

## 3(4)-取代 喹啉(酮) 类化合物合成方法研究进展

聂小燕 刘宁, 归国风 (毕节学院化学系, 贵州毕节 551700)

**摘要** 综述了3-取代 喹啉(酮) 和4-取代 喹啉(酮) 类化合物近年来几种主要的合成方法, 并对这些方法进行了简单的评述。

**关键词** 喹啉(酮); 合成; 评述

**中图分类号** S132 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2009)01-00023-03

### Research Progress on Synthesis of 3(4)-Substituted Quinazoline( one) Derivatives

NE Xiao-yan et al (Department of Chemistry, Bijie University, Bijie, Guizhou 551700)

**Abstract** This study aimed to review several major synthetic methods of the 3-substituted quinazoline( one) and 4-substituted quinazoline( one) derivatives and briefly evaluate their advantages and disadvantages.

**Key words** Quinazoline( one) derivatives; Synthesis; Evaluation

喹啉(酮) 类化合物是一类具有良好生物活性的含氮杂环化合物, 其在抗肿瘤<sup>[1]</sup>、抗炎<sup>[2]</sup>、抗高血压<sup>[3]</sup> 和抗菌<sup>[4]</sup> 等方面都显示出优良的活性, 商品化的例子有农用杀菌剂氟唑(Huquinconazole)、杀菌杀螨剂灭螨猛(Chinomethionat) 等。因此, 这类化合物一直是药物化学研究的热点。基于3-取代喹啉(酮) 和4-取代喹啉(酮) 类化合物的重要作用以及近年对此类化合物的广泛研究, 笔者综述了近年来该类化合物主要合成方法, 并对其进行了简要的评述。

## 1 合成方法

### 1.1 3-取代 喹啉(酮) 的合成方法

**1.1.1 通过 Vilsmeier 试剂合成 3-取代 喹啉(酮)。** Mjjo 等通过将5-取代-2-氨基苯甲酸衍生物和 Vilsmeier 试剂作用, 研究了一种新的利用二聚反应来制备3-取代喹啉4-酮的方法, 产率较高<sup>[5]</sup>。研究发现, 若在60℃下加热混合物, 即使延长反应时间也得不到二聚产物, 这个现象促使人们去研究在低温下加入胺的效果。当化合物(1)、伯胺和 Vilsmeier 试剂的混合物在室温下搅拌则没有反应发生。研究发现, 如果 Vilsmeier 试剂在0℃时加入到(1)中, 接着在室温下加入合适的取代胺, 可以得到相应的喹啉酮, 但产率较低。因此, 研究者提出将化合物(1)与铵盐(由DMF与POCl<sub>3</sub>形成)反应得到相应的酰氯(2), 接着它在较高温度下和一分子的2-氨基苯甲酰氯反应生成二酰氯(3), 生成的二酰氯自发地环化, 接着二甲氨基发生迁移得到产物(5), 产率较高。若在低温下将胺加入到反应混合物中, 则发生另外一个反应。加入的胺和酰氯(2)反应失去HCl, 接着发生环化反应生成中间体(4), 接着失去二甲胺得到相应的取代喹啉(酮)(6)。化合物(5)、(6)的合成见图1。

### 1.1.2 2,3-二取代 喹啉(酮) 的合成方法。

**1.1.2.1 通过苯并噻唑酮制备 2,3-二取代 喹啉(酮)。** 苯并噻唑酮是制备2,3-二取代喹啉(酮)的重要的中间体。Parkanyi 等制备了中间体(7)<sup>[6]</sup>, 然后和氨基取代的噻唑衍生物(8)或1,3,4-二噻唑衍生物(9)反应得到目标化合物(10)、(11), 其合成路线见图2。

