

由 *N*-苯基[1,3]苯并噁嗪正离子与烯烃[4+2]反应合成喹啉并[1,2-*c*][1,3]苯并噁嗪-6-酮衍生物

王俊蒲, 张 炜, 黄利敏

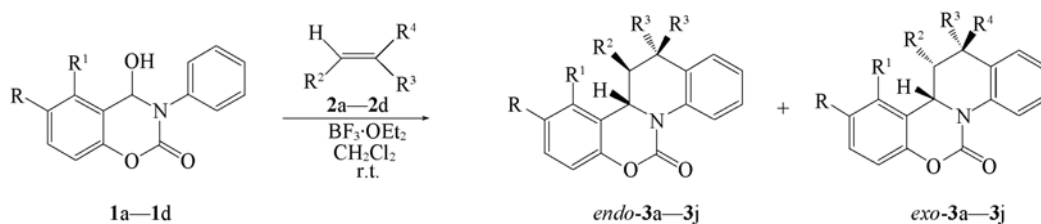
(兰州大学功能有机分子化学国家重点实验室, 兰州 730000)

摘要 以 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 为催化剂, 在室温下通过 4-羟基-*N*-苯基[1,3]苯并噁嗪-2-酮的脱羟基产生 *N*-苯基[1,3]苯并噁嗪正离子, 然后与富电子烯烃发生 Diels-Alder 反应, 合成出了一系列喹啉并[1,2-*c*][1,3]苯并噁嗪-6-酮和喹啉并[1,2-*c*][1,3]苯并噁嗪-6-酮衍生物。

关键词 喹啉并[1,2-*c*][1,3]苯并噁嗪-6-酮; 4-羟基-*N*-苯基[1,3]苯并噁嗪-2-酮; *N*-酰亚胺离子

中图分类号 O624.6 **文献标识码** A **文章编号** 0251-0790(2007)10-1881-04

四氢喹啉衍生物的研究一直备受关注. 现已有多种合成方法^[1,2], 其中在质子酸或路易斯酸催化下, 通过亚胺与富电子烯烃的 aza-Diels-Alder 反应合成四氢喹啉衍生物已成为一种较为成熟的方法. *N*-酰亚胺离子是比亚胺离子活性更高的反应中间体, 通过 *N*-酰亚胺离子的分子内环化反应合成多环生物碱已有大量报道^[3,4], 但分子间环加成反应的研究却很少. 前文^[5]通过 *N*-苯基-*N*-酰亚胺离子与富电子烯烃的 Diels-Alder 反应合成了一系列异喹啉并[1,2-*c*]喹啉酮的衍生物. 本文以 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 为催化剂, 在室温下通过 4-羟基-*N*-苯基[1,3]苯并噁嗪-2-酮(1a~1d)的脱羟基产生 *N*-苯基[1,3]苯并噁嗪正离子, 其再与富电子烯烃如苯乙烯(2a)、 α -甲基苯乙烯(2b)、茚(2c)和对甲氧基苯丙烯(2d)发生 Diels-Alder 反应, 合成出一系列喹啉并[1,2-*c*][1,3]苯并噁嗪-6-酮衍生物 3a~3j (Scheme 1). 四氢喹啉衍生物和[1,3]苯并噁嗪-2-酮类衍生物具有杀菌、抗炎、抗过敏和抗低血压等生物活性^[6,7], 两者结合有可能产生一些新的功效. 迄今, 只有通过多步缩合反应合成喹啉并[1,2-*c*][1,3]苯并噁嗪的报道^[8].



Scheme 1 Synthesis route of quino[1,2-*c*][1,3]benzoxazin-6-ones

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Bruker 公司 AM-400 核磁共振仪和 Bruker 公司 DRX-300 NMR 核磁共振仪, 内标 TMS, 溶剂 CDCl_3 ; HP 公司 5988 A 质谱仪; Perkin-Elmer 公司 2400 II 元素分析仪; Yanagimoto 公司的熔点测定仪; Bruker 公司 08 Smart Apex II X 射线单晶衍射仪. 所有溶剂均经过常规方法处理.

