新型去氢枞基1,3,4-噁二唑的合成与表征

韩春蕊[1,2],宋湛谦[1,2],商士斌[1,2],高　宏[1,2]
(1.中国林业科学研究院林产化学工业研究所,江苏 南京 210042;
2.国家林业局林产化学工程重点开放性实验室,江苏 南京 210042)

摘要:以去氢枞酸为原料,经酰化得到酰氯,酰氯与85%(质量分数)水合肼反应制备出去氢枞酰肼,去氢枞酰肼再与5种芳香酰氯反应得 N,N'-二酰基肼,其再经 $POCl_3$ 脱水闭环反应,合成了5种新的2-去氢枞基-5-芳基-1,3,4-噁二唑。研究了合成反应条件;每步收率均在75%以上。

关键词:去氢枞基;酰肼;噁二唑;芳基;合成

中图分类号:TQ225.24　**文献标识码**:A　**文章编号**:0253-4320(2007)08-0042-03

Synthesis and characterization of novel dehydroabietyl-1,3,4-oxadiazoles

HAN Chun-rui[1,2], *SONG Zhan-qian*[1,2], *SHANG Shi-bin*[1,2], *GAO Hong*[1,2]
(1.Institute of Chemical Industry of Forest Products, CAF, Nanjing 210042, China;
2.Key and Open Laboratory of Forest Chemical Engineering, SFA, Nanjing 210042, China)

Abstract: Five novel 2-dehydroabietyl-5-aryl-1, 3, 4-oxadiazoles were synthesized by cyclization of N, N'-diacylhydrazines with $POCl_3$. N, N'-diacylhydrazines were obtained via reacting dehydroabietyl hydrazine, which is prepared by dehydroabietic acid with PCl_3 or $SOCl_2$ and then 85% (mass ratio) $NH_2NH_2 \cdot H_2O$, with aryl chloride. The synthesis conditions were studied, and the yield of every step is more than 75%.

Key words: dehydroabietyl; hydrazine; oxadiazole; aryl; synthesis

将松香歧化后分离提纯可得到高纯度去氢枞酸,去氢枞酸本身具有一定生物活性,而且化学结构中存在多个手性中心和共轭双键,通过对去氢枞酸改性可以合成多种具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗溃疡等生物活性的化合物[1-4]。去氢枞酸是天然产物,从它得到的新化合物一般具有可降解、容易回收等特点,还有可能取代部分石油化工产品,故功能性去氢枞酸新化合物受到重视[5-8]。1,3,4-噁二唑类杂环化合物具有杀虫、杀菌、抗癌、抗病毒、消炎等多种生物活性[9-12],用途广泛,近年来研究者合成了含吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、芳基等多种1,3,4-噁二唑杂环化合物[13-14],但稠环类1,3,4-噁二唑类化合物的研究却较少,将1,3,4-噁二唑结构引入到具有一定生物活性的稠环天然产物结构分子中,不但使原料绿色化,降低了产品成本,而且有望得到高活性的稠环类1,3,4-噁二唑生物活性化合物。笔者以去氢枞酸为原料,在其分子中引入1,3,4-噁二唑结构,以期得到高效、低毒、绿色的生物活性化合物。

1 实验部分

1.1 反应步骤

具体反应步骤如图1所示。

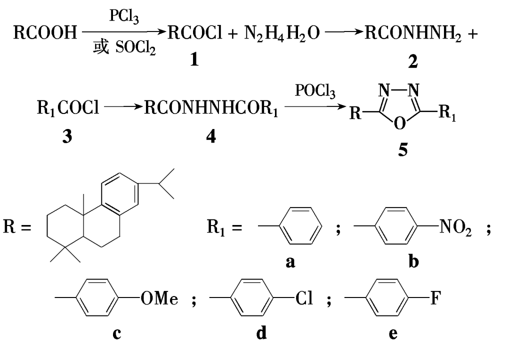

图1　合成路线

1.2 仪器与试剂

XT5显微熔点测定仪;MAGNA-IR 550型傅里叶变换红外光谱仪;R-1500型核磁共振波谱仪($CDCl_3$ 为溶剂);PE-240C元素分析仪;LGJ-10冷

