

2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮类化合物的合成研究进展

张晓鹏* 朱妍洁 朱奕崧 李政伟 张贵生

(河南师范大学化学化工学院 绿色化学介质与反应教育部重点实验室 河南省有机功能分子与药物创新重点实验室 精细化学品绿色制造河南省协同创新中心 新乡 453007)

摘要 2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮是一类重要的含氮稠杂环化合物, 具有广泛的药理及生物活性, 在药物合成与研发领域有着重要应用价值, 因而其合成方法也倍受人们关注。归纳总结了2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮类化合物的合成研究进展, 主要介绍了以邻氨基苯甲酰胺、靛红酸酐、邻硝基苯甲酰胺、邻叠氮基苯甲酰胺、邻溴苯甲酰胺、邻溴苯甲腈、邻氨基苯甲酸、邻氨基苯甲腈、邻氨基N-甲基-N-丙二烯基苯甲酰胺、N-烷基苯胺等为起始原料的2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮类化合物的合成研究进展概况及其反应机理。最后对该类化合物的合成研究进展进行了总结, 并对其发展前景进行了展望。

关键词 2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮; 邻氨基苯甲酰胺; 靛红酸酐; N-烷基苯胺; C—H活化功能化; 钯催化

Advances in Synthesis of 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)-ones

Zhang, Xiaopeng* Zhu, Yanjie Zhu, Yisong Li, Zhengwei Zhang, Guisheng

(Collaborative Innovation Center of Henan Province for Green Manufacturing of Fine Chemicals, Henan Key Laboratory of Organic Functional Molecule and Drug Innovation, Key Laboratory of Green Chemical Media and Reactions, Ministry of Education, School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxiang 453007)

Abstract 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)-one compounds are an important class of nitrogen-containing fused heterocycles, which possess a wide range of pharmacological and biological activities and have important applications in the fields of synthesis and research & development of drugs. Therefore, its synthetic methods have also attracted considerable attention. In this paper, the main advances in the synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones and their proposed reaction mechanisms from the raw materials such as *o*-aminobenzamides, isatoic anhydrides, *o*-nitrobenzamides, *o*-azidobenzamide, *o*-bromobenzamide, *o*-bromobenzonitrile, *o*-aminobenzoic acids, *o*-aminobenzonitrile, *o*-amino-*N*-(propa-1,2-dienyl)benzamides, and *N*-alkyl anilines were introduced and reviewed, respectively. Finally, the synthesis of these compounds was summarized and the prospect of their development was prospected.

Keywords 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one; *o*-aminobenzamides; isatoic anhydrides; *N*-alkyl anilines; C—H activation & functionalization; palladium catalysis

2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮是一类重要的含氮稠杂环化合物, 具有抗癌^[1~3]、抗肿瘤^[4~6]、治疗高血压^[7~9]、抗炎^[10~12]、抗菌^[13~15]、利尿^[9,16,17]、抗病毒^[18]、抗痉挛^[19]、抑制疟原虫增殖^[20]、驱虫^[21]、镇痛^[12]等作用以及抑制组织蛋白酶 B&H^[22]、胆碱酯酶^[23,24]、凝血因子 Xa^[25]、肌苷 5'-一磷酸脱氢酶^[26]、蛋白激酶 C-θ^[27]、瞬时受体电位通道 M2^[28]等广泛的药理及生物活性; 此外, 该类化合物也很容易被氧化成其喹唑啉-4(3H)-酮类似物, 后者通常作为重要模块用于构建天然产物^[29~31]及

药物分子^[32~34]。

由于2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮类化合物具有广泛且重要的生物活性及应用价值, 其合成方法也自然引起了人们的极大兴趣和关注。根据国内外的研究动态, 对其主要合成方法进行了总结。

1 以邻氨基苯甲酰胺为底物

1.1 邻氨基苯甲酰胺与醛/酮反应

在催化剂作用下邻氨基苯甲酰胺与醛/酮直接环合

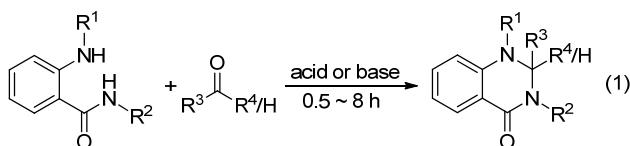
* Corresponding author. E-mail: zhangxiaopeng@sina.com

Received March 14, 2019; revised April 11, 2019; published online April 26, 2019.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21772033, U1604285) and the Program of Introducing Talents of Discipline to Universities (111 Project, No. D17007).

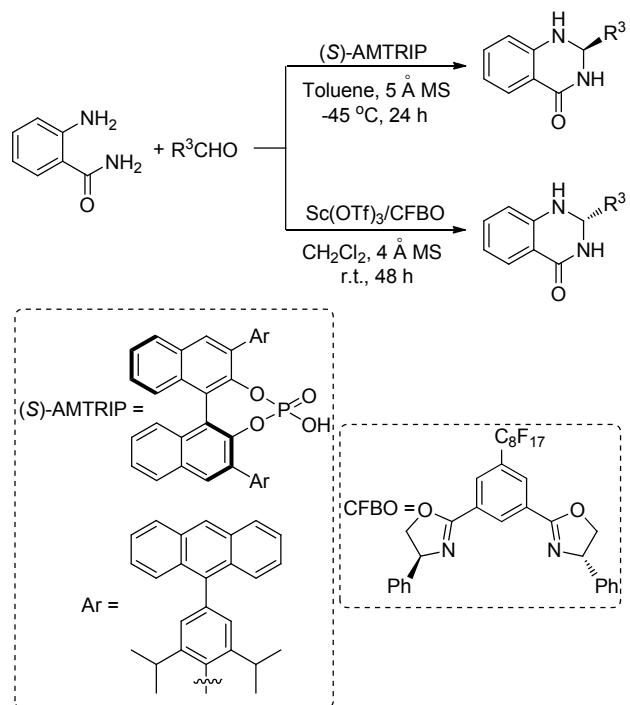
国家自然科学基金(Nos. 21772033, U1604285)、高等学校学科创新引智计划(111 计划, No. D17007)资助项目。

是最常见、最简便的一种合成 2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮类化合物的方法(Eq. 1)^[35~37].



该方法反应体系简单、反应条件温和、用时较短、操作方便、产率良好。所用催化剂主要是质子酸类催化剂(如 TsOH、H₂SO₄、浓 HNO₃/HCl、HCOOH 等)和路易斯酸类催化剂[如 Sc(OTf)₃、Yb(OTf)₃、ZrCl₂、HgCl₂、H₃BO₃ 等]^[35]，此外，碱[如 NaOH、NaOEt 及铵盐如 NH₄Cl、TBAHS(四丁基硫酸氢铵)、Ce(NH₄)₂(NO₃)₆ 等]也可以用作催化剂^[35]。

若在手性条件下进行该反应，可方便地实现 2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮类化合物的对映选择性合成(Scheme 1)。例如在手性催化剂(*S*)-蒽修饰的联萘酚磷酸酯[(*S*)-anthracenyl-modified TRIP, (*S*)-AMTRIP]存在下，(异)丙醛、异丁醛等脂肪醛，苯甲醛和苯乙醛等芳香醛以及 2,3-二酮二氢吲哚等均能与邻氨基苯甲酰胺顺利发生环合反应，可以 67%~96% 的产率得到 *R* 构型的目标产物，其绝大部分 ee 值在 89%~98% 之间^[36]；而当 Sc(OTf)₃/手性双噁唑啉含氟配体[chiral fluorous bis(oxazolines)]



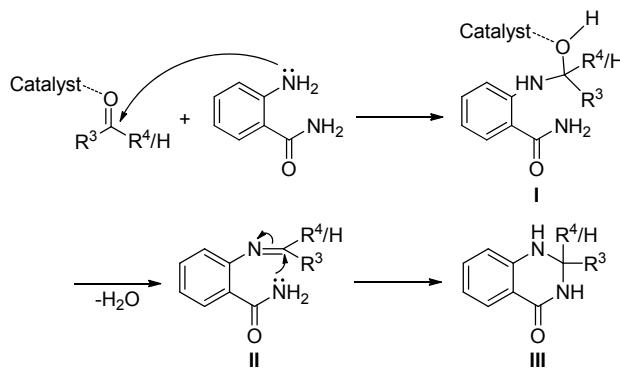
图式 1 手性条件下邻氨基苯甲酰胺与醛/酮反应

Scheme 1 Reaction of *o*-aminobenzamides with aldehydes/ketones under chiral conditions

