一锅法合成 2-((2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸类化合物

万琳茜^{a,b} 高峰^a 陈伟^{*,a} 周先礼^{*,a,b}^(a) 西南交通大学生命科学与工程学院 成都 610031^(b) 西南交通大学材料先进技术教育部重点实验室 成都 610031

摘要 报道了一种一锅法高效合成 2-((2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸类化合物的新方法. 以取代 2-氨基苯甲酸为原料, 合成了 20 个 2-((2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸类化合物, 其中有 9 个新化合物, 收率达 84%~99%. 该方法操作简单, 反应条件温和, 对环境友好, 产率高, 并且底物普适性好. 探讨了电子效应和空间位阻因素对反应的影响, 为 2-((2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸类化合物的合成提供了一种新途径. 并且, 2-((2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸(**3a**)经一步反应可高效生成大环内酯 **4** 和喹唑啉酮 **5**.

关键词 2-((2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸; 2-氨基苯甲酸; 一锅法

One-Pot Synthesis of 2-((2-Aminobenzoyl)amino)benzoic Acid Derivatives

Wan, Linxi^{a,b} Gao, Feng^a Chen, Wei^{*,a} Zhou, Xianli^{*,a,b}^(a) School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031^(b) Key Laboratory of Advanced Technology of Materials, Ministry of Education, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031

Abstract An efficient and one-pot method for the preparation of 2-((2-aminobenzoyl)amino)benzoic acid derivatives has been reported. Twenty 2-((2-aminobenzoyl)amino)benzoic acid derivatives were prepared with 84%~99% yields and nine compounds are new compounds. The effects of electron effect and steric hindrance on the reaction were discussed. It provides an operationally simple, environmentally friendly, high yield and good substrate universality method for the synthesis of 2-((2-aminobenzamide)benzoic acid derivatives. Furthermore, macrolide **4** and quinazolinone **5** can be synthesized from 2-((2-aminobenzoyl)amino)benzoic acid (**3a**) in one-step over 92% yields.

Keywords 2-((2-aminobenzoyl)amino)benzoic acid; 2-aminobenzoic acid; one-pot synthesis

2-((2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸类化合物具有多个活性官能团, 是构建多种生物活性分子的核心基团, 该结构广泛存在于天然产物和合成药物中^[1](图 1). 常被用作抗癌药^[2,3]、消炎镇痛药^[4-6]、舒缓神经药^[7,8]和降血脂药^[9-11]等. 在材料领域, 2-((2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸类化合物可作为配体与金属中心形成配合物, 用以检测 F 离子^[12]和制备紫外吸收剂^[13]等. 此外, 2-((2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸类化合物可用于合成喹唑啉酮^[14-18]、大环内酯^[19]、邻氨基苯甲腈^[20]和苯并三嗪酮^[21]等一系列具有重要应用价值的精细化学品. 近年来, 将不同取代基引

入 2-((2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸体系, 进而合成结构新颖的衍生物, 已成为药物研究中的重要领域^[17-19].

2-((2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸类化合物通常采用相应的 2-氨基苯甲酸与光气反应, 经过除酸处理得到中间体羧酸酐, 再与另一分子 2-氨基苯甲酸反应制备^[22-25]. 此方法操作繁琐, 每一步皆需要后处理; 反应中需用使用光气, 存在安全隐患, 不符合当今绿色化学理念. 并且, 该方法仅适用于第一步与第二步反应中使用相同的 2-氨基苯甲酸, 而对不同取代基取代的 2-氨基苯甲酸间的反应普适性差, 不适用于大规模的结构衍生化.

* Corresponding authors. E-mail: chenweicstq@163.com; zhoulx@swjtu.edu.cn

Received February 25, 2019; revised April 17, 2019; published online May 10, 2019.

Dedicated to the 100th anniversary of the birth of Professor Ruyi Chen.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81773605), the Science and Technology Project of Sichuan Province (No. 2018JY0077), and the Interdisciplinary Frontier Basic Research Project of Southwest Jiaotong University (No. 2682017QY04).

国家自然科学基金(No. 81773605)、四川省科技计划(No. 2018JY0077)和西南交通大学前沿交叉基础研究(No. 2682017QY04)资助项目.

