



## 3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]噁嗪-1-酮及其7-芳酰基 衍生物的设计与合成

魏 玮, KHAN Ali Yousaf, 郭永恩, 石乐君

(工业微生物教育部重点实验室, 天津科技大学生物工程学院, 天津 300457)

**摘要:** 以 2-吡咯基三氯乙酮为主要原料, 经过乙二醇单酯化、羟基氯取代、环合三步反应制得了 3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]噁嗪-1-酮; 又经过 Friedel-Crafts 酰基化和环合反应制得了未见文献报道的 7-芳酰基-3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]噁嗪-1-酮. 它们及其某些重要中间体的结构分别采用红外光谱、质谱、核磁共振氢谱、核磁共振碳谱以及高分辨率质谱进行了表征.

**关键词:** 3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]噁嗪-1-酮; 合成; Friedel-Crafts 酰基化; 结构表征

**中图分类号:** O622.6      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1672-6510(2009)04-0001-05

## Design and Synthesis of 3,4-Dihydropyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one and Its 7-Acyl Derivatives

WEI Wei, KHAN Ali Yousaf, GUO Yong-en, SHI Le-jun

(Key Laboratory of Industrial Microbiology, Ministry of Education,  
College of Biotechnology, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China)

**Abstract:** 3,4-Dihydropyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one is prepared with 2-pyrrolyltrichloro-acetone as the major starting material, successively by its monoesterification with ethylene glycol, chlorine displacement of hydroxy group, and cyclization. Unreported two 7-aryl-3,4-dihydro-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one compounds are also synthesized in turn by Friedel-Crafts acylation and cyclization from 2-trichloroacetyl pyrrole. Their structures are characterized by IR, MS, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and HRMS.

**Keywords:** 3,4-dihydropyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one; synthesis; Friedel-Crafts acylation; structure characterization

寻找高效低毒的抗炎药一直是药物研究的主要研究方向之一<sup>[1]</sup>. 相关研究发现<sup>[2-4]</sup>, 3*H*-1,2-二氢-1-吡咯哩嗪酮类衍生物有较强的抗炎镇痛作用. 依据药物化学中生物等电子体重排原理, 与该类化合物化学结构相似的 3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]噁嗪-1-酮类化合物也可能有相似的生物活性. 已有该类噁嗪酮化合物激动或拮抗诱导酪氨酸大鼠肝癌细胞氨酸转氨酶表达生物活性的报道<sup>[5]</sup>, 但是研究这类化合物的合成与生物活性的文献报道较少<sup>[6]</sup>.

本文依据有较强抗炎镇痛活性的 4-对氯苯甲酰

基-3*H*-1,2-二氢-1-吡咯哩嗪酮分子的结构特点<sup>[7]</sup>, 设计了 3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]噁嗪-1-酮及它的两个 7-芳甲酰基衍生物, 并分别以 2-吡咯基三氯乙酮为主要原料, 经过单酯化、氯代等反应制得了母体化合物, 依次经 Friedel-Crafts 酰基化和环合反应制得了该母体化合物的两个衍生物. 该母体化合物也可经 2-吡咯基三氯乙酮与氯乙醇酯化、环合方法简便制得. 这不仅为将来测定该类化合物生物活性、进而研究其构效关系奠定一定基础, 也能促进相关有机合成方法学的研究.

收稿日期: 2008-07-07; 修回日期: 2009-02-20

基金项目: 天津科技大学引进人才科研启动基金资助项目(20060405)

作者简介: 魏 玮(1982—), 男, 江西人, 硕士研究生; 通信作者: 郭永恩, 教授, guoye@tust.edu.cn.

## 1 材料与方法

### 1.1 试剂与仪器

乙二醇,天津市北方天医化学试剂厂;三溴化磷,江苏常余化工有限公司;氯乙醇,天津市元立化工有限公司;对氯苯甲酰氯,广德万隆化学有限公司;氢化钠,上海禾汽化工科技有限公司;苯甲酰氯,上海金山

亭新化工试剂厂;四丁基碘化铵,厦门市先端科技有限公司. 以上试剂均为分析纯.

Perkin-Elmer MS-S 型傅里叶变换红外光谱仪; AV300 型或 Varian Mercury HY 200 型核磁共振仪; VG-ZAB-HS 质谱仪; Yanaco 型微量熔点测定仪.

### 1.2 实验方法

以 2-吡咯基三氯乙酮为原料,经单酯化、环合等反应制得了母体化合物 4,合成步骤如图 1 所示.

