

[研究简报]

## FTIR 监测 7-氟-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮的固相合成

黄明智<sup>1,2</sup>, 谌伟民<sup>1</sup>, 黄可龙<sup>3</sup>, 黄路<sup>2</sup>, 杨光富<sup>1</sup>

(1. 华中师范大学化学系, 武汉 430079; 2. 湖南化工研究院国家农药创制工程技术研究中心, 长沙 410007;  
3. 中南大学化学化工学院, 长沙 410083)

关键词 组合化学; 固相有机合成; 红外光谱

中图分类号 O621.3

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2006)11-2117-03

固相有机合成(SPOS)<sup>[1]</sup>是高通量平行合成或组合合成化合物库的重要方法. 然而, 在构建一个化合物库前, 常常缺少可以对反应历程进行实时(real-time)监测的简单、快速的分析方法. 傅里叶变换红外光谱(FTIR)对有机官能团的改变非常灵敏, 通过观察特征官能团吸收信号的出现与消失, 可检测化学反应是否发生.

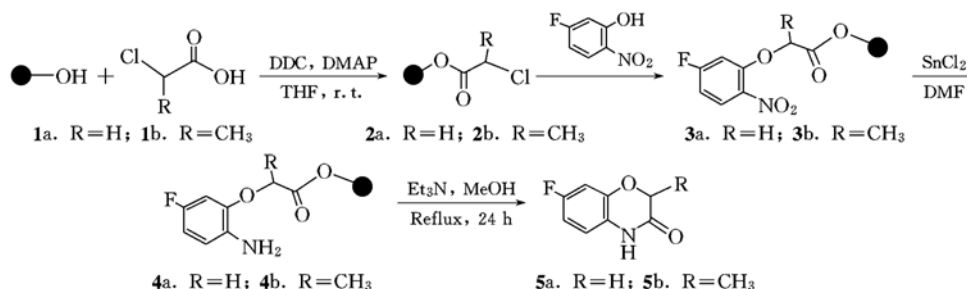
我们已经合成了一系列具有生物活性的杂环取代苯并噁嗪酮类化合物<sup>[2]</sup>, 为了构建一个苯并噁嗪酮类化合物的组合物库, 我们又探索出了一种固相合成 7-氟-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮的方法, 并用 FTIR 技术成功地监测、优化了整个反应过程, 并根据得到的红外光谱图对反应动力学进行了探讨.

### 1 实验部分

1.1 仪器与试剂 PE System 2000 FTIR 型红外光谱仪(KBr 压片, 分辨率 4 cm<sup>-1</sup>, 每次分析取样约 5 mg), WPS-1 型数字熔点仪; Varian INOVA-300 型核磁共振仪(以 DMSO-d<sub>6</sub> 为溶剂, TMS 为内标).

Wang 树脂购于天津南开合成公司(质量分数为 1% 的 DVB, 200~400 目, 1.13 mmol/g), 1,3-二环己基碳二亚胺(DCC)、*N,N*-二甲基氨基吡啶(DMAP)及其它试剂均为市售分析纯.

1.2 Wang 树脂的酯化反应 在 50 mL 三口瓶中加入 1.6 g Wang 树脂和 10 mL THF, 在 N<sub>2</sub> 气保护下, 于室温溶胀 60 min 后, 加入 2-氯乙酸 0.56 g(5.94 mmol)、DCC 1.2 g(5.94 mmol)和催化量的 DMAP, 于室温反应, 间隔一定时间取样, 进行 IR 分析. 2 h 后, 滤出树脂, 依次用 EtOH, DMF 和 MeOH 各洗涤 3 次, 真空干燥得化合物 2a. 反应式见 Scheme 1.



