含苯并香豆素的喹唑啉-4-酮衍生物的合成及其抗肿瘤、抗菌活性

冯钰欣 谭官海 周利凯 王淑霞 陈 华* 李小六*

(河北大学化学与环境科学学院 河北省化学生物学重点实验室 保定 071002)

摘要 利用 Heck 偶联反应制备了 3,4-苯并香豆素醛, 继而与邻氨基苯甲酰胺反应, 设计合成了连有苯并香豆素并含氨基侧链的喹唑啉-4-酮衍生物 **3a**~**3e** 和 **4a**, 并评价了化合物的抗肿瘤细胞增殖活性及抑菌活性. 化合物 **3e** 和 **4a** 具有中等的抗宫颈癌和乳腺癌细胞增殖活性, IC_{50} 值分别为 22.63 和 23.35 $\mu\text{mol/L}$. 部分化合物(50 $\mu\text{g/mL}$)对大肠杆菌具有显著的抑制活性, 抑菌率在 89% 以上. 2-苯基-4-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]喹唑啉(**1b**)对尖孢镰刀菌和立枯丝核菌以及 **3d** 对大丽轮枝菌真菌的抑制率均为 100%.

关键词 喹唑啉-4-酮; 3,4-苯并香豆素; Heck 偶联; 抗肿瘤活性; 抗菌活性

Synthesis of Novel Quinazolin-4-one Derivatives Bearing Benzo[c]-chromen-6-one and Their Anti-tumor and Antimicrobial Activities

Feng, Yuxin Tan, Guanhai Zhou, Likai Wang, Shuxia Chen, Hua* Li, Xiaoliu*

(Key Laboratory of Chemical Biology of Hebei Province, College of Chemistry and Environmental Science, Hebei University, Baoding 071002)

Abstract A series of novel quinazolin-4(3H)-one derivatives **3a**~**3e** and **4a** possessing 3,4-benzo[c]coumarin and amino side chain were designed and synthesized by the condensation reaction of 2-aminobenzamide and 3,4-benzo[c] coumarin aldehyde prepared by Heck coupling reaction, followed by S_N2 substitution reaction with haloalkane. The compounds were evaluated for their anti proliferation activities against four tumor cells and antimicrobial activities. The results showed that **3e** showed moderate anti Hela activity with the IC_{50} value of 22.63 and 23.35 $\mu\text{mol/L}$ for **4a** against MCF-7. Most tested compounds exhibited significant anti *Escherichia coli* activities, and the inhibition rate was above 89% at the concentration of 50 $\mu\text{g/mL}$. The inhibition rates of 2-phenyl-4-(2-(piperidin-1-yl)ethoxy)quinazoline (**1b**) against *Fusarium oxysporum* and *Rhizoctonia solani* and **3d** against *Verticillium dahliae* are 100%.

Keywords quinazolin-4-one; 3,4-benzo[c]coumarin; Heck coupling reaction; anti-tumor activity; antimicrobial activity

喹唑啉-4-酮是一类广谱的药效基团, 其衍生物多具有抗菌、抗炎、抗疟疾、抗结核、抗肿瘤和抗病毒等作用^[1-3]. 其中 C-2 和 N-3 取代基的结构各异, 赋予了喹唑啉-4-酮衍生物多样的生物活性^[4-7]. 之前, 我们按照药效基团拼合的原理, 设计合成了 C-2 位分别为苯环和香豆素环取代的含氨基侧链的喹唑啉-4-酮衍生物 **1** 和 **2**(图 1). 生物活性测试结果表明, 化合物 **2** 比 **1** 具有更好的抗肿瘤细胞增殖活性, 提示 C-2 位香豆素(较大的 π 平面芳环)取代将有利于提高此类化合物的抗肿瘤活性. 在此基础上, 我们设计了连有苯并香豆素并含氨基侧链的喹唑啉-4-酮衍生物 **3** 和 **4**(图 1), 尝试在 C-2 位引入共

轭平面更大的 3,4-苯并香豆素. 因此, 本文采用邻氨基苯甲酰胺和 3,4-苯并香豆素醛为原料构建喹唑啉-4-酮, 并酰胺烷基化合成目标化合物. 初步评价了该系列化合物的抗肿瘤细胞增殖活性, 并进行了化合物 **1**~**3** 的抗菌活性测试.

1 结果与讨论

1.1 3,4-苯并香豆素醛的合成

1.1.1 路线一

如 Scheme 1 所示, 以间甲基苯酚(**5**)和邻碘苯甲酸

* Corresponding authors. E-mail: lixl@hbu.cn; hua-todd@163.com

Received August 25, 2016; revised September 13, 2016; published online October 11, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21372060), the Natural Science Fund for Distinguished Young Scholars (Incubation) of Hebei Province (No. B2015201005).

国家自然科学基金(No. 21372060)、河北省自然科学基金杰出青年基金(培育)(No. 2015201005)资助项目.

图1 化合物1~4的结构

Figure 1 Structures of compounds 1~4

(6)为起始原料,在二环己基碳二亚胺(DCC)作用下缩合成酯7.强碱条件下,利用 Heck 分子内偶联^[8-10]得到难以分离、近于等物质的量的两个3,4-苯并香豆素同分异构体产物8和9.简单探讨了反应时间、温度和催化剂用量等条件对此反应的影响(表1).最佳反应条件确定为醋酸钯 0.1 equiv.,三苯基膦 0.2 equiv.,醋酸钠 2.0 equiv.,130 °C反应20 h,8和9的总产率为60.8%.

对8和9的混合物在溴代丁二酰亚胺(NBS)和偶氮二异丁腈(AIBN)作用下溴化,以期获得易于水解成醛的5位和7位甲基单溴代的产物(Scheme 1)^[11].但溴化反应不完全,未反应的原料全部是9,增加NBS用量反应也不再进行.最终分离得到了7-甲基双溴代化合物

表1 Heck反应合成3,4-苯并香豆素8和9^a

Table 1 Synthesis of 3,4-benzocoumarins 8 and 9 by Heck reaction

Entry	Pd(OAc) ₂ /equiv.	PPh ₃ /equiv.	温度/°C	t/h	产率 ^b /%
1	0.10	0.2	80	36	24.8
2	0.10	0.2	100	36	55.9
3	0.10	0.2	130	24	60.8
4	0.10	0.2	150	24	59.4
5	0.05	0.1	130	24	54
6	0.05	0.1	130	20	55.7

^a原料7为1.5 mmol,醋酸钯为2.0 equiv.;^b8和9的总收率.

10(主要产物)以及10%的5-甲基单溴代化合物12(次要产物).提示香豆素7-甲基极易溴代,而5-甲基不易溴代.化合物10的结构得到核磁共振和质谱的确定.在化合物10的¹H NMR中,化学位移 δ 7.58处为单峰, δ 6.72处积分为一个氢,确定为甲基双溴取代的CH.质谱 m/z :为389.1 [M+Na]⁺.

