

# 电催化环化反应合成酚恶嗪酮类化合物

周 焯, 王杨丽, 何永辉\*

云南民族大学民族医药学院, 云南 昆明

Email: \*hee\_csu@126.com

收稿日期: 2021年3月25日; 录用日期: 2021年4月8日; 发布日期: 2021年4月26日

## 摘 要

本文报道了电化学催化条件下, 以2-氨基苯酚为原料, 在室温和无氧化剂存在的条件下, 经氧化环化反应以中等产率得到了酚恶嗪酮类化合物。目标产物经核磁和高分辨质谱进行了表征, 并提出了可能的反应机理。该方法具有操作简便、原子经济性高和绿色环保等优点, 为此类化合物的构建提供了一种绿色、经济的合成方法。

## 关键词

电催化, 环化, 酚恶嗪酮

# Electrocatalytic Synthesis of Phenoxazinones by Cyclization Reaction

Ye Zhou, Yangli Wang, Yonghui He\*

School of Ethnic Medicine, Yunnan Minzu University, Kunming Yunnan

Email: \*hee\_csu@126.com

Received: Mar. 25<sup>th</sup>, 2021; accepted: Apr. 8<sup>th</sup>, 2021; published: Apr. 26<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

In this paper, phenoxazinones were synthesized from 2-aminophenol by oxidative cyclization under electrocatalytic conditions at room temperature without oxidant in moderate yield. The products were characterized by NMR and HRMS, and the reaction mechanism was proposed. This method has the advantages of simple operation, high atom economy and environmental protection, which provides an effective synthetic method for the construction of such compounds.

\*通讯作者。

## Keywords

Electrocatalysis, Cyclization, Phenoxazinones

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

酚恶嗪酮含有亚氨基酮的三环平面结构, 是许多具有药用活性化合物的基本分子结构骨架。当结构中取代基团、位置和连接方式等存在不同情况时, 该类化合物具有抗氧化、抗菌、抗病毒等多种生物活性[1] [2] [3] [4]。近期研究表明该化合物具有抑制吲哚-2,3 双加酶活性而表现出抗肿瘤作用, 引起科学家们的广泛关注[5]。

目前以 2-氨基苯酚为原料合成酚恶嗪酮的传统方法有生物酶催化法、化学氧化法等[6] [7] [8] [9] [10]。其中金属氧化法发展比较迅速, 多种 3d 过渡金属(如  $Mn^{II}$ ,  $Fe^{II}$ ,  $Co^{II}$  等)均可催化该类型反应[8] [11]。最近发展的金属配合物模拟生物酶催化法发展迅速, 取得了可喜的进展。比如, Vaccaro 等人发展了含锰的八面体分子筛, 实现了碳氢活化, 以高产率得到酚恶嗪酮类化合物[12]; Ghosh 及其合作者开发了一种多金属配合物, 可以高效催化氧化 2-氨基苯酚实现酚恶嗪酮的合成[13]; Debasis 课题组合成了  $Mn_3O_4$  的纳米酶, 具有酚恶嗪酮合成酶的催化活性[10]。该法一方面具有酶催化的高效性, 另一方面又有更高的化学稳定性等优点。然而, 这些方法往往需要使用化学当量的氧化剂、金属或提前制备金属催化剂等。因此, 发展新型绿色、经济、高效的方法仍然具有十分重要的意义。

电化学催化方法用电子作为氧化还原试剂, 避免使用金属、和氧化还原试剂等, 减少了合成反应后处理带来的环境污染等问题, 因而受到广泛关注[14]。最近利用直接电化学氧化的手段构建含氮杂环的反应取得了一些突破性进展。例如, 徐海超教授在利用直接阳极氧化产生含氮中心自由基引发分子内串联成环方面做了开创性的工作[15]; 雷爱文教授在利用电化学脱氢的分子间环加成策略在构建含氮杂环方面完成了一些非常漂亮的工作[16]。本课题组利用电化学催化法, 成功合成了咪唑和多取代的三氮唑等[17] [18]。

本文发展了一种构建酚恶嗪酮骨架的绿色、经济合成方法: 在室温条件下, 以碘化铵为媒介, 经电催化氧化, 实现了 2-氨基苯酚的聚合环化反应, 得到了酚恶嗪酮类化合物。

