

水介质中离子液体催化合成四氢喹唑啉衍生物

陈学华, 谢宗波*, 兰 金, 胡智宇, 乐长高*

(东华理工大学 江西省合成化学重点实验室, 江西 南昌 330013)

摘要: 以 1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐为催化剂, 以芳香胺和 2-氨基苯甲醛为原料, 在水介质中通过环化缩合反应, 合成了一系列四氢喹唑啉类衍生物 (III aa~ak、III ba、III bd、III bg~bj、III bl~bm)。对模板反应条件进行了探究, 确定的最优条件为 0.2 mmol 2-(1-吡咯烷基)苯甲醛 (I a)、0.4 mmol 芳香胺 (II a)、30% (以 I a 物质的量为基准, 下同) 1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐、1 mL H₂O、90 °C 下反应 6 h, 以 81% 的产率得到 4-苯基-1,2,3,3a,4,5-六氢吡咯并[1,2-a]喹唑啉 (III aa)。同时探索了反应底物的普适性, 以较广泛的底物范围合成了 19 种四氢喹唑啉类衍生物。

关键词: 离子液体; 催化; 环化缩合; 四氢喹唑啉; 水介质; 精细化工中间体

中图分类号: O626; O643.36 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214 (2023) 02-0448-08

Catalytic synthesis of tetrahydroquinazoline derivatives by ionic liquid in aqueous medium

CHEN Xuehua, XIE Zongbo*, LAN Jin, HU Zhiyu, LE Zhanggao*

(Jiangxi Province Key Laboratory of Synthetic Chemistry, East China University of Technology, Nanchang 330013, Jiangxi, China)

Abstract: A series of tetrahydroquinazoline derivatives (III aa~ak, III ba, III bd, III bg~bj, III bl~bm) were synthesized from aromatic amines and 2-aminobenzaldehyde *via* cyclization condensation in aqueous medium catalyzed by 1-butyl-3-methylimidazole tetrafluoroborate. The conditions of template reaction were then investigated and optimized. Under the optimum conditions of 0.2 mmol 2-(1-pyrrolide) benzaldehyde (I a), 0.4 mmol aromatic amine (II a), 30% (based on the amount of substance of I a, the same below) of 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate, 1 mL H₂O, reaction temperature of 90 °C and reaction time of 6 h, the yield of 4-phenyl-1,2,3,3a,4,5-hexahydropyrrole[1,2-a]quinazoline (III aa) reached 81%. Moreover, the universality of reaction substrates was explored, and 19 kinds of tetrahydroquinazoline derivatives were further synthesized from a wide range of substrates.

Key words: ionic liquid; catalysis; cyclic condensation; tetrahydroquinazoline; aqueous medium; fine chemical intermediates

四氢喹唑啉类衍生物是一类具有生物活性和药理作用的含氮杂环化合物^[1], 广泛存在于天然产物与合成化合物中, 具有抗癌、抗炎、抗疟疾、抗惊厥、抗肿瘤等作用^[2-5], 是构成许多药物的基本骨架。由于在药物中的重要作用, 四氢喹唑啉类衍生物的合成一直备受关注。目前, 合成这类化合物主要是

通过 2-氨基苯甲醛和芳香胺的串联[1,*n*]-氢迁移/环化途径来实现^[6]。该方法通常需要使用强酸性催化剂, 如对甲苯磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸等^[7-10]; 也有使用金属催化剂的报道, 如一水合醋酸铜、氯化铁、氯化锡等^[11-14]。然而, 以上催化方式多数存在反应条件苛刻、对环境不友好等不足。出于对绿

收稿日期: 2022-04-13; 定用日期: 2022-09-27; DOI: 10.13550/j.jxhg.20220343

基金项目: 国家自然科学基金 (11765002)

作者简介: 陈学华 (1997—), 男, 硕士生, E-mail: 2697238729@qq.com。联系人: 谢宗波 (1978—), 男, 教授, E-mail: zbxie@ecut.edu.cn; 乐长高 (1967—), 男, 教授, E-mail: zhgle@ecut.edu.cn。

色化学的探索,本课题组在 2020 年报道了一种酶催化合成四氢喹啉的方法,该方法反应条件比较温和,但反应时间较长(36 h)^[15]。因此,为了克服上述方法存在的问题,开发更加绿色且高效的合成工艺制备四氢喹啉类衍生物仍然具有重要意义。

离子液体(ILs)作为一种新型的绿色反应介质和催化剂,具有蒸气压低、毒性小、热稳定性强、可循环利用及对环境友好等优点^[16],符合绿色化学的标准;在过去的二三十年间成为研究热点,在合成化学、分析化学、电化学、分离化学和能源化学等领域应用广泛^[17]。

基于以上原因,本文以离子液体 1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐([BMIM][BF₄])为催化剂,水为反应介质,通过 2-(1-吡咯烷基)苯甲醛与芳香胺的环化反应制备了一系列四氢喹啉衍生物;同时进行了离子液体循环使用实验。尽管离子液体催化合成四氢喹啉衍生物已经有过一些报道^[18-19],但一般以离子液体或有机溶剂为反应介质,存在成本高、操作麻烦等缺点;而本文以水作为反应介质,微量的离子液体为催化剂,成本低、绿色环保,为合成四氢喹啉衍生物提供了参考。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

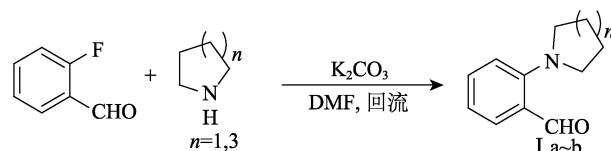
1-乙基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐、1-乙基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐、1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐、1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐、1-己基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐、1-己基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐、*N*-丁基咪唑四氟硼酸盐、溴化-1-丁基-3-甲基咪唑,质量分数均为 99%,上海成捷化学有限公司;无水碳酸钾、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF),AR,天津市致远化学试剂有限公司;2-氟苯甲醛(质量分数为 98%)、四氢吡咯(质量分数为 99%)、六亚甲基亚胺(GC)、苯胺(GC),上海阿拉丁生化科技有限公司;2-甲基苯胺、3-甲基苯胺、4-甲基苯胺、4-甲氧基苯胺、4-氟苯胺、4-硝基苯胺、4-氨基联苯(质量分数为 99%),3,4-二甲氧基苯胺、4-氯苯胺、4-溴苯胺、4-氰基苯胺、2-氨基苯并噻唑(质量分数为 98%),上海安耐吉化学试剂有限公司。所有试剂未经纯化直接使用。

