

## 二溴海因介导喹喔啉-2(1H)-酮类化合物 C7 位选择性溴化

胡若颖, 陈腾文, 郑力升, 郭景炜, 何宇雨, 洪朝国, 杨 凯, 刘昭文

(赣南医科大学药学院, 江西 赣州 341000)

**摘要:**目的:探究喹喔啉-2(1H)-酮类化合物 C7 位选择性直接溴化的合成方法。方法:以喹喔啉-2(1H)-酮类化合物为原料,二溴海因作为溴化试剂,在无金属催化剂作用下合成 7-溴-喹喔啉-2(1H)-酮类化合物。结果:确定 7-溴-喹喔啉-2(1H)-酮类化合物的最佳反应条件为:二溴海因投料量(0.6 equiv.), 甲烷磺酸为添加剂,乙醇为溶剂,反应温度 60 °C,反应时间 3 h,且目标化合物的结构经 <sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 和 HR-MS 确证。结论:本研究采用廉价易得的二溴海因作为溴化试剂,建立了一种简单、高效、条件温和的喹喔啉-2(1H)-酮类化合物 C7 位直接溴化方法。该方法操作简便、区域选择性好,在天然产物与药物分子的后期修饰中具有潜在的应用价值。

**关键词:**喹喔啉-2(1H)-酮;二溴海因;区域选择性;溴化

中图分类号:O625.4 文献标志码:A 文章编号:2097-7174(2025)12-1146-07

DOI:10.3969/j.issn.2097-7174.2025.12.004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## DBDMH-mediated selective bromination at the C7 position of quinoxalin-2(1H)-ones

HU Ruo-ying, CHEN Teng-wen, ZHENG Li-sheng, GUO Jing-wei,

HE Yu-yu, HONG Zhao-guo, YANG Kai, LIU Zhao-wen

(School of Pharmacy, Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000)

**Abstract: Objective:** To explore a synthetic method for the selective direct bromination at the C7 position of quinoxalin-2(1H)-ones. **Methods:** Quinoxalin-2(1H)-one derivatives were used as raw materials, and 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (DBDMH) was employed as the brominating reagent to synthesize 7-bromo-quinoxalin-2(1H)-one derivatives without a metal catalyst. **Results:** The optimal reaction conditions for obtaining 7-bromo-quinoxalin-2(1H)-one derivatives were determined as follows: the dosage of DBDMH was 0.6 equiv., methanesulfonic acid (MAS) was used as the additive, ethanol as the solvent, the reaction temperature was 60 °C, and the reaction time was 3 hours. The structure of the target compound was confirmed by <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, and HR-MS. **Conclusion:** This study used inexpensive and readily available DBDMH as a bromination reagent to achieve simple and efficient direct halogenation at the C7 position of quinoxalin-2(1H)-one derivatives. This method features mild reaction conditions, simple operation, and regioselectivity, which may have potential application value in the late-stage modification of natural products and drug molecules.

**Key words:** Quinoxalin-2(1H)-one; 1,3-Dibromo-5,5-dimethylhydantoin(DBDMH); Regioselectivity; Bromination

喹喔啉酮类化合物是一类以苯并含氮杂环为骨架的化合物,广泛存在于天然产物中,具有抗肿瘤、抗菌、降血糖、抗炎、抗惊厥等多种药理活性,在有机合成、材料科学、农药和医药等领域应用广泛<sup>[1-4]</sup>。尤其是以喹喔啉-2(1H)-酮为结构母核的衍生物,表现出独特的生物活性,部分已作为抗肿瘤剂、抗菌剂、

降血糖剂等进入临床试验或应用于临床<sup>[5-7]</sup>。近年来,研究者们围绕喹喔啉-2(1H)-酮结构骨架开展了大量的衍生化工作,如烷基化<sup>[8]</sup>、烷氧基化<sup>[9]</sup>、芳基化<sup>[10]</sup>、酰化、胺化<sup>[11]</sup>、硫化<sup>[12]</sup>、酰胺化<sup>[13]</sup>等。

芳基卤化物是在医药研发与有机合成中极具价值的砌块,可通过 Suzuki 和 Heck 等经典偶联反应

基金项目:江西省科技厅自然科学基金面上项目(编号:20224BAB203010)

