

## 2-羟基喹啉合成新方法研究

李世民<sup>a</sup>, 张晓燕<sup>b</sup>

(中国平煤神马集团; a. 神马实业股份有限公司技术中心; b. 中国平煤神马集团 能源化工研究院, 河南 平顶山 467000)

**摘要:**本研究利用简单的乙酰苯胺和丙烯酸酯作为起始原料,在过硫酸钾做氧化剂,水合对甲苯磺酸做添加剂的条件下,通过钨催化的C-H键活化/C-C键生成/环化串联反应以46%~95%收率合成了一系列2-羟基喹啉衍生物.本研究为2-羟基喹啉衍生物的合成提供了实用的合成方法.

**关键词:**2-羟基喹啉; 醋酸钨; C-H活化

**中图分类号:**O626

**文献标志码:**A

2-羟基喹啉及其衍生物是一类重要的生物碱,许多含有2-羟基喹啉母核的化合物具有卓越的生物活性,其在抗癌<sup>[1-4]</sup>、抗生素<sup>[5-6]</sup>、抗病毒<sup>[7]</sup>、抗菌<sup>[8]</sup>、降血压<sup>[7]</sup>等方面具有广泛的应用,因此2-羟基喹啉衍生物的合成受到了广泛关注<sup>[9]</sup>.文献已经报道了很多合成2-羟基喹啉衍生物的方法,传统的合成方法包括碱催化的Friedländer反应<sup>[10]</sup>和酸催化的Knorr反应<sup>[11]</sup>;其他的方法如通过醛酮缩合构建2-羟基喹啉骨架,在苯环的相邻位置分别引入醛基和含有 $\alpha$ 氢的酰胺基,在碱性环境下,醛基和酰胺的 $\alpha$ 位发生醛酮缩合反应构建出羟基喹啉衍生物<sup>[12-13]</sup>;在苯胺邻位引入 $\alpha, \beta$ 不饱和酸酯,在酸性环境下发生环化反应生成羟基喹啉衍生物<sup>[13-14]</sup>;通过烯炔复分解反应构建也可以构建羟基喹啉<sup>[16]</sup>;近年来,过渡金属催化的基于羰基化的环化反应合成1-羟基喹啉衍生物的方法也被报道<sup>[17-18]</sup>.然而这些方法一般路线较长,在经过多步合成反应及后处理后,反应的总收率不高,有些反应还需要有十分昂贵的贵金属催化剂才能完成,反应过程中给出很多的副产物,使反应原子经济性不高且给环境带来污染.2002年,de Vries和van Leeuwen<sup>[19]</sup>报道了钨催化的乙酰苯胺邻位基于C-H键活化的Heck反应,给出系列的2-(N-乙酰氨基苯基)丙烯酸乙酯衍生物,该产物在氨基脱保护,酸催化环化后可以得到2-羟基喹啉衍生物.我们试图探索找到一个合适的体系,使得C-H键活化的Heck反应,氨基脱保护,环化反应连续发生,一锅合成2-羟基喹啉衍生物.我们从商业提供的N-乙酰苯胺和丙烯酸乙酯出发,在醋酸钨催化下,利用过硫酸钾作为氧化剂,一水对甲苯磺酸为添加剂,一锅得到一系列的2-羟基喹啉衍生物,该法反应简单,一锅合成,且通过C-H键活化反应,反应绿色原子经济.

### 1 实验部分

#### 1.1 仪器与试剂

使用BRUKER DRX 400核磁共振仪, TMS为内标,氘代氯仿或DMSO为溶剂; Waters-Q-ToF Micro<sup>TM</sup>高分辨质谱仪.醋酸钨从陕西开达化工有限公司购得,其他试剂均为国产分析纯试剂,未经处理直接使用.