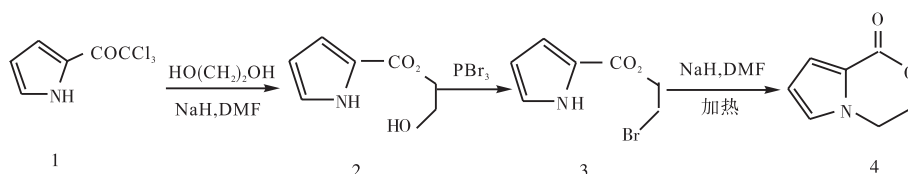


图 1 3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]噁嗪-1-酮的合成路线

Fig.1 Synthesis route of 3,4-Dihydropyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one

2-吡咯基三氯乙酮经 Friedel-Crafts 反应在 4-位引入芳酰基后,与氯乙醇酯化并环合可顺利制得 7-芳甲酰基-3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]噁嗪-1-酮,合成

步骤如图 2 所示.

3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]噁嗪-1-酮也可用比较简便方法制备,合成步骤如图 3 所示.

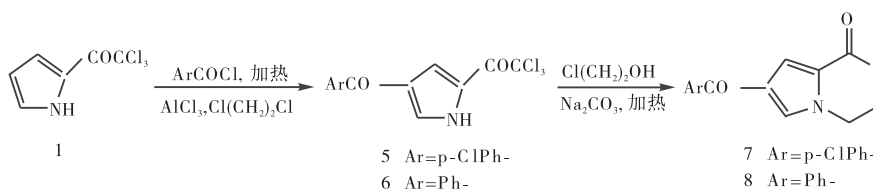


图 2 7-芳甲酰基 3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]噁嗪-1-酮的合成路线

Fig.2 Synthesis route of 7-acyl derivatives of 3,4-Dihydropyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one

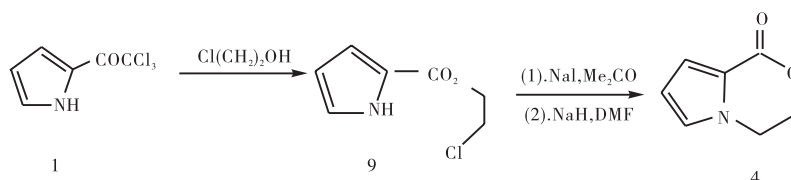


图 3 改进的 3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]噁嗪-1-酮的合成路线

Fig.3 Improved synthesis route of 3,4-Dihydropyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one

以吡咯为主要原料,经 Friedel-Crafts 酰基化反应先制得 2-吡咯基三氯乙酮(化合物 1<sup>[8]</sup>).

#### 1.2.1 2-(1H-吡咯基)甲酸羟基乙酯(化合物 2<sup>[9]</sup>)

取金属钠(2.1 g, 91.3 mmol)剪碎后分批加入到冰水浴条件下的无水乙二醇(16 mL, 0.28 mol)中. 加完后冰水浴和室温继续搅拌 1.5 h,得黏稠液体. 冰水浴中冷却搅拌下滴加 2-(1H-吡咯基)三氯乙酮(化合物 1, 9.6 g, 45.2 mmol)的无水四氢呋喃(20 mL)溶液. 滴完室温搅拌 3.5 h 后,减压蒸除四氢呋喃和过量乙二醇,残余物中加入水(50 mL)后乙酸乙酯(25 mL×4)提取. 合并提取液,无水硫酸镁干燥后滤

除干燥剂,滤液减压浓缩得到油状物,石油醚-乙酸乙酯(依次体积比为 6:1 和 2:1)为洗脱剂快速硅胶柱层析,得无色油状物 4.3 g,收率 61%.

IR(液膜):  $\nu_{\max}$  3 322.8, 2 954.7, 1 712.7, 1 556.3, 1 412.5, 1 312.8, 1 173.2, 953.4, 889.5, 758.6, 603.3  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$ : 9.86(s, 1H, NH); 6.98 ~ 6.20(m, 3H, ArH); 4.37 ~ 4.35(t,  $J=2.2$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ); 3.92 ~ 3.90(t,  $J=2.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3.09(s, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$ : 60.52, 65.31, 110.10, 116.02, 121.80, 123.57, 161.28. EIMS  $m/z$ : 155(M, 12%), 111(M-44, 21),

94 (58), 60 (27), 43 ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ , 60), 31 (100). HRMS ( $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_3$ ): 计算值 155.058 2; 实测值 155.056 8.

