

· 研究论文 ·

双(3-烷基/芳基)-7*H*-1,2,4-三唑并[3,4-*b*]1,3,4-噻二嗪类化合物的合成及波谱性质

李 明^{a, b} 文丽荣^{b, c} 付维军^c
张玉冰^c 李国强^c 杨华铮^{* , a}

(^a 南开大学元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

(^b 兰州大学应用有机国家重点实验室 兰州 730000)

(^c 青岛科技大学化学与分子工程学院 青岛 266042)

摘要 利用 1,4-二溴丁二酮(**1**)分别与 3-烷基/芳基-4-氨基-5-巯基-1,2,4-三唑(**2a** ~ **2n**)反应,合成了 14 种新的双(3-烷基/芳基)-7*H*-1,2,4-三唑并[3,4-*b*]1,3,4-噻二嗪类化合物(**3a** ~ **3n**),并利用 EA, IR, ¹H NMR 和 MS 确定了其结构。

关键词 1,2,4-三唑, 1,2,4-三唑并[3,4-*b*]1,3,4-噻二嗪, 合成

Synthesis and Spectroscopic Properties of Bis(3-alkyl/aryl)-7*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]1,3,4-thiadiazines

LI, Ming^{a, b} WEN, Li-Rong^{b, c} FU, Wei-Jun^c
ZHANG, Yu-Bing^c LI, Guo-Qiang^c YANG Hua-Zheng^{* , a}

(^a Institute of Elemental-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

(^b National Laboratory of Applied Organic Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000)

(^c College of Chemical and Molecular Technology, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042)

Abstract New fourteen compounds of bis(3-alkyl/aryl)-7*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]1,3,4-thiadiazines (**3a** ~ **3n**) have been synthesized by the reaction of 1,4-dibromo-2,3-butanedione (**1**) with corresponding 3-alkyl/aryl-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoles (**2a** ~ **2n**). Their structures were characterized by EA, IR, ¹H NMR and MS spectra.

Keywords 1,2,4-triazole, 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]1,3,4-thiadiazine, synthesis

由于 1,2,4-三唑并[3,4-*b*]1,3,4-噻二嗪类化合物,具有广谱的生物活性,如抑菌、消炎、止痛、杀微生物等,近年来日益受到人们的广泛关注^[1~4]。众所周知,含有 1,2,4-三唑的杂环化合物具有抗菌、除草、植物调节等生物活性^[5,6],而且,该类化合物的毒性低、残留时间短,因而,合成该类化合物对于开发其潜在的生物活性颇具意义。

1,2,4-三唑并[3,4-*b*]1,3,4-噻二嗪的 3 位或 6 位引入烷基、芳基及一些杂环基的衍生物已有报道^[7],作者也曾合成了一系列 3-烷基/芳基-7*H*-6-(2',4'-二氯苯基)-1,2,4-三唑并[3,4-*b*]1,3,4-噻二嗪类化合物^[8]。三唑并[3,4-*b*]1,

3,4-噻二嗪类化合物之所以具有广谱的生物活性,无疑起因于基本骨架。那么,合理的设想是,能否把两个 1,2,4-三唑并[3,4-*b*]1,3,4-噻二嗪核构筑于同一分子中,生成双稠杂环化合物,以观察其生物活性的变化,是一个值得研究的问题。为此,我们利用 1,4-二溴-2,3-丁二酮和 3-烷基/芳基-4-氨基-5-巯基-1,2,4-三唑为原料,首次制得了 14 种文献中尚未报道的双(3-烷基/芳基)-1,2,4-三唑并[3,4-*b*]1,3,4-噻二嗪类化合物(**3a** ~ **3n**),利用 EA, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR 和 MS 确定了其结构。

* E-mail: wenlirong@eyou.com

Received August 8, 2002; revised November 25, 2002; accepted January 26, 2003.

兰州大学应用有机国家重点实验室基金及教育部博士点基金资助项目。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

X4 型显微熔点仪(温度计未经校正);北京第三光学仪器厂;Perkin-Elmer 2400 CHN 型元素分析仪;Nicolet 510P FT-IR 光谱仪(KBr 压片);Bruker AC-80 和 AC-200 型核磁共振仪(TMS 内标,DMSO- d_6 溶剂);VG-7070E(EI:70 eV)和 HP-5988(FAB-MS)型质谱仪;上海顾村 ZF-1 型三用紫外分析仪。