CFBO]组成的催化体系用于该反应时，一系列苯系芳香醛、2-吡啶甲醛、1-萘甲醛及环己基甲醛均可

顺利与邻氨基苯甲酰胺发生反应，能以 76%~94% 的收率得到 *S* 构型的目标产物, ee 值在 88%~98% 之间^[37]。

尽管所用的催化剂种类繁多，但其环合机理大致相同(Scheme 2)。首先，醛/酮羰基在催化剂活化作用下接受邻氨基苯甲酰胺苯环上氨基氮的亲核进攻生成羟基加成物 I；紧接着，I 在催化剂作用下脱水生成席夫碱 II；然后，II 经酰胺基中氮对亚胺碳亲核进攻的分子内环合作用生成目标产物 III^[35,38,39]。

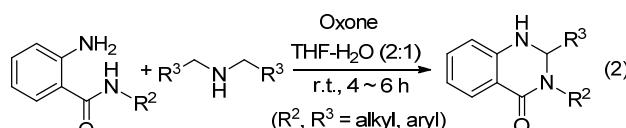


图式 2 邻氨基苯甲酰胺与醛/酮反应的机理

Scheme 2 Proposed mechanism of the cyclocondensation of *o*-aminobenzamides with aldehydes/ketones to 2,3-dihydroquinolin-4(1H)-ones

1.2 邻氨基苯甲酰胺与仲胺反应

在过量的过硫酸氢钾复合盐(Oxone)作用下邻氨基苯甲酰胺与仲胺环合也可用来制备 2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮类化合物(Eq. 2)^[40]。

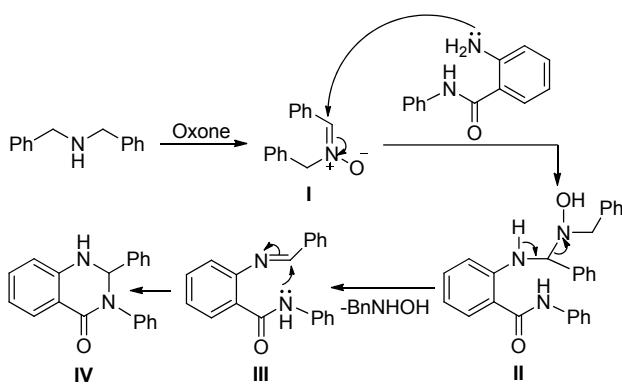


该反应在室温条件下就能顺利进行，目标产物收率在 65%~92% 之间。Eq. 2 中的 R²、R³ 既可以是脂肪基，也可以是芳香基。但该方法所用原料之一的胺仅限于仲胺，且原子经济性较差。

以 *N*-苯基邻氨基苯甲酰胺与二苯胺的环合为例，其反应机理可描述如 Scheme 3 所示。首先，二苯胺在过硫酸氢钾复合盐作用下生成相应的席夫碱氮氧化物 I，然后 I 接受 *N*-苯基邻氨基苯甲酰胺苯环上氨基氮对其对亚胺碳的亲核进攻生成加成产物 II，随后 II 脱去 *N*-苯基羟胺生成相应的席夫碱 III，最后 III 经酰胺基中氮对亚胺碳亲核进攻的分子内环合作用生成目标产物 IV。

1.3 邻氨基苯甲酰胺与乙烯基卤代物反应

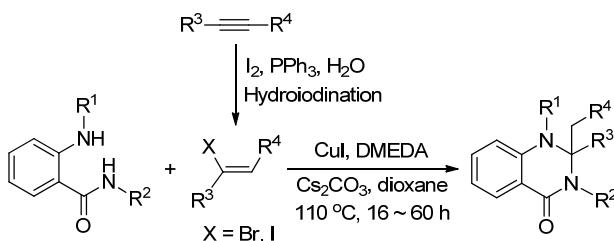
在 CuI 催化下，邻氨基苯甲酰胺可与乙烯基卤代物反应生成 2,2-二取代的 2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮类化合物。



图式 3 邻氨基苯甲酰胺与仲胺环合生成 2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮的机理

Scheme 3 Proposed mechanism of the cyclocondensation of *o*-aminobenzamides with *sec*-amines to 2,3-dihydroquinazolin-4-(1*H*)-ones

其中的乙烯基碘代物也可由炔烃经碘氢化反应(Hydroiodination)制得, 无需分离即可与邻氨基苯甲酰胺类化合物进行“一锅法”反应制得目标产物(Scheme 4)^[41].



图式 4 邻氨基苯甲酰胺与乙烯基卤代物反应

Scheme 4 Reaction of *o*-aminobenzamides with vinyl halides

利用该方法可制备 2,2-二取代的 2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮, 分离收率在 45%~93%之间. 但该反应需要用 *N,N*-二甲基-1,2-乙二胺(DMEDA)作配体, 而且反应时间很长.

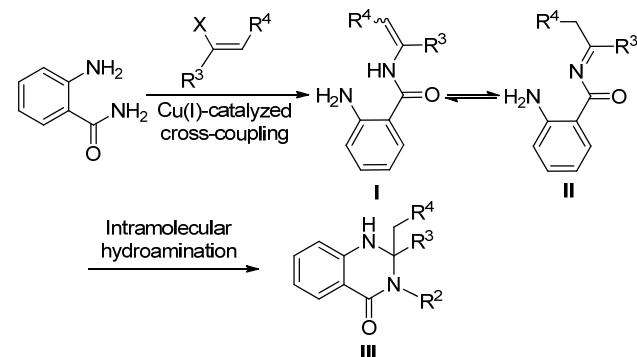
该反应的机理如 Scheme 5 所示. 首先邻氨基苯甲酰胺中的酰胺基与乙烯基卤代物反应生成烯胺中间体 I, I 经分子内重排可与 II 互变, 然后 I/II 再经分子内的氢胺化反应环合生成 2,2-二取代的 2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮 (III)^[41].

1.4 邻氨基苯甲酰胺与炔/炔醇反应

邻氨基苯甲酰胺在催化剂作用下可与末端炔烃或炔醇类化合物发生双氢胺化反应环合生成 2,2-二取代的 2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮(Eq. 3)^[42,43].

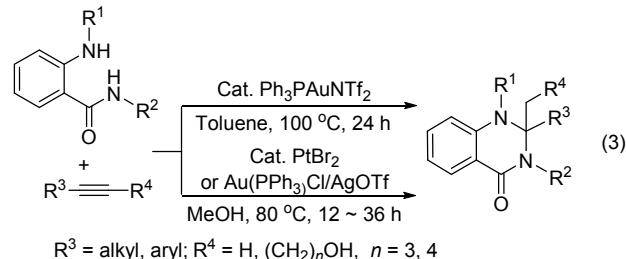
当末端炔烃参与反应时, 所用的催化剂为 Ph₃PAuNTf₂, 目标产物收率良好, 在 75%~98%之间; 当炔醇参与该反应时, 所用的催化剂为 PtBr₂ 或 Au(PPh₃)Cl/AgOTf, 目标产物收率在 52%~97%之间. 利用该方法可直接高产率合成 2,2-二取代的 2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮,

但反应时间较长, 所用催化剂昂贵.



图式 5 邻氨基苯甲酰胺与乙烯基卤代物环合生成 2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮的机理

Scheme 5 Proposed mechanism of the cyclocondensation of *o*-aminobenzamides with vinyl halides to 2,3-dihydroquinazolin-4-(1*H*)-ones



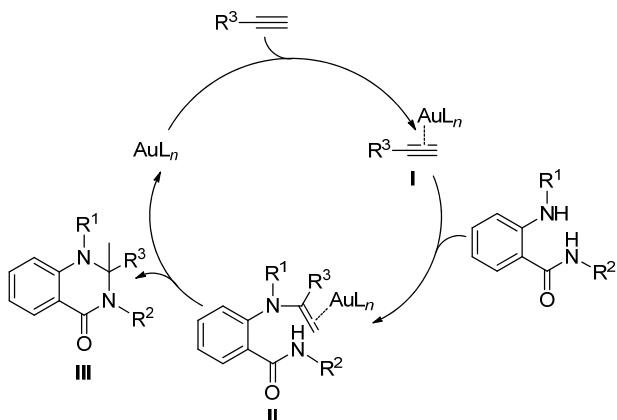
其中端炔参与反应的机理如 Scheme 6 所示. 首先炔烃在催化剂作用下生成络合物 I, 然后与邻氨基苯甲酰胺苯环上的氨基发生马尔科夫尼科夫式的氢胺化反应生成烯胺中间体 II, 随后 II 再与酰胺中氨基发生马氏氢胺化反应环合生成目标产物 III^[42,43].

