精细化工中间体

无催化剂合成二苯并[*b*,*f*][1,4]氧氮杂卓衍生物

申晓宇，秦 伟，SUBHANI Mahboob，蒋春辉*，陆鸿飞*

（江苏科技大学 环境与化学工程学院，江苏 镇江 212000）

摘要：以二苯并[*b*,*f*][1,4]氧氮杂和 *β*-酮酸为原料，在室温、无催化剂下通过曼尼希反应合成 2-(10,11-二氢二苯并[*b*,*f*][1,4]氧氮杂-11-基)-1-苯基乙烷-1-酮，对反应条件进行了优化，并探索了底物的适用范围。利用 ^{1}HNMR、^{13}CNMR、MS 对产物进行了结构确证。结果表明，在反应时间 12 h、以二氯甲烷为溶剂的最优条件下，合成的二苯并[*b*,*f*][1,4]氧氮杂卓衍生物产率在 60% ~ 90%之间。

关键词：二苯并[*b*,*f*][1,4]氧氮杂卓；*β*-酮酸；无催化剂；曼尼希反应；精细化工中间体

中图分类号：O626 **文献标识码：**A **文章编号：**1003-5214 (2022) 08-1722-07

Synthesis of dibenzo[*b*,*f*][1,4]oxadiazepine derivatives without catalyst

SHEN Xiaoyu, QIN Wei, SUBHANI Mahboob, JIANG Chunhui*, LU Hongfei*

（*School of Environmental and Chemical Engineering, Jiangsu University of Science and Technology, Zhenjiang* 212000, *Jiangsu, China*）

Abstract: 2-(10,11-Dihydrodibenzo[*b*,*f*][1,4]oxazo-11-yl)-1-phenylethane-1-one was synthesized by Mannich reaction with dibenzo[*b*,*f*][1,4]oxazepine and *β*-keto acid without catalyst at room temperature, of which reaction conditions were optimized. Meanwhile, a series of substrate 3-oxo-3-phenylpropanoic acid with various substituents were also studied for application range exploration. The products synthesized were characterized and confirmed by ^{1}HNMR, ^{13}CNMR and HRMS. The results showed that yields of dibenzo[*b*,*f*][1,4]oxazepine derivatives were 60% ~ 90% under the optimal conditions of reaction time 12 h with dichloromethane as solvent.

Key words: dibenzo[*b*,*f*][1,4]oxazepine; *β*-keto acids; catalyst-free; Mannich reaction; fine chemical intermediates

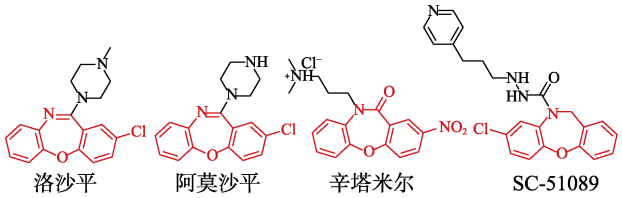
二苯并[*b*,*f*][1,4]氧氮杂卓（DBO）衍生物是一些天然产物[1-3]和药物的重要结构单元，其衍生物作为有机合成中间体在精细化工、有机合成化学以及药物科学中具有重要作用。在医药方面，DBO 支架可用于制造抗抑郁药物洛沙平[4]、阿莫沙平[5]、辛塔米尔[6]和止痛剂 SC-51089[7]（结构如下所示）。DBO 支架在其他类似药物中也显示出许多生物活性，如抗精神病药氯氮平[8]、非核苷 HIV-1 逆转录酶抑制剂[9]、组胺 H4 受体激动剂[10]、防爆剂[11]、钠和钙通道拮抗剂[12]。

目前，DBO 衍生物的合成大多都需要催化剂的参与。有研究者分别用二氢奎宁衍生的硫脲作为有机催化剂、通过脯氨酸作催化剂等实例证明了合成此类 DBO 衍生物的可行性[13-15]。还有文献报道利用 $Bi(OAc)_3$/手性磷酸、四元环状氨基酸等不同有机催化剂催化的曼尼希反应[16-17]。虽然催化剂对 DBO 衍生物的合成是有效的，但从可持续发展的角度来看，它们存在成本高、实用性不足和环境毒性等缺点。因此，开发绿色、低成本、高效合成 DBO 的新方法具有重要意义。

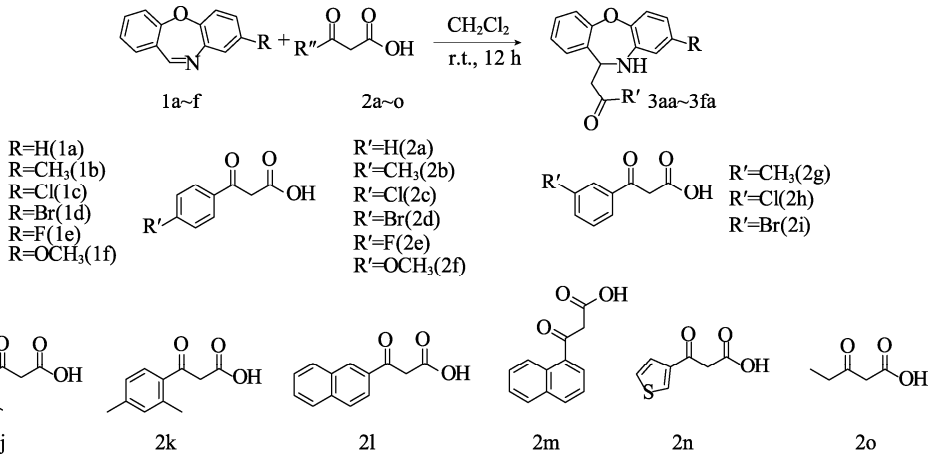
收稿日期：2021-12-19；**定用日期：**2022-04-07；**DOI:** 10.13550/j.jxhg.20211228

