

异香豆素类衍生物的卤化烷氧基化反应

孙慧敏, 何玉凯, 曹 阳*

(江苏海洋大学 江苏省海洋药物筛选重点实验室, 江苏 连云港 222005)

摘要: 以 *N*-溴代丁二酰亚胺 (NBS)、*N*-氯代丁二酰亚胺 (NCS) 分别为溴代、氯代试剂, 醇类化合物作为反应原料及溶剂, 实现了异香豆素类衍生物 3,4-位的卤化烷氧基化反应。室温 (25 °C) 下即可在 3,4-位之间发生加成反应, 合成具有潜在药理活性的异色满-1-酮类衍生物。对 4-溴-3-甲氧基-3-苯基异色满-1-酮 (IVa) 的合成反应条件进行了优化。结果表明, 当 $n(\text{NBS}) : n[3\text{-苯基-}4H\text{-异色满-1-酮 (IIIa)}] = 2.0 : 1$ 、IIIa 0.09 mmol、甲醇为 2 mL 时, 在 25 °C 下反应 7 h, 产物 IVa 的收率为 90%。在上述最佳反应条件下, 也可高收率 (80%~90%) 得到异色满-1-酮类衍生物。产物结构经 ¹HNMR、¹³CNMR 和 HRMS 确定。

关键词: 异香豆素类衍生物; 卤化烷氧基化; 异色满-1-酮类衍生物; 加成反应; 精细化工中间体

中图分类号: TQ460.1 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214 (2022) 04-0859-06

Halogenation oxyalkylation reaction of isocoumarin derivatives

SUN Huimin, HE Yukai, CAO Yang*

(Jiangsu Key Laboratory of Marine Pharmaceutical Compound Screening, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005, Jiangsu, China)

Abstract: Bromination oxyalkylation of isocoumarin derivatives at 3,4-position with *N*-bromosuccinimide (NBS) or *N*-chlorosuccinimide (NCS) as bromination reagent or chlorinated reagent, alcohols as solvent and raw materials was realized. Isochroman-4-one derivatives with potential pharmacological activity were synthesized by addition reaction between 3,4-sites at room temperature (25 °C). The reaction conditions for the synthesis of 4-bromo-3-methoxy-3-phenylisochroman-1-one (IVa) were optimized. The results showed that under the conditions of $n(\text{NBS}) : n[3\text{-phenyl-}4H\text{-isochroman-1-one (IIIa)}] = 2.0 : 1$, compound IIIa of 0.09 mmol, methanol of 2 mL, reaction temperature of 25 °C and reaction time of 7 h, the yield of compound IVa was up to 90%. Isocouman-1-one derivatives with high yields (80%~90%) were obtained under the above-mentioned conditions. The structures of products were determined by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS.

Key words: isocoumarin derivatives; halogenation oxyalkylation; isochroman-1-one derivatives; addition reaction; fine chemical intermediates

异色满类衍生物作为一类重要的杂环化合物在药物发展史上有着巨大的贡献, 自 20 世纪 60 年代起, 异色满类化合物作为香料已受到各国研究人员的关注^[1-2]。此外, 异色满类衍生物具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等多种药理活性, 成为十分有潜力的先导化合物^[3]。其中, 异色满酮类化合物结构中的苯并六元环内酯是天然药物中常见的生物活性分子的重要组成部分^[4-6], 如 Ajudazol A 作为一种重要的药

物基本骨架, 具有广泛的药理活性^[7-8], 因而受到研究人员的广泛关注。

2008 年, HOJO 等^[9]通过一价钪催化的[4+2]环加成反应, 合成了一系列 3-位烯基化异色满酮, 但使用 Sonogashira 偶联反应扩展底物时, 芳基卤的大位阻使反应活性降低, 从而影响目标产物的收率; 2009 年, ZARRABI 等^[10]以 2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮为底物, 过硫酸钾为氧化剂, 在强酸条件下通过 Baeyer-

收稿日期: 2021-09-22; 定用日期: 2021-12-13; DOI: 10.13550/j.jxhg.20210959

基金项目: 江苏省研究生科研与实践创新计划项目 (SJCX20_1211); 江苏海洋大学人才引进科研基金 (KQ21001)

作者简介: 孙慧敏 (1996—), 女, 硕士生, E-mail: 13003476151@163.com。联系人: 曹 阳 (1990—), 男, 讲师, E-mail: 2020000088@jou.edu.cn。

