

微波辅助下苯并噁唑衍生物的合成与结构表征

王 帆,袁金伟,张 瑞,买文鹏,杨亮茹,毛 璞,屈凌波

(河南工业大学 化学化工学院, 郑州 450001)

摘 要:在微波辐射条件下,以邻氨基苯酚衍生物和原甲酸三乙酯为原料,发生分子间和分子内的消去反应合成了 5 种取代苯并噁唑化合物,其结构通过 IR、NMR 和 ESI MS 等证实.通过对反应影响因素的考察,最佳的反应条件是:在无溶剂条件下,邻氨基苯酚衍生物与原甲酸三乙酯的物质的量比为 1:1.5,反应温度为 100 ℃,反应时间为 15 min,目标产物最高产率可达 94.9%.

关键词:微波辅助;苯并噁唑;合成;结构表征

中图分类号:O626.2

文献标志码:A

苯并噁唑(Benzoxazole,图 1)是一类重要的杂环化合物,是有机合成中的重要中间体或母体化合物,在农药、医药和工业等领域具有重要的作用.如苯并噁唑衍生物具有广泛的生物活性,如抗菌消炎、抗生素、抗寄生虫、抗炎、抗溃疡和抗癌等活性^[1].在工业上可以用作染色剂、防腐剂以及发光材料等^[2].苯并噁唑类化合物的合成方法较多,目前主要是通过酸催化、金属催化剂或其它催化剂来进行,如 Farahi M 利用钨酸硫酸(TSA)为催化剂,邻氨基酚与原甲酸三乙酯在温和的条件下合成了苯并噁唑^[3];Srivani A 利用锡与硅钨酸负载到二氧化硅上作为催化剂^[2],Mohammadpoor-Baltork I 和刘巨艳分别用 $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ 和 $Ga(OTf)_3$ 作为催化剂,以氨基酚和原甲酸三乙酯反应合成了苯并噁唑衍生物^[4,5];Hojati S F 以 1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲为催化剂以相同的原料合成了苯并噁唑衍生物^[6].但是这些方法需要金属或酸作为催化剂来完成,且部分反应需要较高的温度和较长的时间等缺点. Guo S M 等在无溶剂和无催化剂的条件下合成了苯并噁唑衍生物^[7],但该反应的时间长,且反应需要惰性气体氩气保护.

近年来,由于微波加热方式的特殊性,微波辅助加热的方式在有机合成化学领域得到广泛的应用.微波加热具有操作简便、产率高、产品易分离纯化、环境友好等优点,这与绿色化学理念相符合.因此,人们对微波辅助下的有机化学反应开展了大量的工作^[8-10].本文在微波辅助下,利用取代的邻氨基苯酚与原甲酸三乙酯为原料,在无催化剂、无溶剂的条件下,高产率得到系列苯并噁唑的衍生物,并对反应溶剂、反应物的物质的量比、反应温度和时间等条件进行了探讨.

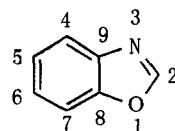


图 1 苯并噁唑的化学结构

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

Discover SP 环形聚焦单模微波合成仪:美国 CEM 公司;Bruker Avance 400 MHz 超导核磁共振仪($CDCl_3$ 为溶剂, TMS 为内标);瑞士 Bruker 公司;Shimadzu IR-408 型红外光谱仪(KBr 压片);日本岛津公司;Bruker Esquire 3000 型离子阱质谱仪(CH_3OH 为溶剂);德国 Bruker 公司;测定 XT-4 型显微熔点仪(温

收稿日期:2014-05-22;修回日期:2014-12-23.

基金项目:国家自然科学基金(21172055; 21302042);河南省教育厅自然科学研究计划(2011B15007; 12A15007; 14B150053);郑州市科技创新团队(131PCXTD605).

作者简介:王 帆(1987—),男,河南南阳人,河南工业大学硕士研究生,主要从事天然产物化学研究.

通信作者:袁金伟(1974—),男,河南新乡人,河南工业大学副教授,博士,主要从事天然产物化学及有机磷化学的研究,
E-mail: yuanjinwei@haut.edu.cn.