Scheme 1 The esterification, etherification, reduction and cyclization/cleavage on Wang resin

1.3 树脂 3a 的合成 在 50 mL 三口瓶中加入 0.8 g 化合物 2a 和 10 mL DMF, 在 N<sub>2</sub> 气保护下, 于室温溶胀 60 min. 在 50 mL 单口瓶中加入 10 mL DMF、0.39 g(2.46 mmol)5-氟-2-硝基酚和 0.68 g(4.92

收稿日期: 2005-10-13.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 20372021, B20572019)资助.

联系人简介: 黄明智(1967 年出生), 男, 研究员, 从事固相组合化学和新农药创制研究. E-mail: huang-mz@163.com;

杨光富(1970 年出生), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事农药化学研究. E-mail: gfyang@cnu.edu.cn

mmol)  $K_2CO_3$ , 于室温反应 30 min 后, 倒入树脂悬浮液中, 升温到 80 °C 反应 6 h. 滤出树脂, 依次用 DMF, DCM,  $H_2O$  和 MeOH 各洗涤 3 次, 真空干燥得树脂 3a.

1.4 燃烧法测定 Cl 含量 按文献[3]方法测得树脂 3a 中 Cl 的含量几乎为零.

1.5 树脂 4a 的合成 按文献[4]方法还原树脂 3a.

1.6 裂解关环反应 在 50 mL 三口瓶中加入 0.5 g 树脂 4a 和 10 mL MeOH, 在  $N_2$  气保护下, 溶胀 60 min 后, 加入  $NEt_3$  0.57 g (5.73 mmol), 升温至 MeOH 回流, 反应 24 h. 将树脂滤出, 并用 DCM 和 MeOH 各洗涤 3 次, 减压蒸干. 将残余物用乙酸乙酯/石油醚(体积比 1:1)的混合液重结晶, 得白色固体 68.3 mg, 即目标化合物 5a, 产率 85.3%, m. p. 187 ~ 188.5 °C.  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 4.58(s, 2H,  $CH_2$ ), 6.76 ~ 6.90(m, 3H, Ar-H), 10.70(s, 1H, N-H). 用同样的方法得到目标化合物 5b, 产率 74.5%, m. p. 166.3 ~ 168.1 °C.  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 1.35(d, 3H,  $CH_3$ ), 4.44 ~ 4.51(q, 1H,  $CHCH_3$ ), 6.71 ~ 6.87(m, 3H, Ar-H), 10.53(s, 1H, N-H).

## 2 结果与讨论

2.1 Wang 树脂的酯化反应 在 Wang 树脂的 IR 光谱(图 1 谱线 a)中, 羟基有 2 个吸收峰: 3 399  $cm^{-1}$  宽峰和 3 568  $cm^{-1}$  窄峰, 前者是树脂中已经形成氢键的羟基峰, 后者是树脂中自由的羟基峰. Wang 树脂的酯化反应在动力学上是一个“假一级反应(pseudo-first-order)”, 随着反应的进行, 羟基峰应逐渐变弱直至消失, 同时生成酯羰基峰逐渐增强. 按照文献[5]的方法进行酯化反应, 6 h 后取出微量树脂珠进行红外分析(图 1 谱线 b), 可看出虽然出现了一个酯羰基吸收峰 1 743  $cm^{-1}$ , 但仍有一个强的羟基吸收峰存在, 表明还有大量的羟基未反应. 18 h 后取样分析(图 1 谱线 d), 羟基吸收峰完全消失, 表明反应完全. 该酯化反应若用 DMF 作溶剂, 2 h 后(图 1 谱线 c)羟基只有少量残留, 6 h 后(图 1 谱线 e)反应完全. 但用 THF 作溶剂时, 反应速率大大提高, 从间隔一定时间取样分析的红外谱图可看出, 反应 40 min 后, Wang 树脂的羟基吸收峰完全消失, 同时强的羟基吸收峰形成, 反应完全, 且 Wang 树脂在反应中的转化率至少达到了 95% 以上. 实验结果表明, 该酯化反应经优化后, 速率比文献值有极大提高. 如果以树脂骨架峰 1 943  $cm^{-1}$  为基准, 求出新增羰基峰 1 743  $cm^{-1}$  的相对强度, 即可获得该反应的时间进程曲线(图 2). 可以看出, 该酯化反应是先快后慢, 表现出假一级反应的性质. 从 Wang 树脂的酯化反应可以发现, 固相反应并不一定比类似的液相反应慢, 有时甚至更快.

