新型 3-(1,3,4-噻二唑基)-1,3-苯并噁嗪类化合物的合成和杀菌活性

唐子龙^{a,b} 常书红^{a,b,c} 颜林^{a,b} 崔美艳^{a,b} 刘汉文^{a,b}^(a) 湖南科技大学 理论化学与分子模拟省部共建教育部重点实验室 湘潭 411201^(b) 湖南科技大学化学化工学院 湘潭 411201^(c) 江西东邦药业有限公司 奉新 330700

摘要 以 2-[(1,3,4-噻二唑基-2-氨基)甲基]苯酚和 CH_2Cl_2 为原料, 首次采用相转移催化法合成了一系列新型 3-(1,3,4-噻二唑基)-1,3-苯并噁嗪类化合物, 产率为 47%~62%。研究了相转移催化剂的用量、反应物用量、反应温度等对反应产率的影响。产物结构用 IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR 和元素分析进行了表征。初步研究了目标化合物的杀菌活性, 大部分化合物具有一定的杀菌活性。

关键词 1,3,4-噻二唑基 1,3-苯并噁嗪; 相转移催化反应; 合成; 杀菌活性

Synthesis and Fungicidal Activity of Novel 3-(1,3,4-Thiadiazolyl)-1,3-benzoxazines

Tang, Zilong^{a,b} Chang, Shuhong^{a,b,c} Yan, Lin^{a,b} Cui, Meiyang^{a,b} Liu, Hanwen^{a,b}^(a) Key Laboratory of Theoretical Chemistry and Molecular Simulation of Ministry of Education, Xiangtan 411201^(b) School of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University of Science and Technology, Xiangtan 411201^(c) Jiangxi Dongbang Pharmaceutical Co. Ltd., Fengxin 330700

Abstract A series of novel 3-(1,3,4-thiadiazolyl)-1,3-benzoxazines were prepared in 47%~62% yields from 2-(1,3,4-thiadiazolyl-2-aminomethyl)phenols and CH_2Cl_2 by phase transfer catalysis reaction for the first time. It was investigated the amount of phase transfer catalyst and reactants, temperature on the yield of the reaction. The structures of the products were characterized by FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR spectra and elemental analysis. The fungicidal activities of the prepared compounds were also preliminarily evaluated. Most of them displayed moderate fungicidal activity.

Keywords 1,3,4-thiadiazolyl-1,3-benzoxazine; phase transfer catalysis reaction; synthesis; fungicidal activity

3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪类化合物具有广泛的生物活性^[1~11], 如杀菌、抗肿瘤、抗结核和驱蠕虫等活性, 一直受到广泛关注。最近, 本课题组^[12]合成了一系列芳基取代 1,3-苯并噁嗪类化合物 **1** (Scheme 1), 生物活性测试表明这些化合物具有良好的杀菌活性, 最高活性达 100%(浓度: 500 $\mu\text{g/mL}$)。另一方面, 1,3,4-噻二唑类化合物通常具有杀虫、杀菌、消炎、调节植物生长、除草等广泛的生物活性^[13~16], 成为新农药创制研究的热点之一。因此, 为了进一步研究 1,3-苯并噁嗪类化合物, 以期发现活性更高、活性谱更广的化合物, 根据拼合原理, 我们将 1,3,4-噻二唑基引入形成一类新型 3-(1,3,4-噻

二唑基)-1,3-苯并噁嗪类化合物 **2**。本文主要研究化合物 **2** 的合成和杀菌活性(Scheme 1)。

3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪类化合物的合成一直受到广泛关注。文献主要采用苯酚、胺和甲醛为原料, 通过 Mannich 类型反应来制备^[5,17~19]。另一种比较重要的方法就是利用邻氨基甲基苯酚与醛或酮的缩合成环反应^[5,20,21], 这一反应通常需要对甲苯磺酸(*p*-TsOH)或三乙胺等作催化剂。近年来报道在铈催化剂的作用下 2-烯氧基苄胺依次进行羰基化和环化反应可最终生成 1,3-苯并噁嗪类化合物^[22,23]。我们课题组近年来报道了在 SnCl_4 的催化作用下, 邻芳胺甲基苯酚与芳醛反应较高

* E-mail: zltang67@yahoo.com.cn

Received March 27, 2012; revised May 5, 2012; published online May 16, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21042011), the Scientific Research Fund of Hunan Provincial Education Department (No. 10A034) and the Hunan Provincial Postdoctoral Science Foundation (No. 2010RS4033).

