

碘化铵催化 $\text{sp}^3 \text{C—H}$ 双胺化反应合成喹唑啉-4(3H)-酮

喻晓晓 柏汪恒 朱建业 张雨婷 张梦茹 吴际伟*

(安徽科技学院化学与材料工程学院 安徽凤阳 233100)

摘要 发展了一种在廉价碘化铵为催化剂的条件下, 利用芳烃苄位 $\text{sp}^3 \text{C—H}$ 氧化活化双胺化反应合成喹唑啉-4(3H)-酮类化合物的方法. 该反应中碘化铵作为催化剂, 过氧化氢叔丁醇(TBHP)作为氧化剂, 二甲基亚砜(DMSO)作为溶剂, 在 100 °C 下反应 20 h, 可以以中等到优良的产率得到喹唑啉-4(3H)-酮类化合物. 接着对该催化体系进行了机理研究和探索, 并推测了可能的反应机理. 该方法无需使用金属催化剂, 具有条件简单、底物适用范围广等优点, 因此具有潜在的工业应用的可能性.

关键词 碘化铵催化; 喹唑啉-4(3H)-酮; $\text{sp}^3 \text{C—H}$ 双胺化

Synthesis of Quinazolin-4(3H)-ones via Ammonium Iodide-Catalyzed Dual Amination of $\text{sp}^3 \text{C—H}$ BondsYu, Xiaoxiao Bai, Wangheng Zhu, Jianye Zhang, Yuting
Zhang, Mengru Wu, Jiwei*

(College of Chemistry and Materials Engineering, Anhui Science and Technology University, Fengyang, Anhui 233100)

Abstract A novel method for synthesizing quinazolin-4(3H)-ones was developed by using inexpensive ammonium iodide as catalyst via dual amination of aromatic benzylic position $\text{sp}^3 \text{C—H}$ bonds. In this reaction, ammonium iodide was used as catalyst, *tert*-butanol hydrogen peroxide (TBHP) was used as oxidant and dimethyl sulfoxide (DMSO) was used as solvent. The reaction was carried out at 100 °C for 20 h to obtain quinazolin-4(3H)-ones compounds with moderate to excellent yields. Furthermore, the mechanism investigations were conducted, and the possible reaction mechanism was depicted. Due to the method does not require use metal catalyst, and has the advantages of simple conditions and wide substrate application range, the present protocol has the potential to be widely applied.

Keywords ammonium iodine catalysis; quinazolin-4(3H)-ones; dual amination of $\text{sp}^3 \text{C—H}$ bonds

杂环胺类化合物广泛存在于自然界中, 是一类非常重要的有机化合物. 由于其数量庞大, 种类繁多, 且具有较高的生物活性, 很多年来一直备受国内外科学家的高度重视^[1]. 喹唑啉酮及其衍生物就是其中一类重要的杂环胺类化合物, 是许多天然产物的骨架结构^[2](图 1). 例如, 在天然产物如吴茱萸碱、常山碱等生物碱中都含有喹唑啉酮骨架结构. 同时喹唑啉酮及其衍生物也具有许多药物活性, 日常生活中可被用做安眠药、镇静药、抗惊厥药、抗菌药、抗糖尿病药、抗炎药和抗肿瘤药^[3]. 例如, 治疗失眠、神经衰弱的甲喹酮类药物, 精神类药物甲氯喹酮和用于治疗脑血管障碍脑性麻痹的药物氟

喹酮, 都含有喹唑啉酮的骨架结构. 因此, 如何高效、简便的合成喹唑啉酮及其衍生物一直是有机合成领域的研究热点.

化学家们也发展了许多方法, 通过从各种底物来构建喹唑啉酮及其衍生物^[4], 其中以 2-氨基苯甲酰胺为起始原料合成喹唑啉酮是最为经典的一种方法, 这种方法通常通过 2-氨基苯甲酰胺与羧酸衍生物在较为苛刻的条件下进行缩合^[5], 或与醛类化合物在强氧化剂的作用下进行制备^[6](Scheme 1, path a). 由于此类反应条件较为苛刻, 化学家们利用苄基 sp^3 碳作为 C1 连接子, 又开发出了一些新型喹唑啉酮合成的方法. 其中, Beller、

* Corresponding author. E-mail: wujw@ahstu.edu.cn

Received March 16, 2022; revised April 25, 2022; published online May 26, 2022.

Project supported by the Natural Science Foundation of Anhui Province (No. 2008085QB66), Anhui Science and Technology Talent Introduction Project (No. HCYJ201903) and Innovation and Entrepreneurship Training Program for College Students in Anhui Province (No. S202010879140).

安徽省自然科学基金(No. 2008085QB66)、安徽科技人才引进(No. HCYJ201903)和安徽省大学生创新创业训练计划(No. S202010879140)资助项目.