Kumar 等采用相同的方法<sup>[7]</sup>合成了新的2,3-二取代

喹啉(酮) 衍生物(12), 合成路线见图3。

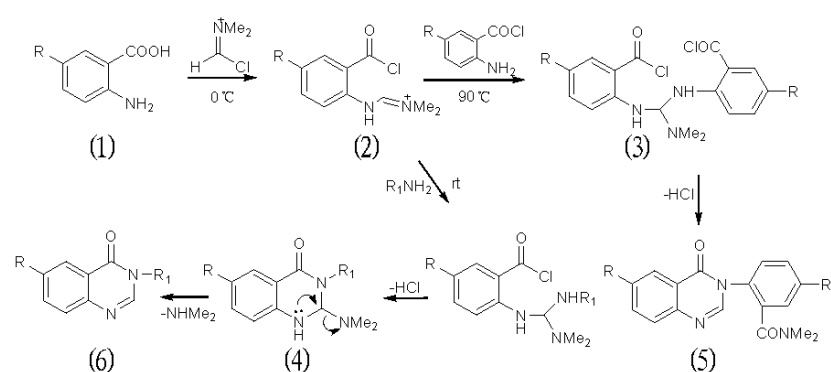


图1 化合物(5)、(6)的合成反应和结构

Fig.1 The synthetic reaction and structures of compounds 5 and 6

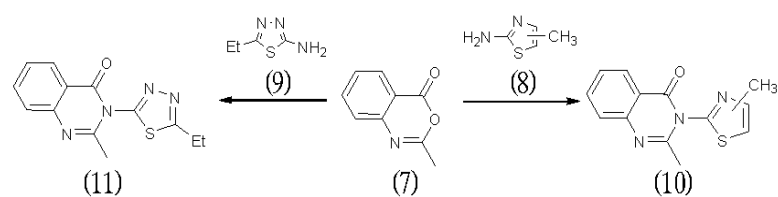


图2 化合物(10)、(11)的合成反应和结构

Fig.2 The synthetic reaction and structures of compounds 10 and 11

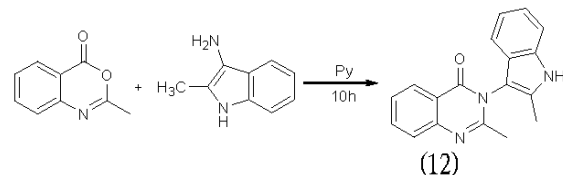


图3 化合物(12)的合成反应和结构

Fig.3 The synthetic reaction and structure of compound 12

**1.1.2.2 通过 Appel 盐制备 2,3-二取代 喹啉(酮)。** Lee 等研究了一种通过烷基伯胺和中间体(13)来制备3-取代-2-氰基喹啉酮(15)的方法<sup>[8]</sup>。该方法是用邻氨基苯甲酸甲酯和 Appel 盐(14)在吡啶的存在下来制备的, 产率50%, 合成路线见图4。

