

## 溴代苯并噁嗪的合成

### ——推荐一个由本科科研创新转化的综合有机化学实验

王一诺, 刘子羽, 谭红霞, 童军\*, 徐大振\*

南开大学化学学院, 农药国家工程研究中心, 天津 300071

**摘要:** 本文介绍了一个源于本科生科研训练计划的综合有机化学实验。该实验以2-氨基苯乙酮为原料, 通过Wittig、酰胺化和溴环化三步反应实现对苯并噁嗪的制备。该实验中, 两个中间体和最终产物都进行了结构表征和分析, 涉及的主要操作包括: 加热回流、薄层色谱检测、过滤和柱色谱等技术, 旨在提高学生有机化合物多步合成及波谱解析能力。此外, 经典和最新报道的有机合成方法都涉及其中, 这不仅有助于学生巩固理论知识、提高实验能力, 还能激发他们学习探索化学的兴趣。

**关键词:** Wittig反应; 酰胺化; 铁盐催化; 环化反应; 有机合成

**中图分类号:** G64; O6

## Synthesis of Bromobenzoxazine: Introduce a Comprehensive Organic Chemistry Experiment Transformed from Undergraduate Research Innovation

Yinuo Wang, Ziyu Liu, Hongxia Tan, Jun Tong\*, Dazhen Xu\*

National Engineering Research Center of Pesticide, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China.

**Abstract:** This article introduces a comprehensive organic chemistry experiment originated from undergraduate scientific research training program. Using 2-aminoacetophenone as the starting material, the experiment demonstrates the synthesis of benzoxazine through a three-step sequence involving Wittig reaction, amidation, and bromocyclization. Two intermediates and the final product were characterized and analyzed for their structures. The experiment included techniques such as heating reflux, thin-layer chromatography (TLC) detection, filtration, and column chromatography, all designed to enhance students' skills in multi-step organic compound synthesis and spectral analysis. In addition, the experiment incorporates both classical and current scientific organic methods, which not only helps students to consolidate their theoretical knowledge, improve their experimental ability, but also stimulate their interest in learning and exploring chemistry.

**Key Words:** Wittig reaction; Amidation; Iron salt catalysis; Cyclization reaction; Organic synthesis

苯并噁嗪是一类含有氮、氧六元杂环的苯并稠环化合物的统称, 该骨架是常见的化学结构单元, 广泛存在于农药、医药和生物活性分子中<sup>[1-3]</sup>。图1展示了几种含有苯并噁嗪的代表性化合物, 它们已被用作杀菌、除草、抗惊厥、抗焦虑、降血脂以及治疗肥胖等药物<sup>[4-7]</sup>。另外, 研究表明苯并噁嗪还具有抗HIV(艾滋病)活性, 因此对苯并噁嗪杂环的合成和衍生是现代药物化学分子设计的重要组成部分, 引起了化学家们的广泛关注。

收稿: 2024-11-28; 录用: 2025-04-03; 网络发表: 2025-05-19

\*通讯作者, Emails: xudazhen@nankai.edu.cn (徐大振); tongjun@nankai.edu.cn (童军)

基金资助: 国家级大学生创新创业训练计划(202310055078, 202410055075)