AVANCE HD 型 500 MHz 核磁共振波谱仪,瑞士 Bruker 公司。

1.2 合成方法

1.2.1 2-(1-吡咯烷基)苯甲醛和 2-(1-氮杂卓基)苯甲醛的合成

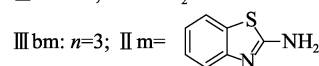
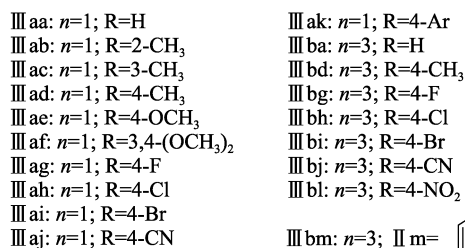
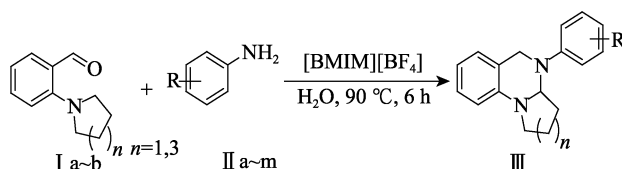
合成路线如下所示:



以 2-(1-吡咯烷基)苯甲醛(I a)的合成为例。在 250 mL 圆底烧瓶中加入 2-氟苯甲醛 4.96 g (40 mmol)、无水碳酸钾 6.36 g (46 mmol)、四氢吡咯 3.27 g (46 mmol)、*N,N*-二甲基甲酰胺 40 mL,在磁力搅拌和回流条件下反应 20 h。将反应混合物冷却至室温,加入 100 mL 水稀释后,用 3×100 mL 乙酸乙酯萃取产物,得到的有机相用饱和 NH₄Cl 溶液洗涤,再用无水硫酸钠干燥,而后旋蒸脱除溶剂,最后用柱层析法[V(石油醚):V(乙酸乙酯)=10:1]分离产物,得到黄色液体 I a。2-(1-氮杂卓基)苯甲醛(I b)的合成方法同上,只需将原料四氢吡咯变为六亚甲基亚胺。

1.2.2 四氢喹啉类衍生物的合成

合成路线如下所示:



以化合物 III aa 的合成例。在 10 mL 试管中加入 0.0350 g (0.2 mmol) 2-(1-吡咯烷基)苯甲醛,0.0372 g (0.4 mmol) 苯胺、30% (0.0136 g, 0.06 mmol) 的 [BMIM][BF₄]和 1 mL H₂O,在 90 °C 下搅拌 6 h。通过 TLC [V(石油醚):V(乙酸乙酯)=10:1]跟踪反应,反应结束后,向反应混合物中加入 1 mL 二氯甲烷,然后用 3×5 mL 二氯甲烷萃取产物,得到的有机相减压浓缩得到粗产物,经柱层析分离[V(石油醚):V(乙酸乙酯)=10:1]得到 0.0410 g 白色固体,产率为 81%。III ab~ak、III ba、III bd、III bg~bj 和 III bl~bm 的合成方法同上。

4-苯基-1,2,3,3a,4,5-六氢吡咯并[1,2-*a*]喹啉(III aa):白色固体,熔点 80.6~82.3 °C(文献值 82.6~84.4 °C^[5]),产率 81%。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.56 (dd,

$J = 8.2$ 、 5.3 Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.38 (td, $J = 8.7$ 、 3.0 Hz, 1H), 3.30 (q, $J = 8.5$ Hz, 1H), 1.99 (dt, $J = 9.9$ 、 5.0 Hz, 1H), 1.94~1.87 (m, 1H), 1.86~1.79 (m, 1H), 1.70~1.61 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 149.17, 142.39, 127.94, 126.78, 124.93, 124.16, 123.79, 119.74, 115.15, 110.32, 75.68, 56.30, 46.05, 30.92, 21.23。

4-(2-甲基)-1,2,3,3a,4,5-六氢吡咯并[1,2-*a*]喹啉(III ab): 黏稠液体, 产率 79%。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.25~7.20 (m, 1H), 7.15 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.89 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.56~3.47 (m, 1H), 3.37 (q, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.04~1.85 (m, 3H), 1.56~1.46 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 146.02, 143.84, 136.82, 130.63, 127.63, 126.73, 126.02, 125.14, 115.97, 111.83, 109.62, 76.43, 56.73, 47.61, 32.81, 22.61, 18.03。

4-(3-甲基)-1,2,3,3a,4,5-六氢吡咯并[1,2-*a*]喹啉(III ac): 黏稠液体, 产率 74%。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.19 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 20.5$ 、 9.7 Hz, 4H), 6.64 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 8.3$ 、 5.3 Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.46 (td, $J = 8.7$ 、 2.9 Hz, 1H), 3.37 (q, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.09~2.03 (m, 1H), 2.01~1.95 (m, 1H), 1.94~1.87 (m, 1H), 1.77~1.68 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 150.40, 143.45, 138.79, 128.84, 127.84, 126.03, 125.95, 125.67, 121.97, 120.96, 116.17, 111.40, 76.77, 57.55, 47.21, 32.18, 22.37, 21.58。

4-(4-甲基)-1,2,3,3a,4,5-六氢吡咯并[1,2-*a*]喹啉(III ad): 黏稠液体, 产率 84%。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.15~7.05 (m, 5H), 6.95 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.66~6.61 (m, 1H), 6.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 8.3$ 、 5.2 Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.46 (td, $J = 8.7$ 、 2.8 Hz, 1H), 3.37 (q, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.05~1.94 (m, 2H), 1.93~1.86 (m, 1H), 1.76~1.67 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 147.70, 143.44, 134.63, 129.66, 127.82, 126.04, 125.27, 120.85, 116.09, 111.30, 57.61, 47.14, 32.08, 22.34, 20.96。

