



恶唑类化合物的合成方法 综述

Prepared on 22 November 2020

第一章：恶唑类化合物的合成方法综述

1.引言：

含有两个杂原子且其中一个杂原子为 N 的五元环体系叫唑,数目很多。根据杂原子在环中位置不同,有可分为 1, 2-唑和 1, 3-唑。五元环中杂原子为 N、O 的化合物是恶唑类化合物, 其种类较多, 有恶唑(1)、恶唑啉(2)、恶唑烷(3)、恶唑酮、苯并恶唑(4)等。

恶唑类化合物是一类重要的杂环化合物, 一些具有恶唑环的化合物具有生物活性^[1]。例如 2-氨基恶唑具有杀真菌、抗菌、抗病毒作用^[2]。同时它们在中间体、药物合成中也具有广泛的用途^[3, 4, 5]。分子结构中含有恶唑环的聚苯并恶唑(5)是耐高温的高聚物^[6]。

恶唑(1)是 1, 3 位含有 O、N 原子的五元环,为有像吡啶一样气味且易溶于水的液体, 是非常稳定的化合物, 它在热的强酸中很稳定, 不发生自身氧化反应, 不参与任何的正常的生物化学过程。其二氢和四氢杂环化合物叫做恶唑啉或 4, 5-二氢恶唑啉(2)和恶唑烷或四氢恶唑啉(3)。

虽然恶唑环这个名称还是 Hantzsch 在 1887^[1]年确定的, 但一向没有人作过大量深入的研究, 因为这个环系不常见于天然产物中, 而且制备也相当困难。直到青霉素的出现, 才推动了恶唑的研究。青霉素本身虽没有恶唑环, 但它最初是疑为是属于这个环系的。青霉素实际含有一个噻唑环, 而恶唑是噻唑的氧的类似物。因为青霉素是一个很重要的药品, 研究的范围也由噻唑推广到了恶唑。下面我们就将恶唑类化合物的合成方法进行综述。

2.合成方法

恶唑类化合物可由提供 N, O 原子的化合物来合成。

法合成恶唑环

1947 年由 Cornfort 等人首次合成第一个含有恶唑环的化合物^[7]。其过程如下：

据此设计合成恶唑-4-羧酸乙酯的路线如下^[7]。

. 碱催化酰氨基磺酰烯关环合成法

用 3-酰氨基-2-碘-1-苯磺酰烯在碱催化下关环可得到恶唑化合物^[8]。

. 由西佛碱氧化法合成

在温和的反应条件下，用二醋酸碘苯作氧化剂可以以良好产率将西佛碱氧化生成 2-芳基-5-甲氧基恶唑化合物^[9]。

下表为相同合成反应所对应的反应物、生成物与产率：

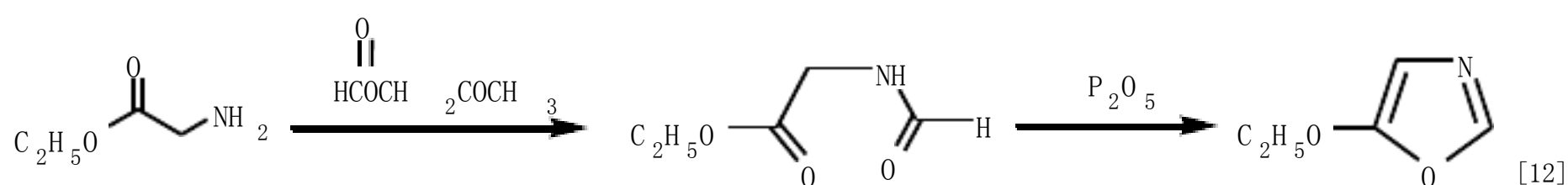
表 1

用 α -酰氨基羰基化合物脱水环合合成

α -酰氨基羰基化合物脱水环化是恶唑的重要合成方法。

2.4.1. Robinson-Gabriel 法合成

Robinson-Gabriel 法是合成恶唑的一种典型方法，将 α -酰氨基取代的酮由 H_2SO_4 或 P_2O_5 、 SOCl_2 、 PCl_5 等脱水剂处理，环合而成恶唑环（ α -酰氨基取代的酮经过酮肟还原、酰化来制备），通过示踪原子 ^{18}O 表明恶唑中的氧来自酰氨基^[11]。



