

文章编号:1000-582X(2006)04-0129-04

# 1, 3, 4-噁唑啉类衍生物的合成与表征\*

胡军福<sup>1</sup>, 李德江<sup>1</sup>, 傅和青<sup>2</sup>

(1. 邵阳师范专科学校 化学系, 湖北 丹江口 442700; 2. 华南理工大学 化工学院, 广东 广州 510640)

**摘要:** 1, 3, 4-噁唑啉类化合物具有杀虫、杀菌等生物活性. 为此合成了一系列 1, 3, 4-噁唑啉类衍生物. 首先以 4-甲基苯甲酸为原料, 在浓硫酸作用下, 与乙醇反应制得 4-甲基苯甲酸乙酯, 再以无水乙醇为溶剂, 与水合肼反应制得 4-甲基苯甲酰肼 (1), 而后在乙醇作用下, (1) 分别与芳香醛反应得到相应的酰脲 (2a~2j), 然后 2a~2j 分别与乙酸酐脱水环合成目标化合物 (3a~3j). 该反应条件温和, 收率高, 所合成的化合物的结构经元素分析, 红外光谱 (IR), <sup>1</sup>H 核磁共振谱 (NMR) 和质谱 (MS) 确证.

**关键词:** 1, 3, 4-噁唑啉; 合成; 表征

**中图分类号:** O626. 24; TQ251. 19

**文献标识码:** A

噁唑啉类化合物由于其广泛的杀虫、杀菌、抗艾滋病病毒和抗惊厥等生物活性而颇受人们的青睐<sup>[1-4]</sup>, 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, 笔者以 4-甲基苯甲酸为原料, 设

计合成了 10 种新型的 3-N-乙酰基-2-芳基-5-(4-甲基苯基)-1, 3, 4-噁唑啉类化合物, 期望获得具有新的生物活性的化合物, 合成路线如图 1 所示.

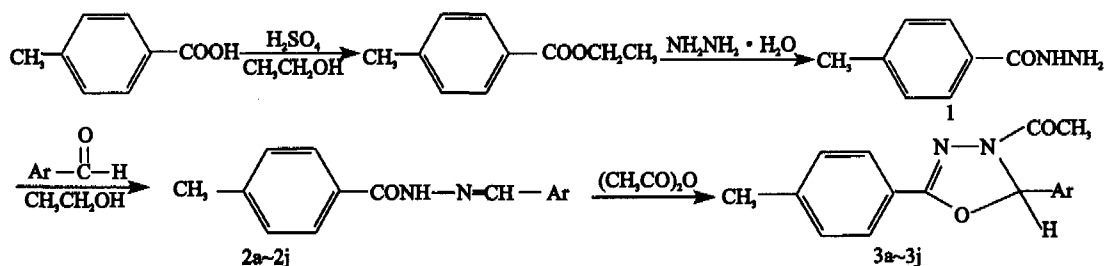


图 1 目标化合物的合成

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

**试剂:** 所用试剂为国产或进口化学纯和分析纯. 4-甲基苯甲酰肼 (1) 参照文献 [4] 的方法合成.

**仪器:** 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); Impact-420 型傅里叶红外光谱仪 (美国 NICOLET 公司); Mercury Plus 400 型核磁共振仪 (美国 VARIAN 公司) (CDCl<sub>3</sub> 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).

### 1.2 合成

#### 1.2.1 酰脲 (2a~2j) 的合成

参照文献 [5-6] 的方法, 将 10 mmol 酰肼 (1) 溶于无水乙醇 (20 mL) 中, 再向其加入芳香醛 (10 mmol), 加热回流 6~8 h, TLC 跟踪至原料消失. 冷却, 抽滤, 干燥后用乙醇重结晶, 得到酰脲 (2a~2j).