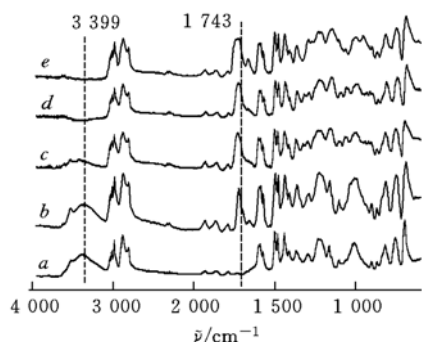


Fig. 1 IR spectra of the resins that underwent the esterification in DCM(a, b, d) and DMF(c, e) t/h: a. 0; b. 6; c. 2; d. 18; e. 6.

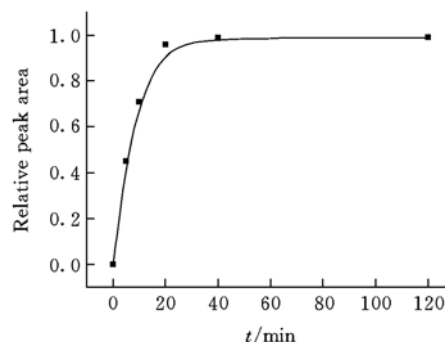


Fig. 2 Time progression of the absorbance at 1 743  $cm^{-1}$  for the esterification in THF

2.2 树脂 3 的合成 树脂 2a 是一个固载的 2-氯乙酸酯, 其与 5-氟-2-硝基酚的亲核取代反应是一个  $S_N2$  反应, 按  $S_N2$  进行的反应属于二级动力学机理. 但实际上, 在固相反应中亲核体 5-氟-2-硝基酚是大大过量的, 故 5-氟-2-硝基酚的浓度在实验误差范围内并不改变, 所以动力学上仍是一个假一级反应. 本文对该酯化反应中各项参数进行探讨, 并优化了反应条件. 树脂 2a 的转化率是通过 FTIR 分析硝基的反对称(1 528  $cm^{-1}$ )和对称(1 351  $cm^{-1}$ )伸缩振动吸收峰而得出的, 并在表 1 中分别标为 No, Small 和 Strong. 从表 1 可看出, 碱对该反应的影响非常大. 使用 MeONa 时反应极慢甚至不反应, 而用  $K_2CO_3$  时反应速率则有很大提高. 与液相反应相似, 在极性非质子溶剂中, 体积较大的阳离子有助于“裸露”亲核体的产生<sup>[6]</sup>, 从而促进取代反应的进行. 溶剂 DMF 或 NMP 对反应的影响并不大, 但极性

更强的 DMSO(表 1, entry 10)对反应不利,这可能是因为  $S_N2$  的过渡态电荷较为分散,而极性太强的 DMSO 不利于电荷的分散,反而使反应速率降低. 提高反应温度对反应较为有利,80 °C 较为合适,100 °C 则太高,这主要因为与树脂相连的酯键不太稳定,温度过高容易导致酯键断裂.

