·研究论文·

含苯并三唑色酮及1,3,4-噁二唑啉类化合物的合成

刘方明* 张正方 刘育亭 (新疆大学化学系 乌鲁木齐 830046) 孔蜀祥 (石河子大学师范学院化学系 石河子 832000) 陈耀祖 (浙江大学化学系 杭州 300027)

Synthesis of Chromones and 1,3,4 – Oxadiazolines Containing Benzotriazole

LIU Fang – Ming*, ZHANG Zheng – Fang, LIU Yu – Ting
(Department of Chemistry, Xinjiang University, 830046 Urumqi)

KONG Shu – Xiang
(Department of Chemistry, Shihezhi University, 832000 Shihezhi)

CHEN Yao – Zu
(Department of Chemistry, Zhejiang University, 300027 Hang Zhou)

Abstract In this paper, a simple method for the synthesis of some chromones containing a nitrogen heterocycle substituted at 2 – position is reported. 1H – Benzotriazolyl – 1 – acetic acid, readily obtained by reaction of 1H – benzotriazole with ClCH₂COOH, was used as starting material for synthesis of some chromones with 1H – benzotriazolyl – 1 – methyl at 2 – position and related 1,3,4 – oxadiazoline derivatives.

Key words benzotriazole, chromone, 1,3,4 – oxadiazoline

色酮及1,3,4-噁二唑类化合物具有广谱的生物活性^[1,2],一直是各国化学工作者研究的热点领域之一,尤其是2位含杂环的色酮类化合物。近年来有关2位含唑类杂环的色酮的合成及活性研究时常出现在国外专利及文献中^[3-7]。国外曾报道用苯乙酸和取代苯氧乙酸作原料合成2位含苄基和取代苯氧甲基类的色酮^[8,9],而用α位有杂环取代的乙酸作原料合成2位含杂环的色酮类化合物还未见报

道。苯并三唑由于具有多种生物活性和在合成上的 广泛用途,近年来对它的研究方兴未艾^[10-12]。为 了寻找一种方便可行的合成 2 位含杂环的色酮类化合物的方法,我们在前文工作的基础上^[13]选择 1 H - 苯并三唑为原料,将它转化成1 H - 苯并三唑—1-乙酸(1),进而合成了 2 位含有苯并三唑的色酮类化合物和 1,3,4 - 噁二唑类化合物。合成路线如下,有关它们的生物活性正在研究中。

^{*} Received 1999 - 04 - 11; Revised 1999 - 08 - 22; Accepted 1999 - 09 - 20. 国家自然科学基金(29702007)及新疆大学自然科学基金资助项目。

1 实验

1.1 仪器及试剂

柳本 MP - S_3 型微熔点仪; Perkin - Elmer 2400 型元素分析仪; Perkin - Elmer 240C 型光谱仪, KBr 压片; VG ZAB - 2 F型质谱仪(EI源, 70 eV); BruckerA C - 80 型核磁共振仪(溶剂: DMSO - d_6 , 内标: TMS)。反应过程中所用的 POCl₃ 经干燥重蒸处理;其他未经注明的试剂均为 A.R,不经处理直接使 用。

- 1.2 1*H* 苯并三唑 1 乙酸 参照文献^[14]方法合成
- 1.3 1*H* 苯并三唑 1 乙酰肼 参照文献^[15]方法合成

1.4 1H-苯并三唑-1-乙酸酚酯的合成

将 $2a \sim 2e(0.0065 \text{ mol})$ 和 1H – 苯并三唑 – 1 – 乙酸(0.007 mol)溶于干燥吡啶(10 mL)中,在冰水冷却下,缓慢滴加 $POCl_3(0.4 \text{ mL})$,控制反应温度不超过 $50 \, ^{\circ}$,加完后将反应物在干燥条件下室温搅拌 2h,室温放置过夜,将含碎冰的稀盐酸溶液倒入上述反应物中,搅拌均匀。将析出固体滤出,分别用 $NaHCO_3$ 溶液(10%)和水洗涤,经乙醇重结晶得橙色 酚酯 $3a \sim 3e$ 。

3a(87%), m. p. 137 ~ 138 °C; 3b(89%), m. p. 135 ~ 136 °C; 3c(93%), m. p. 132 ~ 133 °C;