4-(4-甲氧基苯基)-1,2,3,3a,4,5-六氢吡咯并[1,2-*a*]喹啉(III ae): 白色固体, 熔点 $73.0\sim 75.4$ °C (文献值 $73.7\sim 75.3$ °C^[5]), 产率 50%。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.13 (dd, $J = 7.5$ 、 5.4 Hz, 3H), 6.95 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.2$ 、 5.0 Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.46 (td, $J = 8.7$ 、

2.6 Hz, 1H), 3.36 (q, $J = 8.5$ Hz, 1H), 1.85~1.96 (m, 3H), 1.73~1.64 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 157.20, 143.37, 142.91, 127.84, 126.78, 126.10, 120.75, 116.10, 114.21, 111.30, 57.61, 55.45, 47.17, 31.96, 22.32。

4-(3,4-二甲氧基苯基)-1,2,3,3a,4,5-六氢吡咯并[1,2-*a*]喹啉(III af): 黏稠液体, 产率 44%。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.83~6.72 (m, 3H), 6.64 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 8.2$ 、 5.1 Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 22.5$ Hz, 6H), 3.51~3.45 (m, 1H), 3.40~3.33 (m, 1H), 2.02~1.86 (m, 3H), 1.76~1.67 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 149.02, 146.79, 143.29, 127.89, 126.11, 120.64, 116.75, 116.10, 111.27, 111.15, 110.29, 57.75, 56.01, 55.87, 47.22, 32.00, 22.37。

4-(4-氟苯基)-1,2,3,3a,4,5-六氢吡咯并[1,2-*a*]喹啉(III ag): 白色固体, 熔点 $95.5\sim 98.7$ °C (文献值 $98.1\sim 98.6$ °C^[5]), 产率 84%。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.14 (dd, $J = 8.7$ 、 5.0 Hz, 3H), 7.02~6.93 (m, 3H), 6.65 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 8.3$ 、 5.1 Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.50~3.31 (m, 2H), 2.02~1.86 (m, 3H), 1.71~1.62 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 160.26 (d, $J_{\text{C-F}} = 245.7$ Hz), 146.04, 143.38, 127.92, 127.17 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.56$ Hz), 126.05, 120.53, 116.23, 115.69 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.68$ Hz), 111.36, 77.03, 57.53, 47.09, 31.83, 22.27。

4-(4-氯苯基)-1,2,3,3a,4,5-六氢吡咯并[1,2-*a*]喹啉(III ah): 白色固体, 熔点 $96.4\sim 98.3$ °C (文献值 $99.0\sim 99.5$ °C^[5]), 产率 67%。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.29~7.23 (m, 2H), 7.14 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 8.3$ 、 5.3 Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.47~3.33 (m, 2H), 2.08~1.87 (m, 3H), 1.65~1.73 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 148.70, 143.45, 130.08, 129.07, 127.96, 126.60, 125.99, 120.46, 116.37, 111.42, 76.62, 57.19, 47.02, 31.77, 22.24。

4-(4-溴苯基)-1,2,3,3a,4,5-六氢吡咯并[1,2-*a*]喹啉(III ai): 白色固体, 熔点 $96.8\sim 99.2$ °C (文献值 $97.6\sim 99.1$ °C^[5]), 产率 52%。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 8.3$ 、 5.3 Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.44 (td, $J = 8.7$ 、 3.0 Hz, 1H), 3.35 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.08~1.88 (m, 3H), 1.74~1.64 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ :

149.20, 143.47, 132.04, 127.98, 126.93, 125.99, 120.46, 117.82, 116.41, 111.44, 76.52, 57.09, 47.01, 31.77, 22.24。

4-(4-腈基苯基)-1,2,3,3a,4,5-六氢吡咯并[1,2-*a*]喹啉(Ⅲaj): 白色固体, 熔点 115.8~117.6 °C (文献值 116.3~117.2 °C^[5]), 产率 30%。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 16.9、8.1 Hz, 3H), 6.77 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.48~3.39 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.00 (dd, J = 22.5、14.9 Hz, 2H), 1.83~1.72 (m, 1H)。¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 152.87, 144.30, 133.14, 128.26, 125.70, 122.18, 120.09, 119.73, 118.10, 112.25, 103.32, 75.03, 52.63, 46.17, 31.29, 21.53。

4-[4-(1,1-联苯基)]-1,2,3,3a,4,5-六氢吡咯并[1,2-*a*]喹啉(Ⅲak): 白色固体, 熔点 104.4~105.7 °C, 产率 25%。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 7.55 (dd, J = 15.7、8.0 Hz, 4H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 8.1、5.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.50~3.35 (m, 2H), 2.18~2.11 (m, 1H), 2.03~1.88 (m, 2H), 1.79 (t, J = 8.4 Hz, 1H)。¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 149.46, 143.50, 140.72, 137.55, 128.83, 127.94, 127.68, 127.13, 126.97, 126.04, 125.28, 120.73, 116.36, 111.47, 76.75, 57.26, 47.13, 32.01, 22.32。HRMS (ESI), m/z : [M+H]⁺理论值 327.1856; 实测值 327.1855。

6-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢氮杂[1,2-*a*]喹啉(Ⅲba): 黏稠液体, 产率 56%。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 7.25~7.21 (m, 2H), 7.08 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.64~6.57 (m, 2H), 4.87 (dd, J = 10.0、4.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.87 (ddd, J = 14.9、6.2、3.2 Hz, 1H), 3.20~3.26 (m, 1H), 2.19~2.10 (m, 1H), 1.96~1.83 (m, 2H), 1.73~1.60 (m, 3H), 1.53~1.45 (m, 1H), 1.41~1.32 (m, 1H)。¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 149.78, 142.65, 129.20, 127.78, 126.56, 119.96, 117.85, 117.41, 115.61, 110.09, 75.11, 47.14, 46.34, 32.96, 26.45, 26.06, 24.79。

6-(4-甲基苯基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢氮杂[1,2-*a*]喹啉(Ⅲbd): 黏稠液体, 产率 40%。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 7.03 (td, J = 22.4、20.4、7.5 Hz, 4H), 6.87 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.60 (dd, J = 19.8、7.7 Hz, 2H), 4.81 (dd, J = 10.1、4.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.28~3.16 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.10~2.16 (m, 1H), 1.97~1.82 (m, 2H), 1.71~1.60 (m,

3H), 1.48 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 12.8 Hz, 1H)。¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 147.73, 142.68, 129.72, 129.52, 127.73, 126.55, 117.93, 117.87, 115.49, 109.97, 75.74, 47.11, 46.53, 33.15, 26.37, 26.13, 24.81, 20.56。