收稿日期:2007-05-20

作者简介:韩春蕊(1980-),女,博士生;宋湛谦(1942-),男,研究员,博士生导师,中国工程院院士,从事生物质资源的化学改性和应用,特别是松脂资源的深加工利用研究,通讯联系人,zqsong@public1.ptt.js.cn。

冻干燥机;EYELA-1001 旋转蒸发仪。脱氢枞酸纯度大于 90%,其他试剂均为 AR 级。

1.3　实验步骤

去氢枞酰氯(**1**)和芳基酰氯(**3**)的合成:化合物 **1** 和 **3** 的合成方法参考文献[15]。去氢枞酰氯收率 90.1%,红外光谱,cm^{-1}:2 960,2 930,2 868,1 788,1 613,1 495,1 469,1 381。

去氢枞酰肼(**2**)的合成:在三口烧瓶中加入 12 mmol 85%(质量分数)水合肼、100 mL 四氢呋喃(THF),滴加 10 mmol 去氢枞酰氯和 10 mmol 碳酸钠,室温反应 2 h,水洗,重结晶,得白色粉末。收率 86.2%,熔点 181.7 ~ 183.7℃,红外光谱,cm^{-1}:3 400 ~ 3 300,1 618,1 500,1 088,950。

N,*N'*-二酰肼(**4a ~ 4f**)的合成:在三口烧瓶中,加入 10 mmol 去氢枞酰肼,150 mL THF,室温下缓慢滴加 10 mmol 溶于溶剂中的芳酰氯和 10 mmol 碳酸钠,回流反应 4 ~ 7 h,薄层色谱(TLC)跟踪反应,反应结束后蒸干溶剂,水洗,重结晶得到化合物 **4**。化合物 **4** 的物理性质和 IR、^1H-NMR分析结果分别如表 1 和表 2 所示。

表 1　化合物 4 的物理性质

化合物	熔点/℃	产率/%
4a	224.3 ~ 225.5	78.8
4b	166.5 ~ 168.7	79.5
4c	161.0 ~ 163.6	75.4
4d	157.6 ~ 158.7	86.3
4e	171.7 ~ 173.8	82.1

表 2　化合物 4 的表征

化合物	红外,ν/cm^{-1}	^1H-NMR,δ
4a	N—H,3434;CH_3,2955,2930,2873;C═O,1618	8.83(s,2H,NH),7.52 ~ 7.98(m,5H,ArH),6.89 ~ 7.22(m,3H,ArH)
4b	N—H,3279;CH_3,2971,2930,2873;C═O,1618	8.82(s,2H,NH),8.24 ~ 8.37(m,4H,ArH),6.88 ~ 7.18(m,3H,ArH)
4c	N—H,3413;CH_3,2950,2930,2868;C═O,1613	8.80(s,2H,NH),6.89 ~ 7.87(m,7H,ArH),3.73(m,3H,OCH_3)
4d	N—H,3413;CH_3,2952,2930,2867;C═O,1618	8.92(s,2H,NH),7.47 ~ 7.87(m,4H,ArH),6.92 ~ 7.18(m,3H,ArH)
4e	N—H,3439;CH_3,2951,2930,2868;C═O,1618	8.86(s,2H,NH),6.89 ~ 7.97(m,7H,ArH)

1,3,4-噁二唑(**5a ~ 5f**)的合成:将 5 mmol 化合物 **4** 加入到盛有 12.5 mL $POCl_3$ 的烧瓶中,回流反应 5 ~ 8 h,TLC 跟踪,冷却到室温,倒入冰水中,过滤,水洗,重结晶,得到目标化合物 **5**。化合物 **5** 的物理性质和 IR、^1H-NMR、元素分析分别见表 3 和表 4。

表 3　化合物 5 的物理性质

化合物	外观	熔点/℃	产率/%
5a	淡紫色晶体	196.8 ~ 197.4	90.4
5b	无色晶体	202.6 ~ 203.8	84.7
5c	无色晶体	206.7 ~ 207.2	88.1
5d	淡黄色晶体	192.1 ~ 193.3	86.4
5e	淡红晶体	200.5 ~ 201.4	89.3

