

文章编号:1671-1513(2012)06-0040-05

# 2-乙基苯并噁唑的微波超声波辅助合成

刘智军, 张平, 王石, 谢建春, 孙宝国

(北京工商大学 食品添加剂与配料北京高校工程研究中心/北京市食品风味化学重点实验室, 北京 100048)

**摘要:** 以2-氨基苯酚、丙酸为原料, 多聚磷酸为催化剂, 微波超声波辅助合成了2-乙基苯并噁唑。通过考察原料与催化剂摩尔配比, 反应温度, 反应时间等因素的影响, 得出较佳工艺条件为: 微波和超声波功率分别为800 W, 2-氨基苯酚与丙酸的摩尔配比为1:5.5, 催化剂多聚磷酸与2-氨基苯酚的摩尔配比为0.52:1, 130 °C, 反应时间15 min。反应液经萃取、减压蒸馏处理, 得含量为99.78%的产物, 产率47.96%, 产物结构通过质谱、红外光谱和核磁共振进行了确认。产物具有浓郁的清香、咸香、清甜、凉香气特征, 与2-甲基苯并噁唑相比, 香气差别较大。

**关键词:** 2-乙基苯并噁唑; 2-氨基苯酚; 微波; 超声波; 香料; 合成

中图分类号: TS202.3

文献标志码: A

随着噁唑类化合物从天然产物中不断被发现, 噁唑类物质得到了越来越广泛的关注。二芳基噁唑、苯并噁唑和苯乙烯基噁唑, 由于具有广泛的抗菌、抗病毒和镇痛作用已被应用于医药领域<sup>[1-4]</sup>。但关于噁唑类食用香料的研制和开发, 目前还报道很少<sup>[5-6]</sup>。

2-甲基苯并噁唑(FEMA 4398), 2,4,5-三甲基噁唑(FEMA 4394)和4-乙基-2,5-二甲基噁唑(FEMA 4395)均是近年新批准使用的食用香料品种, 可广泛应用于咖啡、可可、坚果、烟草、糖果、油炸食品、焙烤食品及肉味香精中<sup>[7-8]</sup>。本课题组前期报道了2,4,5-三甲基噁唑和4-乙基-2,5-二甲基噁唑的合成工艺<sup>[9]</sup>。因微波超声波辅助合成, 具有反应时间短、反应选择性好、产率高等优点<sup>[10-12]</sup>, 本课题组还尝试了微波和超声波辅助合成2-甲基苯并噁唑的工艺研究, 所合成的2-甲基苯并噁唑具有浓郁的烤香和甜香香气<sup>[13]</sup>。噁唑类是近年才受到人们关注的一类香味物质, 为了解该类化合物的香气特点, 在对2-甲基苯并噁唑研究基础上, 本文以2-氨基苯酚与丙酸为原料, 微波超声波辅助合成了2-乙基苯并噁唑, 优化了反应条件, 并用气相色谱方法计算了产物

粗产率, 用质谱、IR、<sup>1</sup>H NMR等方法进行了结构鉴定, 研究内容未见文献报道。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与试剂

多聚磷酸(polyphosphoric acid, PPA), 分析纯, 天津市光复精细化工研究所; 2-氨基苯酚、丙酸、乙酸乙酯、碳酸钠, 分析纯, 北京化学试剂公司。

### 1.2 仪器与设备

XH-300A型电脑微波超声波组合合成/萃取仪, 北京祥鹄科技发展有限公司; RE-52A型旋转蒸馏仪, 上海亚荣生化仪器厂; CP3800型气相色谱仪, 美国 Varian 公司; Avater 370型傅里叶变换红外光谱仪, 美国 Nicolet 公司; Agilent 5973L/6890N型气相色谱-质谱联用仪, 美国 Agilent 公司; Avance 300 MHz型核磁共振波谱仪, 瑞士 Brucker Biospin 公司。