6-(4-氟苯基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢氮杂[1,2-*a*]喹啉(Ⅲbg): 白色固体, 熔点 87.4~89.0 °C, 产率 51%。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 7.17 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.09 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.65~6.57 (m, 2H), 4.79 (dd, J = 9.9、4.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.18~3.24 (m, 1H), 2.19~2.08 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 22.1、8.1 Hz, 2H), 1.72~1.60 (m, 3H), 1.49 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.39~1.30 (m, 1H)。¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 157.37 (d, J_{C-F} = 239.4 Hz), 146.78, 142.66, 127.87, 126.51, 119.84 (d, J_{C-F} = 7.56 Hz), 117.52, 115.59 (d, J_{C-F} = 22.68 Hz), 115.50, 109.98, 76.32, 47.12, 47.02, 33.83, 26.30, 26.11, 24.75; HRMS (ESI), m/z : [M+H]⁺理论值 297.1762; 实测值 297.1761。

6-(4-氯苯基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢氮杂[1,2-*a*]喹啉(Ⅲbh): 白色固体, 熔点 93.9~94.6 °C (文献值 95.1~95.6 °C^[5]), 产率 60%。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.65~6.56 (m, 2H), 4.79 (dd, J = 9.9、4.1 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.83~3.88 (m, 1H), 3.17~3.23 (m, 1H), 2.18~2.09 (m, 1H), 1.83~1.93 (m, 2H), 1.71~1.59 (m, 3H), 1.46~1.52 (m, 1H), 1.39~1.30 (m, 1H)。¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 148.51, 142.50, 129.06, 127.93, 126.56, 124.78, 118.76, 117.45, 115.79, 110.17, 75.23, 47.13, 46.50, 33.18, 26.38, 26.02, 24.74。

6-(4-溴苯基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢氮杂[1,2-*a*]喹啉(Ⅲbi): 白色固体, 熔点 104.8~106.2 °C (文献值 105.3~107.6 °C^[5]), 产率 52%。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 7.33~7.27 (m, 2H), 7.09 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83~6.78 (m, 2H), 6.65~6.56 (m, 2H), 4.80 (dd, J = 10.0、4.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.90~3.83 (m, 1H), 3.17~3.24 (m, 1H), 2.10~2.17 (m, 1H), 1.81~1.94 (m, 2H), 1.61~1.70 (m, 3H), 1.53~1.43 (m, 1H), 1.34 (ddd, J = 13.6、9.6、4.5 Hz, 1H)。¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 148.86, 142.47, 131.97, 127.94, 126.56, 119.08, 117.42, 115.82, 112.09, 110.20, 75.06, 47.15, 46.39, 33.07, 26.40, 26.01, 24.73。

6-(4-腈基苯基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢氮杂[1,2-*a*]喹啉(Ⅲbj): 白色固体, 熔点 121.7~122.5 °C (文献值 142.7~143.2 °C^[5]), 产率 61%。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d,

$J = 8.9$ Hz, 2H), 6.71~6.62 (m, 2H), 5.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.90~3.95 (m, 1H), 3.25~3.31 (m, 1H), 2.23~2.12 (m, 1H), 1.86 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.73~1.59 (m, 3H), 1.47~1.55 (m, 1H), 1.43~1.32 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 151.31, 142.25, 133.65, 128.18, 126.59, 120.15, 117.42, 116.57, 114.56, 110.87, 100.23, 72.77, 47.52, 45.52, 31.83, 26.86, 25.63, 24.62。

6-(4-硝基苯基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢氮杂[1,2-*a*]喹啉(III bl): 黏稠液体, 产率 54%。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 8.14 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 6.75~6.66 (m, 2H), 5.13~5.06 (m, 1H), 4.59~4.49 (m, 2H), 3.95 (dd, $J = 15.3$ 、6.7 Hz, 1H), 3.35~3.27 (m, 1H), 2.20 (dd, $J = 12.8$ 、5.6 Hz, 1H), 1.87 (q, $J = 7.5$ 、6.7 Hz, 2H), 1.71 (dd, $J = 13.2$ 、7.0 Hz, 2H), 1.57 (dq, $J = 23.7$ 、7.9、6.9 Hz, 2H), 1.46~1.37 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 152.51, 142.19, 138.42, 128.30, 126.59, 126.15, 117.48, 116.95, 112.67, 111.16, 72.49, 47.73, 45.61, 31.47, 27.14, 25.50, 24.61。

2-[6a,7,8,9,10,11-六氢氮杂[1,2-*a*]喹啉-6(5*H*)基]苯并噻唑(III bm): 黏稠液体, 产率 28%。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.33~7.28 (m, 1H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.11~7.05 (m, 2H), 6.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 10.7$ 、3.8 Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.91~3.96 (m, 1H), 3.35~3.41 (m, 1H), 2.22~2.13 (m, 1H), 2.02~2.07 (m, 1H), 1.95~1.87 (m, 1H), 1.77~1.66 (m, 2H), 1.61 (dd, $J = 14.4$ 、8.2 Hz, 2H), 1.41~1.32 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ : 167.06, 152.50, 142.03, 130.70, 128.26, 126.59, 126.06, 121.56, 120.80, 119.31, 116.51, 116.36, 110.93, 73.64, 47.41, 46.33, 31.92, 26.85, 25.41, 24.45。HRMS (ESI), m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 336.1529; 实测值 336.1528。

2 结果与讨论

2.1 反应条件优化

以 2-(1-吡咯烷基)苯甲醛 (I a) 和苯胺 (II a) 为模板反应底物, 考察了在不同离子液体 (IL) 中的反应情况。首先, 筛选了一系列离子液体 (表 1), 结果表明, 在 1-乙基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐 ([EMIM][BF₄]) 中反应效果较好, 产物产率可达 53% (表 1 序号 1), 而在其他离子液体中的反应效果较差。据文献报道^[20], 向离子液体中添加一定量的水会降低其黏度, 促进反应的进行, 因此, 向 [EMIM][BF₄] 中添加了体积分数 20% [$\varphi/\% = V(\text{H}_2\text{O})/V(\text{IL}+\text{H}_2\text{O}) \times 100$] 的去离子水, 结果如表 1 所示。由表 1 可知, 产物产率降低; 继续增加水量, 产率仍

