2-取代苯并噁唑类化合物合成研究进展

肖立伟* 高红杰 孔洁 刘光仙 彭晓霞 王树军

(廊坊师范学院化学与材料科学学院 廊坊 065000)

摘要 2-取代苯并噁唑类化合物在医药、农药以及配位催化等领域有广阔的应用前景, 因而其合成方法备受关注. 近年来, 微波促进、水为介质、无溶剂合成、组合化学以及过渡金属催化等一系列高效、绿色的合成方法在 2-取代苯并噁唑类化合物的合成中得到广泛的应用. 按照不同的合成原料和合成方法进行分类, 综述了近年来 2-取代苯并噁唑类化合物合成研究的新进展.

关键词 2-取代苯并噁唑; 邻氨基苯酚; 偶联反应; 过渡金属催化; 绿色化学

Progress in the Synthesis of 2-Substituted Benzoxazoles Derivatives

Xiao, Liwei* Gao, Hongjie Kong, Jie Liu, Guangxian
Peng, Xiaoxia Wang, Shujun

(Faculty of Chemistry and Material Science, Langfang Teachers University, Langfang 065000)

Abstract 2-Substituted benzoxazole derivatives play important roles in pharmaceuticals, pesticide and coordination catalysis, so the synthetic methods for 2-substituted benzoxazoles have been attracted widely. Recently, a series of efficient green methods such as microwave irradiation, water as solvent, solvent-free, combinatorial chemistry and transition metal catalysis etc. have been used to synthesize 2-substituted benzoxazoles derivatives. Based on different starting materials and different methods, the recent advances in synthesis of 2-substituted benzoxazole are reviewed.

Keywords 2-substituted benzoxazoles; *o*-aminophenol; coupled reaction; transition metal catalysis; green chemistry

苯并噁唑类化合物是一种分子结构中含有氮原子和氧原子的苯并杂环化合物. 该类化合物表现出良好的抗菌、消炎、杀灭植物病毒功效^[1]和配位性能^[2], 在医药、农药以及配位催化领域应用广泛. 苯并噁唑骨架连接的取代基的类型和位置对其性质有较大影响, 通过构效关系研究发现, 2-位上取代基的类型对其生理活性的影响最大^[3]. 因此, 2-取代苯并噁唑类化合物的合成方法受到人们的广泛关注^[4].

选择合适的原料和成环方法是合成 2-取代苯并噁唑类化合物的关键步骤. 邻氨基苯酚能够与醇、卤代烃、醛、羧酸及其衍生物等反应生成噁唑杂环, 是合成 2-取代苯并噁唑最常用的原料; 此外, 近年来, 苯并噁唑与含不同功能基团的化合物通过偶联反应合成 2-取代苯并噁唑的报道逐年增多. 基于此, 本文按不同的合成原料和方法进行分类, 从 6 个方面对近年来 2-取代苯并噁

唑类化合物的合成方法进行了综述和展望.

1 以邻氨基苯酚为原料合成 2-取代苯并噁唑

1.1 邻氨基苯酚与醛反应合成 2-取代苯并噁唑

邻氨基苯酚是合成 2-取代苯并噁唑最常用的原料之一. 通常利用氧气、杂多酸、分子碘以及高价金属氧化剂等为催化剂促使邻氨基苯酚与醛反应生成 2-取代苯并噁唑. 例如, Kawashita 等^[5]发现, 在活性炭负载氧气的作用下, 邻氨基苯酚与芳醛发生缩合反应生成 2-芳基苯并噁唑(Eq. 1), 产率为 67%~88%. 研究发现, 当醛中含有吸电子基团时产率明显比含有供电子基团时要高.

整个反应过程分为两个阶段进行: 首先邻氨基苯酚中的氨基与芳醛发生缩合反应生成 Schiff 碱, Schiff 碱经过环化反应生成 2-芳基苯并噁唑, 随后在氧化体系

* E-mail: xiaoliwei2000@sina.com

Received January 19, 2014; revised February 20, 2014; published online March 12, 2014.

Project supported by the Natural Science Foundation of Hebei Province (No. B2013408014) and the Key Foundation of Langfang Teachers University (No. LSZZ201302).

河北省自然科学基金(No. B2013408014)和廊坊师范学院重点基金(No. LSZZ201302)资助项目.

DarcoKB/O₂ 的作用下脱氢形成 2-芳基苯并噁唑(Scheme 1). 该方法选用 O₂ 为氧化剂, 与采用金属和有机试剂为催化剂的类似反应相比, 成本低、环境友好、产率高.

Scheme 1

2007 年, Haneda 等^[6]采用上述方法, 以邻氨基苯酚与吡啶醛为原料, 合成了 2-(2-吡啶)苯并噁唑(Eq. 2), 产率可达 86%. 以 2-(2-吡啶)苯并噁唑为配体的钯配合物, 具有较好的抗癌活性.

2011 年, Xiao^[7]在偏钒酸铵催化下, 以邻氨基苯酚和芳醛为原料, 在室温条件下合成了一系列 2-芳基苯并噁唑(Eq. 3). 我们研究了不同溶剂对反应的影响, 结果发现强极性的质子溶剂乙醇是该反应的理想溶剂. 偏钒酸铵之所以有较好的催化作用, 主要是因为醛羰基氧原子上的孤电子对填充到偏钒酸铵的钒原子空 d 轨道中, 使羰基活化, 加速了反应的进行. 芳醛上所连基团对反应有较大影响, 当芳环上连有吸电子基团(如 NO₂)时, 产率比芳环上连有供电子基团(如 CH₃)时相对要高些. 该方法的特点是操作简便、反应条件温和, 产率高.

