碱性条件下 4(3H)-喹唑啉酮的一锅合成

刘长娥^a 于琪瑶^b 唐健红^{a,c} 李加荣^{*,a}^(a) 北京理工大学化工与环境学院 北京 100081)^(b) 北京理工大学化学学院 北京 100081)^(c) 华侨大学化工学院 厦门 362021)

摘要 研究了一种碱性条件下由邻氨基芳香腈 **1** 与醛 **2** 一锅合成 4(3H)-喹唑啉酮 **3** 的新方法. 反应经由亲核加成、分子内的 Pinner 关环、Dimroth 重排和氧化脱氢串联转化而成. 产物结构经 ¹H NMR, ¹³C NMR, IR 和元素分析确证.

关键词 一锅合成; 邻氨基芳香腈; 醛; 碱催化; 4(3H)-喹唑啉酮

One-Pot Synthesis of 4(3H)-Quinazolinone under Base Condition

Liu, Change^a Yu, Qiyao^b Tang, Jianhong^{a,c} Li, Jiarong^{*,a}^(a) School of Chemical Engineering and Environment, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081)^(b) School of Chemistry, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081)^(c) College of Chemical Engineering, Huaqiao University, Xiamen 362021)

Abstract A series of 4(3H)-quinazolinones **3** were obtained from the one-pot synthesis of available substituted aromatic *o*-aminonitriles **1** with aldehydes **2** in the present of base. This tandem transformation was included in addition, intramolecular Pinner reaction, Dimroth rearrangement and oxidative dehydrogenation. The structures of products were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, IR spectra and elemental analysis.

Keywords one-pot synthesis; aromatic *o*-aminonitrile; aldehyde; base catalysis; 4(3H)-quinazolinone

4(3H)-喹唑啉酮类化合物是一类重要的含氮杂环化合物, 具有广泛的药理活性, 如抗肿瘤^[1,2]、杀菌^[3,4]、抗惊厥^[5,6]、抗高血压剂^[7,8]、抗微生物^[9,10]等. 4(3H)-喹唑啉酮类化合物也具有较好的光学性能, 可作为一类新型有机荧光剂应用于保险文件等有效证件的防伪^[11]. 4(3H)-喹唑啉酮还广泛存在于天然产物中, 如生物碱 Luotonin F^[12], Luotonin A^[13,14], Mackinazolinone^[15], Vasicinone^[16] 均具有喹唑啉酮结构(图 1). 这些喹唑啉酮类生物碱表现出各种生物活性, 如 Luotonin A 具有类似于喜树碱的抗肿瘤作用^[17]; Vasicinone 表现出消炎、抗微生物、抗高血压的活性; Mackinazolinone 具有广谱药物活性^[18].

目前报道的合成 4(3H)-喹唑啉酮类化合物的方法有很多种, 主要有邻氨基苯甲酸及其衍生物与乙酰氯或苯甲酰氯^[19,20]、酮^[21]、醛^[22]等反应; 也可利用 4H-3,1-苯并噁嗪与胺或甲酰胺反应制得^[23]; 此外, 重金属催化下的 *N*-(2-硝基苯甲酰基)酰胺也可合成 4(3H)-喹唑啉酮类化合物^[24,25]. 这些方法要么受到反应底物结构的限

图 1 喹唑啉酮类生物碱
Figure 1 Quinazolinone alkaloids

制, 要么存在需要高温或长时间反应等剧烈反应条件, 因此新的简便合成 4(3H)-喹唑啉酮类化合物的方法一直受到人们的重视.

在前期工作^[26]中发现: ZnCl₂ 催化下、邻氨基苯甲腈与芳香醛发生基于 Friedländer 反应的分子内 Pinner 反应

* E-mail: jrli@bit.edu.cn

Received August 10, 2011; revised November 21, 2011; accepted November 25, 2011.