基金项目：国家自然科学基金（21901087）；江苏省自然科学基金（BK20190591）

作者简介：申晓宇（1997—），女，硕士生。**联系人：**蒋春辉（1985—），男，副教授，E-mail：chemjiang@just.edu.cn；陆鸿飞（1979—），男，教授，E-mail：zjluhf1979@just.edu.cn。



众所周知，*β*-酮酸通常不稳定，在加热、酸或碱的作用下容易分解成相应的酮。因此，已报道文献主要集中于研究如何在温和的反应条件下实现 *β*-酮酸的高效转化、高化学选择和高立体选择[18]。随着对 *β*-酮酸脱羧加成反应条件研究的不断深入[19]，本文以七元环亚胺和 *β*-酮酸为原料，在室温、无催化剂条件下通过曼尼希反应可以快速合成 DBO 衍生物（反应路线如下所示）。利用 ^{1}HNMR、^{13}CNMR、MS 对产物进行了结构确证。



1　实验部分

1.1　试剂与仪器

所有七元环亚胺衍生物[20]和 *β*-酮酸衍生物[21]均为已知化合物，并根据文献方法制备。

二氯甲烷（DCM）、二氯乙烷（DCE）、乙腈、二甲基亚砜，AR，安耐吉化学试剂有限公司；*N*,*N*-二甲基甲酰胺（DMF）、乙醇、甲醇，AR，默克科研试剂有限公司；三氟甲磺酸钠、三氟甲磺酸钪、三氟甲磺酸铜、三氟甲磺酸锑、三氟甲磺酸镱、三氟甲磺酸铟、三氟甲烷磺酸锌、三氟甲烷磺酸铜，阿达马斯试剂有限公司。

Advance 400 MHz 型核磁共振波谱仪，德国 Bruker 公司；TRACE^{TM} 1600 气相色谱质谱联用仪，美国赛默飞世尔科技公司；ZF-7A 手提式紫外检测灯，上海光豪分析仪器有限公司。

1.2　DBO 衍生物的合成

以 2-（10,11-二氢二苯并[*b*,*f*][1,4]氧氮杂-11-基）-1-苯基乙烷-1-酮（3aa）的合成为例。向 10 mL 的反应管中加入七元环亚胺（1a）39.01 mg（0.2 mmol）、2a 49.22 mg（0.3 mmol）、DCM 3 mL。在室温下反应 12 h。反应结束后用 *V*（乙酸乙酯）：*V*（石油醚）=1：30 作为洗脱剂进行柱层析分离纯化旋蒸，得到黄色油状固体 3aa，产率为 90%。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 8.00 ~ 7.91 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.3、7.2 Hz, 2H), 7.34 ~ 7.21 (m, 3H), 7.13 (td, *J* = 7.2、6.6、1.5 Hz, 2H), 6.86 (td, *J* = 7.6、1.5 Hz, 1H), 6.70 (td, *J* = 7.6、1.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 7.9、1.6 Hz, 1H), 5.04 ~ 4.94 (m, 1H), 4.67 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 18.1、9.7 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 18.0、3.4 Hz, 1H)。MS(ESI)，*m*/*Z*：$C_{21}H_{17}NO_2$ $[M+H]^+$理论值 316.4；实测值：316.0。

2-（10,11-二氢二苯并[*b*,*f*][1,4]氧氮杂-11-基）-1-（对甲苯基）乙烷-1-酮(3ab)：淡黄色油状固体,产率为 80%。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$)，δ：7.86 ~ 7.78 (m, 2H), 7.31 ~ 7.16 (m, 5H), 7.13 ~ 7.03 (m, 2H), 6.81 (ddd, *J* = 7.9、7.2、1.5 Hz, 1H), 6.66 (ddd, *J* = 8.0、7.2、1.6 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 7.9、1.6 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 9.8、3.3 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.12 (dd, *J* = 18.0、9.8 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 18.0、3.3 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H)。MS(ESI)，*m*/*Z*：$C_{22}H_{19}NO_2$ $[M+H]^+$ 理论值 330.4；实测值：330.0。

1-（4-氯苯基）-2-（10,11-二氢二苯并[*b*, *f*][1,4]氧氮杂-11-基）乙烷-1-酮(3ac)：黄色油状固体，产率为 81%。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) ，δ：7.89 ~ 7.81 (m, 2H), 7.42 ~ 7.34 (m, 2H), 7.31 ~ 7.13 (m, 3H), 7.13 ~ 7.03 (m, 2H), 6.82 (ddd, *J* = 7.9、7.2、1.5 Hz, 1H), 6.66 (ddd, *J* = 7.9、7.2、1.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 7.9、1.6 Hz, 1H), 4.91 (ddd, *J* = 9.3、5.4、3.5 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 18.0、9.6 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 18.0、3.5 Hz, 1H)。

MS(ESI)，*m*/*Z*：$C_{21}H_{16}ClNO_2$ [M+H]$^+$理论值 350.8；实测值：350.0。

1-（4-溴苯基）-2-（10,11-二氢二苯并[*b*, *f*][1,4]氧氮杂-11-基）乙烷-1-酮(3ad)：黄色油状固体，产率为 78%。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$)，*δ*：7.81 ~ 7.73 (m, 2H), 7.58 ~ 7.50 (m, 2H), 7.31 ~ 7.18 (m,4H), 7.08 (s, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 8.0、7.2、1.5 Hz, 1H), 6.66 (ddd, *J* = 8.0、7.2、1.6 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.0、1.6 Hz, 1H), 4.91 (ddd, *J* = 9.2、5.3、3.5 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 18.0、9.6 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H)。MS(ESI)，*m*/*Z*：$C_{21}H_{16}BrNO_2$ [M+H]$^+$理论值 395.3；实测值：396.2。