采用此法环合收率高。作为原料的酰氨基酮除用肟来制备外，亦很易从 α -氨基酸和酸酐作用取得：

如果原料改用酰基取代的氨基酸酯，则环合生成相应的烷氧基取代的恶唑。

用达金—韦斯特（Dakin-West）^[13] α -氨基酸和乙酸酐（在吡啶或碱存在下）反应，氨基被酰化后进一步反应得到环状酸酐—氮杂内酯（6），它的活泼 CH 原子团在碱的影响下失去质子，碳原子成为碳负离子，它再和酸酐作用形成新的 C-C 键，水解脱羧得到 α -酰氨基酮（7）。 α -酰氨基酮（7）进一步脱水得到恶唑^[14]。

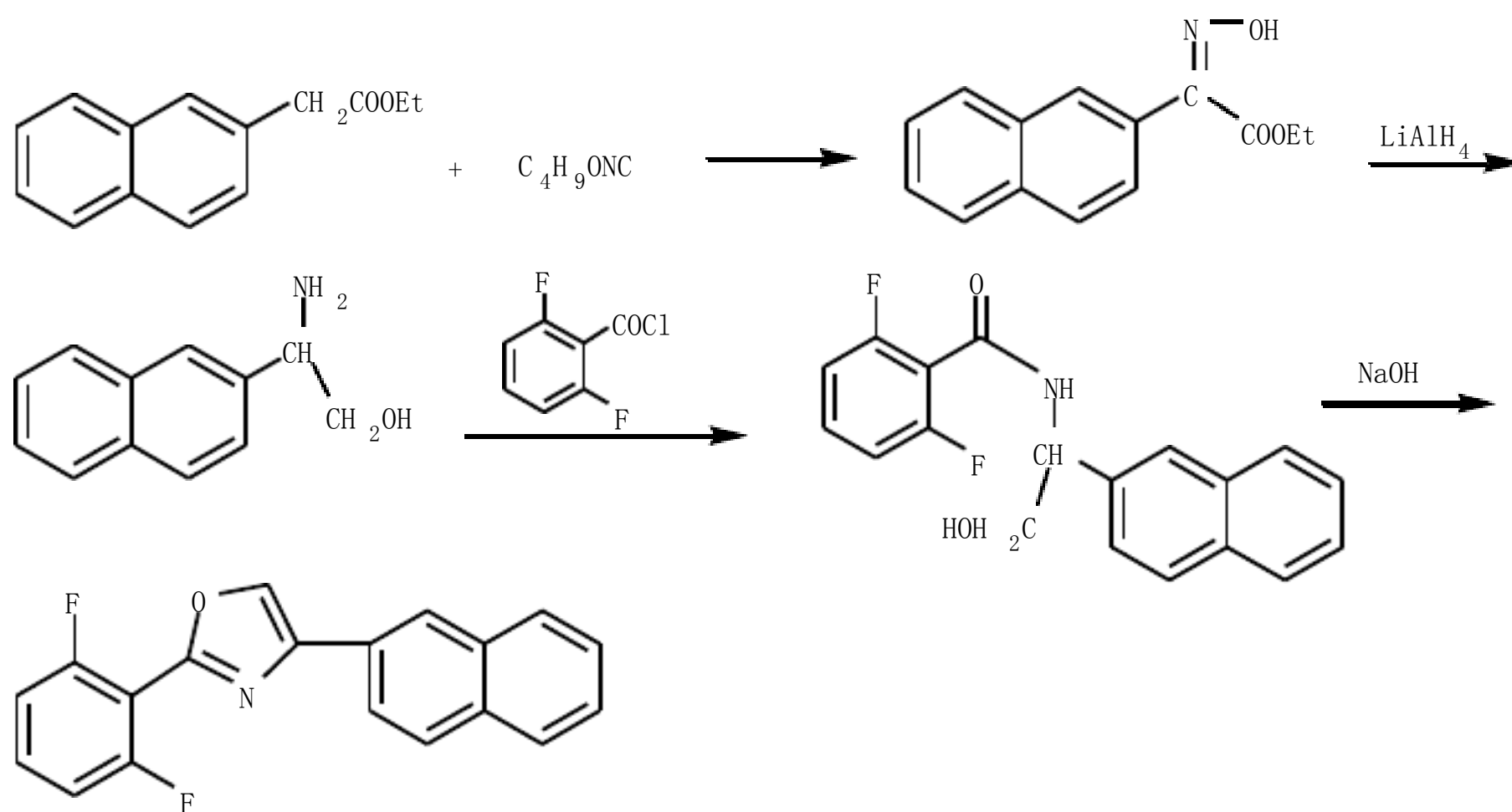
二芳基恶唑由芳基羧酸先制成酰氯，然后和氨基醇反应成含羟基的酰胺，再经羟基

氧化成醛，最后由 POCl_3 脱水环合^[15]而得。

后来人们对此进行了改进，在碱性条件下,不经过羟基氧化而直接由 α -羰基和与羟基相邻的碳原子结合而形成恶唑。若恶唑环处于两个芳环之间时，可利用上述改进的方法通过芳基酰胺可以和醛基羧酸^[16]、醛基羧酸甲酯^[17]或乙酯先生成中间体，然后再进一步接环，环合衍生得到恶唑。芳基酰胺和醛基羧酸甲酯反应式如下：

当使用 CHOCOOH 时，在经溴代噻吩接环后，需要将羧酸甲酯化（先经氯化亚砷酰化，再经甲醇酯化）。后续反应相似，可制得下列同系物。

如果采用芳基乙酸酯为原料，经异氰酸酯作用后得到酮肟，再经还原成胺，酰化成 β -酰氨基醇后接环，同样经过碱作用环合而成恶唑^[18]。反应式如下：



如果芳基酰胺和 $\text{ClCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ 反应，可以同样合成恶唑。生成的中间体需在三氧化铝作用下接环，在 NaOH 作用下环合，得到恶唑^[17, 18]。