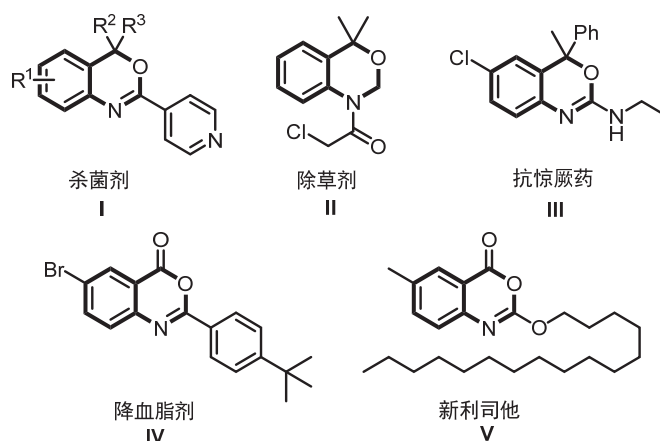


图1 代表性苯并噁唑类化合物

在“十四五”开局之年，习近平总书记强调，必须深入实施科教兴国战略，实现高水平科技自立自强<sup>[8]</sup>。基于该指导思想，结合南开大学本科教育教学质量提升工程(简称南开“40条”)，本课题组积极开展指导本科生进行科研创新工作，该综合化学实验就源于本科科研创新项目，并且以本科生第一作者和主要成员发表了2篇SCI研究论文<sup>[9,10]</sup>。为进一步促进化学人才培养“教研融合”，培养学生的创新意识和实践能力，切实提高实验教学质量，我们对该研究成果进行优化，将其发展成为一个具有操作安全、产率稳定、可重复性强等优点的有机化学实验，可作为综合性大学化学专业的备选教学实验课程。该工作是本科科研创新到本科实验教学的一个转化与进步，也是科研反哺教学的一个典型案例。此外，课程是人才培养的核心要素，课程质量直接决定人才培养质量<sup>[11]</sup>。将该成果转化成为大学综合化学实验，不但为本科生课程建设注入新鲜活力，推动本科教学事业的发展，还可以鼓励广大高校教师和学生投身本科科研创新工作，对于培养开拓性创新人才、推动科技自立自强建设具有一定意义。

本实验采用廉价商品化试剂邻氨基苯乙酮**1**为原料，首先利用经典的Wittig反应将酮转化为1,1-二取代烯烃，得到中间产物**2**；随后将**2**中的氨基与酰氯发生酰胺化反应，得到中间产物**3**；最后一步采用本科科研创新获得的方法：利用铁盐催化，经历单电子转移(Single Electron Transfer, SET)过程进行关环，并得到目标产物溴代苯并噁唑**4** (图2)。铁元素具有优秀的配位能力、灵活的价态变化，十分有利于SET过程的进行，在自由基反应中具有广泛的应用前景。目前，已有许多研究利用铁催化SET过程，实现了C—C/N/S/O的构建。本实验不仅包含学术前沿内容，还涉及薄层色谱检测(TLC)、柱层析分离和旋转蒸发等操作，是一个适合面向本科生开展的有机化学综合实验。实验最后的思考题，将课本所学理论知识与科学实践相结合，鼓励学生积极讨论交流，在培养学生实验操作能力的同时，还能够启发学生理论联系实际，用实践加深对理论的理解。

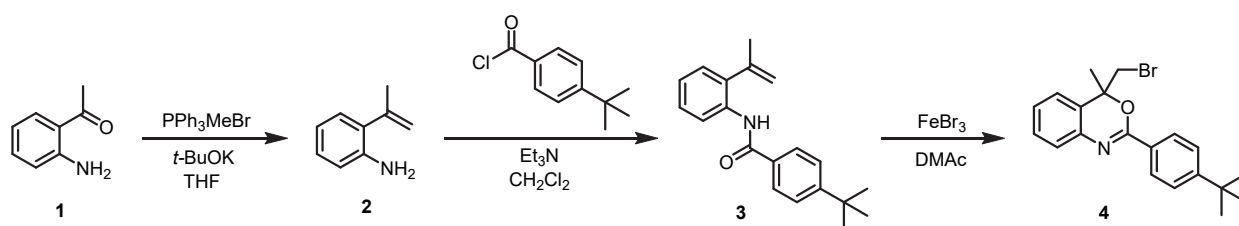


图2 溴代苯并噁唑的合成步骤

## 1 实验目的

- (1) 复习经典有机反应——Wittig反应和酰胺化反应。
- (2) 了解铁盐在烯烃双官能化中的催化和溴化双重作用，以及自由基反应中常见的SET过程。
- (3) 了解苯并噁嗪类化合物的重要生物活性和用途。
- (4) 复习基础有机实验操作，掌握相关表征方法与谱图处理方法。

## 2 实验试剂与仪器

### 2.1 实验试剂

邻氨基苯乙酮(上海毕得医药科技有限公司)，甲基三苯基溴化磷(天津希恩思生化科技有限公司)，叔丁醇钾(安徽泽升科技有限公司)，四氢呋喃(天津市大茂化学试剂厂)，对叔丁基苯甲酰氯(安徽泽升科技有限公司)，三乙胺(天津市大茂化学试剂厂)，二氯甲烷(天津市化学试剂六厂)，溴化铁(上海毕得医药科技有限公司)，*N,N*-二甲基乙酰胺(安徽泽升科技有限公司)，乙酸乙酯(天津市化学试剂六厂)，60–90石油醚(天津市化学试剂六厂)，无水硫酸钠(天津市化学试剂六厂)。所用试剂均为市售分析纯。