图1 2-(2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸构筑的天然产物和生物活性分子

Figure 1 Natural products and biologically active compounds with 2-((2-aminobenzoyl)amino)benzoic acid as core structure

本文将报道 2-氨基苯甲酸与三光气在四氢呋喃中反应形成酞红酸酐, 不经后处理, 直接加入 2-氨基苯甲酸和 KOH 水溶液, 一锅法合成 2-(2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸的新方法(Scheme 1). 该方法可高效地制备 2-(2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸, 并适用于不同取代基取代的 2-氨基苯甲酸之间的酰胺化, 合成一些结构新颖的 2-(2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸衍生物. 该方法操作简单, 对环境友好, 收率高, 并且底物普适性好, 为以该类化合物为砌块构建的天然产物的结构修饰和衍生化提供了研究基础.

图式1 2-(2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸类化合物的合成

Scheme 1 Synthesis of 2-(2-aminobenzamide)benzoic acid derivatives

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

以 2-氨基苯甲酸(**1a**)为模板反应底物, 对反应条件进行探索(表 1). 首先, 以四氢呋喃(THF)为溶剂, **1a** 与三光气在 50 °C 下反应 3 h 生成中间体酞红酸酐 **2a**, 不经后处理, 直接加入 **1a**, 控温 80 °C 反应 5 h, 以 <10% 的收率得到 2-(2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸(**3a**)(表 1, Entry 1). 尝试加入 KOH 破坏 2-氨基苯甲酸的内盐形式, 增强

氨基的亲核能力, 并调节反应体系 pH, 反应收率显著提高至 98%. 随后, 分别考察了无机碱和有机碱对反应的影响, 结果显示碱在该反应中有着非常重要的作用. 使用无机强碱(KOH)效果最好, 而有机碱如吡啶和三乙胺等可能碱性偏弱, 均不能显著提高反应收率(表 1, Entries 2~6). 为进一步优化条件, 尝试了不同的非质子溶剂如 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、1,4-二氧六环、乙腈和甲苯, 发现在 THF 中反应收率最好, 产率可达到 98%(表 1, Entries 7~10). 然后, 对反应时间进行筛选(表 1, Entries 11~15), 当缩短第一步反应时间 t_1 至 1 h 时, 可致使反应收率明显下降; 增加 t_1 至 4 h, 反应收率没有明显变化. 对于第二步反应时间 t_2 也有相似的规律. 最后, 对反应温度进行考察(表 1, Entries 16~20), 发现反应温度对产率的影响十分显著, 当将第一步反应放置室温反应, 几乎没有目标物生成. 而第二步在室温下搅拌反应 5 h, 可获得 40% 的总收率. 因此, 确定最佳反应条件为 THF 作溶剂, 2-氨基苯甲酸与三光气在 50 °C 下反应 2 h 制备中间体酞红酸酐, 不经后处理, 直接加入 2-氨基苯甲酸的 KOH 水溶液, 继续加热至 80 °C 反应 5 h, 以 98% 的总收率得到目标分子 2-(2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸(表 1, Entry 12).

1.2 底物的拓展

在获得最优反应条件之后, 对反应底物的适用范围进行了研究(表 2), 主要考察了 2-氨基苯甲酸苯环上的取代基(H, Me, OMe, F)对反应的耐受度. 当第一步与第二步使用相同的 2-氨基苯甲酸时, 不同取代基取代的 2-氨基苯甲酸都能够顺利地发生反应, 并且以优异的收率得到相应的目标分子(83%~98%, 表 2, Entries 1~7). 苯环上存在吸电子基团(4-F, 5-F)致使反应收率有所降低(表 2, Entries 6, 7), 而取代基的位置及其体积大小对

表 1 反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Solvent	T ₁ /T ₂ /h	t ₁ /t ₂ /°C	Base	Yield ^b /%
1	THF	3/5	50/80	—	<10
2	THF	3/5	50/80	KOH	98
3	THF	3/5	50/80	NaOH	90
4	THF	3/5	50/80	Na ₂ CO ₃	75
5	THF	3/5	50/80	TEA	35
6	THF	3/5	50/80	Pyridine	30
7	CH ₃ CN	3/5	50/80	KOH	85
8	DMF	3/5	50/80	KOH	85
9	1,4-Dioxane	3/5	50/80	KOH	85
10	Toluene	3/5	50/80	KOH	80
11	THF	1/5	50/80	KOH	70
12	THF	2/5	50/80	KOH	98
13	THF	4/5	50/80	KOH	95
14	THF	3/4	50/80	KOH	80
15	THF	3/6	50/80	KOH	80
16	THF	2/5	r.t./r.t.	KOH	Trace
17	THF	2/5	r.t./80	KOH	Trace
18	THF	2/5	50/r.t.	KOH	40
19	THF	2/5	40/80	KOH	35
20	THF	2/5	60/80	KOH	98
21	THF	2/5	50/75	KOH	85
22	THF	2/5	50/90	KOH	98

^a Reaction conditions: **1a** (1.0 mmol), (COCl₂)₃ (0.34 mmol), solvent (10 mL), base (1.0 mmol) in H₂O (5 mL); ^b Isolated yield.