### 1.3 2-乙基苯并噁唑合成

2-乙基苯并噁唑合成反应如图1, 在装有回流冷凝管、温度计的100 mL三口烧瓶中加入0.028 mol (3.00 g) 2-氨基苯酚, 0.170 mol (12.60 g) 丙

收稿日期: 2012-05-03

基金项目: 北京工商大学本科生科研学术创新基金项目; 北京工商大学研究生科研学术创新基金项目; 北京市教委科技发展计划重点项目(KZ201010011011)。

作者简介: 刘智军, 男, 本科生, 研究方向为香料化学;

谢建春, 女, 教授, 博士, 主要从事香料化学方面的研究工作。通讯作者。

酸, 0.014 mol (4.85 g) 多聚磷酸(PPA), 设置微波功率和超声波功率分别为 800 W, 控制温度 130 °C, 反应时间 15 min.

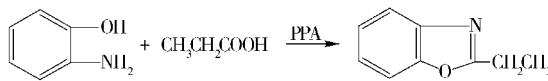


图 1 2-乙基苯并噁唑的合成反应

Fig. 1 Reaction of synthesis of 2-ethylbenzoxazole

反应液冷却, 加入 20 mL 饱和 NaCl 溶液洗涤, 取有机相, 水相使用乙酸乙酯(3 × 15 mL)萃取, 萃取液与有机相合并. 合并液饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液中和, 去离子水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 旋转蒸发除溶剂, 称量, 气相色谱分析, 粗产率采用式(1)计算(以 2-氨基苯酚计).

$$\text{粗产率} = \frac{\text{粗品质量} \times \text{气相色谱分析含量}}{\text{理论产量}} \times 100\%. \quad (1)$$

粗品减压蒸馏, 收集 9 kPa, 110 ~ 120 °C 的馏分, 产率计算见式(2)(以 2-氨基苯酚计). 质谱(气相色谱-质谱联用)、红外光谱、核磁共振分析产物结构.

$$\text{产率} = \frac{\text{馏分}}{\text{理论产量}} \times 100\%. \quad (2)$$

#### 1.4 气相色谱分析

毛细管色谱柱 FFAP 30 m × 0.25 mm × 0.33 μm. 柱温程序为起始温度 50 °C, 13 °C/min 升温至 230 °C, 保持 1 min. 进样口温度 250 °C, 进样 0.2 μL, 分流比 100:1. 载气为 N<sub>2</sub>, 流速 1 mL/min, 检测器 FID, 温度 250 °C.

#### 1.5 气相色谱-质谱联用分析

DB-WAX 型毛细管色谱柱 30 m × 0.25 mm × 0.25 μm, 载气为 He. 其他条件均与气相色谱分析条件相同. 电离电压 70 eV, 离子源 230 °C, 四级杆 150 °C, 质量扫描范围 20 ~ 350 u, 溶剂延迟 3.0 min.

#### 1.6 红外光谱和核磁共振分析

红外光谱分析采用 Avater 370 型傅里叶变换红外光谱仪, KBr 压片法完成. 氢核磁共振分析采用 Brucker Avance 300 MHz 核磁共振波谱仪进行, 内标物为 TMS, 样品溶剂为 CDCl<sub>3</sub>.

## 2 结果与讨论

### 2.1 2-氨基苯酚与丙酸物质的量比对产物生成的影响

固定催化剂 PPA 用量为 4.00 g, 2-氨基苯酚用

量 3.00 g, 微波功率 800 W, 超声波功率 800 W, 反应温度 120 °C, 反应时间 15 min, 改变 2-氨基苯酚与丙酸的物质的量比, 所得实验结果如图 2.

