氮氧烯丙基正离子与肟的[3+3]环加成反应: 2-*N*-无取代-1,2,4-噁二嗪-5-酮类化合物的合成

张智勇 王 琦 张 浩 陈永明

王 欣 葛泽梅 李润涛*

(北京大学药学院 天然药物及仿生药物国家重点实验室 北京 100191)

摘要 首次实现了肟与氮氧烯丙基正离子的[3+3]环加成反应, 为 2-*N*-无取代-1,2,4-噁二嗪-5-酮类化合物的合成提供了一种有效方法. 该方法具有原料易得、反应条件温和及收率高等优点.

关键词 1,2,4-噁二嗪-5-酮; α -溴代-*N*-苄氧基乙酰胺; 氮氧烯丙基正离子; 肟; [3+3]环加成

[3+3] Cycloaddition Reactions of Aza-oxyallyl Cations with Oximes: Synthesis of 2-*N*-Unsubstituted 1,2,4-Oxadiazinan-5-ones

Zhang, Zhiyong Wang, Qi Zhang, Hao Chen, Yongming

Wang, Xin Ge, Zemei Li, Runtao*

(State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191)

Abstract The first [3+3] cycloaddition reaction of *in situ*-generated aza-oxyallyl cations with oximes was developed. This approach provides a simple and efficient method for the synthesis of 2-*N*-unsubstituted 1,2,4-oxadiazinan-5-one derivatives with many merits, such as easy available reagents, mild reaction conditions and high yield.

Keywords 1,2,4-oxadiazinan-5-one; α -halohydroxamate; azaoxyallyl cations; oxime; [3+3]-cycloaddition

含氮杂环广泛存在于活性天然产物和药物的结构中^[1], 美国食品药品监督管理局(FDA)批准的小分子药物大约 60% 的结构中含有至少一个 *N*-杂环^[2]. 因此, 氮杂环类化合物的合成方法研究一直受到高度重视, 发展了许多合成各类杂环化合物的有效方法^[3], 大大地促进了杂环化合物的生物活性研究. 据报道, 1,2,4-噁二嗪-5-酮类化合物作为一类含氧、氮的六元杂环类化合物具有明显的生物活性, 如图 1 所示, 化合物 **A** (mS-11) 能成功逆转小鼠疼痛模型中已失去的外周和中枢吗啡镇痛作用^[4], 化合物 **B** 是一种新型血管紧张素-II 受体拮抗剂^[5]. 然而, 由于缺乏有效的合成方法, 限制了对该类杂环化合物活性的广泛深入研究.

最近, Jeffrey 研究组发现, α -卤代-*N*-苄氧基乙酰胺在碱性条件下脱去卤化氢形成的氮氧烯丙基正离子

图 1 一些有活性的 1,2,4-噁二嗪-5-酮类化合物

Figure 1 Some 1,2,4-oxadiazinan derivatives with biological activities

(azaoxyallylcation) 是一类非常有效的 1,3-偶极体, 这一发现为合成含氧、氮杂环类化合物提供了新途径. 因此, 基于该类 1,3-偶极体与各种不同的亲 1,3-偶极体发生 1,3-偶极环加成反应的研究受到了高度重视^[6]. 值得一提的是, 该类 1,3-偶极体通过与不同的硝酮类化合物发

* Corresponding author. E-mail: lirt@bjmu.edu.cn

Received January 20, 2019; revised February 28, 2019; published online April 2, 2019.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81673287).

国家自然科学基金(No. 81673287)资助项目.