3d(83%), m. p. $150 \sim 151 \, ^{\circ}\mathbb{C}; 3e(85\%)$, m. p. $158 \sim 159 \, ^{\circ}\mathbb{C}_{\circ}$

1.5 1,3-二酮(4a~4e)的合成

将上述产物 3a~3e(0.003 mol)溶于干燥吡啶(10 mL)中,搅拌下分批加入粉末状 KOH(0.005 mol),然后室温搅拌 2 h。随着反应的进行,反应液的颜色逐渐加深变稠,反应完全后,用冰的稀盐酸分解反应物,析出的黄色固体用水洗涤,干燥,经乙醇重结晶得化合物 4a~4e。

4a:产率 88%, m. p. 175~176 ℃, $C_{16}H_{13}N_3O_3$, 计算值: C, 65.08; H, 4.41; N, 14.24。实测值: C, 64.97; H, 4.35; N, 14.13; ν_{max} : 2800~3500(s, OH), 1719, 1609(C = O) cm⁻¹; δ_H : 12.43(1H, s, enolic OH), 11.02(1H, s, OH), 7.02~8.21(9H, m, Ar - H), 4.67(2H, s, COCH₂CO -), 5.47(2H, s, CH₂)。

4b:产率 85%, m.p. 233 ~ 235 ℃, $C_{17}H_{15}N_3O_3$, 计算值: C, 66. 02; H, 4.85; N, 13.59。实测值: C, 65.91; H, 4.82; N, 13.50; ν_{max} : 2800 ~ 3500(s, OH), 1726, 1618(s, C = O) cm^{-1} ; δ_H : 12.41(1H, s, enolic OH), 11.12(1H, s, OH), 7.20 ~ 8.22(8H, m, Ar - H + C = C - H), 5.65(2H, s, CH_2), 2.50(3H, s, CH_3)。

4c: 产率 81%, m. p. 226~228 °C, $C_{17}H_{15}N_3O_3$, 计算值: C, 66.02; H, 4.85; N, 13.59。实测值: C, 65.89; H, 4.77; N, 13.47。 ν_{max} : 2800~3500(s, OH), 1727, 1616(s, C = O) cm⁻¹; δ_{H} : 12.41(1H, s, enolic OH), 11.09(1H, s, OH), 7.20~8.23(8H, m, Ar ~ H + C = C - H), 5.67(2H, s, CH_2), 2.50(3H, s, CH_3)。

4d: 产率 79%, m. p. 194 ~ 196 ℃, $C_{16}H_{12}CIN_3O_3$, 计算值: C, 58.27; H, 3.64; N, 12.75。实测值: C, 58.13; H, 3.58; N, 12.69; ν_{max} : 2800 ~ 3500(s, OH), 1725, 1619(s, C = O) cm⁻¹; δ_H : 12.53(1H, s, enolic OH), 11.21(1H, s, OH), 7.20 ~ 8.21(8H, m, Ar ~ H +

 $C = C - H)_{\circ} 5.81(2H, s, CH_2)_{\circ}$

4e: 产率 76%, m. p. 196 ~ 198 ℃, $C_{16}H_{12}BrN_3O_3$, 计算值: C, 51.34; H, 3.21; N, 11.23。实测值: C, 51.33; H, 3.22; N, 11.17; ν_{max} : 2800 ~ 3500(s, OH), 1727, 1621(s, C = O) cm⁻¹; δ_H : 12.57(1H, s, enolic OH), 11.23(1H, s, OH), 7.20 ~ 8.21(8H, m, Ar – H + C = C - H), 5.85(2H, s, CH_2)。

1.6 色酮 5a~5e 的合成

取 1,3 - 二酮(4a~4e)0.001 mol 溶于 10 mL 冰 醋酸中,加热回流使其完全溶解,然后滴加 2~3滴浓盐酸,继续回流 1 h,冷却后在剧烈搅拌下倒入冰水中,即有白色沉淀析出,过滤,用 2%的 NaOH 溶液和水洗涤,乙醇 - 冰醋酸重结晶得白色针状晶体5a~5e。

