过硫酸铵促进喹喔啉-2(1*H*)-酮三氟甲基化反应易荣楠^{a,b} 刘冬娴^a 贺江南^a 赵明明^a 许新华^{*,b}^(a) 湖南警察学院刑事科学技术系 长沙 410138)^(b) 湖南大学化学化工学院 化学传感与计量学国家重点实验室 长沙 410082)

摘要 报道了温和条件下, 过硫酸铵促进喹喔啉-2(1*H*)-酮与 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 三氟甲基化制备 3-三氟甲基喹喔啉-2(1*H*)-酮类的反应, 开发了一种绿色、高效制备 3-三氟甲基喹喔啉-2(1*H*)-酮衍生物的方法. 该方法对不同取代的喹喔啉-2(1*H*)-酮衍生物具有较好的适用性, 均以较高的产率得到相应的目标产物. 与已有方法相比, 本方法具有底物适用范围广、产率高、实验操作简便等优点, 为 3-三氟甲基喹喔啉-2(1*H*)-酮的制备提供了有效的路径.

关键词 过硫酸铵; 三氟甲基化; 喹喔啉-2(1*H*)-酮衍生物; 三氟甲基亚磺酸钠

Ammonium Persulfate Promotes Trifluoromethylation of Quinoxalin-2(1*H*)-onesYi, Rongnan^{a,b} Liu, Dongxian^a He, Jiangnan^a Zhao, Mingming^a Xu, Xinhua^{*,b}^(a) Department of Criminal Technology, Hunan Police Academy, Changsha 410138)^(b) State Key Laboratory of Chemo/Biosensing and Chemometrics, College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082)

Abstract A green and efficient method for the synthesis of 3-trifluoromethylquinoxalin-2(1*H*)-ones via direct trifluoromethylation of quinoxalin-2(1*H*)-ones with $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ promoted by ammonium persulfate ($(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$) under mild conditions has been developed. This process is scalable and tolerates a wide spectrum of quinoxalin-2(1*H*)-one derivatives to deliver corresponding products in good to excellent yields. Comparing to the previous methods, this strategy has the advantages of wide functional groups tolerance, high yield and simple operation, providing an efficient synthetic approach to 3-trifluoromethylquinoxalin-2(1*H*)-ones.

Keywords ammonium persulfate; trifluoromethylation; quinoxalin-2(1*H*)-one derivatives; $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$

喹喔啉-2(1*H*)-酮是一类重要的喹喔啉衍生物, 是很多生物活性分子的基本构型(图 1), 其主要活性位点为 C^3 位置^[1-2]. 目前, 关于喹喔啉-2(1*H*)-酮 C^3 官能团化的方法主要有两种, 一种是 1,2-二胺基苯与二酮化合物缩合环化反应^[3], 另一种是过渡金属催化下的交叉偶联反应^[4-5]. 然而, 这些方法均存在一定的局限性, 如需预官能团化处理、原子经济性低和反应条件苛刻等. 近年来, 喹喔啉-2(1*H*)-酮 $\text{C}^3\text{—H}$ 官能团化反应成为喹喔啉-2(1*H*)-酮 C^3 位引入官能团的有效方法^[6-8], 主要包括 $\text{C}^3\text{—H}$ 芳基化^[9]、烷基化^[10]、酰化^[11-12]、磷酸化^[13]和胺化^[14]反应.

三氟甲基是一类独特的功能基团, 三氟甲基的引入可以显著改变药物分子的亲脂性、生物活性和代谢稳定性^[15-16]. 研究表明, 含有 $\text{C}^8\text{—CF}_3$ 基本构型的喹喔啉-2(1*H*)-酮衍生物具有良好的抗癌活性^[17], 表明对喹喔啉-2(1*H*)-酮的不同活性位点进行三氟甲基化修饰具有重要的研究价值. 目前, 通过喹喔啉-2(1*H*)-酮 $\text{C}^3\text{—H}$ 三氟甲基化构建 3-三氟甲基喹喔啉-2(1*H*)-酮衍生物的报道较少. 2014 年, Blackmond 课题组^[18]首次报道了叔丁基过氧化物促进下, 喹喔啉-2(1*H*)-酮与 $\text{Zn}(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2$ 反应制备 3-三氟甲基喹喔啉-2(1*H*)-酮的方法, 但该方法产率较低. 随后, 赵继全课题组^[19]和胡雨来课题组^[20]先后

* Corresponding author. E-mail: xhx1581@hnu.edu.cn

Received December 28, 2020; revised April 18, 2021; published online June 1, 2021.

