

2-氨基-5-甲氧基苯基-1,3,4-噻二唑的合成

刘 伟 炜^{1,2}, 霍 云 峰¹, 张 强¹, 龚 峰¹, 吴 杨 全¹

(1. 淮海工学院 制药工程系, 江苏 连云港 222005;

2. 江苏省海洋资源开发研究院, 江苏 连云港 222005)

摘要: 在三氯氧磷存在下, 以甲氧基苯甲酸、氨基硫脲为原料, 通过直接加热和微波加热两种方式, 合成 3 个 2-氨基-5-取代基-1,3,4-噻二唑。通过优化工艺条件, 得到传统热反应最佳条件, 即反应温度为 75 ℃, 反应时间为 4 h, 三氯氧磷与酸的摩尔比为 4:1, 所得产物经熔点测试、红外光谱和核磁共振氢谱进行了确认。

关键词: 2-氨基-5-甲氧基苯基-1,3,4-噻二唑; 热反应; 微波加热; 三氯氧磷

中图分类号: O 626.27

文献标志码: A

2-氨基-1,3,4-噻二唑及其衍生物因其广泛的生物活性近来备受化学家的关注。Rzeski 等^[1]发现 2-(4-氟苯胺)-5-(2,4-二羟基苯基)-1,3,4-噻二唑(FABT)能够抑制包括神经系统癌症和周边癌等癌症肿瘤细胞的扩散。Ferrari 等^[2]发现 2-氨基-5-(烷基/芳基)-1,3,4-噻二唑具有抗寄生虫活性, 其作用机制是通过抑制寄生虫体内蝶啶还原酶来达杀灭寄生虫。此外, 有研究还发现 1,3,4-噻二唑还具有抗菌^[3-5]、麻醉^[6]、抗氧化、抗辐射^[7]等活性。3,5-二甲氧基苯甲醛是白藜芦醇化学全合成的重要中间体, 同时它还是合成醌、肉桂酸类等药物的重要中间体^[8]。3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-氨基-5-对氯苄硫基-1,2,4-三唑对半夏立枯病菌具有抑制活性^[9]。2-氨基-5-取代基-1,3,4-噻二唑有传统加热^[10-13]、微波辐射^[14-15]两种合成方法。本文以三氯氧磷为脱水剂, 采用传统直接加热和微波加热两种方式合成 3 个 2-氨基-5-取代基-1,3,4-噻二唑, 并对传统加热工艺进行优化。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

Bruker ACF400 型核磁共振仪(400 MHz, 溶剂 DMSO-d₆, TMS); FTIR-Tensor-27 型红外光谱仪(KBr 压片); XRC-1 型显微熔点仪(温度计未经校正); Midea MG823ESJ-SA 型微波炉。三氯氧磷、甲氧基苯甲酸、氨基硫脲等试剂, 均为市售分析纯。

1.2 合成方法

1) 传统直接加热合成方法。将有机酸(16.5 mmol), 氨基硫脲(16.5 mmol)混合均匀后加入 200 mL 的三口烧瓶中, 在冰水浴下, 缓慢滴加三氯氧磷(66 mmol)并不断搅拌。加毕, 将油浴温度缓慢升温至 75 ℃, 反应 4 h, 冷却至室温; 然后, 向三口烧瓶内缓慢加入 20 mL 冰水, 继续搅拌 30 min, 并将反应液转移至烧杯中, 用质量分数为 40% 的 NaOH 溶液调反应液 pH 值至 8~9。此时, 有固体析出, 经抽滤和水洗涤两次, 烘干, 柱层析后可得化合物 2-氨基-5-甲氧基苯基-1,3,4-噻二唑。

2) 微波辐射法合成方法。将有机酸(16.5 mmol), 氨基硫脲(16.5 mmol)混合均匀后加入 50 mL 三口烧瓶中, 冰水浴下缓慢滴加三氯氧磷(66 mmol), 室温下搅拌 30 min; 然后移至微波下中低火加热 1 min, 停止加热, 冷却至室温, 再继续加热, 如此反复, 共加热 5 min; 最后经抽滤、水洗、烘干和提纯。

收稿日期: 2012-08-29

通信作者: 刘伟炜(1965-), 女, 教授, 主要从事有机合成的研究。E-mail: liuww2007ly@yahoo.com.cn.

基金项目: 江苏省高校自然科学基金研究重大基金资助项目(10KJA170003); 江苏省高校科研成果产业化推进研究基金资助项目(JHB2012-60); 江苏省连云港市科技攻关项目(CG1105)

2 结果与讨论

2.1 结构表征

化合物 3a 为白色粉末, 产率为 87%, 熔点为 190~192 ℃, 其核磁共振氢谱(¹H NMR, 300 MHz, DMSO)δ 值: 8.09(dd, *J*=7.8, 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.48~7.36(m, 1H, NH₂), 7.24~7.12(m, 3H, ArH, NH₂), 7.06(t, *J*=7.5 Hz, 1H, ArH), 3.93(d, *J*=3.8 Hz, 3H, CH₃O). 化合物 3b 为米白色粉末, 产率为 81%, 熔点为 157~159 ℃, 其核磁共振氢谱(¹H NMR, 300 MHz, DMSO-d₆)δ 值: 7.41(d, *J*=4.4 Hz, 2H, NH₂), 7.36(d, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 7.29(dd, *J*=8.2, 5.0 Hz, 2H, ArH), 7.00(dd, *J*=7.8, 2.1 Hz, 1H, ArH), 3.81(s, 3H, CH₃O).

