

喹啉多环系列化合物的一锅法合成

赵传武^{1,3}, 杨金路³, 汪天洋², 刘东志², 杨汉煜^{1,3*}, 高清志^{1,3*}

[1. 天津大学 药物科学与技术学院 天津市现代药物传递及功能高效化重点实验室, 天津 300072; 2. 天津化学化工协同创新中心, 天津 300072; 3. 石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司, 河北 石家庄 050000]

摘要: 以5-氟取代-4-氯喹啉为母核结构, 在双亲核试剂存在下, 通过氯、氟双取代构建了一锅法合成新型喹啉并多环衍生物的方法。该方法的核心步骤以4-氯-5-氟喹啉-3-甲酸酯为原料, *N,N*-二甲基甲酰胺为溶剂, 在缚酸剂 *N,N*-二异丙基乙胺存在下与邻位取代苯胺等双亲核试剂在加热条件下反应, 即可完成氯、氟联级取代, 不需分离单取代中间产物, 最终获得具有结构多样性的喹啉并多环衍生物, 反应收率在56.3%~97.1%之间。该方法无需其他催化剂, 简单高效, 且对官能团的容忍性强。产物结构经¹HNMR、¹³CNMR、HPLC和HRMS确证。

关键词: 多环喹啉; 亲核取代; 一锅法合成; 精细化工中间体

中图分类号: O626 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214 (2023) 02-0456-09

One-pot synthesis of quinoline polycyclic compounds

ZHAO Chuanwu^{1,3}, YANG Jinlu³, WANG Tianyang², LIU Dongzhi²,
YANG Hanyu^{1,3*}, GAO Qingzhi^{1,3*}

[1. Tianjin Key Laboratory for Modern Drug Delivery & High-Efficiency, School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China; 2. Collaborative Innovation Center of Chemical Science and Engineering (Tianjin), Tianjin 300072, China; 3. CSPC Zhongqi Pharmaceutical Technology (Shijiazhuang) Co., Ltd., Shijiazhuang 050000, Hebei, China]

Abstract: A one-pot method for synthesis of novel quinoline polycyclic derivatives was constructed with 5-fluorosubstituted-4-chloroquinoline derivatives and binucleophilic reagents as starting materials. The key step of this method was synthesis of diversified quinoline polycyclic derivatives with no need for mono-substituted intermediates' separation via a cascade substitution of chlorine and fluorine completed by the reaction of 4-chloro-5-fluoroquinoline-3-carboxylates with ortho-substituted anilines (binucleophilic reagents) in presence of the deacid reagent *N,N*-diisopropylethylamine in *N,N*-dimethylformamide solvent under heated conditions. The yields of products obtained were in the range from 56.3% to 97.1%. The method was simple and efficient with no requirement for catalysts and good tolerance of various functional groups. The structures of the products were further confirmed by ¹HNMR, ¹³CNMR, HPLC and HRMS.

Key words: polycyclic quinoline; nucleophilic substitution; one-pot synthesis; fine chemical intermediates

在药物研发领域里, 含喹啉结构的多杂环化合物是一类备受关注的优势活性骨架, 具有广泛药理作用^[1-4]。特别值得注意的是, 在一类ATP竞争型激酶抑制剂中, 喹啉环常被设计为激酶铰链区结合的核心, 例如: 上市药物来那替尼(Neratinib)用于HER2阳性早期乳腺癌患者手术后的维持治疗^[5], 吡

咯替尼(Pyrotinib)用于HER2阳性、既往未接受或接受过曲妥珠单抗的复发或转移性乳腺癌患者^[6]。ATP竞争型激酶抑制剂因其与激酶的催化域亲和性高和其作用位点明确而被广泛研究, 同时也伴随着以激酶抑制剂为靶点的药物发掘越来越具有挑战性。例如: 简单的骨架跃迁或生物电子等排体的

收稿日期: 2022-05-20; 定用日期: 2022-07-26; DOI: 10.13550/j.jxhg.20220476

基金项目: 国家重点研发计划(2020YFA0907903)

作者简介: 赵传武(1988—), 男, 博士生, E-mail: zhaochuanwu@mail.ecspc.com。联系人: 杨汉煜(1974—), 男, 高级工程师, E-mail: hanyuyang@mail.ecspc.com; 高清志(1965—), 男, 教授, E-mail: qingzhi@tju.edu.cn。

替换策略可能会使化合物落入一些未公开的专利之中, 导致化合物的新颖性和创造性出现问题。为保持与激酶活性位点的相互作用以及药物分子的成药性, 开发具备结构新颖性的激酶抑制剂母核结构,

成为药物化学工作者的一项重要任务。喹啉的并多环化合物广泛存在于多种重要的天然产物及药物中^[7] (见图 1), 如喜树碱^[8]、白鲜碱^[9]、麦皮星^[10]、伊立替康^[11]、拓扑替康^[12]、咪喹莫特^[13]和他克林^[14]。

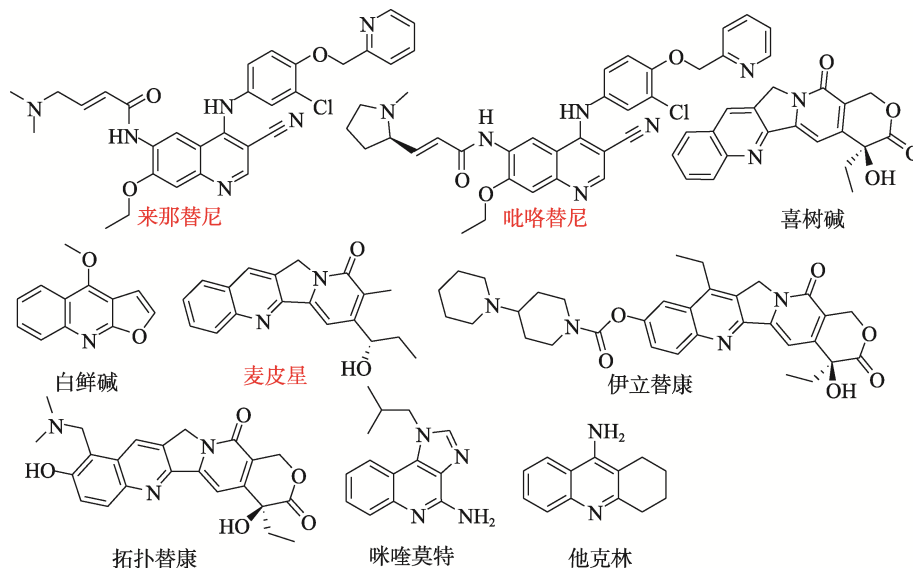


图 1 含喹啉结构的药物

Fig. 1 Drugs containing quinoline structure

在多元环结构中, 七元环单元因其独特结构在天然产物和药物分子中也广泛存在 (图 2), 如恩格林 A^[15] [(−)-Englerin A, 含七元碳环, 具有抑制肾癌细胞活性]、氯硝西洋 (Clonazepam, 用于治疗癫痫和惊厥, 对各型癫痫均有效)、他司利塞 [Taselisib, 联合来曲唑治疗雌激素受体(ER)阳性, HER2 阴性的局部晚期或转移性乳腺癌]^[16], 三尖杉酯碱 (Cephalotaxine, 对多种肿瘤有抑制作用)^[17]等。鉴于该类结构的重要性, 发展快速、高效构建七元环的策略是合成化学领域的重要研究方向。

