

文章编号:1673-0062(2017)01-0101-07

新型 2,5-二取代-1,3,4-噻二唑类化合物的 合成及性能研究

许丽,王娇,蒋敏,彭鹏程,肖锡林*

(南华大学 化学化工学院,湖南 衡阳 421001)

摘要:1,3,4-噻二唑类杂环化合物不仅具有优良的杀虫,除草,抗植物病毒,杀菌、抗菌等生物活性,而且具有选择性好,活性高,毒性低,环境相容性好等优点,在医药和农药的研究和开发中发挥着重要作用.本文通过噻二唑重氮化后经过偶合反应合成了系列新型化合物,并用¹HNMR、IR 和元素分析对目标化合物进行了结构表征,研究了它们与过渡金属离子的显色配位反应,为其在医药方面的应用提供实验基础.

关键词:噻二唑;重氮化;合成;配位

中图分类号:O641.4 **文献标志码:**A

Synthesis and Properties of Novel 2,5-Disubstituted 1,3,4-Thiadiazole Compounds

XU Li, WANG Jiao, JANG Min, PENG Peng-cheng, XIAO Xi-lin*

(School of Chemistry and Chemical Engineering, University of South China,
Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: 1,3,4-thiadiazole oxadiazole heterocyclic compounds play an important role in the research and development of medicines and pesticides because of their excellent insecticidal, weeding, anti plant virus, sterilization, antibacterial biological activities and the advantages of high selectivity, high biological activity, low toxicity, and good environmental compatibility. In this paper, through thiadiazole diazotization by coupling reaction, three new series of compounds were synthesized and identified by means of ¹HNMR, IR and elementary analysis. A preliminary study of their coordination reaction with the transition metal ions was carried out, to provide the experimental basis for their application in medicine.

key words: thiadiazole; diazotization; synthesis; coordination

收稿日期:2016-06-30

基金项目:国家自然科学基金项目(31200140)

作者简介:许丽(1990-),女,硕士研究生,主要从事药物分析检测的研究.E-mail:1549918023@qq.com.* 通讯作者:肖锡林,E-mail:xiaoxl2001@163.com

0 引言

1,3,4-噻二唑类化合物是一类具有应用价值的杂环化合物,分子中的-N-C-S-基团具有广谱活性,常用作抑菌、抗癌、抗炎、抗病毒等多种药物分子的设计和构效关系的研究^[1-6],噻二唑衍生物具有广泛的生理活性和药理活性,在农业及医用新药的开发过程中具有较大的应用潜力和价值^[7-9],常作为药物中间体用来合成具有抗菌、抗癌、抗焦虑活性的药物,同时因含有N、S等杂原子,也是一类重要的有机配体,能够与多种金属作用形成配合物,在农业、医药及工业等领域有广泛应用^[10-12],是当今药物化学、配位化学研究的热点之一。

2,5-二取代-1,3,4-噻二唑类化合物由于含有多个杂原子,有较好的配位能力,对其进一步的设计合成,增加其配位应用有一定的应用意义^[13-15]。噻二唑环上的N-3、N-4和C-5位原子上的部分电荷、化合物的空间效应和脂水分配系数影响着抗癌药物的活性。以2-氨基-5-甲基-1,3,4-噻二唑为母体,重氮化后进行偶合反应合成可能具有药物活性的新化合物I、II、III,并对产物结构进行了初步表征。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

实验仪器:WRS-1A 数字熔点仪(上海精密科学仪器有限公司),Bruker-Tensor 27 红外光谱仪(KBr 压片,德国布鲁克公司),Cintra 10 型紫外可见分光光度计(澳大利亚 GBC 公司),JJ-1 定时电动搅拌器(江苏金坛市中大仪器厂),KMD 型调温电热套(山东鄞城创新仪器有限公司),Bruker 300 MHz NMR 核磁谱仪(布鲁克公司),Flash EA 1112 元素分析仪(美国热电公司)。

实验试剂:氨基硫脲(分析纯),冰乙酸(分析纯),无水乙醇(分析纯),水杨醛(化学纯),浓盐酸(分析纯),间苯二胺(化学纯),硝酸铬(分析纯),硝酸钴(分析纯),硫酸铜(化学纯),硝酸镍(分析纯)。