然没有变化。随后, 又向其余的 7 种离子液体中分别添加了体积分数 20% 的去离子水 (离子液体体积分数为 80%), 结果显示, 1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐、1-己基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐、*N*-丁基咪唑四氟硼酸盐的催化效果依然较差, 只得到微量产物 (数据未给出), 而其他 4 种离子液体产率略有提高或降低; 当向上述 4 种离子液体中分别添加体积分数 40% 的去离子水时 (离子液体体积分数为 60%), [BMIM][BF₄] 催化的产物产率达到了 42%。此外, 研究发现, 阴离子为 [BF₄]⁻ 的离子液体相比于 [PF₆]⁻ 的离子液体反应效果更好, 这是因为 [PF₆]⁻ 的离子液体与水不互溶, 加水后形成的是双相体系, 不利于反应的进行; 同时, 阳离子烃链较短时反应效果更好, 例如: [BMIM][BF₄] 催化的产物产率可达到 42%, 而 1-己基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐催化的产物产率只有 15%, 这可能是因为含有较短烃基链的离子液体具有较高的极性, 可以更好地溶解反应底物所致。因此, 继续对不同体积分数 [BMIM][BF₄] 的催化效果进行了考察, 结果见表 2。

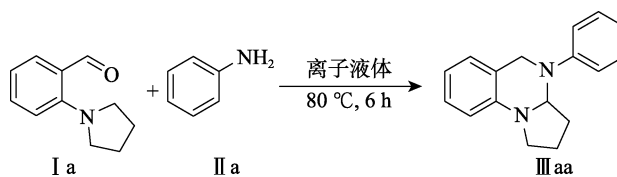


表 1 I a 和 II a 在纯离子液体和不同体积分数离子液体中的反应活性^①

Table 1 Reactivity of I a and II a in pure ionic liquids and ionic liquids with different volume fractions^①

序号	离子液体	产率/% ^②	产率/% ^③	产率/% ^④
1	1-乙基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐 ([EMIM][BF ₄])	53	46	52
2	1-乙基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐 ([EMIM][PF ₆])	6	5	6
3	[BMIM][BF ₄]	9	20	42
4	1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐 ([BMIM][PF ₆])	<5	微量	微量
5	1-己基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐 ([HMIM][BF ₄])	5	7	15
6	1-己基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐 ([HMIM][PF ₆])	<5	微量	微量
7	<i>N</i> -丁基咪唑四氟硼酸盐 ([BIM][BF ₄])	0	微量	微量
8	溴化 1-丁基-3-甲基咪唑 ([BMIM]Br)	6	10	14

①反应条件: I a (0.2 mmol)、II a (0.4 mmol)、纯离子液体和不同体积分数离子液体 (1 mL)、80 °C 下反应 6 h; ②纯离子液体催化下的分离产率; ③体积分数为 80% 的离子液体催化下的分离产率; ④体积分数为 60% 的离子液体催化下的分离产率。

表 2 [BMIM][BF₄]体积分数对产物产率的影响^①Table 2 Effect of [BMIM][BF₄] volume fraction on product yield^①

序号	[BMIM][BF ₄]体积分数 (φ)/%	产率/% ^③
1	100	9
2	80	20
3	60	42
4	40	54
5	20	66
6	1	72

①反应条件: I a (0.2 mmol)、II a (0.4 mmol)、不同体积分数[BMIM][BF₄] (1 mL)、80 °C下反应 6 h; ② $\varphi/\% = [V(\text{IL})/V(\text{IL}+\text{H}_2\text{O})] \times 100$; ③分离产率。

由表 2 可知, 随着离子液体体积分数减小, 产率呈现升高的趋势, 当离子液体体积分数减小至 1% 时, 产率高达 72%。由于随着离子液体量的减少, 目标产物的产率呈上升趋势, 因此, 接下来以 1 mL 水作为反应介质, 探究了[BMIM][BF₄]用量对反应的影响, 结果如表 3 所示。由表 3 可知, 不添加离子液体时, 无目标产物生成(表 3 序号 1); 当分别加入 10%~30% (以 I a 物质的量为基准, 下同) 的[BMIM][BF₄]时, 产率逐渐升高, 在加入 30% 的[BMIM][BF₄]时, 产率达 74% (表 3 序号 4); 继续加大离子液体的量, 产率几乎无变化(表 3 序号 5)。而[BMIM][BF₄]用量 $\leq 10\%$ 时, 反应效果较差, 这可能是由于离子液体在充当催化剂的同时, 也可以增加底物的溶解性。因此, 最终选择 30% 的离子液体用量进行后续研究。

表 3 [BMIM][BF₄]用量的筛选^①Table 3 Screening of [BMIM][BF₄] dosage^①

序号	[BMIM][BF ₄]用量/% ^②	产率/% ^③
1	0	0
2	10	40
3	20	53
4	30	74
5	40	73

①反应条件: I a (0.2 mmol)、II a (0.4 mmol)、H₂O (1 mL)、80 °C下反应 6 h; ②[BMIM][BF₄]用量 (以 I a 的物质的量为基准); ③分离产率。

进一步考察了反应温度、反应时间及 I a 和 II a 物质的量比对反应的影响, 结果见表 4。

首先, 对底物的物质的量比进行了考察, 当 2-(1-吡咯烷基)苯甲醛过量时, 反应效果较差(表 4 序号 4), 而苯胺用量增加时, 产率先提升后降低; 当 $n(\text{I a}) : n(\text{II a}) = 1 : 2$ 时, 反应效果最好, 产率为 74% (表 4 序号 2)。接着对反应温度进行了考察(表 4 序号 5~7), 当温度下降至 70 °C 时, 产

率明显降低, 温度升高至 90 °C, 产率可升高至 81%, 继续升高温度, 产率无明显变化, 因此, 确定反应的最佳温度为 90 °C。为了进一步提高产率, 延长反应时间至 7 h (表 4 序号 9), 产率没有提升, 当时间缩短至 5 h (表 4 序号 8), 产率下降为 70%。因此, 确定了模板反应的最佳条件为: 2-(1-吡咯烷基)苯甲醛 0.2 mmol, 苯胺 0.4 mmol, [BMIM][BF₄]用量 30%, H₂O 1 mL, 在 90 °C 下反应 6 h。