化合物 3a 的红外光谱 IR(KBr)波数 $\sigma(\text{cm}^{-1})$: 3 375(NH); 2 962, 2 837(CH₃O); 1 754(C=N); 1 677~1 446(苯环骨架); 602(C-S-C); 762~714(邻位二取代).

化合物 3b 的红外光谱 IR(KBr)波数 $\sigma(\text{cm}^{-1})$: 3 375(NH); 2 962, 2 839(CH₃O); 1 752(C=N); 1 683~1 448(苯环骨架); 604(C-S-C); 773~687(间位二取代).

化合物 3c 的红外光谱 IR(KBr)波数 $\sigma(\text{cm}^{-1})$: 3 375(NH); 2 962, 2 841(CH₃O); 1 752(C=N); 1 688~1 452(苯环骨架); 605(C-S-C); 832~756(对位二取代).

经验证化合物 3a 为 2-氨基-5-(2-甲氧基苯基)-1,3,4-噻二唑, 化合物 3b 为 2-氨基-5-(3-甲氧基苯基)-1,3,4-噻二唑. 化合物 3a, 3b, 3c 的 IR 分析数据分别与 2-氨基-5-(2-甲氧基苯基)-1,3,4-噻二唑、2-氨基-5-(3-甲氧基苯基)-1,3,4-噻二唑、2-氨基-5-(4-甲氧基苯基)-1,3,4-噻二唑的 IR 保持一致^[13,16], 产物结构正确. 其中, 3c 的核磁在参考文献[13,16]中已有报道.

2.2 传统热反应工艺条件的优化

以 2-氨基-5-(2-甲氧基苯基)-1,3,4-噻二唑的合成为例, 对传统热反应工艺条件进行优化.

2.2.1 反应温度 在反应时间 4 h, 三氯氧磷和有机酸摩尔比为 2:1 的条件下, 考察不同反应温度对产率的影响. 当反应温度为 55, 65, 75, 85 ℃ 时, 产率分别为 75%, 79%, 87%, 87%. 由此可知: 随着温度的升高, 产率逐渐增加; 当反应温度达到 75 ℃ 时, 产率不再提高, 即最佳反应温度为 75 ℃.

2.2.2 反应时间 在温度 75 ℃, 三氯氧磷和有机酸摩尔比为 2:1 的条件下, 考察反应时间对产率的影响. 当反应时间为 2, 3, 4, 5 h 时, 产率分别为 78%, 80%, 87%, 87%. 由以上数据可知: 最佳反应时间为 4 h, 产率最高为 75%, 但时间的增加产率不再增加. 即最佳反应时间为 4 h.

2.2.3 三氯氧磷与有机酸的摩尔比 在温度 75 ℃, 反应时间 4 h 条件下, 考察不同三氯氧磷与有机酸的摩尔比对产率影响. 当三氯氧磷与有机酸的摩尔比分别为 2:1, 3:1, 4:1, 5:1 时, 产率为 80%, 82%, 87%, 87%. 由以上结果可知: 三氯氧磷与有机酸最佳摩尔比为 4:1 时, 此时产率为 89%.

2.3 产物的熔点和产率

在最优条件下, 经传统加热和微波加热合成的产物 2-氨基-5-(2-甲氧基苯基)-1,3,4-噻二唑, 其产率如表 1 所示. 表 1 中: θ_{MP} 为熔点; η 为产率; *R* 为噻二唑的 5 位取代基.

表 1 产物的熔点和产率

Tab. 1 Melting points and yields of the products

| 化合物 | <i>R</i> | 传统热合成 | | 微波合成 |
|--------|--|--------------------------------------|-------------|-------------|
| | | $\theta_{\text{MP}} / \text{℃}$ | $\eta / \%$ | $\eta / \%$ |
| 化合物 3a | p-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 190~192 (195~196) ^[13] | 87 | 89 |
| 化合物 3b | m-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 157~159 | 81 | 85 |
| 化合物 3c | o-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 180~181 | 85 | 88 |

3 结束语

通过优化反应条件, 得到 2-氨基-5-甲氧基苯基-1,3,4-噻二唑传统热反应的最佳工艺条件, 即反应温度为 75 ℃, 反应时间为 4 h, 三氯氧磷与有机酸的摩尔比为 4:1, 则方法的产率有一定提高. 同时, 微波反应能极大地缩短了反应时间, 且产率高于传统热反应产率.