和 Dimorth 重排反应(这种反应历程简称为 PDF 转化)可生成 1,2-二氢-4(3*H*)-喹唑啉酮类化合物。由于 4(3*H*)-喹唑啉酮类化合物较 1,2-二氢-4(3*H*)-喹唑啉酮类化合物结构更稳定,生物活性和药理活性更广泛,应用价值更高;并且 1,2-二氢-4(3*H*)-喹唑啉酮脱氢芳构化成 4(3*H*)-喹唑啉酮的方法已比较成熟^[27,28],因此设想能否由邻氨基芳香腈与醛反应直接得到 4(3*H*)-喹唑啉酮。本文报道由邻氨基芳香腈 **1** 与醛 **2** 一锅法合成 4(3*H*)-喹唑啉酮 **3** 的新方法(Eq. 1)。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

熔点由 XT4 型熔点测定仪测定(温度计未校正); FTIR 由 Nicolet Magna IR 560 型红外(KBr 压片)测定; ¹H NMR 用 Bruker 400 型核磁共振仪记录, DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 为内标; ESI 质谱用 LCMS-2010 型质谱仪测定, 元素分析由 Elementar Vario EL 测定。所有试剂均为分析纯。

1.2 一锅合成 4(3*H*)-喹唑啉酮 **3**

先在连有回流冷凝管的两口瓶中加入 1 mmol 邻氨基芳香腈, 用 3~4 mL 甲苯搅拌溶解, 随后加入醛 1.5 mmol 和催化量的 NaOH。温度控制在反应液回流, 反应 2 h (反应过程用 TLC 监测)。反应液用乙酸乙酯萃取, 水洗。有机相用无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂, 得到粗产品。粗品用硅胶柱层析分离[*V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚) = 1:6]得到目标产物 **3a~3t**。

2-异丙基-7-氯-4(3*H*)-喹唑啉酮(**3c**): 产率 83%。m.p. 214~215 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH₃), 2.88 (*J* = 6.9 Hz, 1H, CH), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.65 (s, 1H, ArH), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, ArH), 12.27 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 21.0 (2C), 34.1, 120.5, 126.8, 126.9, 128.5, 139.6, 150.7, 162.0, 164.0; IR (KBr) ν : 3186, 2959, 1648, 1388, 857 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 223.1 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₁H₁₁ClN₂O: C 59.33, H 4.98, N 12.58; found C 59.26, H 5.07, N 12.31。

2-正丙基-7-氯-4(3*H*)-喹唑啉酮(**3d**): 产率 78%。m.p.

>300 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 0.88 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H, CH₃), 1.70~1.72 (m, 2H, CH₂), 2.53 (t, *J* = 7.20 Hz, 2H, CH₂), 7.58 (d, *J* = 8.60 Hz, 1H, ArH), 7.75 (d, *J* = 8.60 Hz, 1H, ArH), 7.96 (s, 1H, ArH), 12.32 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 14.0, 20.7, 36.9, 122.6, 125.2, 129.6, 130.7, 134.9, 148.2, 158.5, 161.4; IR (KBr) ν : 3481, 3169, 2963, 1677, 895 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 223.1 [M+H]⁺, 245.3 [M+Na]⁺. Anal. calcd for C₁₁H₁₁ClN₂O: C 59.33, H 4.98, N 12.58; found C 59.13, H 5.05, N 11.98。

2-正丁基-7-氯-4(3*H*)-喹唑啉酮(**3e**): 产率 75%。m.p. 204~205 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 0.90 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H, CH₃), 1.35~1.37 (m, 2H, CH₂), 1.67~1.71 (m, 2H, CH₂), 2.60 (t, *J* = 7.60 Hz, 2H, CH₂), 7.49 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H, ArH), 7.65 (s, 1H, ArH), 8.06 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 14.25, 22.26, 29.43, 34.82, 120.22, 126.48, 126.80, 128.40, 139.49, 150.54, 159.91, 161.82; IR (KBr) ν : 3424, 3169, 2960, 1681, 1604, 875 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 237.1 [M+H]⁺, 259.0 [M+Na]⁺. Anal. calcd for C₁₂H₁₃ClN₂O: C 60.89, H 5.54, N 11.84; found C 60.83, H 5.56, N 11.51。