Villiger 氧化重排反应合成了一系列异色满酮类化合物,然而该反应使用强酸、强氧化剂,会使对其较为敏感的底物不能很好地被兼容^[11]。2011年,EGAN等^[12]通过异苯并呋喃区域选择性的烷基化和氧化重排合成了4-羟基异色满-1-酮。然而,终产物需经4步获得,操作难度大大增加。2018年,RYU等^[13]以三乙胺作为自由基引发剂,在非金属反应条件下实现了邻碘苯乙醇的羰基化环合反应,但该反应需要在高温高压下进行,在有机合成中的实用性受限。2021年,张广威等^[14]以5-烯丙氧基间苯二甲酸二甲酯为底物,通过Claisen重排反应合成了3-甲基-5-羟基-7-羧基异色满-1-酮,该反应具有环境友好、操作简便等特点,但在反应过程中随着Claisen重排反应的发生,迁移至邻位后的烯丙基会与邻位的羟基或羧基进一步发生亲核加成反应,使所得产物选择性不高,从而降低了产物收率^[15-17]。

本文拟以异香豆素类衍生物作为底物,在室温(25℃)下与卤化试剂*N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)、*N*-氯代丁二酰亚胺(NCS)和醇类化合物发生3,4-位的加成反应,完全单一转化成异色满-1-酮类化合物,考察最佳反应条件,并探索底物范围及反应可能的机理,以期在非金属温和的条件下探索一种绿色环保、简单高效、原料简单易得的合成具有潜在药理活性的异色满-1-酮类化合物方法,为其工业化提供理论支撑。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

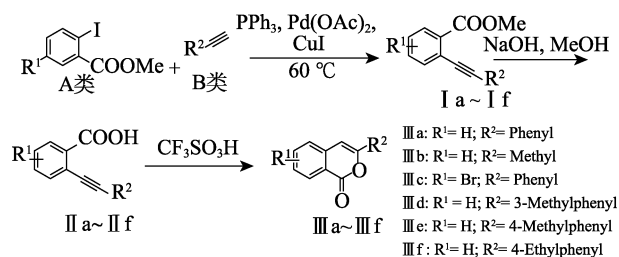
邻碘苯甲酸甲酯,AR,毕得医药科技有限公司;苯乙炔、碘化亚铜(CuI)、NCS,AR,阿拉丁化学试剂(上海)有限公司;三氟甲磺酸(CF₃SO₃H)、三苯基磷(PPh₃),AR,九鼎化学(上海)科技有限公司;NaOH、NaCl、Na₂CO₃、甲醇(MeOH)、乙醇、石油醚(60~90℃)、乙酸乙酯、二氯甲烷、正丁醇,AR,上海沪试化工有限公司;三氟乙醇、三氘代甲醇、浓盐酸、NBS、对甲基苯乙炔、间甲基苯乙炔、4-乙基苯乙炔、无水硫酸钠、醋酸钯[Pd(OAc)₂]、5-溴-2-碘苯甲酸甲酯,AR,阿达玛斯试剂(上海)有限公司;硅胶板、柱层析硅胶(200~300目),青岛海洋化工有限公司。

Avance III 500 MHz 液体核磁共振波谱仪,德国 Bruker 公司;Q Exactive HF 液质联用仪(ESI 离子源),美国赛默飞世尔科技公司。

1.2 合成方法

1.2.1 异香豆素类衍生物(III a~III f)的合成

异香豆素类衍生物(III a~III f)的合成按照文献[18-20]进行,底物合成路线如下所示:



以底物3-苯基-4*H*-异色满-1-酮(III a)的合成为例。向100 mL圆底烧瓶中依次加入邻碘苯甲酸甲酯1.0 g(3.80 mmol)、PPh₃ 0.1 g(0.38 mmol)、Pd(OAc)₂ 17 mg(0.075 mmol)、CuI 14.5 mg(0.076 mmol)、三乙胺(20 mL)。在N₂保护下室温搅拌5 min,然后加入苯乙炔465 mg(4.56 mmol)。60℃下冷凝回流搅拌过夜。冷却后减压浓缩,加入CH₂Cl₂ 30 mL稀释,用水洗3次,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸馏除溶剂,通过柱层析[V(石油醚):V(乙酸乙酯)=100:1]纯化,最终得710 mg黄色油状物2-(苯乙炔基)苯甲酸甲酯(I a),收率79%。