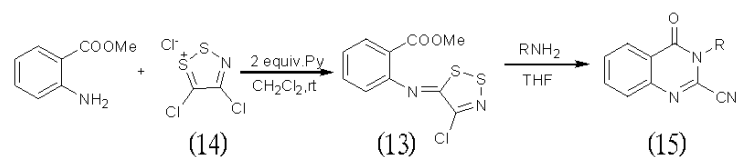


图4 化合物(15)的合成反应和结构

Fig.4 The synthetic reaction and structure of compound 15

化合物(16)的氰基可以很容易地被其他亲核试剂取代, 得到相应的2,3-二取代喹啉衍生物, 产率较高。化合物(16)的衍生方式见图5。

## 1.2 4-取代 喹啉(酮) 的合成方法

**1.2.1 喹啉4位的衍生化。**在喹啉的4位上引入氮原

基金项目 毕节学院科学基金项目(20072016)。

作者简介 聂小燕(1963-), 女, 贵州毕节人, 副教授, 从事化学教育和研究。

收稿日期 2008-10-23

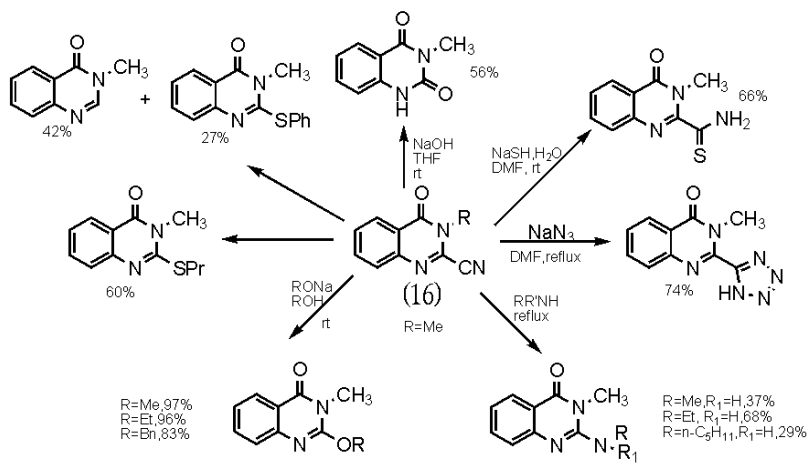


图5 化合物(16)的衍生物

Fig.5 Derivatives of compound 16

子可以通过使用  $\text{PCl}_5$ 、 $\text{POCl}_3$ 、 $\text{SOCl}_2$  来实现<sup>[9]</sup>。使用相应的磷盐可以使 咪唑发生溴化反应得到 4-溴咪唑,产率 1%~5%,取决于反应时间的长短,产率低可能是由产物的不稳定性造成的。4-氯咪唑是重要的合成中间体,因为它可以发生亲核取代反应,从而在 4 位上引入不同的取代基。

4 位上的硫甲基也可以活化咪唑发生亲核取代反应<sup>[10]</sup>。甲基硫醚(19)可以通过(17)和  $\text{P}_2\text{S}_5$  反应生成咪唑硫酮(18),然后发生甲基化反应得到。化合物(19)在亲核试剂的作用下得到 4-咪唑硫醚(20),合成路线见图6。

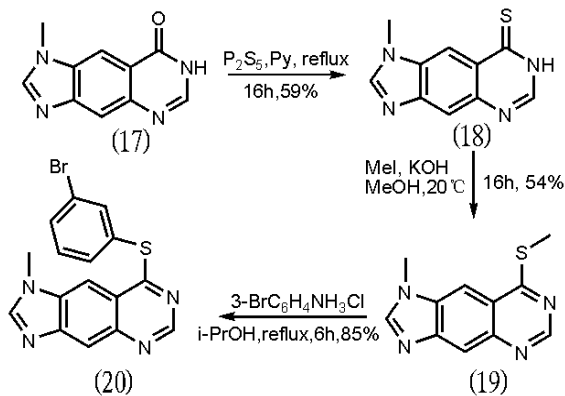


图6 化合物(18)、(19)、(20)的合成反应和结构

Fig.6 The synthetic reaction and structures of compounds 18,19 and 20

1.2.2 通过苯胺衍生物和 2-氨基苯腈衍生物的反应制备。Tsu 等报道了一种合成 4-氨基咪唑的有效方法<sup>[11]</sup>。2-氨基-5-硝基苯甲腈(21)和 DMF 二甲基缩醛发生缩合反应得到(22),在乙酸中把这个化合物和 3-溴苯胺共热得到目标化合物(23),产率很高。这个反应的一个优点是咪唑的成环和 4 位基团的引入一步完成,合成路线见图7。

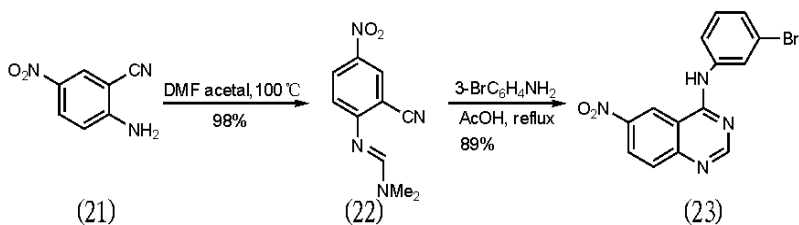


图7 化合物(23)的合成反应和结构

Fig.7 The synthetic reaction and structure of compound 23

1.2.3 通过钯复合物的催化制备。Akazone 等研究了一种新的钯复合物催化下的 4-取代咪唑衍生物(24)的合成<sup>[12]</sup>。 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  和  $\text{MoCl}_5$  形成的钯复合物对于该环化反应表现出很高的催化活性,合成路线见图8。

在没有钯复合物催化剂的条件下,邻硝基苯甲醛和甲酰胺反应得到(25),当(25)在上述催化剂存在及 CO 压力、100°C 下处理 16 h,得到咪唑(26),产率 29%,化合物(26)的合成路线见图9。