Cao 等^[8]发现氯化铁是合成 2-取代苯并噁唑的有效催化剂. 在 O₂ 气氛中, 邻氨基苯酚与芳醛在 FeCl₃ 作用下合成 2-取代苯并噁唑(Eq. 4), 产率最高可达 90%. 在反应中引入了串联氧化的理念, 利用氧气氧化反应体系中的低价铁到高价铁, 继续参与到反应中来, 符合绿色化学的理念. 该方法也可以用于 2-取代苯并噁唑和 2-取代苯并咪唑的合成.

Entry	Ar	Yield/%	Entry	Ar	Yield/%
1	Ph	83	6	4-H ₂ NC ₆ H ₄	78
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	80	7	4-CNC ₆ H ₄	88
3	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	84	8	4-NO ₂ C ₆ H ₄	90
4	4-ClC ₆ H ₄	82	9	2-Pyridyl	71
5	4-BrC ₆ H ₄	80

硅胶负载型催化剂由于催化效率高, 可循环使用, 备受人们的青睐. Inamdar 等^[9]以硅胶负载纳米氧化铜(CuO/SiO₂)为催化剂, 催化邻氨基苯酚与各种醛反应生成相应的 2-取代苯并噁唑(Eq. 5). 结果表明, 芳香醛的产率明显高于脂肪醛. 该方法反应条件温和, 快速高效, 克服了传统试剂价格昂贵、腐蚀性强以及需要添加剂等缺点, 而且该方法还可以用于合成 2-取代苯并噁唑和 2-取代苯并咪唑.

Shavaleev 等^[10]以邻氨基苯酚和 6-羟甲基-吡啶-2-甲醛为原料, 在二噁烷和乙醇中反应合成了 2-取代苯并噁唑发光材料(Eq. 6), 该材料可用于分辨活细胞的荧光成像方面.

杂多酸是近年来在有机合成中研究较多的催化剂. 如 Heravi 等^[11]以邻氨基苯酚和苯甲醛为原料, 在催化量的杂多酸 H₅[PMo₁₀V₂O₄₀], H₄[PMo₁₁VO₄₀]和 H₃[PMo₁₂O₄₀]的作用下, 采用一锅法合成了 2-芳基苯并噁唑(Eq.

7), 该方法产物易提纯, 收率最高可达到 95%.

R = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-MeOC₆H₄

近年来, 高价碘试剂作为一种性能温和、环境友好的氧化剂在有机合成中得到了广泛的应用. 2009 年, Kumar 等^[12]以聚苯乙烯固载高价碘试剂为催化剂, 邻氨基苯酚和芳醛在室温下反应 5~10 min, 生成 2-取代苯并噻唑(Eq. 8), 产率最高可达 96%. 该方法也同样适用于 2-取代苯并噻唑和 2-取代苯并咪唑的合成.

X = NH, O, S

R, R¹, R², R³, R⁴ = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, etc.

Firouz 等^[13]则利用单质碘催化, 在室温条件下合成了 2-取代苯并噻唑, 产率为 80%. 该方法条件温和, 不需要溶剂, 是一绿色环保的合成方法.

1.2 邻氨基苯酚与羧酸反应合成 2-取代苯并噻唑

Balaswamy 等^[14]通过带取代基的邻氨基苯酚在甲酸、乙酸或丙酸中回流 4 h, 合成了相应的 2-取代苯并噻唑(Eq. 9). 该方法加入过量的液态羧酸做为溶剂, 不需要任何催化剂, 操作简单.

R = H, CH₃, C₂H₅

多聚磷酸(PPA)催化效果好, 使用安全, 反应过程中无炭化现象, 反应后处理简单, 因而受到人们重视. 2008 年, Ertan 等^[15]在 PPA 催化下, 取代邻氨基苯酚与羧酸作用生成 2-芳基取代苯并噻唑(Eq. 10), 产率为 45%~85%. 取代基对反应影响较大, 邻氨基苯酚中有硝基时产率最大(85%)^[16]. 2010 年, Soares 等^[17]在 PPA 催化下, 以溴乙酸和邻氨基苯酚为原料合成了 2-溴甲基苯

R = C(CH₃)₃, C₂H₅, NO₂, Cl, etc.

并噻唑, 产率为 58%.

微波辐射具有效率高、操作方便等优点, 已经在有机合成中得到广泛的应用. 2003 年, 周红军等^[18]在微波辐射和多聚磷酸作用下, 邻氨基苯酚和吡啶二羧酸反应得到 2,6-二苯并噻唑基吡啶(Eq. 11), 产率为 76%. 整个反应过程只需 4 min, 与传统加热方法相比, 效率大大提高.

Heravi 等^[19]以杂多酸(HPAs)为催化剂, 以邻氨基苯酚与芳酸为原料合成了 2-芳基苯并噻唑(Eq. 12), 产率为 78%~95%. 反应结束后, 杂多酸经过简单处理, 还可以重复使用.

R = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-OMeC₆H₄

1.3 邻氨基苯酚与羧酸衍生物反应合成 2-取代苯并噻唑

固体酸是催化邻氨基苯酚与酯反应合成 2-取代苯并噻唑的良好催化剂. 2010 年, Boyle 等^[20]以对甲苯磺酸(*p*-TsOH)为催化剂, 邻氨基苯酚与(MeO)₃CCO₂Me 作用得到 2-甲酸甲酯基苯并噻唑(Eq. 13), 产率达 87%. 该化合物是合成抗菌、抗癌药物多卡米星的中间体. 他们认为该反应的机理是, 酸性催化剂促使邻氨基苯酚中的羟基和氨基与酯发生酯交换反应, 脱去醇分子成环形成目标产物.

Radi 等^[21]以对甲苯磺酸为催化剂, 在微波辐射下, 采用一锅法反应合成了一系列 2-取代苯并噻唑化合物(Eq. 14). 该方法反应时间短, 产率最高可达到 99%.