邻氨基酚与乙酸酐作用，首先 N -乙酰化，而后在较高温度下与相邻的羟基脱水环合，生成 2-甲基苯并恶唑^[19]。

有邻氨基对甲苯酚与羟基丁二酸在酸性催化剂作用下脱水，环合得到双 5-甲基苯并恶唑乙烯

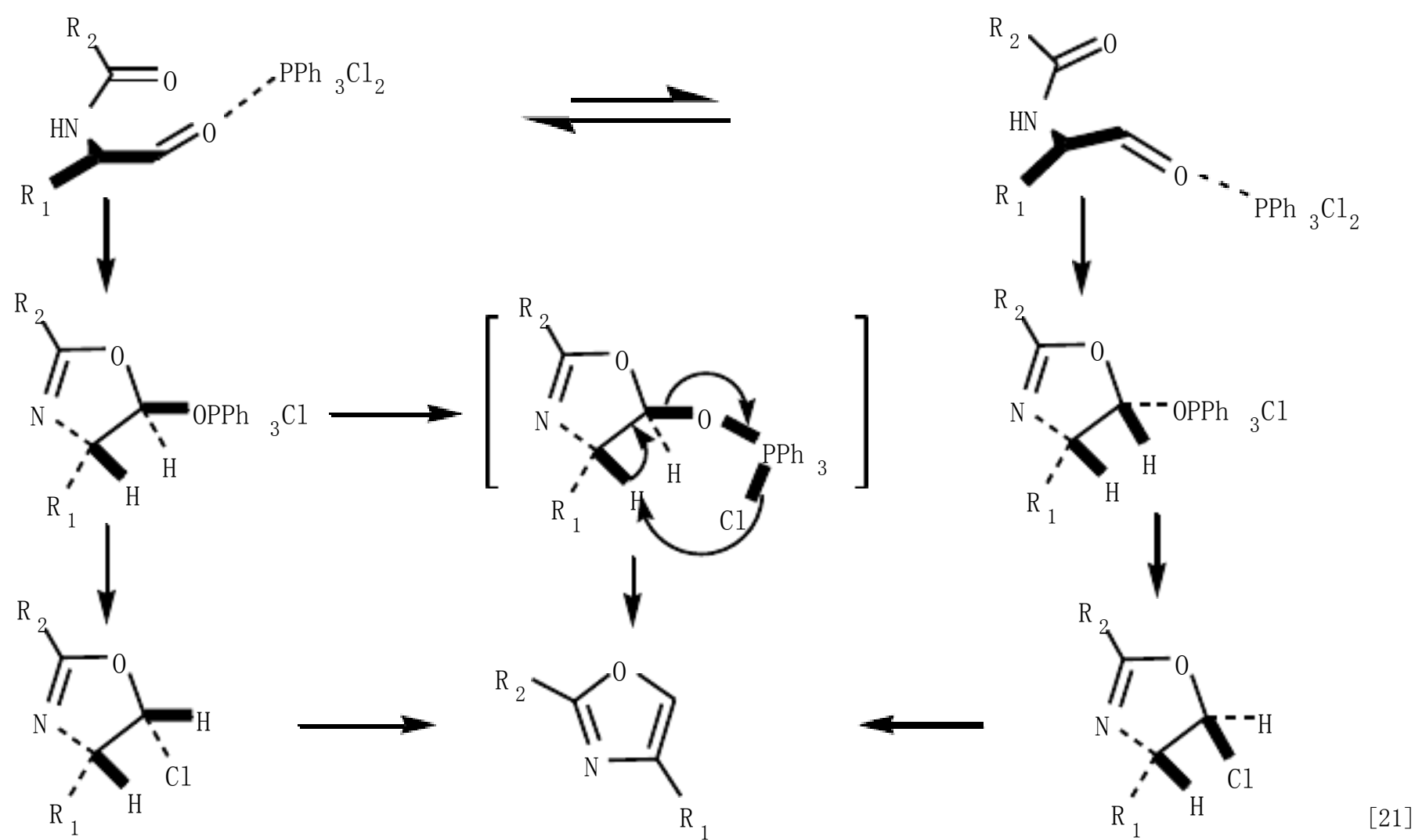
2. 4. 2. Hoffman法合成

α -酰氨基醛类化合物在三苯基磷，六氯乙烷作用下脱水环合得到 2，4-二取代恶唑类化合物。对于利用 α -酰氨基丙酮脱水环化这种常用方法，Hoffmann等人将此进行改进,放弃了条件剧烈的 H_2SO_4 或 P_2O_5 、 SOCl_2 、 PCl_5 等等,而使用比较温和的三苯基磷和六氯乙烷作为环合试剂。

Sibi和Mentzel, M. 和Hoffmann [20]等人采用此法合成了2-4-二取代恶唑。

i) 羰基二咪唑, N-甲基-O-羟甲基-氨基氢氧化物, CH_2Cl_2 ; ii) : HCl 乙醚; iii) : R_2 的氯代酸, TEA, CH_2Cl_2 or R_2 酸, 羰基二咪唑, 吡啶, CH_2Cl_2 ; iv) : LAH, THF.

