

文章编号: 1000-5862(2021)01-0075-07

# 基于肉桂醛的咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噻二唑 Mannich 碱的合成及表征

刘玉婷, 王龙瑞, 尹大伟, 李 洁, 孙嘉希

(陕西科技大学化学与化工学院, 中国轻工业轻工助剂重点实验室, 陕西 西安 710021)

摘要: 以肉桂醛与氨基脲经缩合、环合得到 2-氨基-5-苯乙炔基-1,3,4-噻二唑, 再与  $\alpha$ -溴乙酰芳酮反应得到 2-苯乙炔基-6-芳基咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噻二唑, 最后经 Mannich 反应得到 Mannich 碱。所有中间体及产物的结构经 IR、 $^1\text{H}$  NMR、ESI-MS 及元素分析确证, 同时优化了中间体及产物的反应条件。2-苯乙炔基-6-芳基咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噻二唑的最佳反应条件为  $n(2\text{-氨基-5-苯乙炔基-1,3,4-噻二唑}):n(\alpha\text{-溴代苯乙酮})=1.0:1.2$ 。在浓盐酸催化下于无水乙醇中回流反应 18 h, 产率为 57.8%。Mannich 碱的最佳反应条件为  $n(2\text{-苯乙炔基-6-芳基咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噻二唑}):n(40\%\text{ 甲醛}):n(\text{无水哌嗪})=1.0:1.3:1.3$ , 在无水乙醇中回流反应 8 h, 产率为 55.4%。

关键词: 肉桂醛; 咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噻二唑;  $\alpha$ -溴乙酰基芳酮; Mannich 碱; 合成

中图分类号: TQ 252.3 文献标志码: A DOI: 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2021.01.11

## 0 引言

Mannich 反应是一类重要的有机反应, 由德国化学家卡尔·曼尼希(Mannich)在 1917 年首次发现。Mannich 反应在形成 C—C 键的同时形成 C—N 键, 可以将不饱和化合物、芳环类和杂环类化合物等有机连接起来, 得到众多具有各种性能的 Mannich 碱。在医药领域中的抗菌<sup>[1-5]</sup>、抗氧化<sup>[6]</sup>、抗惊厥<sup>[7]</sup>、抗癌<sup>[8-9]</sup>、在农药领域中的杀虫除草<sup>[10-11]</sup>以及在材料领域<sup>[12-16]</sup>中的仿生合成等均有较高的研究和应用价值。此外, Mannich 反应在天然产物合成<sup>[17]</sup>方面起到关键性作用。本课题组近年来一直致力于 Mannich 反应<sup>[18-21]</sup>方面的研究, 探索新型化合物的合成及绿色合成方法。本文设计合成了基于肉桂醛的 2-苯乙炔基-6-芳基咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噻二唑及 Mannich 碱, 并对其结构进行表征, 同时优化了反应条件, 为芳基咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噻二唑及其衍生物的合成提供了理论依据。合成路线如图 1 所示, 其中 R: a = H; b = 4-CH<sub>3</sub>; c = 4-OH; d = 3-NO<sub>2</sub>; e = 4-Br。

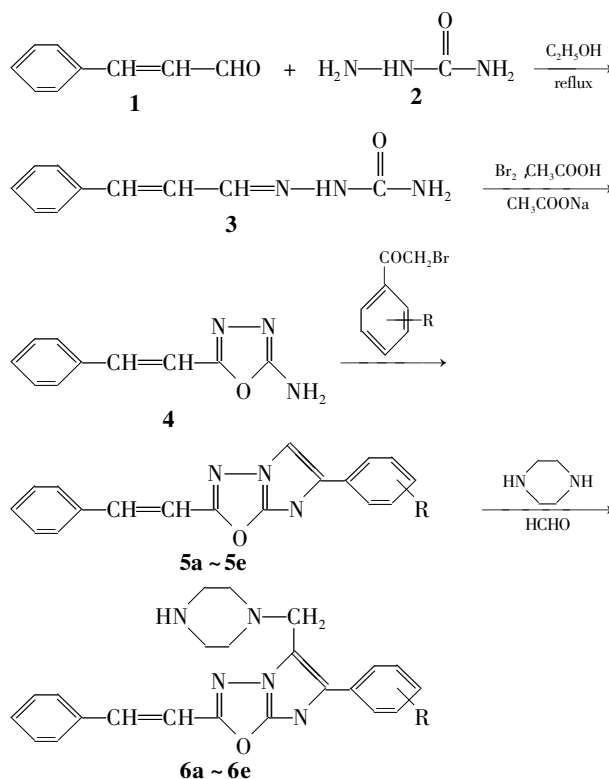


图 1 基于肉桂醛咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噻二唑 Mannich 碱的合成

收稿日期: 2020-03-18

基金项目: 国家自然科学基金(21706152), 陕西省自然科学基金基础研究计划(面上)课题(2018JM7046)和陕西省教育厅专项课题(18JK0954)资助项目。