Project supported by the Important Science & Technology Specific Projects in Hunan Province (No. 2014FJ1010) and the Natural Science Foundation of Hunan Province (No. 2018JJ2019).

湖南省科技重大专项(No. 2014FJ1010)、湖南省自然科学基金(No. 2018JJ2019)资助项目.

图 1 具有生物活性的喹喔啉-2(1H)-酮衍生物
Figure 1 Biologically active quinoxalin-2(1H)-ones

报道了 $\text{PhI}(\text{OTFA})_2$ 促进下喹喔啉-2(1H)-酮三氟甲基化反应. 该方法对不同官能团具有较好的适用性, 但需使用 2~3 equiv. 的 $\text{PhI}(\text{OTFA})_2$ 作为氧化剂或使用其他添加剂, 且产率较低. 光、电催化有机合成作为绿色的合成方法在有机合成中具有重要的应用^[21-28], 与传统方法相比, 光、电催化反应具有反应条件温和, 无需大量氧化剂, 副产物少等优点. 2019 年, 段桂运教授课题组^[29]报道了光催化下喹喔啉-2(1H)-酮三氟甲基化制备 3-三氟甲基喹喔啉-2(1H)-酮的反应. 同年, 金灿教授课题组^[30]报道了电化学催化下喹喔啉-2(1H)-酮 C-H 三氟甲基化制备 3-三氟甲基喹喔啉-2(1H)-酮的方法. 但这两种方法产率均较低, 模型反应只获得了 34% 和 42% 的收率. 综上所述, 目前报道的合成 3-三氟甲基喹喔啉-2(1H)-酮的方法均存在一定的不足, 如收率较低、实验操作复杂等, 有些方法需要使用大量的氧化剂或添加剂, 不符合绿色化学发展要求. 因此, 急需发展一种高效、简便的方法来制备 3-三氟甲基喹喔啉-2(1H)-酮化合物, 并进一步推进其应用研究.

本文报道以廉价 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ 作为氧化剂, 无需其他添加剂条件下, 喹喔啉-2(1H)-酮与 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 三氟甲基化反应有效进行. 该方法具有较好的底物适用性, 均以较高的产率获得相应的目标产物. 与已有方法相比, 本方法具有底物适用范围广、产率高、操作简便等优点, 为 3-三氟甲基喹喔啉-2(1H)-酮的制备提供了高效的途径.

1 结果与讨论

首先, 我们以喹喔啉-2(1H)-酮 (**1a**) 和 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ (**2a**) 的三氟甲基化反应为模型反应, 系统考察了溶剂、反应温度、反应时间和不同氧化剂及其用量对反应的影响(表 1).

由表 1 可知, 当反应温度为 80 °C, 反应时间为 15 h, 以二甲基亚砜(DMSO)为溶剂时, 喹喔啉-2(1H)-酮 (**1a**) 和 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ (**2a**) 的反应有效进行, 产率为 78%. 而

以 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂时, 产率降至 65%; 使用 1,2-二氯乙烷(DCE)为溶剂时, 仅有 31% 的目标产物生成(表 1, Entries 1~3). 主要因为 DMSO 对反应底物具有较好的溶解性, 且 DMSO 具有一定的氧化性. 因此, 选取 DMSO 为该反应的最佳溶剂. 当反应溶剂为 DMSO, 反应时间为 15 h, 喹喔啉-2(1H)-酮 (**1a**) 和 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ (**2a**) 的反应在温度为 80 °C 时, 反应产率为 78%, 升高或降低反应温度, 反应产率有所下降(表 1, Entries 4~7). 反应时间对反应产率具有一定的影响, 延长反应时间至 20 h, 反应产率升高至 82% (表 5, Entry 9), 继续延长反应时间, 反应产率没有明显变化(表 1, Entries 9~10). 最后, 系统考察不同氧化剂及其用量对反应的影响, 结果显示, 以 2.0 equiv. $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ 作为氧化剂时, 产率最高, 增加氧化剂的量, 其产率没有明显变化(表 1, Entry 11~18).

