水相中可见光下苯甲醇氧化合成喹唑啉酮衍生物的研究

张帆^{a,b} 侯慧青^b 许秀枝^b 陈志涛^b 柯方^{*,b}^(a) 福建医科大学附属第一医院肿瘤内科 福州 350005)^(b) 福建医科大学药学院 福建省天然药物药理学重点实验室 福州 350004)

摘要 通过在水相中可见光下 2-氨基苯甲酰胺与苯醇氧化制备喹唑啉酮的环化反应, 应用廉价易得、操作简单的单质碘作为光催化剂, 在室温下反应获得较好收率的产物. 目标产物的最高产率可达 92%, 为喹唑啉酮类化合物的合成提供了一种绿色经济的方法. 运用此策略合成的 *N*-(2-氟-5-甲基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)蝶啶-4-胺对肿瘤细胞具有明显的抑制活性.

关键词 可见光; 单质碘; 喹唑啉酮; 氧化剂; 催化剂

Visible-Light-Induced Preparation of Quinazolinones by Oxidation of Benzyl Alcohols in Water

Zhang, Fan^{a,b} Hou, Huiqing^b Xu, Xiuzhi^b Chen, Zhitao^b Ke, Fang^{*,b}
^(a) Department of Medical Oncology, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005)
^(b) Fujian Provincial Key Laboratory of Natural Medicine Pharmacology, Department of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350004)

Abstract A novel visible-light-introduced reaction for the construction of quinazolinone derivatives via radical cyclization of 2-aminobenzamides with benzyl alcohols under water phase has been developed. The reaction has been achieved in high yield under mild conditions by using I₂ as photocatalyst, which is cheap, available and easy to handle. A variety of quinazolinones were obtained in yields up to 92%. It might provide a promising protocol for the synthesis of quinazolinone derivatives. Its application was performed by the synthesis of *N*-(2-fluoro-5-methylphenyl)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)pteridin-4-amine, which displayed significant inhibitory activity.

Keywords visible light; iodine; quinazolinone; oxidant; catalyst

喹唑啉酮及其衍生物是一类广泛存在于天然产物中重要的含氮杂环化合物, 是中药常山碱的基本结构单元, 主要存在于常山、大青叶等中药中, 由于它们具有多种重要的生物活性和药物活性而备受关注^[1]. 对表皮生长因子受体(EGFR)或其酪氨酸激酶(EGFR-TK)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、神经生长因子受体(NGFR)及其他多个作用靶点有抑制活性, 发挥抗癌、抗病毒等药理作用^[2]. 如骆驼宁碱 A 和骆驼宁碱 B、E 是骆驼蒿中分离出来的喹唑啉酮类天然产物, 2003 年被证实具有类似喜树碱的抑制拓扑异构酶 I 的活性(图 1)^[3]. 喹唑啉酮天然产物的全合成因此受到了人们的广泛关注^[4].

图 1 一些具有喹唑啉酮结构的活性分子
 Figure 1 Some active molecules with quinazolinone moieties

* Corresponding author. E-mail: kefang612@163.com

Received July 9, 2020; revised August 20, 2020; published online September 15, 2020.

Project supported by the Natural Science Foundation of Fujian Province (Nos. 2016Y9052, 2016Y9053, 2017J01820, FJNMP-201902, 2017-1-64). 福建省自然科学基金(Nos. 2016Y9052, 2016Y9053, 2017J01820, FJNMP-201902, 2017-1-64)资助项目.

由于喹唑啉酮骨架结构具有优异的药理活性, 从而引起了药物和有机化学科研人员的巨大兴趣. 对以喹唑啉酮母核为基础的衍生物研究成为热点, 特别是对 4(3*H*)喹唑啉酮类衍生物的结构合成和修饰^[5]. 建立简单、高效的合成喹唑啉酮衍生物的方法显得十分必要, 目前报道的喹唑啉酮类化合物的合成方法较多^[6]. 一般使用邻卤代苯甲酰胺与苄胺作为起始原料, 在高温下经过过渡金属的催化合成喹唑啉酮, 但是邻卤代苯甲酰胺特别是邻碘苯甲酰胺价格较贵, 且高温可能会破坏其结构, 限制了该反应体系的进一步研究 (Scheme 1a)^[7]. 另一方面, 在化学计量或使用大量强氧化剂(如 KMnO_4 、 MnO_2 、DDQ 或 *t*-BuOOH 等)条件下, 邻氨基苯甲酰胺与醛/酮直接环合是最常见的合成喹唑啉酮类化合物的方法 (Scheme 1b), 但是这类方法具有反应温度高、使用的溶剂有毒等^[8], 且强氧化剂选择性低, 醛/酮过度氧化成酸的情况难以避免. Wang 课题组在 2015 年报道了以 MnO_2 为催化剂, 叔丁醇过氧化氢为氧化剂, 在氯苯溶液中串联催化邻氨基苯甲酰胺和醛合成喹唑啉酮及其衍生物的反应^[8h]. 该反应操作简便、产率高, 但是毒性较大且危害环境的氯苯溶剂限制了其的工业化应用. 无独有偶, 邻氨基苯甲酰胺与醇氧化制备喹唑啉酮的反应也一直备受人们的关注. 2017 年, Nanda 课题组^[9]报道了 Ni-四氮杂环配体催化邻氨基苯甲酰胺与苯甲醇合成喹唑啉酮类化合物的一锅法反应. 2019 年, 该小组^[10]又报道了一种在相对温和的反应条件下 ($\leq 90^\circ\text{C}$), Cu(II)配合物将醇脱氢功能化后与邻氨基苯甲酰胺生成喹唑啉酮和各种取代的喹唑啉酮衍生物的方法. 虽然此类反应能简单高效合成喹唑啉酮类化合物, 底物适用范围广, 但是仍旧具有催化材料难以复制等缺点. 因此, 从可持续化学的观点出发, 开发一种环境友好条件下合成喹唑啉酮的新策略是非常必要的.

