

doi: 10.3969/j.issn.2095-0411.2024.04.001

可见光诱导 6H-苯并[c]苯并吡喃及 二氢菲啉衍生物的合成

杨 森, 胡 浩, 陈 铭

(常州大学 石油化工学院, 江苏 常州 213164)

摘要: 开发出了可见光诱导的分子内 C—H 芳基化反应, 合成了一系列 6H-苯并[c]苯并吡喃及二氢菲啉衍生物。合成得到的产物用¹H NMR 以及¹³C NMR 进行结构表征。与传统方法相比, 该方法利用清洁可再生的光能驱动化学反应, 避免了高温、高压等严格的反应条件。此外, 该方法具有原料易得、底物适用范围广泛、反应条件温和、操作简单等优点。

关键词: 可见光诱导; C—H 芳基化; 6H-苯并[c]苯并吡喃; 二氢菲啉; 杂环化合物

中图分类号: O 621.3

文献标志码: A

文章编号: 2095-0411(2024)04-0001-07

Visible-light-induced synthesis of 6H-benzo[c]chromene and dihydrophenanthridine derivatives

YANG Sen, HU Hao, CHEN Ming

(School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

Abstract: An intramolecular C—H arylation reaction was established for the construction of a series of 6H-benzo[c]chromene and dihydrophenanthridine derivatives under visible light irradiation. The products were characterized by ¹H NMR and ¹³C NMR spectra. Compared with traditional methods, this method uses clean and renewable light energy to drive reactions, avoiding strict reaction conditions such as high temperature and high pressure. In addition, this method has the advantages of easily available starting materials, broad substrate scopes, mild reaction conditions and simple operation.

Key words: visible-light-induced; C—H arylation; 6H-benzo[c]chromene; dihydrophenanthridine; heterocyclic compounds

收稿日期: 2023-12-11。

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(22101034); 江苏省高等学校基础科学(自然科学)研究资助项目(21KJD150002); 江苏省绿色催化材料与技术实验室开放课题基金资助项目(BM2012110)。

作者简介: 杨森(1992—), 男, 河南信阳人, 博士, 讲师。通信联系人: 陈铭(1988—), E-mail: chenming0228@cczu.edu.cn

引用本文: 杨森, 胡浩, 陈铭. 可见光诱导 6H-苯并[c]苯并吡喃及二氢菲啉衍生物的合成[J]. 常州大学学报(自然科学版), 2024, 36(4): 1-7.

含氮(氧)杂环分子是天然产物、药物和生物活性分子中广泛存在的结构单元。2012 年,美国 FDA 批准的小分子药物中,含氮药物的比例高达 55%^[1]。其中,6H-苯并[c]苯并吡喃及二氢菲啉衍生物是一类较具代表性的氧杂、氮杂化合物,因该结构单元具有良好的抗菌消炎、抗肿瘤、抗病毒、抗白血病、镇痛等功效而被广泛地应用于药物合成研究^[2-3]。如 Cannabinol 类似物具有止吐、镇痛和抗惊厥等特性^[4](图 1(a));从布氏杆菌中分离得到的 Pulchrol 具有优异的抗原虫活性^[5](图 1(b));此外,天然生物碱 5,6-二氢菲啉衍生物对乙酰胆碱酯酶具有较强的抑制活性^[6](图 1(c));具有手性结构的 5,6-二取代的二氢菲啉衍生物可以作为缓激肽 B₁ 拮抗剂^[7](图 1(d))。