2-异丙基-4(3*H*)-喹唑啉酮(**3g**): 产率 76%。m.p. 240~242 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.45 (d, *J* = 6.73 Hz, 6H, CH₃), 3.03~3.06 (m, 1H, CH), 7.46 (t, *J* = 8.2, 7.03, 1.17 Hz, 1H, ArH), 7.73~8.06 (m, 2H, ArH), 8.29 (t, *J* = 8.2, 1.47, 0.88 Hz, 1H, ArH), 10.98 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 15.4, 20.6, 35.1, 121, 126, 126.5, 127.7, 134.9, 149.7, 161, 164.4; IR (KBr) ν : 3424, 3169, 2969, 1682, 1384, 772 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 189.1 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₁H₁₂N₂O: C 70.19, H 6.43, N 14.88; found C 70.20, H 6.39, N 14.66。

2-正丙基-4(3*H*)-喹唑啉酮(**3h**): 产率 73%。m.p. 208~209 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.91~1.97 (m, 2H, CH₂), 2.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 7.48 (t, *J* = 6.9, 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.78~7.70 (m, 2H, ArH), 8.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, ArH), 12.08 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 13.8, 21.1, 37.8, 120.6, 126.3, 126.5, 127.3, 134.9, 149.5, 157.0, 164.5; IR (KBr) ν : 3483, 3168, 2966, 1678, 1622, 1339, 771 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 189.0 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₁H₁₂N₂O: C 70.19, H 6.43, N 14.88; found C 70.21, H 6.37, N 14.67。

2-正丁基-4(3*H*)-喹唑啉酮(**3i**): 产率 71%。m.p. 169~171 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 0.93 (t, *J* = 7.60 Hz, 3H, CH₃), 1.71~1.74 (m, 2H, CH₂), 2.47~

2.51 (m, 2H, CH₂), 2.55~2.59 (m, 2H, CH₂), 7.45 (t, $J=7.20, 6.80$ Hz, 1H, ArH), 7.59 (d, $J=8.00$ Hz, 1H, ArH), 7.76 (t, $J=7.20, 8.00$ Hz, 1H, ArH); 8.07 (d, $J=7.60$ Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 13.69, 20.21, 21.71, 28.91, 120.78, 125.68, 125.91, 126.80, 134.27, 148.96, 157.31, 161.82; IR (KBr) ν : 3424, 3169, 2869, 1677, 1618, 773, 765 cm⁻¹; MS (ESI) m/z : 203.1 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₂H₁₄N₂O: C 71.26, H 6.98, N 13.85; found C 70.42, H 7.02, N 13.75.

2-异丙基-6-溴-4(3*H*)-喹唑啉酮(**3j**): 产率 79%. m.p. 252~254 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 1.27 (d, $J=7.20$ Hz, 6H, CH₃), 2.88~2.95 (m, 1H, CH), 7.66 (dd, $J=8.9, 6.4$ Hz, 2H, ArH), 8.19 (s, 1H, ArH), 12.38 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 20.99 (2C), 34.05, 110.00, 116.13, 124.98, 128.50, 130.13, 137.82, 161.55, 173.64; IR (KBr) ν : 3168, 2934, 1682, 839 cm⁻¹; MS (ESI) m/z : 267.1 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₁H₁₁BrN₂O: C 49.46, H 4.15, N 10.49; found C 50.20, H 4.31, N 10.41.

2-正丙基-6-溴-4(3*H*)-喹唑啉酮(**3k**): 产率 78%. m.p. 266~267 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 0.93 (t, $J=7.60$ Hz, 3H, CH₃), 1.72~1.76 (m, 2H, CH₂), 2.57 (t, $J=7.20$ Hz, 2H, CH₂), 7.55 (d, $J=8.40$ Hz, 1H, ArH), 7.90 (dd, $J=8.40, 2.00$ Hz, 1H, ArH), 8.14 (d, $J=2.00$ Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 14.05, 20.67, 36.93, 118.80, 123.04, 128.37, 129.84, 137.66, 148.51, 158.69, 161.27; IR (KBr) ν : 3162, 2930, 1677, 1617, 844 cm⁻¹; MS (ESI) m/z : 266.9 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₁H₁₁BrN₂O: C 49.46, H 4.15, N 10.49; found C 49.77, H 4.26, N 10.05.