近几年发展的一类基于光催化的合成反应受到了人们的关注. 可见光催化氧化体系无需使用一些强氧化剂物质和化学计量的牺牲剂, 便可实现 C—H 键的生成或芳构化, 具有原子经济高、高效和反应条件温和等优势, 也更符合现代绿色化学合成理念, 为有机合成注入新活力^[11]. 如 2018 年, 朱成建课题组^[12]使用了 $[\text{Arc}^+ - \text{Mes BF}_4^-]$ 光催化剂和 $[\text{Co}(\text{dmgH})_2\text{pyCl}]$ 催化剂的双催化体系, 成功实现了无氧化剂和牺牲剂条件下苯的 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—H}$ 官能化形成内酯的反应. 此外将水作为溶剂, 探索水相中光催进的有机化学反应, 发展绿色、高效的合成方法, 不仅符合当今绿色化学主题, 而且在理论和实际应用上具有重要的科学意义^[13]. 2014 年, Wu 课题组^[14]通过使用钴酞菁催化剂 $[\text{Co}(\text{dmgH})_2\text{Cl}_2]$ 代替了贵金属

催化剂 G- RuO_2 (石墨烯负载的 RuO_2 纳米复合材料), 以 Eosin Y 为光敏催化剂成功实现了均相体系的 *N*-苯基四氢异喹啉和吡啶的交叉偶联反应, 产物收率最高达 98%, 研究表明有机溶剂和水对反应的进行都很重要. 2013 年, Wu 小组^[15]报道了 I_2 作为催化剂, DMSO 作为氧化剂的二步法的氧化体系高效合成喹唑啉酮的方法, 给我们以启示. 因此, 基于本课题组前期对环境友好型催化体系的研究^[16], 通过发展光催化氧化体系, 以价廉、易得的醇作为起始原料, 先温和氧化成为醛, 再通过与 2-氨基苯甲酰胺在水相中高效合成一系列喹唑啉酮衍生物, 为喹唑啉酮类化合物的合成提供了一种简便经济的方法 (Scheme 1c).

图式 1 喹唑啉酮化合物的合成方法

Scheme 1 Strategies for the synthesis of quinazolinones

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

在最初的研究中, 选择了 2-氨基苯甲酰胺和苯甲醇作为模型底物, I_2 作为催化剂, 在 40 W 白光 LED 灯下照射 12 h, 对反应条件进行了系统筛选, 结果如表 1 所示. 溶剂对反应产率有着极大的影响: 在氯仿 (Entry 1)、二甲基亚砜 (DMSO) (Entry 2)、四氢呋喃 (THF) (Entry 3)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) (Entry 4) 和二氯甲烷 (Entry 5) 中仅能观测到少量的产物生成, 而在纯水 (Entry 7) 和乙腈 (Entry 6) 中, 分别以 85% 和 78% 的产率得到相应目标产物. 因此, 以纯水为溶剂考察了可见光催化剂对反应的影响 (Entries 7~10), 结果表明, I_2 和 $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ 展现了最佳催化效果, 而使用其他可见光催化剂, 如 $\text{Ir}(\text{bpy})_3$ (Entry 13)、 $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ (Entry 14) 则给出较低的产率. 光源控制实验证明 (Entry 11), 在不加入可见光催化剂时光照反应仍可进行, 但产率很低. 考虑到成本问题后, 以 I_2 作为光催化剂. 随后对无机碱进行筛选,

发现用 K_3PO_4 , K_2CO_3 , CS_2CO_3 , KOH 替代 $NaOH$ 时, 反应收率都有所降低(表 1, Entries 12~16). 在相关的控制实验时, 发现缺少碱时检测不到反应产物(Entry 16). 对光照反应时间进行了考察, 发现光照 12 h 时产率最优(Entries 17、18); 最后, 用 40 W CFL 荧光灯代替 40 W LED 灯进行相关实验, 其 88% 的产率表明 CFL 荧光灯的催化效果较差, 40 W LED 灯为最佳选择. 根据以上结果, 确定了该反应的最佳反应条件为: 室温条件下, 20 mol% I_2 作为催化剂, 纯水作为溶剂, $NaOH$ (2 equiv.) 为碱, 40 W 白光 LED 灯为光源反应 12 h.

表 1 反应条件的优化^a
Table 1 Optimization of the reaction conditions^a

Entry	Solvent	Cat.	Base	T/h	Yield ^b /%
1	$CHCl_3$	I_2	KOH	12	30
2	DMSO	I_2	KOH	12	41
3	THF	I_2	KOH	12	40
4	DMF	I_2	KOH	12	44
5	CH_2Cl_2	I_2	KOH	12	22
6	CH_3CN	I_2	KOH	12	78
7	H_2O	I_2	KOH	12	85
8 ^c	H_2O	$Ru(bpy)_3(PF_6)_2$	KOH	12	85
9 ^d	H_2O	$Ir(bpy)_3$	KOH	12	78
10 ^c	H_2O	$Ru(bpz)_3[PF_6]_2$	KOH	12	80
11	H_2O	—	KOH	12	11
12	H_2O	I_2	K_3PO_4	12	70
13	H_2O	I_2	K_2CO_3	12	73
14	H_2O	I_2	CS_2CO_3	12	78
15	H_2O	I_2	$NaOH$	12	92
16	H_2O	I_2	—	12	trace
17	H_2O	I_2	$NaOH$	11	84
18	H_2O	I_2	$NaOH$	13	92
19 ^e	H_2O	I_2	$NaOH$	12	88

^a Reaction conditions: 2-aminobenzamides (0.5 mmol), benzyl alcohols (0.6 mmol), catalyst (20 mol%), base (1 mmol), solvent (2.0 mL), 40 W LED; ^b Isolated yield; ^c $Ru(bpy)_3(PF_6)_2$ (0.01 mmol); ^d $Ir(bpy)_3$ (0.01 mmol); ^e 40 W CFL instead of 40 W LED.