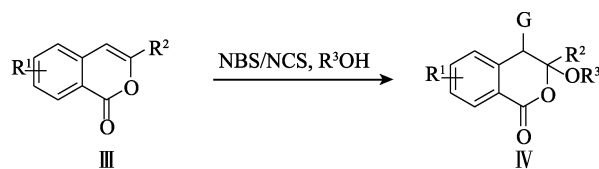
将化合物I a 236 mg(1 mmol)溶于混合溶剂(20 mL甲醇和10 mL乙醇)中,加入NaOH 7 mL(2 mol/L),在室温下搅拌2 h,薄层色谱法(TLC)监测原料全部被转化后减压浓缩。残留物溶于30 mL水中,加入乙酸乙酯洗涤2次,然后用1 mol/L的稀盐酸调至pH=4~5后,用乙酸乙酯萃取,收集有机相,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得白色固体2-(苯乙炔基)苯甲酸(II a)196 mg,收率为81.4%,熔点:119~120℃。

将化合物II a 110 mg(1 mmol)溶于3 mL三氟甲磺酸中,6 h后TLC监测,原料点消失后进行后处理。先将反应物滴加到大量水中,加入饱和Na₂CO₃溶液至溶液呈碱性,用乙酸乙酯萃取3次,再用饱和NaCl溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得93.5 mg化合物III a,收率85%,熔点:75~77℃。

以下化合物的制备过程同上,使用苯环上有取代基的邻碘苯甲酸甲酯类化合物和取代的炔类化合物反应即可。其中,3-甲基-4*H*-异色满-1-酮(III b),收率91%,熔点:71~73℃;7-溴-3-苯基-4*H*-异色满-1-酮(III c),收率90%,熔点:187~189℃;3-(3-甲基苯基)-4*H*-异色满-1-酮(III d)收率80%,熔点:72~73℃;3-(4-甲基苯基)-4*H*-异色满-1-酮(III e),收率79%,熔点:106~107℃;3-(4-乙基苯基)-4*H*-异色满-1-酮(III f),收率75%,熔点:52~54℃。

1.2.2 异色满-1-酮类衍生物的合成

合成路线如下所示:



IVa: III a, R³=CH₃; G=Br;
 IVb: III a, R³=CH₂CH₃; G=Br;
 IVc: III a, R³=CH₂CF₃; G=Br;
 IVd: III a, R³=(CH₂)₃CH₃; G=Br;
 IVe: III a, R³=CD₃; G=Br;
 IVf: III a, R³=CH₃; G=Cl;

IVg: III a, R³=CH₂CH₃; G=Cl;
 IVh: III b, R³=CH₃; G=Br;
 IVi: III c, R³=CH₃; G=Br;
 IVj: III d, R³=CH₃; G=Br;
 IVk: III e, R³=CH₃; G=Br;
 IVl: III f, R³=CH₃; G=Br

以 4-溴-3-甲氧基-3-苯基异色满-1-酮(IV a) 的合成为例。取中间体 III a 20 mg (0.09 mmol)、NBS 32 mg (0.18 mmol)、甲醇 2 mL 于反应试管中, 25 °C 下搅拌 7 h, TLC 监测反应, 反应停止后直接通过柱层析 [V(石油醚): V(乙酸乙酯)=60:1] 进行纯化, 最终得到 27 mg 目标产物 IV a, 白色固体, 收率 90%; 熔点: 168~170 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar—H), 7.69 (dd, *J* = 11.7、4.2 Hz, 3H, Ar—H), 7.59~7.50 (m, 3H, Ar—H), 7.48 (dd, *J* = 7.2、4.3 Hz, 2H, Ar—H), 5.33 (s, 1H, Ar—CH—Br), 3.16 (s, 3H, —OCH₃)。¹³CNMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 162.54, 139.61, 136.32, 134.46, 130.60, 129.53, 129.38, 128.54, 127.99, 123.35, 105.83, 52.89, 48.83。HRMS (ESI), *m/z*: [M+Na]⁺理论值 354.9940; 测试值 354.9940。

将中间体 III a 放大 50 倍, 扩大到 1.0 g (4.5 mmol), 再将 NBS 1.6 g (9 mmol)、甲醇 30 mL 加入圆底烧瓶中, 室温下反应 7 h, 纯化后得产物 IV a, 3 次实验得到的产物分别为 1.364、1.379、1.348 g, 取平均值后收率可达 91%。

化合物 IV a~IV l 的制备过程同上, 分别以中间体 III a、III b、III c、III d、III e、III f 为底物, 在上述反应条件下制备。