属催化的环化反应^[18-20]、环加成反应^[21-23]、间位级联反应、环羰基化反应、分子内酰胺化、扩环反应^[24]和重排反应^[25]等, 但上述反应因受焓效应和熵效应等诸多不利因素影响, 含七元环化合物的合成仍然面临着较大挑战。鉴于很多合成方法采用昂贵的催化剂与苛刻的反应条件, 本文在喹啉母核的 4 位和 5 位引入合适的导向基团, 以 4-氯-5-氟喹啉-3-甲酸酯衍生物为起始原料, 在无金属催化条件下一锅法合成了一系列未见文献报道的喹啉并多元环系列化合物, 期望该合成方法能够为拓展喹啉多环衍生物骨架的多样性以及创新药物设计提供理论参考。

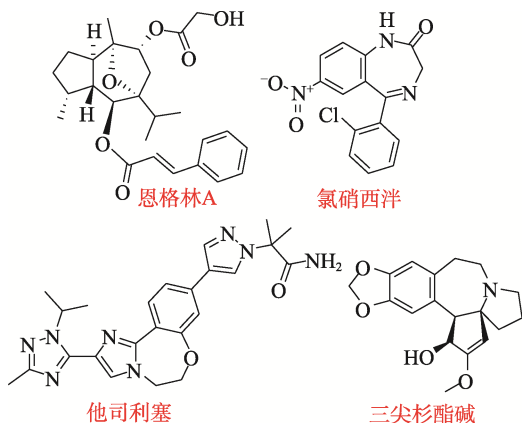


图 2 含七元环天然产物和药物

Fig. 2 Natural products and drugs containing seven-membered ring

目前, 常用的七元环结构合成策略, 如过渡金

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺 (DIPEA)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF)、碳酸钾、碳酸铯、2-氨基-5-氟苯酚、2-氨基-4-甲氧基苯酚、3-羟基-4-氨基吡啶、3-氨基-4-羟基吡啶, AR, 上海毕得医药科技有限公司; 邻氨基苯酚、2-氨基苯硫酚、邻苯二胺、1,2-二氨基环己烷、乙二胺盐酸盐、乙醇胺、氯化亚砷、二苯醚, AR, 上海麦克林生化科技有限公司; 4-氯-5,7-二氟喹啉-3-甲酸乙酯 (I a), CP, 阿法埃莎 (中国) 化学有限公司; 3-氟-5-甲氧基苯胺、2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯, AR, 上海皓鸿生物医药科技有限公司。其他试剂均为市售分析纯。

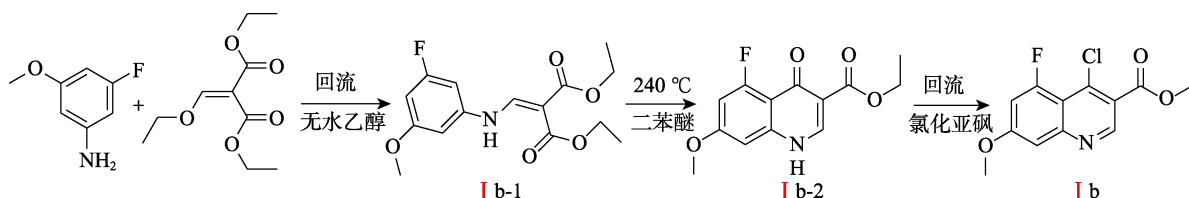
¹HNMR 和 ¹³CNMR 谱图通过 Bruker Avance III 600 MHz 型核磁共振波谱仪测定[德国布鲁克公司, ¹HNMR 为 600 MHz, ¹³CNMR 为 150 MHz, 四甲基硅烷(TMS)为内标]; ZF-20C 型暗箱式紫外分析仪(上海市宝山顾村光电仪器厂); Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); EYELAN-1100 型旋转蒸发仪(东京理化器械株式会社); DF-101S

型热式恒温磁力搅拌器(河南巩义英峪予华仪器厂); 薄层层析硅胶板、柱层析用硅胶(200~300 目, 青岛海洋化工厂)。

1.2 方法

1.2.1 4-氯-5-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯(I b)的合成

合成路线如下所示。



1.2.1.1 2-[[3-氟-5-甲氧基苯基]氨基]亚甲基丙二酸二乙酯(I b-1)的合成

在 100 mL 反应瓶中依次加入 3-氟-5-甲氧基苯胺(1.41 g, 0.01 mol), 2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯(2.16 g, 0.01 mol)和无水乙醇 25 mL, 将反应液升温至回流状态, 反应 6 h, 冷却至室温, 旋蒸除去溶剂得 2-[[3-氟-5-甲氧基苯基]氨基]亚甲基丙二酸二乙酯 2.76 g, 无色透明液体, 收率为 88.7%。¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ: 10.841~10.862 (m, 1H), 8.322~8.344 (m, 1H), 6.304~6.395 (m, 3H), 4.165~4.239 (m, 4H), 3.716~3.726(m, 3H), 1.243~1.316 (m, 6H); HRMS(ESI), *m/z*: 理论值 C₁₅H₁₈FNO₅[M+H]⁺ 312.1242, 实测值 312.1247。

1.2.1.2 5-氟-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(I b-2)的合成

在 100 mL 反应瓶中加入二苯醚 40 mL, 升温至 240 °C, 加入 2-[[3-氟-5-甲氧基苯基]氨基]亚甲基丙二酸二乙酯(3.11 g, 0.01 mol), 维持该温度反应 1 h, 冷却至室温, 室温下加入正己烷 100 mL, 过滤得到 5-氟-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙

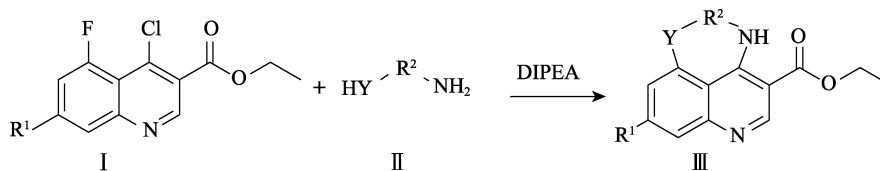
酯 2.24 g, 白色固体, 收率为 84.4%。¹HNMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 12.071 (s, 1H), 8.396 (s, 1H), 6.833~6.844 (m, 1H), 6.758~6.780 (m, 1H), 4.155~4.201(m, 2H), 3.853(s, 3H), 1.244~1.286 (m, 3H); HRMS(ESI), *m/z*: 理论值 C₁₃H₁₂FNO₄[M+H]⁺ 266.0823, 实测值 266.0819。

1.2.1.3 4-氯-5-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯(I b)的合成

在 50 mL 反应瓶中加入 5-氟-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(1.30 g, 4.90 mmol)、氯化亚砷 10 mL, 滴加两滴 DMF, 回流反应 4 h, 反应完毕, 减压蒸干即得到 4-氯-5-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯 1.21 g, 黄色固体, 收率为 87.1%。¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ: 9.152(s, 1H), 7.785 (m, 1H), 6.955~6.976 (m, 1H), 4.522 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.025(s, 3H), 1.444 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); HRMS(ESI), *m/z*: 理论值 C₁₃H₁₁ClFNO₃[M+H]⁺ 283.0484, 实测值 283.0487。

