

文章编号: 1000-5471(2007)03-0043-05

2-芳基-3-N-乙酰基-5-(4-苄氧苯基)-1,3,4-噁二唑啉类衍生物的合成^①

毕秀成¹, 李德江¹, 傅和青²

1. 郧阳师范专科学校 化学系, 丹江口市 442700; 2. 华南理工大学 化工研究所, 广州 510640

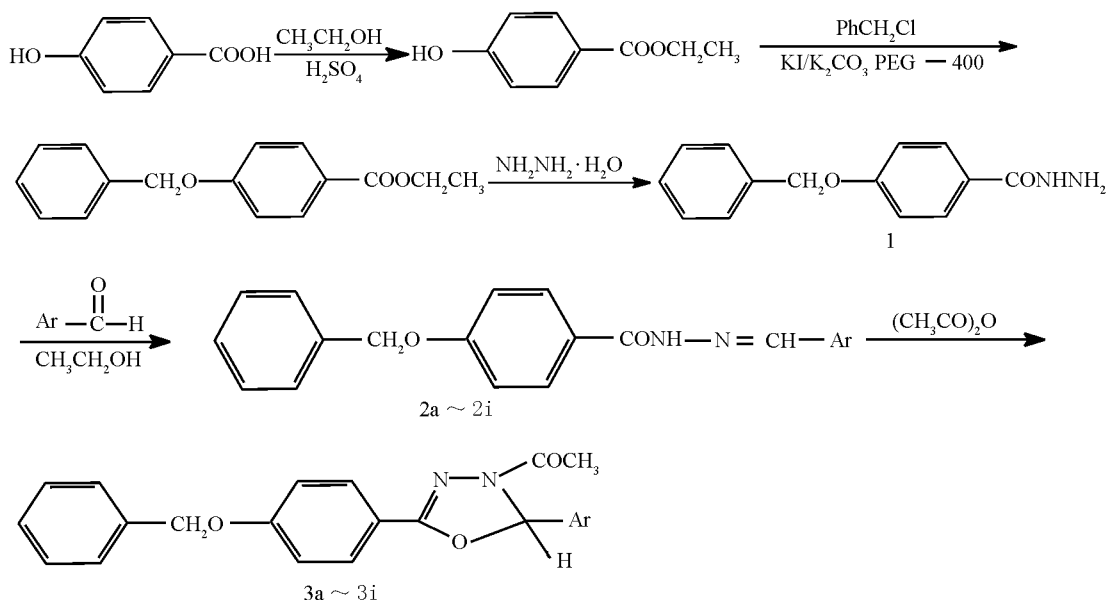
摘要: 4-苄氧苯甲酰肼 (1) 与芳香醛缩合得到酰肼 (2a-2i), 再与丙酸酐环合成了 3-N-乙酰基-2-芳基-5-(4-苄氧苯基)-1,3,4-噁二唑啉类衍生物 (3a-3i), 收率 73%~87%。化合物的结构经元素分析, IR, ¹H NMR 和 MS 确证。

关键词: 1,3,4-噁二唑啉; 衍生物; 结构表征

中图分类号: O626. 24; TQ251. 1⁺9

文献标识码: A

噁二唑啉类化合物由于其杀虫、杀菌、抗艾滋病毒和抗惊厥等生物活性而颇受人们的青睐^[1-3], 我们以合成的 2-芳基-3-N-丙酰基-5-(2-溴-4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑啉类化合物, 用杯盘培养法测定了该类化合物在 100 mg/L 时对金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)、大肠杆菌(*E. coli*)和枯草杆菌(*B. subtilis*)的抗菌活性, 初步测试结果表明, 所合成的化合物对以上三种细菌均有一定程度的抑制活性^[4], 为了更深入的研究同一分子中聚集不同骨架杂环化合物的合成及构效关系, 我们以 4-羟基苯甲酸为原料, 设计合成了 9 个新型的 3-N-乙酰基-2-芳基-5-(4-苄氧苯基)-1,3,4-噁二唑啉类衍生物, 期望获得具有新的生物活性的化合物, 抗菌实验正在测试中, 合成路线如下:



① 收稿日期: 2006-08-29

基金项目: 湖北省教育厅 2004 年科学技术研究项目 (2004D001)。

作者简介: 毕秀成(1967-), 男, 湖北丹江口市人, 副教授, 主要从事有机合成的研究。

1 实验

1.1 仪器与试剂

X-4 型数字显示显微熔点测定仪(北京泰克有限公司)(温度计未经校正); Nexus470 傅里叶红外光谱仪(美国 NICOLET 公司); Mercury Plus 400 型核磁共振仪(美国 VARIAN 公司)(CDCl₃ 作溶剂, TMS 作内标); Vario EL III 元素分析仪(德国 ELEMETAR 公司); FINIGAN TRACE GC/MS 质谱仪(美国). 所用试剂为国产或进口化学纯和分析纯. 4-苄氧苯甲酰肼(1)参照文献[5,6]的方法合成.