表 2 反应底物的拓展

Table 2 Research of substrate scope

Entry	R ¹	R ²	Product	Yield/%	Entry	R ¹	R ²	Product	Yield/%
1	H	H	3a	98	11	H	5-OMe	3k	93
2	4-Me	4-Me	3b^a	95	12	4-OMe	H	3l	85
3	5-Me	5-Me	3c	97	13	4-Me	5-Me	3m^a	93
4	4-OMe	4-OMe	3d	92	14	4-OMe	5-OMe	3n^a	94
5	5-OMe	5-OMe	3e^a	97	15	4-F	H	3o	85
6	4-F	4-F	3f^a	93	16	5-F	H	3p	89
7	5-F	5-F	3g	83	17	4-F	5-F	3q^a	97
8	H	4-Me	3h^a	88	18	5-Me	4-F	3r	99
9	H	5-Me	3i	90	19	3-OMe	4-F	3s^a	86
10	H	4-OMe	3j	91	20	3-OMe	5-F	3t^a	92

^a New compound.

反应几乎没有影响。当第一步与第二步使用不同的 2-氨基苯甲酸时, 该反应仍能顺利进行, 反应收率不受反应底物 2-氨基苯甲酸的影响(85%~99%, 表 2, Entries 7~20)。进一步研究表明, 取代基的位置及其电负性与反

应收率之间的关系不明显, 表明该反应条件对反应底物的普适性较好。尤其是可以用于不同取代基取代 2-氨基苯甲酸之间的酰胺化, 合成一些结构新颖的 2-(2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸类化合物。

1.3 目标化合物 3 的应用

2-(2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸类化合物具有多种官能团,可用于合成喹唑啉酮、大环内酯、邻氨基苯甲腈和苯并三嗪酮等一系列具有重要应用价值的精细化学品.以 **3a** 为例,经一步反应以超过 92% 的产率合成大环内酯 **4** 和喹唑啉酮 **5** (Scheme 2).

图式 2 大环内酯 **4** 和喹唑啉酮 **5** 的合成

Scheme 2 Synthetic route of macrolide **4** and triazoly-benzotriazole **5**

2 结论

以取代 2-氨基苯甲酸和三光气为原料,一锅法合成了 20 个 2-(2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸及其类似物.实验方法操作简单,对环境友好,产率高,并且反应普适性好.与之前的报道相比,最大的优点为适用于不同 2-氨基苯甲酸底物之间反应,合成一些结构新颖的 2-(2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸类似物.该方法为 2-(2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸类化合物的结构的修饰和衍生化提供了研究基础,并以此为砌块合成喹唑啉类和大环内酯类等具有潜在生物活性的天然化合物及其衍生物,具有重要的应用价值.

3 实验部分

3.1 仪器和试剂

600 MHz 核磁共振仪(Bruker AV 600), 400 MHz 核磁共振仪(Bruker AV 400), DMSO- d_6 为溶剂, TMS 为内标.实验所用试剂均为市售化学纯或分析纯试剂,用前无需进行处理.

3.2 2-(2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸类化合物的合成

以 **3a** 的合成为例,将 2-氨基苯甲酸(0.137 g, 1.0 mmol)及固体光气[(COCl)₂], 0.101 g, 0.34 mmol]置于 THF (10 mL)中, 50 °C 下反应 2 h, 薄层层析色谱(TLC)监测至反应完全.冷却至室温后加入 2-氨基苯甲酸(0.137 g, 1.0 mmol)及 KOH (1.0 mmol, 0.56 g)水溶液, 80 °C 加入反应 5 h.冷却后减压浓缩,向残余物中加入

10 mL 水,用 2 mol/L 盐酸调节 pH 至 5~6,此时析出大量固体,抽滤,固体用少量纯水润洗 2~3 遍,干燥即得目标产物 **3a**.