作者简介: 刘玉婷(1971-), 女, 陕西富平人, 教授, 博士, 主要从事有机合成研究。E-mail: lyt@sust.edu.cn

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

IR 谱采用德国 BRUKER 公司 VECTOR-22 型傅里叶变换红外光谱仪测定, KBr 压片;  $^1\text{H}$  NMR 谱采用德国 BRUKER 公司 ADVANCE III 400MHz 核磁共振仪(DMSO- $d_6$  为溶剂, TMS 为内标)测定; 熔点采用北京泰克仪器有限公司 X-4 型数字显示显微熔点测定仪(温度计未经校正); 质谱采用瑞士 Balzers 公司 Omnistar-200 型质谱仪测定; 元素分析采用 Perkin-Elmer 公司 2400 型 CHN 元素分析仪测定. 所用试剂均为国产分析纯.

### 1.2 桂醛缩氨脒(3)的合成

于干燥的三口烧瓶中加入 1.32 g (0.01 mol) 肉桂醛、15 mL 无水乙醇、1.12 g (0.01 mol) 盐酸氨基脒, 慢慢升温至回流反应 4 h, TLC 监测反应(展开剂为  $V(\text{二氯甲烷}):V(\text{甲醇})=10:1$ ). 待反应完全后, 将反应混合液冷至室温, 析出固体, 抽滤, 滤饼依次用母液、无水乙醇洗涤, 得粗品. 粗品经无水乙醇重结晶, 得白色晶体状桂醛缩氨脒 1.23 g, 产率为 65.1%. m. p. / $^{\circ}\text{C}$ : 189.1 ~ 191.7. IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3472, 295 (—NH<sub>2</sub>), 1690 (C=O), 1675 (C=C), 1603 (C=N), 1503, 1427 (Ar—H), 678. 元素分析/%, 实测值(理论值): C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O, C, 63.49 (63.48); H, 5.82 (5.86); N, 22.22 (22.21); O, 8.47 (8.46).

### 1.3 2-氨基-5-苯乙炔基-1,3,4-噁二唑(4)的合成

将 1.87 g (0.01 mol) 桂醛缩氨脒、20 mL 冰乙酸及 1.64 g (0.02 mol) 无水乙酸钠依次加入干燥的三口烧瓶中, 在室温下搅拌至固体完全溶解, 然后在 2.5 h 内缓慢滴加含 0.65 mL 液溴的 5.0 mL HAc 溶液, TLC 监测反应(展开剂为  $V(\text{二氯甲烷}):V(\text{甲醇})=$

10:1) 至反应完全, 然后将反应混合液倒入 100 mL 冰水中, 抽滤, 滤饼用大量的冰水洗涤, 干燥, 得粗品. 粗品经无水乙醇重结晶后得白色晶体状 2-氨基-5-苯乙炔基-1,3,4-噁二唑 1.21 g, 产率为 64.6%. m. p. / $^{\circ}\text{C}$ : 204.3 ~ 206.1. IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3411, 215 (—NH<sub>2</sub>), 1685 (C=C), 1609 (C=N), 1523, 1417 (Ar—H), 107 (C—O—C), 718. 元素分析/%, 实测值(理论值): C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O, C, 64.17 (64.16); H, 4.83 (4.89); N, 22.46 (22.40); O, 8.56 (8.55).

### 1.4 2-苯乙炔基-6-芳基咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噁二唑(5a~5e)的合成通法

于干燥的三口烧瓶中加入 1.87 g (0.01 mol) 2-氨基-5-苯乙炔基-1,3,4-噁二唑、0.01 mol  $\alpha$ -溴代苯乙酮和 10 mL 无水乙醇, 慢慢升温至回流反应, TLC 监测反应(展开剂为  $V(\text{二氯甲烷}):V(\text{甲醇})=10:1$ ). 反应完全后, 将所得混合液倒入 100 mL 冰水中, 用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液调节 pH 值为 7~8, 析出固体, 抽滤, 干燥得粗品. 粗品经 DMF 重结晶, 得目标产物 5a~5e. 其物理性质如表 1 所示, 谱图数据如表 2 所示.

### 1.5 2-苯乙炔基-5-甲基哌嗪-6-芳基咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噁二唑(6a~6e)的合成通法

于干燥的三口烧瓶中依次加入 1 mmol 2-苯乙炔基-6-芳基咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噁二唑、0.34 g (4.5 mmol) 质量分数为 40% 的甲醛、0.5 g (5.8 mmol) 无水哌嗪、10 mL 无水乙醇、1~2 滴浓盐酸, 慢慢升温至回流反应, TLC 监测反应(展开剂为  $V(\text{二氯甲烷}):V(\text{甲醇})=10:1$ ) 至反应完全, 然后减压蒸除溶剂, 剩余物用水洗至中性, 干燥后得粗品. 粗品经无水乙醇重结晶得目标产物 6a~6e. 其物理性质如表 1 所示, 谱图数据如表 2 所示.