2-（10,11-二氢二苯并[*b*, *f*][1,4]氧氮杂-11-基）-1-（4-氟苯基）乙烷-1-酮(3ae)：黄色油状固体，产率为 79%。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$)，*δ*：7.99 ~ 7.89 (m, 2H), 7.31 ~ 7.23 (m,2H), 7.23 ~ 7.16 (m, 1H), 7.13 ~ 7.02 (m, 4H), 6.82 (ddd, *J* = 7.9、7.2、1.5 Hz, 1H), 6.66 (ddd, *J* = 8.0、7.3、1.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 7.9、1.6 Hz, 1H), 4.92 (ddd, *J* = 9.2、5.3、3.4 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 18.0、9.7 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 18.0、3.5 Hz, 1H)。MS(ESI)，*m*/*Z*：$C_{21}H_{16}FNO_2$ [M+H]$^+$理论值 334.4；实测值：334.0。

2-（10,11-二氢二苯并[*b*, *f*][1,4]氧氮杂-11-基）-1-（4-甲氧基苯基）乙烷-1-酮（3af）：黄色油状固体，产率为 82%。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$)，*δ*：7.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.30 ~ 7.13 (m, 3H), 7.12 ~ 7.02 (m, 2H), 6.87 ~ 6.82(d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.81 (ddd, *J* = 7.9、7.2、1.5 Hz, 1H), 6.65 (ddd, *J* = 7.9、7.3、1.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 7.9、1.6 Hz, 1H), 4.94 (dt, *J* = 9.2、4.1 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.14 ~ 4.02 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.39 (dd, *J* = 17.8、3.3 Hz, 1H)。MS(ESI)，*m*/*Z*：$C_{22}H_{19}NO_3$ [M+H]$^+$理论值 346.4；实测值：346.0。

2-（10,11-二氢二苯并[*b*, *f*][1,4]氧氮杂-11-基）-1-（间甲苯基）乙烷-1-酮(3ag)：黄色油状固体，产率为 78%。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$)，*δ*：7.76 ~ 7.69 (m, 2H), 7.39 ~ 7.18 (m, 5H), 7.15 ~ 7.04 (m, 2H), 6.83 (ddd, *J* = 8.0、7.3、1.5 Hz, 1H), 6.67 (ddd, *J* = 8.0、7.2、1.6 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 7.9、1.6 Hz, 1H), 4.96 (dt, *J* = 9.6、3.8 Hz, 1H), 4.67 ~ 4.62 (m, 1H), 4.15 (dd, *J* = 18.0、9.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 18.0、3.4 Hz, 1H), 2.36 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H)。^{13}CNMR (151 MHz, $CDCl_3$)，*δ*：199.28, 157.11, 143.64, 138.38, 137.14, 136.66, 134.13, 132.64, 129.23, 128.63, 128.46, 128.32, 125.26, 124.68, 124.37, 121.67, 121.23, 119.00, 118.98, 54.48, 44.22, 21.27。HRMS(ESI)，*m*/*Z*：$C_{22}H_{19}NO_2$ [M+Na]$^+$理论值 352.1313；实测值：352.1304。

1-（3-氯苯基）-2-（10,11-二氢二苯并[*b*, *f*][1,4]氧氮杂-11-基）乙烷-1-酮（3ah）：黄色油状固体，产率为 71%。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$)，*δ*：7.89 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 7.8、1.6、1.1 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 8.0、2.1、1.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 36.7 Hz, 4H), 7.10 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 6.87 ~ 6.78 (m, 1H), 6.67 (dddd, *J* = 7.8、7.2、1.6、0.5 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 8.0、1.6 Hz, 1H), 4.92 (ddd, *J* = 9.3、5.5、3.5 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 18.1、9.6 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 18.1、3.5 Hz, 1H)。^{13}CNMR (151 MHz, $CDCl_3$)，*δ*：197.82, 157.12, 143.55, 138.12, 136.97, 134.97, 133.28, 132.41, 129.92, 129.39, 128.32, 128.15, 126.16, 124.78, 124.47, 121.75, 121.29, 119.09, 118.87, 54.39, 44.43。HRMS(ESI)，*m*/*Z*：$C_{21}H_{16}ClNO_2$ [M+Na]$^+$理论值 372.0767；实测值：372.0764。

1-（3-溴苯基）-2-（10,11-二氢二苯并[*b*, *f*][1,4]氧氮杂-11-基）乙烷-1-酮(3ai)：黄色油状固体，产率为 77%。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$)，*δ*：8.04 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.83 (ddd, *J* = 7.9、1.6、1.0 Hz, 1H), 7.65 (ddd, *J* = 8.0、2.0、1.0 Hz, 1H), 7.33 ~ 7.18 (m, 4H), 7.13 ~ 7.03 (m, 2H), 6.83 (ddd, *J* = 7.9、7.2、1.5 Hz, 1H), 6.67 (ddd, *J* = 8.0、7.2、1.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 7.9、1.6 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.13 (dd, *J* = 18.2、9.6 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 18.1、3.5 Hz, 1H)。^{13}CNMR (101 MHz, $CDCl_3$)，*δ*：197.90, 157.23, 143.61, 138.38, 137.05, 136.35, 132.49, 131.24, 130.31, 129.53, 128.44, 126.73, 124.91, 124.61, 123.10, 121.88, 121.42, 119.20, 118.98, 54.46, 44.48。MS(ESI)，*m*/*Z*：$C_{21}H_{16}BrNO_2$ [M+H]$^+$理论值 395.3；实测值：395.2。