2,3-丁二酮用前重蒸,其余均为分析纯,用前未经进一步处理;薄层层析用硅胶及硅胶 GF₂₅₄ 为青岛海洋化工厂产品。

1,4-二溴-2,3-丁二酮(**1**)按文献[12]合成,m.p. 116~117 °C 与文献[12]一致。3-烷基/芳基-4-氨基-5-巯基-1,2,4-三唑(**2a**~**2n**)按文献[13]合成。

1.2 3,3'-二烷基/芳基-7*H*,7*H'*-双-1,2,4-三唑并[3,4-*b*]1,3,4-噻二嗪(**3a**~**3n**)的合成通法

将 0.004 mol 的 3-烷基/芳基-4-氨基-5-巯基-1,2,4-三唑(**2a**~**2n**)和 0.002 mol 的 1,4-二溴-2,3-丁二酮(**1**)在 15 mL 的无水乙醇加热回流 2 h,冷却至室温,搅拌下滴加氨水,中和至 pH=7,静置,有固体析出,抽滤,干燥后,用 DMSO 重结晶,得纯品。

1.2.1 3,3'-二甲基-7*H*,7*H'*-双-1,2,4-三唑并[3,4-*b*]1,3,4-噻二嗪(**3a**)

产率 87.5%, m.p. 259~260 °C; ¹H NMR(DMSO- d_6) δ : 4.14(s, 4H, 2×SCH₂), 2.51(s, 6H, 2×CH₃); IR(KBr) ν : 2920, 2850(w, CH₃), 1603, 1541, 1465(m, C=N or C=C), 691(C—S—C) cm⁻¹; MS(70 eV) m/z : 306(M⁺). Anal. calcd for C₁₀H₁₀N₈S₂: C 39.21, H 3.23, N 36.60; found C 39.40, H 3.19, N 36.73.

1.2.2 3,3'-二乙基-7*H*,7*H'*-双-1,2,4-三唑并[3,4-*b*]1,3,4-噻二嗪(**3b**)

产率 83.3%, m.p. 247~248 °C; ¹H NMR(DMSO- d_6) δ : 4.12(s, 4H, 2×SCH₂), 2.82(q, J =7.54 Hz, 4H, 2×CH₂), 1.36(t, J =7.52 Hz, 6H, 2×CH₃); IR(KBr) ν : 2983, 2922, 2872(w, CH₂ or CH₃), 1598, 1531, 1468(m, C=N or C=C), 696(w, C—S—C) cm⁻¹; FABMS m/z : 315([M+1]⁺). Anal. calcd for C₁₂H₁₄N₈S₂: C 43.11, H 4.19, N 33.53; found C 43.23, H 4.25, N 33.39.

1.2.3 3,3'-二丙基-7*H*,7*H'*-双-1,2,4-三唑并[3,4-*b*]1,3,4-噻二嗪(**3c**)

产率 74.5%, m.p. 258~259 °C; ¹H NMR(DMSO- d_6) δ : 4.16(s, 4H, 2×SCH₂), 2.89(t, J =7.42 Hz, 4H, 2×CH₂), 1.80~1.87(m, 4H, 2×CH₂), 1.03(t, J =7.38 Hz, 6H, CH₃); IR(KBr) ν : 2963, 2927, 2872(w, CH₃ or CH₂), 1598, 1531, 1462(m, C=N or C=C), 709(w, C—S—C) cm⁻¹; MS(70 eV) m/z : 362(M). Anal. calcd

for C₁₄H₁₈N₈S₂: C 46.41, H 4.97, N 30.94; found C 46.55, H 4.89, N 30.81.

1.2.4 3,3'-二异丙基-7*H*,7*H'*-双-1,2,4-三唑并[3,4-*b*]1,3,4-噻二嗪(**3d**)

产率 68.4%, m.p. 240~241 °C; ¹H NMR(DMSO- d_6) δ : 4.15(s, 4H, 2×SCH₂), 2.64(q, J =7.32 Hz, 2H, 2×CH), 1.30~1.56(d, J =7.28 Hz, 12H, 4×CH₃); IR(KBr) ν : 2970, 2932, 2872(w, CH₂ or CH₃), 1587, 1529, 1463(m, C=N or C=C), 676(w, C—S—C) cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₄H₁₈N₈S₂: C 46.41, H 4.97, N 30.94; found C 46.32, H 4.91, N 31.03.