2011年, 我们^[22]以 β -酮酯与邻氨基苯酚为原料, 在对甲苯磺酸催化下, 合成一系列 2-取代苯并咪唑(Eq. 15), 产率为 26%~79%。该方法反应条件温和, 原料中的一些功能基团在反应过程中不受影响, 提供了一种合成带有多官能团的杂环化合物的新方法。该方法同样适用于 2-取代苯并咪唑的合成。

该反应的历程可以描述如下: 首先, 在酸性条件下, 氨基进攻 β 碳上的羰基, 失去一分子水形成中间体 **a** 与 **b**; 随后, 化合物 **b** 上的羟基进攻 β 羰基发生 Michael 加成反应, 失去 1 分子乙酸乙酯, 形成 2-取代苯并咪唑 (Scheme 2)。生成 2-取代苯并咪唑的反应机理与之相似。

Scheme 2

硅胶负载硫酸不但保持了硫酸成本低廉、催化效率高的优点, 而且克服了硫酸的强腐蚀性和氧化性等缺点, 因而倍受人们的青睐。Mohammadpoor-Baltork 等^[23]采用硅胶负载硫酸为催化剂, 三烷基酸酯和邻氨基苯酚在无溶剂条件下反应生成 2-甲基苯并咪唑(Eq. 16), 产率最高可达 97%。反应完成后, 催化剂硅胶负载硫酸经过简单清洗, 可以重复使用。该方法也适用于合成 2-取代苯并咪唑。

固相合成是近年来快速发展起来的一种合成方法, 在有机合成、药物合成等领域受到越来越多的关注。2008年, Lim 等^[24]在微波辐射和 PPA 催化下, 利用树脂固载化的酯与邻氨基苯酚作用合成了一系列 2-取代苯并咪唑(Eq. 17), 产率最高可达 96%。

除质子酸外, Lewis 酸也可以催化上述反应。Bastug 等^[25]在室温条件下, 邻氨基苯酚与功能化的原酸酯在 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 的 CH_2Cl_2 溶液中反应, 生成 2-取代苯并咪唑 (Eq. 18), 产率为 75%~95%。该方法操作简单, 反应条件温和, 在反应过程中, 原料分子上携带的功能基团不受影响, 为功能化的杂环化合物提供了新的合成方法。该方法也同样适用于 2-取代苯并咪唑和 2-取代苯并咪唑的合成。

邻氨基苯酚不但与酯反应生成 2-取代苯并咪唑, 也能与腈发生类似反应。Jeyanthi 等^[26]以腈类化合物与邻氨基苯酚为原料, 在浓盐酸中回流 6 h, 合成了一种 2-取代苯并咪唑类衍生物(Eq. 19)。该物质具有较强的生理活性, 是合成胃肠疾病药物的重要中间体。

该反应经历如下历程: 首先, 在酸性条件下, 腈与 HCl 发生加成反应生成亚胺化合物 **d**, **d** 与邻氨基苯酚中的羟基作用生成化合物 **e**, 最后经环化缩合, 脱去一分子氨生成苯并咪唑 **f** (Scheme 3)。因为反应在强酸性环境中发生, 生成的氨被酸吸收, 大大促进了反应的进行。

Scheme 3

2012 年, Christina 等^[27]以硫氰化合物与邻氨基苯酚为原料, 在 CS_2 中加热到 $160\text{ }^\circ\text{C}$, 生成 2-硫代苯并噁唑 (Eq. 20), 产率为 $61\%\sim 86\%$ 。所得产物具有良好的抗菌、消炎、镇痛的功效。

邻氨基苯酚还能与酰氯反应生成 2-取代苯并噁唑。2002 年, Pottorf 等^[28]在微波辐射条件下, 以邻氨基苯酚和酰氯为原料合成了 2-芳基苯并噁唑 (Eq. 21)。该反应分两步完成, 首先邻氨基苯酚和酰氯作用生成邻酯基酰胺, 随后关环生成 2-芳基苯并噁唑。该方法操作简便, 在反应中没有副产物产生。当邻氨基苯酚含有供电子基团、酰氯含有吸电子基团时, 产率最高可达 98% 。

介孔材料是近些年发展起来的一种新型的无机材料, 具有较好物理和化学稳定性, 在分离、催化等领域有广泛的应用。Shoar 等^[29]以介孔材料 MCM-41 为催化剂, 邻氨基苯酚与苯甲酰氯反应合成了 2-芳基苯并噁唑

(Eq. 22), 收率最高可达 90% 。MCM-41 规则的孔道效应增大了催化剂与反应底物间的接触面积, 对反应有很好的促进作用。

2004 年, Nadaf 等^[30]在醋酸碘苯催化下, 通过邻氨基苯酚与酰氯作用高效率地合成了 2-苯基苯并噁唑 (Eq. 23)。该方法反应条件温和, 后处理简单, 是合成 2-取代苯并噁唑的一种理想方法。

Chun 等^[31]在二甲苯中, 以硼酸为催化剂, 通过酰氯与邻氨基苯酚作用, 生成 2-取代苯并噁唑 (Eq. 24), 产率为 63% 。

1.4 邻氨基苯酚与芳甲基反应合成 2-取代苯并噁唑

2008 年, Gao 等^[32]以邻氨基苯酚与 2-甲基吡啶类化合物为原料, 在单质硫存在下, 在 $170\text{ }^\circ\text{C}$ 反应合成了 2-吡啶基苯并噁唑 (Eq. 25), 产率为 $28\%\sim 37\%$ 。该化合物与镍形成的配合物对乙烯低聚具有良好的催化活性。该方法打开了一条由烃基合成 2-取代苯并噁唑的简洁途径。

串联氧化体系是一种二元氧化体系, 一般由催化量的贵重或稀有氧化剂和化学计量的常用氧化剂组成, 广泛应用于有机合成中。2013 年, Gu 等^[33]在过氧化二叔丁基与 FeBr_2 (DTBP-FeBr_2) 组成的串联氧化体系中, 通过邻氨基苯酚与甲苯及其衍生物作用, 羟基、氨基和甲基上的 6 个氢原子被氧化脱除, 生成一系列 2-取代苯并噁唑 (Eq. 26), 产率为 $36\%\sim 79\%$ 。

1.5 邻氨基苯酚与醇反应合成 2-取代苯并噁唑

Wilfred 等^[34]以邻氨基苯酚和苄醇为原料, 在二氧化锰催化下, 生成 2-苯基苯并噁唑(Eq. 27).