表 4 温度、时间及 I a 与 II a 物质的量比的筛选^①Table 4 Screening of temperature, time and amount of substance ratio of I a to II a^①

序号	$n(\text{I a}) : n(\text{II a})$	温度/°C	时间/h	产率/% ^②
1	1.0 : 1.5	80	6	69
2	1.0 : 2.0	80	6	74
3	1.0 : 2.5	80	6	64
4	1.5 : 1.0	80	6	55
5	1.0 : 2.0	70	6	56
6	1.0 : 2.0	90	6	81
7	1.0 : 2.0	100	6	82
8	1.0 : 2.0	90	5	70
9	1.0 : 2.0	90	7	82

①反应条件: I a (0.2 mmol, 其中序号 4 为 0.3 mmol)、[BMIM][BF₄] (30%, 0.06 mmol)、H₂O (1 mL); ②分离产率。

2.2 离子液体可循环次数的考察

在最佳反应条件下, 对离子液体的循环使用情况进行了考察, 结果见表 5。反应结束后, 用乙酸乙酯萃取 (3×3 mL) 产物, 向剩余的水相中继续加入反应物进行反应。由表 5 可知, 循环使用 3 次的产率分别为 78%、74% 和 70%; 循环使用时产率略有下降, 可能是因为萃取分离反应物时, 水相中的离子液体有所损失所致。

表 5 离子液体循环使用次数对反应的影响^①Table 5 Effect of recycling times of ionic liquid on reaction^①

序号	循环次数	产率/% ^②
1	0	81
2	1	78
3	2	74
4	3	70

①反应条件: I a (0.2 mmol)、II a (0.4 mmol)、[BMIM][BF₄] (30%, 0.06 mmol)、H₂O (1 mL)、90 °C 下反应 6 h; ②分离产率。

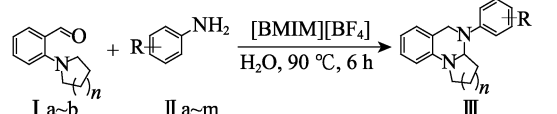
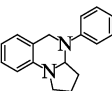
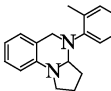
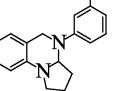
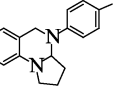
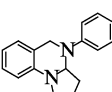
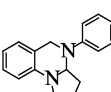
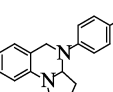
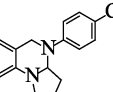
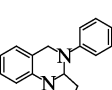
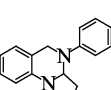
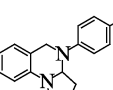
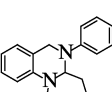
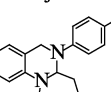
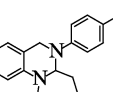
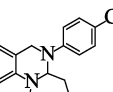
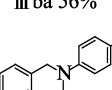
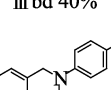
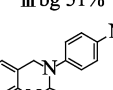
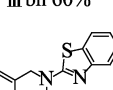
2.3 底物范围拓展

在确定了最佳反应条件以后, 对底物的普适性进行了考察, 结果见表 6。由表 6 可知, 离子液体可以催化不同的 2-氨基苯甲醛和不同的芳香胺反应, 包括 2-(1-吡咯烷基)苯甲醛、2-(1-氮杂卓基)苯甲醛、4-甲基苯胺、4-氟苯胺、3,4-二甲氧基苯胺、4-胍基苯胺和 4-氨基联苯等。当 2-(1-吡咯烷基)苯甲醛与含有吸电子基和给电子基的苯胺反应时, 均能

以中等至良好的产率得到目标产物 (III ab~aj); 此外, 空间位阻对反应影响较小, 不同位置的甲基取代苯胺 (*o*-Me、*m*-Me、*p*-Me) 与 2-(1-吡咯烷基)苯甲醛反应时, 其产物 III ab、III ac、III ad 产率分别为 79%、74%、84%; 二取代的苯胺也能以中等产率得到目标产物 III af; 另外, 4-氨基联苯与 2-(1-吡咯烷基)苯甲醛反应时, 仅能以 25%的产率得到目标产物, 这可能是由于底物在水介质中溶解性较差的原因导致。随后, 将 2-(1-吡咯烷基)苯甲醛的环扩大, 扩环后的 2-(1-氮杂卓基)苯甲醛与芳香胺反应产率 (III ba~ III bi) 略低于 2-(1-吡咯烷基)苯甲醛, 而对氰基苯胺和对硝基苯胺反应得到的产物产率 (III bj~ III bl) 高于 2-(1-吡咯烷基)苯甲醛, 这可能是由于这些底物的氢化物给电子能力不同对反应存在影响。此外, 杂环胺与 2-(1-吡咯烷基)苯甲醛未得到目标产物, 但与扩环后的 2-(1-氮杂卓基)苯甲醛得到了目标产物 III bm。总体来说, 大多数底物都有不错的反应活性, 各种芳香胺都能与不同取代基 2-氨基苯甲醛反应, 得到相应的产物, 且产率适中。

表 6 离子液体催化合成四氢喹唑啉衍生物

Table 6 Ionic liquid catalyzed synthesis of tetrahydroquinazoline derivatives

			
			
III aa 81%	III ab 79%	III ac 74%	III ad 84%
			
III ae 50%	III af 44%	III ag 84%	III ah 67%
			
III ai 52%	III aj 30%	III ak 25%	
			
III ba 56%	III bd 40%	III bg 51%	III bh 60%
			
III bi 52%	III bj 61%	III bl 54%	III bm 28%

2.4 反应机理探究

通过参考相关文献^[7,21-25]推测了反应机理, 如图 1 所示。

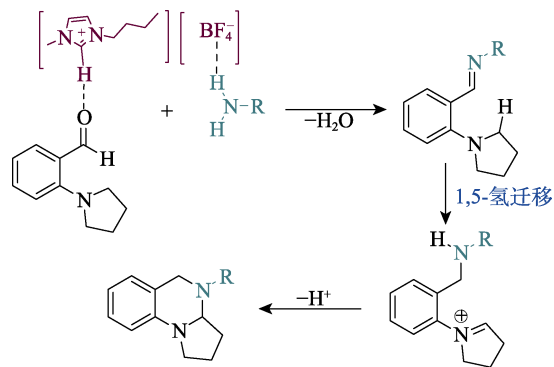


图 1 可能的反应机理

Fig. 1 Possible reaction mechanisms

离子液体阳离子通过咪唑环 2 号位氢与醛的羰基氧之间形成分子间氢键, 增加了羰基碳的亲电性, 而离子液体的阴离子与芳香胺通过氢键效应增强了芳香胺的亲核性, 从而活化了反应底物, 促进了亲核加成反应的进行; 形成的亚胺中间体经过 1,5-氢转移, 再脱质子进行分子内环化形成目标产物。