通信作者:刘昭文,男,博士,副教授,研究方向:含氮杂环化合物的合成及活性研究。E-mail:liuzhaowen@gmu.edu.cn

构建复杂分子骨架<sup>[14]</sup>。此外,卤素原子的引入可显著调节分子的亲脂性、代谢稳定性及生物活性<sup>[15]</sup>。亲电卤化反应作为制备芳基卤化物的传统方法,在应用于缺电子芳烃体系时,常需要在强酸、过量路易斯酸等苛刻条件下进行,导致反应官能团耐受性有限、底物适应范围窄,因而难以满足复杂生物活性分子的后期修饰中对条件温和性和化学选择性的需求<sup>[16-17]</sup>。

二溴海因(1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲,

DBDMH)作为一种温和、高效的溴源与氧化剂,既能稳定释放活性溴参与亲电取代反应,又能通过氧化作用实现特定官能团转化,同时具有反应条件温和、选择性高、副产物易处理等特点<sup>[18-19]</sup>。目前,针对喹喔啉-2(1*H*)-酮骨架的衍生化研究多集中于 C3 位,而对其 C7 位进行直接溴化的报道相对较少。因此,发展以 DBDMH 为溴化试剂,实现喹喔啉-2(1*H*)-酮 C7 位直接卤化的合成方法显得尤为重要(图 1)。

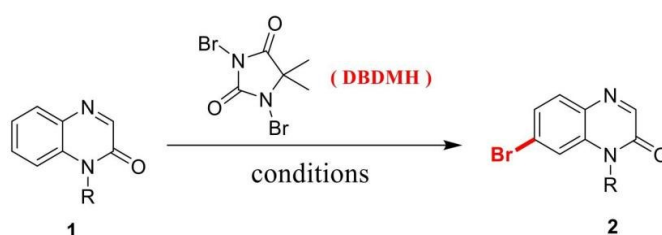


图 1 7-溴-喹喔啉-2(1*H*)-酮类化合物的合成路线示意图

## 1 仪器与试剂

**1.1 仪器** WRR 数字熔点仪(上海易测机器设备有限公司),温度计未经校正;Bruker AVNCE-400 MHz 核磁共振仪(溶剂为氘代  $\text{CDCl}_3$ , TMS 为内标);Waters Micromass Q-TOF 测试高分辨质谱。

**1.2 试剂** 2-羟基喹喔啉(99%)、碘甲烷(99%)、碳酸钾(98%)、二溴海因(98%)、甲烷磺酸(99%)、溴乙烷(99%)、氯乙酸甲酯(99%)、溴乙酸乙酯(98%)、溴乙酸叔丁酯(99%)、溴化苄(99%)、对甲基苄溴(98%)、3-甲氧基苄溴(98%)、4-溴苄溴(98%)、4-硝基苄溴(99%)及 4-三氟甲基苄溴(99%)均购自上海泰坦科技股份有限公司;其它所用试剂均为市售分析纯或化学纯。

## 2 结果与讨论

**2.1 反应条件的优化** 首先,我们尝试了反应的可行性。在室温条件下,将 *N*-甲基-喹喔啉-2(1*H*)-酮和 DBDMH(0.6 equiv.)置于二氯乙烷中反应 3 h,成功获得了目标产物 7-溴-1-甲基-喹喔啉-2(1*H*)-酮,产率为 49%(表 1,组别 1),确立了反应可行性。随后,我们以该反应作为模板,对反应溶剂、DBDMH 用量、添加剂、反应温度和反应时间进行筛选,进行反应条件的优化,结果如表 1 所示。

我们首先考察了二氯乙烷、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、甲苯、水和乙醇 5 种溶剂对反应的影响。结