2-正丁基-6-溴-4(3*H*)-喹唑啉酮(**3l**): 产率 74%. m.p. 237~239 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 0.90 (t, $J=7.20$ Hz, 3H, CH₃), 1.33~1.38 (m, 2H, CH₂), 1.67~1.71 (m, 2H, CH₂), 2.59 (t, $J=7.60$ Hz, 2H, CH₂), 7.55 (d, $J=8.80$ Hz, 1H, ArH), 7.91 (dd, $J=8.80, 2.40$ Hz, 1H, ArH), 8.14 (d, $J=2.00$ Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 13.74, 21.74, 31.76, 34.26, 118.29, 122.47, 127.85, 129.31, 137.16, 147.99, 158.38, 160.76; IR (KBr) ν : 3172, 2909, 1675, 1615, 786 cm⁻¹; MS (ESI) m/z : 280.9 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₂H₁₃BrN₂O: C 51.26, H 4.66, N 9.96; found: C 51.11, H 4.69, N 9.56.

2-异丙基-7-甲基-4(3*H*)-喹唑啉酮(**3m**): 产率 89%. m.p. 240~242 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 1.24 (d, $J=6.9$ Hz, 6H, CH₃), 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.80~

2.91 (m, 1H, CH), 7.62 (dd, $J=8.4, 8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.42 (s, 1H, ArH), 12.02 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 21.36 (2C), 21.28, 33.23, 118.50, 125.51, 126.67, 127.33, 144.66, 148.98, 161.57, 161.81; IR (KBr) ν : 3174, 2937, 1678, 787 cm⁻¹; MS (ESI) m/z : 203.1 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₂H₁₄N₂O: C 71.26, H 6.98, N 13.85; found: C 70.62, H 7.04, N 13.36.

2-正丙基-7-甲基-4(3*H*)-喹唑啉酮(**3n**): 产率 85%. m.p. 232~234 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 0.90 (t, $J=7.20$ Hz, 3H, CH₃), 1.67~1.73 (m, 2H, CH₂), 2.38~2.43 (m, 2H, CH₂), 2.52 (t, $J=7.28$ Hz, 3H, CH₃), 7.26 (d, $J=6.88$ Hz, 1H, ArH), 7.38 (d, $J=3.64$ Hz, 1H, ArH), 7.93 (t, $J=7.88, 4.92$ Hz, 1H, ArH), 12.05 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 13.68, 20.38, 21.57, 36.52, 118.60, 125.74, 126.69, 127.52, 144.88, 149.29, 157.51, 161.92; IR (KBr) ν : 3129, 2909, 1675, 1615, 786 cm⁻¹; MS (ESI) m/z : 203.1 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₂H₁₄N₂O: C 71.26, H 6.98, N 13.85; found C 70.21, H 7.04, N 13.85.

2-正丁基-7-甲基-4(3*H*)-喹唑啉酮(**3o**): 产率 80%. m.p. 182~183 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 0.93 (t, $J=4.80$ Hz, 3H, CH₃), 1.31~1.37 (m, 2H, CH₂), 1.63~1.70 (m, 2H, CH₂), 2.47~2.52 (m, 2H, CH₂), 3.33 (s, 3H, CH₃), 7.27 (d, $J=5.60$ Hz, 1H, ArH), 7.40 (s, 1H, ArH), 7.95 (d, $J=5.60$ Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 13.75, 21.38, 21.72, 28.93, 34.17, 118.39, 125.57, 125.60, 126.49, 127.35, 127.38, 144.74, 158.71; IR (KBr) ν : 3033, 2958, 1682, 1615, 855, 786 cm⁻¹; MS (ESI) m/z : 217.1 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₃H₁₆N₂O: C 72.19, H 7.46, N 12.95; found C 72.23, H 7.58, N 12.71.