2-（10,11-二氢二苯并[*b*, *f*][1,4]氧氮杂-11-基）-1-（邻甲苯基）乙烷-1-酮(3aj)：黄色油状固体，产率为 77%。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$)，*δ*：7.56 (dd, *J* = 7.8、1.4 Hz, 1H), 7.34 (td, *J* = 7.5、1.4 Hz, 1H), 7.30 ~ 7.13 (m, 5H), 7.13 ~ 7.02 (m, 2H), 6.84 (td, *J* = 7.6、1.5 Hz, 1H), 6.68 (td, *J* = 7.6、1.6 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 7.9、1.6 Hz, 1H), 4.93 (ddd, *J* = 9.3、5.3、3.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 17.9、9.8 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 17.9、3.7 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H)。^{13}CNMR (151 MHz, $CDCl_3$)，*δ*：202.88, 157.07, 143.80, 138.26, 137.33, 137.06, 132.49, 132.01, 131.62, 129.21, 128.82, 128.23, 125.74, 124.63, 124.28, 121.69, 121.23, 119.19, 118.99, 54.62, 46.76, 21.42。HRMS(ESI)，*m*/*Z*：$C_{22}H_{19}NO_2$ [M+Na]$^+$理论值 352.1313；实测值：352.1306。

2-（10,11-二氢二苯并[*b*, *f*][1,4]氧氮杂-11-基）-1-（2,4-二甲基苯基）乙烷-1-酮(3ak)：黄色油状固体，

产率为 73%。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$)，δ：7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 ~ 7.14 (m, 3H), 7.14 ~ 7.02 (m, 3H), 7.05 ~ 6.95 (m, 1H), 6.83 (ddd, J = 7.9、7.2、1.5 Hz, 1H), 6.67 (ddd, J = 8.0、7.3、1.6 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 7.9、1.6 Hz, 1H), 4.93 (dt, J = 9.9、3.3 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.02 (dd, J = 17.8、9.9 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 17.8、3.6 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。^{13}CNMR (151 MHz, $CDCl_3$)，δ：202.01, 157.06, 143.83, 142.37, 138.84, 137.15, 134.14, 132.94, 132.58, 129.44, 129.15, 128.24, 126.36, 124.60, 124.24, 121.67 (d, J = 3.3 Hz), 121.22 (d, J = 5.0 Hz), 119.13, 119.02, 54.67, 46.34, 21.70, 21.33。HRMS (ESI)，m/Z：$C_{23}H_{21}NO_2$ $[M+Na]^+$理论值 366.1470；实测值：366.1483。

2-（10,11-二氢二苯并[*b*, *f*][1,4]氧氮杂-11-基）-1-（萘-2-基）乙烷-1-酮(3al)：黄色油状固体，产率为 60%。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$)，δ：8.44 ~ 8.39 (m, 1H), 8.00 (dd, J = 8.6、1.8 Hz, 1H), 7.91 ~ 7.80 (m, 3H), 7.55 (dddd, J = 24.2、8.1、6.9、1.3 Hz, 2H), 7.33 ~ 7.22 (m, 3H), 7.16 ~ 7.04 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 7.9、7.2、1.5 Hz, 1H), 6.67 (ddd, J = 8.0、7.2、1.6 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 7.9、1.6 Hz, 1H), 5.01 (ddd, J = 9.7、5.3、3.3 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 17.9、9.8 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 17.9、3.4 Hz, 1H)。MS(ESI)，m/Z：$C_{25}H_{19}NO_2$ $[M+H]^+$理论值 366.1，实测值：366.2。

2-（10,11-二氢二苯并[*b*, *f*][1,4]氧氮杂-11-基）-1-（萘-1-基）乙烷-1-酮(3am)：黄色油状固体，产率为 62%。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$)，δ：8.62 (ddt, J = 8.5、1.3、0.7 Hz, 1H), 7.98 ~ 7.91 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 7.3、1.2 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 13.8、8.2、1.4 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 8.2、7.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 3H), 7.15 ~ 7.03 (m, 2H), 6.84 (ddd, J = 7.8、7.2、1.5 Hz, 1H), 6.69 (ddd, J = 7.9、7.3、1.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 7.9、1.6 Hz, 1H), 5.03 (ddd, J = 9.5、5.4、3.8 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 17.7、9.7 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 17.8、3.8 Hz, 1H)。^{13}CNMR (151 MHz, $CDCl_3$)，δ：203.12, 157.08, 143.84, 137.06, 135.30, 133.91, 133.05, 132.44, 130.05, 129.26, 128.47, 128.30, 128.24, 128.06, 126.47, 125.63, 124.68, 124.36, 124.32, 121.72, 121.25, 119.26, 119.06, 54.90, 47.41。HRMS(ESI)，m/Z：$C_{25}H_{19}NO_2$ $[M+Na]^+$理论值 388.1313；实测值：388.1304。

2-（10,11-二氢二苯并[*b*,*f*][1,4]氧氮杂-11-基）-1-（噻吩-3-基）乙烷-1-酮（3an）：黄色油状固体，产率为 65%。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$)，δ：7.67 ~ 7.57 (m, 2H), 7.31 ~ 7.13 (m, 3H), 7.13 ~ 7.02 (m, 3H), 6.82 (ddd, J = 7.9、7.3、1.5 Hz, 1H), 6.67 (ddd, J = 8.0、7.2、1.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 7.9、1.6 Hz, 1H), 4.92 (ddd, J = 9.4、5.2、3.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 17.3、9.7 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 17.3、3.7 Hz, 1H)。HRMS(ESI)，m/Z：$C_{19}H_{15}NO_2S$ $[M+Na]^+$理论值 344.0721,实测值：344.0714。

1-(10,11-二氢二苯并[*b*，*f*][1,4]噁嗪-11-基)丁酮(3ao)：黄色油状固体，产率为 69%。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$)，δ：7.28 ~ 7.19 (m, 1H), 7.19 ~ 7.08 (m, 2H), 7.08 ~ 7.00 (m, 2H), 6.89 ~ 6.80 (m, 1H), 6.76 ~ 6.63 (m, 1H), 6.53 (dd, J = 7.9、1.6 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 10.0、3.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.55 (dd, J = 17.9、9.9 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 17.9、3.6 Hz, 1H), 2.38 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。^{13}CNMR (151 MHz, $CDCl_3$)，δ：210.76, 157.03, 143.77, 137.05, 132.41, 129.19, 128.12, 124.64, 124.31, 121.69, 121.19, 119.15, 118.98, 54.12, 47.63, 36.61, 7.63。HRMS(ESI)，m/Z：$C_{17}H_{17}NO_2$ $[M+Na]^+$理论值 290.1157；实测值：290.1150。