1.2 实验过程

1.2.1 4-羟基-*N*-苯基[1,3]苯并噁嗪-2-酮(1a~1d)的合成 按照文献[9]方法合成.

收稿日期: 2007-01-25.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 20472027)资助.

联系人简介: 张 炜, 男, 副教授, 主要从事有机合成方法学研究. E-mail: zhangwei6275@lzu.edu.cn

1.2.2 喹啉并[1,2-*c*][1,3]苯并噁嗪-6-酮(**3a**~**3j**)的合成 在50 mL无水二氯甲烷中加入2 mmol 4-羟基-*N*-苯基[1,3]苯并噁嗪-2-酮(**2a**~**2d**), 然后加入2.5 mmol 烯烃(**2a**~**2d**), 在搅拌下滴加2.5 mmol $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. 在室温下搅拌30 min后, 加入50 mL 0.5 mol/L NaHCO_3 溶液. 分出有机层, 用50 mL 水洗滌后加无水硫酸钠干燥. 滤去干燥剂, 溶液经减压浓缩, 余留物用硅胶柱色谱或薄层色谱分离 [V (石油醚): V (丙酮) = 10:1 ~ 8:1] 得到产物 *endo*-**3a**~**3j** 和 *exo*-**3a**~**3j**. 用石油醚/乙酸乙酯重结晶. 产物的分离产率和理化数据见表1, ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 MS 数据列于表2.

Table 1 Physical properties of quino[1,2-*c*][1,3]benzoxazin-6-one

Compd.	Product				m. p. / $^\circ\text{C}$	Yield(%)	Elemental anal. (% , Calcd.)		
	R, R ¹	R ²	R ³	R ⁴			C	H	N
<i>endo</i> - 3a	H, H	H	H	Ph	156—157	63	80.67(80.71)	5.28(5.23)	4.22(4.28)
<i>exo</i> - 3a	H, H	H	H	Ph	Dense oil	30	80.64(80.71)	5.32(5.23)	4.23(4.28)
<i>endo</i> - 3b	H, H	H	CH ₃	Ph	188—189	70	80.87(80.92)	5.68(5.61)	4.04(4.10)
<i>exo</i> - 3b	H, H	H	CH ₃	Ph	146—147	25	80.85(80.92)	5.65(5.61)	4.02(4.10)
<i>endo</i> - 3c	H, H	CH ₃	H	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	165—166	52	77.63(77.61)	5.65(5.70)	3.71(3.77)
<i>exo</i> - 3c	H, H	CH ₃	H	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	131—132	33	77.54(77.61)	5.62(5.70)	3.74(3.77)
<i>endo</i> - 3d	H, H	—CH ₂ C ₆ H ₄ —		H	184—185	68	81.46(81.40)	4.98(5.05)	4.09(4.13)
<i>exo</i> - 3d	H, H	—CH ₂ C ₆ H ₄ —		H	137—138	25	81.37(81.40)	5.10(5.05)	4.06(4.13)
<i>endo</i> - 3e	CH ₃ , H	H	H	Ph	148—149	67	80.92(80.85)	5.65(5.61)	4.07(4.10)
<i>endo</i> - 3f	CH ₃ , H	CH ₃	H	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	122—123	52	77.83(77.90)	6.08(6.01)	3.61(3.63)
<i>exo</i> - 3f	CH ₃ , H	CH ₃	H	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Dense oil	28	77.83(77.90)	6.05(6.01)	3.54(3.63)
<i>endo</i> - 3g	Br, H	H	Ph	CH ₃	144—145	62	65.71(65.73)	4.38(4.32)	3.31(3.33)
<i>endo</i> - 3h	Br, H	—CH ₂ C ₆ H ₄ —		H	218—220	68	66.01(66.04)	3.93(3.86)	3.37(3.35)
<i>endo</i> - 3i	(—CH=CH—) ₂	H	H	Ph	177—178	56	82.71(82.74)	5.12(5.07)	3.64(3.71)
<i>exo</i> - 3i	(—CH=CH—) ₂	H	H	Ph	119—120	37	82.68(82.74)	5.09(5.07)	3.68(3.71)
<i>endo</i> - 3j	(—CH=CH—) ₂	—CH ₂ C ₆ H ₄ —		H	184—185	60	83.26(83.27)	4.96(4.92)	3.53(3.60)
<i>exo</i> - 3j	(—CH=CH—) ₂	—CH ₂ C ₆ H ₄ —		H	137—138	31	83.22(83.27)	4.97(4.92)	3.57(3.60)