以 III a、乙醇、NBS 为原料, 得到白色固体 4-溴-3-乙氧基-3-苯基异色满-1-酮(IV b), 收率 88%; 熔点: 161~163 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar—H), 7.73~7.69 (m, 2H, Ar—H), 7.67 (dd, *J* = 7.6、1.3 Hz, 1H, Ar—H), 7.55~7.46 (m, 5H, Ar—H), 5.32 (s, 1H, Ar—CH—Br), 3.57 (dq, *J* = 9.8、7.1 Hz, 1H, —OCH₂—), 3.32 (dq, *J* = 9.8、7.1 Hz, 1H, —OCH₂—), 0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃)。¹³CNMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 162.81, 139.75, 137.17, 134.34, 130.42, 129.38, 129.27, 128.43, 128.09, 123.43, 105.70, 77.27, 77.02, 76.76, 61.62, 49.10, 15.12。HRMS (ESI), *m/z*: [M+Na]⁺理论值 369.0097; 测试值 369.0099。

以 III a、2,2,2-三氟乙醇、NBS 为原料, 得到白色固体 4-溴-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-苯基异色满-1-酮(IV c), 收率 85%; 熔点: 156~158 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.22 (dd, *J* = 7.8、0.6 Hz, 1H, Ar—H), 7.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H, Ar—H), 7.70 (dd, *J* = 7.6、1.3 Hz, 1H, Ar—H), 7.58~7.53 (m, 4H, Ar—H), 7.53~7.49 (m, 1H, Ar—H), 5.40 (s, 1H, Ar—CH—Br), 3.86 (dq, *J* = 11.8、8.5 Hz, 1H, —OCH₂—), 3.59 (dq,

J = 11.8、8.3 Hz, 1H, —OCH₂—)。¹³CNMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 161.57, 138.87, 135.39, 134.71, 134.71, 130.61, 130.24, 129.69, 128.92, 128.01, 122.87, 105.33, 62.86, 62.58, 47.81。HRMS (ESI), *m/z*: [M+Na]⁺理论值 422.9814; 测试值 422.9819。

以 III a、正丁醇、NBS 为原料, 得到白色固体 4-溴-3-丁氧基-3-苯基异色满-1-酮(IV d), 收率 80%; 熔点: 55~57 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.20 (dd, *J* = 7.7、0.5 Hz, 1H, Ar—H), 7.67 (dd, *J* = 7.2、4.4 Hz, 2H, Ar—H), 7.64 (dd, *J* = 7.6、1.3 Hz, 1H, Ar—H), 7.53~7.43 (m, 5H, Ar—H), 5.30 (s, 1H, Ar—CH—Br), 3.48 (dt, *J* = 9.6、6.8 Hz, 1H, —OCH₂—), 3.21 (dt, *J* = 9.6、6.3 Hz, 1H, —OCH₂—), 1.36~1.18 (m, 2H, —CH₂—), 1.08~0.95 (m, 2H, —CH₂—), 0.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃)。¹³CNMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 162.82, 139.75, 137.03, 134.31, 130.33, 129.37, 129.27, 128.44, 128.04, 126.75, 123.55, 105.49, 65.43, 49.14, 31.46, 18.88, 18.45, 13.53。HRMS (ESI), *m/z*: [M+Na]⁺理论值 397.0410; 测试值 397.0397。

以 III a、三氘代甲醇(CD₃OH)、NBS 为原料, 得到白色固体 4-溴-3-氘代甲氧基-3-苯基异色满-1-酮(IV e), 收率 88%; 熔点: 170~172 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar—H), 7.73~7.65 (m, 3H, Ar—H), 7.53 (dd, *J* = 13.7、7.3 Hz, 3H, Ar—H), 7.50~7.46 (m, 2H, Ar—H), 5.33 (s, 1H, Ar—CH—Br)。¹³CNMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 162.56, 139.62, 136.34, 134.46, 130.60, 129.53, 129.38, 128.54, 127.99, 126.84, 123.35, 105.81, 48.84。HRMS (ESI), *m/z*: [M+Na]⁺理论值 358.0129; 测试值 358.0118。

以 III a、甲醇、NCS 为原料, 得到白色固体 4-氯-3-甲氧基-3-苯基异色满-1-酮(IV f), 收率 87%; 熔点: 147~148 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar—H), 7.73~7.67 (m, 3H, Ar—H), 7.57 (dd, *J* = 11.0、4.2 Hz, 1H, Ar—H), 7.55~7.46 (m, 4H, Ar—H), 5.17 (s, 1H, Ar—CH—Cl), 3.17 (s, 3H, —OCH₃)。¹³CNMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 162.57, 138.67, 135.52, 134.52, 130.59, 129.60, 129.54, 128.58, 128.24, 126.96, 123.46, 106.15, 57.94, 52.35。HRMS (ESI), *m/z*: [M+Na]⁺理论值 311.0445; 测试值 311.0445。