1.2 中间体 2 的合成(以 2a 为例)^[7-8]

将 2.42 g (10 mmol) 4-苄氧苯甲酰肼(1)溶于无水乙醇(20 mL)中,再向其加入呋喃甲醛 0.96 g (10 mmol),加热回流 7~14 h, TLC 跟踪至原料消失. 冷却,抽滤,干燥后用乙醇重结晶,得到酰肼 2a,用相同的方法合成出 2b~2i.

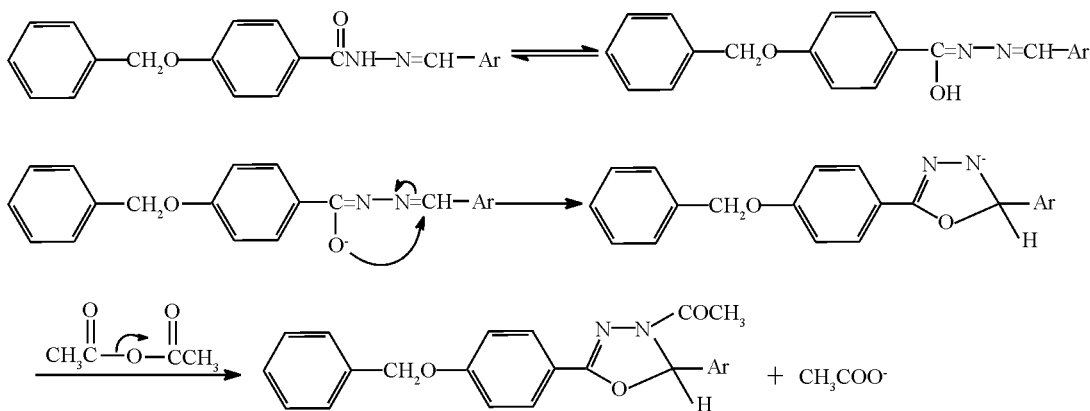
1.3 标题化合物 3 的通法合成^[9-10]

3-N-乙酰基-2-芳基-5-(4-苄氧苯基)-1,3,4-噁二唑啉类衍生物(3)的合成:参照文献[8,9]的方法,在圆底烧瓶中加入 5 mmol 的酰肼(2),20 mL 乙酸酐,加热回流 1.0~2.5 h, TLC 跟踪至原料消失. 冷却后倒入冰水中,剧烈搅拌直到油状物完全固化. 抽滤,水洗,干燥后用乙醇重结晶,得 3-N-乙酰基-2-芳基-5-(4-苄氧苯基)-1,3,4-噁二唑啉类衍生物(3a~3i). 各化合物的理化性质、主要 IR 谱带、¹H NMR 和 MS 数据见表 1,表 2 和表 3.

2 结果与讨论

2.1 合成反应条件和反应机理

4-苄氧苯基甲酰肼与含有吸电子基的芳醛反应可很快生成酰肼,回流 6.0~8.0 h 即可反应完全. 与含有给电子基的芳醛则需回流 9.0~14 h. 酰肼与过量的丙酸酐环合 1.0~2.0 h 可完全生成目标化合物(见表 1). 该反应操作简便、产率高,是合成 3-N-乙酰基-2-芳基-5-(4-苄氧苯基)-1,3,4-噁二唑啉类衍生物较为理想的方法. 可能的反应历程如下:



2.2 3-N-乙酰基-2-芳基-5-(4-苄氧苯基)-1,3,4-噁二唑啉类衍生物的波谱特征

在化合物 3a~3i 的 IR 谱中(表 2),波数在 3 085 cm⁻¹左右的弱吸收为苯环 C-H 伸缩振动,芳环的骨架振动吸收出现在 1 600~1 450 cm⁻¹范围内,1 675 cm⁻¹左右的吸收峰为 3 位乙酰基中的羰基吸收峰,ν_{C=N}出现在 1 635 cm⁻¹附近,1 242, 1 090 cm⁻¹附近为 ν_{N-N=C}和 ν_{C-O-C};在化合物 3a~3i 的¹H NMR 谱中(表 3),δ2.34 左右的单重峰为 3 位乙酰基中的甲基质子吸收峰,而噁二唑啉环上 2 位上的质子由于受三唑环去屏蔽影响而位于芳环质子吸收区域;化合物 3a~3i 的质谱上均有分子离子峰,有的分子离子峰很强,说明 3-N-乙酰基-2-芳基-5-(4-苄氧苯基)-1,3,4-噁二唑啉类衍生物的结构虽不是一个完整的共轭体系,其结构仍很稳定,均有较强的 m/e 为 M-42, C₆H₅CH₂OC₆H₄CO⁺和 42 等碎片峰. 以化合物 3g 为例,可能的裂解过程为

