化的核心理念。

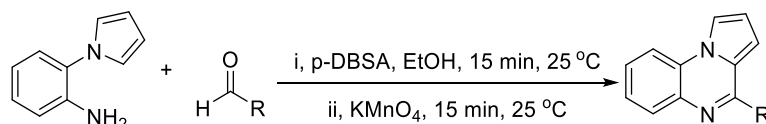
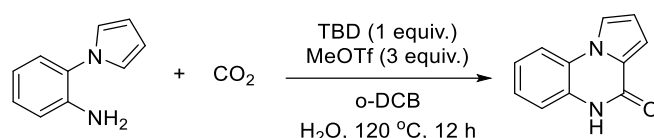


图 1-20 十二烷基苯磺酸催化醛合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉

Figure 1-20 Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines from aldehydes via dodecylbenzene sulfonic acid catalysis

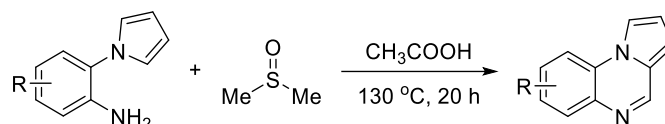
2016年, 席婵娟课题组^[50]在碳资源化利用领域取得突破性进展, 首次报道了以 CO₂ 作为可持续羰基源的无过渡金属催化体系, 成功实现了吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉酮的高效构筑(图 1-21)。机理研究表明, TBD 作为有机强碱可高效活化 CO₂ 生成活性羰基化合物, 而 MeOTf 则通过原位生成 *N*-甲基化中间体促进分子内环化进程, 二者协同作用实现了 C-N 键与 C=O 键的精准组装。

图 1-21 使用 CO₂ 合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉酮的反应Figure 1-21 Reaction of synthesizing pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalinones using CO₂

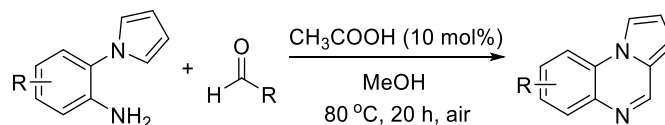
2016 年, 马晨课题组^[51]开发了一种基于对甲苯磺酸一水合物 (TsOH·H₂O) 催化的高效策略, 通过分子内 C-C 键选择性裂解实现吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉类化合物的精准构建 (图 1-22)。该体系以 DMSO 为双功能化介质, 在布朗斯特酸催化下促使 1,3-二酮底物发生连续脱羧/环化反应, 成功合成系列 4-位取代的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉衍生物, 收率为 34-96%。该方法展现出卓越的底物适应性, 为复杂氮杂稠环化合物的合成提供了新型的键断裂-重组路径。

图 1-22 TsOH·H₂O 催化 1,3-二酮合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的制备Figure 1-22 Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines from 1,3-diketones via TsOH·H₂O catalysis

2017 年, 马晨课题组^[52]报道了一种基于 DMSO/乙酸双功能体系的绿色氧化策略, 成功实现吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉及衍生物的高效合成 (图 1-23)。该研究以 *N*-(2-氨基苯基)吡咯为通用前体, 在 DMSO 既作为反应介质又作为温和氧化剂的协同作用下, 通过乙酸促进的质子转移-环化级联反应完成分子骨架重构, 以收率 12-94% 获得目标产物。

图 1-23 DMSO 参与的绿色合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的策略Figure 1-23 Strategy for green synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline involving DMSO

2019 年, Patel 课题组^[53]开发了一种基于乙酸介导的氧化环化策略, 实现了 4-芳基取代吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉类化合物的高效绿色合成 (图 1-24)。该方法对多种芳基取代基均展现出优异兼容性, 且成功应用于具有抗炎、抗菌活性的喹喔啉类前体的合成, 为药物分子可持续制备提供了新路径。

图 1-24 乙酸催化的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的合成策略Figure 1-24 Synthesis strategy of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline catalyzed by acetic acid

2021 年, Nguyen 与 Phan 团队^[54]在元素硫催化领域实现技术革新, 开创了以为 S_8 关键催化介质的固态偶联新策略, 成功构建结构多样的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉类化合物(图 1-25)。该体系突破性采用无溶剂熔融反应模式, 以 *N*-(2-硝基苯基)吡咯为氮源前体, 芳基乙酸或苯甲醇作为碳源, 在 DABCO 碱调控下, 在 140 °C 空气氛围中, 通过 S_8 催化进行脱羧/自由基偶联反应过程, 实现分子骨架的高效合成。该方法独特的固态反应特性为连续流化学工艺开发提供了新思路, 在光电材料构建中展现出潜在应用价值。

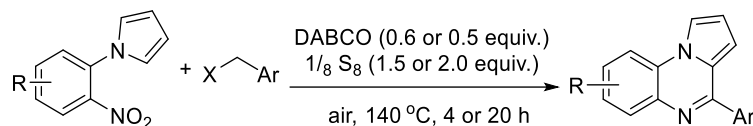


图 1-25 S_8 催化芳基乙酸或醇合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉

Figure 1-25 S_8 catalyzed synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline from arylacetic acid or alcohol

2021 年, 马养民课题组^[55]设计出双功能化酸性离子液体介导的水相合成体系(图 1-26)。该研究基于咪唑鎓盐的仿生质子中继网络, 以 α -氧代羧酸与 *N*-(2-氨基苯基)吡咯为模型底物, 在水/乙酸混合介质中实现室温条件下成功进行高效环化反应 (6-12 h)。

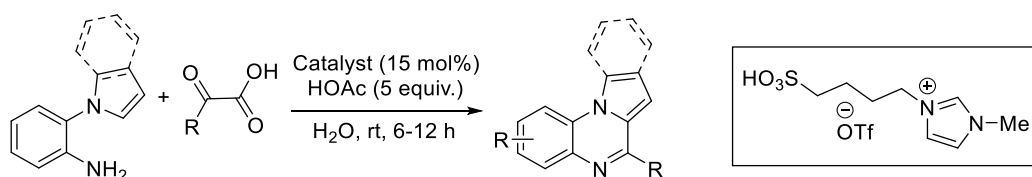


图 1-26 离子液体催化 α -氧羧酸合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的策略

Figure 1-26 Strategy of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines from α -oxocarboxylic acid via ionic liquid catalysis

2021 年, Verma 团队^[56]报道了一种基于拓扑化学控制的 6π 电环化-去酰化串联策略, 实现了 4-杂芳基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的精准构筑(图 1-27)。该研究创造性利用胺取代茛酮的构象, 在布朗斯特酸介导下发生立体专一性的 6π 电环化, 生成高张力螺旋二氢喹喔啉中间体, 随后通过碘介导的动态共价重组实现酰基定向切除, 最终获得具有合成 4-杂芳基目标分子。该策略可成功构建含噻吩、吡啶等杂环的功能化喹喔啉衍生物(收率 65-88%), 为拓展多环芳烃的药物化学种类提供了新的方法。

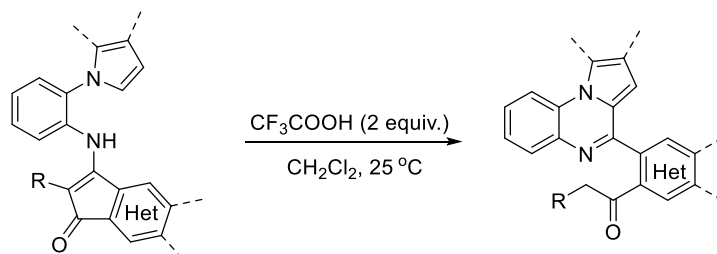


图 1-27 6π -电环化合成 4-(2-酰基)苯基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的策略

Figure 1-27 6π -electrocyclization toward synthesis of 4-(2-acyl)phenyl pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines

2021年, Pramanik 与 Mandal^[57]开发了一种基于高负载布朗斯特酸催化的动态共价反应策略, 成功构建了结构复杂的含氮杂稠环化合物体系(图 1-28)。该研究以 2-(*N*-吡咯基)苯胺为动态骨架, 在大量对甲苯磺酸(*p*-TsOH, 50 mol%) 构建的强质子化环境中, 通过反应 10 h 成功实现靛红衍生物与多样化亲核试剂的精准偶联。这种将高负载酸与动态共价控制相结合的策略, 为多样性导向合成(DOS)提供了三组分模块化的构建前提。

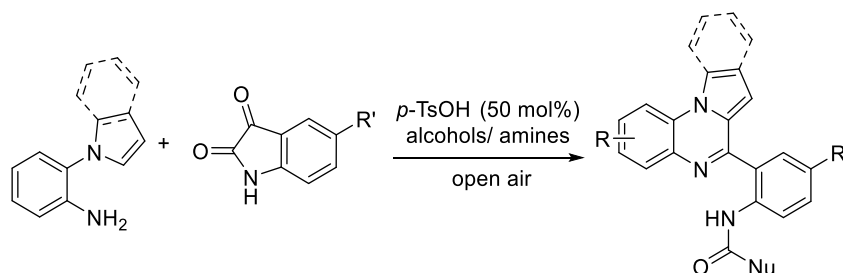


图 1-28 2-*N*-吡咯基苯胺或吡咯基苯胺与靛红和亲核试剂的三组分环化

Figure 1-28 Three-component annulation of 2-*N*-indolyl- or pyrrolyl- anilines with isatins and nucleophiles

2022年, Kim 团队^[58]开创了一种基于乙酸介导的氧化剂再生系统, 成功突破电子效应瓶颈, 高效合成多取代吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉类化合物(图 1-29)。该方法展现出多维兼容性: 不仅涵盖脂肪醛、 α,β -不饱和醛以及炔丙醛等线性、刚性底物, 更通过模块化设计实现多聚甲醛的可控环化反应。该无金属催化体系兼具工艺简约化与环境兼容性, 为氮杂稠环药物的规模化生产提供了新型氧化反应路线。

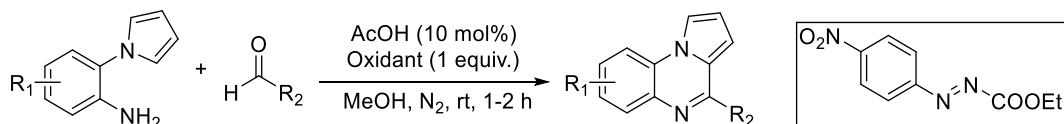


图 1-29 乙酸催化醛合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉

Figure 1-29 Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines from aldehydes via AcOH catalysis

1.2.3 无催化剂条件下构建吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉骨架

吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉骨架的精准构筑正逐步突破传统催化反应的边界, 通过创新反应体系设计与机理调控, 研究者成功实现了从电子效应调控到过程简约化的多维技术跨越。无金属催化策略的深化发展, 不仅通过原位氧化剂再生、动态氢键网络等方式解决了取代基敏感性与步骤经济性难题, 更在原子级精度上实现了碳氮键的定向构建。从碘介导的氧化到活性炭驱动的绿色缩合, 从氧气参与的芳构化到生物启发的质子传递, 这些突破性进展将底物兼容性扩展至吸电子型、空间位阻型以及杂环功能化体系, 同时通过水相介质、可循环催化剂等工艺革新显著降低环境污染。

2015年, Jayaprakash 团队^[59]开发了一种碘介导的反应策略, 实现了吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉类化合物的广泛合成(图 1-30)。该体系以 *N*-(2-氨基苯基)吡咯与苯基甲胺为核心底物, 在乙腈溶剂中通过兼具氧化剂与路易斯酸作用的 I_2 , 于 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 温和条件下经 5-8 h 即可完成 C-N 偶联/环化级联过程, 获得 82-95% 的高收率目标产物。该策略通过精准设计反应体系, 在避免预官能化步骤的同时, 实现了芳环取代基位置的全覆盖, 为药物分子库中氮杂稠环结构单元的规模化制备提供了新的思路。

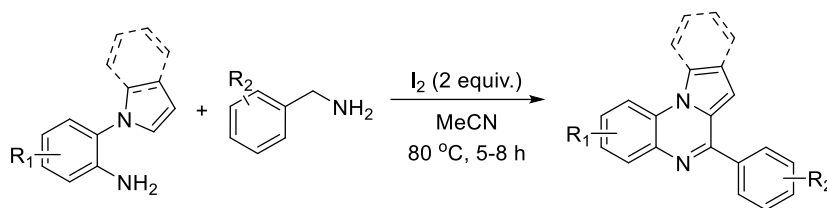


图 1-30 苯基甲胺经 I_2 催化合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉

Figure 1-30 Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines from phenylmeth ylamine via I_2 catalysis

2016年, 翟宏斌团队^[60]开创了氧介导的动态氢转移体系, 高效构筑多取代吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉类化合物的新方法(图 1-31)。该体系突破性利用邻二甲苯溶剂的热稳定特性, 在 $140\text{ }^\circ\text{C}$ 开放体系中通过 24 h 连续脱氢环化, 将 *N*-(2-氨基苯基)吡咯与醛类前体转化为目标分子(收率 62-89%)。通过溶剂介导的过渡态稳定化作用, 该策略在无需金属催化剂条件下实现了芳环邻/对位取代基的合成, 为功能化氮杂稠环化合物的绿色合成开辟了新路径。

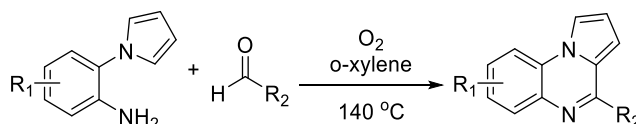


图 1-31 以氧气为氧化剂合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉

Figure 1-31 Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines using oxygen as oxidant

2016年, 蹇锡高团队^[61]开发了一种分子氧驱动的脱氢-环化策略, 开创了从伯醇直接构建功能化吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉衍生物的新路径(图 1-32)。该体系氧起分子通过双电子转移路径生成活性氧化合物, 协同底物原位生成的醛中间体完成动态氢原子攫取, 其自由基链式反应机制成功规避了传统氧化体系对强吸电子基团 ($-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$) 敏感的限制。

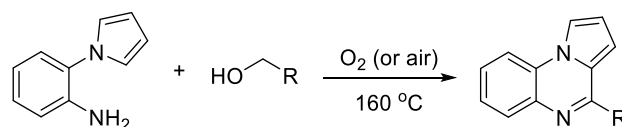


图 1-32 无金属和添加剂需氧氧化合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉

Scheme 1-32 Aerobic oxidative synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines without metals

2017年,马晨团队^[62]开发了一种基于DMSO/乙酸协同催化的动态氧化体系,成功实现了氮杂稠环化合物的精准合成(图1-33)。该策略利用二甲基亚砜(DMSO)兼具溶剂、氧化剂以及硫叶立德中间体的三重功能,在130 °C开放体系中通过20 h连续质子转移-芳构化连续反应,将*N*-(2-氨基苯基)吡咯转化为结构多样的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉类化合物(收率12-94%)。该体系无需惰性气体保护或金属参与的特性使其在抗结核前体化合物的快速衍生化反应路径筛选中展现出显著技术优势。

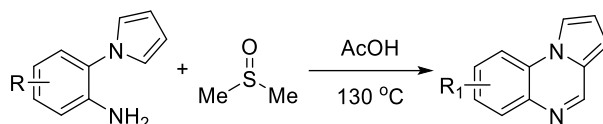


图 1-33 二甲基亚砜合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的反应

Figure 1-33 The synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines from dimethyl sulfoxide

2018年,龚跃法课题组^[63]报道了一种基于TEMPO氧代铵盐的双功能催化体系(图1-34)。该策略创新性地利用TEMPO衍生物作为电子转移中间体,通过单电子氧化机制活化羰基化合物与含氮杂环(吡咯/吡啶)底物,在温和条件下(室温、空气氛围)实现原位亚胺生成与[4+2]环化的精准偶联。此一锅法反应已成功应用于抗阿尔茨海默症前体化合物TAK-071类似物的简洁合成,为氮杂稠环药物的构建提供了新的自由基方法。

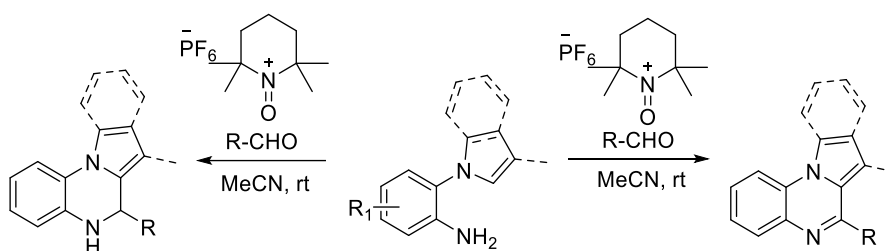


图 1-34 TEMPO 氧代铵盐引发的合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉反应

Figure 1-34 Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines reaction triggered by TEMPO oxoammonium salt

2018年,Reddy研究团队^[64]成功开发了一种基于碘介导氧化体系的连续环化反应(图1-35)。该反应体系通过将烯烃/炔烃原位氧化为关键醛中间体,随后触发分子内环化过程,在温和条件下即可完成复杂杂环化合物的构建。该方法对各类芳基乙烯/乙炔均表现出良好的兼容性,为后续药物化学研究中的结构多样性衍生化反应奠定了重要基础。

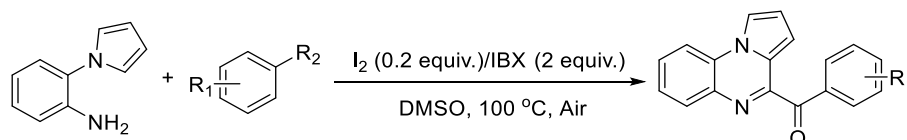


图 1-35 芳基乙烯或乙炔经 I₂ 催化合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉

Figure 1-35 Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines from aryl ethylenes or acetylenes via I₂ catalysis

2019年, Pardeshi 与 Chaskar 研究团队^[65]报道了一种高效构建功能化苯并杂环体系的新方法。该工作以苯胺和 2-(*N*-吡咯基)苯胺为原料, 在过硫酸钾 ($K_2S_2O_8$) 氧化体系与 PEG-400 绿色反应介质中, 通过氧化环化反应实现了多取代苯并咪唑类化合物的室温合成 (图 1-36)。通过系统研究 *N*-吡咯基取代模式的影响, 发现邻位取代衍生物具有最优反应活性。与高温或金属催化的传统工艺相比, 这种无金属参与的温和策略显著降低了能耗, 为功能化苯并杂环化合物的绿色合成提供了新的反应方式。

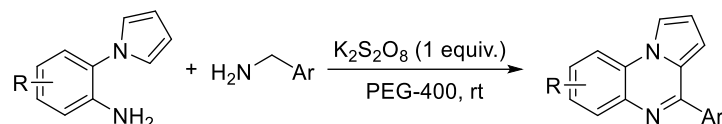


图 1-36 $K_2S_2O_8$ 参与的由苯胺合成 4-芳基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉

Figure 1-36 $K_2S_2O_8$ is involved in the synthesis of 4-arylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines from aniline

2019年, Wu 研究团队^[66]成功开发了一种高效合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉骨架的无金属催化策略 (图 1-37)。该方法通过 HOAc 介导进行[3+2]环加成缩合反应。在甲苯溶剂中一锅法实现取代 2-甲酰氮杂芳烃与环胺的双缩合反应, 该工作为复杂氮杂环化合物的绿色合成提供了新思路。

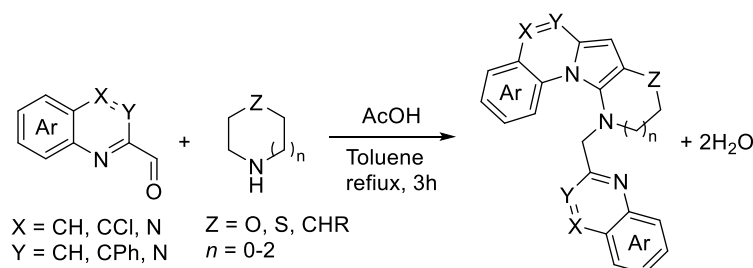


图 1-37 一锅法分子间[3+2]环缩合合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的反应

Figure 1-37 One-pot intermolecular [3+2] cyclocondensation reaction for the synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines

2019年, Chaskara 研究团队^[67]开发了基于连续氧化-环化策略的一锅法合成体系, 成功实现了取代吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的高效构建合成 (图 1-38)。该方法以芳胺和 1-(2-氨基芳基)-吡咯为起始原料, 通过 1,2-二硝基苯 (1,2-DNB) 介导的独特氧化机制, 首次实现了苄胺/苯甲醇向苯甲醛的原位转化, 而后完成分子内环化反应。这种原位生成-捕获策略将三步反应整合为一锅进行, 而且避免了毒性金属催化剂的使用。该方法已被成功应用于抗疟活性分子的制备, 为具有生物活性的 *N*-杂芳烃的构建提供了高效的合成路线。

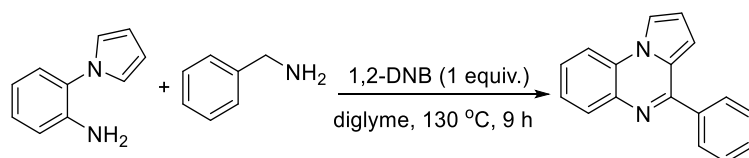


图 1-38 1,2-DNB 作为氧化剂合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的反应

Figure 1-38 1,2-DNB as an oxidant in the synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines

2019年,王志勇研究团队^[68]开发出首例基于活性炭介导的连续水相反应体系,实现了吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉类化合物的高效合成(图 1-39)。该策略通过精巧设计的反应路径,将 2-(*N*-吡咯基)硝基芳烃与苯胺的连续转化整合于单一反应体系。这种无金属参与的可持续反应路线成功应用于抗炎活性分子 PQ-4 的克级制备。

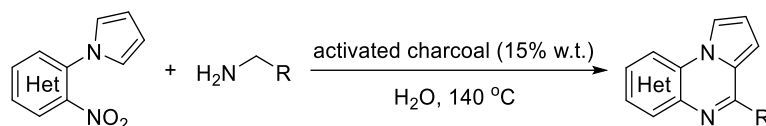


图 1-39 活性炭催化降解 2-(*N*-吡咯基)硝基芳烃与苯胺的偶联反应

Figure 1-39 Coupling of 2-(*N*-pyrrolyl)nitroarenes and benzyl amines catalyzed by activated charcoal

2020年, Uchuskin 研究团队^[69]报道了一条基于咪喃动态开环-重组策略合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的新路线(图 1-40)。该方法以 *N*-(咪喃-2-基甲基)-2-硝基苯胺及其杂环类似物为原料,通过酸介导的连续反应实现分子骨架的精准重构:首先在三氟甲磺酸催化下触发咪喃环选择性开环生成关键烯酮中间体,随后经原位还原性 Paal-Knorr 环化构筑硝基取代的 1,4-二酮结构,最终通过分子内氧化芳构化完成目标杂环体系的高效构建。这种一锅法策略将反应步骤从四步缩减至一步,为高效合成含氮杂环提供了新思路。

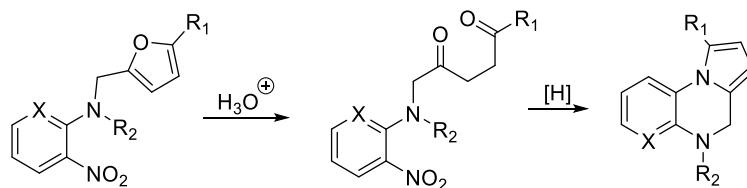


图 1-40 酸促进咪喃环开环的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉合成反应

Figure 1-40 The acid promotes pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline synthesis of furan ring opening

2020年,马晨研究团队^[70]成功开发了一种碘化钾介导的氧化还原催化体系,创新性地 将电化学活化反应与热催化反应相结合,实现了吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的高效合成(图 1-41)。该策略以苯基甲基溴与 *N*-(2-氨基苯基)吡咯为起始底物,在 DMSO 溶剂中通过电势调控完成分子骨架构建。这种电热协同策略将反应温度从 160 °C 降至 120 °C,且通过连续流动电化学反应器实现 DMSO 溶剂的循环利用。

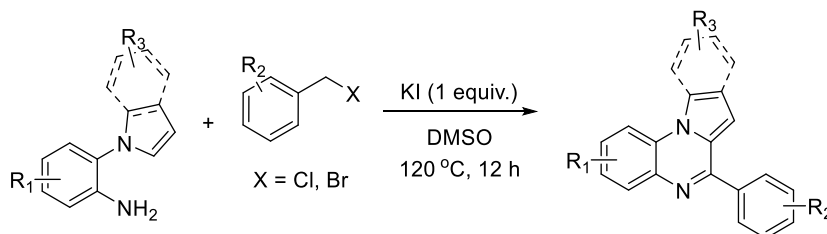


图 1-41 KI 介导苯基甲基溴合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉

Figure 1-41 KI-mediated synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines from p-henylmethyl bromide

2020 年, 常俊标课题组^[71]开创了基于碘介导的无金属 C(sp³)-H 键直接胺化的自由基反应策略, 成功实现了苯并[4,5]咪唑[1,2-*a*]喹喔啉类化合物的高效精准合成(图 1-42)。机理研究表明, 碘在此过程中扮演三重角色——作为氧化剂引发初始 C-H 键裂解、作为电子梭促进氢转移过程、以及作为路易斯酸稳定过渡态。该工作被应用于抗肿瘤先导化合物 BIQ-12 的高效制备, 为复杂多环胺类化合物的绿色合成开辟了新道路。

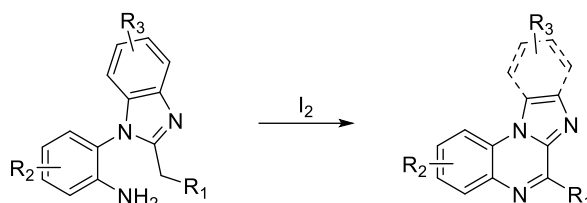


图 1-42 I₂ 介导的合成苯并[4,5]咪唑[1,2-*a*]喹喔啉的方法

Figure 1-42 I₂-mediated synthesis of benzo[4,5]imidazole[1,2-*a*]quinoxalines

2020 年, Jung 研究团队^[72]开发了基于自由基脱羧策略的新型杂环合成方法, 成功实现了吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉类化合物的高效合成(图 1-43)。该体系以 1-(2-氨基芳基)吡咯与 α -羟基酸为原料, 在叔丁基过氧化氢(TBHP)介导的氧化还原中性条件下, 通过自由基脱羧-偶联连续反应完成分子骨架构筑。该工作被成功应用于抗纤维化候选分子 PQ-7 的关键中间体合成, 为多样性的氮杂环化合物合成提供了高效工具。

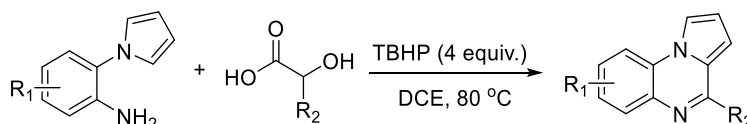


图 1-43 α -羟基酸的氧化缩合

Figure 1-43 Oxidative condensation of α -hydroxy acids

2021 年, 马晨课题组^[73]在绿色合成领域取得重要突破, 开发出碘介导的无金属 C-H 活化新策略(图 1-44)。该方法以 *N*-(2-氨基苯基)吡咯为原料, 在碘(2.5 equiv.)氧化体系下, 利用 DMF 兼具溶剂与甲酰基源双重功能, 通过 120 °C 反应完成杂环合成。该工作首次实现 DMF 作为多功能试剂的创新应用, 为 C1 化学在杂环合成中开辟了新途径。

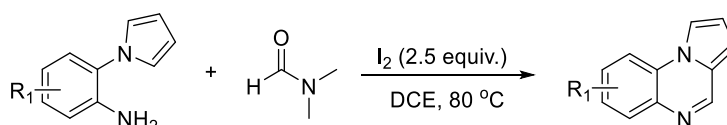


图 1-44 I₂ 介导 DMF 合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉

Figure 1-44 I₂-mediated synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines from DMF

2021 年, 马晨课题组^[74]通过改良 Mamedov 重排策略, 成功开发了 4-(苯并咪唑-2-基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的高效合成方法(图 1-45)。该体系以邻吡咯基苯胺和喹喔啉酮

为原料, 在乙酸催化下无需过渡金属参与即可实现分子骨架的合成。该方法成功突破了传统 Mamedov 重排对 *N*-取代基的限制, 苯基、烯丙基及苄基保护的喹喔啉酮衍生物均可顺利参与反应。与多步合成工艺相比, 这种一锅法策略将反应步骤缩减, 为构建复杂苯并咪唑-喹喔啉杂环体系提供了新思路, 在抗肿瘤药物先导化合物开发中展现出应用潜力。

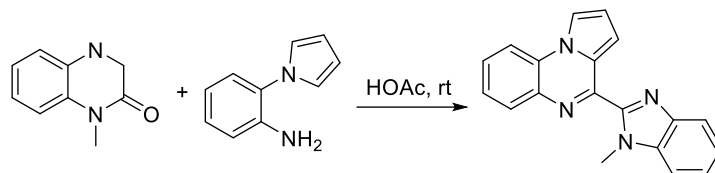


图 1-45 Mamedov 重排环化 1-(2-氨基芳基)吡咯和 *N* 取代喹喔啉酮

Figure 1-45 Annulation of 1-(2-aminoaryl)pyrroles and *N*-substituted quinaxolinones via Mamedov rearrangement

2022 年, Kim 研究团队^[75]开发了一种基于水相自由基脱羧的吡咯[1,2-*a*]喹喔啉高效合成策略 (图 1-46)。该体系以 α -氨基酸与 *N*-(2-氨基苯基)吡咯为原料, 在过硫酸铵催化下, 采用二氯乙烷/水 (1:1) 混合溶剂, 通过 80 °C 下的氧化脱羧-偶联级联反应实现杂环构筑。该方法成功应用于抗炎药物关键中间体的合成, 为生物活性分子的绿色制备提供了新路线。

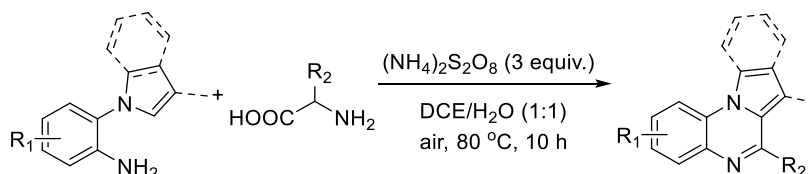


图 1-46 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ 介导的由 α -氨基酸合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉

Figure 1-46 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ -mediated synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines from α -amino acids

1.3 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉直接 C-H 键功能化反应

吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉作为一类重要的杂环化合物, 因其显著的抗寄生虫、抗真菌活性及 5-HT₃ 受体调控、CK2 和 AKT 激酶抑制等生物活性而备受关注^[76-81]。在药物化学领域, 构建新型吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉骨架的研究具有重要价值。目前, 基于 *N*-(2-氨基芳基)吡咯与不同试剂的环化反应已成为该骨架的有效构建策略^[82]。然而, 现有方法主要局限于合成 4 位取代的吡咯并喹喔啉, 对于其他位点功能化产物的制备仍存在显著挑战。因此, 发展能够实现多样化取代的吡咯并喹喔啉衍生物合成新方法具有迫切需求。

C-H 键作为有机分子中最基本的化学键, 其直接活化以及官能团转化在有机合成中具有重要价值。相较于传统方法中需对底物进行预功能化的繁琐步骤, C-H 活化策略通过规避预官能团化显著简化了合成路径。过渡金属催化体系已成为实现有机分子定向功

能化和高效组装的重要工具,在制药、生物化学及材料科学等领域展现出广阔应用前景。特别是钯、铱、铁、铜、钒、镍、钴等金属催化剂,能够高效精准构建 C-X (X=C,N,S,O) 键,极大提升了复杂分子的合成效率。这类环境友好且经济高效的合成策略推动了近十年来选择性 C-H 官能化领域的快速发展,但针对吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉体系的直接 C-H 键转化方法仍鲜有报道。

1.3.1 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉卤化反应研究

2021 年, Nguyen 研究团队^[83]报道了 4-芳基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 C1-H 键的选择性卤化新策略(图 1-47)。其中,氯化反应以 *N*-氯代丁二酰亚胺(NCS)为氯源,在 DMSO 催化体系与 CHCl₃ 溶剂中实现了 C1-H 键的活化反应;而溴化反应则采用 CuBr₂/K₂S₂O₈ 氧化体系,以甲苯为溶剂完成精准转化。该方法操作条件温和简洁,对卤素、甲硫基、硝基及杂环基团等多种官能团均展现出良好兼容性,为吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉类及其衍生物的后期精准构建提供了高效合成途径。

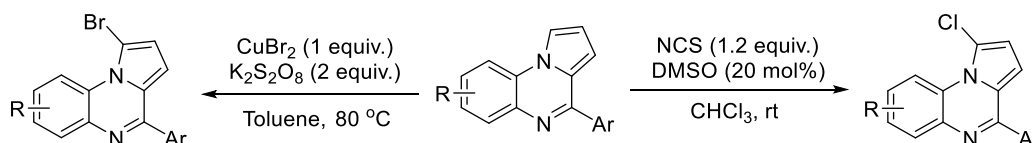


图 1-47 4-芳基吡咯[1,2-*a*]喹喔啉选择性氯化 and 溴化方法

Figure 1-47 A method for selective chlorination and bromination of 4-arylpyrrole[1,2-*a*]quinoxalines

2021 年, 刘平课题组^[84]开发了基于 TBAI/I₂ 催化体系的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 C3-H 直接碘化新方法(图 1-48),成功合成系列具有优异区域选择性的 C3 位碘代吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉衍生物,并展现出良好的底物普适性。该方法不仅可实现克级规模实验,其碘化产物也作为关键中间体,通过钯催化偶联反应高效构建具有潜在生物活性的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉衍生物体系。

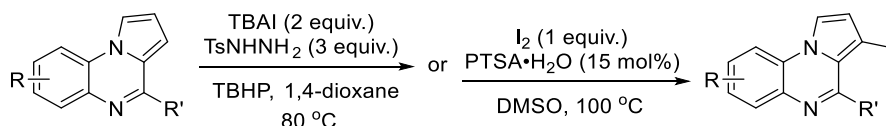


图 1-48 吡咯[1,2-*a*]喹喔啉 Csp³-H 直接碘化反应

Figure 1-48 Pyrrole[1,2-*a*]quinoxalines Csp³-H direct iodination

2021 年, 刘平课题组^[85]成功建立了吡咯[1,2-*a*]喹喔啉的区域选择性 C-H 官能化新策略(图 1-49)。研究发现,在 CHCl₃ 溶剂体系中, *N*-碘代丁二酰亚胺(NIS)可精准实现 C1 位点的选择性碘化,高效构建 C1 位碘代产物;而当采用 DMF 作为溶剂时,反应选择性转向 C3 位点,生成 C3 位碘代衍生物。在底物拓展中,该底物与 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)的溴化反应也可以高选择性地获得 1,3-二溴取代产物。通过 Suzuki 偶联以

及亲核取代等衍生化反应，成功实现了卤代产物的 C-C 键与 C-S 键构建，系统揭示了此类碘/溴代中间体在药物分子修饰以及功能材料合成中的转化潜力。

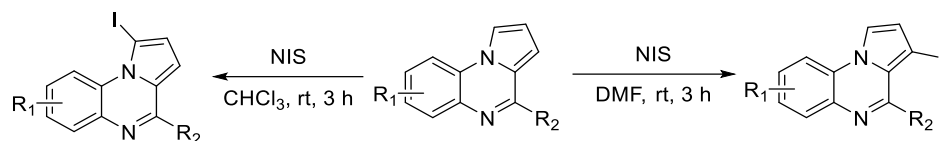


图 1-49 吡咯[1,2-*a*]喹喔啉和 NIS 的区域选择性 C-H 碘化

Figure 1-49 Regioselective C-H iodination of pyrrole[1,2-*a*]quinoxalines and NIS

2024 年，刘平团队^[86]开发了一种基于四丁基三溴化铵（TBATB）的吡咯[1,2-*a*]喹喔啉区域选择性溴化方法（图 1-50）。该策略利用 TBATB 作为溴源，成功实现了 C3 位单溴化及 C1、C3 位双溴化产物的高效选择性合成。研究表明，该方法对含给电子基和吸电子基的底物均表现出优异的兼容性，且 C3 溴化产物可实现克级反应制备。该溴化反应式具有选择性高、操作简便、环境友好等优势，为功能化氮杂环化合物的精准修饰提供了新方法。

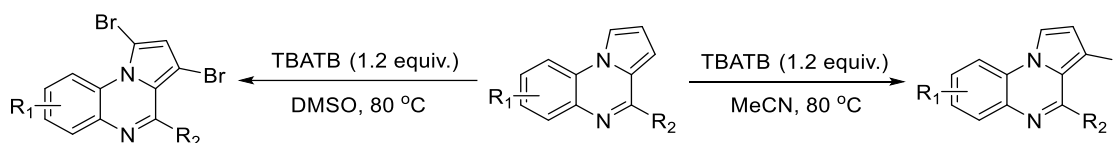


图 1-50 四丁基三溴化铵作用的溴化反应

Figure 1-50 Bromination reaction of TBATB action

1.3.2 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉氟化反应研究

2021 年，刘平课题组^[87]开发了一种铜催化吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 C1 位直接二氟甲基化的高效策略（图 1-51）。该反应采用 2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯及 2-溴-2,2-二氟-*N,N*-二乙酰胺为亲电氟烷基化试剂，在温和条件下实现 C(sp²)-CF₂ 键的高效构键，获得二氟甲基化产物。该体系展现出优异的官能团耐受性，兼容芳环邻/对位取代基以及杂环体系，并成功实现克级规模合成，为含氟药物前体的结构修饰提供了实用工具。

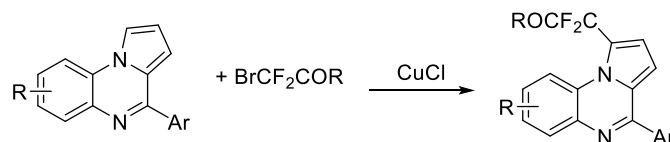


图 1-51 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的二氟甲基化反应

Figure 1-51 Difluoromethylation of pyrrole[1,2-*a*]quinoxalines

2022 年，刘平课题组^[88]成功开发了一种铜催化吡咯[1,2-*a*]喹喔啉 C-H 键直接三氟甲基化的高效策略（图 1-52）。该体系以铜盐为催化剂，过硫酸钾为氧化剂，CF₃SO₂Na 为反应源，通过自由基机理实现 C1 位点的选择性三氟甲基化。该方法对含卤素、烷基

以及芳基等取代基底物均表现出优异的兼容性，且可稳定实现克级规模制备。该策略具有底物适用范围广、区域选择性优异、操作简便等优势，为含氟氮杂环化合物的精准修饰提供了新方法。

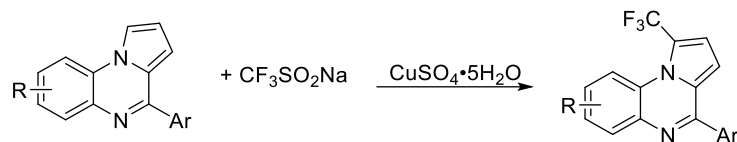


图 1-52 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的三氟甲基化反应

Figure 1-52 Trifluoromethylation of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines

1.3.3 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉硒化/硫化反应研究

2020 年，刘平课题组^[89]报道了 *N*-氯代丁二酰亚胺 (NCS) 介导的吡咯[1,2-*a*]喹喔啉 C-H 键硫氰化/硒氰化新策略 (图 1-53)。该体系以 NH₄SCN/KSCN 为硫氰源，在温和条件下实现了 C3 位点的选择性硫氰化；通过类似策略，进一步拓展至 KSeCN 参与的硒氰化反应。研究表明，该方法对含卤素、烷基以及芳基等取代基底物均表现出优异的兼容性，且可稳定实现克级规模制备。该策略具有条件温和、底物适用范围广、操作简便等优势，为含杂原子功能基团的含氮杂环化合物合成提供了新途径。

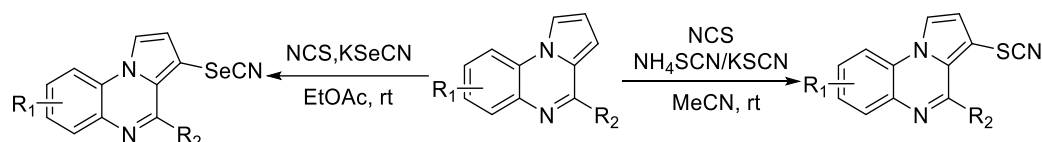


图 1-53 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉硫氰化反应

Figure 1-53 The thiocyanation reaction of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines

2022 年，Nguyen 研究团队^[90]开发了一种铜催化 4-芳基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 C-H 键选择性芳基硫化新策略 (图 1-54)。该体系以二芳基二硫化物为硫源，在 CuCl₂/KI 协同催化下，实现了 C3 位点的精准芳基硫化。通过系统优化，建立了高效、高选择性的芳基硫化反应平台。



图 1-54 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉芳基硫化反应

Figure 1-54 Pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines aromatic sulfidation

2024 年，刘平课题组^[91]开发了一种无金属催化的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 C1-H 键直接芳基硫化新策略 (图 1-55)。该体系以四丁基三溴化铵 (TBATB) 为促进剂，二甲基亚砜为溶剂，在 50 °C 下实现了 C1 位点的选择性芳基硫化。研究表明，当反应温度提升至

100 °C时,可同步构建 C1-S 键与 C3-Br 键的双功能化产物。该方法具有条件温和以及选择性好等优势,为吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉类化合物的 C-S 键的构建提供了新路径。

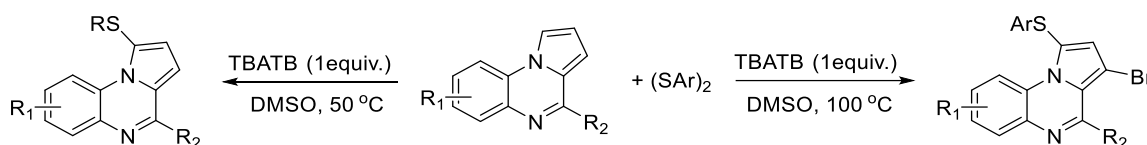


图 1-55 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉双官能团化反应

Figure 1-55 Pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines bifunctional

1.3.4 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉环化反应研究

2020 年,刘平课题组^[92]成功开发了碘化钾和过氧化叔丁醇(KI/TBHP)协同促进的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉与 *N*-甲苯磺酰脲的高效[3+2]环加成反应(图 1-56)。该合成方法展现出显著优势:不仅具有良好的官能团兼容性,还能以中等至优异的收率制备结构多样的[1,2,4]三唑并[3,2-*c*]喹喔啉衍生物。

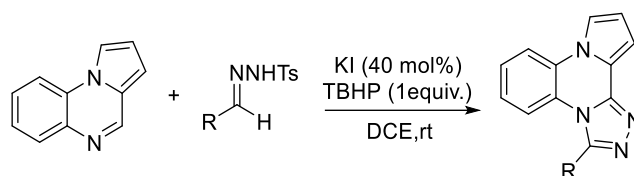


图 1-56 KI/TBHP 促进的[3+2]环加成反应

Figure 1-56 KI/TBHP-facilitated[3+2]cycloaddition

1.4 选题思路

吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉作为一类具有刚性结构和共轭体系的杂环化合物,在药物化学和材料科学中展现出重要价值。其独特的生物活性(如抗肿瘤、抗菌、抗病毒等)和优异的光电性能(如高载流子迁移率、强荧光特性)使其成为药物研发以及有机功能材料设计的理想骨架。然而,传统合成方法多局限于吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉骨架的构建,而对已合成骨架的直接 C-H 功能化研究仍存在显著挑战,尤其是如何实现高选择性、多样化的官能团引入。现有方法通常需预官能团化底物或依赖导向基团,导致步骤冗长且对复杂底物的适应性不足。因此,开发高效、绿色的 C-H 活化策略,突破现有反应位点的限制,成为该领域亟待解决的关键问题。本课题聚焦于吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的选择性 C-H 活化反应研究,实现其 C1、C3 等位点的精准官能化。选题基于以下思路:

化学键活化与选择性控制：C-H 键的直接活化可避免预官能团化步骤，但需解决区域选择性问题。通过调控催化剂（如钯、铜配合物）与配体的协同作用，结合底物电子效应和空间位阻的影响，探索不同位点的选择性活化机制。

反应多样性与应用拓展：针对吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的芳基化、胺化、硒硫化和烯化等反应，开发模块化策略，引入多样官能团（如芳基、酰胺、硒/硫基、烯丙基），丰富衍生物多样性，为药物分子修饰和材料性能优化提供新途径。

绿色合成路径：优化反应条件，提升原子经济性与操作简便性；开展克级反应实验，并通过衍生化反应展示产物的进一步转化能力。

本研究通过探索吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉进行精准修饰的新方法，以 C-H 活化反应为核心，对吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉可以进行芳基化、烯化、芳硫化、芳硒化、胺化等。

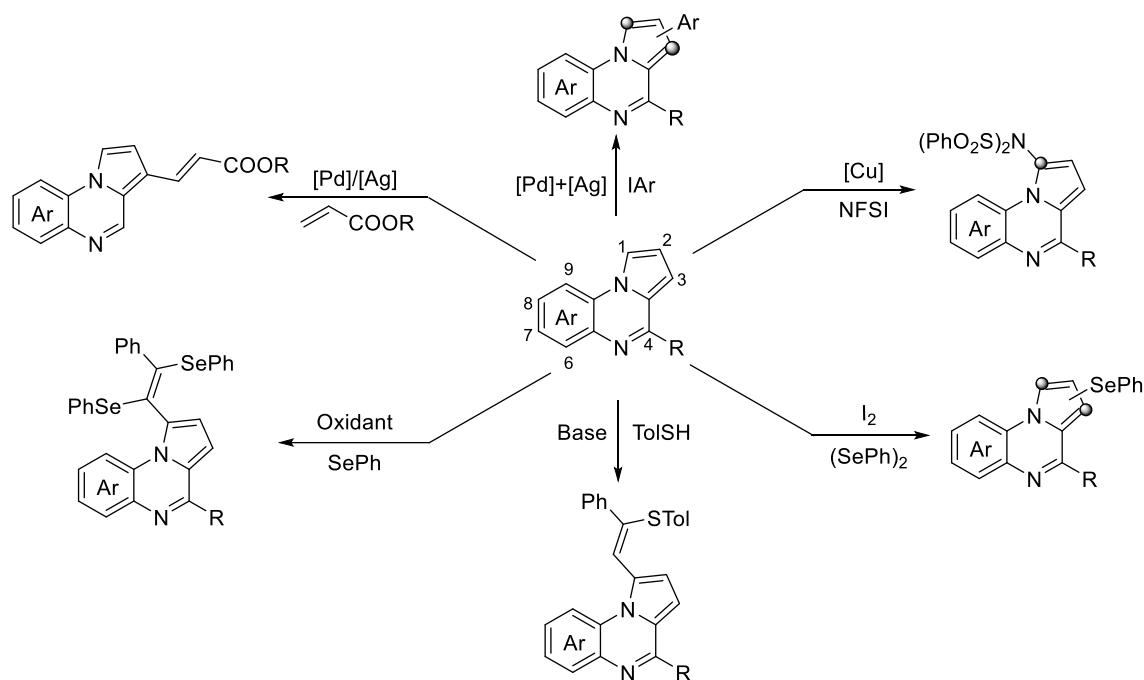


图 1-57 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 C-H 活化反应

Figure 1-57 C-H activation of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines

第二章 钯催化的吡咯并[1,2-*a*]喹啉的 C-H 芳基化反应

2.1 引言

近二十年来, 过渡金属催化以及无金属参与的 C-H 键官能团化已发展成为构建 C-C 与 C-X 键的前沿领域, 为有机合成提供了重要策略^[93-100]。2018 年, Cabrera 团队^[101]C-H 功能化领域取得突破性进展, 开发出第二代催化剂体系 (图 2-1a), 成功实现了茛菪烷、7-氮杂茛菪烷及同茛菪烷核系结构的首例跨环 C-H 芳基化反应。次年, Raboin 课题组^[102]将绿色化学理念融入 C-H 直接芳基化领域, 提出以桉树醇作为环境友好型溶剂的合成反应式 (图 2-1b)。2020 年, Saha 研究组^[103]通过钯催化与高价碘试剂的协同作用, 开发出温和高效的 C(sp²)-H 键官能团化新方法, 实现了(NH)游离型 2-取代苯并咪唑、喹啉啉及咪唑吡啶的多样化修饰 (图 2-1c)。

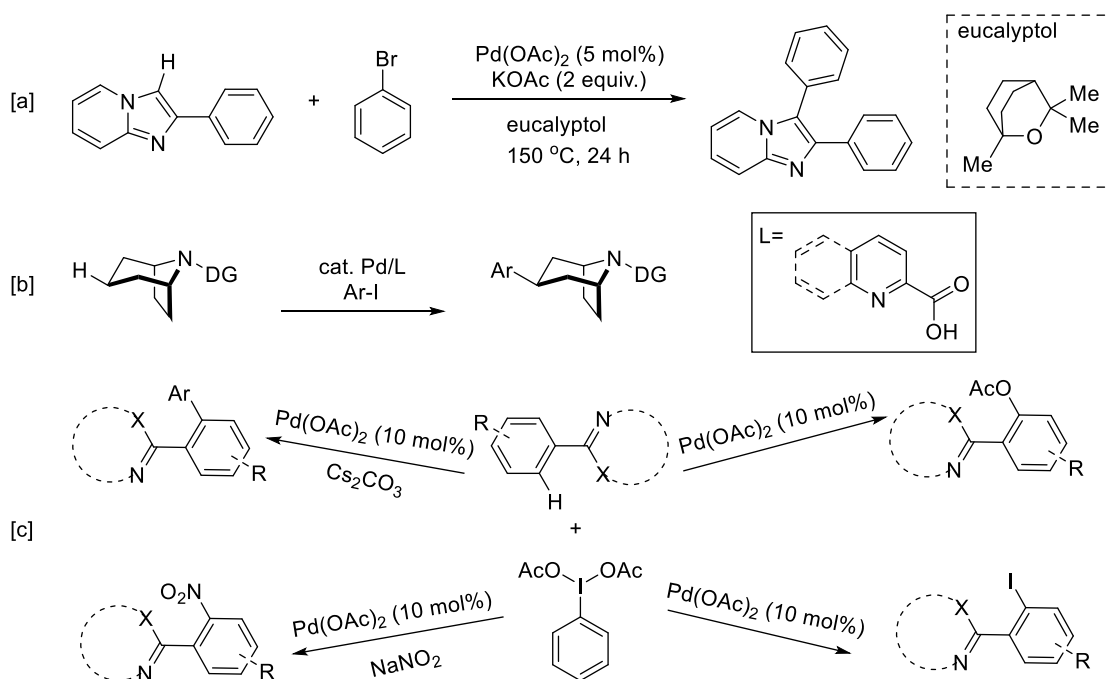


图 2-1 金属催化的杂芳烃 C-H 芳基化反应

Scheme 2-1 Metal-catalyzed arylation of heteroaromatic hydrocarbons C-H

本章报道了一种有效的反应式, 用于通过 Pd 催化的吡咯并[1,2-*a*]喹啉与芳基碘化物的直接 C-H 活化构建各种 1-芳基化和 1,3-联芳化吡咯并[1,2-*a*]喹啉。

2.2 实验试剂及仪器

表2-1 主要实验试剂

Table 2-1 Reagents of the experiment

| 名称 | 纯度 | 生产厂家 |
|-------------------------|-----------|--------------|
| 醋酸钯 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 四(三苯基膦)钯 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 二(三苯基氯化)钯 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 碳酸银 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 乙酸银 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 三氟甲烷磺酸银 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 三苯基膦 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 三(2-呋喃基)膦 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 三环己基膦 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 2-双环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 甲苯 | 分析纯 | 光复科技发展有限公司 |
| 1,4-二氧六环 | 分析纯 | 麦克林生化科技有限公司 |
| 二甲基亚砜 | 分析纯 | 光复科技发展有限公司 |
| N,N-二甲基乙酰胺 | 分析纯 | 麦克林生化科技有限公司 |
| N,N-二甲基甲酰胺 | 分析纯 | 光复科技发展有限公司 |
| 无水乙醇 | 分析纯 | 光复科技发展有限公司 |
| 硅胶 | 200-300 目 | 青岛海洋化工厂分厂 |
| 石油醚 | 分析纯 | 天津富宇化工有限公司 |
| 乙酸乙酯 | 分析纯 | 天津富宇化工有限公司 |
| 二氯甲烷 | 分析纯 | 天津富宇化工有限公司 |
| 4-碘甲苯 | 99% | 苏凯路化学 |
| 对溴甲苯 | 99% | 上海泰坦 |
| 碘苯 | 98% | 韶速 |
| 4-溴-1-碘苯 | 99% | 苏凯路化学 |
| 4-乙醚-1-碘苯 | 99% | 苏凯路化学 |
| 4-氟-1-碘苯 | 98% | Accela |
| 4-甲氧基-1-碘苯 | 98% | 南京协尊医药科技 |
| 3-甲氧基-1-碘苯 | 95% | Ark Pharm |
| 4-三氟甲基-1-碘苯 | 99% | 苏凯路化学 |

续表2-1 主要实验试剂

Continued Table 2-1 Reagents of the experiment

| 名称 | 纯度 | 生产厂家 |
|----------------------|---------|----------------|
| 4-氯-1-碘苯 | 99% | 苏凯路化学 |
| 3,5-二甲氧基-1-碘苯 | 99% | 苏凯路化学 |
| 2-碘-4-氟苯胺 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 3-碘-4-甲基苯胺 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 5-氯-2-碘苯胺 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 2-碘苯胺 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 吡咯 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 碘化亚铜 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 反式-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 | 97% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 磷酸钾 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 苯甲醛 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 对甲基苯甲醛 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 4-氟苯甲醛 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 对甲氧基苯甲醛 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 三氟甲磺酸铜 | 98% | 安徽泽升科技有限公司 |
| 对甲苯磺酸 | 99% | 光复科技发展有限公司 |
| 碘单质 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 苯硼酸 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 4-甲基苯硼酸 | 分析纯 | 天津希恩思生化科技有限公司 |
| 2-萘苯硼酸 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 4-氰基苯硼酸 | 分析纯 | 上海毕得医药科技股份有限公司 |
| 3-噻吩苯硼酸 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 碳酸钠 | 分析纯 | 天津市盛奥化学试剂有限公司 |
| 硫氰酸铵 | 分析纯 | 罗恩试剂有限公司 |
| N-氯代丁二酰亚胺 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 乙腈 | 分析纯 | 天津富宇化工有限公司 |
| 氘代氯仿 | > 99.8% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 氘代二甲基亚砜 | > 99.8% | 上海泰坦科技股份有限公司 |

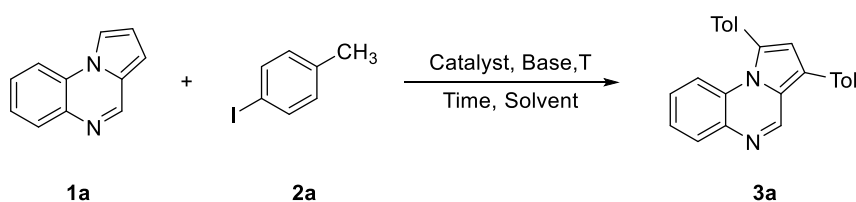
表2-2 实验仪器

Table 2-2 Experimental instrument

| 名称 | 型号 | 生产厂家 |
|-------------|--------------------------|--------------|
| 数字熔点仪 | WRS-1B | 上海精密科技仪器有限公司 |
| 核磁共振谱仪(NMR) | Bruker Avance III HD 400 | 瑞士 Bruker 公司 |
| 电子天平 | AL104 | 瑞士梅特勒 |
| 高分辨质谱仪 | 安捷伦 6210 ESI/TOF | 美国安捷伦科技有限公司 |

2.3 结果与讨论

2.3.1 反应条件优化

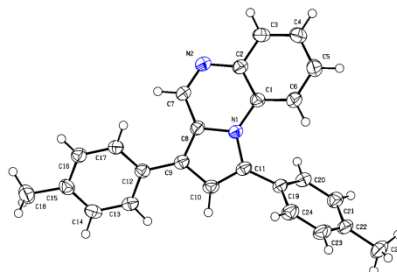
表2-3 反应条件的优化^aTable 2-3 Optimization of the reaction conditions^a

| Entry | Catalyst (mol%) | Ligand (mol%) | Oxidant (equiv.) | Solvent | Yield(%) ^b |
|-----------------|--|----------------------------|-------------------------------------|----------------|-----------------------|
| 1 | Pd(OAc) ₂ | -- | Ag ₂ CO ₃ | Toluene | 43 |
| 2 | Pd(PPh ₃) ₄ | -- | Ag ₂ CO ₃ | Toluene | 41 |
| 3 | Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ | -- | Ag ₂ CO ₃ | Toluene | 20 |
| 4 | Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ | -- | Ag ₂ CO ₃ | Toluene | 15 |
| 5 | Pd(OAc) ₂ | PPh ₃ | Ag ₂ CO ₃ | Toluene | 32 |
| 6 | Pd(OAc) ₂ | P(furan-2-yl) ₃ | Ag ₂ CO ₃ | Toluene | 25 |
| 7 | Pd(OAc) ₂ | PCy ₃ | Ag ₂ CO ₃ | Toluene | 55 |
| 8 | Pd(OAc) ₂ | S-phos | Ag ₂ CO ₃ | Toluene | 54 |
| 9 | Pd(OAc)₂ | X-phos | Ag₂CO₃ | Toluene | 63 |
| 10 ^c | Pd(OAc) ₂ | X-phos | Ag ₂ CO ₃ | Toluene | 59 |
| 11 | Pd(OAc) ₂ | X-phos (10) | Ag ₂ CO ₃ | Toluene | 48 |
| 12 | Pd(OAc) ₂ | X-phos (20) | Ag ₂ CO ₃ | Toluene | 42 |
| 13 | Pd(OAc) ₂ (5) | X-phos | Ag ₂ CO ₃ | Toluene | 30 |
| 14 | Pd(OAc) ₂ (15) | X-phos | Ag ₂ CO ₃ | Toluene | 48 |
| 15 ^d | Pd(OAc) ₂ | X-phos | Ag ₂ CO ₃ | Toluene | 35 |

续表2-3 反应条件的优化^aContinued Table 2-3 Optimization of the reaction conditions^a

| Entry | Catalyst (mol%) | Ligand (mol%) | Oxidant (equiv.) | Solvent | Yield(%) ^b |
|-----------------|----------------------|---------------|-------------------------------------|-------------|-----------------------|
| 16 ^c | Pd(OAc) ₂ | X-phos | Ag ₂ CO ₃ | Toluene | 40 |
| 17 | Pd(OAc) ₂ | X-phos | Ag ₂ CO ₃ | 1,4-dioxane | 51 |
| 18 | Pd(OAc) ₂ | X-phos | Ag ₂ CO ₃ | DMSO | 38 |
| 19 | Pd(OAc) ₂ | X-phos | Ag ₂ CO ₃ | DMA | 54 |
| 20 | Pd(OAc) ₂ | X-phos | Ag ₂ CO ₃ | DCE | 24 |
| 21 | Pd(OAc) ₂ | X-phos | Ag ₂ CO ₃ | EtOH | Trace |
| 22 | Pd(OAc) ₂ | X-phos | Ag ₂ CO ₃ | DMF | Trace |
| 23 | Pd(OAc) ₂ | X-phos | AgOAc | Toluene | Trace |
| 24 | Pd(OAc) ₂ | X-phos | AgOTf | Toluene | NR |
| 25 | Pd(OAc) ₂ | X-phos | Cs ₂ CO ₃ | Toluene | NR |
| 26 | Pd(OAc) ₂ | X-phos | - | Toluene | NR |
| 27 | Pd(OAc) ₂ | X-phos | Ag ₂ CO ₃ (1) | Toluene | 62 |
| 28 | Pd(OAc) ₂ | X-phos | Ag ₂ CO ₃ (3) | Toluene | 40 |

^a Reaction conditions: **1a** (0.25 mmol), **2a** (2 equiv.), Catalyst (10 mol%), Ligand (15 mol%), Oxidant (2 equiv.), Solvent (1 mL), 120 °C, 24 h, air. ^b Isolated yield. ^c **2a** (3 equiv.). ^d 110 °C. ^e 130 °C.

图2-2 **3a**的单晶结构(CCDC: 2111719)Figure 2-2 The crystal structure of **3a** (CCDC: 2111719)

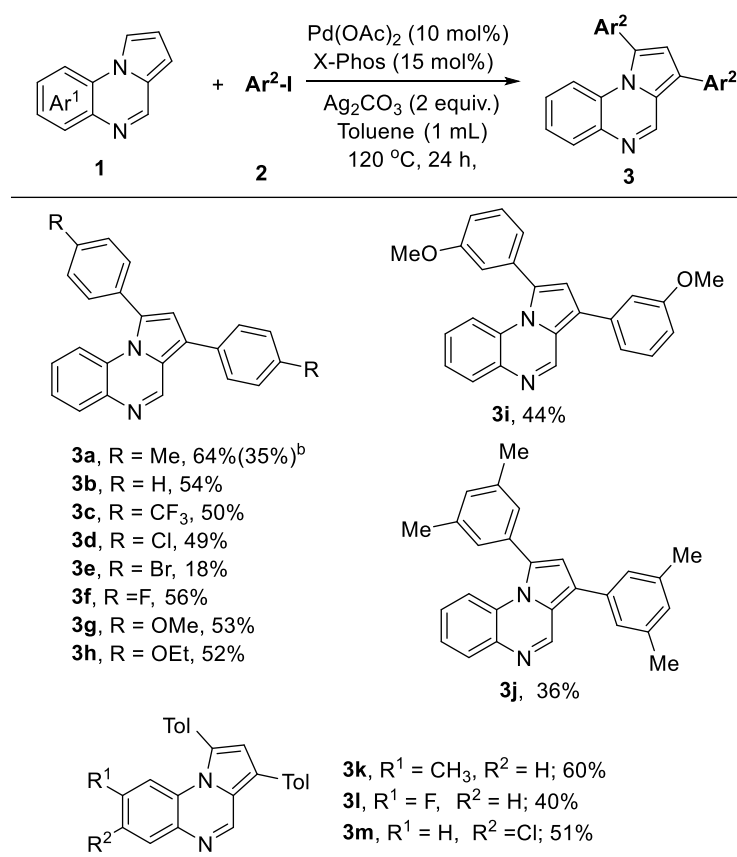
以吡咯并[1,2-*a*]喹啉(**1a**, 0.25 mmol)和 1-碘-4-甲基苯(**2a**, 0.5 mmol)为模型底物, 系统优化了反应条件(表 2-3)。初步实验表明, 在 Pd(OAc)₂(10 mol%)催化下, 以 Ag₂CO₃为氧化剂、甲苯为溶剂, 于 120 °C下反应 24 h, 可获得产率为 43%的 1,3-二芳基化产物 **3a**(entry 1)。通过单晶 X 射线衍射分析证实了 **3a** 的分子结构(图 2-2, CCDC: 2111719)。随后, 考察了不同催化剂的反应效果, 发现 Pd(OAc)₂表现出最优的催化活性(entries 1-4)。为提升反应效率, 进一步筛选了多种膦配体, 发现添加 X-Phos(15 mol%)可将 **3a** 的产率显著提高至 63% (entry 9 vs entries 5-8)。通过系统考察 **2a** 用量、Pd(OAc)₂用量、X-Phos 配体用量及反应温度等参数(entries 10-16), 发现 **3a** 的产率未能进一步提升。随后, 开展了溶剂筛选实验, 结果表明 1,4-二氧六环、DMSO、DMA 和 DCE 等溶剂均

导致产物产率降低 (entries 17-20), 而 EtOH 和 DMF 作为溶剂时仅得到痕量产物 (entries 21-22)。此外, 还评估了不同碱的作用, 发现除 Ag_2CO_3 外, AgOAc 、 AgOTf 和 Cs_2CO_3 等氧化剂几乎无法引发反应 (entries 23-25)。对照实验证实 Ag_2CO_3 是实现最佳产率的关键因素 (entry 26), 且其用量优化实验表明, 增加 Ag_2CO_3 用量并不能显著提高 **3a** 的产率 (entries 27-28)。基于上述实验结果, 最终确定了最优反应条件: 以吡咯并[1,2-*a*]喹啉(**1a**, 0.25 mmol)和 1-碘-4-甲基苯(**2a**, 0.5 mmol)为底物, 在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%)、 X-Phos (15 mol%)和 Ag_2CO_3 (0.5 mmol)催化下, 以甲苯为溶剂, 于 120 °C空气中反应 24 h。

2.3.2 底物适用范围研究

表 2-4 吡咯并[1,2-*a*]喹啉与芳基碘化物的二芳基化反应

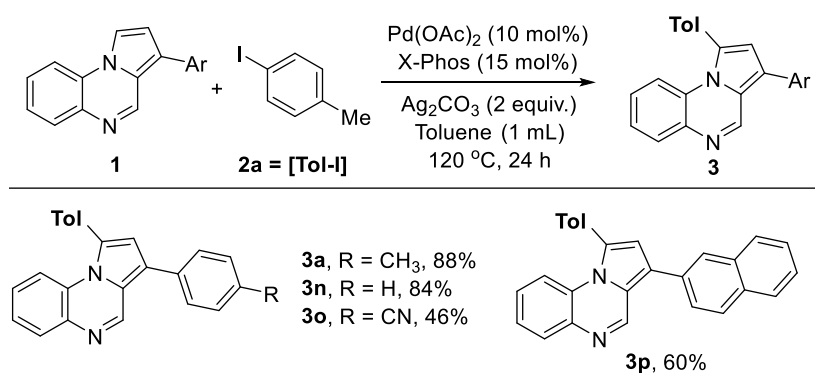
Table 2-4 Diarylation of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines with aryl iodides



Reaction conditions: **1** (0.25 mmol), **2** (2 equiv.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%), X-phos (15 mol%), Ag_2CO_3 (2 equiv.), Toluene (1 mL), 120 °C, 24 h, air. ^b **2** = TolBr.

