钯催化[4+1+1]环加成反应直接合成 *N*-取代喹唑啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮

丁永正 黄汉民*

(中国科学技术大学化学与材料科学学院 合肥微尺度物质科学国家研究中心 合肥 230026)

Palladium-Catalyzed [4+1+1] Cycloaddition for the Direct Synthesis of *N*-Substituted Quinazoline-2,4-(1*H*,3*H*)-diones

Ding, Yongzheng Huang, Hanmin*

(Hefei National Laboratory for Physical Sciences at the Microscale and Department of Chemistry, University of Science and Technology of China, Hefei, 230026)

喹唑啉二酮类化合物是一类重要的杂环化合物, 其中 N^3 -取代和 N^1, N^3 -二取代的喹唑啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮衍生物具有广泛的药理和生物活性, 如抗癌、抗病毒、抗菌、除草等作用, 在医药和农药领域具有重要的应用价值^[1]. 因此, 发展其高效的合成方法具有非常重要的意义. 目前, 多种合成策略已相继被化学家们开发出来. 其中, 直接利用 *N*-烷基取代的邻氨基苯甲酸类化合物作为起始原料这一策略备受关注. 主要包括(1)靛红酸酐与芳基异氰酸酯反应^[2], (2)邻氨基苯甲酰胺环化羰基化^[3], (3)邻氨基苯甲酸酯与芳基异氰酸酯加成/环化^[4], (4)邻氨基苯甲酸酯经烷氧羰基化、氨解、环化合成 *N*-取代喹唑啉二酮衍生物等方法^[5]. 尽管该类化合物的合成取得了长足的发展, 但这些方法在一定程度上存在着诸多缺点, 如需要利用复杂、昂贵、不易得甚至高毒的试剂作为原料; 反应条件苛刻, 需要高温或高压; 反应步骤多, 时间长, 原子经济性和步骤经济性低.

基于钯催化羰基化反应是一种高效的构建杂环化合物的方法^[6-8], 为了解决上述问题, 近期, 河南师范大学化学化工学院张贵生课题组将催化羰基化与串联反应结合, 利用 *N*-取代邻氨基苯甲酸、胺、一氧化碳为原料, 通过钯催化[4+1+1]串联环加成反应一步高效合成了 *N*-取代喹唑啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮类化合物(Scheme 1)^[9].

该反应条件温和, 只需 101 kPa 压力的一氧化碳, 在 60 °C 一步即可较高的收率得到相应的产物. 该反应的底物简单易得, 底物范围较广, 对于脂肪胺、多种芳香胺和取代的邻氨基苯甲酸都具有较好的兼容性. 另

图式 1 钯催化[4+1+1]串联环加成一步合成 *N*-取代喹唑啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮衍生物

Scheme 1 Pd(II)-catalyzed [4+1+1] cascade cycloaddition for the synthesis of *N*-substituted quinazoline-2,4-(1*H*,3*H*)-dione derivatives

外, 利用廉价易得的邻氨基苯甲酸和相应的胺为原料, 能以 47% 的收率一步合成药物 Pelanserin, 展现了该方法在药物合成中的实用性(Scheme 2).

为了更好地理解该反应机理, 作者合成了多种可能的反应中间体并进行探究(Scheme 3). 首先在标准条件下, 作者将邻氨基苯甲酸与一氧化碳反应, 以 83% 的收率得到 *N*-甲基靛红酸酐. 该中间体在 60 °C 下与胺反应, 需 5 min 便几乎完全转化为 *N*-甲基苯甲酰胺. 此中间体在标准条件下反应 10 h 便能以 90% 的收率生成目标产物. 这些结果表明该反应经历了羰基化环化/开环/羰基化环化一系列过程.

综上, 张贵生课题组开发了一种以邻氨基苯甲酸、胺和一氧化碳为原料, 一步制备 N^3 -取代和 N^1, N^3 -二取代的喹唑啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮衍生物的高效方法. 该方

* Corresponding author. E-mail: hanmin@ustc.edu.cn. Published online April 1, 2021.

图式 2 底物范围考察及合成应用

Scheme 2 Representative substrates scope and synthesis application

图式 3 控制反应

Scheme 3 Control experiments

法原料简单、便宜、易得，反应条件温和，无需高温高压，具有很高的原子经济性和步骤经济性，为快速制备

多样化的 N^3 -取代和 N^1,N^3 -二取代的喹啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮衍生物提供了一种高效、简洁、绿色的合成方法，在药物的合成中具有比较重要的实用价值。

References

- [1] Khan, I.; Ibrar, A.; Abbas, N.; Saeed, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 193.
- [2] Beutner, G. L.; Hsiao, Y.; Razler, T.; Simmons, E. M.; Wertjes, W. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1052.
- [3] Kirincich, S. J.; Xiang, J.; Green, N.; Tam, S.; Yang, H. Y.; Shim, J.; Shen, M. W. H.; Clark, J. D.; McKew, J. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4383.
- [4] Buckman, B. O.; Mohan, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4439.
- [5] Fehrentz, J. A.; Winternitz, F.; Martinez, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7031.
- [6] Hu, Y.; Shen, Z.; Huang, H. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6785.
- [7] Yu, H.; Zhang, G.; Huang, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 10912.
- [8] Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1.
- [9] Zhang, X.; Ding, Q.; Wang, J.; Yang, J.; Fan, X.; Zhang, G. *Green Chem.* **2021**, *23*, 526.

(Lu, Y.)