

## 碘促进分子间环化合成 2-苯基喹唑啉

马豪杰<sup>\*,a</sup> 周凤院<sup>a</sup> 何雨蒙<sup>a</sup> 周小强<sup>b</sup> 孙 洲<sup>\*,c</sup> 张玉琦<sup>\*,a</sup><sup>(a)</sup> 延安大学化学与化工学院 陕西省化学反应工程重点实验室 陕西延安 716000)<sup>(b)</sup> 渭南师范学院化学与材料学院 陕西渭南 714099)<sup>(c)</sup> 陕西省生物农业研究所 陕西省植物线虫学重点实验室 西安 710043)

**摘要** 喹唑啉及其衍生物是一类重要的含氮杂环化合物, 广泛应用于药物、生物标记物及材料科学等领域。报道了一种新颖高效的以 *N*-(2-乙酰基苯基)苯甲酰胺和氰胺为原料, 通过碘促进分子间环化合成 2-苯基喹唑啉及其衍生物的方法。该方法具有无需金属催化剂、操作简单、试剂便宜和步骤经济等优点, 为 2-苯基喹唑啉及其衍生物的合成提供了实用而有吸引力的路线。

**关键词** 碘; 2-苯基喹唑啉; 非金属; 分子间环化

## Iodine-Promoted Intermolecular Cyclization for the Synthesis of 2-Phenylquinazolines

Ma, Haojie<sup>\*,a</sup> Zhou, Fengyuan<sup>a</sup> He, Yumeng<sup>a</sup>  
Zhou, Xiaoqiang<sup>b</sup> Sun, Zhou<sup>\*,c</sup> Zhang, Yuqi<sup>\*,a</sup><sup>(a)</sup> Shaanxi Key Laboratory of Chemical Reaction Engineering, College of Chemistry and Chemical Engineering, Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000)<sup>(b)</sup> College of Chemistry and Material, Weinan Normal University, Weinan, Shaanxi 714099)<sup>(c)</sup> Shaanxi Key Laboratory of Plant Nematology, Bio-Agriculture Institute of Shaanxi, Xi'an 710043)

**Abstract** Quinazolines are an important class of nitrogen-containing heterocyclic compounds, which are widely used in pharmaceuticals, biomarkers and materials science. A novel and efficient method for the synthesis of 2-phenylquinazolines through iodine-promoted intramolecular cyclization of *N*-(2-acetylphenyl)benzamide and cyanamide has been developed. This method has advantages of not using metal catalysts, simple operation with cheap reagents and step economy, offering a useful and attractive route for the synthesis of 2-phenylquinazolines and their derivatives.

**Keywords** iodine; 2-phenylquinazoline; metal-free; intermolecular cyclization

喹唑啉及其衍生物是一类重要的含氮杂环化合物<sup>[1]</sup>, 由于其独特的分子构型和可以与生物体内靶点的相互作用的特点, 使得喹唑啉的引入常常赋予目标分子良好的理化性质和丰富的生物活性<sup>[2]</sup>, 因此被广泛应用于制备药物、生物标记物等方面。在药物研究领域, 喹唑啉及其衍生物表现出显著抗病毒<sup>[3]</sup>、抗炎<sup>[4]</sup>、抗癌<sup>[5]</sup>、抗球虫<sup>[6]</sup>、抗突变<sup>[7]</sup>、抗利什曼虫药<sup>[8]</sup>、抗疟药<sup>[9]</sup>、抗氧化剂<sup>[10]</sup>、抗肥胖<sup>[11]</sup>、抗结核药<sup>[12]</sup>、神经保护<sup>[13]</sup>和高血压活

动<sup>[14]</sup>等生物活性。许多已上市药物都包含喹唑啉结构, 例如, 凡德他尼是美国食品药品监督管理局(FDA)批准的第一种用于治疗甲状腺髓样癌药物<sup>[15]</sup>。Vasicine 是一种自鸭嘴花分离的天然喹唑啉生物碱, 在体外和体内均显示出支气管扩张活性<sup>[16]</sup>。Rutaecarpine<sup>[17]</sup>是另一种生物碱, 已被用于治疗胃肠道疾病、炎症、头痛和产后出血。最近, 2-芳基喹唑啉被鉴定为 HIV-1 衣壳组装的新抑制剂<sup>[18]</sup>。Prazosin<sup>[19]</sup>用于治疗高血压、焦虑和惊恐障

\* Corresponding authors. E-mail: mahj@yau.edu.cn; yqzhang@yau.edu.cn; sunzh15@lzu.edu.cn

Received October 28, 2024; revised January 2, 2025; published online January 24, 2025.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31701679), the Young Talent Fund of Association for Science and Technology in Shaanxi Province (No. 20220609), the Yan'an Science and Technology Planning Project (No. 2022SLSFGG-005), the Scientific Research Program Funded by Shaanxi Provincial Education Department (No. 23JK0432) and the Youth Innovation Team of Shaanxi Universities.