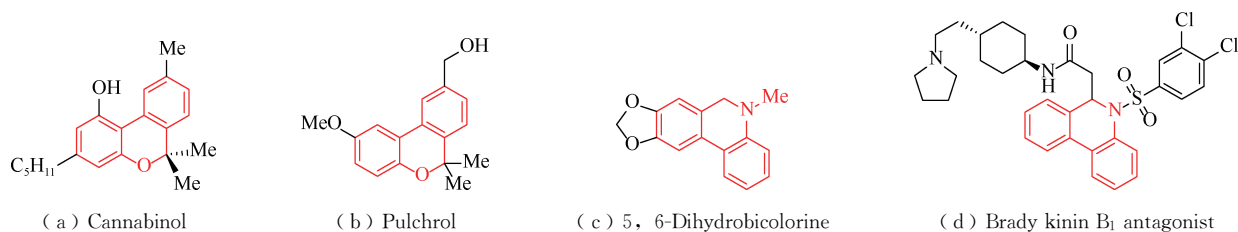


图 1 具有 6H-苯并[c]苯并吡喃和二氢菲啉结构单元的天然产物

Fig.1 Natural products with the 6H-benzo[c]chromene and dihydrophenanthridine moiety

可见,6H-苯并[c]苯并吡喃及二氢菲啉衍生物具有独特的生物药理活性,这促使科研人员开发新颖高效的策略来制备这类化合物。金催化下芳基三甲基硅烷发生分子内的芳烃芳基化反应能够以较优的收率得到环化产物,其中包括一系列 6H-苯并[c]苯并吡喃衍生物^[8]。苄氧基苯基重氮盐在钯催化下发生分子内的 C—H 活化可以制备具有各种官能团和取代模式的 6H-苯并[c]苯并吡喃衍生物^[9]。芳香羧酸与芳基溴代物的分子内脱羧偶联同样可以制备这类化合物^[10]。此外,邻卤苄基芳基醚或邻卤苄基芳基胺作为一类易制备的原料,在 6H-苯并[c]苯并吡喃及二氢菲啉衍生物的合成中发挥着巨大的作用。以大位阻的羧酸作为配体能够加速这类底物的分子内 C(sp²)—H 芳基化过程^[11-12]。在微波辐射下,邻溴苄基芳基胺能够发生分子内环化制备二氢菲啉衍生物^[13]。强碱叔丁醇钾(KO^tBu)具有特殊的反应特性,也被广泛用于 6H-苯并[c]苯并吡喃及二氢菲啉衍生物的合成之中^[14-15]。除此之外,钯催化剂在这类化合物的合成中最为常见。但是,较高的反应温度限制了这类结构的进一步开发与应用^[16]。可见光由于其清洁、温和、可再生等优点而受到人们的广泛关注。基于此,开发出了可见光诱导的分子内 C—H 芳基化方法,在温和、绿色的反应条件下制备了一系列 6H-苯并[c]苯并吡喃及二氢菲啉衍生物。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Bruker AVANCE III-300/400 MHz 测试产物的¹H NMR 和¹³C NMR;ZF-20D 暗箱式紫外分析仪(上海光豪分析仪器有限公司);Heidolph 磁力搅拌器;EYELA 旋转蒸发仪;柱层析硅胶(青岛海洋化工有限公司)。实验所用试剂均为分析纯,从安耐吉化学试剂公司购买,未进一步纯化直接使用。

1.2 实验方法

1.2.1 原料邻碘苄基芳基醚 1a~1d 的制备

将邻碘苄溴(297 mg, 1.0 mmol)、取代苯酚(1.5 mmol)和无水碳酸钾(207 mg, 1.5 mmol)混合于乙腈(5 mL)中。混合液室温搅拌 6~12 h,用薄层色谱法监测反应进程。反应结束后,用盐

水 (10 mL) 洗涤反应液, 水相用乙酸乙酯 (10 mL \times 2) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 然后减压除去溶剂, 残渣通过快速柱层析以 V(石油醚):V(乙酸乙酯)=80:1 混合液洗脱纯化, 得到邻碘苄基芳基醚 **1a~1d**, 如图 2 所示。