表 1 反应条件优化^a
Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Oxidant (equiv.)	Solvent	Temp./°C	Time/h	Yield ^b /%
1	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (2.0)	DMSO	80	15	78
2	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (2.0)	DMF	80	15	65
3	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (2.0)	DCE	80	15	31
4	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (2.0)	DMSO	90	15	76
5	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (2.0)	DMSO	100	15	72
6	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (2.0)	DMSO	70	15	68
7	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (2.0)	DMSO	60	15	59
8	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (2.0)	DMSO	80	10	65
9	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (2.0)	DMSO	80	20	82
10	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (2.0)	DMSO	80	25	82
11	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (2.0)	DMSO	80	20	79
12	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2.0)	DMSO	80	20	72
13	TBHP (2.0)	DMSO	80	20	52
14	Oxone (2.0)	DMSO	80	20	75
15	None	DMSO	80	20	Trace
16	O_2	DMSO	80	20	35
17	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1.0)	DMSO	80	20	70
18	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (3.0)	DMSO	80	20	82

^a Reaction conditions: quinoxalin-2(1H)-one (**1a**, 0.5 mmol), sodium trifluoromethanesulfonate (**2a**, 0.6 mmol), solvent (2 mL). ^b Isolated yields.

在上述最优化反应条件下, 系统考察不同取代的喹喔啉-2(1H)-酮衍生物与 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 的反应情况, 结果见表 2.

由表 2 可知, 该反应对不同取代基的喹喔啉-2(1H)-酮具有较好的适用性, 反应均能有效进行, 以较高的产率获得相应的目标产物. 进一步分析可知, 当喹喔啉-2(1H)-酮苯环上的取代基为给电子基时, 反应产率高达

表 2 底物适用范围研究^{a,b}
Table 2 Reactions scope of substrates

^a Reaction conditions: quinoxalin-2(1H)-ones (**1**, 0.5 mmol), sodium trifluoromethanesulfonate (**2a**, 0.6 mmol), (NH₄)₂S₂O₈ (1.0 mmol), DMSO (2 mL), 80 °C, 20 h.

^b Isolated yields.

84% (**3b**, OMe). 而当取代基为拉电子基时, 反应产率较低(**3c**~**3f**, 67%~77%). 当喹喔啉-2(1H)-酮 N¹ 取代基为甲基时, 该反应以 77% 的产率获得相应的目标产物 (**3g**). 随着烷基链的增长, 产率有所下降(**3g**~**3i**, 72%~77%). 当喹喔啉-2(1H)-酮 N¹ 位取代基为不同取代苯基时, 产率变化不大, 均以中、高收率获得相应的目标产物, 同时苯基苯环上取代基的位置对反应影响也不明显 (**3j**~**3s**, 71%~89%). 而当 N¹ 位取代基为 Ts 时, 只有痕量的目标产物生成(**3t**).

随后以喹喔啉-2(1H)-酮和 CF₃SO₂Na 三氟甲基化反应为例, 考察了该反应的放大反应情况. 实验结果表明, 当反应规模放大至 10 mmol 时, 反应产率没有明显降低 (Scheme 1, a). 同时, 通过控制试验对三氟甲基化反应的可能机理进行研究 (Scheme 1, b), 即在最优化条件下, 以 2 equiv. 的 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧自由基 (TEMPO) 或 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚 (BHT) 作为自由基捕获剂. 实验结果显示, 在该反应条件下, 反应只有少量的目标产

物生成, 说明该反应过程涉及自由基中间体.

(a) Larger-scale reaction

(b) Control experiments for mechanism study

图式 1 放大实验和反应机理控制实验

Scheme 1 Larger-scale reaction and control experiment for mechanism study

根据上述实验结果以及已有文献报道^[19,31], 提出

(NH₄)₂S₂O₈ 促进喹喔啉-2(1*H*)-酮和 CF₃SO₂Na 三氟甲基化反应的可能机理: (NH₄)₂S₂O₈ 在加热下分解成硫酸根自由基阴离子(SO₄^{•-}), 该自由基阴离子与 CF₃SO₂Na 通过氢原子转移(HAT)生成三氟甲基自由基中间体 **A**. 然后, CF₃[•] (**A**)与喹喔啉-2(1*H*)-酮(**1a**)反应得到自由基中间体 **B**, 后者与过硫酸盐通过单电子转移(SET)或者经硫酸根自由基阴离子夺氢得到目标产物 **3a** (Scheme 2).