2-(2-氨基苯甲酰胺基)苯甲酸(**3a**): 浅灰色固体,产率 98%. m.p. 200~203 °C (文献值^[26]: 201~202 °C); ¹H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.94 (s, 1H), 8.65 (dd, J =8.4, 0.9 Hz, 1H), 8.04 (dd, J =7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.65~7.58 (m, 2H), 7.22~7.27 (m, 1H), 7.19~7.15 (m, 1H), 6.80 (dd, J =8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.64~6.60 (m, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.0, 167.4, 150.6, 141.4, 134.2, 132.8, 131.2, 127.3, 122.5, 119.9, 117.1, 116.4, 115.2, 114.0; HR-ESI-MS calcd for C₁₄H₁₃N₂O₃ [M+H]⁺ 257.0921, found 257.0951.

2-(2-氨基-4-甲基苯甲酰胺基)-4-甲基苯甲酸(**3b**): 淡黄色固体,产率 99%. m.p. 223~225 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.95 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.93~7.91 (m, 1H), 7.49 (d, J =8.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J =8.1, 1.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.44 (dd, J =8.2, 1.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.1, 167.3, 150.8, 144.7, 142.7, 141.6, 131.2, 127.2, 123.1, 119.9, 117.1, 116.5, 113.3, 111.4, 21.7, 21.1; HR-ESI-MS calcd for C₁₆H₁₇N₂O₃ [M+H]⁺ 285.1234, found 285.1259.

2-(2-氨基-5-甲基苯甲酰胺基)-5-甲基苯甲酸(**3c**): 淡黄色固体,产率 99%. m.p. 223~224 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.86 (s, 1H), 8.55 (d, J =8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J =1.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J =8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J =0.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J =8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J =8.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.2, 167.2, 148.3, 139.1, 134.8, 133.6, 131.5, 131.2, 127.1, 123.5, 119.8, 117.3, 116.1, 114.0, 20.2, 20.1; HR-ESI-MS calcd for C₁₆H₁₇N₂O₃ [M+H]⁺ 285.1234, found 285.1258.

2-(2-氨基-4-甲氧基苯甲酰胺基)-4-甲氧基苯甲酸(**3d**): 黄色固体,产率 96%. m.p. 199~201 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.10 (s, 1H), 8.34 (d, J =2.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J =8.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J =9.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, J =8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.33 (d, J =2.4 Hz, 1H), 6.23 (dd, J =8.9, 2.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.1, 167.3, 163.7, 162.9, 153.0, 143.8, 133.1, 128.9, 108.1, 108.1, 107.0, 104.1, 103.6, 99.6, 55.4, 55.0; HR-ESI-MS calcd for C₁₆H₁₇N₂O₅ [M+H]⁺ 317.1132, found 317.1151.

2-(2-氨基-5-甲氧基苯甲酰胺基)-5-甲氧基苯甲酸(**3e**): 灰色固体,产率 99%. m.p. 215~217 °C; ¹H NMR

(600 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.59 (s, 1H), 8.43 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J=9.1, 3.0$ Hz, 2H), 7.14 (dd, $J=8.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J=4.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.1, 167.3, 163.7, 162.9, 153.0, 143.8, 133.1, 128.9, 108.1, 108.1, 107.0, 104.1, 103.6, 99.6, 55.4, 55.0; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317.1132, found 318.1150.

2-(2-氨基-4-氟-苯甲酰胺基)-4-氟苯甲酸(**3f**): 灰色固体, 产率 97%. m.p. 178~181 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.69 (s, 1H), 8.56 (dd, $J=9.3, 5.2$ Hz, 1H), 7.74~7.70 (m, 1H), 7.67~7.63 (m, 1H), 7.52~7.46 (m, 1H), 6.57 (dt, $J=6.2, 4.4$ Hz, 1H), 6.43 (td, $J=8.5, 2.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.8, 166.5, 164.9 (d, $^1J_{\text{CF}}=246.9$ Hz), 156.8 (d, $^1J_{\text{CF}}=240.9$ Hz), 152.9 (d, $^3J_{\text{CF}}=12.9$ Hz), 137.6, 130.2 (d, $^3J_{\text{CF}}=11.6$ Hz), 128.7, 122.3 (d, $^3J_{\text{CF}}=7.5$ Hz), 120.8 (d, $^2J_{\text{CF}}=22.2$ Hz), 119.0 (d, $^3J_{\text{CF}}=6.8$ Hz), 116.9 (d, $^2J_{\text{CF}}=23.8$ Hz), 102.6 (d, $^2J_{\text{CF}}=23.0$ Hz), 101.9 (d, $^2J_{\text{CF}}=24.0$ Hz); HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293.0732, found 293.0760.