Table 2 ^1H NMR, ^{13}C NMR and MS data of quino[1,2-*c*][1,3]benzoxazin-6-ones

Product	^1H NMR, δ (CDCl ₃)	^{13}C NMR, δ (CDCl ₃)	MS(EI), m/z (%)
<i>endo</i> - 3a	2.33(t, 1H, J =11.7 Hz, H13ax), 2.63(ddd, 1H, J =11.7, 7.8, 2.4 Hz, H13equ), 4.46(dd, 1H, J =11.4, 7.5 Hz, H14), 4.92(d, 1H, J =12.8 Hz, H12), 6.96(d, 1H, J =8.1 Hz, H1), 7.06—7.12(m, 2H), 7.14—7.19(m, 3H), 7.20—7.33(m, 6H), 7.73(d, 1H, J =8.1 Hz, H4)	43.4(C13), 44.9(C14), 57.2(C12), 116.2(C4), 120.0(C11a), 124.5(CH), 125.3(CH), 125.4(CH), 125.9(CH), 126.5(CH), 126.8(CH), 128.3(2C, C2'), 128.8(2C, C3'), 129.3, 130.2, 132.5, 138.1(C4a), 144.7(C1'), 148.4(C7a), 149.2(C=O)	327(M ⁺ , 56), 312(3), 298(2), 248(9), 236(27), 208(100)
<i>exo</i> - 3a	2.37(dd, 1H, J =13.5, 2.4 Hz, H13e), 2.64(dt, 1H, J =12.3, 2.4 Hz, H13a), 4.42(d, 1H, J =6.6 Hz, H12), 4.81(dd, 1H, J =12.3, 2.4 Hz, H14), 6.94(d, 1H, J =7.2 Hz, H1), 7.03—7.15(m, 5H), 7.247—7.37(m, 6H), 7.85(d, 1H, J =8.1 Hz, H4)	39.9(C13), 41.7(C14), 52.1(C12), 116.1(C4), 120.8(C11a), 124.5(CH), 124.8(CH), 125(CH), 125.4(CH), 126.8(CH), 126.9(CH), 128.4(2C, C2'), 128.8(2C, C3'), 129.2, 130.6, 130.7, 135.5(C4a), 146.1(C1'), 149.4(C=O)	327(M ⁺ , 24), 312(13), 298(3), 249(97), 236(5), 208(31), 91(100)
<i>endo</i> - 3b	1.90(s, 3H, CH ₃), 2.26(dd, 1H, J =14.1, 1.8 Hz, H13e), 2.54(t, 1H, J =13.5 Hz, H13a), 4.95(dd, 1H, J =11.7, 1.8 Hz, H12), 6.98(d, 1H, J =8.1 Hz, H1), 7.06—7.20(m, 6H), 7.23—7.37(m, 5H), 7.71(d, 1H, J =8.4 Hz, H4)	29.8(CH ₃), 42.8(C13), 51.7(C14), 54.9(C12), 116.2(C4), 119.9(C11a), 124.5(CH), 125.5(CH), 126.1(CH), 126.3(CH), 126.4(CH), 126.9(2C, C2'), 128.3(2C, C3'), 129.2, 129.9, 137.3, 138.2(C14a), 147.5(C1'), 148.7(C7a), 148.9(C=O)	341(M ⁺ , 44), 326(6), 296(2), 269(4), 250(34), 224(70), 77(100)
<i>exo</i> - 3b	1.85(s, 3H, CH ₃), 2.40—2.44(m, 2H, H13), 4.65(dd, 1H, J =11.1, 4.2 Hz, H12), 6.84(d, 1H, J =7.5 Hz, H1), 7.06(t, 2H, J =8.1 Hz), 7.13(d, 2H, J =8.4 Hz), 7.19—7.36(m, 7H), 7.83(d, 1H, J =8.1 Hz, H4)	30.2(CH ₃), 42.3(C13), 48.4(C14), 53.1(C12), 116.0(C4), 121.2(C11a), 124.4(CH), 124.8(CH), 124.9(CH), 125.5(CH), 126.4(CH), 126.8(CH), 127.0(2C, C2'), 128.5(2C, C3'), 129.0(CH), 129.1(CH), 132.8, 135.6, 146.5(C1'), 148.9(C7a), 149.5(C=O)	341(M ⁺ , 8), 326(4), 262(8), 248(8), 224(17), 141(47), 77(100)

