

文章编号:1674-2869(2011)05-0018-04

# 5-芳基-3-羟基异噁唑的合成

李 阳,黄 翔,陈 达,龚占强,巨修练

(武汉工程大学化工与制药学院,绿色化工过程省部共建教育部重点实验室,湖北 武汉 430074)

**摘 要:**以不同取代的苯甲醛为起始原料,经 Wittig 反应,溴加成,关环得到 5-芳基-3-异噁唑醇。报道了对 5 个 5-芳基-3-羟基异噁唑化合物的新合成路线,这些目标化合物结构均经  $^1\text{H}$  NMR 和 MS 表征。并对化合物的 Wittig 反应机理和关环反应机理进行了讨论。

**关键词:**异噁唑;合成;杂环化合物

**中图分类号:**O626.13

**文献标识码:**A

**doi:**10.3969/j.issn.1674-2869.2011.05.006

## 0 引 言

农药是保障粮食丰产的有效手段之一,农药研发正朝着高效、安全、环境相容性好的方向发展,特别是近 10 年来含氮杂环化合物发展很快。这类化合物作为农药使用,使农药日趋安全、高效<sup>[1]</sup>。杂环化合物在药物化学和有机合成中一直是研究的重要内容之一。其中,对异噁唑的研究较为活跃,异噁唑及其异噁唑衍生物是重要的杂环化合物,它们不仅可以作为染料,电气绝缘油,高温润滑油<sup>[2]</sup>,在有机合成中是重要合成子和合成中间体<sup>[3]</sup>,还具有非常广泛的生物活性,如具有对心血管病、钙质调节<sup>[4]</sup>、阿尔茨海默病的治疗作用及可杀菌、杀虫,杀微生物<sup>[5]</sup>等,特别是异噁唑化合物优异除草活性更引起了注意,迄今为止已开

发成功的异噁唑类除草剂品种已达 10 多种。因此对异噁唑类化合物的结构改进研究一直没有停止过<sup>[6]</sup>。如 3-羟基-5-苯基异噁唑是一种重要的中间体,是由意大利的 Bravo P 在 1961 年首先合成的,于 1965 年发现它与二乙氧基硫代磷酰氯反应所制得的产品具有很好的生物活性。日本的三共株式会社(sank co)在 1970 年将其开发成广谱性的高效接触性杀螨杀虫剂,并于 1972 年将其商品化,商品名为异噁唑膦。

因此,异噁唑衍生物的研究具有重要的学术价值和药学意义。本实验用新合成路线合成了 5 个 5-芳基-3-羟基异噁唑,合成路线如图 1 所示,化合物的合成路线参考文献<sup>[8-12]</sup>设计并优化,目标化合物的结构均经  $^1\text{H}$  NMR、MS 等分析手段确证。