2-（8-甲基-10,11-二氢二苯并[*b*，*f*][1,4]氧氮杂-11-基）-1-苯乙烷-1-酮(3ba)：黄色油状固体，产率为 82%。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$)，δ：7.98 ~ 7.89 (m, 2H), 7.59 ~ 7.49 (m, 1H), 7.47 ~ 7.37 (m, 2H), 7.30 ~ 7.21 (m, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.06 (td, J = 7.4、1.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.46 (ddt, J = 8.1、2.0、0.7 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 2.1、0.8 Hz, 1H), 4.93 (ddd, J = 9.7、5.2、3.3 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 18.1、9.7 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 18.1、3.3 Hz,1H), 2.13 (d, J = 0.7 Hz, 3H)。MS(ESI)，m/Z：$C_{22}H_{19}NO_2$ $[M+H]^+$理论值 330.4；实测值：330.0。

2-（8-氯-10,11-二氢二苯并[*b*, *f*][1,4]氧氮杂-11-基）-1-苯乙烷-1-酮(3ca)：黄色油状固体，产率为 83%。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$)，δ：7.97 ~ 7.90 (m, 2H), 7.59 ~ 7.50 (m, 1H), 7.47 ~ 7.38 (m, 2H), 7.32 ~ 7.20 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0、1.3 Hz, 2H), 7.09 (td, J = 7.4、1.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.5、2.5 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.93 (ddd, J = 9.3、5.3、3.3 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 18.1、9.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 18.1、3.3 Hz, 1H)。MS(ESI)，m/Z：$C_{21}H_{16}ClNO_2$ $[M+H]^+$理论值 350.8；实测值：350.1。

2-（8-溴-10,11-二氢二苯并[*b*,*f*][1,4]氧氮杂-11-基）-1-苯乙烷-1-酮(3da)：黄色油状固体，产率为 82%。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$)，δ：7.97 ~ 7.90 (m, 2H), 7.59 ~ 7.50 (m, 1H), 7.47 ~ 7.37 (m, 2H), 7.32 ~ 7.13 (m, 3H), 7.10 (td, J = 7.4、1.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75 ~ 6.63 (m, 2H), 4.93 (ddd, J =

9.8、5.5、3.3 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 18.2、9.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 18.1、3.3 Hz, 1H)。^{13}CNMR (101 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 198.95, 157.04, 142.53, 138.81, 136.62, 133.64, 132.54, 129.65, 128.77, 128.43, 128.21, 124.91, 123.29, 121.40, 121.30, 120.88, 117.22, 54.25, 44.31。MS(ESI), *m*/*Z*: $C_{21}H_{16}BrNO_2$[M+H]$^+$理论值 395.3；实测值：395.2。

2-（8-氟-10,11-二氢二苯并[*b*, *f*][1,4]氧氮杂-11-基）-1-苯乙烷-1-酮(3ea)：黄色油状固体，产率为 76%。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 7.98 ~ 7.91 (m, 2H), 7.59 ~ 7.50 (m, 1H), 7.47 ~ 7.38 (m, 2H), 7.33 ~ 7.15 (m, 3H), 7.10 (td, *J* = 7.4、1.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.8、5.6 Hz, 1H), 6.34 ~ 6.18 (m, 2H), 4.94 (ddd, *J* = 9.8、5.5、3.3 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 18.1、9.8 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 18.1、3.3 Hz, 1H)。MS(ESI), *m*/*Z*: $C_{21}H_{16}FNO_2$[M+Na]$^+$理论值 356.4；实测值：356.1。

2-（8-甲氧基-10,11-二氢二苯并[*b*, *f*][1,4]氧氮杂-11-基）-1-苯乙烷-1-酮(3fa)：黄色油状固体，产率为 84%。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 7.97 ~ 7.90 (m, 2H), 7.58 ~ 7.49 (m, 1H), 7.42 (ddt, *J* = 8.4、6.7、1.0 Hz, 2H), 7.31 ~ 7.13 (m, 3H), 7.07 (td, *J* = 7.4、1.3 Hz, 1H), 7.03 (s,1H), 6.20 (dd, *J* = 8.8、2.9 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 2.9 Hz,1H), 4.94 (ddd, *J* = 9.7、5.4、3.3 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 18.1、9.7 Hz, 1H), 3.64 (s,3H), 3.44 (dd, *J* = 18.1、3.4 Hz,1H)。^{13}CNMR (151 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 199.14, 157.54, 156.65, 138.00, 137.87, 136.64, 133.39, 132.61, 129.32, 128.60, 128.34, 128.09, 124.41, 122.27, 121.10, 104.28, 103.40, 55.39, 54.25, 44.37。HRMS(ESI), *m*/*Z*: $C_{22}H_{19}NO_3$[M+Na]$^+$ 理论值 368.1263；实测值：368.1256。

2　结果与讨论

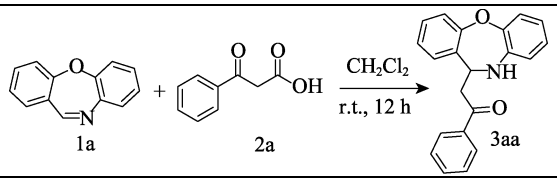
使用七元环亚胺（1a）和 *β*-酮酸（2a）作为模型底物进行反应条件筛选，结果见表 1。由表 1 可知，不同种类的路易斯酸作为催化剂时，目标产物的产率较低（序号 1 ~ 8），在无催化剂条件下时产物产率比在有催化剂时高（序号 9）。

