2-酯基-1,5-苯并氧氮杂草的合成及反应副产物的研究

刘倩^a 赵利飞^a 李文红^b 李媛^{*,a}^(a) 河北师范大学化学与材料科学学院 石家庄 050024)^(b) 河北工业职业技术学院环境与化学工程系 石家庄 050091)

摘要 以取代苯、丁烯二酸酐、邻氨基(对氯邻氨基)苯酚为原料,合成了一系列 2-酯基-1,5-苯并氧氮杂草衍生物,其结构通过 IR, ¹H NMR, MS (HRMS)及元素分析进行表征。同时,确定了一个主要副产物 2-苯甲酰甲基-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮(6h')的结构,提出了其可能的生成机理。研究还表明,中间体 4-芳基-4-氧代-2-丁烯酸酯(4)在对甲苯磺酸为催化剂、DMF 作溶剂、回流温度下反应时主要生成目标产物 2-酯基-1,5-苯并氧氮杂草 6,而在冰醋酸为催化剂、甲醇作溶剂、回流温度下反应时则主要生成副产物 6h'。

关键词 迈克尔加成; 1,5-苯并氧氮杂草; 2-氨基苯酚; 4-氯-2-氨基苯酚; 反应机理

Synthesis of 2-Ester-substituted-1,5-benzoxazepines and Studies on the By-product in the Reaction

Liu, Qian^a Zhao, Lifei^a Li, Wenhong^b Li, Yuan^{*,a}^(a) College of Chemistry and Material Science, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050024)^(b) Environment and Chemical Engineering, Hebei College of Industry and Technology, Shijiazhuang 050091)

Abstract A series of new 1,5-benzoxazepines have been synthesized from substituted benzene, maleic anhydride and 2-aminophenol (4-chloro-2-aminophenol) and identified by IR, ¹H NMR, MS (HRMS) techniques and elemental analysis. Meanwhile, the structure of one main by-product 2-benzoylmethyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one (6h') was identified, and the possible mechanism of producing the by-product was proposed. The optimization of reaction conditions showed that the reactions were performed in DMF solvent, at refluxed temperature and catalyzed by *p*-toluenesulfonic acid, and 2-ester-substituted-1,5-benzoxazepines 6 were the main products. While, the reactions were performed in methyl alcohol, at refluxed temperature and catalyzed by acetic acid, and the by-product 6h' was formed in good yield.

Keywords Michael addition; 1,5-benzoxazepine; 2-aminophenol; 4-chloro-2-aminophenol; reaction mechanism

氧氮杂草是药物创制中一类重要的活性物质,具有抗肿瘤活性^[1-4]、抗惊厥作用^[5]、杀菌^[6]等多种生物活性,还能显著促进钾通道开放,促使血管及支气管扩张^[7]、改善大脑缺血^[8]、抑制生物体内胆固醇合成,从而起到降血脂作用^[9-12],因此倍受药物化学和有机化学工作者的关注。本课题组在对 1,5-苯并硫氮杂草生物活性的研究中,发现了一类对新生隐球菌等真菌的杀菌活性大大超过抗真菌药物氟康唑的化合物。该化合物活性高、对细胞的毒性小,且不同于氟康唑的作用靶点,具有良好

的应用开发前景。构效关系研究表明,硫氮杂草的 C(2)上的乙酯基是此类硫氮杂草抗真菌药效团。鉴于上述研究结果以及氧氮杂草具有广谱生物活性这一特性,我们设计了一类 2-位酯基取代的 1,5-苯并氧氮杂草,以期发现具有更好生物活性的氧氮杂草先导化合物。本文合成了 15 个 2 位酯基取代的 1,5-苯并氧氮杂草衍生物,同时,还研究了目标化合物的合成方法,确定了一个主要副产物的结构及其生成条件和机理。目标化合物的合成路线见 Scheme 1。

* E-mail: liyuanhbsd@163.com

Received May 29, 2012; revised July 11, 2012; published online July 17, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20972040).