此类反应的机理如下：



下表为此类反应对应产物的产率：

表 2

产物	产率 %	产物	产率 %
	79		81
	76		76
	94		91

2. 4. 3舒雷德（Wrede）法合成

符雷德 (Wrede) [22]用 α -氨基酸和乙酸酐及乙酸钠共热,然后在 100℃用五氯化磷处理,则发生环化作用得到 2,5-二甲基恶唑。

这个方法实际上是由两个反应组合成的:即由达金—韦斯特 (Dakin-West) α -酰氨基酮合成和罗宾森—加布里埃尔 (Robinson-Gabriel) 恶唑合成两个反应组合。这个方法由于产率低,所以没有实用价值。

2.4.4 周培根法合成

在2004年,周培根[23]等人利用色氨酸与取代的苯甲酸在DCC 催化下脱水缩合得到酰胺,再通过DDQ 苄位氧化和分子内环合生成5-(3^H吡啶基)恶唑。

其中: $R_1 = \text{Me 或 Et}$, $R_2 = \text{H 或 OH}$, $R_3 = \text{H 或 OH 或 OCH}_3 \text{ 或 Cl}$ 。

以丙酰乙酸乙酯(8)为原料,经溴化得到4-溴丙酰乙酸乙酯(9),3与苯甲酰胺在甲苯中回环合得到2-(5甲基-2-苯基-4-恶唑)-乙酸乙酯(10),用氢化铝锂还原(10),即得2-(5甲基-2-苯基-4-恶唑)-乙醇(11)[24]。

2.5 用马来二腈合成

在典型的缩氨酸偶联条件下,用氨基马来二腈和羧酸制备酰胺,然后关环得到 5-氨基恶唑[25]。

用一个 α -卤代羰基物组分(或等价物)和一个能提供 C-2 与氮原子的体系来合成

2.6.1 用 α -卤代羰基物组分与提供 C-2 氮原子的三原子体系反应合成恶唑。

α -卤代酮和酰胺进行缩合法是一种合成恶唑重要的方法。 α -卤代酮是合成恶唑最重要的原料,例如氯丙酮与乙酰胺作用可得 2,4-二甲基恶唑。

此法产率低,不宜用于恶唑的合成,更好用于噻唑的制备。

2.6.2 用羟基酮合成

用 2-羟基酮和甲酰胺反应得 4, 5-二酯恶唑，水解脱羧后得恶唑，环上的氧原子来源于 2-羟基酮^[26]。例如安息香与甲酰胺的反应可视为恶唑的一般合成方法^[27]。与氰胺反应得 2-氨基恶唑^[28]。

以L-天门冬氨酸单甲酯为原料,经过氨的苄基化，Dakin-West反应，三氯氧磷脱水环合，氢化锂铝还原反应得到化合物2-（5-甲基-2-苯基-4-恶唑）-乙醇^[29]

用来源于异氰阴离子的酰基化得到 α-异氰基羰基化合物自发的关环得到恶唑类化合物来源于部分异氰的阴离子的酰基化产物自发关环得到取代恶唑^[30]。

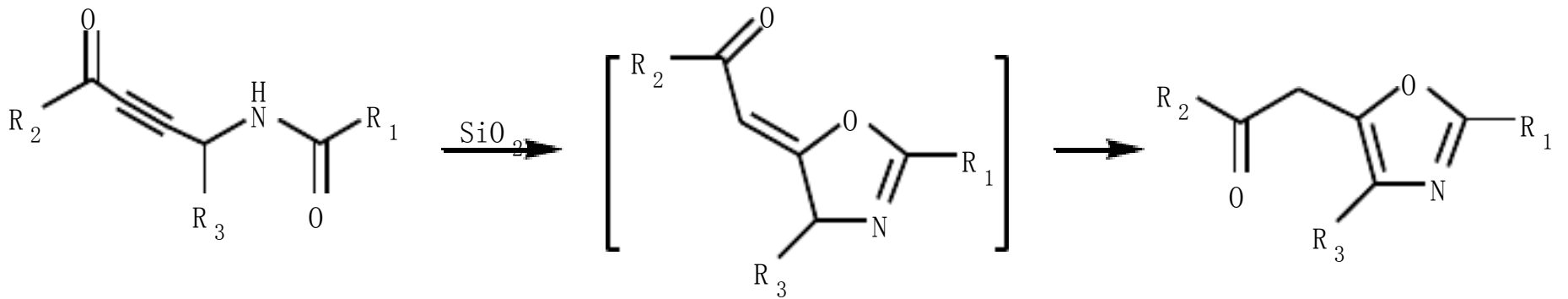
恶唑也可由异氰基乙酸乙酯的酰基化制得^[31]的甘氨酸的氨基氯化衍生物在碱性催化下关环生成。