参考文献:

- [1] RESKI W, MATYSIAKB J, KABDEFER-SZERSZEN M. Anticancer, neuroprotective activities and computational studies of 2-amino-1,3,4-thiadiazole based compound[J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(9): 3201-3207.
- [2] FERRARI S, MORANDI F, MOTIEJUNAS D, et al. Virtual screening identification of nonfolate compounds, including a CNS drug, as antiparasitic agents inhibiting pteridine reductase[J]. *J Med Chem*, 2011, 54(1): 211-221.
- [3] KIDWAI M, MISRA P, KUMAR R, et al. Microwave assisted synthesis and antibacterial activity of new quinolone derivatives[J]. *Montash. Chem*, 1998, 129(8/9): 961-965.
- [4] JATAV V, KASHAW S, MISHRA P. Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some novel 3-[5-(4-substituted phenyl) 1,3,4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazoline-4(3H)-ones[J]. *Med Chem Res*, 2008, 17(2): 169-181.
- [5] CHOCHAN Z H, PERVEZ H, RAUF A, et al. Antibacterial role of SO_4^{2-} , NO_3^- , $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ and CH_3CO_2^- anions on Cu(II) and Zn(II) complexes of a thiadiazole-derived pyrrolyl schiff base[J]. *Metal Based Drugs*, 2002, 8(5): 263-267.
- [6] MAZZONE G, PIGNATELLO R, MAZZONE S, et al. Synthesis and local anesthetic activity of alkylaminoacyl derivatives of 2-amino-1,3,4-thiadiazole[J]. *Farmaco*, 1993, 48(9): 1207-1224.
- [7] CRESSIER D, PROUILLAC C, HERNANDEZ P, et al. Synthesis, antioxidant properties and radioprotective effects of new benzothiazoles and thiadiazoles[J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(14): 5275-5284.
- [8] 陈峙, 钟炜东, 张亚娟. 药物中间体 3,5-二甲氧基苯甲醛的合成[J]. *医学信息*, 2011(8): 4204-4205.
- [9] 杜海军, 杜海堂, 桑维钧, 等. 3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-氨基-5-取代苯巯基-1,2,4-三唑的合成及其生物活性[J]. *合成化学*, 2012, 20(1): 76-79.
- [10] 韩锋, 万嵘, 王瑶, 等. 1,3,4-噻二唑基芳酰基脲的合成和生物活性[J]. *有机化学*, 2010, 30(1): 132.
- [11] TU Guo-gang, LI Shao-hua, HUANG Hui-ming, et al. Novel aminopeptidase N inhibitors derived from 1,3,4-thiadiazole scaffold[J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(14): 6663-6668.
- [12] HILFKER M A, WANG Ning, HOU Xiao-ping, et al. Discovery of novel aminothiadiazole amides as selective EP_3 receptor antagonists[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(15): 4292-4295.
- [13] ZHENG Kai-bo, HE Jun, ZHANG Jie. Synthesis and antitumor activity of N^1 -acetyl amino-(5-alkyl/aryl-1,3,4-thiadiazole-2-yl)-5-fluorouracil derivatives[J]. *Chin Chem Lett*, 2008, 19(11): 1281-1284.
- [14] LI Zheng, YU Jin-lan, YANG Jing-ya, et al. Polymer-supported dichlorophosphate: A recoverable new reagent for synthesis of 2-amino-1,3,4-thiadiazoles[J]. *Chem Res*, 2005, 36(43): 341-343.
- [15] YU Yu-ye. Microwave-assisted synthesis and biological activity of 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazole[J]. *Asian J Chem*, 2007, 19(4): 3141-3144.
- [16] 刘玉婷, 周瑛, 尹大伟. 2-氨基-5-芳基-1,3,4-噻二唑的合成[J]. *精细石油化工*, 2011, 28(1): 61-63.

Synthesis of 2-Amino-5-Methoxyphenyl-1,3,4-Thiadiazole

LIU Wei-wei^{1,2}, HUO Yun-feng¹, ZHANG Qiang¹,
GONG Feng¹, WU Yang-quan¹

(1. Department of Pharmaceutical Engineering, Huaihai Institute of Technology, Lianyungang 222005, China;

2. Jiangsu of Marine Resources, Lianyungang 222005, China)

Abstract: In the presence of phosphorus oxychloride, three kinds of 2-amino-5-methoxyphenyl-1,3,4-thiadiazoles have been synthesized from methoxybenzoic acid and thiosemicarbazide under direct heating and microwave-assisted heating conditions. Through optimizing the reaction conditions, we concluded the ideal conditions for direct heating: the temperature is 75 °C, the reaction time is 4 h, and the mole ratio of phosphorus oxychloride and acid is 4 : 1. The obtained products have been characterized by melting point, FT-IR and ^1H NMR.

Keywords: 2-amino-5-methoxyphenyl-1,3,4-thiadiazole; thermal reaction; microwave-assisted synthesis; phosphorous oxychloride