国家自然科学基金(No. 20972040)资助项目。

6a: $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $X = \text{H}$; **6b:** $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $X = \text{H}$; **6c:** $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $X = \text{H}$;
6d: $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $X = \text{H}$; **6e:** $R^1 = \text{F}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $X = \text{H}$; **6f:** $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $X = \text{H}$;
6g: $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $X = \text{H}$; **6h:** $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $X = \text{H}$; **6i:** $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $X = \text{H}$;
6j: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $X = \text{H}$; **6k:** $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $X = \text{H}$; **6l:** $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $X = \text{Cl}$;
6m: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $X = \text{Cl}$; **6n:** $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $X = \text{Cl}$; **6o:** $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $X = \text{Cl}$

Scheme 1

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成及波谱特征

1.1.1 合成

由中间体 **4** 到目标化合物 **6** 经过两步反应, 首先邻氨基苯酚与 α,β -不饱和化合物 **4** 发生迈克尔加成, 之后发生分子内缩合反应, 生成 2-酯基-1,5-苯并氧杂萘衍生物。研究表明, 第二步关环反应比较容易进行, 第一步反应需要酸催化。本文以目标化合物 **6l** 的合成作为模型反应, 从催化剂、溶剂两方面对反应条件进行了系统优化, 结果见表 1。

表 1 催化剂、溶剂对化合物 **6l** 产率的影响^a

Table 1 Effect of catalyst and solvent on the yield of the product **6l**

Entry	Solvent	Catalyst/mol%	Yield/%
1	CH ₃ OH	乙酸/40%	15.7 ^c
2	C ₆ H ₆	乙酸/40%	0 ^d
3	CH ₃ CN	乙酸/40%	0 ^d
4	HOCH ₂ CH ₂ OH ^b	乙酸/40%	0 ^d
5	DMSO	乙酸/40%	0 ^d
6	DMF	乙酸/40%	微量 ^d
7	CH ₃ OH	硅钨酸/1%	微量 ^d
8	C ₆ H ₆	硅钨酸/1%	0 ^d
9	HOCH ₂ CH ₂ OH ^b	硅钨酸/1%	0 ^d
10	DMSO	硅钨酸/1%	微量 ^d
11	DMF	硅钨酸/1%	30.1 ^c
12	DMF	对甲苯磺酸/50%	36.7 ^c
13	CH ₃ OH	对甲苯磺酸/50%	0 ^d
14	C ₆ H ₆	对甲苯磺酸/50%	0 ^d
15	CH ₃ OH	磷钼酸/1%	0 ^d
16	C ₆ H ₆	磷钼酸/1%	0 ^d
17	DMF	磷钼酸/1%	微量 ^d

^a Reaction time: 8 h, reaction temperature: reflux temperature. ^b Reaction temperature: 130 °C. ^c Isolated yield. ^d Monitored by TLC.

从表 1 可以看出, 以冰乙酸为催化剂, 在甲醇溶液中反应时, 杂草 **6l** 的产率为 15.7%, 但在其他溶剂中几乎得不到目标化合物。用对甲基苯磺酸作催化剂, 在 DMF 中反应时产率最高(36.7%)。杂多酸是一种固体强酸, 催化迈克尔加成等其它缩合反应, 经常会得到很好的效果。于是, 本文还探索了硅钨酸或磷钼酸催化 α,β -不饱和酮 **4** 与氨基苯酚的反应。研究表明, 硅钨酸作催化剂时, 在 DMF 中反应产率最高(30.1%), 且硅钨酸的用量仅为反应物 **4** 的 1 mol%, 催化剂的用量再增加, **6l** 的产率没有大的变化。在所考察的催化剂中, 磷钼酸的催化作用最差。经分析对比, 最后选择了对甲基苯磺酸作催化剂, DMF 作溶剂成功合成了其它目标化合物 **6**。

表 2 化合物 **6a~6o** 的产率^a

Table 2 The yields of compounds **6a~6o**

Compd.	Yield ^b /%	Compd.	Yield ^b /%
6a	21.3	6i	30.1
6b	32.6	6j	24.6
6c	31.8	6k	4.5
6d	30.8	6l	36.7
6e	32.3	6m	34.5
6f	32.8	6n	30.5
6g	34.1	6o	26.3
6h	32.6		

^a Reaction conditions: 8 h, reflux temperature, molar ratios of 4-aryl-4-oxo-2-crotonates (**4**) to catalyst (*p*-CH₃C₆H₄SO₃H): 2 : 1 or 5 : 1; ^b Isolated yield.

1.1.2 波谱特征分析

在 ¹H NMR 谱中, 目标化合物 **6a~6o** 在化学位移值(δ) 8.04~6.85 处出现芳环氢的吸收峰, 分别代表 9 或 8 个氢, 在 δ 5.98~5.90 (H_X), 2.87 (H_A)~2.40 (H_B) 处出现 12 重峰, 是典型的 ABX 系统氢谱的特征, 为七元杂环上的三个氢的化学位移值, 其偶合常数分别为 3.0,