#### 1.2.2 目标化合物 (3a~3j) 的合成

参照文献 [7-8] 的方法, 在圆底烧瓶中加入 5 mmol 的酰脲 (2a~2j), 乙酸酐, 加热回流 1~2 h, 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-5-二芳基-1, 3, 4-噁唑啉类化合物 (3a~3j).

\* 收稿日期: 2005-12-16

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: 胡军福 (1964-), 男, 湖北武穴人, 邵阳师范专科学校副教授, 硕士, 主要从事有机药物合成和药物电分析研究.

3a~3j 化合物的理化性质、主要 IR 谱带、<sup>1</sup>H NMR 和 MS 数据见表 1, 表 2 和表 3.

表 1 化合物 3a~3j 关环时间和物理常数

化合物	芳基	反应时间/h	外观	熔点/°C	收率/%
3a	2-Furyl	1.5	无色晶体	131~133	65.7
3b	Ph	2.0	无色晶体	139~140	80.6
3c	4-OH Ph	1.5	无色晶体	147~149	75.1
3d	4-CH <sub>3</sub> Ph	1.3	无色晶体	115~117	72.3
3e	4-OCH <sub>3</sub> Ph	1.5	无色晶体	126~128	82.1
3f	4-NO <sub>2</sub> Ph	1.5	无色晶体	121~123	71.3
3g	3-NO <sub>2</sub> Ph	2.5	无色晶体	131~132	76.1
3h	2-Cl Ph	1.5	无色晶体	92~93	75.9
3i	2,4-Cl <sub>2</sub> Ph	1.2	无色晶体	128~129	70.1
3j	4-Cl Ph	1.1	无色晶体	126~127	70.3

表 2 化合物 3a~3j 的元素分析和红外光谱数据

化合物	分子式	元素分析/%			IR(KBr), $\nu/\text{cm}^{-1}$			
		C	H	N	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	$\nu_{\text{N-N=C}}$	$\nu_{\text{C-O-C}}$
3a	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	66.49(66.66)	5.37(5.22)	9.76(9.85)	1731	1640	1241	1084
3b	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	72.98(72.84)	5.64(5.75)	9.87(9.99)	1725	1635	1240	1074
3c	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	68.82(68.91)	5.52(5.44)	9.39(9.45)	1726	1642	1242	1081
3d	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	73.59(73.45)	6.08(6.16)	10.98(10.87)	1718	1631	1248	1083
3e	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	69.52(69.66)	5.95(5.84)	8.89(9.03)	1727	1637	1237	1079
3f	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	62.61(62.76)	4.72(4.65)	12.81(12.92)	1724	1633	1240	1076
3g	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	62.58(62.76)	4.57(4.65)	12.78(12.92)	1733	1641	1238	1065
3h	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl	64.71(64.87)	4.72(4.80)	8.98(8.90)	1726	1644	1240	1082
3i	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	58.59(58.47)	4.16(4.04)	7.86(8.02)	1720	1639	1242	1075
3j	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl	64.98(64.87)	4.91(4.80)	8.81(8.90)	1731	1635	1241	1073

说明:括号内为已计算的数据.