Continued

Product	¹ H NMR, δ(CDCl ₃)	¹³ C NMR, δ(CDCl ₃)	MS(EI), <i>m/z</i> (%)
<i>endo</i> - 3c	0.88(d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H, CH ₃), 2.14—2.23 (m, 1H, H13), 3.83(s, 3H, OCH ₃), 3.91(d, 1H, <i>J</i> = 11.1 Hz, H14), 4.39(d, 1H, <i>J</i> = 10.5 Hz, H12), 6.79(d, 2H, <i>J</i> = 8.1 Hz, H3'), 6.86(d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz, H1), 7.01—7.24(m, 7H), 7.28—7.34(m, 1H), 7.48(d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz, H4)	13.3(CH ₃), 44.6(C14), 49.0(C13), 55.2(OCH ₃), 55.5(C12), 113.9(2C, C2'), 115.7, 118.9(C11a), 124.3(CH), 125.1(CH), 125.4(CH), 125.5(CH), 126.4(CH), 129.0(CH), 129.3(2C, C3'), 131.8(CH), 137.5, 139.2, 149.1(C4'), 149.4(C7a), 158.1(C=O)	371(M ⁺ , 10), 342(2), 327(1), 248(7), 238(10), 167(6), 135(100)
<i>exo</i> - 3c	1.04(d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H, CH ₃), 2.21—2.28 (m, 1H, H13), 3.79(s, 3H, OCH ₃), 4.08(s, 1H, H12), 4.90(s, 1H, H14), 6.76(d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz, C1), 6.85(d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz, H3'), 6.94(d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz, H2'), 7.01—7.08(m, 3H), 7.13(t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.23—7.33(m, 2H), 7.88(d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz, H4)	16.3(CH ₃), 44.7(C14), 52.6(C13), 54.9(OCH ₃), 62.0(C12), 113.8(2C, C2'), 116.1(C4), 118.8(C11a), 123.7(CH), 125.3(CH), 125.9(CH), 126.2(CH), 127.5(CH), 129.0(CH), 129.3(2C, C3'), 131.8(CH), 137.5, 139.2, 149.1(C1'), 149.4(C7a), 158.1(C=O)	371(M ⁺ , 4), 342(5), 327(1), 263(23), 248(97), 167(21), 135(100)
<i>endo</i> - 3d	2.84(dd, <i>J</i> = 16.2, 9.3 Hz, 1H, H14), 3.01(dd, <i>J</i> = 16.2, 9.0 Hz, 1H, H14), 3.55(dq, 1H, <i>J</i> = 9.3, 3.3 Hz, H13), 4.76(d, 1H, <i>J</i> = 9.3 Hz, H19), 5.08(d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz, H12), 7.06—7.45(m, 10H), 7.60(d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.72(d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz, H4)	32.4(C14), 47.5(C19), 47.6(C13), 59.4(C12), 116.6(C4), 119.0(C11a), 125.0(CH), 125.2(CH), 125.4(CH), 125.8(CH), 126.6(CH), 127.3(CH), 129.0(CH), 129.6(CH), 133.6, 137.9, 141.4, 144.4(C18a), 148.9(C7a), 149.0(C=O)	339(M ⁺ , 30), 310(6), 233(34), 115(15), 107(44), 84(100)
<i>exo</i> - 3d	3.03—3.11(m, 2H, H14), 3.13—3.26(m, 1H, H13), 4.23(d, 1H, <i>J</i> = 9.9 Hz, H12), 4.54(d, 1H, <i>J</i> = 6.0 Hz, H19), 6.98(d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, H1), 7.22—7.27(m, 2H), 7.30—7.38(m, 3H), 7.42—7.48(m, 2H), 7.52—7.60(m, 2H)	34.3(C14), 46.9(C19), 47.0(C13), 57.5(C12), 116.3(C4), 119.4(C11a), 124.1(CH), 124.9(CH), 125.8(CH), 126.1(CH), 126.6(CH), 126.8(CH), 126.9(CH), 127.3(CH), 127.5(CH), 129.3(CH), 130.5(CH), 130.8, 137.9, 140.2, 142.9, 149.0(C7a), 149.9(C=O)	339(M ⁺ , 9), 310(2), 233(8), 224(31), 150(71), 121(100)