### 2.2 实验仪器

电子分析天平，恒温加热磁力搅拌器，循环水式多用真空泵，旋转蒸发仪，核磁共振仪(德国 Bruker AV 400 (400 MHz) spectrometer, CDCl<sub>3</sub>为溶剂, TMS为内标)。

## 3 实验步骤

### 3.1 邻异丙烯基苯胺的合成

如图3所示，在装有磁力搅拌的100 mL圆底烧瓶中，加入30 mL THF和甲基三苯基溴化磷(22.5 mmol, 8.04 g)，冰水浴降温至0 °C，分批加入叔丁醇钾(22.5 mmol, 2.52 g)。室温下搅拌30 min后，再降温至0 °C，将取代邻氨基苯乙酮**1** (15.0 mmol, 2.03 g)分批加入，搅拌5 min后自然升至室温，然后控制水浴温度35 °C下继续反应，TLC监测产物的形成。待反应结束后，加饱和碳酸氢钠25 mL，分液、乙酸乙酯萃取(2 × 30 mL)。合并有机相，饱和食盐水洗涤后用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，过滤除去干燥剂后浓缩，将粗产物经柱层析纯化(固定相为柱层析硅胶，200–300目，洗脱剂 $V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 40 : 1-20 : 1$ )得到纯产物**2**，产物为无色油状液体。称重，计算产率(1.66 g, 83%)。留取20 mg左右产物准备进行核磁表征。

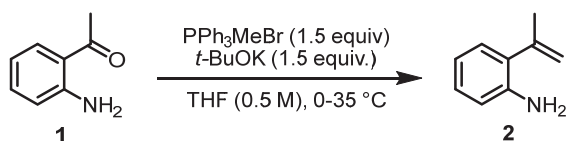
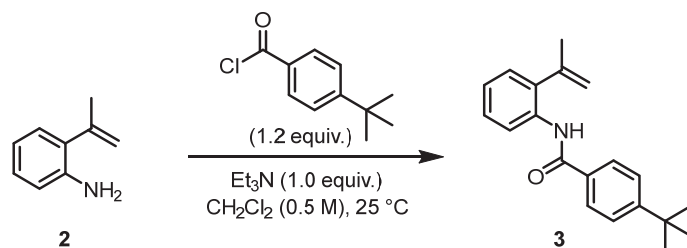


图3 邻异丙烯基苯胺的合成方法

### 3.2 *N*-(异丙烯基)酰胺的合成

如图4所示，在装有磁力搅拌的25 mL圆底烧瓶中，将邻异丙烯基苯胺**2** (3.0 mmol, 0.40 g)、对叔丁基苯甲酰氯(3.6 mmol, 0.71g)和三乙胺(3.0 mmol, 0.30 g)加入到6 mL干燥的二氯甲烷中。然后将盛有混合物的圆底烧瓶置于25 °C水浴锅中反应。通过TLC监测产物的形成。待反应结束后，用二氯甲烷(5 mL)稀释反应体系，然后加入冷水(30 mL)，并用二氯甲烷(2 × 20 mL)萃取。合并有机相，饱和食盐水洗涤后用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，过滤除去干燥剂后浓缩，将粗产物经柱层析纯化(固定相为柱层析硅胶，200–300目，洗脱剂 $V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 40 : 1-20 : 1$ )，分离得到纯产物**3**，产物为白色固体。称重，计算产率(0.80 g, 91%)。留取40 mg左右样品准备进行熔点测定与核磁表征。

图4 *N*-(异丙烯苯基)酰胺的合成方法

### 3.3 溴代苯并噁嗪的合成

如图5所示, 在装有回流冷凝装置和磁力搅拌的10 mL反应瓶中, 依次加入DMAc (3.2 mL)、*N*-(异丙烯苯基)酰胺**3** (0.8 mmol, 0.23g)和FeBr<sub>3</sub> (0.8 mmol, 0.24 g)。通过金属模块加热, 将反应体系加热至100 °C进行反应, 通过TLC监测产物的形成。待反应完成后, 将反应体系冷却至室温, 加入冷水(15 mL), 并用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤后用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤除去干燥剂后浓缩, 将粗产物经柱层析纯化(固定相为柱层析硅胶, 200–300目, 洗脱剂 $V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 100 : 1-80 : 1$ ), 分离得到溴代苯并噁嗪**4**。产物为无色油状液体。称重, 计算产率(0.27 g, 90%)。保留好样品准备进行核磁表征。