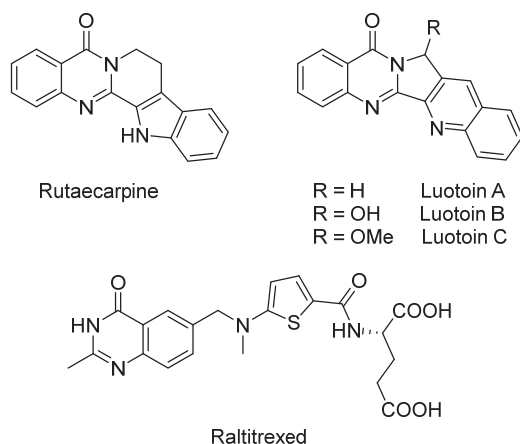
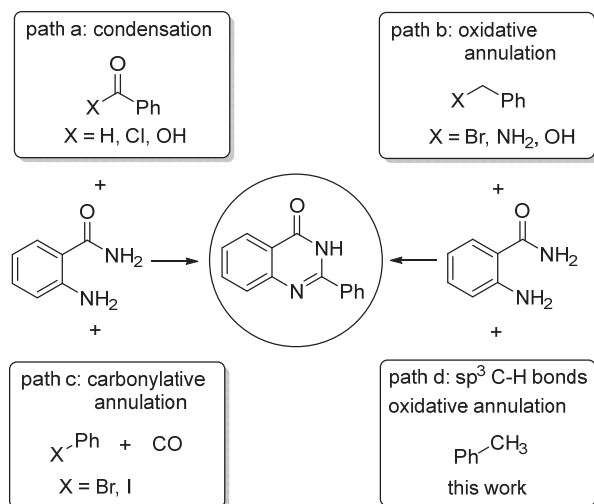


图1 含喹唑啉酮的天然产物和药物

Figure 1 Natural products and pharmaceuticals containing quinazolinone



图式1 邻氨基苯甲酰胺合成喹唑啉酮的策略

Scheme 1 Diverse syntheses of quinazolinones from anthranilamide

Shen 等课题组利用苯甲醇在金属催化剂如 Pd^[7]、Ru^[8]、Ir^[9]、Zn^[10]等催化下也成功地制备了喹唑啉酮及其衍生物(Scheme 1, path b). 随后, Nguyen 课题组^[11]通过苄胺的氧化成功地将苄胺应用到该领域中(Scheme 1, path b). 而在铜催化的需氧氧化体系中, 苄基卤化物也可以作为合成喹唑啉酮的原料^[12](Scheme 1, path b). 2013 年, Beller 等课题组^[13]在钯催化的条件下利用 CO 作为 C1 连接子, 使用 2-氨基苯甲酰胺和溴苯为起始原料, 也成功地合成了喹唑啉酮及其衍生物(Scheme 1, path c). 考虑到 CO 的廉价性, 该方法在喹唑啉酮的合成上具有一定的应用性, 但遗憾的是以上方法大多都需要在过渡金属的催化下才能进行, 导致最终产品中可能存在重金属的残留, 加大了后续纯化的难度, 在一定程度上限制了其在药物合成中的应用. 因此, 在无金属条件下实现喹

唑啉酮的绿色合成方法仍然是迫切需要的.

近年来, 随着绿色化学的发展, 氧化偶联反应已经成为有机合成最热门的研究领域之一^[14], 因为氧化偶联反应利用 C—H/X—H 偶联直接构建 C—C/C—X 避免了繁琐且耗时的底物预功能化, 具有较高的原子经济性符合可持续发展的要求. 因此, 利用氧化偶联的方法构建喹唑啉酮类化合物也吸引了化学家们的关注(Scheme 1, path d). 2014 年, Li 课题组^[15]报道了 2 倍化学计量的对甲苯磺酸促进的 2-氨基苯甲酰胺与苄位 sp^3 C—H 之间的氧化环化反应, 合成了 2-芳基喹唑啉酮. 尽管文章中探索了各种类型的底物, 但是过量酸的使用限制了底物的适用范围. 同年, Yin 课题组^[16]也报道了类似的转化, 通过使用固体负载多相催化剂, 利用氧气为氧化剂也实现了 2-芳基喹唑啉酮的合成. 尽管多相催化的优势是显而易见的, 但这些催化剂存在需要提前制备的缺点. 随后, 其他一些课题组也利用碘化物催化实现了杂环苄位的活化, 但是反应体系中需要加入 1 equiv. 的 $\text{Ph}_2\text{PO}_2\text{H}$, 进而限制了底物的适用性^[17]. 最近, Hong 课题组^[18]又报道了一种利用铁催化苄位 sp^3 C—H 活化的反应, 该反应具有较好的底物适用性, 但金属催化剂的使用无疑给后续的纯化增加了难度. 近年来, 碘化合物催化的氧化偶联反应取得了快速的发展^[19], 已经成为了一种构建化学键的有效方法. 因此我们希望开发出一种碘化物催化, 在无金属、无酸添加剂的条件下, 高效合成 2-芳基喹唑啉酮的方法.