5a: 产率 76%, m. p. 178 ~ 179 ℃, $C_{16}H_{11}N_3O_2$, 计算值: C, 69.31; H, 3.97; N, 15.16。实测值: C, 69.23; H, 3.93; N, 15.01; ν_{max} : 3060(w, Ar), 2940(w, CH_2), 1650(s, C = O), 1085 (m, C - O - C) cm^{-1} ; δ_H : 7.25 ~ 8.22(8H, m, Ar - H), 6.87(1H, s, C_3 - H), 6, 56(2H, s, CH_2); m/z: 277(M^+), 249, 220(100%), 204, 165, 103, 101。

5b: 产率 74%, m. p. 230 ~ 232 ℃, $C_{17}H_{13}N_3O_2$, 计算值: C, 70.10; H, 4.46; N, 14.38。实测值C, 70.02; H, 4.46; N, 14.38; ν_{max} : 3025(w, Ar), 2900(w, CH_2 , CH_3), 1656(s, C = O), 1081(m, C - O - C) cm⁻¹。 δ_H : 7.25 ~ 8.23(7H, m, Ar - H), 6.91(1H, s, C_3 H), 6, 58(2H, s, CH_2), 2.50 (3H, s, CH_3)。 m/z: 291, 263, 234(100%), 218.165, 115, 103。

5c: 产率 76%, m. p. 234 ~ 236 ℃, $C_{17}H_{13}N_3O_2$, 计算值: C, 70. 10; H, 4.46; N, 14.38。实测值C, 69.99; H, 4.43; N, 14.37; ν_{max} : 3015(w, Ar), 2895(w, CH_2 , CH_3), 1658(s, C = O), 1083(m, C - O - C) cm⁻¹; δ_H : 7.25 ~ 8.23(7H, m, Ar - H), 6.93(1H, s, $C_3 - H$), 6,57(2H, s, CH_2), 2.51(3H, s, CH_3); m/z: 291, 263, 234(100%), 218.165, 115, 102。

 $\mathbf{5d}$:产率 82%, m. p. 198~199 ℃, $C_{16}H_{10}CIN_3O_2$, 计算值: C, 61. 64; H, 3. 21; H, 13. 148。实测值H, 148。实测值H, 1480

5e: 产率 81%, m. p. 197~198 ℃, C₁₆H₁₀BrN₃O₂,

计算值: C, 53.93; H,2.81; N, 11.80。实测值 C, 53.87; H,2.78; N,11.69; ν_{max} : 3073(w, Ar),2836(w, CH₂,),1671(s, C = O), 1057 (m, C - O - C) cm⁻¹; δ_{H} :7.25~8.23(7H,m,Ar - H),6.96(1H,s,C₃ - H),6,63 (2H,s,CH₂); m/z: 356 (M⁺), 328, 299 (100%),283,219,203,181,102。

1.7 1H-苯并三唑-1-乙酰腙(7)的制备

取 1H - 苯并三唑 - 1 - 乙酰肼(6)和羰基化合物各 0.003 mol 溶于 15 mL 无水乙醇中,(7a 直接用丙酮作溶剂),加 $2\sim3$ 滴冰醋酸,回流 6 h,减压蒸去部分溶剂,冷却,有白色固体析出,抽滤,干燥后经乙醇重结晶得酰腙 7。

 $7a (86\%), m.p. 224 \sim 225 \ ^{\circ}C; 7b (89\%), m.p. 217 \sim 218 \ ^{\circ}C; 7c (95\%), m.p. 208 \sim 209 \ ^{\circ}C;$

7d (92%), m. p. 231 ~ 233 °C; 7e (96%), m. p. > 250 °C; 7f (94%), m. p. > 250 °C.

1.8 2,5-二取代-3-乙酰基-1,3,4-噁二唑啉 (8a~8e)的合成

分别取 **7a~7e** 各 0.001 mol,加 Ac₂O 6 mL,回流 1 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,干燥后用苯重结晶得白色固体 **8**。

8a:产率 97%, m.p. 134~135 ℃, $C_{13}H_{15}N_5O_2$, 计算值: C, 57. 14; H, 5.49; N, 25.64。实测值: C, 57.08; H, 5.37; N, 25.51; ν_{max} : 3063(w, Ar), 2860(w, CH₃), 1665(s, C = O), 1618(m, C = N), 1227, 1102(m, C - O - C) cm⁻¹; δ_H : 7.35~8.07(4H, m, ArH), 5.46(2H, s, CH₂), 2.63(3H, s, COCH₃), 2.01(6H, s, 2CH₃)。

