

文章编号:1674-2869(2014)02-0006-05

1,3,4-噁二唑-2-硫酮衍生物的合成及工艺

巨修练^{1,2}, 胡成^{1,2}

[1. 武汉工程大学化工与制药学院, 湖北 武汉 430074;

2. 绿色化工过程教育部重点实验室(武汉工程大学), 湖北 武汉 430074]

摘要:噁二唑类化合物是一类具有广泛生物活性的杂环化合物, 具有高效, 低毒等优点. 设计合成了 4a~4g 7 个 1,3,4-噁二唑-2-硫酮衍生物并经过核磁共振氢谱和质谱进行结构表征和确认. 以苯甲酸甲酯(1)为起始原料与水合肼加热回流反应得到苯甲酰肼(2), 然后与二硫化碳在碱性条件下回流合环生成中间体 5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮(3), 最后与一系列取代苯胺和甲醛发生曼尼希反应得到目标化合物. 实验过程中对反应(a)中反应时间和 80% 水合肼与苯甲酸甲酯(1)的摩尔比, 反应(b)中反应时间和二硫化碳与苯甲酰肼的摩尔比, 反应(c)中溶剂的选用等参数进行了工艺优化. 以适当溶剂重结晶均得到纯的目标化合物, 收率在 20%~80%. 大部分目标化合物是未见文献报道的新化合物, 其作为酪氨酸酶抑制剂的生物活性有待进一步研究.

关键词:杂环化合物; 1,3,4-噁二唑-2-硫酮; 结构表征; 工艺优化

中图分类号: O621.3

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.1674-2869.2014.02.002

0 引言

杂环化合物自发现以来已有百年的历史, 近年来随着结构分析与鉴定技术的进步, 越来越多的杂环化合物被发现, 杂环化合物的应用范围也在不断扩展, 涉及到医药, 农药, 食品香料, 化学染料等众多领域^[1-2]. 噁二唑类衍生物作为杂环化合物中的一类, 具有酶活性抑制^[3], 消炎^[4], 抗菌^[5], 抗癌等广泛的生物活性, 并且具有高效低毒等优点; 另外, 由噁二唑化合物形成的聚合物具有特殊的稳定性, 有些还具有良好的成膜性和电子传输性能, 在材料领域也具有广泛的应用前景^[6]. 因此, 近年来噁二唑化合物的研究受到研究者的关注. 孙娜波合成了一系列新型含吡唑环的 1,3,4-噁二唑类衍生物并对其进行了活体杀菌活性测试, 研究结果表明部分化合物对黄瓜褐斑病, 黄瓜霜霉病和黄瓜菌核病均具有较好的防治效果, 个别化合物在 500 mg/L 的剂量下对黄瓜褐斑病的防效高达 90%, 优于井冈霉素, 故能作为先导化合物开发新农药^[7]. Ghani 等人研究了噁二唑, 噁二唑和三唑杂环衍生物对酪氨酸酶的抑制效果, 研究结果表明连接一定的疏水基团对这三类杂环的抑制活性有一定的提高, 活性动力学研究表明噁二唑杂环 5-C 位上的取代基对分子与酪氨酸酶结

合的紧密程度起着主要作用, 5-C 位上长链的存在对该类抑制剂活性的提高有重要作用, 它能更好促进抑制剂与酶的结合. 其中 5-对羟基苯-1,3,4-噁二唑-2-硫酮对酪氨酸酶的抑制常数 K_i 值可达 $1.77 \mu\text{mol/L}$ ^[3]. Lam 等^[8]合成了一系列 1,3,4-噁二唑-2-硫酮衍生物, 并均表现出对酪氨酸酶的高效抑制作用, 其 IC_{50} 在 $0.87 \sim 1.49 \mu\text{mol/L}$, 均高于对照曲酸. 同时其结构与活性分析也证明了一定的疏水基团对该类化合物的活性有显著的提高. 本研究通过图 1 所示合成路线合成了 7 个 3 位取代苯胺亚甲基-5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮化合物, 期望得到更好的酪氨酸酶抑制剂, 进而应用于医药, 农药, 化妆品等行业. 同时, 所有目标化合物均通过氢核磁共振图谱和质谱表征确认.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

RY-1G 型熔点仪; Varian Mercury-VX 300 型核磁共振仪(CDCl_3 , DMSO 为溶剂, TMS 为内标); TRACEMS 2000 型质谱仪.