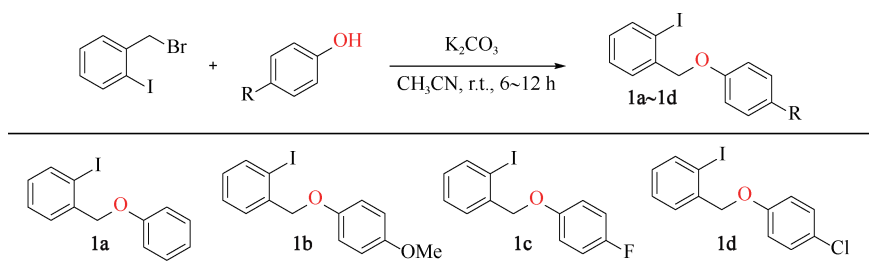


图 2 邻碘苄基芳基醚 **1a~1d** 的合成

Fig.2 Synthesis of the *o*-iodobenzyl arylethers **1a—1d**

1.2.2 原料邻碘苄基芳基胺 **1e~1h** 的制备

将邻碘苄溴 (297 mg, 1.0 mmol)、芳香胺 (1.5 mmol) 和无水碳酸钾 (207 mg, 1.5 mmol) 混合于乙腈 (5 mL) 中, 混合液室温搅拌 6~12 h (**1h** 反应温度为 80 °C), 用薄层色谱法监测反应进程。反应结束后, 用盐水 (10 mL) 洗涤反应液, 水相用乙酸乙酯 (10 mL \times 2) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 然后减压除去溶剂, 残渣通过快速柱层析以 V(石油醚):V(乙酸乙酯)=80:1 混合液洗脱纯化, 得到邻碘苄基芳基胺 **1e~1h**, 如图 3 所示。

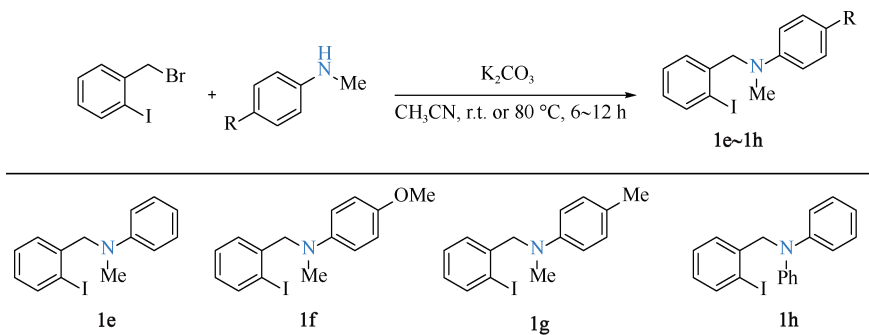


图 3 邻碘苄基芳基胺 **1e~1h** 的合成

Fig.3 Synthesis of the *o*-iodobenzyl arylamines **1e—1h**

1.2.3 目标化合物 **2** 的制备

向干燥的 4 mL 小瓶子中依次加入邻碘苄基芳基醚或邻碘苄基芳基胺 **1** (0.2 mmol), Pd(OAc)₂ (4.5 mg, 0.02 mmol), Xantphos (23 mg, 0.04 mmol) 和 Cs₂CO₃ (130 mg, 0.4 mmol)。将其直接转移到手套箱中, 向小瓶子中加入 2 mL 干燥的三氟甲苯 (PhCF₃)。将小瓶用盖子密封, 移出手套箱, 在 420 nm 波长的蓝色 LED 灯照射下室温搅拌 12 h。反应结束后, 混合物用 5 mL 丙酮稀释, 硅藻土过滤, 减压浓缩。残余物通过快速柱层析法以纯石油醚作为洗脱剂进行洗脱纯化, 得到产物 **2a~2h**。

