

新型含二氢喹唑啉酮的咖啡因衍生物的合成及生物活性研究

汪 蕾 于淑晶 杨 娜 王宝雷*

(南开大学化学学院 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

摘要 基于在咖啡因 8-位引入二氢喹唑啉酮活性基团的策略,以茶碱和酞红酸酐/5-溴酞红酸酐为原料,通过 *N*-甲基化、钯催化偶联、亲核加成-消除及缩合等多步反应,合成了 13 个未见文献报道的新型含二氢喹唑啉酮结构的咖啡因衍生物。生物活性测试结果表明,大部分化合物对小菜蛾(*Plutella xylostella* L.)表现出显著的杀虫活性,其中 1,3,7-三甲基-8-(4-(4-氧亚基-3-丙基-1,2,3,4-四氢喹唑啉-2-基)苯基)-3,7-二氢-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(**1a**)和 8-(4-(6-溴-3-(4-氟苄基)-4-氧亚基-1,2,3,4-四氢喹唑啉-2-基)苯基)-1,3,7-三甲基-3,7-二氢-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(**1m**)在 50 mg·L⁻¹ 时对小菜蛾的致死率分别可达 50%和 43%,尤其是 **1a** 在 10 mg·L⁻¹ 时仍有 20%的致死率。部分化合物也表现出了良好的除草活性,特别是 **1a** 在 100 mg·L⁻¹ 浓度下对油菜胚根的生长抑制率达到 96.6%,优于对照药氯磺隆。此外,部分化合物在 50 mg·L⁻¹ 时对油菜菌核病菌(*Sclerotinia sclerotiorum*)、辣椒疫霉病菌(*Phytophthora capsicum*)和苹果轮纹病菌(*Physalospora piricola*)等具有 50%以上的抑制活性,其中 **1a** 对辣椒疫霉病菌的抑制率可达 80.6%,远超过对照物咖啡因。**1a** 在杀虫、除草和抑菌测试中大都表现出良好的活性,可作为新型农药先导化合物继续开展深入结构优化。本研究结果对基于天然产物结构的新农药分子设计具有一定的参考价值。

关键词 黄嘌呤; 咖啡因; 二氢喹唑啉酮; 合成; 杀虫活性; 抑菌活性; 除草活性

Studies on the Synthesis and Biological Activities of Novel Dihydroquinazolinone-Containing Caffeine Derivatives

Wang, Lei Yu, Shujing Yang, Na Wang, Baolei*

(State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract Based on the strategy of introducing the “dihydroquinazolinone” bioactive group into 8-position of caffeine, thirteen novel caffeine derivatives containing dihydroquinazolinone moiety have been synthesized using theophylline and isatoic anhydride/5-bromoisatoic anhydride as materials, via multi-step reactions such as *N*-methylation, palladium-catalyzed coupling, nucleophilic addition-elimination and condensation, etc. The bioassay results showed that most of the compounds possess favourable insecticidal activity against *Plutella xylostella* L., among which 1,3,7-trimethyl-8-(4-(4-oxo-3-propyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-2-yl)phenyl)-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (**1a**) and 8-(4-(6-bromo-3-(4-fluorobenzyl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-2-yl)phenyl)-1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (**1m**) held lethality rate of 50% and 43% respectively at a test concentration of 50 mg·L⁻¹, especially **1a** still had 20% lethality rate at 10 mg·L⁻¹. Partial compounds also showed good herbicidal activities. In particular, **1a** held an growth inhibition rate of 96.6% against root of *Brassica campestris* L. at a test concentration of 100 mg·L⁻¹, which was better than that of the control chlorsulfuron. In addition, partial compounds possessed >50% fungicidal activities at 50 mg·L⁻¹ against *Sclerotinia sclerotiorum*, *Phytophthora capsicum*, *Physalospora piricola*, etc. The inhibitory activity of **1a** against *Phytophthora capsicum* reached 80.6%, which greatly exceeded that of the contrast caffeine. Compounds **1a** exhibited good biological activities in almost all the insecticidal, herbicidal and fungicidal bioassays, and could be considered as a novel pesticide lead compound to carry out further structural optimizations. The results of this study provide useful reference for the design of new pesticidal agents based on the structure of natural products.

Keywords xanthine; caffeine; dihydroquinazolinone; synthesis; insecticidal activity; fungicidal activity; herbicidal activity

农业是国民经济的基础,自 20 世纪初以来,为了应 对人口的持续性增长,大量的化肥和农药被投入农业生

* Corresponding author. E-mail: nkwb1@nankai.edu.cn

Received June 16, 2022; revised August 21, 2022; published online September 15, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22077070, 21772103).

国家自然科学基金(Nos. 22077070, 21772103)资助项目。

产,粮食丰产增收的同时,也伴随着农用化学品残留对生态系统的污染等问题的出现.所以,调整农药产品结构,发展高效、低毒、安全的新型农药势在必行^[1-2].

黄嘌呤(3,7-二氢-1*H*-嘌呤-2,6-二酮)是一种广泛存在于自然界的杂环生物碱,天然的黄嘌呤衍生物主要为黄嘌呤的甲基衍生物,包括咖啡因、茶碱及可可碱等.黄嘌呤衍生物因其对磷酸二酯酶的非特异性抑制作用而受到研究者较多关注.近年来,此类衍生物的临床医药应用规模不断扩大,其在各种治疗应用中所展现的重要活性功能已逐渐被探索出来,例如可以作为腺苷受体拮抗剂、组蛋白去乙酰化酶活性诱导剂、抗癌药物^[3-4]、抗哮喘药物或精神兴奋药物等^[5].此外,黄嘌呤衍生物在农药研究中的应用也受到了一定的关注,相关报道主要集中于对天然的甲基黄嘌呤生物碱咖啡因的研究.例如,咖啡因可表现为强效杀虫剂,在低剂量时很容易杀死无菌甲虫的幼虫^[6];咖啡因对植物细菌如马铃薯软腐病菌和青枯雷尔氏菌都表现出了良好的抑制活性等^[7].值得一提的是,咖啡因等黄嘌呤衍生物与人们日常饮食(茶叶、咖啡和可可豆等)密切相关,具有毒性小及生物相容性好等优点^[8],因此,基于黄嘌呤骨架结构进行新型农药活性分子设计有着较大的研究空间和开发潜力.

