

# 5种新型四氢喹啉衍生物的合成及其体外抗肿瘤活性评价<sup>Δ</sup>

周 博\*, 吴 勇, 裴叔宸, 李 杰, 海 俐<sup>#</sup>(四川大学华西药学院, 成都 610041)

中图分类号 R914.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)33-3081-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.33.04

**摘 要** 目的:设计并合成5种新型的由不同基团取代的吡喃或呋喃并四氢喹啉衍生物,并研究其体外抗肿瘤活性。方法:以对氟硝基苯为原料,经乌尔曼反应、钯碳还原、氮杂-双烯合成反应等方法合成了四氢喹啉8位上分别由2-甲氧基苯基、5-甲基吡啶-2-胺、*N*-5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-胺、*N*-丙基-*N*-5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-胺、咪唑取代的5种吡喃或吡喃并四氢喹啉衍生物,即目标化合物1、2、3、4、5。采用磺酰罗丹明B比色法,分别考察5种目标化合物对人肝癌细胞HepG2、人白血病细胞Leu02、人肺癌细胞Lu-04的体外抗肿瘤活性。结果:经质谱(MS)及核磁共振(<sup>1</sup>H-NMR)表征确证成功合成了目标化合物1、2、3、4、5,收率分别为43%、32%、33%、35%、62%。其作用后细胞的生长率分别为HepG2:97.00%、114.52%、96.54%、112.23%、99.70%;Leu02:93.44%、98.95%、70.56%、99.45%、85.93%;Lu-04:104.24%、107.63%、79.96%、104.32%、96.25%。结论:合成了5种新型四氢喹啉衍生物,其中化合物3对Leu02、Lu-04细胞有一定的体外抑制作用。

**关键词** 四氢喹啉衍生物;体外抗肿瘤活性;合成;人肝癌细胞HepG2;人白血病细胞Leu02;人肺癌细胞Lu-04

## Synthesis and Anti-tumor Activity *in vitro* of 5 Kinds of New Tetrahydroquinoline Derivatives

ZHOU Bo, WU Yong, PEI Shu-chen, LI Jie, HAI Li (West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To design and synthesize 5 kinds of new pyran or furan-tetrahydroquinoline derivatives substituted by different groups, and to research their anti-tumor activities *in vitro*. METHODS: Using fluoronitrobenzene as raw material, the target compound 1, 2, 3, 4, 5 were synthesized through Ullmann coupling reaction, palladium carbon reduction and aza-Diels-Alder reaction, i.e. pyran or furan-tetrahydroquinoline derivatives substituted by 2-methoxybenzene, 5-picoline-2-amine, *N*-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetralin-2-amine, *N*-propyl-*N*-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetralin-2-amine and imidazole on eighth site. Anti-tumor activities of target compound 1, 2, 3, 4, 5 to human hepatic cell HepG2, human leukemia cell Leu02 and human lung cancer cell Lu-04 were investigated by rhodamine B colorimetry respectively. RESULTS: The chemical structure of target compound 1, 2, 3, 4, 5 were characterized by MS and <sup>1</sup>H-NMR, with yield of 43%, 32%, 33%, 35% and 62%, respectively. After treatment, the growth rates of HepG2 were 97.00%, 114.52%, 96.54%, 112.23% and 99.70%; those of Leu02 were 93.44%, 98.95%, 70.56%, 99.45% and 85.93%; those of Lu-04 were 104.24%, 107.63%, 79.96%, 104.32% and 96.25%, respectively. CONCLUSIONS: 5 kinds of new tetrahydroquinoline derivatives have been synthesized, and the compound 3 exhibits some anti-tumor activity *in vitro* to Leu02 and Lu-04.