#### 1.2 合成2-羟基喹啉衍生物

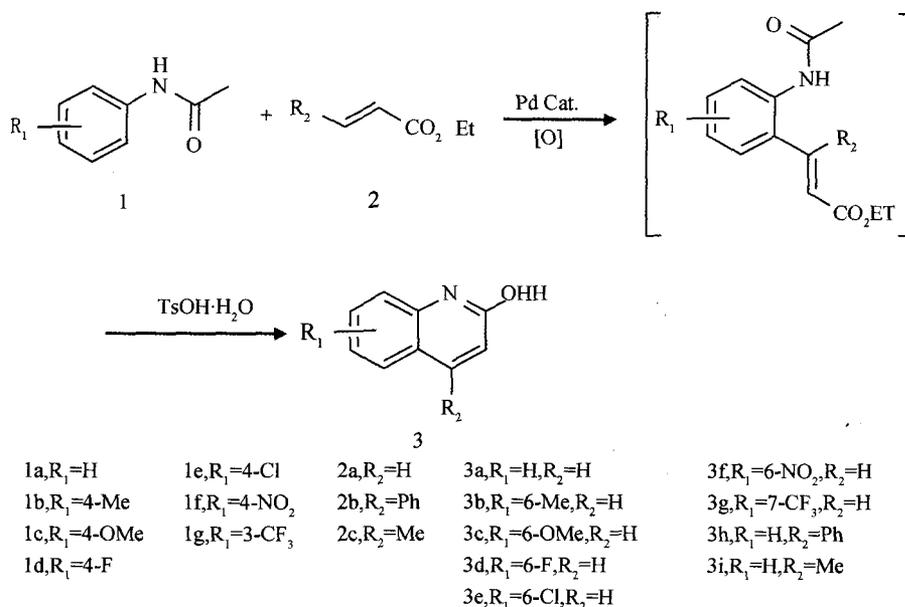
以2-羟基喹啉为例:称取1 mmol N-乙酰苯胺, 2 mmol  $K_2S_2O_8$ , 1 mmol  $TsOH \cdot H_2O$ 和摩尔浓度为5%的醋酸钨(0.05 mmol, 11.2 mg)投入到反应器中,加入2 mL 甲苯,震荡反应器使原料N-乙酰苯胺溶解,然后用微量取样器量取3 mmol丙烯酸乙酯加入反应体系中,搅拌下油浴加热110℃反应48h,冷却至

收稿日期:2015-05-27;修回日期:2015-08-12.

基金项目:河南省杰出创新人才基金(0221001200).

第1作者简介(通信作者):李世民(1983-),男,河南平顶山人,神马实业股份有限公司技术中心工程师,硕士;E-mail: qinwang405@qq.com.

室温,加入 10 mL 水淬灭反应,用  $3 \times 10$  mL 乙醚萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤除去硫酸钠,减压蒸干溶剂,过柱分离(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得淡黄色固体 116 mg(收率 80%)。其他化合物的合成采用类似的操作进行。化合物 3a-3i 数据表征如: $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR 和 HRMS 等如下:



Scheme 1

2-羟基喹啉(3a): 116 mg (洗脱液:乙酸乙酯/石油醚=1/1), 80%收率, 熔点 198~200 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 12.67 (s, 1H), 7.82 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 7.46~7.58 (m, 3H), 7.22 (dt,  $J=8.0$  Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.7, 141.0, 138.5, 130.6, 127.7, 122.7, 121.3, 119.9, 116.2. HRMS (ESI) Calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 146.0606. Found:  $m/z$  146.0606.

6-甲基-2-羟基喹啉(3b): 135 mg (洗脱液:乙酸乙酯/石油醚=1/1), 85%收率, 熔点 232~234 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm: 7.89 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 163.8, 141.2, 136.3, 132.5, 132.0, 127.3, 120.2, 120.0, 115.2, 19.4. HRMS (ESI) Calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 160.0762. Found:  $m/z$  160.0760.