果发现,在 0.6 equiv. DBDMH 作用下室温反应 3 h,上述溶剂中均能获得目标产物 2a,收率为 30%~52%。其中,以乙醇为溶剂时收率最高,优于二氯乙烷、DMF、甲苯和水(表 1,组别 1~5)。从绿色环保理念和成本角度出发,选择乙醇作为溶剂更有利于反应的实际应用。随后考察了 DBDMH 用量。当用量减少至 0.4 equiv. 或增加至 1.0 equiv. 时,收率均低于 0.6 equiv. 的结果(表 1,组别 5~7)。为进一步提高收率,我们尝试加入添加剂。在室温下分别使用 2-萘磺酸水合物、甲烷磺酸和三乙胺反应 3 h,发现甲烷磺酸可将收率提升至 62%(表 1,组别 8~10)。在此基础上,将反应温度升高至 60 °C 反应,收率进一步提高至 76%。但温度继续升至 80 °C 时,收率反而下降(表 1,组别 10~13)。最后我们对反应时间进行了考察,若将反应时间延长至 4 h 或 5 h,结果发现目标物 2a 的收率均要比 3 h 时的收率低(表 1,组别 12、14、15)。

通过对上述反应条件的筛选,我们确定了最佳反应条件:溶剂为乙醇,DBDMH 用量为 0.6 equiv.,添加剂为甲烷磺酸,反应温度 60 °C,反应时间 3 h。

**2.2 底物扩展** 基于上述的优化条件,我们对喹喔啉-2(1*H*)-酮底物进行了拓展,结果如图 2 所示。各种 *N*-取代的喹喔啉-2(1*H*)-酮在最佳条件下能顺利发生转化并以中等至良好的收率得到 7-溴-喹喔啉-2(1*H*)-酮类化合物(2a~2k)。为了进一步验证结构的准确性,我们对 2a 的结构进行了 X 射线单晶

表1 反应条件的优化<sup>a</sup>

组别	溶剂	DBDMH/equiv.	添加剂	温度/°C	时间/h	收率 <sup>b</sup> /%
1	二氯乙烷	0.6	-	室温	3	49
2	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺	0.6	-	室温	3	45
3	甲苯	0.6	-	室温	3	46
4	水	0.6	-	室温	3	30
5	乙醇	0.6	-	室温	3	52
6	乙醇	0.4	-	室温	3	44
7	乙醇	1.0	-	室温	3	49
8	乙醇	0.6	三乙胺	室温	3	51
9	乙醇	0.6	2-萘磺酸水合物	室温	3	55
10	乙醇	0.6	甲烷磺酸	室温	3	62
11	乙醇	0.6	甲烷磺酸	50	3	63
12	乙醇	0.6	甲烷磺酸	60	3	76
13	乙醇	0.6	甲烷磺酸	80	3	72
14	乙醇	0.6	甲烷磺酸	60	4	70
15	乙醇	0.6	甲烷磺酸	60	5	67

注:<sup>a</sup>反应条件:*N*-甲基-喹喔啉-2(1*H*)-酮(0.4 mmol, 1.0 equiv.), 添加剂(0.4 mmol, 1.0 equiv.), 溶剂(2.0 mL);<sup>b</sup>反应收率:基于*N*-甲基-喹喔啉-2(1*H*)-酮的分离收率。

衍射,晶体结构如图2(CCDC 2333318)所示。值得注意的是,*N*-甲基-喹喔啉-2(1*H*)-酮化合物(1a)在DBDMH作用下以76%的收率得到了相应的产物2a,高于*N*-乙基-喹喔啉-2(1*H*)-酮化合物(65%)、*N*-乙酸酯-喹喔啉-2(1*H*)-酮化合物(58%~63%)和*N*-取代苄基-喹喔啉-2(1*H*)-酮类化合物(44%~74%),说明空间位阻对该反应的收率有一定的影响。随后对*N*-取代苄基-喹喔啉-2(1*H*)-酮类化合物(1f~1k)进行考察,发现不论苄基对位是吸电子基(-Br, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>)还是给电子基(-CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>)取代的喹喔啉-2(1*H*)-酮类化合物都能以中等至良好产率得到目标化合物2f~2k。其中,*N*-苄基(1f)和对甲氧基苄基(1h)取代的喹喔啉-2(1*H*)-酮类化合物分别以72%和74%的收率得到了相应的目标化合物2f和2h。