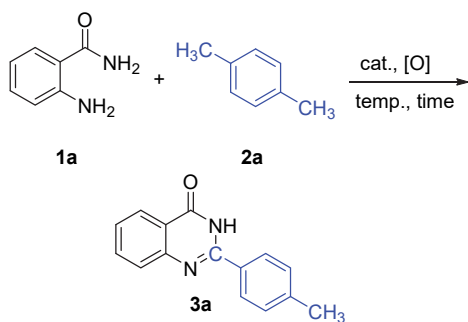
1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

对 2-氨基苯甲酰胺和芳烃苄位 sp^3 C—H 双胺化反应的条件进行了探究, 使用 2-氨基苯甲酰胺与对二甲苯作为反应模板, 对反应的催化剂、氧化剂、溶剂、反应时间和反应温度等条件进行了优化, 实验结果见表 1.

最初, 选用 2-氨基苯甲酰胺(**1a**, 0.3 mmol)和对二甲苯(**2a**, 0.5 mL)进行反应. 当加入四丁基碘化铵(TBAI, 10 mol%)作为催化剂, 过氧化氢叔丁醇(TBHP, 1.2 mmol)作为氧化剂, 二甲基亚砜(DMSO, 2 mL)作为溶剂, 在空气氛围中 100 °C 下反应 20 h 后, 可以 77% 的产率得到目标产物 2-(对甲苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(**3a**) (Entry 1). 为了进一步提高产率, 使用 KI、I₂、NH₄I、ZnI₂ 和 NIS 分别作为催化剂, 反应都能够顺利进行, 并且在使用 NH₄I 作为催化剂时目标产物 **3a** 的产率可以提高到 90% (Entries 2~6). 在不添加 NH₄I 作催化剂或使用 NH₄Cl 作催化剂进行反应时, 原料未转化, 无目标产物 **3a** 生成(Entries 7, 8). 由此可以看出, 碘化物的存在对该反应的发生至关重要. 使用氯苯、甲苯、N,N-二甲

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



Entry	Cat.	[O]	Solvent	Time/h	Yield ^b /%
1	TBAI	TBHP	DMSO	20	77
2	KI	TBHP	DMSO	20	76
3	I ₂	TBHP	DMSO	20	78
4	NH ₄ I	TBHP	DMSO	20	90
5	ZnI ₂	TBHP	DMSO	20	83
6	NIS	TBHP	DMSO	20	36
7	—	TBHP	DMSO	20	0
8	NH ₄ Cl	TBHP	DMSO	20	0
9	NH ₄ I	TBHP	PhCl	20	47
10	NH ₄ I	TBHP	PhCH ₃	20	36
11	NH ₄ I	TBHP	DMF	20	29
12	NH ₄ I	TBPB	DMSO	20	63
13	NH ₄ I	DTBP	DMSO	20	71
14	NH ₄ I	H ₂ O ₂	DMSO	20	0
15	NH ₄ I	Na ₂ S ₂ O ₈	DMSO	20	0
16	NH ₄ I	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈	DMSO	20	0
17	NH ₄ I	—	DMSO	20	0
18	NH ₄ I	TBHP	DMSO	12	53
19	NH ₄ I	TBHP	DMSO	16	74
20	NH ₄ I	TBHP	DMSO	24	90
21 ^c	NH ₄ I	TBHP	DMSO	20	63
22 ^d	NH ₄ I	TBHP	DMSO	20	87
23 ^e	NH ₄ I	TBHP	DMSO	20	76
24 ^f	NH ₄ I	TBHP	DMSO	20	90

^a Reaction conditions: mixture of **1a** (0.3 mmol), **2a** (0.5 mL), catalyst (0.03 mmol), oxidant (1.2 mmol), solvent (2 mL), stirred at 100 °C, under air for the indicated time unless otherwise noted. ^b Isolated yields. ^c 0.3 mL of **2a** was used. ^d 1 mL of **2a** was used. ^e 80 °C. ^f 110 °C.

基甲酰胺(DMF)作溶剂,都不利于该反应的进行,只能以 29%~47%的低产率得到目标产物 **3a** (Entries 9~11). 随后,考察了氧化剂对反应的影响. 实验结果表明氧化剂对该反应有较大的影响,在使用有机过氧化物如:过氧化氢叔丁醇(TBHP)、过苯甲酸叔丁酯(TBPB)、过氧化二叔丁基(DTBP)作氧化剂时可以得到中等到优秀的产率得到目标产物 **3a** (Entries 4, 12, 13). 而在使用无机过氧化物如:双氧水、过硫酸钠、过硫酸铵作氧化剂时,检测不到目标产物 **3a** 的生成(Entries 14~16),经过优化对比发现 TBHP 是该反应的最佳氧化剂. 在不添加氧化剂时,该反应不能发生(Entry 17),说明氧化剂的存在对该反应的发生是至关重要. 接着,在对反应时间的优化时,