该反应经历一个连续氧化的历程: 首先, 苄醇在 MnO_2 作用下生成苯甲醛, 苯甲醛再与邻氨基苯酚缩合生成五元环中间体, 进而在 MnO_2 作用下脱氢生成 2-苯基苯并噁唑(Scheme 4). 该方法反应条件温和, 简单快速, 可以由醇直接合成 2-取代苯并噁唑、2-取代苯并咪唑、2-取代苯并噻唑类化合物.

Scheme 4

Wu 等^[35]以邻硝基苯酚和苄醇为原料, 在 FeCl_3 , FeCl_2 或 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(dppf)等催化下生成 2-取代苯并噁唑(Eq. 28), 产率最高可达 89%. 该反应的历程为: 首先, 在 FeCl_3 , FeCl_2 等作用下, 邻硝基苯酚还原为邻氨基苯酚, 而苄醇则被氧化为芳醛; 随后, 邻氨基苯酚与芳醛经过缩合-环化过程形成五元环中间体, 进一步脱氢生成 2-芳基苯并噁唑. 该反应中醇的氧化、硝基还原、缩合以及脱氢过程巧妙地串联进行, 无需外加其他还原剂和氧化剂.

1.6 邻氨基苯酚与伯胺反应合成 2-取代苯并噁唑

2012 年, Endo 等^[36]在 Ru 催化体系作用下, 通过邻氨基苯酚与苄胺作用生成 2-苯基苯并噁唑(Eq. 29), 产率最高可达 92%. 整个反应过程条件温和, 催化剂在反应中可以再生, 是合成化学未来发展的一个重要方向. 该方法的适用范围还可进一步扩展到 2-取代苯并咪唑

和 2-取代苯并噻唑的合成.

该反应的机理如下: 首先, 苄胺被钌催化剂氧化为苄亚胺, 而钌催化剂则被还原为低价态钌配合物; 随后, 苄亚胺与邻氨基苯酚经过缩合-环化得到五元环中间体, 并在钌催化剂作用下脱氢得 2-苯基苯并噁唑; 还原态钌配合物被醌重新氧化为钌催化剂, 循环使用, 而醌则被还原为相应的酚; 酚在钴配合物催化下被空气氧化为醌, 继续参与反应(Scheme 5).

Scheme 5

2013 年, Jin 等^[37]在 Pd/C 的催化作用下, 邻氨基苯酚和取代苯乙胺在二甲基乙酰胺(DMA)中, 通过脱氢生成 2-芳基苯并噁唑和氢气(Eq. 30), 产率为 70%~92%.

2012 年, Nguyen 等^[38]在痕量单质硫的存在下, 通过邻氨基苯酚与脂肪胺作用合成了 2-取代苯并噁唑(Eq. 31), 产率为 43%~80%. 上述反应过程在无溶剂和无其他催化剂的条件下进行, 符合绿色化学的理念.

$R^1 = Me, Ph, \text{pyridine}; R^2 = Me, Cl$

该反应的历程为, 苄胺与硫作用生成硫代苯甲酰胺中间体, 同时放出硫化氢; 硫代苯甲酰胺中间体与邻氨基苯酚作用生成邻羟基硫代苯甲酰胺基苯, 再经环化脱去硫化氢形成 2-苯基苯并噻唑(Scheme 6).

Scheme 6

1.7 邻氨基苯酚与其他物质反应合成 2-取代苯并噻唑

Boissarie 等^[39]采用芳基卤化物、异氰化物和邻氨基苯酚三组分一锅法, 在 $Pd(dppf)Cl_2$ - Cs_2CO_3 体系催化下, 合成了 2-取代苯并噻唑(Eq. 32). 该方法简单易行, 催化效率高, 而且用异氰化物代替有毒的 CO 气体, 避免了环境污染.

张成仁等^[40]以邻氨基苯酚为原料, 选用 CS_2 作为碳源及硫源, 在 KOH 作用下环合得到 2-巯基苯并噻唑, 进一步与 2-氯-5-氯甲基吡啶作用, 生成具有抗肿瘤活性的 2-氯-(6-氯吡啶-3-甲基硫代)苯并噻唑(Scheme 7), 产率为 64.7%.

Scheme 7

2 经由取代酰胺基苯合成 2-取代苯并噻唑

2.1 由邻卤代酰胺基苯合成 2-取代苯并噻唑

由邻卤代酰胺合成 2-取代苯并噻唑一般在铜、钯等过渡金属催化下完成, 在催化过程中往往需要二胺类配体的参与. 2008 年, Bonnamour 等^[41]以邻酰胺基卤代苯为原料, 在 $Cs_2CO_3/FeCl_3/TMHD$ 催化体系作用下, 通过分子内环化反应生成 2-芳基苯并噻唑(表 1), 产率最高可达 96%. 由于位阻效应, 与噻唑环相连的 R^2 (芳基)基团中邻位有取代基时, 产率相对较低. 该方法所用催化体系廉价易得、催化效率高, 为 2-取代苯并噻唑提供了一种有价值的合成方法.

Evindar 等^[42]在 $CuI/1,10$ -邻菲罗啉催化体系作用下, 以邻酰胺基卤代苯为原料, 合成了 2-取代苯并噻唑(Eq. 33). 卤素的种类对反应有较大影响, 反应速率随着 $I > Br > Cl$ 顺序而降低. 当 Z 为 S 时, 产物是 2-取代苯并噻唑. Gereon 等^[43]以邻酰胺基卤代苯为原料, 在 Cs_2CO_3 及 CuI 作用下, 在 DME 溶剂中, 110 °C 反应生成 2-乙基苯并噻唑.