以 III a、乙醇、NCS 为原料, 得到白色固体 4-氯-3-乙氧基-3-苯基异色满-1-酮(IV g), 收率 85%; 熔点: 145~147 °C; ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar—H), 7.70 (dd, *J* = 15.2、7.6 Hz, 3H, Ar—H), 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar—H), 7.50 (dq, *J* = 14.2、7.0 Hz, 4H, Ar—H), 5.16 (s, 1H, Ar—

CH—Cl), 3.57 (dq, $J = 9.8$ 、 7.1 Hz, 1H, —OCH₂—), 3.34 (dt, $J = 9.8$ 、 7.1 Hz, 1H, —OCH₂—), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃)。¹³CNMR (125 MHz, CDCl₃), δ : 162.82, 138.80, 136.38, 134.42, 130.41, 129.50, 129.39, 128.48, 128.32, 126.84, 123.54, 106.03, 61.08, 58.07, 15.09。HRMS (ESI), m/z : [M+Na]⁺理论值 325.0602; 测试值 325.0611。

以 III b、甲醇、NBS 为原料, 得到白色固体 4-溴-3-甲氧基-3-甲基异色满-1-酮 (IV h), 收率 85%; 熔点: 123~124 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 8.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ar—H), 7.66~7.58 (m, 2H, Ar—H), 7.52~7.46 (m, 2H, Ar—H), 7.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar—H), 5.10 (s, 1H, Ar—CH—Br), 3.45~3.37 (m, 3H, —OCH₃), 1.91 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H, Ar—CH₃)。¹³CNMR (125 MHz, CDCl₃), δ : 162.76, 139.44, 134.30, 130.37, 129.25, 128.06, 123.15, 104.71, 51.63, 47.87, 21.35。HRMS (ESI), m/z : [M+H]⁺理论值 270.9964; 测试值 270.9971。

以 III c、甲醇、NBS 为原料, 得到白色固体 4, 7-二溴-3-甲氧基-3-苯基异色满-1-酮 (IV i), 收率 89%; 熔点: 137~138 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 8.37 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, Ar—H), 7.79 (dd, $J = 8.1$ 、 2.0 Hz, 1H, Ar—H), 7.67 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, Ar—H), 7.56~7.46 (m, 3H, Ar—H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Ar—H), 5.28 (s, 1H, Ar—CH—Br), 3.16 (s, 3H, —OCH₃)。¹³CNMR (125 MHz, CDCl₃), δ : 161.37, 138.47, 137.38, 135.87, 133.46, 129.68, 129.54, 128.61, 125.00, 123.29, 106.00, 52.98, 48.03。HRMS (ESI), m/z : [M+Na]⁺理论值 432.9045; 测试值 432.9056。

以 III d、甲醇、NBS 为原料, 得到白色固体 4-溴-3-甲氧基-3-(3-甲基苯基)异色满-1-酮 (IV j), 收率 85%; 熔点: 177~178 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 8.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar—H), 7.68 (td, $J = 7.6$ 、 1.2 Hz, 1H, Ar—H), 7.53 (dd, $J = 10.9$ 、 4.3 Hz, 2H, Ar—H), 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar—H), 7.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar—H), 7.29 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, Ar—H), 5.32 (s, 1H, Ar—CH—Br), 3.16 (s, 3H, —OCH₃), 2.47 (s, 3H, Ar—CH₃)。¹³CNMR (125 MHz, CDCl₃), δ : 162.65, 139.69, 138.29, 136.20, 134.43, 130.58, 130.26, 129.35, 128.43, 127.96, 123.38, 105.88, 52.87, 48.86, 21.62。HRMS (ESI), m/z : [M+Na]⁺理论值 369.0097; 测试值 369.0104。

以 III e、甲醇、NBS 为原料, 得到白色固体 4-溴-3-甲氧基-3-(4-甲基苯基)异色满-1-酮 (IV k), 收率 81%; 熔点: 166~167 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 8.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar—H), 7.67 (td, $J = 7.5$ 、 1.1 Hz, 1H, Ar—H), 7.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ar—H), 7.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar—H), 7.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar—H),

7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar—H), 5.32 (s, 1H, Ar—CH—Br), 3.15 (s, 3H, —OCH₃), 2.45 (s, 3H, Ar—CH₃)。¹³CNMR (125 MHz, CDCl₃), δ : 162.65, 139.70, 139.48, 134.40, 133.34, 130.57, 129.34, 129.25, 127.96, 123.39, 105.95, 52.81, 49.03, 21.31。HRMS (ESI), m/z : [M+Na]⁺理论值 369.0097; 测试值 369.0099。