2-(2-氨基-5-氟-苯甲酰胺基)-5-氟苯甲酸(**3g**): 灰色固体, 产率 84%. m.p. 235~238 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.68 (s, 1H), 8.53 (dd, $J=9.2, 5.2$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=9.4, 3.1$ Hz, 1H), 7.54~7.46 (m, 1H), 7.38 (dd, $J=9.4, 6.6$ Hz, 1H), 7.20~7.12 (m, 1H), 6.82 (dd, $J=9.1, 5.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.6, 166.2, 156.9 (d, $^1J_{\text{CF}}=240.9$ Hz), 152.7 (d, $^1J_{\text{CF}}=231.6$ Hz), 147.2, 137.2, 122.6 (d, $^2J_{\text{CF}}=7.4$ Hz), 120.7 (d, $^3J_{\text{CF}}=5.6$ Hz), 120.4 (d, $^2J_{\text{CF}}=25.2$ Hz), 119.7 (d, $^3J_{\text{CF}}=6.5$ Hz), 118.4 (d, $^3J_{\text{CF}}=7.2$ Hz), 116.9 (d, $^2J_{\text{CF}}=23.7$ Hz), 113.7 (d, $^3J_{\text{CF}}=5.4$ Hz), 112.7 (d, $^2J_{\text{CF}}=22.9$ Hz); HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293.0732, found 293.0761.

2-(2-氨基苯甲酰胺基)-4-甲基苯甲酸(**3h**): 灰色固体, 产率 90%. m.p. 212~215 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.98 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.62~7.57 (m, 1H), 7.21~7.28 (m, 1H), 6.99 (dd, $J=8.1, 1.1$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J=8.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.65~6.58 (m, 1H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.1, 167.4, 150.6, 144.7, 141.5, 132.7, 131.2, 127.2, 123.3, 120.0, 117.1, 115.1, 114.0, 113.5, 21.7; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271.1077, found 271.1097.

2-(2-氨基苯甲酰胺基)-5-甲基苯甲酸(**3i**): 灰色固

体, 产率 92%. m.p. 195~198 °C (文献值^[27]: 196 °C); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.90 (s, 1H), 8.54 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.78 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.61 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.1, 167.3, 150.5, 139.0, 134.6, 132.6, 131.5, 131.2, 127.3, 119.9, 117.1, 116.5, 115.1, 114.1, 20.2; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271.1077, found 271.1098.

2-(2-氨基苯甲酰胺基)-4-甲氧基苯甲酸(**3j**): 灰色固体, 产率 96%. m.p. 220~223 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.77 (s, 1H), 8.52 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.24~7.19 (m, 2H), 6.80~6.76 (m, 1H), 6.62~6.59 (m, 1H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.6, 167.1, 154.1, 150.4, 134.7, 132.5, 127.3, 121.8, 120.0, 118.6, 117.0, 115.1, 114.9, 114.3, 55.4; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287.1026, found 287.1051.

2-(2-氨基苯甲酰胺基)-5-甲氧基苯甲酸(**3k**): 灰色固体, 产率 99%. m.p. 176~178 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.57 (s, 1H), 8.54~8.50 (m, 1H), 7.58 (dd, $J=8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.27~7.20 (m, 2H), 6.79 (dd, $J=8.3, 0.9$ Hz, 1H), 6.64~6.59 (m, 1H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.5, 167.1, 154.1, 150.3, 134.6, 132.5, 127.3, 121.9, 120.2, 118.0, 117.0, 115.2, 114.8, 114.4, 55.4; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287.1026, found 287.1053.

2-(2-氨基-4-甲氧基苯甲酰胺基)苯甲酸(**3l**): 灰色固体, 产率 87%. m.p. 207~210 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.13 (s, 1H), 8.64 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.61~7.54 (m, 2H), 7.12 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.26~6.21 (m, 1H), 3.72 (d, $J=8.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.3, 167.1, 162.8, 152.9, 141.7, 133.8, 131.3, 129.1, 122.0, 119.6, 116.8, 107.2, 103.5, 99.7, 55.0; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287.1026, found 287.1155.