1.2 底物拓展

为了探索该催化体系的适用范围, 选择了一系列取代的 2-氨基苯甲酰胺与各种醛类化合物在纯水相中 40 W 白光进行光照, 对底物的普适性进行考察, 结果见表 2: 该催化体系对于各种 2-氨基苯甲酰胺与苯甲醇及其衍生物来说均具有较高的催化活性, 大部分底物均能以较好收率生成相应的目标产物, 取代基的电子效应对反应没有明显的影响, 不管是含吸电子还是供电子取代基的 2-氨基苯甲酰胺与苯甲醇反应, 都能顺利生成相应

表 2 喹啉酮衍生物的合成^{a,b}

Table 2 Synthesis of quinazolinones

^a Reaction conditions: 2-aminobenzamides (0.5 mmol), alcohols (0.6 mmol), I_2 (20 mol%), $NaOH$ (1 mmol), and H_2O (2 mL), 40 W LED, 12 h; ^b Isolated yield.

的喹啉酮, 并且发现含供电子取代基底物的产率略高于吸电子取代基的底物, 其原因是由于供电子取代基对中间体和自由基电子具有稳定作用. 如 4-甲氧基苯甲醇与 2-氨基苯甲酰胺反应, 产率为 93%, 而与 4-硝基苯甲醇与 2-氨基苯甲酰胺反应, 产率为 83%(表 2, 3c, 3e). 此外, 该体系对脂肪族醇类化合物同样适用, 但是产率略低于芳香族醇类(表 2, 3g~3k); 该体系对含杂环的醇类同样适用, 如采用吡啶-2-甲醇和噻吩-2-甲醇为原料, 分别得到产率为 77%和 80%的产物(表 2, 3f, 3l). 最后该体系还对杂环的酰胺类底物同样适用, 如吡嗪类酰胺同样能够达到较好的催化效果, 得到 6-溴喹啉-4(3H)-酮的

产率为 67%(表 2, 3k).

1.3 克级反应

依据最优反应条件, 对底物进行克级放大实验. 以 2-氨基苯甲酰胺(5 mmol)、苯甲醇(6 mmol)为原料, 在 I_2 (20 mol%)、10 mmol NaOH 为碱, 20 mL 水为溶剂, 40 W LED 白光照射下反应 15 h, 得到 2-苯基喹唑啉-4(3H)-酮, 产率为 74%.

1.4 机理探索

为了研究反应机理, 我们进行了中间体控制实验 (Scheme 2). 以苯甲醇为原料, 在最优条件下, 40 W LED 灯光照 12 h, 通过 GC-MS 检测到苯甲醛的生成. 在最优条件下, 以邻氨基苯甲酰胺、苯甲醛为原料, 2-苯基喹唑啉-4(3H)-酮的收率良好. 没有 I_2 存在时, 均无苯甲醛和 2-苯基喹唑啉-4(3H)-酮生成. Schemes 2c, 2d 表明该反应需要氧气的参与.

图式 2 控制实验
Scheme 2 Controlled experiments

为了进一步探讨反应机理, 我们在水中进行了循环伏安(CV)实验, 以 H_2O 为溶剂, 以玻璃电极为工作电极、铂丝为对电极, 饱和甘汞电极(SCE)为参比电极, 扫描速率为 $0.1 \text{ V} \cdot \text{s}^{-1}$ (图 2). 曲线 B 表明, 在碱性条件下, 只存在邻氨基苯甲酰胺时, 其不与 I_2 发生反应. 比较曲线 C 和 D 发现, 当加入碘单质时电流明显增大, 并且曲线 D 表明碘单质发生可逆氧化还原过程. 比较曲线 D 和 E 发现电流产生明显的改变, 由可逆的氧化还原转变为不可逆的氧化还原, 说明有反应发生(图 2).

图 2 循环伏安实验

Figure 2 Cyclic voltammogram

(A) *O*-Aminobenzamide; (B) *O*-aminobenzamide + NaOH + I_2 ; (C) benzyl alcohol; (D) benzyl alcohol + I_2 ; (E) *O*-aminobenzamide + benzyl alcohol + I_2 + NaOH

1.5 反应机理

综上实验结果和文献报道^[5c,17], 提出本实验过程可能发生的反应机理如下: 首先, 在 I_2 和碱的存在下, 醇形成烯醇式席夫碱中间体^[5c,17a-17d], 烯醇式席夫碱中间体在 I_2 和 O_2 的作用下带走一个氢离子得到最终产物^[17b] (Scheme 3).