根据文献，羧酸是形成活性吡啶中间体的温和催化剂[22]。同时，*β*-酮酸具有羧基官能团，所以推测 *β*-酮酸不仅可以用作反应的底物，还可以用作反应催化剂。

在无催化剂条件下发现，在乙腈、1，4-二氧六环、甲醇等有机溶剂下反应的产率较低。以 DCM 为溶剂，目标产物 3aa 的产率提高到 90%。所以，在无催化剂条件下，最佳的反应溶剂为 DCM。

表 1　反应条件的优化①

Table 1　Optimization of reaction conditions①



序号	催化剂	溶剂	时间/h	产率②/%
1	$Sc(OTf)_3$	DCE	12	39
2	$Na(OTf)_3$	DCE	12	47
3	$In(OTf)_3$	DCE	12	32
4	$Cu(OTf)_3$	DCE	12	41
5	$Cu(OTf)_2$	DCE	12	41
6	$Yb(OTf)_3$	DCE	12	28
7	$Zn(OTf)_2$	DCE	12	42
8	$Sb(OTf)_3$	DCE	12	12
9	无	DCE	12	68
10	无	CH_3CN	12	39
11	无	1,4-二氧六环	12	51
12	无	甲苯	12	33
13	无	MeOH	12	17
14	无	EtOH	12	11
15	无	H_2O	12	49
16	无	DMSO	12	28
17	无	DMF	12	29
18	无	DCM	12	90

①反应条件为 1a（0.1 mmol），2a（0.15 mmol），溶剂 2.0 mL，在室温下搅拌反应；②分离产率。

在室温、无催化剂、DCM 作溶剂基础上，探索了底物的适用范围，结果见表 2。

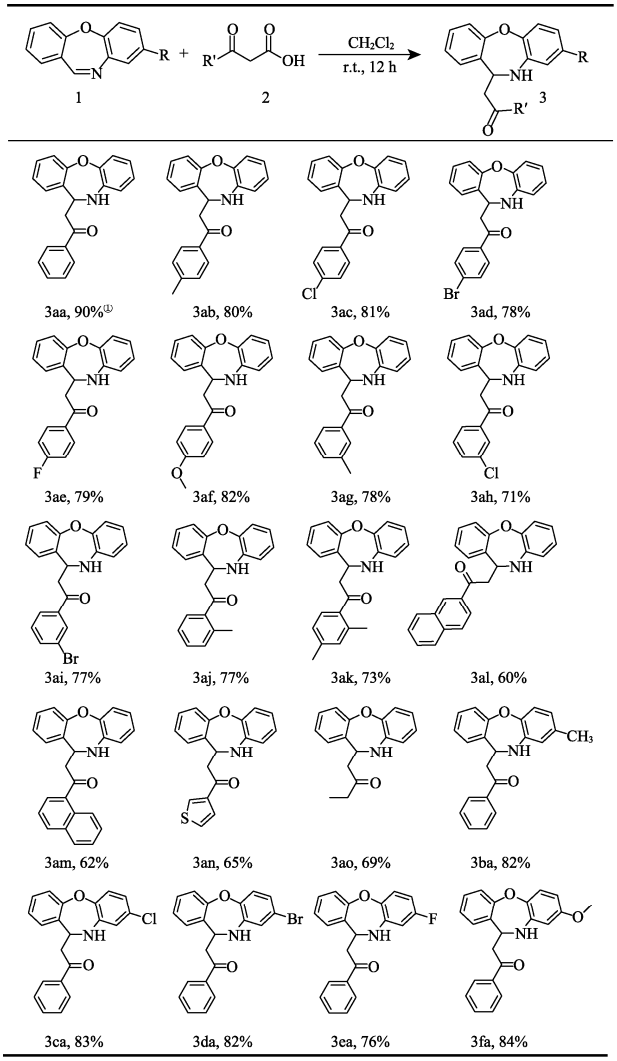
由表 2 可知，一系列不同取代基 *β*-酮酸均能与七元环亚胺成功进行反应，得到的目标产物产率良好，证明芳基取代的 *β*-酮酸反应制得产物（3ab~3am）对苯环有着良好的空间效应及电负性效应。间位和邻位的取代产物（3ag~3aj）、双取代基产物（3ak）、萘基产物（3al、3am）、杂环产物（3an）、烷基取代的 *β*-酮酸（3ao）产率均较低。含有甲氧基的 *β*-酮酸(2f)的反应产物(3af)产率达到 82%。

在最佳条件下，除了对 *β*-酮酸底物范围的拓展，还对七元环亚胺底物范围进行了筛选与探索，结果见表 2。由表 2 可知，取代基电负性变化和取代基位置变化对反应没有显著影响。富电子产物（3ba~3fa）产率较好。由于三卤甲基等吸电子基团的存在，导致反应物（2h~2k）生成的产物（3ah~3ak）产率适中。表明七元环亚胺与脂肪族 *β*-酮酸反应产物的底物适用范围较广。相同位置的不同取代基没有表现出明显的差异。其中，单原子氟取代基取代产物（3ea）产率中等。此外，在室温、DCM 作溶剂的

条件下，含甲氧基的产物(3fa)表现出良好的反应活性，产物（3fa）产率达到 84%。

表 2　*β*-酮酸的底物范围

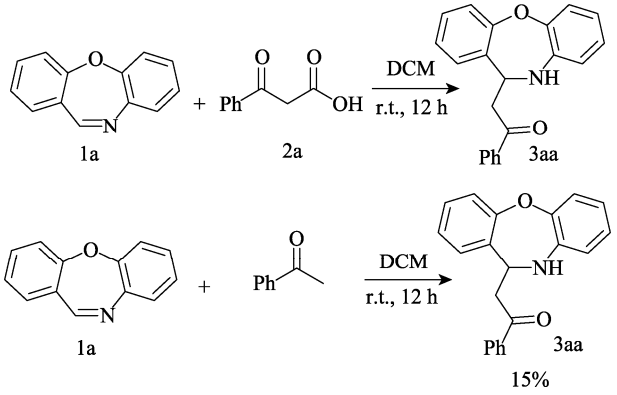
Table 2　Substrate scope of *β*-keto acids