10.0, 10.0, 3.0 Hz. 此外, C(2)乙酯基取代的杂草**6a**~**6g**在 δ 1.25~1.26处出现一组三重峰, 为乙酯基中甲基的吸收峰, 偶合常数为7.0 Hz, 在 δ 4.24~4.12处出现多重峰, 为乙酯基中亚甲基的吸收峰. C(2)不同酯基取代的杂草**6h**~**6o**的 ^1H NMR谱中, 分别出现 CH_3 [δ 3.71 (s)], $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ [δ 4.14~4.03 (m, OCH_2), 1.69~1.61 (m, CCH_2C), 0.94 (t, $J=7.5$ Hz, CCH_3)], $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ [δ 5.10~5.03 (m, $\text{OCH}(\text{C})_2$), 1.26 (d, $J=6.0$ Hz, CCH_3), 1.20 (d, $J=6.5$, CCH_3)]和 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ [δ 1.45 (s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$)]的吸收峰, 从而证明上述基团的存在. 在IR谱中, 特征IR吸收峰分别是1730 (CO_2)和1610 ($\text{N}=\text{C}$) cm^{-1} . MS (HRMS)及元素分析数据也与氧氮杂草**6**的结构相符.

1.2 副产物的结构及其生成机理

在室温下、甲醇作溶剂、冰乙酸作催化剂合成目标化合物**6**时, 经常产生一种副产物(TLC监测). 在回流温度下, 该副产物的生成速度加快, 并且成为主产物(TLC监测). 我们用柱层析法将其分离, 并通过IR, ^1H NMR和HRMS以及单晶X射线衍射法确定了副产物**6h'**的结构(图1).

图1 化合物**6h'**的分子结构

Figure 1 Molecular structure of compound **6h'**

1.2.1 副产物**6h'**波谱性质及晶体结构

副产物**6h'**的核磁共振氢谱中在化学位移(δ)为10.76处有一单峰, 属于内酰胺官能团中($\text{CO}-\text{NH}-\text{C}$)氢的化学位移, 与通常内酰胺氢(CONH)的化学位移值

相比, 该 δ 值向低场有较大移动; 在 δ 值为8.02~6.85处有一组9个氢的多重峰, 属于苯环上氢的化学位移; 六元环上的一个氢($\text{OCHC}=\text{O}$)和侧链上亚甲基的两个氢($\text{CCH}_2\text{C}=\text{O}$)构成ABX系统, 为12重峰, 其 δ 值分别是5.10, 3.72, 3.67. **6h'**的红外光谱中有三个特征峰(3194.45, 1692.60, 1664.55 cm^{-1}), 分别为 $\text{N}-\text{H}$ 键和酰胺基以及酮羰基的吸收峰. 高分辨质谱显示该化合物的分子量为268.09737, 与其理论值吻合.

晶体结构分析表明, 化合物**6h'**属于单斜晶系, $\text{C}2/c$ 空间群, 分子式为 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3$, 分子量 M_r 267.27, 晶胞参数: $a=1.2650(2)$ nm, $b=0.85292(16)$ nm, $c=1.2685(2)$ nm, $\alpha=90^\circ$, $\beta=106.429(2)^\circ$, $\gamma=90^\circ$, $V=1.3127(4)$ nm^3 , $D_c=1.352$ Mg/m^3 , $Z=4$, $\mu=0.094$ mm^{-1} , $F(000)=560$, 最后一致性因子 $[I>2\sigma(I)]$, $R_1=0.051$, $wR_2=0.1182$.

由晶体结构图(图2)以及晶体数据可知, 该副产物由一个氧氮六元杂环和一个苯环耦合而成, 并且存在分子内氢键 $[\text{N}(1)-\text{H}=0.89$ nm, $\text{H}\cdots\text{O}(2)=2.01$ nm, $\text{N}\cdots\text{O}(2)=2.88(16)$ nm, $\text{N}(1)-\text{H}\cdots\text{O}(2)=167.3^\circ]$. 化合物的单晶X射线分析结果和元素分析、光谱分析(IR, ^1H NMR和HRMS谱)结果一致.

图2 化合物**6h'**的晶体结构

Figure 2 Crystal structure of compound **6h'**

1.2.2 目标化合物及副产物生成机理

目标化合物及副产物的生成机理如Scheme 2所示.

