

文章编号:1674-2869(2013)04-0011-03

# 苯并噻唑类衍生物的合成

巨修练,杨诗宏

(武汉工程大学化工与制药学院,绿色化工过程教育部重点实验室,湖北 武汉 430074)

**摘 要:**由于杂环化合物具有广泛的生物活性,且具低毒、高效、对环境友好、结构多样化等多种优点,已成为当今药物开发的热点.以烟碱乙酰胆碱受体拮抗剂 5-氯-2-苯并噻唑酮(商品名氯唑杀宗, chlorzoxazone)为先导,依据电子等排原理,将 5-氯-2-苯并噻唑酮变换为以 5-氯-2-苯并噻唑酮,设计了一系列 5-氯-2-苯并噻唑酮衍生物,以期开发具有新型结构的烟碱乙酰胆碱受体拮抗剂.在合成方面,以 4-氯-2-氨基苯硫醇为起始原料与脲素在酸性条件下闭环反应生成中间体 5-氯-2-苯并噻唑酮,该中间体经重结晶纯化后,在碱性条件下,与一系列带有良好生物活性基团的卤代烃发生亲核取代,合成了六个未见文献报道的苯并噻唑衍生物,所有化合物均经过 MS、 $^1\text{H}$  NMR 进行了结构表征,其生物活性有待研究.

**关键词:**苯并噻唑酮;衍生物;亲核取代;结构表征

**中图分类号:** TQ457.2<sup>+</sup>9

**文献标识码:** A

**doi:** 10.3969/j.issn.1674-2869.2013.04.003

## 0 引 言

农业是国民生产与生活的基础,而农药则是农业健康发展的保障<sup>[1]</sup>.由于病菌抗药性的增强,传统农药的杀虫灭菌效果已经不那么明显,加之其毒性大,在生物体内代谢时间长等缺点,已经被越来越多的国家所淘汰,因此,为保证农业的丰产,必须开发出多种新型农药.当前,杂环化合物由于具有广泛的生物活性,及具有高效、低毒、结构多样化、和环境友好型等优点,已经成为新型农药开发的热点、焦点<sup>[2-3]</sup>.最近在对杂环类化合物的研究中发现,苯并噻唑及其衍生物在很多方面都具有广泛而极高的生物活性<sup>[4]</sup>.在农业应用方面,它不但具有传统的杀虫灭菌等特点,而且还可作为植物生长调节剂,例如德国科学家拜耳在 1987 年开发出的苯噻草胺,不仅对稻田稗草及其他类杂草如泽泻、瓜皮草、牛毛毡、水莎草、眼子菜等有很高的防效,更大的优点在于它在除草的同时对水稻具有优异的选择性<sup>[5-6]</sup>.在医药应用方面,苯并噻唑及其衍生物不但能够消炎止痛,而且具有抗肿瘤、治疗白血病、艾滋病以及心脑血管疾病等作用<sup>[7-8]</sup>.对苯并噻唑酮类化合物的研究最早可以追溯到二十世纪五十年代末,当时就发现了一些结构简单的噻唑啉酮化合物有明显的防霉、

杀菌性能,渐渐的该类化合物就引起化学界学者的广泛兴趣,从而不断合成出结构更加多样、更加复杂的噻唑啉酮化合物<sup>[9-10]</sup>.到六十年代后期,随着人们对该类化合物认识的不断深化,很多该类化合物已经实现工业化并得到广泛应用<sup>[11]</sup>.然而直到如今,关于苯并噻唑啉酮及其衍生物的研究依然不够成熟.

本研究依据活性基团拼接原理,通过亲核取代反应将活性基团引入苯并噻唑酮分子中,合成了一系列苯并噻唑衍生物<sup>[12]</sup>.下一步工作将对目标化合物进行杀虫和杀菌活性测试,以期发现具有杀虫或杀菌作用的农药化合物.本实验以 4-氯-2-氨基苯硫醇(1)为原料,将之与脲进行闭环反应生成 5-氯-2-苯并噻唑酮(2),在噻唑酮环 3 位置引入活性基团,合成了 6 个苯并噻唑酮类的衍生物,合成路线如图 1 所示,所有目标化合物均通过  $^1\text{H}$  NMR 和 MS 表征确认.

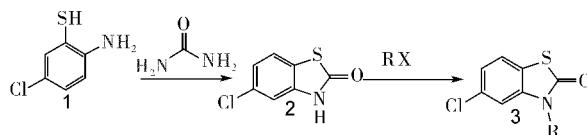


图 1 目标化合物的合成方法

Fig. 1 The synthetic routes of target compounds

注: R = benzoyl(3a), 6-heptenyl(3b), benzyl(3c), 4-fluorine benzyl(3d), 4-nitro phenyl(3e), ethylene(3f).

收稿日期:2012-11-20

基金项目:湖北省教育厅科学技术研究计划优秀中青年人才项目(Q20091505)

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:计算机药物辅助设计、新农药研发、生物活性测试.