1.6 活性实验

喋啶是一种广泛存在的芳香化合物, 与喹唑啉类化

图式 3 反应机理

Scheme 3 Proposed mechanism for this transformation

合物类似, 可以作为络氨酸激酶抑制剂, 对肿瘤细胞具有良好的特异性和抑制活性; 其次许多含氟药物被证明可以提高药物的抑制活性. 基于此我们将优化得到的最优反应条件应用于喋啶结构的合成, 合成吉非替尼的类似物. 例如, 以 3-氨基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)喋啶-2-苯甲酰胺为起始原料, 采用该方法合成了 *N*-(2-氟-5-甲基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)喋啶-4-胺(**D3**), 总收率 60% (Scheme 4). 然后将所得化合物用于 MTT 分析, 结果如图 3 所示. **D3** 对人非小细胞肺癌细胞 A549、人结肠癌细胞 HCT-116 和人胃癌细胞 SGC-7901 均有不同程度的抑制活性. 对 A549、HCT-116 和 SGC-7901 细胞的 IC_{50}

图式 4 *N*-(2-氟-5-甲基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)喋啶-4-胺 (**D3**)的合成Scheme 4 Synthesis of *N*-(2-fluoro-5-methylphenyl)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)pteridin-4-amine (**D3**) in water

图 3 目标化合物对 A549、HCT-116 和 SGC-7901 细胞株的体外抑制浓度 (请给出)

Figure 3 *In vitro* inhibitory data of target compounds against A549、HCT-116 和 SGC-7901 cell line

值分别为 14.60、16.81 和 19.21 $\mu mol \cdot L^{-1}$ [18]. **D3** 对 A549 表现出的抑制活性, 明显差于阳性对照吉非替尼. 相比 A549, **D3** 化合物对肿瘤细胞 HCT-116 的抑制活性比阳性对照吉非替尼的抑制率更加的优秀, 对 SGC-7901 表现较为令人满意.

2 结论

本文通过用 I_2 作为催化剂, 实现了以 2-氨基苯甲酰胺衍生物和芳醇为原料, 以 NaOH 作为碱, 水相中通过光催化氧化环合反应高效合成喹啉酮衍生物的方法. 此催化体系应用廉价易得的 I_2 作为光催化剂, 利用纯水作为溶剂, 同时在反应中避免了大量的氧化剂的使用, 简化操作步骤, 减少了对环境的污染, 有效地避免了有毒有机溶剂的使用, 极大降低了反应成本. 此外, 该催化体系对不同取代基的酰胺和苯醇具有良好的普适性, 因此该体系非常适合用于合成生物学上含有喹啉酮框架的重要化合物. 此外运用此策略合成的 *N*-(2-氟-5-甲基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)喋啶-4-胺对肿瘤细胞具有明显的抑制活性.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

光反应器: Perfectlight PCX50C Discover. 质谱仪: Agilent 6310; 核磁共振仪: Bruker AM 400, 以 TMS 为内标, 氘代 DMSO 等氘代试剂为溶剂. X-4 型数字熔点仪. 柱色谱用硅胶(200~300 目)进行, 乙酸乙酯和石油醚为洗脱剂. 硅胶 GF254 板进行薄层色谱. 所用的药品和试剂均为市售分析纯或化学纯, 除特别说明外, 未经进一步处理.

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 3 的合成

在 10 mL 的圆底烧瓶中加入 2-氨基苯甲酰胺(0.5

mmol), 苯甲醇(0.6 mmol), I_2 (0.2 equiv.), NaOH (1 mmol)和溶剂 H_2O (2 mL). 反应液在一个 40 W 的白光 LED 灯下(距离反应瓶 5 cm)于室温在光反应器内搅拌 12 h. 薄层色谱(TLC)检测反应完全后, 减压蒸馏, 粗产品通过柱层析分离纯化[V (乙酸乙酯): V (石油醚) = 1 : 3]得到目标产物.

2-苯基喹唑啉-4(3*H*)-酮(**3a**)^[19a]: 白色固体, m.p. 232~234 °C (Lit.^[19a]: 233~235 °C); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 11.32 (s, 1H), 8.33~8.35 (m, 1H), 8.24~8.22 (m, 2H), 7.85~7.79 (m, 2H), 7.60~7.58 (m, 3H), 7.53~7.49 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.72, 151.83, 149.67, 135.10, 133.07, 131.89, 129.25, 128.22, 127.44, 126.97, 126.57, 121.35; IR (KBr) ν : 3195, 3074, 1668 (C=O), 1602, 1564, 1482, 1450 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 222 [M^+].

2-(2-氨基苯基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(**3b**)^[19a]: 白色固体, m.p. 225~227 °C (Lit.^[19a]: 226~228 °C); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.73 (s, 1H), 7.53 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.13 (ddd, $J=8.4, 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.68 (dd, $J=8.3, 1.2$ Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.50~6.43 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 183.99, 181.85, 171.76, 162.17, 158.59, 150.65, 143.37, 137.64, 132.36, 129.22, 124.75, 116.86, 114.82, 114.11; IR (KBr) ν : 3337, 3154, 3045, 2838, 1667 (C=O), 1558, 1459 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 237 [M^+].

2-(4-硝基苯基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(**3c**)^[19b]: 白色固体, m.p. >300 °C (Lit.^[19b]: >300 °C); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.07 (dd, $J=8.0, 1.1$ Hz, 2H), 7.86 (dd, $J=7.7, 1.6$ Hz, 2H), 7.60 (td, $J=7.7, 1.1$ Hz, 2H), 7.46 (td, $J=7.8, 1.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 147.20, 145.38, 139.77, 135.13, 135.05, 129.24, 123.01, 120.05, 119.59, 109.77, 109.14, 100.50; IR (KBr) ν : 3174, 3086, 3041, 1683 (C=O), 1607, 1589, 1524, 1489, 1466 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 267 [M^+].