5-溴甲基香豆素(12)在六亚甲基四胺作用下^[11],水解得5-醛基-3,4-苯并香豆素(13).而7位的偕二溴甲基香豆素(10)在同等条件以及碳酸钾、氢氧化钾等条件下均不能水解得到7-醛基3,4-苯并香豆素(11).具体的反应条件有待进一步探讨.

1.1.2 路线二

由于路线一无法得到7-醛基-3,4-苯并香豆素(11),所以我们尝试在结构中先引入醛基,以间羟基苯甲醛14为原料按照路线二合成3,4-苯并香豆素醛.

如Scheme 2所示,以间羟基苯甲醛(14)和邻碘苯甲酸(6)为原料,合成得到的酯用乙二醇保护醛基得到化合物15.经 Heck 偶联反应,分离得到化合物16和17.化合物17在30%醋酸中90 °C反应3 h,合成得到5-醛基-3,4-苯并香豆素(13).但同样条件下,化合物16却难以脱保护得到相应的产物11.尝试了不同的酸性条件脱保护,如浓度更高的醋酸溶液、盐酸、对甲苯磺酸等,

Reagents and conditions: (a) DCC, DMAP, THF, r.t., 30 min; (b) Pd(OAc)₂/PPh₃, NaOAc, DMF, 130 °C, 20 h; (c) NBS/AIBN, CCl₄, reflux, 3 h; (d) hexamethylenetetramine, HOAc/H₂O, reflux, 3 h

图式1 3,4-苯并香豆素醛的合成(路线1)

Scheme 1 Synthesis of the 3,4-benzo[c]coumarin aldehydes (route 1)

均没有得到目标化合物 7-醛基-3,4-苯并香豆素(**11**)。其脱保护产物主要为不溶于有机溶剂、无机酸、碱的疑是高分子酚醛聚合物。

Reagents and conditions: (a) DCC, DMAP, THF, r.t., 30 min; (b) HOCH₂CH₂OH, TsOH, toluene, reflux, 4 h; (c) Pd(OAc)₂/PPh₃, NaOAc, DMF, 130 °C, 20 h; (d) 30% HOAc, reflux, 30 min

图式 2 3,4-苯并香豆素醛的合成(路线 2)

Scheme 2 Synthesis of 3,4-benzo[c]coumarin aldehydes (route 2)

1.2 化合物 3a~3e 和 3b'~3e'的合成

以邻氨基苯甲酰胺(**18**)和 5-醛基-3,4-苯并香豆素(**13**)为原料,在二甲基亚砜(DMSO)中^[12,13],一步简便合成了连有 3,4-苯并香豆素的喹啉-4-酮中间体**19**,再与卤代氨基乙烷发生 S_N2 亲核取代(烷基化)反应合成目标产物**3** (Scheme 3)。

19 的烷基化反应中,同时得到了酰胺 N-(3 位)和 O-(4-羰基烯醇化)烷基化产物**3a~3e** 和**3b'~3e'**,但受到 C-2 取代基的位阻影响^[14,15],以 N-烷基化产物为主,且 N-/O-烷基化产物比例相差较大(表 2)。其中吗啉基取代的 O-烷基化产物**3a'**因产率太低,难以分离。

表 2 化合物 19 的烷基化
Table 2 Alkylation of compound 19

产物	总产率/%	产率/%		N : O-
		3a~3e	3b'~3e'	
3a	55.2	55.2	— ^a	>10 : 1
3b/3b'	49.0	42.7	6.3	6.8 ^b : 1
3c/3c'	53.2	44.1	9.1	4.9 : 1
3d/3d'	50.5	42.3	8.2	5.2 : 1
3e/3e'	45.8	39.9	5.9	6.8 : 1

^a未分离到纯的 O 烷基化产物; ^b分离比例。

N-/O-烷基化产物的结构可以通过化合物的 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 谱图明确区分。N-烷基化化合物**3a~**

Reagents and conditions: (a) DMSO, 120 °C, 4 h; (b) acetone, K₂CO₃, RCH₂CH₂Cl, KI, reflux 16 h

图式 3 化合物 3 的合成

Scheme 3 Synthesis of compound 3

3e 的 NCH₂ 的 H 和 C 信号峰的化学位移较 O-烷基化化合物**3b'~3e'**的 OCH₂ 的相应信号处于更高场,且 NCH₂ 在 ¹H NMR 中,受到 3,4-苯并香豆素较强的屏蔽和去屏蔽效应,会裂分为两组信号峰(每组积分为一个氢),而 OCH₂ 不裂分仍为一组峰(积分为两个氢)。相关表征数据见表 3。

表 3 N-, O-烷基化产物结构表征

Table 3 Structural characterization of the N-, O-alkylated products

Compd.	$\delta_{\text{H}}(\text{N-CH}_2/\text{O-CH}_2)$	$\delta_{\text{C}}(\text{N-CH}_2/\text{O-CH}_2)$
3a	4.17~4.14, 3.64~3.61	66.7
3b/3b'	4.19~4.14, 3.62~3.58/4.63	56.4/56.8
3c/3c'	4.21~4.16, 3.69~3.64/4.63	54.0/54.7
3d/3d'	4.13~4.08, 3.49~3.45/4.51	49.9/50.8
3e/3e'	4.16~4.12, 3.63~3.58/4.56	56.7/57.5

1.3 化合物 4a 的合成

由于 7-醛基-3,4-苯并香豆素(**11**)难以合成,所以改变路线,以邻氨基苯甲酰胺(**18**)和间羟基苯甲醛(**14**)为原料,先合成 C-2 苯酚基喹啉-4-酮化合物**20**,再经烷基化,酚羟基酯化,并经 Heck 偶联合成 C-2 与 3,4-苯并香豆素 7 位连接的喹啉-4-酮衍生物**4a** (Scheme 4)。

需要指出的是,在化合物**20**的烷基化反应中,由于酚羟基的存在,得到了两组难以分离的同分异构体 O-烷基化产物**21**和 N-烷基化产物**21-1**以及其对应双取代

Reagents and conditions: (a) DMSO, 120 °C, 4 h; (b) Acetone, K_2CO_3 , RCH_2CH_2Cl , KI, reflux, 9 h; (c) DCC, DMAP, THF, r.t., 12 h; (d) $Pd(OAc)_2/PPh_3$, NaOAc, DMF, 120 °C, 36 h

图式 4 化合物 4a 的合成

Scheme 4 Synthesis of compound 4a

产物 21-3 和 21-2。因为反应位点活性差异不大, 条件难以控制, 分离提纯困难。4 个取代产物比例不同, 以单 *O*-烷基化产物 21 为主。通过控制反应时间以及原料氨基链盐酸盐和碱 K_2CO_3 的比例, 最终得到 *O*-烷基化产物 21, 产率为 54.4%。

在化合物 22 进行 Heck 偶联关环反应时, 得到 2-(7-苯并香豆素)-喹唑啉-4-酮衍生物 4a (主要产物) 和痕量的 2-(5-苯并香豆素)-喹唑啉-4-酮衍生物 3a', 这可能是因为形成 3,4-苯并香豆素环时, 5 位上的空间位阻较 7 位的大造成的。两个异构体 4a 和 3a' 的极性接近, 分离提纯困难, 且 3a' 的量太少, 难以计算分离产率比例。