表 1 化合物 5 和化合物 6 的物理性质

产物	性状	分子式	产率/%	m. p. / $^{\circ}\text{C}$	元素分析/%, 实测值(理论值)
5a	白色固体	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	57.6	115.7 ~ 117.3	C, 75.26 (75.95); H, 4.55 (4.56); N, 14.61 (14.63)
5b	白色固体	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O	57.8	117.8 ~ 119.2	C, 75.72 (75.73); H, 5.03 (5.02); N, 13.50 (13.94)
5c	白色固体	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	56.9	112.7 ~ 114.6	C, 71.30 (71.28); H, 4.33 (4.32); N, 13.86 (13.85)
5d	白色固体	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	66.0	116.2 ~ 117.9	C, 65.07 (65.06); H, 3.65 (3.64); N, 16.87 (16.86)
5e	白色固体	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> O	58.7	126.4 ~ 129.1	C, 59.04 (59.03); H, 3.31 (3.30); N, 11.45 (11.47)
6a	白色固体	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O	55.4	149.2 ~ 151.3	C, 71.69 (71.67); H, 6.03 (6.01); N, 18.16 (18.17)
6b	白色固体	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O	55.7	135.7 ~ 138.3	C, 72.18 (72.16); H, 6.32 (6.31); N, 17.55 (17.53)
6c	白色固体	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	55.9	139.4 ~ 141.5	C, 68.81 (68.81); H, 5.75 (5.77); N, 17.45 (17.44)
6d	白色固体	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	58.8	106.3 ~ 108.4	C, 64.19 (64.17); H, 5.13 (5.15); N, 19.53 (19.52)
6e	白色固体	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>5</sub> O	55.6	119.3 ~ 121.5	C, 59.50 (59.49); H, 4.75 (4.78); N, 15.05 (15.08)