1.2.5 3,3'-二丁基-7*H*,7*H'*-双-1,2,4-三唑并[3,4-*b*]1,3,4-噻二嗪(**3e**)

产率 70.7%, m.p. 231~232 °C; ¹H NMR(DMSO- d_6) δ : 4.21(s, 4H, 2×SCH₂), 2.89(t, J =7.24 Hz, 4H, 2×CH₂), 1.20~1.98(m, 8H, 4×CH₂), 0.98(t, J =7.22 Hz, 6H, 2×CH₃); IR(KBr) ν : 2960, 2932, 2872(w, H₂ or CH₃), 1593, 1532, 1462(m, C=N or C=C), 721(w, C—S—C) cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₆H₂₂N₈S₂: C 49.23, H 5.64, N 28.72; found C 49.31, H 5.60, N 28.83.

1.2.6 3,3'-二戊基-7*H*,7*H'*-双-1,2,4-三唑并[3,4-*b*]1,3,4-噻二嗪(**3f**)

产率 78.2%, m.p. 217~218 °C; ¹H NMR(DMSO- d_6) δ : 4.32(s, 4H, 2×SCH₂), 2.83(t, J =7.40 Hz, 4H, 2×CH₂), 1.22~1.96(m, 12H, 6×CH₃), 0.82(t, J =7.36 Hz, 6H, 2×CH₃); IR(KBr) ν : 2955, 2932, 2898(w, CH₂ or CH₃), 1591, 1529, 1461(m, C=N or C=C), 721(C—S—C) cm⁻¹; FABMS m/z : 419([M+1]⁺). Anal. calcd for C₁₈H₂₆N₈S₂: C 51.68, H 6.22, N 26.79; found C 51.75, H 6.21, N 26.86.

1.2.7 3,3'-二己基-7*H*,7*H'*-双-1,2,4-三唑并[3,4-*b*]1,3,4-噻二嗪(**3g**)

产率 74.4%, m.p. 197~199 °C; ¹H NMR(DMSO- d_6) δ : 4.42(s, 4H, 2×SCH₂), 2.85(t, J =7.38 Hz, 4H, 2×CH₂), 1.33~1.72(m, 16H, 8×CH₂), 0.88(t, J =7.40 Hz, 6H, 2×CH₃); IR(KBr) ν : 2956, 2927, 2856(w, CH₂ or CH₃), 1611, 1531, 1461(m, C=N or C=C), 725(C—S—C) cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₀H₃₀N₈S₂: C 53.81, H 6.73, N 25.11; found C 53.69, H 6.71, N 24.98.

1.2.8 3,3'-三氟甲基-7*H*,7*H'*-双-1,2,4-三唑并[3,4-*b*]1,3,4-噻二嗪(**3h**)

产率 70.3%, m.p. 249~251 °C; ¹H NMR(DMSO- d_6) δ : 4.37(s, 4H, 2×SCH₂); IR(KBr) ν : 1610, 1537, 1462(m, C=N or C=C), 1275, 1192, 1152(vs, C—F), 717(w, C—S—C) cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₀H₄F₆N₈S₂: C 28.99, H 0.97, N 27.05; found C 28.88, H 0.99, N 27.13.

1.2.9 3,3'-苯基-7*H*,7*H'*-双-1,2,4-三唑并[3,4-*b*]1,3,4-噻二噻(3i)

产率 77.2%, m. p. 284 ~ 286 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.50 ~ 7.83 (m, 10H, ArH), 4.32 (s, 4H, $2 \times \text{SCH}_2$); IR (KBr) ν : 3035 (w, ArH), 1589, 1525, 1462 (m, C=N or C=C), 769, 692 (m, ArH) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{S}_2$: C 55.81, H 3.26, N 26.05; found C 55.76, H 3.25, N 26.14.

1.2.10 3,3'-(2-氯)苯基-7*H*,7*H'*-双-1,2,4-三唑并[3,4-*b*]1,3,4-噻二噻(3j)

产率 71.3%, m. p. 268 ~ 270 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.50 ~ 7.85 (m, 8H, ArH), 4.21 (s, 4H, SCH_2); IR (KBr) ν : 3064 (w, ArH), 1597, 1569, 1458 (m, C=N or C=C), 767 (m, ArH), 705 (w, C—S—C) cm^{-1} ; FABMS m/z : 499 ($[\text{M} + 1]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{S}_2$: C 48.10, H 2.40, N 22.44; found C 48.05, H 2.41, N 22.47.

1.2.11 3,3'-(4-氯)苯基-7*H*,7*H'*-双-1,2,4-三唑并[3,4-*b*]1,3,4-噻二噻(3k)

产率 67.8%, m. p. 288 ~ 289 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.44 ~ 8.03 (m, 8H, ArH), 4.25 (s, 4H, SCH_2); IR (KBr) ν : 3030 (w, ArH), 1602, 1563, 1470 (m, C=N or C=C), 834 (m, ArH), 721 (w, C—S—C) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{S}_2$: C 48.10, H 2.40, N 22.44; found C 48.13, H 2.38, N 22.50.

