

文章编号:1674-2869(2011)05-0012-03

苯并噁唑酮类衍生物的合成

冯 磊¹, 张天畅², 巨修练^{1*}

(1. 武汉工程大学化工与制药学院, 湖北省新型反应器与绿色化学工艺重点实验室, 湖北 武汉 430074;

2. 荆楚理工学院生物工程学院, 湖北 荆门 480000)

摘 要:以 2-氨基-4-氯苯酚(**1**)为原料, 与脲环合生成 5-氯-2-苯并噁唑酮(**2**), 然后在噁唑酮环上经 Mannich 反应引入芳基氨甲基, 合成了 6 个苯并噁唑酮类衍生物, 其中 5 个未见文献报道; 所有目标化合物均经元素分析、质谱和核磁共振光谱确证了其结构。

关键词:苯并噁唑酮; 衍生物; mannich 反应; 结构表征

中图分类号:O626.24

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2011.05.004

0 引 言

苯并噁唑酮(benzoxazolone)类化合物作为植物次生代谢物的一种活性物质, 在植物自我防御中起到重要的作用^[1]. 研究表明, 苯并噁唑酮类化合物与亲核试剂的反应是其生理效应的重要机制, 如它的亲电中心与鸟嘌呤 C-8 原子反应可引起致突变的作用^[2]. 它也能与氨基酸衍生物反应, 进行蛋白质修饰, 这可能是苯并噁唑酮化合物具杀虫、抗真菌和细菌等活性的机制之一^[3].

以此作为新农药开发的先导化合物加以研究^[4], 发现一些化合物具有杀菌、除草和杀虫活性, 以及植物生长调节和昆虫拒食作用. 在农药方面, 噁唑禾草灵(fenoxaprop)^[5], 噁唑酰草胺(metamifop)^[6], 伏杀硫磷(phosalone)等是已经商

品化的农药品种. 在医药方面, 苯并噁唑酮类衍生物具有止痛抗炎、抗菌、骨骼肌松弛等作用, 另有报道对抗病毒、抗 HIV 也有良好效果^[7]. 5-氯-2-苯并噁唑酮(商品名氯唑沙宗)就是已上市的良好肌肉松弛药.

本研究依据活性基团拼接原理, 通过 mannich 反应将芳香胺引入苯并噁唑酮分子中, 合成了一系列苯并噁唑酮类的衍生物. 下一步工作将对目标化合物进行杀虫或杀菌活性测试, 以期发现具有杀虫或杀菌作用的农药化合物. 本实验以 2-氨基-4-氯苯酚(**1**)为原料, 经过与脲环合反应生产 5-氯-2-苯并噁唑酮(**2**), 在噁唑酮环 3 位引入胺甲基, 合成了 6 个苯并噁唑酮类的衍生物, 合成路线如图 1 所示. 所有目标化合物均通过熔点确认、¹H NMR 和 MS 表征.

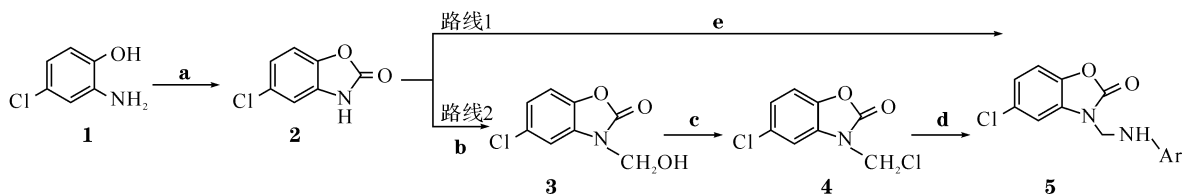


图 1 苯并噁唑酮类衍生物的合成路线

Fig. 1 The synthetic routes of benzoxazolone derivatives

注: Ar = phenyl(**5a**), 2-chlorophenyl(**5b**), 3-chlorophenyl(**5c**), 4-chlorophenyl(**5d**), 3-methylphenyl(**5e**), 4-methylphenyl(**5f**). 反应条件: (a) urea; (b) HCHO; (c) SOCl₂; (d) anilin; (e) HCHO, anilin.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Varian Mercury-Vx 400 型核磁共振仪(CDCl₃)

为溶剂, TMS 为内标或 DMSO 为溶剂, TMS 为内标; LTQ XL 液质联用仪; Vario EL III 元素分析仪. RY-1 型熔点仪(温度未校正). 所用试剂均为分析纯.

收稿日期: 2011-04-06

作者简介: 冯 磊(1985-), 男, 江苏徐州人, 硕士研究生. 研究方向: 药物合成.