注：将七元环亚胺衍生物 1（0.1 mmol）和 *β*-酮酸 2（0.15 mmol）添加到 10 mL 反应管中，并将 DCM（2.0 mL）添加到反应管中，在室温下搅拌反应 12 h；①为分离产率。

为了验证不对称脱羧加成反应的可行性，本文将反应放大到克级。向 50 mL 圆底烧瓶中加入七元环亚胺衍生物（1a）1.03 g（5.3 mmol）、*β*-酮酸（2a）1.31 g（8.0 mmol）、DCM 10 mL。在室温下反应 12 h。反应结束后用 *V*（乙酸乙酯）：*V*（石油醚）=1：30 作为洗脱剂进行柱层析分离纯化旋蒸，得到黄色油状固体 3aa，产率为 90%。

为了进一步探究反应机理，进行了对照实验。在室温、DCM 作溶剂的条件下，七元环亚胺衍生物（1a）分别与苯乙酮和 *β*-酮酸（2a）反应。在对照实验（反应路线如下所示）中发现，苯乙酮与七元环亚胺衍生物在室温下可以反应，但产率很低，仅为 15%；而 *β*-酮酸（2a）与七元环亚胺衍生物反应产率为 90%。这是因为 *β*-酮酸与苯乙酮相比具有羧基官能团，羧酸又是形成活性吡啶中间体的温和催化剂[22]，因此，*β*-酮酸不仅可以用作反应底物，还可以用作反应的催化剂。



3　结论

室温下，以二苯并[*b*, *f*][1,4]氧氮杂和 *β*-酮酸为为原料，无催化剂条件下，以 DCM 为溶剂，通过曼尼希反应成功合成了 DBO 衍生物。在最优条件下最高产率可达 90%。反应可放大到克级，底物适用范围较广。此外，该方法利用反应物作为催化剂，成本低廉，方法简单快捷，反应条件温和，环境友好，在实际工业应用上具有很大优势。

参考文献：

[1] HERBERT R B. An economical synthesis of the alkaloids, 3,4-dimethoxy-*ω*-(2-piperidyl)-acetophenone, julandine, and cryptopleurine[J]. Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1978: 794-795.

[2] HERBERT R B, JACKSON F B. Biosynthesis of phenanthroindolizidine alkaloids from 6,7-diphenylhexahydroindolizines[J]. Chemical Communications, 1977: 955-956.

[3] LIU Y J, LI J S, NIE J, *et al*. Organocatalytic asymmetric decarboxylative mannich reaction of *β*-keto acids with cyclic *α*-ketiminophosphonates: Access to quaternary *α*-aminophosphonates[J]. Organic Letters, 2018, 20: 3643-3646.

[4] BRONE B, PEETERS P J, MARRANNES R, *et al*. Tear gasses CN, CR, and CS are potent activators of the human TRPA1 receptor[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2008, 231: 150-156.

[5] HEEL R C, BROGDEN R N, SPEIGHT T M, *et al.* Loxapine: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an antipsychotic agent[J]. Loxapine Drugs, 1978, 15:198-217.

[6] JUE S G, DAWSON W G, BROGDEN R N. Amoxapine: A review of its pharmacology and efficacy in depressed states[J]. Amoxapine Drugs, 1982, 24:1-23.

[7] NAGARAJAN K, VENKATESWARLU A, KULKARNI C L, *et al.* Condensed heterotricycles: Potential metabolites of dibenz[*b*,*f*][I,4]oxazepine antidepressant, sintamil[J].Indian Journal of Chemistry, 1974, 12: 270-274.

[8] HALLINAN E A T, HAGEN J, TSYMBALOV S, *et al.* 2,4-Disubstituted oxazoles and thiazoles as latent pharmacophores for diacylhydrazine of SC-51089, a potent PGE2 antagonist[J].

Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2001, 9: 1-6.
[9] LIEGEOIS J F F, ROGISTER F A, BRUHWYLER J, *et al.* Pyridobenzoxazepine and pyridobenzothiazepine derivatives as potential central nervous system agents: Synthesis and neurochemical study[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 1994, 37: 519-525.
[10] STORCK P, AUBERTIN A M, GRIERSON D S. Tosylation/ mesylation of 4-hydroxy-3-nitro-2-pyridinones as an activation step in the construction of dihydropyrido[3,4-*b*] benzo[*f*][1,4]thiazepin-1-one based anti-HIV agents[J]. Tetrahedron Letters, 2005, 46: 2919-2922.
[11] SMITS R A, LIM H D, STEGINK B, *et al*. Characterization of the histamine H4 receptor binding site. Part 1. Synthesis and pharmacological evaluation of dibenzodiazepine derivatives[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49: 4512-4516.
[12] OLAJOS E J, SALEMN H. Riot control agents: Pharmacology, toxicology, biochemistry and chemistry[J]. Journal of Applied Toxicology, 2001, 21: 355-391.
[13] CHEN N, DAI X J, WANG H, *et al.* Umpolung addition of aldehydes to aryl imines[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2017, 56, 6260-6263.
[14] DE MUNCK L, VILA C, PEDRO J R. Catalytic asymmetric reactions involving the seven-membered cyclic imine moieties present in dibenzo[*b*,*f*][1,4]oxazepines[J]. European Journal of Organic Chemistry, 2018: 140-146.
[15] LI B Y, LIN Y, DU D M. Organocatalyticasymmetric mannich addition of 3-fluorooxindoles to dibenzo[*b*,*f*][1,4]oxazepines: Highly enantioselective construction of tetrasubstituted C—F stereocenters[J]. Journal of Organic Chemistry, 2019, 84: 11752-11762.
[16] CAI L, PAN Y L, CHEN L, *et al.* $Bi(OAc)_3$/chiral phosphoric acid catalyzed enantioselective allylation of seven-membered cyclic imines, dibenzo[*b*,*f*][1,4]oxazepines[J]. Chemical Communications, 2020, 56: 12383-12386.
[17] ZHANG H, JIANG C, TAN J P, *et al*. Highly enantioselective construction of fully substituted stereocenters enabled by *in situ* phosphonium-containing organocatalysis[J]. ACS Catalysis, 2020, 10: 5698-5706.
[18] MOQUIST P N, KODAMA T, SCHAUS S E. Enantioselective addition of boronates to chromene acetals catalyzed by a chiral brønsted acid/lewis acid system[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2010, 49: 7096-7099.
[19] BOOKER-MILBURN K I, GILLAN R, KIMBERLEY M, *et al*. Enantioselective reduction of *β*-keto acids with engineered streptomyces coelicolor[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2005, 44: 1121-1125.
[20] YOGESH R, SAIKIACRAVINDRA R, PALD R, *et al*. Poly(ethylene glycol) (PEG) as an efficient and recyclable reaction medium for the synthesis of dibenz[*b*,*f*]-1,4-oxazepine[J]. Tetrahedron Letters，2008, 49: 1495-1497.
[21] DAVID A, MITO S, SEIDEL D. Scope and mechanism of enantioselectivemichael additions of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroalkenes catalyzed by nickel(Ⅱ)-diamine complexes[J]. Journal of the Americal Chemical of Society, 2007, 129: 11583-11592.
[22] BHAKUNI D S, MANGLA V K. Biosynthesis of tylophorine and tylophorinine[J]. Tetrahedron, 1981, 37: 401-407.