贾谱 (Japp)^[32]等人利用二苯乙醇酮 (benzoin)和腈在浓硫酸存在的条件下作用，同样得到 4, 5-二苯基恶唑。

HCN 得到 4, 5-二苯基恶唑。乙腈、丙腈和苄腈得到相似产率的恶唑衍生物。这个反应可能是以二苯乙醇酮的烯醇式进行反应，加于碳—氮叁键，再脱水环化。

丙炔酰胺的环异构化合成恶唑

适量羰基类化合物的 SiO₂ 催化将丙炔酰胺环异构化合成相应的 2, 5-二取代或 2, 4, 5-三取代恶唑化合物，获得较好的产率^[33]。反应如下：



例如：二氧化硅催化将丙炔酰胺酮类化合物转化为 2, 5-二取代恶唑^[34]。

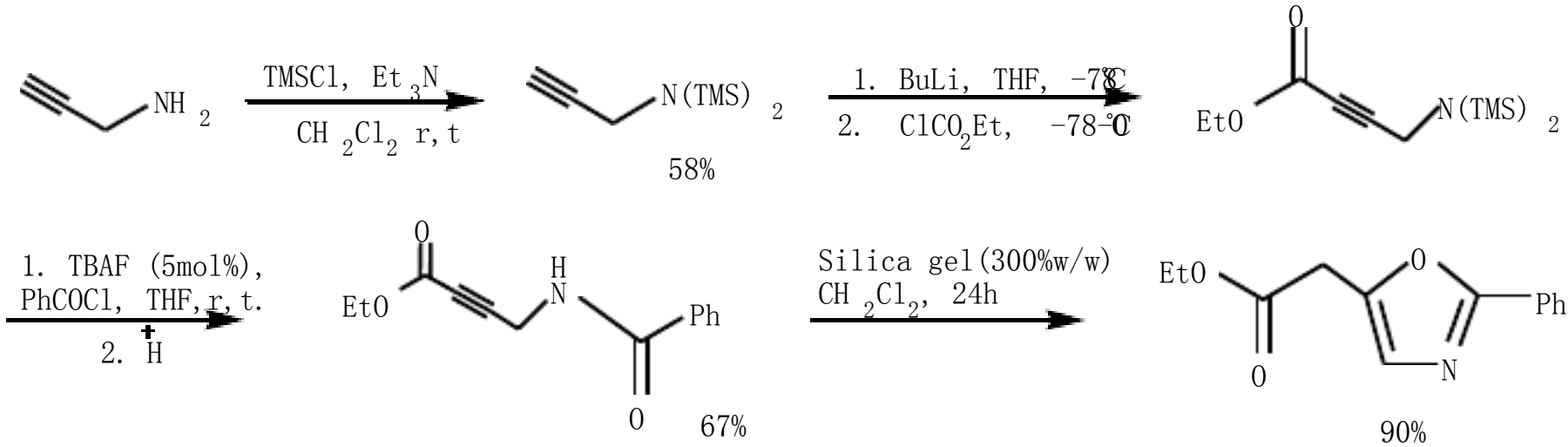
下表为此类反应 R 不同时对应产物的产率：

表 3

R	Ph (a)	Vinyl (b)	t-Bu	Et (d)	OEt (e)
---	--------	-----------	------	--------	---------

产物 12 产率%	98	47	87	90	91
产物 13 产率%	52	71	56	52	83
产物 14 产率%	71	84	83	70	93
产物 15 产率%	> 99	87	> 99	32	0