## 2. 实验部分

### 2.1. 仪器与试剂

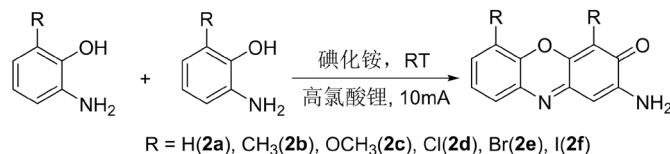
Bruker-400 型核磁共振仪( $CDCl_3$  为溶剂, TMS 为内标), 电化学合成仪 ElectraSyn2.0 (德国 IKA), 熔点仪 BUCHIB2540 (瑞士)。

柱分离用 200~300 目硅胶、溶剂和试剂均为市售分析纯; 乙腈(分析纯, 南京化学试剂股份有限公司); 试验所用 2-氨基苯酚、四丁基碘化铵和高氯酸锂均购自北京伊诺凯科技有限公司。

### 2.2. 酚恶嗪酮类化合物的合成与表征

化合物 **2a~2f** 的反应如图 1 所示。于 25 mL 三颈圆底烧瓶中加入 22 mg 2-氨基苯酚 **1** (0.2 mmol), 36.9

mg 四丁基碘化铵(0.1 mmol), 22 mg 高氯酸锂(0.2 mmol), 15 ml 乙腈, 混合均匀, 直径 10 mm 的碳棒为正极和负极, 室温下以 10 mA 电流通电 4 小时。反应完全后, 混合物减压脱溶, 得残余物, 柱层析(V(石油醚):V(乙酸乙酯) = 70:1)纯化得化合物 **2a~2f**。



**Figure 1.** Synthesis of phenoxazineones **2a~2f**  
**图 1.** 合成酚恶嗪酮类化合物 **2a~2f**

**2-amino-3H-phenoxazin-3-one (2a):** Red powder, m.p. = 255°C~256°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46~7.39 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.15 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 178.4, 146.8, 144.3, 142.8, 140.1, 131.1, 128.2, 126.4, 124.7, 114.2, 102.7, 98.6.

**2-amino-4,6-dimethyl-3H-phenoxazin-3-one (2b):** Red powder, m.p. = 248°C~249°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.53~7.38 (m, 2H), 7.39~7.35 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 178.4, 146.2, 145.14, 140.8, 138.5, 131.8, 129.2, 125.0, 124.7, 123.5, 110.4, 96.9, 14.9, 8.8.

**2-amino-4,6-dimethoxy-3H-phenoxazin-3-one (2c):** Purple powder, m.p. = 251°C~253°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.53~7.48 (m, 2H), 7.40~7.37 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.99 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 178.2, 146.5, 144.6, 144.3, 136.6, 133.9, 133.7, 130.8, 123.6, 119.0, 110.8, 95.9, 59.2, 55.7.

**2-amino-4,6-dichloro-3H-phenoxazin-3-one (2d):** Red powder, decomposition occur at 256°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52~7.45 (m, 2H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.19 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.8, 145.6, 145.7, 142.2, 136.2, 133.4, 125.3, 124.3, 124.2, 119.3, 111.0, 99.3.

**2-amino-4,6-dibromo-3H-phenoxazin-3-one (2e):** Red powder, decomposition occur at 275°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7.60~7.52 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.18 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 175.8, 147.1, 146.6, 145.6, 138.3, 134.4, 131.4, 126.4, 125.9, 108.3, 100.4, 98.2.

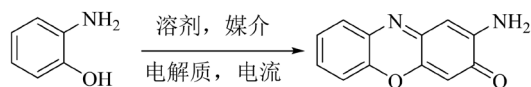
**2-amino-4,6-diiodo-3H-phenoxazin-3-one (2f):** Red powder, m.p. = 257°C~260°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.16 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.6, 149.1, 146.4, 144.6, 140.8, 136.4, 133.3, 126.2, 125.6, 97.4, 83.3, 80.2.

### 3. 结果与讨论

#### 3.1. 反应条件的筛选

以 2-氨基苯酚为底物经电催化合成酚恶嗪酮为模型反应, 我们探讨了溶剂、媒介、电解质、电流对模型反应产率的影响(表 1)。

首先, 筛选了不同的溶剂对模型反应的影响(表 1, entries 1~3)。从表中可以看出, 在乙腈溶剂条件下反应产率最高。其次, 考察了媒介四丁基碘化铵、碘化铵、溴化铵、氯化铵对反应体系的影响, 结果表明, 四丁基碘化铵的效果最好。随后对电解质进行了考察, 发现高氯酸锂优于其它两种电解质, 可能与电解质的溶解度有关。最后, 考察了电流对反应产率的影响, 6 mA 和 14 mA 电流条件下反应产率均有所下降, 说明最佳反应电流为 10 mA。