6-甲氧基-2-羟基喹啉(3c): 161 mg (洗脱液:乙酸乙酯/石油醚=1/1), 92%收率, 熔点 219~221 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 11.62 (s, 1H), 7.84 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 7.24 (s,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J=8.8$  Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.48 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 162.0, 154.6, 140.2, 133.8, 122.8, 120.1, 119.9, 116.8, 109.8, 55.9. HRMS (ESI) Calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 176.0712. Found:  $m/z$  176.0710.

6-氟-2-羟基喹啉(3d): 111 mg (洗脱液:乙酸乙酯/石油醚=1/1), 68%收率, 熔点 270~273 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 11.81 (s, 1H), 7.88 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J=9.2$  Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.40 (dt,  $J=8.8$  Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J=9.2$  Hz, 4.8 Hz, 1H), 6.57 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 162.1, 158.5, 139.8 (d,  $J_{\text{C-F}}=3$  Hz), 136.1, 123.7, 120.2 (d,  $J_{\text{C-F}}=9$  Hz), 118.8 (d,  $J_{\text{C-F}}=24$  Hz), 117.4 (d,  $J_{\text{C-F}}=8$  Hz), 113.1 (d,  $J_{\text{C-F}}=23$  Hz). HRMS (ESI) Calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_6\text{FNO}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 164.0512. Found:  $m/z$  164.0512.

6-氯-2-羟基喹啉(3e): 115 mg (洗脱液:乙酸乙酯/石油醚=1/1), 64%收率, 熔点 266~268 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 11.86 (s, 1H), 7.87 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 162.1, 139.6, 138.1, 130.6, 127.3, 126.0, 123.7, 120.7, 117.4. HRMS (ESI) Calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClNO}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 180.021 6. Found:  $m/z$  180.021 5.

7-三氟甲基-2-羟基喹啉(3g): 96 mg (洗脱液: 乙酸乙酯/石油醚=1/1), 45%收率, 熔点 252~255  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 11.97 (s, 1H), 7.99 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (dd,  $J=8.4$  Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 162.2, 139.9, 139.2, 130.3 (q,  $J_{\text{C-F}}=32$  Hz), 129.8, 125.1, 124.4 (q,  $J_{\text{C-F}}=271$  Hz), 122.2, 118.2 (d,  $J_{\text{C-F}}=3$  Hz), 112.4 (d,  $J_{\text{C-F}}=4$  Hz). HRMS (ESI) Calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 214.048 0. Found:  $m/z$  214.048 1.

4-苯基-2-羟基喹啉(3h): 210 mg (洗脱液: 乙酸乙酯/石油醚=1/1), 95%收率, 熔点 258~260  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 12.67 (s, 1H), 7.57~7.47 (m, 8H), 7.19~7.15 (m, 1H), 6.71 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.1, 153.4, 139.0, 137.2, 130.7, 128.9, 128.8, 128.6, 126.8, 122.5, 120.8, 119.6, 116.6. HRMS (ESI) Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 222.091 9. Found:  $m/z$  222.092 0.

4-甲基-2-羟基喹啉(3i): 73 mg (洗脱液: 乙酸乙酯/石油醚=1/1), 46%收率, 熔点 222~224  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.47 (s, 1H), 7.68 (dd,  $J=8.0, 0.8$  Hz, 1H), 7.53~7.49 (m, 1H), 7.45 (dd,  $J=8.0, 0.8$  Hz, 1H), 7.26~7.22 (m, 1H), 2.52 (d,  $J=0.8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.4, 149.2, 138.3, 130.5, 124.4, 122.5, 120.6, 120.5, 116.6, 19.1. HRMS (ESI) Calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 160.076 2. Found:  $m/z$  160.076 2.