表 3 化合物 3a~3j 的<sup>1</sup>H NMR 和 MS 数据

化合物	<sup>1</sup> H NMR, $\delta$	MS( $m/z$ )
3a	2.38 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.39 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 6.37~6.40 (m, 1H, Fural ring proton), 6.59~6.61 (m, 1H, Fural ring proton), 7.07~7.23 (m, 3H, Fural ring proton, 2-H, Ar-H), 7.40~7.76 (m, 3H, Ar-H)	270 (M <sup>+</sup> , 21.43%), 227 (75.24%), 119 (100.00%), 42 (64.58%)
3b	2.35 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.40 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 7.07 (s, 1H, 2-H), 7.23~7.25 (m, 2H, Ar-H), 7.37~7.39 (m, 3H, Ar-H), 7.47~7.49 (m, 2H, Ar-H), 7.49~7.79 (m, 2H, Ar-H)	280 (M <sup>+</sup> , 100.00%), 238 (44.48%), 237 (98.76%), 119 (50.35%), 43 (62.79%)
3c	2.37 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.40 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 7.04~7.14 (m, 2H, Ar-H), 7.24~7.29 (m, 2H, 2-H, Ar-H), 7.41~7.51 (m, 2H, Ar-H), 7.71~7.76 (m, 2H, Ar-H), 7.92~7.95 (m, 1H, Ar-H), 9.99 (s, 1H, -OH)	296 (M <sup>+</sup> , 100.00%), 254 (19.50%), 119 (18.98%), 43 (99.11%)
3d	2.38 (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.41 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.45 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 7.02 (s, 1H, 2-H), 7.18~7.27 (m, 4H, Ar-H), 7.33~7.40 (m, 2H, Ar-H), 7.70~7.79 (m, 2H, Ar-H)	294 (M <sup>+</sup> , 80.23%), 253 (18.17%), 252 (100.00%), 118 (36.10%), 43 (81.50%)
3e	2.36 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.39 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.75 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 6.89 (s, 1H, 2-H), 7.02~7.05 (m, 1H, Ar-H), 7.24~7.47 (m, 4H, Ar-H), 7.73~7.89 (m, 3H, Ar-H)	310 (M <sup>+</sup> , 56.32%), 268 (100.00%), 267 (27.36%), 119 (8.59%), 43 (31.25%)
3f	2.34 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.41 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 7.11 (s, 1H, 2-H), 7.24~7.29 (m, 3H, Ar-H), 7.65~7.79 (m, 4H, Ar-H), 8.25~8.28 (m, 1H, Ar-H)	325 (M <sup>+</sup> , 12.6%), 282 (26.74%), 119 (100.00%), 43 (45.23%)
3g	2.38 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.42 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 7.10 (s, 1H, 2-H), 7.23~7.29 (m, 2H, Ar-H), 7.59~7.65 (m, 1H, Ar-H), 7.74~7.88 (m, 3H, Ar-H), 8.27~8.34 (m, 2H, Ar-H)	325 (M <sup>+</sup> , 10.12%), 282 (36.42%), 119 (100.00%), 43 (40.11%)
3h	2.37 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.40 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 7.22~7.46 (m, 7H, 2-H, Ar-H), 7.76~7.79 (m, 2H, Ar-H)	316 (22.75%), 314 (M <sup>+</sup> , 100.00%), 272 (89.24%), 119 (37.81%), 43 (61.11)
3i	2.39 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.40 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 7.22~7.29 (m, 5H, 2-H, Ar-H), 7.45~7.47 (m, 1H, Ar-H), 7.73~7.75 (m, 2H, Ar-H)	352 (2.30%), 350 (13.02%), 348 (M <sup>+</sup> , 21.28%), 119 (93.08%), 42 (100.00%)
3j	2.34 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.40 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 7.03 (s, 1H, 2-H), 7.24~7.43 (m, 4H, Ar-H), 7.76~7.80 (m, 4H, Ar-H)	316 (27.88%), 314 (M <sup>+</sup> , 70.86%), 272 (100.00%), 119 (83.43%), 43 (44.46%)

## 2 结果与讨论

### 2.1 合成目标化合物的反应机理

4-甲基苯甲酰肼与乙酸酐脱水环合成目标化合物的反应机理见图2.