生[3+3]环加成反应可方便地制备 1,2,4-噁二嗪-5-酮类化合物. 如 Scheme 1 所示, Wu 等^[7]将其与异喹啉 *N*-氧化物反应得到 1,11*b*-二氢-[1,2,4]噁二嗪并[3,2-*a*]异喹啉-2(3*H*)-酮; Xuan^[8], Zhao^[9]和 Wang^[10]课题组分别将其与不同类型的硝酮反应, 以良好的收率得到对应的 1,2,4-噁二嗪-5-酮衍生物. Chen 研究组^[11]将其与靛红硝酮反应得到相应的螺[1,2,4-噁二嗪-5-酮]茚啉. 尽管硝酮作为亲 1,3-偶极体与氮氧烯丙基正离子的[3+3]环加成反应效果很好, 但是只能得到 2-*N*-取代-1,2,4-噁二嗪-5-酮衍生物, 而且, 2-*N*位取代基类型单调. 如果能发展一种制备 2-*N*-无取代-1,2,4-噁二嗪-5-酮衍生物的有效方法, 不但是对已有方法的补充, 而且, 还可以在其产物的 2-*N*-位引入各种不同的取代基, 这对于制备结构多样性的化合物具有重要价值.

图式 1 1,2,4-噁二嗪-5-酮类化合物的合成
Scheme 1 Synthesis of 1,2,4-oxa-diazinan-5-ones

脞通常作为脞的氮氧化物前体, 转化成脞的氮氧化物后才能作为 1,3-偶极体发生环加成反应^[12], 有关这方面的研究有很多报道; 最近, 脞的氮氧化物与氮氧烯丙基正离子的[3+3]环加成反应也有报道^[13]. 然而, 由于脞的活性低, 作为 1,3-偶极体直接发生环加成反应的研究却非常少. Sousa 等^[14]2008 年首次发现, 在三氟化硼的催化下, 乙醛酸甲酯脞能作为 1,3-偶极体与环戊二烯发生环加成反应, 以 42% 的收率形成环戊烯并异噁唑烷类化合物(Scheme 2). 受他们的工作启发, 我们设想若脞能够与氮氧烯丙基正离子发生[3+3]环加成反应, 则能

够生成 2-*N*-无取代-1,2,4-噁二嗪-5-酮衍生物(Scheme 2).

图式 2 Sousa 等的工作及我们的设想
Scheme 2 Example of Sousa's work and our idea

1 结果与讨论

1.1 初步尝试及反应条件的优化

首先, 选择 α -溴代-*N*-苄氧基乙酰胺(**1a**)与脞 **2a** 为底物, 参照硝酮为亲 1,3-偶极体的反应条件^[15]尝试以碳酸钠为碱, 六氟异丙醇(HFIP)作为溶剂, 在室温下搅拌反应 2 h, 结果以 71% 的产率顺利得到了目标化合物 **3a**(表 1, Entry 1). 这一结果表明我们的设想是可行的.

表 1 反应条件的优化^a
Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Base	Solvent	Yield ^b /%
1	Na ₂ CO ₃	HFIP	71
2	K ₂ CO ₃	HFIP	88
3	Cs ₂ CO ₃	HFIP	94
4	Et ₃ N	HFIP	82
5	NaOH	HFIP	80
6	NaHCO ₃	HFIP	22
7	Cs ₂ CO ₃	TFE	50
8	Cs ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	NR ^c
9	Cs ₂ CO ₃	MeOH	NR
10	Cs ₂ CO ₃	CH ₃ COCH ₃	NR
11 ^d	Cs ₂ CO ₃	HFIP	99

^a Reaction conditions: **1a** (0.6 mmol, 2 equiv.), **2a** (1 equiv.), base (2 equiv.), solvent (3 mL), 2 h. ^b Isolated yields. ^c NR=no reaction. ^d **1a** (0.9 mmol, 3 equiv.), base (3 equiv.).

受这一结果的鼓舞, 我们进一步优化反应条件. 如表 1 所示, 以六氟异丙醇(HFIP)为溶剂, 筛选不同的无机碱和有机碱(Entries 2~6), 发现碳酸铯为碱时效果最好, 产率可提高到 94%(表 1, Entry 3); 以碳酸铯为碱, 考察不同溶剂对反应的影响, 结果表明 HFIP 作为溶剂对该反应至关重要, 用其它溶剂代替 HFIP, 产率明显降

低, 甚至反应不能发生(表 1, Entries 7~10); 提高 **1a** 和碳酸铯的用量, 可以几乎定量的产率得到化合物 **3a**(表 1, Entry 11). 因此, 最佳的反应条件为, 碳酸铯为碱, HFIP 为溶剂, 室温反应, **1** 与 **2** 的物质的量之比为 1 : 3.