国家自然科学基金(No. 31701679)、陕西省科学技术协会青年人才托举计划(No. 20220609)、延安市科技计划(No. 2022SLSFGG-005)、陕西省教育厅自然科学专项研究基金(No. 23JK0432)及陕西高校青年创新团队资助项目。

碍. Terazosin 是另一种市场上治疗症状性良性前列腺增生的重要药物. 厄洛替尼<sup>[20]</sup>及三甲氢喋呤<sup>[21]</sup>是用于治疗肺癌和肺囊虫肺炎的药物, 4-取代的喹唑啉<sup>[22]</sup>在抗癌和 HIV 治疗方面有潜在应用价值. 其次喹唑啉骨架的独特光致变色行为已被用于阐明表皮生长因子受体细胞信号传导过程<sup>[23]</sup>(EGFR)和  $\alpha$ -1 肾上腺素能受体<sup>[24]</sup>(图 1). 在材料科学领域, 由于能够合成具有特殊光学、电学和磁学性质的材料, 因此在光电子器件、传感器及液晶显示等方面展现出广泛潜在应用. 目前喹唑啉已被用于电子器件的发光材料<sup>[25]</sup>. 通过合成新型喹唑啉衍生物, 研究人员可以调控其在材料领域的性能, 拓展其应用范围.

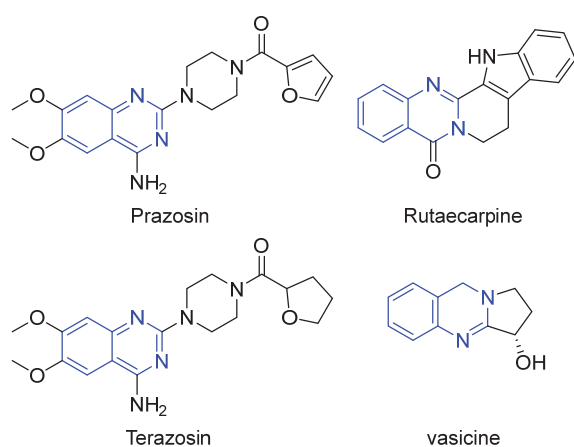
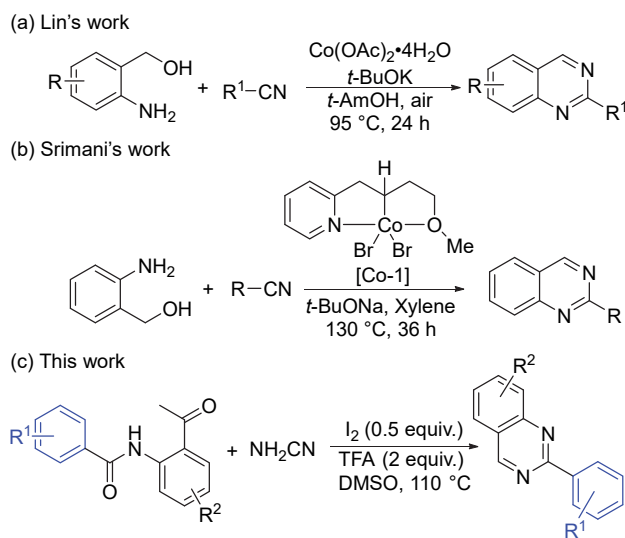


图 1 喹唑啉类化合物在药物中的应用  
Figure 1 Quinazolines in pharmaceuticals

由于喹唑啉具有广泛潜在的应用前景, 化学家们开发了多种途径来合成喹唑啉, 包括使用多种底物, 如邻氨基卤化物<sup>[26]</sup>、邻氨基芳基酮<sup>[27]</sup>、2-硝基酮<sup>[28]</sup>和酰基化试剂. 目前比较常见的合成 2-取代喹唑啉的方法是喹唑啉与有机硼和格氏试剂的偶联<sup>[29]</sup>、4-氯或甲苯基喹唑啉中间体的亲核取代反应<sup>[30]</sup>及亲核试剂与各种碳和氮源的氧化偶联<sup>[31]</sup>. 2022 年, Lin 课题组<sup>[32]</sup>报道了金属钴催化分子间环化合成 2-取代喹唑啉的方法(Scheme 1, a), 以 2-氨基芳基醇和腈为底物, 以钴为催化剂, 在 95 °C 下, 空气氛围中通过缩合环化反应合成 2-取代喹唑啉类化合物, 产率高达 95%. 2024 年, Srimani 课题组<sup>[33]</sup>以 2-氨基苄醇和 2-苯乙醇为底物, 以 NNO-Co(II)配合物为催化剂, 在碱的作用下成功合成了 3-取代喹唑啉(Scheme 1, b).

然而, 这些反应大多数表现出一个或多个缺点, 如反应温度高、时间久、使用昂贵和过量的氧化剂以及使用过渡金属催化剂等. 因此, 发展一种简单、廉价且高效的方法合成 2-苯基喹唑啉类化合物显得尤为重要. 基于大量实验, 开发了以 *N*-(2-乙酰基苯基)苯甲酰胺和氰

胺为原料, 三氟乙酸(TFA)作添加剂, 在碘存在下通过分子间环化合成 2-苯基喹唑啉及其衍生物的策略(Scheme 1, c).