## 2 结果与讨论

### 2.1 添加剂对反应收率的影响

在5%醋酸钯作为催化剂, 2倍量过硫酸钾作为氧化剂, 甲苯作溶剂, 110  $^{\circ}\text{C}$ 反应48 h的条件下, 我们考察了不同添加剂对环化反应的影响, 所得数据列于表1. 酸性环境对环化反应有利, 当没有添加剂时, 没有2-羟基喹啉产物生成, 随着酸性增强, 转化效果明显提高, 对甲苯磺酸作为活化剂时可以给出80%的环化产品. 当用浓硫酸作为活化剂时乙酰苯胺有分解现象, 因此我们选择对甲苯磺酸作为反应的活化剂.

### 2.2 溶剂对反应收率的影响

我们接下来考察了溶剂对反应的影响, 从表2中可以看出, 溶剂对反应有很大影响. 常见的非质子极性溶剂如DMSO、DMF、乙腈等为反应溶剂时, 检测不到2-羟基喹啉产物的生成; 质子性溶剂乙酸作为反应介质时, 能分离得到中等收率的产物, 当用水作为溶剂时反应不能发生; 用非极性溶剂, 如甲苯作为反应溶剂时, 反应的转化率有明显提高, 可以分离到80%产物, 用1,2-二氯乙烷作为溶剂时, 可以得到中等收率的产物.

表1 环化反应添加剂优化

添加剂	2-羟基喹啉收率/%
无	0
HOAc	0
TFA	48
TsOH·H <sub>2</sub> O	80
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	64
HCl(浓)	0

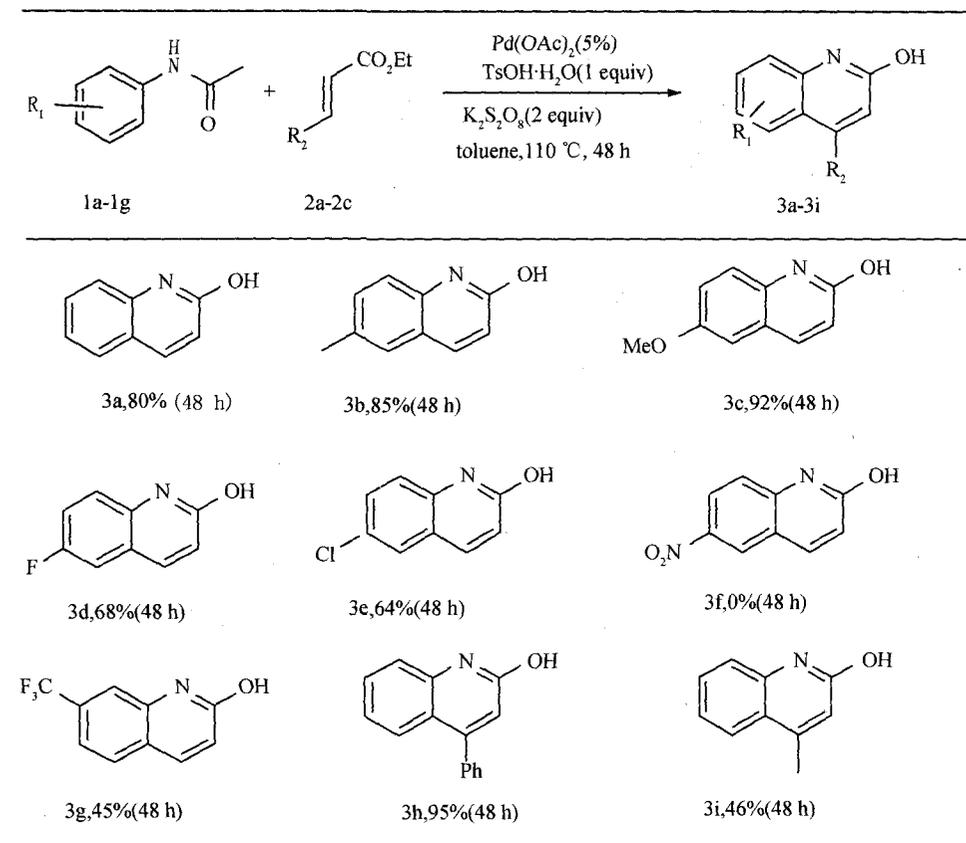
表2 环化反应溶剂优化

溶剂	2-羟基喹啉收率/%
DMSO	0
DMF	0
Acetonitrile	0
HOAc	34
Toluene	80
DCE	55
Water	0

综合以上的实验结论, 我们得出优化反应条件为: 摩尔浓度为5%的Pd(OAc)<sub>2</sub>为催化剂, 甲苯为溶剂, K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>为氧化剂, 对甲苯磺酸为活化剂, 在110  $^{\circ}\text{C}$ 下反应48 h.