图式 2 三氟甲基化反应可能机理

Scheme 2 Proposal mechanism of trifluoromethylation

2 结论

以喹喔啉-2(1*H*)-酮和 CF₃SO₂Na 三氟甲基化反应作为模型反应, 系统考察了溶剂、反应温度、反应时间和不同氧化剂及其用量对反应结果的影响, 获得了最优化反应条件. 在该最优化反应条件下, 系统考察不同取代基的喹喔啉-2(1*H*)-酮与 CF₃SO₂Na 的反应情况, 以较高产率制备了一系列 3-三氟甲基喹喔啉-2(1*H*)-酮化合物. 并通过控制试验对反应机理进行了初步研究, 提出了可能的反应机理. 与已有方法相比, 本方法具有操作简便、原料廉价易得、底物适用范围较广等优点, 为 3-三氟甲基喹喔啉-2(1*H*)-酮的制备提供了高效的途径.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点由天津光学 RY-I 熔点测试仪测定; ¹H NMR (TMS 为内标)和 ¹³C NMR (TMS 为内标)用 Bruke Avance Neo 400 核磁共振仪测定; 质谱由 HP5989A 测定; 高分辨质谱由 Thermo Q Exactive Plus 测定. 柱层析用 300~400 目尺寸的硅胶粉, 乙酸乙酯和石油醚作为洗脱剂. 氧化剂过硫酸铵((NH₄)₂S₂O₈)、过硫酸钾(K₂S₂O₈)、叔丁基过氧化氢(TBHP)、单过硫酸氢钾(Oxone), 原料喹喔啉-2(1*H*)-酮和 CF₃SO₂Na, 溶剂二甲亚砜(DMSO)、四氢呋喃(THF)、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)等试剂均购自伊诺凯科技有限公司, 其他喹喔啉-2(1*H*)-酮衍生物均根据文献方法制备^[32-36].

3.2 实验方法

将喹喔啉-2(1*H*)-酮衍生物(**1**, 0.5 mmol)、CF₃SO₂Na (**2a**, 0.6 mmol)和 2.0 equiv.的(NH₄)₂S₂O₈ 和 2 mL DMSO 置于 10 mL Schlenk 反应管中, 在 80 °C 温度下搅拌 20 h. 薄层色谱(TLC)检测反应结束后, 向反应混合液中加入 10 mL 水, 分别用 10 mL 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 经 Na₂SO₄ 干燥后, 减压浓缩, 经快速柱层析得到 3-三氟甲基喹喔啉-2(1*H*)-酮 **3a**~**3t**.

3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1*H*)-酮(**3a**): 87.9 mg, 产率 82%. 淡黄色固体, m.p. 147~149 °C (lit.^[37] 148~150 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 13.05 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.72 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ: 152.28, 146.42 (q, *J*=33.0 Hz), 134.37, 133.92, 130.41, 130.33, 124.58, 120.56 (q, *J*=276.4 Hz), 116.44; ¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆, 471 MHz) δ: -68.52. MS (EI) *m/z*: 214.1.

6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1*H*)-酮(**3b**): 102.56 mg, 产率 84%. 淡黄色固体, m.p. 144~145 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 12.02 (s, 1H), 7.39 (t, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.84 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 156.30, 151.87, 144.33 (q, *J*=33.3 Hz), 131.08, 128.78, 124.03, 120.69 (q, *J*=277.8 Hz), 117.38, 110.79, 56.22; ¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆, 376 MHz) δ: -68.45; MS (EI) *m/z*: 244.1; HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₈F₃N₂NaO [M + Na]⁺ 268.0436, found 268.0431.

6-氟-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1*H*)-酮(**3c**): 89.4 mg, 产率 77%. 淡黄色固体, m.p. 141~143 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 12.36 (s, 1H), 7.94~7.90 (m, 1H), 7.24~7.19 (m, 1H), 7.06~7.03 (m, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.64 (d, *J*=253.5 Hz), 152.04, 143.43 (q, *J*=32.3 Hz), 136.07 (d, *J*=13.1 Hz), 133.03 (d, *J*=11.1 Hz), 127.49, 120.44 (q, *J*=276.7 Hz), 112.93 (d, *J*=25.3 Hz), 102.11 (d, *J*=27.3 Hz); ¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆, 376 MHz) δ: -68.66, -104.22; MS (EI) *m/z*: 232.0; HRMS (ESI) calcd for C₉H₅F₄N₂NaO [M + Na]⁺ 256.0236, found 256.0238.