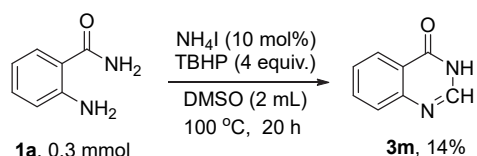
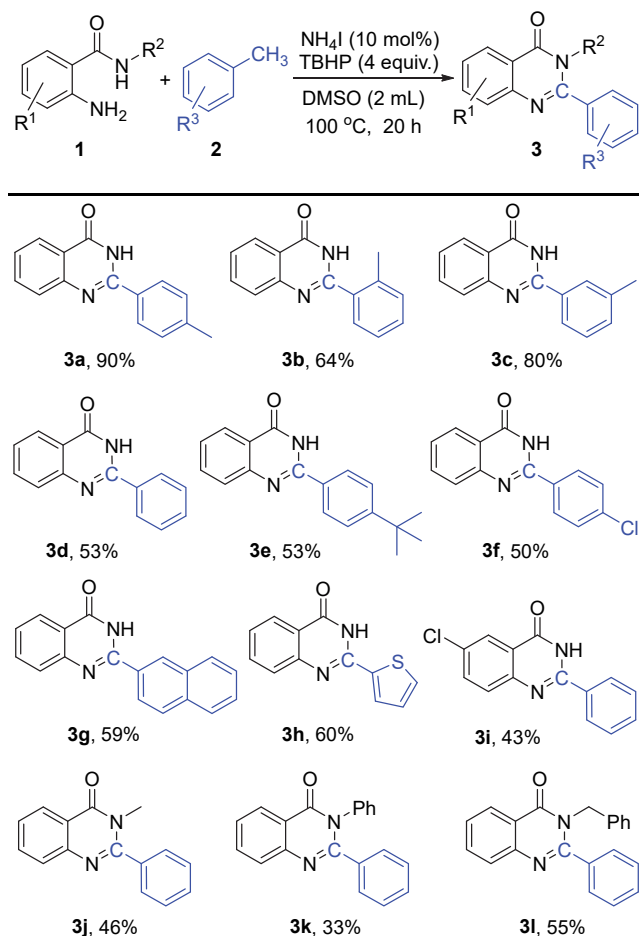
发现缩短反应时间目标产物的产率降低(Entries 18, 19),延长反应时间产率也没有提高(Entry 20),因此将反应的时间确定为 20 h. 随后,对原料对二甲苯 **2a** 的使用量进行了优化,经过对比发现对二甲苯的用量为 0.5 mL 时产率最高(Entries 4, 21, 22). 最后,对反应的温度进行了考察,实验结果表明 100 °C 是该反应最适宜的温度(Entries 4, 23, 24).

根据上述实验结果,最终得到的最优反应条件是:以 10 mol% 的 NH₄I 作为催化剂,4 equiv. 过氧化叔丁醇作为氧化剂,2-氨基苯甲酰胺 0.3 mmol, 对二甲苯 0.5 mL, 二甲苯基砷作为溶剂,空气条件下 100 °C 反应 20 h. 此时目标产物 2-(对甲苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(**3a**)产率最高达 90%.

1.2 反应底物适用性拓展

在上述最优条件下,对反应底物的官能团普适性进行了研究. 实验结果表明该反应具有良好的底物适用性,对于不同的芳烃苄位 sp³ C—H 和 2-氨基苯甲酰胺的衍生物都能得到中等及以上的产率,具体见表 2. 实验发现空间位阻对该反应的影响较小,当甲苯邻位、间位或对位连甲基取代基时,该反应都能顺利进行获得中等到优秀的产率(Table 2, **3a**~**3c**). 当使用甲苯与 2-氨基苯甲酰胺进行反应,可以以 53% 的产率得到目标产物 **3d**. 当甲苯苯环上 4 号位连有供电子基如叔丁基时,该反应也能以 53% 的产率得到相应的目标产物 **3e**. 在甲苯 4 号位引入吸电子基团,反应依然可以顺利进行,在苯环的 4-位连接氯原子时,反应以 50% 的产率得到对应产物 **3f**. 2-甲基萘在该反应体系中也具有较好的兼容性,能够以 59% 的产率得到目标产物 **3g**. 值得注意的是,当使用 2-甲基噻吩为原料时,实验也可以顺利进行,目标产物 **3h** 产率可以达到 60%. 接着,我们又对官能化的 2-氨基苯甲酰胺类底物进行了拓展,实验结果表明此反应中被取代的 2-氨基苯甲酰胺有着一定的适应性,能够取得中等的产率. 当使用 2-氨基-5-氯苯甲酰胺与甲苯进行反应,能够以 43% 的产率得到相应的目标产物 **3i**. 最后我们又尝试了 2-氨基-*N*-取代苯甲酰胺与甲苯反应合成带有 *N*-苯基和 *N*-烷基取代基的喹唑啉酮,当取代基是甲基、苯基和苄基时,分别以 46%、33% 和 55% 的产率得到相应的目标产物 **3j**~**3l**. 需要指出的是,除模板反应外,其余底物在标准条件下进行反应时会有副产物 **3m** 的生成. 控制实验表明副产物 **3m** 中的甲基源可能来自于 DMSO 或 TBHP (Scheme 2). 同时,部分反应中还存在原料 2-氨基苯甲酰胺氧化变坏的现象. 以上因素可能是导致除模板底物外,其余底物参与的反应收率不是非常理想的原因.