炔醇参与反应的机理如 Scheme 7 所示. 首先炔醇中炔基与催化剂作用生成络合物 I, 随后羟基通过对炔基的马氏氢烷氧基化作用环合生成 II, 进而生成 III, 然后邻氨基苯甲酰胺中苯环上的氨基在催化剂作用下与 III 发生马氏氢胺化加成反应生成 IV, 进而再转变成 V, 随后 V 再进一步异构化为席夫碱类中间体 VI, 最后 VI 经分子内酰胺基对席夫碱的加成环合反应生成目标产物 VII^[43].

2 以靛红酸酐为底物

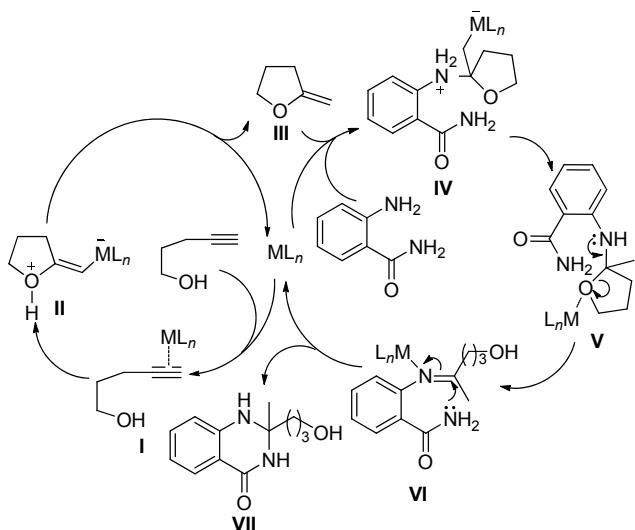
2.1 靛红酸酐与胺和醛/酮反应

靛红酸酐与胺、醛/酮反应是文献中报道的合成 2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮类化合物的另一个主要方法, 通常有两条实现途径: 其一, 靛红酸酐首先与胺脱羧缩合生成邻氨基苯甲酰胺, 然后邻氨基苯甲酰胺在催化剂如 TsOH、AcOH 等作用下与醛/酮环合制得目标产物 (Scheme 8)^[44,45]. 该途径需经两步反应才能得到目标产



图式 6 邻氨基苯甲酰胺与端炔环合生成 2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮的机理

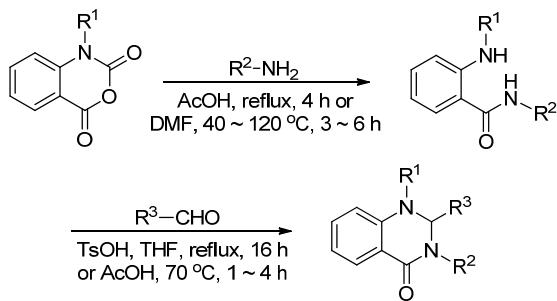
Scheme 6 Proposed mechanism of the cyclocondensation of *o*-aminobenzamides with terminal alkynes to 2,3-dihydroquinazolin-4-(1*H*)-ones



图式 7 邻氨基苯甲酰胺与炔醇环合生成 2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮的机理

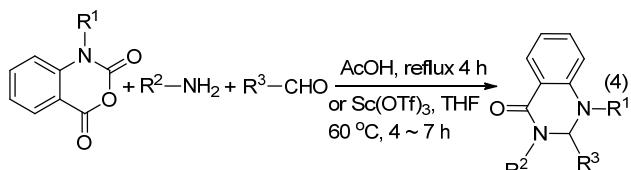
Scheme 7 Proposed mechanism of the cyclocondensation of *o*-aminobenzamides with alkynols to 2,3-dihydroquinazolin-4-(1*H*)-ones

物，操作相对繁琐，且目标产物收率较低；其二，将上述两步反应串联起来，即靛红酸酐、胺和醛/酮经“一锅法”的三组分串联反应直接得到目标产物(Eq. 4)^[35,45~48]。该方法是由靛红酸酐合成 2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮类化合物的主要途径，步骤简短，操作方便，用时较短，绝大部分目标产物收率良好，常用的催化剂有 TsOH、AcOH、乙二胺二乙酸(EDDA)、Cu(OTf)₂、Yb(OTf)₃、Ga(OTf)₃、Sc(OTf)₃、SrCl₂•6H₂O、KAl(SO₄)₂•12H₂O、I₂、Citric acid、SSA(磺化硅胶)等以及 Fe₃O₄、Al/Al₂O₃、CuO、In₂O₃、羟基磷灰石(HAP)等纳米粒子^[35,45~48]。

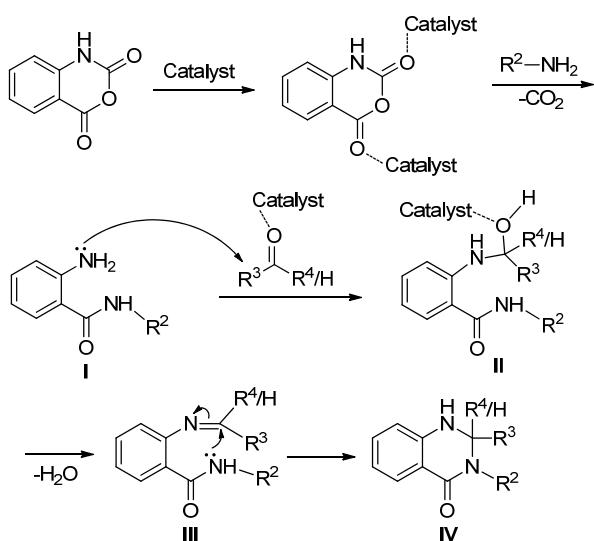


图式 8 靛红酸酐与胺、醛/酮分步反应

Scheme 8 Stepwise reaction of isatoic anhydrides with amines and aldehydes/ketones



“一锅法”的三组分串联反应生成 2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮的机理如 Scheme 9 所示^[35,46,47]。首先，靛红酸酐中的羰基在催化剂作用下接受胺的亲核进攻脱去 CO₂ 生成邻氨基苯甲酰胺 I，然后 I 中的氨基再对醛/酮中被催化剂活化了的羰基进行亲核进攻，生成羟基加成物 II，随后 II 脱水生成席夫碱 III，最后 III 经分子内环合作用生成目标产物 IV。



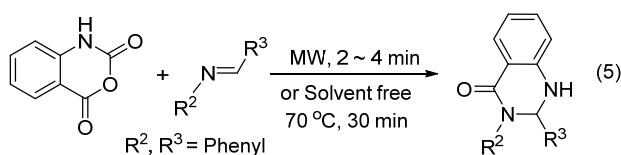
图式 9 靛红酸酐与胺、醛“一锅法”反应生成 2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮的机理

Scheme 9 Proposed mechanism of one-pot reaction of isatoic anhydride with amines and aldehydes/ketones to 2,3-dihydroquinazolin-4-(1*H*)-ones

2.2 靛红酸酐与席夫碱反应

靛红酸酐在微波辐射下或无溶剂条件下与席夫碱

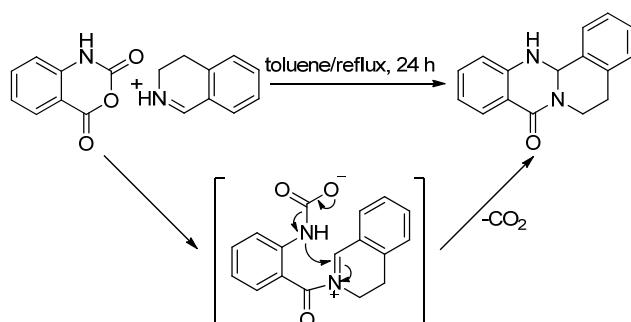
反应生成 2,3-二芳基取代的 2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮类化合物。当用微波辐射加热时，反应可在 2~4 min 内完成，目标产物产率在 60%~90% 之间^[49,50]；无溶剂条件下，该反应各原料在 NaOH 存在下在研钵中研磨均匀后再转移入反应瓶中加热反应 30 min，即可以 80%~96% 的收率得到目标产物(Eq. 5)^[51]。