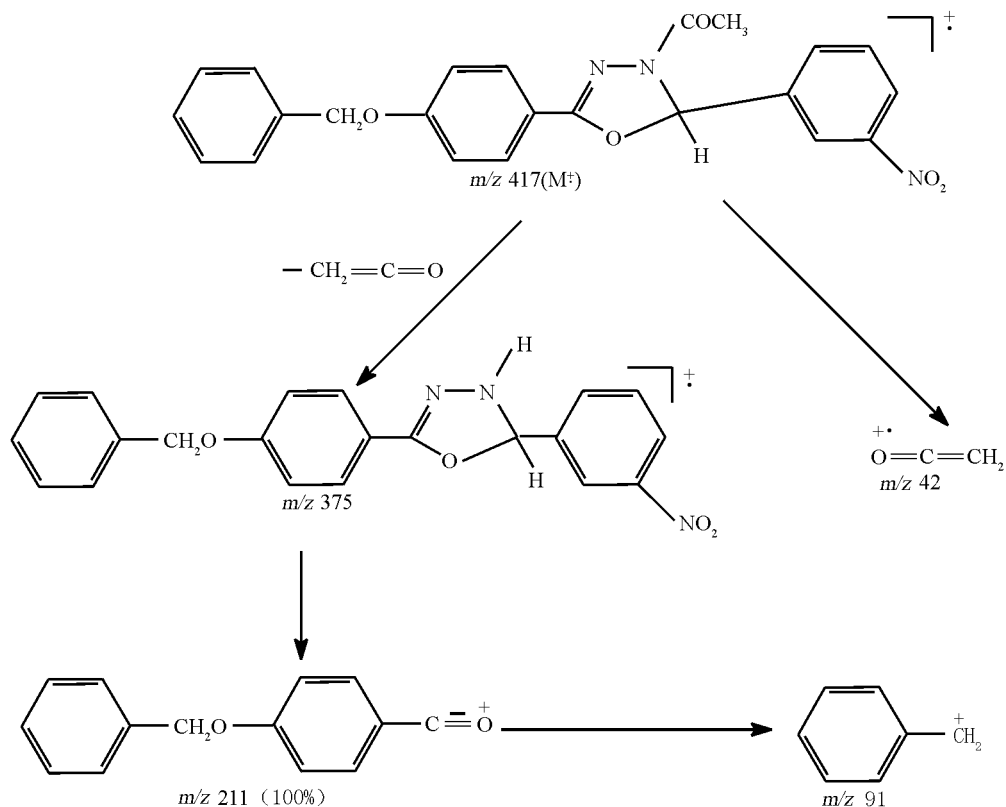


表 1 化合物 3a-3i 关环反应时间和物理常数

化合物	Ar	反应时间	物理状态	熔点/ $^{\circ}C$	产率/%
3a	2-Furyl	1.5 h	棕色晶体	155 ~ 257	73.2
3b	C_6H_5	2.0 h	白色晶体	148 ~ 150	86.8
3c	4-OHC ₆ H ₄	1.0 h	无色晶体	145 ~ 147	73.6
3d	4-CH ₃ C ₆ H ₄	1.0 h	无色晶体	173 ~ 175	87.5
3e	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	1.0 h	无色晶体	153 ~ 155	85.1
3f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2.0 h	黄色晶体	163 ~ 165	82.2
3g	3-NO ₂ C ₆ H ₄	2.5 h	黄色晶体	142 ~ 143	81.3
3h	4-N(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	1.0 h	黄色晶体	182 ~ 184	79.1
3i	2-ClC ₆ H ₄	1.5 h	白色晶体	116 ~ 118	76.5