2-(2-氨基-4-甲基苯甲酰胺基)-5-甲基苯甲酸(**3m**): 灰色固体, 产率 95%. m.p. 202~205 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.90 (s, 1H), 8.54 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.44~7.40 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.44 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.1, 167.2, 150.7, 142.6, 139.2, 134.6, 131.3, 131.2, 127.2, 119.8,

117.0, 116.5, 116.3, 111.6, 21.1, 20.2; HR-ESI-MS calcd for $C_{16}H_{17}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 285.1234, found 285.1260.

2-(2-氨基-4-甲氧基苯甲酰胺基)-5-甲氧基苯甲酸(**3n**): 灰色固体, 产率 94%. m.p. 202~205 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.52 (s, 1H), 8.51 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=10.7$, 6.0 Hz, 2H), 7.22 (dd, $J=9.2$, 3.1 Hz, 1H), 6.31 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J=8.8$, 2.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.6, 166.8, 162.7, 153.8, 152.7, 135.1, 128.9, 121.7, 120.3, 117.7, 114.7, 107.3, 103.3, 99.7, 55.4, 54.9; HR-ESI-MS calcd for $C_{16}H_{17}N_2O_5$ $[M+H]^+$ 317.1132, found 317.1158.

2-(2-氨基-4-氟苯甲酰胺基)苯甲酸(**3o**): 灰色固体, 产率 84%. m.p. 230~233 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.92 (s, 1H), 8.59 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J=7.9$, 1.5 Hz, 1H), 7.60~7.68 (m, 2H), 7.20~7.13 (m, 1H), 6.62~6.57 (m, 1H), 6.48~6.42 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.0, 166.6, 164.9 (d, $^1J_{CF}=246.7$ Hz), 152.9 (d, $^3J_{CF}=12.9$ Hz), 141.2, 134.1, 131.2, 130.1 (d, $^3J_{CF}=11.6$ Hz), 122.6, 120.0, 116.6, 111.0, 102.6 (d, $^2J_{CF}=23.0$ Hz), 102.0 (d, $^2J_{CF}=24.1$ Hz); HR-ESI-MS calcd for $C_{14}H_{12}FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 275.0826, found 275.0854.

2-(2-氨基-5-氟-苯甲酰胺基)苯甲酸(**3p**): 灰色固体, 产率 89%. m.p. 226~228 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.87 (s, 1H), 8.58 (dd, $J=8.4$, 0.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, $J=7.9$, 1.6 Hz, 1H), 7.65~7.60 (m, 1H), 7.39 (dt, $J=8.4$, 4.2 Hz, 1H), 7.13~7.21 (m, 2H), 6.82 (dd, $J=9.1$, 5.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.0, 166.3, 152.7 (d, $^1J_{CF}=231.5$ Hz), 147.2, 141.0, 134.1, 131.2, 122.8, 120.4 (d, $^2J_{CF}=22.8$ Hz), 120.1, 118.5 (d, $^3J_{CF}=7.1$ Hz), 116.9, 113.8 (d, $^3J_{CF}=5.5$ Hz), 112.6 (d, $^2J_{CF}=22.9$ Hz); HR-ESI-MS calcd for $C_{14}H_{12}FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 275.0826, found 275.0851.

2-(2-氨基-4-氟-苯甲酰胺基)-5-氟苯甲酸(**3q**): 灰色固体, 产率 96%. m.p. 258~261 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.62 (s, 1H), 8.55 (dd, $J=9.3$, 5.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=9.4$, 3.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=8.9$, 6.5 Hz, 1H), 7.55~7.47 (m, 1H), 6.56 (dd, $J=11.8$, 2.5 Hz, 1H), 6.44 (td, $J=8.6$, 2.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.8, 168.7, 165.0 (d, $^1J_{CF}=246.8$ Hz), 156.8 (d, $^1J_{CF}=240.9$ Hz), 152.9 (d, $^3J_{CF}=12.9$ Hz), 137.5, 130.2 (d, $^3J_{CF}=11.6$ Hz), 122.4 (d, $^3J_{CF}=7.3$ Hz), 120.9 (d, $^2J_{CF}=22.0$ Hz), 118.9 (d, $^3J_{CF}=6.7$ Hz), 116.9 (d, $^2J_{CF}=23.8$ Hz), 110.9, 102.6 (d, $^2J_{CF}=23.0$ Hz), 101.9 (d,

$^2J_{CF}=24.1$ Hz); HR-ESI-MS calcd for $C_{14}H_{11}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 293.0732, found 293.0760.