国家自然科学基金(No. 21042011)、湖南省教育厅重点(No. 10A034)和湖南省博士后基金(No. 2010RS4033)资助项目。

Scheme 1

产率地生成 1,3-苯并噁唑类化合物^[12], 尽管这些反应在 p-TsOH 作用下产率较低. 然而, 初步的实验结果表明当以 p-TsOH 或 SnCl_4 催化邻噻二唑胺甲基苯酚(**5**)与甲醛反应制备目标化合物 3-(5-羟基-1,3,4-噻二唑基)-3,4-二氢-2H-1,3-苯并噁唑(**2**)时, 反应均不发生. 最后, 发现以 CH_2Cl_2 与噻二唑胺甲基苯酚(**5**)为原料, 在碱的作用下可以环化生成目标化合物 **2** (Scheme 1), 不过反应产率较低. 当反应在相转移催化^[24,25]条件下进行时, 产率大大提高. 据我们所知, 这是第一次采用相转移催化法合成 1,3-苯并噁唑类化合物. 因此, 本文将利用这一方法来合成一系列新型噻二唑基取代 1,3-苯并噁唑类化合物 **2a**~**2i**.

1 结果与讨论

1.1 合成

根据 Scheme 1 所示合成路线, 以 2-氨基噻二唑(**3**)和水杨醛为原料, 利用“一锅法”可较高产率地合成 2-噻二唑基取代胺甲基苯酚 **5a**~**5i**^[26,27]. 然后以化合物 **5** 和 CH_2Cl_2 为原料来合成目标化合物 **2**. 以 **5a** 和 CH_2Cl_2 的环化反应为模型反应, 研究相转移催化剂的用量、反应物的用量、反应温度等因素对反应产率的影响.

实验结果表明无相转移催化剂时, **5a** 和 CH_2Cl_2 在 KOH 的作用下只生成 18% 的目标化合物 **2a** (表 1, No. 1). 为了提高反应产率, 我们加入相转移催化剂四丁基碘化铵(TBAI), 当 TBAI 的量为 5 mol% 时, 反应产率提高到 38%. 当 TBAI 的用量为 15 mol% 时, 反应的产率达到最高(51%). 然后随着相转移催化剂用量的增加, 目标化合物的产率反而降低, 这可能是由于相转移催化

用量增加, 导致副反应发生.

表 1 相转移催化剂对化合物 **2a** 合成产率的影响

Table 1 Effect of phase transfer catalysis on the yield of the compound **2a**

Entry	相转移催化剂 ^a /mol%	产率 ^b /%
1	0	18
2	5	38
3	10	44
4	15	51
5	20	36

^a 相转移催化剂: 四丁基碘化铵(TBAI), 催化剂的用量基于化合物 **5a** 的量 (0.01 mol). ^b 反应温度: 90 °C (内温, 后面情况相同); 时间: 9 h; 溶剂: 二甲亚砜(DMSO); 碱 KOH 的用量: 35.6 mmol; CH_2Cl_2 的用量: 10 mL.

碱(KOH, 50%的溶液)的用量对反应产率的影响也非常明显. 当 KOH 的用量为 8.9 mmol (0.89 equiv.) 时, 反应产率仅为 27% (表 2). KOH 的用量增加到 35.6 mmol (3.56 equiv.) 时, 化合物 **2a** 的产率提高到 51%. 然后随着 KOH 用量的进一步增加, 反应产率反而降低, 这可能是由于 KOH 的用量增加引发了其他副反应.

