

# 微波辐射下 $\text{SbCl}_3$ 催化的喹唑啉酮衍生物的合成

周建华, 王伟立, 刘晓霞, 张纪明

(山东轻工业学院 化学与制药工程学院, 山东 济南 250353)

**摘要:**在微波辐射下,以三氯化锑( $\text{SbCl}_3$ )作为催化剂促进 2-氨基苯甲酰胺和各种酰胺缩合反应,高效地合成了 4(3H)-喹唑啉酮衍生物。产品经测定熔点、核磁共振氢谱、红外光谱等方法得到确认。目标产物经过乙醇重结晶纯化,收率在 65%~92%。最优合成条件为:反应物在微波 700 W 辐射 10 min,催化剂用量为 10%(以邻氨基苯甲酰胺的 mol 量计算)。此方法具有反应时间短、操作简单、环境友好等优点。

**关键词:**三氯化锑;4(3H)-喹唑啉酮衍生物;缩合反应;微波辐射

中图分类号:O621.3

文献标志码:A

文章编号:1672-3767(2012)01-0067-04

## Synthesis of Quinazolin-4(3H)-one Derivatives Catalyzed by $\text{SbCl}_3$ under Microwave Irradiation

ZHOU Jianhua, WANG Weili, LIU Xiaoxia, ZHANG Jiming

(School of Chemistry and Pharmaceutical Engineering, Shandong Polytechnic University, Jinan, Shandong 250353, China)

**Abstract:** Antimony trichloride ( $\text{SbCl}_3$ ) was taken as an effective catalyst for the condensation reaction of 2-anthranilic amide with various amides to obtain the quinazolin-4(3H)-one derivatives under microwave irradiation. The products were identified by means of  $^1\text{H}$  NMR, IR spectroscopy and measurement of melting points. The target products are purified by recrystallization from ethanol and their output is ranging from 65% to 92%. This method showed the advantages of a short reaction time, simple manipulations and friendly environment.

**Key words:**  $\text{SbCl}_3$ ; quinazolin-4(3H)-one derivative; condensation; microwave irradiation

4(3H)-喹唑啉酮及其衍生物具有良好的生物活性和药理活性,在抗炎症<sup>[1]</sup>、抗肿瘤<sup>[2]</sup>、抗癌<sup>[2]</sup>、抗高血压<sup>[3]</sup>、抗痉挛<sup>[4]</sup>等方面显示出优良性能。虽然目前已有许多合成喹唑啉酮及其衍生物的方法<sup>[5-7]</sup>,但是这些方法有各种各样的缺点,如步骤繁琐、原料不易得到或制备、反应条件苛刻,产品不易提纯处理等。所以,找到有效合成喹唑啉酮及其衍生物的方法具有重要的药学意义和广阔的市场前景。

微波能在极短的时间内迅速加热反应底物。这种加热方式有可能使一些在常规回流条件下不能被活化而无法进行或难以进行的反应得以发生。课题组曾在微波辐射下,以三氯化锑作催化剂,无溶剂条件下高效地合成了 1,1-偕二乙酸酯<sup>[8]</sup>。因此,尝试在微波辅助下,以三氯化锑作为催化剂,促进 2-氨基苯甲酰胺和酰胺的缩合反应,结果有效地合成了 4(3H)-喹唑啉酮衍生物,并对反应条件进行了优化。

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器

反应在新仪微波化学科技有限公司生产的 MAS-II 型微波反应器上进行;熔点在 XT-5 型显微熔点仪上

收稿日期:2011-10-24

基金项目:山东省自然科学基金项目(Y2008B33)

作者简介:周建华(1969—),男,山东青州人,教授,博士,主要从事有机合成及理论计算的研究。

E-mail:zhoujianhua4@163.com

测定;红外光谱在日本岛津公司 FTIR-8101 型红外光谱仪上测定(KBr 压片);<sup>1</sup>H NMR 在瑞士 Bruker 公司 Bruker DPX 400 MHz 核磁共振仪上测定(TMS 为内标,DMSO 为溶剂)。