2 结果与讨论

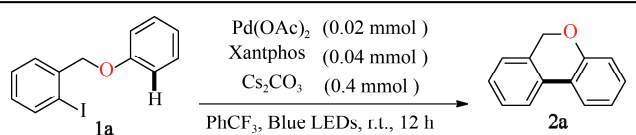
2.1 反应条件优化

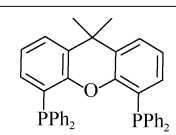
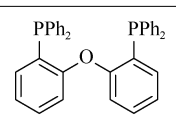
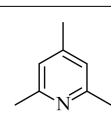
首先选用邻碘苄基芳基醚 **1a** 作为模型底物进行反应条件的优化, 实验结果见表 1。经过条件筛选发现以 0.02 mmol 的 Pd(OAc)₂ 作为催化剂, 0.04 mmol 的 Xantphos 作为配体, 0.4 mmol 的

Cs_2CO_3 作为碱,在三氟甲苯中能以 66% 的分离产率得到环化产物 **2a** (表 1, 第 1 行)。控制实验发现,不加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 Xantphos 时,反应无法顺利发生 (表 1, 第 2~3 行)。不加碱的情况下反应的转化率极低,只得到极少量的产物 (表 1, 第 4 行)。值得注意的是,在没有可见光照射的情况下,几乎没有目标产物的生成 (表 1, 第 5~6 行),这也证实了这是一个可见光促进的化学反应。DPEphos 与 Xantphos 具有相当的反应活性,产率稍有下降 (表 1, 第 7 行)。此外,以 K_2CO_3 和 K_3PO_4 作为碱时,也能够得到中等的产率 (表 1, 第 8~9 行)。相比之下,有机碱 2, 4, 6-三甲基吡啶的反应结果较差,只得到极少量的产物 (表 1, 第 10 行)。常见的溶剂苯、氟苯也具有良好的产率 (表 1, 第 11~12 行)。

表 1 反应条件优化

Table 1 Optimization of the reaction conditions

		
Entry	基于标准反应条件的改变	分离产率/%
1	None	66
2	无 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0
3	无 Xantphos	0
4	无 Cs_2CO_3	<5
5	无 Blue LEDs	0
6	无 Blue LEDs, 加热 90 °C	0
7	DPEphos 替代 Xantphos	60
8	K_2CO_3 替代 Cs_2CO_3	58
9	K_3PO_4 替代 Cs_2CO_3	62
10	2, 4, 6-Collidine 替代 Cs_2CO_3	<5
11	溶剂为 PhH	64
12	溶剂为 PhF	61

		
Xantphos	DPEphos	2, 4, 6-Collidine

2.2 反应底物扩展

在确定了最佳反应条件后,对该研究中光诱导的分子内 C—H 芳基化反应的底物范围进行了探索 (图 4)。首先,用一系列对位取代的苯酚制备了含不同官能团的邻碘苄基芳基醚底物。研究发现,强给电子的甲氧基取代基能够以较高产率得到目标产物 (图 4, **2b**)。氟原子取代的底物产率稍有降低 (图 4, **2c**)。此外,含有不稳定 C—Cl 的底物在该反应条件下也能够以中等产率得到目标产物 (图 4, **2d**)。此部分基于邻碘苄基芳基醚底物制备出了一系列 6H-苯并[c]苯并吡喃衍生物。

鉴于二氢菲啉衍生物良好的生物药理活性,继续探索了该方法在二氢菲啉衍生物合成中的应用。首先无取代的邻碘苄基芳基胺 **1e** 在该反应条件下能够以良好的产率得到目标二氢菲啉产物 (图 4, **2e**)。同样,强给电子的甲氧基取代基能够加速反应过程并以良好的产率得到目标产物 (图 4, **2f**)。

给电子能力稍弱的甲基取代基也能够得到中等产率的目标产物(图4, **2g**)。最后,当氮原子上的取代基都是苯基时反应也能够顺利发生,并以86%的分离产率得到大共轭的二氢菲啉衍生物(图4, **2h**)。