### 2.3 底物扩展

在优化反应条件下,我们拓展了环化反应底物的普适性,见表3.结果表明该催化环化反应具有广泛的底物适用范围.对于乙酰苯胺部分,C-H键的活化表现为亲电性过程,含有给电子基团的乙酰苯胺表现出较高的反应活性,如4-甲基乙酰苯胺、4-甲氧基乙酰苯胺均能发生该环化反应并以较高收率给出相应的2-羟基喹啉衍生物;吸电基团使C-H键的活化过程钝化,含吸电基乙酰苯胺,如4-氟乙酰苯胺,4-氯乙酰苯胺可以得到中等收率目标产物,4-硝基乙酰苯胺作为反应底物时,没有得到相应的环化产物,3-三氟甲基乙酰苯胺作为反应底物时只能较低收率得到2-羟基喹啉衍生物;我们还考察了烯烃上的取代基效应,当用肉桂酸乙酯做反应底物时,可以得到很好收率的2-羟基喹啉产物,而巴豆酸乙酯只能得到46%的喹啉衍生物.



### 3 结论

我们研究了一种从乙酰苯胺和丙烯酸酯出发一步合成2-羟基喹啉衍生物的新方法,该方法以乙酰苯胺和丙烯酸酯为起始原料,在醋酸钯催化下,利用过硫酸钾为氧化剂,一水合对甲苯磺酸为添加剂,在温和反应条件下,一步生成2-羟基喹啉衍生物,反应底物适用范围广.与传统的2-羟基喹啉衍生物合成方法相比,该方法原料便宜易得,反应条件温和,反应步骤少,且该反应是基于C-H键活化的绿色原子经济型反应.

### 参 考 文 献

- [1] Claassen G, Brin E, Crogan-Grundy C, et al. Selective activation of apoptosis by a novel set of 4-aryl-3-(3-aryl-1-oxo-2-propenyl)-2(1H)-quinolinones through a Myc-dependent pathway [J]. *Cancer Lett*, 2009, 274: 243-249.
- [2] Mabire D, Guillemont J, Van Dun J, et al. 6-substituted 2-quinolinones and 2-quinoxalinones as poly(adp-ribose) polymerase inhibitors. WO 2005054210 A1 20050616 [P]. 2005-6-16.
- [3] Venet M, Angibaud P, Muller P, et al. Farnesyl protein transferase inhibiting (imidazol-5-yl)methyl-2-quinolinone derivatives. WO 9721701 A1 19970619 [P]. 1997-6-19.
- [4] Ni Z, Barsanti P, Brammeier N, et al. 4-(Aminoalkylamino)-3-benzimidazole-quinolinones as potent CHK-1 inhibitors