$X = Cl, Br, I; Z = O, S$

$R^1 = 4-Me, 4-Cl, 5-CF_3, \text{etc.}; R^2 = Ph, 4-ClC_6H_4, 2-OMeC_6H_4, \text{etc.}$

近年来, 纳米金属化合物由于其良好的催化活性, 受到人们的广泛关注. 2009 年, Saha 等^[44]以纳米 CuO 和 K_2CO_3 为催化剂, 在 DMSO 中反应合成了 2-取代苯并噻唑(Eq. 34), 产率最高可达 98%. 该方法反应条件温和、选择性好, 为合成 2-取代苯并噻唑提供了新方法.

表 1 铁催化 2-取代苯并噁唑类化合物的合成

Table 1 Iron-catalyzed synthesis of 2-substituted benzoxazole derivatives

X	Benzoxazole	Yield/%	X	Benzoxazole	Yield/%
Br		88	Br		48
I		92	I		22
Br		75	Br		16
Br		96	Br		82
Br		65	Br		89
Br		92	Br		72

在此基础上,该课题组^[45]换用钴(II)配合物/1,10-Phen/ K_2CO_3 催化体系,使邻卤代酰胺发生分子内C—N和C—O的交叉偶联反应,生成2-取代苯并噁唑(Eq. 35),产率最高可达97%。

Viirre等^[46]在微波辐射下,以 Cs_2CO_3 /邻二氮菲/ CuI 为催化体系,邻溴苯胺和酰氯作用生成2-取代苯并噁唑(Eq. 36),产率最高可达97%。在反应过程中,邻溴苯胺首先与酰氯作用生成邻溴代酰胺基苯,再经过环化生成目标产物。与传统的加热方法相比,微波辐射法大大缩短了反应时间,提高了效率。

Ueda等^[47]以苯甲酰胺基苯为原料,在 $Cu(OTf)_2/O_2$ 催化体系作用下,140 °C时发生环化反应生成2-苯基苯并噁唑(Eq. 37),产率最高可达93%。

R = Me, OEt, Ph, CO₂Me, C(Ph), Cl, etc.

2.2 由其他取代酰胺基苯合成 2-取代苯并噁唑

2013 年, Sedelmeier 等^[48]用 *n*-BuLi 处理 3-卤代-*N*-酰基苯胺, 在连续反应器内经过强碱脱除质子和分子内环化等一系列过程合成了 2-取代苯并噁唑(Eq. 38). 采用连续流动技术能够精确地控制反应温度、及时淬灭反应和最大限度地减少副反应的发生, 提高原子经济性, 符合绿色化学的发展理念.

除邻卤代酰胺基苯外, 邻酰胺基苯酚也可以作为起始原料合成 2-取代苯并噁唑. 例如, 2013 年 Suresh 等^[49]以邻酰胺基苯酚为原料, 在蒙脱土 K10 催化下, 通过环化生成 2-取代苯并噁唑(Eq. 39), 产率最高可以达到 98%. 催化剂蒙脱土 K10 可以重复利用 5 次而产率保持相对稳定.

3 苯并噁唑与其他基团偶联合成 2-取代苯并噁唑

近年来, 利用钯、铜等金属的催化作用, 通过偶联反应直接合成 2-取代苯并噁唑的报道越来越多. 该方法效率高、选择性好, 是近几年发展起来的合成 2-取代苯并噁唑的重要方法.

3.1 苯并噁唑与芳环偶联合成 2-取代苯并噁唑

2012 年, Wu 等^[50]利用 Pd(OAc)₂/CuBr₂ 活化苯并噁唑与苯中的 C—H 键, 使其发生分子间偶联反应生成 2-芳基苯并噁唑(Eq. 40), 产率最高可达 94%. 其中 CuBr₂ 作为该反应的添加剂, 既可以活化苯并噁唑, 还可以避免催化剂中毒.

2012 年, Mao 等^[51]在 Cu(OAc)₂ 的催化下, 通过两种芳杂环间发生偶联反应得到 2-杂环取代的苯并噁唑(Eq. 41). 反应通过铜的还原反应[Cu(II)变为 Cu(0)]实现, 在反应中观察到“铜镜”生成. 该方法操作简洁而且绿色

环保, 是合成非对称双杂环化合物的好方法.

3.2 苯并噁唑通过 Heck 反应和 Suzuki 反应生成 2-取代苯并噁唑

2013 年, Yu 等^[52]以苯并噁唑和多氟代苯为原料, 在 Pd(CH₃CN)₂Cl₂/DPPBz/LiOt-Bu 催化体系作用下, 通过活化 C—F 和 C—H 使之发生 Heck 偶联反应, 生成 2-芳基苯并噁唑(Eq. 42). 研究发现, 当邻位的“方向基团(directing group)”是 2-吡啶基时产率最高(93%).

2011 年, Zhang 等^[53]以纳米 CuO 为催化剂, 通过苯并噁唑和碘代苯发生偶联反应生成 2-芳基苯并噁唑(Eq. 43), 产率高达 93%. 催化剂纳米 CuO 可以多次重复使用而活性不会降低, 以一种理想的催化剂.

R = H, CH₃, CN, Cl, COOEt, OCH₃

上述方法不仅适用于卤代芳烃, 脂肪基卤也可以发生类似的偶联反应. Gerelle 等^[54]在 Pd(dppf)Cl₂/PPh₃/Ag₂CO₃ 催化体系作用下, 通过烯基碘化物与苯并噁唑

之间的交叉偶联反应, 生成 2-取代苯并噁唑(Eq. 44). 值得关注的是, 碘代烯烃的几何构型在整个偶联过程中保持不变. 该反应在水中进行, 条件温和, 效率高, 是一种绿色环保的好方法.