1.2 实验方法

1.2.1 化合物(I)的合成

在 250 mL 三口烧瓶中加入 9.2 g(0.10 mol)氨基硫脲、12 mL(0.11 mol)冰乙酸和 50 mL 浓盐酸,油浴加热回流并缓慢搅拌,保持反应液微沸,

使氨基硫脲固体完全溶解,回流 4 h,得淡黄色溶液,冷却,用氢氧化钠溶液调节 pH 9~10,冷却后,析出浅黄色晶体,抽滤,得粗产物。将粗产品用无水乙醇重结晶得浅黄色针状晶体 6.3 g,产率为 54.8%。

在烧杯中加入 40 mL 浓盐酸,将烧杯放入冰水中,在慢慢搅拌下滴加 12.5 g 亚硝酸钠和 18 mL 水配成的溶液,加完后滴加由 5.4 g 间苯二胺与 25 mL 浓盐酸配成的悬浊液并逐渐加快搅拌速度,加完后继续搅拌 5 min,得到黄色液体。

取 11.50 g(0.1 mol) 2-氨基-5-甲基-1,3,4-噻二唑于干净的烧杯中,向烧杯中加入无水乙醇溶液,冰浴下将浓盐酸与水(100 mL)配成的溶液加入此烧杯中,将所得溶液加入上述重氮盐溶液中,摇匀,放置 15 min,加固体碳酸钾调节 pH 6~7 后,有大量红色沉淀物且有大量气体放出。放置 12 h,抽滤、干燥得粗产品,用无水乙醇重结晶得 6.6 g 产品,产率为 42.8%。化合物(I)(C₁₂H₁₂N₁₀S₂) 计算值(%):C 40, H 3.33, N 38.89, S 17.78; 实测值(%):C 40.81, H 3.4, N 38.78, S 17.01。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.45(m, 1H), 7.33(m, 2H), 7.06(s, 1H), 4.0(s, 2H), 2.64(s, 6H)。IR(ν/cm⁻¹, KBr): 3 268.49, 3 128.48, 2 786.59, 1 562.81, 1 527.20, 1 506.12, 1 435.83, 802.33, 685.59, 649.70。图 1 为合成化合物(I)的过程示意图。

1.2.2 化合物(II)的合成

取 2.99 g(0.026 mol) 2-氨基-5-甲基-1,3,4-噻二唑于干净的烧杯中,向烧杯中加入无水乙醇溶液使之溶解,加入 1.8 g 亚硝酸钠固体溶解后,搅拌下将 5.6 mL 浓盐酸和 30 mL 冰水的混合物加入此烧杯中,加快搅拌速度,加完后继续搅拌 5 min,得黄色液体。

将 2.99 g(0.026 mol) 2-氨基-5-甲基-1,3,4-噻二唑溶于乙醇中,在搅拌下将此溶液加入上述重氮化溶液中,搅拌放置 5 min,加入固体碳酸钾,调节 pH 6-7,析出大量黄色沉淀,放置抽滤、干燥得粗产品,用无水乙醇重结晶得黄色固体 5.2 g,产率为 38.5%。化合物(II)(C₆H₇N₇S₂) 计算值(%):C 29.88, H 2.90, N 40.66, S 26.56; 实测值(%):C 29.96, H 2.98, N 41.05, S 26.01。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.0(s, 2H), 2.64(s, 6H)。IR(ν/cm⁻¹, KBr): 3 255.45, 2 785.73, 1 562.81, 1 542.71, 1 529.11, 1 432.22, 649.56。图 2 为合成化合物(II)的过程示意图。

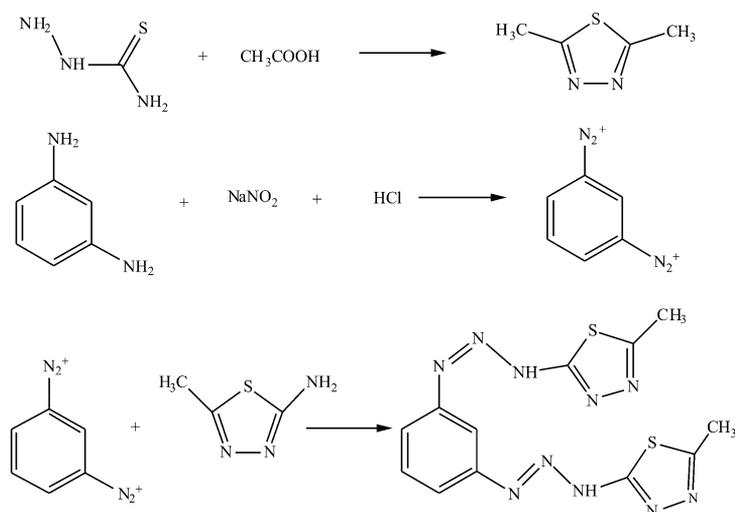


图 1 化合物 (I) 的合成过程示意图

Fig.1 Synthetic route of the target compound (I)