度未校正);北京泰克仪器有限公司;反应进程用 TLC 跟踪检测。

邻氨基苯酚、4-甲基-2-氨基苯酚;4-叔丁基-2-氨基苯酚;4-氯-2-氨基苯酚;4-硝基-2-氨基苯酚;4-苯基-2-氨基苯酚和原甲酸三乙酯:上海晶纯生化科技股份有限公司;甲醇、叔丁醇、四氢呋喃(THF)、二甲基亚砜(DMSO)、1,4-二氧六环、甲苯、氯苯、乙酸乙酯和石油醚等溶剂:分析纯。

1.2 苯并噁唑衍生物的合成

称取 119 mg(1.0 mmol)邻氨基苯酚置于 10 mL 的微波反应瓶中,加入 222 mg(1.5 mmol) 原甲酸三乙酯,搅拌均匀后放入微波反应器中,在 30 W,100 °C 连续辐射 15 min,反应结束。待反应液冷却至室温后,将反应液转移到 50 mL 的圆底烧瓶中,旋转蒸发除去溶液中的溶剂后得粗品,用乙酸乙酯溶解后通过硅胶柱层析[V(乙酸乙酯):V(石油醚)=6:1]分离提纯,得到纯品苯并噁唑。

其它目标化合物的合成同上。

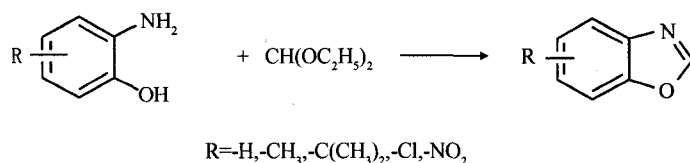


图2 苯并噁唑衍生物的合成

1.3 目标化合物的表征

苯并噁唑:灰白色固体,熔点:29~30 °C (Oil^[4]),产率:94.9%。IR (KBr). $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3105, 1518(C=N), 1482(C-O), 1305, 1263, 1182(Ar); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.09 (s, 1H, H-2), 7.79 (dd, $J=6.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.57–7.55 (m, 1H), 7.36–7.34 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 152.5, 149.9, 140.0, 125.6, 124.5, 120.6, 110.9; ESI MS 120.1 [M+H]⁺。

5-甲基苯并噁唑:白色粉末,熔点:44~45 °C (m. p. 42~44 °C^[4]),产率:91.4%。IR (KBr). $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3103, 2924(–CH₃), 1516(C=N), 1479(C-O), 1302, 1265, 1178, 1068(Ar); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.04 (s, 1H, H-2), 7.56 (s, 1H, H-4), 7.43 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, H-6), 7.17 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, H-7), 2.46 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 152.6, 148.2, 140.2, 134.4, 126.7, 120.4, 110.3, 21.4; ESI MS 134.1 [M+H]⁺。

5-叔丁基苯并噁唑:淡黄色粘稠状液体,产率 90.5%。IR (KBr). $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3113, 2964, 2908(–CH₃), 1518(C=N), 1481(C-O), 1305, 1294, 1207, 1060(Ar); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.98 (s, 1H, H-2), 7.72 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, H-4), 7.32 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, H-7), 7.26 (dd, $J=8.7, 1.8$ Hz, 1H, H-6), 1.22 (s, 9H, 3CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 152.6, 147.9, 147.8, 139.9, 123.1, 116.8, 109.9, 34.7, 31.6; ESI MS 176.3 [M+H]⁺。

5-氯苯并噁唑:淡黄色粉末,熔点:37.5~38 °C (m. p. 36~38 °C^[4]),产率 92.6%。IR (KBr). $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3103, 1516(C=N), 1458(C-O), 1263, 1076(Ar); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.84 (s, 1H, H-2), 7.93 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, H-4), 7.83 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, H-7), 7.50 (dd, $J=8.7, 1.8$ Hz, 1H, H-6); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 156.1, 148.6, 141.4, 129.4, 126.2, 120.3, 112.9; ESI MS 154.2 [M+H]⁺。

5-硝基苯并噁唑:白色粉末,熔点:128~129 °C,产率 78.5%。IR (KBr). $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3104, 3059, 1512(C=N), 1460(C-O), 1340(–NO₂), 1302, 1236, 1038(Ar); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.71 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, H-4), 8.32 (s, 1H, H-2), 8.38 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H, H-6), 7.74 (d, $J=8.9$ Hz, 1H, H-7); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 155.2, 153.4, 145.5, 140.5, 121.7, 117.2, 111.4; ESI MS 165.4 [M+H]⁺。