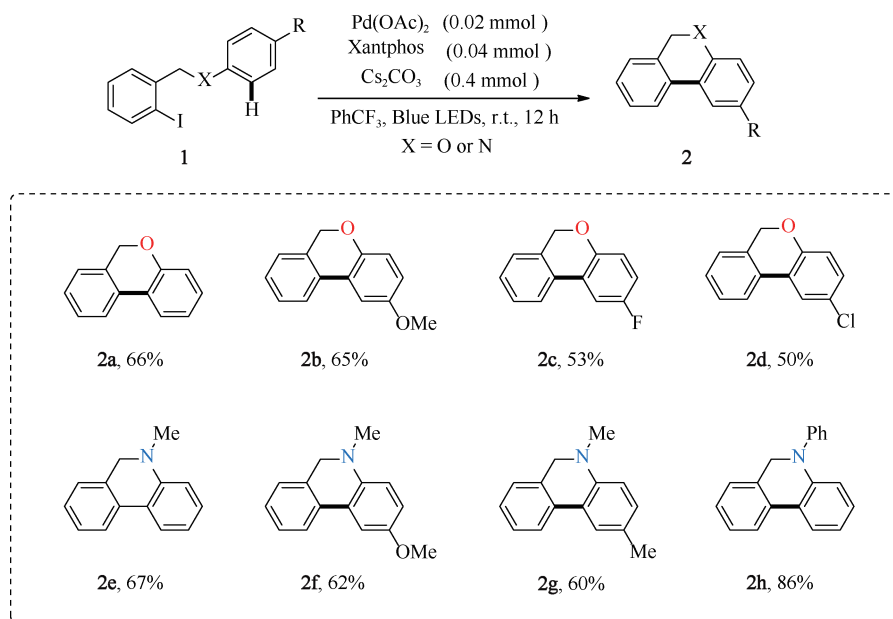


图4 底物范围

Fig.4 Substrates scope

2.3 反应机理研究

可能的反应机理如图5所示。在可见光的照射下,零价钯(Pd(0))对底物**1a**的C—I键进行氧化加成得到中间体**A**。随后,富电子的苯环邻位对二价钯物种发生亲电钯化反应生成中间体**B**。生成的中间体**B**经过还原消除就可以得到目标产物**2a**。还原消除得到的零价钯(Pd(0))继续进入下一个催化循环。

2.4 产物表征

2a: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75~7.67 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.30~7.21 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.05 (td, $J = 7.6$, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.1$, 1.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.7, 131.4, 130.1, 129.4, 128.4, 127.6, 124.6, 123.3, 122.1, 122.0, 117.3, 114.8, 68.4。波谱数据与文献报道一致^[15]。

2b: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61~7.56 (m, 1H), 7.31 (dd, $J = 7.7$, 1.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 7.4$, 1.3 Hz, 1H), 7.19~7.16 (m, 1H), 7.07 (ddd, $J = 7.3$, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.75~6.70 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.76 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.8, 148.8, 131.9, 130.1, 128.4, 127.8, 124.7, 123.6, 122.0, 117.9, 115.0, 108.3, 68.6, 55.8。波谱数据与文献报道一致^[15]。