1.2.12 3,3'-(4-氟)苯基-7*H*,7*H'*-双-1,2,4-三唑并[3,4-*b*]1,3,4-噻二噻(3l)

产率 66.2%, m. p. > 300 °C (分解); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.75 ~ 7.85 (m, 8H, ArH), 4.30 (s, 2H, $2 \times \text{SCH}_2$); IR (KBr) ν : 3028 (w, ArH), 1605, 1483, 1455 (m, C=N or C=C), 839 (m, ArH), 724 (w, C—S—C) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_8\text{S}_2$: C 51.50, H 2.58, N 24.03; found C 51.54, H 2.72, N 24.12.

1.2.13 3,3'-(2-溴)苯基-7*H*,7*H'*-双-1,2,4-三唑并[3,4-*b*]1,3,4-噻二噻(3m)

产率 74.6%, m. p. > 300 °C (分解); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.64 ~ 7.85 (m, 8H, ArH), 4.30 (s, 2H, $2 \times \text{SCH}_2$); IR (KBr) ν : 3030 (w, ArH), 1597, 1563, 1454 (m, C=N or C=C), 832 (w, ArH), 718 (w, C—S—C) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{N}_8\text{S}_2$: C 40.96, H 2.05, N 19.11; found C 41.11, H 2.07, N 19.31.

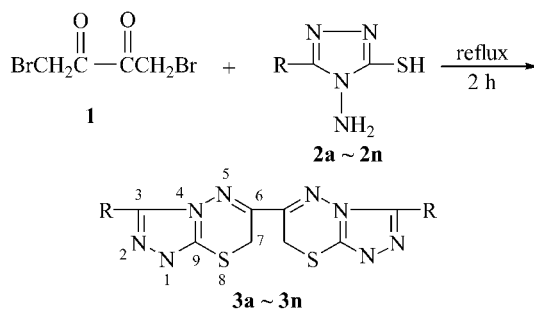
1.2.14 3,3'-(1-萘甲基)-7*H*,7*H'*-双-1,2,4-三唑并[3,4-*b*]1,3,4-噻二噻(3n)

产率 71.7%, m. p. 254 ~ 256 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.32 ~ 8.18 (m, 14H, ArH), 4.65 (s, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 4.26 (s, 4H, $2 \times \text{CH}_2$); IR (KBr) ν : 3007 (w, ArH), 2922 (w, CH_2), 1597, 1528, 1464 (m, C=N or C=C), 885 (w, ArH), 716 (w, C—S—C) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{S}_2$: C 64.52, H 3.94, N 20.07; found C 64.38, H 3.82, N 20.25.

2 结果与讨论

2.1 合成

将丁二酮和溴素回流制得的 1,2-二溴-2,3-丁二酮(1), 分别与 3-烷基/芳基-4-氨基-5-巯基-1,2,4-三唑(2a~2n)回流 2 h, 反应完毕, 用氨水中和, 制得较高收率的目标物 3a~3n. 其反如下:



- (a) R = CH₃; (b) R = C₂H₅; (c) R = C₃H₇;
 (d) R = *i*-C₃H₇; (e) R = C₄H₉; (f) R = C₅H₁₁;
 (g) R = C₆H₁₃; (h) R = CF₃; (i) Ar = Ph;
 (j) R = 2-ClC₆H₄; (k) R = 4-ClC₆H₄; (l) R = 4-FC₆H₄;
 (m) R = 2-BrC₆H₄; (n) R = α -CH₂-naphthyl

合成含 1,2,4-三唑的各种稠杂环化合物, 原料 2 为一重要的合成子. 它作为一重要的双钼亲核性官能团试剂, 能和众多的亲电试剂发生反应, 生成多种具有生物活性的杂环化合物, 在杂环合成中具有广泛的用途^[9,10]. 在该文中, 可能的途径亦许是该试剂中的氨基先和羰基发生反应生成席佛碱, 随后, 是 SH 进攻 1 中与氯原子直接相连的 CH₂ 发生 S_N2 反应, 继而在碱性条件下脱 HCl 生成目标物 3a~3n.

2.2 波谱性质

从 3a~3n 红外光谱数据可以看出, 化合物在 3064 cm^{-1} 附近吸收峰为苯环上的 Ar—H 伸缩振动吸收峰, 在 2960 ~ 2850 之间为不同取代烷基振动吸收峰, C—S—C 振动吸收峰在 690 cm^{-1} 附近, 在 1705 ~ 1725 cm^{-1} 附近缺乏典型的羰基峰, 说明已无原料存在.