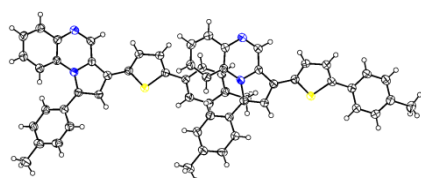
在最优反应条件下, 进一步考察了不同芳基碘化物与吡咯并[1,2-*a*]喹啉的反应情况 (表 2-4)。首先, 系统研究了 4-取代芳基碘化物的反应活性, 成功以 18-64%的收率获得了一系列 1,3-二芳基吡咯并[1,2-*a*]喹啉衍生物 **3a-h**。实验结果表明, 该反应对-F、

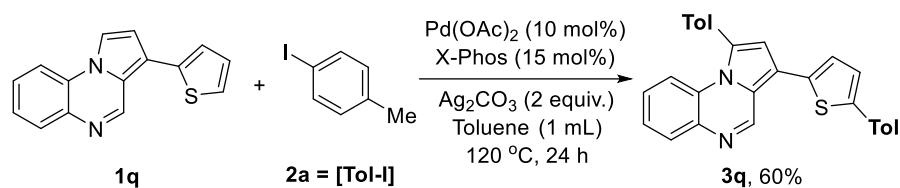
-Cl、-Br、-OMe 和-OEt 等官能团均表现出良好的兼容性。除 4-Br 取代基外，其他取代基的电子效应对反应活性影响不明显。此外，以 1-溴-4-甲基苯为底物时，目标产物 **3a** 的产率为 35% (表 2-4, **3a(b)**)。随后，我们考察了间位取代芳基碘化物的反应性能，分别以 44%和 36%的产率获得了 1,3-二芳基化产物 **3i** 和 **3j**。同时，我们还研究了吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉环上不同位置取代基的影响，发现 7-Cl、8-CH₃ 或 8-F 取代的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉均表现出良好的反应活性，相应产物 **3k-m** 的产率在 40-60%之间。

表 2-5 3-芳基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的 C1-芳基化反应Table 2-5 C1-Arylation of 3-arylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines

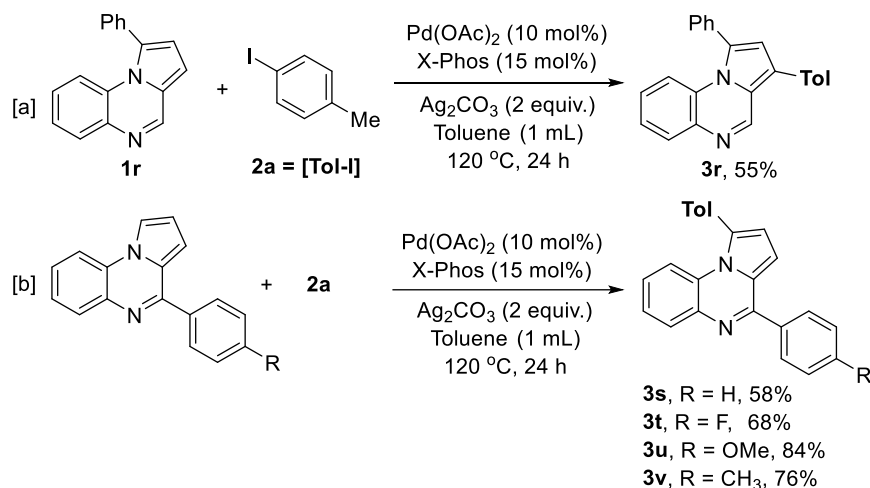
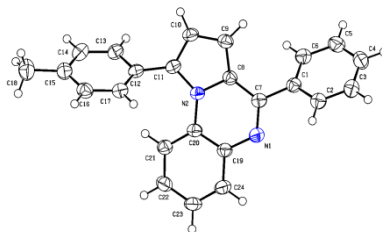
Reaction conditions: **1** (0.25 mmol), **2a** (2 equiv.), Pd(OAc)₂ (10 mol%), X-phos (15 mol%), Ag₂CO₃ (2 equiv.), Toluene (1 mL), 120 °C, 24 h, air.

进一步研究表明，3-芳基-吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉能够顺利发生 C1-芳基化反应 (表 2-5)，以 46-88%的收率获得目标产物。值得注意的是，4-位带有给电子基团的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉衍生物 **3a** 表现出显著增强的反应活性。此外，该反应体系对 3-(萘-2-基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉同样适用，能以 60%的产率获得产物 **3p**。特别值得关注的是，3-(噻吩-2-基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉也展现出良好的反应兼容性 (图 2-4)，反应选择性地发生在吡咯环的 C1-H 位点和噻吩环的 C5-H 位点，以 60%的收率得到二芳基化产物 **3q**。通过单晶 X 射线衍射分析，解析了 **3q** 的分子结构 (图 2-3, CCDC: 2111720)，进一步证实了其结构特征。

图2-3 **3q**的单晶结构(CCDC: 2111720)Figure 2-3 The crystal structure of **3q** (CCDC: 2111720)

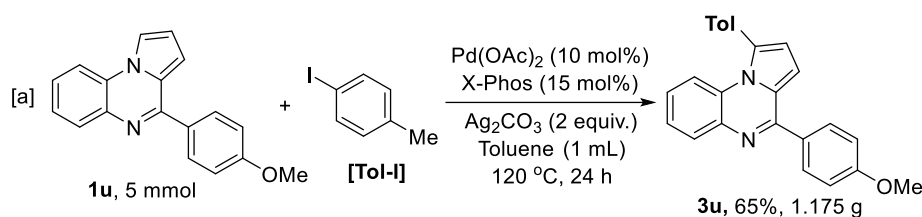
图2-4 3-(噻吩-2-基)吡咯并[1,2-*a*]喹啉的二芳基化Figure 2-4 The diarylation of 3-(thiophen-2-yl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline

为了进一步拓展该方法的适用范围,系统考察了 1-位或 4-位芳基取代的吡咯并[1,2-*a*]喹啉的反应性能。当 1-苯基吡咯并[1,2-*a*]喹啉 **1r** 与 **2a** 在最优反应条件下反应时,能够以 55%的产率获得 3-芳基化产物 **3r** (图 2-5)。随后,研究了 4-芳基吡咯并[1,2-*a*]喹啉的反应行为。反应并未生成预期的 1,3-二芳基化产物,而是选择性地形成了 C1-芳基化产物 **3s-v**。这一现象可能是由于 4-位苯基的空间位阻效应所致。通过单晶 X 射线衍射分析,解析了 **3s** 的分子结构 (图 2-6, CCDC: 2111721),进一步证实了其结构特征。4-苯基上引入-F、-Me 或-OMe 等取代基对反应活性影响不大,相应产物 **3t-v** 的产率在 68-84%之间,表明该反应体系具有良好的官能团耐受性。

图2-5 1-或4-芳基吡咯[1,2-*a*]喹啉的芳基化Scheme 2-5 The arylations of 1- or 4-arylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines图2-6 **3s**的单晶结构(CCDC: 2111721)Figure 2-6 The crystal structure of **3s** (CCDC: 2111721)

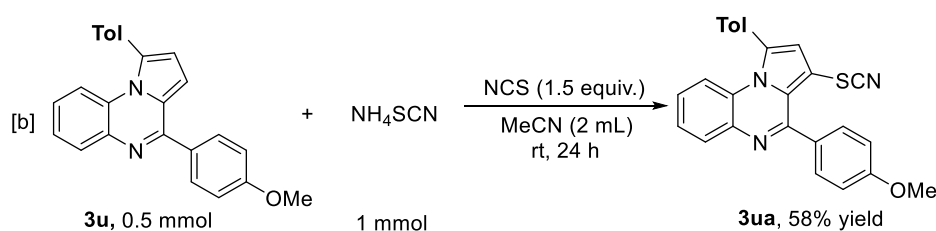
2.3.3 克级制备实验

为了评估该反应的应用潜力，成功进行了放大实验。在克级反应中，以 65% 的收率获得了 1.175 g 目标产物 **3u** (图 2-7)。与微量反应相比，放大实验的产率有所下降，这可能是由于放大效应所致。但实验结果仍表明该反应具有良好的可放大性，为其工业化应用提供了重要参考。

图2-7 **3u**的克级反应Scheme 2-7 Gram-scale synthesis of **3u**

2.3.4 衍生化反应研究

为了进一步验证该芳基化反应的合成应用价值，以 **3u** 为模型化合物开展了衍生化研究 (图 2-8)。实验结果表明，通过放大反应获得的 C1-芳基化产物 **3u** 具有良好的反应活性，可作为重要的合成模块用于后续转化。基于此，以 **3u** 为起始原料，成功实现了 C3-硫氰化反应，以 58% 的收率获得了硫氰基取代的衍生物 **3ua**。这一结果不仅证实了 **3u** 作为合成中间体的实用性，也为构建结构多样的吡咯并[1,2-*a*]喹啉衍生物提供了新的思路。

图2-8 **3u**的衍生化反应Scheme 2-8 Derivatization of **3u**

2.3.5 机理探究

为了阐明反应机理，设计了一系列对照实验 (图 2-9)。首先，在仅使用 1 当量 4-甲基碘苯的条件下进行反应，结果发现主要生成二芳基化产物 **3a**，而单芳基化产物仅以微量形式存在 (图 2-9a)。这一现象表明，即使反应过程中生成单芳基化中间体，其也会

迅速发生进一步的二芳基化反应。随后,分别考察了钯催化剂和 Ag_2CO_3 对反应的影响,发现当体系中缺乏 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 Ag_2CO_3 时,反应完全不能进行(图 2-9b,c)。这些实验结果有力地证明,二芳基化反应的成功实现需要钯催化剂与银盐的协同作用。

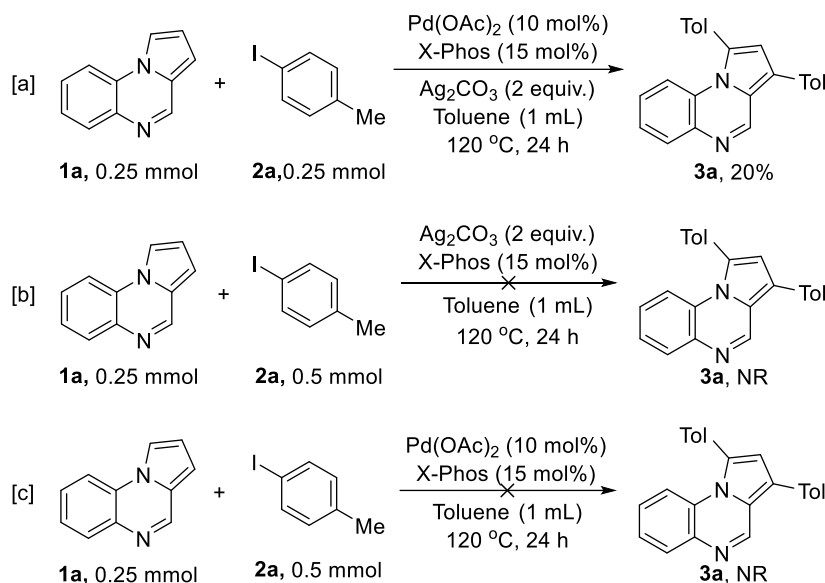


图2-9 对照实验

Scheme 2-9 Controlled experiments

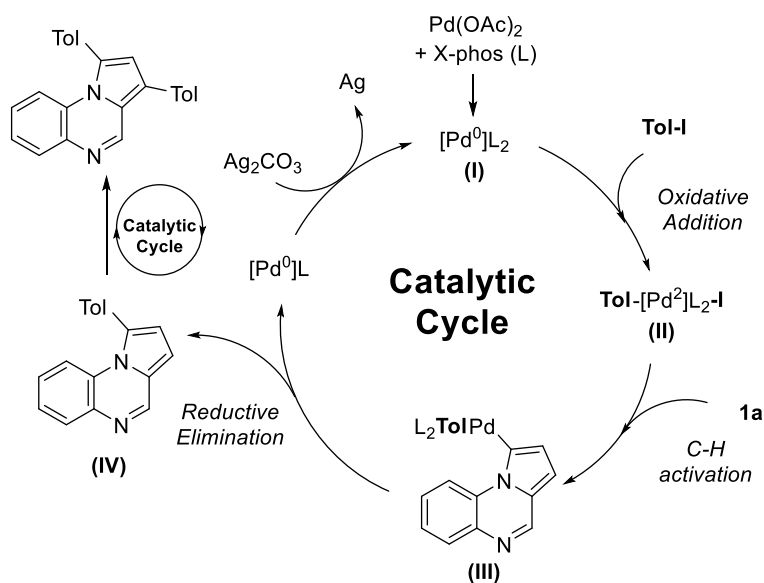


图2-10 可能的反应机理

Scheme 2-10 Plausible reaction mechanism

基于实验数据和文献报道的 Pd/Ag 协同催化 C-H 活化反应机理,提出了可能的反应机理(方案 2-7)。反应开始, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 与 X-Phos 发生配位形成关键中间体(I)。随后,该中间体与对甲基碘苯(2a)氧化加成生成中间体(II),继而通过 C-H 活化形成芳基钯中间体(III)。该中间体经历还原消除过程,生成含有产物配位的钯(0)配合物(III)。最后,

钯(0)配合物在 Ag_2CO_3 氧化剂作用下再生为具有催化活性的钯(II)，完成催化循环，同时得到 1-芳基化产物(IV)，最后，单芳基化产物(IV)通过类似的催化循环过程，进一步发生二次芳基化反应，最终生成 1,3-二芳基化产物 **3a**。

2.4 实验部分

2.4.1 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 C-H 芳基化反应步骤

在 10 mL 的耐压管中加入芳基碘化物 (**2a**, 0.5 mmol)、吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **1** (0.25 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%)、X-Phos (15 mol%)、 Ag_2CO_3 (2 equiv.) 和甲苯 (1 mL)。将混合物在 120 °C 高温下反应 24 h。反应完成后，减压蒸馏除去溶剂。在硅胶上快速色谱纯化粗品 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=15: 1)，得到最终产品 **3**。

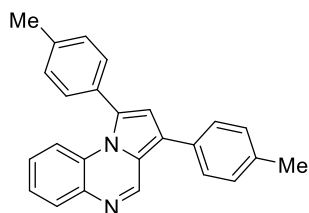
2.4.2 克级制备实验步骤

将 4-(4-甲氧基苯基)-1-(对甲苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 (**1a**, 5 mmol)、1-碘-4-甲基苯 (**2a**, 10 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%)、X-Phos (15 mol%)、 Ag_2CO_3 (2 equiv.) 和甲苯 (20 mL) 的混合物在 120 °C 下在空气中搅拌 2 h。完成后，减压除去溶剂。通过快速色谱 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=15: 1) 纯化粗残留物，得到所需产物 **3u** (1.175 g, 收率 65%)。

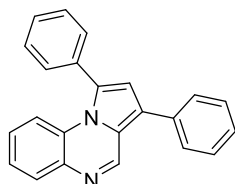
2.4.3 衍生化反应步骤

用 **3u** (0.5 mmol)、 NH_4SCN (1.0 mmol)、NCS (0.75 mmol) 和 MeCN (2 mL) 加入到反应管 (10 mL) 中，在室温下搅拌 24 h。反应完成后，将溶液减压浓缩。在硅胶上快速色谱纯化粗品 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=5: 1)，得到 **3ua** 的最终产品，收率为 58%。

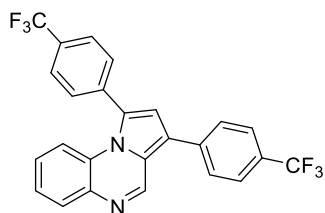
2.4.4 产物的数据表征

1,3-二对甲苯基吡咯并[1,2-*a*]喹啉 **[3a]**

Light yellow solid (54.8 mg, 63%); m.p. 85-90 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (s, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.53 (td, $J = 8.2, 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.46 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 145.5, 138.9, 137.6, 137.1, 132.4, 131.3, 131.0, 129.9, 129.8, 129.6, 129.6, 129.2, 128.5, 126.6, 125.1, 123.8, 123.6, 116.8, 116.5, 21.6, 21.4; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 349.1699, found: 349.1695.

1,3-二苯基吡咯并[1,2-*a*]喹啉 **[3b]**

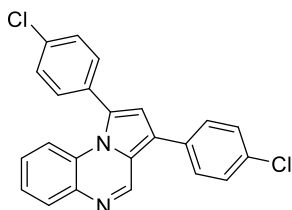
Light yellow solid (43.2 mg, 54%); m.p. 149-151 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J = 6.6, 3.0$ Hz, 3H), 7.54 – 7.48 (m, 4H), 7.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 1H), 6.94 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 145.46, 137.62, 134.17, 133.88, 132.36, 130.01, 129.79, 129.16, 129.01, 128.95, 128.92, 128.66, 127.35, 126.75, 125.22, 123.93, 123.63, 116.83, 116.68.; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 321.1386, found: 321.1384.

1,3-双[4-(三氟甲基)苯基]吡咯并[1,2-*a*]喹啉 **[3c]**

Light yellow solid (57.0mg, 50%); m.p. 180-185 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (s, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.84 – 7.70 (m, 8H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.23 (ddd, $J = 8.6, 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 137.65, 137.54, 137.21, 131.24, 130.91, 130.82, 130.52, 129.96, 129.66, 129.34, 128.76, 128.50, 127.42, 126.20 (d, $J = 3.7$ Hz), 126.00 (d, $J = 3.7$ Hz), 125.88, 125.46, 124.67, 123.00, 122.75, 122.13, 117.32,

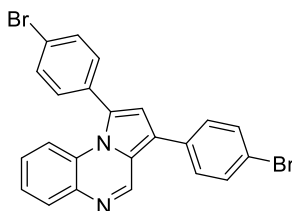
116.74, 0.14; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -62.4, -62.6; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 456.1061, found: 456.1063.

1,3-双(4-氯苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹啉 [3d]



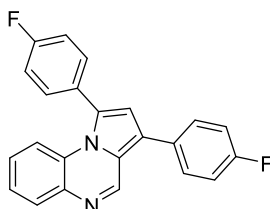
Light yellow solid (47.5 mg, 49%); m.p. 150-155 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (s, 1H), 7.99 – 7.91 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.52 – 7.44 (m, 6H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 6.87 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 145.1, 137.6, 135.1, 133.4, 132.4, 132.1, 131.0, 130.3, 129.7, 129.4, 129.2, 128.7, 127.0, 125.5, 124.1, 122.3, 116.7, 116.6; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 389.0607, found: 389.0603.

1,3-双(4-溴苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹啉 [3e]



Light yellow solid (42.8 mg, 18%); m.p. 172-176 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 15.1, 8.5 Hz, 4H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 4H), 7.20 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 145.05, 137.62, 132.91, 132.58, 132.33, 132.21, 131.25, 131.06, 130.30, 130.09, 128.71, 127.11, 125.58, 124.10, 123.34, 122.35, 121.52, 116.67, 116.66; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 476.9597, found: 476.9589.

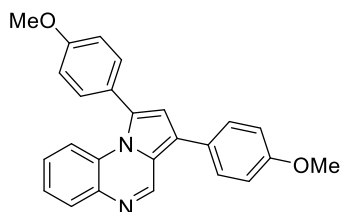
1,3-双(4-氟苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹啉 [3f]



Light yellow solid (49.9 mg, 56%); m.p. 152-155 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.26 – 7.11 (m, 5H), 6.86 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 164.43, 163.60, 161.95, 161.15, 145.16, 137.60, 131.63 (d, J = 8.2 Hz), 131.10, 130.18 (d, J =

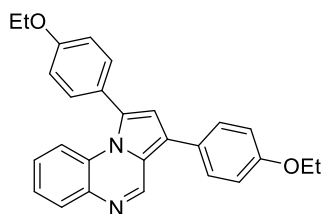
3.6 Hz), 130.10 (d, $J = 2.1$ Hz), 129.81 (d, $J = 3.6$ Hz), 128.86, 126.90, 125.36, 123.87, 122.46, 116.65, 116.52, 116.22 (d, $J = 3.4$ Hz), 116.01 (d, $J = 3.6$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -111.8, -114.8; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 357.1197, found: 357.1189.

1,3-双(4-甲氧基苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [3g]



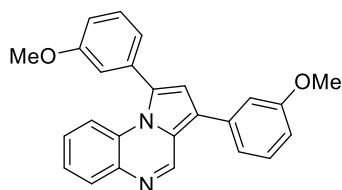
Light yellow solid (50.4 mg, 53%); m.p. 129-134 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.97 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.44 (dd, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 8.2, 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.14 (ddd, $J = 8.6, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 4H), 6.85 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 160.02, 159.02, 145.44, 137.58, 132.03, 130.97, 129.79, 129.60, 129.12, 126.59, 126.46, 126.04, 124.91, 123.44, 123.18, 116.56, 116.18, 114.52, 114.22, 55.42, 55.39; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 381.1598, found: 381.1590.

1,3-双(4-乙氧基苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [3h]



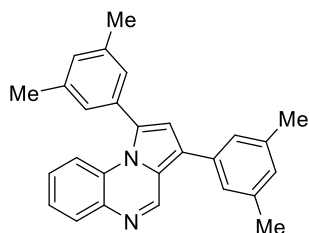
Light yellow solid (53.1 mg, 52%); m.p. 128-131 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.97 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 4H), 6.84 (s, 1H), 4.13 (dq, $J = 14.0, 7.0$ Hz, 4H), 1.48 (dt, $J = 13.8, 7.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.56, 158.53, 145.55, 137.64, 132.30, 131.08, 129.85, 129.72, 129.27, 126.58, 126.55, 125.99, 125.03, 123.54, 116.71, 116.30, 115.19, 114.83, 63.78, 63.72, 15.04, 15.01; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 409.1911, found: 409.1903.

1,3-双(3-甲氧基苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [3i]



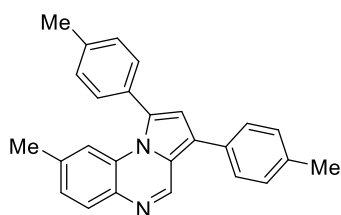
Light yellow solid (41.8 mg, 44%); m.p. 47-52 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 3H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 3H), 7.11 – 7.09 (m, 1H), 7.06 (dd, $J = 7.8, 2.1$ Hz, 1H), 6.97 – 6.89 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 160.19, 159.89, 145.44, 137.61, 135.48, 135.04, 132.08, 130.14, 129.99, 129.97, 128.92, 126.80, 125.24, 123.92, 123.36, 122.16, 121.10, 116.93, 116.57, 115.02, 114.87, 114.05, 113.04, 55.51, 55.44; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 381.1598, found: 381.1591.

1,3-双(3,5-二甲基苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹啉 **[3j]**



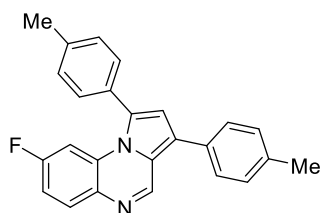
Light yellow solid (79.0 mg, 36%); m.p. 71-76 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.17 (d, $J = 13.8$ Hz, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 2.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 12H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 145.65, 138.69, 138.50, 138.25, 137.59, 136.64, 134.08, 133.74, 132.71, 130.56, 129.86, 129.03, 127.45, 126.61, 126.55, 125.07, 123.81, 116.97, 116.54, 21.57, 21.51; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 377.2012, found: 377.2006.

8-甲基-1,3-二对甲苯基吡咯并[1,2-*a*]喹啉 **[3k]**



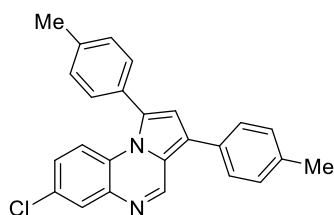
Light yellow solid (54.3 mg, 60%); m.p. 281-221 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 144.6, 138.8, 137.0, 136.9, 135.5, 132.2, 131.4, 131.1, 129.8, 129.6, 129.5, 129.4, 128.9, 128.5, 126.3, 123.9, 123.3, 117.1, 116.3, 21.9, 21.6, 21.4; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 363.1856, found: 363.1849.

8-氟-1,3-二对甲苯基吡咯并[1,2-*a*]喹啉 **[3l]**



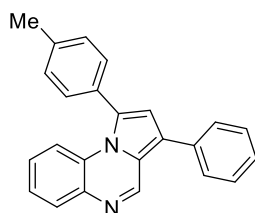
Light yellow solid (36.5 mg, 40%); m.p. 78-82 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.39 – 7.27 (m, 5H), 7.09 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 146.50, 139.27, 138.65, 137.43, 132.85, 130.96, 130.39 (d, $J = 25.0$ Hz), 129.93, 129.81, 129.56, 129.07, 128.54, 127.75 (d, $J = 2.7$ Hz), 126.62, 123.66, 21.62, 21.38; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -110.6; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{FN}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 367.1605, found: 367.1603.

7-氯-1,3-二对甲苯基吡咯并[1,2-*a*]喹啉 **[3m]**



Light yellow solid (48.8 mg, 51%); m.p. 81-86 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.97 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.9, 6.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.33 (dd, $J = 11.6, 7.8$ Hz, 4H), 7.12 (dd, $J = 11.1, 2.7$ Hz, 1H), 7.10 – 7.04 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 144.74, 139.33, 137.28, 134.27, 132.48, 131.45, 131.35, 131.08, 130.23, 129.88, 129.77, 129.71, 128.51, 123.69, 123.28, 116.83, 112.99, 112.75, 103.83, 103.54, 21.61, 21.36; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 383.1310, found: 383.1306.

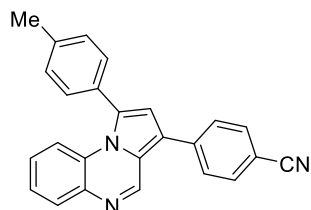
1-(对甲苯基)-3-苯基吡咯并[1,2-*a*]喹啉 **[3n]**



Light yellow solid (70.2 mg, 84%); m.p. 65-70 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 7.54 – 7.44 (m, 5H), 7.42 – 7.31 (m, 5H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.50 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 145.46, 138.95, 137.63, 134.24, 132.52, 131.23, 130.95, 130.92, 130.69, 129.95, 129.67, 129.64, 129.15,

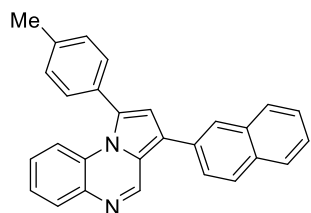
128.67, 128.65, 128.52, 127.31, 126.68, 125.16, 123.83, 123.59, 116.84, 116.59, 21.61; HRMS (APCI): m/z calcd for $C_{24}H_{19}N_2$ ($M+H$)⁺: 335.1543, found: 335.1539.

4-[1-(对甲苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹啉-3-基]苯甲腈 **[3o]**



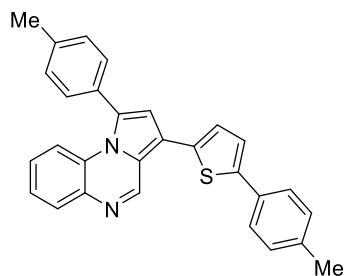
Light yellow solid (41.3 mg, 46%); m.p. 199-204 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83 – 7.65 (m, 4H), 7.48 – 7.42 (m, 3H), 7.39 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.50 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.5, 139.3, 139.1, 137.6, 133.1, 132.9, 130.4, 130.1, 129.7, 129.6, 128.9, 127.2, 125.6, 124.0, 119.1, 116.9, 116.4, 110.5, 21.6; HRMS (APCI): m/z calcd for $C_{25}H_{18}N_3$ ($M+H$)⁺: 360.1495, found: 360.1492.

3-(萘-2-基)-1-(对甲苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹啉 **[3p]**



Light yellow solid (57.6 mg, 60%); m.p. 89-94 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.53 – 7.43 (m, 3H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 7.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 11.6, 7.4 Hz, 3H), 7.09 – 7.02 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 145.68, 138.96, 137.62, 134.17, 132.57, 132.19, 131.61, 130.94, 130.06, 129.77, 129.66, 129.15, 128.54, 128.46, 128.19, 126.73, 126.46, 126.17, 126.12, 125.62, 125.32, 125.19, 121.57, 118.86, 116.85, 21.62; HRMS (APCI): m/z calcd for $C_{28}H_{21}N_2$ ($M+H$)⁺: 385.1699, found: 385.1696.

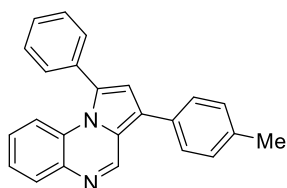
1-(对甲苯基)-3-[5-(对甲苯基)噻吩-2-基]吡咯并[1,2-*a*]喹啉 **[3q]**



Light yellow solid (54.3 mg, 60%); m.p.

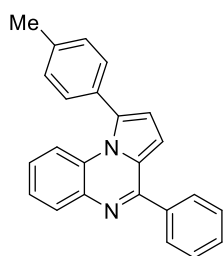
Green solid (64.5 mg, 60%); m.p. 110-115 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.17 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.9$ Hz, 3H), 7.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 3H), 7.23 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.13 – 7.07 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 145.18, 143.87, 139.13, 137.58, 137.46, 134.92, 132.88, 131.55, 130.55, 129.88, 129.77, 129.67, 129.65, 128.98, 126.89, 125.70, 125.63, 125.34, 123.50, 123.46, 116.78, 116.67, 116.12, 21.62, 21.36; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 431.1576, found: 431.1570.

3-(对甲苯基)-1-苯基吡咯并[1,2-*a*]喹啉 [3r]



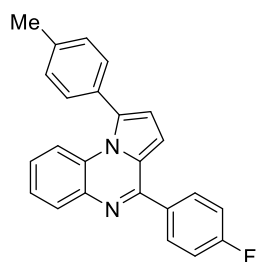
Light yellow solid (45.9 mg, 55%); m.p. 65-70 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 3H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 145.57, 137.63, 137.17, 133.93, 132.50, 132.27, 131.21, 130.92, 129.96, 129.94, 129.87, 129.77, 129.65, 129.62, 129.60, 129.13, 129.05, 128.89, 128.65, 128.52, 126.66, 125.14, 123.87, 123.67, 116.80, 116.60, 21.35; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 335.1543, found: 335.1538.

1-(对甲苯基)-4-苯基吡咯并[1,2-*a*]喹啉 [3s]



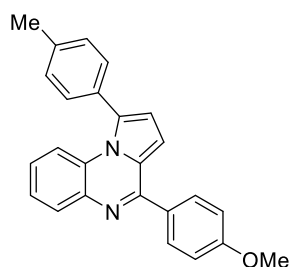
Light yellow solid (48.5 mg, 58%); m.p. 122-124 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (ddd, $J = 11.5, 7.7, 1.6$ Hz, 3H), 7.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 7.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 3H), 7.14 (ddd, $J = 8.6, 7.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 154.9, 138.7, 137.7, 133.1, 131.4, 130.2, 129.8, 129.7, 129.6, 128.8, 128.7, 128.4, 126.8, 126.2, 125.0, 122.0, 116.9, 116.6, 109.0, 21.6; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 335.1543, found: 335.1539.

4-(4-氟苯基)-1-(对甲苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹啉 [3t]



Light yellow solid (59.9 mg, 68%); m.p. 50-55 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 – 7.96 (m, 3H), 7.46 (dd, $J = 16.1, 8.3$ Hz, 3H), 7.39 – 7.29 (m, 3H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 7.17 – 7.08 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 165.12, 162.64, 153.80, 138.80, 137.53, 133.30, 131.33, 130.80 (d, $J = 8.4$ Hz), 130.20, 129.64 (d, $J = 7.1$ Hz), 128.38, 126.61, 126.35, 125.16, 116.98, 116.65, 115.83, 115.61, 108.90, 21.60; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -111.2; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{FN}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 353.1449, found: 353.1447.

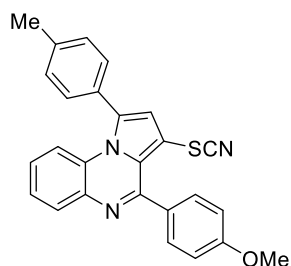
4-(4-甲氧基苯基)-1-(对甲苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [3u]



Light yellow solid (48.5 mg, 58%);

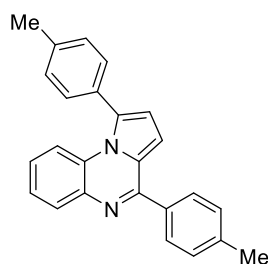
Light yellow solid (76.5 mg, 84%); m.p. 135-140 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (t, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.46 (dd, $J = 12.9, 8.3$ Hz, 3H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 7.15 – 7.02 (m, 4H), 6.75 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.49 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 161.02, 154.43, 138.63, 137.71, 132.99, 131.49, 131.28, 130.30, 130.07, 129.66, 129.55, 128.31, 126.78, 125.92, 125.00, 116.81, 116.59, 114.07, 108.94, 55.56, 21.58; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 365.1648, found: 365.1647.

4-(4-甲氧基苯基)-3-硫氰酸根合-1-(对甲苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [3ua]



Light yellow solid (61.1 mg, 58%); m.p. 218-221 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.46 – 7.37 (m, 4H), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 161.28, 153.91, 139.66, 133.73, 130.44, 130.36, 129.85, 129.82, 129.62, 127.98, 127.10, 126.09, 125.33, 119.95, 116.60, 114.42, 111.23, 55.60, 21.63; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 422.1322, found: 422.1329.

1,4-二对甲基苯基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [3v]



Brown solid (method one: 66.2 mg, 76%); m.p. 167-172 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.54 – 7.41 (m, 3H), 7.34 (dd, $J = 16.4, 8.1$ Hz, 4H), 7.12 (ddd, $J = 8.7, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 154.92, 139.86, 138.65, 137.71, 135.87, 133.01, 131.50, 130.18, 129.68, 129.56, 129.36, 128.80, 128.38, 126.06, 125.02, 116.84, 116.61, 109.02, 21.62, 21.59.; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 348.1626, found: 349.1697.

2.5 本章小结

本章开发了一种 Pd 催化的吡咯[1,2-*a*]喹喔啉和芳基碘的直接 C-H 芳基化反应，具有广泛的底物范围。获得了各种1-芳基化和 1,3-二芳基化吡咯[1,2-*a*]喹喔啉的产率。此外，还实现了产品的克级合成和不同的转化。该系统为开发具有潜在药理活性的新型吡咯[1,2-*a*]喹喔啉衍生物提供了一条替代途径，促进了吡咯[1,2-*a*]喹喔啉在杂环化学和药物化学领域的发展。

第三章 钯催化的吡咯并[1,2-*a*]喹啉与烯丙酯的 C-H 烯化反应

3.1 引言

C-H 键向碳-碳或碳-杂原子键的高度区域选择性转化为化学合成提供了直接策略，烯丙基化反应因其独特优势备受关注：烯丙基单元不仅是天然产物、药物分子及香精香料的重要结构单元，更作为多功能合成方法在有机转化中展现广泛适用性^[104]。过渡金属催化的 C-H 烯化已发展成为精准引入烯丙基片段的高效方法学^[105]。近年来研究揭示，利用烯丙基的大位阻特性可有效调控轴手性化合物的立体选择性，已在多个催化体系中实现选择性突破^[106-119]。

在烯丙基取代反应领域，基于 β -X (X=N、O 或卤素) 消除机制的预官能团化策略已取得显著进展，其中杂原子衍生的导向基团设计及应用已获系统研究^[120-123]。与之形成鲜明对比的是非定向直接 C-H 烯丙基化体系，此类经济型转化虽能规避预官能团化步骤，却普遍面临位点选择性控制不足的挑战^[113]。值得关注的是，Yu 课题组^[124]通过引入弱配位锚定杂环策略，开创性地实现了钯催化间位选择性 C-H 烯基化反应。迄今，非定向对位选择性 C-H 烯基化的成功案例仍较为有限。Fernández-Ibáñez 团队^[125]率先开发了基于 Pd/S,O 的催化体系，成功实现苯胺类底物的对位选择性烯基化；其后续研究^[126]进一步将该体系拓展至吡啶及四氢喹啉类化合物的精准转化。这种非导向模式的对位选择性 C-H 官能化不仅避免引入额外导向基团的需求，更建立了芳烃特定 C-H 键直接官能化的新模式^[119]，为惰性键活化研究提供了创新思路。

区域选择性 C-H 键官能团化策略因其无需预官能团化步骤即可实现特定位置的选择性转化而备受关注。本章研究开发了一种基于醋酸钯/L-焦谷氨酸催化体系的吡咯并[1,2-*a*]喹啉 C-3 位直接 C-H 烯化反应。该体系的显著优势在于无需引入导向基团，仅通过催化剂与配体的协同作用即可实现烯丙基酯与吡咯并[1,2-*a*]喹啉 C-3 位的 C-C 偶联。这一方法为杂环化合物的选择性修饰提供了一种新颖且高效的策略。

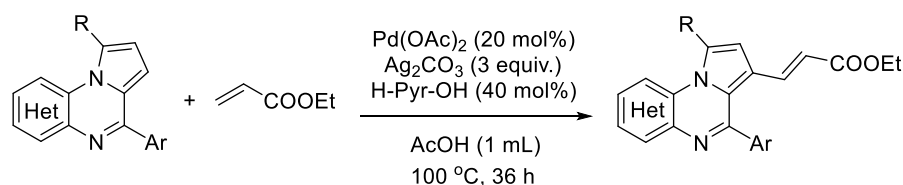


图3-1 吡咯并[1,2-*a*]喹啉的C-H烯化反应

Scheme 3-1 C-H enylation of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines

3.2 实验试剂及仪器

表3-1 主要实验试剂

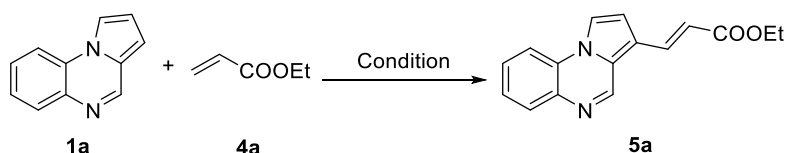
Table 3-1 Reagents of the experiment

| 名称 | 纯度 | 生产厂家 |
|---------------------------|-----|--------------|
| 三(二亚苄基丙酮)二钯(0) | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 双(二亚苄基丙酮)钯(0) | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 醋酸银 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 氟化银 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 硫酸银 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 氧化银 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| L-脯氨酸 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| L-焦谷氨酸 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| D-叔亮氨酸 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 冰乙酸 | 分析纯 | 光复科技发展有限公司 |
| 碳酸二甲酯 | 分析纯 | 麦克林生化科技有限公司 |
| 三氟乙酸 | 分析纯 | 光复科技发展有限公司 |
| 六氟异丙醇 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 三乙胺 | 分析纯 | 光复科技发展有限公司 |
| 1-氯-1,2-苯碘酰-3-酮 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 丙烯酸叔丁酯 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 丙烯酸丁酯 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 丙烯酸苄酯 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 丙烯酸苯酯 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 甲基丙烯酸甲酯 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 丙烯酰氯 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 超干二氯甲烷 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| L-薄荷醇 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 1-金刚醇 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 胆固醇 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 香叶醇 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 葑醇 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 2,3:4,5-二-O-异亚丙基-β-D-吡喃果糖 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |

实验仪器与表 2-2 相同

3.3 结果与讨论

3.3.1 反应条件优化

表3-2 反应条件的优化^aTable 3-2 Optimization of the reaction conditions^a

| Entry | 1a : 4a | Catalyst | Ligand | Base | Solvent | T (°C) | t (h) | Yield(%) ^b |
|-------|---------|--|--------|---------------------------------|-------------|--------|-------|-----------------------|
| 1 | 1: 2 | Pd(OAc) ₂ | -- | Ag(OAc) ₂ | DCE | 80 | 24 | 25 |
| 2 | 1: 2 | Pd(OAc) ₂ | -- | Ag ₂ CO ₃ | DCE | 80 | 24 | 19 |
| 3 | 1: 2 | Pd(OAc) ₂ | -- | AgF | DCE | 80 | 24 | 4 |
| 4 | 1: 2 | Pd(OAc) ₂ | -- | Ag ₂ SO ₄ | DCE | 80 | 24 | 20 |
| 5 | 1: 2 | Pd(OAc) ₂ | -- | Ag ₂ O | DCE | 80 | 24 | 9 |
| 6 | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | -- | Ag(OAc) ₂ | DCE | 80 | 24 | 19 |
| 7 | 1: 3 | Pd ₂ (dba) ₃ | -- | Ag ₂ CO ₃ | DCE | 80 | 24 | 18 |
| 8 | 1: 3 | Pd(PPh ₃) ₄ | -- | Ag ₂ CO ₃ | DCE | 80 | 24 | 8 |
| 9 | 1: 3 | Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ | -- | Ag ₂ CO ₃ | DCE | 80 | 24 | 15 |
| 10 | 1: 3 | Pd(dba) ₂ | -- | Ag ₂ CO ₃ | DCE | 80 | 24 | 9 |
| 11 | 1: 3 | PdCl ₂ | -- | Ag ₂ CO ₃ | DCE | 80 | 24 | 9 |
| 12 | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | -- | Ag ₂ CO ₃ | DMC | 80 | 24 | 22 |
| 13 | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | -- | Ag ₂ CO ₃ | AcOH | 80 | 24 | 32 |
| 14 | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | -- | Ag ₂ CO ₃ | Toluene | 80 | 24 | 13 |
| 15 | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | -- | Ag ₂ CO ₃ | MeCN | 80 | 24 | 16 |
| 16 | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | -- | Ag ₂ CO ₃ | 1,4-dioxane | 80 | 24 | 17 |
| 17 | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | -- | Ag ₂ CO ₃ | DMSO | 80 | 24 | - |
| 18 | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | -- | Ag ₂ CO ₃ | MeOH | 80 | 24 | 17 |
| 19 | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | -- | Ag ₂ CO ₃ | HFIP | 80 | 24 | 22 |
| 20 | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | -- | Ag ₂ CO ₃ | HCOOH | 80 | 24 | Trace |
| 21 | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | -- | Ag ₂ CO ₃ | TFA | 80 | 24 | Trace |
| 22 | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | -- | Ag ₂ CO ₃ | DCM | 80 | 24 | 29 |
| 23 | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | -- | Ag ₂ CO ₃ | AcOH | 100 | 24 | 36 |

续表3-2 反应条件的优化^aContinued Table 3-2 Optimization of the reaction conditions^a

| Entry | 1a : 4a | Catalyst | Ligand | Oxidant | Solvent | T (°C) | t (h) | Yield(%) ^b |
|-----------------------|----------------|----------------------------|------------------|-------------------------------------|-------------|------------|-----------|-----------------------|
| 24 | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | -- | Ag ₂ CO ₃ | AcOH | 120 | 24 | 20 |
| 25 | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | X-Phos | Ag ₂ CO ₃ | AcOH | 100 | 24 | 59 |
| 26 | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | PPh ₃ | Ag ₂ CO ₃ | AcOH | 100 | 24 | 63 |
| 27 | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | PA | Ag ₂ CO ₃ | AcOH | 100 | 24 | 55 |
| 28 | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | H-Pro-OH | Ag ₂ CO ₃ | AcOH | 100 | 24 | 58 |
| 29 | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | H-Pyr-OH | Ag ₂ CO ₃ | AcOH | 100 | 24 | 71 |
| 30 | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | H-D-Tle-OH | Ag ₂ CO ₃ | AcOH | 100 | 24 | 42 |
| 31 | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | H-Pyr-OH | Ag ₂ CO ₃ | AcOH | 100 | 36 | 78 |
| 32 | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | H-Pyr-OH | Ag ₂ CO ₃ | AcOH | 100 | 48 | 65 |
| 33 ^c | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | H-Pyr-OH | Ag ₂ CO ₃ | AcOH | 100 | 36 | 75 |
| 34 ^d | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | H-Pyr-OH | Ag ₂ CO ₃ | AcOH | 100 | 36 | 67 |
| 35 ^e | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | H-Pyr-OH | Ag ₂ CO ₃ | AcOH | 100 | 36 | 59 |
| 36^f | 1: 3 | Pd(OAc)₂ | H-Pyr-OH | Ag₂CO₃ | AcOH | 100 | 36 | 81 |
| 37 ^g | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | H-Pyr-OH | Ag ₂ CO ₃ | AcOH | 100 | 36 | 78 |
| 39 ^h | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | H-Pyr-OH | Ag ₂ CO ₃ | AcOH | 100 | 36 | 65 |
| 40 ⁱ | 1: 3 | Pd(OAc) ₂ | H-Pyr-OH | Ag ₂ CO ₃ | AcOH | 100 | 36 | 66 |

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **4a** (0.4 mmol), Catalyst (10 mol%), Ligand (20 mol%), Oxidant (3 equiv.), Solvent (1 mL), under air. ^b Isolated yield. ^c Pd(OAc)₂ (20 mol%). ^d Pd(OAc)₂ (30 mol%). ^e H-Pyr-OH (10 mol%).

^f H-Pyr-OH (40 mol%). ^g H-Pyr-OH (60 mol%). ^h Ag₂CO₃ (2 equiv.). ⁱ Ag₂CO₃ (4 equiv.).

在本部分研究中, 以吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 (**1a**, 0.2 mmol) 和丙烯酸乙酯 (**4a**, 0.4 mmol) 为模型底物进行反应条件优化 (表 3-2)。初始条件采用 Pd(OAc)₂ (10 mol%) 为催化剂, AgOAc (3 equiv.) 为氧化剂, 二氯甲烷为溶剂, 在 80 °C 下反应 24 h, 以 25% 的收率获得目标产物(E)-3-(吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-3-基)丙烯酸酯 **5a** (entry 1)。通过系统优化, 发现碳酸银是最佳碱源 (entries 1-6), 而 Pd(OAc)₂ 在多种钯源中表现出最优催化效果 (entries 7-11)。溶剂筛选实验表明, 乙酸能显著提高 **5a** 的产率 (entries 12-22), 而反应温度升至 100 °C 时对 **5a** 的生成最为有利 (entries 23-24)。在反应结果未达预期的情况下, 引入磷配体和氨基酸配体进行筛选 (entries 25-30), 其中 L-焦谷氨酸展现出显著的促进作用。鉴于原料转化不完全, 延长反应时间至 36 h, 使 **5a** 的产率提升至 78% (entries 36-37)。随后, 依次优化了催化剂用量 (entries 33-34)、配体用量 (entries 35-37) 和银盐用量 (entries 39-40), 最终使 **5a** 的产率达到 81%。基于以上实验结果, 确定最佳反应条件为: 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 (**1a**, 0.2 mmol)、丙烯酸乙酯 (**4a**, 0.4 mmol)、

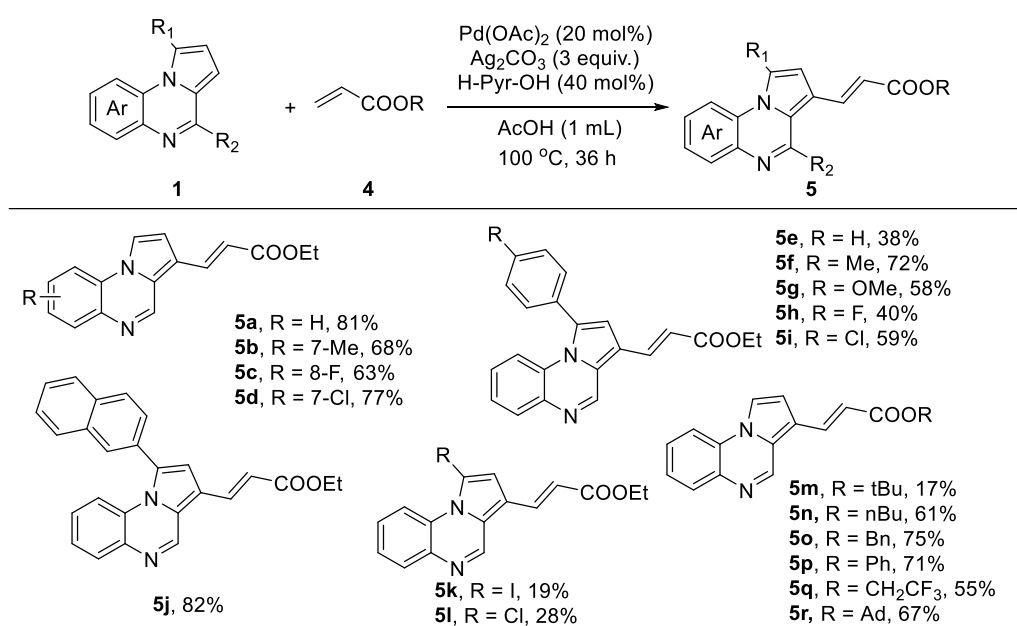
Pd(OAc)₂ (10 mol%)、H-Pyr-OH (40 mol%) 和 Ag₂CO₃ (0.6 mmol) 在甲苯溶剂中, 100 °C 空气氛围下反应 36 h。

3.3.2 底物适用范围研究

基于优化后的反应条件, 系统考察了不同取代基的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉与系列丙烯酸酯的底物适用性 (表 3-3)。研究结果显示, 7-甲基、8-氟和 7-氯取代的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 (**1b-d**) 均能与丙烯酸乙酯 (**4a**) 顺利反应, 以中等产率获得相应产物 **5b-5d**。然而, 当吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 4 位引入苯环取代基时, 由于空间位阻效应, 仅获得痕量产物。1 位上芳环取代的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉展现出良好的反应活性, 相应产物 **5e-5i** 的产率为 18%-72%。其中, 1 位苯环上对位连有供电子基团的底物表现出更高的反应活性。而 1-萘基取代的底物以 82% 的优异产率获得目标产物 **5j**, 而 1 位上碘代和氯代的底物则分别以 19% (**5k**) 和 28% (**5l**) 的产率完成转化。进一步拓展至不同丙烯酸酯类底物时, 反应体系展现出良好的兼容性, 产物 **5m-5r** 的产率范围为 17%-75%。对比研究发现, 丙烯酸叔丁酯 (**5m**) 的产率明显低于丙烯酸丁酯 (**5n**), 这主要归因于叔丁基的空间位阻效应。此外, 丙烯酸苄酯 (**5o**) 和丙烯酸苯酯 (**5p**) 均能以中等产率获得目标产物。而具有较大空间位阻的金刚烷丙烯酸酯也能顺利参与反应, 并以 67% 的产率获得目标产物 **5r**, 充分证明了该反应体系对多种基团的耐受性。

表 3-3 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉衍生物与丙烯酸酯的适用范围

Table 3-3 Scope of application of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines and acrylates

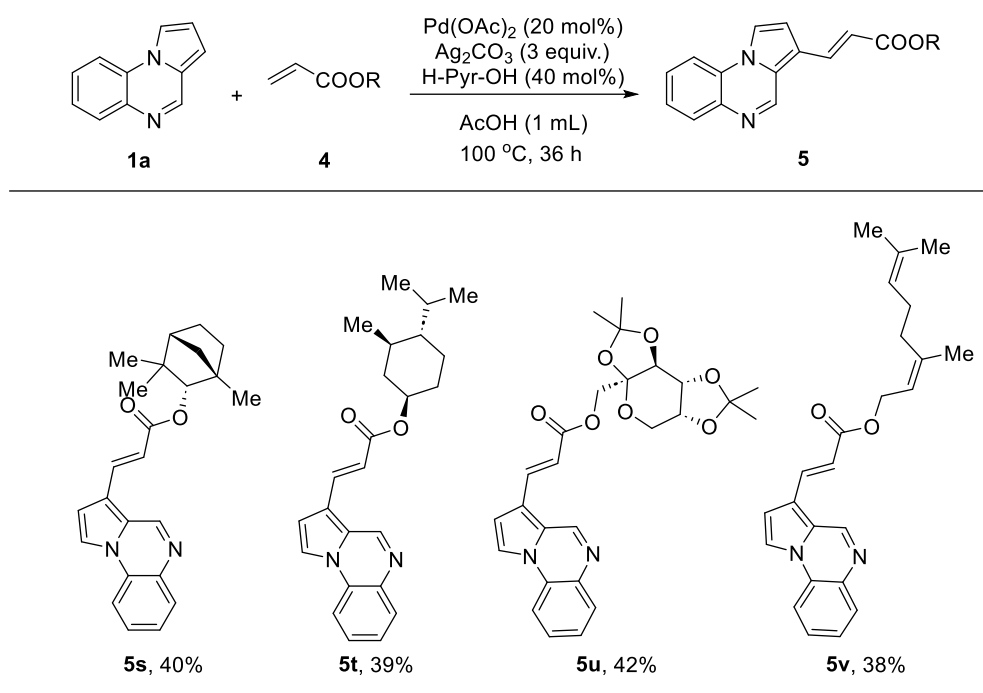


Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), **4** (0.6 mmol), Pd(OAc)₂ (20 mol%), H-Pyr-OH (40 mol%), Ag₂CO₃ (3 equiv.), AcOH (1 mL), 100 °C, under air, 36 h.

吡咯并[1,2-*a*]喹啉因其生物活性而备受关注，基于其潜在的药物应用价值，选取了系列具有药用前景的分子结构，在优化反应条件下考察其与吡咯并[1,2-*a*]喹啉的反应活性（表 3-4）。具体而言，选取了葑醇、L-薄荷醇、2,3:4,5-二-*O*-异亚丙基- β -D-吡喃果糖以及香叶醇等生物活性分子作为研究对象，首先将其与丙烯酰氯进行偶联，随后参与目标反应。所有经丙烯酸酯修饰的药物分子（**5s-v**）均能顺利参与反应，并以 38%-42% 的产率获得目标产物。

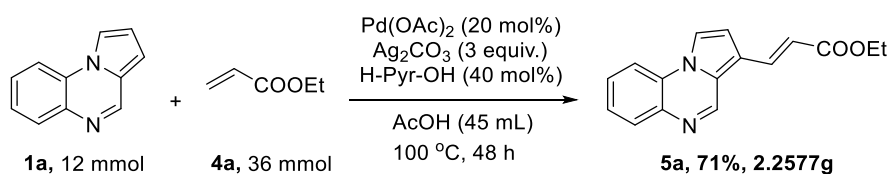
表 3-4 药物结构的丙烯酸酯的适用范围

Table 3-4 Scope of application of acrylates for drug structures



Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **4** (0.6 mmol), Pd(OAc)₂ (20 mol%), H-Pyr-OH (40 mol%), Ag₂CO₃ (3 equiv.), AcOH (1 mL), 100 °C, under air, 36 h.

3.3.3 克级制备实验

图3-2 **5a**的克级反应Scheme 3-2 Gram-scale synthesis of **5a**

为评估该反应体系的应用前景，开展了克级规模的实验研究。以吡咯并[1,2-*a*]喹啉（**1a**, 12 mmol）和丙烯酸乙酯（36 mmol）为原料，在最优反应条件下进行放大实验，

目标产物 **6a** 的分离收率达到 71% (图 3-2)。这一结果为其在工业生产中的应用奠定了坚实基础。

3.3.4 衍生化反应研究

基于产物 **5a** 的结构特征, 进一步开展了其衍生化反应研究。在 DMF 溶剂中, **5a** 与 1-氯-1,2-苯碘酰-3-酮发生选择性氯化反应, 以 89% 的优异收率获得 C1-氯化产物 **5l** (图 3-3)。这一实验结果不仅证实了 **5a** 作为多功能合成模块的巨大潜力, 也为构建结构多样的吡咯并[1,2-*a*]喹啉衍生物提供了新的思路。

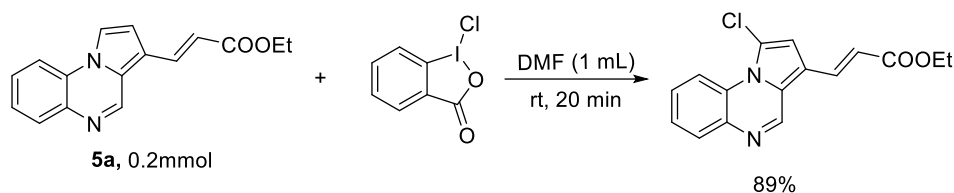


图3-3 **5a**的衍生化反应

Scheme 3-3 Derivatization of **5a**

3.3.5 机理探究

为探索反应机理, 我们开展了一系列对照实验 (图 3-4)。通过向模型反应中加入自由基捕获剂 TEMPO 和 BHT 进行机理验证, 观察到明显的反应抑制现象: 当体系中加入 TEMPO 时, 目标产物收率骤降至 21%; 而 BHT 的加入则使产率降低至 25%。这一现象显示, 在反应过程中, 应该有自由基中间体的参与。

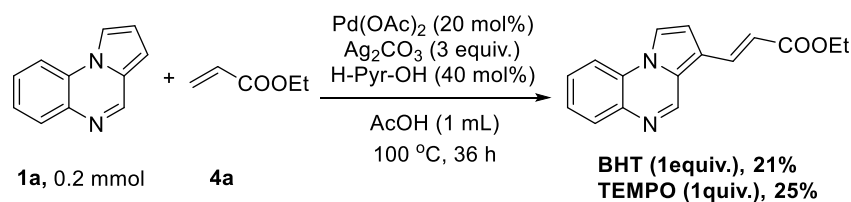


图3-4 机理探究

Scheme 3-4 Mechanism investigation

基于上述实验结果和文献报道, 提出了一种可能的反应机理 (图 3-5)。反应开始, Pd(OAc)₂ 与 L-焦谷氨酸发生配位并促使其去质子化, 形成关键中间体(I)。随后, 该中间体与吡咯并[1,2-*a*]喹啉 (**1a**) 配位生成中间体(II), 继而通过金属脱质子过程形成芳基钯中间体(III)。该中间体经历 β-氢消除过程, 生成含有产物配位的钯(0)配合物(IV)。最后, 钯(0)配合物在氧化剂作用下再生为具有催化活性的钯(II)物种, 同时释放目标产物 **5a**, 完成催化循环。

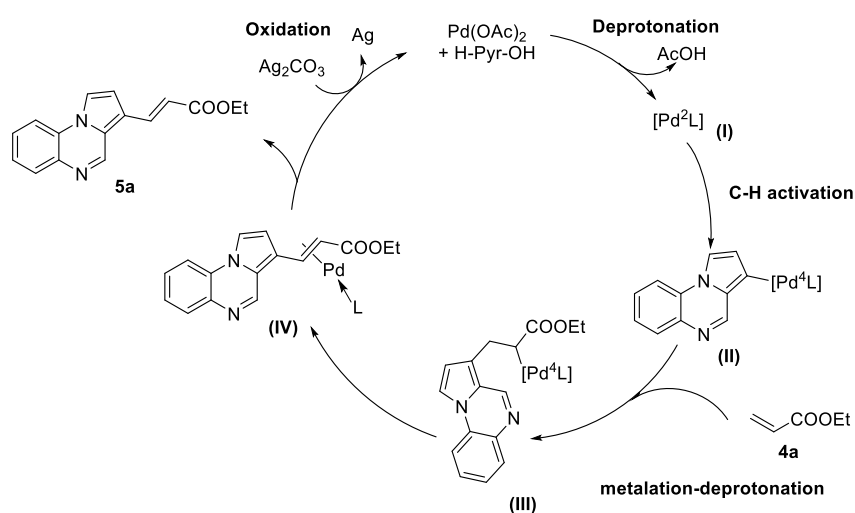


图3-5 可能的反应机理

Scheme 3-5 Plausible reaction mechanism

3.4 实验部分

3.4.1 C3-H 烯丙基化反应步骤

用吡咯并[1,2-*a*]喹啉(**1**, 0.2 mmol)、丙烯酸酯(**4**, 0.6 mmol)、Pd(OAc)₂ (20 mol%)、Ag₂CO₃ (3 equiv.)、L-焦谷氨酸 (40 mol%) 和冰乙酸 (1 mL) 在耐压管 (10 mL) 进行反应, 100 °C 下在反应 36 h。反应完成后, 加入 20 mL 乙酸乙酯稀释反应液, 然后加入 30 mL 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并进行萃取分液, 向水溶液中加入 10 mL 乙酸乙酯进行二次萃取。合并有机相, 减压除去溶剂。通过在硅胶 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=20: 1) 上快速色谱纯化粗品, 得到最终产品 **5**。

3.4.2 克级制备实验步骤

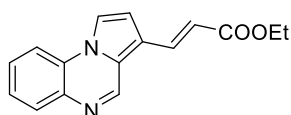
用吡咯并[1,2-*a*]喹啉(**1**, 12 mmol)、丙烯酸酯(**4**, 36 mmol)、Pd(OAc)₂ (20 mol%)、Ag₂CO₃ (3 equiv.)、L-焦谷氨酸 (40 mol%) 和冰乙酸 (45 mL) 在耐压管 (120 mL) 进行反应。将混合物在 100 °C 下在空气中搅拌 48 h。反应完成后, 加入 60 mL 乙酸乙酯稀释反应液, 再加入 500 mL 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并进行萃取分液, 向水溶液中加入 50 mL 乙酸乙酯进行二次萃取。合并有机相, 减压蒸馏除去溶剂。通过在硅胶上快速色谱纯化粗品 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=20: 1), 得到最终产品 **5a** 的产率为 71%, 2.2577 g。

3.4.3 衍生化反应步骤

向耐压管 (10 mL) 加入丙烯酸乙酯(E)-3-(吡咯并[1,2-*a*]喹啉-3-基)丙烯酸酯 (**5**, 0.2 mmol)、1-氯-1,2-苯碘酰-3-酮 (0.4 mmol) 和 DMF (1 mL), 室温下在空气中搅拌 20 min 应完成后, 用 20 mL DCM 稀释反应液, 并加入 20 mL 饱和碳酸钠水溶液进行猝灭, 加入 10 mL 饱和食盐水进行萃取。合并有机相, 减压蒸馏除去溶剂。通过在硅胶上快速色谱纯化粗品(展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯), 得到最终产品 **5I**。

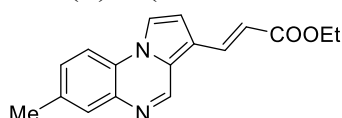
3.4.4 产物的数据表征

(E)-3-(吡咯并[1,2-*a*]喹啉-3-基)丙烯酸乙酯 [**5a**]



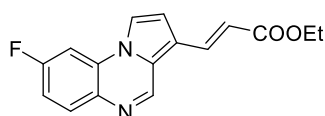
Yellow solid (43.1 mg, 81%); m.p. 82-87°C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.97 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 167.42, 143.37, 136.35, 134.30, 130.40, 128.69, 127.46, 125.98, 125.34, 117.27, 116.61, 115.52, 113.85, 111.93, 60.50, 14.51; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 267.1128, found: 267.1123.

(E)-3-(7-甲基吡咯并[1,2-*a*]喹啉-3-基)丙烯酸乙酯 [**5b**]



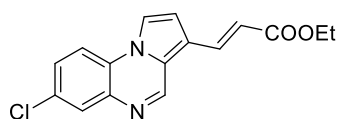
Yellow solid (38.1 mg, 68%); m.p. 121-124 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 167.14, 166.49, 143.19, 133.73, 133.29, 130.63, 129.21, 129.02, 127.91, 126.51, 120.97, 118.35, 116.98, 114.06, 61.13, 60.76, 14.53; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 281.1285, found: 281.1281.

(E)-3-(8-氟吡咯并[1,2-*a*]喹啉-3-基)丙烯酸乙酯 [**5c**]



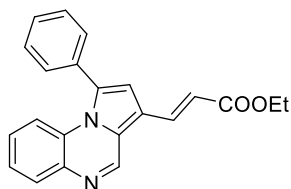
Yellow solid (35.8 mg, 63%); m.p. 222-224 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H), 8.06 – 8.02 (m, 1H), 8.01 – 7.98 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.39, 142.63, 134.10, 132.46, 128.33, 125.07, 117.66, 117.28, 115.85, 114.23 (d, $J = 23.2$ Hz), 112.56, 100.85 (d, $J = 27.0$ Hz), 60.65, 14.51 (d, $J = 8.6$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -108.53; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 285.1034, found: 285.1029.

(E)-3-(7-氯吡咯并[1,2-*a*]喹啉-3-基)丙烯酸乙酯 **[5d]**



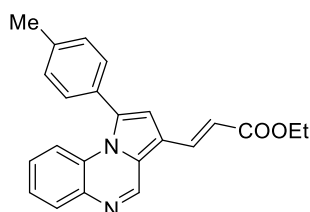
Yellow solid (46.2 mg, 77%); m.p. 115-119 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H), 7.99 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 1H), 7.49 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 1H), 6.45 – 6.35 (m, 1H), 4.33 – 4.25 (m, 2H), 1.39 – 1.31 (m, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.30, 146.74, 144.45, 133.95, 129.76, 128.84, 128.49, 118.77, 117.39, 115.92, 115.09, 114.16, 112.41, 106.06, 60.64, 14.53; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 301.0738, found: 301.0734.

(E)-3-(1-苯基吡咯并[1,2-*a*]喹啉-3-基)丙烯酸乙酯 **[5e]**



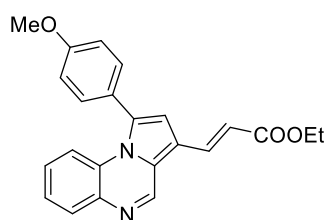
Yellow solid (26.0 mg, 38%); m.p. 147-150 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.53 (s, 5H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.41 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.44, 143.45, 133.95, 133.23, 130.31, 129.82, 129.40, 129.04, 128.70, 127.56, 126.54, 125.78, 117.22, 116.73, 114.40, 60.61, 14.55; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 343.1441, found: 343.1446.