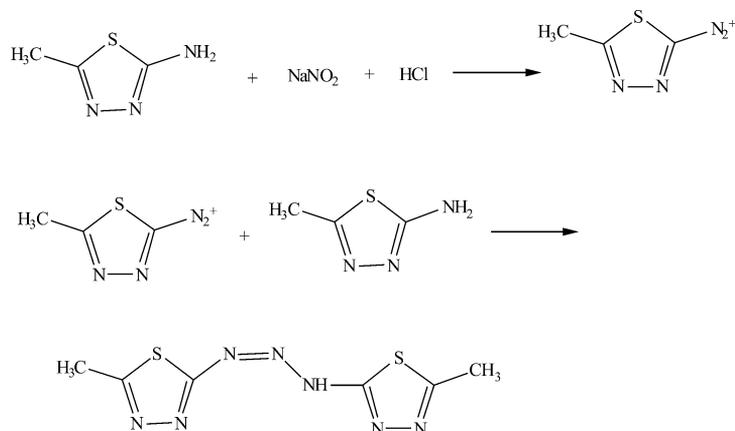


图 2 化合物 (II) 的合成过程示意图

Fig.2 Synthetic route of the target compound (II)

1.2.3 化合物 (III) 的合成

取 2.99 g (0.026 mol) 2-氨基-5-甲基-1,3,4-噻二唑于干净的烧杯中,向烧杯中加入无水乙醇溶液使之溶解,加入 1.8 g 亚硝酸钠固体溶解后,搅拌下将 5.6 mL 浓盐酸和 30 mL 冰水的混合物加入此烧杯中,加快搅拌速度,加完后继续搅拌 5 min,得黄色液体。(同化合物 (II) 的第一步合成步骤) 将 2.80 g (0.026 mol) 间苯二胺与 25 mL 浓盐酸配成的悬浮液逐渐加入上述重氮盐中,搅拌并摇匀,放置 15 min,加入固体碳酸钾调节 pH=6,析出大量橘红色沉淀且有大量气体放出。放置,抽滤、干燥得粗产品。用无水乙醇重结晶得橘黄色晶体 2.7 g,产率为 29%。化合物 (III) (C₇H₁₀N₆S) 计算值 (%): C 40, H 4.76, N 40, S 15.24; 实测值 (%): C 40.68, H 4.33, N 39.48, S 15.51。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 6.95 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.27 (m, 2H), 5.99 (m,

2H), 4.0 (s, 2H), 2.64 (s, 6H)。IR (ν/cm⁻¹, KBr): 3 102.91, 2 891.72, 1 563.61, 1 545.28, 1 482.55, 1 421.46, 1 379.30, 1 329.00, 795.74, 702.13, 649.79。图 3 为合成化合物 (III) 的过程示意图。

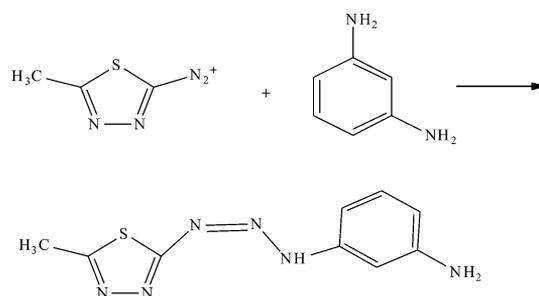


图 3 化合物 (III) 的合成过程示意图

Fig.3 Synthetic route of the target compound (III)

2 结果和讨论

2.1 溶解性及熔点

化合物(I)为深红色针状晶体,难溶于水,能溶于乙醇,熔点为大于300℃.

化合物(II)为黄色粉状晶体,难溶于水,能溶于乙醇和DMF,熔点为211.3℃~213.6℃.

化合物(III)为橘红色粉状晶体,难溶于水,能溶于冰醋酸和DMF,熔点228.4℃~229.6℃.

