一种新型 1,3,4-噁二嗪酮化合物的合成及其晶体结构

孙宏顺^{a,b} 王建强^a 谭文文^b 杨海东^b
 李玉龙^b 沈临江^{*,a} 郭成^a
 (^a 南京工业大学化学与分子工程学院 南京 211816)
 (^b 南京科技职业学院化学工程系 南京 210048)

摘要 以苯并噻吩-2-甲酸为原料, 经酯化、肼解、肼的酰基化和环化四步反应合成了一种新型化合物 2-(2-苯并噻吩基)-4H-1,3,4-噁二嗪-5(6H)-酮(**4**)。产物结构经 ¹H NMR, ¹³C NMR, ESI-MS, FT-IR, 元素分析及 X 单晶衍射表征。

关键词 苯并噻吩; 噁二嗪; 合成; 晶体结构

Synthesis and Crystal Structure of a Novel 1,3,4-Oxadiazin-one Compound

Sun, Hongshun^{a,b} Wang, Jianqiang^a Tan, Wenwen^b Yang, Haidong^b
 Li, Yulong^b Shen, Linjiang^{*,a} Guo, Cheng^a
 (^a College of Chemistry and Molecular Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 211816)
 (^b Department of Chemical Engineering, Nanjing Polytechnic Institute, Nanjing 210048)

Abstract Using benzothiophene-2-carboxylic acid as a raw material, 2-(1-benzothiophen-2-yl)-4H-1,3,4-oxadiazin-5(6H)-one (**4**) was synthesized by esterification and hydrazinolysis, followed by the acylation and cyclization reactions. The novel compound **4** was characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, ESI-MS, FT-IR, elemental analysis and X-ray single crystal diffraction.

Keywords benzothiophen; oxadiazin; synthesis; crystal structure

在新型农药研制领域, 含噁二嗪(oxadiazine)结构的杂环化合物一直是研究热点之一^[1~4]。尤其是以杜邦公司开发的第一个商业化的钠通道阻断型杀虫剂茚虫威(indoxacarb, **A**)为代表^[5], 人们合成了多种含噁二嗪结构的新型化合物并对其性能进行了研究^[6~10]。袁莉萍课题组^[11]合成了系列 2-取代-1,3,4-噁二嗪酮类化合物 **B**(图 1), 结果发现此类化合物具有良好的除草活性, 特别是对马唐(*Digitaria sanguinalis*)和苋菜(*Ambrosia tri-color Linn*)有较高活性。

噻吩及其衍生物是一类非常重要的有机合成中间体, 在合成杀虫剂、杀菌剂、除草剂及医药产品等方面有着重要的作用^[12~15]。如已开发成功的 4 个杀菌剂噻菌噻(thicyofen)、噻唑菌胺(ethaboxam)、硅噻菌胺(silthiopham)

图 1 部分含噁二嗪结构的化合物

Figure 1 Some compounds containing oxadiazine structure

* E-mail: ljshen@njut.edu.cn

Received September 25, 2015; revised October 27, 2015; published online November 6, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21106069) and the Key Program of Nanjing Polytechnic Institute (No. NHKY-2015-1).

国家自然科学基金青年基金(No. 21106069)、南京科技职业学院院级重点(No. NHKY-2015-1)资助项目。

和吡嗪菌胺均是以噻吩环为主要结构^[16]。

鉴于含噻二嗪和噻吩结构的化合物在新型农药研制领域的广泛应用, 本工作设计合成了一种 2-苯并噻吩-1,3,4-噻二嗪酮类化合物, 并对其晶体结构进行了解析, 其合成路线如 Scheme 1 所示。

图式 1 化合物 4 的合成路线
Scheme 1 Synthesis route of compound 4

1 结果与讨论

1.1 反应条件

目标化合物的合成分为四步: 酯化、肼解、肼的酰基化和环化。第一步是苯并噻吩-2-甲酸与甲醇化反应合成苯并噻吩-2-甲酸甲酯; 第二步是苯并噻吩-2-甲酸甲酯与肼反应合成苯并噻吩-2-甲酰肼; 第三步是将苯并噻吩-2-甲酰肼与氯乙酰氯反应, 在酰肼位置上引入氯乙酰基; 最后一步为分子内成环反应, 化合物 3 以 K_2CO_3 为碱性试剂, 回流条件下发生分子内成环反应得到 2-苯并噻吩-1,3,4-噻二嗪酮化合物 4。

2004 年, Tietze 等^[17]用三甲基氯硅烷为催化剂, 将苯并噻吩-2-甲酸与甲醇回流反应 24 h, 得到苯并噻吩-2-甲酸甲酯, 收率达到 98%。但是该反应使用的催化剂为原料的两倍, 反应时间也较长。因此我们仍采用硫酸作催化剂的通用酯化方法, 反应时间 4 h, 产率 93%。