2 结果与讨论

2.1 目标化合物结构的确证

苯并噁唑的 IR 图谱上, 1515 cm^{-1} 左右是 $\text{C}=\text{N}$ 的吸收峰, $1458\sim 1482\text{ cm}^{-1}$ 的吸收峰为杂环中的 $\text{C}-\text{O}$ 振动吸收峰, $1060\sim 1324\text{ cm}^{-1}$ 的吸收峰为芳环上 $\text{C}-\text{H}$ 振动吸收峰, 证实了苯并噁唑衍生物的形成. 在苯并噁唑的 ^1H NMR 谱上, $\delta\ 8.09$ (s, 1H) 是苯并噁唑 2 位上 H-2 的化学位移, $\delta\ 7.79$ (dd, 1H) 和 $7.57\sim 7.55$ (m, 1H) 应为苯并噁唑结构中 4 位或 7 位上的 H, 由于其受到杂环中杂原子 N 和 O 的-I 效应的影响, 其化学位移向低场移动; $\delta\ 7.36\sim 7.34$ (m, 2H) 应为 H-5 和 H-6. 在 ^{13}C NMR 谱中, 7 个峰正好对应苯并噁唑结构中的 7 个 C 原子, 由于 C-2 受到杂环中 N 和 O 杂原子以及苯环的影响, 其化学位移值应该在最低场, 因此 $\delta\ 152.5$ 应归属为 C-2; 通过 DEPT 135 可知, $\delta\ 149.9$ 和 140.0 为季碳, 应为 C-8 和 C-9; $\delta\ 125.6, 124.5, 120.6$ 和 110.9 分别应归属为 C-7, C-4, C-6 和 C-5. 其质谱数据 ESI MS 120.1 [M+H]^+ 进一步证实该化合物是苯并噁唑.

2.2 反应机理

以邻氨基苯酚与原甲酸三乙酯反应生成苯并噁唑, 主要是通过分子间或分子内脱去小分子乙醇而实现. 由于原甲酸三乙酯中心原子 C 具有较高的正电性, 很容易受到亲核试剂的进攻. 因此, 其可能的反应机理如图 3 所示, 首先邻氨基苯酚中带有孤对电子的 N 原子进攻原甲酸三乙酯中的 C, 脱去一个乙醇分子, 得到中间体 (I); 然后 (I) 发生分子内的一个消除反应, 脱去一个乙醇分子, 得到中间体 (II); 最后 (II) 中 O 原子上的孤对电子进攻亚胺官能团中的带有正电荷的 C 原子, 再脱去一个乙醇分子, 得到了目标化合物苯并噁唑.

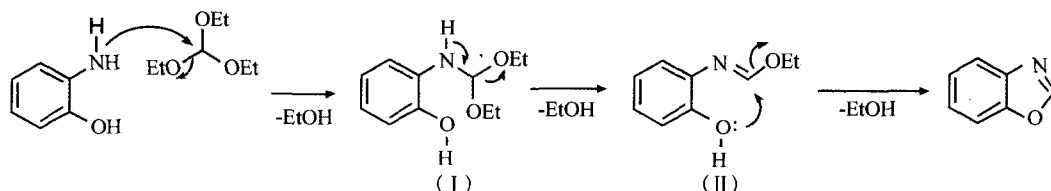


图3 邻氨基苯酚与原甲酸三乙酯合成苯并噁唑的反应机理

2.3 苯并噁唑衍生物合成的影响因素研究

为了提高目标化合物的产率, 以邻氨基苯酚和原甲酸三乙酯为反应底物, 对该反应溶剂、温度、时间和反应物的物质的量比等进行了优化.

2.3.1 反应溶剂的影响

分别选择质子性溶剂甲醇、叔丁醇, 非质子性溶剂 THF、DMSO, 极性溶剂 1,4-二氧六环、甲苯、氯苯和非极性溶剂 1,2-二氯乙烷等为反应溶剂, 或选择无溶剂条件下反应. 反应物邻氨基苯酚与原甲酸三乙酯的物质的量比为 1:1, 反应时间为 15 min, 反应温度为 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 结果如图 4 所示. 结果表明: 以甲醇、叔丁醇、DMSO、1,4-二氧六环为溶剂时, 反应产率较低 ($<50.0\%$); 改用 THF 和甲苯为溶剂时, 产率有所提高 (约 55.0%); 当以氯苯 (84.1%)、1,2-二氯乙烷 (91.4%) 为溶剂, 或无溶剂条件 (91.1%) 下, 反应产率明显提高, 且反应副产物较少. 基于绿色化学的考虑, 因此选用无溶剂条件下来进行反应.