1.2.2 喹啉多环系列化合物的合成

合成路线如下所示。



- III a: R¹=F; II a: 邻氨基苯酚;
- III c: R¹=F; II c: 邻苯二胺;
- III e: R¹=F; II e: 2-氨基-4-甲氧基苯酚;
- III g: R¹=F; II g: 3-氨基-4-羟基吡啶;
- III i: R¹=CH₃O; II b: 2-氨基苯硫酚;
- III k: R¹=CH₃O; II d: 2-氨基-5-氟苯酚;
- III m: R¹=CH₃O; II f: 3-氨基-4-羟基吡啶;
- III o: R¹=F; II h: 1,2-二氨基环己烷;
- III q: R¹=CH₃O; II h: 1,2-二氨基环己烷;
- III s: R¹=F; II j: 乙醇胺;

R² 为芳基或杂环芳基; Y 为 O、S 或 NH

- III b: R¹=F; II b: 2-氨基苯硫酚;
- III d: R¹=F; II d: 2-氨基-5-氟苯酚;
- III f: R¹=F; II f: 3-羟基-4-氨基吡啶;
- III h: R¹=CH₃O; II a: 邻氨基苯酚;
- III j: R¹=CH₃O; II c: 邻苯二胺;
- III l: R¹=CH₃O; II e: 2-氨基-4-甲氧基苯酚;
- III n: R¹=CH₃O; II f: 3-羟基-4-氨基吡啶;
- III p: R¹=F; II i: 乙二胺盐酸盐;
- III r: R¹=CH₃O; II i: 乙二胺盐酸盐;
- III t: R¹=CH₃O; II j: 乙醇胺

以 III a 的合成为例。在 100 mL 圆底烧瓶中依次加入 4-氯-5,7-二氟喹啉-3-甲酸乙酯 54 mg (I a,

0.20 mmol), 邻氨基苯酚 26 mg (II a, 0.24 mmol), DIPEA (70 μL, 0.4 mmol) 和 DMF 20 mL, 反应体

系在 90 °C 下搅拌 2 h。TLC〔展开剂: V (二氯甲烷): V (甲醇)=10:1〕监测无 4-氯-5,7-二氟喹啉-3-甲酸乙酯剩余, 停止加热, 冷却降至室温, 向反应液中加入水 100 mL 和乙酸乙酯 50 mL, 萃取有机相, 有机相减压浓缩, 粗品经柱层析分离〔洗脱剂: V (二氯甲烷): V (甲醇)=20:1〕得到目标产物 III a, 收率为 83.7%。其余产物的制备方法同上, 只需改变化合物 I 和 II (II 的化学式中, Y 可以为 O、S 或 NH, R² 可以为苯环衍生物、吡啶衍生物、脂肪环或脂肪链) 的种类, 其余产物收率为 56.3%~97.1%。所有目标产物的结构经核磁共振氢谱 (¹HNMR)、碳谱 (¹³CNMR)、高效液相色谱 (HPLC) 以及高分辨质谱 (HRMS) 表征。

5-氟-12H-苯并[2,3][1,4]氧杂氮杂环庚并[5,6,7-*de*]喹啉-1-甲酸乙酯(III a): 白色固体, 54 mg, 收率为 83.7%, HPLC 纯度 99.34%; ¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ : 11.590 (s, 1H), 9.130 (s, 1H), 7.388 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.238~7.250 (m, 1H), 7.105~7.126 (m, 2H), 7.025~7.061 (m, 2H), 4.470 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.470 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H); ¹³CNMR (150 MHz, CDCl₃), δ : 168.78, 164.60 (d, $J = 252$ Hz), 156.80 (d, $J = 13.5$ Hz), 153.05 (d, $J = 13.5$ Hz), 152.54, 151.39, 148.82, 133.76, 125.85, 125.54, 121.70, 110.35 (d, $J = 19.5$ Hz), 107.28 (d, $J = 27$ Hz), 102.71, 61.51, 14.39; HRMS(ESI), m/Z : 理论值 C₁₈H₁₃FN₂O₃ [M+H]⁺325.0983, 实测值 325.0988。

5-氟-12H-苯并[2,3][1,4]硫杂氮杂环庚并[5,6,7-*de*]喹啉-1-甲酸乙酯(III b): 白色固体, 56 mg, 收率为 81.6%, HPLC 纯度 99.75%; ¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ : 11.885 (s, 1H), 9.181 (s, 1H), 7.549 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.500 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.429~7.442 (m, 1H), 7.295~7.320 (m, 1H), 7.134~7.167 (m, 2H), 4.495 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.484 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H); ¹³CNMR (150 MHz, CDCl₃), δ : 168.99, 163.48 (d, $J = 255$ Hz), 154.39, 154.00 (d, $J = 13.5$ Hz), 152.55, 144.81, 135.75 (d, $J = 9.0$ Hz), 131.88, 129.85, 128.59, 126.04, 123.62, 119.33, 119.30 (d, $J = 25.5$ Hz), 113.95 (d, $J = 21$ Hz), 104.93, 61.71, 14.41; HRMS(ESI), m/Z : 理论值 C₁₈H₁₃FN₂O₂S [M+H]⁺341.0755, 实测值 341.0750。

5-氟-7,12-二氢苯并[2,3][1,4]二氮杂环庚并[5,6,7-*de*]喹啉-1-甲酸乙酯(III c): 橙色固体, 56 mg, 收率为 86.4%, HPLC 纯度 99.65%; ¹HNMR (600 MHz, CD₃OD+CF₃COOH), δ : 9.040 (s, 1H), 7.021~7.035 (m, 1H), 6.958~6.976 (m, 1H), 6.875~6.900 (m, 1H), 6.793~6.806 (m, 2H), 6.757~6.778 (m, 1H), 4.496 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.474 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ¹³CNMR (150 MHz, CD₃OD+CF₃COOH), δ : 168.10, 164.34 (d, $J = 255$ Hz), 156.01, 145.60, 135.97, 124.63, 123.84, 120.84, 118.89, 117.00,

115.12, 113.23, 106.01 (d, $J = 25.5$ Hz), 104.73, 102.73, 99.08 (d, $J = 25.5$ Hz), 64.20, 55.61, 14.30; HRMS(ESI), m/Z : 理论值 C₁₈H₁₄FN₃O₂ [M+H]⁺324.1143, 实测值 324.1149。

5,9-二氟-12H-苯并[2,3][1,4]氧杂氮杂环庚并[5,6,7-*de*]喹啉-1-甲酸乙酯(III d): 淡黄色固体, 55 mg, 收率为 80.3%, HPLC 纯度 98.79%; ¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ : 11.585 (s, 1H), 9.161 (s, 1H), 7.439 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.022~7.060 (m, 3H), 6.888~6.899 (m, 1H), 4.476 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.475 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ¹³CNMR (150 MHz, CDCl₃), δ : 168.84, 164.58 (d, $J = 271.5$ Hz), 159.80 (d, $J = 246$ Hz), 156.30 (d, $J = 15$ Hz), 156.05, 153.09 (d, $J = 15$ Hz), 152.63, 151.25, 130.27, 122.36 (d, $J = 9.0$ Hz), 112.90 (d, $J = 25.5$ Hz), 110.76 (d, $J = 19.5$ Hz), 109.35 (d, $J = 24$ Hz), 107.48 (d, $J = 25.5$ Hz), 102.77, 61.65, 14.43; HRMS(ESI), m/Z : 理论值 C₁₈H₁₂F₂N₂O₃ [M+H]⁺343.0899, 实测值 343.0891。