表 2 化合物 5 和化合物 6 的结构解析数据

产物	ESI-MS <i>m/z</i>	IR( KBr) $\nu/\text{cm}^{-1}$	$^1\text{H}$ NMR( DMSO $\delta$ 400 MHz) $\delta$
5a	287 [M + 1]	3 089(=CH) , 1 651( C=N) , 1 572 , 1 528 , 1 461( C=C) , 1 108( C—O—C)	7.53( s , 2H , Ar—H) , 7.33( s , 2H , Ar—H) , 7.24( s , 1H , Ar—H) , 7.31 ( s , 2H , Ar—H) , 7.21( s , 2H , Ar—H) , 7.17( s , 1H , Ar—H) , 7.16( s , 1H , oxadiazole-H) , 5.61 ~ 6.71( d , 1H , =CH)
5b	301 [M + 1]	3 069(=CH) , 2 957( —CH <sub>3</sub> ) , 1 649( C=N) , 1 578 , 1 528 , 1 465( C=C) , 1 11( 4C—O—C)	7.39( s , 2H , Ar—H) , 7.12( s , 2H , Ar—H) , 7.31( s , 2H , Ar—H) , 7.22( s , 2H , Ar—H) , 7.13( s , 1H , Ar—H) , 7.11( s , 1H , oxadiazole-H) , 5.52 ~ 6.67 ( d , 1H , =CH) , 2.35( s , 3H , —CH <sub>3</sub> )
5c	303 [M + 1]	3 337( —OH) , 3 042(=CH) , 1 648( C=N) , 1 565 , 1 518 , 1 452( C=C) , 1 116( C—O—C)	7.33( s , 2H , Ar—H) , 6.81( s , 2H , Ar—H) , 7.35( s , 2H , Ar—H) , 7.26 ( s , 2H , Ar—H) , 7.19( s , 1H , Ar—H) , 7.13( s , 1H , oxadiazole-H) , 5.72 ~ 6.75( d , 1H , =CH) , 5.45( s , 1H , OH)
5d	332 [M + 1]	3 058(=CH) , 1 652( C=N) , 1 589 , 1 527 , 1 454( C=C) , 1 111( C—O—C)	8.49( s , 1H , Ar—H) , 8.27( s , 1H , Ar—H) , 7.92( s , 1H , Ar—H) , 7.63 ( s , 1H , Ar—H) , 7.35( s , 2H , Ar—H) , 7.23( s , 2H , Ar—H) , 7.12( s , 1H , Ar—H) , 7.11( s , 1H , oxadiazole-H) , 5.71 ~ 6.79( d , 1H , =CH)
5e	366 [M + 1]	3 031(=CH) , 1 655( C=N) , 1 591 , 1 535 , 1 477( C=C) , 1 114( C—O—C)	7.52( s , 2H , Ar—H) , 7.38( s , 2H , Ar—H) , 7.36( s , 2H , Ar—H) , 7.27 ( s , 2H , Ar—H) , 7.10( s , 1H , Ar—H) , 7.12( s , 1H , oxadiazole-H) , 5.73 ~ 6.89( d , 1H , =CH)
6a	385 [M + 1]	3 317( NH) , 3 093(=CH) , 2 878( —CH <sub>2</sub> ) , 1 645( C=N) , 1 536 , 1 498 , 1 458( C=C) , 1 089( C—O—C)	8.07( d , 2H , Ar—H) , 7.52( m , 2H , Ar—H) , 7.49( d , 2H , Ar—H) , 7.40( m , 1H , Ar—H) , 7.27( m , 2H , Ar—H) , 7.17( m , 1H , Ar—H) , 6.78( d , 1H , —CH=CH—) , 4.89( d , 1H , —CH=CH—) , 4.82( d , 4H , CH <sub>2</sub> ) , 3.52( d , 4H , CH <sub>2</sub> ) , 2.50( m , 1H , N—H)
6b	399 [M + 1]	3 330( N—H) , 3 100(=CH) , 2 988( —CH <sub>3</sub> ) , 2 945( —CH <sub>2</sub> ) , 1 635( C=N) , 1 547 , 1 510 , 1 487( C=C) , 1 094 ( C—O—C)	8.26( d , 2H , Ar—H) , 8.01( d , 2H , Ar—H) , 7.72( m , 2H , Ar—H) , 7.29( m , 1H , Ar—H) , 7.08( d , 2H , Ar—H) , 6.66( d , 1H , —CH=CH=) , 4.84( d , 1H , —CH=CH=) , 4.79( d , 4H , CH <sub>2</sub> ) , 3.34 ( d , 4H , CH <sub>2</sub> ) , 2.61( m , 1H , N—H) , 2.51( s , 3H , —CH <sub>3</sub> )
6c	401 [M + 1]	3 372( —OH) , 3 340( N—H) , 3 089(=CH) , 2 867( —CH <sub>2</sub> ) , 1 633( C=N) , 1 579 , 1 530 , 1 483( C=C) , 1 111 ( C—O—C)	8.04( d , 2H , Ar—H) , 7.91( d , 2H , Ar—H) , 7.29( m , 2H , Ar—H) , 7.21( m , 1H , Ar—H) , 7.19( d , 2H , Ar—H) , 6.59( d , 1H , —CH=CH=) , 4.92( d , 1H , —CH=CH=) , 4.88( d , 4H , CH <sub>2</sub> ) , 4.15 ( d , 4H , CH <sub>2</sub> ) , 4.57( s , 1H , —OH) , 2.74( m , 1H , N—H)
6d	430 [M + 1]	3 349( N—H) , 3 087(=CH) , 2 877( —CH <sub>2</sub> ) , 1 639 ( C=N) , 1 563 , 1 528 , 1 473 ( C=C) , 1 104( C—O—C)	8.64( s , 1H , Ar—H) , 8.27( d , 1H , Ar—H) , 7.83( d , 1H , Ar—H) , 7.48( m , 1H , Ar—H) , 7.33( d , 2H , Ar—H) , 7.27( m , 2H , Ar—H) , 7.19( m , 1H , Ar—H) , 6.62( d , 1H , —CH=CH=) , 4.95( d , 1H , —CH=CH=) , 4.62( d , 4H , CH <sub>2</sub> ) , 3.36( d , 4H , CH <sub>2</sub> ) , 2.52( m , 1H , N—H)
6e	464 [M + 1]	3 371( N—H) , 3 099(=CH) , 2 889( CH <sub>2</sub> ) , 1 636( C=N) , 1 574 , 1 540 , 1 491( C=C) , 1 113( C—O—C)	8.00( d , 2H , Ar—H) , 7.71( d , 2H , Ar—H) , 7.66( d , 2H , Ar—H) , 7.42( m , 2H , Ar—H) , 7.24( m , 1H , Ar—H) , 6.47( d , 1H , —CH=CH=) , 4.68( d , 1H , —CH=CH=) , 4.19( d , 4H , CH <sub>2</sub> ) , 3.36 ( d , 4H , CH <sub>2</sub> ) , 2.61( m , 1H , N—H)