## 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<sub>3</sub>, DMSO 为溶剂, TMS 为内标); TRACEMS 2000 型质谱仪。

4-氯邻氨基苯硫醇购自武汉格奥化学试剂有限公司; 其他试剂均为国产分析纯或者化学纯。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。

### 1.2 化合物合成

1.2.1 5-氯-2-苯并噻唑酮 **2** 的合成 在 100 mL 三口烧瓶中依次加入 4-氯-2-氨基苯硫醇 4.82 g (27.5 mmol), 尿素 5.186 g (86 mmol), 20 mL 正丁醇, 滴加 2 mL 摩尔浓度为 2 mol/L 的硫酸, 升温至 130 °C 回流, 每间隔 1 h 测量溶液 pH 值, 如果反应液显碱性的话补加几滴 2 mol/L 硫酸至酸性, 持续反应 7 h, TLC 监测无原料点, 加入 70 mL 水回流 30 min, 过滤, 滤饼继续用大量清水冲洗, 直至滤液成中性为止。将滤饼取出用乙醇和水重结晶, 过滤干燥后得 4.856 g 绿灰色固体, 收率 95.4%, m. p. 233~235 °C (文献[8]值: 235~236 °C), <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.603 (d, 1H, ArH), 7.203 (d, 1H, ArH), 7.119 (d, 1H, ArH), 12.046 (s, 1H, NH); MS(ESI): 185(M+1)<sup>+</sup>。

1.2.2 目标化合物 3-(苯甲酰基)-5-氯苯并噻唑酮 **3a** 的合成 在 50 mL 的圆底烧瓶中加入 0.61 g (3.3 mmol) 中间体 **a**, 15 mL 二氯甲烷, 0.6 g (6 mmol) 三乙胺, 边搅拌边缓慢滴加 0.5 g (3.5 mmol) 苯甲酰氯, 常温下反应, TLC 监测反应进程。反应完毕后, 减压蒸去溶剂, 用乙酸乙酯-水混合液进行萃取, 取有机相旋蒸脱去溶剂得粗品。将粗品柱层析[洗脱剂 V(石油醚): V(乙酸乙酯)=15:1], 得黄色固体 0.26 g, 收率 27.2%, m. p. 178~181 °C, 测得数据 <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO) δ: 7.1~7.6 (m, 8H, ArH); MS(ESI): 289(M+1)<sup>+</sup>。

1.2.3 目标化合物 3-(6-庚烯基)-5-氯苯并噻唑酮 **3b** 的合成 在 25 mL 三口烧瓶中加入 0.38 g (2 mmol) 中间体 **a**, 加入 6 mL DMF 溶解

后, 再加入 0.45 g (2.5 mmol) 7-溴-1-庚烯, 搅拌下加入 0.3 g 碳酸钾, 加热至 160 °C 回流, TLC 监测反应进程, 反应过程中溶液由灰白色变成黄色, 4 h 后反应完毕, 用乙酸乙酯-水萃取两次。取出有机相减压旋蒸除去溶剂得粗品, 将粗品柱层析[洗脱剂 V(石油醚): V(乙酸乙酯)=10:1], 得白色固体物 0.251 g, 收率为 44.5%, m. p. 203~206 °C, <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO) δ: 7.0~7.6 (m, 3H, ArH), 4.9~5.2 (m, 3H, CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>), 1.5~3.0 (m, 10H, CH<sub>2</sub>); MS(ESI): 281(M+1)<sup>+</sup>。

1.2.4 同样的方法分别与苄溴, 对氟苄溴, 对硝基苄溴, 1,2-二溴乙烷合成化合物 **3c**~**3f** 目标化合物 3-苄基-5-氯苯并噻唑酮 **3c**: 灰黑色固体, 收率 58.6%, m. p. 148~150 °C, <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO) δ: 6.8~7.5 (m, 8H, ArH), 4.22 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); MS(ESI): 276(M+1)<sup>+</sup>。

目标化合物 3-(4-氟苄基)-5-氯苯并噻唑酮 **3d**: 浅灰色固体, 收率 50.7%, m. p. 221~225 °C, <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO) δ: 6.8~7.5 (m, 7H, ArH), 4.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); MS(ESI): 293(M+1)<sup>+</sup>。

目标化合物 3-(4-硝基苄基)-5-氯苯并噻唑酮 **3e**: 棕黄色固体, 收率 30.2%, m. p. 211~214 °C, <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO) δ: 6.9~7.6 (m, 7H, ArH); MS(ESI): 306(M+1)<sup>+</sup>。

目标化合物 1,2-二(7-氯-2-苯并噻唑酮基)乙烷 **3f**: 橙色固体, 收率 78.4%, m. p. 142~144 °C, <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO) δ: 7.0~7.5 (m, 6H, ArH), 3.1~3.3 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); MS(ESI): 397(M+1)<sup>+</sup>。

## 2 结果与讨论

本实验在以 4-氯-2-氨基苯硫醇为起始原料与脲闭环合成中间体 5-氯-2-苯并噻唑酮的过程中, 考虑了不同溶剂和酸(催化剂)对反应收率的影响, 实验结果如表 1 所示。如表 1 所示, 当选用正丁醇做溶剂, 硫酸做催化剂时收率每次都在 93% 以上, 效果最佳。