2.2 化合物和金属配位化合物的紫外—可见光谱图

乙醇作溶剂,取制得的化合物配成溶液,放在Cintra 10型紫外可见分光光度仪上,常温下扫描.

图4为化合物(I)和化合物(I)与 Cd^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 配位的紫外—可见光谱图.由图可知,由于化合物(I)有共轭体系,所以在200~300nm和400~550nm有吸收峰.化合物(I)与 Cd^{2+} 离子形成的配合物在可见区的最大吸收位于469nm处,化合物(I)在可见区的最大吸收位于473nm处,两峰不能明显分开.化合物I与 Ni^{2+} 离子形成的配合物在可见区的最大吸收位于470nm处;化合物(I)在可见区的最大吸收位于473nm处,两峰不能明显分开.化合物I与 Co^{2+} 离子形成的配合物在可见区的最大吸收位于468nm处;化合物(I)在可见区的最大吸收位于473nm处,两峰不能明显分开.

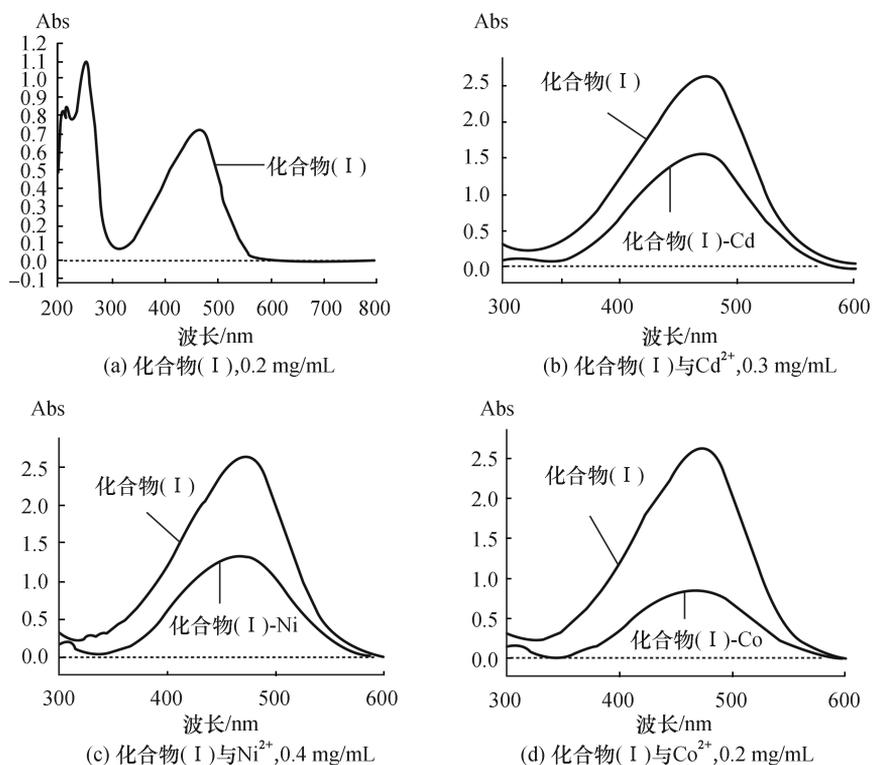


图4 化合物(I)和化合物(I)与 Cd^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 配位的紫外—可见光谱图

Fig.4 UV-Vis spectra of compound(I) and compound(I) coordination with chromium ion, nickel ion, cobalt ion

图5为化合物(II)和化合物(II)与 Cd^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 配位的紫外—可见光谱图.由图可以看出:由于化合物(II)有共轭体系,所以在200~300nm和400~550nm有吸收峰.化合物II与 Cd^{2+} 离子的配合物在可见区的最大吸收位于

369nm处;化合物(II)在可见区的最大吸收位于374nm处,两峰不能明显分开.化合物II与 Ni^{2+} 离子的配合物在可见区的最大吸收位于370nm处;化合物(II)在可见区的最大吸收位于374nm处,两峰不能明显分开.化合物II与 Co^{2+} 离子的配

合物在可见区的最大吸收位于 367 nm 处;化合物 (II) 在可见区的最大吸收位于 374 nm 处,两峰

不能明显分开.