图式 1 喹唑啉的合成方法  
Scheme 1 Method for synthesis of quinazoline

## 1 结果与讨论

以 *N*-(2-乙酰基苯基)苯甲酰胺(**1a**)和氰胺为基准底物, 在 0.5 equiv.碘作用下, 将 **1a** 和氰胺在二甲基亚砜(DMSO)溶剂和氮气氛围中 110 °C 条件下反应 12 h, 以 20%的产率得到了产物 2-苯基喹唑啉(**2a**, 表 1, Entry 1), 并通过 X 射线单晶衍射证明了 **2a** 的结构(图 2, CCDC: 2367350).

探索了反应最佳条件, 实验结果如表 1 所示. 首先对反应气体氛围进行筛选, 发现在空气条件下产率得到提高, 达到 50%(表 1, Entries 1~3). 为了得到更合适的反应溶剂, 筛选了一系列反应溶剂, 如乙醇、乙腈和 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)等, 实验结果表明多数溶剂均可以兼容该反应, 其中 DMSO 反应效果最好, 当使用 DMF 时没有监测到目标产物(表 1, Entries 3~6). 随后研究碘的用量对目标产物产率的影响, 当使用不同用量的碘时产率变化较明显. 发现碘的用量为 0.5 equiv.时, 更适合此反应体系, 产率可以达到 50%(表 1, Entries 3, 7~9). 尝试改变反应温度来提高反应产率, 结果表明升高和降低温度反应产率均有所下降, 110 °C 是该反应体系最佳温度(表 1, Entries 3, 10, 11). 最后探究了酸碱添加剂对该反应的影响, 尝试碳酸氢钠、三氟乙酸、特戊酸或甲酸等作为添加剂, 发现三氟乙酸更适用于此反应体系, 产率可以达到 70%(表 1, Entries 3, 12~15). 最终确定最佳反应条件如下: 0.2 mmol *N*-(2-乙酰基苯基)苯甲酰胺(**1a**), 0.2 mmol 氰胺, 0.5 equiv.碘, 2 equiv.三氟

乙酸, 2 mL DMSO 作为反应溶剂, 在 110 °C 条件下空气中反应。

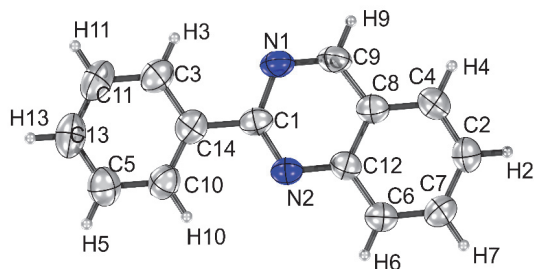


图 2 2a 的 X 射线单晶结构  
Figure 2 X-ray crystallography of 2a

表 1 反应条件筛选<sup>a</sup>  
Table 1 Optimization of the reaction conditions

| Entry           | Solvent     | I <sub>2</sub> /equiv. | Temp./°C   | Atmosphere     | Yield <sup>b</sup> /% |
|-----------------|-------------|------------------------|------------|----------------|-----------------------|
| 1               | DMSO        | 0.5                    | 110        | N <sub>2</sub> | 20                    |
| 2               | DMSO        | 0.5                    | 110        | O <sub>2</sub> | 35                    |
| 3               | DMSO        | 0.5                    | 110        | Air            | 50                    |
| 4               | Ethanol     | 0.5                    | 110        | Air            | 20                    |
| 5               | MeCN        | 0.5                    | 110        | Air            | 32                    |
| 6               | DMF         | 0.5                    | 110        | Air            | n.d.                  |
| 7               | DMSO        | 0.1                    | 110        | Air            | Trace                 |
| 8               | DMSO        | 0.3                    | 110        | Air            | 25                    |
| 9               | DMSO        | 1                      | 110        | Air            | Trace                 |
| 10              | DMSO        | 0.5                    | 90         | Air            | 15                    |
| 11              | DMSO        | 0.5                    | 130        | Air            | 32                    |
| 12 <sup>c</sup> | DMSO        | 0.5                    | 110        | Air            | 20                    |
| 13 <sup>d</sup> | <b>DMSO</b> | <b>0.5</b>             | <b>110</b> | <b>Air</b>     | <b>70</b>             |
| 14 <sup>e</sup> | DMSO        | 0.5                    | 110        | Air            | 46                    |
| 15 <sup>f</sup> | DMSO        | 0.5                    | 110        | Air            | 35                    |