## 2 结果与讨论

### 2.1 2-苯乙烯基-6-芳基咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噁二唑

#### 2.1.1 反应机理 图2为合成2-苯乙烯基-6-芳基

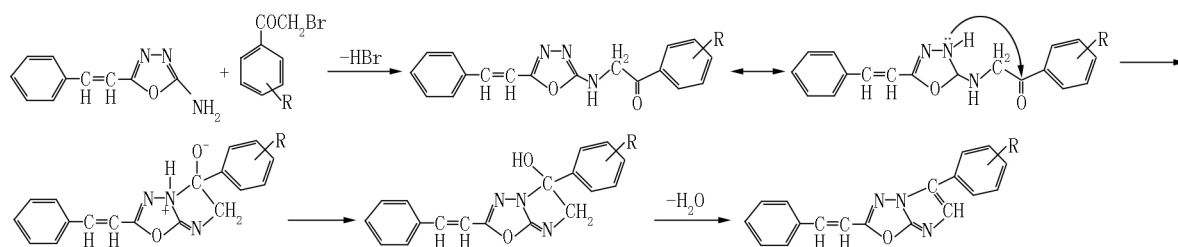


图2 2-苯乙烯基-6-芳基咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噁二唑的反应机理

2.1.2 反应条件优化 以2-苯乙烯基-6-苯基咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噁二唑(5a)的合成作为模板,采用单因素实验法,探究2-氨基-5-苯乙烯基-1,3,4-噁二唑与 $\alpha$ -溴代苯乙酮的摩尔比、反应时间及反应温度对化合物5a产率的影响,结果如表3所示。首先,探索了反应物摩尔比对产率的影响(编号1~5),结果发现:产物产率随反应物摩尔比的不断增加,呈先增加随后又减小的趋势,当反应物摩尔比为1.0:1.2时,产率最高,之后再增加反应物摩尔比,产率有所降低,这可能是由于 $\alpha$ -溴代苯乙酮的增多导致副产物增多而影响了主产物的生成,因此确定反应物的最佳摩尔比为1.0:1.2。其次,探索反应时间对5a产率的影响(编号3,6~9),发现随着反应时间的延长产物产率增大,当反应18 h时,产率达到最高,之后再延长反应时间,产率并没有明显增加,反而有所降低。这主要是因为随着反应时间越长,副产物增多,所以确定最佳反应时间定为18 h。最后,探索反应温度对5a产率的影响(编号3,10~13),结果发现最佳反应温度为回流。当反应时间确定时,反应温度过低,反应速率较慢,反应不充分导致产率低;但是反应温度较高会导致副产物增多而使主产物产率降低。因此5a的最佳反应条件为 $n(2\text{-氨基-5-苯乙烯基-1,3,4-噁二唑}):n(\alpha\text{-溴代苯乙酮})=1.0:1.2$ ,在无水乙醇中回流反应18 h,产率为57.8%。按照这一反应条件,继续合成5b~5e,发现重现性较好,产率均在57.8%以上。其中5d产率最高,这是因为 $\alpha$ -溴代取代苯乙酮结构中有硝基,其吸电子作用使得 $\alpha$ -溴代取代苯乙酮更易与2-氨基-5-苯乙烯基-1,3,4-噁二唑发生反应。

咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噁二唑的可能反应机理:首先 $\alpha$ -溴代取代苯乙酮与2-氨基-5-取代-1,3,4-噁二唑发生N-烷基化反应,然后发生分子内的亲核加成反应成环,最后脱水形成2-苯乙烯基-6-芳基咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噁二唑。

### 2.2 2-苯乙烯基-5-哌嗪亚甲基-6-芳基咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噁二唑

2.2.1 反应机理 Mannich碱的合成反应机理如图3所示。首先甲醛在酸性条件下发生羰基的质子化;哌嗪作为亲核试剂与其发生亲核加成反应,再质子化,脱水得到重要中间体,其作为亲电试剂后与2-苯乙烯基-6-芳基咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噁二唑发生亲电取代反应,脱去质子后得到2-苯乙烯基-5-哌嗪亚甲基-6-芳基咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噁二唑。

表3 化合物5a反应条件的优化

编号	反应物的摩尔比	温度/℃	时间/h	产率/%
1	1.0:1.0	80	16	55.4
2	1.0:1.1	80	16	56.7
3	1.0:1.2	80	16	57.6
4	1.0:1.3	80	16	57.1
5	1.0:1.4	80	16	56.2
6	1.0:1.2	80	12	56.9
7	1.0:1.2	80	14	57.6
8	1.0:1.2	80	18	57.8
9	1.0:1.2	80	20	57.2
10	1.0:1.2	25	18	43.9
11	1.0:1.2	40	18	48.7
12	1.0:1.2	60	18	58.6
13	1.0:1.2	100	18	57.9

注:反应物的摩尔比是指 $n(2\text{-氨基-5-苯乙烯基-1,3,4-噁二唑}):n(\alpha\text{-溴代苯乙酮})$ ;产率是指重结晶后的产率。

2.2.2 反应条件的优化 本文以2-苯乙烯基-5-哌嗪亚甲基-6-苯基咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噁二唑(6a)的合成为例,以无水乙醇为溶剂,在浓盐酸催化下,采用单因素实验探究反应物的摩尔比(2-苯乙烯基-6-苯基咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噁二唑:40%甲

醛: 无水哌嗪, 其中设定 40% 甲醛与无水哌嗪物质的量相等)、反应时间、反应温度等对 **6a** 产率的影响, 结果如表 4 所示. 首先, 探索反应物摩尔比对 **6a** 产率的影响(编号 1~6), 结果发现: 随着反应物的摩尔比不断增加, 产率先提高后降低, 当  $n(2\text{-苯乙基-6-苯基咪唑并}[2,1\text{-}b]\text{-}1,3,4\text{-噁二唑}):n(40\%\text{ 甲醛}):n(\text{无水哌嗪})=1.0:1.3:1.3$  时, 产率最高. 这可能是因为甲醛增多导致在反应中有副反应发生, 影响了 **6a** 产率, 故确定最佳摩尔比为  $n(2\text{-苯乙基-6-苯基咪唑并}[2,1\text{-}b]\text{-}1,3,4\text{-噁二唑}):n(40\%\text{ 甲醛}):n(\text{无水哌嗪})=1.0:1.3:1.3$ . 其次探索了反应时间对 **6a** 产率的影响(编号 7~10), 发现当反应 8 h 时, 产率最高. 之后再延长时间, 产率并没有明