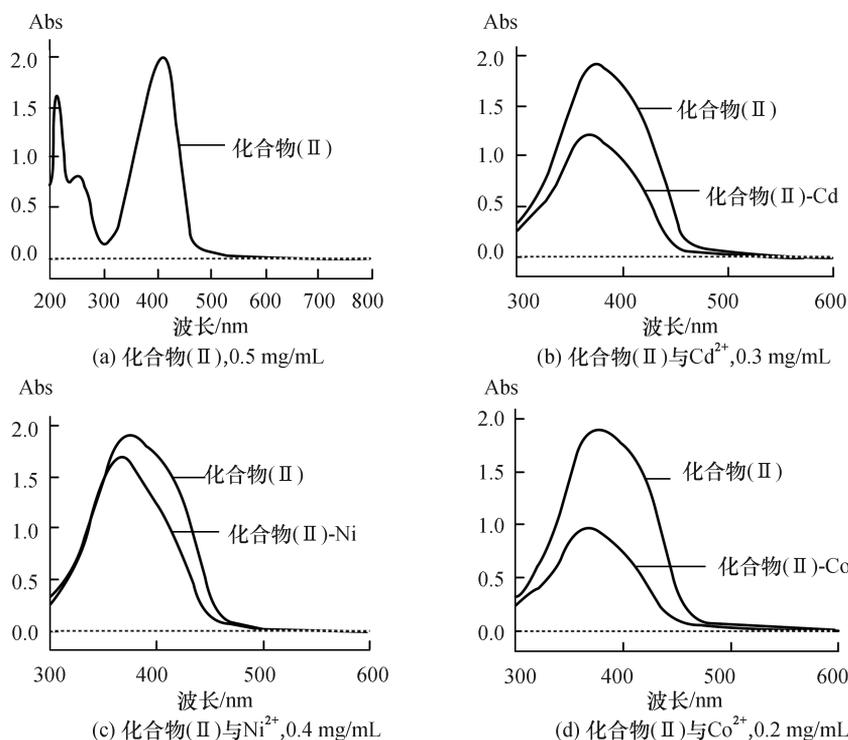
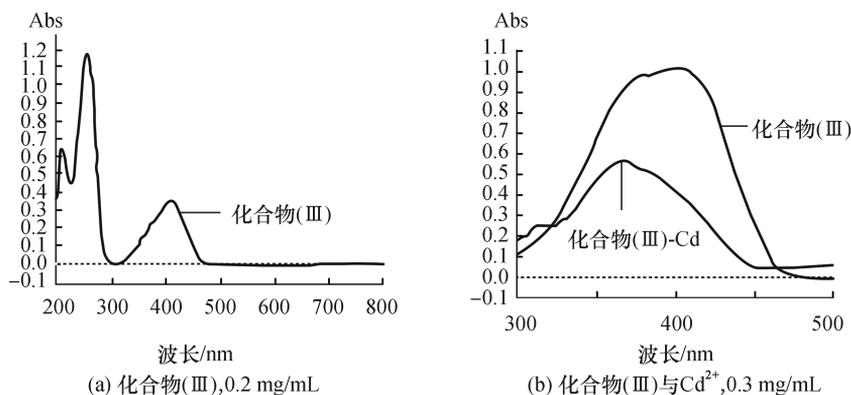


图 5 化合物 (II) 和化合物 (II) 与 Cd^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 配位的紫外—可见光谱图

Fig.5 UV-Vis spectra of compound (II) and compound (II) coordination with chromium ion, nickel ion, cobalt ion

图 6 为化合物 (III) 和化合物 (III) 与 Cd^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 配位的紫外—可见光谱图.由图 6 可知:由于化合物 (III) 有共轭体系,所以在 200 ~ 300 nm 和 400 ~ 550 nm 有吸收峰.化合物 III 与 Ni^{2+} 离子的配合物在可见区的最大吸收位于 371 nm 处;化合物 (III) 在可见区的最大吸收位于 399 nm 处,对比度 $\Delta\lambda = 28 \text{ nm}$;两峰可初步分开.化合物 III 与 Cd^{2+} 离子的配合物在可见区的最大吸收位于 369 nm 处;化合物 (III) 在可见区的最大吸收位于

399 nm 处,对比度 $\Delta\lambda = 30 \text{ nm}$;两峰可初步分开.化合物 III 与 Co^{2+} 离子的配合物在可见区的最大吸收位于 367 nm 处;化合物 (III) 在可见区的最大吸收位于 399 nm 处,对比度 $\Delta\lambda = 32 \text{ nm}$;两峰初步可分开.化合物 (III) 与 Cd^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 有很好的配位能力,较高的灵敏度,线性范围宽,可用于环境水样和茶叶中镍的测定.此外,还将该化合物用于维生素 B_{12} 针剂和环境水样中钴的测定,预计有很好的效果.