相应地，若靛红酸酐与环状席夫碱如 3,4-二氢异喹啉反应，则可方便地得到四元稠杂环的 2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮类化合物^[52,53]，从而为吴茱萸次碱等多元稠杂环类 2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮类化合物的合成开辟出一条新途径。其反应过程为 3,4-二氢异喹啉中亚胺氮对靛红酸酐中羰基亲核加成导致其开环生成中间体 I，然后 I 中氮再对其亚胺碳亲核进攻环合同时脱去 CO₂ 即可得到目标产物，反应式如 Scheme 10 所示。

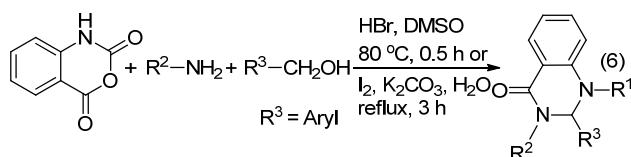
2.3 靛红酸酐与胺和苄醇反应

在 HBr/DMSO^[54]或 I₂/K₂CO₃^[55]促进下，靛红酸酐与胺和苄醇反应能在短时间内高收率(90%~96%)地得到 2-苯基取代的 2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮类目标产物(Eq. 6)。

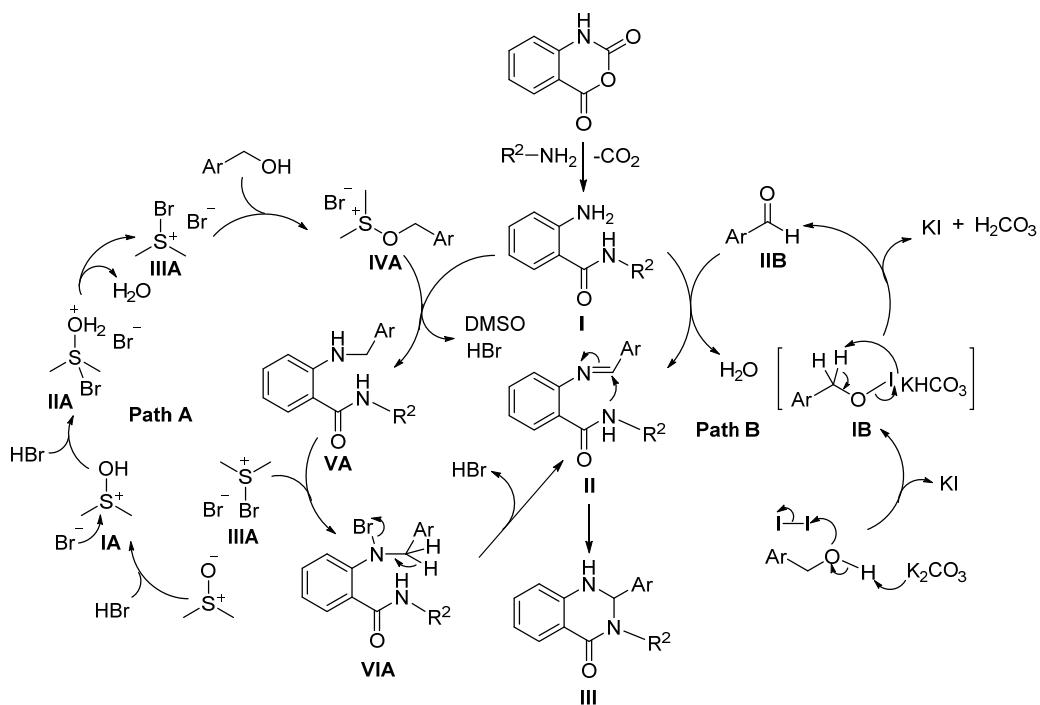


图式 10 靛红酸酐与 3,4-二氢异喹啉反应

Scheme 10 Reaction of isatoic anhydride with 3,4-dihydroisoquinoline



上述两反应体系尽管所用原料相同，但其反应机理却不尽相同，具体情况如 Scheme 11 所示。首先，靛红酸酐在胺作用下脱去 CO₂ 生成邻氨基苯甲酰胺(I)。当在 HBr/DMSO 体系中时，该反应以 Path A 的路径进行，即 DMSO 与 HBr 反应先后经 IA、IIA 生成溴化二甲基溴化硫(IIIA)，然后 IIIA 与苄醇反应生成烷氧基锍离子(IV A)，接着 IV A 与 I 反应，在脱去 DMSO 和 HBr 的同



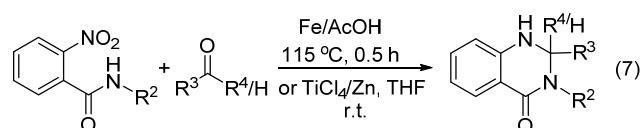
图式 11 靛红酸酐与胺、苄醇反应生成 2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮的机理

Scheme 11 Proposed mechanism of reaction of isatoic anhydride with amines and benzyl alcohols to 2,3-dihydro-quinolin-4-(1H)-ones

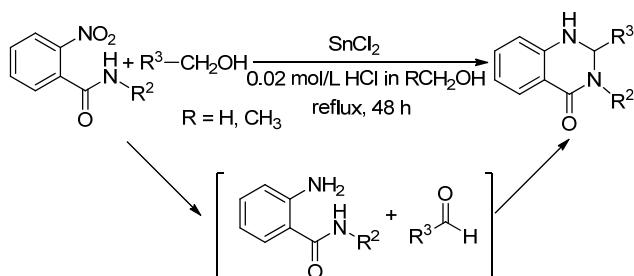
时生成 *N*-芳基邻氨基苯甲酰胺中间体 **VA**, 随后 **VA** 在 **III A** 作用下溴化生成 **VIA**, 紧接着其再经 E2 消除反应脱去 HBr 生成相应的席夫碱类中间体 **II**, 最后 **II** 再经分子内的环合反应生成目标产物 **III**^[54]; 当在 I₂/K₂CO₃ 体系中时, 反应则以 Path B 的方式来进行: 在 K₂CO₃ 存在下苯醇与 I₂ 反应生成中间体 **IB** 和 KHCO₃, 随后经消除反应生成芳醛 **IIB**, 然后 **IIB** 再与 **I** 反应生成 **II**, 然后 **II** 再经分子内的环合反应生成目标产物 **III**^[55].

3 以邻硝基苯甲酰胺为底物

在还原体系中, 邻硝基苯甲酰胺可与醛/酮反应直接生成 2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮类化合物, 收率在 60%~94%之间(Eq. 7). 所用还原体系有 Fe/AcOH^[56]、TiCl₄/Zn^[57]、SmI₂^[58]、Sm/I₂(Cat.)^[59]等.



当所用的还原体系为 Fe/CH₃COOH^[56]、TiCl₄/Zn^[57]、SmI₂^[58]等时, 其反应历程为: 邻硝基苯甲酰胺在还原剂存在下首先被还原为邻氨基苯甲酰胺, 然后再与醛/酮环合生成目标产物; 当还原体系为 Sm/I₂ (Cat.) 时, 作者提出的反应机理与上述不同, 具体历程如 Scheme 12 所示^[59]. 金属钐、三价钐等与 I₂ 作用生成低价钐, 然后其将邻硝基苯甲酰胺经邻亚硝基苯甲酰胺(**I**)还原为中间体 **II**, 随后 **II** 再与醛/酮反应加成产物 **III**, 紧接着 **III**



图式 13 邻硝基苯甲酰胺与甲醇/乙醇反应

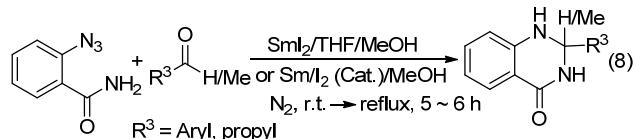
Scheme 13 Reaction of *o*-nitrobenzamides with methanol/ethanol

再经环合反应生成 **IV**, 然后在酸存在下 **IV** 进一步转变成目标产物 **V**.