6-溴-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1*H*)-酮(**3d**): 105.5 mg, 产率 72%. 淡黄色固体, m.p. 157~158 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 13.21 (s, 1H), 7.13 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.88~7.85 (m, 1H), 7.35 (d, *J*=2.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 101 MHz) δ: 151.95, 145.66 (q, *J*=30.3 Hz), 136.37, 133.58, 132.16, 131.25, 120.34 (q, *J*=272.7 Hz), 118.26, 115.82; ¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆, 376 MHz) δ: -68.67; MS (EI) *m/z*: 292.0; HRMS (ESI) calcd for

$\text{C}_9\text{H}_5\text{BrF}_3\text{N}_2\text{NaO} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 315.9435, found 315.9428.

6-(三氟甲基)-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1*H*)-酮(**3e**): 104.3 mg, 产率 74%. 淡黄色固体, m.p. 152~154 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.18 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.70~7.65 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ : 151.99, 147.05 (q, $J=33.3$ Hz), 134.43, 132.64 (q, $J=32.3$ Hz), 131.71, 125.14, 120.57 (q, $J=125.2$ Hz), 120.28 (q, $J=4.0$ Hz), 118.71, 113.51 (q, $J=5.0$ Hz); ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376 MHz) δ : -61.83, -69.04; MS (EI) m/z : 282.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{F}_6\text{N}_2\text{NaO} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 306.0204, found 306.0208.

6,7-二氯-1-甲基-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1*H*)-酮(**3f**): 94.7 mg, 产率 67%. 淡黄色固体, m.p. 158~160 °C (lit.^[36] 159~161 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 13.16 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.50 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 151.79, 146.00 (q, $J=33.1$ Hz), 136.04, 134.01, 131.25, 129.78, 126.48, 120.20 (q, $J=277.5$ Hz), 117.36; ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 471 MHz) δ : -68.74; MS (EI) m/z : 282.0.

1-甲基-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1*H*)-酮(**3g**): 87.9 mg, 产率 77%. 淡黄色固体, m.p. 135~136 °C (lit.^[29] 135~137 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 7.98 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 156.42, 147.49 (q, $J=32.5$ Hz), 139.03, 135.99, 135.47, 129.53, 125.32 (q, $J=276.4$ Hz), 120.60, 34.42; ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 471 MHz) δ : -69.37; MS (EI) m/z : 228.1.

1-乙基-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1*H*)-酮(**3h**): 91.7 mg, 产率 76%. 淡黄色固体, m.p. 108~109 °C (lit.^[29] 107~109 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 7.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.34~4.30 (m, 2H), 1.27 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 155.96, 147.82 (q, $J=33.5$ Hz), 139.12, 138.96, 136.30, 135.76, 129.47, 126.42, 125.32 (q, $J=276.7$ Hz), 42.48, 17.42; ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 471 MHz) δ : -69.28; MS (EI) m/z : 242.1.

1-丁基-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1*H*)-酮(**3i**): 97.4 mg, 产率 72%. 淡黄色固体, m.p. 112~114 °C (lit.^[29] 111~113 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 7.99 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.68~1.62 (m, 2H), 1.46~1.38 (m, 2H), 0.94 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 151.43,

142.75 (q, $J=31.8$ Hz), 134.43, 134.34, 131.54, 130.97, 124.74, 120.56 (q, $J=277.1$ Hz), 115.70, 42.23, 29.35, 20.03, 14.13; ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 471 MHz) δ : -69.26; MS (EI) m/z : 270.1.

1-苄基-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1*H*)-酮(**3j**): 122.8 mg, 产率 81%. 淡黄色固体, m.p. 111~112 °C (lit.^[29] 110~112 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 8.17 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.80~7.60 (m, 2H), 7.68~7.63 (m, 3H), 7.53 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.02 (s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 156.15, 147.55 (q, $J=32.9$ Hz), 139.75, 139.63, 139.47, 139.33, 136.26, 135.53, 134.21, 133.64, 129.90, 125.21 (q, $J=276.8$ Hz), 120.74, 54.52; ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 471 MHz) δ : -69.48; MS (EI) m/z : 304.1.