#### 1.2.2 2-(1*H*-吡咯基)甲酸 2-溴乙酯(化合物 3<sup>[10]</sup>)

取 2-(1*H*-吡咯基)甲酸 2-羟乙酯(化合物 2, 4.3 g, 27.4 mmol) 与吡啶(2.2 g, 28.0 mmol) 溶于无水二氯甲烷(46 mL) 中, 室温搅拌下滴加三溴化磷(7.4 g, 27.4 mmol) 的无水二氯甲烷(14 mL) 溶液. 滴完室温继续搅拌 3.5 h, 加入水(15 mL) 后再搅拌 10 min. 分出有机液, 依次 5% 碳酸钠溶液(6 mL×2)、水(5 mL×2) 洗涤后, 无水硫酸钠干燥. 滤除干燥剂, 滤液减压浓缩得 4.7 g 粗品, 石油醚-乙酸乙酯(依次体积比为 15:1 和 10:1) 为洗脱剂快速硅胶柱层析, 得浅黄色液体 3.6 g, 收率 59%. 长时间室温放置得固体, 测得熔点 52.8~53.2 °C.

IR(KBr 压片):  $\nu_{\text{max}}$  3 299.0、2 923.2、2 851.8、1 670.9、1 555.0、1 412.5、1 320.3、1 165.6、1 128.3、753.3、604.3  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$ : 9.18(s, 1H, NH); 6.93~6.20(m, 3H, ArH); 4.53~4.47(t,  $J=6.2$  Hz, 2H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2$ ); 3.56~3.50(t,  $J=6.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$ : 28.73、29.49、63.42、110.37、116.10、121.61、123.81、160.73. EIMS  $m/z$ : 219(16.0%), 217(M, 17), 111(100), 94(84), 66(27), 39(33). HRMS( $\text{C}_7\text{H}_8\text{NO}_2\text{Br}$ ): 计算值 216.973 8; 实测值 216.973 9.

#### 1.2.3 3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]咪唑-1-酮(化合物 4<sup>[11]</sup>)

取 2-(1*H*-吡咯基)甲酸 2-溴乙酯(化合物 3, 0.2 g, 0.91 mmol) 溶于无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL) 并滴加到 60% 氢化钠(0.1 g, 4.2 mmol) 中, 于 50~60 °C 搅拌 4 h 反应完全. 反应混合物中加入水(10 mL) 后, 乙酸乙酯(5 mL×3) 提取. 合并提取液, 水洗(3 mL×2) 后无水硫酸钠干燥. 滤除干燥剂, 滤液减压浓缩, 石油醚-乙酸乙酯(依次体积比为 2:1 和 1:1.5) 为洗脱剂快速硅胶柱层析, 得无色油状物 0.1 g, 收率 80%.

IR(液膜):  $\nu_{\text{max}}$  1 717.4、1 534.5、1 404.4、1 348.0、1 318.9、1 185.9、1 071.9、1 046.3、745.3  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.11~6.28(m, 3H, ArH); 4.60~4.41(t,  $J=5.2$  Hz, 2H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2$ ); 4.20(t,  $J=5.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$ : 42.13、65.56、109.69、116.15、118.24、124.63、158.26. EIMS  $m/z$ : 137(M, 100), 107(M- $\text{CH}_2\text{O}$ , 36), 79(M- $\text{CO}_2\text{CH}_2$ , 52). HRMS( $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2$ ): 计算值 137.047 7; 实测值 137.047 0.

#### 1.2.4 2-(4-对氯苯甲酰基-1*H*-吡咯基)三氯乙酮(化合物 5)<sup>[12]</sup>

取对氯苯甲酰氯(0.39 g, 2.2 mmol) 的无水 1,2-二氯乙烷(8 mL) 溶液缓慢滴加到无水三氯化铝(0.60 g, 4.4 mmol) 中. 室温继续搅拌 15 min 后, 冰水浴中冷却搅拌下滴加 2-吡咯基三氯乙酮(化合物 1, 0.42 g, 2.0 mmol) 溶于无水 1,2-二氯乙烷(2 mL) 的溶液. 反应液于室温搅拌 25 min, 65~70 °C 搅拌 3 h, 稍冷后倒入冰水中, 并用乙酸乙酯(10 mL×3) 提取. 合并提取液, 依次用水(5 mL)、5% 碳酸钠(6 mL)、水(4 mL×2) 洗涤, 分出有机相, 无水硫酸镁干燥. 滤除干燥剂, 滤液减压浓缩得粗产物, 石油醚-乙酸乙酯(依次体积比为 15:1 和 10:1) 为洗脱剂快速硅胶柱层析后石油醚-丙酮重结晶, 得白色晶体 0.5 g, 收率 70%, 测得熔点 199.8~200.5 °C.