2-苯基-6-硝基-4(3*H*)-喹唑啉酮(**3q**): 产率 73%. m.p. >300 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 7.61 (t, $J=7.0, 7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.67 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.93 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, ArH), 8.24 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 8.58 (dd, $J=3.0, 8.2$ Hz, 1H, ArH), 8.85 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, ArH), 13.03 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 121.8, 122.2, 128.4, 128.9, 129.3 (2C), 129.5, 129.8, 132.6, 132.9, 145.7, 153.9, 156, 162.3; IR (KBr) ν : 3364, 3162, 1670, 1603 cm⁻¹; MS (ESI) m/z : 268.1 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₄H₉N₃O₃: C 62.92, H 3.39, N 15.72; found C 62.57, H 3.53, N 15.54.

2-(4'-甲基苯)-6-硝基-4(3*H*)-喹唑啉酮(**3r**): 产率 71%. m.p. >300 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 2.41 (s, 3H, CH₃), 7.40 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.90 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, ArH), 8.15 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH),

8.54~8.57 (m, 1H, ArH), 8.83 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, ArH), 12.92 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 21.7, 111.3, 121.8, 122.2, 128, 128.3, 129.3, 129.5, 130.8, 132.6, 132.9, 145.7, 153.9, 156, 162.3; IR (KBr) ν : 3089, 2856, 1672, 1599 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 282.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$: C 64.05, H 3.94, N 14.94; found C 64.43, H 3.99, N 14.76.

2-(4'-羟基苯)-6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮(3s): 产率 36%. m.p. 213~215 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.01~7.04 (m, $J=8.0$, 8.0 Hz, 2H, ArH), 7.50 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, ArH), 7.97 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 8.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 8.57 (dd, $J=2.6$, 2.6 Hz, 1H, ArH), 8.82 (d, $J=2.6$ Hz, 1H, ArH), 13.02 (s, 2H, NH and ArOH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 117.9 (2C), 119.0 (2C), 120.7, 122.0 (2C), 128.5 (2C), 128.6, 128.6, 134.4, 144.6, 160.0; IR (KBr) ν : 3435, 3092, 1675, 1614, 748 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 284.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$: C 59.37, H 3.20, N 14.84; found C 59.01, H 3.30, N 14.41.

2-呋喃甲醛-6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮(3t): 产率 61%. m.p. 223~225 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 6.58 (d, $J=3.2$ Hz, 1H, FuH), 6.77~8.82 (m, 1H, FuH), 7.32 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, ArH), 8.36 (t, $J=3.2$, 8.0 Hz, 1H, ArH), 8.66 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, ArH), 8.93 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, FuH), 10.23 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 110.8, 112.2, 112.4, 113.5, 116, 125.6, 128.9, 138.9, 144.7, 152.9, 155, 160.3; IR (KBr) ν : 3344, 3132, 1673, 1613 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 258.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4$: C 56.04, H 2.74, N 16.34; found C 55.87, H 3.03, N 16.04.

2 结果与讨论

2.1 反应条件的优化

选用 4-氯邻氨基苯甲腈与异丁醛为反应模板(Eq. 2), 进行催化剂和溶剂等条件优化(回流 2 h). 结果列于表 1 中.

由表 1 中 Entries 1~7 数据可以看出, 有机碱三乙胺、吡啶催化几乎得不到产物; 弱碱醋酸铵、碳酸钠的

表 1 条件优化的反应结果

Table 1 The results of optimization of the reaction conditions

Entry	Catalyst	Solvent	Yield/%
1	KOBu- <i>t</i>	Toluene	41
2	NaOCH ₃	Toluene	43
3	CH ₃ COONH ₄	Toluene	35
4	Na ₂ CO ₃	Toluene	28
5	Et ₃ N	Toluene	Trace
6	Pyridine	Toluene	Trace
7	NaOH	Toluene	83
8	NaOH	Benzene	45
9	NaOH	DMF	17
10	NaOH	Cyclohexane	40