二氧化硅催化将丙炔酰胺醛类化合物转化为恶唑-5-乙酸性化合物^[35]。



具有不同炔基的化合物在二氧化硅催化下可区域选择性得到恶唑类化合物。例如用此法可合成 2，4，5-三取代多不饱和恶唑^[36]。

用重氮羰基化合物来合成

卡宾或类卡宾与腈进行环加成可生成恶唑环类化合物。卡宾（或类卡宾，可用金属催化剂）与 α-重氮羰基化合物制得，与氰基环加成生成恶唑。 α-重氮酮和 α-重氮酯都可以使用。例如有重氮酯反应生成 5-氧代恶唑^[37]。

.由 β-酮基叠氮化物与异硫脲芳基化合物合成

该法主要用于合成 2-N-芳基恶唑类化合物^[38]。由 β-酮基叠氮化物与异硫脲芳基化合物在三苯基磷催化加热下脱去 N₂ 得到。合成途径如下：

其反应机理为：

下表为该类反应对应的产率：

表 4

.用热分解或光解三唑或异恶唑合成

热分解或光解三唑或异恶唑失去一分子 N₂ 或 CO₂ 可得到恶唑^[39]。

另外，1，3-二羟基丙酮在该反应条件下，可与氨反应得到类似得 2，5-二氢-4-羟甲基恶唑

.戴维森 (Davidson) 酮醇 (偶姻) 合成恶唑^[43]

苯酮醇乙酸酯或苯酮醇苯甲酸酯用乙酸铵的冰醋酸溶液处理得到 2-甲基-4，5-二苯基恶唑或 2，4，5-三苯基恶唑。

2，4，5-三烷基恶唑可用类似的方法合成。例如由脂肪族酮的 O—酰基衍生物由脂肪族烯二醇的二酯类和乙酸乙铵作用。

这个反应的范围可扩展到 α -乙酰基乙酰乙酸乙酯和 α -氯代乙酰乙酸乙酯，它们和乙酸铵作用得到 2，4-二甲基恶唑-5-羧酸酯。如下所示：

.自身异构化合成

恶唑-4-醛、酮^[44]和 5-异氧基-4-酰基恶唑^[45]得热平衡发生在较低的温度 (90℃-120℃)，生成更稳定的异构体羰基化合物，中间体可能是季氰-烯醇盐。

综上所述，合成恶唑类化合物得方法很多。可以由酰氨基、酮类、醇类、卤代羰基类、腈类、异腈类、三唑、异恶唑类、丙炔酰氨基羰基类化合物、叠氮化合物等试剂为原料来合成恶唑类化合物。也可以发生自身异构化得到恶唑。在众多方法中，用 α -酰氨基羰基化合物经脱水剂处理环合成恶唑类化合物是一种普遍、且较常用得方法，其中最典型得方法是 Robinson-Gabrie 合成法。

3. 参考文献：

1. 花文廷. 杂环化学. 北京. 北京大学出版社 1991:223
2. Pschakva, L, S.; Kalchev, V. B.; Sim6kemD. Haterocl .Compod 1982, 741-752
3. Jin. N3t. Prod. Rep003, 20, 584
4. Palmer, D. C., Ed. J. Wiley & son: Hoboken, N. J, Oxazoles; Synthesis, reactions. a spectroscopy, Part2004;. 60.
5. Villanueva-Pare2004, 44, 1031

6. 天津大学有机化学教研室,华东石油有机化学教研室.有机化学.人民教育出版社.