2-(2-氨基-5-甲基-苯甲酰胺基)-4-氟苯甲酸(**3r**): 灰色固体, 产率 99%. m.p. 265~268 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.64 (s, 1H), 7.76~7.69 (m, 2H), 7.55 (dd, $J=8.3$, 1.5 Hz, 1H), 7.05 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J=11.9$, 2.5 Hz, 1H), 6.30 (td, $J=8.6$, 2.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.8, 165.7 (d, $^1J_{CF}=247.3$ Hz), 159.9, 153.7 (d, $^3J_{CF}=13.3$ Hz), 147.1, 139.2, 137.9, 134.1 (d, $^3J_{CF}=11.7$ Hz), 132.9, 128.3, 115.3, 110.0, 102.3 (d, $^2J_{CF}=22.8$ Hz), 101.1 (d, $^2J_{CF}=24.3$ Hz), 20.0; HR-ESI-MS calcd for $C_{15}H_{14}FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 289.0983, found 289.1009.

2-(2-氨基-3-甲氧基-苯甲酰胺基)-4-氟苯甲酸(**3s**): 灰色固体, 产率 86%. m.p. 223~225 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.40 (s, 1H), 8.52 (dd, $J=12.4$, 2.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, $J=8.8$, 6.9 Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.99 (dt, $J=8.7$, 3.7 Hz, 2H), 6.62 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.5, 167.7, 165.0 (d, $^1J_{CF}=249.0$ Hz), 147.4, 143.5 (d, $^3J_{CF}=13.1$ Hz), 141.1, 134.0 (d, $^3J_{CF}=11.2$ Hz), 118.7, 114.7, 113.2, 113.1, 112.8, 109.4 (d, $^2J_{CF}=22.1$ Hz), 106.2 (d, $^2J_{CF}=28.5$ Hz), 55.8; HR-ESI-MS calcd for $C_{15}H_{14}FN_2O_4$ $[M+H]^+$ 305.0932, found 305.0961.

2-(2-氨基-3-甲氧基-苯甲酰胺基)-5-氟苯甲酸(**3t**): 灰色固体, 产率 97%. m.p. 223~225 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.47 (s, 1H), 8.66 (dd, $J=9.2$, 5.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=9.5$, 3.2 Hz, 1H), 7.40~7.48 (m, 1H), 7.31~7.26 (m, 1H), 6.95 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.60 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J=5.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.4, 167.8, 157.1 (d, $^1J_{CF}=240.2$ Hz), 147.7, 141.1, 138.1, 122.1 (d, $^3J_{CF}=7.2$ Hz), 121.0 (d, $^3J_{CF}=4.6$ Hz), 120.1 (d, $^2J_{CF}=22.7$ Hz), 119.4, 117.4 (d, $^2J_{CF}=23.4$ Hz), 115.0, 114.1, 112.9, 55.8; HR-ESI-MS calcd for $C_{15}H_{14}FN_2O_4$ $[M+H]^+$ 305.0932, found 305.0959.

13H-二苯并[*d,h*][1,3,7]噁二嗪-8,14-二酮大环内酯(**4**): 浅灰色固体, 产率 92%. m.p. 180~181 °C(文献值^[19]: 180~181 °C); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.68 (s, 1H), 8.39 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.98 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.5, 158.3, 156.8, 145.2, 139.2, 137.0, 133.3, 129.4, 129.0, 128.0, 126.6, 123.1, 120.8,

116.8, 116.7, 24.8; HR-ESI-MS calcd for $C_{16}H_{13}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 281.0921, found 281.0950.

2-[4-氧代喹唑啉]-苯甲酸 (**5**): 白色固体, 产率 93%. m.p. 281~282 °C (文献值^[28]: 284~285 °C); 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ : 8.31 (s, 1H), 8.17 (dd, $J=7.9$, 1.3 Hz, 1H), 8.07 (dd, $J=7.8$, 1.3 Hz, 1H), 7.91~7.87 (m, 1H), 7.82~7.78 (m, 1H), 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=11.8$, 4.4 Hz, 2H); HR-ESI-MS calcd for $C_{15}H_{11}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 267.0764, found 267.0784.