催化作用也不明显; 强碱性催化剂叔丁醇钾、甲醇钠可能由于碱性过强使得脂肪醛发生歧化反应而降低反应产率; 氢氧化钠是反应进行的较好催化剂. 由表 1 中 Entries 7~10 数据可以看出, 在非极性溶剂苯或环己烷中, 由于反应底物的溶解性不好, 产率不高; 在强极性溶剂 *N,N*-二甲基甲酰胺中, 反应活性也不是很高; 弱极性的甲苯是该反应的良好溶剂. 由此得到邻氨基苯甲腈与醛在碱性条件下反应生成 4(3H)-喹唑啉酮的优化条件, 即在氢氧化钠催化下、醛回流反应 2 h.

2.2 反应底物拓展

在上述优化条件下, 一系列邻氨基苯甲腈与丙醛、异丁醛、正丁醛、正戊醛、苯甲醛等的反应结果列于表 2 中.

由表 2 数据可知, 大多数底物在此条件下反应均能得到较高产率的产物. 对于含有取代基的邻氨基苯甲腈而言, 取代基为拉电子基团时表现出较低的反应活性, 而取代基为给电子基团时则表现出较高的反应活性, 且所含取代基的反应活性顺序是: 甲基>氯>溴>氢>硝基.

当邻氨基芳香腈一定时, 对于各种链状醛来说, 短的碳链有利于反应进行; 碳链越长, 产物的收率越低, 副反应越多. 乙醛、正丙醛的反应结果不理想很可能是由于醛自身的沸点低而使得反应液的温度过低所致. 芳香醛的产率比链状醛的产率高, 2-呋喃甲醛的产率略低于苯甲醛的产率, 可能是由于 2-呋喃甲醛的分解造成. 由此可知各种醛参与该反应的活性顺序是芳香醛>2-呋喃甲醛>异丁醛>正丁醛>正戊醛>正己醛.

2.3 目标产物的结构表征

产物 3 的结构通过红外光谱、核磁、质谱和元素分析进行表征. 以化合物 3m 为例, 红外在 3174 cm^{-1} 处出现 NH 的特征吸收峰, 同时 1678 cm^{-1} 处出现羰基的特征吸收峰; ^1H NMR 光谱中, 在 δ 1.23~1.25 处出现 6 个

表 2 邻氨基苯甲腈与醛反应结果

Table 2 The results of the reactions of o-aminobenzonitriles with aldehydes

Entry	R ¹	R ²	R ³	Temperature/°C	Product	Yield/%
1	H	Cl	CH ₃	50	3a	Trace
2	H	Cl	CH ₂ CH ₃	50	3b	Trace
3	H	Cl	<i>i</i> -Pr	70	3c	83
4	H	Cl	<i>n</i> -Pr	80	3d	78
5	H	Cl	<i>n</i> -Bu	105	3e	75
6	H	Cl	<i>n</i> -Pent	110	3f	Trace
7	H	H	<i>i</i> -Pr	70	3g	76
8	H	H	<i>n</i> -Pr	80	3h	73
9	H	H	<i>n</i> -Bu	105	3i	71
10	Br	H	<i>i</i> -Pr	70	3j	79
11	Br	H	<i>n</i> -Pr	80	3k	78
12	Br	H	<i>n</i> -Bu	105	3l	74
13	H	CH ₃	<i>i</i> -Pr	70	3m	89
14	H	CH ₃	<i>n</i> -Pr	80	3n	85
15	H	CH ₃	<i>n</i> -Bu	105	3o	80
16	NO ₂	H	<i>i</i> -Pr	70	3p	Trace
17	NO ₂	H	C ₆ H ₅	110	3q	73
18	NO ₂	H	4-CH ₃ C ₆ H ₅	110	3r	71
19	NO ₂	H	4-HOC ₆ H ₅	110	3s	36
20	NO ₂	H	2-Fu	110	3t	61

H 的双重峰为 CH₃ 的共振峰, 在 δ 2.43 处出现 3 个 H 的单峰为 CH₃ 的共振峰, 在 δ 2.80~2.91 处出现 1 个 H 的多峰为 CH 的共振峰, 在 δ 7.26~7.97 处出现 2 个 H 的两个双重峰为 ArH 的共振峰, 在 δ 7.42 处出现 1 个 H 的单峰为 ArH 的共振峰, 在 δ 12.02 处出现 1 个 H 的单峰为 NH 的共振峰. 质谱中明显存在 m/z 为 203 的分子离子峰.