1.4 抗肿瘤活性评价

对所合成的化合物 3a~3e、4a 和 19~21 分别进行了体外抑制人宫颈癌(hela)、乳腺癌(MCF-7)、肺癌

(A549)细胞活性测试, 顺铂为阳性对照, 结果见表 4。总体而言, 所测试化合物对三种肿瘤细胞增殖具有中等偏弱的抑制活性, 均低于阳性对照顺铂的活性。活性相对较好的化合物有: 4a 抑制 Hela 细胞($IC_{50} = 22.63 \mu mol/L$); 3e 和 21-3 抑制 MCF-7 细胞(IC_{50} 分别为 23.35 和 18.72 $\mu mol/L$), 表现出一定的选择性。

表 4 化合物 8 和 9 的抗肿瘤活性

Table 4 Antitumor activities of compounds 8 and 9

Compd.	抗肿瘤活性 ($IC_{50}, \mu mol \cdot L^{-1}$)		
	Hela	MCF-7	A549
19	31.32 ± 0.09	>50	>50
3a	47.09 ± 0.03	>50	38.15 ± 0.01
3b	>50	>50	46.12 ± 0.02
3c	>50	>50	>50
3d	>50	>50	>50
3e	>50	23.35 ± 0.04	45.30 ± 0.01
4a	22.63 ± 0.04	>50	>50
20	>50	>50	>50
21	36.51 ± 0.01	39.07 ± 0.02	>50
21-1	>50	>50	>50
21-2	>50	>50	>50
21-3	>50	18.72 ± 0.01	>50
顺铂	9.91 ± 0.01	13.10 ± 0.02	17.00 ± 0.01

连有 3,4-苯并香豆素的喹唑啉-4-酮化合物 3a~3e、4a 和 19 没有得到预期的抗肿瘤活性, 较之前测试的 2b~2e (图 1) 的抗肿瘤活性(IC_{50} 在 10 $\mu mol/L$) 降低, 表明进一步延长 C-2 取代基芳香平面(三环)对化合物的抗肿瘤活性提高意义不大。同时, 侧链氨基的不同对活性影响不大。而氨烷基侧链的个数对化合物的活性影响也不大, 如 20 和 21 系列化合物。

1.5 抗菌活性评价

对之前合成的化合物 1a~1c、2a~2e (图 1) 和此次合成的 3a~3e 分别进行了抑制植物病菌的活性测试。所选细菌包括两株革兰氏阴性菌: 大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 和痢疾杆菌 (*Shigella Castellani*), 四株植物病原菌(真菌): 链格孢菌 (*Alternaria alternata*)、尖孢镰刀菌 (*Fusarium oxysporum*)、立枯丝核菌 (*Rhizoctonia solani*) 和大丽轮枝菌 (*Verticillium dahliae*)。以诺氟沙星 (Norfloxacin) 和三唑酮 (Triadimefon) 为阳性对照, 测试浓度为 50 $\mu g/mL$, 结果见表 5。

实验结果表明, 化合物对细菌的抑菌效果较好, 对 *Escherichia coli* 具有显著的抑制活性, 抑制率在 89% 以上, 与 Norfloxacin 抗菌活性相当。化合物对 *Shigella Castellani* 的抑制活性中等, 个别化合物活性较高, 如 3b 和 3c 的抑制率均为 94%, 略低于阳性对照。大部分化合物对真菌也有较好的抑制作用, 如对 *Alternaria*

表 5 化合物 1~3 的抗菌活性
Table 5 Antimicrobial activities of compounds 1~3

Compd.	抗菌抑制率/% (50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)					
	Anti-bacteria			Anti-fungi		
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Shigella castellani</i>	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>	<i>Verticillium dahliae</i>
1a	99	66	82	65	68	44
1b	98	74	73	100	100	54
1c	99	84	58	76	24	63
2a	99	83	35	57	51	33
2b	96	35	31	27	2	47
2c	99	15	57	46	21	37
2d	100	47	70	42	47	61
2e	99	73	77	60	64	65
3a	89	55	82	80	42	81
3b	97	94	86	71	20	49
3c	97	94	77	91	90	33
3d	91	66	62	61	54	100
3e	90	32	84	78	26	54
Norfloxacin	98	95				
Triadimefon			64	58	94	63

alternate 和 *Fusarium oxysporum* 具有中等偏上的抑制活性, 且多数高于阳性对照 Triadimefon; 而对 *Rhizoctonia solani* 和 *Verticillium dahliae* 具有中等偏弱的抑制作用. 少数化合物对不同的真菌有较强的选择性抑制活性, 如 1b 对 *Fusarium oxysporum* 和 *Rhizoctonia solani* 的抑制率均为 100%, 3d 对 *Verticillium dahliae* 的抑制率为 100%. 连有 3,4-苯并香豆素的唑啉-4-酮化合物 3a~3e 的抑菌活性普遍高于化合物 1 和 2, 且对细菌、真菌抑制活性均较好, 表明此类化合物具有较为广谱的抑菌活性.

2 结论

本文利用 Heck 偶联反应合成了醛, 进而与邻氨基苯甲酰胺反应, 合成了系列含氨基侧链 C-2 位 3,4-苯并香豆素的唑啉-4-酮衍生物 3a~3e 和 4a. 个别化合物 3e 和 4a 分别具有中等的抗 MCF-7 和抗 Hela 细胞增殖活性. 构效关系分析提示, 进一步延长 C-2 取代基共轭平面(三环)对化合物的抗肿瘤活性提高意义不大. 此外, 化合物 1~3 均具有良好的抗菌活性, 且对细菌的抑制活性较对真菌的更好.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点由 SGW[®] X-4 显微熔点仪(温度计未校正)测定; 核磁共振谱用 BRUKER AC-P600 (600 MHz)型核磁共振仪测定, TMS 为内标; 质谱(ESI)用 Agilent G6300 离子阱液相质谱联用仪; 元素分析用 HERAEUS (CHNO, rapid)型元素分析仪; 光密度用 BioRad 3550 型酶标仪测定; 层析用硅胶(200~300 目)为青岛海洋化工

厂产品. 本文所用其他试剂均为分析纯, 无水试剂均按常规方法处理, 水为二次蒸馏水.

3.2 化合物 13 的合成

3.2.1 方法 1: 化合物 7 的合成

100 mL 圆底烧瓶中加入 436 mg (4.0 mmol)间甲基苯酚 5, 1.0 g (4.0 mmol)邻碘苯甲酸 6, 832 mg (4.0 mmol)二环己基碳二亚胺(DCC), 98 mg (0.8 mmol) 4-二甲氨基吡啶(DMAP), 20 mL 无水四氢呋喃(THF), 室温搅拌, 薄层色谱(TLC)监测反应. 30 min 后, 反应完全, 抽滤反应液并浓缩, 得到的粗产品经乙酸乙酯重结晶得到 1.05 g 2-碘苯甲酸 3-甲基苯酯(7), 淡黄色液体, 产率 76.9%. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.09 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.05 (dd, $J=1.8, 7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.50 (t, 1H, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 7.34 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.24 (td, $J=1.8, 7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.13~7.08 (m, 3H, Ar-H), 2.43 (s, 3H, CH₃); MS (ESI) m/z : 339.2 [M+H]⁺.