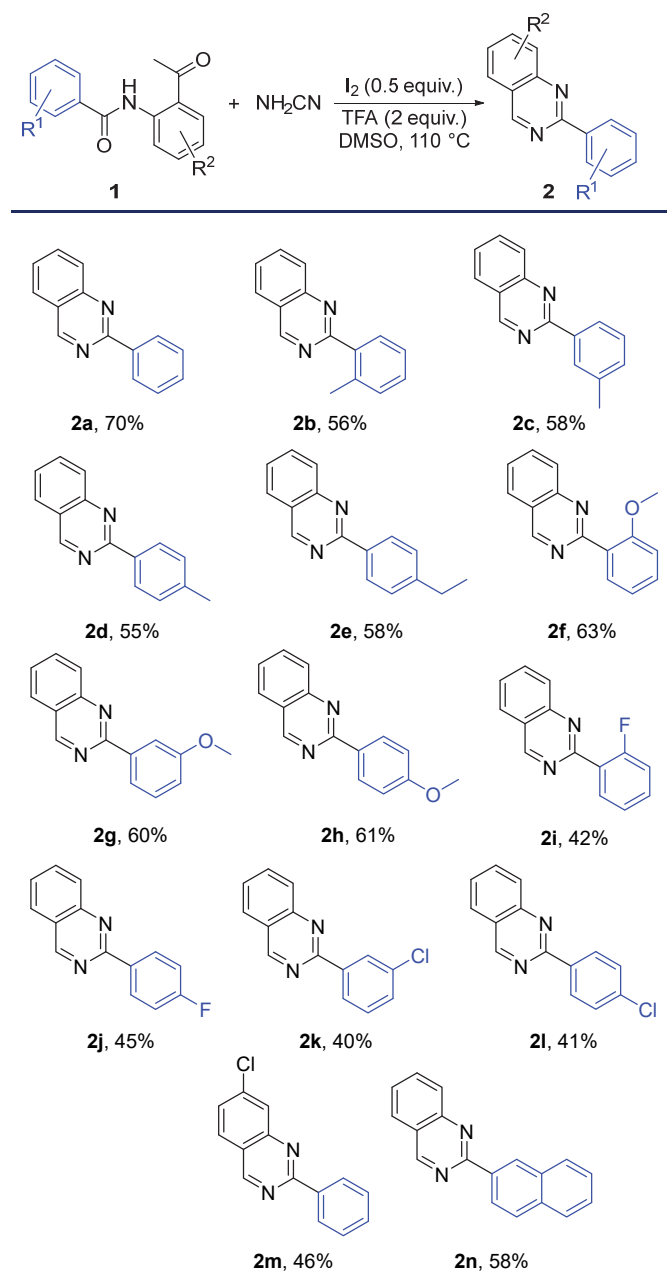
<sup>a</sup> Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), NH<sub>2</sub>CN (0.2 mmol), solvent (2 mL), 110 °C. <sup>b</sup> Isolated yields; n.d.=not detected. <sup>c</sup> NaHCO<sub>3</sub> (2 equiv.) was added as additive. <sup>d</sup> TFA (2 equiv.) was added as additive. <sup>e</sup> Pivalic acid (2 equiv.) was added as additive. <sup>f</sup> Methanoic acid (2 equiv.) was added as additive.

在得到了最佳反应条件之后, 对该反应的底物适用性进行了考察, 如表 2 所示. 考察了一系列带有取代基的 *N*-(2-乙酰基苯基)-苯甲酰胺在标准条件下的反应, 它们都可以以适中至良好的产率顺利地转化为对应的目标产物, 表明该反应具有较高的官能团兼容性(**2a**~**2n**). 考虑到 *N*-(2-乙酰基苯基)-苯甲酰胺取代基电子效应的影响, 尝试了各种带有吸电子基团(氟、氯)和给电子基团(甲基、乙基、甲氧基)的 *N*-(2-乙酰基苯基)-苯甲酰胺, 实验结果表明带有给电子基团的 *N*-(2-乙酰基苯基)-苯甲酰胺产率优于带吸电子基团的底物(**2a**~**2l**), 表明芳环上带有给电子基团时可以更好地适应此反应

过程. 此外, 甲基、甲氧基取代基分别处于邻位、间位和对位的 *N*-(2-乙酰基苯基)-苯甲酰胺在最优条件下进行实验, 都可以以中等产率顺利地进行, 表明位阻效应对目标产物产率没有明显的影响(**2b**~**2d**, **2f**~**2h**). 值得注意的是当取代基为苯环时也可以以 58% 的产率顺利得到 2-(萘-2-基)喹啉啉(**2n**). 除此之外, 实验发现 7-氯-2-苯基喹啉啉也可以顺利地通过该反应得到, 产率为 46%(**2m**).

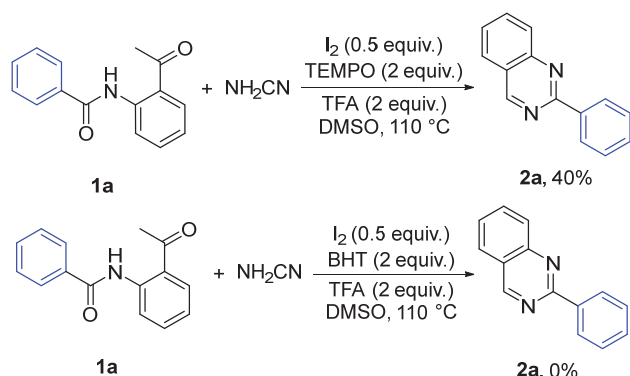
表 2 *N*-(2-乙酰基苯基)苯甲酰胺的底物适应性研究<sup>a</sup>

Table 2 Substrate scope of *N*-(2-acetylphenyl)-benzamide derivatives



<sup>a</sup> All reactions were performed with substrate **1** (0.2 mmol), NH<sub>2</sub>CN (0.2 mmol), I<sub>2</sub> (0.5 equiv.), TFA (2 equiv.) in 2 mL of DMSO at 110 °C under air.