### 2.2 目标化合物的波谱特征

在化合物3a~3k的IR谱中(表2),波长 $\nu$ 在 $1720\text{ cm}^{-1}$ 附近的吸收峰为3位乙酰基中的羰基 $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 吸收峰, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 出现在 $1640\text{ cm}^{-1}$ 附近, $1240$ , $1083\text{ cm}^{-1}$ 附近为 $\nu_{\text{N}=\text{N}=\text{C}}$ 和 $\nu_{\text{C}-\text{O}-\text{C}}$ 吸收峰;在化合物

3a~3j的 $^1\text{H NMR}$ 谱中(表3),位移 $\delta 2.35$ 附近的三重峰为3位乙酰基中的甲基质子吸收峰, $\delta 2.40$ 左右的单峰为苯环上甲基质子吸收峰,而2位质子由于受噁唑啉环去屏蔽效应影响出现在芳环质子吸收区域;化合物3a~3j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-甲基苯基)-1,3,4-噁唑啉类化合物的分子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 $M-43$ 、 $M-42$ 和 $\text{ArCO}^+$ 等碎片峰.以化合物3b为例,可能的裂解过程见图3.

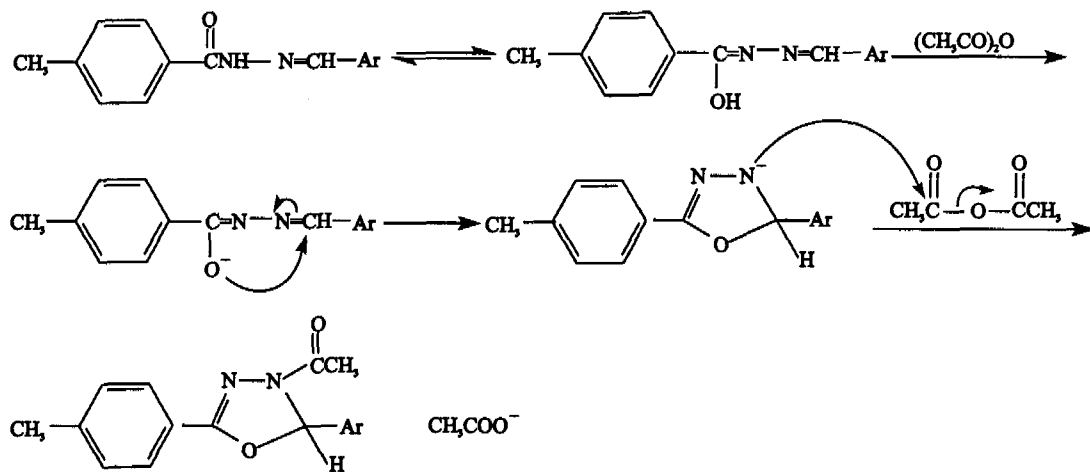


图2 目标化合物的反应机理

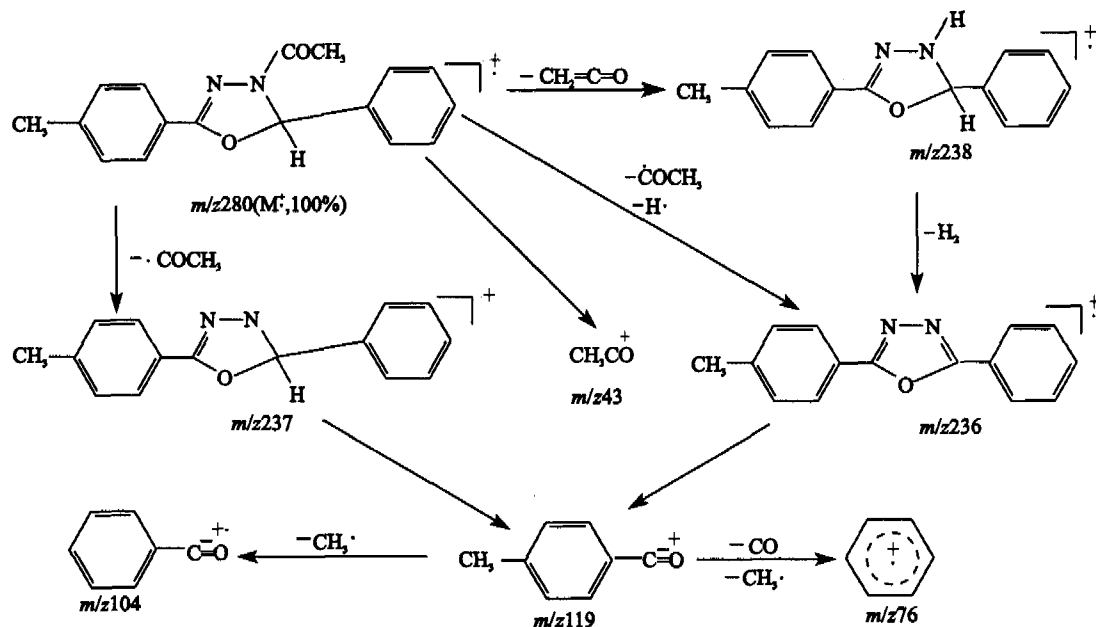


图3 化合物3b的裂解过程

## 3 结论

4-甲基苯甲酰肼与含有吸电子基的芳醛反应可很快生成酰肼,回流6~7 h即可反应完全,而与含有给电子基的芳醛则需回流8~10 h.酰肼与过量的乙酸

酐环合1~2 h可完全生成目标化合物,由此可见,该合成方法具有条件温和、反应时间短、操作简便、产率高等优点,是合成3-N-乙酰基-2,5-二芳基-1,3,4-噁唑啉类化合物较为理想的方法.

## 参考文献:

- [1] MICHAEL J, HEAM PHET-YOON, CHANYAPUTHIPONG. Preparation and Spectroscopic of 3 - Acyl - 1,3,4 - oxadiazolines[J]. Heterocyclic Chem, 1995, 32: 1 647 - 1 649.
- [2] LIUFANG-MING, YUJIAN-XIN. Synthesis of Heterocyclic Compounds from 2 - phenyl - 1,2,3 - triazole - 4 - formyl - hydrazine[J]. Chin J Chem, 1999, 17: 62 - 68.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 刘方明,陈耀祖. 1,3,4 - 噁二唑啉类化合物的合成及波谱性质[J]. 化学学报, 2000, (1): 38 - 41.