1.2 底物的扩展

基于优化的反应条件, 对这一新颖的[3+3]环加成反应的适用范围和局限性进行了考察, 结果列在表 2 中. 首先, 在优化的条件下, 使 **1a** 与不同的肟反应. 对于各种取代芳醛肟, 除 **3f** (*p*-NO₂)和 **3j** (*m*-Br)外, 所有考察的芳醛肟都以优秀的产率(83%~99%)得到对应的 2-*N*-无取代的 1,2,4-噁二嗪-5-酮类化合物, 即使是大取代基的联苯醛肟(**3g**)、邻位取代的 2-甲基苯甲醛肟(**3h**)和噻

吩醛肟(**3k**). 为了进一步扩大底物范围, 我们还考察了脂族醛肟和酮肟, 发现这些肟也均能以良好的收率得到对应的产物(**3l**~**3n**). 然后, 试图考察底物 **1** 中 R¹ 和 R² 变化对反应的影响, 但遗憾的是, 当底物 **1** 中的 R¹=H 和 R²=Me 时, 在该反应条件下反应则不能发生(**3o**), 可能是由于肟作为亲 1,3-偶极体的反应活性较低, 当 **1** 的结构变化导致反应活性也降低时, 在该反应条件下不利于反应发生. 我们曾尝试提高反应温度、增强碱性和使用催化剂, 但都没有成功. 因此还有待于进一步优化.

1.3 可能的反应机理

基于上述研究结果, 参考硝酮为 1,3-亲偶极体的反应机理^[11], 我们提出了如 Scheme 3 所示反应机理. 首

表 2 底物的适用范围
Table 2 Scope of substrates

3a , 99%	3b , 98%	3c , 96%	3d , 96%	3e , 89%
3f , 45%	3g , 99%	3h , 94%	3i , 98%	3j , 43%
3k , 83%	3l , 74%	3m , 85%	3n , 69%	3o , ≈0%

图式 3 可能的反应机理
Scheme 3 Proposed mechanism

先, 在弱碱性条件下, α -溴代-*N*-苄氧基乙酰胺(**1a**)脱溴化氢原位产生氮氧烯丙基正离子; 然后, 脒 **2a** 作为亲 1,3-偶极体进攻氮氧烯丙基正离子有 **TS1** 和 **TS2** 两种方式. 很显然, 从原子的电负性分析经过渡态 **TS1** 更有利, 即脒的 C-端进攻氮氧烯丙基正离子的 N-端, O-端进攻氮氧烯丙基正离子的 C-端, 经[3+3]环加成形成产物 **3a**.

2 结论

首次实现了氮氧烯丙基正离子与简单脒的 [3+3] 环加成反应, 为 2-*N*-无取代-1,2,4-噁二嗪-5-酮衍生物的合成提供了一种有效的方法. 该方法对脒的适用范围广, 反应条件温和, 收率高, 为该类化合物的生物活性研究奠定了基础.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

柱色谱使用 200~300 目硅胶(购自青岛海洋化工厂); 核磁共振仪为 Bruker Avance-400 型, 四甲基硅烷(TMS)为内参; 质谱仪为 LTQ-Orbitrap XL 型(Thermo Fisher), 离子源采用电喷雾离子化(ESI); 薄层色谱使用 Silica Gel GF254(购自青岛海洋化工厂). 所有试剂均为国产或进口分析纯, 无水溶剂用常规方法干燥处理.