Scheme 2

首先, 邻氨基苯酚与 α,β -不饱和化合物 **4** 发生迈克尔加成反应, 生成中间体 4-氧代-4-芳基-2-(2-氨基苯氧基)丁酸酯和 4-氧代-4-芳基-2-(2-氨基-4-氯苯氧基)丁酸酯(**5**), 该化合物 **5** 中氨基与分子内的酯基反应生成酰胺, 即副产物 **6h'**, 氨基与分子中的酮羰基反应, 生成目标化合物 **6h**, 即氧氮杂草。

1.2.3 副产物生成条件

生成 **6h** 和 **6h'** 的反应为一对竞争反应。研究表明, 副产物 **6h'** 的产生主要受溶剂的影响。以甲醇为溶剂、室温下反应时, 副产物 **6h'** 成为主要产物, 但在 DMF 中几乎没有 **6h'** 生成。在二氯甲烷、苯、乙腈中反应时没有氧氮杂草 **6a~6o** 产生, 只有少量的 **6h'** 生成, 反应进行的程度也不及在甲醇中完全。研究结果表明, 在甲醇、二氯甲烷、苯、乙腈 4 种溶剂中 α,β -不饱和化合物 **4** 与氨基苯酚可以发生迈克尔加成, 但当反应进行到一定程度后, 生成副产物 **6h'** 的反应占据了主导地位, 而在 DMF 中则相反。另一个影响因素是反应温度, 加热既有利于氧氮杂草的生成, 也提高了生成副产物的反应速度。

2 结论

本文从取代苯、丁烯二酸酐、醇出发, 合成中间体 α,β -不饱和化合物 **4**, 后者与邻氨基/氯代邻氨基苯酚反应合成了目标化合物——1,5-苯并氧氮杂草 **6**。研究表明, 生成氧氮杂草 **6** 及副产物 **6h'** 的反应是一对受溶剂和催化剂影响的竞争反应, 以对甲苯磺酸为催化剂、DMF 作溶剂有利于氧氮杂草 **6** 的生成, 而以冰醋酸为催化剂、甲醇作溶剂则有利于副产物 **6h'** 的生成。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

X-4 型数字显示显微熔点测定仪(温度计未校正); Vertex 70 FT-IR 型红外分光光度计, 采用 KBr 压片测得红外光谱; AVIII500Q Bruker 超导核磁共振仪, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂; MT-3 型元素分析仪; xevo 型质谱仪; Waters 2998 高分辨质谱仪; 德国 Bruker-APEX-II-X 射线单晶衍射仪; varioELIII 型元素分析仪。

所用试剂均为分析纯, 大部分试剂用常规方法干燥。

3.2 2-位酯基取代-1,5-苯并氧氮杂草 **6** 的合成

3.2.1 4-芳基-4-氧代-2-丁烯酸(**3**)的合成通法

向 250 mL 四颈瓶中加入 50 mL CH_2Cl_2 , 降温至 $0\sim-5\text{ }^\circ\text{C}$, 加入 32.0 g (242.6 mmol) 无水 AlCl_3 , 8.0 g (81.6 mmol) 的顺丁烯二酸酐, 搅拌下滴加 81.6 mmol 芳烃 **1**,

滴加完毕后, 在 $0\sim-5\text{ }^\circ\text{C}$ 下充分搅拌 5 h, 停止反应, 缓慢滴加 100 mL 3.5 mol/L HCl, 搅拌 1 h, 将反应液倒入冰水中, 静置、过滤上述液体得到 **3** 的粗品, 向 **3** 中滴加适量饱和 Na_2CO_3 溶液, 煮沸, pH 值为 $7\sim 8$ 。热过滤除去杂质, 再向滤液中滴加浓盐酸调节 pH 值至 1, 过滤得化合物 **3**。

3.2.2 4-芳基-4-氧代-2-丁烯酸酯(**4**)的合成通法

在装有分水器的 100 mL 圆底烧瓶中加入 28.6 mmol **3**、40 mL 苯、15 mL 醇, 滴加 3 滴浓硫酸作催化剂。加热回流 5 h, 停止反应。待反应液冷却后, 滴加饱和 NaHCO_3 调节溶液的 pH 值为 $7\sim 8$, 静置分液, 用无水乙醚(30 mL $\times 2$)萃取饱和 NaHCO_3 层, 依次用饱和食盐水和蒸馏水洗有机相, 加无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩得油状物 **4**。

4-芳基-4-氧代-2-丁烯酸叔丁酯的合成方法: 在 250 mL 三颈瓶中加入 45 mmol 化合物 **3**, 80 mL 甲苯, 加入适量无水 MgSO_4 作为吸水剂, 加入 15 mL 叔丁醇, 搅拌条件下滴加 5 滴浓硫酸, 室温搅拌 24 h, 反应结束后抽滤, 再加饱和 NaHCO_3 调溶液 pH 为 $7\sim 8$ 。静置分液, 用无水乙醚(40 mL $\times 2$)萃取饱和 NaHCO_3 层, 依次用饱和食盐水和蒸馏水洗有机相, 加无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到黄色油状物 4-芳基-4-氧代-2-丁烯酸叔丁酯。