3.2.2 化合物 10 和 12 的合成

50 mL 圆底烧瓶中加入 518 mg (1.5 mmol)化合物 7, 35 mg (0.15 mmol)醋酸钨, 80 mg (0.3 mmol)三苯基膦, 251 mg (3.0 mmol)醋酸钠, 5 mL 新蒸 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF). 反应在 130 $^{\circ}\text{C}$ 进行, TLC 监测至反应完全. 反应液用 5 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥. 抽滤并浓缩滤液, 粗产品经硅胶(200~300 目)柱色谱[V (石油醚): V (乙酸乙酯)=25:1]分离, 得到 518 mg 难以分离的同分异构体 8 和 9 混合物, 收率 55.9%.

50 mL 圆底烧瓶中加入 195 mg (0.9 mmol) 8 和 9 的混合物, 于 10 mL 四氯化碳中加热回流至全部溶解. 分

批加入 180 mg (1.0 mmol) 溴代丁二酰亚胺(NBS)和 15 mg (0.09 mmol) 偶氮二异丁腈(AIBN), 继续回流 3 h, TLC 监测反应不再变化. 反应液冷却至室温, 用 10 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥. 抽滤并浓缩滤液, 粗产品经硅胶(200~300 目)柱色谱[V (石油醚): V (乙酸乙酯)=15:1]分离得到 **10** 和 **12**.

3-溴甲基-6*H*-苯并[*c*]苯并二氢吡喃-6-酮(**10**): 无色油状物, 产率 58.2%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.44 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.15 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.11 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.89 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.66 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.61~7.58 (m, 2H, Ar-H), 6.72 (s, 1H, CH); MS (ESI) m/z : 389.1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

1-溴甲基-6*H*-苯并[*c*]苯并二氢吡喃-6-酮(**12**): 无色油状物, 产率 10.6%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.53 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.96 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.69 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.48 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.42 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, Ar-H), 4.95 (s, 2H, CH_2); MS (ESI) m/z : 313.9 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

3.2.3 化合物 **13** 的合成

50 mL 圆底烧瓶中加入 145 mg (0.5 mmol) 化合物 **12**, 102 mg (0.7 mmol) 六亚甲基四胺, 5 mL 水. 加热回流至原料完全溶解后, 加入等体积的冰醋酸, 继续回流 4 h, TLC 监测反应完成. 反应液自然冷却至室温, 再置于冰水中冷却, 析出大量白色固体. 抽滤得到粗品, 经乙酸乙酯重结晶得到 91 mg 6-氧亚基-6*H*-苯并[*c*]苯并二氢吡喃-1-甲醛(**13**), 白色固体, 产率 81.2%. m.p. 174~176 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 10.55 (s, 1H, CHO), 8.53 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.91 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.79~7.74 (m, 3H, Ar-H), 7.65~7.62 (m, 2H, Ar-H); MS (ESI) m/z : 247.2 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

3.2.4 方法 2: 化合物 **15** 的合成

50 mL 圆底烧瓶中加入 244 mg (2.0 mmol) 间羟基苯甲醛 **14**, 496 mg (2.0 mmol) 邻碘苯甲酸 **6**, 412 mg (2.0 mmol) DCC 和 24 mg (0.4 mmol) DMAP. 于 10 mL 无水四氢呋喃中室温搅拌. 30 min 后, TLC 监测反应完全, 抽滤并浓缩滤液, 粗产品在乙酸乙酯中重结晶得到 667 mg 邻碘苯甲酸酯.

50 mL 圆底烧瓶中加入 350 mg (1.0 mmol) 上述合成的酯, 308 mg (5.0 mmol) 乙二醇, 37 mg (0.2 mmol) 对甲苯磺酸. 于 10 mL 无水甲苯中回流分水. 反应 4 h, TLC 监测反应完全. 反应液冷却至室温, 用 10 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥. 抽滤并浓缩滤液, 粗产品经硅胶(200~300 目)柱色谱[V (石油醚): V (乙酸乙酯)=10:1]分离, 得到 350 mg 2-碘苯甲酸

3-(1,3-二氧戊环-2-基)苯酯(**15**), 淡黄色液体, 产率 89.0%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (d, $J=7.8$ Hz, Ar-H, 1H), 8.03 (dd, $J=1.8, 7.8$ Hz, 1H, 1H, Ar-H), 7.49~7.44 (m, 2H, Ar-H), 7.40 (brs, 2H, Ar-H), 7.28 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.22 (td, $J=1.8, 7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 5.88 (s, 1H, CH), 4.12~4.08 (m, 2H, CH_2), 4.05~4.03 (m, 2H, CH_2); MS (ESI) m/z : 397.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

3.2.5 化合物 **16** 和 **17** 的合成

50 mL 圆底烧瓶中加入 1.7 g (4.3 mmol) **15**, 97 mg (0.4 mmol) 醋酸钨, 227 mg (0.8 mmol) 三苯基膦, 513 mg (6.5 mmol) 醋酸钠. 于 5 mL 新蒸 DMF 中 130 $^{\circ}\text{C}$ 反应, TLC 监测反应结束. 反应液冷却至室温后, 用乙酸乙酯(5 mL $\times$ 2)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥. 粗品经硅胶(200~300 目)柱色谱[V (石油醚): V (乙酸乙酯)=5:1]分离, 得到 313 mg **16** 和 255 mg **17**.

3-(1,3-二氧戊环-2-基)-6*H*-苯并[*c*]苯并二氢吡喃-6-酮(**16**): 白色固体, 产率 27.0%. m.p. 117~118 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.42 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.14 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 8.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.84 (t, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.60 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.50 (s, 1H, Ar-H), 7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 5.91 (s, 1H, CH), 4.16~4.14 (m, 2H, CH_2), 4.09~4.07 (m, 2H, CH_2); MS (ESI) m/z : 291.5 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

1-(1,3-二氧戊环-2-基)-6*H*-苯并[*c*]苯并二氢吡喃-6-酮(**17**): 白色固体, 产率 22.0%. m.p. 136~137 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.53 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.51 (dd, $J=1.2, 7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.87 (td, $J=1.8, 7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.84 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.65 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.54 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.45 (d, 1H, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 6.34 (s, 1H, CH), 4.34~4.31 (m, 2H, CH_2), 4.24~4.21 (m, 2H, CH_2); MS (ESI) m/z : 291.5 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

3.2.6 化合物 **13** 的合成

50 mL 圆底烧瓶中加入 270 mg (1.0 mmol) **17**, 10 mL 30% 醋酸水溶液, 90 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应. 原料全溶后继续反应 30 min. 反应液置于冰水中冷却, 抽滤所得粗产品用乙酸乙酯重结晶得到 180 mg **13**, 收率 80%.