2-(4-甲基苯基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(**3d**)^[19a]: 白色固体, m.p. 263~265 °C (Lit.^[19a]: 261~264 °C); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 12.45 (s, 1H), 8.11 (dd, $J=20.7, 8.0$ Hz, 3H), 7.81 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 162.29, 152.25, 148.74, 141.43, 134.52, 129.87, 129.16, 127.67, 127.31, 126.35, 125.83, 120.87, 20.96; IR (KBr) ν : 3174, 3136, 3073, 1676 (C=O), 1602, 1557, 1487, 1447 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 236 [M^+].

2-(4-甲氧基苯基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(**3e**)^[19a]: 白色固

体, m.p. 248~250 °C (Lit.^[19a]: 247~248 °C); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 12.42 (s, 1H), 8.20~8.18 (m, 2H), 8.14~8.12 (m, 1H), 7.83~7.79 (m, 1H), 7.71~7.69 (m, 1H), 7.50~7.46 (m, 1H), 7.09 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 162.33, 161.86, 151.84, 148.93, 134.53, 129.45, 127.28, 126.11, 125.81, 124.79, 120.68, 114.09, 55.63; IR (KBr) ν : 2959, 2927, 2859, 1671 (C=O), 1602, 1558, 1526, 1484, 1465 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 252 [M^+].

2-(2-吡啶基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(**3f**)^[19a]: 白色固体, m.p. 167~170 °C (Lit.^[19a]: 169~171 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.93 (s, 1H), 8.60 (dd, $J=33.8, 6.0$ Hz, 2H), 8.33 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.90~7.74 (m, 3H), 7.51~7.43 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 161.47, 149.23, 149.00, 148.81, 148.52, 137.59, 134.63, 128.14, 127.37, 126.84, 126.30, 122.59, 122.08; IR (KBr) ν : 3268, 3086, 1672 (C=O), 1598, 1471 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 223 [M^+].

6-甲氧基喹唑啉-4(3*H*)-酮(**3g**)^[19e]: 白色固体, m.p. 242~243 °C (Lit.^[19e]: 243~244 °C); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 12.19 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=8.9, 3.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 160.59, 157.70, 149.33, 143.08, 128.98, 123.74, 123.44, 106.00, 55.59; IR (KBr) ν : 3357, 3096, 1664 (C=O), 1608, 1593 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 176 [M^+].

6-硝基喹唑啉-4(3*H*)-酮(**3h**)^[19f]: 白色固体, m.p. 283~285 °C (Lit.^[19f]: 283 °C); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.58 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.85 (s, 2H), 6.86 (d, $J=9.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 168.10, 156.14, 135.06, 128.73, 128.66, 116.48, 108.51; IR (KBr) ν : 3046, 1676 (C=O), 1613, 1580, 1519, 1495, 1470 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 191 [M^+].

喹唑啉-4(3*H*)-酮(**3i**)^[19d]: 白色固体, m.p. 214~216 °C (Lit.^[19e]: 215~217 °C); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 12.12 (s, 1H), 8.27 (dd, $J=7.9, 1.0$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78~7.74 (m, 2H), 7.45~7.42 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.48, 148.77, 144.66, 135.07, 127.44, 126.97, 126.57, 122.75; IR (KBr) ν : 3074, 3032, 1716 (C=O), 1614, 1591, 1550, 1467 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 146 [M^+].

6-溴喹唑啉-4(3*H*)-酮(**3j**)^[19e]: 白色固体, m.p. 271~273 °C (Lit.^[19e]: 272~275 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.22 (dd, $J=8.6, 7.3$ Hz, 2H), 6.78~6.71 (m, 1H), 6.68~6.61 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ :

160.96, 148.40, 143.17, 139.60, 129.30, 129.00, 117.34, 112.89; IR (KBr) ν : 3440, 1692 (C=O), 1605, 1464 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 224 [M^+].

6-溴蝶啶-4(3*H*)-酮(**3k**)^[15b]: 白色固体, m.p. 254~255 °C (Lit.^[15b]: 237~238 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.00 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.41 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 159.38, 154.35, 152.76, 149.71, 137.67, 134.7; IR (KBr) ν : 3048, 1712 (C=O), 1598, 1451 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 226 [M^+].

2-(2-噻吩基)喹啉-4(3*H*)-酮(**3l**)^[19c]: 白色固体, m.p. 223~225 °C (Lit.^[19c]: 221~222 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.70 (t, J =2.0 Hz, 1H), 8.47~8.22 (m, 4H), 7.79~7.74 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 166.19, 161.17, 148.26, 138.07, 136.22, 134.29, 130.55, 126.38, 124.73, 122.70, 119.24, 107.21; IR (KBr) ν : 3332, 3068, 1669 (C=O), 1604, 1483, 1451 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 228 [M^+].

2-苯基-6-甲氧基喹啉-4(3*H*)-酮(**3m**)^[19c]: 白色固体, m.p. 246~248 °C (Lit.^[19c]: 246~247 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.52 (s, 1H), 8.16 (d, J =6.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J =8.9 Hz, 1H), 7.56~7.51 (m, 4H), 7.39 (d, J =7.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 161.78, 158.36, 149.76, 142.63, 132.09, 129.83, 128.88, 128.18, 127.08, 122.06, 121.55, 105.67, 55.64; IR (KBr) ν : 2959, 2859, 1672 (C=O), 1604, 1577, 1492, 1461 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 252 [M^+].

