

取代双环4H-1, 2-噁嗪衍生物的合成*

宋健¹, 林永成², 陈荣礼³

- (1. 广东药学院药科学院, 广东 广州 510006;
2. 中山大学化学与化学工程学院, 广东 广州 510275;
3. 香港理工大学应用生物及化学科技学系, 香港)

摘要: 通过选择适当的催化剂和Br源, 如脯氨酸/NBS, 再以DMSO或THF为溶剂, 与DBU作用, 在双环化合物4H-1, 2-苯并噁嗪-7-酮(1)的5, 6-位区域选择性引入双键, 首次成功合成了4, 4a, 8, 8a-四氢苯并-1, 2-噁嗪-7-酮-3-羧酸乙酯(1b), 1b与在BF₃·Et₂O的催化下与对甲苯磺酰肼作用生成新化合物4, 4a, 8, 8a-四氢苯并-1, 2-噁嗪-7-酮-3-羧酸乙酯对甲苯磺酰脲(1c), 并通过光谱学对所合成的化合物进行了结构确定。

关键词: 双环4H-1, 2-噁嗪; 催化溴代

中图分类号: O626 **文献标识码:** A **文章编号:** 0529-6579(2009)02-0141-03

Synthesis of Bicyclic 4H-1, 2-Oxazine Derivatives

SONG Jian¹, LIN Yongcheng², CHEN Willy Winglai³

- (1. School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;
2. School of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China;
3. Department of Applied Biology and Chemistry Technology, Polytechnic University of Hong Kong, China)

Abstract: A new compound of 3-ethoxycarbonyl-4, 4a, 8, 8a-tetrahydro-1, 2-benzoxazin-7-one (1b) was synthesized from 3-ethoxycarbonyl-4, 4a, 5, 6, 8, 8a-hexahydro-1, 2-benzoxazin-7-one (1) regioselectively via catalyzed bromination by proline/NBS, and dehydrobromination by DBU subsequently. 1b was converted to a new compound 3-ethoxycarbonyl-4, 4a, 8, 8a-tetrahydro-1, 2-benzoxazin-7-one (p-tosyl) hydrazone (1c) successfully by reacted with TsNHNH₂ catalyzed by BF₃·Et₂O.

Key words: 4H-1, 2-oxazine; catalytic bromination

4H-1, 2-苯并噁嗪是一类有趣的含相邻O、N原子的杂环化合物, 由于N-O容易断裂的性质使其成为非常重要的有机合成中间体^[1-4], 另外近年来报道的海洋真菌的代谢天然物 Trichoderma 和 Penicilliazine, 其核心结构就含有4H-1, 2-苯并噁嗪^[5-6], 由于结构独特引起了世界各国研究小组的强烈兴趣^[7-9], 我们研究小组在该类天然物的全合成的研究过程中曾报道了4, 4a, 5, 6, 8,

8a-六氢苯并-1, 2-噁嗪-7-酮-3-羧酸乙酯1的合成^[10], 再此基础上, 本文又进一步进行结构修饰, 通过对催化剂和溴源组合的筛选, 在不破坏噁嗪N-O键情况下, 区域选择性的在羰基旁边噁嗪环的5, 6位做出双键, 合成了4, 4a, 8, 8a-四氢苯并-1, 2-噁嗪-7-酮-3-羧酸乙酯(1b)。1b在BF₃·Et₂O的催化下与对甲苯磺酰肼缩合, 合成出4, 4a, 8, 8a-四氢苯并-1, 2-

* 收稿日期: 2008-08-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20072058); 国家高新技术“863”基金资助项目(2003AA624010); 广东省自然科学基金资助项目(021732); 广东药学院博士启动基金资助项目(2006YKX11)

作者简介: 宋健(1970年生), 男, 讲师; E-mail: zsusj@yahoo.com.cn

噁嗪-7-酮-3-羧酸乙酯对甲苯磺酰脲 (1c), 并通过光谱学研究对所合成的新化合物 1b 和 1c 进行了结构表征。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂 Varian Inova 300 NMR 测试¹H NMR, ¹³C NMR, Bruker Equinox55 - FTIR IR 仪表测试红外光谱, VG ZAB - HS 测试质谱, Vario EL 进行元素分析, 试剂为化学纯和分析纯。

1.2 合成方法

1.2.1 1b 的合成 将 140 mg (0.62 mmol) 4, 4a, 5, 6, 8, 8a-六氢苯并-1, 2-噁嗪-7-酮-3-羧酸乙酯 (1)、145 mg NBS、10 mg proline 和 2 mL 的 THF 加入 5 mL 的反应瓶中, 室温搅拌过夜, 用制备薄层分离 (石油醚/乙酸乙酯, 体积比为 1/1), 取 R_f 值 0.2~0.5 之间的组分, 浓缩后转移至 5 mL 的反应瓶中, 再加入 100 mg DBU 和 2 mL 的 DMSO, 室温搅拌 3 h 后, 用制备薄层分离 (石油醚/乙酸乙酯, 体积比为 1/1, R_f = 0.5), 浓缩后得白色黏液 20 mg (0.09 mmol) 1b, 收率为 15%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.84 (d, H), 6.12 (d, H), 4.42 (q, 2H), 3.31 (m, 1H), 2.20~3.3 (m, 5H), 1.44 (t, 3H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 197, 151, 147, 146, 131, 86, 62, 44, 34, 34, 14; MS (EI) m/z = 224 ($m+1$)⁺; 元素分析 ($w/\%$, C₁₁H₁₃NO₄, 括号里的数字为计算值): C 59.01 (59.19), H 5.49 (5.87), N 6.10 (6.27)。