IR(KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3 527、1 681、1 637、1 544、1 240、1 379、1 150、847、762、744、698  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$ : 9.73(1H, br s, NH); 7.82~7.26(m, 6H, ArH).  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , 100 MHz),  $\delta$ : 122.08、124.05、126.57、129.61、131.38、132.99、138.33、138.58、174.02、188.41. 元素分析的理论值: C, 44.48; H, 2.010; N, 3.990. 元素分析的实测值: C, 44.45; H, 2.210; N, 3.958.

2-(4-苯甲酰-1*H*-吡咯基)三氯乙酮(化合物 6) 按相似方法制备, 收率 73%, 测得熔点 215.0~215.9 °C.

IR(KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3 199、1 682、1 634、1 546、1 367、1 266、1 149、878、775、743、700、561  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , 400 MHz),  $\delta$ : 12.4(br s, 1H, NH); 7.92~7.56(m, 6H, ArH).  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , 100 MHz),  $\delta$ : 189.60、180.12、139.75、132.95、131.30、129.26、125.95、122.17、118.18、110.56、67.16. 元素分析的理论值: C, 49.32; H, 2.547; N, 4.425. 元素分析的实测值: C, 49.40; H, 2.629; N, 4.494.

#### 1.2.5 6-(4-氯苯甲酰基)-3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]咪唑-1-酮(化合物 7)

取 2-(4-对氯苯甲酰基-1*H*-吡咯基)三氯乙酮(化合物 6, 0.70 g, 2 mmol), 与氯乙醇(0.52 g, 6.5 mmol)、无水碳酸钠(0.2 g, 2 mmol)、无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL) 混合, 于 80~90 °C 搅拌 8 h. 反应液稍冷加入二氯甲烷(7 mL) 后倒入冰水中, 分出有机层, 水相二氯甲烷(3 mL×3) 提取. 合并提取液, 水(2 mL×2) 洗后无水硫酸镁干燥. 滤除干燥剂, 滤液减压浓缩得到粗产物, 石油醚-乙酸乙酯(体积比为 1:

1) 为洗脱剂快速硅胶柱层析后乙酸乙酯重结晶, 得白色固体 0.34 g, 收率 65%, 测得熔点 205.9 ~ 206.7 °C.

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  1 715、1 642、1 539、1 379、1 251、1 074、856、758、698  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$ : 7.27 ~ 7.82 (m, 6H, ArH); 4.67 (t,  $J=8.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 4.31 (t,  $J=13.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$ : 188.33、179.58、157.97、138.63、136.73、132.01、128.51、125.25、119.00、110.45、65.90、43.66. 元素分析的理论值: C, 64.75; H, 3.882; N, 5.394. 元素分析的实测值: C, 64.52; H, 3.693; N, 5.536.

#### 1.2.6 6-苯甲酰基-3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]咪唑-1-酮(化合物 8)

按类似于化合物 7 的方法制备, 收率 65%, 测得熔点 175.2 ~ 175.8 °C.

IR (液膜):  $\nu_{\max}$  1 715、1 642、1 585、1 539、1 379、1 251、1 019、856、758、698、508  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$ : 7.86 ~ 7.28 (m, 7H, ArH); 4.68 (t,  $J=1.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 4.31 (t,  $J=1.3$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , 100 MHz),  $\delta$ : 179.65、132.31、130.84、128.92、129.00、125.96、118.42、117.15、110.52、65.89、45.01. EIMS  $m/z$ : 241 (M), 198, 164, 120, 73, 44. 元素分析的理论值: C, 74.65; H, 4.923; N, 6.219. 元素分析的实测值: C, 74.38; H, 4.751; N, 6.430.