2011 年, Ranjit 等^[55]选择 Pd(OAc)₂/Cu(OAc)₂/1,10-phenanthroline 组成催化体系, 以 K₃PO₄ 为缚酸剂, 苯并噁唑和芳基硼酸通过 Suzuki 偶联反应生成 2-芳基苯并噁唑(Eq. 45), 产率最高为 90%. 该方法的适用范围还可进一步扩展到 2-芳基苯并噁唑的合成.

3.3 苯并噁唑与羧酸或 CO₂ 偶联合成 2-取代苯并噁唑

Xie 等^[56]以苯并噁唑和取代苯甲酸为原料, 在 PdCl₂/PPh₃ 体系催化下, 通过偶联脱羧生成 2-芳基苯并噁唑(Eq. 46). 研究发现, 无论苯甲酸的苯环上连有吸电子基团还是供电子基团, 反应均能够顺利发生. 由于反应过程有 CO₂ 放出, 反应几乎可以定量进行.

2012 年, Inomata 等^[57]通过 1,2,3-三唑-5-亚铜活化噁唑环的 C—H 键, 使苯并噁唑与 CO₂ 偶联, 并进一步与碘甲烷(溶于 DMF 中)作用生成 2-甲酸甲酯基苯并噁唑(Eq. 47). 该方法产率高, 操作简单, 同样适用于 2-取代

苯并噁唑的合成.

3.4 苯并噁唑与醛偶联合成 2-取代苯并噁唑

Teo 等^[58]通过单质碘催化苯并噁唑和苯甲醛间的偶联反应, 合成了 2-芳基苯并噁唑(Eq. 48), 产率最高可达 81%. 该方法简单易行, 用单质碘代替金属化合物引发偶联反应, 是很有意义的尝试.

该反应的历程如下: 苯并噁唑在 I₂ 作用下氧化开环形成邻氨基苯酚 **g**, **g** 通过两种可能的途径(A 和 B)形成 Schiff 碱 **i**. 其中, 途径 A 是 **g** 直接与芳醛发生缩合反应生成 Schiff 碱 **i**; 途径 B 是 **g** 先与苯并噁唑反应形成中间体 **h**, **h** 再与苯甲醛反应脱去一分子苯并噁唑形成 Schiff 碱 **i**. 最后, **i** 在 I₂ 催化下环化形成产物 2-苯基苯并噁唑(Scheme 8).

3.5 苯并噁唑与胺偶联合成 2-取代苯并噁唑

Xu 等^[59]采用苯并噁唑和仲胺作用, 在 Fenton 试剂(FeCl₂/H₂O₂)的氧化下合成了 2-仲氨基苯并噁唑, 产率最高可达 97%. 反应过程中首先是原料中的噁唑开环,

与仲氨反应生成脒类化合物, 然后在 Fenton 试剂作用下关环得到 2-仲氨基苯并噁唑(Eq. 49). 该方法在反应过程中, 使用无毒价廉的 $\text{FeCl}_2/\text{H}_2\text{O}_2$ 氧化体系, 是一种高效、环境友好的苯并噁唑仲氨基化方法.

Guo 等^[60]以 $\text{CuBr}_2/\text{CH}_3\text{COOH}$ 组成催化体系, 在氧气气氛中, 通过苯并噁唑和叔胺作用生成 2-仲氨基苯并噁唑和醛(Eq. 50), 产率最高可达 99%. 该方法采用 O_2 为氧化剂, 叔胺作为氮源, 方法新颖, 催化剂廉价易得, 为形成 C—N 键开辟了一种新的途径.

Chen 等^[61]以 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 为氧化剂, 在 $\text{bipyPdCl}_2/\text{CuCN}/\text{K}_2\text{CO}_3$ 催化下, 通过苯并噁唑和胺基磺酰氯作用生成 2-胺代苯并噁唑(Eq. 51), 产率高达 91%.

2013 年, Inomata 等^[62]在氮杂环卡宾铜(I) $\text{CuI}/\text{K}_2\text{CO}_3$ 催化下苯硫酚与苯并噁唑发生硫醚化偶联反应, 生成了 2-芳硫代苯并噁唑(Eq. 52), 产率为 22%~82%. 该方法也同样适用于 2-芳硫代苯并噁唑的合成.

4 邻二卤代苯与酰胺作用合成 2-取代苯并噁唑

2008 年, Viirre 等^[63]在 CuI -DMEDA(二甲基乙二胺)体系催化下, 1,2-二溴苯和酰胺发生交叉偶合反应生成 2-取代苯并噁唑(Eq. 53), 产率为 56%~77%. 该反应简单易行, 是合成 2-取代苯并噁唑类化合物行之有效的好方法.

2013 年, Wu 等^[64]采用溴苯与 NH_3 和 CO 作用生成酰胺中间体, 1,2-二溴苯再与酰胺中间体在 $\text{CuI}/\text{DMEDA}/\text{K}_2\text{CO}_3$ 体系催化下反应, 合成了 2-芳基苯并噁唑(Scheme 9), 产率为 39%~71%.

Scheme 9

5 由脞类化合物合成 2-取代苯并噁唑类化合物

2010 年, Gadakh 等^[65]采用脞类化合物在 POCl_3 的作用下, 经重排、环化缩合生成 2-取代苯并噁唑类化合物(Eq. 54), 产率为 60%~70%, 所得产物具有优良的抗微生物活性.

2011 年, Guru 等^[66]以二芳甲醛脞醚为原料, 以 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 为催化剂, 在氧气气氛中, 经分子内重排、环化生成 2-芳基取代苯并噁唑(Eq. 55), 产率 80%~90%. 整个反应过程涉及 C—H 的功能化以及 C—N/C—O 化学键的形成.