5-氟-10-甲氧基-12H-苯并[2,3][1,4]氧杂氮杂环庚并[5,6,7-*de*]喹啉-1-甲酸乙酯(III e): 淡黄色固体, 61 mg, 收率为 85.6%, HPLC 纯度 99.06%; ¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ : 11.542 (s, 1H), 9.124 (s, 1H), 7.370~7.390 (m, 1H), 7.136 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.987~7.006 (m, 1H), 6.215~6.634 (m, 1H), 6.536 (m, 1H), 4.462 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.768 (s, 3H), 1.467 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ¹³CNMR (150 MHz, CDCl₃), δ : 168.82, 164.68 (d, $J = 252$ Hz), 157.39, 157.20 (d, $J = 13.5$ Hz), 152.50 (d, $J = 13.5$ Hz), 152.42, 151.62, 142.84, 134.35, 122.24, 111.14, 110.51 (d, $J = 3.0$ Hz), 110.14 (d, $J = 21$ Hz), 107.10 (d, $J = 25.5$ Hz), 106.39, 102.70, 61.56, 55.93, 14.40; HRMS(ESI), m/Z : 理论值 C₁₉H₁₅FN₂O₄ [M+H]⁺355.1089, 实测值 355.1088。

5-氟-12H-吡啶并[3',4':2,3][1,4]氧杂氮杂环庚并[5,6,7-*de*]喹啉-1-甲酸乙酯(III f): 白色固体, 62 mg, 收率为 95.8%, HPLC 纯度 99.21%; ¹HNMR (600 MHz, CD₃OD), δ : 9.425 (s, 1H), 8.932 (s, 1H), 8.585 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.636~7.736 (m, 3H), 4.619 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.528 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H); ¹³CNMR (150 MHz, CD₃OD+CF₃COOH), δ : 167.54 (d, $J = 256.5$ Hz), 166.68, 156.40 (d, $J = 15$ Hz), 152.15, 150.11, 145.83 (d, $J = 18$ Hz), 142.15, 139.35, 119.32, 117.80, 116.99, 115.89, 111.65 (d, $J = 28.5$ Hz), 110.61, 106.95, 64.53, 14.31; HRMS(ESI), m/Z : 理论值 C₁₇H₁₂FN₃O₃ [M+H]⁺326.0935, 实测值 326.0929。

5-氟-12H-吡啶并[4',3':2,3][1,4]氧杂氮杂环庚并[5,6,7-*de*]喹啉-1-甲酸乙酯(III g): 白色固体, 62 mg, 收率为 94.5%, HPLC 纯度 97.96%; ¹HNMR (600 MHz, CF₃COOH+CDCl₃), δ : 13.144 (s, 1H), 9.406 (s, 1H), 8.799 (s, 1H), 8.588 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.927 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.584 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.422 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.571 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.485 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ¹³CNMR (150 MHz,

CF₃COOH+CDCl₃), δ : 166.97 (d, $J = 262.5$ Hz), 166.63, 166.09, 156.08, 154.78 (d, $J = 13.5$ Hz), 153.43, 146.80, 144.71, 142.78 (d, $J = 15$ Hz), 140.78, 118.64, 116.56, 111.69 (d, $J = 27$ Hz), 107.99, 106.15 (d, $J = 24$ Hz), 104.00, 64.24, 13.93; HRMS(ESI), m/z : 理论值 C₁₇H₁₂FN₃O₃ [M+H]⁺326.0935, 实测值 326.0933。

5-甲氧基-12*H*-苯并[2,3][1,4]氧杂氮杂环庚并[5,6,7-*de*]喹啉-1-甲酸乙酯(III h): 白色固体, 50 mg, 收率为 75.0%, HPLC 纯度 99.46%; ¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ : 11.535 (s, 1H), 9.122 (s, 1H), 7.276~7.290 (m, 1H), 7.081~7.169 (m, 4H), 6.937~6.941 (m, 1H), 4.483 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.959 (s, 3H), 1.494 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ¹³CNMR (150 MHz, CDCl₃), δ : 168.99, 163.05, 156.11, 153.64, 152.18, 151.32, 149.00, 134.20, 125.58, 125.24, 121.79, 121.61, 108.68, 107.97, 105.52, 101.94, 61.27, 55.91, 14.46; HRMS(ESI), m/z : 理论值 C₁₉H₁₆N₂O₄ [M+H]⁺337.1183, 实测值 337.1187。

5-甲氧基-12*H*-苯并[2,3][1,4]硫杂氮杂环庚并[5,6,7-*de*]喹啉-1-甲酸乙酯(III i): 淡黄固体, 45 mg, 收率为 64.0%, HPLC 纯度 99.37%; ¹HNMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 11.565 (s, 1H), 9.051 (s, 1H), 7.611 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.399~7.422 (m, 1H), 7.338 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 7.279 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.197~7.242 (m, 2H), 4.454 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.909 (s, 3H), 1.417 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ¹³CNMR (150 MHz, CDCl₃), δ : 169.10, 161.96, 154.33, 154.13, 151.90, 145.07, 134.17, 131.88, 129.59, 128.77, 125.74, 123.49, 121.56, 116.46, 108.45, 104.12, 61.50, 55.87, 14.45; HRMS(ESI), m/z : 理论值 C₁₉H₁₆N₂O₃S [M+H]⁺353.0954, 实测值 353.0959。

5-甲氧基-7,12-二氢苯并[2,3][1,4]二氮杂环庚并[5,6,7-*de*]喹啉-1-甲酸乙酯(III j): 黄色固体, 53 mg, 收率为 79.0%, HPLC 纯度 98.78%; ¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ : 11.641 (s, 1H), 9.109 (s, 1H), 6.899~6.963 (m, 4H), 6.772~6.785 (m, 1H), 6.406~6.409 (m, 1H), 6.085 (s, 1H), 4.431 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.878 (s, 3H), 1.452 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ¹³CNMR (150 MHz, CDCl₃), δ : 169.20, 162.68, 153.63, 152.28, 151.58, 144.79, 135.46, 131.39, 124.64, 122.84, 121.62, 119.15, 105.33, 104.62, 102.77, 101.68, 61.20, 55.61, 14.41; HRMS(ESI), m/z : 理论值 C₁₉H₁₇N₃O₃ [M+H]⁺336.1343, 实测值 336.1342。

9-氟-5-甲氧基-12*H*-苯并[2,3][1,4]氧杂氮杂环庚并[5,6,7-*de*]喹啉-1-甲酸乙酯(III k): 淡黄色固体, 40 mg, 收率为 56.3%, HPLC 纯度 99.31%; ¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ : 11.481 (s, 1H), 9.102 (s, 1H), 7.169~7.173 (m, 1H), 7.002~7.035 (m, 2H), 6.902~6.906 (m, 1H), 6.839~6.871 (m, 1H), 4.458 (q, $J = 6.6$