表 2 化合物 3a-3i 的元素分析和红外光谱数据

化合物	分子式	元素分析 (计算值)/%			IR (KBr), ν/cm^{-1}			
		C	H	N	$\nu_{C=O}$	$\nu_{C=N}$	$\nu_{N-N=C}$	ν_{C-O-C}
3a	$C_{21}H_{18}N_2O_4$	69.72(69.60)	5.06(5.01)	7.61(7.73)	1 671	1 637	1 235	1 089
3b	$C_{23}H_{20}N_2O_3$	74.29(74.18)	5.47(5.41)	7.40(7.52)	1 674	1 640	1 238	1 081
3c	$C_{23}H_{20}N_2O_4$	71.01(71.12)	5.12(5.19)	7.34(7.21)	1 678	1 638	1 245	1 081
3d	$C_{24}H_{22}N_2O_3$	74.43(74.59)	5.80(5.74)	7.37(7.25)	1 680	1 637	1 240	1 083
3e	$C_{24}H_{22}N_2O_4$	71.78(71.63)	5.47(5.51)	6.83(6.96)	1 670	1 642	1 239	1 085
3f	$C_{23}H_{19}N_3O_5$	66.03(66.18)	4.56(4.59)	10.19(10.07)	1 674	1 636	1 236	1 072
3g	$C_{23}H_{19}N_3O_5$	66.11(66.18)	4.52(4.59)	10.14(10.07)	1 670	1 640	1 242	1 075
3h	$C_{25}H_{25}N_3O_3$	72.38(72.27)	6.14(6.06)	10.02(10.11)	1 669	1 638	1 241	1 081
3i	$C_{23}H_{19}N_2O_3Cl$	67.82(67.90)	4.65(4.71)	6.94(6.89)	1 671	1 640	1 238	1 084

表 3 化合物 3a ~ 3i 的 ^1H NMR 和 MS 数据

化合物	^1H NMR, δ	MS (m/z , %)
3a	2.341 (s, 3H, COCH ₃), 5.109 (s, 2H, OCH ₂), 6.368~6.609 (m, 2H, Fural ring proton), 6.843~7.136 (m, 5H, Fural ring proton, 2-H, Ar-H), 7.326~7.569 (m, 4H, Ar-H), 7.786~7.981 (m, 2H, Ar-H)	362 (M ⁺ , 19.25%), 320 (9.23%), 211 (52.39%), 91 (100.00%), 42 (6.31%)
3b	2.337 (s, 3H, COCH ₃), 5.113 (s, 2H, OCH ₂), 6.914~7.135 (m, 4H, 2-H, Ar-H), 7.271~7.416 (m, 6H, Ar-H), 7.569~7.738 (m, 3H, Ar-H), 7.817~7.906 (m, 2H, Ar-H)	372 (M ⁺ , 34.67%), 330 (20.21%), 211 (91.39%), 91 (100.00%), 42 (28.42%)
3c	2.339 (s, 3H, COCH ₃), 5.118 (s, 2H, OCH ₂), 6.789~7.014 (m, 5H, 2-H, Ar-H), 7.135~7.426 (m, 5H, Ar-H), 7.521~7.714 (m, 2H, Ar-H), 7.837~7.864 (m, 2H, Ar-H), 9.985 (s, 1H, OH)	388 (M ⁺ , 10.36%), 346 (5.91%), 211 (56.38%), 91 (100.00%), 42 (10.31%)
3d	2.342 (s, 3H, COCH ₃), 2.431 (s, 3H, CH ₃ Ph), 5.115 (s, 2H, OCH ₂), 7.012~7.216 (m, 4H, 2-H, Ar-H), 7.342~7.569 (m, 4H, Ar-H), 7.671~7.759 (m, 4H, Ar-H), 7.873~8.010 (m, 2H, Ar-H)	386 (M ⁺ , 5.69%), 344 (100.00%), 211 (4.65%), 91 (85.61%), 42 (33.67%)
3e	2.346 (s, 3H, COCH ₃), 3.802 (s, 3H, OCH ₃), 5.112 (s, 2H, OCH ₂), 6.882~7.134 (m, 4H, 2-H, Ar-H), 7.216~7.267 (m, 4H, Ar-H), 7.421~7.634 (m, 4H, Ar-H), 7.746~7.902 (m, 2H, Ar-H)	402 (M ⁺ , 56.02%), 360 (10.14%), 211 (37.89%), 91 (100.00%), 42 (6.78%)
3f	2.340 (s, 3H, COCH ₃), 5.117 (s, 2H, OCH ₂), 7.426~7.549 (m, 4H, 2-H, Ar-H), 7.698~7.817 (m, 4H, Ar-H), 7.836~7.968 (m, 2H, Ar-H), 8.103~8.169 (m, 2H, Ar-H)	417 (M ⁺ , 26.74%), 375 (33.41%), 211 (100.00%), 91 (45.36%), 42 (6.39%)
3g	2.338 (s, 3H, COCH ₃), 5.110 (s, 2H, OCH ₂), 7.274~7.351 (m, 4H, 2-H, Ar-H), 7.629~7.831 (m, 5H, Ar-H), 7.896~8.011 (m, 2H, Ar-H), 8.121~8.224 (m, 3H, Ar-H)	417 (M ⁺ , 24.58%), 375 (24.53%), 211 (100.00%), 91 (72.18%), 42 (26.26%)
3h	2.347 (s, 3H, COCH ₃), 2.967 (s, 6H, N(CH ₃) ₂), 5.114 (s, 2H, OCH ₂), 6.684~6.704 (m, 2H, 2-H, Ar-H), 6.982~7.017 (m, 3H, Ar-H), 7.263~7.427 (m, 7H, Ar-H), 7.811~7.832 (m, 2H, Ar-H)	415 (M ⁺ , 66.33%), 373 (8.94%), 211 (92.31%), 91 (100.00%), 42 (16.78%)
3i	2.338 (s, 3H, COCH ₃), 5.121 (s, 2H, OCH ₂), 6.786~6.987 (m, 6H, 2-H, Ar-H), 7.036~7.237 (m, 3H, Ar-H), 7.567~7.743 (m, 3H, Ar-H), 7.861~7.968 (m, 2H, Ar-H)	408 (8.94%), 406 (M ⁺ , 25.39%), 362 (15.39%), 211 (33.28%), 91 (100.00%), 42 (15.31%)