以 III f、甲醇、NBS 为原料, 得到白色固体 4-溴-3-(4-乙基苯基)-3-甲氧基异色满-1-酮 (IV l), 收率 80%; 熔点: 94~96 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 8.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar—H), 7.67 (td, $J = 7.6$ 、 1.2 Hz, 1H, Ar—H), 7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ar—H), 7.53 (dd, $J = 11.0$ 、 4.3 Hz, 1H, Ar—H), 7.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar—H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ar—H), 5.32 (s, 1H, Ar—CH—Br), 3.16 (s, 3H, —OCH₃), 2.75 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar—CH₂—), 1.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, Ar—CH₃)。¹³CNMR (125 MHz, CDCl₃), δ : 162.68, 145.65, 139.73, 134.39, 133.51, 130.57, 129.32, 127.97, 127.94, 123.41, 105.97, 52.83, 49.05, 28.58, 15.22。HRMS (ESI), m/z : [M+Na]⁺理论值 383.0253; 测试值 383.0246。

2 结果与讨论

2.1 反应条件的考察

按照 1.2.2 节实验方法, 保持其他条件不变, 改变其中一个因素来考察不同反应条件对产物 IV a 收率的影响。

2.1.1 反应时间对收率的影响

反应时间对 IV a 收率的影响见表 1。由表 1 可知, 7 h 内 IV a 收率随着反应时间的增加而增加, 7 h 后收率几乎不变。因此, 确定最佳反应时间为 7 h。

表 1 反应时间对 IV a 收率的影响

	反应时间/h					
	1	3	5	7	8	9
收率/%	30	55	74	90	90	90

2.1.2 反应温度对收率的影响

反应温度对 IV a 收率的影响见表 2。由表 2 可知, 随着温度的升高, IV a 的收率先增加后不断下降, 当反应温度为 25 °C 时, 收率达到最大, 为 90%。因此, 确定反应最佳温度为 25 °C, 即可得最大收率。

表 2 反应温度对化合物 IV a 收率的影响

	反应温度/°C					
	-10	0	25	35	45	60
收率/%	82	82	90	90	87	80

2.1.3 n (卤代试剂) : n (III a)对收率的影响

n (卤代试剂) : n (III a)对IV a、IV f 收率的影响见表3。由表3可知, 随着卤代试剂(NBS/NCS)物质的量逐渐增加, 对应的产物IV a、IV f 的收率也不断增加, 当 n (卤代试剂) : n (III a)=2.0 : 1时, 产物最大收率分别为90%、87%, 之后再增加卤代试剂的物质的量, 收率几乎不变。

表3 n (卤代试剂) : n (III a)对IV a、IV f 收率的影响Table 3 Effect of n (halogenated agents) : n (III a) on yield of compounds IV a and IV f

	n (NBS) : n (III a)					
	1.0 : 1	1.1 : 1	1.2 : 1	1.5 : 1	2.0 : 1	3.0 : 1
IV a 收率/%	69	71	72	88	90	90
	n (NCS) : n (III a)					
	1.0 : 1	1.1 : 1	1.2 : 1	1.5 : 1	2.0 : 1	3.0 : 1
IV f 收率/%	60	65	65	79	87	86

综上所述, 产物IV a 合成的最佳条件为 n (卤代试剂) : n (III a)=2.0 : 1、底物III a 20 mg(0.09 mmol)、甲醇为2 mL, 在室温下反应7 h。

2.2 反应底物扩展

在上述最佳反应条件下, 分别与甲醇、乙醇、三氟乙醇、正丁醇、三氟代甲醇反应, 得到扩展产物

IV a~IV l, 反应结果见表4。

表4 产物(IV a~IV l)的收率
Table 4 Yields of products IV a~IV l

	扩展产物					
	IV a	IV b	IV c	IV d	IV e	IV f
收率/%	90	88	85	80	88	87
	IV g	IV h	IV i	IV j	IV k	IV l
	收率/%	85	85	89	85	81

随着醇类位阻的不断增大, 产物收率呈下降趋势, 同时伴随 R^2 取代基位阻增大, 收率不断降低。卤代试剂NBS比NCS获得的收率更高, 这是由于NBS经历了一个更稳定的溴鎓离子中间体。