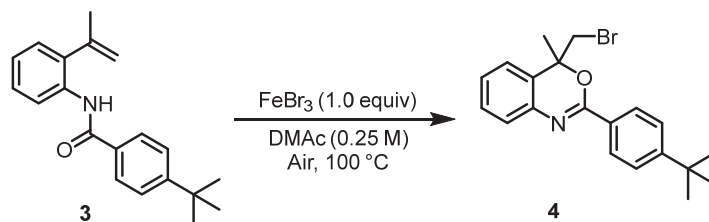


图5 溴代苯并噁嗪的合成方法

## 4 反应机理

第一步是Wittig反应, 经由磷氧四元环中间体得到邻异丙烯基苯胺**2**。

第二步是氨基与酰氯的酰胺化, 氨基对酰氯发起亲核进攻, 脱去一分子HCl得到*N*-(异丙烯苯基)酰胺**3**, 三乙胺是缚酸剂。

第三步是本科科研创新成果, 通过铁盐催化闭环实现苯并噁嗪骨架的构建。溴化铁在反应中起到双重作用——SET催化剂和溴化试剂。如图6所示, 在反应过程中, 首先*N*-(异丙烯苯基)酰胺**3**与Fe(III)反应, 生成不稳定的螯合Fe(III)络合物**A**。然后, 络合物**A**经过SET过程转化为含有Fe(II)的络合物**B**。同时, Br<sup>-</sup>被氧化为相应的自由基Br<sup>•</sup>, Br<sup>•</sup>与原料**3**发生自由基加成得到中间体**C**。之后, 自由基中间体**C**经过SET过程变为相应的正离子**D**。最后, 经历酰胺异构化以及分子内亲核进攻得到产物溴代苯并噁嗪**4**。