6 由其他原料合成 2-取代苯并噁唑

2008 年, Marsden 等^[67]以有机磷试剂为催化剂, 通过邻异氰酸酯基苯甲酸酐发生分子内“氮杂-Wittig 环化”反应, 合成 2-苯基苯并噁唑(Eq. 56). 该方法采用的有机磷试剂催化效率高而且可以循环使用, 为合成 2-取代苯并噁唑提供了一种新型的非金属催化剂.

2012 年, Okitsu 等^[68]以邻异氰基苯基缩酮化合物为原料, 在 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ /2,4,6-三甲基吡啶催化体系作用下, 通过烷氧甲酰化反应合成了 2-烷氧基苯并噁唑(Eq. 57), 产率最高可达 96%. 反应过程经过基团的串联迁移得以实现.

2011 年, Chen 等^[69]以取代邻亚胺基丙基苯酚为原料, 合成了 2-乙基苯并噁唑(Eq. 58). 反应条件对产物结构有重要影响: 在 NaOCl 存在下, 芳基上的基团发生 [1,2] 迁移, 生成 2-乙基苯并噁唑; 而在 THF 中则生成 3-乙基苯并噁唑. 此外, 苯环上的电子云排布对产物结构也有影响: 富电子的芳环有利于贝克曼重排生成 2-乙基苯并噁唑, 而缺电子的芳环则有利于形成 N—O 键, 得到 3-乙基苯并噁唑.

7 结语及展望

综上所述, 随着 2-取代苯并噁唑的应用范围越来越广泛, 有关其合成方法的报道逐年增多. 本文分别以邻氨基苯酚、取代酰胺基苯、苯并噁唑、邻二卤代苯与酰胺、脒类化合物以及其他物质等 2-取代苯并噁唑的合成中所选用的不同起始原料为基准进行分类, 对 2-取代苯并噁唑的合成方法进行了归纳总结. 文中所提及的各种方法优势互补, 适用于不同反应原料及条件下 2-取代苯并噁唑类化合物的合成.

随着 2-取代苯并噁唑类化合物的合成和应用研究的不断深入, 高耗能、高污染的传统合成方法, 逐渐被高效、绿色环保的合成方法如微波促进、无溶剂合成、固相合成以及非金属催化等所替代, 这也是 2-取代苯并噁唑类化合物合成方法的发展趋势. 相信在广大化学工作者的共同努力下, 还会有越来越多的新方法和新手段会不断应用于 2-取代苯并噁唑类化合物的合成中.

References

- [1] Razavi, H.; Palaninathan, S. K.; Powers, E. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2758.
- [2] (a) Gao, R.; Zhang, M.; Liang, T.; Wang, F.; Sun, W.-H. *Organometallics* **2008**, *27*, 5641.
(b) Gao, R.; Li, Y.; Wang, F.; Sun, W.-H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 4149.
- [3] Ge, F.; Wang, Z.; Wan, W.; Lu, W.; Hao, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3251.
- [4] Zhang, H. Z.; Zhou, C. H.; Geng, R. X.; Ji, Q. G. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1963 (in Chinese).
(张慧珍, 周成合, 耿蓉霞, 吉庆刚, 有机化学, **2011**, *31*, 1963.)
- [5] Kawashita, Y.; Nakamichi, N.; Kawabata, H.; Hayashi, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3713.
- [6] Haneda, S.; Gan, Z. B.; Eda, K.; Hayashi, M. *Organometallics* **2007**, *26*, 6551.
- [7] Xiao, L. W. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 878 (in Chinese).
(肖立伟, 有机化学, **2011**, *31*, 878.)
- [8] Cao, K.; Tu, Y. Q.; Zhang, F. M. *Sci. China Chem.* **2010**, *53*, 130.
- [9] Inamdar, S. M.; More, V. K.; Mandal, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 579.
- [10] Shavaleev, N. M.; Scopelliti, R.; Gumy, F.; Bunzli, J. G. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 6178.
- [11] Heravi, M. M.; Sadjadi, S.; Oskooie, H. A.; Shoar, R. H.; Bamoharram, F. F. *J. Chin. Chem. Soc.* **2008**, *55*, 890.
- [12] Kumar, A.; Maurya, R. A.; Ahmad, P. J. *Comb. Chem.* **2009**, *11*, 198.
- [13] Firouz, M. M.; Ghasem, R. B.; Hossein, I. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2543.
- [14] Balaswamy, G.; Srinivas K.; Pradeep P.; Sarangapani M. *Int. J. Chem. Sci.* **2012**, *10*, 619.
- [15] Ertan, T.; Yildiz, I.; Tekiner-Gulbas, B.; Bolelli, K.; Temiz-Arpaci, O.; Ozkan, S.; Kaynak, F.; Yalcin, I.; Aki, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *1*.
- [16] Wei, C. X.; Wu, D.; Sun, Z. G.; Chai, K. Y.; Quan, Z. S. *Med. Chem. Res.* **2010**, *19*, 925.
- [17] Soares, A. M. S.; Costa, S. P. G.; Goncalves, M. S. T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8189.
- [18] Zhou, H. J.; Wang, L. G.; Yin, B. S. *Chem. Res.* **2003**, *14*, 39 (in Chinese).
(周红军, 王立格, 尹帮少, 化学研究, **2003**, *14*, 39.)
- [19] Heravi, M. M.; Sadjadi, S.; Oskooie, H. A.; Shoar, R. H.; Bamoharram, F. F. *J. Chin. Chem. Soc.* **2008**, *55*, 890.
- [20] Boyle, K. E.; MacMillan, K. S.; Ellis, D. A.; Lajiness, J. P.; Robertson, W. M.; Boger, D. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1854.
- [21] Radi, M.; Saletti, S.; Botta, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4464.
- [22] Xiao, L.-W.; Zhang, M.; Sun, W.-H. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2010**, *25*, 1.
- [23] Mohammadpoor-Baltork, I.; Moghadam, M.; Tangestaninejad, S.; Mirkhani, V.; Zolfigol, M. A.; Hojati, S. F. *J. Iran. Chem. Soc.*