Coroforth, J. W. and Cronforth, R. Chem. Soc. 1947. 96

8. Short, K. M. and Zieger, T. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 71

9. 夏敏. 株洲工学院学报 (5): 11-13

10. Robbison, R.J. Chem. Soc. 1909, 58, 3064

11. Wasserman, H. H. and Vinick, H. J. Biol. Chem. 1973, 38. 2407

12. 张招贵.精细有机合成与设计. 化学工业出版社 Dakin, H. D. West J. Biol. Chem. 1928: 78, 91, 745, 757;

14. Allinger, N. L, Wang G. L. Dewhurst J. Org. Chem. 1974:39(12) 1730-1735

15. Hulin B, Clark D. A, Goldstein S. Medet Chem [J] 1992,35(10):1853

16. 119940: 98 1248信. 实用精细有机合成手册(下) 化学工业出版社 M.:485

20. Sibi, M. Org. Prep. Proced. Int 1993, 25, 15-40

21. Tina M., Matt H., Milly D., and Scott C. Lett. 2002. 4(16) 2665-2668

22. (a) F. Wrede. G. Fuerr Physiol. Z. Chem. 1932, 205, 198, 1933, 146;

(b) R. H. Wiley Chem. Rev. 1945, 34:401-442

23. 缪宇平, 闻韧, 青岛均, 周培根. 药学学报 39(1):37-40

24. 蔡小华, 胡薇. (4):245-246

25. Freeman, F., T., van der Linden, Synthesis 1997:861

26. Brederick, H. and Bangert Angew., Chem., Int. Ed. Engl. 1962, 1, 662

27 (a) Brederick, H. and Gompper, Chem., 87, 726:

(b) Lombardino, J. G. Heterocycl. Chem. 1973:697:

(c) Wasserman, H. H. and Druckey, J. Am. Chem. Soc. 1968, 90:2443

28. Cockerill, A. F., Deacon, A., Harrison,., Oaborne,., Prime,., Ross, W. J., Todd, A., and P. Synthesis 1976: 591

29. 王亚楼, 刘星, 李江川. 应用化学 J2004, 21(1): 104-106

30. (a) Schroder, R, Schollkopf, U., Blume., and Hoppe Liebigs. Ann. Chem

-
- (b) Ohba, M., Kubo, H., Fujii, T., Ishibashi, H., Sargent, .TeandheArbain, D.,
Lett,1997, 38. 6697
31. Huang, W. S., Zhang, Y. Z., and Yuan,Synth .Comm,1996.26: 1149
32. (a) F .R. Japp, T. S. ChumraySoc,1983,63, 469;
(b)R. C. ElderfieldHeterocyclic .Compund1957,5:313
33. Peter Wipf, Yasunori Aoyama, and Tyler E, BeOrgdLett2004, 6(21):3593–3595
34. Marshall,,;Sehl1995,60:5966
35. Corriu, R. J. P.; Moreau, J. J. E .M.Pat1988t,
36. Wipf . Pp., Stephenson. C. R. J. 2004,6:3009
37. Doyle, K . Moody ,J Tetrahedron1994,50: 3761
38. T .G. Murali Dher,* Junqing Shen,Willian J .Pitts, Henry H. Gu, , Rulin. Zhao, Mark
Bednarz, and. Edwin. J . IwanonwiOrg. Let 2002,4(12):2019–2093
39. Kian H .Ang. Rolf J. Prager*, Jason A .Smith, Ben Weber and Craig M, Williams,
Tetrahedron Lett,1996,37(5) :675–678
40. Anthony G .,*Susan M. Cramp ,Alan J. Hennessy , Panayiotis A. Procopiou, and Rich
Org Let2001, 32):271–273
41. Albert .M. van Leusen,* Hans J .Jeuring, jurjen Wildenman, SimonJ .OrgJ. M. van
Chem .
1981,46, 2069–2072
42. Alexander Domling ,AngelaBayler ,Ivan1995,51(3) :755–760
- 43 . (a) D. Davidson, M. Weiss. and. M.J JChing Chen,1937,2, 319, 328;
(b) , ,Ber., 1974,700
44. Dewar, M. J. Turchi,AmL.,ChEm. Soc.1974,96, 6148
45. Corroa, S., Macielag, M., andTurOrg. Chem,1990,55, 4484

第二章：2氯甲基-5-乙氧羰基恶唑的合成

1.引言：

从 1887 年 Hantzsch^[1]发现并命名恶唑环后，人们就对其进行了初步研究。由于恶唑

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/697025046125010052>