**KEY WORDS** Tetrahydroquinoline derivatives; Anti-tumor activity *in vitro*; Synthesis; Human hepatic cell HepG2; Human leukemia cell Leu02; Human lung cancer cell Lu-04

四氢喹啉类化合物广泛存在于各种天然产物中,许多带有简单或复杂取代基的四氢喹啉衍生物表现出多种生物活性<sup>[1-2]</sup>。在前期研究中,笔者设计合成了一系列1,2,3,4-四氢喹啉衍生物,并探讨其体外抗肿瘤细胞HL60的活性<sup>[3]</sup>。为了获得活性更高、毒性更小的新型抗肿瘤药物,笔者在此基础上进一步设计并合成了一系列四氢喹啉8位上有芳胺或氮杂环取代的吡喃或吡喃并四氢喹啉衍生物,即目标化合物1、2、3、4、5(V<sub>1</sub>~V<sub>5</sub>),并分别考察这5种目标化合物对人肝癌细胞HepG2、人白血病细胞Leu02、人肺癌细胞Lu-04的体外抗肿瘤

活性。V<sub>1</sub>~V<sub>5</sub>的化学结构式和合成路线见图1。

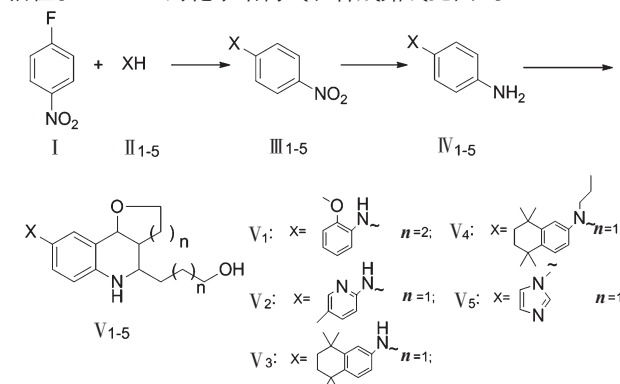


图1 V<sub>1</sub>~V<sub>5</sub>的化学结构式和合成路线  
Fig 1 Synthesis route and chemical structure of the V<sub>1</sub>~V<sub>5</sub>

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81102324)

\* 硕士研究生。研究方向:药物化学。E-mail:zb881124@126.com

com

# 通信作者:副教授。研究方向:主动靶向和手性药物。电话:

028-85503235。E-mail:tgxx903@163.com

## 1 材料

INOVA400 型核磁共振(NMR)仪(美国 Varian 公司); 1946B ESI-MS 型质谱(MS)仪(美国 Agilent 公司)。

合成所用的原料、试剂均为市售分析纯;紫杉醇(中国食品药品检定研究院,批号:100666200401,纯度:99%)。

HepG2、Leu02、Lu-04 细胞均为成都地奥制药集团有限公司筛选中心分离得到。

## 2 方法与结果

### 2.1 合成路线

以对氟硝基苯(I)为原料,经乌尔曼(Ullmann)反应,钯碳(Pd/C)还原,氮杂-双烯合成反应合成目标化合物,并进行 MS、<sup>1</sup>H-NMR[三甲基硅基(TMS)为内标]表征确证。

2.1.1 2-甲氧基-4'-硝基-二苯胺(III<sub>1</sub>)的制备。将 1.41 g(10 mmol) I 和 1.23 g(10 mmol)邻甲氧基苯胺(II<sub>1</sub>)溶于 50 ml 乙二醇单甲醚中,加入 0.74 g(90 mmol)醋酸钠,回流搅拌 7 h 后,减压浓缩,加 100 ml 水,用乙酸乙酯萃取水层 3 次,合并有机层,饱和氯化钠洗 2 次,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得深黄色固体,柱层析分离纯化[石油醚(PE):乙酸乙酯(EA)=30:1]得淡黄色固体。收率为 42%,熔点(mp)为 100~102 °C(文献<sup>[4]</sup>mp 为 100~102 °C),MS[M+1]<sup>+</sup>:245;<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.13(d, 2H, J=6.8 Hz, Ar—H), 7.47(d, 1H, J=6.8 Hz, Ar—H), 6.99~7.15(m, 5H, Ar—H), 3.89(s, 3H, OCH<sub>3</sub>)。