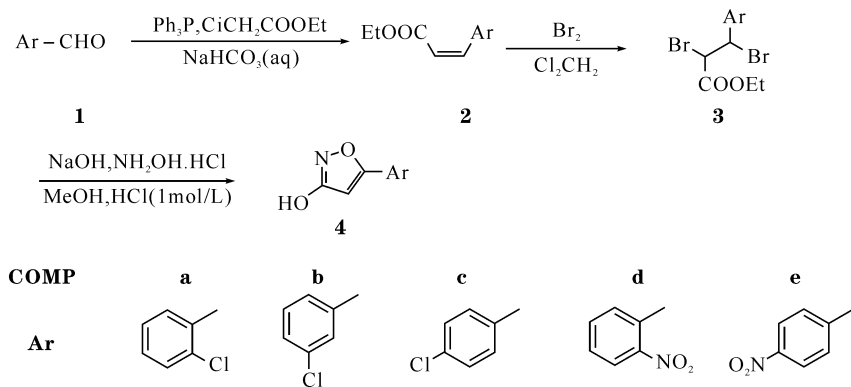


图 1 目标化合物 5a-5e 的合成路线

Fig. 1 The synthetic scheme of compounds 5a-5e

收稿日期:2011-03-27

作者简介:李阳(1985-),女,江西鹰潭人,硕士研究生。研究方向:杂环化合物合成。

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

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

RY-1型熔点仪;BRUKER Avance400 核磁共振仪;LTQ XL 液-质联用仪;Vario ELⅢ元素分析仪。

实验中所用试剂均为分析纯或化学纯,柱层析硅胶孔径为4 nm,青岛海洋化工生产;氯乙酸乙酯,盐酸羟胺,三苯基磷,芳香醛类等试剂购于北京化学试剂公司。

### 1.2 目标化合物的合成

#### 1.2.1 5-(2-氯苯基)-3-羟基异噁唑的合成

中间体3-(2-氯苯基)丙烯酸乙酯(**2a**)的合成:在100 mL圆底烧瓶中依次加入4-氯苯甲醛(**1**)(2.1 g),三苯基磷(5.9 g)和氯乙酸乙酯(2.0 eq)饱和碳酸氢钠溶液(50 mL)60℃下搅拌反应2 h。反应完毕,将反应液冷却至室温,用稀盐酸调pH至4~5,用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取两次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,粗品柱层析[洗脱剂V(乙酸乙酯):V(石油醚)=1:10],得无色油状物1.9 g,产率92%。

中间体3-(2-氯苯基)-2,3-二溴代丙酸乙酯(**3a**)的合成:在100 mL圆底烧瓶中加入3-(2-氯苯基)丙烯酸乙酯(**2a**)(1.9 g),二氯甲烷(40 mL),边搅拌边滴加溴(3.45 g)的二氯甲烷(5 mL),常温搅拌2 h。反应完毕,反应液中加入20 mL乙醇除去过量的溴,再将反应液减压浓缩,粗品用石油醚淋洗,干燥,得白色固体3.2 g,产率90%,m.p.:56~58℃。

目标化合物5-(2-氯苯基)-3-羟基异噁唑(**4a**)的合成:在100 mL三口烧瓶中加入氢氧化钠(0.2 g),无水甲醇(30 mL),并加入盐酸羟胺(0.35 g),搅拌反应10 min,滴加3-(2-氯苯基)-2,3-二溴代丙酸乙酯(**3a**)(0.7 g)的甲醇/二氯甲烷:1/1溶液(20 mL),滴加完毕,冰浴下搅拌反应0.5 h,然后再加入氢氧化钠(0.6 g)的甲醇溶液(10 mL),继续搅拌反应0.5 h,反应液升温回流2 h。反应完毕,反应液减压浓缩,过滤,滤饼分别用水,石油醚淋洗。粗品柱层析[洗脱剂V(二氯甲烷):V(甲醇)=50:1],得淡黄色油状液体0.2 g,产率50%,<sup>1</sup>H NMR(DMSO,400 MHz)δ:11.2~11.3(s,<sup>1</sup>,OH),δ:7.82~7.88(m,1H,ArH),δ:7.52~7.58(m,1H,ArH),δ:7.42~7.47(m,2H,ArH),δ:6.50~6.55(s,1H,ArH);MS(ESI):195.5(M<sup>+</sup>,100%)。

用以上同样的方法合成以下化合物

1.2.2 5-(3-氯苯基)-3-羟基异噁唑的合成 中间体3-(3-氯苯基)丙烯酸乙酯(**2b**)的合成:方法同

**2a**,无色油状物1.98 g,产率96%。

中间体3-(3-氯苯基)-2,3-二溴代丙酸乙酯(**3b**)的合成:方法同**3a**,白色固体3.5 g,产率95%,m.p.:60~62℃。

目标化合物5-(3-氯苯基)-3-羟基异噁唑(**4b**)的合成:方法同**4a**,白色固体0.224 g,产率56%,m.p.:206~208℃,<sup>1</sup>H NMR(DMSO,400 MHz)δ:11.25~11.40(s,1H,OH),δ:7.8~7.9(s,1H,ArH),δ:7.7~7.8(d,1H,ArH),δ:7.45~7.55(d,2H,ArH),δ:6.52~6.60(s,1H,ArH);MS(ESI):195.5(M<sup>+</sup>,100%);Anal. calcd for C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>2</sub>:C55.26,H3.09,N7.16,O16.36,Cl18.13。