2.3.2 反应温度的影响

以邻氨基苯酚与原甲酸三乙酯的物质的量比为 1:1, 反应时间为 15 min, 反应温度分别选择 $40, 60, 80, 100, 120\text{ }^{\circ}\text{C}$ 不同的反应温度, 在无溶剂条件下进行反应, 结果如图 5 所示. 结果表明反应温度对目标产物苯并噁唑的产率具有明显的影响, 随着温度的升高, 在 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下, 苯并噁唑的产率增加不明显; $60\sim 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之间产率增加明显, $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时反应产率达到最高; 如果继续升高温度, 产率略有降低, 可能是由于温度过高, 造成部分产物氧化生成了其它的副产物, 从而导致生成的目标产物的产率降低. 因此, 选择 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 为最佳反应温度.

2.3.3 反应时间的影响

在无溶剂条件下, 反应物邻氨基苯酚与原甲酸三乙酯的物质的量比为 1:1, 反应温度为 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 反应时间分别选择 5、15、25、35、45 min 不同的反应时间, 结果如图 6 所示. 结果表明: 在微波辐射条件下, 该反应具

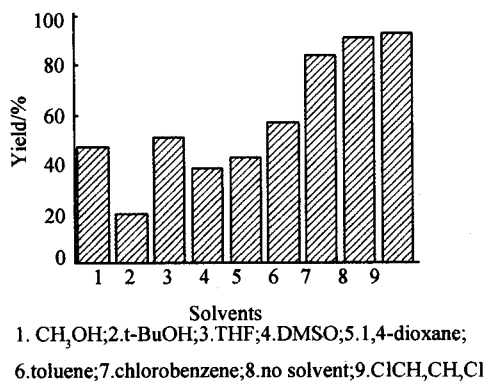


图4 反应溶剂对反应的影响

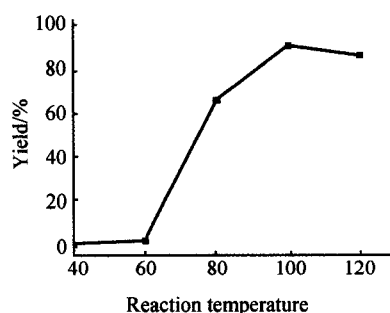


图5 反应温度对反应的影响

有较快的反应速率,反应 5 min 后,产率即达到 81.6%;15 min(91.1%)后反应产率增加基本不明显,35 min 时反应产率达到最大值 94.9%,继续增加反应时间,产物的产率有所下降.从反应的经济性考虑,该反应选择 15 min 为最佳的反应时间.

2.3.4 反应物的物质的量比对反应的影响

在无溶剂的条件下,反应温度为 100 °C,反应时间为 15 min,反应物邻氨基苯酚与原甲酸三乙酯的物质的量比分别选择为 2:1;1.5:1;1:1;1:1.5;1:2 和 1:3,结果如图 7 所示.结果表明:反应原料邻氨基苯酚与原甲酸三乙酯的物质的量的比对苯并噁唑的产率影响显著.当邻氨基苯酚与原甲酸三乙酯的物质的量比小于 1:1.5 时,随着原甲酸三乙酯的物质的量的增加,反应产物的产率逐渐升高;当其物质的量比为 1:1.5 时,产率达到最高 94.9%;如果继续增加原甲酸三乙酯的量,目标产物的产率反而有所下降.因此,选择反应物邻氨基苯酚与原甲酸三乙酯的物质的量比为 1:1.5.

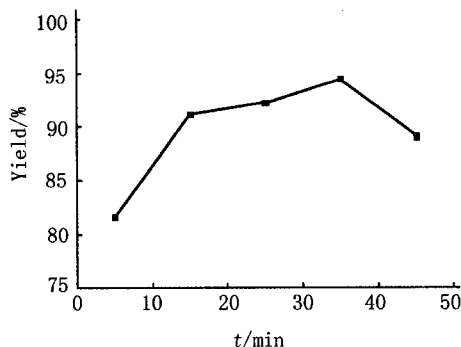


图6 反应时间对反应的影响

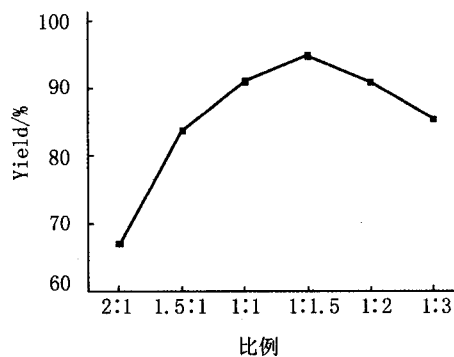


图7 反应物的物质的量比对反应的影响

以邻氨基苯酚与原甲酸三乙酯为反应底物,通过对该反应条件的优化,得到最佳的反应条件,即:在无溶剂条件下,反应温度为 100 °C,反应时间为 15 min,反应物(邻氨基苯酚/原甲酸三乙酯)的物质的量比为 1:1.5,目标产物最高产率可达 94.9%.