2.3 单晶结构测定

IV a 的单晶结构如图1所示。

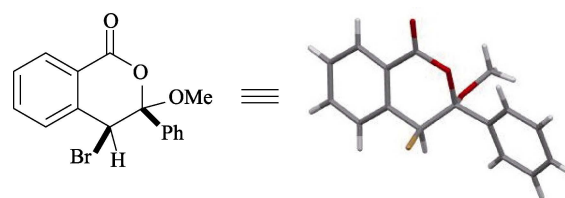


图1 IV a 的单晶结构

Fig. 1 Crystallographic structure of IV a

表5 化合物IV a 晶体的数据
Table 5 Data of compound IV a

晶体数据和结构细化		晶体数据和结构细化	
编号	0708CY_0m	单胞密度/(g/cm ³)	1.575
分子式	C ₁₆ H ₁₃ BrO ₃	衍射线波长/mm ⁻¹	2.929
相对分子质量	333.17	单胞中电子的数目	672.0
温度/K	296(2)	晶体尺寸/mm ³	0.18×0.16×0.15
晶系	单斜晶体	衍射	Mo K _α (λ = 0.71073)
空间群	P2 ₁ /n	衍射收集角度/(°)	4.782 ~ 55.080
a/nm	0.8458(5)	衍射指标范围	-7 ≤ h ≤ 10, -21 ≤ k ≤ 22, -1 ≤ l ≤ 12
b/nm	1.7034(11)	衍射点收集	8480
c/nm	0.9755(6)	独立衍射点	3212 [R _{int} = 0.0408, R _{sigma} = 0.0579]
α/(°)	90	数据限制性参数	3212/0/182
β/(°)	91.070(10)	基于F ² 的GOOF值	1.026
γ/(°)	90	对于可观测衍射点的残差因子R值	R ₁ = 0.0450, wR ₂ = 0.1154
体积/nm ³	1.4052(15)	对于全部衍射点的残差因子R值	R ₁ = 0.0806, wR ₂ = 0.1299
单位晶胞中所含分子个数	4	精修后残余电子密度的峰、谷值/(e/nm ³)	0.93/-0.46

2.4 反应机理推测

根据已知文献[21-22]提出了可能的反应机理, 见图2。首先在甲醇中, 异香豆素3, 4-位的双键进攻NBS中的溴原子, 形成氧鎓离子中间体, 紧接着

溴原子上的孤对电子进攻氧鎓离子中间体得到比较稳定的溴鎓离子, 丁二酰亚胺阴离子夺取甲醇上的氢质子形成甲氧基负离子, 紧接着甲氧基负离子亲核进攻溴鎓离子中间体得到反式加成产物4-溴-3-甲

氧基-3-苯基异色满-1-酮类衍生物。

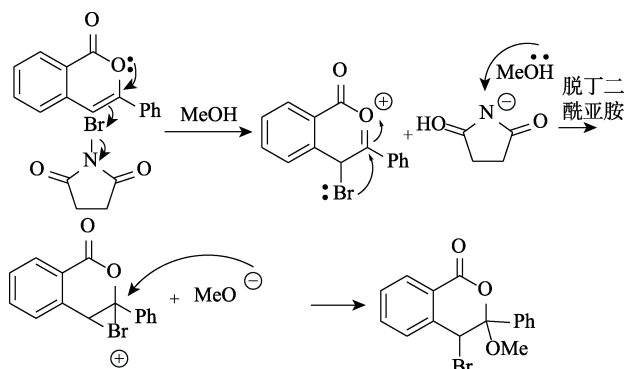


图 2 反应机理

Fig. 2 Reaction mechanism

3 结论

以异香豆素类衍生物作为底物，在室温下与卤化试剂 (NBS/NCS)、醇类化合物发生 3,4-位的加成反应，其中醇类化合物既作为原料又作为溶剂， n (卤代试剂)： n (III a)=2.0 : 1, III a 0.09 mmol, 室温(25 °C)反应 7 h, 即可得到 90%收率的异色满-1-酮类化合物。并在最佳反应条件下进一步探索反应可能的机理。

该方法操作简单、条件温和、室温下反应收率良好，且放大后收率依然稳定，极大地扩展了异色满-1-酮类化合物的合成途径并具有工业化潜力。

参考文献:

- [1] LIU Y H (刘宇红), XIONG P W (熊培文), WANG Z C (王振川), *et al.* Synthesis and progress of isochroman flavoring compounds[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 1994, 11(6): 24-27.
- [2] LU P X (陆培溪). A novel tricyclic heterochromatic synthetic musk[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 1989, 6(5): 29-30.
- [3] ZHAO Z F, KANG K W, YUE J X, *et al.* Research progress in biological activities of isochroman derivatives[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2021, 210: 113073-113080.
- [4] FENG Z L, VIVIANE N, NENKEP L, *et al.* Biotransformation of bioactive (-)-mellein by a marine isolate of bacterium *Stappia* sp.[J]. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2010, 20(6): 985-987.
- [5] HIGGINS C A, DELBEDERI Z, MCGAREL K, *et al.* Synthesis and *in vitro* and *in vivo* evaluation of a series of dihydroisocoumarin derivatives conjugated with fatty acids, alcohols, and amines as potential anticancer agents[J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2009, 20(9): 1737-1751.
- [6] KOUJI K, KAZUNORI T, ISOKO K, *et al.* Synthesis, structure, and cytotoxicity studies of some fungal isochromanes[J]. *Journal of Natural Products*, 2013, 76(9): 1737-1745.
- [7] PAN F Y (潘富友), ZHANG S W (张孙玮). A new chromogenic agent 1-(2-imidazolazo)-2-naphthol-4-sulfonic acid as a complexometric titration indicator[J]. *Chinese Journal of Analysis Chemistry (分析化学)*, 1992, 20(6): 674-676.
- [8] CAI R X (蔡汝秀), WANG L S (王丽莎), CHENG L (程俐), *et al.* Direct photometric determination of trace rare earth in human hair[J]. *Physical Testing and Chemical Analysis Part B: Chemical Analysis (理化检验: 化学分册)*, 1988, 24(1): 2-4.
- [9] HOJO D, NOGUCHI K, HIRANO M, *et al.* Enantioselective synthesis of spirocyclic benzopyranones by rhodium-catalyzed intermolecular [4+2] annulation[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2008, 47(31): 5820-5822.
- [10] ZARRABI S, MAHMOODI N O, TABATABAEIAN K, *et al.* Baeyer-Villiger oxidation of cyclic ketones utilizing potassium peroxydisulfate (K₂S₂O₈) or sodium perborate (NaBO₃) in acidic media[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2009, 20(12): 1400-1404.
- [11] GE X M (葛晓敏). A new method and mechanism of synthesis of isochromanone[D]. Taiyuan: Shanxi University (山西大学), 2019.
- [12] EGAN B A, PARADOWSKI M, THOMAS L H, *et al.* Regiocontrolled rearrangement of isobenzofurans[J]. *Organic Letters*, 2011, 13(8): 2086-2089.
- [13] RYU L, FUKUYAMA T, BANDO T. Electron-transfer-induced intramolecular Heck carbonylation reactions leading to benzolactones and benzolactams[J]. *Synthesis*, 2018, 50(15): 3015-3021.
- [14] ZHANG G W (张广威), HU H H (胡海慧), LI S S (李双双), *et al.* Synthesis of 3-methyl-5-hydroxy-7-carboxyl heterochroman-1-ketone by hydrothermal driven Claisen rearrangement-nucleophilic addition series reaction[J]. *Chinese Journal of Synthetic Chemistry (合成化学)*, 2021, 29(2): 100-104.
- [15] SUN L Q, TAKAKI K, CHEN J, *et al.* *N*-{2-[2-(4-phenylbutyl) benzofuran-4-yl]cyclopropylmethyl}acetamide: An orally bioavailable melatonin receptor agonist[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2004, 14(20): 5157-5160.
- [16] SUN L Q, TAKAKI K, CHEN J, *et al.* (*R*)-2-(4-phenylbutyl) dihydrobenzofuran derivatives as melatonergic agents[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2005, 15(5): 1345-1349.
- [17] SCHAEZTER J, EDMUNDS A J F, GAUS K, *et al.* Efficient synthesis of fused bicyclic ethers and their application in herbicide chemistry[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, 24(19): 4643-4649.
- [18] ALEXEY Y D, DMITRY V D, MIKHAIL K, *et al.* Gold-catalyzed oxidation of internal alkynes into benzils and its application for one-pot synthesis of five-, six-, and seven-membered azaheterocycles[J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2019, 2019(8): 1856-1864.
- [19] QIAO J, JIA X W, LI P Y, *et al.* Gold-catalyzed rapid construction of nitrogen-containing heterocyclic compound library with scaffold diversity and molecular complexity[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2019, 361(6): 1419-1440.
- [20] UCHIYAMA M, OZAWA H, TAKUMA K, *et al.* Regiocontrolled intramolecular cyclizations of carboxylic acids to carbon-carbon triple bonds promoted by acid or base catalyst[J]. *Organic Letters*, 2006, 8(24): 5517-5520.
- [21] CHOI H Y, SRISOOK E, JANG K S, *et al.* Electrophilic aromatic addition reaction: Electrophilic attack at an aromatic H substituent position[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2005, 70(4): 1222-1226.
- [22] VAN DER LINDE J, HAVINGA E. The addition of bromine to phenanthrene in methanol as a solvent[J]. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 1965, 84(8): 1047-1058.