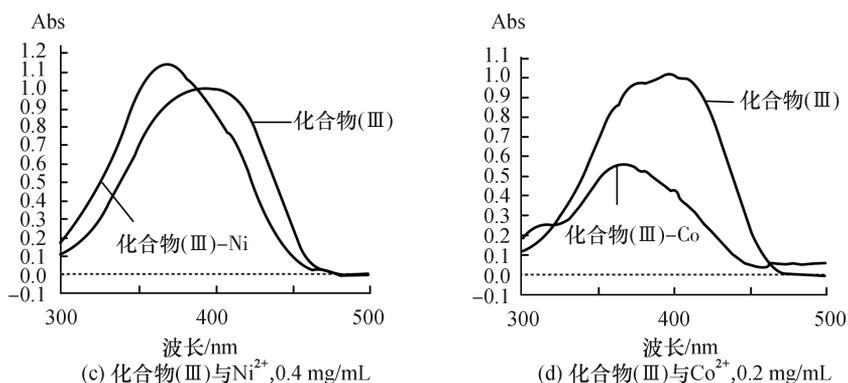


图6 化合物(III)和化合物(III)与 Cd^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 配位的紫外—可见光谱图

Fig.6 UV-Vis spectra of compound (III) and compound (III) coordination with chromium ion, nickel ion, cobalt ion

3 结论

2位或5位取代1,3,4-噻二唑化合物是两类研究较为广泛的化合物,其中有不少化合物表现出良好的除草、抗细菌、抗病毒活性,部分化合物有望开发成商品化的新产品.本文以2-氨基-5-甲基-1,3,4-噻二唑为原料,经过重氮化、偶合反应合成了三个未见报道的新的目标化合物,通过 ^1H NMR、IR和元素分析对三种化合物进行了结构表征并进行了红外光谱、紫外光谱分析,通过实验研究发现,噻二唑类化合物有比较好的配位性能,与金属发生了显色配位反应,可以用于水样中金属的测定,也可进一步研究其抗癌、抗肿瘤、抗病毒等生物活性.随着人们对噻二唑类化合物研究的不断深入,将会合成出越来越多的新型的噻二唑衍生物.

参考文献:

- [1] JOSHI S D, MANISH K, BADIGER A. Synthesis and evaluation of antibacterial and antitubercular activities of some novel imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives[J]. *Medicinal Chemistry Research*, 2013, 22(2): 869-878.
- [2] REVELANT G, GADAIS C, MATHIEU V, et al. Synthesis and antiproliferative studies of 5-aryl-2-(3-thienylamino)-1,3,4-thiadiazoles[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, 24(12): 2724-2727.
- [3] REBOLLEDO C L, SOTELO-HITSCHFELD P, BRAUCHI S, et al. Design and synthesis of conformationally restricted capsaicin analogues based in the 1,3,4-thiadiazole heterocycle reveal a novel family of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) antagonists[J]. *European Journal of*

Medicinal Chemistry, 2013, 66C(15): 193-203.

- [4] 袁小勇,张鹭,韩小强,等.含1,3,4-噻二唑杂环的甲氧基丙烯酸酯类化合物的合成与杀菌活性研究[J]. *有机化学*, 2014, 34(1): 170-177.
- [5] 董漪,范九良,周双生,等.新型噻二唑含硫Schiff碱的合成及抗肿瘤活性[J]. *中国医药工业杂志*, 2013, 44(4): 337-340.
- [6] GUAN P, WANG L, HOU X, et al. Improved antiproliferative activity of 1,3,4-thiadiazole-containing histone deacetylase (HDAC) inhibitors by introduction of the heteroaromatic surface recognition motif[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2014, 22(21): 5766-5775.
- [7] KUMAR D, KUMAR N M, NOEL B, et al. A series of 2-aryl-amino-5-(indolyl)-1,3,4-thiadiazoles as potent cytotoxic agents[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 55(17): 432-438.
- [8] CHOWDHURY J, CHANDRA S, GHOSH M. Adsorption and trace detection of pharmacologically significant 5-methylthio-1,3,4-thiadiazole-2-thiol molecule adsorbed on silver nanocolloids and understanding the role of Albrecht's "A" and Herzberg-Teller contributions in the SERS spectra[J]. *Spectrochimica Acta Part A Molecular & Biomolecular Spectroscopy*, 2015, 135: 935-946.
- [9] 邹霞娟,刘莹,刘振明,等.新型2-氨基-1,3,4-噻二唑类化合物的合成及其抗肿瘤活性的研究[J]. *有机化学*, 2011, 31(11): 1923-1929.
- [10] 刘玉婷,梁钢涛,尹大伟.2-氨基-1,3,4-噻二唑合成新工艺和优化[J]. *陕西科技大学学报*, 2014, 32(2): 60-63.
- [11] UPADHYAY P K, MISHRA P. Design, synthesis and antifungal evaluation of novel substituted 1,3,4-oxadiazoles, and 1,3,4-thiadiazoles[J]. *International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 2015, 7(9): 466-470.