Hz, 2H), 3.942 (s, 3H), 1.468 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H); ¹³CNMR (150 MHz, CDCl₃), δ : 168.99, 163.07, 159.62 (d, $J = 244.5$ Hz), 155.60, 152.13, 151.12, 149.48 (d, $J = 10.5$ Hz), 130.61, 122.18 (d, $J = 10.5$ Hz), 112.53 (d, $J = 22.5$ Hz), 109.34 (d, $J = 24$ Hz), 108.85, 107.73, 105.75, 101.97, 61.38, 56.00, 14.43; HRMS(ESI), m/z : 理论值 C₁₉H₁₅FN₂O₄ [M+H]⁺355.1089, 实测值 355.1093。

5,10-二甲氧基-12*H*-苯并[2,3][1,4]氧杂氮杂环庚并[5,6,7-*de*]喹啉-1-甲酸乙酯(III l): 淡黄色固体, 44 mg, 收率为 59.4%, HPLC 纯度 99.25%; ¹HNMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 10.955 (s, 1H), 9.766 (s, 1H), 8.894 (s, 1H), 8.582 (s, 1H), 8.321 (s, 1H), 7.165 (m, 1H), 6.194~6.199 (m, 1H), 4.435 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.939 (s, 3H), 3.737 (s, 3H), 1.408 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ¹³CNMR (150 MHz, CDCl₃), δ : 168.98, 163.32, 157.24, 156.53, 153.29, 151.88, 151.63, 143.03, 134.70, 122.35, 111.01, 108.57, 108.09, 106.30, 105.11, 101.93, 61.38, 55.96, 14.46; HRMS(ESI), m/z : 理论值 C₂₀H₁₈N₂O₅ [M+H]⁺367.1288, 实测值 367.1289。

5-甲氧基-12*H*-吡啶并[4',3':2,3][1,4]氧杂氮杂环庚并[5,6,7-*de*]喹啉-1-甲酸乙酯(III m): 白色固体, 55 mg, 收率为 81.2%, HPLC 纯度 99.42%; ¹HNMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 11.456 (s, 1H), 9.058 (s, 1H), 8.493 (s, 1H), 8.350 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.442 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.265 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.161 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.464 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.962 (s, 3H), 1.427 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ¹³CNMR (150 MHz, CDCl₃), δ : 175.53, 158.63, 163.25, 153.84, 152.10, 151.08, 150.34, 145.88, 142.68, 130.14, 116.44, 109.87, 106.14, 105.17, 102.37, 61.81, 56.12, 14.34; HRMS(ESI), m/z : 理论值 C₁₈H₁₅N₃O₄ [M+H]⁺338.1135, 实测值 338.1131。

5-甲氧基-12*H*-吡啶并[3',4':2,3][1,4]氧杂氮杂环庚并[5,6,7-*de*]喹啉-1-甲酸乙酯(III n): 白色固体, 62 mg, 收率为 89.4%, HPLC 纯度 98.87%; ¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ : 11.831 (s, 1H), 9.145 (s, 1H), 8.508 (s, 1H), 8.273 (s, 1H), 7.182 (m, 1H), 6.948~6.988 (m, 2H), 4.471 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.946 (s, 3H), 1.473 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ¹³CNMR (150 MHz, CDCl₃), δ : 168.99, 163.10, 154.94, 153.65, 151.98, 149.68, 146.62, 144.38, 143.81, 140.10, 115.09, 109.56, 107.02, 106.06, 102.75, 61.74, 56.02, 14.40; HRMS(ESI), m/z : 理论值 C₁₈H₁₅N₃O₄ [M+H]⁺338.1135, 实测值 338.1138。

5-氟-7,7*a*,8,9,10,11,11*a*,12-八氢环己并[1',2':2,3][1,4]二氮杂环庚并[5,6,7-*de*]喹啉-1-甲酸乙酯(III o): 黄色固体, 63 mg, 收率为 95.7%, HPLC 纯度 99.49%; ¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ : 10.086 (s, 1H), 8.911 (s, 1H), 6.860~6.880 (m, 1H), 6.215~6.236

(m, 1H), 4.485 (s, 1H), 4.422 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.228~3.267 (m, 1H), 3.099~3.139 (m, 1H), 2.189~2.212 (m, 1H), 2.036~2.057 (m, 1H), 1.807~1.814 (m, 2H), 1.296~1.528 (m, 7H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3), δ : 169.38, 164.46 (d, $J = 322.5$ Hz), 156.22, 154.47 (d, $J = 15$ Hz), 152.68, 149.54 (d, $J = 13.5$ Hz), 105.52, 103.58 (d, $J = 21$ Hz), 99.35, 99.20, 99.03, 60.50 (d, $J = 15$ Hz), 59.35, 32.89, 32.39, 23.79 (d, $J = 6$ Hz), 14.47; HRMS(ESI), m/z : 理论值 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330.1612, 实测值 330.1616。

9-氟-4,5,6,7-四氢-[1,4]二氮杂环庚并[5,6,7-*de*]喹啉-3-甲酸乙酯(III p): 黄色固体, 53 mg, 收率为 96.4%, HPLC 纯度 99.37%; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ : 10.637 (s, 1H), 8.923 (s, 1H), 6.909~6.928 (m, 1H), 6.300~6.321 (m, 1H), 5.383 (s, 1H), 4.349 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.708~3.722 (m, 2H), 3.584~3.596 (m, 2H), 1.401 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3), δ : 169.81, 169.25, 164.94 (d, $J = 265.5$ Hz), 157.74, 151.56, 104.78, 102.76, 99.48, 99.34, 99.17, 60.95, 47.47, 46.83, 14.47; HRMS(ESI), m/z : 理论值 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 276.1143, 实测值 276.1139。

5-甲氧基-7,7a,8,9,10,11,11a,12-八氢环己并[1',2':2,3][1,4]二氮杂环庚并[5,6,7-*de*]喹啉-1-甲酸乙酯(III q): 黄色固体, 65 mg, 收率为 95.4%, HPLC 纯度 99.17%; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ : 10.333 (s, 1H), 8.825 (s, 1H), 6.827~6.830 (m, 1H), 6.209~6.212 (m, 1H), 4.782 (s, 1H), 4.321 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.816 (s, 3H), 3.294~3.335 (m, 1H), 3.287~3.127 (m, 1H), 2.211~2.234 (m, 1H), 2.139~2.160 (m, 1H), 1.821~1.836 (m, 2H), 1.315~1.528 (m, 7H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3), δ : 168.69, 163.32, 156.43, 149.30, 149.02, 102.72, 100.86, 98.63, 97.86, 61.10, 61.05, 58.72, 55.68, 32.70, 32.40, 29.83, 23.82, 23.73, 14.46; HRMS(ESI), m/z : 理论值 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342.1812, 实测值 342.1813。