3.3 化合物 **19** 的合成

10 mL 圆底烧瓶中加入 136 mg (1.0 mmol) 邻氨基苯甲酰胺(**18**)和 269 mg (1.2 mmol) 5-苯并香豆素醛(**13**), 用 5 mL 二甲基亚砜(DMSO)溶解, 在 120 $^{\circ}\text{C}$ 油浴条件下加热搅拌, TLC 监测至反应完全. 反应液冷却至室温, 然后倒入 100 mL 水中, 搅拌均匀静置, 析出白色沉淀. 粗品经重结晶[V (石油醚): V (乙酸乙酯)=1:1]得到 369 mg 2-(6-氧亚基-6*H*-苯并[*c*]苯并二氢吡喃-1-基)喹啉

啉-4(3H)-酮(**19**), 白色固体, 产率 73.2%. m.p. 272.1~273.7 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.68 (s, 1H, NH), 8.33 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 8.23 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.89 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.70 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.61~7.66 (m, 3H, Ar-H), 7.57 (d, $J=6.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.32 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.6, 159.9, 154.3, 151.0, 148.7, 135.0, 134.7, 133.2, 132.2, 130.1, 130.1, 129.5, 127.6, 127.4, 127.2, 126.0, 125.0, 121.6, 121.4, 119.2, 116.2; MS (ESI) m/z : 339.2 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

3.4 化合物 **3a**~**3e** 和 **3b'**~**3e'** 的合成

以化合物 **3c** 和 **3c'** 的合成为例: 50 mL 圆底烧瓶中加入 60 mg (0.3 mmol) 化合物 **19**, 80 mg (0.9 mmol) 无水碳酸钾, 再加入 10 mL 新处理的丙酮, 搅拌回流 30 min 后加入 66 mg (0.6 mmol) 2-氯-乙基四氢吡咯盐酸盐和催化量碘化钾, 继续回流搅拌 16 h, TLC 监测反应完全. 反应液冷却至室温, 抽滤除去碳酸钾, 浓缩滤液, 残留物加 20 mL 二氯甲烷(DCM)溶解, 并用 10 mL 水洗 2 次, 有机相在无水硫酸镁中干燥. 抽滤并浓缩滤液, 粗产品经硅胶(200~300 目)柱色谱 [V (二氯甲烷): V (甲醇)=30:1] 分离, 得到 34 mg N-烷基化产物 **3c** 和 7-mg O-烷基化产物 **3c'**.

以同样的方法可以得到 **3a**、**3b**、**3b'**、**3d**、**3d'**、**3e** 和 **3e'**.

3-(2-吗啉乙基)-2-(6-氧亚基-6H-苯并[c]苯并二氢吡喃-1-基)喹啉-4(3H)-酮(**3a**): 白色固体, 产率 55.2%. m.p. 164.3~165.3 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.46 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 8.40 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.84 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.65~7.60 (m, 2H, Ar-H), 7.57 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.55 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.48 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.41 (d, $J=6.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 4.17~4.14 (m, 1H, CH_2), 3.64~3.61 (m, 1H, CH_2), 3.46 (brs, 4H, CH_2), 2.44~2.40 (m, 2H, CH_2), 2.17 (brs, 2H, CH_2), 2.12 (brs, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 162.0, 160.3, 155.3, 151.9, 147.3, 135.2, 135.0, 133.3, 132.1, 131.3, 130.2, 129.7, 128.0, 127.9, 127.1, 124.3, 122.3, 121.1, 120.1, 116.6, 66.7, 56.3, 53.6, 42.7; MS (ESI) m/z : 476.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$: C 71.51, H 5.11, N 9.27; found C 71.60, H 5.23, N 9.34.

3-[2-(哌啶-1-基)乙基]-2-(6-氧亚基-6H-苯并[c]苯并二氢吡喃-1-基)喹啉-4(3H)-酮(**3b**): 白色固体, 产率 42.7%. m.p. 159.7~161.1 °C; ^1H NMR (600 MHz,

CDCl_3) δ : 8.46 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.40 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.82 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.73 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.64~7.59 (m, 2H, Ar-H), 7.56 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.54 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.47 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.40 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.17 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 4.19~4.14 (m, 1H, CH_2), 3.62~3.58 (m, 1H, CH_2), 2.45~2.41 (m, 1H, CH_2), 2.38~2.33 (m, 1H, CH_2), 2.14 (brs, 2H, CH_2), 2.07 (brs, 2H, CH_2), 1.34 (brs, 4H, CH_2), 1.28 (brs, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 162.0, 160.4, 155.5, 151.9, 147.3, 135.2, 134.9, 133.4, 132.2, 131.3, 130.2, 129.6, 127.9, 127.1, 124.3, 122.2, 121.2, 120.0, 116.5, 56.4, 54.6, 43.1, 31.7, 25.7, 24.0; MS (ESI) m/z : 492.1 $[\text{M}+\text{K}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$: C 74.48, H 5.58, N 9.31; found C 74.29, H 5.67, N 9.36.

1-[4-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]喹啉-2-基]-6H-苯并[c]苯并二氢吡喃-6-酮(**3b'**): 白色固体, 产率 6.3%. m.p. 182.6~183.8 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.40 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.28 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 8.00 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.92 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.67 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.59~7.55 (m, 2H, Ar-H), 7.49 (dd, $J=7.2$, 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.46 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.32 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 6.91 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 4.63 (brs, 2H, CH_2), 2.83 (brs, 2H, CH_2), 2.50 (brs, 4H, CH_2), 1.64 (brs, 4H, CH_2), 1.45 (brs, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 167.1, 163.5, 161.5, 152.5, 152.3, 138.7, 134.9, 134.8, 133.8, 130.7, 130.2, 129.0, 128.6, 128.3, 127.1, 124.2, 122.9, 119.1, 117.2, 115.5, 56.8, 54.8, 24.8, 24.8, 23.6, 23.5; MS (ESI) m/z : 490.2 $[\text{M}+\text{K}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$: C 74.48, H 5.58, N 9.31; found C 74.36, H 5.52, N 9.25.

3-[2-(四氢吡咯-1-基)乙基]-2-(6-氧亚基-6H-苯并[c]苯并二氢吡喃-1-基)喹啉-4(3H)-酮(**3c**): 白色固体, 产率 44.1%. m.p. 77.7~78.9 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.45 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 8.39 (t, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.82 (t, $J=6.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.64~7.59 (m, 2H, Ar-H), 7.55 (d, $J=6.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.53 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.47 (t, $J=6.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.40 (t, $J=6.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.19 (t, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 4.21~4.16 (m, 1H, CH_2), 3.69~3.64 (m, 1H, CH_2), 2.63~2.59 (s, 2H, CH_2), 2.18 (brs, 4H, CH_2), 1.52 (m, 4H, CH_2); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 162.0, 160.4, 155.5, 151.9, 147.3, 135.0, 134.9, 133.4, 132.2, 131.2, 130.1, 129.5, 127.9, 127.9, 127.1, 127.1, 124.4, 122.2, 121.2, 120.0, 116.6, 54.0, 53.6, 44.6, 23.4;

MS (ESI) m/z : 438.2 $[M+H]^+$. Anal. calcd for $C_{27}H_{23}N_3O_3$: C 74.12, H 5.30, N 9.60; found C 74.09, H 5.36, N 9.71.

