

文章编号:1674-2869(2011)12-0018-02

6-甲氧基-2-苯并噁唑酮合成工艺

冯菊红, 荣霞, 孟熙, 巨修练*

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

摘 要:改进了以 3-甲氧基苯酚为起始原料, 通过硝化、还原和环合反应得到 6-甲氧基-2-苯并噁唑酮的合成方法. 以水合肼作为还原剂, 反应时间短且后处理容易; 利用氮气保护, 以尿素作为甲酰化试剂可以顺利得到产物, 即降低了生产成本, 又保证了产物的纯度.

关键词:6-甲氧基-2-苯并噁唑酮; 肼; 尿素; 合成工艺

中图分类号:O657.1

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2011.12.004

0 引 言

苯并噁唑酮类化合物作为禾本科、毛茛科、玄参科、爵床科等植物次生物质的一种, 在植物自我防御中起着重要的作用^[1-2]. 其中从禾本科植物组织中提取到的 6-甲氧基-2-苯并噁唑酮是一类活性较强的植物生长调节剂, 并在植物遇到病、虫伤害时发挥保护作用^[3-5].

文献报道 6-甲氧基-2-苯并噁唑酮的合成是以 3-甲氧基苯酚为起始原料, 在丙酸中选择性地被硝酸硝化生成 5-甲氧基-2-硝基苯酚, 再在钯碳的催化下用甲酸钾将其还原生成 4-甲氧基-2-羟基苯胺. 在氮气保护下, 4-甲氧基-2-羟基苯胺与氯甲酸苯酯进行环合反应得到最终产物^[6]. 但是在对该方法进行中试的实验中, 笔者发现甲酸钾的活性不是很强, 当大量还原 5-甲氧基-2-硝基苯酚时, 还原反应常常不能进行完全. 而在最后的环合反应中, 使用氯甲酸苯酯作为酰化剂, 对于工业生产来说成本较高. 因此笔者参考了相关文献^[7-8], 对还原反应和环合反应进行了改进.

首先在还原反应时, 笔者选用了 5% 的钯碳作为催化剂, 氢气作为还原剂. 氢气将 5-甲氧基-2-硝基苯酚还原生成 4-甲氧基-2-羟基苯胺后, 可以不用分离易氧化的苯胺, 直接与氯甲酸苯酯进行环合反应. 但是用氢气作为还原剂, 还原反应时间较长, 通常在常温常压下需要反应 24 h. 如果 5-甲氧基-2-硝基苯酚的量超过 20 g, 反应时间还会延长, 甚至需要增加压力才能确保反应完成. 因此笔者选择其他的还原试剂. 曾尝试用铁和盐酸来还原硝基, 虽然可以得到较好的效果, 但是后处理时, 反应生成的铁泥 (即四氧化三铁) 比较粘稠, 不容易过滤, 延长了抽滤时间, 而还原产物 4-甲氧基-2-羟基苯胺在空气中容易被氧化. 因此选用铁作为还原剂, 即造成后处理困难, 又降低了还原产物的收率. 笔者又选用了水合肼作为还原剂. 同样在 5% 的钯碳催化下, 采用水合肼作为还原剂, 使反应在回流的状态下进行 2~3 h 即可完成, 反应时间大大缩短, 并且由于使用水合肼, 在反应中除生成氮气不产生其他的副产物, 因此后处理非常简单, 只需要通过过滤除去钯碳再将滤液浓缩即可得到产物.

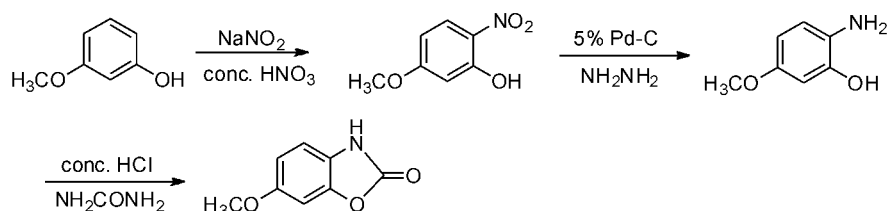


图 1 目标化合物的合成路线

Fig. 1 The synthetic route of target compound

收稿日期:2011-10-31

基金项目:湖北省教育厅科学技术研究计划优秀中青年人才项目(Q20091505)

作者简介:冯菊红(1977-),女,湖北襄阳人,讲师,博士.研究方向:药物化学.

通信联系人:巨修练,男,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.

还原反应生成的 4-甲氧基-2-羟基苯胺在空气中易于氧化,因此在环合反应中,需要使用氮气保护.先将 4-甲氧基-2-羟基苯胺和盐酸形成相应的盐酸盐,再和尿素进行环合反应得到目标产物.在这步反应中,可以不使用任何反应溶剂,并且用尿素来代替氯甲酸苯酯,降低了生产成本.