9-甲氧基-4,5,6,7-四氢-[1,4]二氮杂环庚并[5,6,7-*de*]喹啉-3-甲酸乙酯(III r): 淡黄色固体, 53 mg, 收率为 97.1%, HPLC 纯度 98.06%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 10.219 (s, 1H), 8.664 (s, 1H), 7.182 (s, 1H), 6.487~6.492 (m, 1H), 6.261~6.265 (m, 1H), 4.461 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.771 (s, 3H), 3.610~3.627 (m, 2H), 3.374~3.390 (m, 2H), 1.314 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 168.38, 161.84, 156.80, 154.00, 151.06, 150.82, 101.75, 99.14, 98.06, 97.11, 59.93, 54.97, 47.07, 45.79, 14.31; HRMS(ESI), m/z : 理论值 $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288.1343, 实测值 288.1341。

1.3 表征与测试

1.3.1 结构表征

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 表征: $\text{DMSO}-d_6$ 和 CDCl_3 等作为氘代溶剂, TMS 为内标对合成的化合物进行

测试。

1.3.2 纯度测定

色谱条件与系统适用性实验以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂 (XbridgeC18, 250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相 A 为 $V(\text{水}) : V(\text{二乙胺}) = 99.8 : 0.2$; 流动相 B 为乙腈, 柱温为 40 $^\circ\text{C}$, 检测波长为化合物最大吸收波长, 流速为 1.0 mL/min, 主峰与相邻杂质峰之间的分离度应符合规定, 梯度洗脱程序见表 1。

表 1 梯度洗脱程序
Table 1 Gradient elution program

时间/min	流动相 A 体积分数/%	流动相 B 体积分数/%
0	80	20
15	60	40
30	40	60
40	10	90

取喹啉多元环化合物适量, 用甲醇溶解并稀释制成每 1 mL 中约含主成分 1.0 mg 的溶液作为供试品溶液, 精密量取供试品溶液 20 μL , 注入液相色谱仪, 记录色谱图, 以面积归一化法计算化合物纯度。

2 结果与讨论

2.1 结构表征

以 5-氟-12*H*-苯并[2,3][1,4]氧杂氮杂环庚并[5,6,7-*de*]喹啉-1-甲酸乙酯(III a)为例, III a 的 ^1H NMR 谱图如图 3 所示。

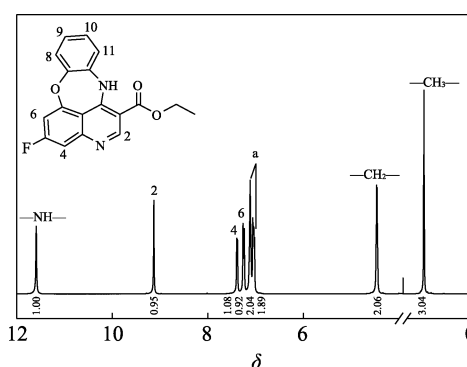


图 3 III a 的 ^1H NMR 谱图

Fig. 3 ^1H NMR spectrum of III a

由图 3 可知, III a 的 ^1H NMR 中, δ : 11.590 (s, 1H) 归属为 -NH- 的 H 化学位移, 9.130 (s, 1H) 归属为 2 位 C 上 H 化学位移, 7.388 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H) 归属为 4 位 C 上 H 化学位移, 7.238~7.250 (m, 1H) 归属为 6 位 C 上 H 化学位移, 7.105~7.126 (m, 2H) 和 7.025~7.061 (m, 2H) 归属邻氨基苯酚环上 8~11 位 C

上 H 化学位移 (图 3 中 a 所扩范围), 4.470 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H) 归属为 $-\text{CH}_2-$ 上 H 化学位移, 1.470 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H) 归属为 CH_3- 上 H 化学位移。

III a 的 ^{13}C NMR 谱图如图 4 所示。

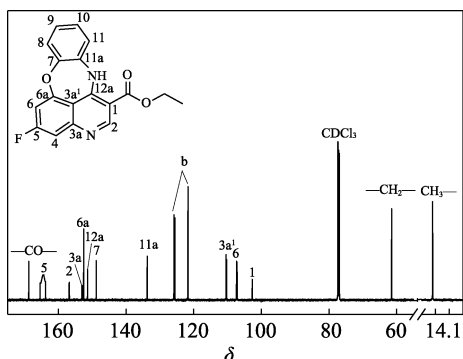


图 4 III a 的 ^{13}C NMR 谱图

Fig. 4 ^{13}C NMR spectrum of III a

图 4 中, δ 168.78 为羰基 C 特征峰; δ 164.60 (d, $J = 252$ Hz) 为 5 位 C 特征峰, δ 156.80 (d, $J = 13.5$ Hz) 为 2 位 C 特征峰, δ 153.05 (d, $J = 13.5$ Hz) 为 3a 位 C 特征峰, δ 152.54 为 6a 位 C 特征峰, δ 151.39 为 12a 位 C 特征峰, 148.82 为 7 位 C 特征峰, δ 133.76 为 11a 位 C 特征峰, δ 125.85、125.54、121.70 为苯环上取代基为 H 的 C 特征峰 (图 4 中 b 所扩范围, 8~10 位 C), δ 110.35 (d, $J = 19.5$ Hz) 为 3a' 位 C 特征峰, δ 107.28 (d, $J = 27$ Hz) 为 6 位 C 特征峰, δ 102.71 为 1 位 C 特征峰, δ 61.51 归属为 $-\text{CH}_2-$ 上 C 特征峰, δ 14.39 归属为分子中 CH_3- 上 C 特征峰。

综上可知, III a 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据与其结构相吻合。

2.2 反应条件优化

以 4-氯-5,7-二氟喹啉-3-甲酸乙酯 (I a) 与邻氨基苯酚 (II a) 的环合反应为模板, 控制 $n(\text{I a}) : n(\text{II a}) = 1 : 1.2$, 选择 DMF 为反应溶剂, 反应时间为 2 h, 对环合反应条件进行了筛选, 结果见表 2。首先探究碱对反应的影响, 控制反应温度为 90°C 。由表 2 可知, 对于有机碱而言, 选择三乙胺和 DIPEA 两种有机碱, 环合产物收率分别为 75.0% 和 83.7%。作为对比, 无机碱选用碳酸钾和碳酸铯, 环合产物收率分别为 59.2% 和 68.4%, 相比于碳酸钾, 碳酸铯的碱性要强, 因而收率更高。从产物收率来看, 有机碱的效果相对较好。因此, 选择有机碱为 DIPEA。其次探讨温度对环合反应的影响, 由表 2 可知, 当反应温度为 60°C 时, 环合产物的收率仅为 40.4%, 通过 TLC [展开剂: $V(\text{二氯甲烷}) : V(\text{甲醇}) = 10 : 1$] 及液质监控, 发现在 $m/z = 345.24$ 处有质谱信号, 分离纯化后此产物的收率为 45.8%, HPLC 纯度为 98.03%, 经氢谱测试 [^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$),

δ : 11.457 (s, 1H), 9.873 (s, 1H), 8.970 (s, 1H), 7.174~7.210 (m, 2H), 6.872~6.893 (m, 2H), 6.576~6.660 (m, 2H), 4.472 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.476 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H)], 分析结构为未关环的中间体 III a-1 (图 5)。当升高反应温度时, 中间体 III a-1 亲核基团和离去基团的活性均得到提高, 亲核氟取代环合产物 III a 的收率提高了一倍多 (表 2); 但温度升至 100°C 时的收率相比 90°C 时有所降低, 反而杂质变多。因此, 最终确定反应温度为 90°C 。最后对反应时间进行了筛选, 结果表明 2 h 时反应基本达到终点, 延长反应时间收率也没有明显改善。由此得到最佳反应条件为: $n(\text{I a}) : n(\text{II a}) = 1 : 1.2$, DMF 为反应溶剂, 反应时间为 2 h, 有机碱为 DIPEA, 反应温度为 90°C 。在此条件下, III a 的收率可达 83.7%。