表 2 碱的用量对化合物 **2a** 合成产率的影响

Table 2 Effect of the amount of base on the yield of the compound **2a**

Entry	KOH/mmol	产率 ^a /%
1	8.9 (0.5 g, 0.89 equiv.)	27
2	17.8 (1 g, 1.78 equiv.)	32
3	26.7 (1.5 g, 2.67 equiv.)	45
4	35.6 (2 g, 3.56 equiv.)	51
5	44.6 (2.5 g, 4.46 equiv.)	45

^a 反应温度: 90 °C; 时间: 9 h; 溶剂: 二甲亚砜(DMSO); **5a** 的用量: 0.01 mol; CH_2Cl_2 的用量: 10 mL; TBAI 的用量: 15% mol.

温度对反应产率的影响见表 3. 从表 3 可知, 当温

度由 75 °C(内温)上升到 82 °C 时, 反应产率由 29% 提高到 35%, 直至温度升到 90 °C 时, 产率达到 51%; 然后随着反应温度进一步升高, 产率反而降低。

表 3 温度对化合物 **2a** 生成的影响

Table 3 Effect of the temperature on the yield of the compound **2a**

Entry	温度/°C	产率 ^a /%
1	75	29
2	82	35
3	90	51
4	96	49
5	98	42

^a 反应时间: 9 h; 溶剂: 二甲亚砜(DMSO); CH₂Cl₂ 的用量: 10 mL; KOH 的用量: 35.6 mmol (2 g); TBAI 的用量: 15% mol; **5a** 的用量: 0.01 mol.

最后考察了反应物 CH₂Cl₂ 的用量对反应产率的影响, 结果见表 4. 从表 4 可知随着 CH₂Cl₂ 用量增加, 反应产率不断升高, 直至 CH₂Cl₂ 的用量增加到 15 mL 时, 反应产率达到最高(57%), 然后随着 CH₂Cl₂ 用量进一步增加, 反应产率反而降低。

表 4 CH₂Cl₂ 的用量对化合物 **2a** 生成的影响

Table 4 Effect of the amount of CH₂Cl₂ on the yield of the compound **2a**

Entry	CH ₂ Cl ₂ /mL	产率 ^a /%
1	5	12
2	10	51
3	15	57
4	20	48
5	25	43

^a 反应温度: 90 °C; 反应时间: 9 h; 溶剂: 二甲亚砜(DMSO); KOH 的用量: 35.6 mmol (2 g); TBAI 的用量: 15% mol; **5a** 的用量: 0.01 mol.

由上述实验可知合成化合物 **2a** 的较优反应条件应为: 当反应物 **5a** 的量为 0.01 mol 时, 相转移催化剂 TBAI 的用量为 15 mol%, KOH 的用量为 0.0356 mol, CH₂Cl₂ 的用量为 15 mL、反应温度为 90 °C. 在这一反应条件下, 我们进一步合成了化合物 **2b~2i**, 结果见表 5. 所有反应都顺利生成了目标化合物, 产率为 47%~62%. 噻二唑环上连有脂肪基或芳基, 产物的产率相差不大. 噻二唑环上的不同脂肪基对反应产率影响也不大. 但是芳环上连有吸电子取代基时的产率比连有供电子取代基(与供电子取代基的位置无关)或无取代基的产率低(表 5, Entry 9 vs. Entries 5~8).