- [6] 钟滨,赵卫光. 3 - N - 乙酰基 - 2 - 取代芳基 - 5 - [5' - 甲基 - 异噁唑 - 3'] -  $\Delta_3$  - 1,3,4 - 噁唑啉类化合物的合成[J]. 应用化学, 2003, 20(8): 719 - 722.
- [7] 李德江,葛正红. 2 - (4 - 氟苯氧基) - 5 - 芳基 - 1,3,4 - 噁二唑化合物的合成[J]. 精细化工, 2005, 22(3): 60 - 63.
- [8] 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 and Characterization of 1, 3, 4 - Oxadiazolines Derivatives

HU Jun-fu<sup>1</sup>, LI De-jiang<sup>1</sup>, FU He-qing<sup>2</sup>

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

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

**Abstract:** 1, 3, 4 - oxadiazolines are found to possess significant biological activities such as antibacterial, antifungal effects. According to these, we designed and synthesized some new 1, 3, 4 - oxadiazoline derivatives. First, Ethyl 4 - methylbenzoate was prepared by reaction of 4 - methyl benzoic acid with anhydrous ethanol in the presence of sulfuric acid. This compound reacted with hydrazine hydrate in the presence of anhydrous ethanol as solvent to give 4 - methylhydrazin (1). In the presence of anhydrous ethanol, (1) reacted with aromatic aldehydes to produce corresponding hydrazones (2a ~ 2j). Then 2a ~ 2j cyclodehydrated with acetic anhydride to afford the title compounds (3a ~ 3j). The mild reactions and good yields are the merits of this method. The title structures of 3a ~ 3j were confirmed by elementary analyses, IR, <sup>1</sup>H NMR, and MS spectroscopy.

**Key words:** 1, 3, 4 - oxadiazoles; synthesis; characterization

(编辑 李胜春)