子峰.

2.4 反应机理

实验中发现, 反应最终不仅得到了 4(3*H*)-喹唑啉酮类化合物, 还得到了少量的 1,2-二氢-4(3*H*)-喹唑啉酮类化合物; 并且反应时间较短时, 1,2-二氢-4(3*H*)-喹唑啉酮类较多, 4(3*H*)-喹唑啉酮类产物较少, 随着反应时间的延长, 4(3*H*)-喹唑啉酮类产物逐渐增多, 1,2-二氢-4(3*H*)-喹唑啉酮类逐渐减少. 由此推测反应可能先得到的是 1,2-二氢-4(3*H*)-喹唑啉酮类化合物, 再经过脱氢得到 4(3*H*)-喹唑啉酮类化合物. 为此, 论文直接用 2,3-二氢-2-异丙基-4(1*H*)-喹唑啉酮在前述优化条件下反应也得到了脱氢的 2-异丙基-4(1*H*)-喹唑啉酮(Eq. 3). 这验证了这种推测.

结合前期的研究工作^[26], 我们推断取代的邻氨基苯甲腈与醛反应生成目标物 **3** 的可能机理如图 2 所示. 首先邻氨基芳香腈化合物 **1** 的氨基进攻醛 **2** 的羰基生成关键的中间体 **I**, **I** 的羟基再进攻邻氨基芳香腈的氰基(分子内的 Pinner 反应^[29])得到苯并噁嗪中间体 **II**, **II** 再进行分子内的 Dimroth 重排^[30], 得到 2,3-二氢喹唑啉-4(1*H*)-酮随之氧化得到目标物 **3**.

综上所述, 本文发现了一种在碱性催化剂 NaOH 的作用下取代的邻氨基苯甲腈与醛反应一锅合成 4(3*H*)-喹唑啉酮类化合物的方法. 这种 4(3*H*)-喹唑啉酮的新合成方法原料简单、易得, 反应条件温和, 产物后处理方便, 产率较高.

图 2 碱性催化下合成喹唑啉酮的可能机理

Figure 2 Proposed mechanism for the formation of quinazolinones catalyzed by base