在化合物 3a~3n 的 ^1H NMR 中, 由于三唑并噻二噻稠核存在明显的吸电子诱导和共轭效应, 使得与稠环核直接相连的甲基或亚甲基的化学位移明显向低场移动, 出现在 2.51 ~ 2.89 之间. 而与硫原子直接相连的 CH₂, 由于硫原子的诱导效应和芳环及磁的各向异性效应综合作用的结果, 也比正常的 CH₂ 的化学位移低移, 出现在 4.12 ~ 4.41.

以 3n 为例研究了该类化合物的 ^{13}C NMR 谱. 化合物 3n 共有 30 个 C 原子, 其结构左右对称, 共显示 15 个碳峰, 分别为 152.66, 150.38, 142.87, 133.37, 131.55, 131.42, 128.42, 127.74, 127.62, 126.18, 125.76, 125.51, 124.05, 54.82, 27.45. 其中 152.66, 150.38, 142.87 可归属为该稠环

核中的 $\alpha(6)$, $\alpha(9)$ 和 $\alpha(3)$, 与硫原子直接相连的亚甲基 $\alpha(7)$ 其化学位移值 δ 27.45, 夹在萘环和稠核环之间的亚甲基的化学位移为 δ 54.82, 与文献 [8, 11] 接近. 萘环中共计 10 个碳原子, 其化学位移值, 出现在 δ 124.05 ~ 133.37 之间.

利用 EI 和 FAB-MS 对代表物进行了质谱分析, 发现均出现较强的 M^+ 或 $[M+1]^+$ 峰.

选取 **3c** 和 **3k** 进行普筛, 结果表明, 无明显杀菌活性; 以阔叶杂草苜蓿、油菜、苋菜为试材, 在 1500 g/公顷的剂量下分别进行土壤和茎叶处理, 也未显示出较强的除草活性.

References

- 1 Sakata, M.; Shirakawa, Y.; Kamata, N.; Hiroshino, Y. S.; Jie, O. Y. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 269.
- 2 Mohan, J.; Kataria, S. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 5 (2), 143.
- 3 Yelamaggad, C. V.; Hiremath, U. S.; Badami, B. V. *Indian J. Chem.* **1994**, 33B, 707.
- 4 Singh, S. P.; Naithani, R.; Aggarwal, R.; Prakash, O. *Synth. Commun.* **1998**, 3133.
- 5 Zhang, Z.-Y.; Li, M.; Zhao, L.; Li, Z.-M.; Liao, R.-A. *Chem. J. Chin. Univ.* **1994**, 15(2), 220 (in Chinese). (张自义, 李明, 赵岚, 李正名, 廖仁安, 高等学校化学学报, **1994**, 15(2), 220.)
- 6 Hui, X. P.; Zhang, L. M.; Zhang, Z. Y.; Wang, Q.; Wang, F. *Indian J. Chem.* **1999**, 38B, 1066.
- 7 Hui, X. P.; Xu, P. F.; Wang, Q.; Zhang, Q.; Zhang, Z. Y. *Chin. J. Chem.* **2001**, 19(10), 991.
- 8 Li, M.; Yang, F. K.; Wen, L. R.; Li, G. Q.; Zhang, S. S. *Chin. J. Org. Chem.* **2001**, 21(9), 672 (in Chinese). (李明, 杨丰科, 文丽荣, 李国强, 张书圣, 有机化学, **2001**, 21(9), 672.)
- 9 Kidwai, M.; Goel, Y.; Kumar, P.; Kumar, K. *Indian J. Chem.* **1997**, 36B, 782.
- 10 Patil, R. D.; Biradar, J. S. *Indian J. Chem.* **2000**, 39B, 929.
- 11 Chande, M. S.; Kaknik, B. M. *J. Indian Chem. Soc.* **1990**, 67(8), 695.
- 12 Shevchuk, M. I.; Kushnir, V. N.; Dombrovskii, V. A. *Zh. Obshch. Khim.* **1975**, 45, 1228.
- 13 Zhang, Z. Y.; Li, M.; Zhao, L.; Li, Z. M.; Liao, R. A. *Chin. J. Org. Chem.* **1993**, 13(4), 397 (in Chinese). (张自义, 李明, 赵岚, 李正名, 廖仁安, 有机化学, **1993**, 13(4), 397.)

(Y0208087 QIN, X. Q.)