所有试剂均为分析纯, 购自于国药集团. 反应过程采用的 TLC 薄层硅胶板和柱层析所用的硅胶, 由青岛海洋硅胶干燥剂厂生产. CS_2 的纯化: 采用质量分数 5% 的浓硫酸反复萃取至硫酸层为无

收稿日期: 2013-12-17

作者简介: 巨修练(1959-), 男, 陕西乾县人, 教授, 博士, 博士研究生导师. 研究方向: 药物构效关系.

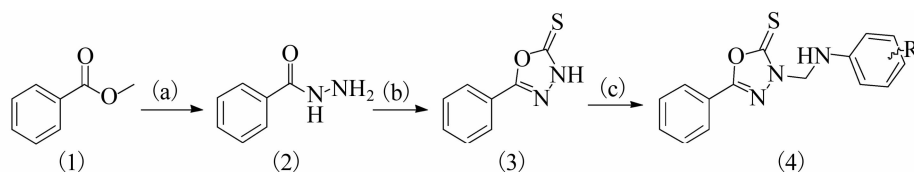


图1 目标化合物的合成

Fig. 1 The synthetic routes of target compounds

注:(a) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$,乙醇,回流;(b) CS_2 ,KOH,乙醇,回流;(c)甲醛,胺, V (四氢呋喃): V (甲醇)=1:2,室温搅拌.

R 为 4- NO_2 (4a), 3- NO_2 (4b), 2- NO_2 (4c), 2- OCH_3 (4d), 2- Cl (4e), 4- Cl (4f), 2- COOCH_3 (4 g).

色,再用蒸馏水洗涤 CS_2 至中性,无水 Na_2SO_4 干燥,蒸馏收集 48 $^\circ\text{C}$ 的馏分.其他试剂未经纯化直接使用.

1.2 化合物的合成

1.2.1 苯甲酰肼的合成 向 100 mL 的三口烧瓶中依次加入苯甲酸甲酯(1)13.6 g (0.1 mol),质量分数 80%水合肼 18.75 g (0.3 mol),无水乙醇 50 mL,升温至 80 $^\circ\text{C}$ 回流,反应持续 6 h,TLC 监测无原料点,反应结束,冷却,旋蒸脱去溶剂,用少量乙醇重结晶得白色针状固体苯甲酰肼(2),干燥后称重为 12.25 g,收率为 90.1%,mp. 112~114 $^\circ\text{C}$.

1.2.2 5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮(3)的合成

向 100 mL 的三口烧瓶中依次加入苯甲酰肼(2) 8.16 g (60 mmol)及 KOH 4.032 g (72 mmol), CS_2 6.84 g (90 mmol),无水乙醇 60 mL,常温下搅拌 0.5 h 后,混合液呈白色乳状悬浊液,将混合液加热至 80 $^\circ\text{C}$ 回流,反应持续 8 h,TLC 监测无原料点,反应结束,冷却,旋蒸脱去溶剂,将固体溶于蒸馏水,用 3 mol/L 的盐酸酸化至 pH 为 4~5 的得白色悬浊液,抽滤并将滤饼用乙醇重结晶得白色针状固体 5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮(3),称重为 9.16 g,收率为 85.8%,mp. 218~220 $^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.56~7.65(m, 3 H, ArH), 7.86~7.88(d, 2 H, ArH).

1.2.3 目标化合物 3-对硝基苯胺亚甲基-5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮(4a)的合成 向 50 mL 的单口烧瓶中依次加入 5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮(3) 0.356 g (2 mmol),对硝基苯胺 0.552 g (4 mmol),质量分数 37%的甲醛溶液 0.648 g (8 mmol),将其溶于 THF 和 MeOH 的混合液中 [$V(\text{THF})=5 \text{ mL}$, $V(\text{MeOH})=10 \text{ mL}$],于常温下搅拌,0.5 h 后开始出现黄色沉淀,反应进行 4 h,TLC 监测无原料点,反应结束,抽滤,滤饼用 THF 重结晶得暗黄色固体 0.335 g,收率 51.1%,mp. 156~158 $^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.51~5.53(d, 2 H, $-\text{CH}_2-$), 6.95~6.97(d, 2 H, ArH), 7.47~7.55(m, 3 H, ArH), 7.76~7.78(d, 2 H, ArH), 7.98~8.00(d, 2 H, ArH),

8.32 ~ 8.36 (t, 1 H, $-\text{NH}-$); MS (ESI): 327 ($\text{M}-1$) $^-$.