表 2 底物的普适性考察^{a,b}
Table 2 Substrate scope of the reaction

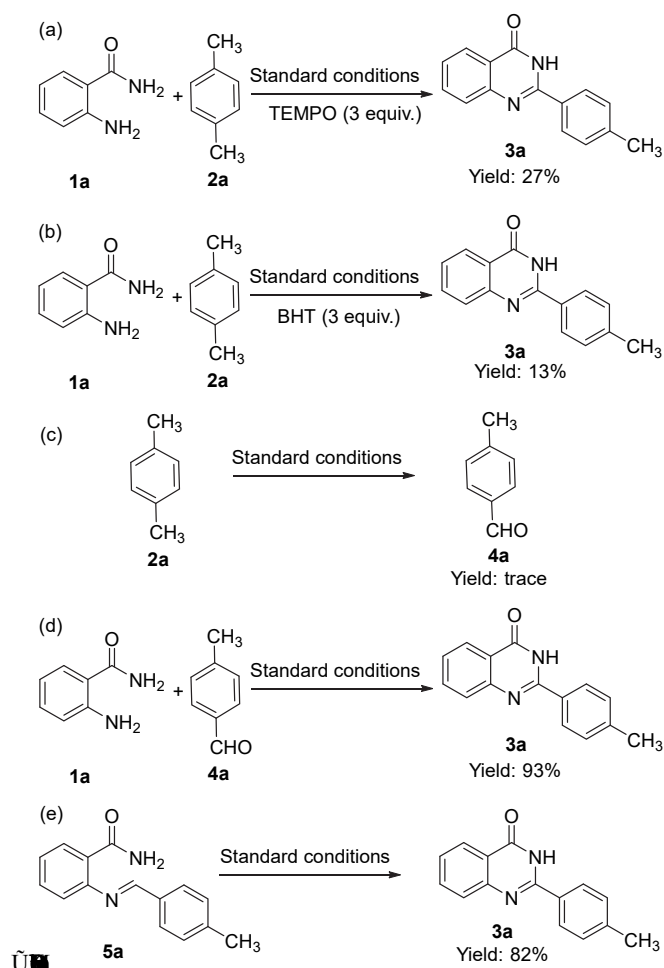


图式 2 喹唑啉-4(3H)-酮的生成
Scheme 2 Generation of quinazolin-4(3H)-one

1.3 反应机理的探讨

为了更好地了解反应历程,开展了一些对照试验如 Scheme 3 所示. 首先,在标准条件下添加自由基抑制剂 2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基(TEMPO)或 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT). 可以观察到目标化合物 **3a** 的产率有明显的下降,这表明该反应可能有自由基参与(Scheme 3a, Scheme 3b). 当反应在没有 **1a** 的情况下进行时,可以通过 GC-MS

观察到痕量的对甲基苯甲醛 **4a** 的生成(Scheme 3c). 随后,在标准条件下用对甲基苯甲醛代替对二甲苯进行反应时,能够以 93% 的收率得到目标产物 **3a** (Scheme



图式 3 对照实验

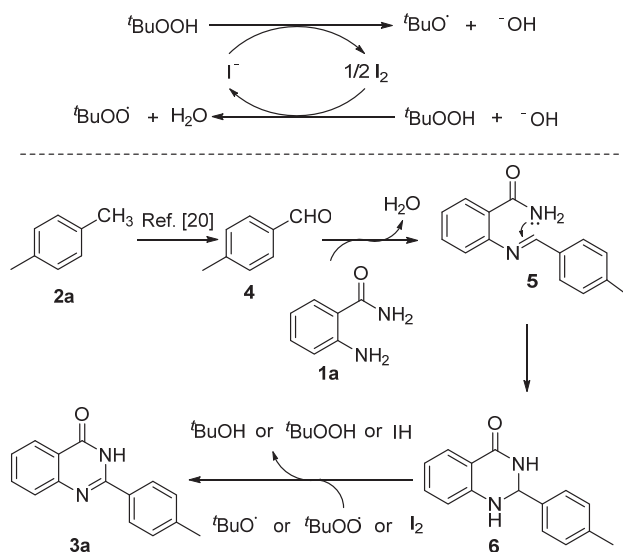
Scheme 3 Control experiments

3d). 基于此结果,我们认为对二甲苯被氧化成对甲基苯甲醛是反应转化的关键步骤. 在标准条件下用 2-((4-甲基亚苄基)氨基)苯甲酰胺(**5a**)进行反应,也能够以 82% 的产率得到目标产物 **3a** (Scheme 3e).

基于以上实验结果和文献报道^[20],推测了可能的反应机理如 Scheme 4. 首先,在 I^-/TBHP 的体系中,产生叔丁氧和叔丁基过氧自由基. 根据实验结果和文献的报道可知, **2a** 在 I^-/TBHP 的体系中经自由基历程生成对甲基苯甲醛 **4**. 然后 **1a** 与 **4** 经脱水缩合生成化合物 **5**. 最后, **5** 发生分子内亲核胺化反应,再氧化生成目标产物 **3a**.