1.2 杀菌活性

采用国家农药创制工程技术研究中心生物活性测定标准操作程序(SOP)^[28]对所合成的化合物 **2a~2i** 进行了杀菌活性测试. 以黄瓜灰霉病菌(*Botrytis cinerea*)、小麦赤霉病菌(*Gibberella zeae*)、油菜菌核病菌(*Sclerotinia sclerotiorum*)和烟草赤星病菌(*Alternaria alternata*)为供试材料. 采用含毒培养基法, 普筛浓度为 25 mg/L. 杀菌活性用抑制百分率表示, 测试结果见表 6. 从表 6 可知, 大部分化合物对上述病菌表现出一定的杀菌活性, 其中化合物 **2c** 对油菜菌核病菌的抑制率达 76%, 化合物 **2a** 的抑制率则为 69%. 而且可知, 目标化合物中与噻二唑基相连的 R 基团为脂肪基时, 对油菜菌核病菌和赤霉病菌都具有一定的抑制活性, 但是当 R 基团为芳基时, 化合物的抑制活性降低为 0%.

表 5 合成化合物 **2a~2i** 的结果
Table 5 Synthetic results of compounds **2a~2i**

Entry	反应物	产物	产率 ^a /%
1	5a		57
2	5b		52
3	5c		58
4	5d		60

续表

Entry	反应物	产物	产率 ^a /%
5	5e		56
6	5f		50
7	5g		62
8	5h		60
9	5i		47

^a 反应条件: 取代氨基苯酚 **5** 的用量: 10 mmol, 相转移催化剂 TBAI 的用量: 15% mol, 碱(KOH)的用量: 35.6 mmol, 反应温度: 90 °C, 时间: 9 h, CH₂Cl₂ 的用量: 15 mL.

表 6 化合物 **2a~2i** 的杀菌活性(抑制率/%)Table 6 Fungicidal activity (inhibition rate/%) of compounds **2a~2i**

化合物	赤霉病菌	赤星病菌	灰霉病菌	菌核病菌
2a	28	33	0	69
2b	42	21	19	30
2c	40	25	8	76
2d	37	29	0	37
2e	0	32	22	0
2f	0	32	46	0
2g	0	32	32	0
2h	0	32	22	0
2i	0	32	22	0

2 结论

采用相转移催化法, 以 2-[(1,3,4-噻二唑基-2-氨基)甲基]苯酚和 CH₂Cl₂ 为原料合成了一系列新型 3-(1,3,4-噻二唑基)-1,3-苯并噁嗪类化合物, 对反应条件进行了优化, 产率为 47%~62%, 并用 ¹H NMR, ¹³C NMR, IR 和元素分析对产物结构进行了表征. 研究了目标化合物的杀菌活性, 大部分化合物具有一定的杀菌活性.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点用 WRS-1B 数字熔点仪测定; 核磁用 Bruker AVANCE 500 M 核磁共振仪测定(溶剂为 CDCl₃, TMS 为内标); 红外(IR)用 PE-2000 型傅立叶变换红外光谱仪(美国 PE 公司)测定; 元素分析用 PE 2400 II CHNS 型元素分析仪测定. 300~400 目柱层析用硅胶购自青岛海浪

硅胶干燥剂厂。所用溶剂均用常规法进行干燥, 所用试剂为分析纯或化学纯。

3.2 3-(1,3,4-噻二唑基取代)-1,3-苯并噁嗪类化合物 2 的合成

将 2-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑基-2-氨基)甲基]苯酚(**5a**) (2.21 g, 10 mmol)溶于 30 mL 二甲亚砜, 加入四丁基碘化铵(0.56 g, 1.5 mmol, 0.15 equiv.)和 2 g KOH (3.56 equiv., 溶液的质量分数为 50%), 10 min 后加入 15 mL CH_2Cl_2 , 90 °C (内温)下搅拌反应 9 h (TLC 跟踪检测), 反应完后, 加入 100 mL CH_2Cl_2 , 分别用水(100 mL $\times$ 2)和氯化钠的饱和溶液(100 mL $\times$ 2)洗涤有机相, 用无水硫酸钠干燥有机相, 抽滤并减压脱溶, 所得剩余物用快速柱层析法提纯得 1.31 g 白色固体 **2a**, 产率 57%。 **2a**~**2b** 的合成同 **2a**。

3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑基)-3,4-二氢-2H-1,3-苯并噁嗪(**2a**): 白色固体, 产率 57%。 m.p. 68.3~69.4 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.16 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 2.60 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 170.35, 156.82, 153.17, 128.01, 126.80, 121.65, 119.49, 117.21, 78.65, 49.23, 15.80; IR (KBr) ν : 3430, 3083, 2967, 1608, 1584, 1512, 1488, 1457, 1389, 1255, 1146, 974, 911, 761, 746 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$: C 56.63, H 4.75, N 18.01; found C 56.26, H 4.78, N 17.94.