2014 年, Leonczak 等^[18]将苯并噻吩-2-甲酸乙酯与水合肼在乙醇中回流反应得到苯并噻吩-2-甲酰肼, 收率 90%。我们改用苯并噻吩-2-甲酸甲酯与水合肼在甲醇中回流反应得到苯并噻吩-2-甲酰肼, 收率达到 92%。

2004 年, Shiota 等^[19]报道了化合物 3 的合成, 其方法是将化合物 2 溶于乙腈中, 滴加氯乙酰氯后于室温下反应 16 h, 收率 54%。我们将溶剂改为 DMF 后, 反应时间缩短到 4 h, 收率提高到 80%。

有关 1,3,4-噻二嗪酮类化合物的合成方法首次见于 1929 年的文献报道(Eq. 1)^[20], 后续研究中涉及到的主要

碱化试剂有碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、碳酸钾、碘化钾等。本实验中, 分别选择碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠和碳酸钾进行了对比实验, 发现以碳酸氢钠和氢氧化钠作碱化试剂时, 反应收率很低, 分别为 15%和 21%; 以碳酸钠和碳酸钾为碱化试剂时, 收率分别达到 33%和 48%。原因在于碳酸氢钠碱性太弱, 不利于氮负离子的生成, 氢氧化钠碱性太强会产生更多副反应, 碳酸钠和碳酸钾碱性适中, 有利于反应进行, 但碳酸钾在溶剂 DMF 中的溶解度大于碳酸钠, 碱性也稍强, 更有利于反应的进行。

1.2 目标化合物的波谱特征

4 的 1H NMR 分析表明, N—H 中氢的吸收峰位于 δ 11.12 单峰处, δ 4.83 处的尖锐单峰为噻二嗪环 CH_2 中氢的吸收峰。在 IR 谱图中, 1686 cm^{-1} 处的强吸收峰为噻二嗪酮环中 $C=O$ 基团的吸收峰; 3242 cm^{-1} 处的强吸收峰为 N—H 伸缩振动峰; 1398 cm^{-1} 处的吸收峰为 C—N 伸缩振动峰; $1057\sim 1182\text{ cm}^{-1}$ 处的吸收峰为噻二嗪环中 C—O—C 醚键的伸缩振动峰; $3047\sim 3125\text{ cm}^{-1}$ 处的吸收峰为苯环的 C—H 伸缩振动吸收峰; $720\sim 864\text{ cm}^{-1}$ 处的吸收峰为苯环的 C—H 面外弯曲振动吸收峰; $1457\sim 1560\text{ cm}^{-1}$ 处的吸收峰为苯环的骨架振动吸收峰; 2898 cm^{-1} 处的吸收峰为噻二嗪环 CH_2 中的 C—H 伸缩振动吸收峰。在 ^{13}C NMR 谱图中, 4 的谱图变化也较为明显, 随着 C—Cl 键的断裂和 C—O 键的形成, CH_2 中碳的吸收峰向低场移动, 从 δ 45.61 移至 δ 64.9; 另随着原 $C=O$ 键变成 $C=C-O$ 键, $C=C-O$ 中 C 的吸收峰向高场移动, 从 δ 160.7 移至 δ 144.5。

1.3 晶体结构

化合物 4 的分子结构图见图 3。晶体结构解析表明, 化合物 4 (CCDC: 975730) 属单斜晶系, $P2_1/n$ 空间群, 晶胞参数 $a=7.4950(15)\text{ \AA}$, $b=6.0350(12)\text{ \AA}$, $c=22.412(5)\text{ \AA}$, $\beta=93.08(3)^\circ$, $V=1012.3(4)\text{ \AA}^3$, $Z=4$, $F(000)=480$, $D_x=1.524\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $\mu=0.30\text{ mm}^{-1}$, $R[F_2>2\sigma(F_2)]=0.064$, $wR(F_2)=0.192\text{ }[I>2\sigma(I)]$ 。

如图 3 所示, 晶体 4 中的噻二嗪环中的所有原子基本处在同一平面, 噻二嗪环与苯并噻吩环也基本处于平行状态, 其二面角为 $3.1(5)^\circ$ 。另外, 在该晶体结构中存在分子间 N—H $\cdots$ O 氢键和弱的 S $\cdots$ S 键, 它们的存在有利于降低体系能量, 稳定晶体结构, 并进一步形成分子的空间三维结构。