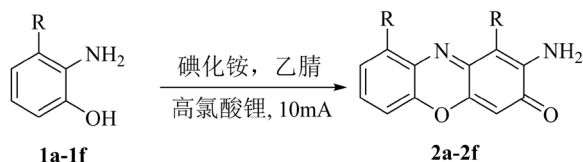
**Table 1.** Optimization of reaction conditions**表 1.** 反应条件的优化

Entry	溶剂	媒介	电解质	电流(mA)	产率 <sup>a</sup> (%)
1	DMSO	四丁基碘化铵	高氯酸锂	10	69
2	乙醇	四丁基碘化铵	高氯酸锂	10	71
3	乙腈	四丁基碘化铵	高氯酸锂	10	78
4	乙腈	碘化铵	高氯酸锂	10	53
5	乙腈	溴化铵	高氯酸锂	10	51
6	乙腈	氯化铵	高氯酸锂	10	36
7	乙腈	四丁基碘化铵	四丁基高氯酸铵	10	60
8	乙腈	四丁基碘化铵	四丁基四氟硼酸铵	10	62
9	乙腈	四丁基碘化铵	高氯酸锂	6	55
10	乙腈	四丁基碘化铵	高氯酸锂	14	76

<sup>a</sup>分离产率。

### 3.2. 底物普适性研究

根据上述建立的最优化反应条件(表 1, entry 3), 对该反应的底物普适性进行了研究, 得到了较高产率的目标化合物 **2a~2f** (表 2)。结果表明, 2-氨基苯酚的 6 位无论是给电子基, 还是弱吸电子基, 都能在电化学催化下很好的参与反应, 得到较高的反应产率; 当 6 位为强的吸电子基时, 反应产率有一定的下降, 仍能以中等产率得到目标产物, 说明该反应具有较好的底物普适性。

**Table 2.** Study on universality of substrates**表 2.** 底物的普适性研究

Entry	产物	R	m.p. (°C)	产率 <sup>a</sup> (%)
1	<b>2a</b>	H	255~256	78
2	<b>2b</b>	CH <sub>3</sub>	248~249	71
3	<b>2c</b>	OCH <sub>3</sub>	251~253	75
4	<b>2d</b>	Cl	256	52
5	<b>2e</b>	Br	275	64
6	<b>2f</b>	I	257~260	66

<sup>a</sup>分离产率。

### 3.3. 反应机理分析

为了开展反应机理研究, 往反应中加入 0.2 mmol 自由基抑制剂 2,2,6,6-四甲基哌啶氮氧化物, 发现产率明显下降。说明自由基捕获剂抑制该反应的发生, 该反应可能为自由基机理。参考相关文献[11], 提出如下图所示的反应机理: 电化学条件下, 2-氨基苯酚氧化失去电子得到中间体 **I**, 同时碘负离子在阳极被氧化成碘自由基, 该自由基进攻中间体 **I**, 脱去碘化氢后得到中间体 **II**, 与另一分子的 2-氨基苯酚反应得到中间体 **III**, 最后经脱氢后得到目标化合物 **2a**。