3-(5-乙基-1,3,4-噻二唑基)-3,4-二氢-2H-1,3-苯并噁嗪(**2b**): 白色固体, 产率 52%。 m.p. 101.2~102.8 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.16 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 2.96 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 169.97, 163.58, 153.23, 128.07, 126.79, 121.63, 119.53, 117.22, 78.67, 49.25, 23.90, 13.90; IR (KBr) ν : 3410, 3079, 2969, 2927, 1960, 1606, 1584, 1504, 1487, 1455, 1393, 1249, 1147, 975, 948, 766, 745 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$: C 58.28, H 5.30, N 16.99; found C 58.65, H 5.33, N 17.06.

3-(5-丙基-1,3,4-噻二唑基)-3,4-二氢-2H-1,3-苯并噁嗪(**2c**): 白色固体, 产率 58%。 m.p. 68.2~69.3 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.16 (td, $J=7.5, 0.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.97 (td, $J=9.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 2.90 (t, $J=2.5$ Hz, 2H), 1.72~1.78 (m, 2H), 1.01 (t, $J=2.5$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 170.00, 162.14, 153.31, 128.11, 126.83, 121.69, 119.59, 117.29, 78.69,

49.25, 32.21, 22.99, 13.48; IR (KBr) ν : 3435, 3065, 2956, 1606, 1583, 1512, 1488, 1456, 1396, 1265, 1217, 1160, 1034, 973, 762, 748 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$: C 59.74, H 5.79, N 16.08; found C 59.52, H 5.76, N 16.16.

3-(5-异丙基-1,3,4-噻二唑基)-3,4-二氢-2H-1,3-苯并噁嗪(**2d**): 白色固体, 产率 60%。 m.p. 70.1~71.6 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.16 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.97 (td, $J=9.0, 0.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.32~3.26 (m, 1H), 1.34 (d, $J=7.0$ Hz, 6H, 2CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 169.49, 168.47, 153.01, 127.81, 126.54, 121.38, 119.33, 117.00, 78.45, 48.97, 30.65, 22.61 (2C); IR (KBr) ν : 3434, 3040, 2968, 1602, 1581, 1508, 1488, 1457, 1388, 1256, 1214, 1152, 1034, 977, 960, 744 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$: C 59.74, H 5.79, N 16.08; found C 59.54, H 5.77, N 16.14.

3-(5-苯基-1,3,4-噻二唑基)-3,4-二氢-2H-1,3-苯并噁嗪(**2e**): 白色固体, 产率 56%。 m.p. 144.8~146.6 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.81~7.83 (m, 2H), 7.41~7.44 (m, 3H), 7.18 (td, $J=8.5, 0.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.90 (td, $J=7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.95 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 169.83, 160.28, 153.34, 130.56, 130.19, 128.95 (2C), 128.29, 126.98 (2C), 126.89, 121.89, 119.48, 117.43, 78.59, 49.43; IR (KBr) ν : 3435, 3029, 1606, 1582, 1512, 1488, 1454, 1387, 1335, 1256, 1216, 1153, 978, 961, 761, 749 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$: C 65.06, H 4.44, N 14.23; found C 65.38, H 4.42, N 14.18.