3 结论

本文报道了一种以离子液体[BMIM][BF₄]为催化剂, 水作为反应介质, 通过环缩合反应合成四氢喹唑啉类衍生物的方法。通过考察离子液体种类、离子液体的量、温度、I a 与 II a 物质的量比及时间对 2-(1-吡咯烷基)苯甲醛 (I a) 与苯胺 (II a) 反应产率的影响, 得出了最佳的反应条件为 0.2 mmol 2-(1-吡咯烷基)苯甲醛 (I a)、0.4 mmol 苯胺 (II a)、30%的[BMIM][BF₄]、1 mL H₂O、90 °C下反应 6 h, 产率可达 81%。拓展了 13 种芳香胺与 2 种 2-氨基苯甲醛的反应, 均能以优良的产率得到产物。同时考察了催化剂的循环使用情况, 重复使用 3 次后, 产率略有下降 (由首次使用时的 81%下降到了 70%)。该方法以可循环使用的离子液体为催化剂, 以水作为反应介质, 具有绿色环保等优点, 为合成四氢喹唑啉类衍生物提供了一种新的绿色方法。

参考文献:

- [1] WANG C, LI Y, WU Y, *et al.* Enantioselective construction of tetrahydroquinazoline motifs via palladium-catalyzed [4+2] cycloaddition of vinyl benzoxazinones with sulfamate-derived cyclic imines[J]. *Organic Letters*, 2018, 20(10): 2880-2883.
- [2] KIKUCHI H, HOROIWA S, KASAHARA R, *et al.* Synthesis of febrifugine derivatives and development of an effective and safe tetrahydroquinazoline-type antimalarial[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 76: 10-19.
- [3] LI W J (李文举), OUYANG G P (欧阳贵平), ZHANG G L (张广龙). Progress on synthesis of 4-substituted aminoquinazoline derivatives[J]. *Fine Chemicals Intermediates (精细化工中间体)*, 2009, 39(3): 15-20.
- [4] YAN H P (严和平), LI G B (李广兵), CHEN S Y (陈舒忆), *et al.* Synthesis, characterization and antitumor activity of 4-(3'-chlorophenylamino)-6-methoxy quinazoline derivatives[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2012, 29(1): 52-56.