#### 1.2.3 5-(4-氯苯基)-3-羟基异噁唑的合成

中间体3-(4-氯苯基)丙烯酸乙酯(**2c**)的合成:方法同**2a**,无色油状物2.0 g,产率96%。

中间体3-(4-氯苯基)-2,3-二溴代丙酸乙酯(**3c**)的合成:方法同**3a**,白色固体3.5 g,产率92%,m.p.:65~67℃。

目标化合物5-(4-氯苯基)-3-羟基异噁唑(**4c**)的合成:方法同**4a**,白色固体0.24 g,产率60%,m.p.:209~211℃,<sup>1</sup>H NMR(DMSO,400 MHz)δ:11.2~11.3(s,1H,OH),δ:7.5~7.81(d,2H,ArH),δ:7.48~7.54(d,2H,ArH),δ:6.44~6.48(s,1H,ArH);MS(ESI):195.5(M<sup>+</sup>,100%);Anal. calcd for C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>2</sub>:C55.13,H3.87,N7.025。

#### 1.2.4 5-(2-硝基苯基)-3-羟基异噁唑的合成

中间体2-(2-硝基苯基)丙烯酸乙酯(**2d**)的合成:方法同**2a**,无色油状物2.0 g,产率96%。

中间体2-(2-硝基苯基)-2,3-二溴代丙酸乙酯(**3d**)的合成:方法同**3a**,白色固体3.22 g,产率94%,m.p.:64~66℃。

目标化合物5-(2-硝基苯基)-3-羟基异噁唑(**4d**)的合成:方法同**4a**,淡黄色固体0.26 g,产率63%,m.p.:200~201℃,<sup>1</sup>H NMR(DMSO,400 MHz)δ:11.38~11.46(s,1H,OH),δ:7.92~8.02(d,1H,ArH),δ:7.76~7.85(m,3H,ArH),δ:6.28~6.34(s,1H,ArH);MS(ESI):206(M<sup>+</sup>,100%);Anal. calcd for C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:C52.46,H3.189,N14.04。

#### 1.2.5 5-(4-硝基苯基)-3-羟基异噁唑的合成

中间体2-(4-硝基苯基)丙烯酸乙酯(**2e**)的合成:方法同**2a**,亮黄色固体2.14 g,产率97%,m.p.:135~137℃。

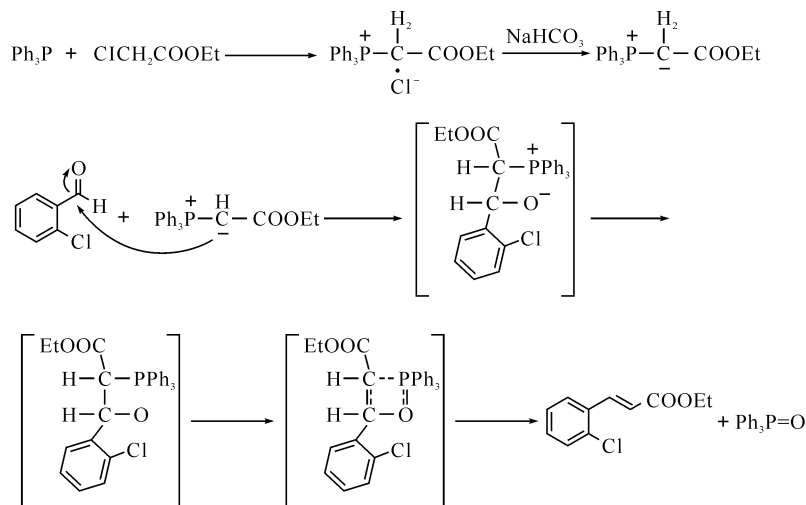
中间体2-(4-硝基苯基)-2,3-二溴代丙酸乙酯(**3e**)的合成:方法同**3a**,黄色固体3.52 g,产率96%,m.p.:112~114℃。

目标化合物 5-(4-硝基苯基)-3-羟基异噁唑 (4e) 的合成: 方法同 4a, 亮黄色固体 0.28 g, 产率 69%, m. p.: 243 ~ 245℃,  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400 MHz)  $\delta$ : 11.35 ~ 11.55 (s, 1H, OH),  $\delta$ : 8.3 ~ 8.4 (d, 2H, ArH),  $\delta$ : 8.0 ~ 8.1 (d, 2H, ArH),  $\delta$ : 6.65 ~ 6.75 (s, 1H, ArH); MS (ESI): 206 ( $\text{M}^+$ , 100%); Anal. calcd for  $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4$ : C52.79, H3.118, N14.75.