为了尽可能地解释反应机理, 我们进行了两组控制实验验证反应机理(Scheme 2). 将 0.2 mmol 的 *N*-(2-乙酰苯基)苯甲酰胺和 0.2 mmol 的氰胺在 0.5 equiv. 碘和 2 equiv. 三氟乙酸的标准条件下, 加入 2 equiv. 自由基捕捉剂(TEMPO)或 2,6-二叔丁基对甲酚(BHT), 在 DMSO 中 110 °C 反应 12 h, 分别以 40% 和 0% 的产率检测到目标产物 **2a**, 表明该反应机理涉及自由基机理.



图式 2 控制实验

Scheme 2 Controlled experiment

基于对文献调研<sup>[34]</sup>以及控制实验的结果, 提出了以下反应机理(Scheme 3): 首先碘与 *N*-(2-乙酰苯基)苯甲酰胺(**1a**)的  $\alpha$  位发生取代反应得到中间体 **A**, 紧接着中间体 **A** 被 DMSO 氧化并生成中间体 **B**, 中间体 **B** 与水作用脱除甲酸得到中间体 **C**, 中间体 **C** 与氰胺反应得到中间体 **D**, 随后中间体 **D** 互变异构得到中间体 **E**, 中间体 **E** 与水作用得到中间体 **F**, 最后中间体 **F** 分子内环化得到最终产物 **2a**.

## 2 结论

探索和发展了一种新型高效的碘促进合成 2-苯基喹唑啉及其衍生物的方法. 采用 *N*-(2-乙酰苯基)苯甲酰胺和氰胺为原料, 三氟乙酸作为添加剂, 碘存在下通

过分子间环化反应, 成功合成了带取代基的 2-取代喹唑啉类化合物. 该方法具有无需使用金属催化剂、反应条件温和及操作简单等优点, 因此具有很好的实用价值, 为喹唑啉类化合物提供了一条新合成路线.

## 3 实验部分

### 3.1 仪器与试剂

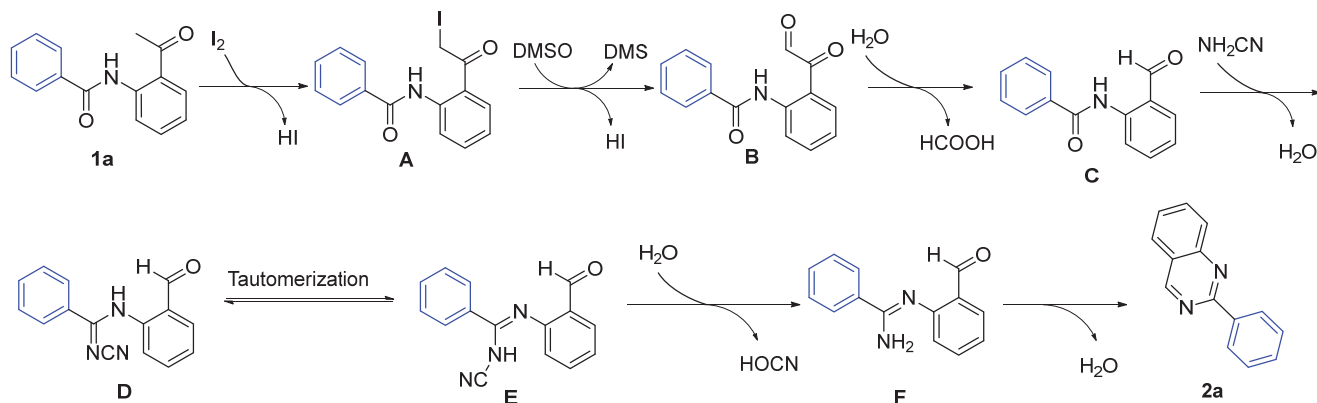
$^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 在 JNM-ECZ400S 400 MHz 液体核磁共振波谱仪(日本 JEOL 公司)上测定, 用  $\text{CDCl}_3$  作溶剂,  $^1\text{H}$  NMR 数据以  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  0.00)为参考,  $^{13}\text{C}$  NMR 数据以  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  77.0)为参考. 实验使用的所有试剂与溶剂均为市售, 除非另有说明, 均无需进一步纯化.

### 3.2 2-苯基喹唑啉及其衍生物的合成

将 0.2 mmol *N*-(2-乙酰苯基)苯甲酰胺(**1**)、0.2 mmol 氰胺、0.5 equiv. 碘、2 equiv. 三氟乙酸、2 mL DMSO 和磁力搅拌子依次加入 10 mL 的 Schlenk 反应管中, 在空气氛围 110 °C 下反应, 通过薄层色谱(TLC)监测直至反应完全. 等反应液冷却至室温后, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL  $\times$  3), 有机相用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析(石油醚/乙酸乙酯,  $V:V=10:1$ )分离得到目标产物 2-苯基喹唑啉及其衍生物 **2**.