2.1.2 N-(3-甲基吡啶)-4-硝基苯胺(III<sub>2</sub>)的制备。以 I 和 5-甲基-2-氨基吡啶(II<sub>2</sub>)为原料,按 III<sub>1</sub>同样的方法合成,得淡黄色固体。收率为 47%,mp 为 140~142 °C,MS[M+1]<sup>+</sup>:230;<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.19(d, 2H, J=6.8 Hz, Ar—H), 8.16(s, 1H, Ar—H), 7.41~7.54(m, 3H, Ar—H), 6.88(d, 1H, J=8.4 Hz, Ar—H), 2.30(s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

2.1.3 5,5,8,8-四甲基-N-(4-硝基苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-胺(III<sub>3</sub>)的制备。以 I 和 N-5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-胺(II<sub>3</sub>)为原料,按 III<sub>1</sub>同样的方法合成,得黄色油状物。收率为 45%,MS[M+1]<sup>+</sup>:325;<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7.98(d, 2H, J=8.8 Hz, Ar—H), 6.88(d, 2H, J=8.8 Hz, Ar—H), 6.11~6.66(m, 3H, Ar—H), 1.78(s, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.42(s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.39(s, 6H, CH<sub>3</sub>)。

2.1.4 5,5,8,8-四甲基-N-(4-硝基苯基)-N-丙基-5,6,7,8-四氢萘-2-胺(III<sub>4</sub>)的制备。以 I 和 N-丙基-N-5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-胺(II<sub>4</sub>)为原料,按 III<sub>1</sub>同样的方法合成,得黄色油状物。收率为 44%,MS[M+1]<sup>+</sup>:367;<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7.99(d, 2H, J=8.8 Hz, Ar—H), 6.90(d, 2H, J=8.8 Hz, Ar—H), 6.22~6.45(m, 3H, Ar—H), 3.48(t, 2H, J=7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.49~1.58(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.31(s, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.26(s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.24(s, 6H, CH<sub>3</sub>), 0.73(t, 3H, J=7.2 Hz, CH<sub>3</sub>)。

2.1.5 对咪唑硝基苯(III<sub>5</sub>)的制备。以 I 和咪唑(II<sub>5</sub>)为原料,按 III<sub>1</sub>同样的方法合成,得淡黄色固体。收率为 75%,mp 为 205~206 °C(文献<sup>[5]</sup>mp 为 203~205 °C),MS[M+1]<sup>+</sup>:190;<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.36(d, 2H, J=8.8 Hz, Ar—H), 7.97(s, 1H, Ar—H), 7.56(d, 2H, J=8.8 Hz, Ar—H), 7.35(s, 1H, Ar—H), 7.26(s, 1H, Ar—H)。

2.1.6 2,3,3a,4,5,9b-六氢-4-(3-羟基丁基)-8-(2-甲氧基苯基)-吡啶[3,2-c]喹啉(V<sub>1</sub>)的制备。将 2.45 g(10 mmol) III<sub>1</sub>溶

于 100 ml 甲醇中,加入 Pd/C 245 mg,氢气下常压搅拌 5 h,过滤,减压浓缩滤液,得到 2.14 g(10 mmol)IV<sub>1</sub>。将 IV<sub>1</sub>溶于 20 ml 四氢呋喃与 20 ml 二甲基甲酰胺(DMF)的混合溶剂中,加入 2.52 g(30 mmol)2,3-二氢吡喃。将含 240 mg 三氯化铟(InCl<sub>3</sub>)的 20 ml 水溶液加入上述反应瓶中,45~50 °C 搅拌 10 h,减压除去四氢吡喃,加入 80 ml 水,二氯甲烷萃取 3 次,合并有机相,饱和氯化钠洗 3 次,无水硫酸钠干燥浓缩,柱层析分离[PE:丙酮=7:1]纯化得白色固体。收率为 43%,mp 为 154~156 °C,MS[M+1]<sup>+</sup>:383;<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7.23(s, 1H, NH), 6.64~6.95(m, 5H, Ar—H), 6.67(s, 1H, Ar—H), 6.52(s, 1H, Ar—H), 4.99(s, 1H, NH), 4.92(d, 1H, J=6.4 Hz, 9b—H), 4.41~4.54(m, 1H, OH), 3.64(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.61~3.66(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.41~3.49(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.21~3.26(m, 1H, CH), 2.43~2.49(m, 1H, CH), 1.84~1.38(m, 10H, CH<sub>2</sub>)。