喹唑啉酮以及二氢喹唑啉酮是分子设计的重要活性结构片段.典型的镇静药物安眠酮^[9]、肌松药氟喹唑啉^[10]和杀菌剂氟喹唑啉^[11]等都具有喹唑啉酮结构骨架.研究表明喹唑啉酮类化合物具有广泛的生物活性,包括抗癌^[12]、抗炎^[13-14]、镇痛^[15]、降血糖^[16]和抗菌^[17]等.在少数报道中,喹唑啉酮类化合物还表现出了优异的除草活性^[18].此外,有研究表明在喹唑啉酮的2号位引入苯基,所得化合物抗真菌活性得到显著提升,且该类化合物大多具有良好的耐药性^[19].作为喹唑啉酮的氢化衍生物,二氢喹唑啉酮类化合物广泛分布在天然产物及药物分子中,已发现其具有良好的抗肿瘤^[20]、杀螨^[21]及杀虫^[22-23]等多种生物活性.Zhou等^[22-23]报道了2-位带有吡啶基吡唑基团的2,3-二氢喹唑啉酮类化合物对东方粘虫(*Mythimna separata* Walker)在5 mg·L⁻¹低浓度下仍具有80%的高效致死活性,相较于其喹唑啉酮类对应结构具有十分优越的杀虫潜力,同时也发现二氢喹唑啉酮杂环上带有烷基的比带有(杂)芳基的化合物有更显著的生物

活性优势^[22].然而二氢喹唑啉酮类化合物在农药领域的研究仍相对较少,因此将二氢喹唑啉酮结构片段作为药效团进行新农药分子设计的研究值得进行.

综合上述生物活性结构信息,本工作在甲基黄嘌呤衍生物咖啡因的结构骨架基础上,将2,3-二氢喹唑啉-4(1*H*)-酮片段以苯环为连接基团引入其C-8位,设计了一系列新型含二氢喹唑啉酮结构的咖啡因衍生物(图1),鉴于所带基团对合成化合物的反应性以及提高化合物生物活性的有利影响,我们将不同的烷基和取代苯基引入到母体结构中,对目标化合物进行合成和结构表征,并测试其杀菌、杀虫、除草等多种农药活性,探索构效关系,以期开发新型农药分子奠定基础.

1 结果与讨论

1.1 化合物的合成

如Scheme 1所示路线,分别以靛红酸酐**1**和5-溴靛红酸酐**3**为原料,参考文献方法^[24-25],通过加成消除反应制得邻氨基苯甲酰胺类中间体**2a~2i**和**4a~4d**.按照Scheme 2所示路线,茶碱(**5**)和碘甲烷以无水碳酸钾作碱,*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂,室温下反应得到中间体咖啡因**6**.中间体**6**和对溴苯甲醛在氩气氛围中以醋酸钨为催化剂,磷酸钾为碱,特戊酸为添加剂,无水DMF为溶剂,120 °C下反应7 h得到关键中间体甲酰基苯基取代的咖啡因**7**.**7**进而与中间体**2a~2i**在氩气氛围中及化学计量的三氟甲磺酸存在下,以水/乙醇(*V*:*V*=3:1)为溶剂、75 °C下反应1~5 h,可以44%~55%的产率得到目标化合物**Ia~Ii**.值得注意的是,与以往文献中选择单一溶剂和催化量的强酸的反应条件合成二氢喹唑啉酮类结构相比^[26],本工作选用化学计量的强酸以及水/乙醇混合溶剂体系,不仅使缩合反应顺利发生,更提高了转化率.以中间体**7**与中间体**4a~4d**在同样的条件下反应即可顺利获得目标产物**Ij~Im**.

1.2 化合物的波谱分析

目标化合物**Ia~Im**除甲基黄嘌呤骨架结构和苯环外,还含有二氢喹唑啉酮结构,其¹H NMR中典型的质子共振峰为邻氨基苯甲酰胺衍生物与醛缩合之后两个N原子之间的碳上的氢的共振峰,均在 $\delta \approx 6$ 处表现为

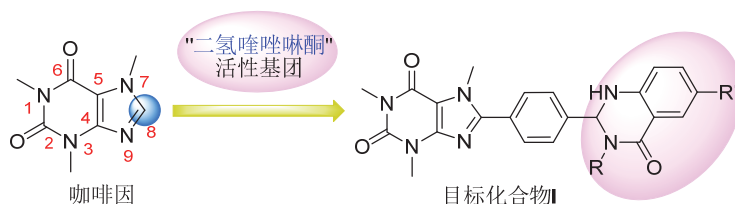
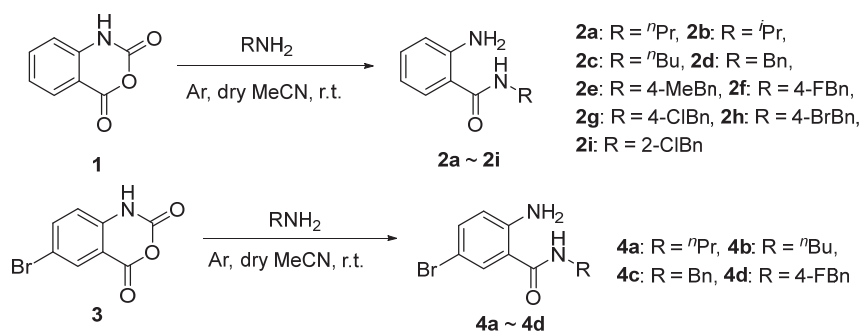
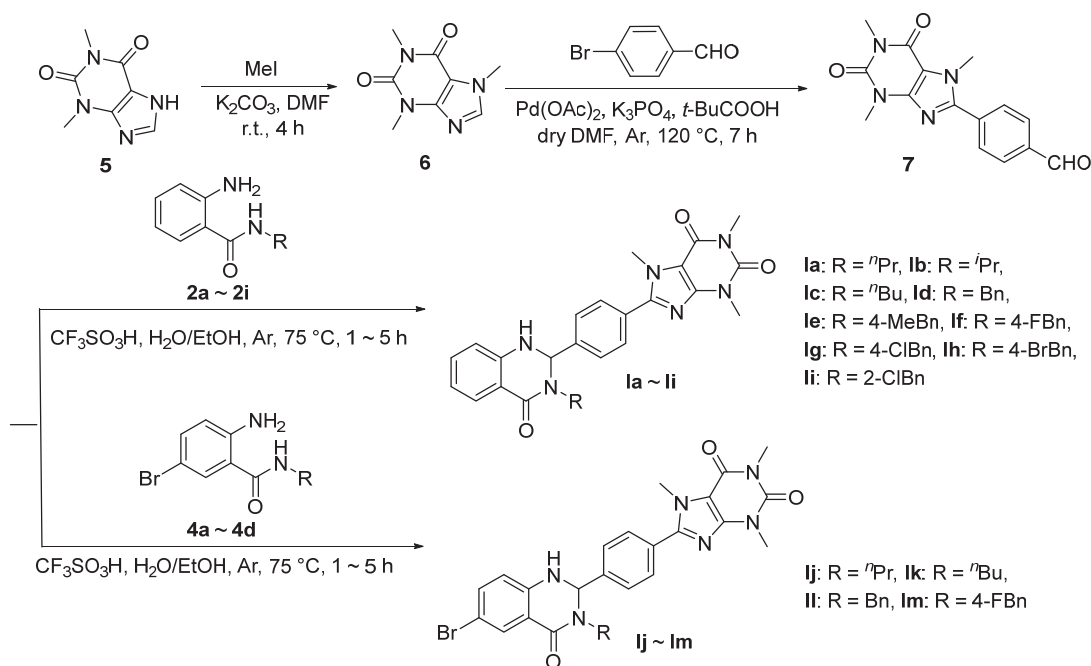