## 2 结果与讨论

### 2.1 标化合物结构表征

以 5-(3-氯苯基)-3-异噁唑磷醇 (4a) 为例讨论



### 2.3 环合反应机理探讨

以 5-(3-氯苯基)-3-异噁唑磷醇 (4a) 的合成为例: 羟胺分子中氨基亲核进攻 3-(3-氯苯基)-2,3-二溴代丙酸乙酯生成 3-(3-氯苯基)-2,3-二溴-N-羟基丙酰胺, 3-(3-氯苯基)-2,3-二溴-N-羟基丙酰胺消除反应生成 3-(3-氯苯基)-2-溴-N-羟基丙烯酸, 3-(3-氯苯基)-2-溴-N-羟基丙烯酸分子内关环, 生成 5-(3-氯苯基)-3-羟基异噁唑。

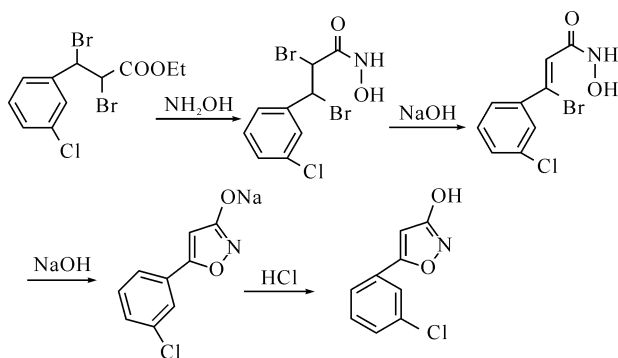


图 2 目标化合物 5-(3-氯苯基)-3-羟基-异噁唑可能的关环机理

Fig. 2 Possible cyclic reaction mechanism of 5-(3-chloro-phenyl)-isoxazol-3-ol

$^1\text{H}$  NMR 分析结果,  $\delta$ : 11.25 ~ 11.40 处的单峰为噁唑环上羟基的氢,  $\delta$ : 7.7 ~ 7.9 和  $\delta$ : 7.45 ~ 7.55 处的峰为苯环上的四个氢原子,  $\delta$ : 6.52 ~ 6.60 处的单峰为噁唑环上 4-位的氢. 以上分析表明所合成的化合物为目标化合物.

### 2.2 Wittig 反应机理探讨

以 5-(3-氯苯基)-3-异噁唑磷醇 (4a) 的合成为例: 首先氯代乙酸乙酯与三苯基磷形成的四级磷盐在碱性条件下失去一份子氯化氢, 从而形成活泼的磷叶立德. 然后磷叶立德与邻氯苯甲醛发生亲核加成反应, 形成偶极中间体, 最后分解得到中间体 3-(2-氯苯基)丙烯酸乙酯 (2a).

## 3 结 语

本实验以芳香醛为起始原料, 通过改进的方法合成了 5 个 5-芳基-3-羟基异噁唑化合物. 目标化合物均经熔点测定、 $^1\text{H}$  NMR、MS 表征和元素分析确认其结构. 并探讨了环合反应的机理, 得到了不同取代基的较高产率的同系列产物, 同时也为研究异噁唑环合反应的研究奠定了基础. 化合物的生物活性有待于进一步研究.