（上接第 1715 页）

[16] ZUO X (左翔), CAI F (蔡烽), LIU X M (刘晓敏), *et al*. Preparation and characterization of a novel physical crosslinked gel polymer electrolyte[J]. Acta Physico-Chimica Sinica (物理化学学报), 2013, 29(1): 64-72.
[17] YOU C C (尤长城), ZHANG M (张旻), LIU Y (刘育). Molecular recognition in supramolecular systems 23 polyamine modification *β*-inclusion coordination of cyclodextrin and its copper complexes with naphthalene derivatives[J]. Acta Chimica Sinica (化学学报), 2000, 58(3): 338-342.
[18] SHAN G R, XU P Y, WENG Z X, *et al*. Comparison of totally chemical crosslinking and partially physical crosslinking of high oil absorption resins[J]. Acta Polymerica Sinica, 2003, 205(1): 52-56.
[19] GAO A J (高爱娟), LIU H (刘华), DONG D Q (董殿权), *et al*. Imidization kinetics of a fluorinated poly(amic-acid) by TG method[J]. Polymer Materials Science & Engineering (高分子材料科学与工程), 2008, 24(11): 138-140.
[20] SONG C L, YANG Q B, ZHANG W D, *et al*. Synthesis and solution characteristics of polyacrylamide modified by grafting hydrophobic groups[J]. Chinese Journal of Applied Chemistry, 2009, 26(4): 479-482.
[21] PARK I H, XU Z Y, LING Y, *et al*. Existence of critical aggregation concentration at the very dilute regime of poly(vinylidene fluoride)/ propylene carbonate system[J]. Bulletin of the Korean Chemical Society, 2007, 28(8): 1425-1428.
[22] SUN S R (孙尚如), ZHU H J (朱怀江), LUO J H (罗健辉), *et al.* A study on critical associating concentrations of water soluble hydrophobically associating polymers for EOR[J]. Oilfield Chemistry (油田化学), 2004, 21(2): 173-176.
[23] FENG Y J, BILLON L, GRASSL B, *et al*. Hydrophobically associating polyacrylamides and their partially hydrolyzed derivatives prepared by post-modification. 1. Synthesis and characterization[J]. Polymer, 2017, 46(7): 9283-9295.
[24] WOOD D A. Relationships between thermal maturity indices calculated using Arrhenius equation and Lopatin method: Implications for petroleum exploration[J]. AAPG Bull, 1988, 72(2): 115-134.
[25] WU Q, GOU S H, HUANG J L, *et al*. Hyper-branched structure—An active carrier for copolymer with surface activity, anti-polyelectrolyte effect and hydrophobic association in enhanced oil recovery[J]. RSC Advances, 2019, 9(29): 16406-16417.
[26] BARTENEV G M. Viscous flow and structure of linear polymers[J]. Journal of Polymer Science Part A-1: Polymer Chemistry, 1970, 8(12): 3417-3427.
[27] YAN H Y (闫怀义), WANG Y J (王迎进). Derivation of Arrhenius empirical formula and the essence of E_a[J]. Journal of Shaoxing University (绍兴文理学院学报), 2010, 30(1): 12-14.
[28] FENG Q, LIU H, PENG Z G, *et al*. Preparation of a cationic hyperbranched polymer for inhibiting clay hydration swelling in the process of oilfield waterflooding[J]. Energy & Fuels, 2019, 32(12): 12202-12212.
[29] MU Y Q (穆远庆), YANG F C (杨发财), ZHU J Y (朱景洋). The preparation and solution characteristics of hydrophobieally associating polyacrylamide P(AA-AM-TP)[J]. Shandong Chemical Industry (山东化工), 2012, 41(4): 36-38.
[30] OGUZIE E E, LI Y, WANG F H. Corrosion inhibition and adsorption behavior of methionine on mild steel in sulfuric acid and synergistic effect of iodide ion[J]. Journal of Colloid & Interface Science, 2007, 310(1): 90-98.
[31] MAHMOUD R, EMAN A. Corrosion inhibition efficiency, electrochemical and quantum chemical studies of some new nonionic surfactants for carbon steel in acidic media[J]. Surfactants Deterg, 2014, 17(4): 795-805.