参考文献:

- [1] HEARN M J, CHANYAPUTHIPONG, P Y. Preparation and Spectroscopic of 3-Acyl-1, 3, 4-oxadiazolines[J]. Heterocyclic Chem, 1995, 32: 1647 - 1649.
- [2] LIU Fang-Ming, YU Jian-Xin. Synthesis of heterocyclic compounds from 2-phenyl-1,2,3-triazole-4-formyl-hydrazine[J]. Chin J Chem, 1999, 17: 62 - 68.
- [3] ROLLAS S, GULERMAN N, ERDENIZ H. Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2, 5-disubstituted-1, 3, 4-oxadiazolines. IL Farmaco[J]. 2002, 57: 171 - 174.

- [4] 李德江,傅和青,葛正鸿. 2-芳基-3-N-丙酰基-5-(2-溴-4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑啉类衍生物的合成及抗菌活性[J]. 应用化学, 2006, 23(8):936-938.
- [5] 李德江,葛正红. 2-苯氧甲基-5-芳基-1,3,4-噁二唑啉化合物的合成与结构表征[J]. 西南师范大学学报(自然科学版), 2005, 30(2):293-296.
- [6] 朱圣平,李德江,葛正鸿. 3-N-丙酰基-2-芳基-5-(2-三氟苯基)-1,3,4-噁唑啉类衍生物的合成与波谱特征[J]. 西南师范大学学报(自然科学版), 2006, 31(2):99-102.
- [7] 刘方明,于建新. 2,5-二取代基-1,3,4-噁二唑及噁唑啉类化合物的合成[J]. 有机化学, 1999, 19(3):316-320.
- [8] 刘方明,张正方. 含苯并三氮唑色酮及1,3,4-噁二唑啉类化合物的合成[J]. 有机化学, 2000, 20(4):499-504.
- [9] 钟滨,赵卫光. 3-N-乙酰基-2-取代芳基-5-[5/-甲基-异噁唑-3/]- Δ^3 -1,3,4-噁唑啉类化合物的合成[J]. 应用化学, 2003, 20(8):719-722.
- [10] 李德江,黄明权,葛正红. 3-N-乙酰基-2-芳基-5-(4-硝基苯基)-1,3,4-噁唑啉类化合物的合成与结构表征[J]. 精细化工, 2005, 22(4):77-80.

Synthesis of 3-N-acetyl-2-aryl-5-benzyloxyphenyl -1,3,4-Oxadiazolines

BI Xiu-Cheng¹, LI De-Jiang¹, FU He-Qing²

1. Department of Chemistry, Yunyang Normal College, Danjiangkou Hubei 442700, China.

2. Research Institute of Chemical Engineering, South China University of Technology, Guangzhou Guangdong 510640, China

Abstract: Condensation of 4-benzyloxybenzoyl hydrazine (1) with aromatic aldehydes produced corresponding hydrazones (2a-2i). Cyclization of 2a-2i with propanoic anhydride gave the title compounds 3a-3i in good yield of 73%~87%. Their structures were confirmed by elemental analysis, IR, ¹H NMR and MS spectra.

Key words: 1,3,4-oxadiazoline; derivatives; synthesis; characterization

责任编辑 潘春燕