2-苯基喹唑啉(**2a**)<sup>[32]</sup>: 白色固体. m.p. 99~100 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 9.46 (s, 1H), 8.62 (dd,  $J=8.1, 1.7$  Hz, 2H), 8.09 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.96~7.87 (m, 2H), 7.63~7.57 (m, 1H), 7.57~7.50 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 161.01, 160.48, 150.72, 137.99, 134.10, 130.59, 128.62, 128.60, 128.53, 127.25, 127.10, 123.56.

2-(邻甲基)喹唑啉(**2b**)<sup>[32]</sup>: 白色固体. m.p. 107~109 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 9.51 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.00~7.87 (m, 3H), 7.67 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.39~7.32 (m, 3H), 2.61 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$



图式 3 反应机理

Scheme 3 Proposed mechanism

NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 164.02, 160.10, 150.35, 138.54, 137.32, 134.14, 131.27, 130.60, 129.29, 128.56, 127.54, 127.07, 125.98, 122.88, 20.99.

2-(间甲基)喹啉啉(**2c**)<sup>[32]</sup>: 白色固体. m.p. 101~102 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 9.46 (s, 1H), 8.42 (d, *J*=11.4 Hz, 2H), 8.09 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.95~7.87 (m, 2H), 7.61 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 161.18, 160.45, 150.73, 138.28, 137.90, 134.10, 131.42, 129.06, 128.57, 127.20, 127.11, 125.74, 123.53, 21.52.

2-(对甲基)喹啉啉(**2d**)<sup>[32]</sup>: 白色固体. m.p. 120~121 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 9.46 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J*=8.2, 5.6 Hz, 2H), 8.12~8.04 (m, 1H), 7.95~7.86 (m, 2H), 7.60 (t, *J*=6.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 2.46 (d, *J*=5.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 161.11, 160.44, 150.77, 140.88, 135.26, 134.06, 129.41, 128.52, 128.49, 127.12, 127.04, 123.49, 21.51.

2-(4-乙基苯基)喹啉啉(**2e**)<sup>[35]</sup>: 黄色油状物. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 9.45 (s, 1H), 8.53 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 8.08 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.96~7.85 (m, 2H), 7.60 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.75 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.30 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 161.14, 160.44, 150.77, 147.17, 135.50, 134.04, 128.59, 128.54, 128.21, 127.11, 127.03, 123.48, 28.84, 15.44.

2-(2-甲氧基苯基)喹啉啉(**2f**)<sup>[36]</sup>: 白色固体. m.p. 118~119 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 10.88 (s, 1H), 8.81 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.32 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=5.9 Hz, 2H), 7.58~7.52 (m, 1H), 7.20~7.12 (m, 2H), 7.09 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 163.66, 157.58, 141.80, 134.26, 134.07, 132.65, 132.37, 123.46, 121.49, 121.00, 120.54, 117.04, 111.51, 101.52, 56.02.

2-(3-甲氧基苯基)喹啉啉(**2g**)<sup>[32]</sup>: 白色固体. m.p. 95~96 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 9.47 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J*=11.6, 8.2 Hz, 2H), 7.66~7.59 (m, 1H), 7.45 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J*=8.2, 2.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 160.82, 160.45, 159.99, 150.70, 139.45, 134.13, 129.64, 128.65, 127.32, 127.12, 123.64, 121.12, 117.27, 112.91, 55.44.

2-(4-甲氧基苯基)喹啉啉(**2h**)<sup>[32]</sup>: 白色固体. m.p.

87~89 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 9.42 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 8.04 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.93~7.84 (m, 2H), 7.57 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 161.80, 160.84, 160.40, 150.81, 134.03, 130.68, 130.18, 128.39, 127.13, 126.79, 123.29, 113.95, 55.38.

2-(2-氟苯基)喹啉啉(**2i**)<sup>[37]</sup>: 白色固体. m.p. 88~90 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 9.53 (s, 1H), 8.20~8.09 (m, 2H), 8.01~7.92 (m, 2H), 7.68 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.52~7.44 (m, 1H), 7.32 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.28~7.21 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 161.21 (d, *J*=253 Hz), 160.44, 159.79 (d, *J*=4 Hz), 150.57, 134.33, 132.13, 131.63 (d, *J*=8 Hz), 128.67, 127.89, 127.11, 126.98, 124.25 (d, *J*=4 Hz), 123.23, 116.86 (d, *J*=22 Hz).

2-(4-氟苯基)喹啉啉(**2j**)<sup>[37]</sup>: 白色固体. m.p. 131~133 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 9.44 (s, 1H), 8.62 (dd, *J*=9.0, 5.6 Hz, 2H), 8.06 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.91 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.61 (td, *J*=7.5, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.21 (t, *J*=8.7 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 164.64 (d, *J*=250.2 Hz), 160.51, 160.08, 150.68, 134.18 (d, *J*=5.4 Hz), 130.63 (d, *J*=8.6 Hz), 128.50, 127.28, 127.13, 123.45, 115.66, 115.44.

2-(3-氯苯基)喹啉啉(**2k**)<sup>[32]</sup>: 白色固体. m.p. 148~150 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 9.48 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54~8.50 (m, 1H), 8.10 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.99~7.90 (m, 2H), 7.65 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=5.7, 1.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 160.59, 159.72, 150.65, 139.84, 134.77, 134.34, 130.55, 129.86, 128.67, 128.64, 127.66, 127.17, 126.62, 123.75.