1.2.4 同样的方法合成化合物 4b~4h 目标化合物 3-间硝基苯胺亚甲基-5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮(4b):黄色固体 0.512 g,收率 78.0%,mp. 181~182 $^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.54~5.56(d, 2 H, $-\text{CH}_2-$), 7.28~7.30(d, ^1H , ArH), 7.37~7.41(t, 1 H, ArH), 7.47~7.49(d, 1 H, ArH), 7.54~7.61(m, 3 H, ArH), 7.80(s, 1 H, ArH), 7.82~7.84(d, 2 H, ArH); MS(ESI): 327 ($\text{M}-1$) $^-$. 目标化合物 3-邻硝基苯胺亚甲基-5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮(4c):黄色固体 0.235 g,收率 35.8%,mp. 170~172 $^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.73~5.75(d, 2 H, $-\text{CH}_2-$), 6.84~6.88(t, 1 H, ArH), 7.39~7.42(d, 1 H, ArH), 7.51~7.61(m, 4 H, ArH), 7.83~7.85(d, 1 H, ArH), 8.08~8.10(d, 1 H, ArH), 8.79~8.82(t, 1 H, $-\text{NH}-$); MS (ESI): 327 ($\text{M}-1$) $^-$. 目标化合物 3-邻甲氧基苯胺亚甲基-5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮(4d):白色固体为 0.286 g,收率 45.7%,mp. 134~136 $^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.82(s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 5.54~5.56(d, 2 H, $-\text{CH}_2-$), 6.76(s, 2 H, ArH), 6.84~6.86(m, 1 H, ArH), 7.10~7.12(d, 1 H, ArH), 7.41~7.51(m, 3 H, ArH), 7.84~7.86(d, 2 H, ArH); MS (ESI): 312 ($\text{M}-1$) $^-$. 目标化合物 3-邻氯苯胺亚甲基-5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮(4e):白色固体 0.215 g,收率 34.4%,mp. 120~121 $^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.56~5.58(d, 2 H, $-\text{CH}_2-$), 5.66~5.70(t, 1 H, $-\text{NH}-$), 6.70~6.74(t, 1 H, ArH), 7.14~7.25(m, 3 H, ArH), 7.42~7.52(m, 3 H, ArH), 7.84~7.86(d, 2 H, ArH); MS(ESI): 317 ($\text{M}-1$) $^-$. 目标化合物 3-对氯苯胺亚甲基-5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮(4f):白色固体为 0.159 g,收率 25.4%,mp. 216~218 $^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.03(d, 2 H, $-\text{CH}_2-$), 7.12~7.14(d, 2 H, ArH), 7.37~7.41(t, 2 H,

ArH), 7.48~7.52(t, 1 H, ArH), 7.82~7.84(d, 2 H, ArH), 7.94~7.96(d, 2 H, ArH); MS(ESI): 317(M-1)⁻. 目标化合物 3-邻羧甲酯苯胺亚甲基-5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮(4g): 白色固体 0.458 g, 收率 67.2%, mp. 158~160 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.88(s, 3 H, -COOCH₃), 5.60~5.62(d, 2 H, -CH₂-), 6.73~6.77(t, 1 H, ArH), 7.27~7.29(d, 1 H, ArH), 7.41~7.47(m, 3 H, ArH), 7.50~7.54(t, 1 H, ArH), 7.88~7.90(d, 2 H, ArH), 7.92~7.94(d, 1 H, ArH), 8.83~8.87(t, 1 H, -NH-); MS(ESI): 340(M-1)⁻.

2 结果与讨论

2.1 苯甲酰肼(2)的合成工艺

2.1.1 原料配比对苯甲酰肼产率的影响 以无水乙醇为溶剂在回流条件下反应 6 h, 只改变质量分数 80% 水合肼和苯甲酸甲酯的配料摩尔比, 粗产品用无水乙醇重结晶, 结果如下:

表 1 原料配比对产率的影响

Table. 1 Effect of raw material ratio on yield

$n(\text{水合肼}):n(\text{苯甲酸甲酯})$	产率/%
1.0	62.5
1.5	68.2
2.0	76.9
2.5	84.9
3.0	90.1
3.5	90.0
4.0	89.6

结果表明质量分数 80% 水合肼与苯甲酸甲酯的配料摩尔比为 3.0 时, 苯甲酰肼的产率最高, 大于 3.0 时产率基本无变化. 因此质量分数 80% 水合肼与苯甲酸甲酯的适原料摩尔比为 3.0.