(E)-3-[1-(对甲苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹啉-3-基]丙烯酸乙酯 **[5f]**



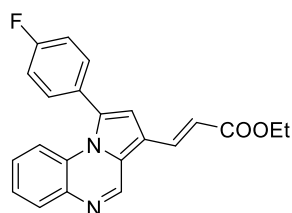
Yellow solid (51.3 mg, 72%); m.p. 97-99 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 4H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.38 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.46, 160.43, 143.47, 137.64, 134.04, 133.77, 131.14, 130.30, 128.84, 127.45, 126.40, 125.63, 125.35, 116.94, 116.60, 114.43, 114.15, 60.54, 55.54, 14.53; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 357.1598, found: 357.1601.

(E)-3-[1-(4-甲氧基苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹啉-3-基]丙烯酸乙酯 [5g]

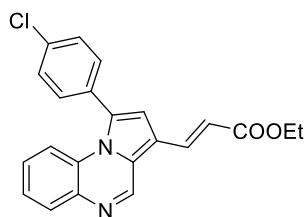


Yellow solid (43.2 mg, 93%); m.p. 122-125 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.40 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.47, 143.42, 139.46, 137.49, 134.14, 134.02, 130.23, 129.74, 129.69, 128.80, 127.50, 126.48, 125.73, 117.12, 116.76, 114.31, 60.60, 21.62, 14.55; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 373.1547, found: 373.1550.

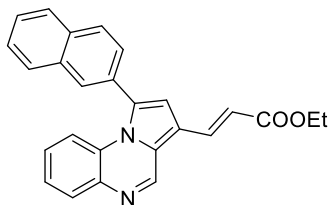
(E)-3-[1-(4-氟苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹啉-3-基]丙烯酸乙酯 [5h]



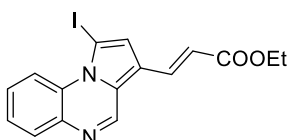
Yellow solid (28.8 mg, 40%); m.p. 105-106 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.40 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.36, 164.65, 162.17, 143.38, 137.39, 133.78, 132.79, 131.75 (d, $J = 8.1$ Hz), 130.40, 129.24 (d, $J = 3.7$ Hz), 128.63, 127.69, 126.51, 125.92, 117.45, 116.41 (d, $J = 7.7$ Hz), 116.16, 114.58, 60.65, 14.55; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -111.13; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 361.1347, found: 361.1350.

(E)-3-[1-(4-氯苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹啉-3-基]丙烯酸乙酯 **[5i]**

Yellow solid (44.4 mg, 59%); m.p. 163-165 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 4H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.39 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.34, 143.49, 137.58, 135.50, 133.75, 132.38, 131.64, 131.06, 130.51, 129.32, 128.49, 127.66, 126.68, 125.91, 117.37, 117.10, 116.51, 114.58, 60.62, 14.52; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 377.1051, found: 377.1055.

(E)-3-[1-(萘-2-基)吡咯并[1,2-*a*]喹啉-3-基]丙烯酸乙酯 **[5j]**

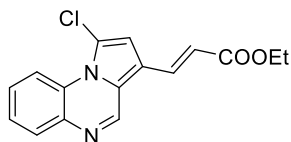
Yellow solid (64.3 mg, 82%); m.p. 88-91 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.12 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 3H), 7.94 – 7.90 (m, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 6.44 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.44, 143.47, 133.94, 133.43, 133.36, 130.53, 130.25, 129.02, 128.74, 128.65, 128.45, 128.08, 127.65, 127.28, 127.13, 127.02, 126.71, 125.85, 117.33, 116.89, 114.82, 60.63, 14.56; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 393.1598, found: 393.1601.

(E)-3-(1-碘代吡咯并[1,2-*a*]喹啉-3-基)丙烯酸乙酯 **[5k]**

Yellow solid (14.9 mg, 19%); m.p. 111-115 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (s, 1H), 8.06 – 7.97 (m, 2H), 7.88 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.46, 143.41, 136.33, 134.34,

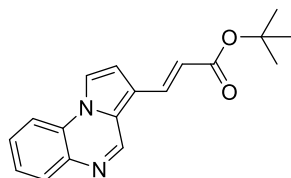
130.43, 128.80, 127.55, 126.08, 125.40, 117.45, 116.77, 115.65, 113.93, 112.06, 60.56, 14.54;
HRMS (APCI): m/z calcd for $C_{16}H_{14}IN_2O_2$ (M+H)⁺: 393.0094, found: 393.0096.

(E)-3-(1-氯代吡咯并[1,2-*a*]喹啉-3-基)丙烯酸乙酯 [5l]



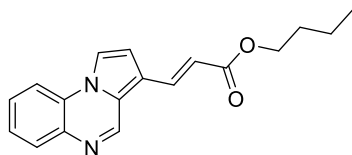
Yellow solid (16.8 mg, 28%); m.p. 180-182 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 – 8.99 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.03 – 7.94 (m, 2H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.07, 142.54, 137.35, 132.78, 130.38, 128.63, 128.02, 126.53, 125.53, 118.27, 118.03, 116.71, 115.82, 112.32, 60.75, 14.52.; HRMS (APCI): m/z calcd for $C_{16}H_{14}ClN_2O_2$ (M+H)⁺: 301.0738, found: 301.0742.

(E)-3-(吡咯并[1,2-*a*]喹啉-3-基)丙烯酸叔丁酯 [5m]

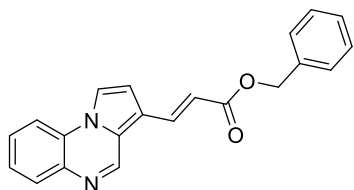


Yellow solid (10.0 mg, 17%); m.p. 72-75 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.75, 143.01, 133.11, 129.90, 129.03, 127.62, 126.28, 125.10, 119.35, 116.21, 114.30, 114.03, 112.45, 80.70, 28.41, 0.14; HRMS (APCI): m/z calcd for $C_{18}H_{19}N_2O_2$ (M+H)⁺: 295.1441, found: 393.1445.

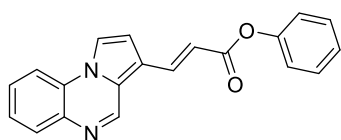
(E)-3-(吡咯并[1,2-*a*]喹啉-3-基)丙烯酸丁酯 [5n]



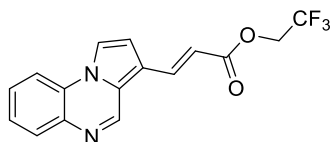
Yellow solid (35.9 mg, 61%); m.p. 111-114 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.08 – 7.97 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.77 – 1.66 (m, 2H), 1.46 (h, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.58, 143.38, 136.26, 134.31, 130.41, 128.87, 127.59, 126.14, 125.41, 117.62, 116.88, 115.75, 113.97, 112.14, 64.52, 31.00, 19.38, 13.92; HRMS (APCI): m/z calcd for $C_{18}H_{19}N_2O_2$ (M+H)⁺: 295.1441, found: 295.1444.

(E)-3-(吡咯并[1,2-*a*]喹啉-3-基)丙烯酸苄酯 **[5o]**

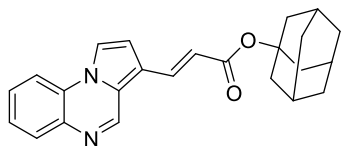
Yellow solid (49.2 mg, 75%); m.p. 139-142 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 5H), 7.11 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.28, 143.32, 136.34, 136.25, 134.93, 130.40, 128.90, 128.74, 128.44, 128.37, 127.55, 126.18, 125.47, 117.50, 116.36, 115.81, 113.98, 112.17, 66.43, 1.16; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 329.1285, found: 329.1288.

(E)-3-(吡咯并[1,2-*a*]喹啉-3-基)丙烯酸苯酯 **[5p]**

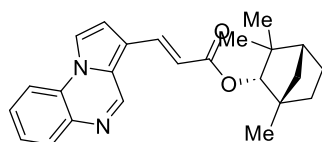
Yellow solid (44.6 mg, 71%); m.p. 165-169 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 15.7$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.23 – 7.09 (m, 5H), 6.52 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 165.87, 151.05, 143.27, 136.28, 134.86, 130.45, 129.56, 129.00, 127.51, 126.28, 125.84, 121.83, 117.68, 117.30, 115.96, 115.63, 114.02, 112.31; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 315.1128, found: 315.1103.

(E)-3-(吡咯并[1,2-*a*]喹啉-3-基)丙烯酸-2,2,2-三氟乙酯 **[5q]**

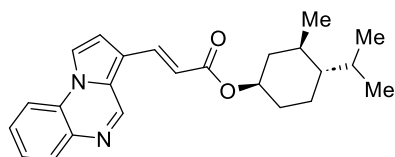
Yellow solid (35.2 mg, 55%); m.p. 164-166 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.62 (q, $J = 8.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 165.72, 143.10, 136.86, 136.29, 130.48, 129.09, 127.46, 126.37, 125.78, 124.70, 117.05, 116.04, 114.07 (d, $J = 6.2$ Hz), 112.32, 60.46 (q, $J = 36.5$ Hz), 29.84; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -73.65; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 321.0845, found: 321.0848.

(E)-3-(吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-3-基)丙烯酸金刚烷-1-酯 **[5r]**

Yellow solid (49.8 mg, 67%); m.p. 64-69 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 19.4$ Hz, 5H), 7.20 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.43 – 4.37 (m, 2H), 1.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 0.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.88, 137.18, 132.91, 130.21, 128.63, 128.04, 126.81, 118.28, 116.67, 113.46, 106.96, 98.16, 89.36, 60.91, 47.82, 14.52, 0.14; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 373.1911, found: 373.1913.

(1*S*,2*S*,4*R*)-1,3,3-三甲基双环[2.2.1]庚烷-2-基 (E)-3-(吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-3-基)丙烯酸酯 **[5s]**

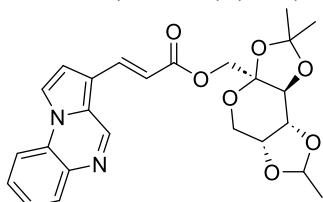
Yellow solid (30.0 mg, 40%); m.p. 162-167 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.65 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 1.57 – 1.39 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.37, 167.74, 133.61, 129.35, 127.54, 126.56, 124.94, 114.14, 112.94, 86.56, 48.62, 48.58, 41.65, 39.92, 29.94, 26.95, 26.07, 20.41, 19.63, 0.14; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 375.2067, found: 375.2071.

(1*R*,3*R*,4*S*)-4-异丙基-3-甲基环己基 (E)-3-(吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-3-基)丙烯酸酯 **[5t]**

Yellow solid (29.3 mg, 39%); m.p. 170-173 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (s, 1H), 8.08 – 7.98 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.86 (td, $J = 10.9, 4.4$ Hz, 1H), 2.09 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 1.60 – 1.51 (m, 1H), 1.50 – 1.43 (m, 1H), 1.16 – 1.04 (m, 2H), 0.96 – 0.91 (m, 7H), 0.82 (d, $J = 7.0$ Hz,

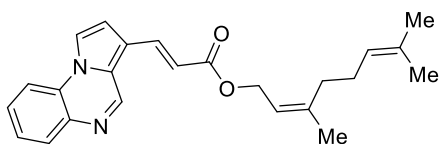
3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.08, 143.39, 136.18, 134.15, 130.34, 128.87, 127.61, 126.14, 125.36, 117.79, 117.39, 115.79, 113.98, 112.16, 74.32, 47.42, 41.27, 34.47, 31.60, 26.55, 23.73, 22.22, 20.94, 16.64; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 377.2224, found: 377.2227.

((3*a*S,5*a*R,8*a*R,8*b*S)-2,2,7-三甲基四氢-3*a*H-双([1,3]二氧杂环戊烯并)[4,5-*b*:4',5'-*d*]吡喃-3*a*-基)甲基 (E)-3-(吡咯并[1,2-*a*]喹啉-3-基)丙烯酸酯 [5u]



Yellow solid (40.3 mg, 42%); m.p. 52-54 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.29 – 4.22 (m, 2H), 3.94 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 16.4$ Hz, 6H), 1.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.78, 143.34, 135.34, 130.49, 128.89, 127.53, 126.17, 125.57, 117.24, 115.84, 113.97, 112.11, 109.28, 108.85, 101.90, 70.92, 70.26, 65.51, 61.42, 60.50, 26.61, 26.07, 25.50, 24.19, 21.17, 14.32; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 481.1969, found: 481.1974.

(Z)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯-1-基 (E)-3-(吡咯并[1,2-*a*]喹啉-3-基)丙烯酸酯 [5v]



Yellow solid (28.5 mg, 38%); m.p. 78-80 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (s, 1H), 8.08 – 8.00 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.51 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.42 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.15 – 5.08 (m, 1H), 4.27 (td, $J = 7.3, 4.2$ Hz, 2H), 2.10 – 1.94 (m, 2H), 1.82 – 1.74 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 15.4$ Hz, 2H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.59, 143.49, 136.40, 134.38, 131.50, 130.49, 128.86, 127.64, 126.14, 125.47, 124.76, 116.86, 115.69, 113.98, 112.13, 63.22, 37.19, 35.77, 29.77, 25.87, 25.58, 19.65, 17.82, 0.13; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 375.2067, found: 375.2066.

3.5 本章小结

本章研究成功开发了一种基于 Pd(OAc)₂/L-焦谷氨酸催化体系的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 C-3 位直接 C-H 烯化反应。通过系统优化,确立了以 Ag₂CO₃ 为碱、甲苯为溶剂的最佳反应条件,在 100 °C 下反应 36 h 可获得 81% 的收率。该反应体系展现出优异的底物普适性,不仅能够兼容吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉骨架的多种取代模式(产率 19%-82%),还可耐受空间位阻较大的烯丙酸酯类底物(产率 17%-75%)。该体系成功实现了与系列药物分子的偶联反应(产率 38%-42%),为开发新型药物前体化合物提供了新途径。克级放大实验证实了该反应具有良好的可放大性(71%收率),为其工业化应用奠定了基础。机理研究表明,该反应可能经历 Pd(II)/Pd(0)催化循环,而非传统的自由基过程。这些研究成果不仅为构建结构多样的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉衍生物提供了高效方法,也为杂环化合物的选择性修饰开辟了新思路。

第四章 I₂ 促进吡咯并[1,2-*a*]喹啉的直接 C-H 芳硒化反应

4.1 引言

有机含硒化合物因其独特的生物活性与化学预防功能备受关注^[127]。研究表明,相较于无机硒化合物,有机硒衍生物展现出更优异的生物利用度与靶向性,在抗氧化、抗肿瘤及免疫调节等领域具有重要应用价值^[128-130]。这一特性推动了硒化反应方法学的快速发展,近年来涌现出多种高效、高选择性的硒基化策略^[131-157]。2019年, Han 团队^[158]开创性地采用(Me₄N)SeCF₃ 作为三氟甲硒基试剂,在无金属催化条件下实现了(杂)芳环底物的高效三氟甲硒基化反应(图 4-1a)。该策略通过温和条件(室温、短反应时间)成功构建 C-Se 键,展现出优异的官能团耐受性与区域选择性。在此基础上, Wu 课题组^[154]于 2020 年开发出银介导的自由基环化硒化新方法:以 AgNO₃ 为催化剂,通过炔基芳基酯、硒粉与芳基硼酸的三组分反应,构建了含硒杂环骨架(图 4-1b)。同年, Nozawa 研究团队^[159]报道了低温条件下二苯基二硒醚、(三氟甲基)三甲基硅烷(TMSCF₃)与氟化铯(CsF)在乙二醇二甲醚中的协同反应,以中等产率实现三氟甲硒基苯的合成(图 4-1c)。这一方法虽在效率上存在提升空间,但为三氟甲硒基试剂的制备提供了重要参考。

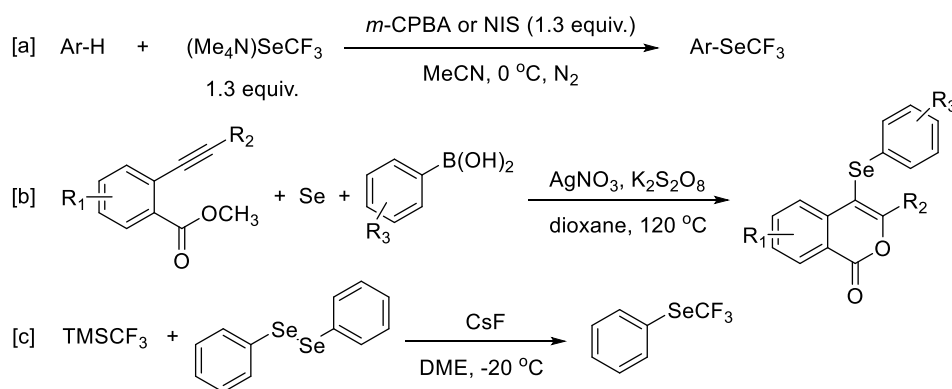


图4-1杂芳烃C-H芳硒化反应

Scheme 4-1 Heteroaromatic hydrocarbon C-H aromatic selenization reaction

在过去的几年中,利用 C-H 直接官能化反应在吡咯并[1,2-*a*]喹啉骨架上偶联各种类型的基团已成为一种替代方法,但吡咯并[1,2-*a*]喹啉的 C-H 键的 I₂ 促进的直接芳基硒化从未实现过,在此我们报道了一种吡咯并[1,2-*a*]喹啉的 I₂ 促进的直接 C-H 芳基硒化反应路径。

4.2 实验试剂及仪器

表4-1 主要实验试剂

Table 4-1 Reagents of the experiment

| 名称 | 纯度 | 生产厂家 |
|-------------------------|-------|----------------|
| 二苯基二硒醚 | 96% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 碘化钾 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 碘化铵 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 氢碘酸 | 45% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 氯仿 | 分析纯 | 天津富宇化工有限公司 |
| 4-氟苯硼酸 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 二氧化硒 | 99.8% | Acroc Organics |
| 4-甲氧基苯硼酸 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 4-氯苯甲醛 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 2-双环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 二苯二硫醚 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |

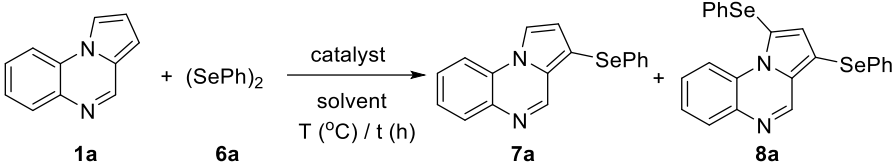
实验仪器与表 2-2 相同

4.3 结果与讨论

4.3.1 反应条件优化

最初,探索了吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **1a** (0.25 mmol)和二苯基二硒醚 **6a** (0.125 mmol)作为模型底物的反应,并在 100 °C的 DMSO 中, I₂ (0.5 当量)存在下以 43%的产量生成 3-(苯基硒烷基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **7a**,通过 X 射线衍射分析(图 4-2, CCDC: 2240335)证实了 **7a** 的结构。然后,仔细筛选了优化的反应条件(表 4-2)。首先,对照实验表明 I₂ 是反应所必需的(entry 2)。接下来,筛选了不同的温度(entries 3-5),结果表明最佳温度为 120 °C(entry 5)。当温度上升到 120 °C时,产物 **7a** 的收率为 56%,同时在 24%和 23%的收率中也观察到大量的 1,3-双(苯基硒酰)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **8a**(entries 5 and 6)。此外,用 KI、NIS、NH₄I 或 HI 代替碘单质并没有改善反应结果(entries 6-9)。接下来测试了其他溶剂。1,4-二氧六环、DMF、EtOAc、甲苯、DCE、AcOH、MeCN、CHCl₃、MeOH、EtOH 和 THF 降低了产率,而 DMA 未能产生任何产物。当选择 H₂O 作为溶剂时,优化反应条件能以 38%的产率获得 **7a** (entries 10-21)。因此研究了当 DMSO 作为溶剂时 I₂

量的影响 (entries 22-23)。鉴于这些结果和催化剂经济性, **7a** 的最佳条件是 1 当量的 I₂ 在 DMSO 中, 在 120 °C 下放置 8 h (entry 22)。此外, 还检查了底物 **1a** 和 **6a** 的比例。通过将 **6a** 的量升到 1 当量, 以 82% 的收率 (entry 24) 发现二取代芳烃硒化产物 **8a** 是主要产物, 通过将 I₂ 的量从 1 当量增加到 1.5 当量, **8a** 没有显著影响 (entry 25)。综上所述得出结论, **8a** 的最佳条件是 **1a** (0.25 mmol) 和 **6a** (0.25 mmol), 在 120 °C DMSO 中 I₂ 当量 8 h (entry 24)。

表4-2 反应条件的优化^aTable 4-2 Optimization of the reaction conditions^a


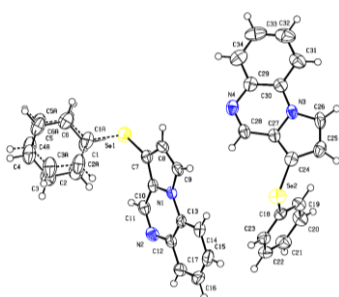
| Entry | [I] source (equiv.) | Solvent | T(°C) | t(h) | Yield(%) ^b | |
|-----------------|-------------------------|-------------------|-------|------|-----------------------|-----------|
| | | | | | 7a | 8a |
| 1 | I ₂ (0.5) | DMSO | 100 | 8 | 43 | 0 |
| 2 ^c | - | DMSO | 100 | 24 | trace | 0 |
| 3 | I ₂ (0.5) | DMSO | 80 | 8 | 24 | 0 |
| 4 | I ₂ (0.5) | DMSO | 110 | 8 | 41 | 0 |
| 5 | I ₂ (0.5) | DMSO | 120 | 8 | 56 | 24 |
| 6 | KI (0.5) | DMSO | 120 | 8 | 0 | 0 |
| 7 | NH ₄ I (0.5) | DMSO | 120 | 8 | 9 | 0 |
| 8 | NIS (0.5) | DMSO | 120 | 8 | 52 | 24 |
| 9 | HI (0.5) | DMSO | 120 | 8 | 52 | trace |
| 10 | I ₂ (0.5) | 1,4-dioxane | 120 | 8 | 26 | trace |
| 11 ^e | I ₂ (0.5) | DMF | 120 | 8 | 28 | 0 |
| 12 ^f | I ₂ (0.5) | EA | 120 | 8 | 12 | trace |
| 13 ^g | I ₂ (0.5) | Toluene | 120 | 8 | 13 | trace |
| 14 | I ₂ (0.5) | DCE | 120 | 8 | 49 | trace |
| 15 | I ₂ (0.5) | MeCN | 120 | 8 | 25 | 0 |
| 16 | I ₂ (0.5) | CHCl ₃ | 120 | 8 | 17 | 0 |
| 17 | I ₂ (0.5) | H ₂ O | 120 | 8 | 38 | trace |
| 18 | I ₂ (0.5) | MeOH | 120 | 8 | 39 | trace |
| 19 | I ₂ (0.5) | EtOH | 120 | 8 | 30 | 0 |
| 20 | I ₂ (0.5) | THF | 120 | 8 | 18 | 0 |
| 21 | I ₂ (0.5) | DMA | 120 | 8 | 0 | 0 |

续表4-2 反应条件的优化^a

Continued Table 4-2 Optimization of the reaction conditions^a

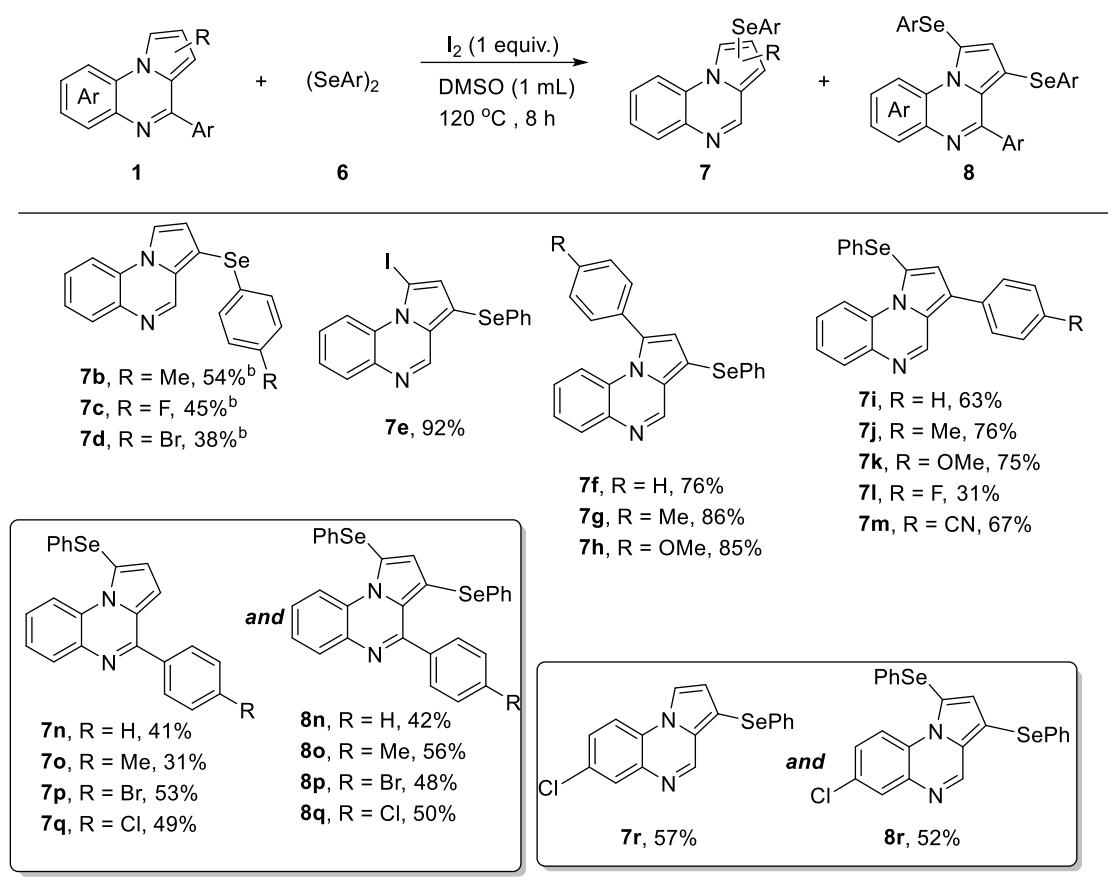
| Entry | [I] source (equiv.) | Solvent | T(°C) | t(h) | Yield(%) ^b | |
|-----------------|----------------------|---------|-------|------|-----------------------|----|
| | | | | | 7a | 8a |
| 22 | I ₂ (1) | DMSO | 120 | 8 | 68 | 15 |
| 23 | I ₂ (1.5) | DMSO | 120 | 8 | 64 | 21 |
| 24 ^c | I ₂ (1) | DMSO | 120 | 8 | 11 | 85 |
| 25 ^c | I ₂ (1.5) | DMSO | 120 | 8 | trace | 82 |

^a Reaction conditions: **1a** (0.25 mmol), **6a** (0.125 mmol), additive, solvent (1 mL), under air. ^b Isolated yield. ^c **6a** (0.25 mmol).

图4-2 **7a**的单晶结构(CCDC: 2240335)Figure 4-2 The crystal structure of **7a** (CCDC: 2240335)

4.3.2 C-3 单芳硒化反应底物适用范围

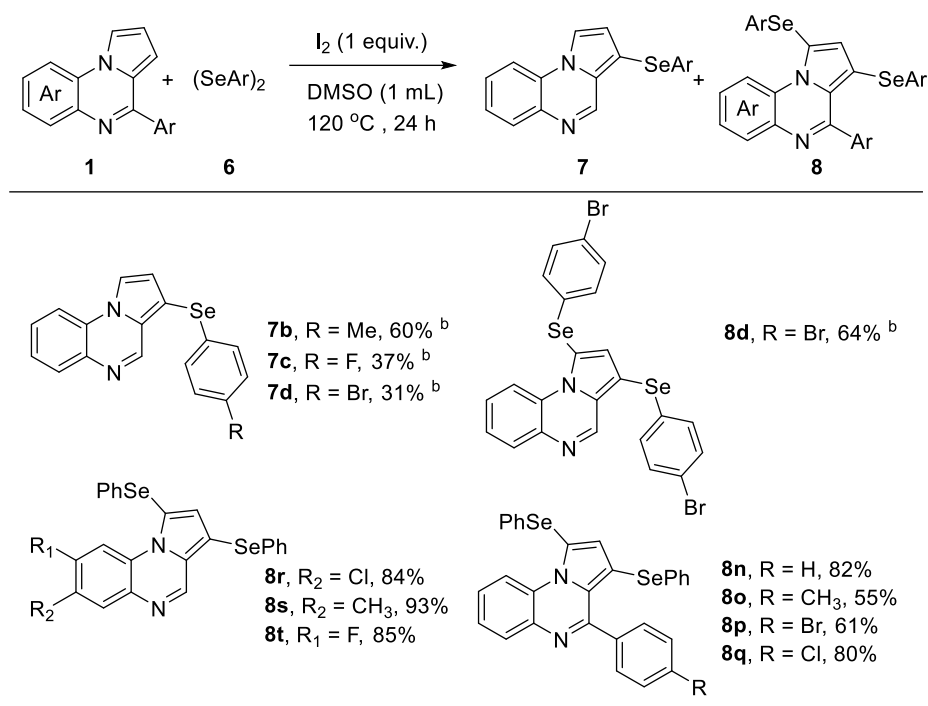
在确立单取代芳香族硒化反应的最优条件后，通过改变吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉和二芳基二硒化物的取代基，深入研究了该反应的底物适用范围（表 4-3）。首先，考察了二芳基二硒化物 **6** 作为硒化试剂的普适性。实验表明，无论是吸电子芳基还是给电子芳基取代的二芳基二硒化物，均能以中等至极高的产率生成目标产物（**7b-d**），展现了优异的官能团兼容性。随后，又继续尝试了不同取代基的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的反应性能。在反应结果中发现，7-氯取代的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉能够分别以 57%和 52%的产率获得单硒化产物 **7f** 和双硒化产物 **8f**。而 4-芳基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的芳环上无论是引入供电子基团还是吸电子基团，均能以 42-56%的产率获得双硒化产物 **8h-k**，同时以 41-53%的产率生成单硒化产物 **7h-k**。这一现象可能与 4 位取代基的电子云密度较高有关，从而影响了反应的选择性。在单芳硒化取代的反应条件下，1-或 3-芳基占位的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉展现出广泛的官能团耐受性，以良好至优异的产率生成相应的单硒化产物（**7m-r**、**7t-v**）。此外，3-碘和 1-碘取代的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉也成功参与了反应，分别以 27%和 92%的产率获得目标产物 **7i** 和 **7s**。这些结果表明，该硒化反应体系具有优异的底物适用性和官能团兼容性，为构建结构多样化的含硒杂环化合物提供了重要工具。

表 4-3 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉与 1,2-二芳基二硒化物的反应Table 4-3 Reactions of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline with 1,2-diaryl diselenide

Reaction conditions: **1** (0.25 mmol), **6** (0.125 mmol), I₂ (1 equiv.), DMSO (1 mL), 120 °C, 8 h, under air. ^b12 h.

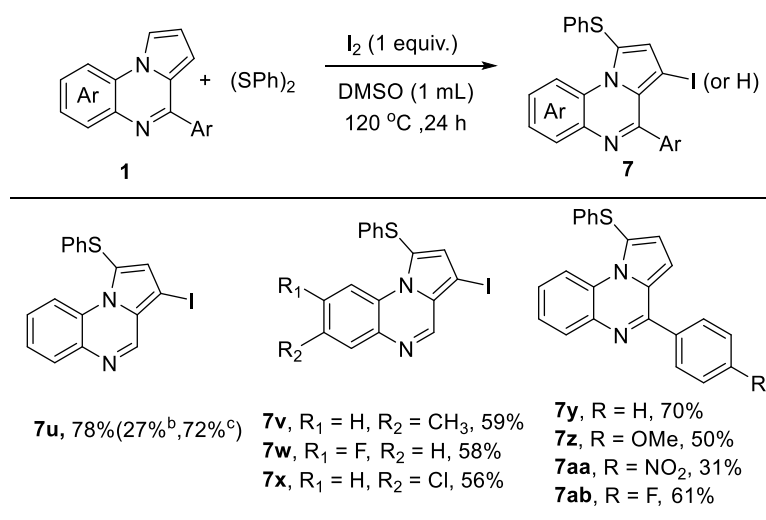
4.3.3 C1, C3-双芳硒化反应底物适用范围

基于已优化的反应条件 (表 4-3, entry 32), 我们进一步研究了其在二取代芳烃硒化反应中的普适性 (表 4-4)。7-甲基、7-氯和 8-氟取代的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉均能以良好至优异的收率生成相应的二取代芳香族硒化产物 (**8r-t**), 充分证明了该反应体系对吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉环上不同位置取代基的兼容性。此外, 我们还考察了 4-芳基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的反应性能。实验表明, 苯环对位无论是引入供电子基团还是吸电子基团, 均能顺利进行反应, 并以良好的产率获得相应的二取代芳香族硒化产物 (**8n-q**)。然而, 4-甲基和 4-氟取代的二芳基二硒化物在该反应中仅生成单取代芳香族硒化产物 **7b** (60%) 和 **7c** (37%), 而未观察到双硒化产物的生成。相比之下, 4-溴取代的二芳基二硒化物表现出不同的反应结果, 以 64% 的收率获得双硒化产物 **8d**, 同时伴随少量单硒化产物 **7d** 的生成。

表 4-4 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉与 1,2-二芳基二硒化物的反应Table 4-4 Reactions of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline with 1,2-diaryl diselenide

Reaction conditions: **1** (0.25 mmol), **6** (0.25 mmol), I₂ (1 equiv.), DMSO (1 mL), 120 °C, 8 h, under air. ^b 24 h.

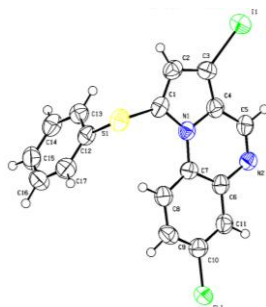
4.3.4 C3-硫化反应底物适用范围

表 4-5 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉与二芳基二硫化物的反应Table 4-5 Reactions of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline with diaryl disulfide

Reaction conditions: **1** (0.25 mmol), (SPh)₂ (0.25 mmol), I₂ (1 equiv.), DMSO (1 mL), 120 °C, 8 h, under air. ^b I₂ (25 mol%).

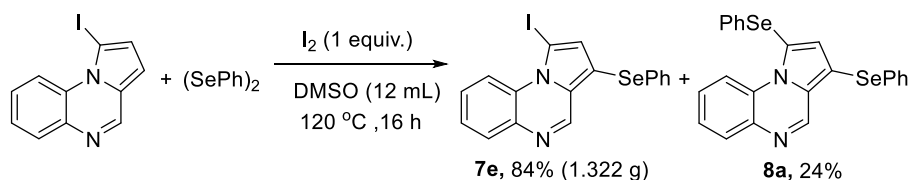
^c (SPh)₂ (0.125 mmol), 12 h.

基于上述实验结果,在最佳反应条件下(表 4-2, entries 22 and 24)进一步探索了二硫化物二苯作为反应底物的适用性(表 4-5)。二苯二硫化物因其高反应活性及易于生成有效自由基的特性而被选为研究对象。反应顺利进行,分别以 78%和 72%的产率成功合成了 3-碘-1-(苯硫代)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **7u**。当将 I₂ 用量降低至 25 mol%时, **7u** 的产率显著下降至 27%,这一结果进一步证实了 I₂ 在反应中的关键作用。此外,使用不同取代基的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉,探究其对该条件的适应性。实验结果说明,7-甲基、7-氯和 8-氟取代的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉均能顺利参与反应,生成相应的硫化物碘化产物 **7v-x**。其中, **7x** 的结构通过 X 射线单晶衍射分析得到明确确证(图 4-3, CCDC: 2240336)。然而,4-芳基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉以 31-70%的收率获得了芳硫化产物 **7y-7ab**。这些结果表明,吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的取代基位置对反应选择性具有显著影响。

图4-3 **7x**的单晶结构(CCDC: 2240336)Figure 4-3 The crystal structure of **7z** (CCDC: 2240336)

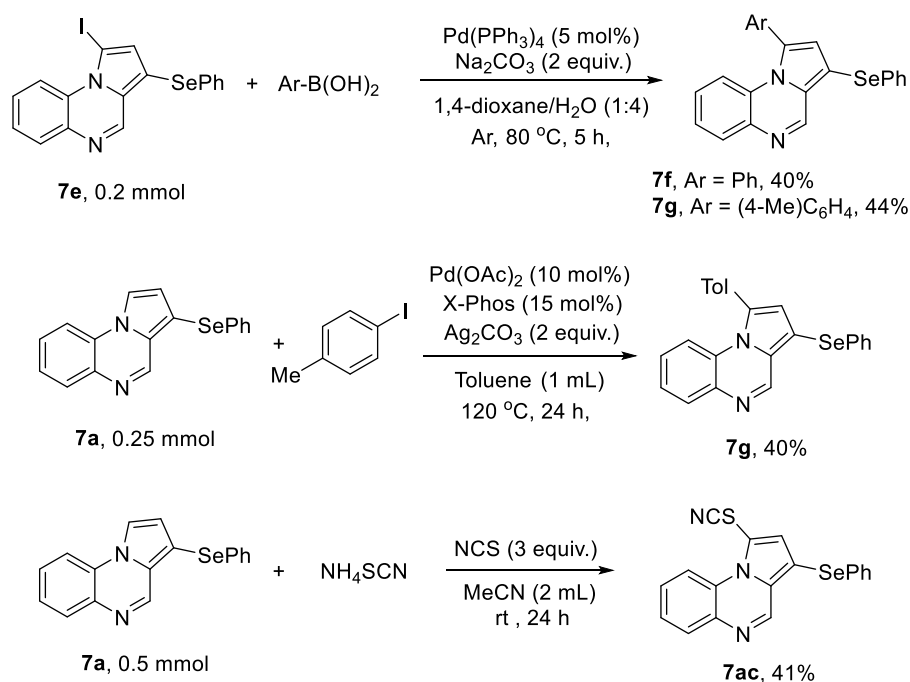
4.3.5 克级制备实验

为验证反应的应用潜力,进行了克级反应实验(图 4-4)。在最优反应条件下,以 1-碘吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **1e** 和 1,2-二苯基二硒醚 **6a** 为原料,成功实现了克级反应。实验结果显示,目标产物 **7s** 的收率高达 84%,分离后得到 1.322 g,同时也产生了双芳硒化的副产物 **8a**,收率为 24%。这一结果不仅证明了该反应体系在放大条件下仍能保持较高的反应效率,还展现了其良好的工艺稳定性。

图4-4 **7s**的克级反应Scheme 4-4 Gram-scale synthesis of **7s**

4.3.6 C-3 位单芳硒化产物衍生化反应

在克级反应的基础上, 我们进一步探索了 **7a** 和 **7e** 的衍生化潜力 (图 4-5)。通过已知的转化策略, **7a** 可分别以 40% 和 41% 的产率转化为 1-芳基化的 3-(苯基硒烷基)-1-(对甲苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 (**7g**) 和 1-硫氰化的 3-(苯基硒烷基)-1-硫氰基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 (**7ac**), 充分展现了产物 **7a** 作为多功能合成模块的潜力。此外, 还研究了克级产物 **7e** 的进一步 Suzuki 偶联反应。在 Pd(PPh₃)₄ (5 mol%) 催化下, 以 Na₂CO₃ (2 equiv.) 为碱, **7e** (0.2 mmol) 与苯硼酸或 4-甲基苯硼酸在 1,4-二氧六环/水 (0.5 mL: 2 mL) 混合溶剂中于 80 °C 反应, 分别以 40% 和 44% 的收率获得烷基化产物 **7f** 和 **7g**。这些衍生化实验拓展了该反应体系在复杂分子合成中的应用范围, 为构建结构多样化的含硒杂环化合物提供了重要策略。

图4-5 **7a**和**7s**的衍生化反应Scheme 4-5 Derivatization of **7a** and **7s**

4.3.7 反应机理探究

为探究反应机制, 设计了一系列的对照实验 (图 4-6)。首先, 通过向模型反应中加入自由基捕获剂如 TEMPO 和 BHT, 发现目标产物 **7a** 的收率分别降至 32% 和 54%, 与最优结果相比没有明显下滑, 因此反应可能并不是通过典型的自由基路径进行的。此外, 以 1-碘吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉为底物, 在 DMSO 中与二苯基二硒醚 **6a** 于 120 °C 反应 8 h, 成功以 35% 的收率获得目标产物 **7a**。这一实验现象提示, 1-碘吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉可能

是反应过程中的关键中间体。结合对照实验结果，推测反应可能经历了一个涉及碘代中间体的非自由基路径。

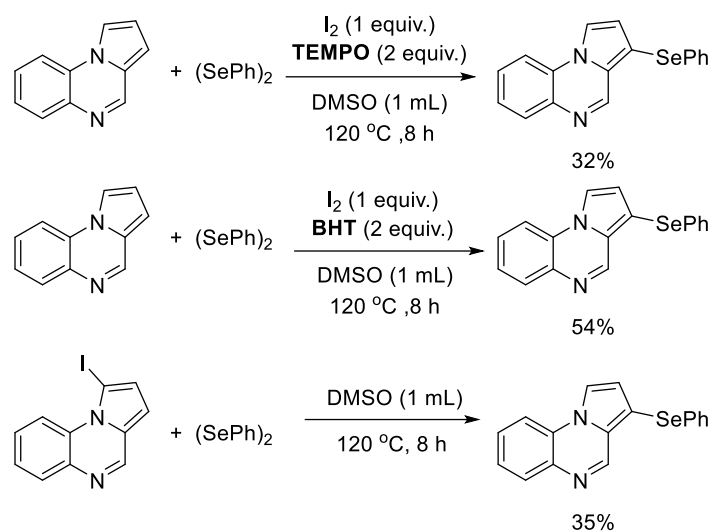


图4-6 机理探究

Scheme 4-6 Mechanism investigation

基于上述实验结果，提出了一种可能的反应机理（图 4-7）。首先，二苯基二硒化物与 I₂ 反应生成高活性的碘化苯硒化物中间体；随后，吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉通过亲电取代反应与碘化苯硒化物作用，在 C3 位引入苯硒基，生成单硒化产物 **7a**；最后，**7a** 进一步与另一分子碘化苯硒化物反应，最终生成 1,3-二苯硒化产物 **8a**。

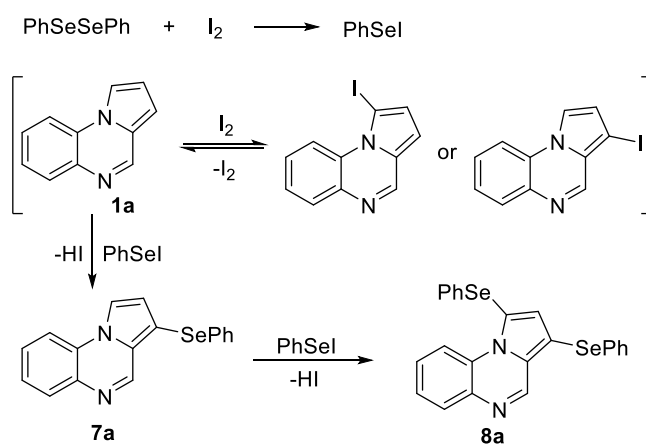


图4-7 可能的反应机理

Scheme 4-7 Plausible reaction mechanism

4.4 实验部分

4.4.1 C-3 单芳硒化反应基本步骤

向耐压管 (10 mL) 中加入二芳基二硒化物 **6** (0.125 mmol)、吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **1** (0.25 mmol)、I₂ (1 equiv.) DMSO (1 mL)。将混合物在 120 °C 的空气中搅拌 8 h 或 12 h。反应完成后, 减压除去溶剂。粗品经硅胶 (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯) 快速色谱提纯, 得单取代芳基硒化物 **7a-7m**, 得到单取代和二取代芳基硒化物的纯品 **7n-7r**、**8n-8r**。

4.4.2 C1, C3-双芳硒化反应基本步骤

将二芳基二硒化物 **6** (0.25 mmol)、吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **1** (0.25 mmol)、I₂ (1 equiv.) 和 DMSO (1 mL) 加入到耐压管 (10 mL) 中进行加热。将混合物在 120 °C 温度下反应 8 h 或 24 h。反应完成后, 减压蒸馏去除溶剂。粗品经硅胶快速色谱纯化 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯), 得到单取代芳基硒化物 **7b-7d** 和双取代芳基硒化物 **8d-8q**。

4.4.3 芳香族硫化物反应基本步骤

将二芳基二硫醚 (0.25 mmol)、吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **1** (0.25 mmol)、I₂ (1 当量) 和 DMSO (1 mL) 添加到耐压管 (10 mL) 中。将混合物在 120 °C 温度下反应 8 h。反应完成后, 减压蒸馏去除溶剂。粗品经硅胶快速色谱纯化 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯), 得到碘化芳基硫化物 **7u-7x** 和单取代芳基硒化物 **7y-7ab**。

4.4.4 克级制备实验步骤

耐压管 (10 mL) 装入 **1e** (3 mmol)、二芳基二硒醚 **6a** (1.5 mmol)、I₂ (1 当量) 和 DMSO (12 mL)。将混合物在 120 °C 的空气中搅 16 h。反应完成后, 减压蒸馏去除溶剂。通过在硅胶上快速色谱纯化粗产物 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯), 得到所需的产物 **7e** (1.322 g, 收率 84%) 和副产品 **8a** (收率 24%)。

4.4.5 衍生化反应步骤

向耐压管 (10 mL) 中加入 **7s** (0.2 mmol)、芳基苯硼酸 (1.0 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (5 mol%)、Na₂CO₃ (2 equiv.) 和 1,4-二氧六环: H₂O (1: 4, 共 2.5 mL)。在氩气保护下在

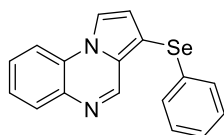
80 °C 下搅拌混合物 5 h。反应完成后，将溶液真空浓缩。粗品经硅胶（展开剂：石油醚：乙酸乙酯）快速色谱纯化，得到最终产品 **7f**（收率 40%）和 **7g**（收率 44%）。

将 **7a**（0.25 mmol）、1-碘-4-甲基苯（0.5 mmol）、Pd(OAc)₂（10 mol%）、X-Phos（15 mol%）、Ag₂CO₃（2 equiv.）和甲苯（1 mL）的混合物在 120 °C 下在空气中搅拌 24 h。完成后，溶液以真空浓缩。通过快速色谱（展开剂：石油醚：乙酸乙酯）纯化粗品，得到所需的产物 **7g**（收率 40%）。

反应管（10 mL）装有 **7a**（0.5 mmol）、NH₄SCN（1.0 mmol）、NCS（1.5 mmol）和 MeCN（2 mL）。将混合物在室温下搅拌 24 h。反应完成后，将溶液在真空中浓缩。通过在硅胶（展开剂：石油醚：乙酸乙酯）上快速色谱纯化粗品，得到 **7ac** 的最终产品，收率为 41%。

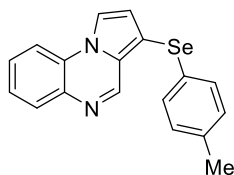
4.4.6 产物的数据表证

3-(苯基硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹啉 **[7a]**

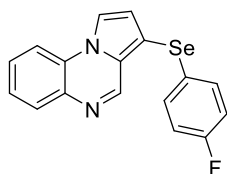


Yellow solid (55.1 mg, 68%); m.p. 116-119 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (s, 1H), 8.06 – 7.95 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 7.06 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.85, 133.79, 132.75, 132.21, 132.12, 130.28, 129.99, 129.93, 129.90, 129.44, 127.93, 127.42, 126.73, 126.14, 116.50; HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₇H₁₃N₂Se (M+H)⁺: 325.0238, found: 325.0237.

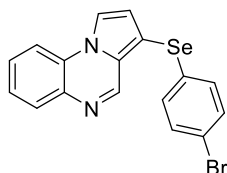
3-(对甲苯基硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹啉 **[7b]**



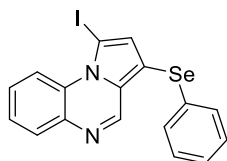
Yellow solid (method one: 47.8 mg, 54%; method two: 50.9mg, 60%); m.p. 95-100 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 145.27, 136.62, 130.34, 130.16, 129.27, 128.39, 128.12, 127.70, 125.90, 121.28, 114.94, 113.82, 21.11; HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₈H₁₅N₂Se (M+H)⁺: 339.0395, found: 339.0395.

3-((4-氟苯基)硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [7c]

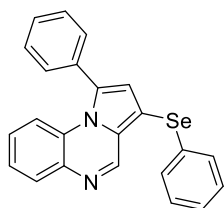
Yellow solid (method one: 38.5 mg, 45%; method two: 31.6 mg, 37%); m.p. 82-85 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.84 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.31, 144.98, 135.90, 132.11 (d, *J* = 7.8 Hz), 130.32, 128.56, 128.08, 127.62, 126.06, 125.42, 121.26, 116.50 (d, *J* = 21.7 Hz), 115.13, 113.86; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -115.74; HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₇H₁₂FN₂Se (M+H)⁺: 343.0144, found: 343.0143.

3-((4-溴苯基)硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [7d]

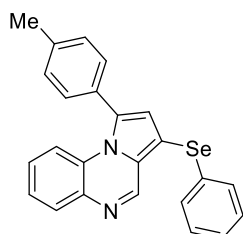
Yellow solid (method one: 38.2 mg, 38%; method two: 31.1 mg, 31%); m.p. 85-90 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (s, 1H), 7.97–7.88 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.99–6.92 (m, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 145.01, 136.13, 132.43, 132.31, 131.15, 130.48, 128.93, 128.55, 128.32, 127.57, 126.06, 121.39, 120.45, 115.09, 113.85; HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₇H₁₂BrN₂Se (M + H)⁺: 402.9344, found: 402.9338.

1-碘-3-(苯基硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [7e]

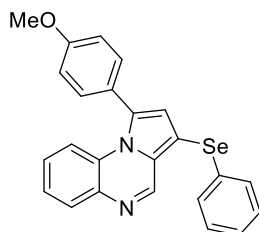
Yellow solid (103.5 mg, 92%); m.p. 136-138 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s, 1H), 8.02 – 7.89 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 7.03 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 145.25, 136.15, 133.35, 130.39, 129.58, 129.28, 128.31, 127.57, 126.40, 125.82, 121.37, 121.18, 115.63, 114.83, 113.74, 113.31, 103.21; HRMS (APCI): *m/z* calcd for C₁₇H₁₂IN₂Se (M+H)⁺: 450.9205, found: 450.9200.

1-苯基-3-(苯基硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [7f]

Yellow liquid (method one: 76.0 mg, 76%; method two: 40.0 mg, 40%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (s, 5H), 7.46 – 7.33 (m, 4H), 7.25 – 7.12 (m, 4H), 6.96 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 145.35, 133.31, 132.79, 130.23, 130.10, 129.83, 129.41, 129.21, 129.12, 128.99, 128.72, 127.19, 126.73, 125.72, 123.73, 116.74; HRMS (APCI): *m/z* calcd for C₂₃H₁₇N₂Se (M+H)⁺: 401.0551, found: 401.0550.

3-(苯基硒基)-1-(对甲苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [7g]

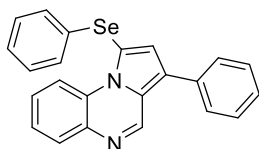
Yellow solid (method one: 89.0 mg, 86%; method two: 45.5 mg, 44%; method three: 41.4mg, 40%); m.p. 75-79 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.19 (q, *J* = 6.7 Hz, 4H), 6.92 (s, 1H), 2.48 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 145.55, 139.19, 137.41, 133.35, 132.97, 130.41, 130.22, 130.08, 129.70, 129.66, 129.37, 129.12, 128.84, 127.02, 126.62, 125.57, 123.55, 116.73, 21.60; HRMS (APCI): *m/z* calcd for C₂₄H₁₉N₂Se (M+H)⁺: 415.0708, found: 415.0706.

1-(4-甲氧基苯基)-3-(苯基硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [7h]

Yellow solid (91.4 mg, 85%); m.p. 92-95 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 11.9, 8.8 Hz, 3H), 7.38 (dd, *J* = 11.6, 7.1 Hz, 3H), 7.19 (q, *J* = 7.6, 6.9 Hz, 4H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.92 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.31, 145.62, 137.52, 133.02, 131.19, 130.29, 130.05, 129.36, 129.05, 128.92,

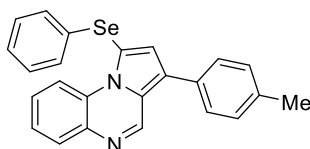
127.03, 126.59, 125.59, 125.53, 123.45, 116.60, 114.39, 55.56; HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₄H₁₉N₂OSe (M+H)⁺: 431.0657, found: 431.0656.

3-苯基-1-(苯基硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [7i]



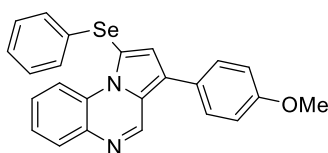
Yellow solid (63.0 mg, 63%); m.p. 108-110 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.49 – 9.41 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.01 – 7.92 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (dd, *J* = 12.1, 7.4 Hz, 3H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.44, 137.53, 132.39, 130.47, 130.31, 129.96, 129.93, 129.88, 129.70, 128.57, 127.63, 127.32, 126.79, 126.73, 125.75, 116.55, 21.38; HRMS (APCI): *m/z* calcd for C₂₃H₁₇N₂Se (M+H)⁺: 401.0551, found: 401.0540.

1-(苯基硒基)-3-(对甲苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [7j]

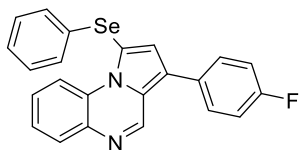


Yellow solid (78.7 mg, 76%); m.p. 92-93 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.36 – 9.28 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.13 (t, *J* = 8.6 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.44, 137.53, 132.39, 130.47, 130.31, 130.05, 129.96, 129.93, 129.88, 129.70, 128.57, 127.63, 127.32, 126.79, 126.73, 125.75, 116.55, 21.38; HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₄H₁₉N₂Se (M+H)⁺: 415.0708, found: 415.0700.

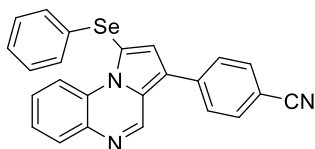
3-(4-甲氧基苯基)-1-(苯基硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [7k]



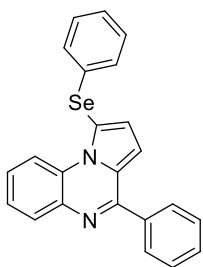
Yellow liquid (80.6 mg, 75%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.51 – 9.35 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.01 – 7.85 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (q, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 4H), 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 152.74, 138.24, 136.72, 136.47, 136.05, 134.77, 131.96, 130.52, 129.96, 129.57, 129.13, 128.92, 126.08, 124.52, 119.51, 118.26, 115.75, 107.31, 21.04; HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₄H₁₉N₂OSe (M+H)⁺: 431.0657, found: 431.0655.

3-(4-氟苯基)-1-(苯硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [71]

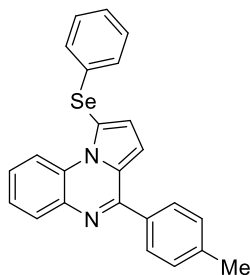
Yellow solid (32.4 mg, 31%); m.p. 96-99 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.37 (dd, *J* = 5.9, 3.7 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 5.9, 3.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.9, 5.5 Hz, 2H), 7.38 (dd, *J* = 6.1, 3.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 – 7.07 (m, 7H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 162.50 (d, *J* = 247.5 Hz), 143.96, 136.95, 132.20, 130.24 (d, *J* = 8.1 Hz), 130.15, 130.04, 129.90, 129.72, 129.44 (d, *J* = 3.2 Hz), 129.34, 129.05, 127.76, 127.42, 126.75, 126.57, 125.88, 123.40, 116.56, 116.27, 116.13; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -114.46; HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₃H₁₆FN₂Se (M+H)⁺: 419.0457, found: 419.0455.

3-苯基-1-(苯硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [7m]

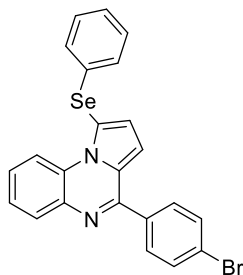
Yellow solid (71.2 mg, 67%); m.p. 135-139 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.50 – 9.43 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J* = 5.9, 3.8 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.28 – 7.18 (m, 4H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 143.48, 138.17, 137.16, 132.91, 131.89, 130.08, 130.00, 129.92, 128.92, 128.06, 127.54, 126.88, 126.49, 126.15, 121.75, 118.89, 116.57, 113.62, 110.86; HRMS (APCI): *m/z* calcd for C₂₄H₁₆N₃Se (M+H)⁺: 426.0504, found: 426.0500.

4-苯基-3-(苯硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [7n]

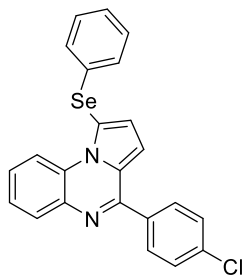
Yellow solid (41.0 mg, 41%); m.p. 107-111 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.39 (m, 7H), 7.29 – 7.10 (m, 5H), 6.69 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 155.56, 132.40, 132.18, 131.52, 130.47, 129.98, 129.42, 129.19, 129.10, 128.86, 128.26, 127.86, 127.73, 127.27, 127.10, 125.67, 124.17, 120.04, 115.36, 113.33; HRMS (APCI): *m/z* calcd for C₂₃H₁₇N₂Se (M+H)⁺: 401.0551, found: 401.0552.

3-(苯硒基)-4-(对甲苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [7o]

Yellow solid (32.1 mg, 31%); m.p. 89-94 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (q, *J* = 8.0, 6.6 Hz, 4H), 7.36 – 7.23 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 6.64 (s, 1H), 2.44 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 155.85, 139.46, 132.79, 132.23, 130.19, 129.19, 129.04, 128.87, 127.75, 127.38, 127.26, 125.65, 124.31, 119.71, 115.25, 113.38, 21.69; HRMS (APCI): *m/z* calcd for C₂₄H₁₉N₂Se (M+H)⁺: 415.0708, found: 415.0707.

4-(4-溴苯基)-3-(苯硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [7p]

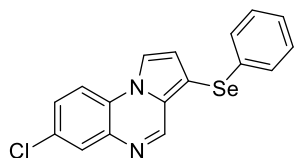
Yellow solid (63.3 mg, 53%); m.p. 111-115 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 – 8.00 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 3H), 7.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.18 (s, 5H), 6.80 – 6.77 (m, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 154.53, 132.59, 131.73, 131.33, 130.86, 130.76, 130.20, 129.22, 128.24, 127.34, 127.05, 125.93, 124.26, 123.88, 121.01, 115.56, 113.53; HRMS (APCI): *m/z* calcd for C₂₃H₁₆BrN₂Se (M+H)⁺: 478.9657, found: 478.9655.

4-(4-氯苯基)-3-(苯硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [7q]

Yellow solid (53.2 mg, 49%); m.p. 127-129 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 – 7.98 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7.38 (d, *J* =

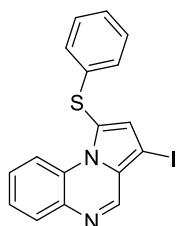
8.2 Hz, 2H), 7.18 (s, 5H), 6.78 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 154.54, 136.65, 135.73, 135.50, 132.62, 131.67, 130.48, 130.25, 129.20, 128.37, 128.17, 127.33, 127.01, 125.87, 124.34, 120.94, 115.45, 113.50; HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₂₃H₁₆ClN₂Se (M+H)⁺: 435.0162, found: 435.0160.

7-氯-3-(苯硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [7r]



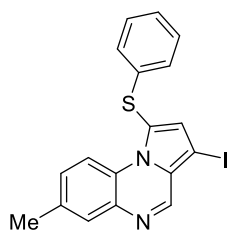
Yellow solid (51.0 mg, 57%); m.p. 100-103 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 7.97 (dd, $J = 17.0, 2.3$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 7.07 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 146.29, 137.04, 133.01, 131.13, 130.20, 129.87, 129.75, 129.39, 128.44, 128.37, 128.13, 126.64, 126.30, 121.77, 115.26, 114.97; HRMS (APCI): m/z calcd for C₁₇H₁₂ClN₂Se (M+H)⁺: 358.9849, found: 358.9845.

1-碘-3-(苯硫基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [7u]



Yellow solid (method one: 78.4 mg, 78%; method two: 27.1 mg, 27%; method three: 73.4 mg, 72%); m.p. 95-99 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (dt, $J = 16.0, 7.2$ Hz, 2H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.85, 133.79, 132.75, 132.21, 132.12, 130.28, 129.99, 129.93, 129.90, 129.44, 127.93, 127.42, 126.73, 126.14, 116.50; HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₁₇H₁₂IN₂S (M+H)⁺: 402.9760, found: 402.9756.

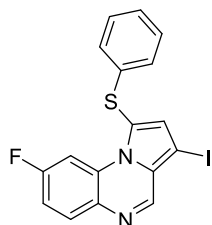
1-碘-7-甲基-3-(苯硫基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [7v]



Yellow solid (61.4 mg, 59%); m.p. 126-130 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 6H), 7.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J =$

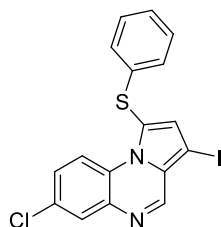
7.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.31, 145.62, 137.52, 133.02, 131.19, 130.29, 130.05, 129.36, 129.05, 128.92, 127.03, 126.59, 125.59, 125.53, 123.45, 116.60, 114.39, 103.92, 55.56; HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₁₈H₁₄IN₂S (M+H)⁺: 416.9917, found: 416.9915.

8-氟-1-碘-3-(苯硫基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [7w]



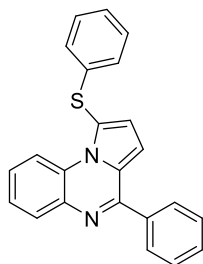
Yellow solid (60.9 mg, 58%); m.p. 113-118 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.01 – 7.91 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.17 (q, *J* = 7.3, 6.5 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.44, 159.98, 144.68, 135.87, 133.10, 131.84 (d, *J* = 9.7 Hz), 130.02, 129.78, 126.97, 120.36, 114.40, 114.16, 103.70, 103.40; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -108.31; HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₁₇H₁₁FIN₂S (M+H)⁺: 420.9666, found: 420.9663.

7-氯-1-碘-3-(苯硫基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [7x]



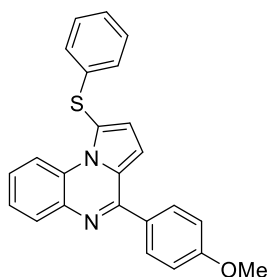
Yellow solid (61.0 mg, 56%); m.p. 136-138 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 3H), 7.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 146.49, 138.37, 135.82, 132.75, 131.51, 130.16, 129.76, 129.54, 128.12, 128.09, 126.91, 126.78, 120.49, 117.56; HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₁₇H₁₁ClIN₂S (M+H)⁺: 436.9371, found: 436.9368.

4-苯基-3-(苯硫基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [7y]



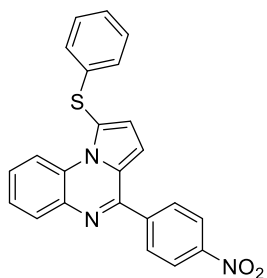
Yellow liquid (61.6 mg, 70%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H), 7.42 (dt, *J* = 20.0, 7.2 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.8, 6.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 154.27, 138.04, 137.53, 137.32, 130.23, 129.99, 129.68, 129.50, 129.34, 128.88, 128.79, 128.76, 127.48, 126.75, 126.40, 126.33, 126.20, 125.74, 118.09, 116.49, 109.03; HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₃H₁₇N₂S (M+H)⁺: 353.1107, found: 353.1101.

4-(4-甲氧基苯基)-3-(苯硫基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [7z]

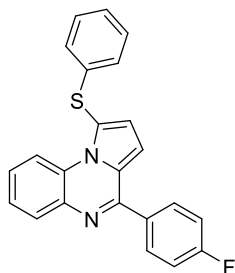


Yellow solid (47.8 mg, 50%); m.p. 124-126 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 – 7.98 (m, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.14 (dd, *J* = 12.0, 5.6 Hz, 2H), 7.06 (t, *J* = 5.6 Hz, 5H), 3.89 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.17, 153.77, 137.61, 137.36, 130.59, 130.36, 130.03, 129.71, 129.49, 129.22, 127.19, 126.71, 126.30, 126.17, 125.70, 117.90, 116.46, 114.16, 108.96, 55.57; HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₄H₁₉N₂OS (M+H)⁺: 383.1213, found: 383.1208.

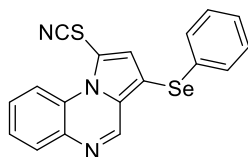
4-(4-硝基苯基)-3-(苯硫基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [7aa]



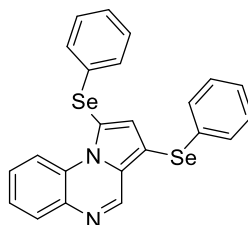
Yellow solid (30.8 mg, 31%); m.p. 106-111 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.47 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (p, *J* = 5.5 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 151.68, 148.83, 136.87, 130.33, 130.03, 129.64, 129.38, 128.92, 128.40, 126.84, 126.73, 126.58, 126.16, 124.02, 116.70, 108.79; HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₃H₁₆N₃O₂S (M+H)⁺: 398.0958, found: 398.0954.