3 结 论

以取代的邻氨基苯酚与原甲酸三乙酯为原料,通过微波辐射在无溶剂和无催化剂的条件下,成功合成了一系列苯并噁唑衍生物,通过 IR, ¹H NMR, ¹³C NMR 和 ESI MS 对目标产物的结构进行了确证.对该反应的溶剂、温度、时间和反应物的物质的量比等进行了优化.利用微波辅助合成此类化合物,具有时间短、收率高、操作简单等优点,为苯并噁唑衍生物的合成提供了一条新的合成途径.

参 考 文 献

- [1] Ertan T, Yildiz I, Tekiner-Gulbas B, et al. Synthesis, biological evaluation and 2D QSAR analysis of benzoxazoles as antimicrobial a-

- gents[J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(2): 501-510.
- [2] Srivani A, Venkateswar Rao K T, Sai Prasad P S, et al. An efficient synthesis of benzoxazoles using silica-supported tin exchanged silicotungstic acid catalyst [J]. *J Mol Catal A: Chem*, 2010, 328(1): 119-123.
- [3] Farahi M, Karami B, Azari M. Tungstate sulfuric acid as an efficient catalyst for the synthesis of benzoxazoles and benzothiazoles under solvent-free conditions[J]. *C R Chim*, 2013, 16(11): 1029-1034.
- [4] Mohammadpoor-Baltork I, Khosropour A R, Hojati S F. $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ as an efficient, environmentally friendly and reusable catalyst for synthesis of benzoxazoles, benzothiazoles, benzimidazoles and oxazolo[4,5-b]pyridines under solvent-free conditions[J]. *Catal Commun*, 2007, 8(12): 1865-1870.
- [5] Liu J Y, Liu Q, Xu W, et al. Expeditious and efficient synthesis of benzoxazoles, benzothiazoles, benzimidazoles catalyzed by $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ under solvent-free conditions[J]. *Chin J Chem*, 2011, 29(8): 1739-1744.
- [6] Hojati S F, Maleki B, Beykzadeh Z. 1,3-Dibromo-5,5-dimethylhydantoin as an efficient homogeneous catalyst for synthesis of benzoxazoles, benzimidazoles, and oxazolo[4,5-b]pyridines [J]. *Monatsh Chem*, 2011, 142(1): 87-91.
- [7] Guo S M, Qian B, Xie Y J, et al. Copper-catalyzed oxidative amination of benzoxazoles via C-H and C-N bond activation: a new strategy for using tertiary amines as nitrogen group sources[J]. *Org Lett*, 2011, 13(3): 522-525.
- [8] 郭 强, 杨雅芬, 程 彪, 等. 微波促进下 2-取代苯并噁唑类化合物合成研究 [J]. *河南师范大学学报: 自然科学版*, 2013, 41(3): 88-91.
- [9] Blicek A D, Masschelein K G R, Dhaene F, et al. One-pot tandem 1,4-1,2-addition of phosphates to quinolines [J]. *Chem Commun*, 2010, 46, 258-260.
- [10] Jacob J. Microwave assisted reaction in organic chemistry: a review of recent advances [J]. *Int J Chem*, 2012, 4(6): 29-43.

Microwave-assisted Synthesis and Structural Characteristic of Benzoxazole Derivatives

WANG Fan, YUAN Jinwei, ZHANG Rui, MAI Wenpeng, YANG Liangru, MAO Pu, QU Lingbo

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan University of Technology, Zhengzhou 450001, China)

Abstract: Under the condition of microwave radiation, a series of substituted benzoxazole derivatives were synthesized using the material of 2-aminophenol and triethyl orthoformate via the inter-and intramolecular elimination reaction. The structures of the title compounds were elucidated by IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR and ESI MS. Furthermore, the reaction conditions were optimized as follows: reaction temperature 100 $^\circ\text{C}$, reaction time 15 min, the molar ratio of 2-aminophenol and triethyl orthoformate 1 : 1.5, under solvent-free condition. Under the optimized conditions, the highest yield of target product reached 94.9%.

Keywords: microwave-assisted; benzoxazole; synthesis; structural characterization