1-(4-甲基苄基)-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1*H*)-酮(**3k**): 113.1 mg, 产率 76%. 淡黄色固体, m.p. 140~142 °C (lit.^[37] 141~142 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 8.00~7.98 (m, 1H), 7.75~7.71 (m, 1H), 7.56~7.54 (m, 1H), 7.48~7.45 (m, 1H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 2.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 156.65, 147.39 (q, $J=32.1$ Hz), 141.96, 139.20, 138.95, 137.42, 136.25, 135.82, 134.51, 132.13, 129.68, 125.29 (q, $J=276.6$ Hz), 120.88, 50.14, 25.86; ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 471 MHz) δ : -68.51; MS (EI) m/z : 318.1.

1-(3-甲基苄基)-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1*H*)-酮(**3l**): 122.1 mg, 产率 77%. 淡黄色固体, m.p. 153~155 °C (lit.^[30] 154~155 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 8.02~8.00 (m, 1H), 7.76~7.34 (m, 1H), 7.55 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49~7.46 (m, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 5.50 (s, 2H), 2.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 151.91, 143.43 (q, $J=32.4$ Hz), 138.46, 135.61, 134.54, 134.24, 131.49, 129.12, 128.65, 127.82, 124.94, 124.31, 121.66, 120.56 (q, $J=276.6$ Hz), 116.10, 45.65, 21.46; ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 471 MHz) δ : -68.48; MS (EI) m/z : 318.1.

1-(4-氟苄基)-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1*H*)-酮(**3m**): 143.0 mg, 产率 89%. 淡黄色固体, m.p. 137~139 °C (lit.^[37] 138~139 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 8.02 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.42~7.40 (m, 2H), 7.17 (t, $J=9.0$ Hz, 2H), 5.53 (s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 162.92, 160.98, 151.93, 143.35 (q, $J=31.9$ Hz), 134.41, 134.22, 131.87 (d, $J=3.2$ Hz), 131.54, 131.12, 129.65 (d, $J=8.2$ Hz), 124.97, 120.54 (q,

$J=276.8$ Hz), 115.98 (t, $J=11.0$ Hz), 44.99; ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 471 MHz) δ : -68.47, -116.58; MS (EI) m/z : 322.1.

1-(2-氟苄基)-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1H)-酮(**3n**): 134.9 mg, 产率 84%. 淡黄色固体, m.p. 131~133 °C (lit.^[30] 132~133 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 8.04~8.02 (m, 1H), 7.78~7.75 (m, 1H), 7.52~7.48 (m, 2H), 7.37~7.33 (m, 1H), 7.30~7.27 (m, 1H), 7.11~7.09 (m, 2H), 5.56 (s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 161.34, 159.39, 151.82, 147.37 (q, $J=32.8$ Hz), 134.54, 134.38, 131.59, 131.10, 130.08 (d, $J=8.3$ Hz), 128.75 (d, $J=3.7$ Hz), 125.22 (d, $J=3.7$ Hz), 125.06, 122.40 (d, $J=12.9$ Hz), 120.51 (q, $J=276.8$ Hz), 115.90 (t, $J=20.7$ Hz), 54.73; ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 471 MHz) δ : -68.51, -117.64; MS (EI) m/z : 322.1.

1-(4-氯苄基)-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1H)-酮(**3o**): 145.4 mg, 产率 86%. 淡黄色固体, m.p. 130~132 °C (lit.^[37] 132~133 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 7.98~7.96 (m, 1H), 7.68~7.64 (m, 1H), 7.51~7.49 (m, 1H), 7.44~7.40 (m, 1H), 7.28~7.24 (m, 2H), 7.14~7.11 (m, 1H), 6.89~6.87 (m, 1H), 5.44 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 151.92, 143.48 (q, $J=34.0$ Hz), 134.75, 134.40, 134.25, 132.61, 131.54, 131.12, 129.41, 129.14, 125.00, 120.53 (q, $J=276.6$ Hz), 115.97, 45.07; ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 471 MHz) δ : -68.48; MS (EI) m/z : 338.1.