2-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基喹啉-4(3*H*)-酮(**3n**)^[19c]: 白色固体, m.p. 257~259 °C (Lit.^[19c]: 256~258 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.36 (br, 1H), 8.16 (d, J =6.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J =8.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J =7.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J =7.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 162.05, 157.75, 150.06, 143.21, 132.84, 131.03, 129.63, 128.57, 127.48, 124.10, 121.52, 118.80, 113.88, 105.88, 55.64, 55.24; IR (KBr) ν : 3337, 3076, 1665 (C=O), 1603, 1479, 1451 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 282 [M^+].

2-苯基-6-溴喹啉-4(3*H*)-酮(**3o**)^[19g]: 白色固体, m.p. 286~288 °C (Lit.^[19g]: 285~286 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.73 (s, 1H), 8.23 (d, J =2.3 Hz, 1H), 8.21~8.14 (m, 2H), 7.98 (dd, J =8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J =8.7 Hz, 1H), 7.58 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 165.38, 150.60, 147.82, 137.41, 132.57, 131.60, 130.85, 128.63, 127.99, 127.84, 122.70, 119.89; IR (KBr) ν : 3170, 3059, 1666 (C=O), 1603, 1465 cm^{-1} ; MS

(EI) m/z : 300 [M^+].

2-戊基喹啉-4(3*H*)-酮(**3p**)^[19c]: 白色固体, m.p. 152~154 °C (Lit.^[19c]: 153~154 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.18 (s, 1H), 8.08 (d, J =6.47 Hz, 1H), 7.79~7.75 (t, J =6.28, 1H), 7.60 (d, J =8.13 Hz, 1H), 7.47~7.44 (t, J =5.86 Hz, 1H), 2.60~2.57 (t, J =6.26 Hz, 2H), 1.74~1.71 (m, 2H), 1.34~1.29 (m, 4H), 0.89~0.86 (t, J =5.56 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 162.29, 157.99, 149.40, 134.75, 127.24, 126.38, 126.13, 121.21, 34.92, 31.21, 26.96, 22.30, 14.32; IR (KBr) ν : 3168, 3039, 2955, 2927, 2859, 1672 (C=O), 1613, 1469, 1340 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 217 [M^+].

2-苄基喹啉-4(3*H*)-酮(**3q**)^[19c]: 白色固体, m.p. 248~250 °C (Lit.^[19c]: 245~247 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.44 (s, 1H), 8.09~8.07 (d, J =6.28 Hz, 1H), 7.80~7.76 (t, J =6.37 Hz, 1H), 7.61 (d, J =6.32 Hz, 1H), 7.49~7.46 (t, J =6.02 Hz, 1H), 7.39 (d, J =5.72 Hz, 2H), 7.34~7.31 (t, J =6.16 Hz, 2H), 7.26~7.23 (t, J =5.86 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 162.37, 156.49, 137.01, 134.89, 129.34, 129.20, 128.98, 127.33, 127.28, 126.71, 126.18, 121.16, 41.22; IR (KBr) ν : 3175, 3062, 1665 (C=O), 1606, 1491 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 237 [M^+].

N-(2-氟-5-甲基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)蝶啶-4-胺^[19b]: 淡黄色固体, m.p. 179~182 °C; ¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆) δ : 9.29 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.11~8.06 (m, 1H), 7.19 (dd, J =10.7, 8.4 Hz, 1H), 7.11~7.07 (m, 1H), 5.30 (q, J =8.7 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, Acetone-*d*₆) δ : 158.15, 156.11, 155.26, 154.15, 152.54, 150.93, 144.99, 134.02, 126.28, 125.35, 124.71, 122.88, 121.20, 114.90, 62.89; MS (EI) m/z : 353 [M^+].

3.2.2 活性测试

实验方法: 取对数生长期的肠癌细胞、胃癌细胞、肺癌细胞, 分别以 2×10^4 个/mL 细胞密度接种于 96 孔培养板中, 100 μL /孔, 每种细胞各种 4 块板. 置于 37 °C, 5% CO_2 孵箱内培养 12 h. 吸弃上清, 然后分别加入 200 μL 不同浓度的 **D3** 化合物, 同时设阳性对照药组和空白细胞对照组, 每组设 4 个复孔, 培养 48 h, 再加入 5 mg/mL 的 MTT 20 μL /孔, 继续培养 4 h 后弃去上清, 加入 DMSO 150 μL /孔, 在微振荡器上振荡 10 min, 将试剂对照调零, 用自动酶标仪在 550 nm 波长处测出细胞对照组和各药物组的 OD 值. 取各组均值, 重复实验 3 次. 计算各组药物对细胞的抑制率: 抑制率(%) = $(1 - \text{药物组 OD 值} / \text{细胞对照组 OD 值}) \times 100\%$, 同时计算 IC_{50} 值.

该实验以吉非替尼为阳性对照, 采用四甲基偶氮唑盐(MTT)比色法测试所设计合成的化合物 **D3** 对体外肿瘤细胞(肺癌细胞 A549、人结肠癌细胞 HCT-116、人胃癌细胞 GC-7901)增殖的抑制活性。