图1 目标化合物I的设计
Figure 1 Design of the title compounds I



图式 1 中间体 2a~2i 和 4a~4d 的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of the intermediates 2a~2i and 4a~4d



图式 2 目标化合物 1a~1m 的合成路线

Scheme 2 Synthetic route of the title compounds 1a~1m

单峰, 这是由于目标化合物的类缩醛结构碳上的质子受到两边相邻 N 的去屏蔽作用增强而呈现出低场的化学位移. 对于化合物 1d~1i、1l 和 1m 而言, 与其二氢喹唑啉酮结构的酰胺 N 直接相邻的 CH₂ 理论上应出现单峰, 但在 ¹H NMR 中表现出了 δ 5.5 和 3.7 左右两个双峰的化学位移, 这可能是因二氢喹唑啉酮环具有刚性骨架, N(3)-两侧同时较大体积基团(带有甲基黄嘌呤基团的苯环以及羰基氧)造成与其上所连苯基的单键旋转受阻, 使苯位上的两个氢处在不同的化学环境, 从而在不同化学位移处产生共振以及偶合裂分.

在目标化合物的 ¹³C NMR 中, δ ≈ 151 和 δ ≈ 152 处分别为黄嘌呤骨架中的两个羰基碳的吸收峰, 黄嘌呤骨架中与 N 直接相连的甲基碳的化学位移则在 δ 26~34. 与苯环相连的黄嘌呤的 8-位碳共振信号出现在 δ

163~161 处. 此外, 二氢喹唑啉酮环上两个 N 原子之间的碳的化学位移在 δ 70 处, 与 N 直接相连的亚甲基(CH₂)碳化学位移则在 δ 46 处.

1.3 生物活性测试结果及构效关系分析

表 1 列出了目标化合物 1a~1m 对小菜蛾以及油菜和稗草的生物活性测试结果, 可以看出大多数化合物在 200 和 100 mg·L⁻¹ 测试浓度下对小菜蛾表现出显著的杀虫活性, 随着浓度降低个别化合物如 1a 和 1m 较对照化合物咖啡因显示出更好的活性. 其中, 化合物 1a、1e、1f 和 1m 在 50 mg·L⁻¹ 对小菜蛾的致死率可达 37%~50%, 尤其是 1a 在 10 mg·L⁻¹ 测试浓度下仍有 20% 的致死率. 由构效关系分析可知, 当与喹唑啉酮环中 N 原子直接相连的基团(R)为取代苄基时, 苯环上所带给电子取代基 CH₃ 或吸电子取代基 F 均能导致较高的活性, 取

代基相对应化合物的活性顺序为 4-甲基苄基(**Ie**)>4-氟苄基(**If**)>苄基(**Id**)>4-溴苄基(**Ih**)>4-氯苄基(**Ig**)。值得一提的是,当苯环上含氯取代基时,相对应化合物的活性顺序是 2-氯苄基(**Ii**)>4-氯苄基(**Ig**)。比较表中数据还可得知,当喹唑啉酮结构的苯环部分上有溴取代(**Ij**~**Im**)时的活性大多优于无取代(**Ia**~**Ii**)的苯环。值得一提的是,除化合物 **Ia** ($R=^nPr$)在 $10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 下仍有 20% 的致死率外, R 为取代苄基的化合物的杀虫活性都优于为 R 为烷基的化合物。

如表 1 中所示,除草初筛结果表明半数化合物对油菜表现出了良好的胚根生长抑制率,尤其是化合物 **Ia**、**Ic** 和 **If** 在 $100\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 测试浓度下的抑制率都超过了 50%,其中 **Ia** 和 **Ic** 分别达到了 96.6% 和 67.5%,在该测试浓度下优于对照药氯磺隆。另外,部分化合物在 $10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 测试浓度下对油菜胚根生长仍有一定抑制作用。由构效关系分析可知,喹唑啉酮环上 R 基团为烷基(**Ia**、**Ic**)时的除草活性高于取代苄基(**Id**~**If**),相对应化合物的活性顺序为正丙基(**Ia**, 96.6%)>正丁基(**Ic**, 67.5%)>4-氟苄基(**If**, 51.7%)>苄基(**Id**, 46.0%)>4-甲基苄基(**Ie**, 20.8%)。化合物 **If** 和 **Ig** 在 $100\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下对稗草茎叶分别具有 47.6% 和 33.3% 的抑制活性,而此系列其他化合物对稗草未表现出除草活性。

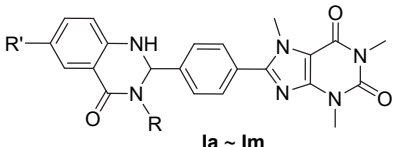
表 2 列出了目标化合物 **Ia**~**Im** 对 6 种供试植物病菌的测试结果,表明大多数化合物在 $50\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 测试浓度下对番茄早疫病菌和小麦纹枯病菌抑制活性较弱,然而对油菜菌核病菌具有较好的抑菌活性,多数化合物的抑制率超过 50%,尤其是化合物 **If** 和 **Ij** 具有 70% 以上的抑制率,优于对照化合物咖啡因,但低于对照药噁菌酯和百菌清。部分化合物对辣椒疫霉菌表现出了良好的抑菌活性,尤其是化合物 **Ia** 的抑菌活性可达到 80.6%,远超过对照物咖啡因,与对照药百菌清接近。由构效关系分析可知,当喹唑啉酮环上 R 基团为取代苄基时,针对油菜菌核病菌,取代基相对应化合物的活性顺序为 4-氟苄基(**If**, 75.0%)>4-甲基苄基(**Ie**, 65.6%)>2-氯苄基(**Ii**, 62.5%)>4-氯苄基(**Ig**, 50.0%)>4-溴苄基(**Ih**, 43.8%)。总体来看, R 基团为烷基(**Ia**~**Ic**、**Ij**、**Ik**)时对辣椒疫霉菌的抑制活性均优于 R 基团为取代苄基(**Id**~**Ii**、**Il**、**Im**)的化合物。部分化合物对苹果轮纹病菌也具有较好的抑制活性,其中 **Ic**、**Ie**、**If**、**Ii**、**Ik** 和 **Im** 的抑菌活性超过 50%。

2 结论

以茶碱和靛红酸酐/5-溴靛红酸酐为原料,通过 N -甲基化、钯催化偶联、亲核加成-消除及缩合等多步反

表 1 目标化合物 **I** 的杀虫、除草活性

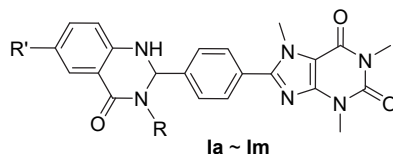
Table 1 Insecticidal and herbicidal activities of the title compounds **I**