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

X-4 型数显熔点仪;Bruker Advance 核磁共振仪测定(CDCl_3 为溶剂,TMS 为内标).

所用试剂均为化学纯.反应过程采用 TLC 跟踪(GF254 薄板层析硅胶板,青岛海洋硅胶干燥剂生产).

1.2 化合物的合成

1.2.1 5-甲氧基-2-硝基苯酚的合成 见文献[6].

1.2.2 4-甲氧基-2-羟基苯胺的合成 在 500 mL 三颈烧瓶中,加入干燥的 2-硝基-5-甲氧基苯酚 20.8 g 和 144 mL 无水乙醇,为淡红色混浊液,加入质量分数 5% 钨碳(430 mL),加热至 70 °C,缓慢滴加 22 mL 水合肼(质量分数 85%),反应维持温度 70 °C,搅拌 2 h.待反应完全后,冷却,抽滤,滤液浓缩得到白色的固体 13.9 g,产率 81%.

1.2.3 6-甲氧基-2-苯并噁唑酮的合成 在氮气保护下,将 4-甲氧基-2-羟基苯胺 13.9 g,加入 10 mL 浓盐酸,搅拌,再加入 18 g 尿素,加热至 110 °C,反应半小时.冷却,加水 200 g 煮沸 1 h,冷却过滤,烘干得到黄色粗品 9.9 g(产率 60%),以乙醇重结晶,得到淡黄色针状晶体 7.0 g,熔点 152~153 °C(文献值[9] 154 °C). ^1H NMR (CHCl_3 δ) 3.80(3H, OCH_3), 6.70(1H, d, PhH), 6.85(1H, s, PhH), 7.20(1H, d, PhH). 氢谱数据与文献值^[9]相符.

2 结果与讨论

a. 用水合肼还原得到的 4-甲氧基-2-羟基苯胺,在空气中不稳定,易被氧化.所以得到产物后应置于真空干燥箱中干燥,在惰性气体保护下低温避光保存.

b. 在关环反应中,如果不使用氮气保护,也可以得到目标产物,但是产物的颜色较深,通过重结

晶只得到黄色的固体.

3 结 语

由 3-甲氧基苯酚为起始原料,通过硝化、还原和关环反应得到 6-甲氧基-2-苯并噁唑酮,通过薄板层析(TLC)和核磁氢谱(^1H NMR)没有监测到杂质.以钨碳作为催化剂,水合肼作为还原剂,使得还原反应可以在较短的时间内完成;通过对环合反应的改进,以尿素代替氯甲酸苯酯作为甲酰化试剂,降低了生产成本.

参考文献:

- [1] Morrissey J P, Osbourn A E. Fungal resistance to plant antibiotics as a mechanism of pathogenesis[J]. Microbiology Molecular and Biology Review, 1999, 63:708-724.
- [2] Poupaert J, Carato P, Colacino E, et al. 2-(3H)-benzoxazolone and bioisosters as "privileged scaffold" in the design of pharmacological probes[J]. Current Medicinal Chemistry, 2005, 12:877-885.
- [3] Sam J, Valentine F L. Preparation and properties of 2-benzoxazolinones [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1969, 58:1043-1054.
- [4] Wahlroos O, Virtanen A I. Antifungal effect of benzoxazolinone and 6-methoxybenzoxazolinone on *Fusarium nivale* [J]. Acta Chemical Scandinavica, 1958, 12:124-128.
- [5] Campos F, Atkinson J, Arnason J T, et al. Toxicity and toxicokinetics of 6-methoxybenzoxazolinone (MBOA) in the European corn borer, *Ostrinia nubilalis* (Huebner) [J]. Journal of Chemical Ecology, 1988, 14:989-1002.
- [6] Maleski R J. Improved procedures for the preparation of 24-nitro-5-methoxyphenol and 6-methoxy-2-(3H)-benzoxazolone from 3-methoxyphenol [J]. Synthesis Communication, 1993, 23:343-348.
- [7] Sicker D. A facile synthesis of 6-methoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazole [J]. Synthesis, 1989, 11:875-876.
- [8] Nachman R J. o-Hydroxyphenylureas: Intermediates in the urea fusion synthesis of 2-benzoxazolinones [J]. Journal of Heterocyclic Chemistry, 1983, 20: 1423-1425.
- [9] Nachman R J. Convenient preparation of 2-benzoxazolinones with 1,1-carbonyldiimidazole [J]. Journal of Heterocyclic Chemistry, 1982, 19:1545-1574.

(下转第 26 页)