表 4　化合物 5 的表征

化合物	IR,ν/cm^{-1}	^1H-NMR,δ	元素分析(计算值)/%		
			C	H	N
5a	CH_3,2955,2930,2868;C═N,1633;C—O—C,1104	6.88 ~ 7.48(m,8H,ArH)	80.91(80.96)	8.12(8.05)	6.92(6.99)
5b	CH_3,2953,2930,2867;C═N,1633;C—O—C,1176	7.77 ~ 8.24(m,4H,ArH),6.95 ~ 7.31(m,3H,ArH)	72.21(72.28)	7.12(7.01)	9.35(9.43)
5c	CH_3,2950,2935,869;C═N,1618;C—O—C,1176	6.89 ~ 7.29(m,7H,ArH),3.89(m,3H,OCH_3)	77.99(78.10)	7.92(7.96)	6.68(6.51)
5d	CH_3,2951,2930,2868;C═N,1639;C—O—C,1098	6.98 ~ 7.28(m,7H,ArH)	74.61(74.55)	7.23(7.18)	6.42(6.44)
5e	CH_3,2950,2930,2867;C═N,1613;C—O—C,1098	6.85 ~ 7.31(m,7H,ArH)	77.39(77.48)	7.53(7.47)	6.72(6.69)

2　结果与讨论

酰肼的合成一般采用将酯转化为相应酰肼的方法,但去氢枞酸分子骨架较大,其酯的活性很低,很难由酯转化为酰肼。笔者采用去氢枞酰氯与质量分数 85%水合肼反应的方法,低温下便得到去氢枞酰肼。因为所用肼为水合肼,为防止酰氯水解而产生副反应,滴加方式为去氢枞酸滴加到质量分数 85%水合肼中,同时用加入缚酸剂,提高产率,该方法简便易行,收率高。

噁二唑衍生物的合成方法一般有：①肼与羧酸直接在脱水剂如三氯氧磷、多聚磷酸等作用下进行加热反应；②酰肼与酰氯反应生成二酰肼，再在三氯氧磷、多聚磷酸存在下关环。笔者对2种方法都进行了摸索，但方法①副反应很多，造成关环不彻底，产率很低。环合剂的选择上，本文中选用 $POCl_3$ 即作为环合剂又是溶剂的方法，因为以多聚磷酸为环合剂的反应中，易出现焦化或降解等副反应。

参考文献

[1] Zheng L, Zhang S, Zheng L, *et al*. Sulphonated dehydrogenated sylvate, the preparation and use: US, 0162341, A1[P]. 2004 - 08 - 19.

[2] 王延，宋湛谦. *N*-脱氢枞基氨基酸类两性表面活性剂合成及其结构与性质关系研究[J]. 林产化学与工业，1996，16(3)：1 - 6.

[3] Gigante B, Santos C, Silva A M, *et al*. Catechols from abietic acid-synthesis and evaluation as bioactive compounds[J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2003, 11(8): 1631 - 1638.

[4] Alvarez E J, Chahboun R, Gurdia J J, *et al*. New route to 15-hydroxydehydroabietic acid derivatives: Application to the first synthesis of some bioactive abietane and nor-abietane type terpenoids[J]. Tetrahedron Letters, 2006, 47(15): 2577 - 2580.

[5] 王恒山，张业，李芳耀，等. 脱氢松香酸甲酯呋喃衍生物的合成与表征[J]. 精细化工，2005，21(9)：73 - 75.

[6] Fonseca T, Gigante B, Marques M M, *et al*. Synthesis and antiviral evaluation of benzimidazoles, quinoxalines and indoles from dehydroabietic acid. [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2004, 12: 103 - 112.

[7] 段文贵，岑波，赵树凯，等. 去氢枞酸基新型甜菜碱类两性活性剂的合成[J]. 现代化工，2004，24(4)：39 - 42.

[8] 童碧海，农容丰，王恒山，等. 两种脱氢松香基喹啉衍生物的合成与表征[J]. 精细化工，2005，21(5)：81 - 83.

[9] Gaonkar S L, Rai K M L. Prabhuswamy B. Synthesis and antimicrobial studies of a new series of 2-{4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl) ethoxy] phenyl}-5-substituted-1, 3, 4-oxadiazoles [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 41(7): 841 - 846.

[10] Li Y, Liu J, Zhang H Q, *et al*. Stereoselective synthesis and fungicidal activities of (*E*)-α-(methoxyimino)-benzeneacetate derivatives containing 1, 3, 4-oxadiazole ring[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, 16(8): 2278 - 2282.