2 结果与讨论

2.1 合成

在室温下, 4-羟基-*N*-苯基[1,3]苯并噁嗪-2-酮(**1a**~**1d**)与苯乙烯(**2a**)、甲基苯乙烯(**2b**)、茛(**2c**)和对甲氧基苯丙烯(**2d**)的反应都非常快, 一般几分钟后即可完成. 所得产物喹啉并[1,2-*c*][1,3]苯并噁嗪-6-酮**3a**~**3h**和喹啉并[1,2-*c*][1,3]苯并噁嗪-6-酮衍生物**3i**~**3j**基本上都是 *endo* 和 *exo* 构型的加合物的混合物, 但以 *endo* 构型为主(见表1).

2.2 结构表征

经过元素分析, ¹H NMR, ¹³C NMR, 2D NMR 和 MS 以及 NOE 测定, 确定了产物的结构和立体构型, 并通过 X 射线单晶衍射确证. 产物 *endo*-**3a** 的 ¹H NMR 谱中, H12 与 H13_{axial} 的偶合常数(*J*_{12,13axial} = 10.8 Hz)和 H14 与 H13_{axial} 的偶合常数(*J*_{14,13axial} = 11.1 Hz)比较大, 表明 H13_{axial} 与 H12 及 H14 都是反式直立键取向, 因此可以推测 H12 和 H14 是平行的. 这个结论与 NOE 谱中 H12 和 H14 的相关以及 *endo*-**3a** 的 X 射线单晶衍射测定结果是一致的(图1). 化合物 *endo*-**3a** 的分子式 C₂₂H₁₇NO₂, *M* = 327.37, 三斜晶系, *a* = 7.1116(3) nm, *b* = 8.0434(3) nm, *c* = 14.7795(6) nm, *V* = 844.50(6) nm³, *T* = 294(2) K, 空间群 *P*1, *Z* = 2, μ (Mo *K* α) = 71073 nm⁻¹, $2\theta_{\max}$ = 25.50°, 3094 个反射 *R*_{int} = 0.082, *wR* (*F*²) = 0.0737 (all data). CCDC 卡号 633305. 在产物 *exo*-**3a** 的 ¹H NMR 谱中, H12 与 H13_{axial} 的 *J*_{12,13} (12.3 Hz) 较大, 表明 H12 与 H13_{axial} 是反式直立键取向; 而 H14 与 H13 的 *J*_{14,13} (6.6 Hz) 相对较小, 表明 H14 与 H13_{axial} 处在邻位交叉结

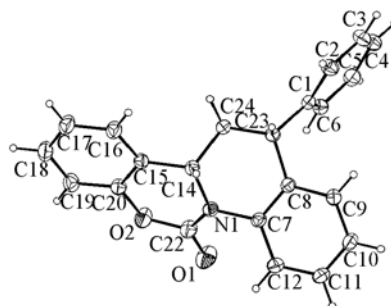
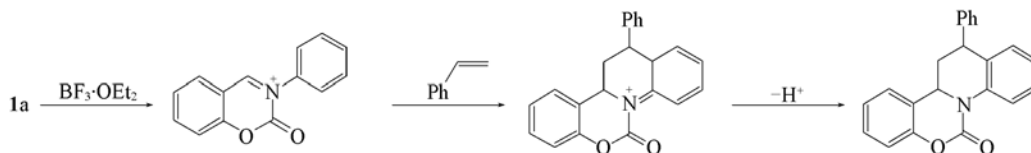


Fig. 1 Molecular structure of *endo*-**3a**

构, 即顺式结构, 因此可推测 H12 和 H14 是反式的, 这已由 NOE 得到证明.