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a~3q** 和 **D3** 的核磁氢谱、碳谱。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] (a) Kamble, A. A.; Kamble, R. R.; Chougala, L. S.; Kadadevarmath, J. S.; Maidur, S. R.; Patil, P. S.; Kumbhar, M. N.; Marganakop, S. B. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 6882.
(b) Kamal, A.; Bharathi, E. V.; Reddy, J. S.; Ramaiah, M. J.; Dastagiri, D.; Reddy, M. K.; Viswanath, A.; Reddy, T. L.; Shaik, T. B.; Pushpavalli, S. N. C. V. L.; Bhadra, M. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 691.
(c) Chinigo, G. M.; Paige, M.; Grindrod, S.; Hamel, E.; Dakshanamurthy, S.; Chruszcz, M.; Minor, W.; Brown, M. L. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4620.
(d) Keopefly, J. B.; Mead, J. F.; Brokman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1837.
(e) Keopefly, J. B.; Mead, J. F.; Brokman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1048.
- [2] (a) Roopan, S. M.; Khan, F. N.; Jin, J. S.; Kumar, R. S. *Res. Chem. Intermed.* **2011**, *37*, 919.
(b) Hour, M. J.; Huang, L. J.; Kuo, S. C.; Xia, Y.; Bastow, K.; Nakanishi, Y.; Hamel, E.; Lee, K. H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4479.
(c) 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.
(d) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.
- [3] (a) Huang, W.; Liu, J.; Wang, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 1533 (in Chinese).
(黄伟平, 刘建利, 王翠玲, 有机化学, **2009**, *29*, 1533.)
(b) Caglar, A.; Jones, S. H.; Gao, R.; Eisenhauer, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13628.
- [4] (a) Geng, H.; Huang, P.-Q. *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 523.
(b) Wu, J.-F.; Huang, P.-Q. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 61.
- [5] (a) Vemula, S. R.; Kumar, D.; Cook, G. R. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5295.
(b) Hrast, M.; Rožman, K.; Jukić, M.; Patin, D.; Gobec, S.; Sova, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 3529.
(c) Hase, D. V.; Jayaram, R. V.; Thirumalai, K.; Swaminathan, M. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 3440.
(d) Dabiri, M.; Lehi, N. F.; Movahed, S. K.; Khavasi, H. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2933.
(e) Kumar, D.; Vemula, S. R.; Cook, R. *Green Chem.* **2015**, *17*, 4300.
- [6] (a) Parashuram, L.; Sreenivasa, S.; Akshatha, S.; Kumar, V. U.; Kumar, S. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1755.
(b) Laha, J. K.; Patel, K. V.; Tummalapalli, K. S. S.; Dayal, N. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 10245.
(c) Pariyar, G. C.; Mitra, B.; Mukherjee, S.; Ghosh, P. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 104.
(d) Kang, H.; Wang, W.; Sun, Q.; Yang, S.; Jin, J.; Zhang, X.; Ren, X.; Zhang, J.; Zhou, J. *Heterocycl. Commun.* **2018**, *24*, 293.
(e) Rohokale, R. S.; Kalshetti, R. G.; Ramana, C. V. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2951.
- [7] (a) Majumdar, B.; Sarma, D.; Jain, S.; Sarma, T. K. *ACS Omega* **2018**, *3*, 13711.
(b) Tang, L.; Zhao, X.; Zou, G.; Zhou, Y.; Yang, X. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 335.
(c) Hakim Siddiki, S. M. A.; Kon, K.; Touchy, A. S.; Shimizu, K.-I. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 1716.
(d) Parua, S.; Das, S.; Sikari, R.; Sinha, S.; Paul, N. D. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7165.
- [8] (a) Alam, M. T.; Maiti, S.; Mal, P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2396.
(b) Palem, J. D.; Alugubelli, G. R.; Bantu, R.; Nagarapu, L.; Polepalli, S.; Jain, S. N.; Bathini, R.; Manga, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3014.
(c) Shang, Y.-H.; Fan, L.-Y.; Li, X.-X.; Liu, M.-X. *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 1355.
(d) Hu, B.-Q.; Wang, L.-X.; Yang, L.; Xiang, J.-F.; Tang, Y.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4504.
(e) Hisano, T.; Ichikawa, M.; Nakagawa, A.; Tsuji, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 1910.
(f) Balakumar, C.; Lamba, P.; Pran Kishore, D.; Lakshmi Narayana, B.; Venkat Rao, K.; Rajwinder, K.; Raghuram Rao, A.; Shireesha, B.; Narsaiah, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4904.
(g) Sharif, M.; Opalach, J.; Langer, P.; Beller, M.; Wu, X. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 8.
(h) Zhang, Z.; Wang, M.; Zhang, C.; Zhang, Z.; Lu, J.; Wang, F. *Chem. Commun.* **2015**, 9205.
(i) Jia, F.-C.; Zhou, Z.-W.; Xu, C.; Wu, Y.-D.; Wu, A.-X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2942.
(j) Abdel-Jalil, R. J.; Voelter, W.; Saeed, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3475.
- [9] Seuli, P.; Siuli, D.; Rina, S.; Suman, S.; Nanda, D. P. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7165.
- [10] Siuli, D.; Suman, S.; Deepannita, S.; Rakesh, M.; Gargi, C.; Paula, B.; Nanda, D. P. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10160.
- [11] (a) Kalay, E.; Kucukkececi, H.; Kilic, H.; Metin, O. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 5901.
(b) Kim, J.; Kang, B.; Hong, S. H. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 6013.
(c) Ratushnyy, M.; Kvasovs, N.; Sarkar, S.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 10316.
(d) He, W.-B.; Gao, L.-Q.; Chen, X.-J.; Wu, Z.-L.; Huang, Y.; Cao, Z.; Xu, X.-H.; He, W.-M. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 1895.
(e) Xie, L.-Y.; Bai, Y.-S.; Xu, X.-Q.; Peng, X.; Tang, H.-S.; Huang, Y.; Lin, Y.-W.; Cao, Z.; He, W.-M. *Green Chem.* **2020**, *22*, 1720.
(f) Xie, L.-Y.; Liu, Y.-S.; Ding, H.-R.; Gong, S.-F.; Tan, J.-X.; He, J.-Y.; Cao, Z.; He, W.-M. *Chin. J. Catal.* **2020**, *41*, 1168.
(g) Peng, S.; Lin, Y.; He, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 541 (in Chinese).
(彭莎, 林英武, 何卫民, 有机化学, **2020**, *40*, 541.)
- [12] Zhang, M.-L.; Ruzi, R.; Li, N.; Xie, J.; Zhu, C. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 749.
- [13] (a) Yang, J.; Fu, T.; Long, Y.; Zhou, X. G. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 1111 (in Chinese).
(杨军, 付婷, 龙洋, 周向葛, 有机化学, **2017**, *37*, 1111.)
(b) Li, W.; Yin, G.; Huang, L.; Xiao, Y.; Fu, Z.; Xin, X.; Liu, F.; Li, Z.; He, W. *Green Chem.* **2016**, *18*, 4879.
(c) Luo, F. H.; Long, Y.; Li, Z. K.; Zhou, X. G. *Acta Chim. Sinica* **2016**, *74*, 805 (in Chinese).
(罗飞华, 龙洋, 李正凯, 周向葛, 化学学报, **2016**, *74*, 805.)
(d) Peng, S.; Hu, D.; Hu, J.-L.; Lin, Y.-W.; Tang, S.-S.; Tang, H.-S.; He, J.-Y.; Cao, Z.; He, W.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 5721.
(e) Zhang, R.; Wang, G.; Li, H.; Duan, G.; Wang, K.; Xia, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1429 (in Chinese).
(张瑞泽, 王国栋, 李洪爽, 段桂运, 王凯, 夏成才, 化学学报, **2019**, *39*, 1429.)
(f) Yue, H.; Bao, P.; Wang, L.; Lv, X.; Yang, D. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 463 (in Chinese).
(岳会兰, 鲍鹏丽, 王雷雷, 吕晓霞, 杨道山, 化学学报, **2019**, *39*, 463.)
(g) Peng, S.; Song, Y.-X.; He, J.-Y.; Tang, S.-S.; Tan, J.-X.; Cao, Z.; Lin, Y.-W.; He, W.-M. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, *30*, 2287.
- [14] Zhong, J.-J.; Meng, Q. Y.; Liu, B.; Li, X.-B.; Gao, X.-W.; Lei, T.;