1-{4-[2-(四氢吡咯-1-基)乙氧基]喹啉-2-基}-6*H*-苯并[*c*]苯并二氢吡喃-6-酮(**3c'**): 白色固体, 产率 9.1%. m.p. 101.7~102.5 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.40 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.30 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 8.00 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.92 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.67 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.59~7.55 (m, 2H, Ar-H), 7.49 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.45 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.32 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 6.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 4.63 (brs, 2H, CH_2), 2.92 (brs, 2H, CH_2), 2.67 (brs, 4H, CH_2), 1.83 (brs, 4H, CH_2); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.4, 161.2, 152.2, 152.0, 138.6, 134.6, 134.4, 133.5, 130.4, 129.8, 128.6, 128.3, 127.9, 127.8, 126.8, 124.0, 122.6, 118.7, 117.0, 115.4, 54.7, 54.3, 29.8, 23.7; MS (ESI) m/z : 476.1 $[M+K]^+$. Anal. calcd for $C_{27}H_{23}N_3O_3$: C 74.12, H 5.30, N 9.60; found C 74.16, H 5.35, N 9.68.

3-[2-(二甲氨基)乙基]-2-(6-氧亚基-6*H*-苯并[*c*]苯并二氢吡喃-1-基)喹啉-4(3*H*)-酮(**3d**): 白色固体, 产率 42.3%. m.p. 149.7~150.9 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.46 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.39 (t, $J=6.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.83 (t, $J=6.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.74 (t, $J=6.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.57~7.61 (m, 2H, Ar-H), 7.48 (t, $J=6.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.40 (t, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.18 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 4.13~4.08 (m, 1H, CH_2), 3.49~3.45 (m, 1H, CH_2), 2.58~2.54 (m, 1H, CH_2), 2.45~2.40 (m, 1H, CH_2), 2.30~2.21 (m, 4H, CH_2), 0.75 (brs, 6H, CH_3); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.0, 160.3, 155.5, 151.9, 147.3, 133.2, 129.9, 128.9, 128.0, 126.9, 124.2, 122.2, 121.2, 120.0, 116.5, 49.9, 47.6, 44.2, 11.9; MS (ESI) m/z : 440.8 $[M+H]^+$. Anal. calcd for $C_{27}H_{25}N_3O_3$: C 73.78, H 5.73, N 9.56; found C 73.90, H 5.81, N 9.49.

1-{4-[2-(二甲氨基)乙氧基]喹啉-2-基}-6*H*-苯并[*c*]苯并二氢吡喃-6-酮(**3d'**): 白色固体, 产率 8.2%. m.p. 162.8~164.2 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.39 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.26 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.91 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.66 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.57 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.49 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.45 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.31 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 4.51 (brs, 2H, CH_2), 2.85 (brs, 2H, CH_2), 2.59 (brs, 4H, CH_2), 1.01 (brs, 6H, CH_3); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.2, 163.4, 161.3, 152.1, 151.9, 138.6,

134.5, 133.5, 130.4, 129.8, 128.6, 128.3, 127.9, 127.7, 126.8, 123.9, 122.5, 118.6, 116.9, 115.3, 50.8, 48.0, 47.7, 11.9, 11.7; MS (ESI) m/z : 440.3 $[M+H]^+$. Anal. calcd for $C_{27}H_{25}N_3O_3$: C 73.78, H 5.73, N 9.56; found C 73.84, H 5.76, N 9.62.

3-[2-(二甲氨基)乙基]-2-(6-氧亚基-6*H*-苯并[*c*]苯并二氢吡喃-1-基)喹啉-4(3*H*)-酮(**3e**): 白色固体, 产率 39.9%. m.p. 157.7~159.1 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.45 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.41 (t, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.83 (d, $J=6.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.74 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.57 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.48 (t, $J=6.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.40 (d, $J=6.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.22 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 4.16~4.12 (m, 1H, CH_2), 3.63~3.58 (m, 1H, CH_2), 2.45~2.41 (m, 1H, CH_2), 2.35~2.31 (m, 1H, CH_2), 1.91 (s, 6H, CH_3); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.1, 160.4, 155.5, 151.9, 147.3, 135.1, 135.0, 133.3, 132.1, 131.2, 130.2, 129.6, 127.9, 127.2, 127.1, 124.4, 122.2, 121.2, 120.0, 116.6, 56.7, 45.3, 43.6; MS (ESI) m/z : 412.6 $[M+H]^+$. Anal. calcd for $C_{25}H_{21}N_3O_3$: C 72.98, H 5.14, N 10.21; found C 73.05, H 5.19, N 10.32.

1-{4-[2-(二甲氨基)乙氧基]喹啉-2-基}-6*H*-苯并[*c*]苯并二氢吡喃-6-酮(**3e'**): 白色固体, 产率 5.9%. m.p. 179.3~180.2 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.40 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 8.30 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.92 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.66 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.59~7.55 (m, 2H, Ar-H), 7.49 (dd, $J=7.2, 2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.45 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.32 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 4.56 (t, $J=5.4$ Hz, 2H, CH_2), 2.75 (brs, 2H, CH_2), 2.32 (brs, 6H, CH_3); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.1, 163.3, 161.3, 152.1, 151.9, 138.6, 134.5, 134.4, 133.5, 130.4, 129.8, 128.6, 128.2, 127.9, 127.8, 126.8, 124.0, 122.5, 118.7, 117.0, 115.3, 57.5, 45.5, 43.5; MS (ESI) m/z : 450.9 $[M+K]^+$. Anal. calcd for $C_{25}H_{21}N_3O_3$: C 72.98, H 5.14, N 10.21; found C 73.04, H 5.12, N 10.25.