2.3 可能的反应机理 为探究可能的反应机理,我们进行了2个控制实验。在标准条件下使用2.0 equiv. 的自由基捕获剂2,6-二叔丁基对甲酚(BHT)或2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基(TEMPO)进行反应时,反应受到了明显抑制,仅检测到微量的目标物生成(图3)。这些结果表明该转化经历了自由基途径。

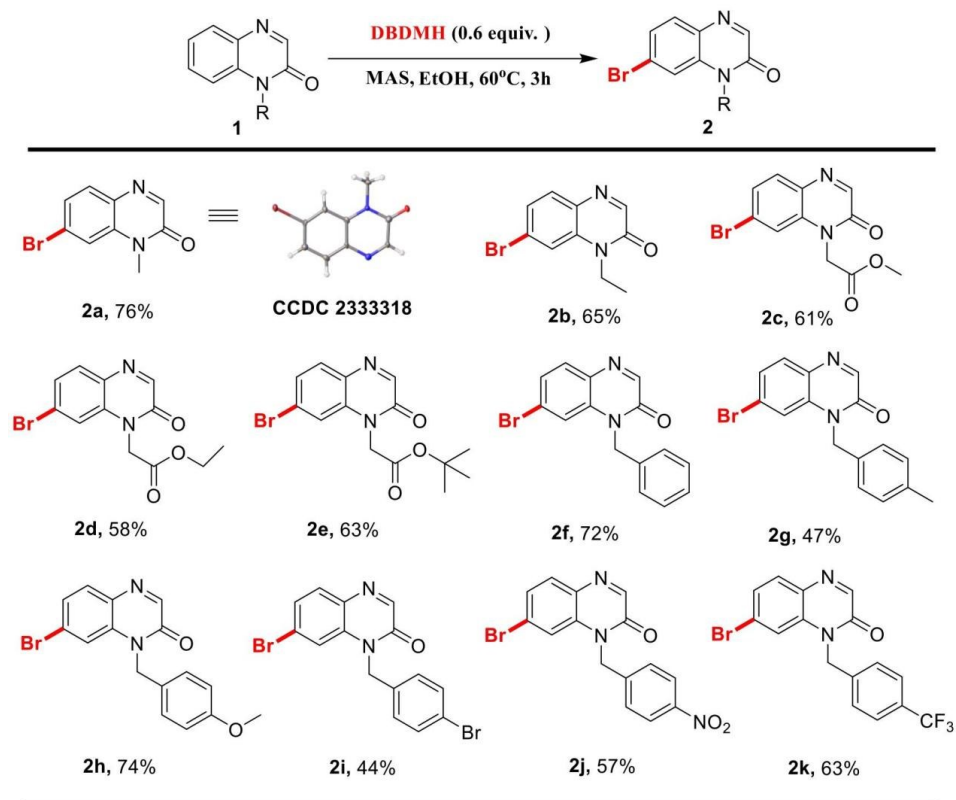
根据上述控制实验结果和对相关文献的调研<sup>[20]</sup>,我们提出了以下可能的反应机理(图4):首先DBDMH在加热条件下均裂生成溴自由基和氮自由

基3,在酸的调控下3选择性地进攻喹喔啉-2(1*H*)-酮骨架的苯环区域,与最富电子的C7位发生氢转移生成自由基中间体4,最后亲电的溴自由基进攻喹喔啉-2(1*H*)-酮的C7位生成目标物2a。

### 3 实验部分

3.1 *N*-取代喹喔啉-2(1*H*)-酮类化合物的合成 在圆底烧瓶中加入2-羟基喹喔啉(10 mmol, 1.46 g),碳酸钾(12 mmol, 1.66 g)和20 mL DMF,于室温下加入卤代化合物(16 mmol),磁力搅拌6 h,用水(10 mL)和二氯甲烷(10 mL×3)萃取后合并有机相,无水硫酸镁干燥后旋干得粗产品,经硅胶柱层析(200~300目硅胶,PE:EA=3:1)分离后得到纯的*N*-取代喹喔啉-2(1*H*)-酮类化合物1a~1k。