### 4. 结论

本论文报道了一种电化学催化下由 2-氨基苯酚聚合环化得到吩恶嗪酮类化合物的方法, 该方法具有操作简便、反应时间短, 环境友好等优点。

### 参考文献

- [1] Wesolowska, O., Molnar, J., Westman, G., Samuelsson, K., Kawase, M., Ocsovszki, I., Motohashi, N. and Michalak, K. (2006) Benzo[a]phenoxazines: A New Group of Potent P-Glycoprotein Inhibitors. *In Vivo*, **20**, 109-113.
- [2] Kohno, K., Miyake, M., Sano, O., Tanaka-Kataoka, M., Yamamoto, S., *et al.* (2008) Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Properties of 2-Amino-3*H*-Phenoxazin-3-One. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **31**, 1938-1945. <https://doi.org/10.1248/bpb.31.1938>
- [3] Dias, D.A. and Urban, S. (2009) HPLC and NMR Studies of Phenoxazone Alkaloids from *Pycnoporus Cinnabarinus*. *Natural Product Communications*, **4**, 489-498. <https://doi.org/10.1177/1934578X0900400409>
- [4] Gomes, P.B., Nett, M., Dahse, H.-M., Sattler, I., Martin, K. and Hertweck, C. (2010) Bezerramycins A-C, Antiproliferative Phenoxazinones from *Streptomyces griseus* Featuring Carboxy, Carboxamide or Nitrile Substituents. *European Journal of Organic Chemistry*, **2010**, 231-235. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200901206>
- [5] Pasceri, R., Siegel, D., Ross, D. and Moody, C.J. (2013) Aminophenoxazinones as Inhibitors of Indoleamine 2,3-Dioxygenase (IDO). Synthesis of Exfoliazone and Chandrananimycin A. *Journal of Medicinal Chemistry*, **56**, 3310-3317. <https://doi.org/10.1021/jm400049z>
- [6] Forte, S., Polak, J., Valensin, D., Taddei, M., Basosi, R., Vanhulle, S., Jarosz-Wilkolazka, A. and Pogni, R. (2010) Synthesis and Structural Characterization of a Novel Phenoxazinone Dye by Use of a Fungal Laccase. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, **63**, 116-120. <https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2009.12.018>
- [7] Guengerich, F.P. and Yoshimoto, F.K. (2018) Formation and Cleavage of C-C Bonds by Enzymatic Oxidation-Reduction Reactions. *Chemical Reviews*, **118**, 6573-6655. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00031>
- [8] Liu, J. and Hoover, J.M. (2019) Cobalt-Catalyzed Aerobic Oxidative Cyclization of 2-Aminophenols with Isonitriles: 2-Aminophenol Enabled O<sub>2</sub> Activation by Cobalt(II). *Organic Letters*, **21**, 4510-4514. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01384>
- [9] Ferlin, F., Luque Navarro, P.M., Gu, Y., Lanari, D. and Vaccaro, L. (2020) Waste Minimized Synthesis of Pharmaceutically Active Compounds via Heterogeneous Manganese Catalysed C-H Oxidation in Flow. *Green Chemistry*, **22**, 397-403. <https://doi.org/10.1039/C9GC02961C>
- [10] Mandal, A., Dasgupta, S., Adhikary, A., Samanta, D., Zangrando, E. and Das, D. (2020) Synthesis of Mn<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanozymes from Structurally Characterized Phenoxazinone Synthase Models Based on Manganese(III) Schiff Base Complexes. *Dalton Transactions*, **49**, 5999-6011. <https://doi.org/10.1039/D0DT00355G>
- [11] Dey, S.K. and Mukherjee, A. (2015) Investigation of 3D-Transition Metal Acetates in the Oxidation of Substituted Dioxolene and Phenols. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **407**, 93-101. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2015.06.020>
- [12] Ferlin, F., Marini, A., Ascani, N., Ackermann, L., Lanari, D. and Vaccaro, L. (2019) Heterogeneous Manganese-Catalyzed Oxidase C-H/C-O Cyclization to Access Pharmaceutically Active Compounds. *ChemCatChem*, **12**, 449-454. <https://doi.org/10.1002/cctc.201901659>
- [13] Dutta, S., Ghosh, T.K., Mahapatra, P. and Ghosh, A. (2020) Joining of Trinuclear Heterometallic Cu<sup>II</sup>2-M<sup>II</sup> (M = Mn, Cd) Nodes by Nicotinate to Form 1D Chains: Magnetic Properties and Catalytic Activities. *Inorganic Chemistry*, **59**, 14989-15003. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c01733>
- [14] Yan, M., Kawamata, Y. and Baran, P.S. (2017) Synthetic Organic Electrochemical Methods since 2000: On the Verge of a Renaissance. *Chemical Reviews*, **117**, 13230-13319. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00397>

- [15] Xiong, P. and Xu, H.-C. (2019) Chemistry with Electrochemically Generated N-Centered Radicals. *Accounts of Chemical Research*, **52**, 3339-3350. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00472>
- [16] Yuan, Y. and Lei, A. (2019) Electrochemical Oxidative Cross-Coupling with Hydrogen Evolution Reactions. *Accounts of Chemical Research*, **52**, 3309-3324. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00512>
- [17] Zeng, L., Li, J., Gao, J., Huang, X., Wang, W., Zheng, X., Gu, L., Li, G., Zhang, S. and He, Y. (2020) An Electrochemical Oxidative Multicomponent Cascade Annulation of Ketones and Amines Used to Produce Imidazoles. *Green Chemistry*, **22**, 3416-3420. <https://doi.org/10.1039/D0GC00375A>
- [18] 赵志恒, 李鸣, 周娅琴, 何永辉, 张丽珠, 李干鹏, 谷利军. 电化学脱氢[3+2]环化反应合成取代的 1,2,4-三氮唑衍生物[J]. 有机化学, 2021: 55.