3.2.3 化合物 **6** 的合成方法 1(以 **6b** 为例)

在 100 mL 圆底烧瓶中加入 7.35 mmol **4**, 加 40 mL 新蒸甲醇将其溶解, 再加入 0.80 g (7.35 mmol) 邻氨基苯酚, 滴加 0.18 g (2.94 mmol) 冰乙酸, 加热回流, TLC 监测反应进程, 约 30 h 后停止反应, 柱层析分离得到化合物 **6b**, 其结构经 IR, ^1H NMR, MS 和元素分析测试确证。

3.2.4 化合物 **6** 的合成方法 2(以 **6b** 为例)

在 100 mL 圆底烧瓶中加入 7.35 mmol **4**, 加 40 mL 新蒸 DMF 将其溶解, 再加入 0.80 g (7.35 mmol) 邻氨基苯酚, 加 0.32 g (1.84 mmol) 对甲苯磺酸, 加热回流, TLC 监测反应进程, 约 8 h 后停止反应, 加入 40 mL 水, 并用乙醚多次萃取水层, 至 TLC 监测乙醚层中所含化合物 **6** 的量很少为止, 加无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩得到黄色油状物, 经柱层析分离得到化合物 **6b**, 其结构经 IR, ^1H NMR, MS 和元素分析测试确证。

合成化合物 **6a~6k** 时中间体 **4** 与对甲苯磺酸的物质的量之比为 4 : 1, 合成 **6l~6o** 时二者的物质的量之比为 2 : 1。

2,3-二氢-4-(4-甲氧基苯基)-2-乙酯基-1,5-苯并氧氮杂草(**6a**): 淡黄色固体, 产率 21.3%。m.p. $89\sim 91\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.99~6.91 (m, 8H, PhH), 5.93 (dd, $J=3.0, 10.0\text{ Hz}$, 1H, OCH), 4.24~4.12 (m, 2H, OCH₂), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 2.84 (dd, $J=10.0, 15.5\text{ Hz}$,

1H, CH), 2.49 (dd, $J=3.0, 15.5$ Hz, 1H, CH), 1.26 (t, $J=7.0, 3\text{H}$, CCH₃); IR (KBr) ν : 1723.44, 1606.01 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 325.95 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100.0). Anal. calcd for C₁₉H₁₉O₄N: C 70.15, H 5.87, N 4.30; found C 70.14, H 5.89, N 4.31.

2,3-二氢-4-苯基-2-乙酯基-1,5-苯并氧氮杂草(**6b**): 淡黄色固体, 产率 32.6%. m.p. 72~74 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.03~6.93 (m, 9H, PhH), 5.97 (dd, $J=2.5, 10.0$ Hz, 1H, OCH), 4.24~4.12 (m, 2H, OCH₂), 2.86 (dd, $J=10.5, 15.5$ Hz, 1H, CH), 2.48 (dd, $J=2.0, 16.0$ Hz, 1H, CH), 1.26 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CCH₃); IR (KBr) ν : 1727.57, 1615.27 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 296.20 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100.0). Anal. calcd for C₁₈H₁₇O₃N: C 73.18, H 5.77, N 4.75; found C 73.20, H 5.80, N 4.74.

2,3-二氢-4-(4-甲基苯基)-2-乙酯基-1,5-苯并氧氮杂草(**6c**): 淡黄色固体, 产率 31.8%. m.p. 98~100 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.29~6.92 (m, 8H, PhH), 5.95 (dd, $J=3.0, 10.5$ Hz, 1H, OCH), 4.24~4.12 (m, 2H, OCH₂), 2.84 (dd, $J=10.0, 15.5$ Hz, 1H, CH), 2.45 (dd, $J=3.0, 15.5$ Hz, 1H, CH), 2.42 (s, 3H, PhCH₃), 1.26 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CCH₃); IR (KBr) ν : 1723.44, 1609.78 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 310.32 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100.0). Anal. calcd for C₁₉H₁₉O₃N: C 73.76, H 6.17, N 4.50; found C 73.77, H 6.19, N 4.53.

2,3-二氢-4-(4-乙基苯基)-2-乙酯基-1,5-苯并氧氮杂草(**6d**): 淡黄色固体, 产率 30.8%. m.p. 43~45 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.94~6.91 (m, 8H, PhH), 5.94 (dd, $J=3.0, 10.5$ Hz, 1H, OCH), 4.24~4.12 (m, 2H, OCH₂), 2.84 (dd, $J=10.0, 15.5$ Hz, 1H, CH), 2.71 (q, $J=7.5$ Hz, 2H, PhCH₂), 2.46 (dd, $J=3.0, 15.5$ Hz, 1H, CH), 1.28~1.24 (m, 6H, CH₃); IR (KBr) ν : 1731.07, 1611.08 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 324.17 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100.0). Anal. calcd for C₂₀H₂₁O₃N: C 74.26, H 6.52, N 4.31; found C 74.28, H 6.55, N 4.33.