#### 1.2.7 3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]咪唑-1-酮(化合物 4) 制备方法的改进

取 2-(1*H*-吡咯基)三氯乙酮(化合物 1, 0.12 g, 0.56 mmol), 与 2-氯乙醇(60 mg, 0.74 mmol)、无水碳酸钠(50 mg)、*N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)混合, 于 80 ~ 90 °C 搅拌 16 h 至反应完全. 反应液中加入二氯甲烷(5 mL)和水(2 mL), 分出有机相, 无水硫酸镁干燥. 滤除干燥剂, 滤液减压浓缩得到粗品, 石油醚-乙酸乙酯(体积比为 20 : 1)为洗脱剂快速硅胶柱层析分离, 得 2-(1*H*-吡咯基)甲酸-2-氯乙酯(化合物 9)油状物 70 mg, 收率 73%.

IR (液膜):  $\nu_{\max}$  3 667、1 695、1 414、1 320、1 167、1 086、752  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 3.69 (t, 2H,  $J=5.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 4.44 (t, 2H,  $J=5.4$  Hz, 6.2 Hz,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 6.18 ~ 6.92 (m, 3H, ArH); 9.47 (br, s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 160.55、123.42、116.05、110.64、63.73、41.69、29.67. EIMS  $m/z$ : 175 (M+2, 10), 173 (M, 29), 111 (71), 94 (100), 84 (80), 66 (28), 47 (19.5), 39 (34). HRMS

( $\text{C}_7\text{H}_8\text{NO}_2\text{Cl}$ ): 计算值 173.024 4; 实测值 173.024 3.

取 2-(1*H*-吡咯基)甲酸-2-氯乙酯(化合物 9, 0.2 g, 1.2 mmol), 与碘化钠(0.3 g, 1 mmol)、丙酮(5 mL)混合, 于 50 ~ 60 °C 搅拌回流 13 h. 减压蒸除溶剂, 残余物加入水(1 mL)和二氯甲烷(5 mL)溶解后分出有机相, 无水硫酸镁干燥. 滤除干燥剂, 滤液减压浓缩后残余液溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL), 滴加到 60% 氯化钠(0.1 g, 2.5 mmol)中, 并于 75 ~ 80 °C 油浴中搅拌 3.5 h 至反应完全. 反应液冷却至室温加入水(5 mL)后二氯甲烷(6 mL $\times$ 3)提取, 合并提取液, 水(3 mL $\times$ 2)洗后无水硫酸镁干燥. 滤除干燥剂, 滤液减压浓缩, 石油醚-乙酸乙酯(依次体积比为 2 : 1 和 1 : 1.5)为洗脱剂快速硅胶柱层析, 得无色油状物 0.12 g, 两步总收率 68%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$ : 7.11 ~ 6.28 (m, 3H, ArH); 4.60 ~ 4.41 (t,  $J=5.2$  Hz, 2H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2$ ); 4.20 (t,  $J=5.0$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ). 与以 2-(1*H*-吡咯基)甲酸溴乙酯为原料制得该产物的  $^1\text{H}$  NMR 相同.

## 2 结果与讨论

与图 1 所示合成路线相比, 图 3 所示合成路线具有无水条件要求较低、污染少等优点, 是制备 3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]咪唑-1-酮的较简便方法. 按图 2 所示合成路线, 先引入的强间位定位基三氯乙酰基使得通过 Friedel-Crafts 酰基化引入的第 2 个酰基进入 2-吡咯基三氯乙酮的 4-位<sup>[13]</sup>, 进而能顺利制得 7-芳酰基取代的目标化合物. 而按文献[6]的方法, 以 3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]咪唑-1-酮为底物经 Friedel-Crafts 酰化主要制得 6-芳酰基-3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]咪唑-1-酮. 由此可见底物化学结构对产物结构的较大影响, 并且图 2 所示合成路线与文献[6]报道的方法可相互补充, 分别制备 3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]咪唑-1-酮中酰基取代位置不同的衍生物. 2-(4-芳甲酰基-1*H*-吡咯基)三氯乙酮与氯乙醇碳酸钠催化下能同时完成酯化和环合两步反应, 是制备 7-芳酰基-3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]咪唑-1-酮化合物的有效方法. 化合物 5、6 中吡咯环上 2,4-位的二酰基取代可增加化合物中氮原子上氢原子的酸性, 进而提高该类化合物的反应活性, 使得在碳酸钠这种弱碱性条件下即能发生亲核取代反应, 顺利环合.