3-(5-邻甲氧基苯基-1,3,4-噻二唑基)-3,4-二氢-2H-1,3-苯并噁嗪(**2f**): 白色固体, 产率 50%。 m.p. 162.3~163.9 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.83 (dd, $J=1.0, 9.0$ Hz, 1H), 7.39~7.42 (m, 1H), 7.12~7.18 (m, 2H), 7.07 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.98 (q, $J=10.5$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.98 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 172.28, 155.53, 154.34, 153.48, 131.06, 128.16, 127.83, 126.93, 121.73, 121.24, 119.79, 119.64, 117.39, 111.24, 78.42, 55.66, 49.20; IR (KBr) ν : 3418, 3211, 2912, 2844, 1599, 1586, 1496, 1468, 1391, 1340, 1297, 1262, 1160, 1020, 955, 749 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C 62.75, H 4.65, N 12.91; found C 62.41, H 4.63, N 12.87.

3-(5-对甲氧基苯基-1,3,4-噻二唑基)-3,4-二氢-2H-1,3-苯并噁嗪(**2g**): 白色固体, 产率 62%。 m.p. 190.8~192.6 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.75 (d, $J=10.5$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=7.5$

Hz, 1H), 6.89~7.00 (m, 4H), 5.46 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.85 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 169.29, 161.14, 160.20, 153.34, 128.45 (2C), 128.24, 126.89, 123.28, 121.82, 119.56, 117.38, 114.30 (2C), 78.69, 55.35, 49.39; IR (KBr) ν : 3418, 2971, 2833, 1608, 1578, 1519, 1456, 1357, 1250, 1155, 1031, 974, 745 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₇H₁₅N₃O₂S: C 62.75, H 4.65, N 12.91; found C 62.43, H 4.62, N 12.86.

3-(5-间甲基苯基-1,3,4-噻二唑基)-3,4-二氢-2H-1,3-苯并噻嗪(**2h**): 白色固体, 产率 60%. m.p. 119.2~120.4 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.16~7.26 (m, 2H), 7.17 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 2.40 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 169.79, 160.56, 153.42, 138.83, 131.08, 130.53, 128.90, 128.34, 127.59, 126.96, 124.30, 121.94, 119.59, 117.50, 78.66, 49.47, 21.36; IR (KBr) ν : 3384, 3030, 2922, 1601, 1541, 1455, 1354, 1274, 1239, 1056, 796, 762 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₇H₁₅N₃OS: C 66.00, H 4.89, N 13.58; found C 66.30, H 4.87, N 13.53.

3-(5-对氯苯基-1,3,4-噻二唑基)-3,4-二氢-2H-1,3-苯并噻嗪(**2i**): 白色固体, 产率 47%. m.p. 167.9~169.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.76 (d, $J=10.5$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=10.5$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.95 (s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 170.00, 159.00, 153.33, 136.13, 129.23 (2C), 129.08, 128.36, 128.11 (2C), 126.89, 121.97, 119.40, 117.47, 78.59, 49.51; IR (KBr) ν : 3418, 3028, 1613, 1584, 1538, 1520, 1447, 1397, 1232, 1097, 1004, 827, 748 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₆H₁₂ClN₃OS: C 58.27, H 3.67, N 12.74; found C 58.56, H 3.65, N 12.69.