指导老师: 巨修练, 教授, 博士, 博士研究生导师. 研究方向: 新农药研发、生物活性测试、计算机药物辅助设计. * 通信联系人

1.2 5-氯-2-苯并噁唑酮的合成(2)^[8]

在冰浴下,向装有2-氨基-4-氯苯酚(**1**)2.86 g (0.02 mol)的三口瓶中缓慢加入质量分数为30%盐酸(5 mL),保持温度10℃以下,得到红棕色糊状物.搅拌下加入尿素3.6 g(0.06 mol)和适量蒸馏水,缓慢加热至回流2 h,并分批加入质量分数30%盐酸保持pH 7左右.冷却,加入水50 g煮沸1 h,冷却过滤,烘干得浅灰色粗品.用质量分数70%乙醇重结晶,得淡黄色纯品3 g,收率91%.熔点189~191℃(文献^[8]:191~193℃). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ, 7.10~7.13(3H, m), 8.74(1H, s)

1.3 3-(羟甲基)-5-氯苯并噁唑酮的合成(3)^[9]

将质量分数37%甲醛溶液(5 mL)加入悬浮有化合物**2**1.7 g(0.01 mol)的热水(10 mL)中,回流反应4 h,冷却过滤,得黄色固体,乙醇-水重结晶,得纯品0.19 g,收率95%.熔点:149~151℃(文献^[11]:138~143℃). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ, 7.14~7.19(3H, m), 5.35~5.37(2H, d), 3.34~3.38(1H, t).

1.4 3-(氯甲基)-5-氯苯并噁唑酮的合成(4)^[10]

将化合物**3**0.40 g(2 mmol)加入50 mL三口烧瓶中,用二氯甲烷(20 mL)和DMF(1 mL)溶解.冰浴下滴加用二氯甲烷(5 mL)稀释的SOCl₂(0.22 mL)溶液.滴加完毕后,回流3 h.反应液用NaOH溶液中和至中性,将二氯甲烷层减压回收溶剂,得浅黄色固体,乙醇重结晶,得纯品0.4 g,收率92%,熔点:138~140℃. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ, 7.15~7.20(3H, m), 5.63(2H, s)

1.5 3-((N-苯基)甲基)-5-氯苯并噁唑酮(**5a**)^[11]

将化合物**2**(0.68 g, 4 mmol)加入到25 mL单口瓶中,用乙醇(10 mL)溶解,再加入质量分数37%甲醛溶液(0.6 mL, 8 mmol),搅拌下加入苯胺(0.372 g, 4 mmol),室温反应48 h.反应混合物加入水(60 mL),过滤,固体用乙醇-丙酮重结晶,得纯品0.79 g,收率72%,熔点:176~178℃(文献^[11]:174~175℃). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ, 4.68(1H, s), 5.30(2H, d), 6.81~6.82(3H, m), 7.05~7.12(3H, m), 7.22~7.25(3H, m); MS(ESI):274(M⁺); Anal. calcd for C₁₄H₁₁ClN₂O₂: C 61.21, H 4.04, N 10.20; found C 61.36, H 4.18, N 10.23.

1.6 用相同的投料比,用同样方法合成其它(**5b-5f**)

3-((N-2-氯苯基)甲基)-5-氯苯并噁唑酮

(**5b**):淡黄色晶体0.79 g,收率64%.熔点:120~122℃. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ, 5.31(1H, s), 5.38(2H, s), 6.73~6.77(1H, m), 7.09~7.10(3H, m), 7.17~7.25(3H, m) MS(ESI):308(M⁺). Anal. calcd for C₁₄H₁₀Cl₂N₂O₂: C 54.39, H 3.26, N 9.06; found C 54.42, H 3.40, N 9.05

3-((N-3-氯苯基)甲基)-5-氯苯并噁唑酮(**5c**):淡黄色晶体0.86 g,收率70%,熔点:179~181℃. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 4.73(1H, s), 5.28(2H, s), 6.72~6.83(3H, m), 7.10~7.15(4H, m). MS(ESI):308(M⁺). Anal. calcd for C₁₄H₁₀Cl₂N₂O₂: C 54.39, H 3.26, N 9.06; found C 54.29, H 3.34, N 9.09

3-((N-4-氯苯基)甲基)-5-氯苯并噁唑酮(**5d**):淡黄色晶体0.65 g,收率53%,熔点:159~161℃. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 4.71(1H, s), 5.27(2H, s), 6.76~6.78(2H, m), 7.07~7.17(5H, m). MS(ESI):308(M⁺). Anal. calcd for C₁₄H₁₀Cl₂N₂O₂: C 54.39, H 3.26, N 9.06; found C 54.17, H 3.31, N 9.07

3-((N-3-甲基苯基)甲基)-5-氯苯并噁唑酮(**5e**):淡黄色晶体0.806 g,收率70%,熔点:155~157℃. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 4.63(1H, t), 5.28(2H, s), 6.64~6.65(3H, m), 7.04~7.12(4H, m). MS(ESI):288(M⁺). Anal. calcd for C₁₅H₁₃ClN₂O₂: C 62.40, H 4.54, N 9.70; found C 62.42, H 4.58, N 9.718

3-((N-4-甲基苯基)甲基)-5-氯苯并噁唑酮(**5f**):淡黄色晶体0.75 g,收率65%,熔点:160~162℃. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 4.56(1H, t), 5.27(2H, d), 6.73~6.75(2H, d), 7.01~7.10(5H, m). MS(ESI):288(M⁺). Anal. calcd for C₁₅H₁₃ClN₂O₂: C 62.40, H 4.54, N 9.70; found C 62.46, H 4.59, N 9.718.