## 5 结果与讨论

### 5.1 邻异丙烯基苯胺的表征

邻异丙烯基苯胺**2**是无色液体, 通过<sup>1</sup>H NMR对邻异丙烯基苯胺**2**的分子结构进行了表征。如图7所示, 烯烃端位上两个氢化学环境不同, 导致裂分和峰形不同; 伯胺上的氢属于活泼氢, 因此峰形呈现为较宽的“鼓包”。具体数据如下: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.07–7.02 (m, 2H, ArH), 6.75–6.68 (m, 2H, ArH), 5.29–5.28 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.05 (dd,  $J_1 = 1.6$  Hz,  $J_2 = 2.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.78 (br s, 2H, NH), 2.07 (t,  $J = 1.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。

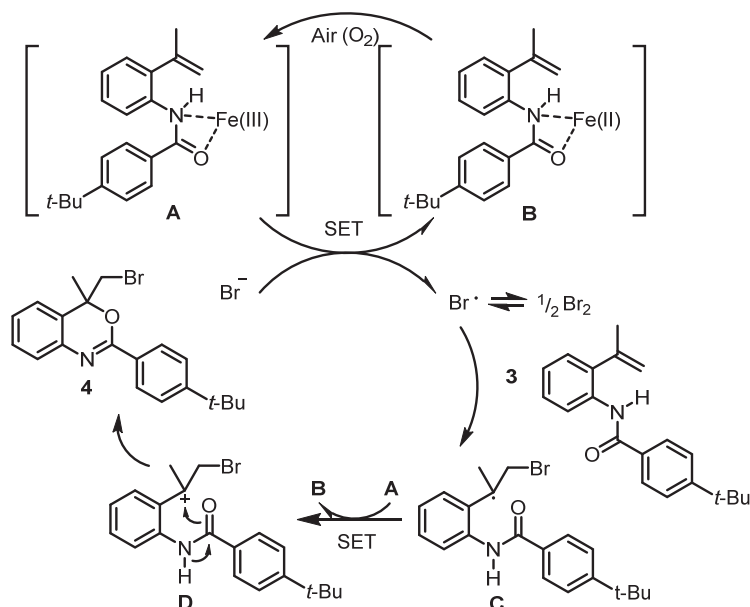
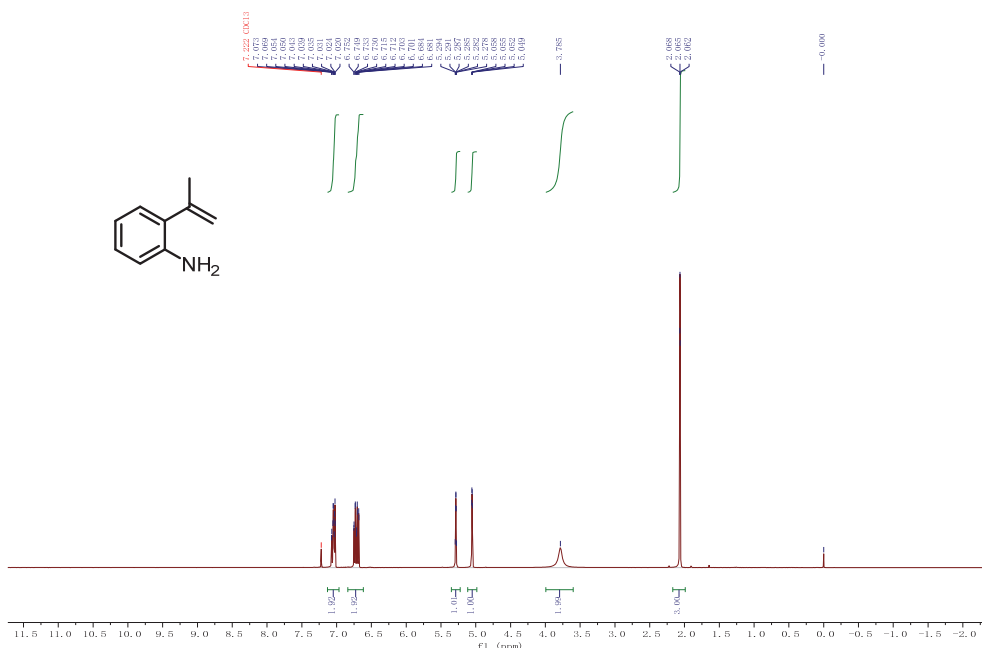