2,3-二氢-4-(4-氟代苯基)-2-乙酯基-1,5-苯并氧氮杂草(**6e**): 白色固体, 产率 32.3%. m.p. 45~46 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.04~6.93 (m, 8H, PhH), 5.92 (dd, $J=3.0, 10.0$ Hz, 1H, OCH), 4.24~4.12 (m, 2H, OCH₂), 2.85 (dd, $J=10.5, 16.0$ Hz, 1H, CH), 2.44 (dd, $J=3.5, 15.5$ Hz, 1H, CH), 1.26 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CCH₃); IR (KBr) ν : 1726.04, 1606.01 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 314.28 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100.0); HRMS-FAB calcd for C₁₈H₁₆O₃NF $[\text{M}+\text{H}]^+$: 314.1188, found 314.1192.

2,3-二氢-4-(4-氯代苯基)-2-乙酯基-1,5-苯并氧氮杂草(**6f**): 淡黄色固体, 产率 32.8%. m.p. 68~70 °C; ¹H

NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.97~6.92 (m, 8H, PhH), 5.91 (dd, $J=3.0, 10.0$ Hz, 1H, OCH), 4.23~4.13 (m, 2H, OCH₂), 2.85 (dd, $J=10.0, 16.0$ Hz, 1H, CH), 2.43 (dd, $J=3.0, 15.5$ Hz, 1H, CH), 1.26 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CCH₃); IR (KBr) ν : 1732.55, 1613.21 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 330.30 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100.0). Anal. calcd for C₁₈H₁₆O₃NCl: C 65.55, H 4.86, N 4.28; found C 65.56, H 4.89, N 4.25.

2,3-二氢-4-(4-溴代苯基)-2-乙酯基-1,5-苯并氧氮杂草(**6g**): 黄色固体, 产率 34.1%. m.p. 100~101 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.89~6.92 (m, 8H, PhH), 5.90 (dd, $J=3.0, 10.0$ Hz, 1H, OCH), 4.23~4.12 (m, 2H, OCH₂), 2.84 (dd, $J=10.0, 15.5$ Hz, 1H, CH), 2.43 (dd, $J=3.0, 15.5$ Hz, 1H, CH), 1.26 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CCH₃); IR (KBr) ν : 1732.26, 1612.39 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 374.50 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100.0). Anal. calcd for C₁₈H₁₆O₃NBr: C 57.75, H 4.32, N 3.72; found C 57.77, H 4.31, N 3.74.

2,3-二氢-4-苯基-2-甲酯基-1,5-苯并氧氮杂草(**6h**): 淡黄色固体, 产率 32.6%. m.p. 57~59 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.02~6.93 (m, 9H, PhH), 5.97 (dd, $J=3.0, 10.0$ Hz, 1H, OCH), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 2.87 (dd, $J=10.5, 15.5$ Hz, 1H, CH), 2.48 (dd, $J=3.0, 15.5$ Hz, 1H, CH); IR (KBr) ν : 1724.20, 1612.40 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 282.11 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100.0). Anal. calcd for C₁₇H₁₅O₃N: C 72.44, H 5.30, N 4.77; found C 72.58, H 5.37, N 4.98.

2,3-二氢-4-苯基-2-正丙酯基-1,5-苯并氧氮杂草(**6i**): 白黄色固体, 产率 30.1%. m.p. 42~43 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.03~6.92 (m, 9H, PhH), 5.97 (dd, $J=2.5, 10.5$ Hz, 1H, OCH), 4.14~4.03 (m, 2H, OCH₂), 2.87 (dd, $J=10.5, 16.0$ Hz, 1H, CH), 2.48 (dd, $J=3.0, 15.5$ Hz, 1H, CH), 1.69~1.61 (m, 2H, CCH₂C), 0.94 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, CCH₃); IR (KBr) ν : 1730.00, 1614.30 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 309.94 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100.0). Anal. calcd for C₁₉H₁₉O₃N: C 73.97, H 6.43, N 4.55; found C 73.77, H 6.19, N 4.53.