表 1 不同溶剂和酸对中间体 **2** 合成收率的影响

Table 1 Effects of solvents and acid on yeild of compound **2**

酸溶剂	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 水	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 乙醇	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 丙酮	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 正丁醇	HCl 水	HCl 乙醇	HCl 丙酮	HCl 正丁醇
收率	5%	25%	20%	93%以上	5%以下	10%	12%	70%

同时, 本实验在做中间体 **2** 与 1,2-二溴乙烷

反应时, 期望因投料比的不同而产生不同的产物,

可是结果是在投料比分别为中间体 **2** : 1, 2-二溴乙烷 = 2 : 1, 1 : 1, 1 : 2 的情况下, 都只生成一种产物 1, 2-二(7-氯-2-苯并噻唑酮基)乙烷。

### 3 结 语

基于计算机辅助药物设计理论依据, 参考国内外文献报告, 本实验设计在 5-氯苯并噻唑酮的 3 号位 N 上引入具有良好生物活性的基团, 对其进行结构修饰合成新的化合物, 以期发现生物活性更好, 杀虫灭菌能力更强同时副作用更小的噻唑类衍生物。本实验经过多次工艺优化, 最终确定出 4-氯-2-氨基苯硫醇为起始原料与脲闭环合成中间体 5-氯-2-苯并噻唑酮的最优方法, 然后再与一系列具有良好生物活性的卤代烃发生亲核取代, 合成了六个 **3a**~**3f** 未见文献报道的苯并噻唑衍生物, 所有化合物均经过质谱和核磁共振的结构表征。

### 致谢

感谢湖北省教育厅对本研究的资助。

### 参考文献:

- [1] 贺伟华, 黄长干. 生物农药对我国农业发展的影响及对策分析[J]. 农业考古, 2007(6): 315-317.
- [2] 洪艳平, 宋宝安, 吴平, 等. 苯并噻唑类农药生物活性研究进展[J]. 安徽农业科学, 2005, 33(7): 1254-1257.
- [3] Dutta G K, Guha S, Patial S. Synthesis of liquid crystalline benzothiazole based derivatives: A study of there optical and electrical properties[J]. Organic Electronics, 2010, 11(1): 1-9.
- [4] Mahran M A, El-nassry S M F, Allam S R. Synthesis of some new benzothiazole derivatives as potential antimicrobial and antiparasitic agents[J]. Pharmazie, 2003, 58(8): 527-530.
- [5] 王常清. 高立体选择性地合成环丙基杂环化合物方法的研究[D]. 上海: 上海大学, 2006.
- [6] Bass J Y, Caldwell R D, Caravella J A, et al. Substituted isoxazole analogs of farnesoid X receptor (FXR) agonist GW4064 [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, 19(11): 2969-2973.
- [7] 李鹏宇, 李江胜, 刘卫东, 等. 苯并噻唑类杂环合成最新进展[J]. 精细化工中间体, 2011, 41(4): 8-11.
- [8] 李炎, 王玉炉. 2-取代本并噻唑的合成进展[J]. 有机化学, 2006, 26(6): 878-884.
- [9] 于良伟, 姜晓辉, 董磊, 等. 异噻唑啉酮类化合物及其在海洋防污涂料中的应用[J]. 涂料工业, 2004, 34(5): 43-47.
- [10] Jordan A D, Luo C, Reitz A B. Efficient conversion of substituted aryl thioureas to 2-aminobenzothiazoles using benzyltrimethyl ammonium tribromide[J]. J Org chem 2003, 68(22): 8693-8696.
- [11] Downer-Riley N K, Jackson Y A. Iodine-mediated cyclization of thiobenzamides to produce benzothiazoles and benzoxazoles[J]. Tetrahedron, 2007, 63(41): 10276-10281.
- [12] 冯磊, 张天畅, 巨修练. 苯并恶唑类衍生物的合成[J]. 武汉工程大学学报, 2011, 33(5): 12-14.

## Synthesis of benzothiazole derivatives

JU Xiu-lian, YANG Shi-hong

(Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education,

School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

**Abstract:** Heterocyclic compounds are becoming a research focus in drug development field with wide range of biological activity, low toxicity, high efficiency, environmental friendship and diverse structures. 5-chloro-2-benzoxazole ketone (chlorzoxazone) which is a nicotinic acetylcholine receptor antagonist was applied as a lead. The oxygen atom of the structure of 5-chloro-2-benzoxazole ketone was replaced by sulfur atom. Then a series of 5-chloro-2-benzothiazole derivatives were designed by the principle of bioisosterism and new structure of nicotinic acetylcholine receptor antagonists was developed. 5-chloro-2-benzothiazole ketones were synthesized by the reaction of 4-chloride-2-amino benzene mercaptan and urea, finally six phenylethanolamine benzothiazole derivatives were prepared followed by nucleophilic substitution with a series of halogenated hydrocarbon. All target compounds were characterized by  $^1\text{H}$ NMR, MS spectra. The biological activities of these compounds need further investigation.

**Key words:** benzothiazonle; derivatives; nucleophilic substitution; structure characterization 本文编辑: 张 瑞