图6 合成溴代苯并咪唑的反应机理

图7 邻异丙烯基苯胺的<sup>1</sup>H NMR谱图

## 5.2 *N*-(异丙烯基)酰胺的表征

首先通过颜色和熔点测定初步判断产品纯度：白色固体，mp 124–126 °C。随后通过<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)表征*N*-(异丙烯基)酰胺3的分子结构。如图8所示，由于酰胺化作用，在胺上引入了羰基形成新的酰胺键，由于C=O的强拉电子作用导致氮原子上的氢化学位移明显变大。另外，与烯连接的甲基与叔丁基上的甲基化学位移有明显区别。具体数据如下：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.50–8.48 (m, 2H, NH and ArH), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.29 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.17 (dd, *J*<sub>1</sub> = 1.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 5.46 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.10 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 9H, CH<sub>3</sub>)。

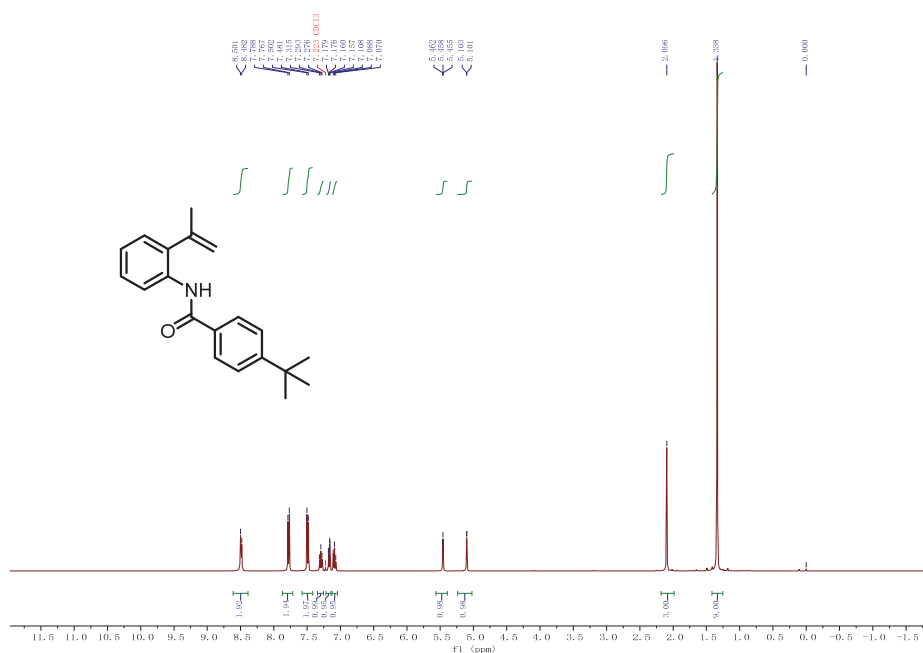


图8 *N*-(异丙烯苯基)酰胺的<sup>1</sup>H NMR谱图

### 5.3 溴代苯并噁嗪的表征

目标产品溴代苯并噁嗪是无色油状物，通过<sup>1</sup>H NMR和<sup>13</sup>C NMR表征溴代苯并噁嗪的分子结构。如图9所示，烯烃上氢原子对应的位移峰消失，转化为分子结构中唯一的亚甲基，其因受到邻位手性中心和溴原子的共同影响裂分为dd峰。具体数据如下：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.34–7.33 (m, 2H, ArH), 7.23–7.14 (m, 2H, ArH), 3.75 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.53 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 9H, CH<sub>3</sub>)。

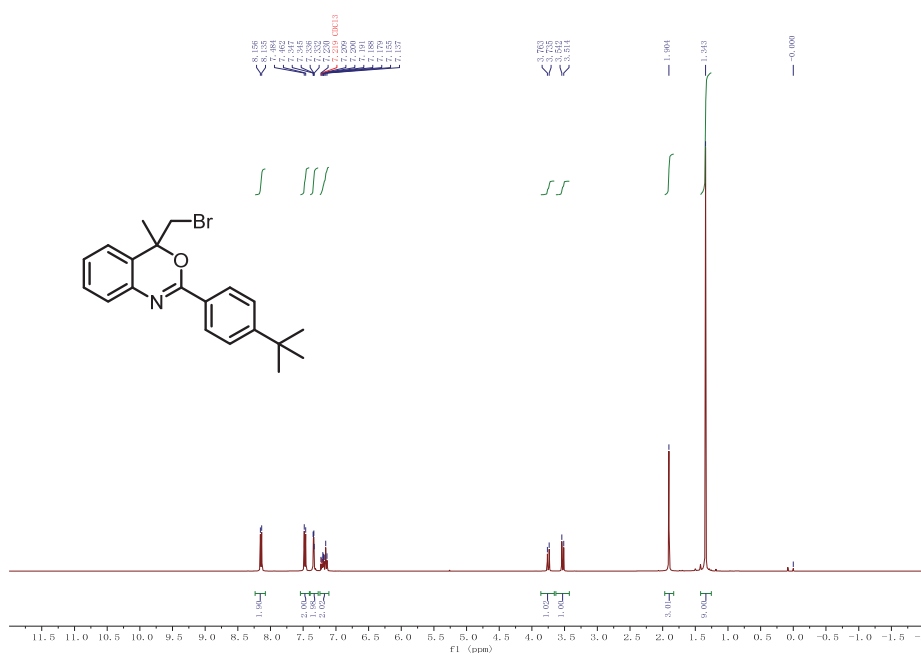


图9 溴代苯并噁嗪的<sup>1</sup>H NMR谱图

如图10所示,  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156.3, 155.2, 139.3, 129.6, 129.5, 128.2, 127.1, 126.6, 125.5, 125.3, 123.3, 77.9, 39.8, 35.0, 31.2, 24.9。