Compd.	R	R'	致死率/%				抑制率/%			
			小菜蛾				油菜		稗草	
			$200\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$	$100\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$	$50\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$	$10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$	$100\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$	$10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$	$100\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$	$10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$
Ia	nPr	H	90	73	50	20	96.6	0	0	0
Ib	iPr	H	47	n.t. ^a	n.t.	n.t.	0	0	0	0
Ic	nBu	H	43	n.t.	n.t.	n.t.	67.5	5.2	0	0
Id	Bn	H	60	30	n.t.	n.t.	46.0	0	0	0
Ie	4-MeBn	H	100	60	37	n.t.	20.8	2.2	0	0
If	4-FBn	H	75	55	40	n.t.	51.7	7.7	47.6	0
Ig	4-ClBn	H	30	n.t.	n.t.	n.t.	0	0	33.3	0
Ih	4-BrBn	H	50	30	n.t.	n.t.	0	0	0	0
Ii	2-ClBn	H	60	37	n.t.	n.t.	0	0	0	0
Ij	nPr	Br	68	45	n.t.	n.t.	0	0	0	0
Ik	nBu	Br	60	37	n.t.	n.t.	0	0	0	0
Il	Bn	Br	60	40	n.t.	n.t.	0	0	0	0
Im	4-FBn	Br	90	77	43	n.t.	0	0	0	0
C-1 ^b	—	—	90	70	n.t.	n.t.	12.8	0	0	0
C-2 ^c	—	—	100	100	82	47	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
C-3 ^d	—	—	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	64.1	54.6	71.4	66.7

^a n.t.=not tested; ^b C-1=caffeine; ^c C-2=Diffubenzuron; ^d C-3=Chlorsulfuron.

表2 目标化合物 **I** (50 mg·L⁻¹) 的抑菌活性(抑制率/%)
Table 2 Fungicidal activities (inhibition rate/%) of the title compounds **I** (50 mg·L⁻¹)



Compd.	R	R'	番茄早疫病菌	辣椒疫霉病菌	油菜菌核病菌	黄瓜灰霉病菌	苹果轮纹病菌	小麦纹枯病菌
Ia	ⁿ Pr	H	42.9	80.6	50.0	10.5	23.3	8.2
Ib	ⁱ Pr	H	14.3	77.4	46.9	10.5	46.4	18.8
Ic	ⁿ Bu	H	21.4	54.8	59.4	10.5	59.4	12.9
Id	Bn	H	7.1	25.8	50.0	15.8	26.1	25.9
Ie	4-MeBn	H	35.7	9.7	65.6	5.3	53.6	10.6
If	4-FBn	H	28.6	16.1	75.0	5.3	55.1	20
Ig	4-ClBn	H	21.4	6.5	50.0	15.8	33.3	12.9
Ih	4-BrBn	H	7.1	6.5	43.8	5.3	44.9	9.4
Ii	2-ClBn	H	7.1	6.5	62.5	21.1	66.7	25.9
Ij	ⁿ Pr	Br	35.7	45.2	71.9	15.8	30.4	10.6
Ik	ⁿ Bu	Br	7.1	6.5	62.5	21.1	66.7	25.9
Il	Bn	Br	21.4	16.1	50.0	5.3	40.6	8.2
Im	4-FBn	Br	21.4	6.5	34.4	5.3	59.4	10.6
C-1 ^a	—	—	22.2	44.8	50.0	13.6	7.2	9.4
C-2 ^b	—	—	92.9	96.8	100.0	15.8	88.4	65.9
C-3 ^c	—	—	42.9	87.1	100.0	57.9	89.9	77.6

^a C-1=caffeine; ^b C-2=Azoxystrobin; ^c C-3=Chlorothalonil.

应, 合成了 13 个未见文献报道的新型含二氢喹啉酮结构的咖啡因衍生物(**Ia**~**Im**), 通过熔点、¹H NMR、¹³C NMR 和 HRMS 进行了结构确证和表征. 生物活性测试结果表明, 大部分目标化合物对小菜蛾表现出显著的杀虫活性, 化合物 **Ia** 和 **Im** 较对照化合物咖啡因显示出更好的活性; 部分目标化合物对油菜和稗草表现出了较好的除草活性, 对油菜菌核病菌、辣椒疫霉病菌以及苹果轮纹病菌等多种植物病原真菌也显示出良好的抑制活性, 与咖啡因及对照药剂具有可比性. 值得注意的是, 化合物 **Ia** 在杀虫、除草、抑菌测试实验中都表现出了良好的生物活性, 可作为新型农药先导化合物继续开展深入结构优化. 本文研究结果对基于天然产物结构的新农药分子设计具有一定的参考价值.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

X-4 型数字显示显微熔点仪(温度计未校正); Bruker Avance 400 型核磁共振仪(以 TMS 为内标); Bruker Avance 600 型核磁共振仪(以 TMS 为内标); Bruker solarix XR 型傅立叶变换高分辨质谱仪. 所用试剂均为国产分析纯, 使用前未经处理.

3.2 实验方法

3.2.1 中间体 **2** 和 **4** 的合成

化合物 **2a**~**2i**、**4a**~**4d** 按照文献[24, 27~29]合成.

2-氨基-*N*-丙基苯甲酰胺(**2a**): 黄褐色固体, 产率 90.1%. m.p. 104 °C (lit.^[24] 104 °C).

2-氨基-*N*-异丙基苯甲酰胺(**2b**): 黄褐色固体, 产率 89.7%. m.p. 146~148 °C (lit.^[24] 147 °C).

2-氨基-*N*-丁基苯甲酰胺(**2c**): 黄褐色固体, 产率 95.7%. m.p. 84~87 °C (lit.^[24] 83~85 °C).

2-氨基-*N*-苄基苯甲酰胺(**2d**): 白色固体, 产率 77.9%. m.p. 119 °C (lit.^[24] 120 °C).

2-氨基-*N*-(4-甲基苄基)苯甲酰胺(**2e**): 白色固体, 产率 86.8%. m.p. 139 °C (lit.^[24] 139 °C).

2-氨基-*N*-(4-氟苄基)苯甲酰胺(**2f**): 白色固体, 产率 74.1%. m.p. 123 °C (lit.^[27] 123 °C).

2-氨基-*N*-(4-氯苄基)苯甲酰胺(**2g**): 白色固体, 产率 83.7%. m.p. 140 °C (lit.^[27] 142 °C).

2-氨基-*N*-(4-溴苄基)苯甲酰胺(**2h**): 白色固体, 产率 82.5%. m.p. 129 °C (lit.^[28] 128.1~129.6 °C).

2-氨基-*N*-(2-氯苄基)苯甲酰胺(**2i**): 白色固体, 产率 77.4%. m.p. 131 °C (lit.^[27] 131 °C).