在过量 SnCl₂ (10 equiv.) 存在下, 邻硝基苯甲酰胺也可与甲醇/乙醇的稀盐酸溶液反应制得相应的 2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮类化合物^[60]. 该方法以甲醇/乙醇替代相应的羧基化合物, 所用起始原料更加简单, 但目标产物收率普遍不高, 在 50%~73% 之间, 而且反应时间较长, 需要 48 h. 该反应历程如 Scheme 13 所示. 在 SnCl₂ 存在下邻硝基苯甲酰胺与醇首先转化成相应的邻氨基苯甲酰胺与醛, 然后两者再环合生成目标产物.

4 以邻叠氮基苯甲酰胺为底物

在 SmI₂^[61]、Sm/I₂ (Cat.)^[59] 等作用下, 邻叠氮基苯甲酰胺可与醛或 2-戊酮反应, 以 69%~89% 的收率得到目标产物; 而当芳香酮用于该反应时, 即使在甲醇中回流 20 h, 也未能得到相应的目标产物. 该反应需要在无水、氮气保护条件下进行(Eq. 8).



以在 SmI₂ 作用下为例, 其反应机理如 Scheme 14 所示. 邻叠氮基苯甲酰胺首先与 SmI₂ 作用生成互变异构中间体 **I** 和 **II**, 然后再与醛/酮反应生成目标产物 **III**^[61].

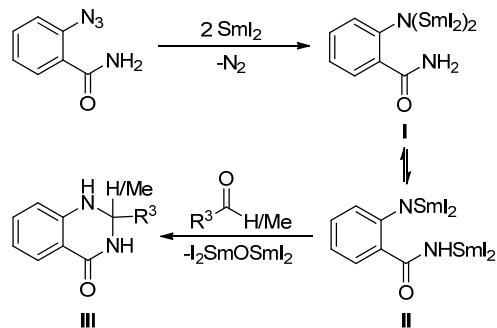
5 以邻溴苯甲酰胺为底物

在 CuI^[62]、CuCl₂^[63] 催化下, 邻溴苯甲酰胺可与芳香醛在合适氮源如 TMSN₃ (叠氮三甲基硅烷)、NH₃•H₂O 等存在下发生反应, 以 68%~78% 的收率得到 2-芳基取代的 2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮类化合物(Eq. 9).

以 TMSN₃ 作氮源为例, 该反应的机理如 Scheme 15 所示^[62]. 首先, CuI 与邻溴苯甲酰胺发生氧化加成反应生成配合物 **I**, 然后与 TMSN₃ 作用生成配合物 **II**, **II** 在含少量水的 DMSO 作用下经铜催化的脱氮反应生成配合

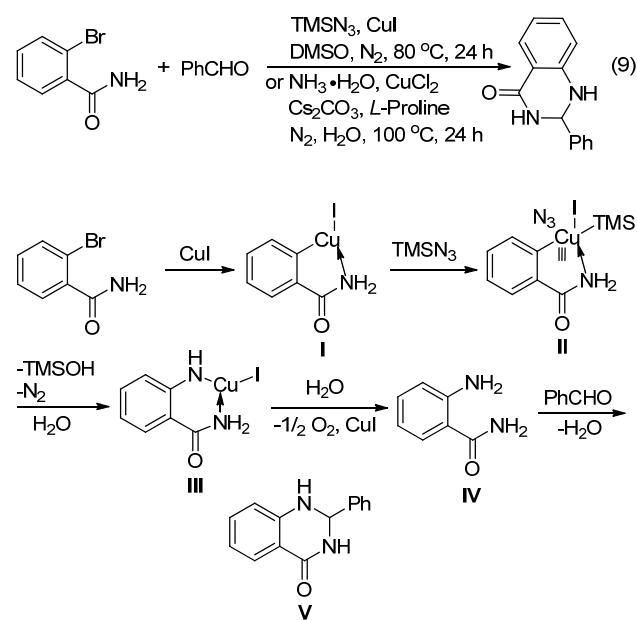
图式 12 Sm/I₂ (Cat.) 作用下邻硝基苯甲酰胺与醛/酮反应生成 2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮的机理

Scheme 12 Proposed mechanism of reaction of *o*-nitrobenzamides with aldehydes/ketones to 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones promoted by Sm/I₂ (Cat.)



图式 14 SmI_2 作用下邻叠氮基苯甲酰胺与醛/酮反应生成 2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮的机理

Scheme 14 Proposed mechanism of reaction of *o*-azidobenzamide with aldehydes/ketones to 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones promoted by SmI_2



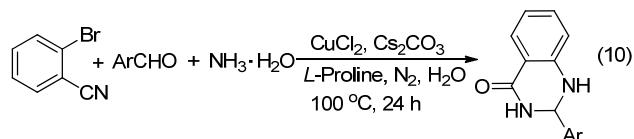
图式 15 邻溴苯甲酰胺与芳香醛反应生成 2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮的机理

Scheme 15 Proposed mechanism of reaction of *o*-bromobenzamide with aromatic aldehydes to 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones

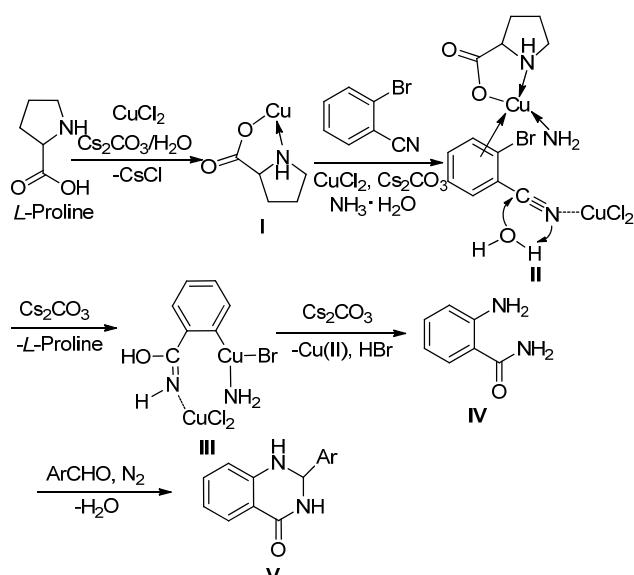
物 **III**, 再经还原消除反应转化为邻氨基苯甲酰胺 **IV**, 最后 **IV** 与芳香醛环合生成目标产物 **V**.

6 以邻溴苯甲腈为底物

在 CuCl_2 催化下, 邻溴苯甲腈与芳香醛、 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 反应也生成 2-芳基取代的 2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮类化合物(Eq. 10)^[63]. 该方法以 *L*-脯氨酸作配体, 以 Cs_2CO_3 为碱, 需要在氮气氛围中进行反应, 除 4-氯苯甲醛与邻溴苯甲腈、 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 反应能以 96% 的收率得到目标产物外, 其余反应所得的目标产物的产率都普遍较低, 通常在 0~77% 之间.



该反应的机理如 Scheme 16 所示. 在 Cs_2CO_3 存在下 *L*-脯氨酸与 CuCl_2 配位形成配合物 **I**, 用以促进随后与邻溴苯甲腈作用分别经 **II**、**III** 生成 2-氨基的乌尔曼型反应, 与此同时在 CuCl_2 、 Cs_2CO_3 和 H_2O 存在下 CN 基被氧化为 CONH_2 基, 即生成了中间体邻氨基苯甲酰胺(**IV**), 随后 **IV** 再与芳香醛环合生成目标产物 **V**^[63].