2.1.2 反应时间对苯甲酰肼产率的影响 以无水乙醇为溶剂, 质量分数 80% 水合肼和苯甲酸甲酯的配料摩尔比为 3:1, 改变反应时间, 初产品用无水乙醇重结晶, 结果如下:

表 2 反应时间对产率的影响

Table. 2 Effect of reaction time on yield

反应时间/h	产率/%
4	71.8
5	85.4
6	90.1
7	90.6
8	90.5

结果表明当反应时间为 6 h 时, 苯甲酰肼的产率高达 90.1%, 延长反应时间产率基本不变, 基于节约能源方面的考虑, 适宜的反应时间为 6 h.

2.2 5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮(3)的合成工艺

2.2.1 CS₂ 用量对 5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮产率的影响 以无水乙醇为溶剂, 苯甲酰肼和 KOH 摩尔比为 1:1.2, 改变 CS₂ 的用量, 回流反应 8 h, 按上述方法提纯, 结果如下:

表 3 CS₂ 用量对产率的影响

Table. 3 Effect of dosage of CS₂ on yield

$n(\text{二硫化碳}):n(\text{苯甲酰肼})$	产率/%
1.2	60.8
1.3	72.5
1.4	80.3
1.5	85.8
1.6	86.0
1.7	86.2

结果表明二硫化碳与苯甲酰肼的配料摩尔比为 1.5 时, 5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮的产率高达 85.8%, 大于 1.5 时, 产率基本不变. 因此, 二硫化碳与苯甲酰肼的适宜配料摩尔比为 1.5.

2.2.2 反应时间对 5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮产率的影响 以无水乙醇为溶剂, 苯甲酰肼, KOH, CS₂ 的摩尔比为 1:1.2:1.5, 反应回流, 改变反应时间, 按上述方法提纯, 结果为:

表 4 反应时间对产率的影响

Table. 4 Effect of reaction time on yield

反应时间/h	产率/%
6	72.6
7	78.6
8	85.8
9	86.1
10	86.0

结果表明当反应时间为 8 h 时, 5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮的产率高达 85.8%, 延长反应时间产率基本不变, 基于节约能源方面的考虑, 适宜的反应时间为 8 h.

2.3 3-取代苯胺亚甲基-5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮化合物的合成工艺

2.3.1 溶剂对 3-对硝基苯胺亚甲基-5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮产率的影响 按上述反应条件反应, 改变所用溶剂(体积均为 15 mL), 粗产品重结晶, 结果为:

表5 溶剂对产率的影响
Table 5 Effect of solvent on yield

溶剂	产率/%
甲醇	/
四氢呋喃	35.6
V(四氢呋喃):V(甲醇)=1:2	51.1

结果表明以 V(甲醇):V(四氢呋喃)=2:1 的混合液为溶剂时,产率均高于单纯以甲醇或四氢呋喃为溶剂时的产率.以甲醇为溶剂时,反应过程中迅速得到絮状沉淀,使得 5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮(3)与目标产物共析导致大量原料包裹在絮状沉淀中,同时还影响反应液的搅拌,这些因素不仅会影响反应的产率,同时影响目标产物的分离;而以四氢呋喃为溶剂时,原料与目标产物均有较好的溶解性,导致析出的产物较少而影响产率.因此 V(甲醇):V(四氢呋喃)=2:1 的混合液为较适宜的溶剂.

另外,本实验在以 5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮(3)与甲醛和胺发生 Mannich 反应的过程中先尝试了与仲胺吗啡啉反应预期得到对应的 Mannich 碱,然而结果生成的产物却不是预期的化合物,而是 5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮(3)在 3-N 为发生羟甲基化,吗啡啉并没有接到 5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮(3)上.这可能是因为 5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮(3)的亲性和性比吗啡啉强,而易于与甲醛先发生亲和反应,得到的羟甲基化产物与吗啡啉脱水得到 Mannich 碱的反应能垒又太高,常温下难以进行而无法得到预期产物.