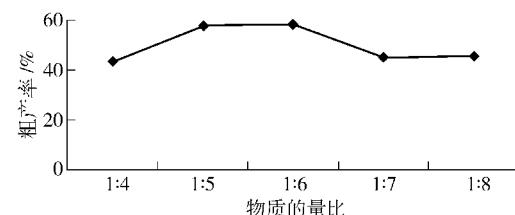


图 2 2-氨基苯酚与丙酸物质的量比对产物生成的影响

Fig. 2 Influence of mole ratio of 2-aminophenol and propionic acid on yield of crude product

由图 2 可知, 随着反应物丙酸用量的增加, 产率先逐渐升高, 然后呈下降趋势, 最佳反应 2-氨基苯酚与丙酸的物质的量配比应在 1:5 与 1:6 之间, 最后取 1:5.5(丙酸的质量为 11.20 g). 反应物丙酸过量, 可提高反应产率, 但丙酸用量增加到一定程度后粗产率下降, 可能是产物为挥发性物质, 处理多余的丙酸所需的中和及旋转蒸发除溶剂时间过长, 产物损失较多造成.

### 2.2 PPA 用量对产物生成的影响

固定 2-氨基苯酚用量 3.00 g, 丙酸 11.20 g, 微波和超声波功率分别为 800 W, 反应温度 120 °C, 反应时间 15 min, 改变 PPA 与 2-氨基苯酚的物质的量配比, 所得实验结果如图 3.

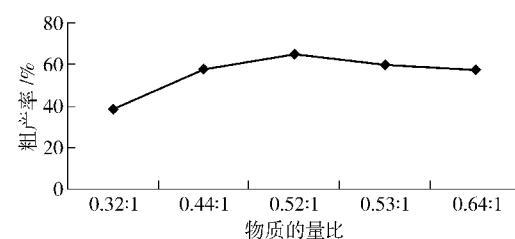


图 3 PPA 与 2-氨基苯酚的物质的量配比对产物生成的影响

Fig. 3 Effect of mole ratio of PPA and 2-aminophenol on yield of crude product

由图 3 可知, 催化剂 PPA 与 2-氨基苯酚的物质的量配比由 0.32:1 增加到 0.52:1 (PPA 用量由 2.95 g 增加到 4.85 g) 时, 产物的粗产率显著提高到 65.17%; 但 PPA 的量再增加时, 观察到反应液的颜色加深, 反应液变得黏稠, 后处理困难, 粗产率反而下降为 57.65%, 由此确定最佳的 PPA 用量为 4.85 g (PPA 与 2-氨基苯酚物质的量比为 0.52:1).

## 2.3 反应时间对产物生成的影响

固定 2-氨基苯酚用量 3.00 g, 丙酸 12.60 g, PPA 用量为 4.06 g, 微波和超声波功率为 800 W, 反应温度 130 °C, 改变反应时间, 所得实验结果如图 4.

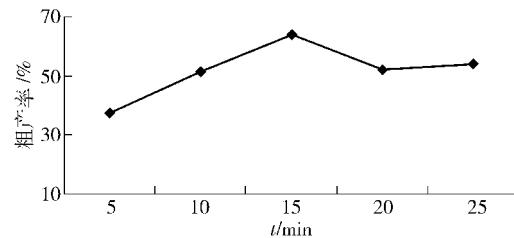


图 4 反应时间对产物生成的影响

Fig. 4 Effect of reaction time on yield of crude product

由图4可知,反应时间由5 min增加到15 min,粗产率显著提高;反应时间为15 min时,粗产率最高,为64.19%;反应时间再增加到25 min时,反应液中有深褐色杂质出现,反应产率下降,由此确定最佳反应时间为15 min.

## 2.4 反应温度对产物生成的影响

固定 2-氨基苯酚用量 3.00 g, 丙酸 12.44 g, PPA 用量为 4.06 g, 微波和超声波功率为 800 W, 反应时间 15 min, 改变反应温度, 微波加热仪器为电脑控制, 可实现较为精确的控温, 根据前期研究, 回流温度较好, 因此主要在回流温度附近取点, 所得实验结果如图 5.