1-(3-氯苄基)-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1H)-酮(**3p**): 119.7 mg, 产率 71%. 淡黄色固体, m.p. 161~162 °C (lit.^[37] 162~163 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 8.02~8.00 (m, 1H), 7.77~7.34 (m, 1H), 7.53~7.47 (m, 3H), 7.38~7.34 (m, 2H), 7.29~7.27 (m, 1H), 5.34 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 152.01, 143.58 (q, $J=33.3$ Hz), 138.27, 134.48, 134.22, 133.87, 131.52, 131.17, 131.05, 128.02, 127.37, 126.02, 124.98, 120.53 (q, $J=276.8$ Hz), 115.92, 45.22; ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 471 MHz) δ : -68.44; MS (EI) m/z : 338.1.

1-(2-氯苄基)-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1H)-酮(**3q**): 140.0 mg, 产率 83%. 淡黄色固体, m.p. 164~166 °C (lit.^[30] 166~167 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 7.98~7.96 (m, 1H), 7.68~7.64 (m, 1H), 7.51~7.49 (m, 1H), 7.44~7.40 (m, 1H), 7.28~7.24 (m, 2H), 7.14~7.11 (m, 1H), 6.89~6.87 (m, 1H), 5.44 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 151.82, 143.47 (q, $J=33.0$ Hz), 134.56, 134.41, 132.39, 132.23, 131.57, 131.16, 130.06, 129.66, 128.10, 127.59, 125.08, 120.48 (q, $J=276.7$ Hz),

115.70, 44.19; ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 471 MHz) δ : -68.51; MS (EI) m/z : 338.1.

1-(3-溴苄基)-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1H)-酮(**3r**): 139.0 mg, 产率 73%. 淡黄色固体, m.p. 144~146 °C (lit.^[29] 145~146 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 8.01~7.99 (m, 1H), 7.76~7.73 (m, 1H), 7.64 (t, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.54~7.52 (m, 1H), 7.49~7.46 (m, 2H), 7.33~7.27 (m, 2H), 5.54 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 151.76, 143.54 (q, $J=33.3$ Hz), 138.02, 134.23, 134.06, 131.54, 131.11, 130.97, 130.90, 130.21, 126.14, 124.83, 122.58, 120.28 (q, $J=277.2$ Hz), 115.63, 45.19; ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 471 MHz) δ : -68.48; MS (EI) m/z : 382.0.

1-(2-溴苄基)-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1H)-酮(**3s**): 154.3 mg, 产率 81%. 淡黄色固体, m.p. 137~139 °C (lit.^[29] 138~140 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 8.10~8.08 (m, 1H), 7.80~7.77 (m, 2H), 7.56~7.53 (m, 1H), 7.34~7.28 (m, 3H), 6.96~6.94 (m, 1H), 5.49 (s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 156.57, 148.09 (q, $J=33.5$ Hz), 139.34, 139.19, 138.58, 138.07, 136.34, 135.92, 134.72, 133.39, 132.40, 129.85, 127.12, 123.84 (q, $J=277.6$ Hz), 120.49, 51.50; ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 471 MHz) δ : -68.45; MS (EI) m/z : 382.0.

References

- [1] Carta, A.; Piras, S.; Loriga, G. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1179.
- [2] Shi, L.; Hu, W.; Wu, J.; Zhou, H.; Li, X. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2018**, *18*, 392.
- [3] Xu, Z.; Shaw, A. Y.; Dietrich, J.; Cappelli, A. P.; Nichol, G.; Hulme, C. *Mol. Diversity* **2012**, *16*, 73.
- [4] Moustafa, O. *J. Chin. Chem. Soc.* **2000**, *47*, 351.
- [5] Yang, Y.; Zhang, S.; Wu, B.; Ma, M.; Chen, X.; Qin, X.; He, M.; Hussain, S.; Jing, C.; Ma, B.; Zhu, C. *Chem. Med. Chem.* **2012**, *7*, 823.
- [6] Mao, P.; Zhu, J. L.; Yuan, J. W.; Yang, L. R.; Xiao, Y. M.; Zhang, C. *S. Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1529 (in Chinese). (毛璞, 朱军亮, 袁金伟, 杨亮茹, 肖咏梅, 张长森, 有机化学, **2019**, *39*, 1529.)
- [7] Wang, L. L.; Bao, P. L.; Liu, W. W.; Liu, S. T.; Hu, C. S.; Yue, H. L.; Yang, D. S.; Wei, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 3189 (in Chinese). (王雷雷, 鲍鹏丽, 刘维维, 刘思彤, 胡昌松, 岳会兰, 杨道山, 魏伟, 有机化学, **2018**, *38*, 3189.)
- [8] Hai, M.; Guo, L. N.; Wang, L.; Duan, X. H. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 895 (in Chinese). (海曼, 郭丽娜, 王乐, 段新华, 化学学报, **2019**, *77*, 859.)
- [9] Xie, L. Y.; Peng, S.; Yang, L. H.; Peng, C.; Lin, Y. W.; Yu, X.; Cao, Z.; Peng, Y. Y.; He, W. M. *Green Chem.* **2021**, *23*, 374.
- [10] Yang, L.; Gao, P.; Duan, X. H.; Gu, Y. R.; Guo, L. N. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1034.
- [11] Yuan, J. W.; Fu, J. H.; Liu, S. N.; Xiao, Y. N.; Mao, P.; Qu, L. B. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3203.
- [12] 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.
- [13] Gao, M.; Li, Y.; Xie, L.; Chauvin, R.; Cui, X. *Chem. Commun.*