2-(4-氯苯基)喹啉啉(**2l**)<sup>[32]</sup>: 白色固体. m.p. 133~135 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 9.45 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 8.07 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.97~7.88 (m, 2H), 7.67~7.59 (m, 1H), 7.55~7.47 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 160.55, 160.02, 150.66, 136.83, 136.48, 134.29, 129.88, 128.83, 128.57, 127.48, 127.16, 123.60.

7-氯-2-苯基喹啉啉(**2m**)<sup>[36]</sup>: 白色固体. m.p. 132~134 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 9.43 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.59~7.50 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 161.85, 160.15, 151.28, 140.32, 137.55, 130.97, 128.67, 128.43, 128.37, 127.75, 121.90.

2-(萘-2-基)喹啉啉(**2n**)<sup>[38]</sup>: 白色固体. m.p. 133~

135 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 9.60 (s, 1H), 8.69 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 8.22~8.14 (m, 2H), 8.06~7.97 (m, 3H), 7.94 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.71 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.64 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.55 (p,  $J=6.7$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 163.45, 160.43, 150.55, 136.26, 134.35, 134.15, 131.16, 130.38, 129.61, 128.65, 128.48, 127.76, 127.15, 126.87, 125.89, 125.84, 125.30, 123.12.

**辅助材料(Supporting Information)** 化合物 **2** 的  $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

## References

- [1] (a) Gomaa, H. A. M. *Chem. Biol. Drug Des.* **2022**, *100*, 639.  
(b) Liu, W. Q.; Shao, L. H.; Li, Ch. P.; Zou, Y. Y.; Long, H. T.; Li, Y.; Ge, Q. S.; Wang, Z. C.; Ouyang, G. P. *Chin. J. Org. Chem.* **2023**, *43*, 214 (in Chinese).  
(刘威琴, 邵利辉, 李成朋, 邹雅玉, 龙海洮, 李焱, 戈强胜, 王贞超, 欧阳贵平, 有机化学, **2023**, *43*, 214.)
- [2] (a) Pospíšilová, J.; Krehňák, V.; Schütznerová, E. *ACS Comb. Sci.* **2019**, *21*, 1.  
(b) Zhang, W. S.; Zheng, W.; Zuo, G. Q.; Ma, K. Y.; Xiao, H. Q.; Liu, G. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2024**, *44*, 1686 (in Chinese).  
(张文生, 郑伟, 左国强, 马科友, 肖合全, 刘改云, 有机化学, **2024**, *44*, 1686.)
- [3] Wan, Z.; Hu, D.; Li, P.; Xie, D.; Gan, X. J. *Molecules* **2015**, *20*, 11861.
- [4] Chandrika, P. M.; Ram Rao, A.; Narsaiah, B.; Raju, M. J. *Immunol.* **2008**, *6*, 1119.
- [5] (a) Ahmad, I. J. M. *RSC Med. Chem.* **2017**, *8*, 871.  
(b) Liang, G. P.; Wang, W.; Zhu, X. X.; Liang, G. Y.; Yang, J.; Wang, D. P. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 2793 (in Chinese).  
(梁光平, 王维, 朱绪秀, 梁光焰, 杨俊, 王道平, 有机化学, **2022**, *42*, 2793.)
- [6] Ye, C.; You, J.; Li, X.; You, R.; Weng, Y.; Li, J.; Wang, Y. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2010**, *97*, 194.
- [7] Cakici, M.; Catir, M.; Karabuga, S.; Kilic, H.; Ulukanli, S.; Gul-luce, M.; Orhan, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2027.
- [8] Horn, K. S. V.; Zhu, X.; Pandharkar, T.; Yang, S.; Vesely, B.; Van-aerschot, M.; Dujardin, J. C.; Rijal, S.; Kyle, D. E.; Wang, M. Z.; Werbovetz, K. A.; Manetsch, R. J. *Med. Chem.* **2014**, *57*, 5141.
- [9] (a) Bule, M. H.; Ishtiaq Ahmed, I. A.; Maqbool, F.; Zia, M. A. *Int. J. Pharmacol.* **2017**, *13*, 818.  
(b) Pan, Z. T.; Liu, T.; Ma, Y. M.; Yan, J. B.; Wang, Y. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 2823 (in Chinese).  
(潘振涛, 刘彤, 马永敏, 颜剑波, 王亚军, 有机化学, **2022**, *42*, 2823.)
- [10] Gilson, P. R.; Tan, C.; Jarman, K. E.; Lowes, K. N.; Curtis, J. M.; Nguyen, W.; Rago, A. E.; Bullen, H. E.; Prinz, B.; Duffy, S.; Baell, J. B.; Hutton, C. A.; Subroux, H. J.; Crabb, B. S.; Avery, V. M.; Cowman, A. F.; Sleebbs, B. E. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1171.