3 结 语

本研究通过参考相关文献和资料,设计在 5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮的 3-N 位通过发生 Mannich 反应引入一定疏水基团,对其进行结构修饰,通过核磁共振氢谱和质谱结构表征,合成了 4a~4g 共 7 个目标化合物,大部分未见文献报道,同时对反应中的原料配料比,反应时间及溶剂选择等参数进行了工艺优化.后续将检测目标化合物对酪氨酸酶的抑制活性,期望得到高效的酪氨酸酶抑制剂,以用于医药,农药及化妆品等领域.

致 谢

衷心感谢深圳海王药业对该项目研究提供的资助!

参考文献:

- [1] 陶绍木,张建华,彭昌亚.杂环化合物的应用和发展[J].中国食品添加剂,2003(3):31-34.
TAO Shao-mu, ZHANG Jian-hua, PENG Chang-ya. The application and development of heterocyclic compounds[J]. China Food Additives, 2003(3): 31-34. (in Chinese)
- [2] 巨修练,杨诗宏.苯并噻唑类衍生物的合成[J].武汉大学学报,2013,35(4):11-13.
JU Xiu-lian, YANG Si-hong. Synthesis of benzothiazole derivatives[J]. Journal of Wuhan Institute of Technology, 2013, 35(4): 11-13. (in Chinese)
- [3] GHANI U, ULLAH N. New potent inhibitors of tyrosinase: novel clues to binding of 1,3,4-thiadiazole-2(3H)-thiones, 1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thiones, 4-amino-1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, and substituted hydrazides to the dicopper active site[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2010, 18(11): 4042-4048.
- [4] GILANI S J, KHAN S A, SIDDIQUI N. Synthesis and pharmacological evaluation of condensed heterocyclic 6-substituted 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of isoniazid[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20(16): 4762-4765.
- [5] NAVEENA C S, BOJA P, KUMARI N S. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some disubstituted 1,3,4-oxadiazoles carrying 2-(aryloxy-methyl)phenyl moiety[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 45(11): 4708-4719.
- [6] 冯国仁,陶兰,刘影英.1,3,4-噁二唑衍生物的合成研究进展[J].杭州师范学院学报:自然科学版,2006,5(6):469-475.
FENG Guo-ren, TAO Lan, LIU Ying-ying. Progress in the synthesis of 1,3,4-oxadiazoles[J]. Journal of Hangzhou Teachers College: Nature Science Edition, 2006, 5(6): 469-475. (in Chinese)
- [7] 孙娜波,童建颖,武宏科.含吡啶环的1,3,4-噁二唑类衍生物的合成及杀菌活性研究[J].有机化学,2012,33(1):101-105.
SUN Na-bo, TONG Jian-ying, WU Hong-ke. Synthesis and fungicidal activity of 1,3,4-oxadiazole derivatives containing pyrazole moiety[J]. Chinese Journal of Organic Chemistry, 2012, 33(1): 101-105. (in Chinese)
- [8] LAM K W, SYAHIDA A, UI-HAQ Z, et al. Synthesis and biological activity of oxadiazole and triazolothiadiazole derivatives as tyrosinase inhibitors[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20(12): 3755-3759.

Synthesis of 1,3,4-oxadiazole-2-thione derivatives

JU Xiu-lian^{1,2}, *HU Cheng*^{1,2}

[1. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China;

2. Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education(Wuhan Institute of Technology), Wuhan 430074, China]

Abstract: Oxadiazole derivatives as heterocyclic compounds have shown a broad range of biological activities. Seven 1,3,4-oxadiazole-2-thione derivatives were designed and synthesized, and all of them were characterized and confirmed by ¹H NMR and mass spectrometry. Benzoyl hydrazine (2) was obtained by the reaction of benzoate methyl ester (1) and hydrazine hydrate under refluxing, then 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione (3) was obtained by the reaction of benzoyl hydrazine (2) and CS₂ in alkaline condition under reflux. Finally target compounds were obtained by Mannich reaction consisting of (3) condensation with amine in the presence of formaldehyde. In the process, the technology is optimized based on some parameters: reaction time, molar ratio of 80% hydrazine hydrate and benzoate methyl ester (1), molar ratio of CS₂ and benzoyl hydrazine (2) in reaction (a) and (b) respectively, the use of solvent in reaction (c). Pure target compounds were obtained by recrystallization from suitable solvent, the yields of which were between 20%—80%. Most of the compounds haven't been reported yet, and their bioactivities as tyrosinase inhibitors remain further study.

Key words: heterocyclic compounds; 1,3,4-oxadiazole-2-thione; structural characterization; process optimization

本文编辑:张 瑞