2 结果与讨论

本研究以2-氨基-4-氯苯酚(**1**)为起始原料,合成了6个苯并噁唑酮类衍生物,其中5个未见文献报道.目标化合物均经元素分析、质谱和核磁共振光谱确证了其结构.本研究通过路线2以中间体3-(氯甲基)-5-氯苯并噁唑酮(**4**)和苯胺经SN2反应合成化合物3-((N-苯基)甲基)-5-氯苯并噁唑酮(**5a**)时,考查了不同缚酸剂对反应的影响.反应结果如表1所示(5b-5f反应结果相似,收率低).结果表明,此反应收率很低,分析原因是不仅有一取代物和二取代物生成,而且(**4**)可能发生分解,

导致反应副产物复杂,后处理麻烦. 而通过路线 1 经 mannich 反应直接一步生成目标化合物(5a~5f),反应步骤短,后处理容易重结晶即可,反应收率高于 50%.

表 1 缚酸剂对化合物 5a 反应收率的影响
Table 1 Effect of deacid reagent on yeild of compound 5a

缚酸剂	溶剂	温度/℃	时间/h	收率
K ₂ CO ₃	CH ₃ COCH ₃	回流	4	9%
KOH	CH ₃ COCH ₃	回流	4	—
Et ₃ N	CH ₃ COCH ₃	回流	4	5%

3 结 语

苯并噁唑酮类衍生物具有良好的生物活性,化合物 2 是已经商品化的骨骼肌肌肉松弛药. 以此为先导化合物进行结构修饰和改造,希望能得到具有较高杀虫或杀菌活性的衍生物. 本研究以 2-氨基-4-氯苯酚(1)为原料,和脲经关环生成 2,在苯并噁唑酮环 N 原子上经 Mannich 反应引入氮甲基,合成了 6 个苯并噁唑酮类衍生物(5a~5f),其中有 5 个化合物(5b~5f)未见文献报道,并对目标进行了结构表征.

参考文献:

[1] Morrissey J P, Osbourn A E. Fungal resistance to plant antibiotics as a mechanism of pathogenesis [J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 1999,63:708 - 724.

[2] Hashimoto Y, Ishizaki T, Shudo K. A multi-centered electrophile formed from a unique bioactive cyclic hydroxamic acid, 4-hydroxy-7-methoxy-2H-1,

4-benzoxazin-3(4H)-one[J]. Tetrahedron, 1991,47 (10/11):1837 - 1860.

[3] Ishizaki T, Hashimoto Y, Shudo K,et al. Reaction of 4-acetoxy-1, 4-benzoxazin-3-one with amino acid deriavatives [J]. Heterocycles,1983,20(8):1481 - 1485.

[4] 沈寅初,张一宾. 生物农药 [M]. 北京:化学工业出版社,2000:96.

[5] 张一宾. 农药[M]. 北京:中国物资出版社,1997:394.

[6] 刘长令. 世界农药大全——除草剂卷[M]. 北京:化学工业出版社,2002:395.

[7] Deng BoLiang, Cullen M D, Zhou Zhigang, et al. Synthesis and anti-HIV activity of new alkenyldiaryl-methane (ADAM) non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) incorporating benzoxazolone and benzisoxazole rings[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry,2006,14(7):2366 - 2374.

[8] 何浩明,贾建华,张祥华,等. 氯唑沙宗的合成[J]. 中国医药工业杂志,1992,23 (11):489.

[9] Abdel-Azeem A Z, Abdel-hafez A A,El-Karamany G S, et al. Choroxazone esters of some non-steroidal anti-inflammatory (NSAI) carboxylic acids as mutual prodrugs: design, synthesis, pharmacological investigations and docking studies[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry,2009,17(10):3665 - 3670.

[10] 孙昌俊,曹晓冉,王秀菊. 药物合成反应——理论与实践[M]. 北京:化学工业出版社,2007:86 - 133.

[11] Varma R S, Nobles W L. Synthesis and antibacterial activity of certain 3-substituted benzoxazolinones [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences,1968,57(1):39 - 44.

Synthesis and characterization of benzoxazolone derivatives

FENG Lei¹, ZHANG Tian - chang²,JU Xiu - lian¹

(1. Hubei key Laboratory of Novel Chemical Reactor and Green Chemical Technology ,
School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China;
2. Bioengineering College,Jingchu University of Technology,Jingmen 480000, China)

Abstract: 5-chlorobenzoxazole was synthesized by cycliaztion reaction with 2-amino-4-chlorophenol and urea, and then six benzoxazolone derivatives were prepared by mannich reaction with corresponding anilin and formaldehyde. All target compounds were characterized by ¹H NMR, MS spectra and elemental analysis.

Key words: benzoxazolone; derivatives; mannich reaction; characterization

本文编辑:张瑞