8b:产率 94%, m.p. 148~149 ℃, $C_{18}H_{17}N_5O_2$, 计算值: C, 64.48; H, 5.07; N, 20.90。实测值: C, 64.41; H, 5.03; N, 20.97; ν_{max} : 3077(w, Ar), 2997(w, CH_2 , CH_3), 1682(s, C = O), 1625(m, C = N), 1229, 1095(m, C - O - C) cm^{-1} ; δ_H : 7.26 ~ 8.11(9H, m, Ar - H), 5.67(2H, s, CH_2), 2.46(3H, s, $COCH_3$), 2.15(3H, s, CH_3); m/z: 335(M^+ , 100%), 293, 174, 161, 160, 133, 132, 118, 103, 77。

8c:产率 91%, m.p. 127~128 ℃, $C_{17}H_{15}N_5O_2$, 计算值: C, 63.55; H, 4.67; N, 21.81。实测值: C, 63.43; H, 4.59; N, 21.76; ν_{max} : 3067(w, Ar), 2960(w, CH_2 , CH_3), 1679(s, C = O), 1618(m, C = N), 1225, 1089(m, C - O - C) cm^{-1} ; δ_H : 8.66(1H, s, 2 - H), 7.26~8.15(9H, m, Ar - H), 5.99(2H, s, CH_2), 2.57

 $(3H,s,CH_3)$; m/z: $321(M^+)$, 279, 174, 160, 147, 132 (100%), 103, 77 $_{\circ}$

8d:产率 95%, m.p. 178~179 ℃, $C_{18}H_{17}N_5O_3$, 计算值: C, 61. 54; H, 4. 84; N, 19. 94。实测值: C, 61. 47; H, 4. 79; N, 19. 81; ν_{max} : 3058(w, Ar), $2950(w, CH_2, CH_3)$, 1680(s, C = O), 1620(m, C = N), 1227, 1093(m, C - O - C) cm⁻¹; δ_H : 8. 68(1H, s, 2 - H), 7. 23 ~ 8. 13(8H, m, Ar - H), 5. 94 (2H, s, CH_2), 3. 66 (3H, s, OCH_3), 2. 51 (3H, s, $COCH_3$); m/z: 351 (M^+), 309, 177, 174, 133, 132, 103, 77。

8e:产率 89%, m.p. 207~208 ℃, $C_{17}H_{14}N_6O_4$, 计算值: C,55.74; H,3.83; N,22.95。实测值: C,55.73; H,3.81; N,22.84; ν_{max} : 3086(w,Ar),2963(w,CH₂),1689(s,C=O),1630(m,C=N),1590,1337(s,NO₂),1110(m,C-O-C) cm⁻¹; δ_{H} : 8.91(1H,s,2-H),7.23~8.13(8H,m,Ar),5.84(2H,s,CH₂),2.54(3H,s,COCH₃); m/z: 366(M⁺),324,192,174,149,132,103,102。

8f:产率 93%, m. p. 193 ~ 194 ℃, $C_{17}H_{14}BrN_5O_2$, 计算值: C, 51.00; H, 3.50; N, 17.50。实测值: C, 50.93; H, 3.47; N, 17.38; ν_{max} : 3079(w, Ar), 2937(w, CH₂), 1673(s, C = O), 1624(m, C = N), 1078(m, C - O - C) cm⁻¹; δ_H : 8.73(1H, s, 2 - H), 7.21 ~ 8.15(8H, m, Ar - H), 5.87(2H, s, CH_2), 2.53(3H, s, $COCH_3$); m/z: 401, 309(M^+), 359, 226, 183, 174, 157, 132, 103, 102。