- [11] Sasmal, S.; Balaji, G.; Reddy, H. R. K.; Balasubrahmanyam, D.; Srinivas, G.; Kyasa, S. K.; Sasmal, P. K.; Khanna, I.; Talwar, R.; Suresh, J.; Jadhav, V. P.; Muzeeb, S.; Shashikumar, D.; Reddy, K. H.; Sebastian, V. J.; Frimurer, T. M.; Rist, Q.; Elster, L.; Högborg, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 3157.
- [12] Kuneš, J.; Bažant, J.; Pour, M.; Waisser, K.; Šlosárek, M.; Janota, J. *Farmaco* **2000**, *55*, 725.
- [13] Zhang, L.; Zhao, Y.; Wang, J.; Yang, D.; Zhao, C.; Wang, C.; Ma, C.; Cheng, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *151*, 27.
- [14] Rahman, M. U.; Rathore, A.; Siddiqui, A. A.; Parveen, G.; Yar, M. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2014**, *29*, 733.
- [15] Chau, N. G.; Haddad, R. *Clin. Cancer Res.* **2013**, *19*, 524.
- [16] Gupta, O.; Sharma, M.; Ghatak, B.; Atal, C. *Indian J. Med. Res.* **1977**, *66*, 680.
- [17] Tian, K. M.; Li, J. J.; Xu, S. *Pharmacol. Res.* **2019**, *141*, 541.
- [18] Machara, A.; Lux, V.; Kožisek, M.; Šašková, K. G.; Štěpánek, O.; Kotora, M.; Parkan, K.; Páková, M.; Glass, B.; Sehr, P.; Lewis, J.; Müller, B.; Kräusslich, H. G.; Konvalinka, J. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 545.
- [19] Rosini, M.; Antonello, A.; Cavalli, A.; Bolognesi, M. L.; Minarini, A.; Marucci, G.; Poggesi, E.; Leonardi, A.; Melchiorre, C. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4895.
- [20] Shukar, S.; Anjum, R.; Zhang, J.; Babar, Z. U. D.; Mobeem, I.; Yang, C. J. *Oncol. Pharm. Pract.* **2023**, *30*, 46.
- [21] Bunch, D.; Brands, C.; Langworthy, D. R. *J. Pharm. Pract.* **2022**, *37*, 229.
- [22] Đilović, I.; Molnar, M.; Komar, M.; Dimitarević, R.; Balić, I.; Balić, T. *Polyhedron* **2024**, *249*, 116795.
- [23] Liu, Z.; Wang, L.; Feng, M.; Yi, Y.; Zhang, W.; Liu, W.; Li, L.; Liu, Z.; Li, Y.; Ma, X. *Bioorg. Chem.* **2018**, *77*, 593.
- [24] Ma, Z.; Liu, Z.; Jiang, T.; Zhang, T.; Zhang, H.; Du, L.; Li, M. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 967.
- [25] Lipunova, G. N.; Nosova, E. V.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. *Curr. Org. Synth.* **2018**, *15*, 793.
- [26] Wang, C.; Li, S.; Liu, H.; Jiang, Y.; Fu, H. J. *Org. Chem.* **2010**, *75*, 7936.
- [27] Al-Salahi, R.; Taie, H. A. A.; Bakheit, A. H.; Marzouk, M.; Alme-hizia, A. A.; Herqash, R.; Abuelizz, H. A. *Pharmacol. Rep.* **2019**, *71*, 695.
- [28] Tang, L.; Yang, Y.; Wen, L.; Zhang, S.; Zha, Z.; Wang, Z. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 114.
- [29] Ju, J.; Hua, R.; Su, J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9364.
- [30] Truong, T.; Hoang, T. M.; Nguyen, C. K.; Huynh, Q. T. N.; Phan, N. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 24769.
- [31] Maheswari, C. U.; Kumar, G. S.; Venkateshwar, M.; Kumar, R. A.; Kantam, M. L.; Reddy, K. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 341.
- [32] Hao, Z.; Zhou, X.; Ma, Z.; Zhang, C.; Han, Z.; Lin, J.; Lu, G. L. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 12596.
- [33] Pal, D.; Mondal, A.; Sarmah, R.; Srimani, D. *Org. Lett.* **2024**, *26*, 514.
- [34] (a) Yu, Z. C.; Zhou, Y.; Chen, X. L.; Ma, J. T.; Wang, L. S.; Wu, Y. D.; Wu, A. X. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 14037.  
(b) Xu, L.; Chen, Y. Y.; Shen, Z. L.; Wang, Y. R.; Li, M. C. *Tetra-hedron Lett.* **2018**, *59*, 4349.
- [35] Chen, W.; Fang, J. J.; Huang, J.; Yang, Q.; Song, Z. B.; Ding, Q. P.; Wang, H. M.; Peng, Y. Y. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 8603.
- [36] Gopalaiah, K.; Saini, A.; Devi, A. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5781.
- [37] Yang, H.; Li, W. L.; Wang, Y. H.; Zhu, H. B.; Le, Z. G.; Xie, Z. B. *J. Mol. Struct.* **2024**, *1297*, 136940.
- [38] Zhou, X.; Qian, F.; Zhou, W. Y.; Wang, A. W.; Hou, T.; Tian, X. T.; Ji, Sh, L.; He, M. Y.; Qian, J. F. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, *22*, 4494.

(Zhao, C.)