显增加, 反而有所降低, 同时发现有副产物生成, 因此确定最佳反应时间为 8 h. 探索反应温度对 **6a** 产率的影响(编号 11~14) 发现, 最佳反应温度为 80 °C. 当反应温度较低时, 不仅反应速度比较慢, 产率也较低; 当反应温度较高时, 反应速度虽然加快, 但副产物增多而使主产物的产率降低, 因此确定最佳反应温度为 80 °C (即乙醇回流反应). 综上所述, **6a** 的最佳反应条件为  $n(2\text{-苯乙基-6-苯基咪唑并}[2,1\text{-}b]\text{-}1,3,4\text{-噁二唑}):n(40\%\text{ 甲醛}):n(\text{无水哌嗪})=1.0:1.3:1.3$ , 在浓盐酸催化下无水乙醇中回流反应 8 h. 按照这一反应条件, 合成 **6b**~**6e**, 发现重现性较好, 产率均在 55.4% 以上.

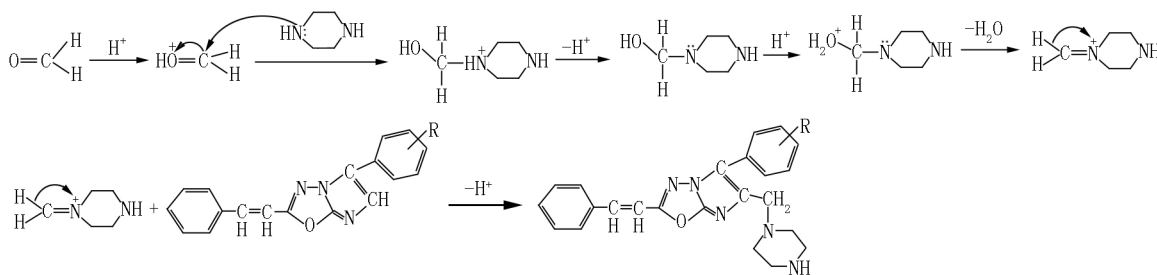


图 3 Mannich 碱的合成反应机理

表 4 化合物 **6a** 反应条件的优化

编号	反应物的摩尔比	温度/°C	时间/h	产率/%
1	1.0:1.0:1.0	80	8	53.9
2	1.0:1.1:1.1	80	8	53.9
3	1.0:1.2:1.2	80	8	54.6
4	1.0:1.3:1.3	80	8	55.4
5	1.0:1.4:1.4	80	8	54.7
6	1.0:1.5:1.5	80	8	53.2
7	1.0:1.3:1.3	80	4	52.6
8	1.0:1.3:1.3	80	6	53.2
9	1.0:1.3:1.3	80	10	53.3
10	1.0:1.3:1.3	80	12	52.8
11	1.0:1.3:1.3	25	8	53.8
12	1.0:1.3:1.3	40	8	54.5
13	1.0:1.3:1.3	60	8	55.1
14	1.0:1.3:1.3	100	8	53.1

注: 反应物的摩尔比为  $n(2\text{-苯乙基-6-苯基咪唑并}[2,1\text{-}b]\text{-}1,3,4\text{-噁二唑}):n(40\%\text{ 甲醛}):n(\text{无水哌嗪})$ ; 产率是指重结晶后的产率.

2.2.3 谱图解析 以 2-苯乙基-5-哌嗪亚甲基-6-苯基咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噁二唑 (**6a**) 为例, 解析其 IR 和  $^1\text{H}$  NMR 谱图. 由 **6a** 的 IR 数据可以看出, 在  $3\,317\text{ cm}^{-1}$  处为 N—H 伸缩振动吸收峰, 在  $3\,093\text{ cm}^{-1}$

处为  $\text{C—H}$  伸缩振动吸收峰, 在  $2\,878\text{ cm}^{-1}$  处为饱和  $\text{C—H}$  的伸缩振动吸收峰, 在  $1\,428\text{ cm}^{-1}$  处为  $\text{CH}_2$  的弯曲振动吸收峰, 在  $1\,645\text{ cm}^{-1}$  处为  $\text{C=N}$  的伸缩振动吸收峰, 在  $1\,536$ 、 $1\,498$ 、 $1\,458\text{ cm}^{-1}$  处为苯环骨架振动特征吸收峰, 在  $1\,089\text{ cm}^{-1}$  处为  $\text{C—O—C}$  的对称伸缩振动吸收峰. 由 **6a** 的  $^1\text{H}$  NMR 谱图数据可看出, 在位移 8.07、7.52、7.49、7.40、7.27 和 7.17 处为苯环上质子的特征吸收峰, 在位移 6.78、4.89 处的双峰分别是  $\text{—CH=CH—}$  的质子的特征吸收峰, 哌嗪环上的亚甲基质子峰在位移 4.82 处, 哌嗪环与并环之间的  $\text{—CH}_2\text{—}$  质子在位移 3.52 处, 哌嗪环上 N—H 质子峰在位移 2.50 处呈单峰. 结合 IR、 $^1\text{H}$  NMR 数据可以确定化合物 **6a** 的结构.