3.2 实验方法

3.2.1 α -溴代-*N*-苄氧基乙酰胺的制备

将 *O*-苄基羟胺盐酸盐(1 g, 6.3 mmol, 1 equiv.)溶于二氯甲烷(20 mL)溶液中, 加入三乙胺(1.30 mL, 9.4 mmol, 1.5 equiv.), 将反应混合物冷却至 0 °C 后, 搅拌滴加 2-溴-2-甲基丙酰溴(0.75 mL, 6.3 mmol, 1 equiv.). 然后, 在室温下搅拌反应 2 h, 向反应混合物中加入 10 mL 水将反应淬灭后, 用二氯甲烷萃取(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸去溶剂, 所得粗产物经柱层析(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=5:1$)纯化, 得到白色固体 α -溴代-*N*-苄氧基乙酰胺(1.5 g, 92%).

3.2.2 化合物 **3a**~**3o** 的制备方法

将脒 **2** (1.0 mmol)溶于 HFIP (3.0 mL)溶液中, 加入 α -溴代-*N*-苄氧基乙酰胺(**1a**, 3.0 mmol)和碳酸铯(3.0 mmol), 并在室温下搅拌反应 2 h. 反应结束后, 减压蒸去溶剂. 通过柱层析法(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=15:1$ 至 $10:1$)纯化残余物, 得到对应的环加成产物 **3**.

4-(苄氧基)-6,6-二甲基-3-苯基-1,2,4-噁二嗪-5-酮(**3a**): 白色固体, 产率 99%. m.p. 156~158 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.49~7.42 (m, 5H), 7.36~7.25 (m,

3H), 7.16~7.04 (m, 2H), 4.98 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.47 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.0, 135.1, 134.4, 129.9, 129.8, 129.3, 129.1, 128.5, 128.5, 80.7, 78.1, 64.4, 23.2, 16.1; ES-HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 313.1547, found 313.1542.

4-(苄氧基)-6,6-二甲基-3-(4-甲基苯基)-1,2,4-噁二嗪-5-酮(**3b**): 白色固体, 产率 98%. m.p. 162~164 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.33~7.25 (m, 5H), 7.22 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.95 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.47 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.0, 139.9, 134.5, 132.0, 129.8, 129.2, 129.0, 128.4, 80.5, 77.95, 64.3, 23.2, 21.4, 16.1; ES-HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327.1703, found 327.1700.

4-(苄氧基)-3-(4-甲氧基苯基)-6,6-二甲基-1,2,4-噁二嗪-5-酮(**3c**): 白色固体, 产率 96%. m.p. 157~158 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38~7.27 (m, 5H), 7.14 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.95 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.48 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.0, 160.8, 134.5, 130.54, 129.8, 129.1, 128.4, 126.9, 113.9, 80.2, 64.3, 55.4, 23.3, 16.1; ES-HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 343.1652, found 343.1644.

4-(苄氧基)-3-(4-氟苯基)-6,6-二甲基-1,2,4-噁二嗪-5-酮(**3d**): 白色固体, 产率 96%. m.p. 159~161 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.40~7.28 (m, 5H), 7.16~7.06 (m, 4H), 4.95 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.49 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.1, 164.9, 162.4, 134.4, 131.1, 131.0, 130.9, 130.8, 129.8, 129.2, 128.5, 115.6, 115.4, 80.0, 64.4, 23.3, 16.1; ES-HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.1452, found 331.1448.

4-(苄氧基)-3-(4-溴苯基)-6,6-二甲基-1,2,4-噁二嗪-5-酮(**3e**): 白色固体, 产率 89%. m.p. 139~140 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.52 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.39~7.27 (m, 3H), 7.25~7.21 (m, 2H), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.95 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.52 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.2, 134.4, 134.2, 131.7, 130.9, 129.8, 129.2, 128.6, 124.0, 80.2, 64.4, 23.3, 16.2; ES-HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.0652, found 391.0652.

4-(苄氧基)-6,6-二甲基-3-(4-硝基苯基)-1,2,4-噁二嗪-5-酮(**3f**): 白色固体, 产率 45%. m.p. 134~135 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.22 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.40~7.28 (m, 3H), 7.17~7.10 (m, 2H), 4.99 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.61 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.2, 148.8, 142.3, 134.4, 130.2, 129.8, 129.4, 128.6, 123.5, 79.8, 64.6, 23.3, 16.4; ES-HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 358.1397, found 358.1397.