辅助材料(Supporting Information) 目标化合物 **3a**~**3t**、**4**、**5** 的 1H NMR 和 **3a**~**3t**、**4** 的 ^{13}C NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Zhang, X.; Dong, S.; Fan, X.; Zhang, G. *Prog. Chem.* **2017**, *29*, 1351 (in Chinese). (张晓鹏, 董淑祥, 范学森, 张贵生, 化学进展, **2017**, *29*, 1351.)
- [2] Gurulingappa, H.; Amador, M. L.; Zhao, M.; Rudek, M. A.; Hidalgo, M.; Khan, S. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *14*, 2213.
- [3] Labrie, P.; Maddaford, S. P.; Fortin, S.; Rakhit, S.; Kotra, L. P.; Gaudreault, R. C. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7646.
- [4] Shoji, N.; Umeyama, A.; Iuchi, A.; Saito, N.; Takemoto, T.; Nomoto, K.; Ohizumi, Y. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 791.
- [5] Kukar, T.; Murphy, M. P.; Eriksen, J. L.; Sagi, S. A.; Weggen, S.; Smith, T. E.; Ladd, T.; Khan, M. A.; Kache, R.; Beard, J.; Dodson, M.; Merit, S.; Ozols, V. V.; Anastasiadis, P. Z.; Das, P.; Fauq, A.; Koo, E. H.; Golde, T. E. *Nat. Med.* **2005**, *11*, 545.
- [6] Narsinghani, T.; Chaturvedi, S. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 461.
- [7] Englund, E. E.; Neumann, S.; Eliseeva, E.; McCoy, J. G.; Titus, S.; Zheng, W.; Southall, N.; Shin, P.; Thomas, C. J.; Inglese, J.; Austin, C. P.; ershengorn, M. C.; Huang, W. M. *MedChemComm* **2011**, *2*, 1016.
- [8] Joubert, J.; Van, Dyk, S.; Green, I. R.; Malan, S. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3935.
- [9] Van, Straten, N. C. R.; Schoonus, Gerritsma, G. G.; Van, Someren, R. G.; Draaijer, J.; Adang, A. E. P.; Timmers, C. M.; Hanssen, R. G. J. M.; Van, Boeckel, C. A. A. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 1023.
- [10] Verma, A.; Giridhar, R.; Kanhed, A.; Sinha, A.; Modh, P.; Yadav, M. R. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 226.
- [11] Roy, K.; De, A. U.; Sengupta, C. *Drug. Des. Discovery* **2002**, *18*, 23.
- [12] Wiesbrock, F.; Schmidbaur, H. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 473.
- [13] Wang, Q.; Tan, C.; Chen, H. *J. Phys. Chem.* **2010**, *114*, 13879.
- [14] Zhu, K.; Hao, J.; Zhang, C. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 11132.
- [15] Tseng, M.; Lai, C.; Chu, Y. *ChemComm.* **2009**, *28*, 445.
- [16] Bergman, J.; Arewång, C.; Svensson, P. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9065.
- [17] Devi, R. V.; Garande, A. M.; Maity, D. K. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1689.
- [18] Witt, F. A.; Bergman, J. *ChemInform* **2002**, *39*, 351.
- [19] Abdel-Hafez, A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2297.
- [20] Campbell, J. A.; McDougald, G.; Menab, H. *ChemInform* **2007**, *20*, 3179.
- [21] Ferrand, G.; Dumas, H.; Depin, J. C.; Chavernac, G. *Eur. J. Med. Chem.* **1987**, *22*, 337.
- [22] Tseng, M.; Yang, H.; Chu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 419.
- [23] Tseng, M.; Lai, C.; Chu, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 445.
- [24] Kalusa, A.; Chessum, N.; Jones, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5840.
- [25] Öberg, C. T.; Strand, M.; Andersson, E. K. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3170.
- [26] Roell, D.; Rösler, T.; Hessenkemper, W.; Kraft, F.; Hauschild, M.; Bartsch, S.; Abraham, T.; Houtsmuller, A.; Matusche, R.; Royend, M.; Baniahmad, A. *J. Steroid Biochem.* **2019**, *188*, 59.
- [27] Mrs, S.; Satwant, K. *J. Indian. Chem. Soc.* **1976**, *53*, 382.
- [28] Aridoss, G.; Laali, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2827.

(Zhao, C.)