### 1.2 微波法合成 4(3H)-喹唑啉酮衍生物

图 1 为 4(3H)-喹唑啉酮衍生物的合成反应式。准确称取 2 mmol 邻氨基苯甲酰胺 1 与 2 mmol 相应的酰胺 2 及 0.2 mmol 三氯化锑,混合均匀后,放入微波炉中微波辐射(以薄层色谱法跟踪反应进程)。待反应结束后,混合物倒入 10 mL 冰水中,搅拌 30 min,过滤,干燥,用无水乙醇重结晶,得到目标产物 3。产物分别进行了熔点测定、红外光谱测定、<sup>1</sup>H NMR 光谱测定等。结果见表 1。

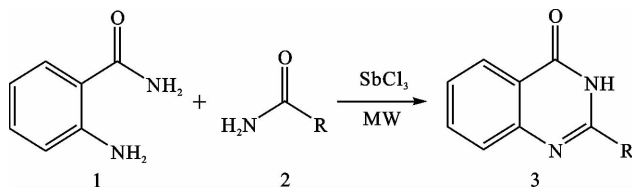


图 1 4(3H)-喹唑啉酮衍生物的合成

Fig. 1 Synthesis of quinazolin-4(3H)-one derivatives

## 2 结果与讨论

在微波辅助下,以三氯化锑(SbCl<sub>3</sub>)作催化剂,邻氨基苯甲酰胺与不同的酰胺反应,合成了一系列 2-取代-4(3H)-喹唑啉酮,收率从中等到较高不等。表 1、表 2 分别为催化剂的用量和微波辐射强度对反应产率的影响情况。表 3 是合成 2-取代-4(3H)-喹唑啉酮的收率和熔点测定结果(对应产物的波谱数据见附录)

由表 1 可见,选择 2-氨基苯甲酰胺与甲酰胺的缩合反应为例来进行说明,催化剂的用量以 2-氨基苯甲酰胺的摩尔量为基准计算(下同)。结果表明催化剂用量对反应结果影响较大,当不使用催化剂时,3d(R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)的收率为 82%;随着催化剂用量的增加,产品收率相应地增加;当催化剂用量为 10%时产品的收率最高,为 91%;当催化剂用量为 15%及 20%时,产品收率未见有明显的增加。因此,选择催化剂用量为 10%作为最佳催化剂用量。

由表 2 可见,当微波辐射功率为 300 W 时,3a(R=H)的收率为 62%;随着微波辐射功率的增加,3a 的收率相应的增加;当微波辐射功率为 700 W 时,产品 3a 的收率达到最高(92%);当增加微波辐射功率到 800 W 时,3a 的收率反而有所减少,这可能是由于微波辐射功率过高,反应温度过高,产物有所分解所致。因此,选择微波辐射功率 700 W 作为最佳微波辐射条件。

表 1 催化剂用量对反应产率的影响表

Tab. 1 The effect of the amount of catalyst on the reaction

编号	SbCl <sub>3</sub> 用量/%	收率/%
1	0	82
2	5	86
3	10	91
4	15	91
5	20	89

反应条件:2 mmol 2-氨基苯甲酰胺,2 mmol 甲酰胺,SbCl<sub>3</sub>以 2-氨基苯甲酰胺摩尔量计算,微波 700 W 辐射 5 min

表 2 微波功率对反应产率的影响表

Tab. 2 The effect of microwave power on the reaction

编号	微波功率/W	收率/%
1	300	63
2	500	72
3	600	87
4	700	92
5	800	88

如表 3 所示,在三氯化锑(SbCl<sub>3</sub>)的催化下,通过微波辐射,2-氨基苯甲酰胺与酰胺的缩合反应。微波辐射应用于反应,反应时间大大缩短,5~20 min,反应就可以顺利完成,收率也高于油浴 140℃,加热 12 h(同期进行的对比实验)81%的收率(表 3,编号 1)。另外,在其他条件不变的情况下,用 N,N-二甲基甲酰胺作为反应溶剂,微波辐射下进行了对比实验,结果收率为 86%,低于无溶剂微波条件下 92%的收率(表 3,编号 1)。由于不使用有毒的有机溶剂,既节约了成本,又不对环境造成破坏。从表 3 中还可以看出,脂肪族和芳