4-(4-氟苯基)-3-(苯硫基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **[7ab]**

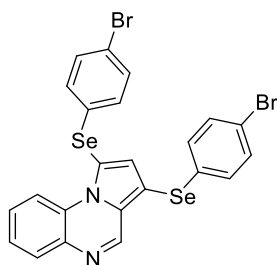
Yellow solid (56.4 mg, 61%); m.p. 124-126 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.99 – 7.90 (m, 2H), 7.48 – 7.33 (m, 2H), 7.22 (q, *J* = 8.1, 7.6 Hz, 4H), 7.14 (dd, *J* = 11.2, 5.7 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.18, 162.70, 153.10, 137.40, 137.19, 134.16, 130.86 (d, *J* = 8.4 Hz), 130.16, 129.50 (d, *J* = 5.3 Hz), 129.29, 127.59, 126.76, 126.33 (d, *J* = 11.7 Hz), 125.82, 118.41, 116.53, 115.92, 115.71, 108.85; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -110.80; HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₃H₁₆FN₂S (M+H)⁺: 371.1013, found: 371.1008.

3-(苯硒基)-1-硫氰基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **[7ac]**

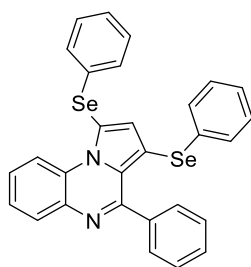
Yellow solid (78.0 mg, 41%); m.p. 122-127 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.86, 137.44, 133.62, 132.78, 131.55, 131.16, 130.55, 129.51, 129.04, 128.99, 127.17, 126.94, 115.56, 108.66, 105.36, 104.84; HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₈H₁₂N₃SSe (M+H)⁺: 381.9912, found: 381.9909.

1,3-双(苯硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **[8a]**

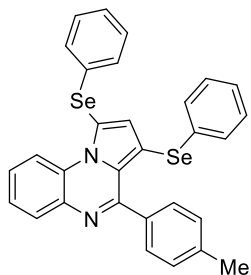
Yellow solid (102.0 mg, 85%); m.p. 132-136 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.48 – 9.40 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.01 – 7.91 (m, 1H), 7.42 (dd, *J* = 6.3, 3.5 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.23 – 7.08 (m, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.85, 133.79, 132.75, 132.21, 132.12, 130.28, 129.99, 129.93, 129.90, 129.44, 127.93, 127.42, 126.73, 126.14, 116.50; HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₃H₁₇N₂Se₂ (M+H)⁺: 480.9717, found: 480.9717.

1,3-双[(4-溴苯基)硒基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **[8d]**

Yellow solid (102.0 mg, 64%); m.p. 173-175 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.38 – 9.30 (m, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.98 – 7.88 (m, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 13.5 Hz, 3H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.52, 133.78, 132.99, 132.48, 132.13, 131.63, 131.44, 131.02, 130.42, 129.80, 128.21, 126.42, 121.72, 120.93, 116.25; HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₃H₁₅Br₂N₂Se₂ (M+H)⁺: 638.8083, found: 638.7900.

4-苯基-1,3-双(苯硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **[8n]**

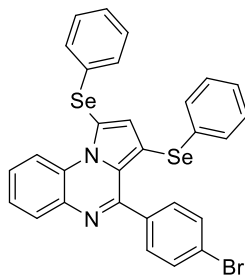
Yellow solid (114.0 mg, 82%); m.p. 133-135 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.49 (q, *J* = 7.1, 6.2 Hz, 3H), 7.41 (td, *J* = 7.2, 6.6, 4.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.11 (m, 8H), 6.71 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 133.67, 131.08, 130.12, 129.83, 129.64, 129.38, 128.98, 128.63, 127.80, 127.38, 127.27, 125.89, 116.20; HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₉H₂₁N₂Se₂ (M+H)⁺: 557.0030, found: 557.0027.

1,3-双(苯硒基)-4-(对甲苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **[8o]**

Yellow solid (78.4 mg, 55%); m.p. 142-144 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.35 (d, *J* =

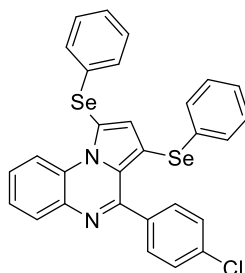
7.7 Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.21 (dt, $J = 13.0, 6.1$ Hz, 8H), 6.67 (s, 1H), 2.45 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 155.24, 139.69, 134.00, 130.69, 130.05, 129.94, 129.80, 129.60, 129.38, 129.31, 128.87, 127.90, 127.33, 127.11, 125.82, 116.15, 21.71; HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₃₀H₂₃N₂Se₂ (M+H)⁺: 571.0186, found: 571.0188.

4-(4-溴苯基)-1,3-双(苯硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [8p]



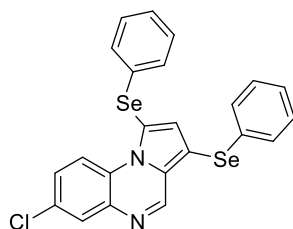
Yellow solid (96.7 mg, 61%); m.p. 190-192 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.41 – 9.32 (m, 1H), 8.02 – 7.90 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.28 – 7.10 (m, 10H), 6.77 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 153.93, 132.98, 131.62, 130.74, 130.30, 129.99, 129.87, 129.57, 129.40, 127.68, 127.52, 126.04, 124.05, 116.28; HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₂₉H₂₀BrN₂Se₂ (M+H)⁺: 634.9135, found: 634.9130.

4-(4-氯苯基)-1,3-双(苯硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [8q]



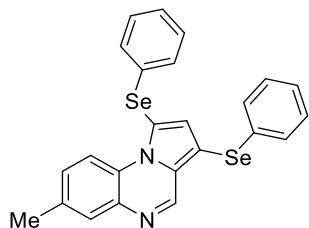
Yellow solid (118.0 mg, 80%); m.p. 177-179 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.46 – 9.32 (m, 1H), 8.04 – 7.94 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 4H), 7.26 (dd, $J = 8.1, 4.9$ Hz, 7H), 7.20 (s, 2H), 6.81 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 153.94, 136.81, 135.73, 132.97, 132.02, 131.67, 131.30, 130.48, 130.25, 130.01, 129.85, 129.58, 129.39, 128.67, 127.67, 127.49, 126.01, 116.26; HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₂₉H₂₀ClN₂Se₂ (M+H)⁺: 590.9640, found: 590.9638.

7-氯-1,3-双(苯硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [8r]



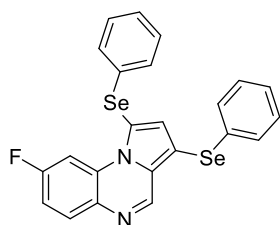
Yellow solid (107.9 mg, 84%); m.p. 152-156 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.42 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.31 (s, 3H), 7.21 (d, *J* = 14.5 Hz, 8H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 145.82, 138.35, 133.81, 132.33, 131.76, 131.63, 131.25, 130.07, 129.87, 129.75, 129.40, 129.36, 127.69, 127.46, 126.77, 117.50; HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₃H₁₆ClN₂Se₂ (M+H)⁺: 514.9327, found: 514.9327.

7-甲基-1,3-双(苯硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [8s]



Yellow solid (114.9 mg, 93%); m.p. 135-140 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 3H), 7.24 (s, 2H), 7.23 – 7.20 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 2.46 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 44.73, 137.32, 136.04, 133.59, 132.87, 132.37, 132.01, 130.17, 129.99, 129.88, 129.82, 129.76, 129.37, 129.06, 127.80, 127.27, 126.62, 116.12, 21.02; HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₄H₁₉N₂Se₂ (M+H)⁺: 494.9873, found: 494.9874.

8-氟-1,3-双(苯硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [8t]



Yellow solid (105.8 mg, 85%); m.p. 83-85 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (dd, *J* = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.30 – 7.28 (m, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.21 – 7.20 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.30, 159.83, 144.11, 134.39, 134.12, 132.54, 131.90, 131.78 (d, *J* = 4.8 Hz), 130.54, 130.46 – 130.38 (m), 130.17 – 130.07 (m), 129.98 (d, *J* = 3.4 Hz), 129.81, 129.46, 129.37, 127.57, 126.84, 114.19, 113.95, 103.62, 103.32; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -108.63; HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₃H₁₆FN₂Se₂ (M+H)⁺: 498.9622, found: 498.9622.

4.5 本章小结

本章系统研究了吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的硒化反应，成功开发了一种高效、普适的硒化方法。通过 I₂ 催化，DMSO 为溶剂，120 °C 反应 8 h 优体系，实现了单硒化与双硒化产物的可控合成。该反应对吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉和二芳基二硒化物的取代基具有广泛的兼容性，无论是供电子基团还是吸电子基团，均能以中等至极高的产率生成目标产物。克级放大实验验证了该反应的可扩展性，目标产物 **7s** 的收率达 84%，衍生化研究进一步证明了产物的多功能性，为复杂含硒杂环化合物的构建提供了重要策略。综上所述，本研究不仅开发了一种高效、可放大的硒化方法，还通过底物拓展、衍生化研究及机理探索，为含硒功能分子的设计与合成提供了新思路，具有重要的合成化学与药物化学应用价值。

第五章 苯乙炔基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉选择性芳硫、芳硒化反应

5.1 引言

材料科学的飞速发展极大地推动了有机化合物的实际应用，尤其是在功能材料领域取得了显著突破^[160-166]。其中，含有杂原子键的乙烯基单体因其独特的化学性质而备受关注。这类单体能够通过多种成熟的聚合路线高效转化为功能化聚合物，为材料设计提供了广阔的空间^[160,163,165,167-169]。杂原子功能化聚合物作为一类高性能新材料，在多个领域展现出巨大的应用潜力，包括高性能工程塑料、光学与光电子器件、网络聚合物、燃料电池膜、质子导电电解质以及光化学材料等^[160,163]。特别值得一提的是，含硫聚合物在生物医学领域，尤其是作为生物膜材料方面，展现了独特的优势^[160,163]。硫原子的引入为调控聚合物的物理和化学性质提供了重要手段^[165,167,168]，例如显著提升材料的折射率^[170]、改善弹性行为^[171]以及增强热稳定性^[172]。从合成方法学的角度来看，硫醇与炔烃的加成反应为制备乙烯基硫化物提供了一条高效的途径。

自 1930 年硫醇-炔烃加成反应（即氢硫醇化反应）首次报道以来^[173]，这一策略凭借其条件温和、操作简便及高原子经济性等优势，在有机合成与材料科学领域得到广泛应用^[174,175]。然而，相较于末端炔烃的成熟应用，内部炔烃的转化仍面临显著挑战^[176-189]，这主要受限于内部炔烃的固有特性——三键反应活性较低，且加成过程中的区域选择性与立体化学控制存在挑战^[190]。

基于此，本研究选用结构复杂的 1-(苯乙炔基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉作为模型底物，突破了传统吡咯并喹喔啉 C1/C3 位点功能化的研究局限，首次将修饰位点拓展至炔基 α -H 位。这一策略不仅为含炔杂环化合物的选择性功能化提供了新思路，更为新型功能分子的设计及高性能聚合物的开发开辟了新途径。

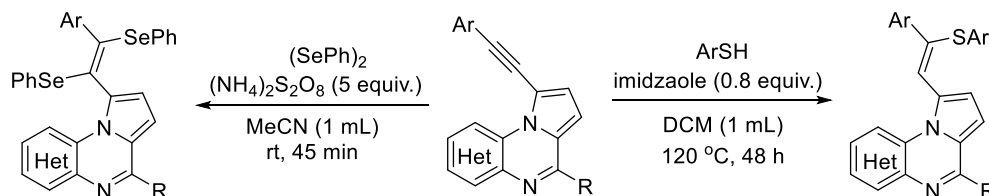


图 5-1 苯乙炔基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 C-H 芳硫化反应

Scheme 5-1 Phenylethynylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline C-H aromatic vulcanization reaction

5.2 实验试剂及仪器

表5-1 主要实验试剂

Table 5-1 Reagents of the experiment

| 名称 | 纯度 | 生产厂家 |
|-------------------------|-------|--------------|
| 4-甲基苯硫酚 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 三乙胺 | 分析纯 | 光复科技发展有限公司 |
| N,N-二异丙基乙胺 | 99% | bidepharm |
| 4-二甲氨基吡啶 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 1,4-二叠氮双环[2.2.2]辛烷 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 咪唑 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 二(三苯基氯化)铯 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 苯乙炔 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 4-甲基苯乙炔 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 4-氟苯乙炔 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 4-氯苯乙炔 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 4-氟苯硫酚 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 4-氯苯硫酚 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 4-溴苯硫酚 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 2-氟苯硫酚 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 3-氟苯硫酚 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 4-甲氧基苯硫酚 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 4-硝基苯硫酚 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 4-羟基苯硫酚 | 97% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 4-氨基苯硫酚 | 97% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 2-萘硫酚 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 2-甲基苯硫酚 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 3-甲基苯硫酚 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 2-噻吩硫醇 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 2-甲基-3-咪喃硫醇 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 间氯过氧苯甲酸 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 过硫酸氢钾复合盐 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 过硫酸钾 | 99.5% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 过硫酸钠 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |

续表5-1 主要实验试剂

Continued Table 5-1 Reagents of the experiment

| 名称 | 纯度 | 生产厂家 |
|--------|-----|--------------|
| 过氧化苯甲酰 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 过硫酸铵 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 超干乙腈 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |

实验仪器与表 2-2 相同

5.3 结果与讨论

5.3.1 反应条件优化

本部分首先研究以 1-(苯乙炔基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 (**9a**, 0.2 mmol) 和对甲苯硫酚 (**10a**, 0.3 mmol) 为模型底物开展反应条件优化研究 (表 5-2)。在初始条件 1,8-二偶氮杂双螺环[5.4.0]十一-7-烯 (DBU, 0.8 当量) 为碱, 二氯甲烷为溶剂, 室温下反应 48 h 获得痕量产物(Z)-1-(2-苯基-2-(对甲苯硫代)乙烯基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **11a** (entry 1)。通过单晶 X 射线衍射实验, 分析确证了 **11a** 的立体结构 (图 5-2, CCDC: 2415103)。针对初始产率偏低的问题, 首先考察了温度效应。当反应温度升至 120 °C 时, 目标产物产率显著提升至 55% (entries 2-3)。随后系统筛选了碱性条件 (entries 5-8), 发现以咪唑为碱时反应效果最优, 产率达 75%。但是缩短反应时间会导致原料转化不完全 (entries 9-10), 因此 48 h 为必要的反应时长。为进一步提升反应效率, 继而开展溶剂筛选 (entries 11-16)。实验数据显示乙腈体系能有效促进反应进行, 最终使 **11a** 产率提升至 93%。通过多参数优化, 最终确立最佳反应条件为: 在乙腈溶剂中, 以 **9a** (0.2 mmol)、**10a** (0.4 mmol) 和咪唑 (0.8 equiv.) 为反应体系, 于 120 °C 空气氛围中反应 48 h。该优化反应式不仅显著提高了反应效率, 也为后续底物拓展奠定了重要基础。

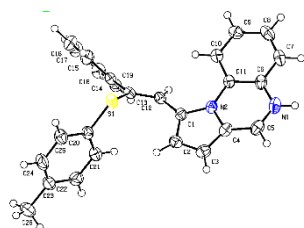
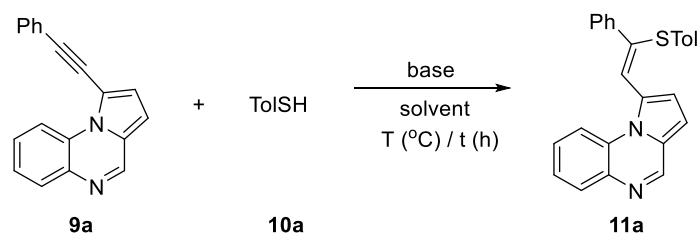


图5-2 **11a**的单晶结构(CCDC: 2415103)

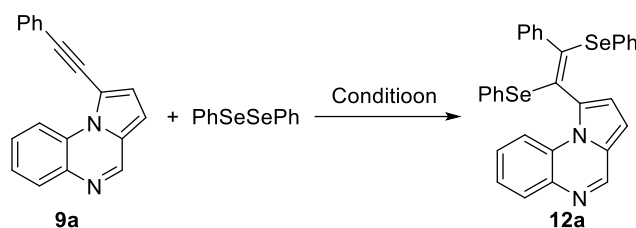
Figure 5-2 The crystal structure of **11a**(CCDC: 2415103)

表5-2反应条件的优化^aTable 5-2 Optimization of the reaction conditions^a

| Entry | Base (equiv.) | Solvent | T(°C) | Time | Yield(%) ^b |
|----------------|-------------------|-------------|------------|-----------|-----------------------|
| 1 | DBU | DCM | rt | 48 | trace |
| 2 ^c | DBU | DCM | 100 | 48 | 28 |
| 3 | DBU | DCM | 120 | 48 | 55 |
| 4 | Et ₃ N | DCM | 120 | 48 | 48 |
| 5 | DIPEA | DCM | 120 | 48 | 65 |
| 6 | DMAP | DCM | 120 | 48 | 62 |
| 7 | DABCO | DCM | 120 | 48 | 67 |
| 8 | imidazole | DCM | 120 | 48 | 75 |
| 9 | imidazole | DCM | 120 | 12 | 61 |
| 10 | imidazole | DCM | 120 | 24 | 71 |
| 11 | imidazole | DCE | 120 | 48 | 11 |
| 12 | imidazole | DMSO | 120 | 48 | 68 |
| 13 | imidazole | DMF | 120 | 48 | 85 |
| 14 | imidazole | MeCN | 120 | 48 | 93 |
| 15 | imidazole | EtOH | 120 | 48 | 90 |
| 16 | imidazole | 1,4-dioxane | 120 | 48 | 89 |

^a Reaction conditions: **9a** (0.2 mmol), **10a** (0.3 mmol), base (0.8 equiv.), solvent (1 mL), under air. ^b Isolated yield.

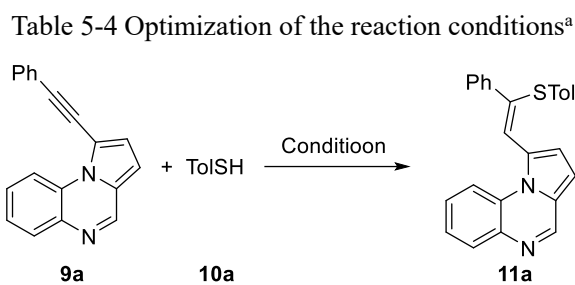
在前期探索中,当采用二苯基二硒醚替代对甲苯磺酐时未能获得预期产物,因此将反应体系调整为氧化介导模式(表 5-3)。以 1-(苯乙炔基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉(**9a**, 0.2 mmol)与二苯基二硒醚(0.4 mmol)为底物,间氯过氧苯甲酸(*m*-CPBA)为氧化剂,在超干乙腈中建立初始反应体系(entry 1),室温反应 45 min 得目标产物 **12a**(产率 37%)。延长反应时间未能显著提升效率(entry 2)。通过筛选氧化剂(entries 3-7),发现过硫酸铵可将产率提升至 70%。进一步考察溶剂种类(entries 8-13)证实只有乙腈体系具有反应兼容性。最终确立最佳条件:**9a**(0.2 mmol)、二苯基二硒醚(0.4 mmol)、过硫酸铵(5 equiv.)于乙腈中室温反应 45 min。

表5-3 反应条件的优化^aTable 5-3 Optimization of the reaction conditions^a

| Entry | Oxidant (equiv.) | Solvent | T(°C) | Time(h) | Yield(%) ^b |
|----------------|---|-------------|-----------|-------------|-----------------------|
| 1 | <i>m</i> -CPBA | Dry MeCN | rt | 0.75 | 37 |
| 2 ^c | <i>m</i> -CPBA | Dry MeCN | rt | 3h | 38 |
| 3 | Oxone | Dry MeCN | rt | 0.75 | 51 |
| 4 | K ₂ S ₂ O ₈ | Dry MeCN | rt | 0.75 | NR |
| 5 | Na ₂ S ₂ O ₈ | Dry MeCN | rt | 0.75 | 18 |
| 6 | (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ | Dry MeCN | rt | 0.75 | 70 |
| 7 | BPO | Dry MeCN | rt | 0.75 | Trace |
| 8 | (NH₄)₂S₂O₈ | MeCN | rt | 0.75 | 70 |
| 9 | (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ | DMSO | rt | 0.75 | NR |
| 10 | (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ | 1,4-dioxane | rt | 0.75 | NR |
| 11 | (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ | EtOH | rt | 0.75 | NR |
| 12 | (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ | THF | rt | 0.75 | NR |
| 13 | (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ | DCM | rt | 0.75 | NR |

^a Reaction conditions: **9a** (0.2 mmol), (SePh)₂ (0.4 mmol), oxidant (5 equiv.), solvent (1 mL), under air. ^b Isolated yield.

在二苯基二硒醚体系最优条件的基础上,进一步将对甲苯磺酚引入氧化介导反应体系进行优化(entry 1)。在初始反应条件下,以1-(苯乙炔基)吡咯并[1,2-*a*]喹啉(**9a**, 0.2 mmol)与对甲苯磺酚(0.8 mmol)为底物,过硫酸铵(5 equiv.)为氧化剂,在乙腈溶剂中室温反应 45 min,成功获得(E)-1-(2-苯基-1,2-双(苯基硒烷基)乙烯基)吡咯并[1,2-*a*]喹啉(**11a**),收率达 80%。首先进行氧化剂筛选实验(entries 2-5)中,过硫酸铵仍保持最优催化效果(80%收率)。随后进行的溶剂优化(entries 6-10)显示,当二氯甲烷作为溶剂时收率提升至 83%。条目 11 证实延长反应时间无法进一步提高效率。在化学计量学研究中,减少对甲苯磺酚用量(entry 12)导致收率小幅下降至 80%,而降低氧化剂当量(entries 13-14)则显著削弱反应效率至 52%-59%。改变温度后(entries 15-17)结果揭示该转化过程具有温度敏感性——当反应温度升至 70-120 °C时,产物收率明显降低。通过上述系统性研究,最终确立最佳反应条件为:**9a** (0.2 mmol)、对甲苯磺酚(0.8 mmol)、过硫酸铵(5 equiv.)于乙腈中室温反应 45 min。

表5-4 反应条件的优化^a

| Entry | Oxidant (equiv.) | Solvent | T(°C) | Time(h) | Yield(%) ^b |
|-----------------|---|-------------|-----------|-------------|-----------------------|
| 1 | (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (5) | MeCN | rt | 0.75 | 80 |
| 2 | Oxone (5) | MeCN | rt | 0.75 | 79 |
| 3 | K ₂ S ₂ O ₈ (5) | MeCN | rt | 0.75 | 79 |
| 4 | Na ₂ S ₂ O ₈ (5) | MeCN | rt | 0.75 | 77 |
| 5 | BPO (5) | MeCN | rt | 0.75 | trace |
| 6 | (NH₄)₂S₂O₈ (5) | DCM | rt | 0.75 | 83 |
| 7 | (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (5) | THF | rt | 0.75 | 82 |
| 8 | (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (5) | DMSO | rt | 0.75 | NR |
| 9 | (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (5) | 1,4-dioxane | rt | 0.75 | 74 |
| 10 | (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (5) | EtOH | rt | 0.75 | 82 |
| 11 | (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (5) | DCM | rt | 2 | 83 |
| 12 ^c | (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (5) | DCM | rt | 0.75 | 80 |
| 13 | (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (3) | DCM | rt | 0.75 | 59 |
| 14 | (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (1) | DCM | rt | 0.75 | 52 |
| 16 | (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (5) | DCM | 70 | 0.75 | 67 |
| 17 | (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (5) | DCM | 100 | 0.75 | 68 |
| 13 | (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (5) | DCM | 120 | 0.75 | 68 |

^a Reaction conditions: **9a** (0.2 mmol), **10a** (0.8 mmol), oxidant (5 equiv.), solvent (1 mL), under air. ^b Isolated yield. ^c **10a** (0.5 mmol).

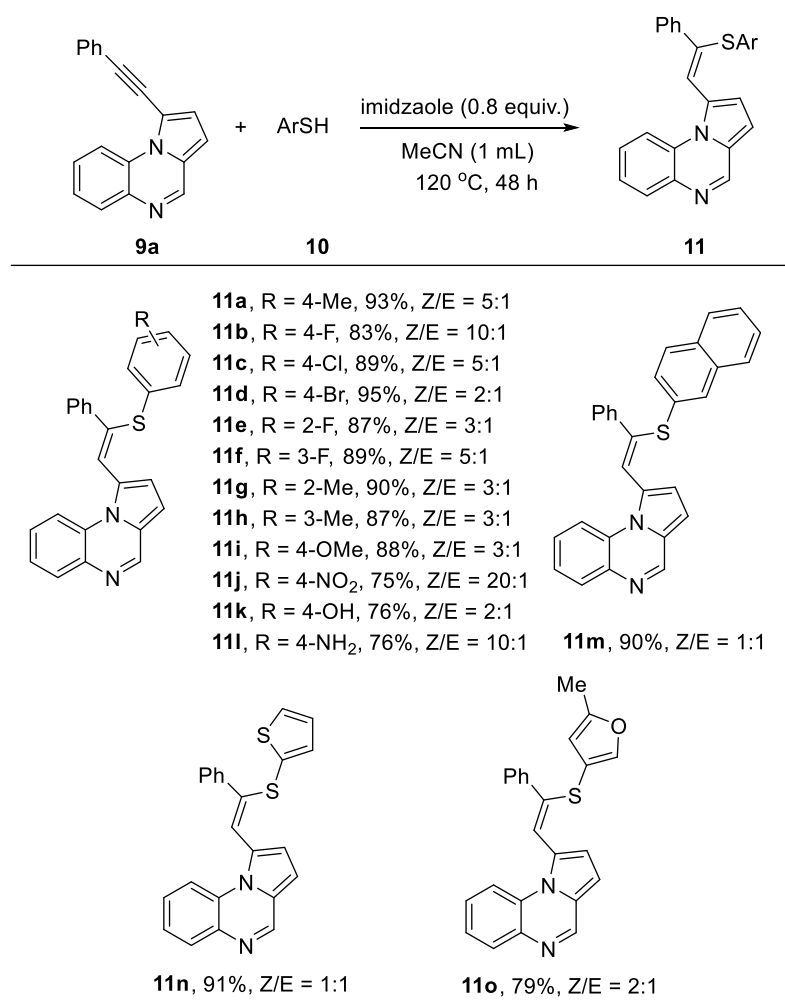
5.3.2 底物适用范围研究

基于优化反应条件，系统探索了 1-(苯乙炔基)吡咯并[1,2-*a*]喹啉和芳硫酚的底物适用性（表 5-5）。实验结果显示，该反应体系对底物电子效应展现出优异的兼容性：无论是苯环上连有供电子基团（如甲基、甲氧基）或吸电子基团（如硝基、卤素），目标产物 **11a-j** 均能以 75%-95% 的收率稳定生成，且 Z/E 区域选择性维持在 20:1 至 2:1 范围内，表明取代基的电子性质对反应进程影响甚微。当引入具有强配位能力的 4-羟基苯硫

酚 (**10k**) 和 4-氨基苯硫酚 (**10l**) 时, 反应仍保持良好效率, 分别以 76% 的收率获得目标产物, 其 Z/E 选择性分别为 2:1 和 10:1, 证实该体系对极性官能团具有显著耐受性。拓展至稠环体系时, 2-萘硫酚可顺利转化为目标产物 **10m** (收率 90%), 并呈现 1:1 的 Z/E 比。杂环硫醇类底物 (如 2-噻吩硫醇和 2-甲基-3-咪唑硫醇) 同样展现优异的反应活性, 分别以 91% (**10n**) 和 79% (**10o**) 的收率实现转化, 且 Z/E 选择性达 1:1 与 2:1, 充分证明该反应对杂环体系的高效兼容性。上述实验结果充分表明, 本研究建立的方法具有广泛的底物普适性和稳定的区域选择性控制能力, 为合成含多取代乙烯基结构的吡咯并喹啉衍生物提供了高效策略。

表 5-5 芳基硫酚的适用范围

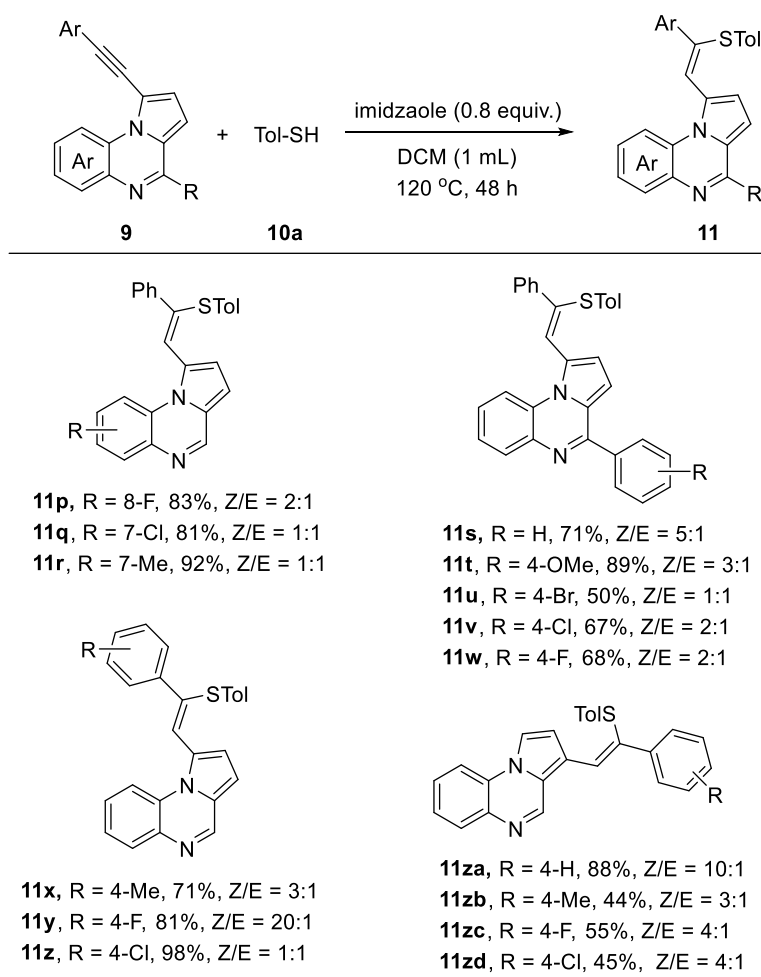
Table 5-5 Scope of ArSH



Reaction conditions: **9a** (0.2 mmol), **10** (0.3 mmol), imidazole (0.8 equiv.), MeCN (1 mL), 120 °C, 48 h, under air.

基于优化后的反应条件, 系统考察了系列取代 1-(苯乙炔基)吡咯并[1,2-*a*]喹啉与对甲苯硫酚 (**10a**) 的反应活性 (表 5-6)。研究表明, 吡咯并[1,2-*a*]喹啉骨架 7 位和 8 位的取代基对反应活性影响显著: 7-甲基、8-氟以及 7-氯取代的底物均能与 **10a** 顺

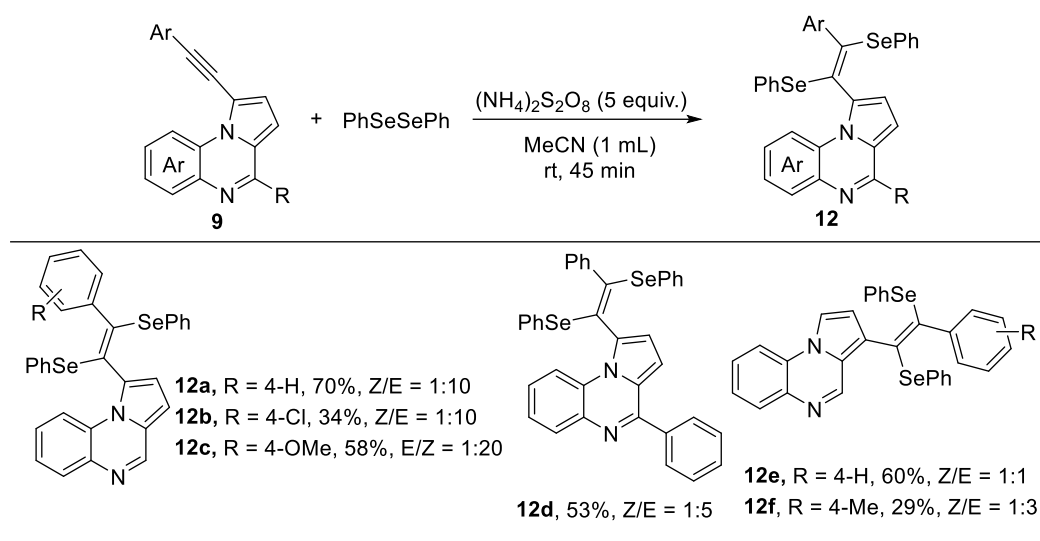
利反应，以 81%-92%的产率获得目标产物 **11p-r**，且 Z/E 选择性维持在 2:1 至 1:1 范围内。当底物 4 位引入苯环取代基时，反应表现出明显的对电子效应的影响 (**11s-w**)。其中，苯环上连有供电子基团的底物展现出更高的反应活性 (如 **11t**)，产物收率在 50%-89%之间，Z/E 选择性为 5:1 至 1:1。这一现象可能与电子效应对反应中间体稳定性的影响有关。进一步拓展底物范围发现，不同取代的 1-苯乙炔基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉均能较好地适应该反应体系 (**11x-z**)，产物收率达 71%-98%，且表现出优异的区域选择性控制能力 (Z/E=20:1-1:1)。然而，当苯乙炔基从 1 位移至 3 位时，反应活性显著降低 (**11za-zd**)，产物收率下降至 44%-88%，Z/E 选择性为 10:1-3:1，这可能与空间位阻效应导致的反应位点可及性降低有关。

表 5-6 芳乙炔基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的适用范围Table 5-6 Scope of arynynpyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines

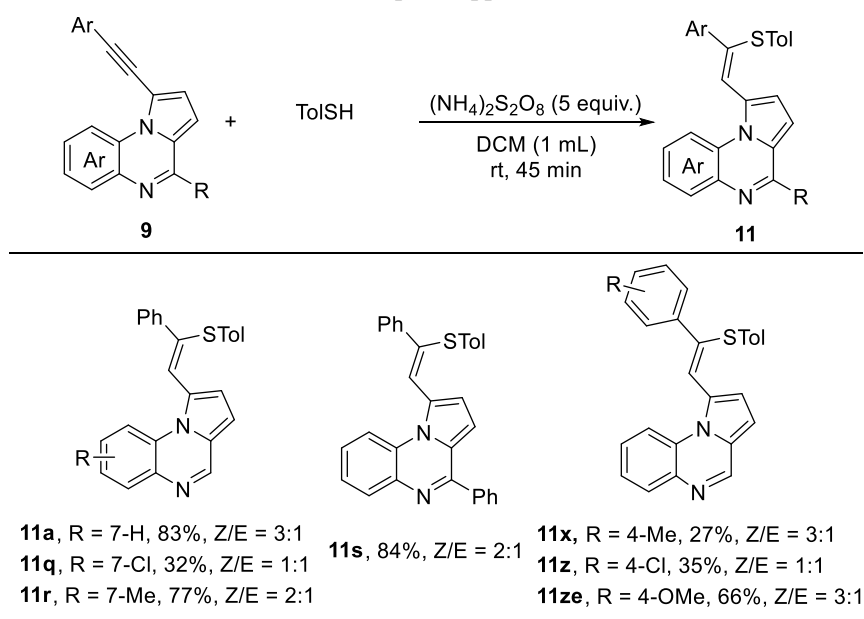
Reaction conditions: **9** (0.2 mmol), **10a** (0.3 mmol), imidazole (0.8 equiv.), MeCN (1 mL), 120 °C, 48 h, under air.

基于已优化的反应条件，系统考察了不同取代基修饰的 1-(苯乙炔基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉与二苯基二硒醚的底物适应性研究。当苯乙炔基苯环 4 位引入氯取代基 (**12b**) 时，反应获得 34%产率，并展现出显著的立体选择性 (Z/E=1:10)；当该位点替换为甲氧

基 (**12c**) 时, 产率提升至 58%, 同时维持优异的立体选择性 ($Z/E=1:10$)。当 4 位取代基扩展为苯环结构 (**12d**) 时, 产率为 53%, 但立体选择性明显降低 ($Z/E=1:5$)。进一步研究乙炔基位置效应发现, 将苯乙炔基迁移至吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的 3 位时, 苯环未取代体系 (**12e**) 产率达 60% 且 Z/E 值为 1:1, 而 4-甲基取代体系 (**12f**) 则产率骤降至 29%, 立体选择性亦显著减弱 ($Z/E=1:3$)。

表 5-7 苯乙炔基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的适用范围Table 5-7 Scope of application of phenylacetylenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines

Reaction conditions: **9** (0.2 mmol), PhSeSePh (0.4 mmol), $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (5 equiv.), MeCN (1 mL), rt, 45 min.

表 5-8 **9** 的适用范围Table 5-8 Scope of application of **9**

Reaction conditions: **9** (0.2 mmol), **10a** (0.8 mmol), $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (5 equiv.), DCM (1 mL), rt, 45min, under air.

在最优反应条件下，研究了不同取代基的 1-(苯乙炔基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉与对甲基苯硫酚的反应特性。当底物 7 位引入甲基 (**11p**) 或氯取代基 (**11r**) 时，均能顺利实现转化，分别获得 32%和 77%产率，且呈现等量立体异构体分布为 *Z/E*=3:1 和 *Z/E*=1:1。而 4 位苯基取代底物 (**11s**) 展现出 84%的高产率，同时 *Z/E* 选择性提升至 2:1。采用多样化取代的 1-苯乙炔基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉时，产物产率分布在 27%-66%区间 (**11x**、**11z** 及 **11ze**)，其选择性比例波动于 3:1 至 1:1 范围。

5.3.3 克级制备实验

为验证该反应体系的应用潜力，开展了放大实验研究在保持反应条件不变的情况下，放大实验顺利进行，并以 84%的收率成功获得 1.3114 g 目标产物 **11a** (图 5-3)。这一结果充分证实了该反应体系具有良好的可放大性，为其在工业生产中的应用奠定了坚实基础。

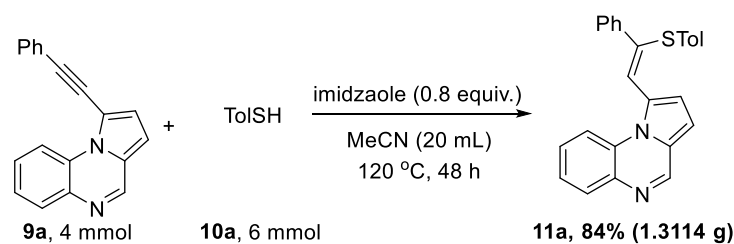


图 5-3 **11a** 的克级反应

Scheme 5-3 Gram-scale synthesis of **11a**

5.3.4 衍生化反应研究

为深入探究芳硫化产物的合成应用价值，系统开展了 **11a** 的衍生化研究 (图 5-4)。研究表明，该芳硫化产物可作为多功能合成模块，高效转化为多种具有潜在应用价值的目标分子。首先，基于已知合成路线，**11a** 的 C3-硫氰化反应展现出优异的反应活性，以 91%的收率获得(*Z*)-1-(2-苯基-2-(对甲苯硫代)乙烯基)-3-硫氰吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 (**11aa**)。随后，我们开发了一种高效的 C3-碘化策略：以碘单质为碘源，在对甲苯磺酸的催化作用下，成功合成(*Z*)-3-碘-1-(2-苯基-2-(对甲苯硫代)乙烯基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 (**11ab**)，收率达 87%。而在二甲基亚砷溶剂中，**11a** 在 120 °C条件下可分别实现芳硫化和芳硒化反应，以 74%和 94%的收率获得相应产物 **11ac** 和 **11ad**。这一系列衍生化反应的成功实施，不仅证实了 **11a** 作为多功能合成子的巨大潜力，也为构建结构多样的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉衍生物提供了新的思路。

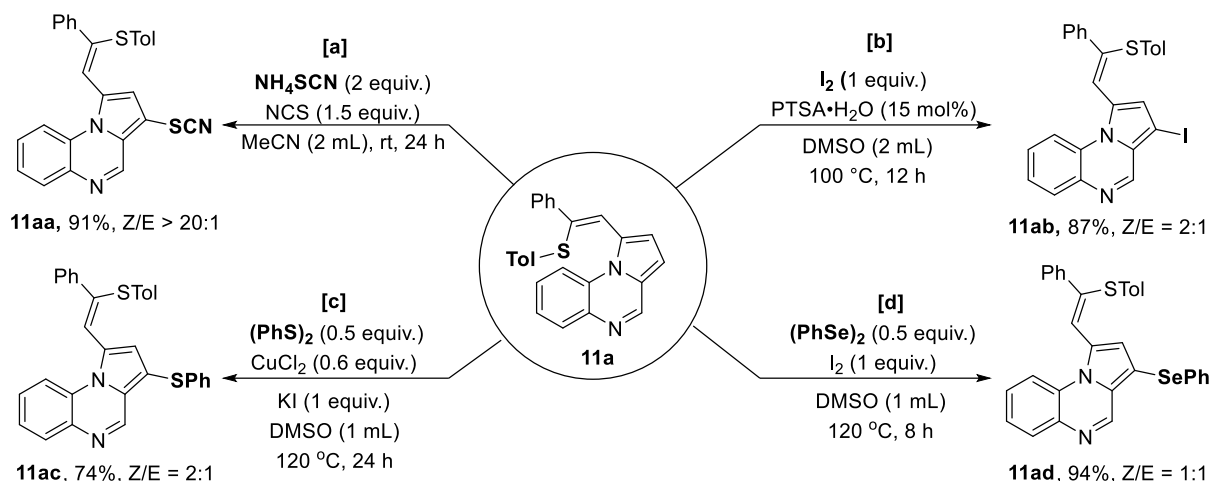


图 5-4 11a 的衍生化反应

Scheme 5-4 Derivatization of 11a

5.3.5 机理探究

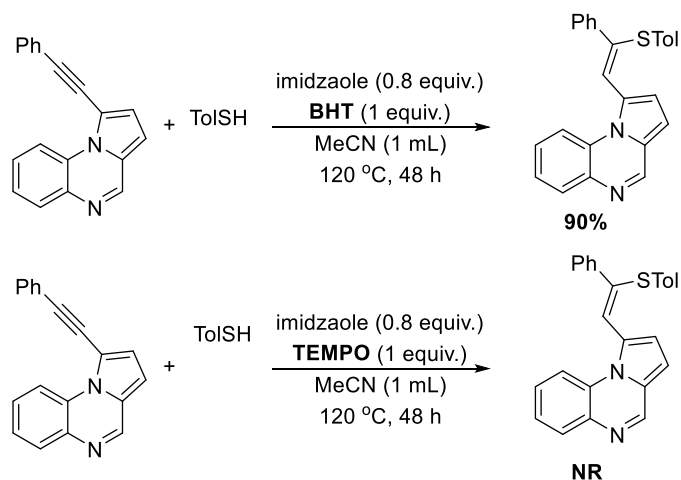


图 5-5 机理探究

Scheme 5-5 Mechanism investigation

为深入探究反应机理，设计并开展了一系列对照实验（图 5-5）。通过向模型反应中加入两种不同类型的自由基捕获剂，观察到显著的反应活性差异：当使用 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚（BHT）作为自由基清除剂时，反应产率几乎未受影响；然而，在 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基（TEMPO）存在下，反应体系完全抑制，但未检测到与 TEMPO 作用的中间产物的生成。这一对照实验结果表明该转化过程可能不涉及典型的自由基中间体。综合以上实验证据，我们推测该反应可能遵循离子型反应机制。

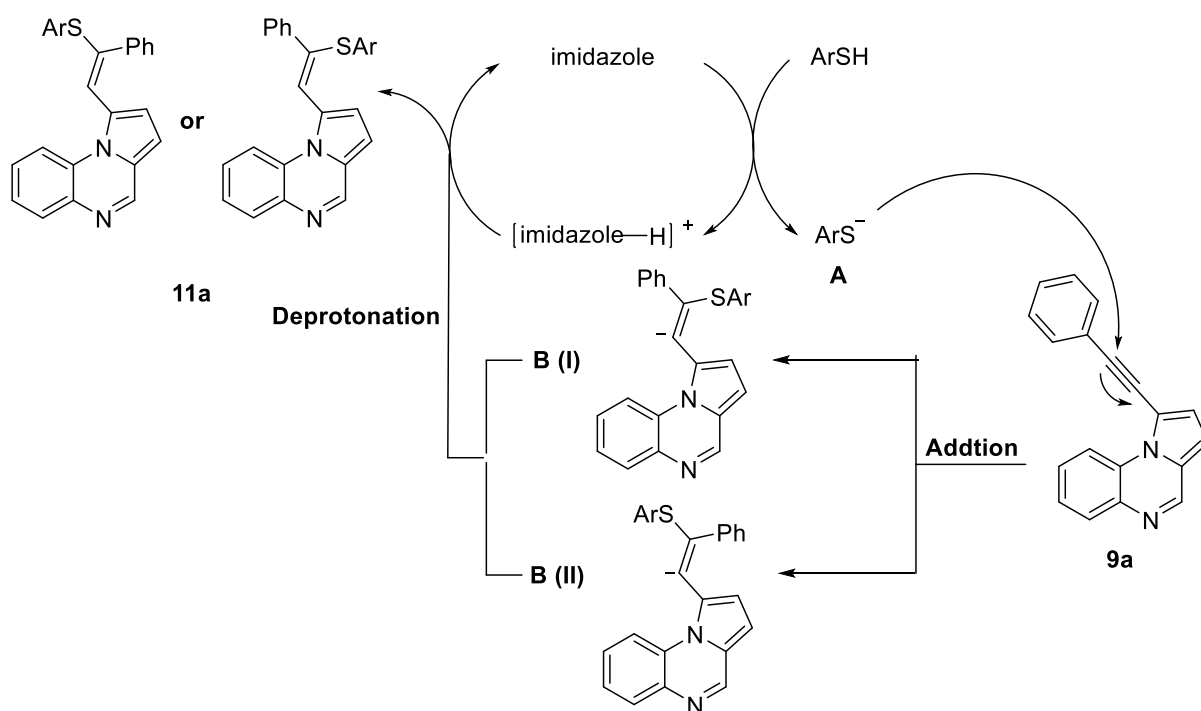


图 5-6 可能的反应机理

Scheme 5-6 Plausible reaction mechanism

基于前期文献报道^[190,191]及本研究的实验结果,提出如下反应机理(图 5-6):反应开始,碱促进对甲苯硫酚去质子化,生成有机硫阴离子中间体 A。该活性物种随后对 1-(苯乙炔基)吡咯并[1,2-*a*]喹啉中的炔键进行亲核加成,形成关键的烯炔阴离子中间体 B。值得注意的是,中间体 B 存在两种共振结构:顺式加成构型 B(I)和反式加成构型 B(II),这两种构型经质子化后分别生成 Z/E 构型的目标产物 11a。实验观察到的 Z 构型产物优势现象,可能源于中间体 B 中碳阴离子中心与硫原子之间的空间电子排斥作用。这种立体电子效应使得顺式加成路径 B(I)在热力学上更为有利,从而导致 Z 构型产物占主导地位。这一机理假设不仅合理解释了实验观察到的区域选择性,也为后续反应条件的优化和选择性调控提供了理论指导。

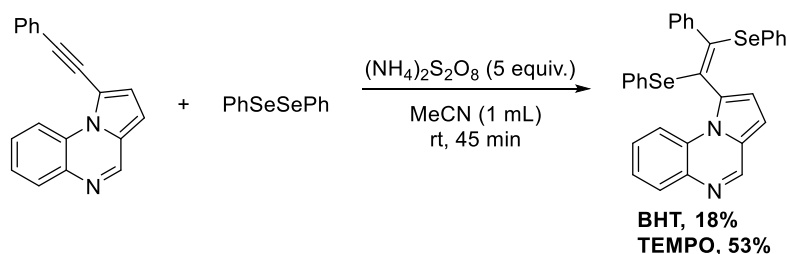


图 5-7 机理探究

Scheme 5-7 Mechanism investigation

为探究反应机理,开展了一系列对照实验(图 5-7)。通过引入两种不同类型的自由基捕获剂,观察到显著的反应活性差异:当使用 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT)作为

自由基清除剂时，反应被抑制；然而，在 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基 (TEMPO) 存在下，反应体系被部分抑制。这一对照实验结果表明该转化过程可能涉及自由基中间体。因此，我们推测该反应可能遵循自由基反应路径。

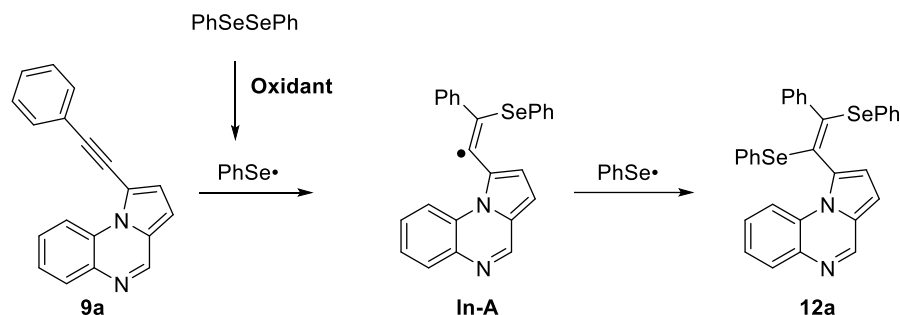


图 5-8 合理的反应机理

Scheme 5-8 Plausible reaction mechanism

根据上述实验结果和以往文献报道类似的自由基机制反应式，提出可能得反应路径 (图 5-8)。首先经历二苯基二硒醚与氧化剂的均裂过程，生成高反应活性的苯硒自由基 (PhSe•)。该自由基通过选择性加成至底物 **9a** 的碳碳三键，形成关键中间体乙烯基自由基 In-A。随后，In-A 与第二个 PhSe• 发生自由基偶联，最终生成(E)-构型的 1-(2-苯基-1,2-双(苯基硒烷基)乙烯基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 (**12a**)。

5.4 实验部分

5.4.1 碱促进的芳硫化基本步骤

在 10 mL 耐压管中加入 1-芳基乙炔基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **9** (0.2 mmol)、芳硫酚 (0.3 mmol)、咪唑 (0.8 equiv., 0.16 mmol) 和乙腈 (1 mL)。将混合物在 120 °C 下搅拌 48 h。反应完成后，冷却至室温，减压蒸馏去除溶剂。在硅胶上快速色谱纯化粗品 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=10: 1)，得到 **11a-11zd** 的最终产品。

5.4.2 氧化剂促进的芳硒化基本步骤

在 10 mL 反应管中加入二苯基二硒醚 (0.4 mmol)、过硫酸铵 (5 equiv., 1 mmol) 和乙腈 (0.5 mL)，在室温下搅拌混合物 15 min，然后将 1-芳基乙炔基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **9** (0.2 mmol) 和乙腈 (0.5 mL) 加入管中。反应在室温下继续反应 30 min 成后，加入饱和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL)，再加入乙酸乙酯 (3×10 mL) 进行萃取。用无水 Na₂SO₄

干燥有机层，减压蒸馏去除溶剂。粗品在硅胶上快速色谱纯化（展开剂：石油醚：乙酸乙酯=10：1），得到最终产品 **12a-12f**。

5.4.3 氧化剂促进的芳硫化基本步骤

在 10 mL 反应管中加入对甲苯磺酐（0.4 mmol）、过硫酸铵（5 equiv., 1 mmol）和二氯甲烷（0.5 mL），在室温下搅拌混合物 15 min，然后将 1-芳基乙炔基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **9**（0.2 mmol）和二氯甲烷（0.5 mL）加入管中。反应在室温下继续反应 30 min 成后，加入饱和 NaHCO₃ 水溶液（10 mL），再加入用乙酸乙酯（3×10 mL）进行萃取。用无水 Na₂SO₄ 干燥有机层，减压蒸馏去除溶剂。粗品在硅胶上快速色谱纯化（展开剂：石油醚：乙酸乙酯=10：1），得到最终产品 **11a**、**11q-11ze**。

5.4.4 克级制备实验步骤

在 120 mL 耐压管中加入 1-苯乙炔基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **9**（4 mmol）、对甲苯磺（6 mmol）、咪唑（0.8 equiv., 3.2 mmol）和乙腈（20 mL）。将混合物在 120 °C 下搅拌 48 h。反应完成后，使反应冷却至室温，减压除去溶剂，在硅胶（展开剂：石油醚：乙酸乙酯=10：1）上快速色谱纯化粗品，得到最终产物 **11a**（1.3114 g）。

5.4.5 衍生化反应步骤

在 10 mL 耐压管中加入 **11a**（0.25 mmol）、硫氰化铵（0.5 mmol）、*N*-氯代琥珀酰亚胺（1.5 equiv.）和乙腈（2 mL）。然后将混合物在室温下反应 24 h。完成后，减压蒸馏去除溶剂。在硅胶上快速色谱纯化粗品(展开剂：石油醚：乙酸乙酯=10：1)，得最终产物 **11aa**。

向 10 mL 耐压管中加入 **11a**（0.2 mmol）、对甲苯磺酸（15 mol%）、碘（0.2 mmol）和二甲基亚砜（2 mL）。将混合物在 100 °C 下反应 12 h。完成后冷却至室温，用氯化钠（20 mL）和二氯甲烷（3×10 mL）的饱和溶液萃取溶液。用无水 Na₂SO₄ 干燥有机层，减压蒸馏去除溶剂。粗品在硅胶上快速色谱纯化（展开剂：石油醚：乙酸乙酯=10：1），得到最终产品 **11ab**。

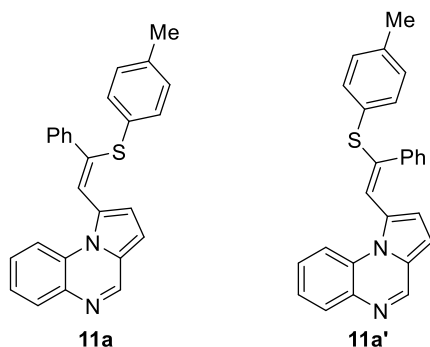
将 10 mL 耐压管加入 **11a**（0.2 mmol）、二苯基二硫化物（0.1 mmol）、氯化铜（0.6 当量）、碘化钾（1 当量，0.2 mmol）和二甲基亚砜（1 mL）。将混合物在 120 °C 温度下反应 24 h。完成后，冷却至室温，加入氯化钠饱和溶液（20 mL），并用二氯甲烷（3×10

mL) 萃取。用无水 Na_2SO_4 干燥有机层，减压蒸馏去除溶剂。粗品在硅胶上快速色谱纯化(展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=20: 1), 得最终产品 **11ac**。

在 10 mL 耐压管中填充 **11a** (0.25 mmol)、二苯基二硒化物 (0.125 mmol)、碘 (1 当量, 0.25 mmol) 和二甲基亚砷 (1 mL)。将混合物在 120 °C 高温下反应 8 h。完成后冷却至室温, 用硫代硫酸钠饱和溶液 (20 mL) 猝灭溶液, 并用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。用无水 Na_2SO_4 干燥有机层, 减压蒸馏去除溶剂。粗品在硅胶上快速色谱纯化(展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=20: 1), 得到最终产品 **11ad**。

5.4.6 产物的数据表证

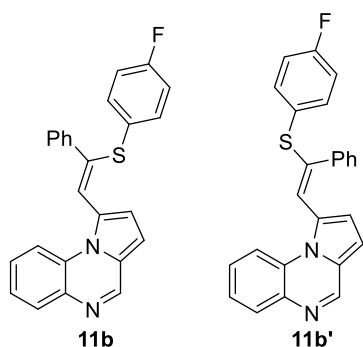
(*Z*)-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹啉 [**11a**]/(*E*)-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹啉 [**11a'**]



Yellow solid (method one: 70.4 mg, 93%, **11a**: **11a'** = 5:1; method two: 62.8 mg, 83%, **11a**: **11a'** = 3:1); m.p. 151-155 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , for method one) δ 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 0.2×1H), 8.25 (d, $J = 9.5$ Hz, 1+0.2×1H), 7.99 (d, $J = 9.4$ Hz, 1+0.2×1H), 7.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.2×2H), 7.45 (d, $J = 7.0$ Hz, 3+0.2×3H), 7.37 (m, 0.2×4H), 7.36 – 7.27 (m, 4H), 7.20 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.2×2H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 6.5$ Hz, 0.2×2H), 6.11 (d, $J = 4.0$ Hz, 0.2×1H), 2.33 (s, 0.2×3H), 2.15 (s, 3H); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , for method two) δ 8.65 (s, 1H), 8.52 (s, 0.3×1H), 8.21 – 8.03 (m, 1+0.3×1H), 7.92 – 7.80 (m, 1+0.3×1H), 7.65 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.3×2H), 7.36 (s, 0.3×3H), 7.34 (d, $J = 4.3$ Hz, 2+0.3×1H), 7.33 – 7.30 (m, 0.3×2H), 7.25 (dd, $J = 8.0, 6.4$ Hz, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 7.14 (dd, $J = 6.3, 3.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.3×2H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.57 (s, 0.3×1H), 6.52 (d, $J = 4.2$ Hz, 0.3×1H), 6.01 (d, $J = 4.9$ Hz, 0.3×1H), 2.23 (s, 0.3×3H), 2.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11a**) δ 145.51, 139.78, 138.30, 137.52, 136.28, 134.12, 131.02, 130.33, 129.93, 129.79, 129.51, 129.38, 128.50, 128.14, 127.51,

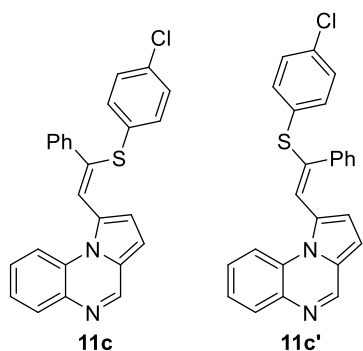
127.35, 125.15, 124.32, 117.21, 116.74, 107.71, 20.96; HRMS (APCI): m/z calcd for $C_{26}H_{21}N_2S$ (M+H)⁺: 393.1420, found: 393.1413.

(*Z*)-1-[2-(4-氟苯硫基)-2-苯基乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **11b**/(*E*)-1-[2-(4-氟苯硫基)-2-苯基乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **11b'**



Yellow solid (65.8 mg, 83%, **11b**: **11b'** = 10:1); m.p. 149-152 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (s, 1H), 8.56 (s, 0.1 \times 1H), 8.23 – 8.11 (m, 1+0.1 \times 1H), 7.92 (dd, J = 7.1, 2.4 Hz, 1+0.1 \times 1H), 7.62 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 0.1 \times 2H), 7.39 (dd, J = 6.6, 2.9 Hz, 2H), 7.35 (s, 1+0.1 \times 1H), 7.32 – 7.29 (m, 0.1 \times 2H), 7.25 (dt, J = 12.6, 6.9 Hz, 3H), 7.20 (s, 0.1 \times 1H), 7.18 (s, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 0.1 \times 3H), 7.08 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 0.2 \times 1H), 6.87 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 0.1 \times 1H), 6.69 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 4.2 Hz, 0.1 \times 1H), 6.05 (d, J = 4.2 Hz, 0.1 \times 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, for **11b**) δ 145.65, 139.33, 137.69, 136.45, 134.09, 132.47, 131.91, 130.90, 130.09, 129.63, 129.01, 128.95 – 128.65 (m), 128.54, 128.05, 127.55, 125.62, 125.37, 122.41, 120.20, 117.24 (d, J = 5.1 Hz), 116.70, 107.76; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -100.01.; HRMS (APCI): m/z calcd for $C_{25}H_{18}FN_2S$ (M+H)⁺: 397.1169, found: 397.1161.

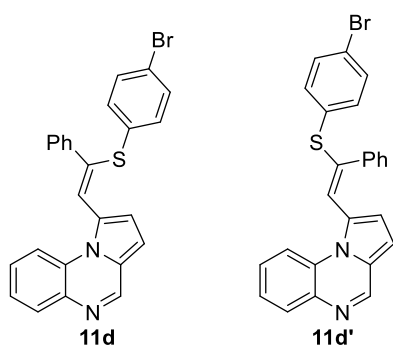
(*Z*)-1-[2-(4-氯苯硫基)-2-苯基乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **11c**/(*E*)-1-[2-(4-氯苯硫基)-2-苯基乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **11c'**



Yellow solid (73.5 mg, 89%, **11c**: **11c'** = 5:1); m.p. 114-119 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (s, 1H), 8.57 (s, 0.2 \times 1H), 8.22 – 8.17 (m, 0.2 \times 1H), 8.17 – 8.11 (m, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 1+0.2 \times 1H), 7.64 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.43 – 7.41 (m, 0.2 \times 1H), 7.38 (dd, J = 7.9,

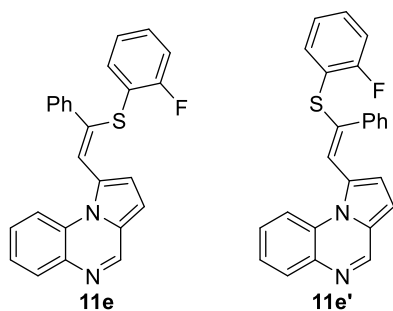
3.4 Hz, 2H), 7.35 (s, 0.2×1H), 7.32 (s, 0.2×1H), 7.31 – 7.23 (m, 3H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.2×3H), 7.18 – 7.15 (m, 1+0.2×1H), 7.13 (dd, $J = 5.2, 1.8$ Hz, 0.2×2H), 7.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.91 (s, 0.2×1H), 6.86 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 4.2$ Hz, 0.2×1H), 6.07 (d, $J = 3.9$ Hz, 0.2×1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11c**) δ 145.66, 139.36, 134.03, 133.49, 132.30, 130.76, 129.62, 129.55, 128.99, 128.82, 128.74, 128.53, 128.08, 127.53, 127.24, 125.42, 125.35, 120.18, 117.28, 116.69, 107.73; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 413.0874, found: 413.0868.

(*Z*)-1-[2-(4-溴苯硫基)-2-苯基乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11d**]/(*E*)-1-[2-(4-溴苯硫基)-2-苯基乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11d'**]



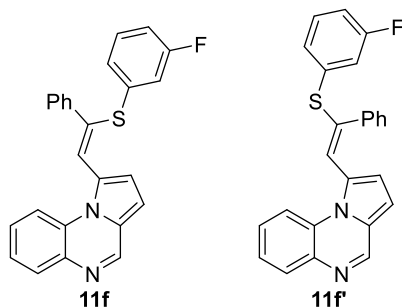
Yellow solid (86.9 mg, 95%, **11d**: **11d'** = 2:1); m.p. 135-138 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (s, 1H), 8.58 (s, 0.5×1H), 8.21 (d, $J = 9.5$ Hz, 0.5×1H), 8.18 – 8.12 (m, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 1+0.5×1H), 7.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 9.4, 5.0$ Hz, 1+0.5×4H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.5×2H), 7.28 (dt, $J = 11.5, 3.6$ Hz, 4H), 7.24 (s, 0.5×1H), 7.19 – 7.09 (m, 5H), 6.99 – 6.93 (m, 0.5×5H), 6.86 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 4.2$ Hz, 0.5×1H), 6.08 (d, $J = 4.2$ Hz, 0.5×1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11d**) δ 145.56, 139.38, 138.07, 137.52, 132.13, 132.05, 129.88, 129.82, 129.46, 128.95, 128.62, 128.56, 128.46, 128.17, 127.41, 127.03, 125.24, 124.21, 117.32, 116.59, 115.99, 115.77, 107.70; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 457.0369, found: 457.0364.

(*Z*)-1-[2-(2-氟苯硫基)-2-苯基乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11e**]/(*E*)-1-[2-(2-氟苯硫基)-2-苯基乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11e'**]



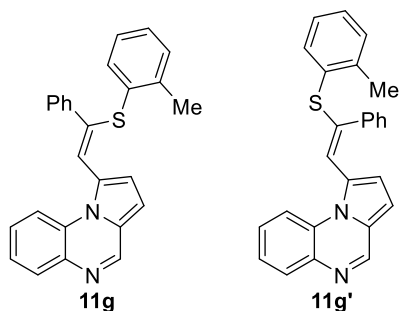
Yellow solid (69.0 mg, 87%, **11e**: **11e'** = 3:1); m.p. 103-107 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 0.3 \times 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 0.3 \times 1H), 8.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1+0.3 \times 1H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.7 Hz, 0.3 \times 2H), 7.43 – 7.34 (m, 2+0.3 \times 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1+0.3 \times 2H), 7.29 – 7.19 (m, 3+0.3 \times 4H), 7.14 – 6.98 (m, 2+0.3 \times 2H), 6.88 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 2H), 6.83 (s, 0.3 \times 1H), 6.71 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 4.1 Hz, 0.3 \times 1H), 6.07 (d, J = 4.1 Hz, 0.3 \times 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11e**) δ 145.45, 139.47, 136.05, 133.19 – 132.66 (m), 129.78, 129.57, 128.96 (d, J = 7.8 Hz), 128.81, 128.71, 128.58, 128.45, 128.23, 127.56, 125.36, 124.25 (d, J = 3.7 Hz), 123.84, 118.77, 117.44, 117.19, 116.73, 115.67 (d, J = 22.1 Hz), 107.98; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , for **11e**) δ -109.01; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 397.1169, found: 397.1165.