2-氨基-5-溴-*N*-丙基苯甲酰胺(**4a**): 褐色固体, 产率 97.0%. m.p. 140 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.42 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.28 (dd, *J*=8.5, 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.59 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, Ar-H), 6.08 (s, 1H, N-H), 5.45 (s, 2H, NH₂), 3.38 (dd, *J*=13.5, 6.6 Hz, 2H, N-CH₂), 1.70~1.60 (m, 2H, CH₂), 1.01 (t, *J*=7.4 Hz, 3H, CH₃);

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 168.1, 147.5, 134.7, 129.5, 118.9, 118.0, 107.7, 41.5, 22.9, 11.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 257.0284, found 257.0288.

2-氨基-5-溴-*N*-丁基苯甲酰胺(**4b**): 褐色固体, 产率 87.1%. m.p. 178~180 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.28~7.25 (m, 1H, Ar-H), 6.57 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, Ar-H), 5.97 (s, 1H, N-H), 5.48 (s, 2H, NH_2), 3.40 (td, $J=7.1, 5.9$ Hz, 2H, N- CH_2), 1.59~1.44 (m, 2H, CH_2), 1.40~1.33 (m, 2H, CH_2), 0.96 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, N- CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 168.1, 147.5, 134.7, 129.5, 118.9, 118.0, 107.7, 39.6, 31.7, 20.2, 13.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271.0441, found 271.0441.

2-氨基-*N*-苄基-5-溴苯甲酰胺(**4c**): 白色固体, 产率 74.0%. m.p. 144~146 °C (lit.^[29] 140~141 °C).

2-氨基-5-溴-*N*-(4-氟苄基)苯甲酰胺(**4d**): 白色固体, 产率 77.4%. m.p. 180 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.33 (s, 1H, Ar-H), 7.25~7.19 (m, 3H, Ar-H), 6.98 (t, $J=8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 6.51 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, Ar-H), 6.20 (s, 1H, N-H), 5.50 (s, 2H, NH_2), 4.48 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, N- CH_2); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 166.9, 146.8, 134.1, 132.7, 128.5 (d, $J=8.0$ Hz), 120.4, 118.0, 116.1, 114.8, 114.6, 106.6, 42.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrFN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323.0190, found 323.0194.

3.2.2 中间体咖啡因 **6** 的合成

向 250 mL 圆底烧瓶中加入茶碱(**5**, 9.0 g, 50 mmol)、无水碳酸钾(10.4 g, 75 mmol)和 50 mL *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF), 磁力搅拌使其混合均匀, 再加入碘甲烷(3.7 mL, 60 mmol), 室温搅拌 4 h. 向反应完的体系中加入 50 mL 水, 混合物用二氯甲烷萃取(100 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩得中间体 **6**, 白色固体, 产率 78%. m.p. 236~238 °C (lit.^[30] 234~236 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.49 (s, 1H, N-H), 3.97 (s, 3H, N- CH_3), 3.55 (s, 3H, N- CH_3), 3.37 (s, 3H, N- CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.4, 151.7, 148.7, 141.4, 107.6, 33.6, 29.7, 27.9.

3.2.3 中间体 1,3,7-三甲基-8-(对甲酰基苯基)-黄嘌呤(**7**)的合成

在氩气氛围下向 100 mL 三颈瓶中加入咖啡因(**6**, 4 g, 20 mmol)、对溴苯甲醛(5.2 g, 30 mmol)、磷酸钾(8.7 g, 40 mmol)、醋酸钡(230 mg, 1 mmol)、特戊酸(210 mg, 2 mmol)和 25 mL 超干 DMF, 120 °C 搅拌 7 h[薄层色谱(TLC)检测反应完全]. 反应结束, 冷却至室温, 用硅藻土过滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤(10 mL $\times$ 3), 得到红棕色反应液. 向反应液中加入 50 mL 水, 混合物用二氯甲烷

(50 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 残余物经柱色谱分离, 用二氯甲烷/乙酸乙酯($V:V=3:1$)洗脱得中间体 **7**^[25], 白色固体, 产率 25.2%. m.p. 216~218 °C (lit.^[25] 218~219 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.10 (s, 1H, CHO), 8.04 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, Ar-H), 7.90 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, Ar-H), 4.11 (s, 3H, N- CH_3), 3.62 (s, 3H, N- CH_3), 3.43 (s, 3H, N- CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 190.3, 154.5, 150.5, 149.3, 147.2, 136.1, 132.8, 129.0, 128.8, 108.1, 33.1, 28.8, 27.0.

3.2.4 目标化合物 **1a~1i** 的合成

在氩气氛围下向 50 mL 施伦克管中加入中间体 **7** (0.268 mmol)、中间体 **2a~2i** (0.322 mmol)、1.5 mL H_2O 和 0.5 mL EtOH, 用微量注射器加入 12 μL 三氟甲磺酸, 将混合物于 75 °C 下磁力搅拌反应 1~5 h (TLC 监测). 待反应完全后, 冷却, 减压浓缩后残余物经柱色谱分离, 用二氯甲烷/乙酸乙酯($V:V=5:1$)洗脱得到目标化合物 **1a~1i**.

1,3,7-三甲基-8-(4-(4-氧亚基-3-丙基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)苯基)-3,7-二氢-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(**1a**): 黄色固体, 产率 52.8%. m.p. 183~185 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.93 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, Ar-H), 7.64 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.49 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.22 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 6.83 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, Ar-H), 6.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 5.78 (s, 1H, N-CH), 4.90 (d, $J=16.1$ Hz, 1H, N-H), 4.00 (s, 3H, N- CH_3), 3.57 (s, 3H, N- CH_3), 3.40 (s, 3H, N- CH_3), 1.68~1.57 (m, 2H, CH_2), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 2H, CH_2), 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 163.7, 156.2, 152.3, 151.8, 148.9, 145.2, 143.3, 134.2, 130.4, 129.8, 129.2, 127.5, 120.3, 117.2, 115.4, 109.4, 72.1, 47.5, 34.6, 30.5, 28.7, 21.8, 12.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459.2139, found 459.2141.

8-(4-(3-异丙基-4-氧亚基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)苯基)-1,3,7-三甲基-3,7-二氢-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(**1b**): 白色固体, 产率 54.5%. m.p. 134 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.62 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, Ar-H), 7.48 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, Ar-H), 7.21 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 6.87 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, Ar-H), 6.49 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 5.81 (s, 1H, C-H), 4.99 (dt, $J=13.6, 6.9$ Hz, 1H, C-H), 4.02 (s, 3H, N- CH_3), 3.60 (s, 3H, N- CH_3), 3.42 (s, 3H, N- CH_3), 1.35 (d, $J=6.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.00 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 162.5, 159.3, 155.6, 151.7, 151.2, 148.2, 144.4, 143.6, 133.4, 129.6, 128.5, 126.3, 120.0, 117.9, 115.0, 108.7, 66.6, 45.5, 33.9, 29.8, 28.08, 20.9, 20.6; HRMS

(ESI) calcd for $C_{25}H_{27}N_6O_3$ $[M+H]^+$ 459.2139, found 459.2138.