7-芳甲酰基-3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]咪唑-1-酮的制备反应一般需在碱催化下才能发生, 但吡咯环上其他取代基对反应的进行难易影响较大. 如 2-吡咯

甲酸 $\beta$ -溴代乙酯中吡咯环上4-位无苯甲酰基等吸电子基团取代时, 氢氧化钠催化下长时间共热才能环合。

目前尚无类似反应机理的报道, 根据现代有机化学理论推测, 本反应可能按照图4所示的机理进行。

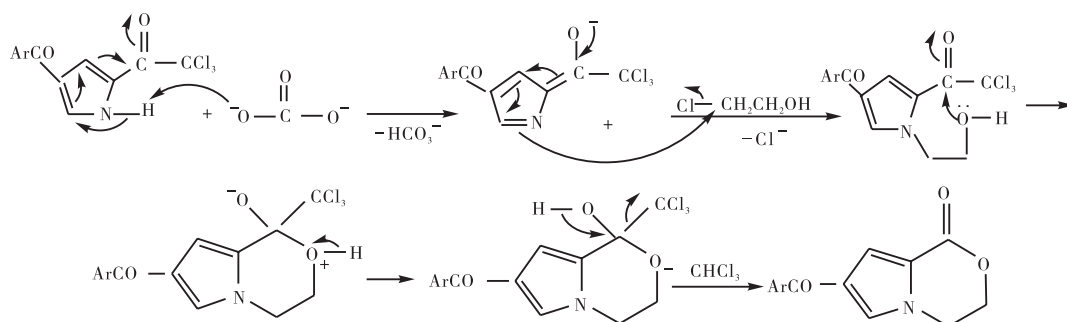


图4 制备7-芳甲酰基-3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]噁嗪-1-酮的可能反应机理

Fig.4 Possible reaction mechanism to prepare 3,4-Dihydropyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one

### 3 结 语

以2-吡咯基三氯乙酮为原料, 采用合成路线1、合成路线3方法, 均能成功制得3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]噁嗪-1-酮。2-吡咯基三氯乙酮经Friedel-Crafts芳酰化、与氯乙醇一步酯化及环合, 制备了7-芳酰基-3,4-二氢吡咯[2,1-c][1,4]噁嗪-1-酮, 为以后研究该类化合物的合成及构效关系奠定了一定的基础。

#### 参考文献:

- [1] 商红, 张石革. 高选择性非甾体抗炎药物的进展与合理应用[J]. 中国药师, 2003, 6(2): 113-116.
- [2] 张守芳, 高文方, 郑红, 等. 3H-1,2-二氢吡咯噁嗪酮的合成[J]. 药学学报, 1988, 23(1): 28-33.
- [3] 崔永梅, 南发俊. 生物电子等排原理在药物先导化合物优化中的应用[J]. 生命科学, 2006, 18(2): 161-167.
- [4] Xie W L, Chipman J G, Robertson D L, et al. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1991, 88: 2692-2696.
- [5] Irwin W J, Wheeler D L. The reaction of methyl pyrrole-2-carboxylate with epoxides[J]. Tetrahedron, 1972, 28(4): 1113-1121.
- [6] FU De-cai, YU Hong, ZHANG Shou-fang. Synthesis of (1H)-3,4-dihydropyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one derivatives[J]. Chinese Chemical Letters, 2002, 13(11): 1051-1054.
- [7] Bailey D M, Johnson R E, Albertson N F. Organic Syntheses[M]. New York: McGraw-Hill Education, 1971.
- [8] Valík M, Malina J, Palive L, et al. Tröger's base scaffold in racemic and chiral fashion as a spacer for bisdistanmycin formation synthesis and DNA binding study[J]. Tetrahedron, 2006, 62(36): 8591-8600.
- [9] Pettit G R, Minardi M D. Combretastatin A-3 prodrug: United States, 102766[P]. 2002-12-27.
- [10] Byers J H, Dewitt A, Nasveschuk C G, et al. Tandem radical-electrophilic annulations to pyrrole[J]. Tetrahedron Letters, 2004, 45(35): 6587-6590.
- [11] HU Rui-jue, LI Bao-guo, XU Min. Friedel-Crafts acylation of ferrocene catalyzed by solid superacid, silica-supported polytrifluoromethanesulfonoxane [J]. Chinese Chemical Letters, 2005, 16(2): 183-185.
- [12] Hale M R, Maltais F, Tang Qing, et al. Pyrrole derivatives as inhibitors of ERK2 and uses thereof: United States, 091246[P]. 2003-11-06.
- [13] CAO Jing-rong, Green J, Hale M, et al. Heterocyclic inhibitors of ERK2 and uses thereof: United States, 7253187[P]. 2005-07-15.