### 3 结论

以肉桂醛为原料, 经缩合、环合、Mannich 反应得到系列 2-苯乙基-5-哌嗪亚甲基-6-芳基咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噁二唑 mannich 碱, 其中所有中间体及产物的结构均经元素分析、IR、 $^1\text{H}$  NMR、ESI-MS 确证. 同时优化了 2-苯乙基-6-芳基咪唑并[2,

1-*b*]-4,3,4-噁二唑及2-苯乙烯基-5-哌嗪亚甲基-6-苯基咪唑并[2,1-*b*]-4,3,4-噁二唑的反应条件,得出2-苯乙烯基-6-芳基咪唑并[2,1-*b*]-4,3,4-噁二唑的最佳反应条件为  $n(2\text{-氨基-5-芳基-1,3,4-噁二唑}):n(\alpha\text{-溴代间硝基苯乙酮})=1.0:1.2$ ,在无水乙醇中回流反应 18 h,产率在 57.8% 以上.2-苯乙烯基-5-哌嗪亚甲基-6-苯基咪唑并[2,1-*b*]-4,3,4-噁二唑的最佳反应条件为  $n(2\text{-苯乙烯基-6-苯基咪唑并[2,1-*b*]-4,3,4-噁二唑}):n(40\% \text{ 甲醛}):n(\text{无水哌嗪})=1.0:1.3:1.3$ ,在浓盐酸催化下无水乙醇中回流反应 8 h,产率达 55.4% 以上.本文为芳基咪唑并[2,1-*b*]-4,3,4-噁二唑及其衍生物的合成提供了理论依据,所合成的中间体及目标化合物的生物活性待后续报道.

#### 4 参考文献

- [1] Maddili S K, Yandratil L P, Siddam S, et al. Green synthesis, biological and spectroscopic study on the interaction of multi-component Mannich bases of imidazo [2,1-*b*] benzothiazoles with human serum albumin [J]. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology 2017, 176: 9-16.
- [2] Jose G, Suresha Kumara T H, Sowmya H B, et al. Synthesis, molecular docking, antimycobacterial and antimicrobial evaluation of new pyrrolo [3,2-*c*] pyridine Mannich bases [J]. European Journal of Medicinal Chemistry 2017, 131: 275-288.
- [3] Rizk S A, El-Naggar A M, El-Badawy A A. Synthesis, spectroscopic characterization and computational chemical study of 5-cyano-2-thiouracil derivatives as potential antimicrobial agents [J]. Journal of Molecular Structure, 2018, 1155: 720-733.
- [4] Zalaru C, Dumitrascu F, Draghici C, et al. Synthesis, spectroscopic characterization, DFT study and antimicrobial activity of novel alkylaminopyrazole derivatives [J]. Journal of Molecular Structure 2018, 1156: 12-21.
- [5] Zhang Yan, Zhan Yizhou, Ma Yi, et al. Synthesis, crystal structure and 3D-QSAR studies of antifungal (*bis*-) 1,2,4-triazole Mannich bases containing furyl and substituted piperazine moieties [J]. Chinese Chemical Letters, 2018, 29(3): 441-446.
- [6] Lahbib K, Tarhouni M, Touil S. Evaluation of net antioxidant activity of *mono*- and *bis*-Mannichbase hydrochlorides and 3-keto-1,5-bisphosphonates from their ProAntidex parameter [J]. Journal of Molecular Structure, 2015, 1091: 152-158.
- [7] Kulkarni A A, Wankhede S B, Dhawale N D, et al. Synthesis, characterization and biological behavior of some Schiff's and Mannich base derivatives of Lamotrigine [J]. Arabian Journal of Chemistry 2017, 10(S1): S184-S189.
- [8] Nadysev G Y, Tikhomirov A S, Lin M H, et al. Aminomethylation of heliomycin: preparation and anticancer characterization of the first series of semisynthetic derivatives [J]. European Journal of Medicinal Chemistry 2018, 143: 1553-1562.
- [9] Kang Hongjun, Xiao Xingqing, Huang Chao, et al. Potent aromatase inhibitors and molecular mechanism of inhibitory action [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2018, 143: 426-437.
- [10] Katharina M, Aamir A, Florian S, et al. Improved anticancer and antiparasitic activity of new lawsone Mannich bases [J]. European Journal of Medicinal Chemistry 2017, 126: 421-431.
- [11] Wang Baolei, Zhang Liyuan, Liu Xinghai, et al. Synthesis, biological activities and SAR studies of new 3-substituted-phenyl-4-substitutedbenzylideneamino-1,2,4-triazole Mannich bases and *bis*-Mannich bases as ketol-acid reductoisomerase inhibitors [J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2017, 27(24): 5457-5462.
- [12] Xu Gang, Wang Lu, Xie Yujia, et al. Highly selective and efficient adsorption of  $\text{Hg}^{2+}$  by a recyclable aminophosphonic acid functionalized polyacrylonitrile fiber [J]. Journal of Hazardous Materials 2018, 344: 679-688.
- [13] Hamouz O C S A, Estatie M K, Morsy M A, et al. Lead ion removal by novel highly cross-linked Mannich based polymers [J]. Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers 2017, 70: 345-351.
- [14] Liu Xiaoli, Xia Wenshui, Jiang Qixing, et al. Chitosan oligosaccharide-*N*-chlorokojic acid mannich base polymer as a potential antibacterial material [J]. Carbohydrate Polymers 2018, 182: 225-234.
- [15] Luo Weihua, Jiang Ruming, Liu Meiyang, et al. Synthesis of fluorescent dendrimers with aggregation-induced emission features through a one-pot multi-component reaction and their utilization for biological imaging [J]. Journal of Colloid and Interface Science 2018, 509: 327-333.
- [16] Xu Shuju, He Jiang, Jin Shangbin, et al. Heteroatom-rich porous organic polymers constructed by benzoxazine link-