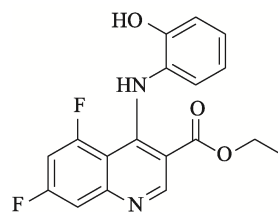


图 5 III a-1 的结构

Fig. 5 Structure of III a-1

表 2 环合反应条件筛选^①

序号	碱	温度/ $^\circ\text{C}$	时间/h	收率/%
1	三乙胺	90	2	75.0
2	DIPEA	90	2	83.7
3	碳酸钾	90	2	59.2
4	碳酸铯	90	2	68.4
5	DIPEA	100	2	77.3
6	DIPEA	80	2	69.5
7	DIPEA	70	2	56.7
8	DIPEA	60	2	40.4
9	DIPEA	90	3	82.6
10	DIPEA	90	1	70.7
11	DIPEA	90	0.5	35.8

^① 反应条件: I a (0.20 mmol), II a (0.24 mmol) 和碱 (0.40 mmol)。

2.3 底物的普适性研究

在上述最佳反应条件下, 进一步探索了环合反应对底物和芳香类双亲核试剂的适用范围, 结果见表 3。表 3 中不同的亲核试剂与反应底物在最佳反应条件下均可发生反应。其中, 当反应底物 R^1 为氟取代基, 亲核试剂为邻氨基苯酚类 (II a、II b、II d 和 II e) 时, 环合产物可以取得较高收率 (80.3%~85.6%)。具体原因为苯环上给电子取代基有利于环合反应进行, 收率略高 (III e 的收率为 85.6%), 苯

环上吸电子取代基不利于环合反应进行, 收率略低 (III d 的收率为 80.3%)。当亲核试剂为吡啶氨基酚类 (II f 和 II g) 时, 反应底物无论是 I a 还是 I b, 环合产物的收率均较高, 由此说明相比邻氨基苯酚类, 缺电子的吡啶环能提高酚羟基和氨基的亲核能力, 从而促进亲核取代反应的进行。

表 3 喹啉多元环衍生物
Table 3 Quinoline polycyclic compounds

序号	I	II	III	收率/%
1	I a	邻氨基苯酚 (II a)	III a	83.7
2	I a	2-氨基苯硫酚 (II b)	III b	81.6
3	I a	邻苯二胺 (II c)	III c	86.4
4	I a	2-氨基-5-氟苯酚 (II d)	III d	80.3
5	I a	2-氨基-4-甲氧基苯酚 (II e)	III e	85.6
6	I a	3-羟基-4-氨基吡啶 (II f)	III f	95.8
7	I a	3-氨基-4-羟基吡啶 (II g)	III g	94.5
8	I b	邻氨基苯酚 (II a)	III h	75.0
9	I b	2-氨基苯硫酚 (II b)	III i	64.0
10	I b	邻苯二胺 (II c)	III j	79.0
11	I b	2-氨基-5-氟苯酚 (II d)	III k	56.3
12	I b	2-氨基-4-甲氧基苯酚 (II e)	III l	59.4
13	I b	3-氨基-4-羟基吡啶 (II g)	III m	81.2
14	I b	3-羟基-4-氨基吡啶 (II f)	III n	89.4
15	I a	1,2-二氨基环己烷 (II h)	III o	95.7
16	I a	乙二胺盐酸盐 (II i)	III p	96.4
17	I b	1,2-二氨基环己烷 (II h)	III q	95.4
18	I b	乙二胺盐酸盐 (II i)	III r	97.1
19	I a	乙醇胺 (II j)	III s	0
20	I b	乙醇胺 (II j)	III t	0

当反应底物中 R^1 为甲氧基, 相比反应底物 R^1 为 F 时, 同一亲核试剂 (II a~II g) 亲核取代环合反应的收率均有所下降 (56.3%~89.4%)。这是因为反应底物中甲氧基作为给电子基团不利于氟原子离去, 使得环合反应受阻。最后, 在上述最佳反应条件下, 验证了环合反应对反应底物和非芳香类双亲核试剂的适用范围 (序号 15~20)。乙二胺与 1,2-环己二胺具有较强的碱性和亲核能力, 环合产物 (III o~III r) 收率均在 95% 以上, 而乙醇胺作为亲核试剂时, 无论是 I a 还是 I b, 在相同的反应条件均得不到环合产物, 这说明非芳香类醇羟基较弱的亲核能力不利于亲核取代反应的进行, 该类型亲核底物不适用该环合反应。

2.4 反应机理推测

根据实验事实, 推测环合反应机理如图 6 所示。首先, 化合物 I 中 4 位氯原子的吸电子能力和 3 位羰基的缺电子性质致使电子云发生偏移, 导致与氯原子直接相连的碳原子上电子云密度显著减小, 最易发生亲核取代反应。因此, 双亲核试剂 II 中亲核能力较强的伯胺优先进攻化合物 I 中的 4 位碳原子, 生成络合物 s-1, 络合物 s-1 发生质子转移得到络合物 s-2, 然后消除一分子 HCl, 完成第一步亲核取代反应, 得到中间体 I-1。中间体中 5 位碳原子因其氟原子的强吸电子能力表现出电子云密度减少, 可以发生分子内的亲核取代反应。中间体 I-1 中 YH 可以进攻 5 位碳原子生成络合物 s-3, 络合物 s-3 发生质子转移得到络合物 s-4, 然后消除一分子 HF, 最终得到终产物 III。

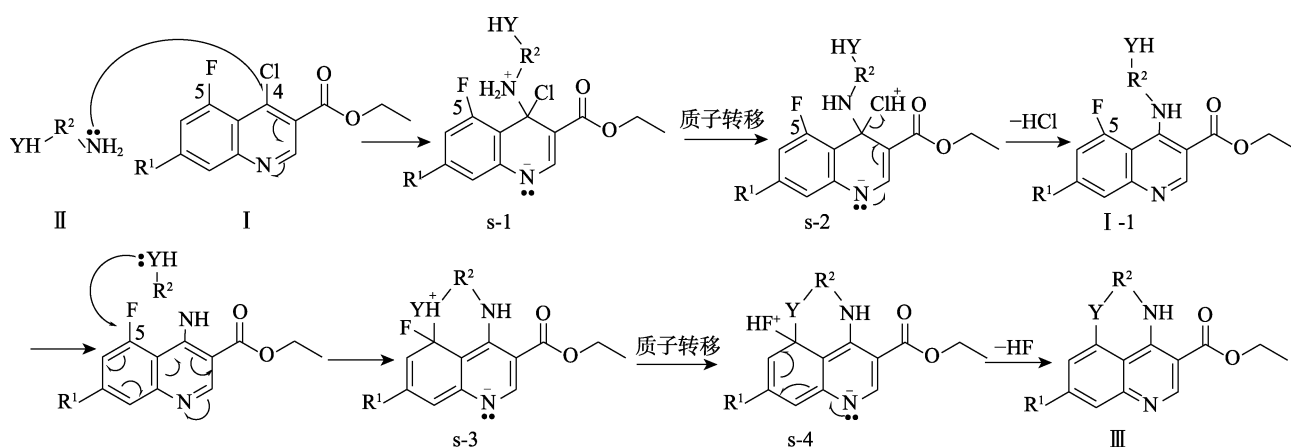


图 6 可能的反应机理

Fig. 6 Plausible reaction mechanism

3 结论

以喹啉衍生物和不同类型的双亲核试剂为起始原料, “一锅法”完成联级亲核取代反应, 实现分子

内关环, 成功合成了一系列喹啉多元环系列化合物。系列化合物 III 的结构经 $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 和 HRMS 确证, HPLC 检测纯度均大于 98%, 反应收率范围为 56.3%~97.1%。喹啉多元环系列化合物的优化条