(*Z*)-1-[2-(3-氟苯硫基)-2-苯基乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11f**]/(*E*)-1-[2-(3-氟苯硫基)-2-苯基乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11f'**]



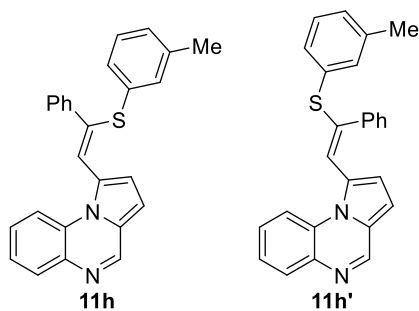
Yellow solid (71.4 mg, 89%, **11f**:**11f'** = 5:1); m.p. 109-112 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (s, 1H), 8.58 (s, 0.2 \times 1H), 8.23 (d, J = 7.8 Hz, 0.2 \times 1H), 8.14 (dd, J = 6.5, 2.9 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 6.0, 3.4 Hz, 1+0.2 \times 1H), 7.68 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (s, 0.2 \times 2H), 7.42 – 7.36 (m, 1+0.2 \times 3H), 7.34 (s, 0.2 \times 2H), 7.28 (dt, J = 12.8, 6.9 Hz, 3H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 7.15 – 7.12 (m, 0.2 \times 3H), 7.04 – 6.92 (m, 1+0.2 \times 1H), 6.92 – 6.75 (m, 3+0.2 \times 1H), 6.68 – 6.54 (m, 1+0.2 \times 1H), 6.10 (d, J = 4.2 Hz, 0.2 \times 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11f**) δ 145.74, 139.70, 137.72, 136.61, 130.43 (d, J = 8.5 Hz), 130.22, 129.95, 129.60, 129.23, 129.12, 128.89, 128.33, 128.09, 128.02, 127.79, 126.26, 125.79, 125.17 (d, J = 3.0 Hz), 117.72, 117.05, 116.43 (d, J = 23.5 Hz), 113.64 (d, J = 21.3 Hz), 108.41; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , for **11f**) δ -112.12; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 397.1169, found: 397.1163.

(*Z*)-1-[2-苯基-2-(邻甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11g**]/(*E*)-1-[2-苯基-2-(邻甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11g'**]



Yellow solid (70.7 mg, 90%, **11g**:**11g'** = 3:1); m.p. 151-155 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 1H), 8.52 (s, 0.3 \times 1H), 8.18 (dd, J = 6.4, 3.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 0.3 \times 1H), 7.93 – 7.87 (m, 1H), 7.83 (s, 0.3 \times 1H), 7.63 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.56 (s, 0.3 \times 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.0 Hz, 1+0.3 \times 1H), 7.27 – 7.20 (m, 2+0.3 \times 3H), 7.20 – 7.16 (m, 3H), 7.15 (s, 0.3 \times 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.87 – 6.81 (m, 2H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 4.2 Hz, 0.3 \times 1H), 6.37 (s, 0.3 \times 1H), 6.00 (d, J = 4.2 Hz, 0.3 \times 1H), 2.54 (s, 0.3 \times 3H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11g**) δ 145.61, 139.82, 137.79, 137.67, 137.63, 135.93, 133.89, 131.17, 130.27, 130.16, 129.95, 129.45, 129.26, 128.65, 128.59, 128.00, 127.70, 127.50, 126.53, 126.29, 125.31, 124.86, 117.19, 116.78, 107.84, 20.64; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 393.1420, found: 393.1414.

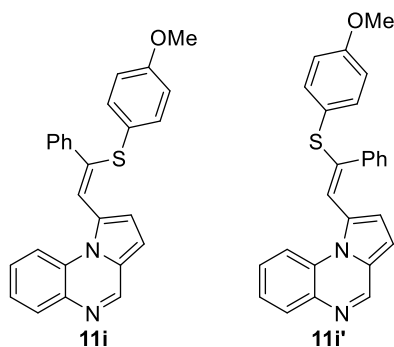
(*Z*)-1-[2-苯基-2-(间甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11h**]/(*E*)-1-[2-苯基-2-(间甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11h'**]



Yellow solid (68.3 mg, 87%, **11h**: **11h'** = 3:1); m.p. 130-134 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 0.3 \times 1H), 8.24 – 8.08 (m, 1+0.3 \times 1H), 7.98 – 7.83 (m, 1+0.3 \times 1H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.38 (d, J = 4.7 Hz, 1+0.3 \times 2H), 7.35 (s, 0.3 \times 3H), 7.29 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 2+0.3 \times 2H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 0.3 \times 1H), 6.94 (s, 1H), 6.89 (t, J = 7.1 Hz, 1+0.3 \times 1H), 6.85 (d, J = 4.3 Hz, 1+0.3 \times 2H), 6.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 0.3 \times 1H), 6.57 (d, J = 4.2 Hz, 0.3 \times 1H), 6.06 (d, J = 4.2 Hz, 0.3 \times 1H), 2.28 (s, 0.3 \times 3H), 2.03 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11h**) δ 145.46, 139.93, 138.60, 134.59,

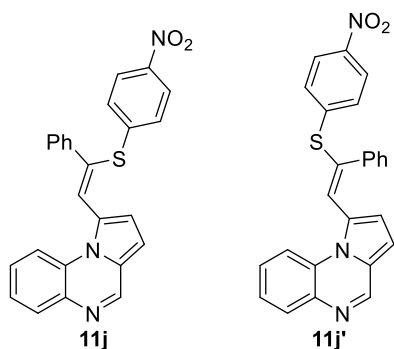
134.48, 130.89, 130.21, 129.82, 129.66, 129.50, 128.73, 128.64, 128.61, 128.53, 128.17, 127.53, 127.21, 126.72, 125.32, 124.67, 117.33, 116.79, 107.96, 21.25; HRMS (APCI): m/z calcd for $C_{26}H_{21}N_2S (M+H)^+$: 393.1420, found: 393.1417.

(*Z*)-1-[2-(4-甲氧基苯硫基)-2-苯基乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11i**]/(*E*)-1-[2-(4-甲氧基苯硫基)-2-苯基乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11i'**]



Yellow solid (71.9 mg, 88%, **11i**: **11i'** = 3:1); m.p. 171-175 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 8.57 (s, 0.3 \times 1H), 8.26 – 8.18 (m, 1H), 8.17 – 8.11 (m, 0.3 \times 1H), 8.00 – 7.86 (m, 1+0.3 \times 1H), 7.66 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 0.3 \times 2H), 7.41 (q, J = 4.4 Hz, 2+0.3 \times 2H), 7.34 (d, J = 3.6 Hz, 0.3 \times 2H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 7.25 – 7.18 (m, 2+0.3 \times 3H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 – 6.80 (m, 1+0.3 \times 2H), 6.60 (d, J = 4.2 Hz, 0.3 \times 1H), 6.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.48 (s, 0.3 \times 1H), 6.05 (d, J = 4.1 Hz, 0.3 \times 1H), 3.75 (s, 0.3 \times 3H), 3.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, for **11i**) δ 158.80, 145.51, 139.84, 136.65, 132.68, 129.79, 129.35, 128.60, 128.53, 128.41, 127.45, 125.29, 123.00, 117.50, 116.84, 115.33, 114.41, 107.96, 55.30.; HRMS (APCI): m/z calcd for $C_{26}H_{21}N_2OS (M+H)^+$: 409.1369, found: 409.1362.

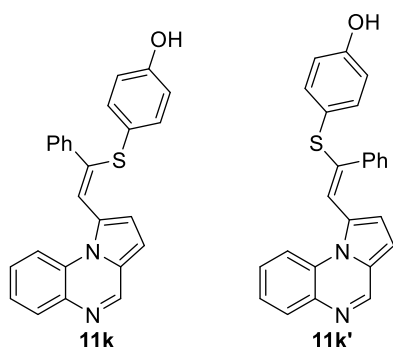
(*Z*)-1-[2-(4-硝基苯硫基)-2-苯基乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11j**]/(*E*)-1-[2-(4-硝基苯硫基)-2-苯基乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11j'**]



Yellow solid (63.5 mg, 75%, **11j**: **11j'** = 20:1); m.p. 229-232 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 8.72 (s, 0.06 \times 1H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 0.06 \times 1H), 8.23 – 8.15 (m, 1H), 8.09 – 8.01 (m, 1+0.06 \times 1H), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.82 – 7.70 (m, 3H), 7.53 (s, 0.06 \times 4H), 7.53 – 7.46 (m, 2+0.06 \times 1H), 7.44 – 7.33 (m, 3+0.06 \times 3H), 7.30 (d, J = 8.9 Hz, 2+0.06 \times 1H), 7.22 (d,

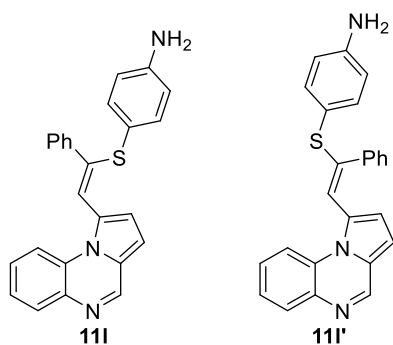
$J = 4.3$ Hz, $1+0.06\times 2\text{H}$), 6.94 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 4.1$ Hz, $0.06\times 1\text{H}$), 6.30 (d, $J = 3.9$ Hz, $0.06\times 1\text{H}$); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11j**) δ 145.56, 138.82, 133.13, 130.22, 129.85, 129.26, 129.19, 129.10, 128.69, 128.63, 128.09, 127.89, 127.83, 127.71, 125.59, 124.05, 117.26, 116.63, 107.94; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 424.1114, found: 424.1107.

(Z)-4-[(1-苯基-2-(吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-1-基)乙烯基)硫基苯酚] **[11k]**/(E)-4-[(1-苯基-2-(吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-1-基)乙烯基)硫基苯酚] **[11k']**



Yellow solid (60.0 mg, 76%, **11k**: **11k'** = 2:1); m.p. 126-130 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (s, 1H), 8.56 (s, $0.5\times 1\text{H}$), 8.27 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.5$ Hz, $0.5\times 1\text{H}$), 7.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.1$ Hz, $0.5\times 1\text{H}$), 7.76 – 7.67 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.37 – 7.30 (m, $2+0.5\times 3\text{H}$), 7.30 – 7.21 (d, $J = 4.0$ Hz, $1+0.5\times 7\text{H}$), 7.07 – 6.94 (m, $3+0.5\times 1\text{H}$), 6.76 (d, $J = 4.3$ Hz, $0.5\times 1\text{H}$), 6.50 (d, $J = 8.7$ Hz, $1+0.5\times 1\text{H}$), 6.36 (s, $0.5\times 1\text{H}$), 6.11 (d, $J = 4.3$ Hz, $0.5\times 1\text{H}$); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11k**) δ 156.69, 145.70, 139.00, 138.90, 137.09, 136.92, 132.61, 129.48, 129.08, 128.41, 128.33, 128.13, 127.74, 126.95, 125.23, 123.19, 121.66, 117.33, 116.58, 115.96, 107.69; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 395.1213, found: 395.1207.

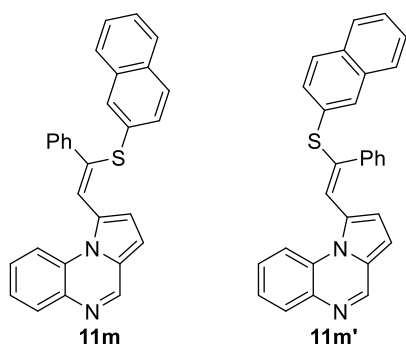
(Z)-4-[(1-苯基-2-(吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-1-基)乙烯基)硫基]苯胺 **[11l]**/(E)-4-[(1-苯基-2-(吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-1-基)乙烯基)硫基]苯胺 **[11l']**



Yellow solid (59.8 mg, 76%, **11l**: **11l'** = 10:1); m.p. 202-206 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, $0.1\times 1\text{H}$), 8.25 – 8.18 (m, 1H), 8.14 – 8.07 (m, $0.1\times 1\text{H}$), 7.91 (dd, $J = 6.3$,

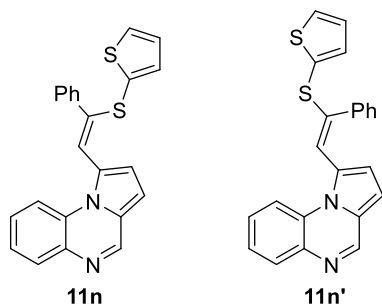
2.9 Hz, 1+0.1×1H), 7.74 (d, $J = 6.4$ Hz, 0.1×1H), 7.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 2+0.1×5H), 7.34 – 7.29 (m, 0.1×4H), 7.25 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 4+0.1×1H), 6.95 – 6.86 (m, 3H), 6.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.1×2H), 6.58 (d, $J = 4.2$ Hz, 0.1×1H), 6.36 (s, 0.1×1H), 6.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.01 (d, $J = 4.0$ Hz, 0.1×1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11l**) δ 145.79, 141.29, 140.01, 137.04, 133.24, 129.61, 129.27, 128.60, 128.47, 128.44, 127.44, 127.01, 125.27, 122.03, 121.52, 117.65, 116.96, 116.87, 116.02, 115.43, 108.16; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 394.1372, found: 394.1366.

(*Z*)-1-[2-(萘-2-基硫基)-2-苯基乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11m**]/(*E*)-1-[2-(萘-2-基硫基)-2-苯基乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11m'**]



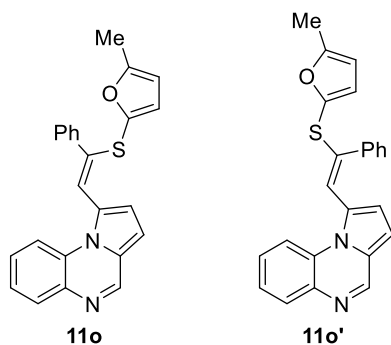
Yellow solid (77.1 mg, 90%, **11m**: **11m'** = 1:1); m.p. 229-232 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.82 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 5H), 7.64 (d, $J = 9.8$ Hz, 3H), 7.56 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.54 – 7.43 (m, 7H), 7.39 – 7.31 (m, 6H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 3H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO, for **11m**) δ 156.70, 145.70, 139.00, 138.90, 137.09, 132.61, 129.48, 129.08, 128.82, 128.56, 128.41, 128.34, 128.26, 128.13, 127.74, 126.96, 125.23, 123.19, 121.67, 117.33, 116.59, 115.96, 107.69, 40.15, 39.94, 39.73, 39.52, 39.31, 39.10, 38.89; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 429.1420, found: 429.1416.

(*Z*)-1-[2-苯基-2-(噻吩-2-基硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11n**]/(*E*)-1-[2-苯基-2-(噻吩-2-基硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11n'**]



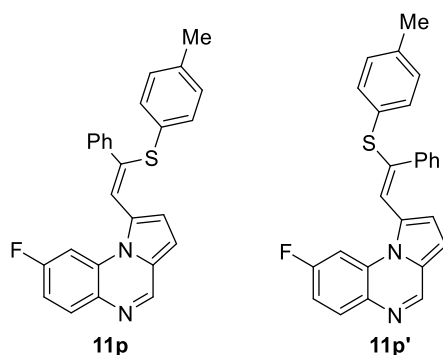
Yellow solid (70.0 mg, 91%, **11n**: **11n'** = 1:1); m.p. 110-114 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.63 (s, 0.7×1H), 8.30 – 8.19 (m, 1+0.7×1H), 8.06 – 7.95 (m, 1+0.7×1H), 7.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 5.4 Hz, 0.7×1H), 7.47 (dd, *J* = 8.3, 4.9 Hz, 2+0.7×2H), 7.41 – 7.36 (m, 2+0.7×2H), 7.36 – 7.31 (m, 1+0.7×2H), 7.29 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 0.7×2H), 7.10 (dd, *J* = 12.4, 5.1 Hz, 1+0.7×1H), 7.01 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.77 – 6.70 (m, 1H), 6.67 (d, *J* = 4.1 Hz, 0.7×1H), 6.62 (s, 0.7×1H), 6.12 (d, *J* = 4.2 Hz, 0.7×1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, for **11n**) δ 145.72, 136.95, 133.70, 132.24, 129.94, 129.50, 129.35, 128.61, 128.50, 128.42, 127.44, 127.07, 125.23, 122.73, 117.62, 116.70, 116.32, 107.83, 107.64; HRMS (APCI): *m/z* calcd for C₂₃H₁₇N₂S₂ (M+H)⁺: 385.0828, found: 385.0822.

(*Z*)-1-[2-((5-甲基呋喃-2-基)硫基)-2-苯基乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11o**]/(*E*)-1-[2-((5-甲基呋喃-2-基)硫基)-2-苯基乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11o'**]



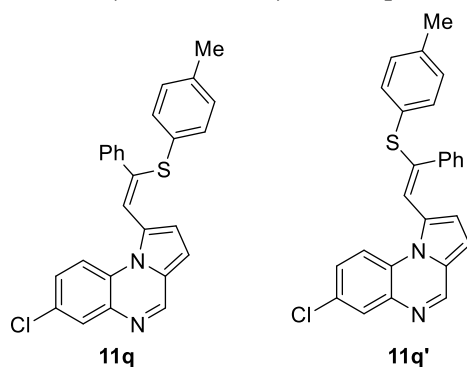
Yellow solid (60.4 mg, 79%, **11o**: **11o'** = 2:1); m.p. 106-110 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1H), 8.55 (s, 0.5×1H), 8.29 – 8.21 (m, 1H), 8.17 (dd, *J* = 6.2, 3.5 Hz, 0.5×1H), 7.94 – 7.86 (m, 1+0.5×1H), 7.50 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 2+0.5×2H), 7.33 – 7.27 (m, 2+0.5×2H), 7.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.5×2H), 7.20 (dd, *J* = 7.4, 3.1 Hz, 2+0.5×2H), 7.09 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 4.2 Hz, 0.5×1H), 6.51 (s, 0.5×1H), 6.43 (d, *J* = 1.8 Hz, 0.5×1H), 6.01 (d, *J* = 4.0 Hz, 0.5×1H), 5.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 0.5×3H), 2.11 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, for **11o**) δ 154.73, 145.70, 141.64, 140.48, 129.92, 129.25, 128.60, 128.50, 128.37, 128.32, 127.38, 125.26, 120.94, 117.67, 116.71, 116.59, 115.41, 114.62, 107.75, 12.06; HRMS (APCI): *m/z* calcd for C₂₄H₁₉N₂OS (M+H)⁺: 383.1213, found: 383.1207.

(*Z*)-8-氟-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **[11p]**/(*E*)-8-氟-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **[11p']**



Yellow solid (68.1 mg, 83%, **11p**: **11p'** = 2:1); m.p. 128-132 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (s, 1H), 8.56 (s, 0.5 \times 1H), 8.03 – 7.95 (m, 2+0.5 \times 1H), 7.91 (d, J = 13.1 Hz, 0.5 \times 1H), 7.72 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 0.5 \times 2H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.28 (s, 0.5 \times 4H), 7.27 – 7.23 (m, 2+0.5 \times 3H), 7.22 – 7.14 (m, 1+0.5 \times 1H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 4.2 Hz, 0.5 \times 1H), 6.34 (s, 0.5 \times 1H), 6.12 (d, J = 4.2 Hz, 0.5 \times 1H), 2.35 (s, 0.5 \times 3H), 2.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11p**) δ 144.93 (d, J = 2.5 Hz), 144.78, 144.12, 140.32, 139.66 (d, J = 17.2 Hz), 136.58, 135.02, 131.47 (d, J = 9.7 Hz), 130.58 (d, J = 21.0 Hz), 129.52, 129.26, 128.69 (d, J = 3.6 Hz), 128.59, 128.54, 128.28, 122.97, 117.77, 117.00, 115.02, 112.74 (d, J = 13.1 Hz), 107.80 (d, J = 15.7 Hz), 103.37 (d, J = 6.4 Hz), 21.20 (d, J = 37.6 Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , for **11p**) δ -110.68; HRMS (APCI): m/z calcd $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 411.1326, found: 411.1326.

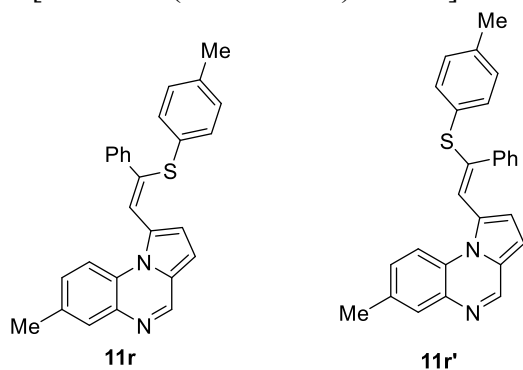
(*Z*)-7-氯-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **[11q]**/(*E*)-7-氯-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **[11q']**



Yellow solid (method one: 69.2 mg, 81%, **11q**: **11q'** = 1:1; method two: 27.4 mg, 32%, **11q**: **11q'** = 1:1); m.p. 115-119 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , for method one) δ 8.63 (s, 1H), 8.50 (s, 0.7 \times 1H), 8.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.0 Hz, 0.7 \times 1H), 7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.4 Hz, 0.7 \times 1H), 7.64 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 0.7 \times 2H), 7.32 – 7.29

(m, 0.7×2H), 7.29 – 7.25 (m, 3H), 7.23 (t, $J = 5.6$ Hz, 1+0.7×2H), 7.19 – 7.15 (m, 2+0.7×2H), 7.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.7×2H), 6.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 4.2$ Hz, 0.7×1H), 6.42 (s, 0.7×1H), 6.01 (d, $J = 4.2$ Hz, 0.7×1H), 2.26 (s, 0.7×3H), 2.06 (s, 3H); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , for method two) δ 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.38 (dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, 4H), 7.36 – 7.31 (m, 4H), 7.26 (q, $J = 3.9, 3.3$ Hz, 4H), 7.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.10 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ^{13}C NMR NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **10q**) δ 145.54, 137.56, 136.25, 135.04, 134.05, 130.35, 129.86, 129.73, 129.57, 129.46, 128.53, 128.45, 128.15, 128.09, 124.62, 117.01, 116.52, 107.50, 21.06; HRMS (ES⁺): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{S}$ (M+H)⁺: 427.1030, found: 427.1025.

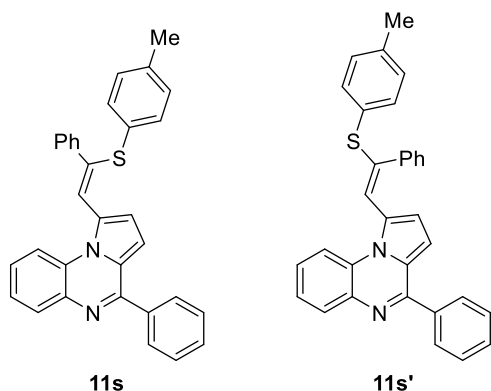
(*Z*)-7-甲基-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11r**]/(*E*)-7-甲基-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11r'**]



Yellow solid (method one: 74.8 mg, 92%, **11r**: **11r'** = 1:1; method two: 62.6 mg, 77%, **11r**: **11r'** = 2:1); m.p. 158-162 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , for method one) δ 8.62 (s, 1H), 8.49 (s, 0.8×1H), 8.01 (t, $J = 8.6$ Hz, 1+0.8×1H), 7.70 – 7.58 (m, 3+0.8×1H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1+0.8×1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 6.7, 3.0$ Hz, 0.8×2H), 7.26 – 7.19 (m, 1+0.8×2H), 7.19 – 7.15 (m, 3H), 7.15 – 7.11 (m, 0.8×3H), 7.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.8×2H), 6.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.84 – 6.74 (m, 3H), 6.59 (s, 0.8×1H), 6.49 (d, $J = 4.2$ Hz, 0.8×1H), 5.98 (d, $J = 4.3$ Hz, 0.8×1H), 2.40 (s, 0.8×3H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (s, 0.8×3H), 2.06 (s, 3H); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , for method two) δ 8.70 (s, 1H), 8.57 (s, 0.5×1H), 8.09 (dd, $J = 10.6, 8.6$ Hz, 1+0.5×1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (dt, $J = 5.9, 1.3$ Hz, 2+0.5×1H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.5×2H), 7.42 (s, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 1.5$ Hz, 0.5×1H), 7.31 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 1.3$ Hz, 0.5×1H), 7.28 (t, $J = 1.4$ Hz, 0.5×1H), 7.26 (s, 1H), 7.25 – 7.23 (m, 2H), 7.22 – 7.19 (m, 0.5×3H), 7.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.5×2H), 7.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.66 (s, 0.5×1H), 6.57 (d, $J = 4.2$ Hz, 0.5×1H), 6.05 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.5×1H), 2.47 (d, $J =$

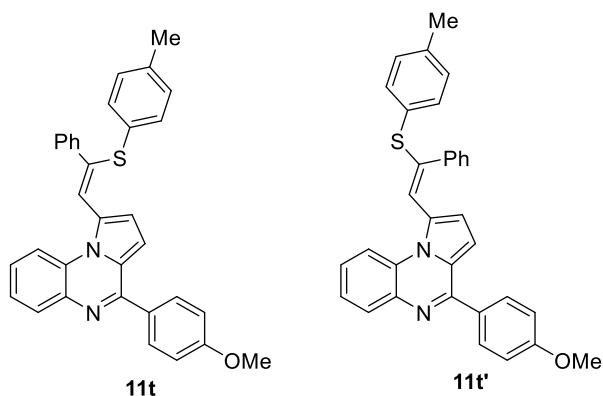
7.1 Hz, 3+0.5×3H), 2.30 (s, 0.5×3H), 2.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11r**) δ 145.48, 139.86, 136.19, 134.99, 133.99, 131.12, 130.30, 129.80, 129.51, 129.40, 128.48, 128.41, 128.39, 128.09, 124.56, 116.95, 116.47, 116.30, 107.43, 21.01; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 407.1576, found: 407.1570.

(*Z*)-4-苯基-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11s**]/(*E*)-4-苯基-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11s'**]



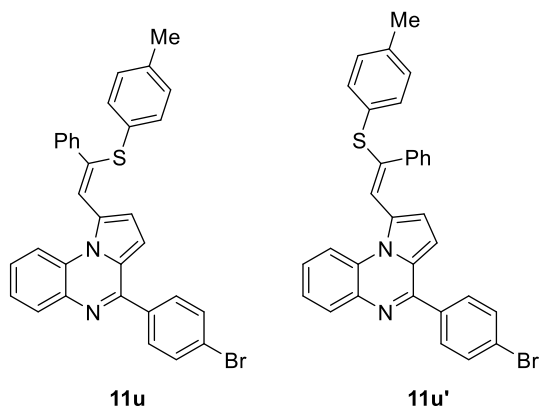
Yellow solid (method one: 66.5 mg, 71%, **11s**: **11s'** = 5:1; method two: 78.7 mg, 84%, **11s**: **11s'** = 2:1); m.p. 140-144 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , for method one) δ 8.23 – 8.14 (m, 1+ 0.2×1H), 7.97 (dd, J = 6.1, 3.5 Hz, 1+ 0.2×1H), 7.87 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 6.6, 2.9 Hz, 0.2×2H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 3.7 Hz, 0.2×2H), 7.44 (d, J = 6.2 Hz, 2+ 0.2×2H), 7.42 (d, J = 4.0 Hz, 0.2×3H), 7.37 (d, J = 5.9 Hz, 2+ 0.2×1H), 7.35 (dd, J = 5.1, 2.1 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 14.0, 5.7 Hz, 2H), 7.16 – 7.12 (m, 0.2×4H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 0.2×2H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.62 (s, 0.2×1H), 6.60 (d, J = 4.3 Hz, 0.2×1H), 6.02 (d, J = 4.3 Hz, 0.2×1H), 2.23 (s, 0.2×3H), 2.05 (s, 3H); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , for method two) δ 8.36 – 8.30 (m, 1+ 0.4×1H), 8.10 (dt, J = 12.8, 6.8 Hz, 1+ 0.4×1H), 8.01 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.94 – 7.88 (m, 0.4×2H), 7.81 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.60 (s, 0.4×1H), 7.59 – 7.57 (m, 2+ 0.4×1H), 7.56 (d, J = 3.4 Hz, 0.4×2H), 7.52 (d, J = 3.9 Hz, 0.4×4H), 7.51 – 7.48 (m, 4H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 0.4×4H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 0.4×2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (s, 0.4×1H), 6.73 (d, J = 4.2 Hz, 0.4×1H), 6.16 (d, J = 4.2 Hz, 0.4×1H), 2.37 (s, 0.4×3H), 2.20 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11s**) δ 154.39, 139.83, 136.28, 134.07, 131.05, 130.32, 129.97, 129.76, 129.48, 128.92, 128.73, 128.67, 128.62, 128.50, 128.42, 128.15, 126.99, 126.53, 125.24, 124.52, 117.24, 116.61, 109.07, 20.97; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 469.1733, found: 469.1729.

(*Z*)-4-(4-甲氧基苯基)-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11t**]/(*E*)-4-(4-甲氧基苯基)-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11t'**]



Yellow solid (88.8 mg, 89%, **11t**: **11t'** = 3:1); m.p. 136-139 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 – 8.22 (m, 1+0.3×1H), 8.05 (s, 1+0.3×1H), 7.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.3×2H), 7.74 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.3×2H), 7.46 (s, 2H), 7.44 (d, *J* = 3.8 Hz, 0.3×2H), 7.42 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 0.3×3H), 7.25 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.3×2H), 7.06 (dd, *J* = 8.4, 4.5 Hz, 4H), 7.02 – 6.96 (m, 1+ 0.3×2H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 4.1 Hz, 0.3×1H), 6.69 (s, 0.3×1H), 6.10 (d, *J* = 4.2 Hz, 0.3×1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 0.3×3H), 2.31 (s, 0.3×3H), 2.14 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, for **11t**) δ 161.16, 139.94, 136.38, 134.19, 131.16, 130.44, 130.35, 130.05, 129.60, 129.54, 128.87, 128.61, 128.54, 128.25, 126.87, 125.37, 116.71, 114.14, 114.06, 55.58, 21.08; HRMS (APCI): *m/z* calcd for C₃₃H₂₇N₂OS (M+H)⁺: 499.1839, found: 499.1831.

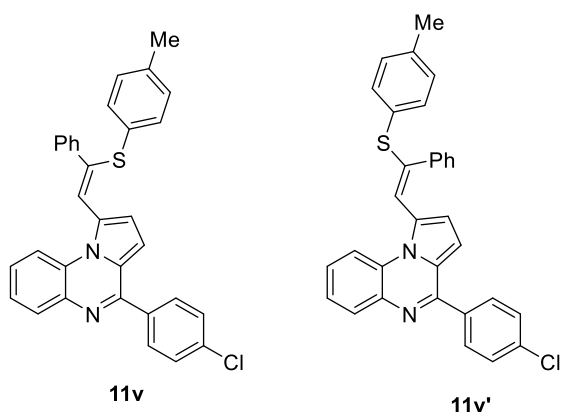
(*Z*)-4-(4-溴苯基)-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11u**]/(*E*)-4-(4-溴苯基)-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11u'**]



Yellow solid (54.8 mg, 50%, **11u**: **11u'** = 1:1); m.p. 161-164 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 – 8.24 (m, 1+0.8×2H), 8.07 (s, 1+0.8×2H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (dd, *J* = 7.6, 4.9 Hz, 2+ 0.8×2H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.8×2H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz,

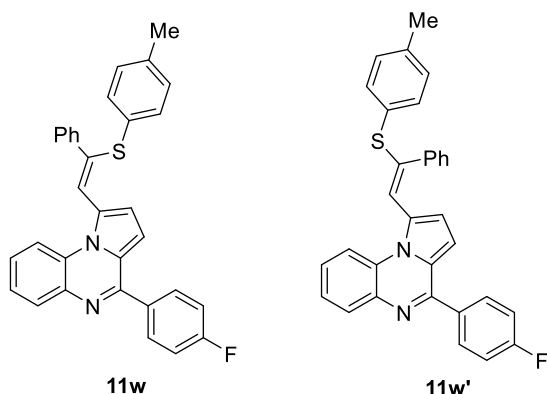
0.8×2H), 7.48 (dd, $J = 6.7, 3.5$ Hz, 4H), 7.44 (dd, $J = 6.6, 2.9$ Hz, 0.8×2H), 7.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 0.8×1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 6.1$ Hz, 0.8×4H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.8×2H), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.71 – 6.63 (m, 0.8×2H), 6.12 (d, $J = 4.2$ Hz, 0.8×1H), 2.33 (s, 0.8×3H), 2.15 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11u**) δ 153.20, 139.82, 136.40, 134.21, 131.89, 131.78, 131.04, 130.41, 130.36, 130.09, 130.03, 129.57, 129.49, 128.63, 128.60, 128.53, 128.24, 127.30, 125.43, 125.35, 124.38, 117.41, 116.71, 116.57, 108.86, 21.06.; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 547.0838, found: 547.0833.

(*Z*)-4-(4-氯苯基)-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11v**]/(*E*)-4-(4-氯苯基)-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11v'**]



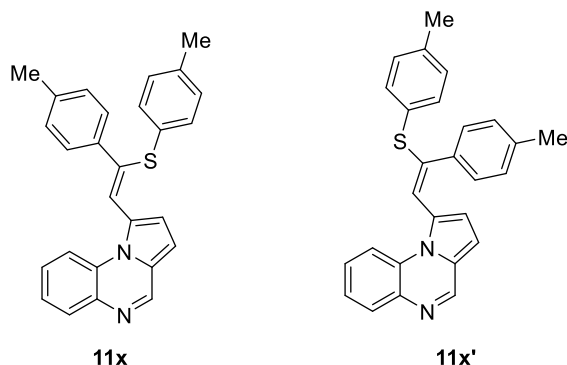
Yellow solid (67.4 mg, 67%, **11v**: **11v'** = 2:1); m.p. 159-163 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (td, $J = 5.8, 2.8$ Hz, 1+0.4×1H), 8.05 (dd, $J = 6.2, 3.5$ Hz, 1+0.4×1H), 7.96 – 7.90 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.4×2H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.55 – 7.50 (m, 2+0.4×2H), 7.48 (d, $J = 3.4$ Hz, 1+0.4×1H), 7.47 – 7.45 (m, 3H), 7.45 (s, 0.4×2H), 7.36 (dd, $J = 8.2, 6.3$ Hz, 2H), 7.33 – 7.30 (m, 0.4×2H), 7.28 (dd, $J = 4.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.4×2H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.4×2H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.70 – 6.64 (m, 0.4×2H), 6.12 (dd, $J = 4.3, 0.8$ Hz, 0.4×1H), 2.33 (s, 0.4×3H), 2.16 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11v**) δ 153.18, 139.84, 136.44, 134.26, 131.04, 130.45, 130.18, 130.15, 130.11, 129.59, 129.50, 128.97, 128.87, 128.66, 128.62, 128.55, 128.26, 127.33, 126.30, 125.47, 124.38, 117.45, 116.73, 108.96, 21.08; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 503.1343, found: 503.1332.

(*Z*)-4-(4-氟苯基)-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11w**]/(*E*)-4-(4-氟苯基)-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11w'**]



Yellow solid (66.2 mg, 68%, **11w**: **11w'** = 2:1); m.p. 175-179 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 – 8.26 (m, 1+0.5 \times 1H), 8.11 – 8.02 (m, 1+0.5 \times 1H), 8.02 – 7.93 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 0.5 \times 2H), 7.75 (s, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 0.5 \times 2H), 7.48 (q, J = 5.5, 4.6 Hz, 3+0.5 \times 2H), 7.43 (d, J = 2.8 Hz, 0.5 \times 1H), 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 0.5 \times 2H), 7.32 (d, J = 7.0 Hz, 0.5 \times 2H), 7.28 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 2+0.5 \times 3H), 7.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 0.5 \times 3H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 7.1 Hz, 0.5 \times 2H), 6.12 (d, J = 4.2 Hz, 0.5 \times 1H), 2.33 (s, 0.5 \times 3H), 2.16 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11w**) δ 139.86, 136.45, 134.29, 131.06, 130.81 (d, J = 8.4 Hz), 130.47, 130.13, 129.60, 129.51, 128.96, 128.65 (d, J = 4.5 Hz), 128.57, 128.27, 127.25, 126.40, 125.48, 124.40, 117.47, 116.74, 116.60, 115.89, 115.80, 115.67, 115.58, 21.08; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , for **11w**) δ -111.03; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 487.1639, found: 487.1632.

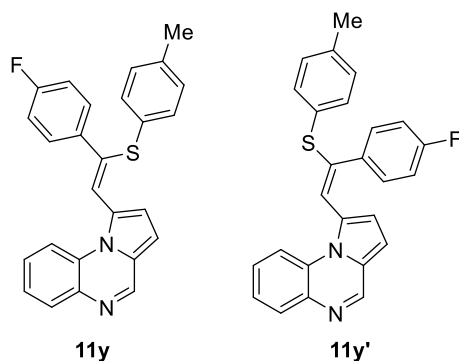
(*Z*)-1-[2-(对甲苯基)-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11x**]/(*E*)-1-[2-(对甲苯基)-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11x'**]



Yellow solid (method one: 57.7 mg, 71%, **11x**: **11x'** = 3:1; method two: 22.0 mg, 27%, **11x**: **11x'** = 3:1); m.p. 116-120 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , for method one) δ 8.65 (s, 1H), 8.53 (s, 0.3 \times 3H), 8.14 (dd, J = 6.2, 3.5 Hz, 1+0.3 \times 3H), 7.88 (dd, J = 6.3, 3.3 Hz, 1+0.3 \times 3H), 7.57

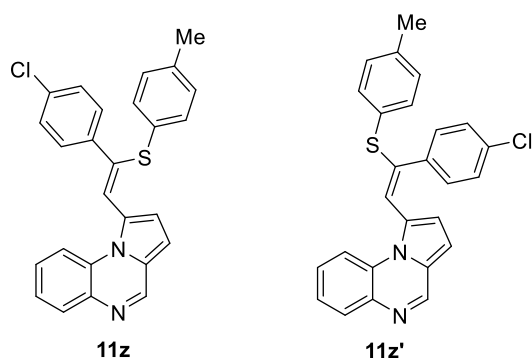
(d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.3×2H), 7.39 – 7.29 (m, 3+0.3×2H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.3×2H), 7.16 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.3×2H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.97 (t, $J = 9.0$ Hz, 2+0.3×2H), 6.82 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 4.2$ Hz, 0.3×3H), 6.52 (s, 0.3×3H), 6.05 (d, $J = 4.2$ Hz, 0.3×1H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 0.3×3H), 2.21 (s, 0.3×3H), 2.06 (s, 3H); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , for method two) δ 8.66 (s, 1H), 8.54 (s, 0.3×1H), 8.16 (dd, $J = 6.1, 3.6$ Hz, 1+0.3×1H), 7.90 (dd, $J = 6.1, 3.5$ Hz, 1+0.3×1H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.3×2H), 7.40 – 7.33 (m, 3+0.3×2H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.3×2H), 7.18 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.3×2H), 7.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.98 (t, $J = 7.8$ Hz, 2+0.3×2H), 6.85 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 4.2$ Hz, 0.3×1H), 6.52 (s, 0.3×1H), 6.06 (d, $J = 4.9$ Hz, 0.3×1H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 0.3×3H), 2.23 (s, 0.3×3H), 2.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11x**) δ 197.26, 145.57, 138.69, 138.23, 136.99, 136.19, 134.13, 131.40, 130.40, 129.83, 129.74, 129.68, 129.58, 129.34, 129.29, 129.24, 128.05, 127.38, 125.20, 123.93, 117.14, 116.85, 107.78, 21.34, 21.03.; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{S}$ (M+H) $^+$: 407.1576, found: 407.1570.

(*Z*)-1-[2-(4-氟苯基)-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11y**]/(*E*)-1-[2-(4-氟苯基)-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11y'**]



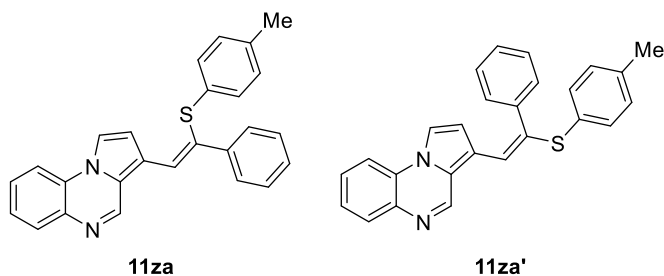
Yellow solid (66.5 mg, 81%, **11y**: **11y'** = 20:1); m.p. 128-132 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.64 (s, 0.06×1H), 8.26 – 8.20 (m, 1+0.06×1H), 8.04 – 7.97 (m, 1+0.06×1H), 7.74 – 7.66 (m, 2+0.06×2H), 7.51 – 7.43 (m, 2+0.06×2H), 7.36 (s, 1+0.06×1H), 7.28 (d, $J = 4.2$ Hz, 1+0.06×1H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.06×2H), 7.13 – 6.98 (m, 4+0.06×2H), 6.95 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.70 (s, 0.06×2H), 6.12 (d, $J = 3.7$ Hz, 0.06×2H), 2.33 (s, 0.06×3H), 2.17 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11y**) δ 139.73, 136.32, 134.16, 130.93, 130.68 (d, $J = 8.4$ Hz), 130.34, 130.00, 129.47, 129.38, 128.83, 128.52 (d, $J = 4.5$ Hz), 128.44, 128.14, 127.12, 125.35, 124.27, 116.61, 116.47, 115.76, 115.54, 20.95; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , for **11y**) δ -112.81; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{S}$ (M+H) $^+$: 411.1326, found: 411.1320.

(*Z*)-1-[2-(4-氯苯基)-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **11z**/(*E*)-1-[2-(4-氯苯基)-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **11z'**



Yellow solid (method one: 83.7 mg, 98%, **11z**: **11z'** = 1:1; method two: 28.1 mg, 35%, **11z**: **11z'** = 1:1); m.p. 128-131 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, for method one) δ 8.68 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 – 8.03 (m, 2H), 7.97 – 7.82 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 6H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.24 – 7.21 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.1, 6.2 Hz, 4H), 6.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, for method two) δ 8.76 (s, 1H), 8.64 (s, 0.7×1H), 8.27 – 8.10 (m, 1+0.7×1H), 7.97 (ddt, *J* = 9.1, 6.0, 3.0 Hz, 1+0.7×1H), 7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 4+0.7×2H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.7×1H), 7.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.7×1H), 7.32 – 7.28 (m, 0.7×4H), 7.18 (dd, *J* = 8.2, 6.1 Hz, 2+0.7×2H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.76 (s, 0.7×1H), 6.65 (d, *J* = 4.2 Hz, 0.7×1H), 6.13 (d, *J* = 5.0 Hz, 0.7×1H), 2.32 (s, 0.7×3H), 2.18 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, for **11z**) δ 145.58, 139.23, 138.42, 135.96, 134.41, 133.94, 130.90, 130.48, 130.07, 129.79, 129.41, 128.83, 127.55, 127.22, 125.39, 124.76, 118.30, 117.41, 116.77, 116.62, 107.96, 21.09; HRMS (APCI): *m/z* calcd for C₂₆H₂₀ClN₂S (M+H)⁺: 427.1030, found: 427.1025.

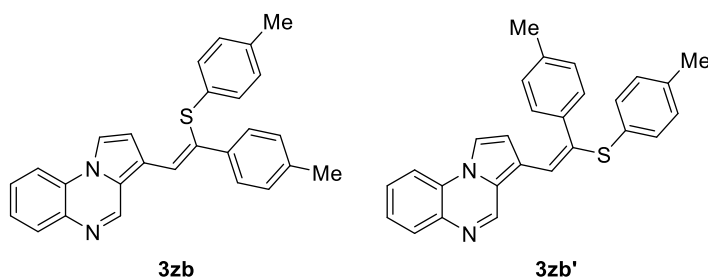
(*Z*)-3-(2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉**11za**/(*E*)-3-(2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 **11za'**



Yellow solid (69.0 mg, 88%, **11za**: **11za'** = 10:1); m.p. 158-163 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.62 (s, 0.1×1H), 7.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.4 Hz, 0.1×2H), 7.77 (d,

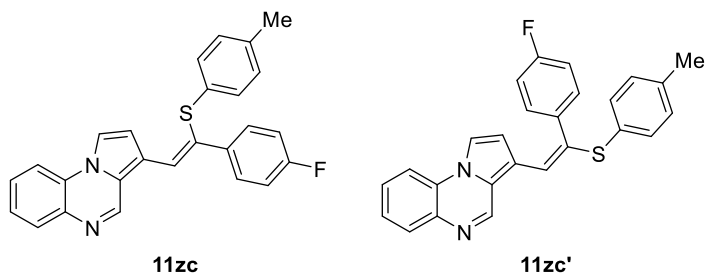
$J = 3.2$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.55 (s, 0.1×1H), 7.46 – 7.40 (m, 2+0.1×2H), 7.36 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.31 (s, 0.1×3H), 7.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 2+0.1×3H), 7.16 – 7.09 (m, 1+0.1×4H), 7.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.1×3H), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.84 (d, $J = 2.9$ Hz, 0.1×1H), 2.21 (s, 0.1×3H), 2.10 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11za**) δ 143.57, 141.49, 135.83, 133.24, 133.07, 131.77, 130.14, 128.97, 128.41, 128.38, 127.94, 127.84, 125.70, 124.87, 114.84, 114.40, 113.89, 21.07; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 393.1420, found: 393.1412.

(*Z*)-3-(2-(对甲苯基)-2-(对甲苯硫基)乙烯基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉[**11zb**]/(*E*)-3-(2-(对甲苯基)-2-(对甲苯硫基)乙烯基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11zb'**]



Yellow solid (35.8 mg, 44%, **11zb**: **11zb'** = 3:1); m.p. 151-155 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H), 8.82 (s, 0.3×1H), 8.70 (s, 0.3×1H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1+0.3×1H), 7.91 (s, 0.3×2H), 7.87 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.3×1H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2+0.3×1H), 7.53 (s, 1+0.3×1H), 7.50 – 7.44 (m, 1+0.3×1H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.3×2H), 7.18 – 7.05 (m, 5+0.3×2H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 2+0.3×1H), 6.86 (s, 0.3×1H), 6.02 (d, $J = 2.9$ Hz, 0.3×1H), 2.36 (s, 0.3×3H), 2.33 (s, 0.3×3H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11zb**) δ 143.63, 138.64, 137.78, 135.67, 133.13, 132.02, 130.12, 130.02, 129.73, 129.59, 129.47, 129.17, 128.76, 128.35, 127.76, 125.67, 124.35, 114.81, 114.37, 113.88, 113.65, 112.99, 60.53, 14.34; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 407.1576, found: 407.1570.

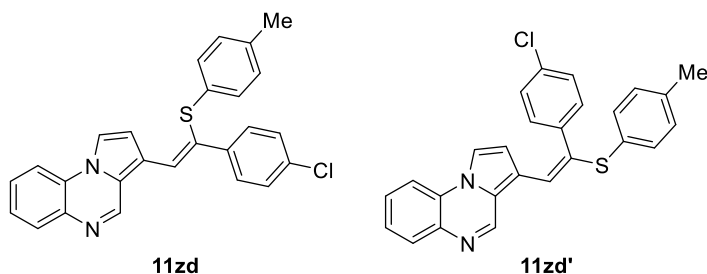
(*Z*)-3-[2-(4-氟苯基)-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11zc**]/(*E*)-3-[2-(4-氟苯基)-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11zc'**]



Yellow solid (45.2 mg, 55%, **11zc**: **11zc'** = 4:1); m.p. 156-160 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 8.75 (s, 0.25×1H), 7.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.25×1H), 7.89

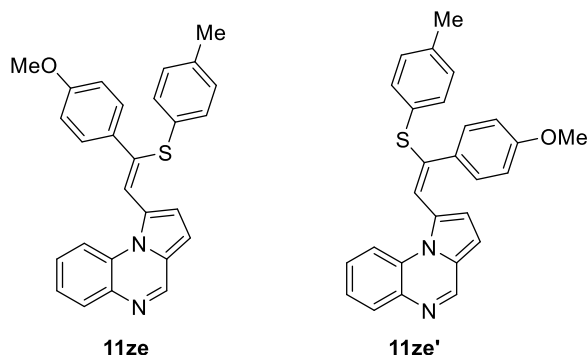
(d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.25×1H), 7.64 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 3.0$ Hz, 0.25×1H), 7.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 0.25×2H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.25×2H), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.25×2H), 7.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.4, 3.5$ Hz, 3+0.25×2H), 5.98 (d, $J = 2.9$ Hz, 0.25×1H), 2.32 (s, 0.25×3H), 2.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11zc**) δ 143.48, 136.13, 133.12, 132.32, 131.36, 130.13, 130.02, 129.79, 129.62, 129.54, 129.28, 128.42, 125.75, 124.42, 119.02, 115.41, 115.19, 114.85, 114.32, 113.89, 21.09; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , for **11zc**) δ -114.27; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 411.1326, found: 411.1320.

(*Z*)-3-[2-(4-氯苯基)-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11zd**]/(*E*)-3-[2-(4-氯苯基)-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11zd'**]



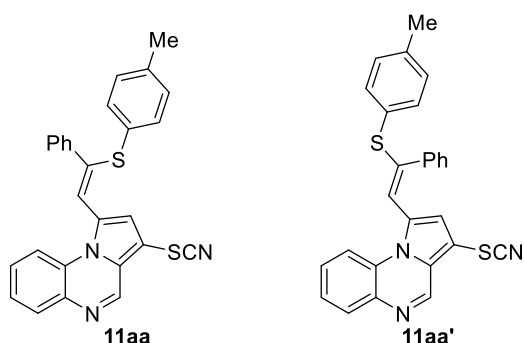
Yellow solid (38.4 mg, 45%, **11zd**: **11zd'** = 4:1); m.p. 128-132 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 8.75 (s, 0.25×1H), 7.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.25×1H), 7.89 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.25×1H), 7.64 (dd, $J = 8.7, 5.4$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 2.9$ Hz, 0.25×1H), 7.54 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2+0.25×2H), 7.42 – 7.39 (m, 0.25×2H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.25×2H), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.25×2H), 7.00 (s, 1+0.25×1H), 6.96 (dd, $J = 8.4, 3.5$ Hz, 3+0.25×2H), 5.98 (d, $J = 2.9$ Hz, 0.25×1H), 2.32 (s, 0.25×3H), 2.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11zd**) δ 143.22, 139.82, 136.08, 133.43, 132.84, 131.09, 129.98, 129.74, 129.06, 128.87, 128.47, 128.39, 127.55, 125.71, 125.48, 124.84, 114.88, 114.31, 113.80, 20.98; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 427.1030, found: 427.1021.

(*Z*)-1-[2-(4-甲氧基苯基)-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11ze**]/(*E*)-1-[2-(4-甲氧基苯基)-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11ze'**]



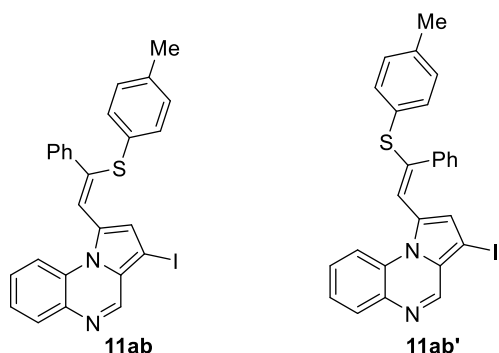
Yellow solid (55.8 mg, 66%, **11ze**: **11ze'** = 3:1); m.p. 117-120 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.55 (s, 0.3×1H), 8.16 (tt, *J* = 6.9, 3.3 Hz, 1+0.3×1H), 7.88 (td, *J* = 7.4, 6.8, 3.6 Hz, 1+0.3×1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.3×2H), 7.36 (dt, *J* = 6.2, 2.9 Hz, 2+0.3×2H), 7.28 (s, 1+0.3×1H), 7.18 (s, 0.3×1H), 7.16 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.3×2H), 6.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 6.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.3×2H), 6.57 (d, *J* = 3.8 Hz, 0.3×2H), 6.07 (s, 0.3×1H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (s, 0.3×3H), 2.24 (s, 0.3×3H), 2.08 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, for **11ze**) δ 159.94, 145.56, 137.60, 136.11, 133.81, 132.14, 131.34, 130.70, 130.27, 129.78, 129.63, 129.50, 129.35, 127.20, 125.07, 123.01, 116.94, 116.73, 113.89, 107.59, 55.33, 20.95; HRMS (APCI): *m/z* calcd for C₂₇H₂₃N₂OS (M+H)⁺: 423.1526, found: 423.1522.

(*Z*)-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]-3-硫氰基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11aa**]/(*E*)-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]-3-硫氰基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11aa'**]



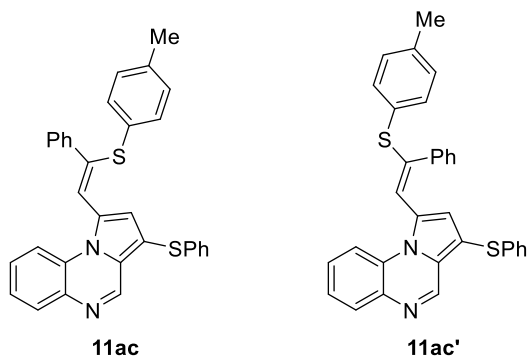
Yellow solid (102.3 mg, 91%); m.p. 154-159 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J* = 16.6, 7.8 Hz, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 5H), 6.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.53, 140.63, 139.64, 136.60, 130.58, 130.54, 129.90, 129.53, 129.26, 129.07, 128.77, 128.55, 128.41, 127.84, 125.72, 122.80, 122.13, 116.86, 21.04; HRMS (APCI): *m/z* calcd for C₂₇H₂₀N₃S₂ (M+H)⁺: 450.1093, found: 450.1086.

(*Z*)-3-碘-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11ab**]/(*E*)-3-碘-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11ab'**]



Yellow solid (90.2 mg, 87%, **11ab**: **11ab'** = 2:1); m.p. 175-178 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 0.5×1H), 8.12 – 8.05 (m, 1+0.5×1H), 7.92 – 7.82 (m, 1+0.5×1H), 7.63 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 6.1, 3.3 Hz, 2+0.5×2H), 7.31 (d, *J* = 1.9 Hz, 0.5×1H), 7.30 – 7.27 (m, 0.5×2H), 7.25 (d, *J* = 9.8 Hz, 3H), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.5×1H), 7.17 (t, *J* = 3.1 Hz, 2+0.5×1H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.39 (s, 0.5×1H), 6.11 (s, 0.5×1H), 2.23 (s, 0.5×3H), 2.03 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, for **11ab**) δ 145.46, 139.61, 136.84, 134.59, 130.62, 130.57, 130.37, 130.03, 129.56, 129.35, 129.28, 129.05, 128.97, 128.72, 128.66, 128.35, 127.82, 127.33, 125.82, 123.90, 122.11, 116.49, 21.07.; HRMS (APCI): *m/z* calcd for C₂₆H₂₀IN₂S (M+H)⁺: 519.0386, found: 519.0380.

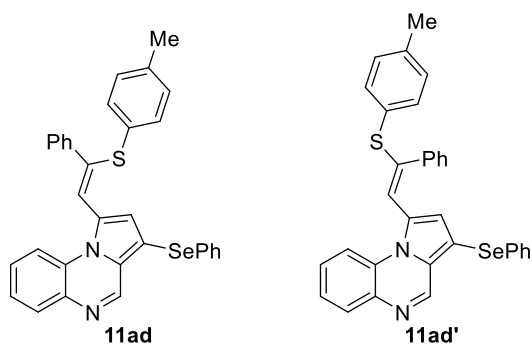
(*Z*)-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]-3-(苯硫基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11ac**]/(*E*)-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]-3-(苯硫基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11ac'**]



Yellow solid (74.1 mg, 74%, **11ac**: **11ac'** = 2:1); m.p. 151-155 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 0.5×1H), 8.54 (s, 1H), 8.32 – 7.99 (m, 1+0.5×2H), 7.96 – 7.72 (m, 1+0.5×2H), 7.63 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 1+0.5×1H), 7.38 (dd, *J* = 6.6, 4.6 Hz, 0.5×2H), 7.36 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 7.21 (dd, *J* = 6.5, 3.6 Hz, 0.5×2H), 7.16 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 2H), 7.15 – 7.12 (m, 0.5×2H), 7.12 – 7.07 (m, 2H), 7.07 – 6.96 (m, 0.5×2H), 6.96 – 6.88 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 0.5×1H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.39 (s, 0.5×1H),

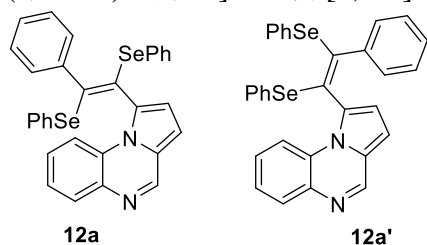
6.10 (s, 0.5×1H), 2.23 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.5×3H), 2.03 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11ac**) δ 144.09, 140.90, 139.56, 136.74, 134.53, 134.47, 130.64, 130.55, 130.49, 130.35, 130.08, 129.51, 129.25, 129.06, 128.93, 128.88, 128.64, 128.61, 128.29, 127.69, 127.28, 127.11, 125.68, 125.63, 123.75, 123.31, 122.18, 116.41, 115.45, 21.03; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 501.1454, found: 501.1443.

(*Z*)-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]-3-(苯硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11ad**]/(*E*)-1-[2-苯基-2-(对甲苯硫基)乙烯基]-3-(苯硒基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**11ad'**]



Yellow solid (128.7 mg, 94%, **11ad**:**11ad'** = 1:1); m.p. 117-119 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.32 – 8.12 (m, 2H), 8.01 – 7.83 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 5H), 7.31 (ddd, $J = 16.2, 8.8, 4.4$ Hz, 7H), 7.20 – 7.09 (m, 8H), 7.06 – 7.01 (m, 4H), 7.01 – 6.95 (m, 4H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **11ad**) δ 144.18, 139.33, 136.53, 134.43, 132.96, 130.62, 130.44, 130.39, 130.07, 129.88, 129.49, 129.29, 129.26, 129.07, 128.69, 128.54, 128.48, 128.25, 127.69, 127.31, 126.46, 126.16, 125.56, 123.63, 116.67, 116.43, 103.81, 21.34.; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{SSe}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 549.0898, found: 549.0891.

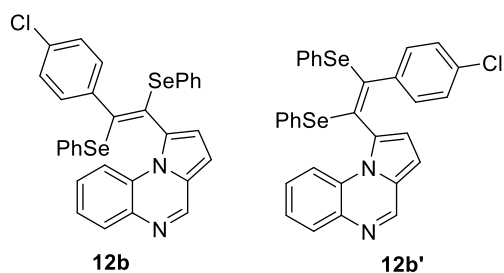
(*E*)-1-[2-苯基-1,2-双(苯硒基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**12a**]/(*Z*)-1-[2-苯基-1,2-双(苯硒基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**12a'**]



Yellow solid (81.3 mg, 70%, **12a**:**12a'** = 10:1); m.p. 140-145 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 0.1×1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 (s, 0.1×1H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 0.1×1H), 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 0.1×1H), 7.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 0.1×1H), 7.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 1+0.1×2H), 7.16 (d,

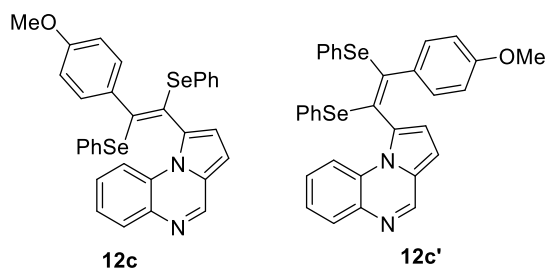
$J = 7.6$ Hz, 2H), 7.14 – 7.08 (m, 2H), 7.07 – 7.01 (m, 1+0.1×1H), 6.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 0.1×4H), 6.91 (dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 0.1×2H), 6.89 – 6.80 (m, 3+0.1×2H), 6.77 (d, $J = 6.7$ Hz, 2+0.1×4H), 6.66 – 6.59 (m, 4H), 6.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.1×1H), 6.34 (d, $J = 4.1$ Hz, 0.1×1H), 6.21 (d, $J = 4.1$ Hz, 0.1×1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **12a**) δ 145.18, 139.36, 136.48, 135.69, 134.71, 129.54, 129.10, 128.97, 128.55, 128.53, 128.37, 128.31, 127.94, 127.82, 127.37, 126.90, 126.66, 126.06, 125.28, 118.12, 117.20, 107.02; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Se}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 583.0186, found: 583.0184.

(E)-1-[2-(4-氯苯基)-1,2-双(苯硒基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**12b**]/(Z)-1-[2-(4-氯苯基)-1,2-双(苯硒基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**12b'**]



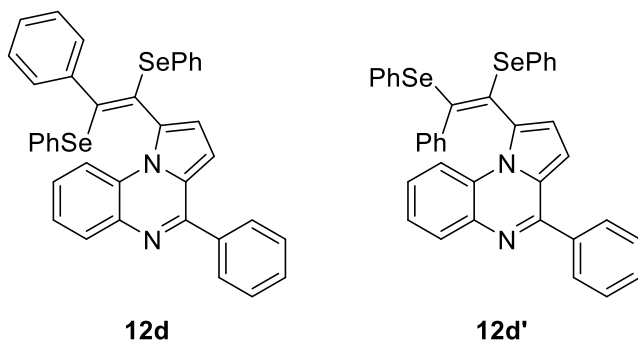
Yellow solid (41.8 mg, 34%, **12b**:**12b'** = 10:1); m.p. 40-42 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.1×1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 0.1×1H), 7.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 0.1×1H), 7.60 (t, $J = 7.8$ Hz, 1+0.1×1H), 7.51 (t, $J = 7.0$ Hz, 1+0.1×2H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 2+0.1×1H), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 2+0.1×1H), 7.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 0.1×2H), 7.12 (t, $J = 6.3$ Hz, 0.1×2H), 7.07 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 1+0.1×3H), 6.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 2+0.1×2H), 6.74 – 6.66 (m, 4+0.1×1H), 6.65 (s, 0.1×1H), 6.44 (d, $J = 4.1$ Hz, 0.1×1H), 6.29 (d, $J = 4.1$ Hz, 0.1×1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , for **12b**) δ 145.07, 137.76, 136.34, 135.56, 134.03, 133.27, 130.27, 129.52, 129.19, 128.96, 128.75, 128.67, 128.55, 128.12, 127.79, 127.53, 127.30, 126.85, 126.32, 125.25, 118.02, 116.93, 106.99; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{Se}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 616.9796, found: 616.9793.

(E)-1-[2-(4-甲氧基苯基)-1,2-双(苯硒基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**12c**]/(Z)-1-[2-(4-甲氧基苯基)-1,2-双(苯硒基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**12c'**]



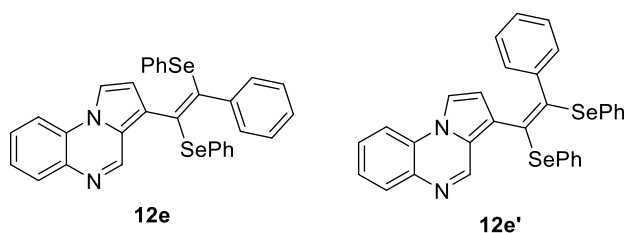
Yellow solid (70.8 mg, 58%, **12c**:**12c'** = 20:1); m.p. 40-44 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.05×1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (s, 0.05×1H), 7.91 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.4 Hz, 0.05×1H), 7.59 (t, *J* = 7.1 Hz, 1+0.05×2H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 1+0.05×4H), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 3.3 Hz, 0.05×2H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 7.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 1+0.05×1H), 6.99 – 6.88 (m, 3+0.05×3H), 6.88 – 6.82 (m, 4H), 6.81 (s, 0.05×1H), 6.75 – 6.66 (m, 4H), 6.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.05×2H), 6.45 (d, *J* = 4.1 Hz, 0.05×1H), 6.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.05×1H), 6.31 (d, *J* = 4.1 Hz, 0.05×1H), 3.80 (s, 3H), 3.56 (s, 0.05×3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, for **12c**) δ 159.44, 145.21, 136.49, 135.38, 134.50, 131.73, 130.43, 129.55, 129.15, 128.56, 128.49, 127.78, 127.30, 126.83, 125.99, 125.22, 118.05, 117.18, 113.74, 106.92, 55.36.; HRMS (APCI): *m/z* calcd for C₃₂H₂₅N₂OSe₂ (M+H)⁺: 613.0292, found: 613.0287.

(*E*)-4-苯基-1-[2-苯基-1,2-双(苯硒基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**12d**]/(*Z*)-4-苯基-1-[2-苯基-1,2-双(苯硒基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**12d'**]



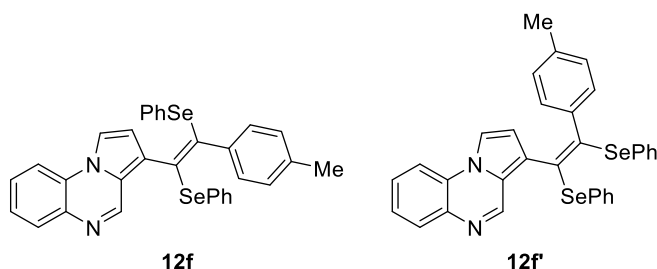
Yellow solid (69.6 mg, 53%, **12d**:**12d'** = 5:1); m.p. 73-76 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.2×1H), 7.92 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.2×1H), 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.61 (dd, *J* = 6.3, 3.3 Hz, 0.2×2H), 7.53 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 0.2×1H), 7.47 – 7.40 (m, 4+0.2×3H), 7.40 – 7.32 (m, 2+0.2×3H), 7.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 3.7 Hz, 1+0.2×1H), 7.15 – 7.11 (m, 0.2×3H), 7.08 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 2H), 7.00 (s, 0.2×1H), 6.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 0.2×3H), 6.75 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 2+0.2×1H), 6.72 (s, 0.2×1H), 6.69 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.66 – 6.59 (m, 3H), 6.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.2×2H), 6.39 (d, *J* = 4.2 Hz, 0.2×1H), 6.24 (d, *J* = 4.2 Hz, 0.2×1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, for **12d**) δ 139.40, 136.54, 136.13, 135.75, 133.94, 129.72, 129.16, 129.04, 129.01, 128.70, 128.62, 128.57, 128.54, 128.43, 128.39, 128.31, 127.94, 127.71, 127.68, 127.45, 127.02, 126.60, 125.33, 118.34, 117.06; HRMS (APCI): *m/z* calcd for C₃₇H₂₇N₂Se₂ (M+H)⁺: 659.0499, found: 659.0496.