- Wu, C.-J.; Li, Z.-J.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1988.
- [15] Ge, W.; Zhu, X.; Wei, Y. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 10817.
- [16] (a) Ke, F.; Zhang, P.; Xu, Y.; Lin, X.; Lin, J.; Lin, C.; Xu, J. *Synlett* **2018**, *29*, 2722.
(b) Ke, F.; Liu, C.; Zhang, P.; Xu, J.; Chen, X. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 3089.
(c) Ke, F.; Xu, Y.; Zhu, S.; Lin, X.; Lin, C.; Zhou, S.; Su, H. *Green Chem.* **2019**, *21*, 4329.
- [17] (a) Hu, Y.; Chen, L.; Li, B. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 65196.
(b) Cao, L.; Huo, H.; Zeng, H.; Yu, Y.; Lu, D.; Gong, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4764.
(c) Nagasawa, Y.; Matsusaki, Y.; Nobuta, T.; Tada, N.; Miura, T.; Itoh, A. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 63952.
(d) Wang, Q.; Lv, M.; Liu, J.; Li, Y.; Cao, H.; Zhang, X.; Xu, Q. *ChemSusChem* **2019**, *12*, 3043.
(e) Liu, Y. L.; Wang, B.; Qiao, X. F.; Tung, C.-H.; Wang, Y. F. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4093.
(f) Eva, S.; Lisa-N. U.; Phung, P. H. Q.; Gwen, S.; Frank, H.; Alexander, V.; Malte, B. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 269.
(g) Yang, J. Y.; Xie, D. T.; Zhou, H. Y.; Chen, S. W.; Huo, C. D.; Li, Z. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1325.
(h) Shang, Y.-H.; Fan, L.-Y.; Li, X.-X.; Liu, M.-X., *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 1355.
- [18] (a) Doukas, J.; Eide, L.; Stebbins, K.; Racanelli-Layton, A.; Delamary, L.; Martin, M.; Dneprovskaya, E.; Noronha, G.; Soll, R.; Wrasidlo, W.; Acevedo, L. M.; Cheresch, D. A. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2009**, *328*, 758.
(b) Duan, C.; Jia, J.; Zhu, R.; Wang, J. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 865.
(c) Yang, X.; Guan, A. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *161*, 1.
- [19] (a) Yu, X.; Gao, L.; Jia, L.; Yamamoto, Y.; Bao, M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10352.
(b) Abdullaha, M.; Mohammed, S.; Ali, M.; Kumar, A.; Vishwakarma, R. A.; Bharate, S. B. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5129.
(c) Upadhyaya, K.; Thakur, R. K.; Shukla, S. K.; Tripathi, R. P. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5046.
(d) Senadi, G. C.; Kudale, V. S.; Wang, J.-J. *Green Chem.* **2019**, *21*, 979.
(e) Li, F.; Lu, L.; Liu, P. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2580.
(f) Zheng, Y.; Gao, C.; Huang, R.; Liu, Y.; Xue, Y.; An, L. *Asian J. Chem.* **2016**, *28*, 95.
(g) Feng, Y.; Li, Y.; Cheng, G.; Wang, L.; Cui, X. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7099.

(Li, L.; Fan, Y.)