3.2 目标物7-溴-喹喔啉-2(1*H*)-酮类化合物的合成 将*N*-取代喹喔啉-2(1*H*)-酮类化合物(0.4 mmol)、二溴海因(0.24 mmol, 68.6 mg)和甲烷磺酸(0.4 mmol, 26 μL)溶于2 mL乙醇中,于60 °C搅拌反应3 h(TLC检测跟踪反应进程),用饱和氯化钠(10 mL)和乙酸乙酯(5 mL×3)萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥后减压脱除溶剂,得到的残留物经硅胶柱层析(200~300目硅胶,PE:EA=5:1)进一步纯化,得到相应的目标物7-溴-喹喔啉-2(1*H*)-酮类化合物2a~2k。



反应条件: **1** (0.4 mmol, 1.0 equiv.), DBDMH (0.24 mmol, 0.6 equiv.), MAS(0.4 mmol, 1.0 equiv.), 乙醇 (2.0 mL), 60 °C 反应 3 h; 反应收率: 基于 **1** 的分离收率。

图2 喹啉-2(1H)-酮底物的扩展

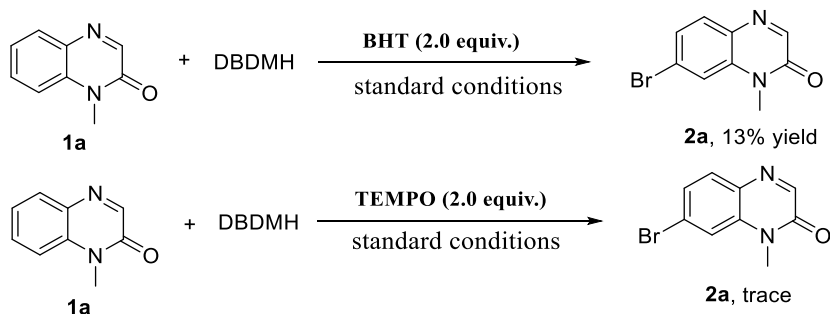


图3 控制实验

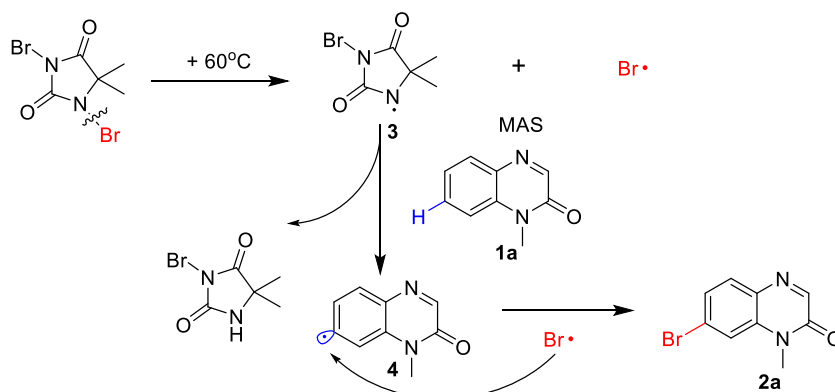


图4 可能的反应机理

3.3 产物结构表征 对合成的目标产物进行了核磁共振氢谱( $^1\text{H}$  NMR)、碳谱( $^{13}\text{C}$  NMR)和高分辨质谱(HR-MS)表征确认。表征数据如下:

7-溴-1-甲基-喹喔啉-2(1*H*)-酮(2a):白色固体,收率76%, m. p. 195 ~ 197 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.21 (s, 1H, ArH), 7.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 7.41 (t,  $J = 10.0$  Hz, 2H, ArH), 3.58 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  154.8, 150.6, 134.8, 132.4, 131.9, 127.2, 125.5, 117.1, 29.1 ppm; ESI-HRMS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  238.9815, found 238.9798。

7-溴-1-乙基-喹喔啉-2(1*H*)-酮(2b):红色固体,收率65%, m. p. 172 ~ 175 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.28 (s, 1H, ArH), 7.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 7.51 (s, 1H, ArH), 7.46 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H, ArH), 4.26 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 1.38 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  154.2, 150.4, 133.2, 132.4, 131.9, 126.8, 125.3, 116.6, 37.2, 12.3 ppm; ESI-HRMS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  252.9971, found 252.9996。