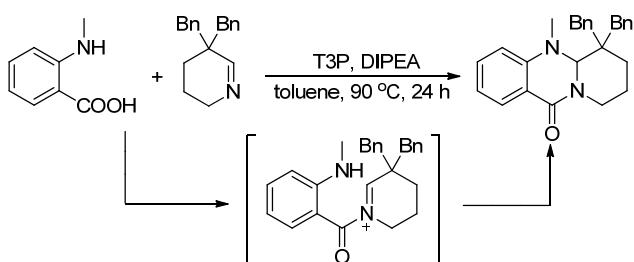
图式 16 邻溴苯甲腈与芳香醛和氨水反应生成 2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮的机理

Scheme 16 Proposed mechanism of reaction of *o*-bromobenzonitrile with aromatic aldehydes and aqueous ammonia to 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones

7 以邻氨基苯甲酸为底物

以正丙基膦酸酐(T3P)为缩合剂, *N*-取代邻氨基苯甲酸可与环状亚胺在二异丙基乙胺(DIPEA)存在下反应生成三环 2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮类化合物^[64,65]. 该方法所用试剂无毒, 对水和空气都不敏感, 反应条件温和, 操作方便, 只是反应需要进行 20 h, 用时相对较长. 当环亚胺为 2,3,4,5-四氢吡啶、3,3-二甲基-3*H*-吲哚时, 目标产物的收率偏低, 分别为 40%、41%; 其余环亚胺如 5,5-二苄基-2,3,4,5-四氢吡啶、4,4-二苄基-3,4-二氢-2*H*-吡咯、(3,4-二氢)异喹啉等与 *N*-甲基/苯基邻氨基苯甲酸反应, 均能很好进行, 目标产物收率在 87%~97% 之间.

以 *N*-甲基邻氨基苯甲酸与 5,5-二苄基-2,3,4,5-四氢吡啶反应为例, 二者首先反应生成 *N*-酰基亚胺离子中间体, 然后该中间体中的亚胺碳再接受氨基氮的亲核进攻, 环合生成目标产物(Scheme 17).

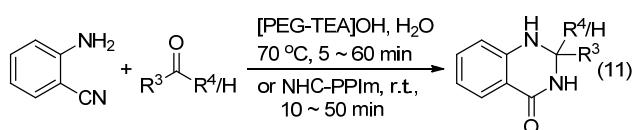


图式 17 邻氨基苯甲酸与环亚胺反应

Scheme 17 Reaction of *o*-aminobenzoic acids with cyclic imines

8 以邻氨基苯甲腈为底物

在催化剂作用下, 邻氨基苯甲腈可与醛/酮反应生成 2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮类化合物(Eq. 11). 所用催化剂有 K_3PO_4 ^[66]、胆碱^[67]、聚乙二醇键合的四乙基氢氧化铵([PEG-TEA]OH)^[68]、氮杂环卡宾如 1,3-二丙基咪唑-2-亚基(NHC-PPIm)^[69,70]、大孔树脂 A26 OH (AA26OH)^[71]、金属改性的碘化硅胶^[72]等. 当醛参与反应时, 目标产物收率良好, 普遍在 85%~96%之间; 酮参与反应时, 收率稍低, 大多在 62%~93%之间.



文献中报道的反应机理主要包括两条途径(Scheme 18): 其一, 在胆碱、[PEG-TEA]OH 等催化剂活化作用

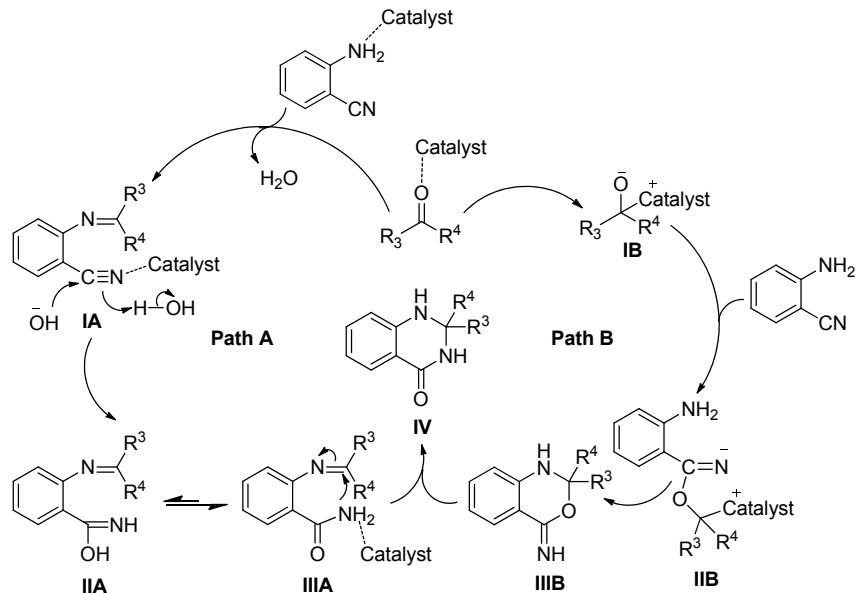
下, 邻氨基苯甲腈中的氨基首先对醛/酮羰基进行亲核进攻生成席夫碱中间体 IA, 紧接着 IA 中的氨基碳接受来自催化剂中 OH^- 的亲核进攻从而由氨基经 II A 转变成相应的酰胺基(IIIA), 最后 IIIA 中的氨基在催化剂活化作用下对其中的亚胺碳亲核进攻关环得到目标产物 IV (Path A)^[67,68]; 其二, 氮杂环卡宾类催化剂首先与羰基化合物作用生成两性的布雷斯洛(Breslow)中间体 IB, 然后 IB 与邻氨基苯甲腈中的氨基作用生成另一种两性离子 II B, 随后 II B 再关环脱去氮杂环卡宾的同时生成相应的噁嗪中间体 IIIB, 随后经分子内的 Dimroth 重排反应生成目标产物 IV (Path B)^[69,70].

9 以邻氨基-N-甲基-N-丙二烯基苯甲酰胺为底物

在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化下, 邻氨基 *N*-甲基-*N*-丙二烯基苯甲酰胺可在室温下与芳基或乙烯基碘代烃反应生成相应的在药物合成中具有重要应用的 2-(α -芳基乙烯基)-2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮或 2-(2-1,3-丁二烯基)-2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮类化合物(Eq. 12)^[73]. 该方法反应条件温和, 绝大部分反应在 0.25~2 h 内能够完成, 目标产物收率在 39%~94%之间. 不足之处在于所用原料之一的邻氨基 *N*-甲基-*N*-丙二烯基苯甲酰胺结构复杂、成本高且来源不便; 此外, 包括另一原料碘代烃在内的两种起始原料结构特殊, 多样性缺乏.

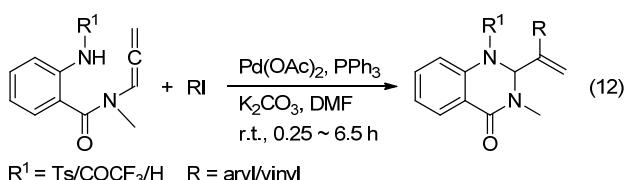
10 以 *N*-烷基苯胺为底物

最近, 我们课题组开发了一种以结构简单、廉价易

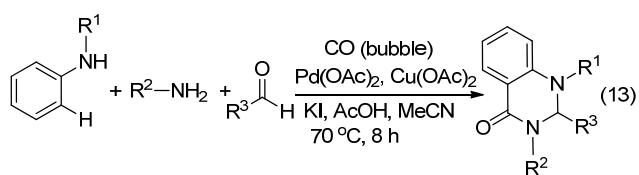


图式 18 邻氨基苯甲腈与醛/酮反应生成 2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮的机理

Scheme 18 Proposed mechanism of reaction of *o*-aminobenzonitrile with aldehydes/ketones to 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones



得的 *N*-烷基苯胺为底物合成 2,3-二氢喹啉-4(1*H*)-酮类化合物的新方法：在 $Pd(OAc)_2$ 催化下，*N*-烷基苯胺可与 CO、胺、醛经氨基邻位 C—H 键选择性活化，“一锅法”多组分串联反应得到目标产物(Eq. 13)^[74].