2,3-二氢-4-苯基-2-异丙酯基-1,5-苯并氧氮杂草(**6j**): 白色固体, 产率 24.6%. m.p. 56~58 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.02~6.91 (m, 9H, PhH), 5.95 (dd, $J=3.0, 10.0$ Hz, 1H, OCH), 5.10~5.03 (m, 1H, OCH(CH₃)₂), 2.82 (dd, $J=10.0, 15.5$ Hz, 1H, CH), 2.45 (dd, $J=3.0, 15.5$ Hz, 1H, CH), 1.26 (d, $J=6.0$ Hz, 3H, CCH₃), 1.20 (d, $J=6.5$ Hz, 3H, CCH₃); IR (KBr) ν : 1722.30, 1616.20 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 310.06 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100.0). Anal. calcd for C₁₉H₁₉O₃N: C 73.66, H 6.13, N 4.39; found C 73.77, H 6.19, N 4.53.

2,3-二氢-4-苯基-2-叔丁酯基-1,5-苯并氧氮杂草(**6k**): 白色固体, 产率 4.5%. m.p. 58~60 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.02~6.92 (m, 9H, PhH), 5.92 (dd, $J=3.0, 10.5$ Hz, 1H, OCH), 2.76 (dd, $J=10.5, 16.0$ Hz, 1H, CH), 2.40 (dd, $J=3.5, 15.5$ Hz, 1H, CH), 1.45 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); IR (KBr) ν : 1716.50, 1612.40 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 324.08 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100.0). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$: C 74.27, H 6.70, N 4.36; found C 74.28, H 6.55, N 4.33.

2,3-二氢-4-苯基-2-甲酯基-7-氯代-1,5-苯并氧氮杂草(**6l**): 淡黄色固体, 产率 36.7%. m.p. 93~95 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.01~6.87 (m, 8H, PhH), 5.97 (dd, $J=3.0, 10.0$ Hz, 1H, OCH), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 2.84 (dd, $J=10.5, 16.0$ Hz, 1H, CH), 2.48 (dd, $J=3.0, 16.0$ Hz, 1H, CH); IR (KBr) ν : 1735.80, 1616.20 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 315.81 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100.0). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{NCl}$: C 64.92, H 4.66, N 4.45; found C 64.67, H 4.47, N 4.44.

2,3-二氢-4-苯基-2-乙酯基-7-氯代-1,5-苯并氧氮杂草(**6m**): 淡黄色固体, 产率 34.5%. m.p. 76~77 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.01~6.87 (m, 8H, PhH), 5.97 (dd, $J=3.0, 10.0$ Hz, 1H, OCH), 4.24~4.12 (m, 2H, OCH_2), 2.82 (dd, $J=10.0, 15.5$ Hz, 1H, CH), 2.47 (dd, $J=3.0, 16.0$ Hz, 1H, CH), 1.26 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CCH_3); IR (KBr) ν : 1739.70, 1612.40 cm^{-1} ; HRMS-FAB calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 330.08941, found 330.08970.

2,3-二氢-4-苯基-2-正丙酯基-7-氯代-1,5-苯并氧氮杂草(**6n**): 淡黄色固体, 产率 30.5%. m.p. 48~49 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.03~6.86 (m, 8H, PhH), 5.98 (dd, $J=3.0, 10.5$ Hz, 1H, OCH), 4.14~4.03 (m, 2H, OCH_2), 2.84 (dd, $J=10.0, 15.5$ Hz, 1H, CH), 2.48 (dd, $J=3.0, 15.5$ Hz, 1H, CH), 1.69~1.61 (m, 2H, CCH_2C), 0.94 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, CCH_3); IR (KBr) ν : 1728.10, 1616.20 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 343.83 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100.0); $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{NCl}$: C 66.63, H 5.47, N 4.08; found C 66.38, H 5.28, N 4.07.

2,3-二氢-4-苯基-2-异丙酯基-7-氯代-1,5-苯并氧氮杂草(**6o**): 淡黄色固体, 产率 25.3%. m.p. 51~52 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.02~6.85 (m, 8H, PhH), 5.96 (dd, $J=2.5, 10.5$ Hz, 1H, OCH), 5.09~5.04 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.79 (dd, $J=10.5, 15.5$ Hz, 1H, CH), 2.45 (dd, $J=3.0, 15.5$ Hz, 1H, CH), 1.26 (d, $J=6.5$ Hz, 3H, CCH_3), 1.21 (d, $J=6.5$ Hz, 3H, CCH_3); IR (KBr) ν : 1724.20, 1612.40 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{NCl}$: 344.10524, found 344.10535.