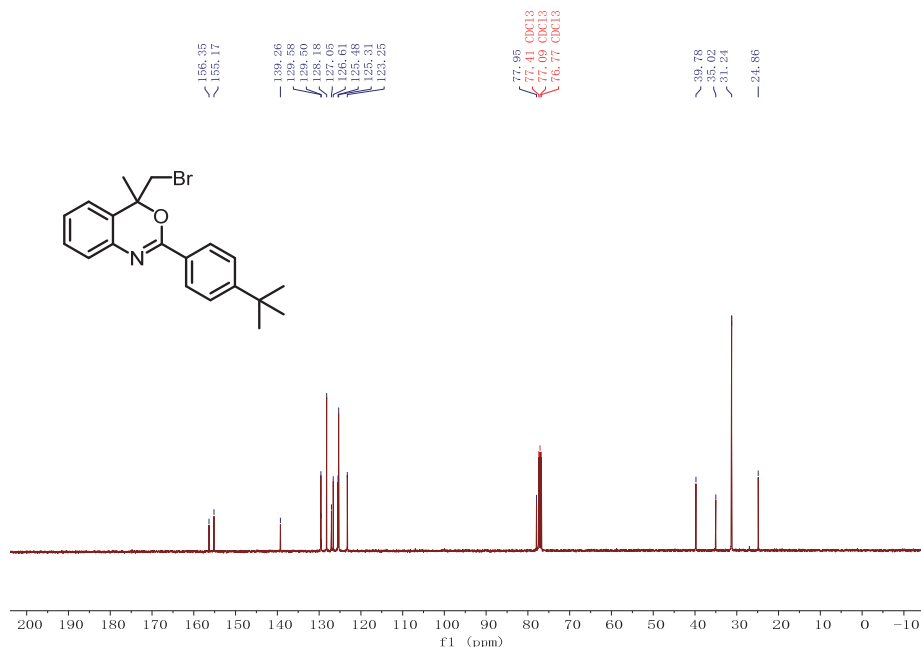


图10 溴代苯并咪唑的 $^{13}\text{C}$  NMR谱图

## 6 思考题

如图11(a)中所示, 邻异丙烯基苯胺**2**在类似实验条件下生成的是五元环咪唑化合物**5**<sup>[10]</sup>; 而将化合物**2**酰胺化后的*N*-(异丙烯基)酰胺**3**, 在相同条件下没有生成咪唑衍生物**4'**, 生成的是六元环苯并咪唑**4** (图11(b)), 查阅相关文献尝试从机理角度出发解释得到不同产物的原因(提示: 可以从铁盐催化产生自由基的位点考虑)。

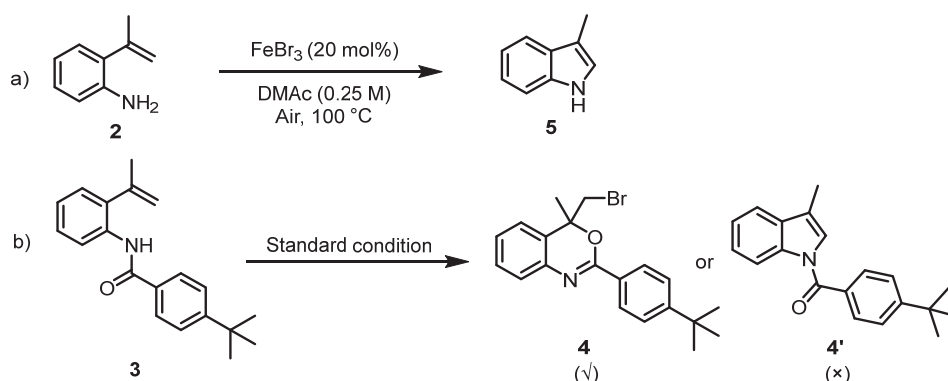


图11 思考题

参考解答: 在铁盐催化体系中, 邻异丙烯基苯胺**2**中伯胺基团更容易发生SET过程产生自由基, 进而进攻烯烃, 关环后生成咪唑骨架(图12)。而*N*-(异丙烯基)酰胺**3**中的胺不易发生SET过程, 首先形成的是Br·, 随后该自由基进攻**3**中的烯烃, 经过酰胺的异构化及分子内亲核进攻过程, 最终得到六元环产物溴代苯并咪唑**4**。

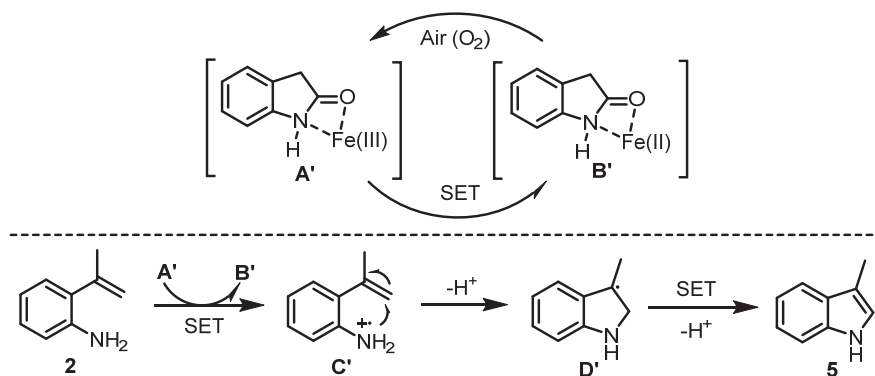


图12 思考题参考答案

## 7 实验教学实施建议

溴代苯并噁嗪的合成是一个由本科生科研创新成果转化而来的有机化学综合实验，让同学们在巩固和复习经典有机反应的同时，也对新型催化体系有所了解。实验具体组织运行建议如下：