(E)-3-[2-苯基-1,2-双(苯硒基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**12e**]/(Z)-3-[2-苯基-1,2-双(苯硒基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**12e'**]



Yellow solid (69.7 mg, 60%, **12e**:**12e'** = 2:1); m.p. 53-55 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s, 1H), 8.72 (s, 0.5×1H), 7.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 5.9 Hz, 0.5×1H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.5×1H), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 0.5×3H), 7.45 (dd, *J* = 9.0, 4.8 Hz, 1+0.5×2H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1+0.5×1H), 7.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.24 (s, 0.5×2H), 7.23 – 7.17 (m, 6H), 7.16 – 7.09 (m, 0.5×4H), 7.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 6.97 – 6.91 (m, 0.5×6H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.5×1H), 6.86 – 6.78 (m, 1+0.5×1H), 6.77 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 0.5×1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, for **12e**) δ 151.68, 148.83, 136.87, 130.33, 130.03, 129.64, 129.38, 128.92, 128.40, 126.84, 126.73, 126.58, 126.16, 124.02, 116.70, 108.79; HRMS (APCI): *m/z* calcd for C₃₁H₂₃N₂Se₂ (M+H)⁺: 583.0186, found: 583.0184.

(E)-3-[1,2-双(苯硒基)-2-(对甲苯基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**12f**]/(Z)-3-[1,2-双(苯硒基)-2-(对甲苯基)乙烯基]吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 [**12f'**]



Yellow solid (34.5 mg, 29%, **12f**:**12f'** = 3:1); m.p. 55-58 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s, 1H), 8.72 (s, 0.3×1H), 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.3×1H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.3×1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.38 (s, 0.3×1H), 7.37 – 7.33 (m, 0.3×3H), 7.28 – 7.22 (m, 3+0.3×1H), 7.22 – 7.17 (m, 3H), 7.12 (d, *J* = 7.1 Hz, 0.3×3H), 7.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 2+0.3×3H), 6.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 6.96 – 6.94 (m, 0.3×3H), 6.94 – 6.90 (m, 2+0.3×1H), 6.90 (d, *J* = 1.7 Hz, 0.3×1H), 6.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.3×2H), 6.42 (d, *J* = 2.8 Hz, 0.3×1H), 2.29 (s, 3H), 2.01 (s, 0.3×3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, for **12f**) δ 145.13, 137.71, 137.56, 135.04, 134.78, 134.40, 133.98, 130.51, 130.06, 129.56, 129.51, 128.82, 128.61, 128.48, 128.42,

128.25, 127.96, 127.56, 127.53, 125.34, 115.81, 113.76, 113.49, 21.43; HRMS (APCI): m/z calcd for $C_{32}H_{25}N_2Se_2$ (M+H)⁺: 597.0343, found: 597.0339.

5.5 本章小结

本章研究成功开发了两种 1-苯乙炔基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的新型 C-H 芳硫化、芳硒化反应体系。通过系统的条件优化，确立了以咪唑为碱、乙腈为溶剂的最佳反应条件，在 120 °C 下反应 48 h 可获得高达 93% 的收率；在氧化剂的作用下，室温和快速反应，顺利获得了各种芳硒化、芳硫化产物。该反应体系展现出优异的底物普适性，放大实验证实了该反应体系具有良好的可放大性，衍生化研究进一步展示了产物的合成价值，成功实现了 C3-硫氰化、碘化以及芳硫/硒化等转化。这些研究成果不仅为构建结构多样的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉衍生物提供了新方法，也为杂环化合物的选择性修饰开辟了新途径，在药物化学和材料科学领域具有潜在的应用前景。

第六章 铜促进的吡咯并[1,2-*a*]喹啉与 *N*-氟代双苯磺酰胺 C1-H 胺化反应

反应

6.1 引言

N-氟代双苯磺酰胺 (NFSI) 作为一种多功能商业试剂, 不仅广泛应用于有机分子的磺酰化、氟化及磺化等基团转移反应^[192], 还可作为芳烃、杂芳烃、苄基及烯丙基 C-H 键胺化反应的高效氮源^[193]。2015 年, Kawakami 团队^[194]构建了溴化铜/6,6'-二甲基-2,2'-联吡啶高效催化体系, 首次实现了 NFSI 介导的多环芳烃、芳香环、吡啶、杂芳烃乃至天然产物的具有广泛适应性的胺化反应 (图 6-1a)。随后, Lu 课题组^[195]在 2018 年开发了无添加剂条件下的铜催化策略, 成功实现了咪唑并吡啶类化合物 C3 位的高效胺化 (图 6-1b)。近年来, Zheng 团队^[196]通过配体工程策略设计出 GPT-Cu 与 GPT-Ni 催化剂 (图 6-1c), 实现了 8-氨基喹啉与 NFSI 的选择性 C-N/C-F 偶联, 其出色的催化活性与位点选择性为过渡金属催化反应的精准调控提供了重要参考。

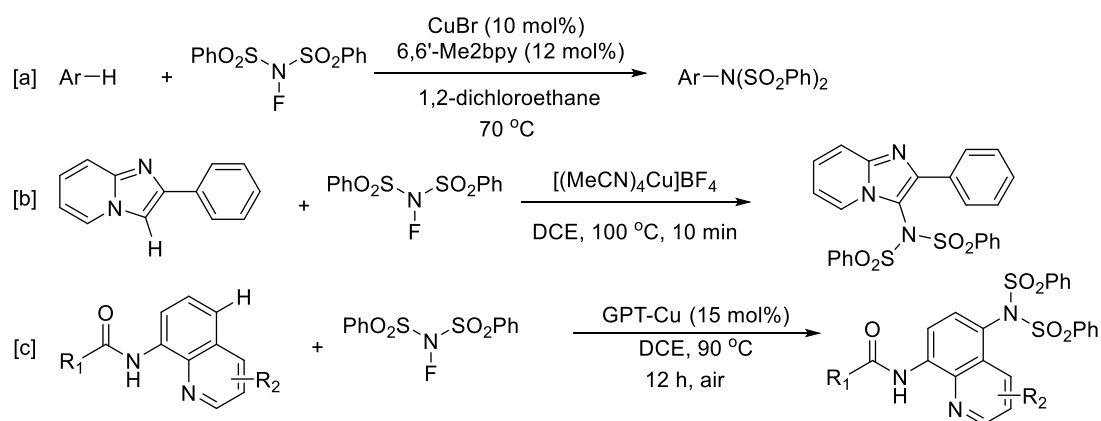


图 6-1 *N*-氟代双苯磺酰胺参与的 C-H 胺化反应

Scheme 6-1 C-H amination reaction with NFSI

基于我们持续的研究, 在此描述了铜介导的吡咯并[1,2-*a*]喹啉与 *N*-氟苯磺酰亚胺的 C1-胺化反应。这种直接胺化策略为合成具有潜在生物药理活性的新型吡咯并[1,2-*a*]喹啉衍生物提供了一种新的策略。

6.2 实验试剂及仪器

表6-1 主要实验试剂

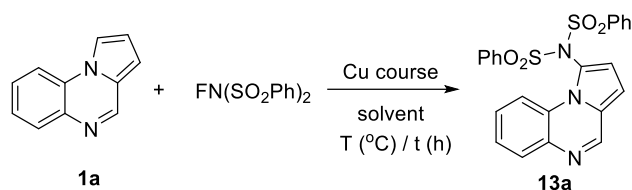
Table 6-1 Reagents of the experiment

| 名称 | 纯度 | 生产厂家 |
|-------------------|-----|--------------|
| <i>N</i> -氟代双苯磺酰胺 | 97% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 氯化亚铜 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 溴化亚铜 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 氯化铜 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 无水醋酸铜 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 六氟磷酸四乙腈铜(I) | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 四氟硼酸四(乙腈)铜(I) | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 甲醇 | 分析纯 | 天津富宇化工有限公司 |
| 四氢呋喃 | 分析纯 | 麦克林生化科技有限公司 |
| 1,2-二氯乙烷 | 分析纯 | 天津富宇化工有限公司 |
| 2-碘-5-甲基苯胺 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 2-碘-4-三氟甲基苯胺 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 4-溴苯甲醛 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 4-三氟甲基苯硼酸 | 98% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 过氧化氢叔丁醇 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 对甲基苯磺酰肼 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| 四丁基溴化铵 | 99% | 上海泰坦科技股份有限公司 |
| <i>N</i> -碘代丁二酰亚胺 | 分析纯 | 上海泰坦科技股份有限公司 |

实验仪器与表 2-2 相同

6.3 结果与讨论

6.3.1 反应条件优化

表6-3 反应条件的优化^aTable 6-3 Optimization of the reaction conditions^a

| Entry | [Cu] course (equiv.) | Solvent | T(°C) | Yield(%) ^b |
|-----------|---|-------------|------------|-----------------------|
| 1 | CuI (1) | DCE | 100 | 26 |
| 2 | CuCl (1) | DCE | 100 | 78 |
| 3 | CuBr (1) | DCE | 100 | 61 |
| 4 | CuCl ₂ (1) | DCE | 100 | 51 |
| 5 | Cu(OAc) ₂ (1) | DCE | 100 | 65 |
| 6 | [(MeCN) ₄ Cu]BF ₄ (1) | DCE | 100 | 62 |
| 7 | [(MeCN) ₄ Cu]PF ₆ (1) | DCE | 100 | 85 |
| 8 | - | DCE | 100 | NR |
| 9 | [(MeCN) ₄ Cu]PF ₆ (1) | MeOH | 100 | Trace |
| 10 | [(MeCN) ₄ Cu]PF ₆ (1) | DMSO | 100 | NR |
| 11 | [(MeCN) ₄ Cu]PF ₆ (1) | DMA | 100 | 14 |
| 12 | [(MeCN) ₄ Cu]PF ₆ (1) | DMF | 100 | NR |
| 13 | [(MeCN) ₄ Cu]PF ₆ (1) | 1,4-dioxane | 100 | Trace |
| 14 | [(MeCN) ₄ Cu]PF ₆ (1) | EtOH | 100 | Trace |
| 15 | [(MeCN) ₄ Cu]PF ₆ (1) | DCM | 100 | 67 |
| 16 | [(MeCN) ₄ Cu]PF ₆ (1) | toluene | 100 | NR |
| 17 | [(MeCN) ₄ Cu]PF ₆ (1) | THF | 100 | Trace |
| 18 | [(MeCN) ₄ Cu]PF ₆ (1) | MeCN | 100 | 35 |
| 19 | [(MeCN)₄Cu]PF₆ (1.5) | DCE | 100 | 96 |
| 20 | [(MeCN) ₄ Cu]PF ₆ (0.5) | DCE | 100 | 68 |
| 21 | [(MeCN) ₄ Cu]PF ₆ (1.5) | DCE | 90 | 68 |

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), NFSI (0.4 mmol), solvent (1 mL), 30 min, under air. ^b Isolated yield.

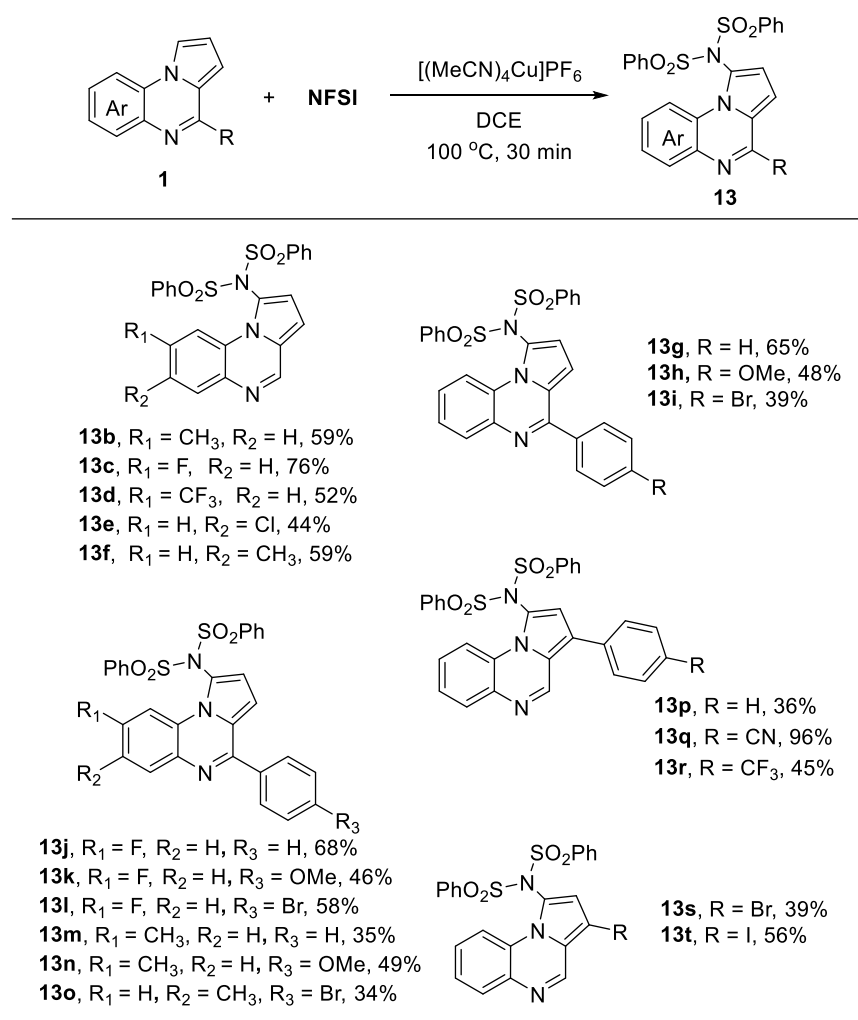
基于吡咯并[1,2-*a*]喹啉 (**1a**, 0.20 mmol) 与 *N*-氟代双苯磺酰胺 (NFSI, 0.4 mmol) 的胺化反应探索, 系统优化了反应条件 (表 6-3)。初始实验是在二氯乙烷 (DCE) 溶剂中于 100 °C 反应 30 min。通过筛选多种铜催化剂发现, [(MeCN)₄Cu]PF₆ 展现出最优催化性能, 能以 85% 的产率获得目标产物 **13a** (Entries 1-7)。对照实验证实, 无铜催化剂存在时反应完全无法进行 (Entry 8), 验证了铜催化剂的必要性。溶剂筛选实验表明, DMA、DCM 和 MeCN 等溶剂可反应, 但是产率降低, 而 MeOH、DMSO、DMF、1,4-二氧六

环、EtOH、甲苯及 THF 等溶剂则几乎没有进行反应 (Entries 9-18), 最终确定 DCE 仍为最佳溶剂。随后, 通过调控 $[(\text{MeCN})_4\text{Cu}]\text{PF}_6$ 用量 (Entries 19-20), 发现当催化剂用量增至 1.5 当量时, **13a** 产率可进一步提升至 96% (Entry 19)。温度效应研究表明, 降低反应温度会导致产率显著下降 (Entry 21), 进一步验证了高温对反应效率的促进作用。最终确立的最优条件为: 吡咯并[1,2-*a*]喹啉 (**1a**, 0.20 mmol)、NFSI (0.4 mmol) 与 $[(\text{MeCN})_4\text{Cu}]\text{PF}_6$ (0.3 mmol) 在 DCE 溶剂中, 于 100 °C 空气氛围下反应 30 min。

6.3.2 底物适用范围研究

表 6-4 吡咯并[1,2-*a*]喹啉与 NFSI 的胺化反应

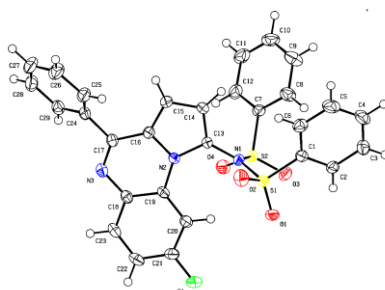
Table 6-4 Aminations of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines with NFSI



Reaction condition: **1** (0.2 mmol), NFSI (0.4 mmol), $[(\text{MeCN})_4\text{Cu}]\text{PF}_6$ (1.5 equiv.), DCE (1 mL), 100 °C, 30 min, under air.

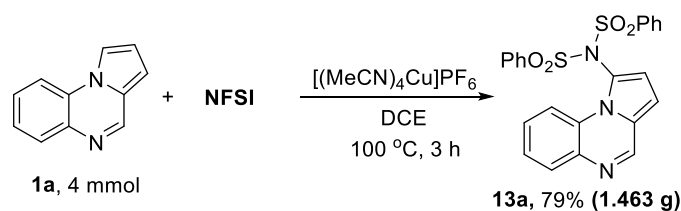
在确立最优反应条件后, 测试了吡咯并[1,2-*a*]喹啉的底物适用范围 (表 6-4)。首先聚焦于 C7 和 C8 位取代基对胺化反应的影响, 实验表明无论是供电子基团还是吸电

子基团，均能有效参与反应，以 44-76% 的收率获得对应产物 **13b-f**，显示出优异的官能团耐受性。随后，我们研究了 C4 位芳基取代的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的胺化性能，发现苯环上的不同取代基均能顺利转化，产物 **13g-i** 的收率范围达 39-65%。对于具有双取代基团的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉底物，反应仍显示出良好的兼容性，获得目标产物 **13j-o** 的收率为 34-68%，其中 **13j** 的分子结构通过单晶 X 射线衍射分析得到结果（图 6-2, CCDC: 2132314）。进一步研究发现，4-芳基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉衍生物同样适用于该反应体系，产物 **13p-r** 的收率跨度达 36-96%。4-芳基苯环上取代基的电子效应对反应活性呈现显著影响：含吸电子基团的底物表现出更优的反应性能，而供电子基团则导致活性降低。此外，实验成功拓展至含卤素取代的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉底物，3-溴和 3-碘取代底物分别以 39% 和 56% 的收率生成目标产物 **13s** 和 **13t**。这些结果充分证明了该胺化反应体系在复杂分子修饰中的广泛应用潜力。

图6-2 **13j** 的单晶结构(CCDC: 2111719)Figure 6-2 The crystal structure of **13j** (CCDC: 2111719)

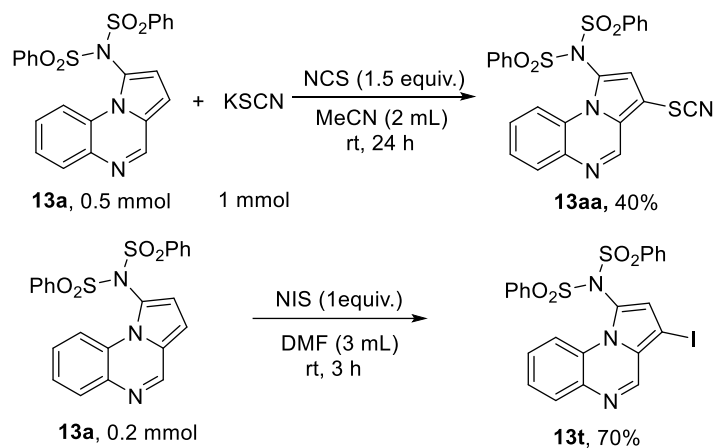
6.3.3 克级制备实验

为验证该胺化反应的合成应用价值，开展了克级规模实验（图 6-3）。使用吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉（**1a**, 4 mmol）与 *N*-氟代双苯磺酰胺（NFSI, 8 mmol）在优化反应条件下进行反应，结果显示目标产物 **13a** 的产率可达 79%。这一结果不仅成功实现了反应规模的十倍放大，更重要的是在克级制备中仍保持较高的产率，充分证明了该胺化反应体系的可扩展性。值得注意的是，相较于微量反应（96% 产率），放大实验的产率略有下降，但整体工艺仍展现出良好的稳定性，为后续工业化应用研究提供了重要实验依据。

图6-3 **13a** 的克级反应Scheme 6-3 Gram-scale synthesis of **13a**

6.3.4 衍生化反应研究

在成功获得克级胺化产物 **13a** 的基础上,我们进一步探索了其衍生化潜力(图 6-4)。首先,通过 *N*-氯代丁二酰亚胺(NCS)介导的亲电取代反应, **13a** 与硫氰酸钾(KSCN)在温和条件下发生 C3 位硫氰基化反应,以 40% 的收率获得硫氰基取代产物 **13aa**。尽管产率相对较低,但该反应成功实现了硫氰基这一重要功能基团的定向引入。当采用 *N*-碘代丁二酰亚胺(NIS)对 **13a** 进行 C3 位碘化时,反应展现出优异的效率,在优化条件下以 70% 的收率高效获得碘代产物 **13t**。该碘代产物可作为关键中间体,通过交叉偶联反应进一步构建 C-C 键或 C-杂原子键。这些衍生化实验充分展现了胺化产物 **13a** 的多功能修饰能力,为构建结构多样化的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉衍生物提供了重要的合成策略。

图6-4 **13a**的衍生化反应Scheme 6-4 Derivatization of **13a**

6.3.5 机理探究

为阐明反应机理,我们设计并开展了一系列机理验证实验(图 6-5)。通过引入自由基捕获剂 BHT (2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚)和 TEMPO (2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基),发现 **1a** 与 NFSI (**2a**) 的反应受到明显抑制:当体系中分别添加 1.0 当量 TEMPO 或 BHT 时,产物 **13a** 的收率急剧下降至 13%和 10%,较标准条件(96%产率)降幅达 86%以上。这一现象表明,自由基中间体可能参与了反应的关键步骤——自由基捕获剂通过与活性自由基物种结合,有效阻断了反应链的传递,从而大幅降低反应效率。结合文献报道的铜催化 C-H 胺化机理,实验结果强有力地支持该反应可能经历自由基介导的活化路径。

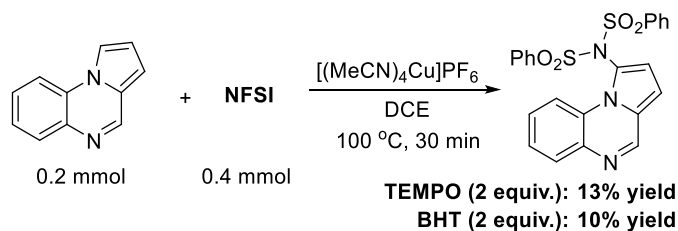


图6-5 机理探究

Scheme 6-5 Mechanism investigation

基于上述机理探究实验结果以及文献报道的 C-H 活化机制,我们提出可能的反应路径(图 6-6)。该机理包含四个关键阶段:首先, Cu 中间体(A)与 Cu(II)稳定的物质(B)处于平衡状态;随后, 中间体(B)与吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉进行选择性加成, 得到 C3 官能化中间体(C)。接下来, 自由基中间体(C)被 NFSI 氧化, 生成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉阳离子(D)。最后, 中间体(D)的去质子化产生所需的产物 **13a**, 同时再生铜催化剂进入下一催化循环。

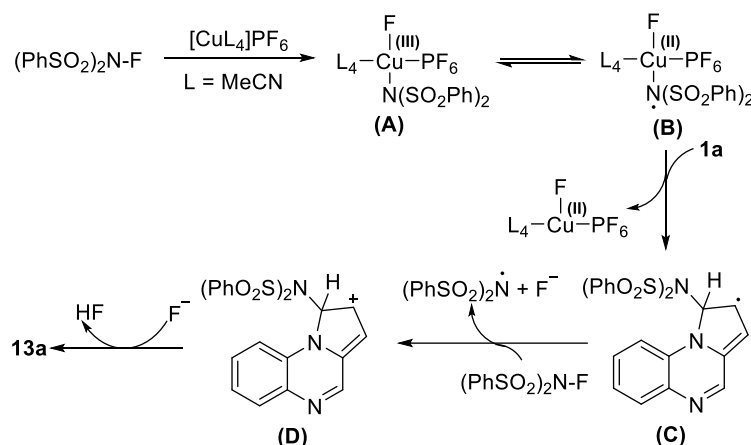


图6-6 可能的反应机理

Scheme 6-6 Plausible reaction mechanism

6.4 实验部分

6.4.1 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 C1-H 胺化反应步骤

用吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 (**1**, 0.2 mmol)、NFSI (0.4 mmol)、 $[(\text{MeCN})_4\text{Cu}]\text{PF}_6$ (1.5 equiv.) DCE (1 mL) 对耐压管 (10 mL) 进行加热。将混合物在 100 °C 下在空气中搅拌 30 min。反应完成后, 减压蒸馏去除溶剂。通过在硅胶上快速色谱纯化粗品 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=1: 1), 得到最终产品 **13**。

6.4.2 克级制备实验步骤

将 NFSI (8 mmol)、吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 (**1a**, 4 mmol)、[(MeCN)₄Cu]PF₆ (1.5 equiv.) 和 DCM (20 mL) 的混合物在耐压管 (100 mL) 中, 100 °C 下在空气中搅拌 3 h。完成后, 减压蒸馏去除溶剂。通过快速色谱纯化粗品 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=1: 1), 得到所需的产物 **13a** (1.463 g, 79%)。

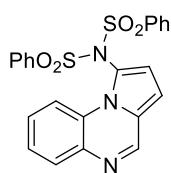
6.4.3 衍生化反应步骤

耐压管 (10 mL) 中加入 **13a** (0.5 mmol)、KSCN (1.0 mmol)、NCS (0.75 mmol) 和 MeCN (2 mL), 将混合物在室温下搅拌 24 h。完成后, 减压蒸馏去除溶剂。通过在硅胶上快速色谱纯化粗品 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得到 **13aa**, 收率为 40%。

在耐压管 (10 mL) 内加入 **13a** (0.5 mmol)、NIS (0.5 mmol) 和 DMF (3 mL), 将混合物在室温下搅拌 3 h。反应混合物用乙酸乙酯 (15 mL) 稀释, 用 Na₂S₂O₈ 溶液 (3 mL) 和饱和 NaCl 溶液 (10×3 mL) 洗涤, 然后用二氯甲烷 (10×3 mL) 提取水溶液, 然后分离有机层。合并有机相, 减压蒸馏去除溶剂。通过在硅胶上快速色谱纯化粗品 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯), 得到 **13t** 的最终产品, 收率为 70%。

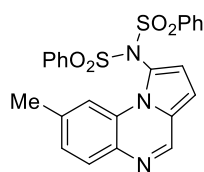
6.4.4 产物的数据表证

N-(苯磺酰基)-*N*-(吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-1-基)苯磺酰胺 [**13a**]



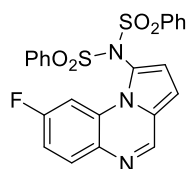
Yellow solid (89.1 mg, 96%); m.p. 80-85 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.96 – 7.86 (m, 5H), 7.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.86, 138.18, 135.11, 134.91, 131.48, 129.50, 129.22, 129.20, 128.41, 128.19, 127.49, 127.09, 127.03, 126.30, 120.39, 119.01, 116.32, 108.13; HRMS (ESI-TOF): *m/z* calcd for C₂₃H₁₈N₃O₄S₂ (M+H)⁺: 464.0733, found: 464.0738.

N-(7-甲基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-1-基)-*N*-(苯磺酰基)苯磺酰胺 [**13b**]



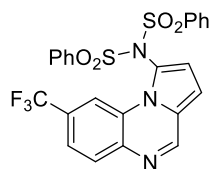
Yellow solid (56.3 mg, 59%); m.p. 130-135 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 4H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 143.63, 139.40, 139.04, 138.11, 134.79, 132.68, 131.18, 129.39, 129.23, 128.42, 128.28, 127.68, 127.25, 127.01, 126.93, 126.14, 120.19, 119.21, 116.48, 108.28, 22.02; HRMS (ESI-TOF): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 478.0890, found: 478.0899.

N-(8-氟吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-1-基)-*N*-(苯磺酰基)苯磺酰胺 [13c]

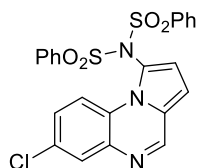


Yellow solid (73.0 mg, 76%); m.p. 155-160 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 5.9, 2.9$ Hz, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.31 (dq, $J = 16.3, 7.8$ Hz, 6H), 6.83 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162.13, 159.65, 144.50 (d, $J = 2.8$ Hz), 137.98, 134.92, 133.08 (d, $J = 2.5$ Hz), 131.47 (d, $J = 9.7$ Hz), 129.30 (d, $J = 5.2$ Hz), 127.92 (d, $J = 11.8$ Hz), 127.00, 119.38, 119.00, 114.06 (d, $J = 23.4$ Hz), 106.81, 103.26 (d, $J = 29.2$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -108.27; HRMS (ESI-TOF): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 482.0639, found: 482.0645.

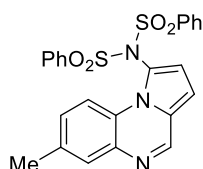
N-(苯磺酰基)-*N*-[8-(三氟甲基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-1-基]苯磺酰胺 [13d]



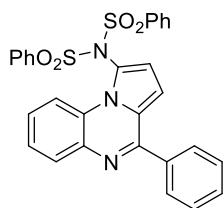
Yellow solid (55.2 mg, 52%); m.p. 125-130 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 2H), 7.34 – 7.22 (m, 4H), 6.84 – 6.80 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 147.08, 138.01, 130.47, 129.36, 129.26, 127.18 (d, $J = 7.0$ Hz), 122.70, 122.09, 120.95, 119.41, 114.05 (d, $J = 4.5$ Hz), 108.44; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -61.94; HRMS (ESI-TOF): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 532.0607, found: 532.0616.

N-(7-氯吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-1-基)-*N*-(苯磺酰基)苯磺酰胺 [13e]

Yellow solid (43.8mg, 44%); m.p. 90-95 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 – 7.95 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 152.1, 140.4, 134.1, 130.9, 129.8, 129.2, 127.5, 126.2, 125.0, 123.1, 122.4, 117.7, 115.7, 112.3, 112.0, 59.3; HRMS (ESI-TOF): *m/z* calcd for C₂₃H₁₇ClN₃O₄S₂ (M+H)⁺: 498.0344, found: 498.0349.

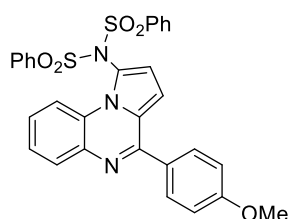
N-(7-甲基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-1-基)-*N*-(苯磺酰基)苯磺酰胺 [13f]

Yellow solid (56.3 mg, 59%); m.p. 115-120 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.80 – 7.78 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 7.07 – 7.02 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.7, 155.0, 135.6, 135.5, 131.4, 129.9, 129.8, 128.8, 125.1, 124.2, 123.8, 116.1, 113.5, 112.9, 60.1, 55.4, 21.2; HRMS (ESI-TOF): *m/z* calcd for C₂₄H₂₀N₃O₄S₂ (M+H)⁺: 478.0890, found: 478.0891.

N-(4-苯基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-1-基)-*N*-(苯磺酰基)苯磺酰胺 [13g]

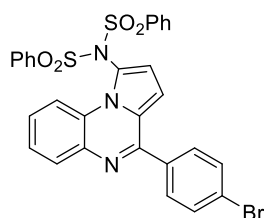
Yellow solid (70.1 mg, 65%); m.p. 163-165 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.98 – 7.91 (m, 5H), 7.68 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.58 – 7.49 (m, 8H), 7.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 154.19, 138.32, 134.80, 130.09, 129.63, 129.15, 128.93, 128.80, 127.43, 125.97, 118.52, 116.02; HRMS (ESI-TOF): *m/z* calcd for C₂₉H₂₂N₃O₄S₂ (M+H)⁺: 540.1046, found: 540.1078.

N-(4-(4-甲氧基苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-1-基)-*N*-(苯磺酰基)苯磺酰胺 [13h]



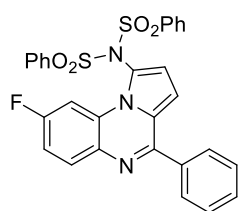
Yellow solid (54.6 mg, 48%); m.p. 98-100 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.06 – 7.97 (m, 2H), 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.55 (dt, $J = 34.4, 7.5$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 152.9, 148.6, 143.4, 135.2, 131.2, 130.4, 128.7, 127.4, 126.1, 124.3, 123.5, 123.4, 116.7, 113.4, 60.4; HRMS (ESI-TOF): m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 570.1152, found: 570.1158.

N-[4-(4-溴苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-1-基]-*N*-(苯磺酰基)苯磺酰胺 [13i]



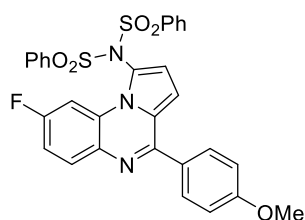
Yellow solid (48.1 mg, 39%); m.p. 116-120 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 18.0, 7.8$ Hz, 6H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.74 – 7.63 (m, 4H), 7.53 (q, $J = 7.7$ Hz, 5H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 23.8, 4.3$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 24.4, 4.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 152.72, 138.19, 138.02, 134.97, 134.90, 132.07, 130.62, 130.39, 129.56, 129.45, 129.30, 129.19, 128.94, 128.87, 127.91, 126.62, 126.33, 126.03, 119.17, 118.88, 116.07; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 618.0151, found: 618.0147.

N-[8-氟-4-苯基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-1-基]-*N*-(苯亚磺酰基)苯磺酰胺 [13j]



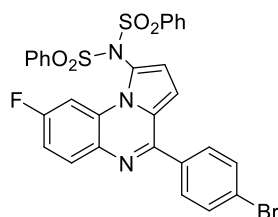
Yellow solid (75.8 mg, 68%); m.p. 172-175 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.79 – 7.78 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 5.2, 3.2$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 138.07, 134.95, 131.70, 130.26, 129.48, 129.30, 128.88 (d, $J = 5.4$ Hz), 127.12, 126.30, 119.07, 114.30, 114.07, 103.28, 102.98.; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -108.82; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 558.0952, found: 558.0962.

N-[8-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-1-基]-*N*-(苯磺酰基)苯磺酰胺
[13k]



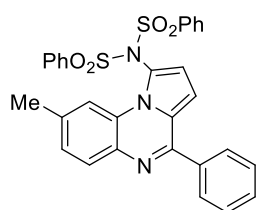
Yellow solid (54.0 mg, 46%); m.p. 70-72 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (dd, *J* = 23.7, 8.0 Hz, 7H), 7.75 – 7.65 (m, 3H), 7.53 (q, *J* = 7.4 Hz, 5H), 7.08 (t, *J* = 8.6 Hz, 3H), 6.97 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.40, 138.08, 134.94, 132.84, 130.44, 129.47, 129.26 (d, *J* = 5.8 Hz), 126.51, 119.03, 114.27, 114.01, 103.09 (d, *J* = 29.5 Hz), 55.60; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109.05; HRMS (ESI-TOF): *m/z* calcd for C₃₀H₂₃FN₃O₅S₃ (M+H)⁺: 588.1058, found: 588.1050.

N-[4-(4-溴苯基)-8-氟吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-1-基]-*N*-(苯磺酰基)苯磺酰胺 [13l]



Yellow solid (73.7 mg, 58%); m.p. 135-140 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 5H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.68 – 7.58 (m, 5H), 7.47 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H), 7.04 (ddd, *J* = 9.0, 7.6, 2.6 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.17, 159.69, 152.10, 138.04, 134.99, 132.08, 131.71 (d, *J* = 10.8 Hz), 130.49, 129.46, 129.33, 127.05 (d, *J* = 10.8 Hz), 125.93, 124.75, 119.13, 114.33 (d, *J* = 26.4 Hz), 103.19 (d, *J* = 26.4 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -108.21; HRMS (ESI-TOF): *m/z* calcd for C₂₉H₂₀BrFN₃O₄S₂ (M+H)⁺: 636.0057, found: 636.0062.

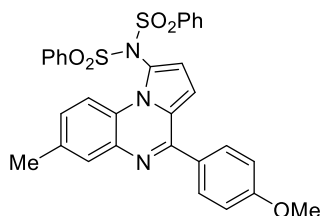
N-(7-甲基-4-苯基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-1-基)-*N*-(苯磺酰基)苯磺酰胺 [13m]



Yellow solid (38.7 mg, 35%); m.p. 164-169 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.53 (q, *J* = 7.8, 6.2 Hz, 7H), 6.96 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.43 (s,

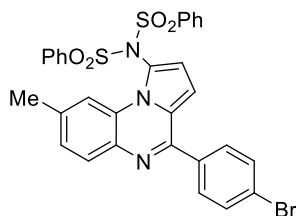
3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162.17, 159.69, 152.10, 138.04, 134.99, 132.08, 131.71 (d, $J = 9.8$ Hz), 130.49, 129.46, 129.33, 127.05 (d, $J = 11.8$ Hz), 125.93, 124.75, 120.07, 119.13, 114.33 (d, $J = 23.4$ Hz), 107.84, 103.19 (d, $J = 29.4$ Hz); HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 554.1203, found: 554.1202.

N-[4-(4-甲氧基苯基)-7-甲基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-1-基]-*N*-(苯磺酰基)苯磺酰胺 **[13n]**



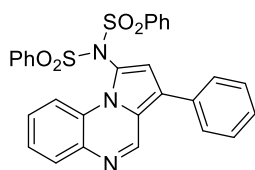
Yellow solid (57.1 mg, 49%); m.p. 92-95 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.92 (t, $J = 8.9$ Hz, 6H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J = 7.9$ Hz, 5H), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 6.37 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 142.18, 138.27, 134.76, 132.81, 130.56, 129.59, 129.35, 129.22, 129.13, 128.52, 127.36, 126.52, 126.33, 124.38, 118.33, 115.72, 114.23, 55.59, 21.06; HRMS (ESI-TOF): m/z calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 584.1308, found: 584.1314.

N-[4-(4-溴苯基)-8-甲基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-1-基]-*N*-(苯磺酰基)苯磺酰胺 **[13o]**



Yellow solid (42.9 mg, 34%); m.p. 138-141 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.71 – 7.63 (m, 4H), 7.51 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 152.74, 138.24, 136.72, 136.47, 136.05, 134.77, 131.96, 130.52, 129.96, 129.57, 129.13, 128.92, 126.08, 124.52, 119.51, 118.26, 115.75, 107.31, 21.04; HRMS (ESI-TOF): m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 632.0308, found: 632.0310.

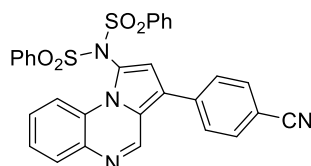
N-(3-苯基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-1-基)-*N*-(苯磺酰基)苯磺酰胺 **[13p]**



Yellow solid (38.8 mg, 36%); m.p. 90-95 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.06 – 7.93 (m, 8H), 7.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 4H), 7.43 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H),

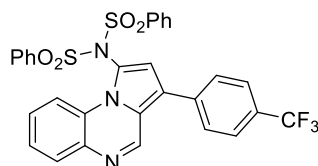
7.28 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 165.26, 162.78, 152.97, 138.25, 136.68, 134.83, 133.58, 130.97, 130.89, 130.16, 129.59, 129.15, 127.58, 126.67, 126.40, 126.08, 119.86, 118.60, 116.02, 115.98, 115.77, 107.67; HRMS (ESI-TOF): m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 540.1046, found: 540.1046.

N-[3-(4-氰基苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-1-基]-*N*-(苯磺酰基)苯磺酰胺 **[13q]**



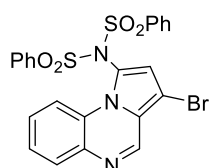
Yellow solid (108.3 mg, 96%); m.p. 116-119 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 5H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.71 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J = 7.7$ Hz, 4H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 143.45, 138.16, 135.06, 133.04, 130.09, 129.59, 129.28, 129.08, 128.43, 127.25, 126.51, 123.79, 117.90, 116.40, 111.30; HRMS (ESI-TOF): m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 565.0999, found 565.1004.

N-(苯磺酰基)-*N*-[3-(4-三氟甲基苯基)吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-1-基]苯磺酰胺 **[13r]**



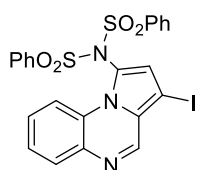
Yellow solid (54.6 mg, 45%); m.p. 123-125 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 5H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J = 7.7$ Hz, 4H), 7.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 143.69, 138.06, 136.70 (d, $J = 12.6$ Hz), 134.86, 130.02, 129.45, 129.11, 128.73, 128.10, 127.21, 126.18, 126.07 (q, $J = 3.7$ Hz), 123.70, 120.44, 119.54, 117.74, 116.24.; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -62.46; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 608.0920, found: 608.0917.

N-(3-溴吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉-1-基)-*N*-(苯磺酰基)苯磺酰胺 **[13s]**



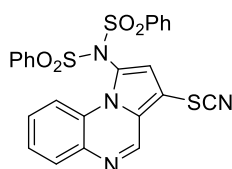
Yellow solid (42.2 mg, 39%); m.p. 117-120 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.86 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 4H), 7.68 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 143.47, 138.06, 136.42, 135.02, 130.17, 129.44, 129.29, 128.28, 126.94, 126.50, 124.83, 120.05, 119.45, 116.09; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 541.9838, found: 541.9836.

N-(3-碘吡咯并[1,2-*a*]喹啉-1-基)-*N*-(苯磺酰基)苯磺酰胺 [13t]



Yellow solid (66.0 mg, 56%); m.p. 100-105 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 4H), 7.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 4H), 7.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 144.30, 137.99, 135.20, 129.46, 129.40, 128.86, 128.51, 127.27, 127.09, 126.27, 126.14, 116.13; HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{IN}_3\text{O}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 589.9700, found: 589.9704.

N-(苯磺酰基)-*N*-(3-硫氰基吡咯并[1,2-*a*]喹啉-1-基)苯磺酰胺 [13aa]



Yellow solid (104.0 mg, 40%); m.p. 115-120 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (s, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 7.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.57 – 7.47 (m, 4H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.18 – 7.08 (m, 1H), 6.41 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 142.32, 137.98, 135.97, 135.04, 129.88, 129.38, 129.29, 128.60, 128.44, 128.36, 126.86, 126.54, 126.13, 123.35, 118.70, 117.53, 116.17, 110.15; HRMS (ESI-TOF): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 521.0406, found: 521.0407.

6.5 本章小结

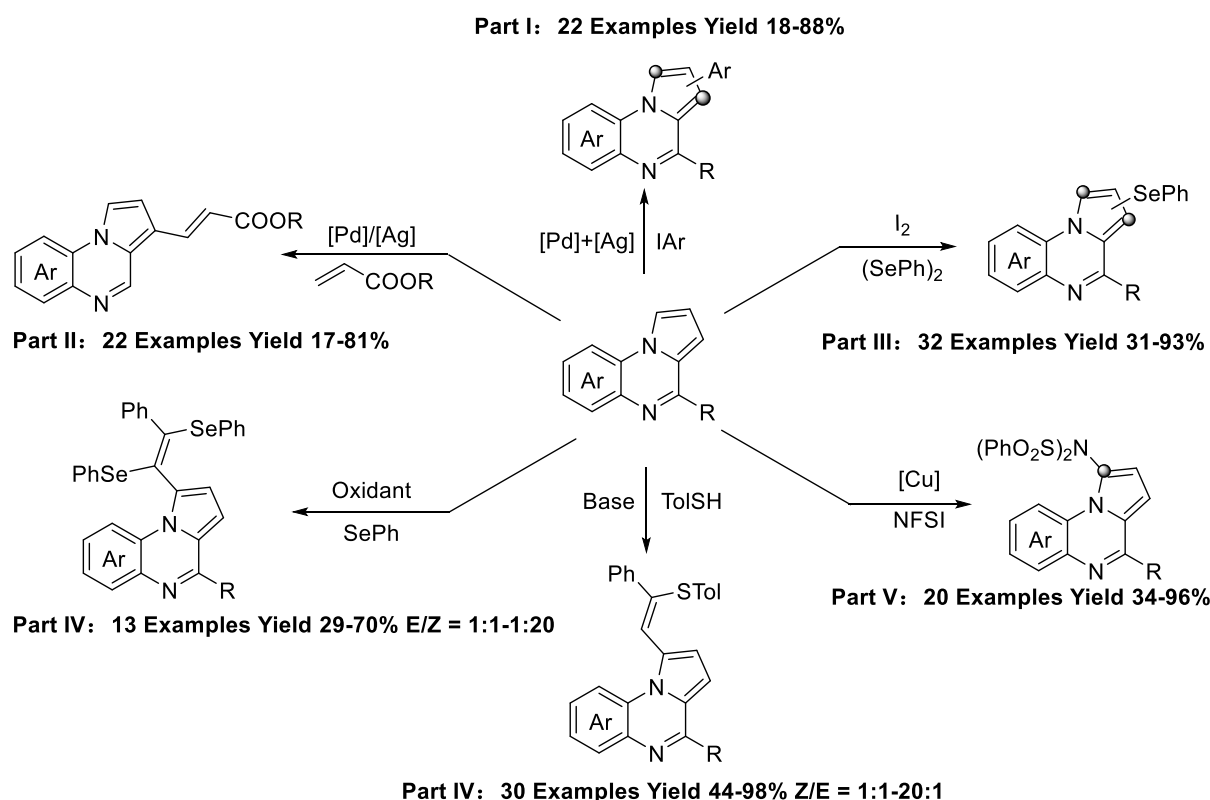
本章构建了一种高效、普适的吡咯并[1,2-*a*]喹啉的铜催化 C-H 胺化反应体系。以 $[(\text{MeCN})_4\text{Cu}]\text{PF}_6$ (1.5equiv.) 为催化剂、二氯乙烷 (DCE) 为溶剂, 在 100 °C 空气中反

应 30 min, 以 96% 的产率生成目标产物 **13a**。在底物适用性研究中, 反应展现出优异的官能团兼容性。衍生化研究显示, 胺化产物 **13a** 可作为多功能合成底物, 进行 C3 位硫氰化 (40%, **13aa**) 与碘化 (70%, **13t**) 反应, 为后续交叉偶联及功能化修饰奠定了基础。其潜在的工业应用价值与衍生化潜力, 为药物化学与材料科学领域的分子设计开辟了新方向。

第七章 总结与展望

7.1 总结

吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉及其衍生物具有刚性结构和显著的生物活性，在药物研发（如抗肿瘤、抗疟疾等）和材料科学（如有机发光二极管、太阳能电池）中展现出重要应用潜力。传统合成方法普遍存在步骤繁琐、选择性低、原子经济性差等问题，尤其是对多取代衍生物的精准构建存在挑战。因此本研究以 C-H 键活化反应策略为核心，成功实现了吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的芳基化、胺化、硒化、硫化及烯化等多样化转化，显著提升了该类化合物的合成效率与结构多样性。

图 7-1 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 C-H 活化反应Figure 7-1 C-H activation of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines

钯催化的 C-H 芳基化反应：通过醋酸钯与 X-Phos 配体的协同催化，在甲苯溶剂中实现了吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉与芳基碘化物的直接 C-H 芳基化。通过调节底物比例和空间位阻，可选择性合成单芳基化（C1 位）或双芳基化（C1 和 C3 位）产物，产率达 44%-

88%。机理研究表明, 钯催化循环通过氧化加成、金属转移和还原消除完成, 银盐(Ag_2CO_3)在促进反应中起关键作用。该方法条件温和($120\text{ }^\circ\text{C}$, 24 h), 兼容吸电子和供电子基团, 并成功实现克级制备(产率 65%), 验证了其实际应用潜力。

钯催化的 C-H 烯化反应: 同样以醋酸钯作为催化剂, 以 L-焦谷氨酸为配体, 在乙酸溶液中实现了吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉与烯丙基酯的 C3-H 烯化反应。在最优条件下($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $100\text{ }^\circ\text{C}$, 36 h), 产率达 81%, 该条件也能兼容多种烯丙基酯(如丙烯酸乙酯、金刚烷烯丙酸酯)及药物分子(如 L-薄荷醇衍生物), 为吡咯并喹喔啉与生物活性分子的偶联提供了高效工具。

碘介导的 C-H 硒化/硫化反应: 在碘促进下, 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉与二芳基二硒醚或二硫醚在 DMSO 中发生选择性 C-H 官能化, 构建了 3-单硒化、1,3-双硒化及 1-硫化产物。通过调节底物比例和温度, 可精确控制反应位点与取代模式, 产率达 24%-85%。该反应无需过渡金属催化, 条件绿色($120\text{ }^\circ\text{C}$, 8 h), 适用于杂环硫醇(如噻吩硫醇), 并通过克级实验(产率 84%)和衍生化(如钯催化偶联)验证了其合成价值。

碱促进的炔基 C-H 芳硫化反应: 以咪唑为碱, 在乙腈中实现了 1-苯乙炔基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉与芳硫酚的选择性 C-H 硫化反应, 生成(Z)-或(E)-构型乙烯基硫化物, 产率达 75%-95%, Z/E 选择性为 10:1-1:1。该策略对杂环硫酚(如噻吩硫醇)和复杂取代底物(如 4-芳基衍生物)均适用, 并通过衍生化(硫氰化、碘化)展示了产物的多功能性。

氧化剂促进的炔基 C-H 芳硒化反应: 在过硫酸铵氧化下, 1-苯乙炔基吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉与二苯基二硒醚发生自由基介导的 C-H 硒化反应, 生成(E)-构型双硒化产物, 产率达 70%-85%。该反应无需金属催化剂, 室温下 45 min 即可完成, 条件温和且适用于多种取代底物, 进一步拓展了硒化反应的适用范围。

铜促进的 C1-H 胺化反应: 利用 $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$ 为催化剂, 以 NFSI 为胺化试剂, 在二氯乙烷中首次实现了吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的 C1 位直接胺化。反应在 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 下 30 min 内完成, 产率高达 96%, 对 7-、8-位取代基及 4-芳基取代底物均表现良好耐受性。克级实验表明其规模化潜力, 且产物可进一步衍生化为硫氰化或碘化衍生物, 为药物分子修饰提供了新途径。

本研究系统开发了吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的多位点 C-H 活化策略, 高效精准地构建了主要骨架, 显著提升了其合成效率与结构多样性。所有方法均具有操作简单、条件温和、底物普适性强等特点, 并通过克级实验和衍生化验证了其应用潜力, 为杂环化学与药物研发提供新思路。

7.2 创新

本文致力于吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的直接 C-H 活化反应，构建了多种 C-X 键，以增加吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉类衍生物的种类。而各种 C-H 活化反应过程都有其独特的优越性。

多位点选择性 C-H 活化策略的创新：本研究首次系统实现了吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的 C1、C3 及炔基 α -H 位点的精准官能化。通过催化剂与配体的协同设计（如钯/X-Phos、铜/四乙腈配合物），结合底物电子效应与空间位阻调控，突破了传统方法对取代基位置和反应位点的限制。例如，钯催化芳基化反应可选择性合成单/双取代产物，碘介导硒化反应通过条件调节实现单硒化与双硒化的可控转化。

绿色高效的反应体系：开发了多种无金属或低金属用量的催化体系（如碘促进的硒化/硫化反应），避免了贵金属依赖性和毒性副产物问题。碱促进的硫化反应和氧化剂介导的硒化反应均采用温和条件（室温至 120 °C），缩短反应时间（最短 30 min），显著提升原子经济性。例如，铜促进的胺化反应在 30 min 内产率高达 96%，且无需惰性气体保护。

底物普适性与功能多样性：研究覆盖了吡咯并喹喔啉骨架的 7-、8-、4-位取代基及杂环硫醇等复杂底物，兼容吸电子基（-NO₂、-CF₃）、供电子基（-OMe、-NH₂）及卤素（-Cl、-Br）。衍生化实验展示了产物的多功能性，如碘代产物可通过 Suzuki 偶联构建 C-C 键，硫氰化产物可作为药物修饰前体，为后续功能分子开发提供了灵活平台。

实际应用潜力验证：所有方法均通过克级实验验证了规模化可行性（如硒化反应克级产率 84%），并成功应用于生物活性分子的偶联。钯催化烯化反应与药物分子的结合，为抗肿瘤、抗炎等先导化合物的快速衍生化提供了高效工具。

7.3 展望

尽管我们对于吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉已经进行了相当一部分研究，但是仍然不全面，因此，在未来的工作中需要从以下几个方面进行进一步探索：

底物类型的拓展与合成方法优化：目前研究主要集中于吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉骨架，未来反应策略中，底物可引入其他含氮杂环骨架如吡啶、咪唑等，增加反应路线的适用范围。此外，引入手性配体或不对称催化体系，实现具有手型结构产物的合成，提升其在药物化学中的应用价值。

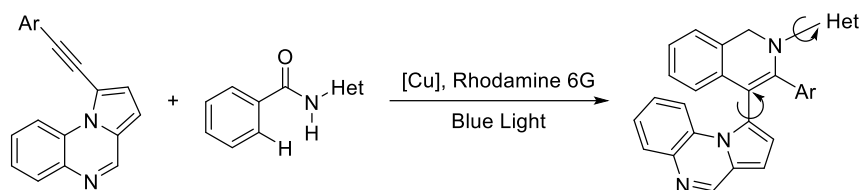


图7-2 新实验反应式

Figure 7-2 New method

生物活性与材料应用方面的探索：吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉具有广泛的生物活性，但是在之前的工作中仅研究了分子的合成路线，因此我们还可以进一步通过细胞实验和动物模型验证分子结构的生物活性和药理。同时，吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉化合物的光电性能（如载流子迁移率、荧光量子产率）也值得深入探索，我们也可以在反应过程中增加产物的材料性能表征，以应用为导向精准合成目标骨架，推动其在 OLED、有机太阳能电池等材料中的应用。

总之，本研究为吡咯并喹喔啉化学奠定了重要基础，未来通过跨学科合作与技术融合，有望在药物研发、功能材料及绿色合成领域实现更广泛的突破。

参考文献

- [1] Budke B, Tueckmantel W, Miles K, et al. Optimization of drug candidates that inhibit the D-loop activity of RAD51[J]. *ChemMedChem*, 2019, 14(10):1031-1040.
- [2] García-Marín J, Griera M, Sánchez-Alonso P, et al. Pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines: insulin mimetics that exhibit potent and selective inhibition against protein tyrosine phosphatase 1B[J]. *ChemMedChem*, 2020, 15(19):1788-1801.
- [3] Guillon J, Savrimoutou S, Rubio S, et al. 1-Phenyl-8-[[4-(pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalin-4-yl)phenyl]methyl]-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one: synthesis, crystal structure and anti-leukemic activity[J]. *Molbank*, 2020, 2020(1):M1113(1-7).
- [4] Carullo G, Mazzotta S, Giordano F, et al. Green synthesis of new pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines as antiproliferative agents in GPER-expressing breast cancer cells[J]. *Journal of Chemistry*, 2021, 2021:5596816.
- [5] Sánchez-Alonso P, Griera M, García-Marín J, et al. Pyrrolo[1,2-*a*]quinoxal-5-ium salts and 4,5-dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines: Synthesis, activity and computational docking for protein tyrosine phosphatase 1B[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2021, 44:116295.
- [6] Kumar M, Patil K T, Maity P, et al. Design, synthesis, and anticancer assessment of structural analogues of (E)-1-((3,4,5-trimethoxybenzylidene)amino)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[1,2-*a*]quinoxaline-2-carbonitrile (6b), an imidazo[1,2-*a*]quinoxaline-based non-covalent EGFR inhibitor[J]. *RSC Medicinal Chemistry*, 2024, 15(7):2322-2339.
- [7] Wang T, Tang Y, Yang Y, et al. Discovery of novel anti-tuberculosis agents with pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline-based scaffold[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2018, 28(11):2084-2090.
- [8] Primas N, Suzanne P, Verhaeghe P, et al. Synthesis and in vitro evaluation of 4-trichloromethylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines as new antiplasmodial agents[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 83:26-35.
- [9] Vidailac C, Guillon J, Moreau S, et al. Synthesis of new 4-[2-(alkylamino)ethylthio]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline and 5-[2-(alkylamino)ethylthio]pyrrolo[1,2-*a*]thieno[3,2-*e*]pyrazine derivatives, as potential bacterial multidrug resistance pump inhibitors[J]. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2008, 22(5):620-631.
- [10] Guillon J, Nim S, Moreau S, et al. Synthesis of new piperazinyl-pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline derivatives as inhibitors of *Candida albicans* multidrug transporters by a Buchwald-Hartwig cross-coupling reaction[J]. *RSC Advances*, 2020, 10(5):2915-2931.

- [11]Matsumoto S, Abe S, Akazome M. Selective synthesis and optical properties of diimidazo[1,2-*a*:5',1'-*c*]quinoxaline derivatives[J]. *Tetrahedron*,2019,75(26):3657-3665.
- [12]Karpe A, Parab A, Ganesan G, et al. Highly conjugated carbazole and pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline based small molecules for fluorescent detection of nitroexplosives[J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*,2022,431:114004.
- [13]Lade J J, Patil B N, Sathe P A, et al. Iron catalyzed cascade protocol for the synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines: a powerful tool to access solid state emissive organic luminophores[J]. *ChemistrySelect*,2017,2(23):6811-6817.
- [14]Patil B N, Lade J J, Vadagaonkar K S, et al. Pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline-based bipolar host materials for efficient red phosphorescent OLEDs[J]. *ChemistrySelect*,2018,3(35):10010-10018.
- [15]Sathe P, Karpe A, Patil B, et al. Synthesis, photophysical properties and DFT studies of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline hosted novel hole transporting molecules for perovskite solar cell (PSC)[J]. *Journal of Physical Organic Chemistry*,2022,35(12):1-7.
- [16]Divya K M, Savitha D P, Anjali Krishna G, et al. A thiophene based pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline fluorescent probe as a “turn-off” sensor for the selective nanomolar detection of sodium ion[J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*,2022,431:114046.
- [17]Cheeseman G W H T, B. Further syntheses and properties of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines[J]. *Journal of the Chemical Society*,1965(6):3678-3687.
- [18]Cheeseman G W H T, B. Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines from *N*-(2-acylamino)phenylpyrroles[J]. *Journal of the Chemical Society*,1966(9):852-855.
- [19]Nakamura I, Yamamoto Y. Transition-metal-catalyzed reactions in heterocyclic synthesis[J]. *Chemical Reviews*,2004,104(5):2127-2198.
- [20]Hartwig J F. Evolution of C-H bond functionalization from methane to methodology[J]. *Journal of the American Chemical Society*,2016,138(1):2-24.
- [21]Li Y, Liu X, Jiang H, et al. Palladium-catalyzed bromoalkynylation of C-C double bonds: ring-structure-dependent synthesis of 7-alkynyl norbornanes and cyclobutenyl halides[J]. *ChemInform*,2011,42(49):6341-6345.
- [22]Brotherton W S, Clark R J, Zhu L. Synthesis of 5-iodo-1, 4-disubstituted-1, 2, 3-triazoles mediated by in situ generated copper (I) catalyst and electrophilic triiodide ion[J]. *The Journal of Organic Chemistry*,2012,77(15):6443-6455.
- [23]Huang P, Yang Q, Chen Z, et al. Metal cocatalyzed tandem alkynylation cyclization reaction of in situ formed *N*-iminoisoquinolinium ylides with bromoalkynes via C-H bond activation[J]. *The Journal of Organic Chemistry*,2012,77(18):8092-8098.
- [24]Li Y, Zhao J, Chen H, et al. Pd-catalyzed and CsF-promoted reaction of bromoalkynes with isocyanides: regioselective synthesis of substituted 5-iminopyrrolones[J]. *Chemical Communications*,2012,48(29):3545-3547.

- [25]Pérez J M, Crosbie P, Lal S, et al. Copper (I)-phosphinite complexes in click cycloadditions: three-component reactions and preparation of 5-Iodotriazoles[J]. *ChemCatChem*,2016,8(13):2222-2226.
- [26]Wang W, Wei F, Ma Y, et al. Copper (I)-catalyzed three-component click/alkynylation: one-pot synthesis of 5-alkynyl-1,2,3-triazoles[J]. *Organic Letters*,2016,18(17):4158-4161.
- [27]Han W-J, Wang Y-R, Zhang J-W, et al. Cu-catalyzed oxyalkynylation and aminoalkynylation of unactivated alkenes: synthesis of alkynyl-featured isoxazolines and cyclic nitrones[J]. *Organic Letters*,2018,20(10):2960-2963.
- [28]Petko D, Koh S, Tam W. Transition metal-catalyzed reactions of alkynyl halides[J]. *Current Organic Synthesis*,2019,16(4):546-582.
- [29]Sun N, Li Y, Yin G, et al. Palladium-catalyzed alkynylative lactonization of unsaturated bicyclic carboxylic acids: synthesis of fused polycyclic γ -lactone compounds[J]. *European Journal of Organic Chemistry*,2013,2013(13):2541-2544.
- [30]Rong Z, Echavarren A M. Broad scope gold (I)-catalysed polyenyne cyclisations for the formation of up to four carbon-carbon bonds[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*,2017,15(10):2163-2167.
- [31]Yuan Q M, Dawei. A one-pot coupling/hydrolysis/condensation process to pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline[J]. *Journal of Organic Chemistry*,2008,73(13):5159-5162.
- [32]Pereira M D F T, Valerie. One-pot synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline derivatives via Iron-promoted aryl nitro reduction and aerobic oxidation of alcohols[J]. *Organic Letters* 2012,14(18):4754-4757.
- [33]Liu H, Duan T, Zhang Z, et al. One-pot Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline derivatives via a copper-catalyzed aerobic oxidative domino reaction[J]. *Organic Letters*,2015,17(12):2932-2935.
- [34]Zhang Z, Li J, Zhang G, et al. Iron-catalyzed intramolecular C(sp²)-N cyclization of 1-(*N*-Arylpyrrol-2-yl)ethanone *o*-Acetyl oximes toward pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline derivatives[J]. *The Journal of Organic Chemistry*,2015,80(13):6875-6884.
- [35]Lade J J, Patil B N, Vhatkar M V, et al. An Efficient synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines by copper-catalyzed C-H activation of arylacetic acids[J]. *Asian Journal of Organic Chemistry*,2017,6(11):1579-1583.
- [36]Dai C, Deng S, Zhu Q, et al. Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines via copper or iron-catalyzed aerobic oxidative carboamination of Csp³-H bonds[J]. *RSC Advances*,2017,7(70):44132-44135.
- [37]An Z, Zhao L, Wu M, et al. FeCl₃-Catalyzed synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline derivatives from 1-(2-aminophenyl)pyrroles through annulation and cleavage of cyclic ethers[J]. *Chemical Communications*,2017,53(84):11572-11575.

- [38]Hu S B, Zhai X Y, Shen H Q, et al. Iridium-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Polycyclic Pyrrolo/Indolo[1,2-*a*]quinoxalines and Phenanthridines[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*,2018,360(7):1334-1339.
- [39]To T A, Nguyen C T, Tran M H P, et al. A new pathway to pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines via solvent-free one-pot strategy utilizing FeMoSe nanosheets as efficient recyclable synergistic catalyst[J]. *Journal of Catalysis*,2019,377:163-173.
- [40]Chun S, Ahn J, Putta R R, et al. Direct synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines via Iron-catalyzed transfer hydrogenation between 1-(2-Nitrophenyl)pyrroles and alcohols[J]. *The Journal of Organic Chemistry*,2020,85(23):15314-15324.
- [41]Yan R, Guan X. Copper-catalyzed synthesis of alkyl-Substituted pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines from 2-(1H-Pyrrol-1-yl)anilines and Alkylboronic Acids[J]. *Synlett*,2020,31(04):359-362.
- [42]Togiti U K, Shukla A K, Bhattacharya A. Pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines from chalcones: An alternate route[J]. *Tetrahedron Letters*,2021,70:153008.
- [43]Ahn J, Lee S B, Song I, et al. Synthesis of 4-aryl pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines via Iron-catalyzed oxidative coupling from an unactivated methyl arene[J]. *The Journal of Organic Chemistry*,2021,86(11):7390-7402.
- [44]Nan J, Ma Q, Yin J, et al. RhIII-Catalyzed formal [5+1] cyclization of 2-pyrrolyl/indolylanilines using vinylene carbonate as a C1 synthon[J]. *Organic Chemistry Frontiers*,2021,8(8):1764-1769.
- [45]Geng M, Huang M, Kuang J, et al. Application of *N,N*-Dimethylethanolamine as a one-carbon synthon for the synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines, quinazolin-4-ones, and benzo[4,5]imidazoquinazolines via [5+1] annulation[J]. *The Journal of Organic Chemistry*,2022,87(21):14753-14762.
- [46]Liu S, Liang J, Zhang P, et al. Ruthenium-catalyzed divergent deaminative and denitrative C-N cleavages: facile access to quinoxalines[J]. *Organic Chemistry Frontiers*,2023,10(1):22-29.
- [47]Sheng X, Xian J, Liu S, et al. Green synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines by palladium-catalyzed transfer hydrogenation with nitriles as carbon synthons[J]. *Journal of Catalysis*,2023,421:156-161.
- [48]Li Y, Su Y-H, Dong D-J, et al. Chiral boron Lewis acid-catalyzed asymmetric synthesis of 4,5-dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines[J]. *RSC Advances*,2013,3(40):18275-18278.
- [49]Preetam A, Nath M. An eco-friendly Pictet–Spengler approach to pyrrolo- and indolo[1,2-*a*]quinoxalines using *p*-dodecylbenzenesulfonic acid as an efficient Brønsted acid catalyst[J]. *RSC Advances*,2015,5(28):21843-21853.
- [50]Wang S, Shao P, Du G, et al. MeOTf- and TBD-mediated carbonylation of ortho-arylanilines with CO₂ Leading to Phenanthridinones[J]. *The Journal of Organic Chemistry*,2016,81(15):6672-6676.