7-溴-1-乙酸甲酯-喹喔啉-2(1*H*)-酮(2c):红色固体,收率61%, m. p. 149 ~ 153 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.33 (s, 1H, ArH), 7.76 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 7.49 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 7.25 (s, 1H, ArH), 4.98 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.9, 154.1, 150.0, 133.3, 132.2, 132.0, 127.5, 125.6, 116.3, 53.1, 43.0 ppm; ESI-HRMS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 296.9869, found 296.9883。

7-溴-1-乙酸乙酯-喹喔啉-2(1*H*)-酮(2d):橙黄色固体,收率58%, m. p. 145 ~ 149 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.33 (s, 1H, ArH), 7.75 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 7.25 (s, 1H, ArH), 4.96 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.28 (q,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.5, 154.1, 150.0, 133.4, 132.2, 132.0, 127.4, 125.5, 116.4, 62.4, 43.2, 14.1 ppm; ESI-HRMS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  311.0026, found 311.0027。

7-溴-1-乙酸叔丁酯-喹喔啉-2(1*H*)-酮(2e):黄

色固体,收率63%, m. p. 162 ~ 167 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.32 (s, 1H, ArH), 7.74 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, ArH), 7.47 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H, ArH), 7.24 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, ArH), 4.88 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 1.48 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.5, 154.1, 150.1, 133.4, 132.1, 131.9, 127.2, 125.4, 116.5, 83.7, 43.8, 27.9 ppm; ESI-HRMS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  339.0339, found 339.0356。

7-溴-1-苄基-喹喔啉-2(1*H*)-酮(2f):黄色固体,收率72%, m. p. 130 ~ 134 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.38 (s, 1H, ArH), 7.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 7.43 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H, ArH), 7.34 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H, ArH), 7.29 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, ArH), 7.24 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, ArH), 5.43 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  154.7, 150.4, 134.3, 133.5, 132.4, 131.7, 129.1, 128.0, 127.1, 126.8, 125.3, 117.5, 45.6 ppm; ESI-HRMS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  315.0128, found 315.0132。

7-溴-1-(4-甲基-苄基)-喹喔啉-2(1*H*)-酮(2g):橙色固体,收率47%, m. p. 140 ~ 145 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.37 (s, 1H, ArH), 7.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 7.46 (s, 1H, ArH), 7.41 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 7.15 (s, 4H, ArH), 5.38 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  154.8, 150.4, 137.8, 133.6, 132.4, 131.7, 131.4, 129.8, 127.1, 126.9, 125.3, 117.6, 45.4, 21.1 ppm; ESI-HRMS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  329.0284, found 329.0298。

7-溴-1-(4-甲氧基-苄基)-喹喔啉-2(1*H*)-酮(2h):淡黄色固体,收率74%, m. p. 146 ~ 151 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.36 (s, 1H, ArH), 7.72 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, ArH), 7.49 (s, 1H, ArH), 7.41 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, ArH), 7.20 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, ArH), 6.86 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, ArH), 5.36 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.2, 154.7, 150.4, 133.5, 132.4, 131.7, 128.4, 127.1, 126.4, 125.2, 117.5, 114.4, 55.2, 45.1 ppm; ESI-HRMS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 345.0233, found 345.0215。

7-溴-1-(4-溴-苄基)-喹喔啉-2(1*H*)-酮(**2i**): 橙黄色固体, 收率 44%, m. p. 158 ~ 161 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.37 (s, 1H, ArH), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.45 (t, *J* = 8.4 Hz, 3H, ArH), 7.38 (s, 1H, ArH), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 5.37 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 154.6, 150.3, 133.4, 133.3, 132.4, 132.2, 131.9, 128.6, 127.3, 125.4, 122.0, 117.3, 45.1 ppm; ESI-HRMS: *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 392.923 3, found 392.921 6。

7-溴-1-(4-硝基-苄基)-喹喔啉-2(1*H*)-酮(**2j**): 橙黄色固体, 收率 57%, m. p. 159 ~ 163 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.41 (s, 1H, ArH), 8.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.48 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, ArH), 5.52 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 154.5, 150.2, 147.7, 141.6, 133.1, 132.2, 127.7, 127.6, 125.7, 124.4, 116.9, 45.1 ppm; ESI-HRMS: *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 359.997 8, found 359.997 7。