**Table 1** Effects of the base, solvent, temperature and reaction time on the synthesis of resin 3

Entry	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Base	MeONa	MeONa	MeONa	MeONa	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
Solvent	DMF	NMP	DMF	NMP	DMF	NMP	DMF	NMP	DMF	DMSO
<i>t</i> /°C	60	60	80	80	60	60	80	80	100	80
<i>t</i> /h	8	8	8	8	12	12	6	6	6	6
IR, $\nu_{N=O_2}$	No	No	Small	Small	Strong	Strong	Strong	Strong	Small	Small

2.3 树脂 4 的合成 按文献[5]方法还原树脂 3. IR 图显示硝基的反对称和对称伸缩振动吸收峰 1 528 和 1 351  $\text{cm}^{-1}$  完全消失,同时出现氨基在 3 500 和 3 374  $\text{cm}^{-1}$  处的 2 个吸收带. 3 500  $\text{cm}^{-1}$  处有细微的裂分,可能是自由氨基的  $\nu(\text{NH}_2, \text{as})$  和  $\nu(\text{NH}_2, \text{s})$  吸收. 3 374  $\text{cm}^{-1}$  处宽的吸收带则是形成氢键氨基的吸收. 氨基形成的氢键可能是分子内氢键或者分子间的氢键.

2.4 裂解关环反应 将树脂 4 在  $\text{NEt}_3/\text{MeOH}$  溶液的碱性条件下,裂解关环反应 24 h 后,红外光谱监测结果表明,树脂上的羰基(1 743  $\text{cm}^{-1}$ )和氨基(3 500  $\text{cm}^{-1}$ , 3 374  $\text{cm}^{-1}$ )特征吸收几乎完全消失,说明反应进行得比较完全,并成功地得到了目标化合物 5a 和 5b.

### 3 结 论

本文探索出了固相合成 7-氟-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮的方法,若改变苯环或杂环上的取代基,利用固相平行合成方法即可构建一个苯并噁嗪酮类化合物的组合物库,可极大加快寻找取代苯并噁嗪酮类先导化合物的速度. 并且本实验利用 KBr 压片 FTIR 技术监测优化发生在 Wang 树脂上的酯化、醚化、还原和裂解关环反应的实验结果表明,FTIR 技术给固相合成提供了关键的信息,其对固相合成具有极其重要的作用.

### 参 考 文 献

- [1] Akelah A., Sherrington D. C.. Chem. Rev. [J], 1981, **81**: 557—587
- [2] Huang M. Z., Huang K. L., Ren Y. G. *et al.*. J. Agric. Food Chem. [J], 2005, **53**: 7908—7914
- [3] Yan B., Charles F. J., Stewart W. M.. Tetrahedron [J], 1998, **54**: 11755—11766
- [4] Wolin H., Robert M. S.. Tetrahedron Lett. [J], 1999, **40**: 2665—2668
- [5] David R. B., Richard M., David C. R.. Tetrahedron Lett. [J], 1996, **37**: 3213—3216
- [6] Dueno E. E., Chu F., Kim S. I. *et al.*. Tetrahedron Lett. [J], 1999, **40**: 1843—1846

## Monitoring of Solid-phase Synthesis of 7-Fluoro-2H-1,4-benzoxazine-3(4H)-ones via FTIR Spectroscopy

HUANG Ming-Zhi<sup>1,2\*</sup>, CHEN Wei-Min<sup>1</sup>, HUANG Ke-Long<sup>3</sup>, HUANG Lu<sup>2</sup>, YANG Guang-Fu<sup>1\*</sup>

(1. Department of Chemistry, Central China Normal University, Wuhan 430079, China;

2. National Engineering Research Center for Agrochemicals, Hunan Research Institute of Chemical Industry, Changsha 410007, China;

3. College of Chemistry and Chemical Engineering, Central South University, Changsha 410083, China)

**Abstract** The solid-phase synthesis of 7-fluoro-1,4-2H-benzoxazine 3(4H)-ones on Wang resin *via* esterification, etherification, reduction, cyclization and cleavage reactions was studied, and the reaction conditions were optimized after analyzing the reaction kinetics according to the IR spectrum.

**Keywords** Combinatorial chemistry; Solid-phase organic synthesis; Infrared spectroscopy

(Ed.: H, J, Z)