- age with high carbon dioxide adsorption affinity [J]. Journal of Colloid and Interface Science 2018 ,509: 457-462.
- [17] Zhao Liming ,Zhang Liming ,Ma Fengyan ,et al. Catalyst-free Mannich reaction of hydroxyanthra-quinone: facile access to emodin Mannich bases and anthraoxazines [J]. Tetrahedron Letters 2013 ,54( 22) : 2802-2805.
- [18] Liu Yuting ,Xin H ,Yin Dawei ,et al. Synthesis of dual-core Mannich bases bearing ferrocenyl and phenothiazinyl groups [J]. Journal of Organometallic Chemistry ,2017 , 848: 222-225.
- [19] Liu Yuting ,Xin Hong ,Yin Dawei ,et al. Synthesis of novel ferrocenyl Mannich bases and their antibacterial activities [J]. Journal of Molecular Structure 2018 ,1157: 482-485.
- [20] Liu Yuting ,Sheng Jiao ,Yin Dawei ,et al. Ferrocenyl chalcone-based Schiff bases and their metal complexes: highly efficient ,solvent-free synthesis ,characterization ,biological research [J]. Journal of Organometallic Chemistry 2018 , 856: 27-33.
- [21] Liu Yuting ,Yang Lisha ,Yin Dawei ,et al. Solvent-free synthesis ,characterization ,biological activity of schiff bases and their metal ( II) complexes derived from ferrocenyl chalcone [J]. Journal of Organometallic Chemistry 2019 , 899: 120903

## The Synthesis and Characterization of Imidazo [2,1-*b*]-1,3,4-Oxadiazole Mannich Bases Based on Cinnamyl Aldehyde

LIU Yuting ,WANG Longrui ,YIN Dawei ,LI Jie ,SUN Jiaxi

( Key Laboratory of Chemical Additives for China National Light Industry ,College of Chemistry and Chemical Engineering ,  
Shaanxi University of Science and Technology ,Shaanxi Xi'an 710021 ,China)

**Abstract:** 2-amino-5-styryl-1,3,4-oxadiazole and 2-styryl-6-arylimidazo [2,1-*b*]-1,3,4-oxadiazole are synthesized by condensation ,cyclization of cinnamyl aldehyde with semicarbazide and then with *α*-bromine-acetophenone. Finally ,Mannich bases are synthesized by Mannich reaction. All the intermediates and target products are characterized by IR ,<sup>1</sup>H NMR ,ESI-MS and elemental analysis. The reaction condition of intermediates and product are optimized. The optimal condition for synthesis of 2-styryl-6-arylimidazo [2,1-*b*]-1,3,4-oxadiazole is *n*( 2-amino-5-styryl-1,3,4-oxadiazole) : *n*( *α*-bromine-acetophenone) = 1. 0: 1. 2 ,refluxed for 18 h in absolute C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH ,the yield is above 57. 8% . The optimal condition for synthesis of Mannich base is *n*( 2-styryl-6-arylimidazo [2,1-*b*]-1,3,4-oxadiazole) : *n*( 40% formaldehyde) : *n*( absolute piperazine) = 1. 0: 1. 3: 1. 3 ,catalyzed by concentrated. HCl and refluxed for 8 h ,the yield is above 55. 4% .

**Key words:** cinnamyl aldehyde; imidazo [2,1-*b*]-1,3,4-oxadiazole; *α*-bromine-arylacetophenone; Mannich base; synthesis

( 责任编辑: 刘显亮)