### 参考文献:

- [1] 洪艳平, 宋宝安, 刘楠, 等. 异噁唑类农药生物活性研究进展[J]. 安徽农业科学, 2006, 34(2): 281 - 283.
- [2] Mathews A, Sasikala K A, George S C, et al. The Reaction of 2-Aroyl-3, 3-bis (alkylsulfanyl) acrylaldehydes And Hydroxylamine Hydrochloride: Facile Synthesis of Differently Substituted Isoxazoles [J]. Heterocyclic Chem, 2008, 45(6): 1583 - 1588.
- [3] Zlotin S G, Kisilitsin P G, Luk'yanov O A. Palladium-catalyzed reaction of bromine-and iodine-containing isothiazoles with olefins[J]. Russ Chem

- Bull, 1998, 47(3): 517 – 519.
- [4] Lee Y S, Hyeon K B. Heterocyclic Nucleoside Analogues: Design and Synthesis of Antiviral, Modified Nucleosides Containing Isoxazole Heterocycles [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2002, 12:1395 – 1397.
- [5] Jiang H, Luo X, Bai D. Progress in clinical, pharmacological, chemical and structural biological studies of huperzine A: a drug of traditional chinese medicine origin for the treatment of Alzheimer's disease[J]. Current Med Chem, 2003, 10(21):2231 – 2252.
- [6] Hiroyuki K, Tsuneo I, Nobuo M, et al. Synthesis and Fungicidal Activities of 3-( $\alpha$ -Alkoxyiminobenzyl) isoxazole Derivatives[J]. Pestic Sci, 1999, 24:130.
- [7] Henry W T, Hatzios K K. Comparative effects of three isoxazole-herbicidal derivatives on the metabolism of enzymatically isolated-urea herbicidal derivatives on the metabolism of enzymatically isolated soybean leaf cels[J]. Weed Research, 1987, 27(1):23 – 30.
- [8] 齐传民,王蕴峰,张关心,等. 新型异噁唑类化合物的合成及其生物活性的研究[J]北京师范大学学报:自然科学版,2001,37(6):787 – 789.
- [9] Sørensen U S, Falch E, Krogsgaard-Larsen P. A Novel Route to 5-Substituted 3-Isoxazolols. Cyclization of N,O-DiBoc  $\alpha$ -Keto Hydroxamic Acids Synthesized via Acyl Meldrum's Acids [J]. Org Chem, 2000, 65(4): 1003 – 1007.
- [10] 刘长令,袁惠英. 异噁唑类除草剂的创制经纬[J]. Pesticides,2002,41(7):42.
- [11] El-Batta A, Jiang C C, Zhao Wen W, et al. Wittig Reactions in Water Media Employing Stabilized Ylides with Aldehydes. Synthesis of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters from Mixing Aldehydes,  $\alpha,\beta$ -Bromoesters, and  $\text{Ph}_3\text{P}$  in Aqueous  $\text{NaHCO}_3$  [J]. J Org Chem, 2007, 72(14):5244 – 5259.
- [12] Alzeer J, Nock N, Wassner G, et al. MOM-protected 3-Hydroxy-5-phenyl-isoxazole: Regio-selective Preparation and Synthetic Application[J]. Tetrahedron Letters,1996,37(38):6857 – 6860.
- [13] Slok F A, Ebert B, Lang Y, et al. Excitatory amino-acid receptor agonists. Synthesis and pharmacology of analogues of 2-amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-yl) propionic acid [J]. Eur J Med Chem,1997,32(4):329 – 338.
- [14] Frolund B, Kristiansen U, Brehm L, et al. Partial GABA $_A$  Receptor Agonists. Synthesis and in Vitro Pharmacology of a Series of Nonannulated Analogs of 4,5,6,7-Tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol [J]. J Med Chem, 1995,38(17): 3287 – 3296.

## Synthesis of 5-aryl-substituted-3-hydroxy-isoxazoles

LI Yang, HUANG Xiang, CHEN Da, GONG Zhan – qiang, JU Xiu – lian

(Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

**Abstract:** Five 5 – aryl-substituted-3-hydroxy-isoxazoles were synthesized from aromatic aldehydes by means of wittig reaction, bromide reaction, and cyclization. All of the target compounds have been confirmed by  $^1\text{H}$  NMR, MS spectrums and elementary analysis. In addition, the possible mechanism of wittig reaction and the cyclization route was discussed.

**Key words:** isoxazole; synthesis; heterocyclic compounds

本文编辑:张瑞