- [5] YANG S H, KHADKA D B, CHO S H, *et al.* Virtual screening and synthesis of quinazolines as novel JAK2 inhibitors[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2011, 19(2): 968-977.
- [6] SHEN Y B, WANG L X, SUN Y M, *et al.* Hexafluoroisopropanol-mediated redox-neutral α -C (sp^3)-H functionalization of cyclic amines via hydride transfer[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2019, 85(4): 1915-1926.
- [7] ZHANG C, MURARKA S, SEIDEL D. Facile formation of cyclic animals through a Brønsted acid-promoted redox process[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2009, 74(1): 419-422.
- [8] MORI K, OHSHIMA Y, EHARA K, *et al.* Expedient construction of quinazolines via Brønsted acid-induced C-H activation: Further extension of "tert-amino effect"[J]. *Chemistry Letters*, 2009, 38(6): 524-525.
- [9] RICHERS M T, ZHAO C, SEIDEL D. Selective copper (II) acetate and potassium iodide catalyzed oxidation of animals to dihydroquinazoline and quinazolinone alkaloids[J]. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2013, 9(1): 1194-1201.
- [10] PRAKASH G K S, PAPP A, MUNOZ S B, *et al.* Lewis acid catalyzed condensation-cyclization cascade: Direct synthesis of di/trifluoromethyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinazolines[J]. *Chemistry-A European Journal*, 2015, 21(28): 10170-10178.
- [11] SHI D, DOU G, ZHOU Y. A novel and efficient synthesis of 1-hydroxyquinazolin-4-ones via tin (II) chloride induced cyclization of 2-nitrobenzamides and ketones[J]. *Synthesis*, 2008, 2008(13): 2000-2006.
- [12] HU W, YANG W, YAN T, *et al.* An efficient heterogeneous gold (I)-catalyzed intermolecular cycloaddition of 2-aminoaryl carbonyls and internal alkynes leading to polyfunctionalized quinolines[J]. *Synthetic Communications*, 2019, 49(6): 799-813.
- [13] ZHANG X, YE D, SUN H, *et al.* Microwave-assisted synthesis of quinazolinone derivatives by efficient and rapid iron-catalyzed cyclization in water[J]. *Green Chemistry*, 2009, 11(11): 1881-1888.
- [14] LIU T, FU H. Copper-catalyzed synthesis of *N*-heterocyclic compounds[J]. *Synthesis*, 2012, 44(18): 2805-2824.
- [15] JIANG G F (姜国芳), LU Y (卢粤), LI H X (李红霞), *et al.* New use of non-natural catalytic activity of pepsin: Highly efficient synthesis of tetrahydroquinazolines[J]. *Chinese Journal of Organic Chemistry (有机化学)*, 2020, 40(9): 2827-2835.
- [16] WELTON T. Ionic liquids in catalysis[J]. *Coordination Chemistry Reviews*, 2004, 248(21/22/23/24): 2459-2477.
- [17] QURESHI Z S, DESHMUKH K M, BHANAGE B M. Applications of ionic liquids in organic synthesis and catalysis[J]. *Clean Technologies and Environmental Policy*, 2014, 16(8): 1487-1513.
- [18] HSU H Y, TSENG C C, MATII B, *et al.* Ionic liquid-supported synthesis of dihydroquinazolines and tetrahydroquinazolines under microwave irradiation[J]. *Molecular Diversity*, 2012, 16(2): 241-249.
- [19] RAO R N, MATII B, CHANDA K. Organic synthesis on ionic liquid support: A new strategy for the liquid-phase organic synthesis (LPOS)[M]. *Green Sustainable Process for Chemical and Environmental Engineering and Science*, Elsevier, 2020: 49-104.
- [20] LE Z G (乐长高), LIANG M (梁萌), CHEN Z S (陈中胜), *et al.* Ionic liquid as an efficient medium for the synthesis of quinoline derivatives via α -chymotrypsin-catalyzed Friedländer condensation[J]. *Molecules*, 2017: 0762.
- [21] JAWAHERIAN M, SAGHANEZHAD S J. Synthesis, characterization and applications of dicationic ionic liquids in organic synthesis[J]. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 2020, 17(4): 450-464.
- [22] JAWALE D V, PRATAP U R, MULAY A A, *et al.* Synthesis of new dihydropyrimidinones catalysed by dicationic ionic liquid[J]. *Journal of Chemical Sciences*, 2011, 123(5): 645-655.
- [23] ITOH T. Ionic liquids as tool to improve enzymatic organic synthesis[J]. *Chemical Reviews*, 2017, 117(15): 10567-10607.
- [24] WANG Y, YUE C, LI X, *et al.* Synthesis of a novel poly (ethylene glycol) grafted triethylamine functionalized dicationic ionic liquid and its application in one-pot synthesis of 2-amino-2-chromene derivatives in water[J]. *Comptes Rendus Chimie*, 2016, 19(8): 1021-1026.
- [25] ZHANG L F (张利锋). Anion-cation cooperative catalysis by ionic liquids on the carbonates participated green reactions[D]. Shanghai: East China Normal University (华东师范大学), 2011.
- (上接第 440 页)
- [5] LIU L (刘琳), SU H Y (苏红玉), XING J J (邢锦娟), *et al.* Preparation and anticorrosion property of oxadiazole self-assembled monolayers[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2018, 35(10): 1784-1790.
- [6] LI X H (李向红), DENG S D (邓书端), FU H (付惠), *et al.* Corrosion inhibition of cationic cassava starch graft copolymer for steel in HCl solution[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2017, 34(3): 319-325.
- [7] GUO L, OBOT I B, ZHENG X W, *et al.* Theoretical insight into an empirical rule about organic corrosion inhibitors containing nitrogen, oxygen, and sulfur atoms[J]. *Applied Surface Science*, 2017, 406: 301-306.
- [8] ABD E H S M, ABD E W S, ABD E A E E, *et al.* Factors affecting the corrosion behaviour of aluminum in acid solutions. I. Nitrogen and/or sulphur-containing organic compounds as corrosion inhibitors for Al in HCl solutions[J]. *Corrosion Science*, 2013, 68: 1-13.
- [9] VERMA D K, KHAN F. Corrosion inhibition of mild steel in hydrochloric acid using extract of glycine max leaves[J]. *Research on Chemical Intermediates*, 2016, 42(4): 3489-3506.
- [10] GHAREBA S, OMANOVIC S. 12-Aminododecanoic acid as a corrosion inhibitor for carbon steel[J]. *Electrochimica Acta*, 2011, 56(11): 3890-3898.
- [11] CHAUHAN D S, QURAIISHI M A, NIK W B W, *et al.* Triazines as a potential class of corrosion inhibitors: A potential scenario, challenges and future perspectives[J]. *Journal of Molecular Liquids*, 2021, 321: 114747.
- [12] YOO S H, KIM Y W, CHUNG K, *et al.* Corrosion inhibition properties of triazine derivatives containing carboxylic acid and amine groups in 1.0 mol/L HCl solution[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2013, 52(32): 10880-10889.
- [13] CHAUHAN D S, MOUADEN K E L, QURAIISHI M A, *et al.* Aminotriazolethiol-functionalized chitosan as a macromolecule-based bioinspired corrosion inhibitor for surface protection of stainless steel in 3.5% NaCl[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 152: 234-241.
- [14] WANG J B (王京宝). Study on the synthesis and the corrosion inhibition performance of triazine derivatives with surface activity[D]. Taiyuan: North Central University (中北大学), 2020.
- [15] YOO S H, KIM Y W, SHIN J, *et al.* Effects of the chain length of tris(carboxyalkylamino) triazine on corrosion inhibition properties[J]. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 2015, 36(1): 346-355.
- [16] TU S, JIANG X H, ZHOU L M, *et al.* Synthesis of *N*-alkyl-4-(4-hydroxybut-2-ynyl)pyridinium bromides and their corrosion inhibition activities on X70 steel in 5 mol/L HCl[J]. *Corrosion Science*, 2012, 65: 13-25.
- [17] SUEDILE F, ROBERT F, ROOS C, *et al.* Corrosion inhibition of zinc by *Mansoa alliacea* plant extract in sodium chloride media: Extraction, characterization and electrochemical studies[J]. *Electrochimica Acta*, 2014, 133: 631-638.
- [18] QIAN J H (钱建华), PAN X N (潘晓娜), ZHANG Q (张强), *et al.* Synthesis of 2,5-diaryl-1,3,4-thiadiazole corrosion inhibitors and their performance[J]. *CIESC Journal (化工学报)*, 2015, 66(7): 2737-2748.
- [19] ABDALLAH M, HELAL E A, FOUADA A S. Aminopyrimidine derivatives as inhibitors for corrosion of 1018 carbon steel in nitric acid solution[J]. *Corrosion Science*, 2006, 48(7): 1639-1654.
- [20] ZHANG F, TANG Y M, CAO Z Y, *et al.* Performance and theoretical study on corrosion inhibition of 2-(4-pyridyl)-benzimidazole for mild steel in hydrochloric acid[J]. *Corrosion Science*, 2012, 61: 1-9.
- [21] WANG J G (王俊格), WANG Y G (王永刚), HUANG J L (黄加磊). A kind of tetracarboxylic acid metal rust inhibitor and its preparation method and application: CN110592594B[P]. 2021-08-17.
- [22] GECE G. The use of quantum chemical methods in corrosion inhibitor studies[J]. *Corrosion Science*, 2008, 50(11): 2981-2992.
- [23] FU R (付蓉), LU T (卢天), CHEN F W (陈飞武). Comparing methods for predicting the reactive site of electrophilic substitution[J]. *Acta Physical Chemistry (物理化学学报)*, 2014, 30(4): 628-639.