8-(4-(3-丁基-4-氧亚基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)苯基)-1,3,7-三甲基-3,7-二氢-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(**1c**): 黄色固体, 产率 55.4%. m.p. 159 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.97 (d, $J=7.1$ Hz, 1H, Ar-H), 7.67 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.53 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.27 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 6.86 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 6.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 5.82 (s, 1H, C-H), 4.88 (s, 1H, N-H), 4.15~4.10 (m, 1H, N-CH₂), 4.08 (s, 3H, N-CH₃), 3.61 (s, 3H, N-CH₃), 3.43 (s, 3H, N-CH₃), 2.82~2.75 (m, 1H, N-CH₂), 1.62~1.60 (m, 2H, CH₂), 1.40~1.36 (m, 2H, CH₂), 0.92 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.0, 155.6, 151.7, 151.1, 148.2, 144.5, 142.5, 133.5, 129.7, 129.1, 128.5, 126.9, 119.6, 116.5, 114.7, 108.7, 71.1, 44.9, 33.9, 29.9, 29.8, 28.0, 20.2, 13.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{29}N_6O_3$ $[M+H]^+$ 473.2296, found 473.2296.

8-(4-(3-苄基-4-氧亚基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)苯基)-1,3,7-三甲基-3,7-二氢-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(**1d**): 黄色固体, 产率 49.5%. m.p. 162~165 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.05 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, Ar-H), 7.65 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.46 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.34~7.27 (m, 6H, Ar-H), 6.91 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 6.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 5.68 (d, $J=14.1$ Hz, 2H, N-CH₂), 4.68 (s, 1H, N-CH), 4.04 (s, 3H, N-CH₃), 3.62 (s, 3H, N-CH₃), 3.44 (s, 3H, N-CH₃); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.1, 155.6, 151.7, 151.1, 148.2, 144.6, 141.9, 136.5, 133.9, 129.8, 129.2, 128.9, 128.8, 128.0, 127.7, 127.0, 119.7, 115.9, 114.6, 108.7, 70.3, 47.2, 33.9, 29.8, 28.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{29}H_{27}N_6O_3$ $[M+H]^+$ 507.2139, found 507.2142.

1,3,7-三甲基-8-(4-(3-(4-甲基苄基)-4-氧亚基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)苯基)-3,7-二氢-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(**1e**): 黄色固体, 产率 52.9%. m.p. 174 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.06 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.66 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.46 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.31~7.27 (m, 2H, Ar-H), 7.19~7.14 (m, 4H, Ar-H), 6.91 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 6.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, N-CH), 5.69 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, N-CH₂), 4.58 (s, 1H, N-H), 4.05 (s, 3H, N-CH₃), 3.63 (s, 3H, N-CH₃), 3.45 (s, 3H, N-CH₃), 2.36 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.9, 155.6, 151.6, 151.1, 148.2, 144.5, 141.9, 137.4, 133.8, 133.3, 129.7, 129.4, 129.2, 128.8, 128.1, 126.9, 119.6, 116.0, 114.6, 108.7, 70.0, 46.8, 33.9, 29.8, 28.0, 21.1;

HRMS (ESI) calcd for $C_{30}H_{29}N_6O_3$ $[M+H]^+$ 521.2296, found 521.2297.

8-(4-(3-(4-氟苄基)-4-氧亚基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)苯基)-1,3,7-三甲基-3,7-二氢-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(**1f**): 黄色固体, 产率 55.7%. m.p. 178~180 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.02 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, Ar-H), 7.64 (d, $J=7.7$ Hz, 2H, Ar-H), 7.36 (d, $J=7.7$ Hz, 2H, Ar-H), 7.28 (d, $J=8.6$ Hz, 3H, Ar-H), 7.18 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, Ar-H), 6.90 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 6.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 5.68 (s, 1H, N-CH), 5.53 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, N-CH₂), 4.71 (s, 1H, N-H), 4.03 (s, 3H, N-CH₃), 3.77 (d, $J=15.4$ Hz, 1H, N-CH₂), 3.60 (s, 3H, N-CH₃), 3.42 (s, 3H, N-CH₃); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.5, 163.1, 161.0, 155.6, 151.7, 151.0, 148.2, 144.7, 141.7, 133.9, 132.3, 129.8 (d, $J=4.5$ Hz), 129.3, 128.8, 127.0, 119.7, 115.7 (d, $J=4.0$ Hz), 115.5, 114.6, 108.7, 70.5, 46.6, 33.9, 29.8, 28.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{29}H_{25}FN_6NaO_3$ $[M+Na]^+$ 547.1864, found 547.1860.

8-(4-(3-(4-氯苄基)-4-氧亚基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)苯基)-1,3,7-三甲基-3,7-二氢-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(**1g**): 白色固体, 产率 47.8%. m.p. 160 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.02 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.64 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.43 (d, $J=7.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.34~7.25 (m, 3H, Ar-H), 7.18 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, Ar-H), 6.90 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 6.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 5.67 (s, 1H, N-CH), 5.50 (d, $J=15.4$ Hz, 1H, N-CH₂), 4.03 (s, 3H, N-CH₃), 3.78 (d, $J=15.4$ Hz, 1H, N-CH₂), 3.60 (s, 3H, N-CH₃), 3.42 (s, 3H, N-CH₃); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.1, 155.6, 155.2, 153.6, 151.7, 151.0, 148.2, 144.7, 141.5, 135.1, 134.0, 133.5, 129.8, 129.4, 128.9, 127.1, 119.8, 115.7, 114.6, 108.8, 70.7, 46.7, 33.9, 29.8, 28.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{29}H_{26}ClN_6O_3$ $[M+H]^+$ 541.1749, found 541.1751.

8-(4-(3-(4-溴苄基)-4-氧亚基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)苯基)-1,3,7-三甲基-3,7-二氢-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(**1h**): 黄色固体, 产率 51.7%. m.p. 178 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.47 (d, $J=10.2$ Hz, 1H, Ar-H), 8.12 (s, 1H, Ar-H), 7.65 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.43~7.40 (m, 5H, Ar-H), 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 6.45 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, Ar-H), 5.65 (s, 1H, N-CH), 5.45 (d, $J=15.4$ Hz, 1H, N-CH₂), 4.75 (s, 1H, N-H), 4.03 (s, 3H, N-CH₃), 3.76 (d, $J=15.3$ Hz, 1H, N-CH₂), 3.59 (s, 3H, N-CH₃), 3.41 (s, 3H, N-CH₃); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 160.9, 154.6, 150.7, 149.8, 147.2, 142.4, 140.0, 135.6, 134.3, 130.9, 130.4, 128.9, 128.7, 125.9, 120.7, 118.0, 116.2, 115.4,

110.8, 107.8, 69.5, 45.8, 32.9, 28.7, 27.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{29}H_{26}BrN_6O_3$ $[M+H]^+$ 585.1244, found 585.1246.