3-([1,1'-联苯]-4-基)-4-(苄氧基)-6,6-二甲基-1,2,4-噁二嗪-5-酮(**3g**): 白色固体, 产率 99%. m.p. 182~183 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.66~7.60 (m, 4H), 7.50~7.27 (m, 8H), 7.16~7.12 (m, 2H), 5.00 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.55 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.1, 142.8, 140.5, 134.5, 134.1, 129.8, 129.7, 129.1, 128.9, 128.5, 127.7, 127.2, 127.2, 80.5, 64.4, 23.3, 16.2; ES-HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 389.1860, found 389.1858.

4-(苄氧基)-6,6-二甲基-3-(邻甲苯基)-1,2,4-噁二嗪-5-酮(**3h**): 白色固体, 产率 94%. m.p. 168 °C~170 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.36~7.26 (m, 5H), 7.21 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.13~7.08 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.97 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.73~4.60 (m, 1H), 4.45 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.0, 138.9, 134.5, 132.5, 130.9, 129.7, 129.4, 129.0, 128.5, 126.1, 64.4, 53.4, 23.0, 19.0, 16.4; ES-HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 327.1709, found 327.1709.

4-(苄氧基)-3-(2-溴苯基)-6,6-二甲基-1,2,4-噁二嗪-5-酮(**3i**): 白色固体, 产率 98%. m.p. 167~168 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.62~7.27 (m, 7H), 7.19~7.16 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.95 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.1, 134.2, 133.9, 133.2, 131.2, 131.1, 129.6, 129.0, 128.5, 127.7, 125.5, 64.6, 23.0, 16.9; ES-HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 391.0652, found 391.0651.

4-(苄氧基)-3-(3-溴苯基)-6,6-二甲基-1,2,4-噁二嗪-5-酮(**3j**): 白色固体, 产率 43%. m.p. 148~150 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.59~7.47 (m, 2H), 7.37~7.26 (m, 5H), 7.17~7.10 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.94 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.50 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ :

170.1, 137.5, 134.4, 132.9, 132.2, 130.0, 129.8, 129.2, 128.5, 128.0, 122.5, 80.1, 78.1, 64.4, 23.2, 16.2; ES-HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 391.0656, found 391.0657.

4-(苄氧基)-6,6-二甲基-3-(噻吩-2-基)-1,2,4-噁二嗪-5-酮(**3k**): 白色固体, 产率 83%. m.p. 134~135 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.46 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.35~7.28 (m, 3H), 7.20 (td, $J=7.7, 7.0, 3.0$ Hz, 3H), 7.07 (dd, $J=5.0, 3.6$ Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.00~4.96 (m, 2H), 4.45 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.5, 132.6, 127.1, 122.5, 122.4, 121.8, 121.2, 120.7, 119.7, 71.4, 69.2, 57.2, 16.0, 8.9; ES-HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 319.1111, found 319.1108.

4-(苄氧基)-3,6,6-三甲基-1,2,4-噁二嗪-5-酮(**3l**): 无色液体, 产率 74%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.44~7.35 (m, 5H), 6.31 (s, 1H), 5.08 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 4.08 (q, $J=4.0$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J=4.0$ Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.16 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.4, 134.7, 129.8, 129.3, 128.6, 78.1, 74.5, 64.5; ES-HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 251.1399, found 251.1396.

4-(苄氧基)-3,6,6-三甲基-3-苯基-1,2,4-噁二嗪-5-酮(**3m**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 127~128 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.66~7.57 (m, 2H), 7.44~7.34 (m, 5H), 7.33~7.26 (m, 3H), 7.25~7.18 (m, 2H), 4.97 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.49 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.4, 141.0, 134.4, 129.7, 128.8, 128.7, 128.4, 128.2, 127.6, 83.4, 78.8, 63.7, 25.0, 21.4, 20.0; ES-HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 327.1703, found 327.1700.