3.5 化合物 20 的合成

100 mL 圆底烧瓶中加入 680 mg (1.0 mmol) 邻氨基苯甲酰胺(**18**), 732 mg (1.2 mmol) 间羟基苯甲醛(**14**), 25 mL DMSO 溶解, 120 °C 条件下搅拌, TLC 监测反应完全. 反应液冷却至室温, 然后倒入 500 mL 水中, 搅拌均匀后静置, 析出白色沉淀. 粗品经重结晶[*V*(二氯甲烷): *V*(甲醇)=5:1]得到 996 mg 2-(3-羟基苯基)喹啉-4(3*H*)-酮(**20**), 白色固体, 产率 83.7%. m.p. 239.1~240.9 °C; 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 12.45 (s, 1H, NH), 9.79 (s, 1H, OH), 8.15 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.82

(t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.51 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.34 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 6.98 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 162.2, 157.5, 152.4, 148.7, 134.6, 134.1, 129.7, 127.4, 126.5, 125.9, 121.0, 118.5, 118.4, 114.6; MS (ESI) m/z : 277.8 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

3.6 化合物 21 的合成

250 mL 圆底烧瓶中加入 2.38 g (10 mmol) 化合物 **20**, 2.07 g (15 mmol) 无水碳酸钾. 于 100 mL 新处理的丙酮中搅拌回流 30 min 后, 加入 1.86 g (10 mmol) 2-氯乙基吗啉盐酸盐和催化量碘化钾, 继续回流搅拌 9 h, TLC 监测至反应完全. 反应液冷却至室温, 抽滤除去碳酸钾, 浓缩滤液, 残留物加 150 mL 二氯甲烷溶解, 并用水洗 (50 mL $\times$ 3). 有机相用无水硫酸镁干燥. 抽滤并浓缩滤液, 粗产品经硅胶 (200~300 目) 柱色谱 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=4:1] 分离, 得到 1.9 g O-烷基化产物 **21**, 同时还得到了 N-烷基化产物 **21-1** 及其双取代产物 **21-2** 和 **21-3**.

3-[4-(2-吗啉乙氧基)喹啉-2-基]苯酚(**21**): 白色固体, 产率 54.1%. m.p. 125.5~126.7 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.81 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.79~7.77 (m, 2H, Ar-H), 7.67 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.05 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 6.73 (dd, $J=7.8$ Hz, 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 4.84 (t, $J=5.4$ Hz, 2H, CH_2), 3.84 (t, $J=4.8$ Hz, 4H, CH_2), 3.06 (t, $J=5.4$ Hz, 2H, CH_2), 2.80 (brs, 4H, CH_2); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 166.3, 159.4, 156.4, 151.6, 139.0, 133.5, 129.5, 127.7, 126.4, 123.5, 120.2, 118.0, 115.1, 115.0, 66.5, 63.4, 57.5, 54.1; MS (ESI) m/z : 389.3 $[\text{M}+\text{K}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$: C 68.36, H 6.02, N 11.96; found C 68.41, H 6.08, N 12.04.

2-(3-羟基苯基)-3-(2-吗啉乙基)喹啉-4(3H)-酮 (**21-1**): 白色固体, 产率 8.5%. m.p. 109.9~111.3 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.77 (brs, 2H, Ar-H), 7.53~7.51 (m, 1H, Ar-H), 7.23 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 6.95 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, Ar-H), 6.91 (s, 1H, Ar-H), 6.74 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 4.17 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.57 (brs, 4H, CH_2), 2.57 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2); 2.30 (brs, 4H, CH_2); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 162.1, 157.2, 157.0, 146.6, 135.3, 134.9, 130.1, 127.5, 127.0, 126.7, 120.8, 119.1, 117.8, 116.0, 66.7, 56.5, 53.6, 42.6; MS (ESI) m/z : 352.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$: C 68.36, H 6.02, N 11.96; found C 68.38, H 5.97, N 11.91.

2-[3-(2-吗啉乙氧基)苯基]-3-(2-吗啉乙基)喹啉-4(3H)-酮(**21-2**): 白色固体, 产率 4.6%. m.p. 113.3~114.7 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.30 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.75 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.50 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.40 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.11 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.08 (s, 1H, Ar-H), 7.03 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 4.15 (q, $J=6.6$ Hz, 4H, CH_2), 3.72 (t, $J=4.8$ Hz, 4H, CH_2), 3.54 (t, $J=4.2$ Hz, 4H, CH_2), 2.82 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, CH_2), 2.58 (brs, 4H, CH_2), 2.54 (t, $J=6.6$ Hz, 2H, CH_2), 2.225 (brs, 4H, CH_2); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 162.3, 159.0, 155.9, 147.2, 136.7, 134.5, 130.1, 127.6, 127.2, 126.8, 120.9, 120.6, 116.1, 114.8, 67.0, 66.9, 66.2, 57.6, 56.8, 54.2, 53.8, 42.8; MS (ESI) m/z : 488.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$: C 67.22, H 6.94, N 12.06; found C 67.26, H 6.98, N 12.17.

4-{2-{2-[3-(2-吗啉乙氧基)苯基]喹啉-4-基}氧基}乙基}吗啉(**21-3**): 白色固体, 产率 5.5%. m.p. 129.7~131.1 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.17 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.14 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.82 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.51 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.40 (t, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.04 (dd, $J=8.4$, 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 4.86 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 4.26 (t, $J=5.4$ Hz, 2H, CH_2), 3.76 (t, $J=4.8$ Hz, 4H, CH_2), 3.74 (t, $J=4.2$ Hz, 4H, CH_2), 2.97 (t, $J=5.4$ Hz, 2H, CH_2), 2.87 (t, $J=5.4$ Hz, 2H, CH_2), 2.66 (brs, 4H, CH_2), 2.63 (brs, 4H, CH_2); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 166.6, 159.8, 159.1, 152.0, 139.7, 133.7, 129.5, 128.1, 126.6, 123.6, 121.4, 117.2, 115.4, 114.3, 67.1, 67.0, 66.0, 64.6, 57.9, 57.3, 54.2, 54.2; MS (ESI) m/z : 465.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$: C 67.22, H 6.94, N 12.06; found C 67.35, H 6.88, N 12.10.

3.7 化合物 22 的合成

100 mL 圆底烧瓶中加入 523 mg (1.5 mmol) 化合物 **21**, 554 mg (2.3 mmol) 邻碘苯甲酸, 3.7 mg (4.0 mmol) DCC, 18 mg (0.2 mmol) DMAP. 于 30 mL 新处理的无水四氢呋喃中室温搅拌, TLC 监测至反应完全. 抽滤并浓缩滤液, 粗产品用 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=1:1] 重结晶得到 824 mg 2-碘苯甲酸 3-[4-(2-吗啉乙氧基)喹啉-2-基]苯酯(**22**), 白色固体, 产率 95.3%. m.p. 48.1~49.7 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.52 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.46 (s, 1H, Ar-H), 8.14 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.11 (dd, $J=6$, 1.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.09 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.98 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.82 (t, $J=$

7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.57 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.52 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.57 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 8.11 (dd, $J=6.0$, 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.23 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 4.85 (t, $J=6$ Hz, 2H, CH₂), 3.73 (t, $J=4.5$ Hz, 2H, CH₂), 2.96 (t, $J=6$ Hz, 2H, CH₂), 2.65 (brs, 4H, CH₂); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 166.7, 164.9, 158.9, 151.9, 151.1, 141.8, 140.0, 134.2, 133.7, 133.4, 131.7, 129.5, 128.2, 128.1, 126.8, 126.2, 123.8, 123.6, 121.6, 115.5, 94.9, 67.1, 64.6, 57.3, 54.2; MS (ESI) m/z : 620.7 [M+K]⁺.