香族的酰胺化合物都能顺利反应得到较高收率的目标产物,说明此方法适用于大多数的酰胺化合物。并且注意到,无论带有吸电基的芳香酰胺还是供电基的芳香酰胺,都能很好地反应,产品收率未见明显起伏,只是受不同取代基的影响而有所差别。整个反应是 Niementowski 反应,认为文献<sup>[9]</sup>中报道的机理比较合理。

表 3 微波辐射下  $\text{SbCl}_3$  催化合成 4(3H)-喹唑啉酮<sup>a</sup>Tab. 3 Synthesis of quinazolin-4 (3H)-one derivatives catalyzed by  $\text{SbCl}_3$  under microwave irradiation<sup>a</sup>

编号	R	时间/ min	产物	收率/ %	熔点/ °C	
					实测值	文献值
1	H	5	3a	92,86 <sup>b</sup> ,81 <sup>c</sup>	224~226	223~225 <sup>[10]</sup>
2	$\text{CH}_3$	20	3b	75	242~244	238~240 <sup>[9]</sup>
3	$\text{NCCH}_2$	5	3c	77	241~243	242 <sup>[9]</sup>
4	$\text{C}_6\text{H}_5$	10	3d	91	252~254	242~246 <sup>[11]</sup>
5	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$	10	3e	76	238~240	239 <sup>[12]</sup>
6	4- $\text{ClC}_6\text{H}_5$	10	3f	65	>300	>300 <sup>[12]</sup>
7	4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_5$	10	3g	80	243~245	244~245 <sup>[13]</sup>
8	2- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_5$	10	3h	74	209~211	210 <sup>[12]</sup>

<sup>a</sup>酰胺的加入量为 2 mmol;<sup>b</sup>以三氯化锑为催化剂,N,N-二甲基甲酰胺为溶剂微波下进行反应;<sup>c</sup>以三氯化锑为催化剂,传统加热进行反应。

### 3 结论

采用三氯化锑作为催化剂,微波辅助下,邻氨基苯甲酰胺与不同的酰胺反应,收率良好地合成了一系列 2-取代-4(3H)-喹唑啉酮。反应在微波 700 W 辐射 10 min,催化剂用量为 10%(以邻氨基苯甲酰胺 mol 量计算)时条件最优。此方法优点包括:产品易分离、操作简便、反应条件温和,反应时间短、能耗低、副反应少、对环境污染少。

#### 参考文献:

- [1]SANTAGATI N A, BOUSQUET E, SPADARO A, et al. 4-Quinazolinones: Synthesis and reduction of prostaglandin  $\text{E}_2$  production[J]. *Farmaco*,1999,54(11-12):780-784.
- [2]BERMAN E M, WERBEL L M. The renewed potential for folate antagonists in contemporary cancer chemotherapy[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*,1991,34(2):479-485.
- [3]RAM V J, FARHANU U, TFIPATHI B K, et al. Synthesis and antihypoglycemic activity of suitably functionalized 3H-quinazolin-4-one[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*,2003,11(2):439-444.
- [4]ARCHAN, SRIVASTAVA V K, KUMAR A. Synthesis of newer thiadiazolyl and thiazolidinonyl Quinazolin-4(3H)one as potential anticonvulsant agents[J]. *Eumal Journal of Medicinal Chemistry*,2002,37:873-882.
- [5]YANG S, LI Z, JIN L H, et al. Synthesis and bioactivity of 4-alkyl(aryl)thioquinazoline derivatives[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*,2007,17:2193-2196.
- [6]CHANDRKA P M, YAKAIAH T, RAO A R R, et al. Synthesis of novel 4,6-disubstituted quinazoline derivatives, their anti-inflammatory and anti-cancer activity (cytotoxic) against U937 leukemia cell lines[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*,2008,43:846-852.
- [7]CONNOLLY D J, CUSACK D, et al. Synthesis of quinazolinones and quinazolines[J]. *Tetrahedron*,2005,61(43):10153-10202.
- [8]XU R P, ZHANG J M, TIAN Y, et al. Microwave-assisted solvent-free synthesis of 1,1-diacetates catalyzed by  $\text{SbCl}_3$  from aldehydes and anhydride[J]. *Journal of the Iranian Chemical Society*,2009,6(2):443-447.
- [9]LI F, FENG Y Q, MENG Q Q, et al. An efficient construction of quinazolin-4(3H)-ones under microwave irradiation[J]. *ARKIVOC*,2007(i):40-50.
- [10]BORA R O, RATHOD I S, TOSHNIWAL S S, FAROOQUI M. Synthesis of some novel bis thieno [2,3-d] pyrimidines and related heterocycles[J]. *International Journal of Chemical Sciences*,2005,3(3):469-474.