References

- [1] Mireya, E. R.; Carrajal, M. A.; Rincon, J. M. *Rev. Colomb. Cienc. Quim.-Farm.* **1980**, *3*, 63.
- [2] Gomez, P. G.; Pabon, H. P.; Carvajal, M. A.; Rincon, J. M. *Rev. Colomb. Cienc. Quim.-Farm.* **1985**, *8*, 15.
- [3] Waisser, K.; Gregor, K.; Kubicova, L.; Klimesova, V.; Kunes, J.; Machacek, M.; Kaustova, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 733.
- [4] Waisser, K.; Gregor, K.; Dostal, H.; Kunes, J.; Kubicova, L.; Klimesova, V.; Kaustova, J. *Farmaco* **2001**, *56*, 803.
- [5] Mathiew, B. P.; Kumar, A.; Sharma, S.; Shula, P. K.; Nath, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1502.
- [6] Chylinska, J. B.; Urbanski, T.; Mordarski, M. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 484.
- [7] Bouaziz, Z.; Riondel, J.; Mey, A.; Berlion, M.; Villard, J.; Filliond, H. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 469.
- [8] Benameur, L.; Bouaziz, Z.; Nebois, P.; Bartoli, M-H.; Boitard, M.; Fillion, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 605.
- [9] Wang, S.; Li, Y.; You, Q.; Liu, Y.; Lu, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4095.
- [10] Pasternak, A.; Goble, S. D.; Struthers, M.; Vicario, P. P.; Ayala, J. M.; Salvo, J. D.; Kilburn, R.; Wisniewski, T.; DeMartino, J. A.; Mills, S. G.; Yang, L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 14.
- [11] Eva Petrlikova, E.; Waisser, K.; Divišova, H.; Husakova, P.; Vrabčova, P.; Kuneš, J.; Kolar, K.; Stolarikova, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 8178.
- [12] Tang, Z.; Chen, W.; Zhu, Z.; Liu, H. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 255.
- [13] Huang, W.; Zhao, P.-L.; Liu, C.-L.; Chen, Q.; Liu, Z.-M.; Yang, G.-F. *J. Agric. Food. Chem.* **2007**, *55*, 3004.
- [14] Cao, S.; Wei, N.; Zhao, C.; Li, L.; Huang, Q.; Qian, X. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 3120.
- [15] Wang, T.; Bing, G.; Zhang, X.; Qin, Z.; Yu, H.; Qin, X.; Dai, H.; Fang, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 1287 (in Chinese). (王婷婷, 郎贵方, 张欣, 秦振芳, 于海波, 秦雪, 戴红, 方建新, 有机化学, **2009**, *29*, 1287.)
- [16] Yang, C.; Yang, S.; Song, B.; Hu, D.; Chen, H.; Xue, W.; Jin, L.; Wu, J.; Xu, W.; Bai, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1327 (in Chinese). (杨超, 杨松, 宋宝安, 胡德禹, 陈红军, 薛伟, 金林红, 吴剑, 徐伟明, 柏松, 有机化学, **2010**, *30*, 1327.)
- [17] Burke, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 609.
- [18] Burke, W. J.; Ec, K. C.; Murdock, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1677.
- [19] Rivera, A.; Ospina, E.; Sanchez, A.; Joseph-Nathan, P. *Heterocycles* **1986**, *24*, 2507.
- [20] McDonagh, A. F.; Smith, H. E. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1.
- [21] Neuvonen, K.; Pihlaja, K. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 2* **1988**, 461.
- [22] Colin, J. L.; Loubinoux, B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4245.
- [23] Campi, E. M.; Jackson, W. R.; McCubbin, Q. J.; Trnacek, A. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2763.
- [24] Starks, C. M.; Liotta, C. L.; Halpern, M. *Phase-Transfer Catalysis*, Chapman & Hall, New York, **1994**.
- [25] Sasson, Y.; Neumann, R. In *Handbook of Phase-Transfer Catalysis*, Ed.: Shioiri, T., Blackie Academic & Professional, London, **1997**.
- [26] Palmieri, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 805.
- [27] Tang, Z.; Chang, S.; Yan, L.; Zhang, C.; Liu, H. *Chin. J. Appl. Chem.* **2012**, DOI: 10.3724/SP.J.1095.201200410 (in Chinese). (唐子龙, 常书红, 颜林, 张超逸, 刘汉文, 应用化学, **2012**, DOI: 10.3724/SP.J.1095.201200410.)
- [28] Liu, A.; Ou, X.; Huang, M.; Wang, X.; Liu, X.; Wang, Y.; Chen, C.; Yao, J. *Pest Manage. Sci.* **2005**, *61*, 166.

(Qin, X.)