2 结论

综上所述,我们开发了一种无金属、无酸添加剂的方法,利用廉价易得的 NH_4I 作为催化剂,使用 2-氨基苯甲酰胺和甲基芳烃作为起始材料,通过苄基 $\text{sp}^3 \text{C-H}$ 双胺化反应,实现了一系列 2-芳基喹唑啉酮的合成. 实验结果表明该反应体系对不同官能团取代的苄位 sp^3



图式 4 可能的反应机理

Scheme 4 Proposed reaction mechanism

C—H 均表现出了较强的兼容性, 取得了 33%~90% 的产率。通过控制实验推测出了该反应的可能反应历程。该方法与已报道的其他方法相比较, 反应中无需过渡金属催化剂, 体系简单, 且底物适用范围广。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

所有得到的产物均采用 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 进行表征, DMSO- d_6 作为溶剂, 并以四甲基硅烷(TMS)为内标。 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 分别在德国布鲁克 300M 或 400M 核磁共振仪测得。显微熔点测定仪为京泰克仪器有限公司生产的 XT-4 型显微熔点测定仪。采用市售 100~400 目硅胶板(SGF254)进行薄层分析。在 200~400 目硅胶上进行柱层析分离。2-氨基苯甲酰胺、甲苯类化合物、催化剂、氧化剂和溶剂等试剂均购买于国产试剂公司, 使用时无需进一步净化。2-氨基-*N*-取代苯甲酰胺按照文献方法合成。

3.2 实验方法

在 25 mL 干燥反应管中, 依次加入 2-氨基苯甲酰胺 **1a** (40.8 mg, 0.3 mmol)、 NH_4I (4.4 mg, 10 mol%)、对二甲苯(0.5 mL)、过氧化氢叔丁醇(1.2 mmol)、二甲基亚砜(2.0 mL)于 100 $^\circ\text{C}$ 油浴锅中搅拌反应 20 h, 反应过程中用薄层色谱(TLC)追踪反应进度, 反应结束后, 待反应液冷却至室温, 将反应中加入水(5 mL)淬灭反应并加入乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相并用无水 MgSO_4 干燥。将干燥后的有机相转入圆底烧瓶中, 加入适量硅胶, 经旋转蒸发仪除去溶剂后, 残余物经硅胶柱层析纯化, 使用乙酸乙酯和石油醚($V:V=1:3$)的混合物作洗

脱剂, 得到目标产物。

2-(对甲苯基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(**3a**): 白色固体, 63.7 mg, 产率 90%. m.p. 241.8~243.2 $^\circ\text{C}$ (Lit.^[4b] 244~246 $^\circ\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.44 (brs, 1H), 8.20~8.11 (m, 1H), 8.08 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.89~7.76 (m, 1H), 7.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.53~7.43 (m, 1H), 7.33 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 162.25, 152.20, 148.77, 141.38, 134.48, 129.86, 129.13, 127.64, 127.35, 126.31, 125.80, 120.86, 20.94; MS (EI) m/z : 236 [M^+].

2-(邻甲苯基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(**3b**): 白色固体, 45.3 mg, 产率 64%. m.p. 215.3~216.9 $^\circ\text{C}$ (Lit.^[15] 216~218 $^\circ\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.43 (s, 1H), 8.16 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.86~7.78 (m, 1H), 7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60~7.46 (m, 2H), 7.45~7.38 (m, 1H), 7.36~7.27 (m, 2H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.74, 154.34, 148.71, 136.08, 134.42, 134.21, 130.49, 129.85, 129.09, 127.33, 126.59, 125.75, 125.65, 1220.96, 19.52; MS (EI) m/z : 236 [M^+].

2-(间甲苯基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(**3c**): 白色固体, 56.7 mg, 产率 80%. m.p. 222.5~224.7 $^\circ\text{C}$ (Lit.^[15] 221~223 $^\circ\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.46 (s, 1H), 8.14 (dd, $J=7.9, 1.0$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.87~7.78 (m, 1H), 7.73 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.54~7.45 (m, 1H), 7.45~7.33 (m, 2H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 162.16, 152.34, 148.74, 137.87, 134.54, 132.61, 131.95, 128.46, 128.25, 127.45, 126.48, 125.81, 124.85, 120.96, 20.93; MS (EI) m/z : 236 [M^+].

2-苯基喹唑啉-4(3*H*)-酮(**3d**): 白色固体, 35.3 mg, 产率 53%. m.p. 234.8~236.9 $^\circ\text{C}$ (Lit.^[4b] 238~240 $^\circ\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.53 (s, 1H), 8.16 (t, $J=7.7$ Hz, 3H), 7.83 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.64~7.45 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 162.20, 152.28, 148.71, 134.55, 132.70, 131.35, 128.56, 127.74, 127.47, 126.53, 125.82, 120.96; MS (EI) m/z : 222 [M^+].