1.2.2 1c 的合成 将 20 mg (0.09 mmol) 1b 溶于 0.3 mL 的苯中, 再加入 20 mg TsNHNH₂ 和一滴 BF₃·OEt₂, 混合物在室温下搅拌 3 h 后, 加入 5 mL CH₂Cl₂ 稀释, 无水 MgSO₄ 干燥后浓缩, 用制备薄层分离 (石油醚/乙酸乙酯, 体积比为 1/1, R_f

= 0.4), 浓缩后得白色固体 30 mg (0.077 mmol), 收率为 85%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.16 (b, 1H), 7.87 (d, 2H); 7.36 (d, 2H), 6.32 (d, H), 6.13 (d, H), 4.37 (q, 2H), 1.8~3.4 (m, 9H), 1.44 (t, 3H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 163, 154, 153, 147, 137, 136, 133, 132, 130, 89, 65, 47, 34, 24, 22, 17; MS (EI) m/z = 392 ($M+1$)⁺; 元素分析 ($w/\%$, C₁₈H₂₁N₃O₅S, 括号里的数字为计算值): C 55.01 (55.23), H 5.49 (5.41), N 10.40 (10.73)。

2 结果与讨论

2.1 1b 的结构鉴定 1b 的合成路线见图 1。

化合物 1 是通过 DA 加成反应, 酸性水解得到, 应是两个外消旋体^[10], Jørgensen 研究小组曾报道了, 采用手性胺催化, 配合相应的卤素源可以对不同的醛、酮以及酯的 α -位进行不对称卤代^[11], 我们借鉴这种设计思想, 希望能通过对称卤代对 1 的进行动力学拆分, 同时在噁嗪环的 6 位引入卤素, 当然噁嗪环 4 和 8 位也有可能被卤代, 甚至多卤代。尝试了一系列的催化剂和 Br 源的组合, 发现采用 MgClO₄/NBS、脯氨酸/NBS 或是以及 Jørgensen 研究小组发现的 A/B (图 2) 组合都不理想, 反应产物在硅胶板上拖尾比较严重, 通过多次 TLC 分离后, 质谱分析显示有 303/305 \approx 1/1 的分子离子峰, 显然是含单卤代产物, 但氢谱显示的峰较为杂乱, 难以进行归属, 也难以确定噁嗪环上 6-位单 Br 代的化合物 1a 是否已经得到, 无奈的情况下, 以化合物 A/B 组合作为反应条件, 室温下反应 24 h 后, 将反应后的混合物通过制备 TLC 除去反应物, 剩余组分浓缩后, 以 DMSO 为溶剂, 直接与 DBU 作用, 令我们欣喜是 TLC 显示产物较单一, 分离即可得到化合物 1b, 尝试用脯胺

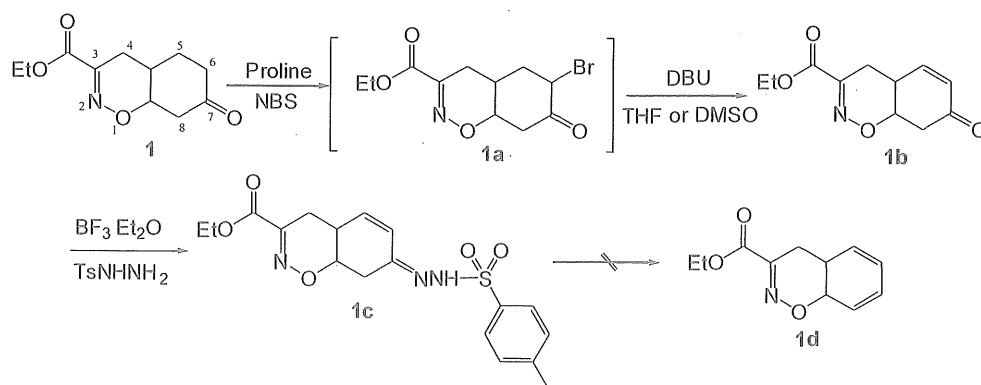


图 1 取代双环 4H-1, 2-噁嗪衍生物的合成路线

Fig. 1 Synthesis rout of the bicyclic 4H-1, 2-oxazine derivatives

酸/NBS, THF 为溶剂, 也可以获得同样结果。¹H NMR 图谱上 H 的积分以及 ¹³C NMR 图谱上 11 个 C 都是相吻合, ¹H 谱上 δ 6.8 和 6.1 位置的双峰可以归属为 **1b** 的两个双键的 H, ¹³C NMR 图谱上 δ 145.7、131.1 的两个峰可归属为双键上两个 C。