8-(4-(3-(2-氯苄基)-4-氧亚基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)苯基)-1,3,7-三甲基-3,7-二氢-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(II): 白色固体, 产率 44.8%. m.p. 180~182 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.03 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, Ar-H), 7.64 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, Ar-H), 7.51 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.46 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, Ar-H), 7.37~7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.25~7.18 (m, 2H, Ar-H), 6.91 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 6.56 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 5.76 (s, 1H, N-CH), 5.50 (d, $J=16.0$ Hz, 1H, N-CH₂), 4.13 (d, $J=16.0$ Hz, 1H, N-CH₂), 4.03 (s, 3H, N-CH₃), 3.60 (s, 3H, N-CH₃), 3.43 (s, 3H, N-CH₃); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.2, 155.6, 151.7, 151.1, 148.2, 144.7, 144.3, 141.7, 134.2, 133.9, 133.5, 129.8, 129.5, 129.3, 128.8, 127.3, 126.9, 119.8, 116.0, 114.8, 108.7, 100.0, 71.0, 45.0, 33.9, 29.8, 28.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{29}H_{26}ClN_6O_3$ $[M+H]^+$ 541.1749, found 541.1752.

3.2.5 目标化合物 Ij~Im 的合成

在氩气氛围下向 50 mL 施伦克管中加入中间体 7 (0.268 mmol)、中间体 4a~4d (0.322 mmol)、1.5 mL H₂O 和 0.5 mL EtOH, 用微量注射器加入 12 μ L 三氟甲磺酸, 将混合物于 75 °C 下磁力搅拌反应 1~5 h (TLC 监测). 待反应完全后, 冷却, 减压浓缩后残余物经柱色谱分离, 用二氯甲烷/乙酸乙酯($V:V=5:1$)洗脱, 得到目标化合物 Ij~Im.

8-(4-(6-溴-4-氧亚基-3-丙基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)苯基)-1,3,7-三甲基-3,7-二氢-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(Ij): 白色固体, 产率 44.1%. m.p. 167~169 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.07 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.67 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.47 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.32 (d, $J=6.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.45 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, Ar-H), 5.78 (s, 1H, N-CH), 4.74 (s, 1H, N-H), 4.02 (s, 3H, N-CH₃), 3.60 (s, 3H, N-CH₃), 3.42 (s, 3H, N-CH₃), 3.00~2.69 (m, 2H, N-CH₂), 1.80~1.50 (m, 2H, CH₂), 0.92 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.9, 154.7, 150.9, 150.5, 147.5, 145.1, 142.9, 135.7, 129.4, 129.3, 128.3, 126.4, 116.7, 116.6, 108.1, 107.8, 69.4, 46.4, 33.6, 29.3, 27.6, 20.7, 11.1; HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{26}BrN_6O_3$ $[M+H]^+$ 537.1244, found 537.1248.

8-(4-(6-溴-3-丁基-4-氧亚基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)苯基)-1,3,7-三甲基-3,7-二氢-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(Ik): 白色固体, 产率 44.6%. m.p. 186~188 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.80 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.71 (s,

1H, Ar-H), 7.49 (d, $J=7.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.34 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 6.64 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 6.00 (s, 1H, N-CH), 3.95 (s, 3H, N-CH₃), 3.47 (br, 1H, N-CH₂), 3.42 (s, 3H, N-CH₃), 3.22 (s, 3H, N-CH₃), 2.82 (br, 1H, N-CH₂), 1.56~1.48 (m, 2H, CH₂), 1.30~1.25 (m, 2H, CH₂), 0.86 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.4, 155.2, 151.4, 150.9, 148.0, 145.6, 143.3, 136.2, 129.9, 129.8, 128.8, 126.9, 117.2, 117.0, 69.8, 44.9, 34.1, 30.0, 29.9, 28.1, 20.0, 14.1; HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{28}BrN_6O_3$ $[M+H]^+$ 551.1401, found 551.1403.

8-(4-(3-苄基-6-溴-4-氧亚基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)苯基)-1,3,7-三甲基-3,7-二氢-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(II): 白色固体, 产率 51.0%. m.p. 199~202 °C; 1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ : 8.18 (s, 1H, Ar-H), 7.97 (d, $J=7.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.49~7.41 (m, 6H, Ar-H), 6.70 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, Ar-H), 5.93 (s, 1H, N-CH), 5.70 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, N-CH₂), 4.22 (s, 3H, N-CH₃), 3.97 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, N-CH₂), 3.67 (s, 3H, N-CH₃), 3.47 (s, 3H, N-CH₃); ^{13}C NMR (101 MHz, THF- d_8) δ : 161.2, 155.0, 151.1, 150.6, 148.0, 145.1, 142.1, 137.3, 135.7, 130.6, 129.5, 129.4, 128.3, 127.8, 127.1, 126.7, 117.0, 116.2, 109.3, 108.3, 70.3, 46.8, 33.2, 28.6, 26.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{29}H_{26}BrN_6O_3$ $[M+H]^+$ 585.1244, found 585.1240.

8-(4-(6-溴-3-(4-氟苄基)-4-氧亚基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)苯基)-1,3,7-三甲基-3,7-二氢-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(Im): 白色固体, 产率 54.6%. m.p. 197 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.14 (s, 1H, Ar-H), 7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.42 (d, $J=10.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.36 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.21 (t, $J=8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.00 (t, $J=8.6$ Hz, 1H, Ar-H), 6.44 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 5.66 (s, 1H, N-CH), 5.53 (d, $J=15.3$ Hz, 1H, N-CH₂), 4.04 (s, 3H, N-CH₃), 3.75 (d, $J=15.3$ Hz, 1H, N-CH₂), 3.61 (s, 3H, N-CH₃), 3.43 (s, 3H, N-CH₃); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.2, 161.8, 161.6, 155.6, 151.7, 150.8, 148.2, 143.3, 141.2, 136.6, 131.9, 131.4, 129.9, 129.8 (d, $J=8.1$ Hz), 126.9, 117.3, 116.4, 115.8, 111.8, 108.8, 70.3, 46.7, 33.9, 29.8, 28.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{29}H_{25}BrFN_6O_3$ $[M+H]^+$ 603.1150, found 603.1153.

3.2.6 目标化合物 Ia~Im 的生物活性测试

杀虫活性参照文献方法对 3~4 龄小菜蛾(*Plutella xylostella* L.)进行测试^[31-32].