2 结果与讨论

2.1 合成

关于色酮类化合物的合成,主要有两种途径,一是由邻羟基苯乙酮与芳醛在浓碱作用下制成查尔酮,再经氧化关环制得色酮;另外是邻羟基苯乙酮与芳酸反应生成酚酯,经 Baker - Venkaraman 重排得到1,3 - 二酮,再在酸催化下关环制得色酮。由于在前一种方法中芳醛在浓碱环境中会发生歧化反应,因此,目前对色酮的合成多采用后一种方法。特别是对于2位含杂环的色酮类化合物的合成,由于杂环醛很难获得,而α位带有杂环的乙酸却很容易得到,由于许多具有生理活性的环类化合物都含有一NH的结构,因此我们很容易将它们转化为一NCH₂COOH,这样就提供了一种从杂环经杂环取代乙酸制备2位含杂环的色酮类化合物的方法。同时,将杂环取代乙酸经酯化,肼解制得酰肼即可作为合成1,3,4 - 噁二唑类化合物的原料,这也为稠

杂环类化合物的合成提供了一条途径。 合成路线见上图。

2.2 ¹H NMR 谱

化合物 $5a \sim 5e$ 的¹H NMR 谱中, δ_H 6.90 左右的 单峰为 C_3 – H。由于色酮环的去屏蔽作用而使得 2 位亚甲基的质子吸收峰位于 δ_H 6.55 左右,向低场移 动。化合物 $8a \sim 8f$ 的¹H NMR 谱中, = N – CH_2 – 的质子吸收峰出现在 δ_H 5.90 左右。

2.3 MS 谱

由于质谱可以提供区分苯并三唑 1 - N 和 2 - N 衍生物的信息^[16],因此本文对化合物 5a ~ 5e 和8a ~ 8f 的质谱进行了研究。结果表明,它们均有较强的分子离子峰出现,在化合物 5a ~ 5e 的质谱中,未出现有[M - 119]碎片峰,基峰均出现在[M - 57]处,同时有[M - 28]的碎片峰,但没有出现逆 Diels - Alder 裂解碎片,这与一般黄酮类化合物的裂解不同。而化合物 8a ~ 8f 的质谱均有较强的[M - 42]峰出现,同样也没有发现[M - 119]峰,我们分别以 5b 和 8c 为例具体说明它们的裂解途径。

$$N = CH^{7+}$$

$$mz \ 103$$

$$N = CH^{7+}$$

$$mz \ 132$$

$$N = CH^{7+}$$

$$mz \ 103$$

$$N = CH^{7+}$$

m/z = 279

References

- 1 PBF Wiley. J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 4329
- 2 H C Caldwell, R J Seiwald, J H Burckhalter. J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1958, 47, 799
- 3 G Johnson, N Smith, R G Geen, I S Mann, V Novack. PCT Int. APPL. WO, 94 12, 492
- 4 P Cpzzoi, A Pillan. J. Heterocycl. Chem., 1985, 22 (2), 441
- 5 H Timmerman, Zhang Mingquiang. Eur. Pat. APPL. EP 613,897
- 6 J D Hayler, T J Grinter, V Norak, V J Lewus. PCT Int. AP-PL. WO 95 32, 199
- 7 J J Ates, P E Outt, J L Randall, J N Johnston. Bioorg. Med. Chem. Lett., 1996, 6 (8), 995
- 8 AKMazumdar, MRahman, KPBanerjee, KDBanerji. J. Indian Chem. Soc., 1990, 30B, 148
- 9 PS Fernandes, NV Gawri. J. Indian Chem. Soc., 1984,

- 61,604
- 10 A R Katritzky, S Rachwal, G J Hitchings. Tetrahedron, 1991, 47, 2683
- 11 A R Katritzky, L Xie, D Cundy. Synth. Commun., 1995, 25, 539
- 12 M I La Rotonda, G Caliendo, E Novellino, C Silipo, A Vittoria. Farmaco. Ed. Sci., 1988, 43, 29
- 13 F M Liu, J X Yu, W Wang, Y T Liu, Y Z Cheng. Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao (in Chinese)
- 14 A R Katritzhy, D Aslan, I V Shcherbakova. J. Heterocyclic Chem., 1996, 33, 1107
- 15 J T Gupton, F A Hicks, S Q Smith, A D Main, S A Petrich, D R Wilkinson, J A Sikorski, A R Katritzky. Tetrahedron, 1993, 49, 10205
- 16 A Maquestiau, Y V Haverbeke, R Flammang, M C Pardo, J Elguero. Org. Mass Spectrom., 1973, 7, 1267

(SHICN; FANYY)