2-(4-叔丁基苯基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(**3e**): 白色固体, 44.2 mg, 产率 53%. m.p. 240.2~243.4 $^\circ\text{C}$ (Lit.^[15] 239~242 $^\circ\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.47 (s, 1H), 8.27~7.99 (m, 3H), 7.81 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.63~7.39 (m, 3H), 1.31 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 162.23, 154.26, 152.13, 148.82, 134.52, 129.91, 127.53, 127.42, 126.36, 125.81, 125.38, 120.90, 34.63, 30.86; MS (EI) m/z : 278 [M^+].

2-(4-氯苯基)喹啉-4(3H)-酮(**3f**): 白色固体, 38.4 mg, 产率 50%. m.p. 297.3~299.2 °C (Lit.^[4b] 293~295 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.58 (s, 1H), 8.32~8.05 (m, 3H), 7.83 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.52 (t, *J*=7.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 162.24, 151.42, 148.51, 136.25, 134.61, 131.60, 129.60, 128.65, 127.41, 126.65, 125.85, 120.97; MS (EI) *m/z*: 256 [M⁺].

2-(萘-2-基)喹啉-4(3H)-酮(**3g**): 黄色固体, 48.2 mg, 产率 59%. m.p. 248.6~250.3 °C (Lit.^[15] 248~251 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.65 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.30 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.12~7.90 (m, 3H), 7.89~7.75 (m, 2H), 7.70~7.48 (m, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 162.20, 152.20, 148.76, 134.62, 134.10, 132.26, 129.92, 128.93, 128.14, 128.07, 127.88, 127.63, 127.53, 126.88, 126.63, 125.87, 124.47, 121.04; MS (EI) *m/z*: 272 [M⁺].

2-(噻吩-2-基)喹啉-4(3H)-酮(**3h**): 白色固体, 41.0 mg, 产率 60%. m.p. 247.2~248.9 °C (Lit.^[15] 246~249 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.64 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 7.79 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 161.75, 148.61, 147.80, 137.33, 134.66, 132.13, 129.37, 128.47, 126.92, 126.30, 125.95, 120.85; MS (EI) *m/z*: 228 [M⁺].

6-氯-2-苯基喹啉-4(3H)-酮(**3i**): 白色固体, 33.1 mg, 产率 43%. m.p. 275.7~277.3 °C (Lit.^[4b] 294~295 °C); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.71 (s, 1H), 8.16 (d, *J*=6.7 Hz, 2H), 8.07 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.61~7.49 (m, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 161.26, 152.79, 147.45, 134.67, 132.40, 131.57, 130.72, 129.72, 128.60, 127.83, 124.83, 122.21; MS (EI) *m/z*: 256 [M⁺].

3-甲基-2-苯基喹啉-4(3H)-酮(**3j**): 白色固体, 32.6 mg, 产率 46%. m.p. 148.6~151.3 °C (Lit.^[15] 148~150 °C); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.17 (dd, *J*=7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.87~7.78 (m, 1H), 7.69~7.62 (m, 3H), 7.58~7.50 (m, 4H), 3.35 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 161.61, 156.10, 147.02, 135.37, 134.30, 129.76, 128.37, 128.23, 127.14, 126.83, 126.05, 120.11, 33.84; MS (EI) *m/z*: 236 [M⁺].

2,3-二苯基喹啉-4(3H)-酮(**3k**): 白色固体, 29.5 mg, 产率 33%. m.p. 167.0~169.9 °C (Lit.^[15] 168~171 °C); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.22~8.14

(m, 1H), 7.94~7.84 (m, 1H), 7.76 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.62~7.56 (m, 1H), 7.41~7.17 (m, 10H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 161.36, 155.16, 147.24, 137.81, 135.60, 134.76, 129.49, 128.88, 128.84, 128.54, 128.13, 127.46, 127.40, 127.14, 126.44, 120.73; MS (EI) *m/z*: 298 [M⁺].

3-苄基-2-苯基喹啉-4(3H)-酮(**3l**): 白色固体, 51.6 mg, 产率 55%. m.p. 167.5~170.0 °C (Lit.^[15] 167~169 °C); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.20 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.91~7.83 (m, 1H), 7.70 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.58 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.53~7.34 (m, 5H), 7.27~7.11 (m, 3H), 6.94~6.79 (m, 2H), 5.17 (s, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 161.37, 156.12, 146.94, 136.69, 135.10, 134.72, 129.67, 128.39, 128.20, 127.95, 127.32, 127.20, 127.05, 126.39, 126.23, 120.35, 48.18; MS (EI) *m/z*: 312 [M⁺].

喹啉-4(3H)-酮(**3m**): 白色固体, 6.1 mg, 产率 14%. m.p. 217.0~218.7 °C (Lit.^[4c] 214~216 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.29 (s, 1H), 8.16~8.08 (m, 2H), 7.86~7.79 (m, 1H), 7.68 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.57~7.50 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 161.21, 149.21, 145.89, 134.81, 127.69, 127.23, 126.30, 123.06; MS (EI) *m/z*: 146 [M⁺].