- [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16: 3121-3124.
- [5] Forbis R, Rinehart K. Nybomycin. VII. Preparative routes to nybomycin and deoxynybomycin[J]. *J Am Chem Soc*, 1973, 95: 5003-5013.
- [6] Hassanin H, El-edfawy S. Novel Heterocyclic Derivatives of 2-Quinolinone Associated with Antibacterial and Antitumor Potencies[J]. *Heterocycles*, 2012, 85: 2421-2436.
- [7] Hopkins A, Ren J, Milton J, et al. Design of Non-Nucleoside Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase with Improved Drug Resistance Properties 1[J]. *J Med Chem*, 2004, 47: 5912-5922.
- [8] Doleans-Jordheim A, Veron J, Fendrich O, et al. 3-Aryl-4-methyl-2-quinolones Targeting Multiresistant *Staphylococcus aureus* Bacteria[J]. *Chem Med Chem*, 2013, 8: 652-657.
- [9] Kraus J, Tatipaka H, McGuffin S, et al. Second Generation Analogues of the Cancer Drug Clinical Candidate Tipifarnib for Anti-Chagas Disease Drug Discovery[J]. *J Med Chem*, 2010, 53: 3887-3898.
- [10] Domínguez-Fernández F, López-Sanz J, Pérez-Mayoral E, et al. Novel Basic Mesoporous Catalysts for the Friedländer Reaction from 2-Aminoaryl Ketones: Quinolin-2(1H)-ones versus Quinolines[J]. *Chem Cat Chem*, 2009, 1: 241-243.
- [11] Marull M, Lefebvre O, Schlosser M. An Improved Access to 4-Trifluoromethyl-2(1H)-quinolinones: The "Watering Protocol"[J]. *Eur J Org Chem*, 2004: 54-63.
- [12] Chen Y, Lo W, Sung K. Synthesis, Photophysical Properties, and Application of *o*- and *p*-Amino Green Fluorescence Protein Synthetic Chromophores[J]. *J Org Chem*, 2013, 78: 301-310.
- [13] Park K, Jung J. Facile Synthesis of 3-Substituted and 1, 3-Disubstituted Quinolin-2(1H)-ones from 2-Nitrobenzaldehydes[J]. *Heterocycles*, 2005, 65: 2095-2105.
- [14] Cremonesi G, Croce P, Fontana F, et al. Heterocycles from Ylides. Part XI. Synthesis of 2-Substituted Quinoline Derivatives[J]. *Heterocycles*, 2007, 74: 1015-1018.
- [15] Bernini R, Cacchi S, Fabrizi G, et al. 4-Aryl-2-quinolones via a Domino Heck Reaction/Cyclization Process [J]. *Heterocycles*, 2006, 69: 99-105.
- [16] Minville J, Poulin J, Dufresne C, et al. A general synthesis of quinolinones and benzothiazine 1, 1-dioxides via ring closing metathesis[J]. *Tetrahedron Lett*, 2008, 49: 3677-3681.
- [17] Kadnikov D, Larock R. Synthesis of 2-Quinolones via Palladium-Catalyzed Carbonylative Annulation of Internal Alkynes by *N*-Substituted *o*-Iodoanilines[J]. *J Org Chem*, 2004, 69: 6772-6780.
- [18] Kadnikov D, Larock R. Palladium-catalyzed carbonylative annulation of terminal alkynes: synthesis of coumarins and 2-quinolones[J]. *J Organomet Chem*, 2003, 687: 425-435.
- [19] Boele M, Van Strijdonck G, De Vries A, et al. Selective Pd-Catalyzed Oxidative Coupling of Anilides with Olefins through C-H Bond Activation at Room Temperature[J]. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 1586-1587.

## A New Synthetic Method of 2-Quinolinones

LI Shimin<sup>1</sup>, ZHANG Xiaoyan<sup>2</sup>

(a. Shenma Industry CO. LTD Technology Center; b. Energy Research Institute of Chemical Industry  
China Pingmei Shenma Group, Pingdingshan 467000, China)

**Abstract:** A series of 2-hydroxyquinoline derivatives were synthesized in 46%–95% yields via a C-H bond activation/C-C bond formation/cyclization cascade process with simple acetanilides and ethyl acrylates as the substrates by using Pd(OAc)<sub>2</sub> as catalyst, K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> as oxidant and TsOH · H<sub>2</sub>O as additive. This finding provides a practical procedure for the synthesis of 2-hydroxyquinoline derivatives. **Keywords:** 2-quinolinone, palladium acetate, C-H activation.

**Keywords:** 2-quinolinone; palladium acetate; C-H activation