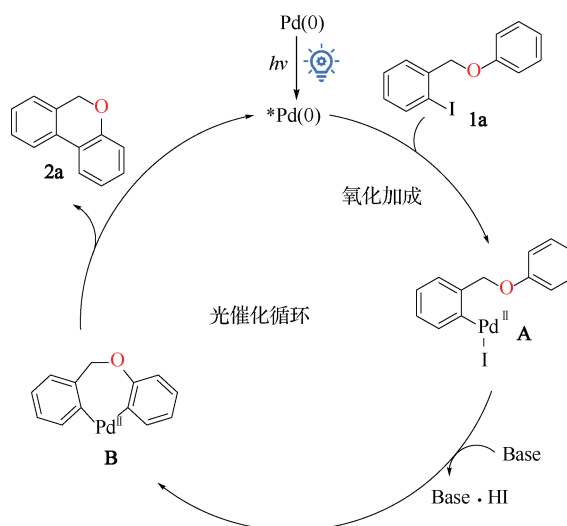


图5 可能的催化循环机理

Fig.5 A plausible catalytic mechanism

2c: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64~7.60 (m, 1H), 7.43~7.37 (m, 2H), 7.35~7.30 (m, 1H), 7.20~7.15 (m, 1H), 6.97~6.92 (m, 2H), 5.10 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158.1 (d, $J=238.9$ Hz), 150.7 (d, $J=2.1$ Hz), 131.5, 129.4 (d, $J=2.3$ Hz), 128.5, 128.3, 124.7, 124.1 (d, $J=8.1$ Hz), 122.2, 118.3 (d, $J=8.3$ Hz), 115.8 (d, $J=23.6$ Hz), 109.6 (d, $J=24.2$ Hz), 68.5。波谱数据与文献报道一致^[15]。

2d: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.66~7.57 (m, 1H), 7.37 (dd, $J=7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=6.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.21~7.10 (m, 2H), 6.95~6.85 (m, 1H), 5.08 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 153.2, 131.2, 129.03, 128.89, 128.6, 128.3, 127.1, 124.7, 124.3, 123.1, 122.1, 118.7, 68.4。波谱数据与文献报道一致^[15]。

2e: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (dd, $J=7.7, 1.6$ Hz, 2H), 7.32 (td, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.27~7.19 (m, 2H), 7.17~7.11 (m, 1H), 6.88 (td, $J=7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J=8.2, 1.1$ Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.93 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 147.2, 133.2, 132.1, 129.1, 127.7, 127.0, 125.7, 123.5, 123.4, 122.5, 118.6, 112.4, 55.1, 38.6。波谱数据与文献报道一致^[15]。

2f: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72~7.64 (m, 1H), 7.33~7.29 (m, 2H), 7.23 (td, $J=7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.14 (ddd, $J=7.4, 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J=8.8, 2.9$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.87 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 152.9, 141.7, 134.0, 132.0, 127.6, 127.3, 125.7, 124.8, 122.6, 114.1, 113.3, 109.8, 55.8, 55.5, 39.0。波谱数据与文献报道一致^[17]。

2g: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73~7.67 (m, 1H), 7.52 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.31 (td, $J=7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.21 (td, $J=7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.13 (ddd, $J=7.4, 1.6, 0.7$ Hz, 1H), 7.05 (ddd, $J=8.2, 2.1, 0.8$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 145.1, 133.4, 132.2, 129.6, 127.8, 127.6, 126.9, 125.6, 124.2, 123.4, 122.4, 112.4, 55.3, 38.7, 20.7。波谱数据与文献报道一致^[14]。

2h: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (dd, $J=7.7, 1.4$ Hz, 2H), 7.37~7.29 (m, 3H), 7.26~7.20 (m, 3H), 7.13~7.03 (m, 3H), 6.98~6.88 (m, 2H), 4.69 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 146.2, 144.5, 133.1, 131.8, 129.2 (2C), 128.4, 127.7, 127.2, 125.6, 125.0, 124.0, 123.2, 122.64 (2C), 122.62, 120.3, 116.6, 52.4。波谱数据与文献报道一致^[18]。

3 结 论

以清洁可再生的可见光驱动化学反应,在温和的反应条件下,实现了分子内 C—H 芳基化反应。在该反应条件下,邻碘苄基芳基醚或邻碘苄基芳基胺在室温下就能够发生分子内环化反应,得到一系列的 6H-苯并[c]苯并吡喃及二氢菲啉衍生物。此外,该方法具有原料易得、操作简单等优点。

参考文献:

- [1] VITAKU E, SMITH D T, NJARDARSON J T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U. S. FDA approved pharmaceuticals[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 57(24): 10257-10274.
- [2] ORTIZ VILLAMIZAR M C, ZUBKOV F I, PUERTO GALVIS C E, et al. The study of metal-free and palladium-