- [11] IMAI Y, SATO S, TAKASAWA R, et al. Facile syntheses of 2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides and 4-oxo-3,4-dihydroquinazolines from 2-aminobenzenesulfonamide or 2-aminobenzamide and aldehydes in the presence of sodium hydrogen sulfite[J]. *Synthesis*, 1981(1):35-36.
- [12] PATERSON T M C, SMALLEY R K, SUSCHITZKY H. 1,2,3-Benzotriazin-4-ones and related systems. III. Thermal decomposition of 3-arylideneamino-1,2,3-benzotriazin-4-ones. New synthesis of 2-arylquinazolin-4-one[J]. *Synthesis*, 1975(3):187-189.
- [13] WANG G W, MIAO C B, KANG H. Benign and efficient synthesis of 2-Substituted 4(3H)-quinazolinones mediated by Iron(III) chloride hexahydrate in refluxing water[J]. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 2006, 79(9):1426-1430.

## 附录:产物的波谱数据

3a: IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3428, 1704;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 10.41 (NH, 1H), 8.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.55 (dd,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 6.8$  Hz, 1H).

3b: IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3425, 2958, 2871, 1697;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 2.35 (s, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.10$  Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.08 (d,  $J = 7.75$  Hz, 1H), 12.2 (s, 1H, NH).

3c: IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3393, 2987, 2230, 1683, 1641;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 4.18 (s, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.11 (d,  $J = 7.80$  Hz, 1H), 12.46 (s, 1H, NH).

3d: IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3139, 3061, 1667, 1604, 1563, 1574, 1481, 1454, 1342, 1297, 1143, 1103, 942;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.50-7.59 (m, 4H); 7.74 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, ArH), 7.82-7.86 (m, 1H, ArH), 8.14-8.19 (m, 3H, ArH), 12.54 (s, 1H, NH).

3e: IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3177, 3064, 2960, 1663, 1603, 1486, 1469, 1469, 1446, 1344;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 2.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, ArH), 7.48-7.52 (m, 1H, ArH), 7.71 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 7.80-7.83 (m, 1H, ArH), 8.11 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, ArH), 8.13 (dd,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1H, ArH), 12.47 (s, 1H, NH).

3f: IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3134, 3088, 1679, 1604, 1560, 1480, 1444, 1346, 1312, 1281, 1150, 1121, 1096, 940, 841;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.53-7.57 (m, 1H, ArH), 7.63 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, ArH), 7.75 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 7.84-7.88 (m, 1H, ArH), 8.15-8.20 (m, 3H, ArH), 12.55 (s, 1H, NH).

3g: IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3177, 3062, 2997, 2973, 1683, 1604, 1561, 1528, 1483, 1447, 1348, 1322, 1307, 1269, 1251, 1176, 1119, 1032, 942;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 3.85 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 7.10 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, ArH), 7.47-7.51 (m, 1H, ArH), 7.71 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 7.80-7.84 (m, 1H, ArH), 8.14 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, ArH), 8.19 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, ArH), 12.42 (s, 1H, NH).

3h: IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3319, 3065, 2955, 1679, 1608, 1592, 1562, 1479, 1461, 1319, 1302, 1235, 1186, 1138, 1016;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 3.87 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 7.0-7.12 (m, 1H, ArH), 7.20 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, ArH), 7.52-7.57 (m, 2H, ArH), 7.70-7.72 (m, 2H, ArH), 7.82-7.86 (m, 1H, ArH), 8.15-8.17 (m, 1H, ArH), 12.11 (s, 1H, NH).