2-苯甲酰甲基-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮(**6h'**): 白色固体, 产率 63.3%. m.p. 123~125 °C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 10.76 (s, 1H, NH), 8.02~6.85 (m, 9H, PhH), 5.10 (dd, $J=4.5, 6.0$ Hz, OCHCH_2), 3.72 (dd, $J=4.5, 18.0$ Hz, 1H, CH_2CO), 3.67 (dd, $J=6.0, 18.0$ Hz, 1H, CH_2CO); IR (KBr) ν : 3194.45, 1692.60, 1664.55 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$: 268.09704, found 268.09737.

3.3 晶体结构的测定

选取大小为 0.48 mm×0.38 mm×0.20 mm 的单晶 **6h'**, 将其置于 rigaku saturn 衍射仪, 经石墨单色器单色化的 Mo $\text{K}\alpha$ 辐射($\lambda=0.071073$ nm), 采用 ω 方式扫描, 在 298(2) K 温度下, $2.92^\circ < \theta < 25.50^\circ$ 范围内收集数据, 从衍射区 $-10 \leq h \leq 15$, $-9 \leq k \leq 10$, $-15 \leq l \leq 13$ 收集到 6495 个数据, 其中独立衍射点 2442 个 ($R_{\text{int}}=0.0299$), 单晶结构用 SHELXL 97 结构解析程序直接法解出, 采用全矩阵最小二乘法进行结构修正, 用直接法得到全部非氢原子坐标, 所有非氢原子坐标采用各向异性热参数修正, 所有氢原子均为理论加氢。

References

- [1] Chakravarti, B.; Siddiqui, J. A.; Dwivedi, S. K. D.; Deshpande, S.; Samanta, K.; Bhatta, R. S.; Panda, G.; Prabhaka, Y. S.; Konwar, R.; Sanyal, S.; Chattopadhyay, N. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2011**, 338, 68.
- [2] Maginn, E. N.; Browne, P. V.; Hayden, P.; Vandenberghe, E.; MacDonagh, B.; Evans, P.; Goodyer, M.; Tewari, P.; Campiani, G.; Butini, S.; Williams, D. C.; Zisterer, D. M.; Lawler, M. P.; McGilligott, A. M. *Br. J. Cancer* **2011**, 104, 281.
- [3] Zificsak, C. A.; Therooff, J. P.; Aimone, L. D.; Albom, M. S.; Angeles, T. S.; Brown, R. A.; Galinis, D.; Grobelny, J. V.; Herbertz, T.; Husten, J.; Kocsis, L. S.; LoSardo, C.; Miknyoczki, S. J.; Murthy, S.; Rolon-Steele, D.; Underiner, T. L.; Wells-Knecht, K. J.; Worrell, C. S.; Zeigler, K. S.; Dorsey, B. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 660.
- [4] López-Cara, L. C.; Conejo-García, A.; Marchal, J. A.; Macchione, G.; Cruz-López, O.; Boulaiz, H.; García, M. A.; Rodríguez-Serrano, F.; Ramírez, A.; Cativiela, C.; Jiménez, A. I.; García-Ruiz, J. M.; Choquesillo-Lazarte, D.; Aránega, A.; Campos, J. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 249.
- [5] Bajaj, K.; Archana; Kumar, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 369.
- [6] Chandrasekhar, S.; Seenaiiah, M.; Kumar, A.; Reddy, C. R.; Mamidyal, S. K.; Kumar, C. G.; Balasubramanian, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 806.
- [7] Matsumoto, Y.; Tsuzuki, R.; Matsuhisa, A.; Yoden, T.; Yamagiwa, Y.; Yanagisawa, I.; Shibamura, T.; Nohira, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 393.
- [8] Kamei, K.; Maeda, N.; Nomura, K.; Shibata, M.; Ogino, R. K.; Koyama, M.; Nakajima, M.; Inoue, T.; Ohno, T.; Tatsuoka, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 1978.
- [9] Miki, T.; Kori, M.; Fujishima, A.; Mabuchi, H.; Tozawa, R.; Nakamura, M.; Sugiyama, Y.; Yukimasa, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 385.
- [10] Miki, T.; Kori, M.; Mabuchi, H.; Banno, H.; Tozawa, R.; Naka-

- mura, M.; Itokawa, S.; Sugiyama, Y.; Yukimasa, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 401.
- [11] Miki, T.; Kori, M.; Tozawa, R.; Nakamura, M.; Sugiyama, Y.; Yukimasa, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*(1), 53.
- [12] Ichikawa, M.; Yokomizo, A.; Itoh, M.; Sugita, K.; Usui, H.; Shimizu, H.; Suzuki, M.; Terayama, K.; Kanda, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1930.

(Zhao, X.)