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a**~**3m** 的 ¹H NMR 和 ¹³C 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] (a) Witt, A.; Bergman, J. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 659.
(b) Mhaske, S. B.; Argade, N. P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9787.
- [2] (a) Cao, S. L.; Feng, Y. P.; Jiang, Y. Y.; Liu, S.; Ding, Y. G.; Li, R. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1915.
(b) He, L.; Li, H.; Chen, J.; Wu, X.-F. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 12065.
- [3] (a) De Laszlo, S. E.; Quagliato, C. S.; Greenlee, W. J.; Patchett, A. A.; Lotti, V. J.; Chen, T. B.; Scheck, S. A.; Faust, A. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3207.
(b) Kung, P. P.; Casper, M. D.; Cook, K. L.; Wilson-Lingardo, L.; Risen, L. M.; Vickers, T.; Ranken, A. R.; Blyn, L. B.; Wyatt, J. R.; Cook, P. D. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4705.
(c) Connolly, D. J.; Cusack, D.; O'Sullivan, T. P.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10153.
- [4] (a) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.
(b) Dong, Y.; Zhang, J.; Yang, J.; Yan, C.; Wu, Y. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 15344.
(c) Philips, A.; Raja, D.; Arumugam, A.; Lin, W.-Y.; Chandru Senadi, G. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1795.
(d) Bao, Y.; Yan, Y.; Xu, K.; Su, J.; Zha, Z.; Wang, Z. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4736.
- [5] (a) Purandare, A. V.; Gao, A. M.; Wan, H. H.; Somerville, J.; Burke, C.; Seachord, C.; Vaccaro, W.; Wityak, J.; Poss, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2669.
(b) Potewar, T. M.; Nadaf, R. N.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Sriniva-

- san, K. V. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 231.
- [6] (a) Hisano, T.; Ichikawa, M.; Nakagawa, A.; Tsuji, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 1910.
(b) Mitobe, Y.; Ito, S.; Mizutani, T.; Nagase, T.; Sato, N.; Tokita, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4075.
(c) Balakumar, C.; Lamba, P.; Kishore, D. P.; Narayana, B. L.; Rao, K. V.; Rajwinder, K.; Rao, A. R.; Shireesha, B.; Narsaiah, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4904.
- [7] Hikawa, H.; Ino, Y.; Suzuki, H.; Yokoyama, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7046.
- [8] Watson, A. J. A.; Maxwell, A. C.; Williams, J. M. J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 240.
- [9] (a) Zhou, J.; Fang, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7730.
(b) Zhao, D.; Zhou, Y.-R.; Shen, Q.; Li, J.-X. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 6486.
- [10] Sharif, M.; Opalach, J.; Langer, P.; Beller, M.; Wu, X.-F. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 8.
- [11] Nguyen, T. B.; Ermolenko, L.; Al-Mourabit, A. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2713.
- [12] Wei, H.; Li, T.; Zhou, Y.; Zhou, L.; Zeng, Q. *Synthesis* **2013**, 3349.
- [13] (a) Wu, X.-F.; He, L.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12635.
(b) Li, H.; He, L.; Neumann, H.; Beller, M.; Wu, X. F. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1336.
(c) Jiang, X.; Tang, T.; Wang, J.-M.; Chen, Z.; Zhu, Y.-M.; Ji, S.-J.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5082.
(d) You, S.; Huang, B.; Yan, T.; Cai, M. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *875*, 35.
- (e) Ram, S.; Sharma, A. K.; Das, P. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 14506.
- [14] (a) Zhao, Y.; Wang, H.; Hou, X.; Hu, Y.; Lei, A.; Zhang, H.; Zhu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15048.
(b) Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780.
(c) Tang, S.; Wang, P.; Li, H.; Lei, A. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 11676.
(d) Hu, X.; Zhang, G.; Bu, F.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1286.
(e) Liu, Y.; Shi, B.; Liu, Z.; Gao, R.; Huang, C.; Alhumade, H.; Wang, S.; Qi, X.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20863.
- [15] Zhao, D.; Wang, T.; Li, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6471.
- [16] Li, Q.; Huang, Y.; Chen, T.; Zhou, Y.; Xu, Q.; Yin, S.; Han, L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3672.
- [17] (a) Yang, L.; Shi, X.; Hu, B.; Wang, L. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 494.
(b) Liu, H.; Zhai, T.; Ding, S.; Hou, Y.; Zhang, X.; Feng, L.; Ma, C. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1096.
- [18] Jang, Y.; Lee, S. B.; Hong, J.; Chun, S.; Lee, J.; Hong, S. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 5435.
- [19] (a) Tan, C.; Liu, Y.; Liu, X.; Jia, H.; Xu, K.; Huang, S.; Wang, J.; Tan, J. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 780.
(b) Tan, C.; Liu, X.; Jia, H.; Zhao, X.; Chen, J.; Wang, Z.; Tan, J. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 881.
- [20] (a) Zhao, D.; Shen, Q.; Lia, J.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 339.
(b) Aruri, H.; Singh, U.; Kumar, S.; Kushwaha, M.; Gupta, A. P.; Wakarma, R. A. V.; Singh, P. P. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3638.

(Cheng, F.)