图3 化合物4的分子结构图

Figure 3 Molecular structure of compound 4

2 结论

以苯并噻吩-2-甲酸为原料,设计合成了一种新型化合物 2-(2-苯并噻吩基)-4*H*-1,3,4-噻二嗪-5(6*H*)-酮(4)。该化合物具有潜在的杀虫和除草性能,有待进一步进行药效检测。同时还可设计合成其系列衍生物,对其研究还可进一步深入。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

XT4A 显微熔点测定仪(控温型)(北京市科仪光电仪器厂),温度未校正;ZF7 三用紫外分析仪(巩义市予华仪器有限责任公司);BRUKER DRX300 型核磁共振仪(德国 BRUKER 公司);FIR-360 红外光谱仪(美国 Nicolet 公司);Mircomass Q-TOF micro 型质谱仪;Vario EL III 元素自动分析仪(美国 Elementar 公司);Bruker Smart Apex IICCD 单晶衍射仪。所用试剂均为国产分析纯,未经进一步提纯。

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 1 的合成

将 14.25 g (80 mmol) 咪唑-2-甲酸溶于 500 mL 甲醇中,加入 2 mL 浓硫酸,75 °C 下回流反应 24 h, TLC (5% 水-乙腈)监测反应进程。反应结束后,减压蒸除大部分溶剂,溶液于 0 °C 下冷却静置约 10 h,析出针状晶体,过滤得苯并噻吩-2-甲酸甲酯(1) 15.36 g,收率 93%。m.p. 69.3~69.6 °C (文献值^[21]: 69~71 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.07 (s, 1H), 7.97~7.75 (m, 2H), 7.53~7.33 (m, 2H), 3.95 (s, 3H); IR (KBr) ν: 2949, 2845, 1973, 1938, 1905, 1838, 1719, 1591, 1558, 1521, 1457, 1439, 1336, 1289, 1247, 1174, 1153, 1078, 1060, 924, 871, 761, 723, 696 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 215.0 [M+Na]⁺. Anal. calcd for C₁₀H₈O₂S: C 62.48, H 4.19; found C 62.41, H 4.21.

3.2.2 化合物 2 的合成

将 7.68 g (40 mmol) 1 溶于 500 mL 甲醇中,加入 23.12 g (0.36 mol) 水合肼,80 °C 下回流反应 20 h, TLC

(5% 水-乙腈)监测反应。反应结束后,减压蒸除大部分溶剂,溶液于 0 °C 下冷却静置约 10 h,析出针状晶体,过滤得苯并噻吩-2-甲酰肼(2) 7.06 g,收率 92%。m.p. 184.9~185.9 °C (文献值^[22]: 184~185 °C); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.11 (s, 1H), 8.02 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.92 (dd, *J*=5.8, 2.9 Hz, 1H), 7.44 (p, *J*=7.4 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H); IR (KBr) ν: 3302, 3259, 3210, 3057, 3024, 2850, 1933, 1893, 1867, 1650, 1619, 1567, 1457, 1429, 1349, 1324, 1249, 1209, 1159, 1087, 1067, 970, 932, 873, 858, 822, 730, 684 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 215.0 [M+Na]⁺, 191.0 [M-H]⁻. Anal. calcd for C₉H₈N₂OS: C 56.23, H 4.19, N 14.57; found C 56.20, H 4.22, N 14.60.

3.2.3 化合物 3 的合成

将 4.5 g (25 mmol) 2 溶于 160 mL DMF 中,加入 2.92 g (27.5 mmol) 三乙胺,溶液冷却至 0 °C,缓慢滴加入 4.90 g (37.5 mmol) 氯乙酰氯,0 °C 下反应 4 h, TLC (50% 乙酸乙酯-石油醚)监测反应。反应结束后,先过滤除去白色沉淀物,减压蒸除约 2/3 溶剂,室温下冷却静置有固体析出,过滤得白色固体,乙酸乙酯重结晶,得 1-(苯并噻吩-2-甲酰基)-2-(氯乙酰基)肼(3) 5.36 g,收率 80%。m.p. 219.5~221.2 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.81 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (dd, *J*=18.8, 7.4 Hz, 2H), 7.58~7.40 (m, 2H), 4.22 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 165.5, 160.7, 140.2, 138.9, 136.9, 126.5, 126.0, 125.4, 125.0, 122.8, 45.4; IR (KBr) ν: 3424, 3264, 3068, 2937, 2800, 2738, 2677, 1943, 1910, 1691, 1648, 1564, 1550, 1521, 1500, 1428, 1404, 1343, 1303, 1231, 1204, 1140, 1069, 1036, 977, 942, 884, 841, 789, 757, 720, 637 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 291.0 [M+Na]⁺, 267.0 [M-H]⁻. Anal. calcd for C₁₁H₉ClN₂O₂S: C 49.17, H 3.38, N 10.42; found C 49.13, H 3.40, N 10.4.