(1) 本实验课时为8学时，其中邻异丙烯基苯胺的合成2学时，*N*-(异丙烯苯基)酰胺的合成2学时，溴代苯并噁嗪的合成2学时，熔点测定及核磁共振谱图( $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR)表征共2学时。

(2) 实验前督促学生充分做好实验预习，熟悉实验操作步骤，了解所用的试剂的性质，为之后实验做好充足准备。

(3) 鼓励学生查阅相关文献，了解苯并噁嗪骨架的应用价值和常见合成方法、铁盐在自由基反应中的催化作用以及单电子转移过程(SET)的概念。

(4) 在讲授过程中，教师需要引导学生思考关键反应机理，例如酰胺异构化和分子内亲核进攻过程中，异构化与亲核进攻的驱动力来源等问题。

(5) 实验报告着重强调结果的讨论与分析，对于思考题鼓励学生多思考多动脑，对实验结果提出合理的解释。

## 8 结语

本实验是一个由本科科研创新转化而来的综合有机化学实验，该实验不仅涉及经典的Wittig反应和酰胺化反应，而且把当前的研究热点“铁催化”“单电子转移(SET)”引入到本科实验教学中。此外，实验中所合成的苯并噁嗪结构具有抗HIV等重要生物活性，此绿色、廉价的合成方法对于推动相关药物的开发与合成具有重要意义，体现了“产学研”的紧密结合。在本实验中，能够锻炼学生监测反应进程、分离纯化等基础实验操作；而且还可以借助熔点、核磁共振等分析表征手段对产物的结构进行鉴定；更重要的是能让学生深入思考，理论联系实际，通过文献查阅对比，寻找答案。该实验的引入不仅有助于提升学生综合能力，还可以鼓励广大师生积极参与与本科科研创新工作，具有一定的理论与实践意义。

## 参 考 文 献

- [1] Krantz, A.; Spencer, R. W.; Tam, T. F.; Liak, T. J.; Copp, L. J.; Thomas, E. M.; Rafferty, S. P. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 464.
- [2] Hays, S. J.; Caprathe, B. W.; Gilmore, J. L.; Amin, N.; Emmerling, M. R.; Michael, W.; Nadimpalli, R.; Nath, R.; Raser, K. J.; Stafford, D.; *et al.* *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1060.
- [3] Zhang, P.; Terefenko, E. A.; Fensome, A.; Zhang, Z.; Zhu, Y.; Cohen, J.; Winneker, R.; Wrobel, J.; Yardley, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 787.

- [4] Hiroshi, S.; Keizo, H.; Yoshikazu, K.; Masaki, T.; Masanori, O. 4H-3,1-Benzoxazine Derivatives and Agricultural or Horticultural Fungicide Containing Them. EP120480A1, 1984-10-03.
- [5] Kobzina, J. W. Herbicidal *N*-haloacetyl-1,2-dihydro-4*H*-3,1-benzoxazines. US4030906A, 1976-04-08.
- [6] Djabrouhou, N.; Guermouche M-H. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2014**, *100*, 11.
- [7] Fenton, G.; Newton, C. G.; Wyman, B. M.; Bagge, P.; Dron, D. I.; Riddell, D.; Jones, G. D. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 265.
- [8] 习近平. 在中国科学院第二十次院士大会、中国工程院第十五次院士大会、中国科协第十次全国代表大会上的讲话. [2025-05-14].  
[https://www.moj.gov.cn/pub/sfbgw/gwxw/ttxw/202105/t20210528\\_424683.html](https://www.moj.gov.cn/pub/sfbgw/gwxw/ttxw/202105/t20210528_424683.html)
- [9] Zhao, T.-T.; Bian, Q.; Zhao, Y.-W.; Xu, L.-L.; Xu, D.-Z.; Zhao, W.-G. *Synthesis* **2024**, *56*, 2993.
- [10] Wang, Z.-L.; Zhang, Y.-H.; Huang, J.-Y.; Zhou, J.; Yu, Y.-Q.; Feng, D.; Xu, D.-Z. *Green Chem.* **2023**, *25*, 4463.
- [11] 教育部关于一流本科课程建设的实施意见. [2025-05-14]. [https://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content\\_5480494.htm](https://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5480494.htm)