抑菌测试采用离体平皿法^[33], 在 50 mg·L⁻¹ 浓度下, 分别对黄瓜灰霉病菌(*Botrytis cinerea*)、油菜菌核病菌(*Sclerotinia sclerotiorum*)、苹果轮纹病菌(*Physalospora*

piricola)、番茄早疫病菌(*Alternaria solani* Sorauer)、小麦纹枯病菌(*Rhizoctonia cerealis*)和辣椒疫霉病菌(*Phytophthora capsici*) 6种常见病菌进行了测试。除草活性测试采用平皿法和小杯法^[34]分别对油菜(*Brassica campestris* L.)和稗草(*Echinochloa crusgalli* (L.) Beauv.)进行测试。

辅助材料(Supporting Information) 部分中间体化合物的核磁共振谱、高分辨质谱, 以及目标化合物 **1a~1m** 的核磁共振氢谱、碳谱以及高分辨质谱。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

致谢 感谢南开大学生物活性测试中心工作人员对化合物生物活性测试给予的帮助。

References

- [1] Shang, E.-C. *Mod. Agrochem.* **2009**, 8, 1 (in Chinese). (尚尔才, 现代农药, **2009**, 8, 1.)
- [2] Vitousek, P. M.; Mooney, H. A.; Lubchenko, J.; Melillo, J. M. *Science* **1997**, 277, 494.
- [3] Foukas, L. C.; Daniele, N.; Ktori, C.; Anderson, K. E.; Jensen, J.; Shepherd, P. R. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 37124.
- [4] Jacobson, K. A.; Gao, Z.-G. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2006**, 5, 247.
- [5] Slattey, M. L.; West, D. W. *Cancer, Causes Control, Pap. Symp.* **1993**, 4, 559.
- [6] Ceja-Navarro, J. A.; Vega, F. E.; Karaoz, U.; Hao, Z.; Jenkins, S.; Lim, H. C.; Kosina, P.; Infante, F.; Northen, T. R.; Brodie, E. L. *Nat. Commun.* **2015**, 6, 7618.
- [7] Sledz, W.; Los, E.; Paczek, A.; Rischka, J.; Motyka, A.; Zolodowska, S.; Piosik, J.; Lojkowska, E. *Acta Biochim. Pol.* **2015**, 62, 605.
- [8] Zhang, S.; Liu, H.; Yang, N.; Xiong, L.; Wang, B. *Pest Manage. Sci.* **2022**, 78, 2086.
- [9] Peng, J.-B.; Geng, H.-Q.; Wang, W.; Qi, X.; Ying, J.; Wu, X.-F. *J. Catal.* **2018**, 365, 10.
- [10] Xu, P.-Y.; Chen, Z.-W. *Chin. J. Chem.* **2016**, 26, 824.
- [11] Mhaske, S. B.; Argade, N. P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 9787.
- [12] Eissa, I. H.; Ibrahim, M. K.; Metwaly, A. M.; Belal, A.; Mehany, A. B. M.; Abdelhady, A. A.; Elhendawy, M. A.; Radwan, M. M.; El-Sohly, M. A.; Mahdy, H. A. *Bioorg. Chem.* **2021**, 107, 104532.
- [13] Kumar, A.; Sharma, S.; Archana; Bajaj, K.; Sharma, S.; Panwar, H.; Singh, T.; Srivastava, V. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 5293.
- [14] Alagarsamy, V.; Raja Solomon, V.; Dhanabal, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 235.
- [15] Alagarsamy, V.; Rupeshkumar, M.; Kavitha, K.; Meena, S.; Shankar, D.; Siddiqui, A. A.; Rajesh, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 2331.
- [16] Ram, V. J.; Farhanullah; Tripathi, B. K.; Srivastava, A. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 2439.
- [17] Panneerselvam, P.; Rather, B. A.; Ravi Sankar Reddy, D.; Ramesh Kumar, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 2328.
- [18] Wang, D.-W.; Lin, H.-Y.; Cao, R.-J.; Ming, Z.-Z.; Chen, T.; Hao, G.-F.; Yang, W.-C.; Yang, G.-F. *Pest Manage. Sci.* **2015**, 71, 1122.
- [19] Ashis K. N.; Subarna G.; Ranadhir C. *Molecules* **2007**, 12, 2413.
- [20] Chinigo, G. M.; Mikell, P.; Scott, G.; Ernest, H.; Sivanesan, D.; Maksymilian, C.; Wladek, M.; Brown, M. L. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4620.
- [21] Xu, L.-B.; Li, P.; Xu, J.-B. *Agrochemicals* **2018**, 57, 795 (in Chinese). (徐利保, 李鹏, 徐靖博, 农药, **2018**, 57, 795.)
- [22] Zhou, Y.; Feng, Q.; Di, F.; Liu, Q.; Wang, D.; Chen, Y.; Xiong, L.; Song, H.; Li, Y.; Li, Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 4968.
- [23] Annis, G. D.; Myers, B. J.; Selby, T. P.; Stevenson, T. M.; Zimmerman, W. T. *US 20040110777*, **2004**.
- [24] Mahdavi, M.; Pedrood, K.; Safavi, M.; Saeedi, M.; Pordeli, M.; Ardestani, S. K.; Emami, S.; Adib, M.; Foroumadi, A.; Shafiee, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 95, 492.
- [25] Zhao, D.; Wang, W.; Lian, S.; Yang, F.; Lan, J.; You, J. *Nat. Commun.* **2009**, 15, 1337.
- [26] Zhang, X.; Zhu, Y.; Zhu, Y.; Li, Z.; Zhang, G. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 2392 (in Chinese). (张晓鹏, 朱妍洁, 朱奕松, 李政伟, 张贵生, 有机化学, **2019**, 39, 2392.)
- [27] Foroumadi, P.; Lotfi, V.; Mahdavi, M.; Moghimi, S.; Soheilzad, M.; Kianmehr, E.; Firoozpour, L.; Asadipour, A.; Foroumadi, A. *Heterocycl. Commun.* **2018**, 24, 267.
- [28] Qiu, R.; Deng, W.; Zeng, D.; Yang, T.; Tang, N.; Xiang, J.; Yin, S.-F.; Kambe, N. *Synthesis* **2022**, 54, 2361.
- [29] Malinowski, Z.; Fornal, E.; Nowak, M.; Kontek, R.; Gajek, G.; Borek, B. *Monatsh. Chem.* **2015**, 146, 1723.
- [30] Scimmi, C.; Cardinali, M.; Abenante, L.; Amatista, M.; Nacca, F. G.; Lenardao, E. J.; Sancineto, L.; Santi, C. *Chem* **2021**, 3, 1126.
- [31] Wang, B.-L.; Zhu, H.-W.; Ma, Y.; Xiong, L.-X.; Li, Y.-Q.; Zhao, Y.; Zhang, J.-F.; Chen, Y.-W.; Zhou, S.; Li, Z.-M. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, 61, 5483.
- [32] Wang, B.; Wang, H.; Liu, H.; Xiong, L.; Yang, N.; Zhang, Y.; Li, Z. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, 31, 739.
- [33] Wang, B.-L.; Zhu, H.-W.; Li, Z.-M.; Wang, L.-Z.; Zhang, X.; Xiong, L.-X.; Song, H.-B. *Pest Manage. Sci.* **2018**, 74, 726.
- [34] Wang, B.-L.; Duggleby, R. G.; Li, Z.-M.; Wang, J.-G.; Li, Y.-H.; Wang, S.-H.; Song, H.-B. *Pest Manage. Sci.* **2005**, 61, 407.

(Zhao, C.)