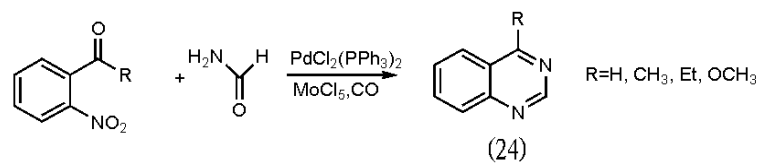


图8 化合物(24)的合成反应和结构

Fig.8 The synthetic reaction and structure of compound 24

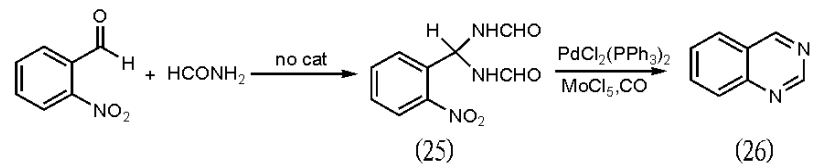


图9 化合物(26)的合成反应和结构

Fig.9 The synthetic reaction and structure of compound 26

### 1.2.4 2,4-二取代咪唑(酮)的合成方法。

1.2.4.1 通过二氢咪唑衍生物的氧化制备。化合物(27)在苯甲醛衍生物的作用下得到二氢咪唑衍生物(28),其被高锰酸钾氧化得到芳香化的咪唑衍生物(29)<sup>[13]</sup>。其合成路线见图10。

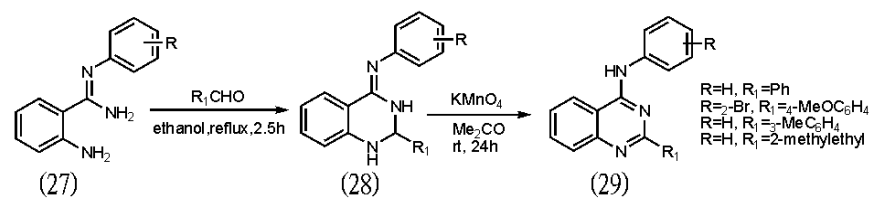


图10 化合物(29)的合成反应和结构

Fig.10 The synthetic reaction and structure of compound 29

1.2.4.2 通过微波辐射合成 2-取代 4-氨基咪唑化合物。Seijas 等报道了一种在微波促进下合成 4-氨基咪唑类化合物(30)的方法<sup>[14]</sup>。该方法采用芳香氰基化合物和 2-氨基苯甲腈为原料,在家用微波炉中进行反应。例如:在试管中加入 2-氨基苯甲腈、2-巯基苯甲腈、叔丁醇钾,置于家用微波炉中加热 1 min 得到 4-氨基-2-(2-巯基苯基)咪唑,产率 90%,合成路线见图11。

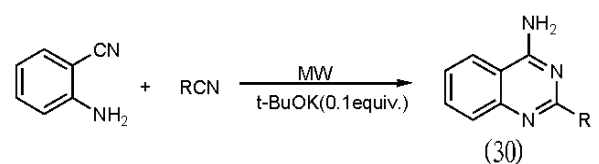


图11 化合物(30)的合成反应和结构

Fig.11 The synthetic reaction and structure of compound 30

对于该类化合物的合成此方法优于传统方法。4-氨基-2-苯基咪唑的合成,采用上述方法只用 3 min,产率 73%。而在异丙醇中回流制备时,48 h 的产率只有 40%。因此,该方法的显著特点是缩短了反应时间,不使用溶剂,只用催化量的碱。

1.2.4.3 通过环收缩制备 2,4-二取代咪唑衍生物。Kanane 等研究了化合物(31)的热分解反应<sup>[15]</sup>。在二苯醚中加热(31)至 160~170°C,通过环收缩机理得到 2-取代 4-甲氧基咪唑衍生物(32),产物单一,产率 41%~46%,合成路线见图12。

类似地,化合物(33)在室温下用甲醇钠处理得到产物(34),产率 34%,合成路线见图13。

1.2.4.4 2,4-二氨基咪唑衍生物的合成。Zidinski 等报道了一种合成 2,4-二氨基咪唑衍生物(40)的新方法<sup>[16]</sup>。(35)和二乙胺反应得到脲衍生物(36),随后(36)在五氯化磷