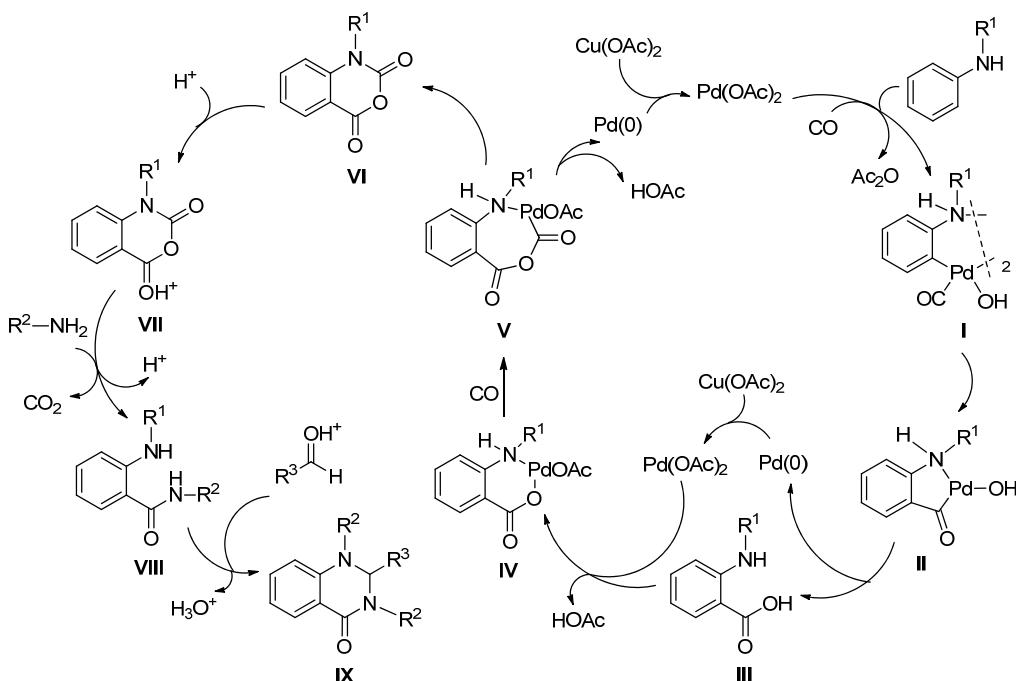


该反应的机理如 Scheme 19 所示。在 $Pd(OAc)_2$ 催化下，*N*-烷基苯胺首先与 CO 作用，分别经 I、II 转化为邻氨基苯甲酸(III)，然后 III 再与 $Pd(OAc)_2$ 、CO 作用，经 IV、V 转变为靛红酸酐(VI)。VI 在酸的活化作用下经 VII 脱水生成邻氨基苯甲酰胺(VIII)，最后 VIII 再与醛反应关环生成目标产物 IX^[74]。

11 总结与展望

鉴于 2,3-二氢喹啉-4(1*H*)-酮类化合物拥有广泛的理及生物活性，及其重要的应用价值，该类化合物的合

成研究已取得长足的发展。本文归纳总结的 10 大类方法为该类化合物的主要合成方法，尽管各有优点，但不同程度地存在着诸多问题。例如：所用起始原料结构复杂，来源不便，原子经济性低，成本较高；原料结构多样性缺乏，导致产物结构通常比较单一，若想获得母体骨架上带不同取代基的一系列喹唑啉酮衍生物，往往需要进行后续反应，导致合成路线及反应时间较长，操作繁琐；反应条件苛刻，部分反应需在高温、无水、无氧等条件下进行；部分催化剂制备过程繁琐；部分原料需经制备后方可使用，目标产物产率不高。此外，目前很多研究工作主要致力于催化体系的研发上，而真正从源头上探寻结构简单、廉价易得的原料来直接合成目标产物的研究工作则鲜有报道。我们课题组开发的钯催化 *N*-烷基苯胺邻位 C—H 键选择性活化“一锅法”多组分串联反应合成 2,3-二氢喹啉-4(1*H*)-酮类化合物的方法，较好地弥补了上述诸多合成方法存在的一些缺陷，具有起始原料结构简单、多样性好且廉价易得、原子经济性高、反应条件温和、操作简单、大部分目标产物的收率从中等到良好等诸多优点，从而为该类化合物的合成开辟出一条经济、高效的新途径。美中不足的是，该方法所用的催化体系尽管效果良好，但成本相对较高。因此继续探寻筛选简单、廉价、高效的催化体系，由结构简单、廉价易得的原料经“一锅煮”的多组分反应，简易、经济、绿色合成 2,3-二氢喹啉-4(1*H*)-酮类化合物，将是今后化学工作者继续努力的方向。



图式 19 *N*-烷基苯胺与 CO、胺、醛反应生成 2,3-二氢喹啉-4(1*H*)-酮的机理

Scheme 19 Proposed mechanism of reaction of *N*-alkyl anilines with CO, amines and aldehydes to 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones

References

- [1] Kamble, A. A.; Kamble, R. R.; Chougala, L. S.; Kadadevarmath, J. S.; Maidur, S. R.; Patil, P. S.; Kumbar, M. N.; Marganakop, S. B. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 6882.
- [2] Kamal, A.; Bharathi, E. V.; Reddy, J. S.; Ramaiah, M. J.; Dastagiri, D.; Reddy, M. K.; Viswanath, A.; Reddy, T. L.; Shaik, T. B.; Push-pavalli, S. N. C. V. L.; Bhadra, M. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 691.
- [3] Chinigo, G. M.; Paige, M.; Grindrod, S.; Hamel, E.; Dakshnamurthy, S.; Chruszcz, M.; Minor, W.; Brown, M. L. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4620.
- [4] Roopan, S. M.; Khan, F. N.; Jin, J. S.; Kumar, R. S. *Res. Chem. Intermed.* **2011**, *37*, 919.
- [5] Liao, C. H.; Pan, S. L.; Guh, J. H.; Chang, Y. L.; Pai, H. C.; Lin, C. H.; Teng, C. M. *Carcinogenesis* **2005**, *26*, 968.
- [6] Hour, M. J.; Huang, L. J.; Kuo, S. C.; Xia, Y.; Bastow, K.; Nakaniishi, Y.; Hamel, E.; Lee, K. H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4479.
- [7] Li, X. Q.; Wang, R. T.; Liu, Y.; Liu, Y.; Zheng, H.; Feng, Y. B.; Zhao, N.; Geng, H. B.; Zhang, W. Z.; Wen, A. D. *BMC Pharmacol. Toxicol.* **2017**, *18*, 73.
- [8] Ibrahim, S. M.; Abo-Kul, M.; Soltan, M. K.; Barakat, W.; Helal, A. S. *Med. Chem.* **2014**, *4*, 351.
- [9] Cheng, X.; Vellalath, S.; Goddard, R.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15786.
- [10] Hemalatha, K.; Madhumitha, G.; Vasavi, C. S.; Munusami, P. *J. Photochem. Photobiol. B* **2015**, *143*, 139.
- [11] Yu, H.; Jin, H. W.; Gong, W. Z.; Wang, Z. L.; Liang, H. P. *Molecules* **2013**, *18*, 1826.
- [12] El-Sabbagh, O. I.; Ibrahim, S. M.; Baraka, M. M.; Kothayer, H. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2010**, *343*, 274.
- [13] Zhang, J.; Cheng, P.; Ma, Y. M.; Liu, J.; Miao, Z.; Ren, D. C.; Fan, C.; Liang, M.; Liu, L. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5271.
- [14] Mohammadi, A. A.; Rohi, H.; Soorkie, A. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 1129.
- [15] Xu, Z. H.; Zhang, Y. P.; Fu, H. C.; Zhong, H. M.; Hong, K.; Zhu, W. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4005.
- [16] Ferrando, C.; Foy, J. M.; Pratt, C. N. F. W.; Purvis, J. R. *J. Pharm. Pharmacol.* **1981**, *33*, 219.
- [17] Steinmuller, S. R.; Puschett, J. B. *Kidney Int.* **1972**, *1*, 169.
- [18] Wang, Z. W.; Wang, M. X.; Yao, X.; Li, Y.; Tan, J.; Wang, L. Z.; Qiao, W. T.; Geng, Y. Q.; Liu, Y. X.; Wang, Q. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *53*, 275.
- [19] Kothayer, H.; Ibrahim, S. M.; Soltan, M. K.; Rezq, S.; Mahmoud, S. S. *Drug Dev. Res.* **2019**, *80*, 343..
- [20] Derbyshire, E. R.; Min, J.; Guiquemde, W. A.; Clark, J. A.; Connelly, M. C.; Magalhães, A. D.; Guy, R. K.; Clardy, J. *Antimicrob. Agents Ch.* **2014**, *58*, 1516.
- [21] Hemalatha, K.; Madhumitha, G. *J. Lumin.* **2016**, *178*, 163.
- [22] Singh, M.; Raghav, N. *Bioorg. Chem.* **2015**, *59*, 12.
- [23] Sultana, N.; Sarfraz, M.; Tanoli, S. T.; Akram, M. S.; Sadiq, A.; Rashid, U.; Tariq, M. I. *Bioorg. Chem.* **2017**, *72*, 256.
- [24] Sarfraz, M.; Sultana, N.; Rashid, U.; Akram, M. S.; Sadiq, A.; Tariq, M. I. *Bioorg. Chem.* **2017**, *70*, 237.
- [25] Xing, J. H.; Yang, L. Y.; Yang, Y. F.; Zhao, L. L.; Wei, Q. Q.; Zhang, J.; Zhou, J. P.; Zhang, H. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 411.
- [26] Birch, H. L.; Buckley, G. M.; Davies, N.; Dyke, H. J.; Frost, E. J.; Gilbert, P. J.; Hannah, D. R.; Haughan, A. F.; Madigan, M. J.; Morgan, T.; Pitt, W. R.; Ratcliffe, A. J.; Ray, N. C.; Richard, M. D.; Sharpe, A.; Taylor, A. J.; Whitworth, J. M.; Williams, S. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5335.
- [27] Katoh, T.; Takai, T.; Yukawa, T.; Tsukamoto, T.; Watanabe, E.; Mototani, H.; Arita, T.; Hayashi, H.; Nakagawa, H.; Klein, M. G.; Zou, H.; Sang, B. C.; Snell, G.; Nakada, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2466.
- [28] Zhang, H.; Liu, H.; Luo, X.; Wang, Y. X.; Liu, Y.; Jin, H. W.; Liu, Z. M.; Yang, W.; Yu, P. L.; Zhang, L. R.; Zhang, L. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *152*, 235.
- [29] Meinwald, Y. C.; Meinwald, J.; Eisner, T. *Science* **1966**, *154*, 390.
- [30] Wang, X.; Yin, J.; Shi, L.; Zhang, G. P.; Song, B. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 65.
- [31] Giri, R.; Lam, J. K.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 686.
- [32] Diener, M. E.; Metrano, A. J.; Kusano, S.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12369.
- [33] Akyüz, G.; Menteşe, E.; Emirik, M.; Baltaş, N. *Bioorg. Chem.* **2018**, *80*, 121.
- [34] Perreault, S.; Chandrasekhar, J.; Cui, Z. H.; Evarts, J.; Hao, J.; Kaplan, J. A.; Kashishian, A.; Keegan, K. S.; Kenney, T.; Koditek, D.; Lad, L.; Lepist, E. I.; McGrath, M. E.; Patel, L.; Phillips, B.; Therrien, J.; Treiberg, J.; Yahiaoui, A.; Phillips, G. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1555.
- [35] Badolato, M.; Aiello, F.; Neamati, N. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 20894.
- [36] Cheng, X.; Vellalath, S.; Goddard, R.; List, Benjamin. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15786.
- [37] Deng, T.; Wang, H. J.; Cai, C. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *169*, 72.
- [38] Tran, P. H.; Bui, T. P. T.; Lam, X. Q. B.; Nguyen, X. T. T. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 36392.
- [39] Sharma, M.; Pandey, S.; Chauhan, K.; Sharma, D.; Kumar, B.; Chauhan, P. M. *S. J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 929.
- [40] Sriramouju, V.; Kurva, S.; Chong, Y.; Madabhushi, S. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 3188.
- [41] Yamaguchi, K.; Kawaguchi, S.; Sonoda, M.; Tanimori, S.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4043.
- [42] Patil, N. T.; Lakshmi, P. G. V. V.; Singh, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *4719*.
- [43] Patil, N. T.; Kavthe, R. D.; Raut, V. S.; Shinde, V. S.; Sridhar, B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1277.
- [44] Sawatzky, E.; Wehle, S.; Kling, B.; Wendrich, J.; Bringmann, G.; Sotriffer, C. A.; Heilmann, J.; Decker, M. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 2067.
- [45] Noel, R.; Gupta, N.; Pons, V.; Goudet, A.; Garcia-Castillo, M. D.; Michau, A.; Martinez, J.; Buisson, D. A.; Johannes, L.; Gillet, D.; Barbier, J.; Cintrat, J. C. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3404.
- [46] Razavi, N.; Akhlaghinia, B. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 447.
- [47] Zhang, J.; Ren, D. C.; Ma, Y. M.; Wang, W. T.; Wu, H. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5274.
- [48] Carney, D. W.; Nelson, C. D. S.; Ferris, B. D.; Stevens, J. P.; Lipovsky, A.; Kazakov, T.; DiMaio, D.; Atwood, W. J.; Sello, J. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 4836.
- [49] Manivannan, E.; Chaturvedi, S. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 7119.
- [50] Jacob, E. D.; Mathew, L.; Thomas, B. *J. Chem. Sci.* **2007**, *119*, 47.
- [51] Zhuang, Q. Y.; Fu, Y. C.; Tang, D.; Zha, Y. Y.; Rong, L. C.; Tu, S. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1405 (in Chinese).
(庄启亚, 付永春, 唐丹, 查云赟, 荣良策, 屠树江, 有机化学, **2010**, *30*, 1405.)
- [52] Darras, F. H.; Pocke, S.; Huang, G. Z.; Wehle, S.; Strasser, A.; Wittmann, H. J.; Nimczick, M.; Sotriffer, C. A.; Decker, M. *ACS Chem. Neurosci.* **2014**, *5*, 225.
- [53] Huang, G. Z.; Roos, D.; Stadtmüller, P.; Decker, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3607.
- [54] Rezaei, N.; Sheikhi, E.; Ranjbar, P. R. *Synlett* **2018**, *29*, 912.
- [55] Azimi, S. B.; Azizian, J. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 181.
- [56] Bunce, R. A.; Nammalwar, B. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 991.
- [57] Shi, D. Q.; Rong, L. C.; Wang, J. X.; Zhuang, Q. Y.; Wang, X. D.; Hu, H. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3199.
- [58] Cai, G. P.; Xu, X. L.; Li, Z. F.; Weber, W. P.; Lu, P. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 1271.
- [59] Su, W. K.; Yang, B. B. *Aust. J. Chem.* **2002**, *55*, 695.
- [60] Yoo, C. L.; Fettinger, J. C.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6941.
- [61] Su, W. K.; Yang, B. B. *J. Chem. Res., Synop.* **2002**, 604.
- [62] Upadhyaya, K.; Thakur, R. K.; Shukla, S. K.; Tripathi, R. P. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5046.
- [63] Liu, Z. B.; Zeng, L. Y.; Li, Chao.; Yang, F. B.; Qiu, F. S.; Liu, S.

- W.; Xi, B. M. *Molecules* **2018**, *23*, 2325.
- [64] Unsworth, W. P.; Kitsiou, C.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 258.
- [65] Kitsiou, C.; Unsworth, W. P.; Coulthard, G.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7172.
- [66] Wu, X. F.; Oschatz, S.; Block, A.; Spannenberg, A.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1865.
- [67] Borase, P. N.; Thale, P. B.; Shankarling, G. S. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 63078.
- [68] Safaei, H. R.; Shekouhy, M.; Ghorbanzadeh, S. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 4750.
- [69] Zhen, B.; Jiao, Q. Z.; Zhang, Y. P.; Wu, Q.; Li, H. S.; Shi, D. X.; Li, J. R. *Catal. Commun.* **2013**, *32*, 1.
- [70] Chai, H. X.; Li, J. R.; Yang, L. P.; Liu, M. X.; Yang, D. L.; Zhang, Q.; Shi, D. X. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 865.
- [71] Tamaddon, F.; Pouramini, F. *Synlett* **2014**, *25*, 1127.
- [72] Zhang, L. J.; Yu, J. L.; Wang, W. L.; Li, H.; Xu, D. D.; Bi, Y. D.; Liu, F. D. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 710.
- [73] Kundu, P.; Mondal, M.; Chowdhury, C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6596.
- [74] Zhang, X. P.; Li, Z. W.; Ding, Q. Q.; Li, X. C.; Fan, X. S.; Zhang, G. S. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 976.

(Lu, Y.)