2.1.7 2,3,3a,4,5,9b-六氢-4-(3-羟基丙基)-8-(5-甲基吡啶-2-胺)-咪唑[3,2-c]喹啉(V<sub>2</sub>)的制备。以 III<sub>2</sub>为原料,按照 IV<sub>1</sub>相同的方法合成得到 IV<sub>2</sub>。将 33 mg IRP-69 阳离子交换树脂、126.5 mg(0.55 mmol)IV<sub>2</sub>加入到 5 ml 水中搅拌 10 min,加入 192 mg(2.75 mmol)3,4-二氢咪唑,45~50 °C 搅拌过夜,过滤除去树脂,水层用乙酸乙酯萃取 3 次,合并有机层,饱和氯化钠洗 2 次,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,柱层析分离纯化(PE:丙酮=8:1)得白色固体。收率为 32%,mp 为 174~176 °C,MS[M+1]<sup>+</sup>:340;<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 7.87(s, 1H, Ar—H), 7.20~7.34(m, 2H, Ar—H), 7.09~7.15(m, 1H, Ar—H), 6.59(d, 1H, J=8.4 Hz, Ar—H), 6.54(d, 1H, J=8.8 Hz, Ar—H), 5.04(s, 1H, NH), 4.95(d, 9b—H, J=7.6 Hz), 4.48(t, 1H, J=4.8 Hz, OH), 3.59~3.63(m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.41~3.45(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.21~3.26(m, 1H, NHCH), 2.44~2.51(m, 1H, CH), 2.12(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.43~1.86(m, 6H, CH<sub>2</sub>)。

2.1.8 2,3,3a,4,5,9b-六氢-4-(3-羟基丙基)-8-(N-5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-胺)-咪唑[3,2-c]喹啉(V<sub>3</sub>)的制备。以 III<sub>3</sub>为原料,按 V<sub>2</sub>相同的方法合成得到黄色油状物。收率为 33%,MS[M+1]<sup>+</sup>:435;<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7.78(d, 1H, J=7.6 Hz, Ar—H), 7.46(d, 1H, J=8.4 Hz, Ar—H), 7.14~7.28(m, 3H, Ar—H), 7.08~7.14(m, 1H, Ar—H), 5.02(d, 9b—H, J=3.6 Hz), 3.74~3.85(m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.63~3.71(m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.41~3.49(m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 2.82~2.95(m, 2H, CH), 1.70~1.89(m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.75(s, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.36(s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.30(s, 6H, CH<sub>3</sub>)。

2.1.9 2,3,3a,4,5,9b-六氢-4-(3-羟基丙基)-8-(N-丙基-N-5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-胺)-咪唑[3,2-c]喹啉(V<sub>4</sub>)的制备。以 III<sub>4</sub>为原料,按 V<sub>2</sub>相同的方法合成得到黄色油状物。收率为 35%,MS[M+1]<sup>+</sup>:477;<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7.05~7.17(m, 2H, Ar—H), 6.71(d, 2H, J=6.8 Hz, Ar—H), 6.51(d, 1H, J=2.4 Hz, Ar—H), 6.44(dd, 1H, J=8.4 Hz, J=2.4 Hz, Ar—H), 5.18(d, 1H, J=6.4 Hz, 9b—H), 3.69~3.81(m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.61~3.67(m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.52(t, 3H, J=7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.39~3.44(m, 1H, NHCH), 2.60~2.64(m, 1H, CH), 1.43~1.84(m, 8H, CH<sub>2</sub>), 1.62(s, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.25(s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.21(s, 6H, CH<sub>3</sub>), 0.86(t, 3H, J=7.2 Hz, CH<sub>3</sub>)。