- 2016, 52, 2846.
- [14] Gupta, A.; Deshmukh, M. S.; Jain, N. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 4784.
- [15] Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Veronique, G. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.
- [16] Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, 317, 1881.
- [17] Lawrence, D. S.; Copper, J. E.; Smith, C. D. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 594.
- [18] O'Brien, A. G.; Maruyama, A.; Inokuma, Y.; Fujita, M.; Baran, P. S.; Blackmond, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 53, 11868.
- [19] Wang, L.; Zhang, Y.; Li, F. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 3969.
- [20] Xue, W.; Su, Y.; Wang, K. H.; Cao, L.; Feng, Y.; Zhang, W.; Huang, D.; Hu, Y. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8, 887.
- [21] Zheng, Y.; You, Y.; Shen, Q.; Zhang, J.; Liu, L.; Duan, X.-H. *Org. Chem. Front.* **2020**, 7, 2069.
- [22] Chen, J.-Y.; Li, Y. H.; Mei, L.; Wu, H. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3040 (in Chinese).
(陈锦杨, 李玉涵, 梅兰, 吴红谕, 有机化学, **2019**, 39, 3040.)
- [23] Liu, K. J.; Deng, J. H.; Yang, J.; Gong, S. F.; Lin, Y. W.; He, J. Y.; Cao, Z.; He, W. M. *Green Chem.* **2020**, 22, 433.
- [24] Shi, S.-H.; Liang, Y.; Jiao, N. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 485.
- [25] Tang, S.; Liu, Y.; Lei, A. *Chem* **2018**, 4, 27.
- [26] Kingston, C.; Palkowitz, M. D.; Takahira, Y.; Vantourout, J. C.; Peters, B. K.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 72.
- [27] Chen, J. Y.; Zhong, C. T.; Gui, Q. W.; Zhou, Y. M.; Fang, Y. Y.; Liu, K. J.; Lin, Y. W.; Cao, Z.; He, W. M. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, 32, 475.
- [28] Chen, J. Y.; Wu, H. Y.; Gui, Q. W.; Yan, S. S.; Deng, J.; Lin, Y. W.; Cao, Z.; He, W. M. *Chin. J. Catal.* **2021**, 42, 1445.
- [29] Wei, Z. J.; Qi, S. J.; Xu, Y. H.; Liu, H.; Wu, J. Z.; Li, H. S.; Xia, C. C.; Duan, G. Y. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 5490.
- [30] Wang, J. Y.; Sun, B.; Zhang, L.; Xu, T. W.; Xie, Y. Y.; Jin, C. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8, 1942.
- [31] Sutherland, D. R.; Veguillas, M.; Oates, C. L.; Lee, A. L. *Org. Lett.* **2018**, 20, 6863.
- [32] Jacobsen, E. J.; Tenbrink, R. E.; Stelzer, L. S.; Belonga, K. L.; Im, H. K.; Im, W. B.; Sethy, V. H.; Tang, A. H. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 158.
- [33] Aoki, K.; Obata, T.; Yamazaki, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55, 255.
- [34] Chen, D.; Wang, Z. J.; Bao, W. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5768.
- [35] Carrër, A.; Brion, J. D.; Messaoudi, S.; Alami, M. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5606.
- [36] Landge, S. M.; Torok, B. *Catal. Lett.* **2008**, 22, 338.
- [37] Dou, G. Y.; Jiang, Y. Y.; Xu, K.; Zeng, C. C. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 2392.

(Cheng, F.)