4-(苄氧基)-3,3,6,6-四甲基-1,2,4-噁二嗪-5-酮(**3n**): 无色液体, 产率 69%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.46~7.35 (m, 5H), 5.99 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.36 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.4, 134.7, 129.7, 129.0, 128.5, 81.3, 78.8, 63.4, 23.9, 23.2; ES-HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 265.1552, found 265.1552.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a**~**3n** 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Akhtar, J.; Khan, A. A.; Ali, Z.; Haider, R.; Shahar Yar, M. *Eur.*

- J. Med. Chem.* **2017**, 125, 143.
(b) Kvasnica, M.; Urban, M.; Dickinson, N. J.; Sarek, J. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 1303.
- [2] Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257.
- [3] (a) Khan, I.; Ibrar, A.; Ahmed, W.; Saeed, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 90, 124.
(b) Vo, C. V.; Bode, J. W. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 2809.
(c) Qiu, G.; Wu, J. *Chem. Rec.* **2016**, 16, 19.
(d) Zhang, B.; Studer, A. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 3505.
- [4] Ueda, H.; Kurita, J. I.; Neyama, H.; Hirao, Y.; Kouji, H.; Mishina, T.; Kasai, M.; Nakano, H.; Yoshimori, A.; Nishimura, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 4705.
- [5] Weller, H. N.; Miller, A. V.; Dickinson, K. E. J.; Hedberg, S. A.; Delaney, C. L.; Serafino, R. P.; Moreland, M. *Heterocycles* **1993**, 36, 1027.
- [6] (a) Xuan, J.; Cao, X.; Cheng, X. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 5154.
(b) Ji, D.; Sun, J. *Org. Lett.* **2018**, 20, 2745.
(c) Baumann, M.; Baxendale, I. R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2265.
(d) Jeffrey, C. S.; Barnes, K. L.; Eickhoff, J. A.; Carson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7688.
(e) Acharya, A.; Anumandla, D.; Jeffrey, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 14858.
(f) DiPoto, M. C.; Hughes, R. P.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 14861.
- (g) Ji, W.; Yao, L.; Liao, X. *Org. Lett.* **2016**, 18, 628.
- [7] An, Y.; Xia, H.; Wu, J. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 10415.
- [8] Xuan, J.; Cheng, X.; Cao, X. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 4364.
- [9] Zhao, H. W.; Zhao, Y. D.; Liu, Y. Y.; Zhao, L. J.; Feng, N. N.; Pang, H. L.; Chen, X. Q.; Song, X. Q.; Du, J. *RSC Adv.* **2017**, 7, 12916.
- [10] Chen, R.; Sun, S.; Wang, G.; Guo, H. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 1916.
- [11] Lin, W.; Zhan, G.; Shi, M.; Du, W.; Chen, Y. *Chin. J. Chem.* **2017**, 35, 857.
- [12] (a) Mirjafary, Z.; Abdoli, M.; Saeidian, H.; Kakanejadifard, A.; Farniad, S. M. F. *RSC Adv.* **2016**, 6, 17740.
(b) Khutorianskyi, A.; Chalyk, B.; Borysko, P.; Kondratiuk, A.; Mykhailiuk, P. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 27, 3935.
(c) Subramanian, P.; Kaliappan, K. P. *Chem.-Asian J.* **2018**, 13, 2031.
(d) Slagbrand, T.; Kervfors, G.; Tinnis, F.; Adolfsson, H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1990.
- [13] Wang, G.; Chen, R.; Zhao, S.; Yang, L.; Guo, H.; Sun, S.; Wang, J.; Domena, J.; Xing, Y. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2018.
- [14] (a) Sousa, C. A. D.; Vale, M. L. C.; Rodríguez-Borges, J. E.; García-Mera, X.; Rodríguez-Otero, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5777.
(b) Sousa, C. A. D.; Vale, M. L. C.; García-Mera, X.; Rodríguez-Borges, J. E. *Tetrahedron* **2012**, 68, 1682.
- [15] Jia, Q.; Li, D.; Lang, M.; Zhang, K.; Wang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3837.

(Zhao, C.)