2.1.10 2,3,3a,4,5,9b-六氢-4-(3-羟基丙基)-8-咪唑-咪唑[3,

2-c]喹啉(V<sub>5</sub>)的制备。以Ⅲ<sub>5</sub>为原料,按V<sub>2</sub>相同的方法合成得到白色固体。收率为62%,mp:158~162℃,MS[M+1]<sup>+</sup>:300;<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz):7.96(s,1H,Ar-H),7.46(s,1H,Ar-H),7.21(d,1H,J=2.4 Hz,Ar-H),7.11~7.17(m,1H,Ar-H),7.02(s,1H,Ar-H),6.69(d,1H,J=8.8 Hz,Ar-H),4.99(d,1H,J=8.4 Hz,9b-H),3.60~3.66(m,2H,OCH<sub>2</sub>),3.41~3.44(m,2H,OCH<sub>2</sub>),3.29~3.30(m,1H,NHCH),2.50~2.54(m,1H,CH),1.75~1.81(m,2H,CH<sub>2</sub>),1.45~1.56(m,4H,CH<sub>2</sub>)。

## 2.2 体外抗肿瘤试验

采用磺酰罗丹明B(SRB)法<sup>[9]</sup>,研究了10.0 μg/ml V<sub>1</sub>~V<sub>5</sub>对HepG2、Leu02、Lu-04细胞的体外抗肿瘤活性,并与阳性对照药(1.0、10.0 μg/ml紫杉醇)进行比较。取细胞接种于96孔板,培养过夜,加入样品(T),同时做不加样品对照(C)和加药前对照(T<sub>0</sub>)。加药前对照(T<sub>0</sub>)的细胞加入三氯醋酸(TCA)进行固定,留置待用。T和C的细胞继续培养48 h后再固定。所有固定好的细胞以SRB染液染色,再用醋酸溶液洗去游离的染料,空气干燥后加入三羟甲基氨基甲烷(Tris)碱,震荡溶解混匀后在490 nm波长处测定光密度(OD值)。根据OD值计算生长率,如果T≥T<sub>0</sub>,生长率=(T-T<sub>0</sub>)/(C-T<sub>0</sub>)×100%;如果T<T<sub>0</sub>,生长率=(T-T<sub>0</sub>)/T<sub>0</sub>×100%。初筛时每个样品单浓度设双复孔,重复2次,生长率<50%的样品测定50%生长抑制率(GI<sub>50</sub>),测定时每个样品梯度稀释5个浓度,每个浓度设双复孔。生长率越小,化合物的细胞毒性越强。不同化合物对HepG2、Leu02、Lu-04细胞生长率的影响结果见表1。

表1 不同化合物对HepG2、Leu02、Lu-04细胞生长率的影响  
Tab 1 Effects of different compounds on growth rates of HepG2, Leu02 and Lu-04

化合物	质量浓度, μg/ml	细胞生长率, %		
		HepG2	Lu-04	Leu02
V <sub>1</sub>	10.0	97.00	104.24	93.44
V <sub>2</sub>	10.0	114.52	107.63	98.95
V <sub>3</sub>	10.0	96.54	79.96	70.56
V <sub>4</sub>	10.0	112.23	104.32	99.45
V <sub>5</sub>	10.0	99.70	96.25	85.93
紫杉醇	1.0	24.45		
	10.0		36.72	

由表1可知,V<sub>3</sub>对Leu02、Lu-04细胞有一定的抑制作用。紫杉醇通过改变细胞有丝分裂过程,抑制细胞增殖和分裂起到抗肿瘤作用<sup>[7]</sup>,是公认的广谱、活性强的抗癌药物。虽然V<sub>3</sub>的抗肿瘤活性不及紫杉醇,但对笔者进一步研究合成抗肿瘤活性更好的化合物有指导意义。