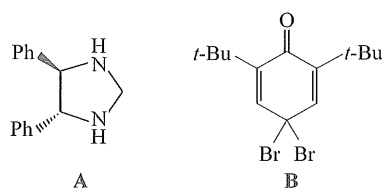


图 2 Jørgensen 催化溴代试剂

Fig. 2 The Jørgensen catalyzed bromination reagents

2.2 **1c** 的合成和结构鉴定 化合物 **1b** 在 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 催化下与 TsNHNH_2 反应可定量获得噁嗪化合物 **1c**, 由于存在对称 C, ¹³C NMR 图谱上 16 个 C 是吻合的, ¹H 谱上可以看到明显两个双键的 H 的峰和两组分开的 4 个苯环上的 H。然而遗憾的是, 采用甾体类化合物常用的羰基一步变双键的方法, 在无氧无水的条件下, 以 THF 或是乙醚为溶剂, 将缩合后的脞尝试分别与 MeLi、*n*-BuLi、LDA 反应, 可惜只找到 TsNHNH_2 片段, 而没有找到化合物 **1d**。

3 结论

本文采用脯氨酸为催化剂, NBS 为溴源, 再与 DBU 作用, 区域选择性地化合物 4H-1, 2-苯并噁嗪-7-酮 (**1**) 的 5, 6-位做出双键, 合成了双环 4H-1, 2-噁嗪衍生物 **1b**, **1b** 在 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 的催化下可以与对甲苯磺酰肼缩合, 合成化合物 **1c**, 并通过光谱学研究, 确定了新化合物 **1b** 和 **1c** 的结构。进一步的结构修饰和药理活性方面的研究正在开展。

参考文献:

- [1] KAMIMURA A, KANEKO Y, OHTA A, et al. Enantioselective preparation of 3,4,5-trisubstituted-4,5-dihydroisoxazoles and 4-substituted-5,6-dihydro-4H-[1,2]-oxazines by nitrile oxide cycloaddition to silyl allyl alcohols[J]. Tetrahedron Lett, 1999, 40: 4349-4352.
- [2] KAMIMURA A, KANEKO Y, OHTA A, et al. Enantioselective preparation of 3,4,5-trisubstituted 4,5-dihydroisoxazoles and their stereoselective elaboration of 5-side chain[J]. Tetrahedron, 2002, 58: 9613-9620.
- [3] BUCHHOLZ M, HILLER F, REISSIG H U, et al. Synthesis of enantioenriched 2-substituted 4-phenylbutylamines by hydrogenolysis of optically pure 6-alkoxy-5,6-dihydro-4H-1,2-oxazines[J]. Eur J Org Chem, 2002, 16: 2838-2843.
- [4] ANGERMANN J, HOMANN K, REISSIG H U, et al. Synthesis and *cis*-dihydroxylation of 6H-1,2-oxazines. Synthesis of dihydroxyprolinols[J]. Synlett, 1995, 10: 1014-1016.
- [5] LIN Y C, SHAO Z, JIANG G, et al. Penicillazine, a unique quinolone derivative with 4H-5,6-dihydro-1,2-oxazine ring system from the marine fungus *Penicillium* sp. (Strain #386) from the South China Sea[J]. Tetrahedron, 2000, 56: 9607-9609.
- [6] GARO E, STARKS C M, JENSEN P R, et al. Trichodermamides A and B, cytotoxic modified dipeptides from the marine-derived fungus *Trichoderma virens*[J]. J Nat Prod, 2003, 66(3): 423-426.
- [7] ZAKARIAN A, LU C D. Development of the 1,2-oxazocope rearrangement[J]. J Am Chem Soc, 2006, 128: 5356-5357.
- [8] WAN X, DORIDOT G, JOULLIE M M. Progress towards the total synthesis of trichodermamides A and B: construction of the oxazine ring moiety[J]. Organic Lett, 2007, 9: 977-980.
- [9] DONALD J R, EDWARDS M G, TAYLOR R J K. Tandem oxime formation-epoxide ring opening sequences for the preparation of oxazines related to the trichodermamides[J]. Tetrahedron Lett, 2007, 48: 5201-5204.
- [10] SONG J, LIN Y C, SZETO Y S, et al. Hetero-Diels-Alder reaction of ethyl 2-nitrosoacrylate and cyclohexadienes, and bromine induced diene isomerization[J]. Heterocycles, 2006, 68(8): 1685-1689.
- [11] BERTELSEN S, HALLAND N, BACHMANN S, et al. Organocatalytic asymmetric-bromination of aldehydes and ketones[J]. Chem Commun, 2005, 38: 4821-4823.