由图5可知,反应温度115℃增加到130℃,粗产率逐渐提高,然后随着温度升高到135℃,产率反而下降。由此确定最佳反应温度为130℃。

## 2.5 2-乙基苯并噁唑的合成結果

经以上研究,确定2-乙基苯并噁唑的较佳合成工艺为原料2-氨基苯酚与丙酸的摩尔比1:5.5(丙酸

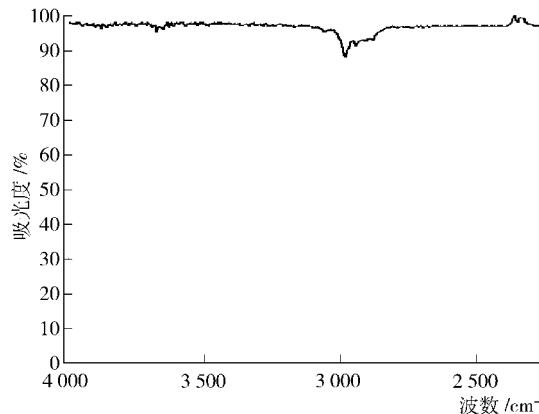


图 7 2-乙基苯并噁唑的红外光谱图

Fig. 7 IR spectrum of 2-ethylbenzoxazole

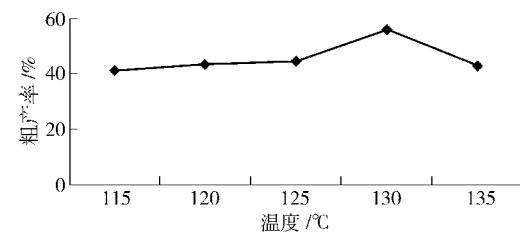


图 5 反应温度对产物生成的影响

Fig. 5 Influence of reaction temperature on yield of crude product

的量为 11.20 g), 催化剂 PPA 与 2-氨基苯酚摩尔比 0.52:1, 反应温度 130 °C, 时间 15 min. 此条件下, 产物粗产率 82.69% (气相色谱分析含量 54.32%). 按照上述条件, 重复 3 次, 减压蒸馏得 2-乙基苯并噁唑 5.82 g, 产率为 47.96%. 产物为淡黄色透明液体, 嗅闻有浓郁的青香、咸香、清甜、凉型香气.

## 2.6 产物分析

将所得的 2-乙基苯并噁唑的粗产物进行减压蒸馏, 产物气相色谱检测, 含量为 99.78%。 $^1\text{H}$  NMR, 红外光谱和质谱图分别见图 6, 图 7 和图 8, 谱图解析见表 1.