- catalysed synthesis of benzochromenes *via* direct C—H arylation using unactivated aryl benzyl ethers derived from essential oils as raw materials[J]. *Organic Chemistry Frontiers*, 2017, 4(9): 1736-1744.
- [3] DE S, MISHRA S, KAKDE B N, et al. Expedient approach to pyrrolophenanthridones, phenanthridines, and benzo[c]phenanthridines *via* organocatalytic direct biaryl-coupling promoted by potassium *tert*-butoxide[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2013, 78(16): 7823-7844.
- [4] TESKE J A, DEITERS A. A cyclotrimerization route to cannabinoids[J]. *Organic Letters*, 2008, 10(11): 2195-2198.
- [5] KILLANDER D, STERNER O. Synthesis of the bioactive benzochromenes pulchrol (ia) and pulchral (ib), metabolites of *bourreria pulchra*[J]. *ChemInform*, 2015, 46(5): 1594-1596.
- [6] LEE S S, VENKATESHAM U, RAO C P, et al. Preparation of secolycorines against acetylcholinesterase[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2007, 15(2): 1034-1043.
- [7] LEE W I, JUNG J W, JANG J, et al. Synthesis of 5, 6-dihydrophenanthridines *via* N, O-acetal TMS ethers[J]. *Tetrahedron Letters*, 2013, 54(38): 5167-5171.
- [8] CORRIE T J, BALL L T, RUSSELL C A, et al. Au-catalyzed biaryl coupling to generate 5- to 9-membered rings: turnover-limiting reductive elimination versus π -complexation[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2017, 139(1): 245-254.
- [9] ZHOU J, HUANG L Z, LI Y Q, et al. Synthesis of substituted 6H-benzo[c]chromenes: a palladium promoted ring closure of diazonium tetrafluoroborates[J]. *Tetrahedron Letters*, 2012, 53(52): 7036-7039.
- [10] SHEN Z M, NI Z J, MO S, et al. Palladium-catalyzed intramolecular decarboxylative coupling of arene carboxylic acids/esters with aryl bromides[J]. *Chemistry*, 2012, 18(16): 4859-4865.
- [11] TANJI Y, MITSUTAKE N, FUJIHARA T, et al. Steric effect of carboxylate ligands on Pd-catalyzed intramolecular C(sp²)—H and C(sp³)—H arylation reactions[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2018, 57(32): 10314-10317.
- [12] LAFRANCE M, LAPOINTE D, FAGNOU K. Mild and efficient palladium-catalyzed intramolecular direct arylation reactions[J]. *Tetrahedron*, 2008, 64(26): 6015-6020.
- [13] SHARMA S, KUMAR M, SHARMA S, et al. Microwave assisted synthesis of phenanthridinones and dihydrophenanthridines by vasine/KO^tBu promoted intramolecular C—H arylation[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2016, 14(36): 8536-8544.
- [14] ROMAN D S, TAKAHASHI Y, CHARETTE A B. Potassium *tert*-butoxide promoted intramolecular arylation *via* a radical pathway[J]. *Organic Letters*, 2011, 13(12): 3242-3245.
- [15] SUN C L, GU Y F, HUANG W P, et al. Neocuproine-KO^tBu promoted intramolecular cross coupling to approach fused rings[J]. *Chemical Communications*, 2011, 47(35): 9813-9815.
- [16] CAMPEAU L C, THANSANDOTE P, FAGNOU K. High-yielding intramolecular direct arylation reactions with aryl chlorides[J]. *Organic Letters*, 2005, 7(9): 1857-1860.
- [17] DE S, GHOSH S, BHUNIA S, et al. Intramolecular direct dehydrohalide coupling promoted by KO^tBu: total synthesis of amaryllidaceae alkaloids anhydrolycorinone and oxoassoanine[J]. *Organic Letters*, 2012, 14(17): 4466-4469.
- [18] SHIGENO M, HAYASHI K, NOZAWA-KUMADA K, et al. Organic superbases *t*-Bu-P4 catalyze amination of methoxy(hetero)arenes[J]. *Organic Letters*, 2019, 21(14): 5505-5508.

(责任编辑:谭晓荷)