的作用下发生氯化反应,产物(37)在(38)的作用下得到(39),然后在 $TiCl_4$ 作用下关环,得到产物(40),合成路线见图14。

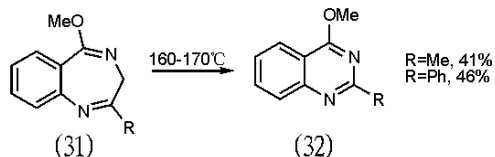


图12 化合物32的合成反应和结构

Fig.12 The synthetic reaction and structure of compound 32

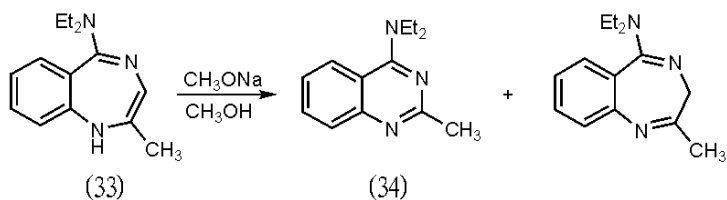


图13 化合物34的合成反应和结构

Fig.13 The synthetic reaction and structure of compound 34

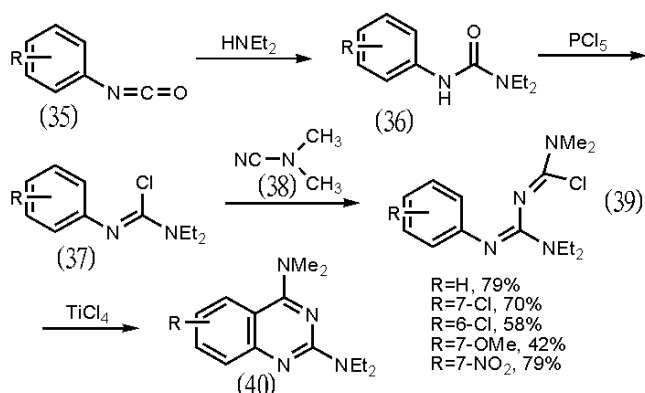


图14 化合物40的合成反应和结构

Fig.14 The synthetic reaction and structure of compound 40

## 2 结语

综上所述,合成3(4)-取代 喹啉(酮) 类化合物的方法多种多样,具体操作时采用何种方法,应该考虑反应底物分子结构中所含基团的性质,特别是某些敏感基团。近年来,微波辅助、组合化学等新合成方法的应用大大提高了这类反应速度和合成效率。鉴于 喹啉(酮) 类化合物具有较广泛的生物活性,在新农药、医药的研发领域占有重要地位,随着研究的不断深入,相信更多更好的合成方法将相继问世。

(上接第22页)

蛋白酶最适条件下的  $K_m = 4.704 \text{ ng/ml}$ ,  $V_{max} = 22.27 \text{ } \mu\text{g/min}$ 。

## 参考文献

- [1] 张吉赜,廖中保,刘林秀,等.饲用大豆多肽替代进口鱼粉与乳清粉对仔猪生产性能的影响研究[J].饲料工业,2007,28(23):12-14.
- [2] 赵赣,陈鑫磊.生物化学指导[M].南昌:江西科学技术出版社,2000:57-60.
- [3] 陈安和.几种蛋白酶活力测定新方法[J].生命的化学,1997,17(6):41-