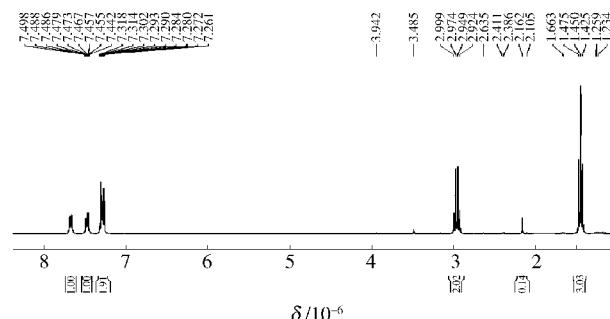


图 6 2-乙基苯并噁唑的<sup>1</sup>H-NMR 谱图

Fig. 6  $^1\text{H}$ -NMR spectrum of 2-ethylbenzoxazole

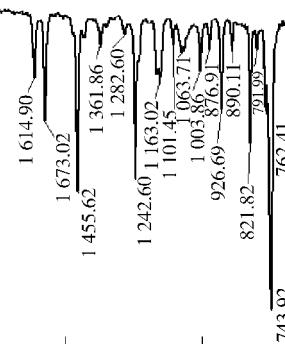


图7 2-乙基苯并噁唑的红外光谱图

Fig. 7 IR spectrum of 2-ethylbenzoxazole

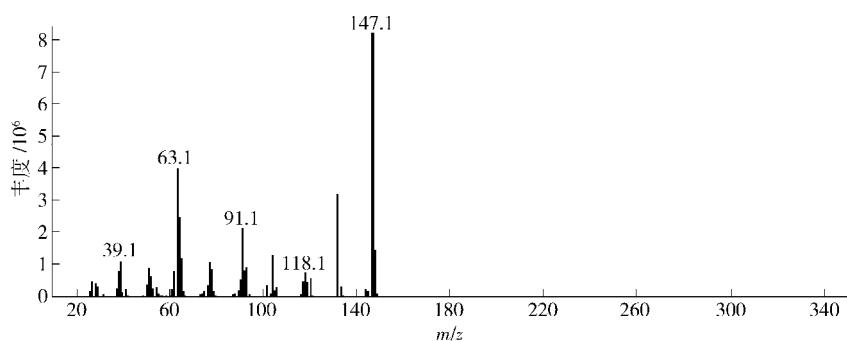


图8 2-乙基苯并噁唑的质谱图

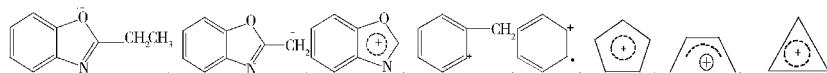
Fig. 8 Massspectrum of 2-ethylbenzoxazole

表1 2-乙基苯并噁唑的质谱、红外和核磁共振氢谱数据

Tab. 1 MS, IR, and  $^1\text{H}$ -NMR data of 2-ethylbenzoxazole

EI-MS (GC-MS) /  $m/z$  (丰度, %) 147(基峰) 132(42.5) 118(12.5) 91(30.0) 77(15.0) 65(52.5) 53(12.5) 39(15.0)

可能碎片

FT-IR (KBr),  $\nu$  / cm<sup>-1</sup>

1 614, 1 455 (苯环的骨架振动); 1 573 (C=N 伸缩振动); 1 282, 1 242, 1 153 (C—O 键伸缩振动); 1 361, 1 063, 1 003 (噁唑环的特征吸收峰); 925, 821, 743 (苯环的 C—H 弯曲振动)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS 内标),  $\delta$  1.45 (3H, *t*,  $J=7.5$  Hz), 2.96 (2H, *q*,  $J=7.5$  Hz), 7.29 (2H, *m*,  $J=1.2$  Hz), 7.47 (1H, *m*,  $J=3.0$  Hz), 7.67 (1H, *m*,  $J=4.5$  Hz)

通过质谱、红外光谱、核磁共振对减压蒸馏收集馏分进行表征, 鉴定合成产物确为 2-乙基苯并噁唑。

### 3 结 论

本研究获得了微波及超声波辅助合成 2-乙基苯并噁唑的较佳工艺条件为微波和超声波功率分别为 800 W, 丙酸与 2-氨基苯酚的摩尔比 5.5:1, 催化剂 PPA 与 2-氨基苯酚摩尔比 0.52:1, 反应温度 130 °C, 时间 15 min, 减压蒸馏处理后, 得含量为 99.78% 的产物, 产率为 47.96%。产物结构通过质谱、红外光谱、核磁共振进行鉴定。

与 2-甲基苯并噁唑相比, 2-乙基苯并噁唑虽然只多了一个亚甲基, 但香气特征变化较大, 由浓郁的烤香变成了浓郁的青香, 并带有凉香, 初步得出苯并噁唑类的分子结构对香气特征影响显著。这类香料化合物在食品加香中应用具有多样性。