References

- [1] Jackson, J. R.; Patrick, D. R.; Dar, M. M.; Huang, P. S. *Nat. Rev. Cancer* **2007**, 7, 107.
- [2] Wang, K.; Kirichian, A. M.; Al Aowad, A. F.; Adelstein, S. J.; Kassis, A. I. *Bioconjugate Chem.* **2007**, 18, 754.
- [3] Rajveer, C.; Stephenrathinaraj, B.; Kumaraswamy, D.; Sudharshini, S.; Swarnalatha, C.; Rajamanickam, V. *Int. J. Pharm. Res.* **2010**, 2, 50.
- [4] Ozaki, K.; Yamada, Y.; Oine, T.; Ishizuka, T.; Iwasawa, Y. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 568.
- [5] Kumar, P.; Shrivastava, B.; Pandeya, S. N. *Adv. Pharmacol. Toxicol.* **2010**, 11, 77.
- [6] Zappala, M.; Grasso, S.; Micale, N.; Zuccala, G.; Menniti, F. S.; Ferreri, G.; De Sarro, G.; De Micheli, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 4427.
- [7] Ogawa, N.; Yoshida, T.; Aratani, T.; Koshinaka, E.; Kato, H.; Ito, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 2955.
- [8] Hess, H. J.; Cronin, T. H.; Scriabine, A. *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 130.
- [9] Mohamed, M. S.; Kamel, M. M.; Kassem, E. M. M.; Abotaleb, N.; AbdEl-moez, S. I.; Ahmed, M. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 3311.
- [10] Hamel, E.; Lin, C. M.; Plowman, J.; Wang, H. K.; Lee, K. H.; Paull, K. D. *Biochem. Pharmacol.* **1996**, 51, 53.
- [11] Zhang, W. G.; Yang, L. M.; Wang, W. G.; Jiang, H. J.; Xu, X. Y. *Chem. Reag.* **1998**, 20, 79 (in Chinese).
(张文官, 杨联明, 王文广, 江和金, 徐锡瑛, 化学试剂, **1998**, 20, 79.)
- [12] Ma, Z. Z.; Hano, Y.; Nomura, T.; Chen, Y. J. *Heterocycles* **1999**, 51, 1883.
- [13] Ma, Z. Z.; Hano, Y.; Nomura, T.; Chen, Y. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1193.
- [14] Cagir, A.; Jones, S. H.; Gao, R.; Eisenhauer, B. M.; Hecht, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13628.
- [15] Liu, J. F.; Ye, P.; Sprague, K.; Sargent, K.; Yohannes, D.; Baldino, C. M.; Wilson, C. J.; Ng, S. C. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3363.
- [16] Rahman, A. U.; Sultana, N.; Akhter, F.; Nighat, F.; Choudhary, M. I. *Nat. Prod. Lett.* **1997**, 10, 249.
- [17] Cagir, A.; Jones, S. H.; Gao, R.; Eisenhauer, B. M.; Hecht, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13628.
- [18] Johns, S. R.; Lamberton, J. A. *Chem. Commun.* **1965**, 267.
- [19] Heravi, M. M.; Sadjadi, S.; Sadjadi, S.; Oskooie, H. A.; Bamoharram, F. F. *Ultrason. Sonochem.* **2009**, 16, 708.
- [20] Li, D.; Wang, Y. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, 26, 878 (in Chinese).
(李焱, 王玉炉, 有机化学, **2006**, 26, 878.)
- [21] Li, F.; Feng, Y. Q.; Meng, Q. Q.; Li, W. H.; Li, Z. M.; Wang, Q. R.; Tao, F. G. *ARKIVOC* **2007**, (i), 40.
- [22] Strakovsk, A.; Avotins, F.; Petrova, M. *Materialzinatneun Lietiska Kimija* **2003**, 6, 122.
- [23] Luo, T. J.; Li, Z. M.; Zhao, W. G.; Fan, Z. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2002**, 22, 741 (in Chinese).
(罗铁军, 李正名, 赵卫光, 范志金, 有机化学, **2002**, 22, 741.)
- [24] Akazome, M.; Kondo, T.; Watanabe, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 310.
- [25] Shi, D. Q.; Wang, J. X.; Rong, L. C.; Zhuang, Q. Y.; Hu, H. W. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2004**, 25, 462 (in Chinese).
(史达清, 王菊仙, 荣良策, 庄启亚, 胡宏纹; 王菊仙, 高等学校化学学报, **2004**, 25, 462.)
- [26] Tang, J. H.; Shi, D. X.; Zhang, L. J.; Zhang, Q.; Li, J. R. *Synth. Commun.* **2010**, 40, 632.
- [27] Balakumar, C.; Lamba, P.; Kishore, D. P.; Narayana, B. L.; Rao, K. V.; Rajwinder, K.; Rao, A. R.; Shireesha, B.; Narsaiah, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 4904.
- [28] Davoodnia, A.; Allameh, S.; Fakhari, A. R.; Tavakoli-Hoseini, N. *Chin. Chem. Lett.* **2010**, 21, 550.
- [29] Roger, R.; Neilson, D. *Chem. Rev.* **1961**, 61, 179.
- [30] Rozhkov, V. Y.; Batog, L. V.; Shevtsova, E. K.; Struchkova, M. I. *Mendeleev Commun.* **2004**, 14, 76.

(Sun, H.; Fan, Y.)