7-溴-1-(4-三氟甲基-苄基)-喹喔啉-2(1*H*)-酮(**2k**): 橙红色固体, 收率 63%, m. p. 155 ~ 158 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.39 (s, 1H, ArH), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, ArH), 7.45 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.36 (t, *J* = 4.4 Hz, 3H, ArH), 5.48 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 154.5, 150.3, 138.4, 133.3, 132.4, 132.0, 130.3 (d, *J* = 33.0 Hz), 127.4, 127.1, 126.1 (q, *J* = 4.0 Hz), 125.5, 117.1, 45.2 ppm; <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -62.66 ppm; ESI-HRMS: *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>BrN<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 383.000 1, found 383.000 4。

#### 4 结论

本研究发展了一种以二溴海因作为溴化试剂, 在无任何金属催化剂和导向基团的作用下实现喹喔啉-2(1*H*)-酮类化合物 C7 位选择性直接溴化的方法, 并合成得到了 11 个 7-溴-喹喔啉-2(1*H*)-酮类化合物。该方法具有原料简单易得、操作简单、反应条件温和和底物耐受性好等优点, 是直接合成 7-溴-喹喔啉-2(1*H*)-酮类化合物简单高效的方法。

#### 参考文献:

- [1] TARIQ S, SOMAKALA K, AMIR M. Quinoxaline: an insight into the recent pharmacological advances[J]. Eur J Med Chem, 2018, 143: 542–557.
- [2] ABID Z, ALI L, GULZAR S, et al. Quinoxaline derivatives as attractive electron-transporting materials [J]. Beilstein J Org Chem, 2023, 19(1): 1694–1712.
- [3] LIU X H, YU W, MIN L J, et al. Synthesis and pesticidal activities of new quinoxalines[J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(28): 7324–7332.
- [4] FARGHALY T A, ALQURASHI R M, MASARET G S, et al. Recent methods for the synthesis of quinoxaline derivatives and their biological activities [J]. Mini Rev Med Chem, 2024, 24(9): 920–982.
- [5] SHI L L, HU W, WU J F, et al. Quinoxalinone as a privileged platform in drug development [J]. Mini Rev Med Chem, 2018, 18(5): 392–413.
- [6] JIANG X Y, WU K Y, BAI R R, et al. Functionalized quinoxalinones as privileged structures with broad-ranging pharmacological activities [J]. Eur J Med Chem, 2022, 229: 114085.
- [7] LI C Z, LAN X J, LI X G, et al. Discovery of 2(1*H*)-quinoxalinone derivatives as potent and selective MAT2A inhibitors for the treatment of MTAP-deficient cancers[J]. J Med Chem, 2025, 68(2): 1222–1244.
- [8] KHANNA K, UPRETI G C, SINGH A. Pd-catalyzed photochemical reductive alkylation of quinoxalinones and dibenzoxazepines[J]. J Org Chem, 2025, 90(9): 3123–3127.
- [9] SONAM, SHINDE V N, RANGAN K, et al. Selectfluor-mediated regioselective C-3 alkoxylation, amination, sulfenylation, and selenylation of quinoxalin-2(1*H*)-ones[J]. J Org Chem, 2023, 88(4): 2344–2357.
- [10] PAN Y T, WANG L H, SHI Y H, et al. Base-mediated visible-light-driven C-H arylation of quinoxalin-2(1*H*)-ones in ethanol [J]. J Org Chem, 2024, 89(19): 14217–14227.
- [11] LI H, CHEN J J, ZHANG J C, et al. HAT-promoted electrochemical amination: C(sp<sup>2</sup>)-H/N-H cross dehydrogenative coupling[J]. Adv Synth Catal, 2023, 365(5): 747–752.
- [12] XIE L Y, CHEN Y L, QIN L, et al. Visible-light-promoted direct C-H/S-H cross-coupling of quinoxalin-2(1*H*)-ones with thiols leading to 3-sulfonylated quinoxalin-2(1*H*)-ones in air[J]. Org Chem Front, 2019, 6(24): 3950–3955.

(下转第 1184 页)