2.3 反应机理

反应的机理可用 Scheme 2 表示. 首先 4-羟基-*N*-苯基[1,3]苯并噁嗪-2-酮(1a)在三氟化硼的作用下发生脱羟基, 生成 *N*-苯基[1,3]苯并噁嗪-2-酮正离子, 即 *N*-苯基-*N*-酰基亚铵离子, 然后与苯乙烯发生 Diels-Alder 反应, 生成喹啉并[1,2-*c*][1,3]苯并噁嗪-6-酮(3a).



Scheme 2 Reaction mechanism for the production of compound 3a

参 考 文 献

- [1] Buonora P. , Olsen J. C. , Oh T. . Tetrahedron[J] , 2001 , **57** : 6099—6138
- [2] Katritzky A. R. , Rachwal S. , Rachwal B. . Tetrahedron[J] , 1996 , **52** : 15031—15070
- [3] Maryanoff B. E. , Zhang H. C. , Cohen J. H. , *et al.* . Chem. Rev. [J] , 2004 , **104** : 1431—1628
- [4] HE Li-Wen(何立文). Prog. Pharmac. Sci. (药学进展)[J] , 1997 , **21** : 31—45
- [5] Zhang W. , Zheng A. , Liu Z. L. , *et al.* . Tetrahedron Lett. [J] , 2005 , **46** : 5691—5694
- [6] Zhang P. , Terefenko E. A. , Fensome A. , *et al.* . J. Med. Chem. [J] , 2002 , **45** : 4379—4382
- [7] Takai H. , Obase H. , Nakamizo N. , *et al.* . Chem. Pharm. Bull. [J] , 1985 , **33** : 1104—1115
- [8] Crabb T. A. , Mitchell J. S. . J. Chem. Soc. , Perkin Trans. 2[J] , 1977 : 1592—1601
- [9] Lempert K. , Gyulai P. . Tetrahedron[J] , 1970 , **26** : 3443—3448

Synthesis of Quino[1,2-*c*][1,3]benzoxazin-6-ones by [4 + 2] Reaction of [1,3]Benzoxazin-2-onium Ions with Olefins

WANG Jun-Pu, ZHANG Wei*, HUANG Li-Min

(State Key Laboratory of Applied Organic Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract The *N*-acyliminium cations are powerful intermediates in the construction of nitrogen-containing heterocycles. They are much more reactive than iminium cations in both intramolecular cyclizations and intermolecular cycloadditions. In this paper, a new and efficient route for the synthesis of quino[1,2-*c*][1,3]benzoxazin-6-ones (3a—3h) and quino[1,2-*c*][1,3]naphthoxazin-6-ones (3i—3j) was developed *via* Diels-Alder reaction of *N*-acyliminium cations with olefins (2a—2d) in moderate and good yields at an ambient temperature. The *N*-acyliminium cations, *N*-phenyl[1,3]benzoxazin-2-onium ion and *N*-phenyl[1,3]naphthoxazin-2-onium ion, are easily prepared by BF₃ · OEt₂ catalyzed dehydroxylation of 4-hydroxy-3-phenyl[1,3]benzoxazin-2-ones (1a—1c) and 4-hydroxy-3-phenyl[1,3]naphthoxazin-2-one(1d).

Keywords Quino[1,2-*c*][1,3]benzoxazin-6-one; 4-Hydroxy-*N*-phenyl[1,3]benzoxazin-2-one; *N*-acyliminium cation

(Ed. : H, J, Z)