## 参考文献

- [1] BERMANE M, VERBEL L M. The renewed potential for folate antagonists in contemporary cancer chemotherapy[J]. J Med Chem, 1991, 34(2): 479-485.
- [2] SANTIAGUI NA, BOUSQUET E, SPADARO A, et al. 4-Quinazolinones: Synthesis and reduction of prostaglandin E2 production[J]. Il Farmaco, 1999, 54(11/12): 780-784.
- [3] RAMV J, AGARWAL N, SAXENA A, et al. Synthesis and antihyperglycemic activity of suitably functionalized 3H-quinazolin-4-ones[J]. Bioorg Med Chem, 2003, 11(11): 2439-2444.
- [4] PANDEYA S N, SRIRAMD, NATH G, et al. Synthesis antibacterial, antifungal and anti-HIV evaluation of Schiff and Mannich bases of isatin derivatives with 3-amino-2-methylmercaptoquinazolin-4(3H)-one[J]. Pharm Acta Helv, 1999, 74(11): 11-17.
- [5] MAJOU J, PERUMAL P T. Dimerization of 2-aminobenzoic acids under Vilsmeier conditions: A novel route to the synthesis of 4-(3H)-quinazolinones[J]. Tetrahedron Lett, 1996, 37: 5015-5018.
- [6] PARKANI C J, SCHMIDT D S. Synthesis of 5-chloro-2-methyl-3-(5-methylthiazol-2-yl)quinazolinone and related compounds with potential biological activity[J]. J Heterocycl Chem, 2000, 37: 725.
- [7] KUMAR A, SHARMA S, BAJAJ K, et al. Some new 2,3,6-trisubstituted quinazolinones as potent anti-inflammatory, analgesic and COX-II inhibitors[J]. Bioorg Med Chem, 2003, 11: 5293-5299.
- [8] LEE H S, CHANG, Y G, KIM K. Synthesis of 3-substituted 2-cyano-4(1H)-quinazolinones[J]. J Heterocycl Chem, 1996, 61: 659-663.
- [9] TOBE M, SOBE Y, TOMIZAWA H, et al. Discovery of quinazolines as a novel structural class of potent inhibitors of NF-kappaB activation[J]. Bioorg Med Chem, 2003, 11: 383-391.
- [10] REWCASTLE G W, PALMER B D, BRIDGES A J. Synthesis and evaluation of fused tricyclic quinazoline analogues as ATP site inhibitors of the tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor[J]. J Med Chem, 1996, 39(4): 918-928.
- [11] TSOU H R, MAMUYA N, JOHNSON B D, et al. 6-Substituted-4-(3-bromophenylamino)quinazolines as putative irreversible inhibitors of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and human epidermal growth factor receptor (HER2) tyrosine kinases with enhanced antitumor activity[J]. J Med Chem, 2001, 44: 2719-2734.
- [12] AKAZOME M, KONDO T, WATANABE Y, et al. Palladium complex-catalyzed intermolecular reductive N-heterocyclization: novel synthesis of quinazoline derivatives from 2-nitrobenzaldehyde or 2-nitrophenyl ketones with formamide[J]. Organomet Chem, 1995, 494: 229.
- [13] SZCZEPANIEWICZ W, SUWINSKI J. Synthesis of 4-arylaminoquinazolines via 2-amino-N-arylbenzimidres[J]. Tetrahedron Lett, 1998, 39: 1785.
- [14] SEJAS J A, V ZQUEZ MP, MARTINEZ MM. Microwave enhanced synthesis of 4-aminoquinazolines[J]. Tetrahedron Lett, 2000, 41: 2215-2217.
- [15] KANAME M, TSUCHIYA T, SASHIDA H. Thermal ring contraction of 1,4-benzodiazepines into quinazolines[J]. Heterocycles, 1999, 51(10): 2407-2413.
- [16] ZIELINSKI W, KUDELKO A, HOLT E M. Synthesis of 2,4-diaminoquinazoline derivatives[J]. Heterocycles, 1998, 48: 319.

43.

- [4] 汪家政,范明.蛋白质技术手册[M].北京:科学出版社,2000:189-197, 212-219.
- [5] 王丹敏,刘丽英,叶路.白色念珠菌分泌型大冬氨酸蛋白酶的纯化与性质利用[J].微生物学通报,2002,29(2):27-30.
- [6] 王玢,袁方曜.凝胶过滤层析分离纯化纤维素酶的研究[J].山东教育学院学报,2003(6):88-90.
- [7] 潘锋,杨树林,史小丽,等.宇佐美曲霉 Y-26 纤维素酶的纯化及酶学性质[J].南京理工大学学报:自然科学版,2001,25(4):424-427.
- [8] 赵武玲,吴玮,李藏铭,等.果实菠萝蛋白酶动力学研究[J].中国农业大学学报,1999,4(1):11-13.