### 参考文献:

- [1] Eicher T, Hauptmann S. The chemistry of heterocycles structures, reactions, synthesis and applications [M]. 2th ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2003: 122–148.
- [2] 周小平. 4,5-二芳基噁唑类非甾体抗炎药物的设计、合成及其生物活性的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2005.
- [3] Rida S M, Ashour F A, El-hawash S A M, et al. Synthesis of some novel benzoxazole derivatives as anticancer-anti-HIV-1 and antimicrobial agents [J]. Eur J Med Chem, 2005, 40(9): 949–959.
- [4] Xiang Pu, Zhou Tian, Wang Liang, et al. Novel benzothiazole, benzimidazole and benzoxazole derivatives as potential antitumor agents: synthesis and preliminary in vitro biological evaluation [J]. Molecules, 2012, 17(1): 873–883.
- [5] Schnurch M, Hammerle J, Stanetty P. Product Class 13: benzoxazoles and other annulated oxazoles [J]. Science of Synthesis, 2010(1): 153–206.
- [6] Saha P, Ramana T, Purkait N, et al. Ligand-free cop-

- per-catalyzed synthesis of substituted benzimidazoles, 2-aminobenzimidazoles, 2-aminobenzothiazoles, and benzoxazoles [J]. Journal of Organic Chemistry, 2009, 74(22): 8719–8725.
- [7] Rovira D D. Dictionary of flavors [M]. 2th ed. Iowa: Wiley-Blackwell, 2008: 520, 569.
- [8] Flament I, Bessiere-Thomas Y. Coffee flavor chemistry [M]. Chichester: John Wiley & Sons, 2002: 283.
- [9] 王石, 谢建春, 孙宝国, 等. 食用香料 2,4,5-三甲基噁唑和 4-乙基-2,5-二甲基噁唑的合成 [J]. 食品科学, 2010, 31(24): 163–167.
- [10] 余富朝, 严胜骄, 林军. 无溶剂反应在杂环合成中的应用进展 [J]. 有机化学, 2010, 30(10): 1421–1430.
- [11] Yamakoshi Y, Miwa T. Effect of ultrasonic wave irradiation sequence in microhollow production produced by bubble cavitation [J]. Japanese Journal of Applied Physics, 2011, 50(7): 1–5.
- [12] Cravotto G, Beggiato M, Penoni A, et al. High-intensity ultrasound and microwave, alone or combined, promote Pd/C-catalyzed aryl-aryl couplings [J]. Tetrahedron Letters, 2005, 46(13): 2267–2271.
- [13] 王石, 谢建春, 靳林溪, 等. 微波及超声波辅助合成食用香料 2-甲基苯骈噁唑 [J]. 食品科学, 2011, 32(22): 119–123.

## Synthesis of 2-Ethylbenzoxazole Assisted with Microwave and Ultrasonic Wave

LIU Zhi-jun, ZHANG Ping, WANG Shi, XIE Jian-chun, SUN Bao-guo

(Beijing Higher Institution Engineering Research Center of Food Additives and Ingredients/Beijing Key Laboratory of Flavor Chemistry, Beijing Technology and Business University, Beijing 100048, China)

**Abstract:** 2-Ethylbenzoxazole was synthesized using 2-aminophenol and propionic acid as the reagents and polyphosphoric acid (PPA) as the catalyst assisted with microwave and ultrasonic wave. The influences of mole ratio of catalyst to reactant, reaction temperature, and reaction time were investigated. The optimum technology found was microwave power 800 W, ultrasonic wave power 800 W, the mole ratio of propionic acid to 2-aminophenol in 5.5:1, the mole ratio of PPA to 2-aminophenol in 0.52:1, reaction temperature 130 °C, and reaction time 15 min. After extracted and distilled in vacuum, the concentration of product of 2-ethylbenzoxazole reached to 99.78% with the yield of 47.96%. Compared to 2-methylbenzoxazole, organoleptic characteristics of 2-ethylbenzoxazole was significantly different, which smelled green, salty, sweet, and cool. The structure of 2-ethylbenzoxazole was confirmed by IR, MS and <sup>1</sup>H-NMR.

**Key words:** 2-ethylbenzoxazole; 2-aminophenol; microwave; ultrasonic wave; flavor; synthesis

(责任编辑:李宁)