- [51]Xie C, Feng L, Li W, et al. Efficient synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines catalyzed by a Brønsted acid through cleavage of C-C bonds†[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*,2016,80(13):6875-6884.
- [52]Xie C, Zhang Z, Li D, et al. Dimethyl sulfoxide involved one-pot synthesis of quinoxaline derivatives[J]. *The Journal of Organic Chemistry*,2017,82(7):3491-3499.
- [53]Allan P N M, Ostrowska M I, Patel B. Acetic acid catalysed one-pot synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline derivatives[J]. *Synlett*,2019,30(19):2148-2152.
- [54]Nguyen T T, Phan N T S, Ho T H, et al. Elemental sulfur mediated synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines from 1-(2-Nitroaryl)pyrroles[J]. *Synthesis*,2021,53(21):4117-4123.
- [55]Liu S, Zhang P, Zhang Y, et al. Bifunctional acidic ionic liquid-catalyzed decarboxylative cascade synthesis of quinoxalines in water under ambient conditions[J]. *Organic Chemistry Frontiers*,2021,8(20):5858-5865.
- [56]Saini K M, Saunthwal R K, Kumar A, et al. Tandem 6π -azatriene electrocyclization of fused amino-cyclopentenones: synthesis of functionalized pyrrolo- and indolo-quinoxalines[J]. *Organic Letters*,2021,23(19):7586-7591.
- [57]Mandal S, Pramanik A. Three-component synthesis of pyrrolo/indolo[1,2-*a*]quinoxalines substituted with *o*-Biphenylester/*N*-arylcarbamate/*N*-arylurea: A domino approach involving spirocyclic ring opening[J]. *The Journal of Organic Chemistry*,2021,86(7):5047-5064.
- [58]Lee D H, Kim G Y, Kim J. Efficient synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines mediated by ethyl 2-(4-nitrophenyl)azocarboxylate[J]. *New Journal of Chemistry*,2022,74(4):2060-2067.
- [59]Jayaprakash S, Ramamohan M, Sridhar R, et al. Simple and highly efficient synthesis of indolo- and pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines promoted by molecular iodine[J]. *Synlett*,2015,26(8):1096-1100.
- [60]Wang C, Li Y, Zhao J, et al. An environmentally friendly approach to pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines using oxygen as the oxidant[J]. *Tetrahedron Letters*,2016,57(35):3908-3911.
- [61]Li J, Zhang J, Yang H, et al. A Green Aerobic Oxidative Synthesis of Pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines from Simple Alcohols without Metals and Additives[J]. *The Journal of Organic Chemistry*,2016,57(35):3908-3911.
- [62]Xie C, Zhang Z, Li D, et al. Dimethyl sulfoxide involved one-pot synthesis of quinoxaline derivatives[J]. *The Journal of Organic Chemistry*,2017,82(7):3491-3499.
- [63]Gong Y-F, Tang X-Y, Huo H-R. Metal-free synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines mediated by TEMPO oxoammonium salts[J]. *Synthesis*,2018,50(14):2727-2740.
- [64]Reddy L M, Reddy V V, Putta C S, et al. Domino oxidative cyclization for the one-pot synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline derivatives[J]. *ChemistrySelect*,2018,3(34):9881-9884.
- [65]Patil B N, Lade J J, Pardeshi S D, et al. Polyethylene-glycol- (PEG-400) mediated environmentally benign protocol for the synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines from benzyl amines at room temperature[J]. *ChemistrySelect*,2019,4(38):11362-11366.

- [66]Chang M-Y, Wu Y-S. HOAc-mediated cyclocondensation of 2-formylazaarenes and cyclic amines. synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]azaarenes[J]. The Journal of Organic Chemistry,2019,84(6):3638-3646.
- [67]Pardeshi S D, Patil B N, Patil P, et al. A highly divergent Pictet-Spengler approach for pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines from aryl amine using 1,2-dinitrobenzene as an oxidant[J]. Tetrahedron Letters,2019,60(47):151250.
- [68]Sun Q, Liu L, Yang Y, et al. Unexpected activated carbon-catalyzed pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines synthesis in water[J]. Chinese Chemical Letters,2019,30(7):1379-1382.
- [69]Zelina E Y, Nevolina T A, Sorotskaja L N, et al. Route to pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines via a furan ring opening-pyrrole ring closure sequence[J]. Tetrahedron Letters,2020,61(9):151532.
- [70]Li S, Xie C, Chu X, et al. KI-mediated one-pot transition-metal-free synthesis of 4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines[J]. European Journal of Organic Chemistry,2020,2020(31):4950-4956.
- [71]Chen W, Du Y, Wang M, et al. Synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinoxalines by I₂-mediated Csp³-H amination[J]. Organic Chemistry Frontiers,2020,7(22):3705-3708.
- [72]Viji M, Vishwanath M, Sim J, et al. α -Hydroxy acid as an aldehyde surrogate: metal-free synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines, quinazolinones, and other *N*-heterocycles via decarboxylative oxidative annulation reaction[J]. RSC Advances,2020,10(61):37202-37208.
- [73]Li S, Ren J, Ding C, et al. *N,N*-Dimethylformamide as carbon synthons for the synthesis of *N*-heterocycles: pyrrolo/indolo[1,2-*a*]quinoxalines and quinazolin-4-ones[J]. The Journal of Organic Chemistry,2021,86(23):16848-16857.
- [74]Li S, Feng L, Ma C. Simple and green synthesis of benzimidazoles and pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines via Mamedov heterocycle rearrangement[J]. New Journal of Chemistry,2021,45(21):9320-9323.
- [75]Lee D H, Kim G Y, Kim J. Efficient synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines mediated by ethyl 2-(4-nitrophenyl)azocarboxylate[J]. New Journal of Chemistry,2022,47(4):2060-2067.
- [76]Morelli E, Gemma S, Budriesi R, et al. Specific targeting of peripheral serotonin 5-HT₃ receptors. synthesis, biological investigation, and structure-activity relationships[J]. Journal of Medicinal Chemistry,2009,52(11):3548-3562.
- [77]Desplat V, Moreau S, Gay A, et al. Synthesis and evaluation of the antiproliferative activity of novel pyrrolo [1,2-*a*] quinoxaline derivatives, potential inhibitors of Akt kinase. Part II[J]. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry,2010,25(2):204-215.
- [78]Xu H, Fan L-L. Synthesis and antifungal activities of novel 5,6-dihydro-indolo[1,2-*a*]quinoxaline derivatives[J]. European Journal of Medicinal Chemistry,2011,46(5):1919-1925.
- [79]Aiping H, Chen M. Recent progress in biological activities and synthetic methodologies of pyrroloquinoxalines[J]. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry,2013,13(4):607-616.

- [80]Guillon J, Le Borgne M, Rimbault C, et al. Synthesis and biological evaluation of novel substituted pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline derivatives as inhibitors of the human protein kinase CK2[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*,2013,65:205-222.
- [81]Ronga L, Del Favero M, Cohen A, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel 4-alkapolyenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines as antileishmanial agents-Part III[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*,2014,81:378-393.
- [82]Liu Q, Wang W, Liu M. Recent progress in the catalytic synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline[J]. *Asian Journal of Organic Chemistry*,2023,12(8):e202300277.
- [83]Le H X, Hoang T N B, Tran T H, et al. Direct halogenation of the C1 H bond in pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines[J]. *Tetrahedron Letters*,2021,67:152879.
- [84]Liu Y, Wei Y, Yang Z, et al. Highly selective C3-H iodination of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*,2021,19(23):5191-5196.
- [85]Liu P, Liu Y, Li Y, et al. Solvent mediated selective C-H bond iodination of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline[J]. *Chinese Journal of Organic Chemistry*,2021,41(12):4789-4799.
- [86]Li Y, Liu Y, Hao D, et al. Regioselective bromination of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines[J]. *RSC Advances*,2024,14(49):36488-36496.
- [87]Li Y, Yang Z, Liu Y, et al. Cu-catalyzed direct C1-H difluoromethylation of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines[J]. *Molecular Catalysis*,2021,511:111747.
- [88]Li Y, Liu Y, Hao D, et al. Cu-catalyzed direct C1-H trifluoromethylation of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines[J]. *Tetrahedron*,2022,105:132610.
- [89]Yang Z, He J, Wei Y, et al. NCS-promoted thiocyanation and selenocyanation of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*,2020,18(44):9088-9094.
- [90]Ca T T, Le K T M, Phan S N T, et al. Copper-promoted direct sulfenylation of C1-H bonds in 4-aryl pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines[J]. *RSC Advances*,2022,12(54):34831-34836.
- [91]Li Y, Liu Y, Liu Y, et al. Metal-free sulfenylation of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline with diaryl disulfide facilitated by TBATB[J]. *Tetrahedron Chem*,2025,13:100123.
- [92]Yang Z, He J, Wei Y, et al. KI/TBHP-promoted [3+2] cycloaddition of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines and *N*-arylsulfonylhydrazones[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*,2020,18(17):3360-3366.
- [93]He G, Chen G. A practical strategy for the structural diversification of aliphatic scaffolds through the Palladium-catalyzed picolinamide-directed remote functionalization of unactivated C(sp³)-H bonds[J]. *Angewandte Chemie International Edition*,2011,50(22):5192-5196.
- [94]Ling P X, Fang S L, Yin X S, et al. Palladium-catalyzed arylation of unactivated γ -methylene C(sp³)-H and δ -C-H bonds with an oxazoline-carboxylate auxiliary[J]. *Chemistry - A European Journal*,2015,21(48):17503-17507.

- [95]Cabrera P J, Lee M, Sanford M S. Second-generation palladium catalyst system for transannular C-H functionalization of azabicycloalkanes[J]. *Journal of the American Chemical Society*,2018,140(16):5599-5606.
- [96]Das S, Bairy G, Jana R. Ligand-promoted γ -C(sp³)-H arylation and unsymmetrical diarylation to access unnatural amino acid derivatives[J]. *Organic Letters*,2018,20(9):2667-2671.
- [97]Das J, Guin S, Maiti D. Diverse strategies for transition metal catalyzed distal C(sp³)-H functionalizations[J]. *Chemical Science*,2020,11(40):10887-10909.
- [98]Singh P, Arulananda Babu S, Aggarwal Y, et al. Pd(II)-catalyzed, picolinamide-aided γ -Csp²-H functionalization of phenylglycinol: Access to γ -C-H arylated, alkylated and halogenated phenylglycinol scaffolds[J]. *Asian Journal of Organic Chemistry*,2020,10(1):180-185.
- [99]Tang S, Xu Z H, Liu T, et al. Radical 1,4-aryl migration enabled remote cross-electrophile coupling of α -amino- β -bromo acid esters with aryl bromides[J]. *Angewandte Chemie International Edition*,2021,60(39):21360-21367.
- [100]Wang Q, Zhu W, Sun Q, et al. Pd-catalyzed ortho-directed C-H glycosylation of arenes using *N*-linked bidentate auxiliaries[J]. *Chinese Journal of Chemistry*,2021,39(3):571-576.
- [101]Cabrera P J, Lee M, Sanford M S. Second-generation Palladium catalyst system for transannular C-H functionalization of azabicycloalkanes[J]. *Journal of the American Chemical Society*,2018,140(16):5599-5606.
- [102]Campos J F, Scherrmann M-C, Berteina-Raboin S. Eucalyptol: a new solvent for the synthesis of heterocycles containing oxygen, sulfur and nitrogen[J]. *Green Chemistry*,2019,21(6):1531-1539.
- [103]Saha M, Das A R. Hypervalent iodine promoted ortho diversification: 2-aryl benzimidazole, quinazoline and imidazopyridine as directing templates[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*,2020,18(5):941-955.
- [104]Cheng Q, Tu H-F, Zheng C, et al. Iridium-catalyzed asymmetric allylic substitution reactions[J]. *Chemical Reviews*,2019,119(3):1855-1969.
- [105]Dutta S, Bhattacharya T, Werz D B, et al. Transition-metal-catalyzed C-H allylation reactions[J]. *Chem*,2021,7(3):555-605.
- [106]Ma Y-N, Zhang H-Y, Yang S-D. Pd(II)-catalyzed P(O)R₁R₂-directed asymmetric C-H activation and dynamic kinetic resolution for the synthesis of chiral biaryl phosphates[J]. *Organic Letters*,2015,17(8):2034-2037.
- [107]Li S-X, Ma Y-N, Yang S-D. P(O)R₂-directed enantioselective C-H olefination toward chiral atropisomeric phosphine-olefin compounds[J]. *Organic Letters*,2017,19(7):1842-1845.
- [108]Yao Q J, Zhang S, Zhan B B, et al. Atroposelective synthesis of axially chiral biaryls by Palladium-catalyzed asymmetric C-H olefination enabled by a transient chiral auxiliary[J]. *Angewandte Chemie International Edition*,2017,56(23):6617-6621.

- [109]Liao G, Yao Q J, Zhang Z Z, et al. Scalable, Stereocontrolled formal syntheses of (+)-isoschizandrin and (+)-steganone: Development and applications of Palladium(II)-catalyzed atroposelective C-H alkynylation[J]. *Angewandte Chemie International Edition*,2018,57(14):3661-3665.
- [110]Luo J, Zhang T, Wang L, et al. Enantioselective synthesis of biaryl atropisomers by Pd-catalyzed C-H olefination using chiral spiro phosphoric acid ligands[J]. *Angewandte Chemie International Edition*,2019,58(20):6708-6712.
- [111]Jin L, Yao Q-J, Xie P-P, et al. Atroposelective synthesis of axially chiral styrenes via an asymmetric C-H functionalization strategy[J]. *Chem*,2020,6(2):497-511.
- [112]Yao Q-J, Xie P-P, Wu Y-J, et al. Enantioselective synthesis of atropisomeric anilides via Pd(II)-catalyzed asymmetric C-H olefination[J]. *Journal of the American Chemical Society*,2020,142(42):18266-18276.
- [113]Zhan B-B, Jia Z-S, Luo J, et al. Palladium-catalyzed directed atroposelective C-H allylation via β -H elimination: 1,1-disubstituted alkenes as allyl surrogates[J]. *Organic Letters*,2020,22(24):9693-9698.
- [114]Zhan B B, Wang L, Luo J, et al. Synthesis of axially chiral biaryl-2-amines by PdII-catalyzed free-amine-directed atroposelective C-H olefination[J]. *Angewandte Chemie International Edition*,2020,59(9):3568-3572.
- [115]Liu C-X, Zhang W-W, Yin S-Y, et al. Synthesis of atropisomers by transition-metal-catalyzed asymmetric C-H functionalization reactions[J]. *Journal of the American Chemical Society*,2021,143(35):14025-14040.
- [116]Wu Y-J, Xie P-P, Zhou G, et al. Atroposelective synthesis of *N*-aryl peptoid atropisomers via a palladium(ii)-catalyzed asymmetric C-H alkynylation strategy[J]. *Chemical Science*,2021,12(27):9391-9397.
- [117]Yang C, Wu T-R, Li Y, et al. Facile synthesis of axially chiral styrene-type carboxylic acids via palladium-catalyzed asymmetric C-H activation[J]. *Chemical Science*,2021,12(10):3726-3732.
- [118]Saha A, Guin S, Ali W, et al. Photoinduced regioselective olefination of arenes at proximal and distal sites[J]. *Journal of the American Chemical Society*,2022,144(4):1929-1940.
- [119]Geng J, Fang Z, Tu G, et al. Non-directed highly para-selective C-H functionalization of TIPS-protected phenols promoted by a carboxylic acid ligand[J]. *Chinese Chemical Letters*,2023,34(3):107609.
- [120]Wan L, Dastbaravardeh N, Li G, et al. Cross-coupling of remote meta-C-H bonds directed by a U-Shaped Template[J]. *Journal of the American Chemical Society*,2013,135(48):18056-18059.
- [121]Mihai M T, Genov G R, Phipps R J. Access to the meta position of arenes through transition metal catalysed C-H bond functionalisation: a focus on metals other than palladium[J]. *Chemical Society Reviews*,2018,47(1):149-171.

- [122]Meng G, Lam N Y S, Lucas E L, et al. Achieving site-selectivity for C-H activation processes based on distance and geometry: A carpenter's approach[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2020,142(24):10571-10591.
- [123]Porey S, Zhang X, Bhowmick S, et al. Alkyne linchpin strategy for drug: Pharmacophore conjugation: Experimental and computational realization of a meta-selective inverse sonogashira coupling[J]. *Journal of the American Chemical Society*,2020,142(8):3762-3774.
- [124]Zhang Z, Tanaka K, Yu J-Q. Remote site-selective C-H activation directed by a catalytic bifunctional template[J]. *Nature*,2017,543(7646):538-542.
- [125]Naksomboon K, Poater J, Bickelhaupt F M, et al. para-Selective C-H olefination of aniline derivatives via Pd/S,O-ligand catalysis[J]. *Journal of the American Chemical Society*,2019,141(16):6719-6725.
- [126]Jia W-L, Westerveld N, Wong K M, et al. Selective C-H olefination of indolines (C5) and tetrahydroquinolines (C6) by Pd/S,O-ligand catalysis[J]. *Organic Letters*,2019,21(23):9339-9342.
- [127]Allmang C, Wurth L, Krol A. The selenium to selenoprotein pathway in eukaryotes: More molecular partners than anticipated[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*,2009,1790(11):1415-1423.
- [128]Tiano L, Fedeli D, Santoni G, et al. Ebselen prevents mitochondrial ageing due to oxidative stress: in vitro study of fish erythrocytes[J]. *Mitochondrion*,2003,2(6):428-436.
- [129]Nogueira C W, Zeni G, Rocha J B T. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology[J]. *Chemical Reviews*,2004,3(2):1277-1357.
- [130]Zhang S, An B, Li J, et al. Synthesis and evaluation of selenium-containing indole chalcone and diarylketone derivatives as tubulin polymerization inhibition agents[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*,2017,15(35):7404-7410.
- [131]Zhang P P, Lu L, Shen Q. Recent Progress on Direct Trifluoromethylthiolating reagents and methods[J]. *Huaxue Xuebao*,2017,75(8):744-769.
- [132]Zhao X, Wei A Q, Li T J, et al. Transition-metal free direct difluoromethylthiolation of electron-rich aromatics with difluoromethanesulfonyl chloride[J]. *Org. Chem. Front.*,2017,4(2):232-235.
- [133]Dong T, Nie J, Zhang C P. A Convenient, Transition metal-free synthesis of difluoromethyl selenoethers from organic selenocyanates and TMSCF₂H[J]. *Tetrahedron*,2018,74(39):5642-5649.
- [134]Ghiazza C, Debrauwer V, Billard T, et al. Exploring the reactivity of trifluoromethyl tolueneselenosulfonate with alkynes under copper catalysis[J]. *Chemistry - A European Journal*,2018,24(1):97-100.
- [135]Ghiazza C, Debrauwer V, Monnereau C, et al. Visible-light-mediated metal-free synthesis of trifluoromethylselenolated arenes[J]. *Angewandte Chemie International Edition*,2018,57(36):11781-11785.

- [136] Ghiazza C, Khrouz L, Monnereau C, et al. Visible-light promoted fluoroalkylselenolation: Toward the reactivity of unsaturated compounds[J]. *Chemical Communications*,2018,54(71):9909-9912.
- [137]Ghiazza C, Ndiaye M, Hamdi A, et al. Regioselective remote C-H fluoroalkylselenolation of 8-aminoquinolines[J]. *Tetrahedron*,2018,74(45):6521-6526.
- [138]Ghiazza C, Tlili A, Billard T. Direct α -C-H trifluoromethylselenolation of carbonyl compounds[J]. *European Journal of Organic Chemistry*,2018,2018(27-28):3680-3683.
- [139]Glenadel Q, Ismalaj E, Billard T. A metal-free route to heterocyclic trifluoromethyl-and fluoroalkylselenolated molecules[J]. *Organic Letters*,2018,20(1):56-59.
- [140]Ivanova A, Arsenyan P. Rise of diselenides: Recent advances in the synthesis of heteroarylselenides[J]. *Coordination Chemistry Reviews*,2018,370:55-68.
- [141]Lee K N, Lee J W, Ngai M Y. Recent development of catalytic trifluoromethoxylation reactions[J]. *Tetrahedron*,2018,74(50):7127-7135.
- [142]Perin G, Araujo D R, Nobre P C, et al. Ultrasound-promoted synthesis of 2-organoselanyl-naphthalenes using Oxone in aqueous medium as an oxidizing agent[J]. *Peer J*,2018,6:e4706(1-15).
- [143]Tlili A, Ismalaj E, Glenadel Q, et al. Synthetic approaches to trifluoromethylselenolated compounds[J]. *Chemistry - A European Journal*,2018,24(15):3659-3670.
- [144]Xu Y L, Yang X Y, Fang H. Additive-and photocatalyst-free borylation of arylazo sulfones under visible light[J]. *Journal of Organic Chemistry*,2018,83(20):12831-12837.
- [145]Zhang X, Wang C, Jiang H, et al. Convenient synthesis of selenyl-indoles via iodide ion-catalyzed electrochemical C-H selenation[J]. *Chemical Communications*,2018,54(63):8781-8784.
- [146]Zhao X, Zheng X C, Tian M M, et al. Visible-light photocatalytic trifluoromethylthiolation of aryldiazonium salts: conversion of amino group into trifluoromethylthiol group[J]. *Organic Chemistry Frontiers*,2018,5(18):2636-2640.
- [147]Dix S, Jakob M, Hopkinson M N. Deoxytrifluoromethylthiolation and selenylation of alcohols by using benzothiazolium reagents[J]. *Chemistry - A European Journal*,2019,25(32):7635-7639.
- [148]Ghiazza C, Billard T, Tlili A. merging visible-light catalysis for the direct late-stage group-16-trifluoromethyl bond formation[J]. *Chemistry - A European Journal*,2019,25(26):6482-6495.
- [149]Hardy M A, Chachignon H, Cahard D. Advances in Asymmetric Di- and Trifluoromethylthiolation, and di- and trifluoromethoxylation reactions[J]. *Asian Journal of Organic Chemistry*,2019,8(5):591-609.
- [150]Lee J W, Lee K N, Ngai M Y. Synthesis of Tri- and Difluoromethoxylated Compounds by Visible-Light Photoredox Catalysis[J]. *Angewandte Chemie International Edition*,2019,58(33):11171-11181.

- [151] Lee J W, Zheng W, Morales-Rivera C A, et al. Catalytic Radical Difluoromethoxylation of Arenes and Heteroarenes[J]. *Chemical Science*, 2019, 10(11): 3217-3222.
- [152] Pannecoucke X, Besset T. Use of ArSO₂SRf Reagents: an Efficient Tool for the Introduction of SRf Moieties[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2019, 17(7): 1683-1693.
- [153] Zhang X F, Tang P P. Recent Advances in New Trifluoromethoxylation Reagents[J]. *Science China Chemistry*, 2019, 62(5): 525-532.
- [154] Jin G-Q, Gao W-X, Zhou Y-B, et al. Synthesis of selenated isochromenones by AgNO₃-catalyzed three-component reaction of alkynylaryl esters, selenium powder and ArB(OH)₂[J]. *RSC Advances*, 2020, 10(51): 30439-30442.
- [155] Li J, Liu X, Deng J, et al. Electrochemical diselenylation of indolizines via intermolecular C-Se formation with 2-methylpyridines, α -bromoketones and diselenides[J]. *Chemical Communications*, 2020, 56(5): 735-738.
- [156] Lu K, Li Q, Xi X, et al. Metal-Free Difluoromethylselenolation of Arylamines Under Visible-Light Photocatalysis[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2020, 85(2): 1224-1231.
- [157] Kundu D. Synthetic strategies for aryl/heterocyclic selenides and tellurides under transition-metal-catalyst free conditions[J]. *RSC Advances*, 2021, 11(12): 6682-6698.
- [158] Han Q-Y, Zhao C-L, Dong T, et al. Metal-free oxidative trifluoromethylselenolation of electron-rich (hetero)arenes with the readily available [Me₄N][SeCF₃] reagent†[J]. *Organic Chemistry Frontiers*, 2019, 6(15): 2732-2737.
- [159] Nozawa-Kumada K, Osawa S, Ojima T, et al. Transition-Metal-Free Trifluoromethylation of Benzyl Bromides Using Trifluoromethyltrimethylsilane and CsF in 1,2-Dimethoxyethane[J]. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 2020, 9(5): 765-768.
- [160] Ebewe R O. *Polymer science and technology*[M]. CRC press, 2000.
- [161] Roncali J, Blanchard P, Frère P. 3,4-Ethylenedioxythiophene (EDOT) as a versatile building block for advanced functional π -conjugated systems[J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2005, 15(16): 1589-1610.
- [162] Dou L, You J, Hong Z, et al. 25th Anniversary Article: A Decade of Organic/Polymeric Photovoltaic Research[J]. *Advanced Materials*, 2013, 25(46): 6642-6671.
- [163] Mark H F. *Encyclopedia of polymer science and technology, concise*[M]. John Wiley & Sons, 2013.
- [164] Jeffries-El M, Kobilka B M, Hale B J. Optimizing the Performance of Conjugated Polymers in Organic Photovoltaic Cells by Traversing Group 16[J]. *Macromolecules*, 2014, 47(21): 7253-7271.
- [165] Abiko Y, Nakabayashi K, Mori H. RAFT Polymerization of Phenyl Vinyl Sulfide Using Trithiocarbonate Mediating Agents and Synthesis of Block Copolymers[J]. *Macromolecular Symposia*, 2015, 349(1): 34-43.

- [166]Lee I-H, Shin S, Choi T-L. Building supermicelles from simple polymers[J]. *Science*,2015,347(6228):1310-1311.
- [167]Nakabayashi K, Abiko Y, Mori H. RAFT Polymerization of S-Vinyl Sulfide Derivatives and Synthesis of Block Copolymers Having Two Distinct Optoelectronic Functionalities[J]. *Macromolecules*,2013,46(15):5998-6012.
- [168]Kausar A, Zulfiqar S, Sarwar M I. Recent Developments in Sulfur-Containing Polymers[J]. *Polymer Reviews*,2014,54(2):185-267.
- [169]Lowe A B. Thiol-yne 'click'/coupling chemistry and recent applications in polymer and materials synthesis and modification[J]. *Polymer*,2014,55(22):5517-5549.
- [170]Liu J-G, Ueda M. High refractive index polymers: fundamental research and practical applications[J]. *Journal of Materials Chemistry*,2009,19(47):8907-8919.
- [171]Kilcher G, Wang L, Duckham C, et al. Polysulfide Networks. In Situ Formation and Characterization of the Elastomeric Behavior[J]. *Macromolecules*,2007,40(14):5141-5149.
- [172]Abiko Y, Matsumura A, Nakabayashi K, et al. Thermoresponsive core-shell nanoparticles with cross-linked π -conjugate core based on amphiphilic block copolymers by RAFT polymerization and palladium-catalyzed coupling reactions[J]. *Polymer*,2014,55(23):6025-6035.
- [173]Kohler E P, Potter H. The Properties of Unsaturated Sulfur Compounds. I. Alpha Beta Unsaturated Sulfones[J]. *Journal of the American Chemical Society*,1935,57(7):1316-1321.
- [174]Geng Z, Shin J J, Xi Y, et al. Click chemistry strategies for the accelerated synthesis of functional macromolecules[J]. *Journal of Polymer Science*,2021,59:963.
- [175]Worch J C, Dove A P. Click Step-Growth Polymerization and E/Z Stereochemistry Using Nucleophilic Thiol-yne/-ene Reactions: Applying Old Concepts for Practical Sustainable (Bio)Materials[J]. *Accounts of Chemical Research*,2022,55(17):2355-2369.
- [176]Degtyareva E S, Burykina J V, Fakhrutdinov A N, et al. Pd-NHC Catalytic System for the Efficient Atom-Economic Synthesis of Vinyl Sulfides from Tertiary, Secondary, or Primary Thiols[J]. *ACS Catalysis*,2015,5(12):7208-7213.
- [177]Ma H, Ren X, Zhou X, et al. Palladium and copper CO-catalyzed Markovnikov hydrothiolation of terminal olefins and alkynes[J]. *Tetrahedron Letters*,2015,56(44):6022-6029.
- [178]Modem S, Kankala S, Balaboina R, et al. Decarbonylation of Salicylaldehyde Activated by p-Cymene Ruthenium(II) Dimer: Implication for Catalytic Alkyne Hydrothiolation[J]. *European Journal of Organic Chemistry*,2016,2016(27):4635-4642.
- [179]Cong Z-S, Zhang Y, Du G-F, et al. N-heterocyclic carbene-catalyzed regio- and stereoselective hydrothiolation reaction of alkynes[J]. *Synthetic Communications*,2018,48(14):1838-1846.

- [180] Eremin D B, Boiko D A, Borkovskaya E V, et al. Ten-fold boost of catalytic performance in thiol-yne click reaction enabled by a palladium diketone complex with a hexafluoroacetylacetonate ligand[J]. *Catalysis Science & Technology*, 2018, 8(12): 3073-3080.
- [181] Uno D, Nogi K, Yorimitsu H. Palladium-Catalyzed Arylthiolation of Alkynes Enabled by Surmounting Competitive Dimerization of Alkynes[J]. *Organic Letters*, 2019, 21(20): 8295-8299.
- [182] Ziyaei Halimehjani A, Breit B. Catalyst-free hydrothiolation of alkynes with dithiocarbamic acids[J]. *Chemical Communications*, 2019, 55(9): 1253-1255.
- [183] Sahharova L T, Gordeev E G, Eremin D B, et al. Pd-Catalyzed Synthesis of Densely Functionalized Cyclopropyl Vinyl Sulfides Reveals the Origin of High Selectivity in a Fundamental Alkyne Insertion Step[J]. *ACS Catalysis*, 2020, 10(17): 9872-9888.
- [184] Mondal S, Yashmin S, Khan A T. Synthesis of vinyl sulfides and thioethers via a hydrothiolation reaction of 4-hydroxydithiocoumarins and arylacetylenes/styrenes[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2021, 19(42): 9223-9230.
- [185] Nador F, Mancebo-Aracil J, Zanotto D, et al. Thiol-yne click reaction: an interesting way to derive thiol-provided catechols[J]. *RSC Advances*, 2021, 11(4): 2074-2082.
- [186] Wang D, Peng H-Y, Yang M-M, et al. Cs₂CO₃-Promoted Hydrothiolation of Alkynes with Aryl Thioureas: Stereoselective Synthesis of (Z)-Vinyl Sulfides[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2021, 86(12): 8457-8464.
- [187] Bolt M, Delaude L, Žak P. Rhodium catalysts with superbulky NHC ligands for the selective α -hydrothiolation of alkynes[J]. *Dalton Transactions*, 2022, 51(11): 4429-4434.
- [188] Xiao Q, Tong Q-X, Zhong J-J. Recent Advances in Visible-Light Photoredox Catalysis for the Thiol-Ene/Yne Reactions[J]. *Molecules*, 2022, 27(3): 619.
- [189] Chen J, Bai X, Jiang H, et al. Metal-free radical selenothiocyanation of terminal and internal alkynes[J]. *Chemical Communications*, 2024, 60(74): 10196-10199.
- [190] Sun Y, Song N, Han Y, et al. Organic Base-Facilitated Thiol-Thioalkyne Reaction with Exclusive Regio- and Stereoselectivity[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2023, 88(21): 15130-15141.
- [191] Bo Z, Ji-Jun Z, Sheng H, et al. Base-catalyzed stereoselective hydrophenoxylation and hydrothiolation of hexafluorobutyne[J]. *Tetrahedron Letters*, 2020, 61(13): 151693.
- [192] Li F-H, Cai Z-J, Yin L, et al. Silver-Catalyzed Regioselective Fluorination of Carbonyl Directed Alkynes: Synthesis of α -Fluoroketones[J]. *Organic Letters*, 2017, 18(5): 941-955.
- [193] Cao W-B, Xu X-P, Ji S-J. Copper-Catalyzed Sequential C(sp²)/C(sp³)-H Amination of 2-Vinylanilines with *N*-Fluorobenzenesulfonimide[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2019, 361(8): 1771-1776.
- [194] Kawakami T, Murakami K, Itami K. Catalytic C-H Imidation of Aromatic Cores of Functional Molecules: Ligand-Accelerated Cu Catalysis and Application to Materials- and

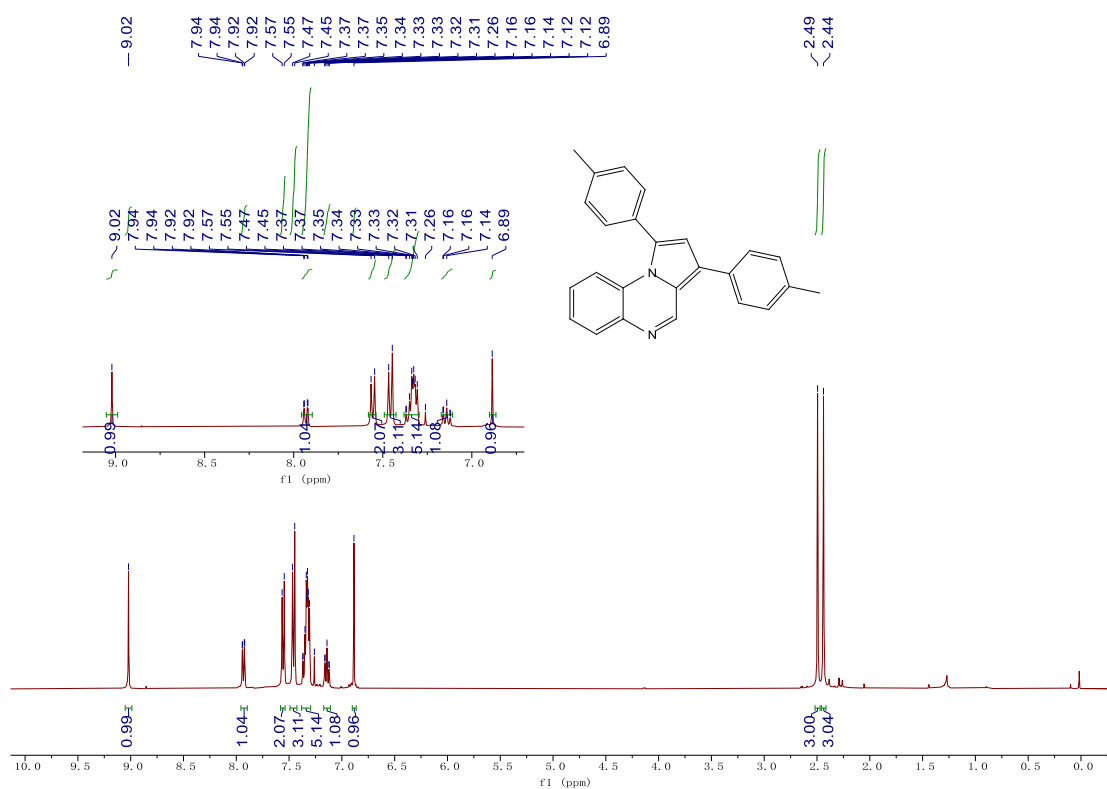
Biology-Oriented Aromatics[J]. *Journal of the American Chemical Society*,2015,137(7):2460-2463.

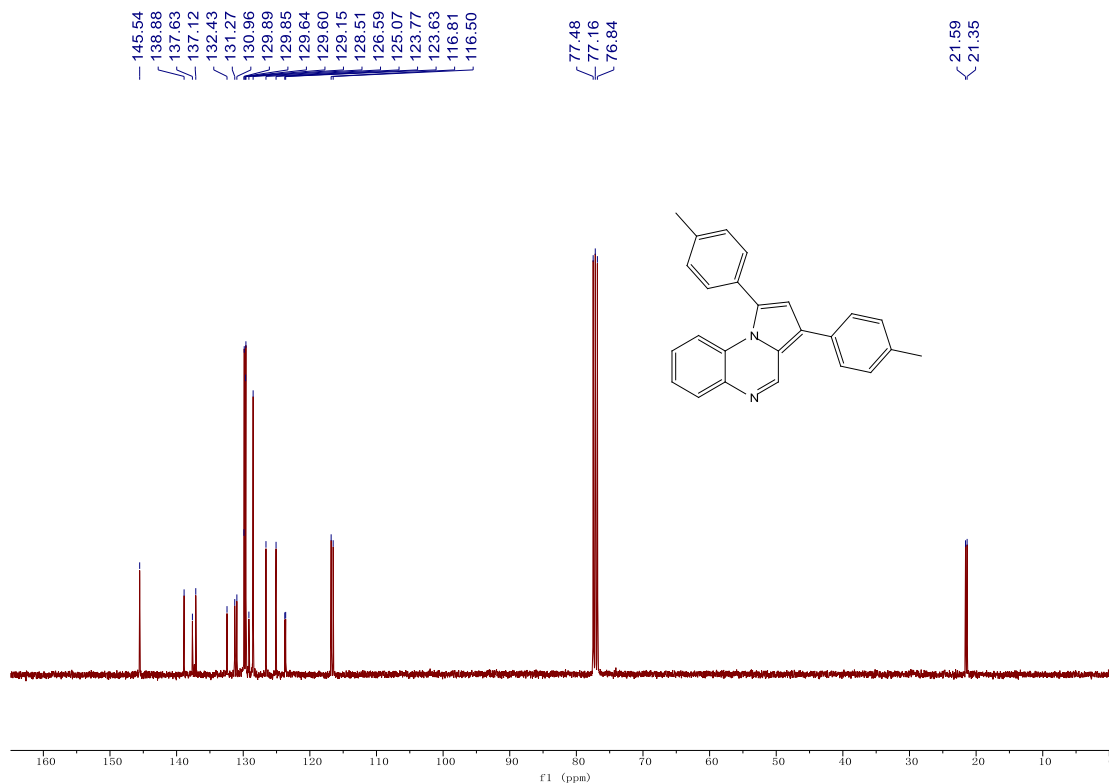
[195]Lu S, Tian L-L, Cui T-W, et al. Copper-Mediated C–H Amination of Imidazopyridines with N-Fluorobenzenesulfonimide[J]. *The Journal of Organic Chemistry*,2018,83(22):13991-14000.

[196]Zheng K, Zhou E, Zhang L, et al. Catalyst controlled remote C-H activation of 8-aminoquinolines with NFSI for C-N versus C-F coupling[J]. *Catalysis Communications*,2021,158:106336.

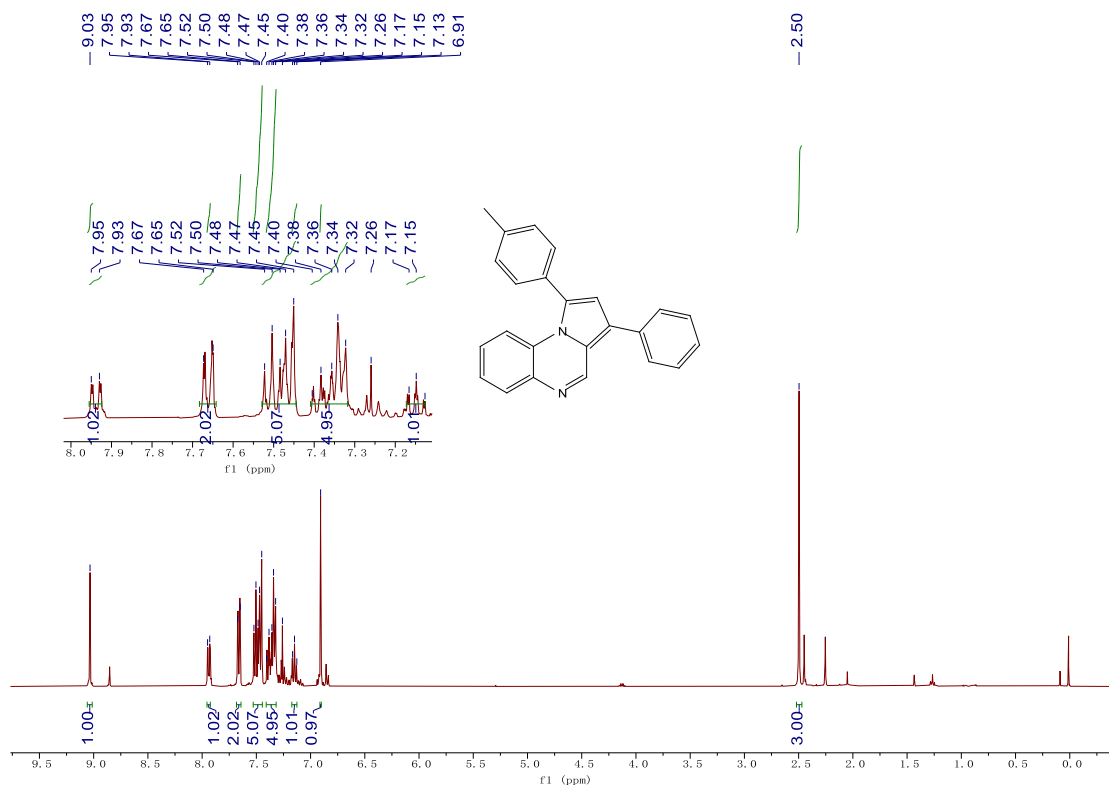
附录

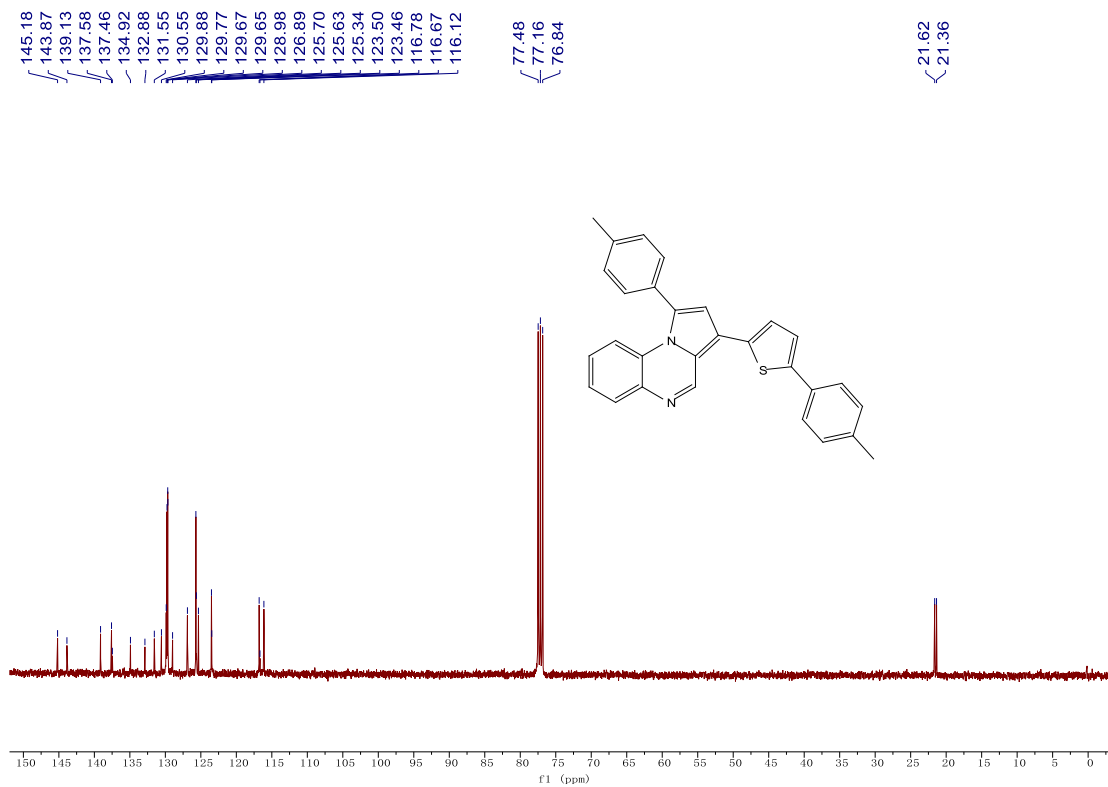
核磁谱图

1,3-iodopyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline [3a]



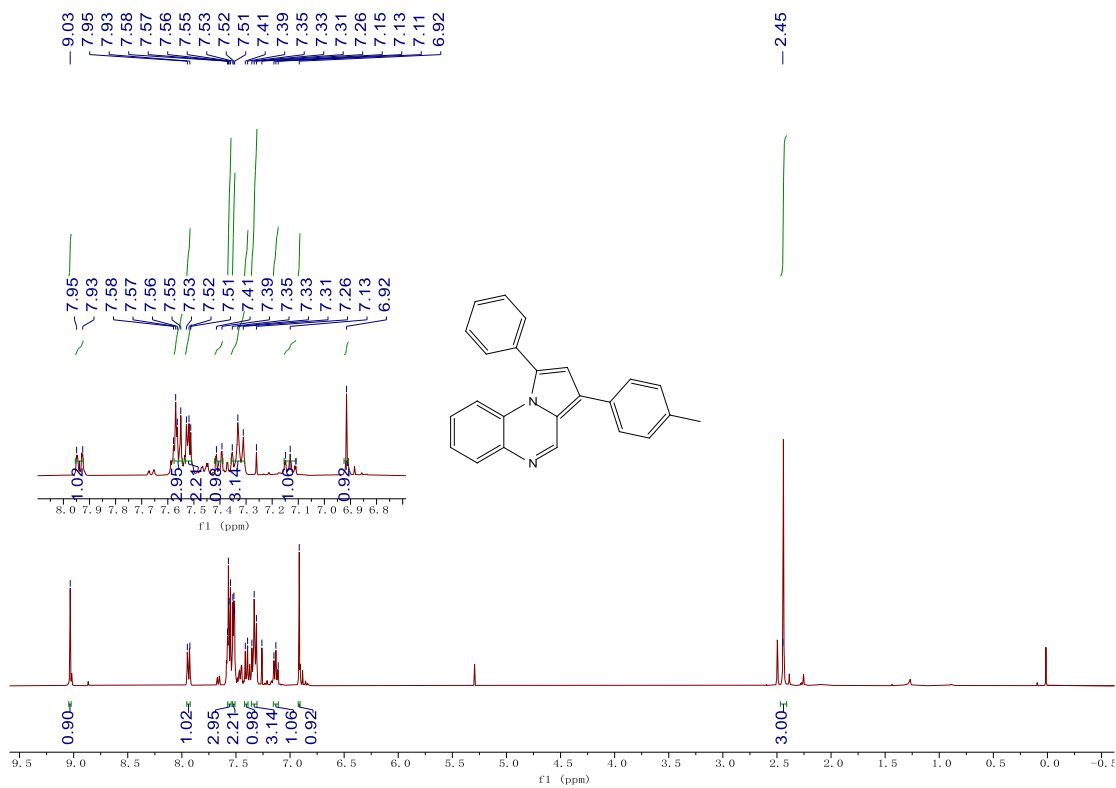
3-phenyl-1-(p-tolyl)pyrrolo[1,2-a]quinoxaline [3n]

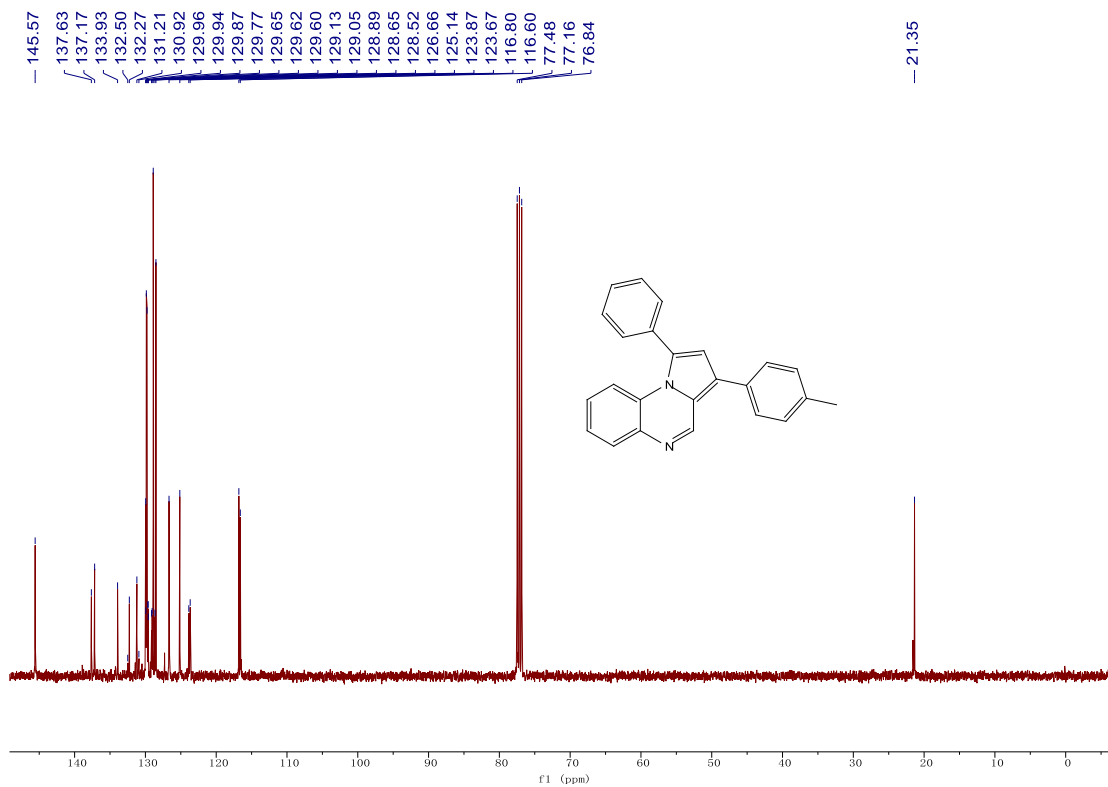




1-

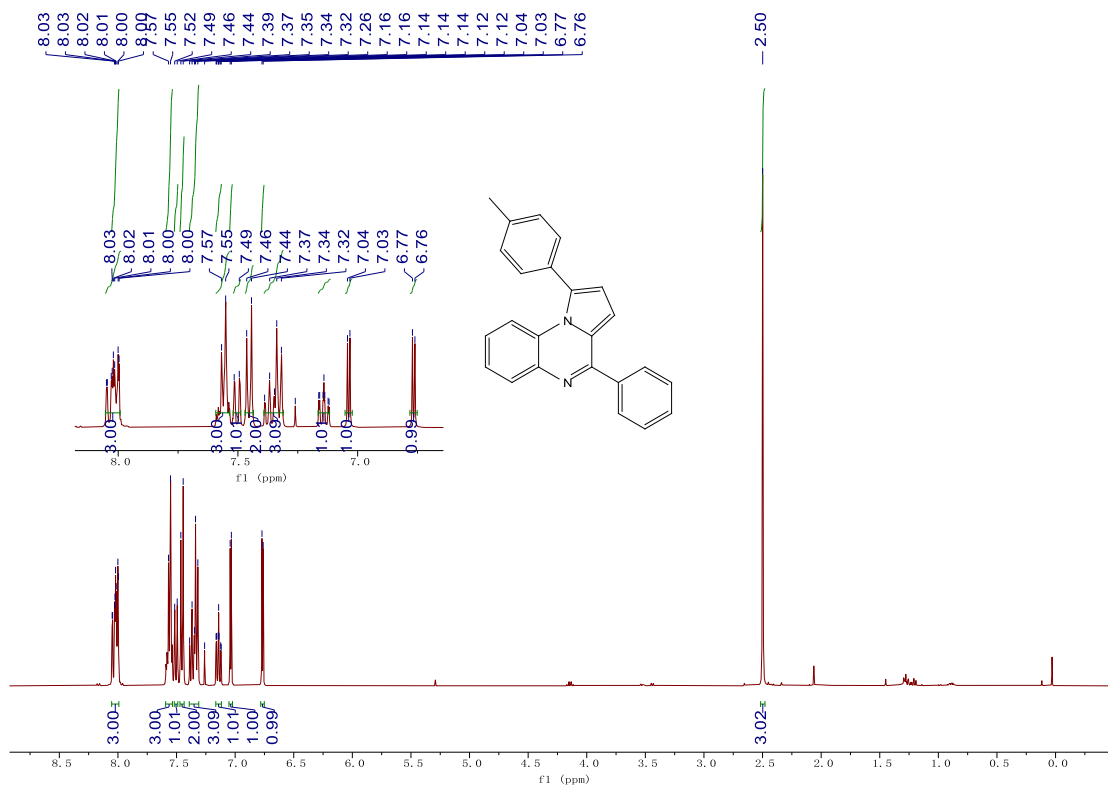
phenyl-3-(p-tolyl)pyrrolo[1,2-a]quinoxaline [3r]

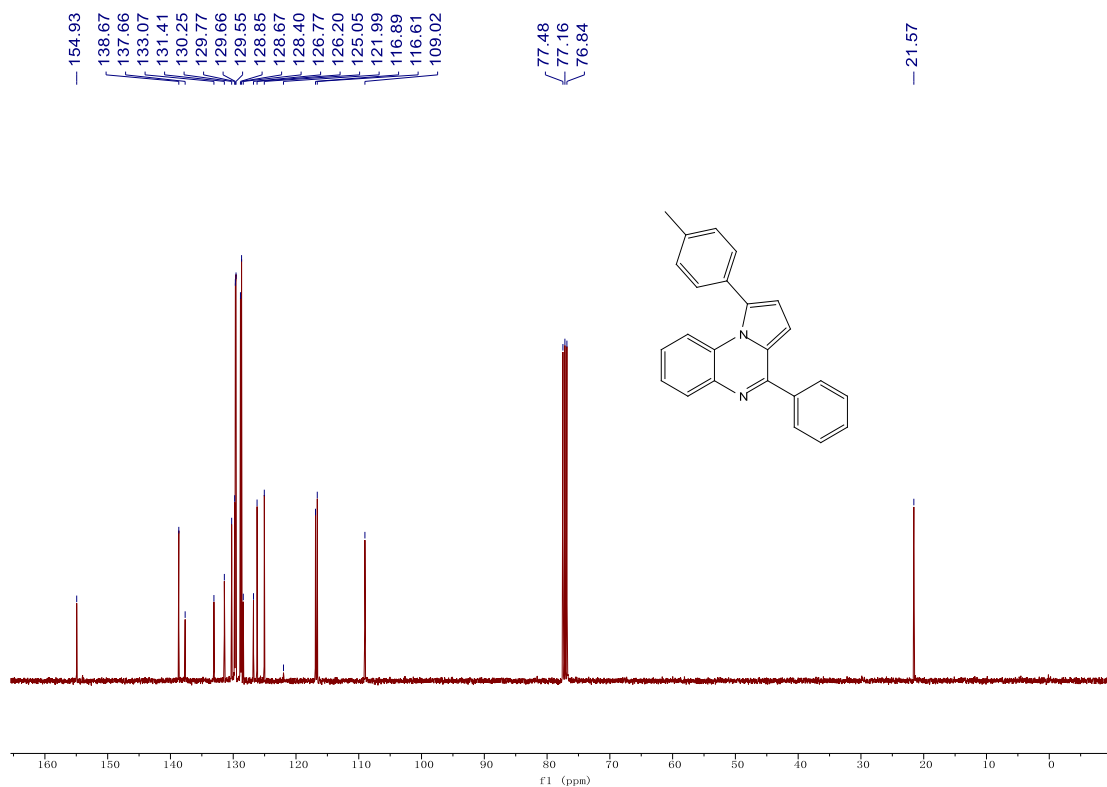




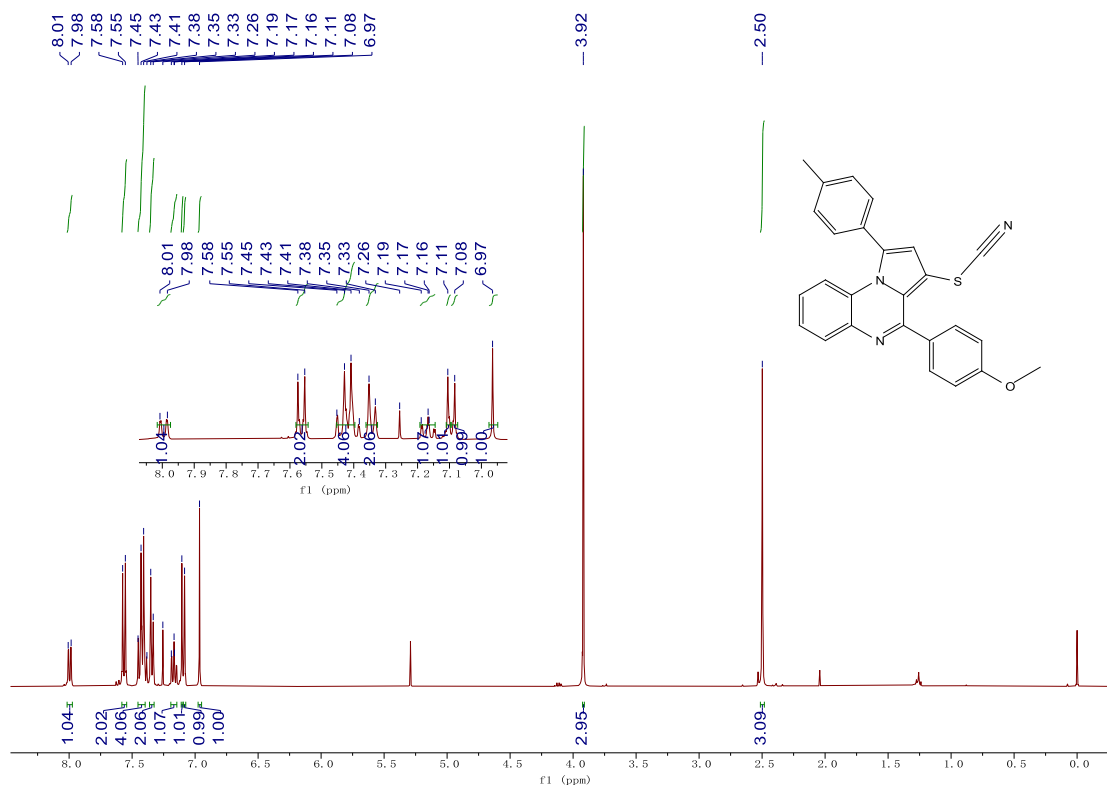
4-

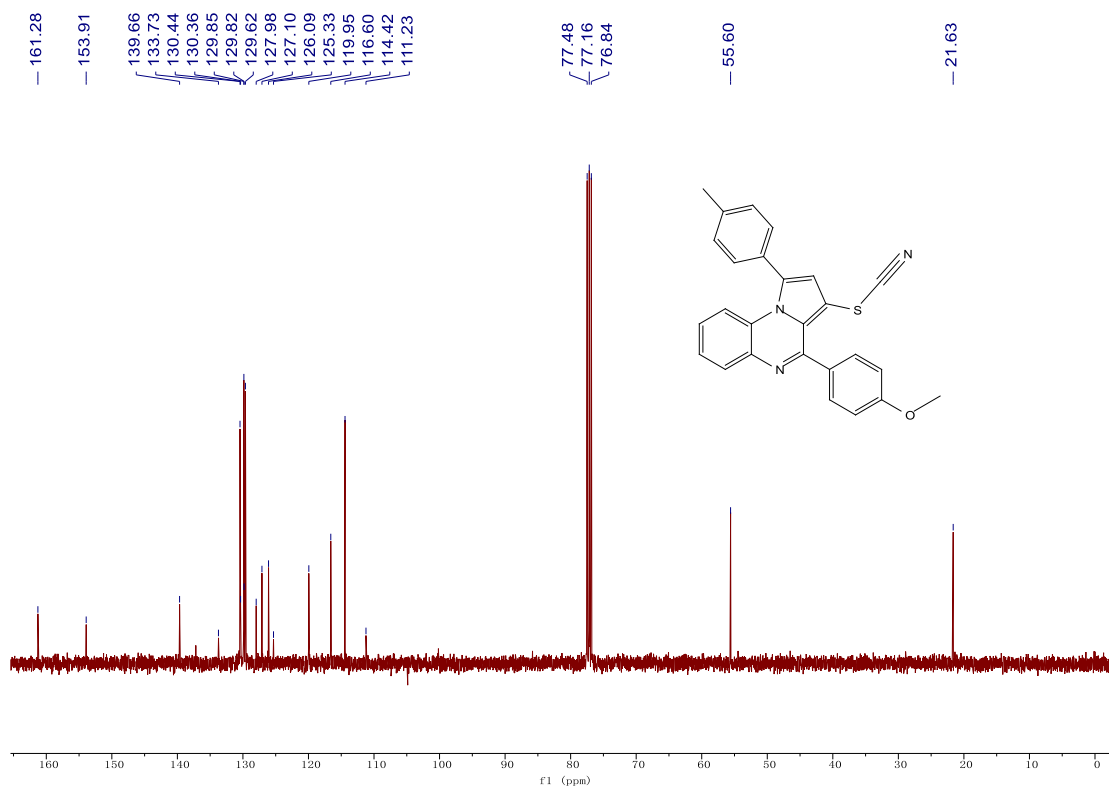
phenyl-1-(p-tolyl)pyrrolo[1,2-a]quinoxaline [3s]



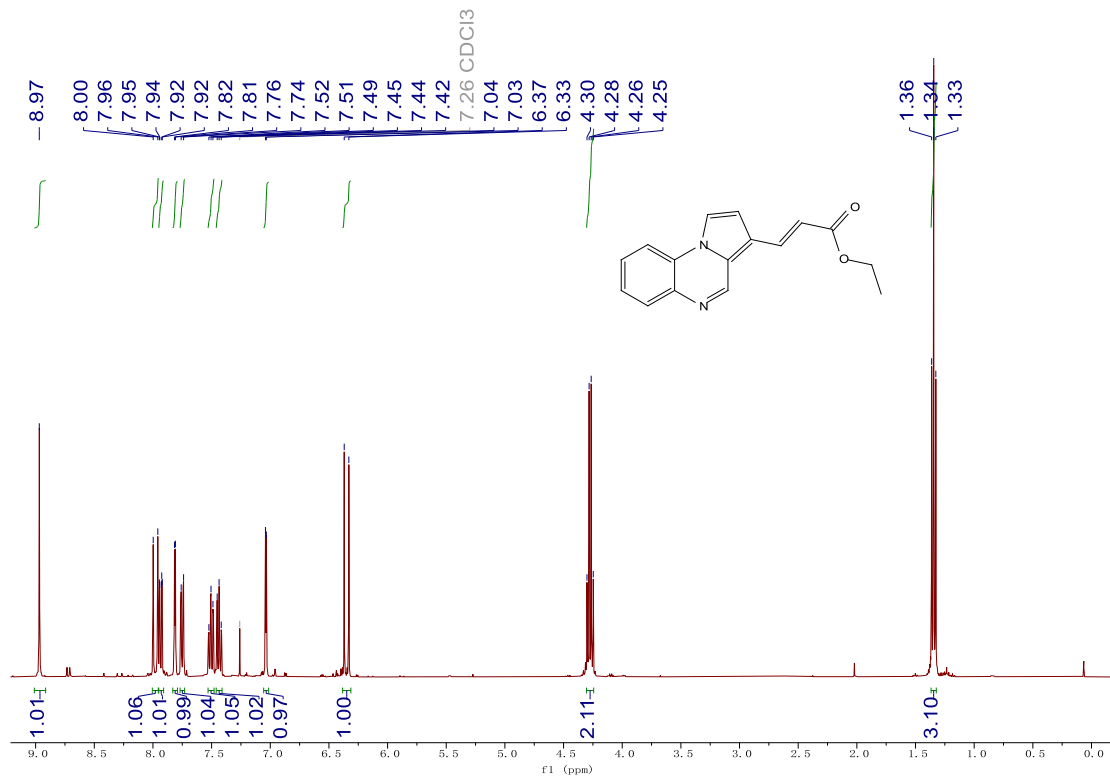


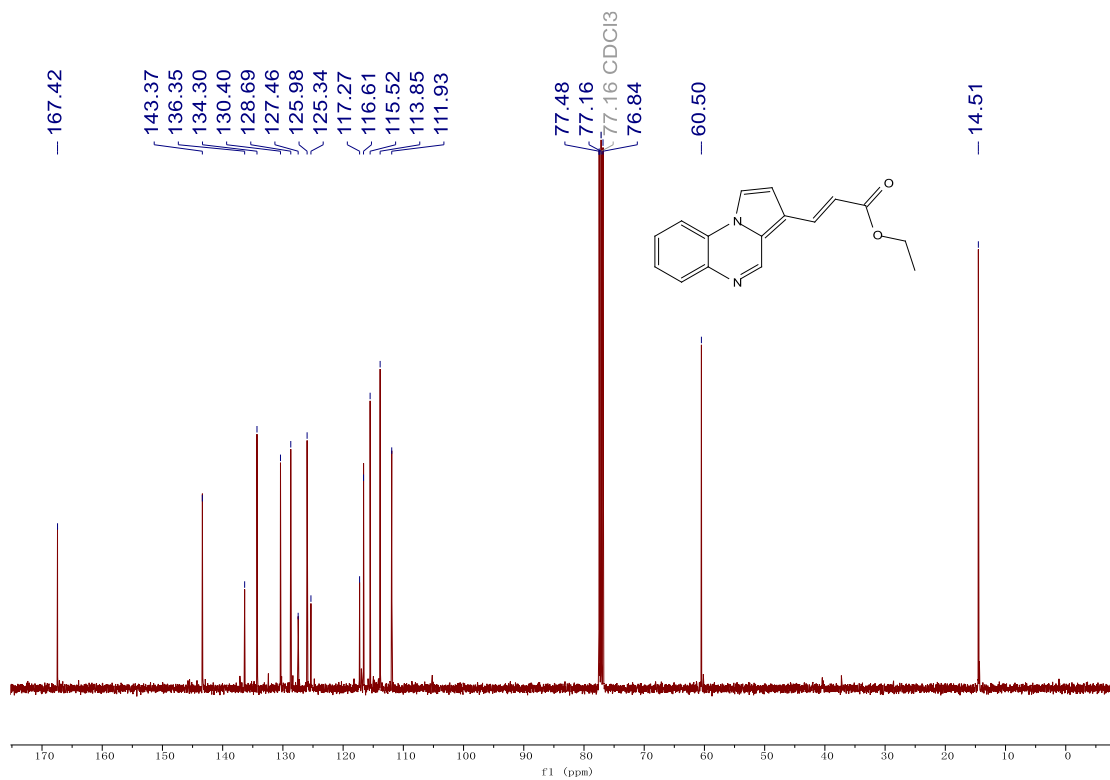
4-(4-methoxyphenyl)-3-thiocyanato-1-(p-tolyl)pyrrolo[1,2-a]quinoxaline [3ua]