[11] Macaev F, Rusu G, Pogrebnoi S, *et al*. Synthesis of novel 5-aryl-2-thio-1, 3, 4-oxadiazoles and the study of their structure-anti-mycobacterial activities[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2005, 13(16): 4842 - 4850.

[12] El-Emam Ali A, Al-Deeb Omar A, Al-Omar Mohamed, *et al*. Synthesis, antimicrobial, and anti-HIV-1 activity of certain 5-(1-adamantyl)-2-substituted thio-1, 3, 4-oxadiazoles and 5-(1-adamantyl)-3-substituted aminomethyl-1, 3, 4-oxadiazoline-2-thiones[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2004, 12(19): 5107 - 5113.

[13] Aboraia A S, Abdel-Rahman H M, Mahfouz N M, *et al*. Novel 5-(2-hydroxyphenyl)-3-substituted-2, 3-dihydro-1, 3, 4-oxadiazole-2-thione derivatives: Promising anticancer agents[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2006, 14(4): 1236 - 1246.

[14] Kushnir S R, Borisovan V, Radbil A B, *et al*. Synthesis of dehydroabietic chloride[J]. Russian Journal of Applied Chemistry, 2003, 76(11): 1795 - 1797. ■

（上接第 41 页）

较大差别。具体到上述膜耦合光催化氧化过程中，可能是由于耦合分离膜对光催化处理过程中目标污染底物阿特拉津及其主要的光催化降解中间产物所具有的不同选择分离能力所致。黑暗条件下的空白实验也证实了以上观点。

可以认为，对光催化降解过程中的污染底物和反应中间产物不同的耦合分离截留效果是导致本实验不同的光催化耦合分离膜反应器耦合处理工艺特性发生显著变化的根本原因。

参考文献

[1] 赵峰，魏宏斌，徐迪民. 固定相光催化氧化技术的研究与进展[J]. 化工环保，2002，22(6)：328 - 332.

[2] De Smet K, Vankelecom I F J, Jacobs P A. Filtration coupled to catalysis: A way to perform homogeneous reactions in a continuous mode [C]//Proceedings of Euromembrane 2000, Book of Abstracts, Ma'ale Hachamisha Kibbutz Hotel, Hills of Jerusalem, Israel, 2000: 356 - 361.

[3] Kotova S L, Rumjantseva T N, Solovieva A B, *et al*. Porphyrins immobilized on sulfocationic membranes as photosensitizers in singlet oxygen generation[C]//Proceedings of Euromembrane 2000, Book of Abstracts, Ma'ale Hachamisha Kibbutz Hotel, Hills of Jerusalem, Israel, 2000: 355 - 357.

[4] Solovieva A B, Rumjantseva T N, Kirjukhin Y I. Porphyrin containing membrane photocatalytic systems for steroid olefine oxidation[C]//Proceedings of Euromembrane 2000, Book of Abstracts, Ma'ale Hachamisha Kibbutz Hotel, Hills of Jerusalem, Israel, 2000: 345 - 355.

[5] Bellobono I R. Photosynthetic membranes in industrial waste minimization and recovery of valuable products[M]//Caetano A. Membrane Technology Applications to Industrial Wastewater Treatment. Kluwer: Dordrecht, 1995: 17 - 19.

[6] Molinari R, Borgese M, Drioli E. Hybrid processes coupling photocatalysis and membranes for degradation of organic pollutants in water[J]. Catal Today, 2002, 75: 77 - 85.

[7] Lee S A, Choo K H, Lee C H. Use of ultrafiltration membranes for the separation of TiO_2 photocatalysts in drinking water treatment[J]. Ind Eng Chem Res, 2001, 40: 1712 - 1719.

[8] Ollis D F. Integrating photocatalysis and membrane technologies for water treatment: Advanced membrane technology[J]. Ann New York Acad Sci, 2003, 984: 65 - 84.

[9] Bae E, Choi W. Highly enhanced photoreductive degradation of perchlorinated compounds on dye-sensitized metal/TiO_2 under visible light[J]. Environ Sci Technol, 2003, 37(1): 147 - 152.

[10] Molinari R, Pirillo F, Falco M. Photocatalytic degradation of dyes by using a membrane reactor[J]. Chemical Engineering and Processing, 2004, 43: 1103 - 1114. ■