件为 n (喹啉衍生物) : n (双亲核试剂) : n (DIPEA) = 1 : 1.2 : 2, 反应温度 90 °C, 反应时间 2 h。该方法简便、高效, 且对亲核试剂具有良好的普适性, 为构建喹啉多元环骨架结构提供了高效的合成策略。

参考文献:

- [1] DIB M, OUCHETTO H, OUCHETTO K, *et al.* Recent developments of quinoline derivatives and their potential biological activities[J]. *Current Organic Synthesis*, 2021, 18(3): 248-269.
- [2] DORABABU A. Report on recently (2017-20) designed quinoline-based human cancer cell growth inhibitors[J]. *Chemistry Select*, 2020, 5(44): 13902-13915.
- [3] FIRESTONE T M, OYEWOLE O O, REID S P, *et al.* Repurposing quinoline and artemisinin antimalarials as therapeutics for SARS-CoV-2: Rationale and implications[J]. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 2021, 4(2): 613-623.
- [4] KUMAR A, SALAHUDDIN M A, YAR M S, *et al.* The synthesis and anticancer potentials of quinoline analogues: A review of literature[J]. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 2021, 18(6): 735-768.
- [5] JACKISCH C, BARCENAS C H, BARTSCH R, *et al.* Optimal strategies for successful initiation of Neratinib in patients with HER2-positive breast cancer[J]. *Clinical Breast Cancer*, 2021, 21(5): e575-e583.
- [6] CHEN Q T, OUYANG D J, ANWAR M, *et al.* Effectiveness and safety of pyrotinib, and association of biomarker with progression-free survival in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: A real-world, multicentre analysis[J]. *Frontiers in Oncology*, 2020, 10:811.
- [7] BENTLEY R. A fresh look at natural tropolonoids[J]. *Natural Product Reports*, 2008, 25(1): 118-138.
- [8] WALL M E, WANI M C, COOK C E, *et al.* Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from camptotheca acuminata[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1966, 88(16): 3888-3990.
- [9] BOYD D R, SHARMA N D, CARROLL J G, *et al.* Biphenyl dioxygenase-catalysed cis-dihydroxylation of tricyclic azaarenes: Chemoenzymatic synthesis of arene oxide metabolites and furoquinoline alkaloids[J]. *RSC Advances*, 2013, 3(27): 10944-10955.
- [10] DAS B, MADHUSUDHAN P. Biochemical studies on natural products. V. Enantioselective synthesis of (*S*)- and (*R*)-mappicines and their analogues[J]. *Tetrahedron*, 1999, 55(25): 7875-7880.
- [11] YUAN Y, DONG W H, GAO X S, *et al.* Visible-light-induced radical cascade cyclization: Synthesis of (20*S*)-camptothecin, SN-38 and irinotecan[J]. *Chinese Journal of Chemistry*, 2018, 36(11): 1035-1040.
- [12] BRACHER F, TREMMEL T. From lead to drug utilizing a mannich reaction: The topotecan story[J]. *Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Sciences*, 2017, 350: e1600236.
- [13] YOSHIOKA H, MATSUYA Y, CHOSHI T, *et al.* Synthesis of the interferon-alpha inducer imiquimod by thermal electrocyclic reactions of 1-and 2-azahexatriene systems[J]. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1996, 44(4): 709-714.
- [14] WANG Y, CHEN C, ZHANG S, *et al.* A concise construction of polycyclic quinolines *via* annulation of omega-cyano-1-alkynes with diaryliodonium salts[J]. *Organic Letters*, 2013, 15(18): 4794-4797.
- [15] HANARI T, SHIMADA N, KUROSAKI Y, *et al.* Asymmetric total synthesis of (-)-englerin A through catalytic diastereo- and enantioselective carbonyl ylide cycloaddition[J]. *Chemistry-A European Journal*, 2015, 21(33): 11671-11676.
- [16] GUMUSAY O, VITIELLO P P, WABL C, *et al.* Strategic combinations to prevent and overcome resistance to targeted therapies in oncology[J]. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 2020, 40: e292-e308.
- [17] KIM J E, SONG Y J. Anti-varicella-zoster virus activity of cephalotaxine esters *in vitro*[J]. *Journal of Microbiology*, 2019, 57(1): 74-79.
- [18] DELOMBA W C, STONE E A, ALLEY K A, *et al.* Utilization of the thorpe-ingold effect in the synthesis of cyclooctanoid ring systems *via* anionic 6-exo-dig cyclization/claisen rearrangement sequence[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2020, 85(15): 9464-9474.
- [19] LI J F, XU W W, WANG R H, *et al.* Construction 7-membered ring *via* Ni—Al bimetal-enabled C—H cyclization for synthesis of tricyclic imidazoles[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 3070-3078.
- [20] WANG Q X, MAY J A. Synthesis of bridged azacycles and propellanes *via* nitrene/alkyne cascades[J]. *Organic Letters*, 2020, 22(8): 3039-3044.
- [21] GARBO M, BESNARD C, GUENEE L, *et al.* Access to optically active 7-membered rings by a 2-step synthetic sequence: Cu-catalyzed stereoselective cyclopropanation of branched 1,3-dienes/Rh-catalyzed stereoconvergent 5+2 cycloaddition[J]. *ACS Catalysis*, 2020, 10(16): 9604-9611.
- [22] KUMAR K S, NAIKAWADI P K, JATOTH R, *et al.* Bimetallic Cu/Pd-catalyzed three-component azide-alkyne cycloaddition/isocyanide insertion: Synthesis of fully decorated tricyclic triazoles[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2019, 17(31): 7320-7324.
- [23] TAKEDA T, HARADA S, OKABE A, *et al.* Cyclohepta b-indole synthesis through 5+2 cycloaddition: Bifunctional indium(III)-catalyzed stereoselective construction of 7-membered ring fused indoles[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2018, 83(19): 11541-11551.
- [24] INAMI T, TAKAHASHI T, KURAHASHI T, *et al.* Nickel-catalyzed 5+2 cycloaddition of 10 pi-electron aromatic benzothiophenes with alkynes to form thermally metastable 12 pi-electron nonaromatic benzothiepinines[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2019, 141(32): 12541-12544.
- [25] TSURUDA K, TOKUMOTO T, INOUE N, *et al.* Synthesis of 7-membered ring carbocycles *via* a palladium-catalyzed intramolecular allylic alkylation-isomerization-cope rearrangement cascade[J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2018(22): 2836-2840.