3.8 化合物 4a 的合成

50 mL 圆底烧瓶中加入 228 mg (0.4 mmol) **22**, 21 mg (0.02 mmol) 三苯基膦, 49 mg (0.6 mmol) 醋酸钠, 9 mg (0.04 mmol) 醋酸钨, 于 10 mL 新处理的 DMF 中 120 °C 油浴加热. TLC 监测至反应结束后, 减压蒸出大部分溶剂, 残留物加 30 mL 二氯甲烷溶解, 抽滤除去不溶物. 滤液用 10 mL 水洗 3 次, 有机相用无水硫酸镁干燥. 抽滤并浓缩滤液, 粗产品经硅胶(200~300 目)柱色谱 [V (二氯甲烷): V (甲醇)=40:1] 分离, 得到 50 mg 3-[4-(2-吗啉乙氧基)喹唑啉-2-基]-6H-苯并[c]苯并二氢吡喃-6-酮(**4a**), 白色固体, 产率 28.4%. m.p. 126.5~127.7 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.57 (d, $J=4.8$ Hz, 2H, Ar-H), 8.43 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 8.20 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.16 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, Ar-H), 8.01 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.87~7.84 (m, 2H, Ar-H), 7.62 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.56 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, Ar-H), 4.91 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, CH₂), 3.79 (t, $J=4.2$ Hz, 4H, CH₂), 3.04 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, CH₂), 2.72 (brs, 4H, CH₂); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 166.8, 161.4, 158.4, 151.9, 151.6, 140.6, 135.0, 134.7, 133.9, 130.8, 129.3, 128.3, 127.1, 124.4, 123.7, 122.9, 122.3, 121.6, 119.8, 117.9, 115.6, 67.0, 64.7, 67.3, 54.2; MS (ESI) m/z : 477.1 [M+Na]⁺. Anal. calcd for C₂₇H₂₃N₃O₄: C 71.51, H 5.11, N 9.27; found C 71.62, H 5.08, N 9.32.

3.9 抗肿瘤细胞毒性测试

抗肿瘤细胞毒性采用改进的 Mosmann's 噻唑蓝 (MTT) 染色法测定^[16]. 具体操作如下: 于 96 孔板接种细胞悬液, 90 μ L/孔, 细胞密度 2×10^4 个/mL, 37 °C, 5% CO₂ 浓度的培养箱中过夜, 加 10 μ L/孔相应浓度药物 (100 μ mol/L), 继续培养 44 h, 加 MTT 10 μ L/孔培养 4 h, 从培养箱中取出, 倒板, 加 DMSO 100 μ L/孔溶解 MTT, 测量 570 nm 波长下肿瘤细胞 OD 值, 代入公式: $(OD_{\text{control}} - OD_{\text{treated}})/OD_{\text{control}} \times 100\%$ 计算抑制率, 顺铂为阳性对照.

3.10 抗菌活性测试方法

细菌测试方法: 各吸取 10^{-6} 或 10^{-7} 梯度菌悬液 70 μ L, 分别加入到药物浓度为 50 μ g/mL 的药物平板和不加药的营养琼脂(NA)培养基平板(对照)上, 用灭菌三角刮涂布均匀, 做好标识, 置于 37 °C 恒温培养箱中培养 24 h. 24 h 后, 进行菌落计数, 每组设置 3 次平行试验.

$$\text{抑菌率} = (\text{对照组菌落数} - \text{药物平板菌落数}) / \text{对照组菌落数} \times 100\%$$

真菌测试方法: 将供试化合物用质量分数为 5% 的二甲基亚砜(DMSO)水溶液配制成质量浓度分别为 50 μ g/mL 马铃薯葡萄糖琼脂(PDA)培养基, 测试其对 4 种供试真菌病原菌的抑菌活性. 在已培养好供试菌株的平皿中取直径 8 mm 的菌饼, 置于含药平板内, 每皿 3 块. 以不加药剂者为空白对照. 于温度为 (25 ± 1) °C 培养箱内培养 5 d, 采用十字交叉法测量菌落直径, 计算菌丝生长抑制率. 计算公式如下:

$$\text{菌落增长直径} = \text{菌落直径} - \text{菌饼直径}$$

$$\text{抑制率} = (\text{对照菌落增长直径} - \text{试验菌落增长直径}) / (\text{对照菌落增长直径}) \times 100\%$$

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a~3e**、**3b'~3e'**、**4a** 和 **21**、**21-1**、**21-2**、**21-3** 的核磁共振氢谱和碳谱. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] Khan, I.; Zaib, S.; Batool, S.; Abbas, N.; Ashraf, Z.; Iqbal, J.; Saeed, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2361.
- [2] Khan, I.; Ibrar, A.; Abbas, N.; Saeed, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 193.
- [3] Yan, B. R.; Lv, X. Y.; Du, H.; Bao, X. P. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 207 (in Chinese). (闫柏任, 吕新阳, 杜欢, 鲍小平, 有机化学, **2016**, *36*, 207.)
- [4] Khan, I.; Ibrar, A.; Ahmed, W.; Saeed, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 124.
- [5] Ou, J. J.; Liu, K. C.; Wang, Y.; Zhang, H.; Liu, R. Q.; Li, Q. B.; Wang, Q. M.; Li, Y. Q.; Rui, C. H.; Liu, S. Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 526 (in Chinese). (欧俊军, 刘克昌, 王毅, 张浩, 刘瑞全, 李奇博, 汪清民, 李永强, 芮昌辉, 刘尚钟, 有机化学, **2014**, *34*, 526.)
- [6] Xu, W.; Jin, Y. B.; Liu, H. X.; Jiang, Y. Y.; Fu, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1274.
- [7] Liu, C. E.; Yu, Q. Y.; Tang, J. H.; Li, J. R. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 532 (in Chinese). (刘长娥, 于琪瑶, 唐健红, 李加荣, 有机化学, **2012**, *32*, 532.)
- [8] Alam, A.; Tsuboi, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10454.
- [9] Bringmann, G.; Menche, D.; Mulhbach, J.; Reichert, M.; Saito, N.; Pfeiffer, S. S.; Lipshutz, B. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2833.
- [10] Wang, Z. T.; Zhang, Y. S.; Wang, S. C.; Xia, D. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 143 (in Chinese). (王宗廷, 张云山, 王书超, 夏道宏, 有机化学, **2007**, *27*, 143.)
- [11] Xu, S.; Xu, S. P.; Li, L. M. *Acta Pharm. Sin.* **2002**, *37*, 113 (in Chinese).

- nese).
(徐嵩, 徐世平, 李兰敏, 药学报, **2002**, 37, 113.)
- [12] Kim, N. Y.; Cheon, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2340.
- [13] Wang, Z. Z.; Tang, Y. *Tetrahedron* **2016**, 72, 1330.
- [14] Chen, G. S.; Kalchar, S.; Kuo, C.-W.; Chang, C.-S.; Usifoh, C. O.; Chern, J.-W. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2502.
- [15] Hori, M.; Ohtaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 1114.
- [16] Mosmann, T. *J. Immunol. Methods* **1983**, 65, 55.

(Qin, X.)