## 3 讨论

### 3.1 Ⅲ<sub>1</sub>~Ⅲ<sub>5</sub>的合成

Ⅲ<sub>1</sub>~Ⅲ<sub>5</sub>是一个非常关键的中间体。其合成方法主要是以一系列含氮化合物和I为原料,通过Ullmann反应合成4-硝基取代二苯胺。Ullmann反应是以铜为催化剂<sup>[8-9]</sup>,往往需要较高的温度且收率较低。笔者在摸索过程中还尝试了各类强碱如四甲基氢氧化铵、氯化钠、醋酸钠的催化反应,发现以乙二醇单甲醚作为溶剂、醋酸钠为碱催化具有较好的效果,收率较高。

### 3.2 V<sub>1</sub>~V<sub>5</sub>的合成

V<sub>1</sub>~V<sub>5</sub>合成进行的氮杂-双烯合成反应通常是用路易斯酸催化,其机制为2,3-二氢呋喃或吡喃首先在酸性条件下水解成缩醛,再与取代苯胺缩合成亚胺,亚胺再与2,3-二氢呋喃或吡喃发生反向电子效应环加成反应生成产物。笔者对多种路易斯酸催化方法进行了摸索,如InCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O催化反应<sup>[10]</sup>、I<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CN催化反应<sup>[11]</sup>、KHSO<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>OH催化反应及树脂催化反应<sup>[12]</sup>。最后发现,通过ZRP-69树脂催化合成呋喃并四氢喹啉衍生物有较好的效果。而在合成吡喃并四氢喹啉衍生物时,由于树脂催化活性不够,笔者改用了InCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O催化。

## 参考文献

- [1] Sridharan V, Suryavanshi PA, Menéndez JC. Advances in the chemistry of tetrahydroquinolines[J]. *Chem Rev*, 2011,111(11):7 157.
- [2] Babu G, Perumal PT. Convenient synthesis of pyrano [3, 2-c] quinolones and indeno [2, 1-c] quinolones by imino Diels-Alder reactions[J]. *Tetra Lett*, 1998,39(20):3 225.
- [3] 赵敏,樊维,李杰,等.1,2,3,4-四氢喹啉衍生物的合成与抗癌活性评价[J]. *华西药学杂志*, 2011,26(4):316.
- [4] Li J, Pei SC, Zhu YX, et al. Design, synthesis and antitumor activity of novel cis-furoquinoline derivatives[J]. *Letters in Drug Design & Discovery*, 2012,9(4):379.
- [5] Ali MA, Saha P, Punniyamurthy T. Efficient copper catalyzed N-arylation of amides and imidazoles with aryl iodides [J]. *Chem Inform*, 2010,41(30): 908.
- [6] Skehan P, Storeng R, Scudiero D, et al. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1990,82(13):1 107.
- [7] Liebann J, Cook JA, Lipschuitz C, et al. The influence of cremophor EL on the cell cycle effects of paclitaxel (Taxol) in human tumor cell lines[J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 1994,33(4):331.
- [8] Zhang H, Cai Q, Ma D. Amino acid promoted CuI-catalyzed C-N bond formation between aryl halides and amines or N-containing heterocycles[J]. *J Org Chem*, 2005, 70(13):5 164.
- [9] Goodbrand HB, Hu NX. Ligand-accelerated catalysis of the Ullmann condensation: application to hole conducting triarylamines[J]. *J Org Chem*, 1999,64(2):670.
- [10] Zhang JH, Li CJ. InCl<sub>3</sub>-catalyzed domino reaction of aromatic amines with cyclic enol ethers in water: a highly efficient synthesis of new 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline derivatives[J]. *J Org Chem*, 2002,67(11):3 969.
- [11] 林旭峰,崔孙良,王彦广.一种六氢呋喃[3,2-c]喹啉衍生物的制备方法:中国,1837208[P].2006-04-26.
- [12] Chen L, Li CJ. Domino reaction of anilines with 3, 4-dihydro-2H-pyran catalyzed by cation-exchange resin in water: an efficient synthesis of 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline derivatives[J]. *Green Chem*, 2003(5),627.

(收稿日期:2012-11-08 修回日期:2013-02-27)