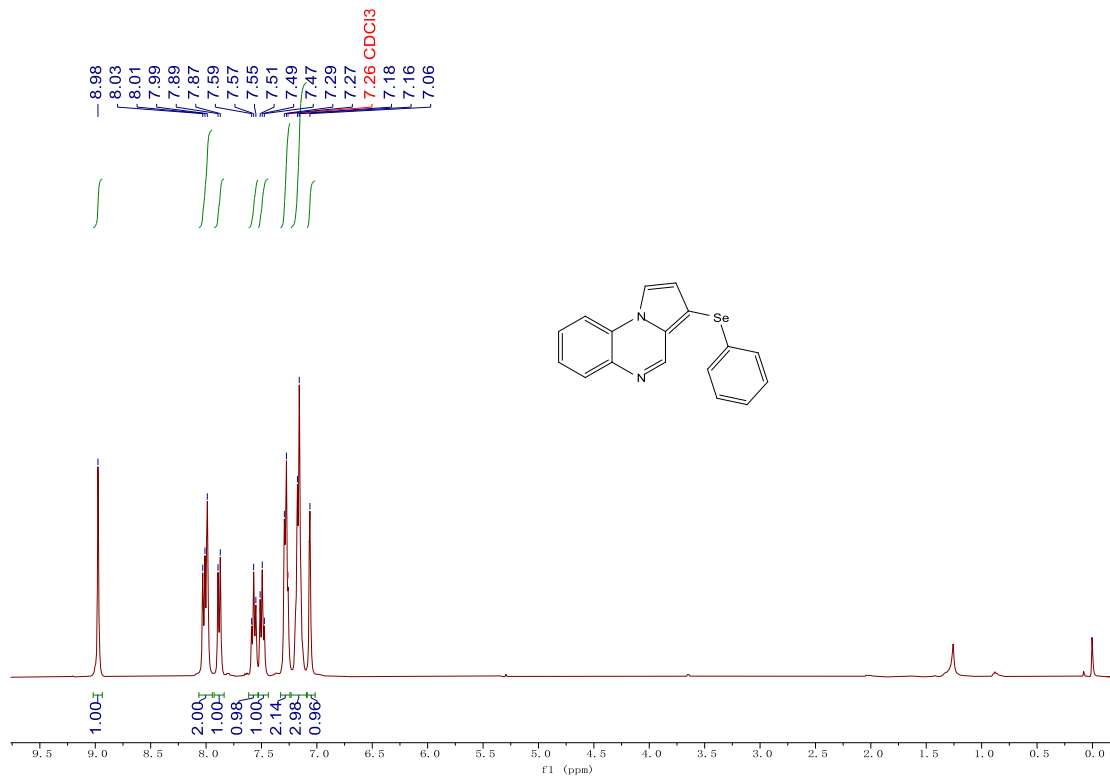


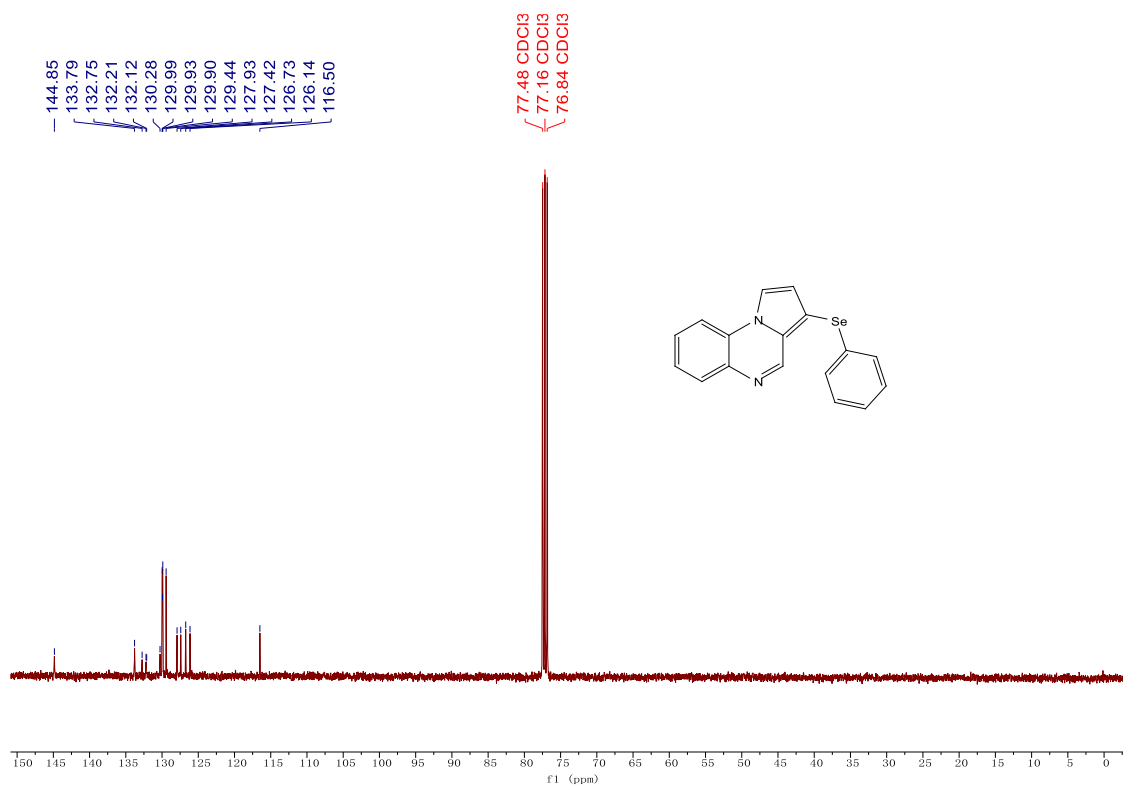
ethyl (E)-3-(pyrrolo[1,2-a]quinoxalin-3-yl)acrylate [5a]



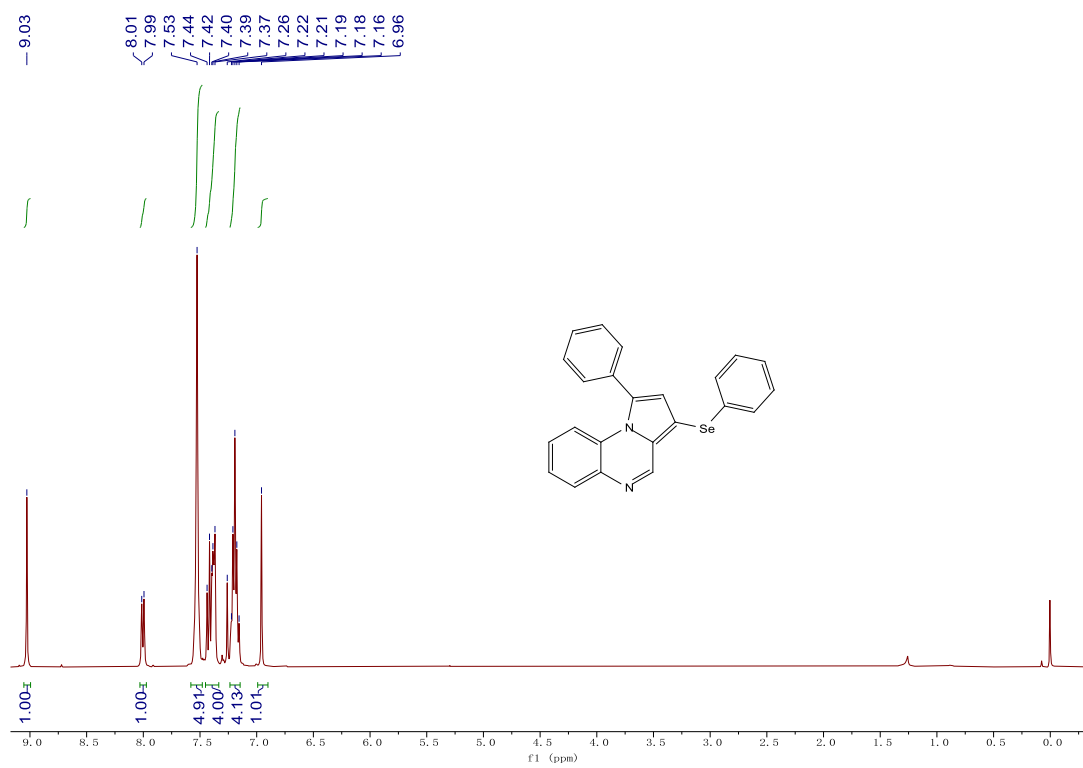


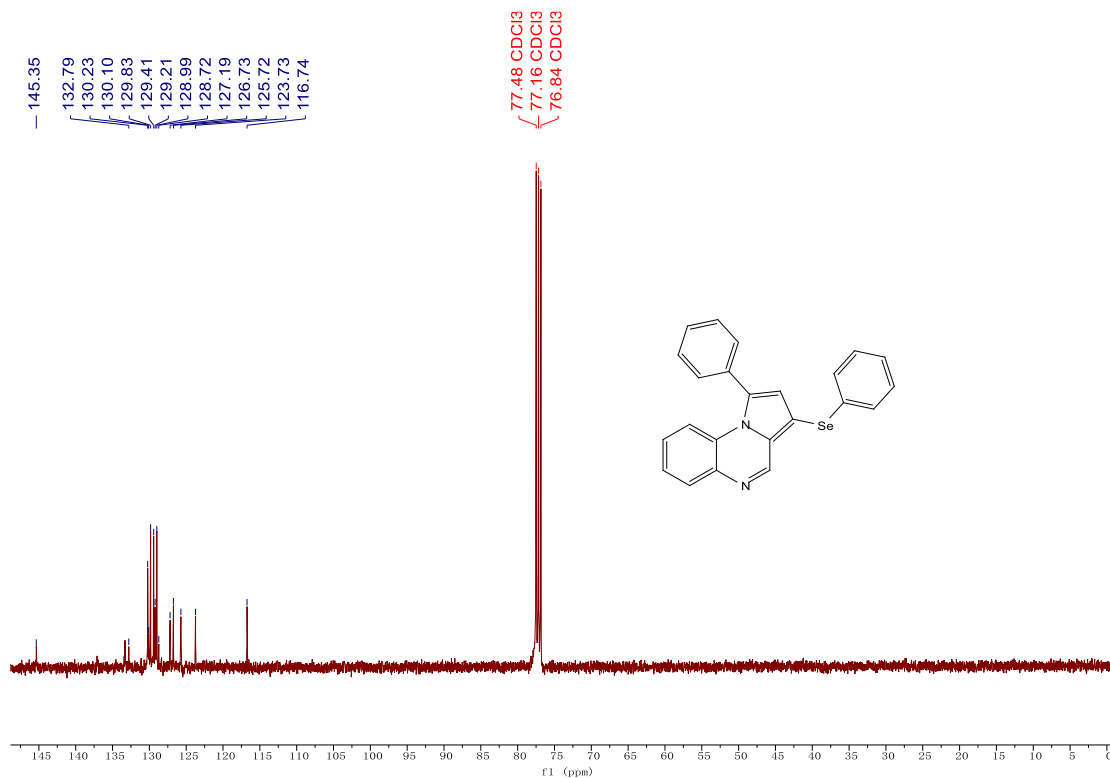
3-(phenylselanyl)pyrrolo[1,2-a]quinoxaline [7a]



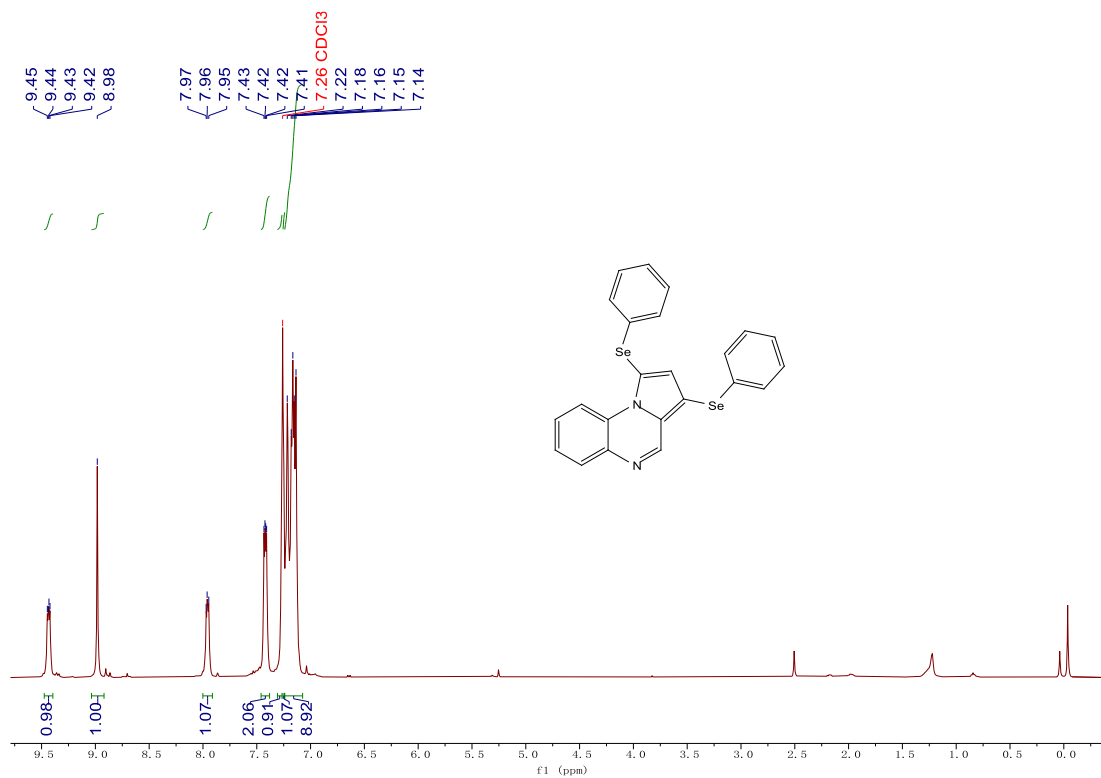


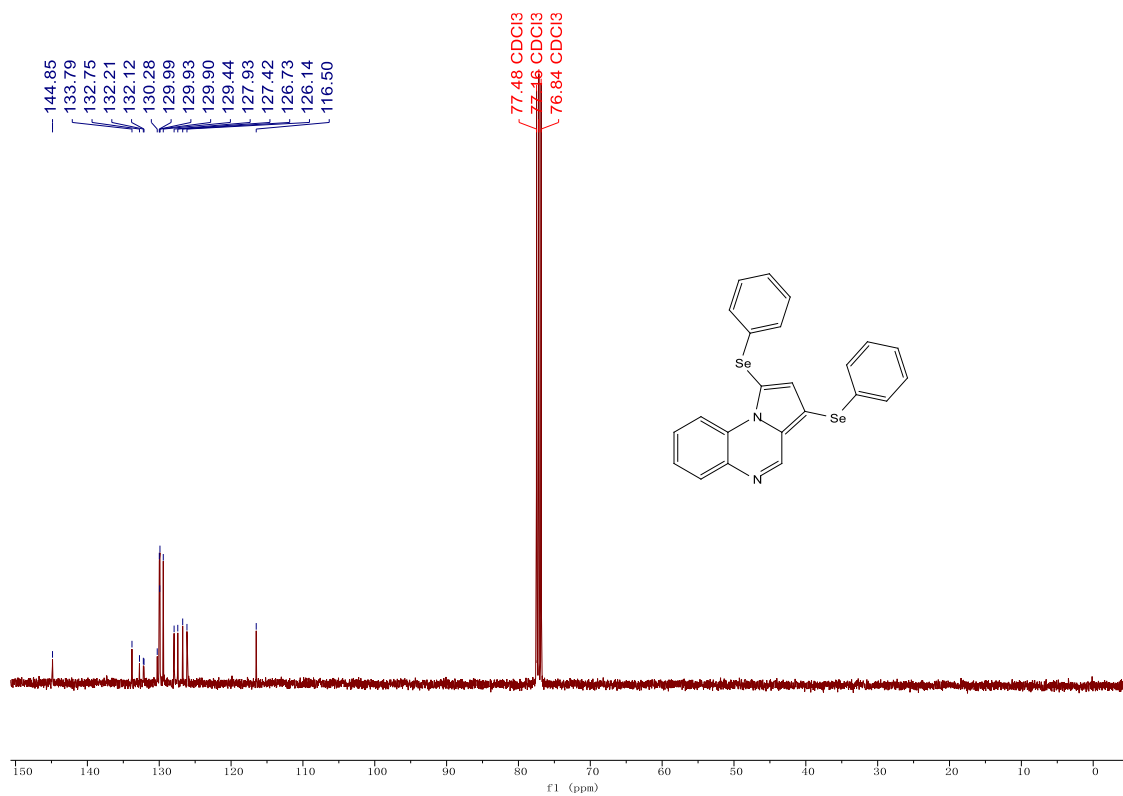
1-phenyl-3-(phenylselanyl)pyrrolo[1,2-a]quinoxaline [7f]





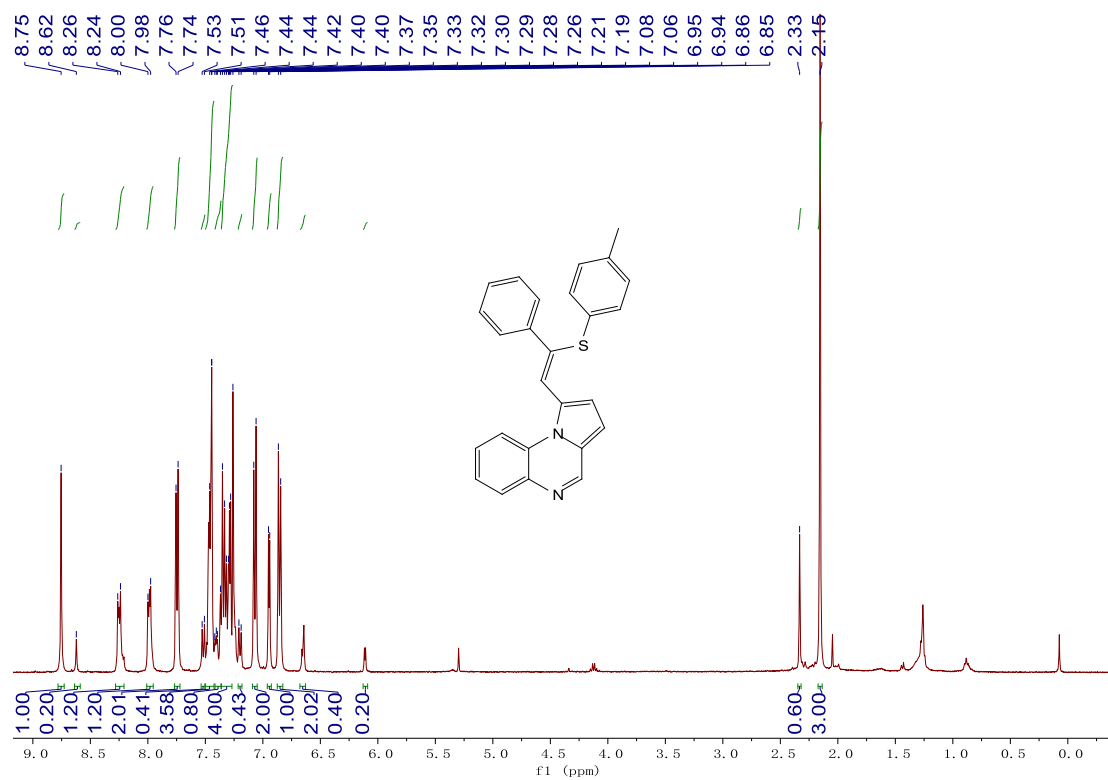
1,3-bis(phenylselanyl)pyrrolo[1,2-a]quinoxaline [8a]



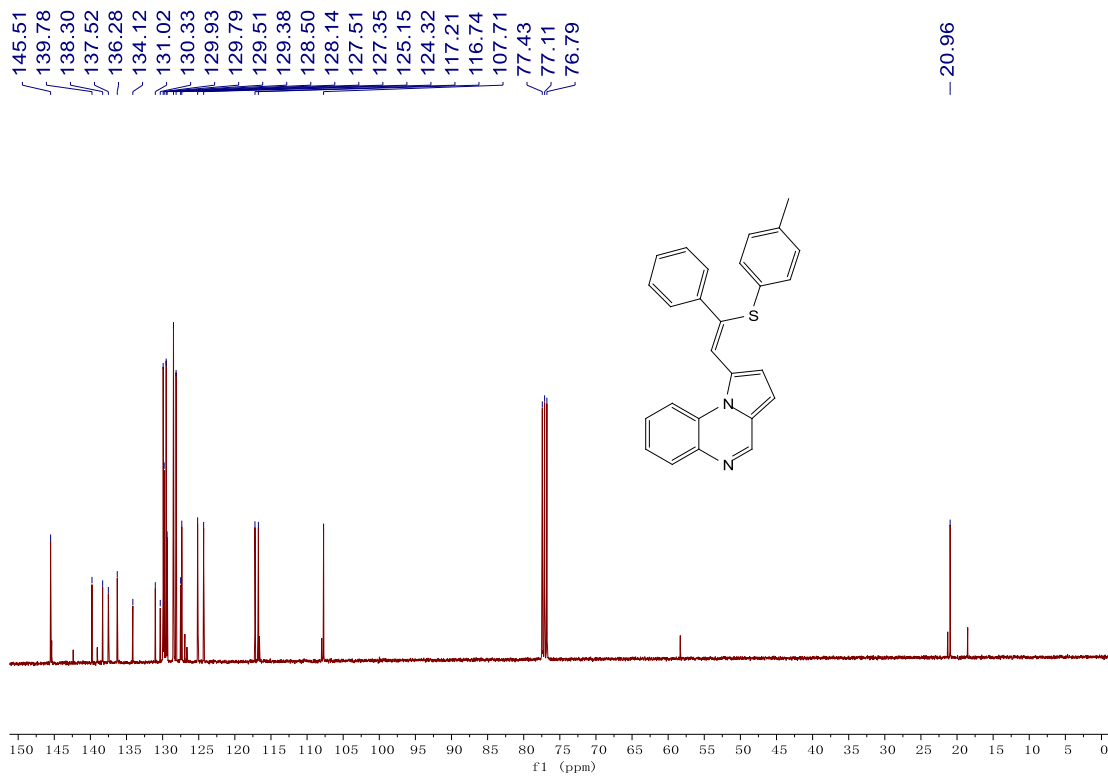
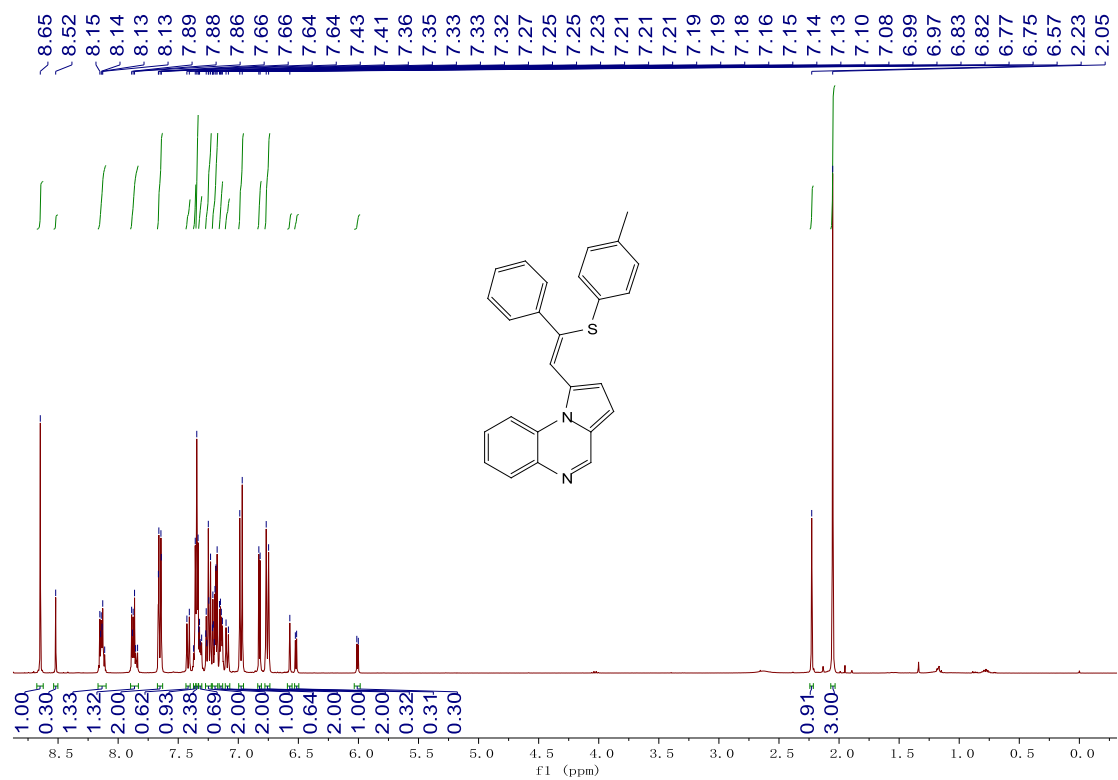


(Z)-1-(2-phenyl-2-(p-tolylthio)vinyl)pyrrolo[1,2-a]quinoxaline [11a]

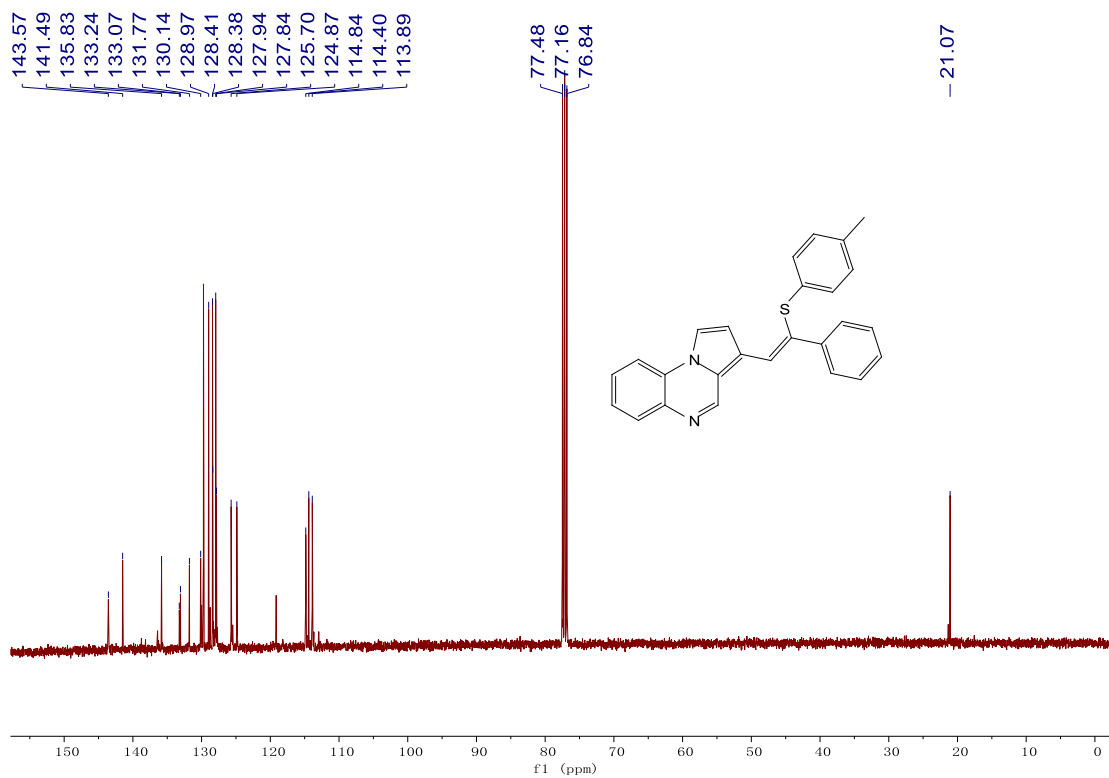
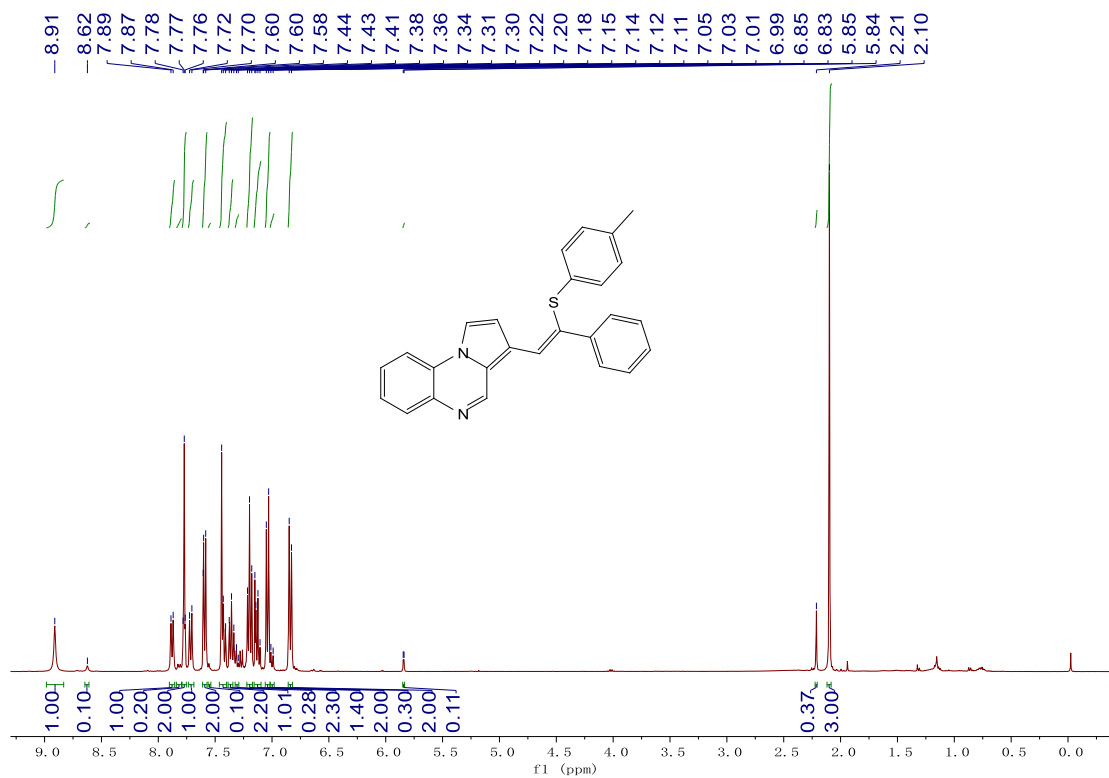
method one:



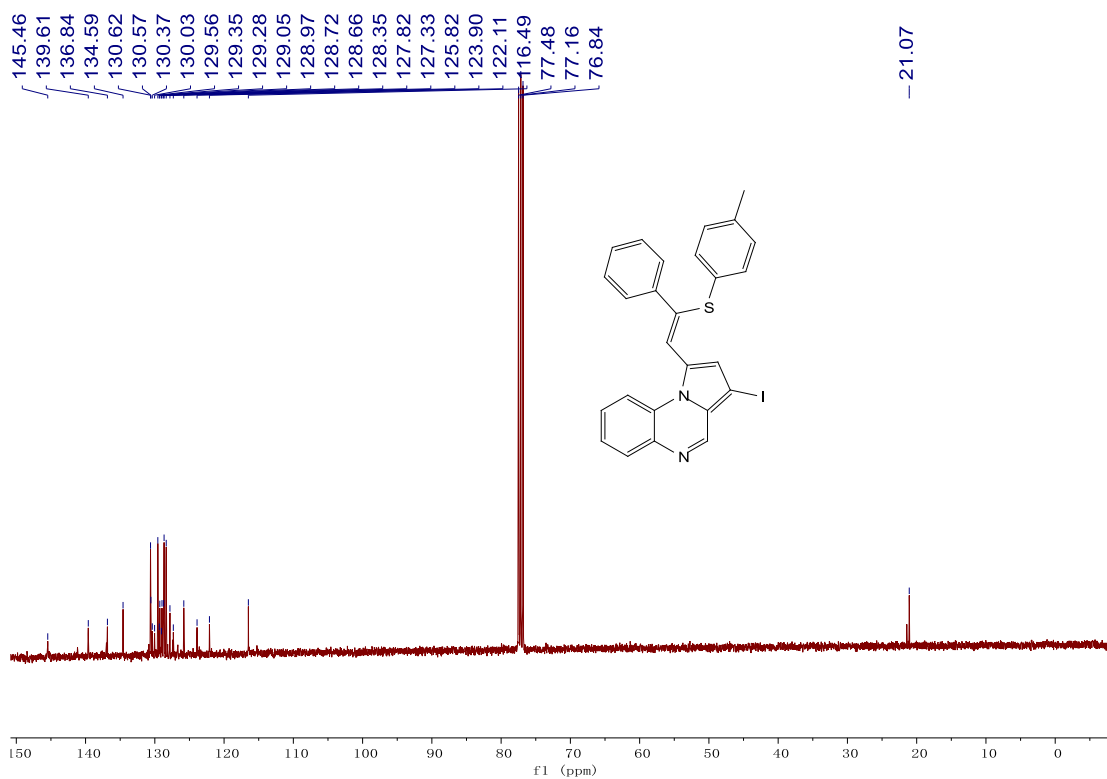
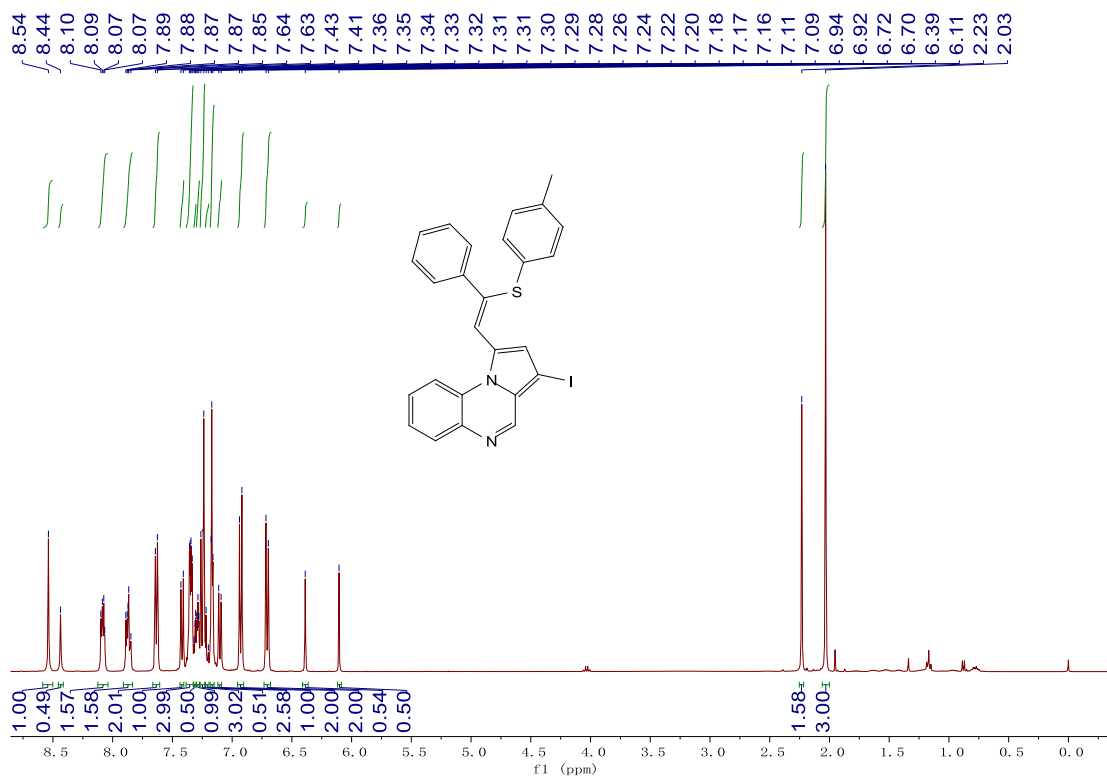
method two:



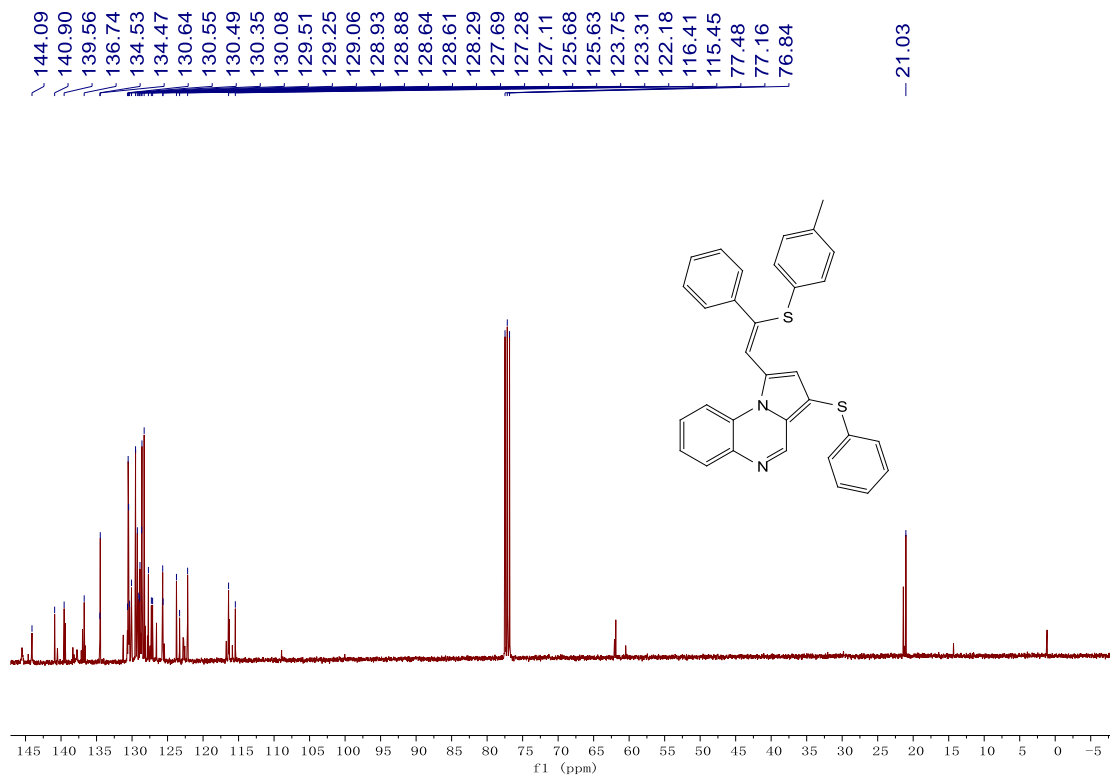
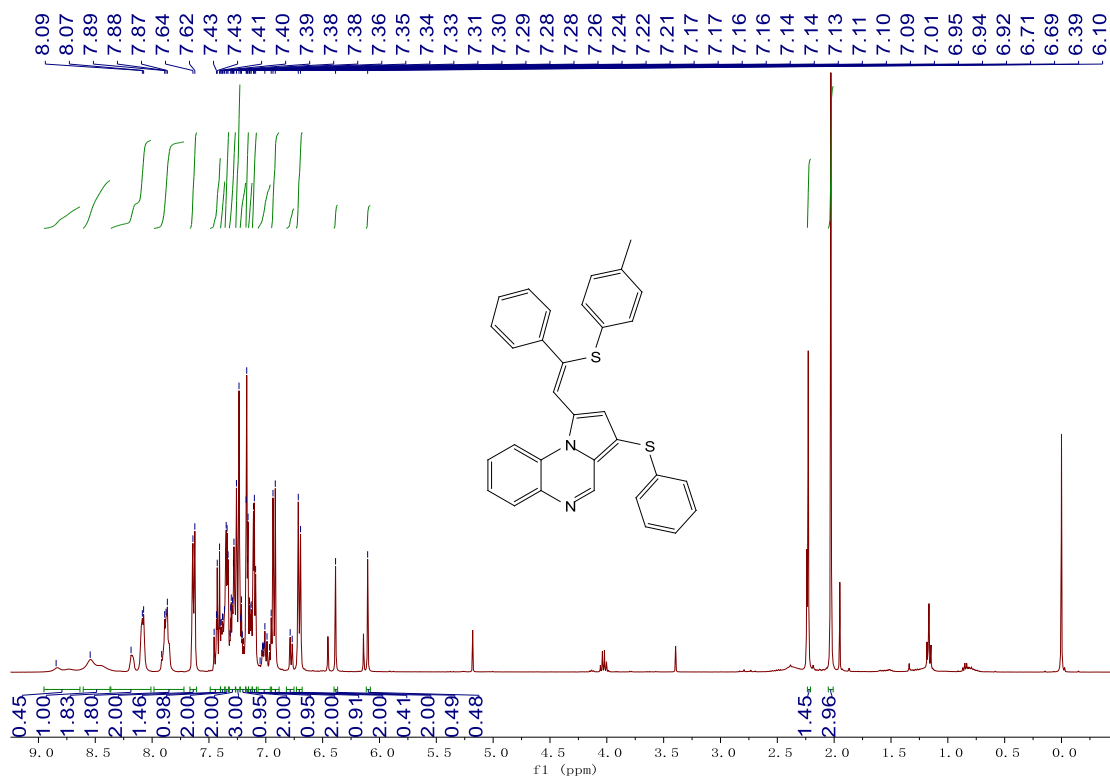
(Z)-3-(2-phenyl-2-(p-tolylthio)vinyl)pyrrolo[1,2-a]quinoxaline [11za]



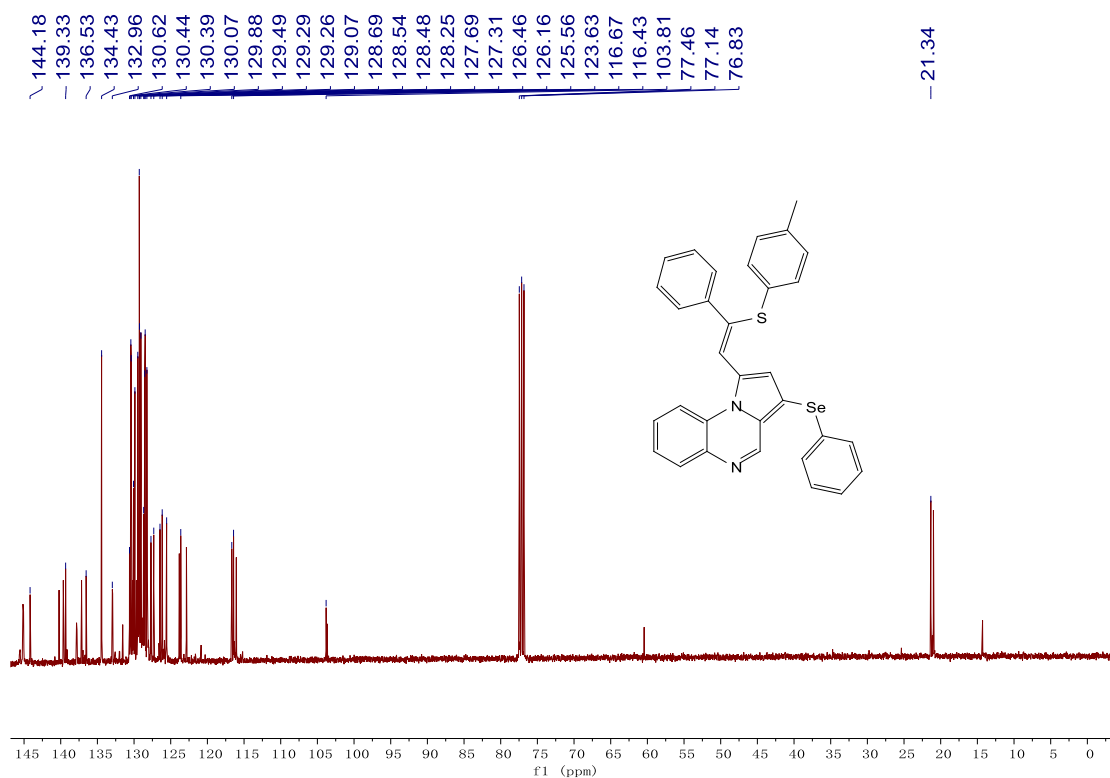
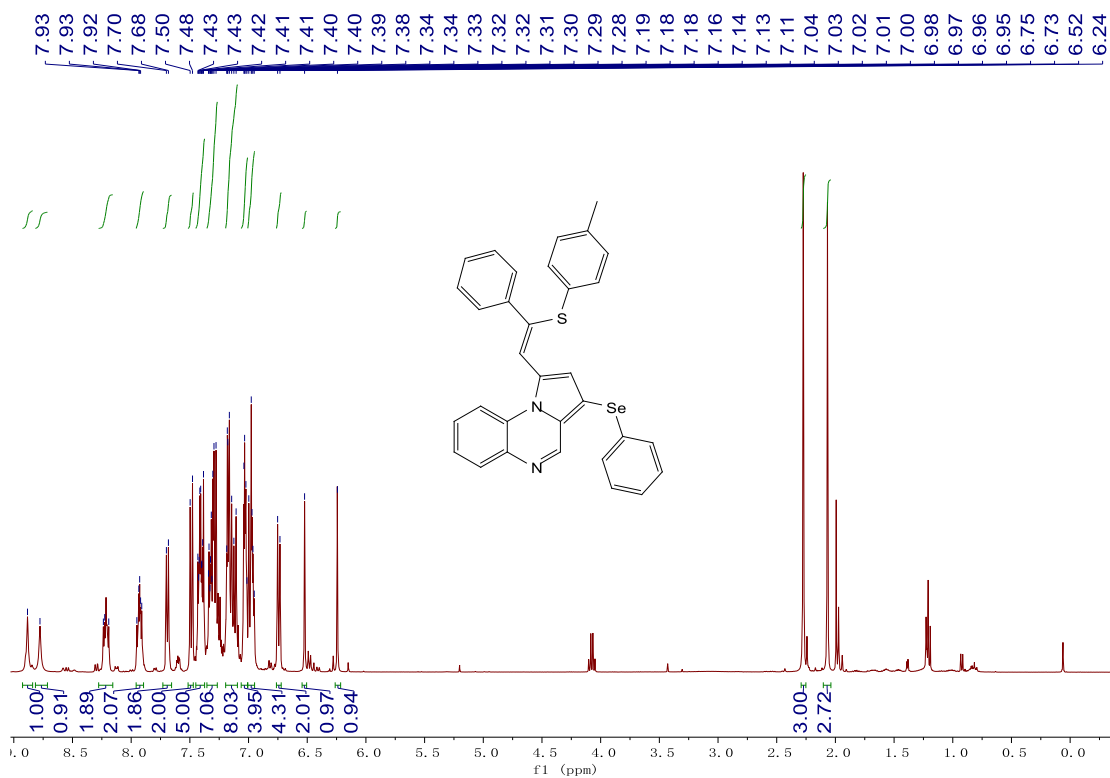
(Z)-3-iodo-1-(2-phenyl-2-(p-tolylthio)vinyl)pyrrolo[1,2-a]quinoxaline [11ab]



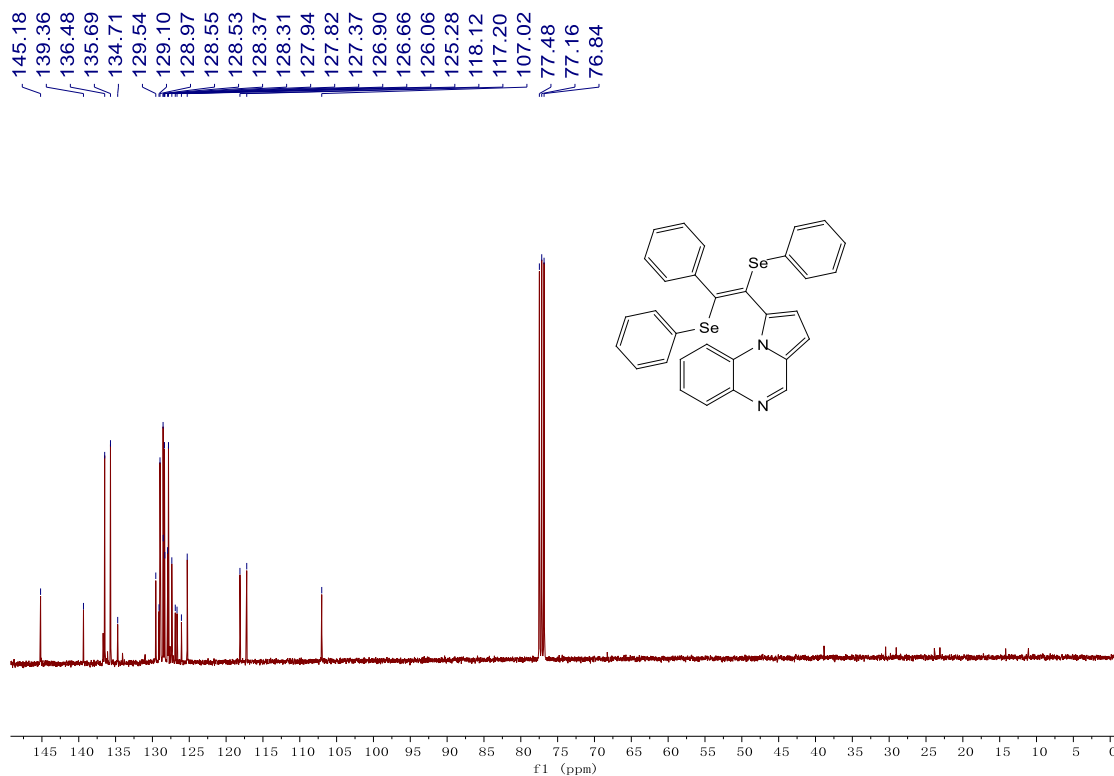
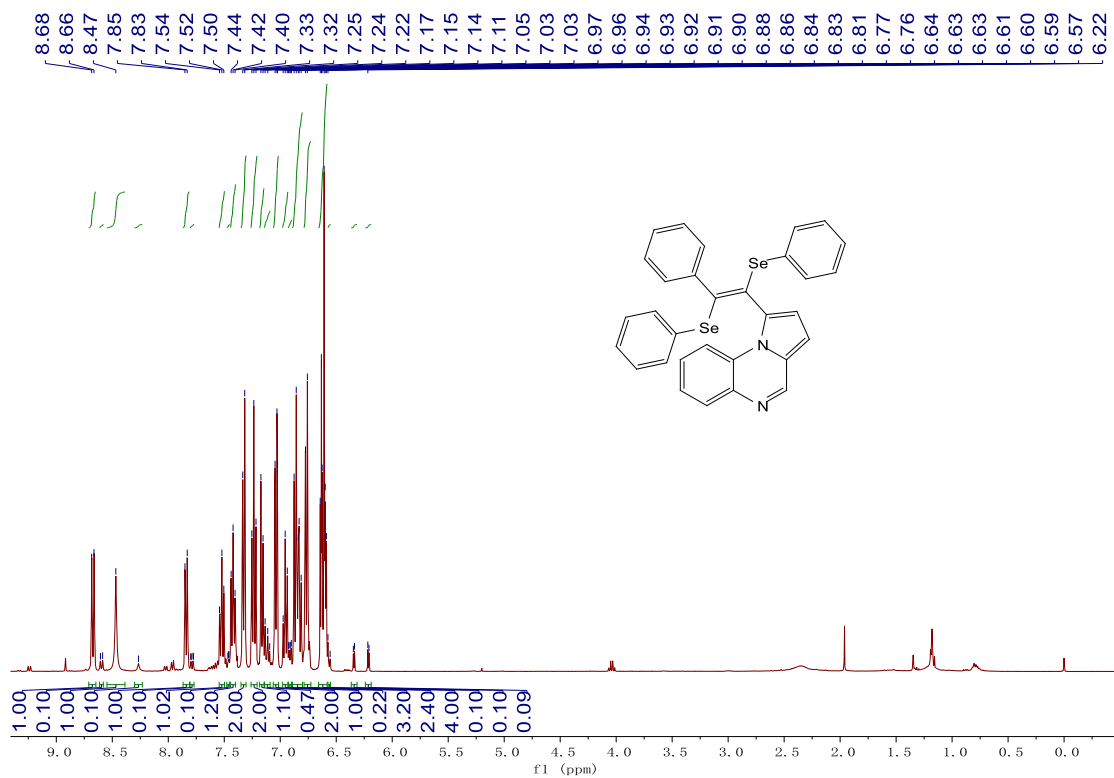
(Z)-1-(2-phenyl-2-(p-tolylthio)vinyl)-3-(phenylthio)pyrrolo[1,2-a]quinoxaline [11ac]

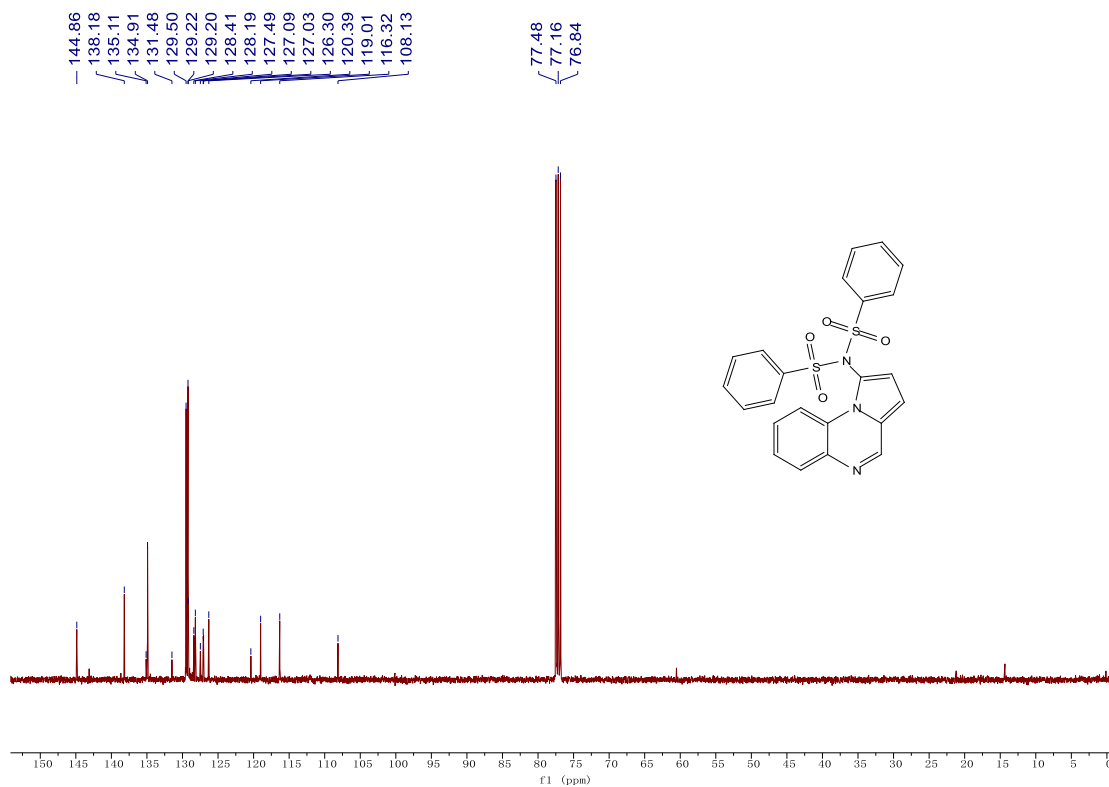
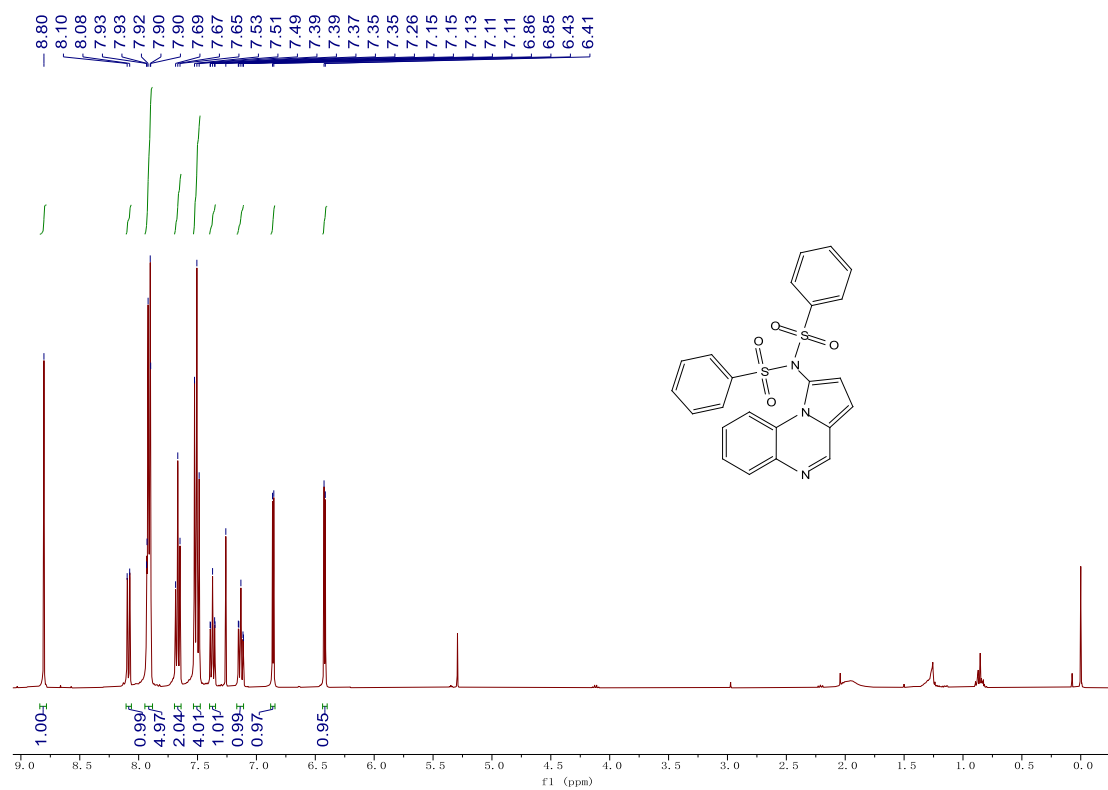


(Z)-1-(2-phenyl-2-(p-tolylthio)vinyl)-3-(phenylselanyl)pyrrolo[1,2-a]quinoxaline [11ad]



(E)-1-(2-phenyl-1,2-bis(phenylselanyl)vinyl)pyrrolo[1,2-a]quinoxaline [12a]



N-(phenylsulfonyl)-*N*-(pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalin-1-yl)benzenesulfonamide [13a]

致谢

时光飞逝，五年的硕博生活转眼而过。如果说被石河子大学录取对于我来说是一件幸事，那么做刘平老师的学生就是幸运加成。加入绿色合成与催化课题组这个大家庭，使我受益良多。

时间如流水，往事却历历在目，就像发生在昨日。还记得刚进实验室时杨振师兄对于我的实验操作，实验室常识等等的认真指点；记得刘亚丽师姐和李阳师兄在我遇见问题时的耐心帮助；也记得与李雪珍师姐和冯易尧师姐的每一个开心瞬间，记得严格的韦月婷师姐和温和的黎炜炜师姐，记得充满汗水与欢笑的逸夫楼 302。当然最重要的是陪伴我从逸夫楼 302 到科技楼 504 的何静师姐，几乎我的每一次困惑难过的瞬间都有她在。感谢各位师兄师姐，让我从实验小白慢慢变得可以独当一面。同时感谢我的小伙伴桑田，杜明熙，贾帆，是你们让我枯燥的实验时光充满了色彩。当然也要感谢庞焱师妹，李迎千师妹，王万强师弟以及李天昊师弟在我人生艰难时刻的帮助与陪伴。

作为 2020 年刘老师招到的唯一一棵独苗，每每与别人谈到导师，我都会骄傲的说，我的导师是刘平老师，我的老师非常好。刘老师会悉心指导每一次的实验困境；会告诉我们如何做人更重要；会全力支持我们每一次的重大决定；也会为陷入困境的同学提供帮助指点。感谢刘老师这五年来的悉心教导，在刘老师的指导下，我不但熟练掌握了专业知识，也成为了一个从容的大人。当然也要感谢温柔的刘岩老师，风趣幽默的李春天老师，新晋老师何静师姐，人美心善的李娜娜老师在研究生期间对我提供的鼓励和帮助。

在这里，也要感谢我的父母的全力理解与支持，使我在研究生期间没有后顾之忧。父母辛劳半生，我却没能及时分担压力，也没有时间陪伴他们，没来得及回神父母已经老去，感谢这一路家人的包容和关爱。

感谢国家和石河子大学的精心培养。

在以后的生活和工作中，我会脚踏实地，继续努力。

个人简介

郝迪，女，生于1996年2月17日，辽宁省朝阳市。本科就读于沈阳师范大学，2020年考入石河子大学化学化工学院硕士研究生，师从刘平教授，攻读化学工程与技术专业，研究方向为绿色有机合成反应研究，于2023年申请硕博连读，师从代斌教授，刘平教授。

硕士期间主要参与的研究项目：

吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉 C-H 键的功能化反应研究：国家自然科学基金项目(22162022)

在学期间发表的文章 (SCI:第一作者)：

1. Hao, D., Yang, Z., Liu, Y., Li, Y., Chun, T*, Gu Y*, Vaccaroc L*, Liu J*, Liu, P*. Pd-Catalyzed Direct C-H Arylation of Pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines [J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2022, 20, 847-851.

doi:10.1039/D1OB00759A.

2. Hao, D., Yang, Z., Liu, Y., Li, Y., Liu Y*, Liu J*, Liu, P*. Copper-promoted C1-H amination of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline with *N*-fluorobenzenesulfonimide [J]. *Journal of Molecular Structure*, 2020, 1222, 128839.

doi:10.6023/cjoc202107033.

3. Hao, D., Yang, Z., Vaccaroc L*, Liu, P*, Dai B*. I₂-Promoted Direct C-H Arylselenylation of Pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines [J]. *Tetrahedron*, 2024, 67, 134287.

doi:10.6023/cjoc202107033.

获奖情况：

2020-2021 年度第一学期：获得三等学业奖学金

2022-2023 年度第一学期：获得二等学业奖学金


2023-2024 年度第一学期：获双一流优秀研究生奖学金

导师评语

导师评阅表

石河子大学硕士研究生学位论文

导师评阅表

| 研究生姓名 | 郝迪 | 学制 | 2年 |
|---|---------|------|---------|
| 专业 | 化学工程与技术 | 研究方向 | 绿色合成与催化 |
| <p>吡咯并[1,2-<i>a</i>]喹喔啉作为一类具有刚性结构和共轭体系的杂环化合物，在药物化学和材料科学中展现出重要价值。然而，传统合成方法多局限于吡咯并[1,2-<i>a</i>]喹喔啉骨架的构建，因此，开发高效、绿色的 C-H 活化策略，突破现有反应位点的限制，成为该领域亟待解决的关键问题。本论文聚焦于吡咯并[1,2-<i>a</i>]喹喔啉的选择性 C-H 活化反应研究，实现其 C1、C3 等位点的精准官能化。选题具有理论依据和实际价值。</p> <p>该论文获得以下成果:1.通过醋酸钯与 X-Phos 配体的协同催化，在甲苯溶剂中实现了吡咯并[1,2-<i>a</i>]喹喔啉与芳基碘化物的直接 C-H 芳基化。通过调节底物比例和空间位阻，可选择性合成单芳基化 (C1 位) 或双芳基化 (C1 和 C3 位) 产物，产率达 44%-88%。2.同样以醋酸钯作为催化剂，以 L-焦谷氨酸为配体，在乙酸溶液中实现了吡咯并[1,2-<i>a</i>]喹喔啉与烯丙基酯的 C3-H 烯化反应。在最优化条件下 (Pd(OAc)₂, 100 °C, 36 h)，产率达 81%，该条件也能兼容多种烯丙基酯 (如丙烯酸乙酯、金刚烷烯丙酸酯) 及药物分子 (如 L-薄荷醇衍生物)。3.在碘促进下，吡咯并[1,2-<i>a</i>]喹喔啉与二芳基二硒醚或二硫醚在 DMSO 中发生选择性 C-H 官能化，构建了 3-单硒化、1,3-双硒化及 1-硫化产物。通过调节底物比例和温度，可精确控制反应位点与取代模式，产率达 24%-85%。4.以咪唑为碱，在乙腈中实现了 1-苯乙炔基吡咯并[1,2-<i>a</i>]喹喔啉与芳硫酚的选择性 C-H 硫化反应，生成 (Z)-或 (E)-构型乙烯基硫化物，产率达 75%-95%，Z/E 选择性为 10:1-1:1。在过硫酸铵氧化下，1-苯乙炔基吡咯并[1,2-<i>a</i>]喹喔啉与二苯基二硒醚发生自由基介导的 C-H 硒化反应，生成 (E)-构型双硒化产物，产率达 70%-85%。5. 利用 [Cu(MeCN)₄]PF₆ 为催化剂，以 NFSI 为胺化试剂，在二氯乙烷中首次实现了吡咯并[1,2-<i>a</i>]喹喔啉的 C1 位直接胺化。反应在 100 °C 下 30 min 内完成，产率高达 96%，对 7-、8-位取代基及 4-芳基取代底物均表现良好耐受性。</p> <p>该论文数据真实可靠，整体思路清晰，上述工作对展开吡咯并[1,2-<i>a</i>]喹喔啉高选择性 C-H 官能团化反应具有一定的参考价值。</p> <p>综上所述，该论文已经达到博士学位论文水平，同意授予该生博士学位。</p> | | | |
| 指导教师签字:  2025年5月30日 | | | |