(下转第112页)

- [3] TEMESGEN B, MOHAMMED M U, KORME T. Natural hazard assessment using GIS and remote sensing methods, with particular reference to the landslides in the wondogenet area, ethiopia[J]. Physics and Chemistry of the Earth, Part C: Solar, Terrestrial & Planetary Science, 2001, 26(9): 665-675.
- [4] HUMPHREYS M, NETTELTON I, LEECH K. Risk assessment and management of unstable slopes on the national forest estate in scotland[C]// Iop Conference Series: Earth and Environmental Science. IOP Publishing, 2015, 26(1): 2011.
- [5] 吴忠广, 王海燕, 陶连金, 等. 高速公路高边坡施工安全总体风险评估方法[J]. 中国安全科学学报, 2014, 24(12): 124-129.
- [6] 李迪, 张漫, 李亦明, 等. 堆积体滑坡稳定性的实时评价法[J]. 岩石力学与工程学报, 2008, 27(10): 2146-2152.
- [7] 吴忠广, 王海燕, 陶连金, 等. 高速公路高边坡施工安全总体风险评估方法[J]. 中国安全科学学报, 2014, 24(12): 124-129.
- [8] 交通运输部. 高速公路路堑高边坡工程施工安全风险评估指南: 试行[M]. 北京: 人民交通出版社, 2015.
- [9] 张雷, 顾文红, 王晓雪, 等. 高等级公路边坡工程风险因子识别及评估[J]. 地下空间与工程学报, 2007, 3(7): 1265-1268.
- [10] 张雷, 王晓雪. 边坡工程风险评估与风险因子比率分析[J]. 地下空间与工程学报, 2009, 5(2): 390-394.
- [11] 吴燕玲, 曾凯波, 周麟, 等. 层次分析法在大冶高陡边坡危险性分析中的应用[J]. 武汉工程大学学报, 2010, 32(1): 12-15.
- [12] 何海鹰, 胡甜, 赵健. 基于 AHP 的岩质高边坡风险评估指标体系[J]. 中南大学学报(自然科学版), 2012, 43(7): 2861-2868.
- [13] 南波. 基于 K-S 检验法的雪荷载统计分析[J]. 兰州理工大学学报, 2012, 38(1): 115-119.
- [14] 姜峰, 何勇, 刘恒权, 等. 公路桥梁施工总体安全风险评估方法研究[J]. 中国安全科学学报, 2010, 20(11): 159-163.

(上接第 106 页)

- [12] GUAN P, SUN F, HOU X, et al. Design, synthesis and preliminary bioactivity studies of 1, 3, 4-thiadiazole hydroxamic acid derivatives as novel histone deacetylase inhibitors[J]. Bio-organic & Medicinal Chemistry, 2012, 20(12): 3865-3872.
- [13] 李英俊, 于洋, 靳焜, 等. 新型 2,5-二取代-1,3,4-噻二唑衍生物的合成与生物活性[J]. 有机化学, 2015, 35(1): 129-136.
- [14] 于洋. 新型 2,5-二取代-1,3,4-噻二唑衍生物的合成、表征及生物活性研究[D]. 大连: 辽宁师范大学, 2014.
- [15] 李英俊, 陈晓臣, 靳焜, 等. 2,5-二取代-1,3,4-噻二唑衍生物的合成与表征[J]. 化学通报, 2012, 75(9): 827-831.