- 2008, 5, 65.
- [24] Lim, H. J.; Myung, D.; Lee, Y. C.; Jung, M. H. *J. Comb. Chem.* **2008**, 10, 501.
- [25] Bastug, G.; Eviolitte, C.; Markó, I. E. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3502.
- [26] Jeyanthi, P.; Pazhanisamy, P. *Int. J. ChemTech Res.* **2010**, 2, 1170.
- [27] Christina, P.; Stella, R.; Rajam, S.; Venkatraman, B. R. *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, 4, 2988.
- [28] Pottorf, R. S.; Chadha, N. K.; Katkevics, M.; Ozola, V.; Suna, E.; Ghane, H.; Regberg, T.; Player, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 44, 175.
- [29] Shoar, R. H.; Heidary, M.; Farzaneh, M.; Malakouti, R. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 1742.
- [30] Nadaf, R. N.; Siddiqui, S. A.; Lahoti, R. J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, 214, 155.
- [31] Chun, Y. S.; Lim, S. J.; Oh, S. J.; Moon, D. H.; Kim, D. J.; Cho, C. G.; Yoo, K. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, 29, 1765.
- [32] Gao, R.; Xiao, L.-W.; Hao, X.; Sun, W.-H.; Wang, F. S. *Dalton Trans.* **2008**, 5645.
- [33] Gu, L. J.; Jin, C.; Guo, J. M.; Zhang, L. Z.; Wang, W. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10968.
- [34] Wilfred, C. D.; Taylor, R. J. K. *Synlett* **2004**, 1628.
- [35] Wu, M.; Hu, X.; Liu, J.; Liao, Y.; Deng, G.-J. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2722.
- [36] Endo, Y.; Bäckvall, J. E. *Chem.-Eur. J.* **2012**, 43, 13609.
- [37] Jin, X.; Liu, Y.; Lu, Q.; Yang, D.; Sun, J.; Qin, S.; Zhang, J.; Shen, J.; Chu, C.; Liu, R. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 3776.
- [38] Nguyen, T. B.; Ermolenko, L.; Dean, W. A.; Al-Mourabit, A. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5948.
- [39] Boissarie, P. J.; Hamilton, Z. E.; Lang, S.; Murphy, J. A.; Suckling, C. J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6256.
- [40] Zhang, C. R.; Wang, L.; Ge, Y. L.; Ju, X. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, 27, 1432 (in Chinese).
(张成仁, 王柳, 葛燕丽, 巨修练, 有机化学, **2007**, 27, 1432.)
- [41] Bonnamour, J.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2665.
- [42] Evindar, G.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1802.
- [43] Gereon, A.; Frank, G. A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1661.
- [44] Saha, P.; Ramana, T.; Purkait, N.; Ali, M. A.; Paul, R.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8719.
- [45] Saha, P.; Ali, M. A.; Ghosh, P.; Punniyamurthy, T. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 5692.
- [46] Viirre, R. D.; Evindar, G.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3452.
- [47] Ueda, S.; Nagasawa, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 6411.
- [48] Sedelmeier, J.; Lima, F.; Litzler, A.; Martin, B.; Venturoni, F. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5546.
- [49] Suresh, D.; Dhakshinamoorthy, A.; Pitchumani, K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6415.
- [50] Wu, G.; Zhou, J.; Zhang, M.; Hu, P.; Su, W. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 8964.
- [51] Mao, Z.; Wang, Z.; Xu, Z.; Huang, F.; Yu, Z.; Wang, R. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3854.
- [52] Yu, D.; Lu, L.; Shen, Q. *Org. Lett.* **2013**, 15, 940.
- [53] Zhang, W.; Zeng, Q.; Zhang, X.; Tian, Y.; Yue, Y.; Guo, Y.; Wang, Z. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4741.
- [54] Gerelle, M.; Dalencon, A. J.; Willis, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1954.
- [55] Ranjit, S.; Liu, X. G. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 1105.
- [56] Xie, K.; Yang, Z.; Zhou, X.; Li, X.; Wang, S.; Tan, Z.; An, X.; Guo, C. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1564.
- [57] Inomata, H.; Ogata, K.; Fukuzawa, S.; Hou, Z. M. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3986.
- [58] Teo, Y. C.; Riduan, S. N.; Zhang, Y. G. *Green Chem.* **2013**, 15, 2365.
- [59] Xu, D.; Wang, W.; Miao, C.; Zhang, Q.; Xia, C.; Sun, W. *Green Chem.* **2013**, 15, 2975.
- [60] Guo, S.; Qian, B.; Xie, Y.; Xia, C.; Huang, H. *Org. Lett.* **2011**, 13, 522.
- [61] Chen, S.; Zheng, K.; Chen, F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6297.
- [62] Inomata, H.; Toh, A.; Mitsui, T.; Fukuzawa, S. I. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4729.
- [63] Viirre, R. D.; Evindar, G.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3452.
- [64] Wu, X.-F.; Neumann, H.; Neumann, S.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3040.
- [65] Gadakh, A. V.; Pandit, C.; Rindhe, S. S.; Karale, B. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 5572.
- [66] Guru, M. M.; Ali, M. A.; Punniyamurthy, T. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1194.
- [67] Marsden, S. P.; McGonagle, A. E.; McKeever-Abbas, B. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2589.
- [68] Okitsu, T.; Nagase, K.; Nishio, N.; Wada, A. *Org. Lett.* **2012**, 14, 708.
- [69] Chen, C.-Y.; Andreani, T.; Li, H. *Org. Lett.* **2011**, 13, 63.

(Qin, X.)