3.2.4 化合物 4 的合成

将 2.69 g (10 mmol) 3 加热溶于 50 mL DMF 中,加入 6.9 g (50 mmol) 碳酸钾,80 °C 下反应 6 h, TLC (50% 乙酸乙酯-石油醚)监测反应,反应结束后,先过滤除去沉淀物,滤液中加入 50 mL 水,溶液立即析出固体成悬浊液,冷却静置一夜,过滤得淡黄色固体 2-(2-苯并噻吩基)-4*H*-1,3,4-噻二嗪-5(6*H*)-酮(4) 1.11 g,收率 48%。m.p. 237.9~238.9 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.12 (s, 1H), 7.94 (dd, *J*=20.6, 8.5 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.42 (p, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.83 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 160.8, 144.5, 139.7, 138.9, 132.9, 126.0, 125.0, 124.8, 124.7, 122.4, 64.9; IR (KBr) ν: 3347, 3242, 3125, 3097, 3067, 2898, 1963, 1923, 1885, 1748, 1686,

1634, 1560, 1529, 1457, 1398, 1328, 1306, 1247, 1182, 1161, 1144, 1057, 1015, 959, 938, 864, 809, 758, 727, 632 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 255.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 231.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C 56.88, H 3.47, N 12.06; found C 56.84, H 3.50, N 12.10.

3.3 晶体结构测定

取 10 mg 化合物 **4** 置于 25 mL 烧杯中, 用乙酸乙酯和正己烷加热溶解, 薄膜封口后留小孔, 待溶剂缓慢挥发后, 析出适宜于单晶结构解析的晶体.

将化合物 **4** 的单晶(0.30 mm×0.20 mm×0.10 mm)置于 X 衍射仪上, 于 293 K 用经石墨单色器单色化的 $\text{Mo K}\alpha$ 射线($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$), 以 $\omega/2\theta$ 扫描方式收集衍射数据 1999 个, 其中 $I>2\sigma(I)$ 独立衍射点为 1167 个, 用于结构分析. 晶体结构由直接法解出, 以 XSCANS 程序寻找衍射峰后精确测定出晶胞参数. 所有计算结果由 SHELXL-97 程序完成, 全部非氢原子坐标和各向异性温度因子经全矩阵最小二乘法修正.

辅助材料(Supporting Information) 所成产物 **1~4** 的 ^1H NMR 谱图、FT-IR 谱图、ESI-MS 谱图和产物 **3, 4** 的 ^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] Sieardi, S. M.; Landam, S.; Gaozza, C. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, *10*, 1039.
- [2] Li, Y.-X. *Hunan Chem. Ind.* **1995**, *25*, 12 (in Chinese). (李玉新, 湖南化工, **1995**, *25*, 12.)
- [3] Stephen, F. M.; Gary, D.; Annis, R. S.; David, W. P. *Pest Manage. Sci.* **2001**, *57*, 153.
- [4] Cao, S.; Qian, X.-H.; Song, G.-H. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *117*, 63.
- [5] Liu, C.-L. *Pesticides* **2004**, *24*, 42 (in Chinese). (刘长令, 农药, **2004**, *24*, 42.)
- [6] Gaonkar, S. L.; Rai, K. M. L.; Prabhuswamy, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 841.
- [7] Jeffrey, L. R.; Scott, W. M.; Nicholas, A. M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 528.
- [8] Ke, S.-Y.; Qian, X.-H.; Li, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2113.
- [9] Dong, M.; Cao, J.; Chen, L.; Lü, D.-H.; Hu, J.; Shen, Z.; Ni, C.-C.; Zhang, Y.-B.; Yuan, L.-P. *Agrochemicals* **2009**, *48*, 726 (in Chinese). (董敏, 曹瑾, 陈亮, 吕冬华, 胡军, 沈宙, 倪长春, 张一宾, 袁莉萍, 农药, **2009**, *48*, 726.)
- [10] Sun, L.; Cao, J.; Chen, L.; Lü, D.-H.; Ni, C.-C.; Shen, Z.; Yuan, L.-P.; Zhang, Y.-B. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2010**, *12*, 221 (in Chinese). (孙亮, 曹瑾, 陈亮, 吕冬华, 倪长春, 沈宙, 袁莉萍, 张一宾, 农药学报, **2010**, *12*, 221.)
- [11] Pan, L.-L.; Shen, X.-X.; Cao, J.; Chen, L.; Shen, Z.; Yuan, L.-P.; Zhang, Y.-B. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2011**, *13*, 239 (in Chinese). (潘玲玲, 沈晓霞, 曹瑾, 陈亮, 沈宙, 袁莉萍, 张一宾, 农药学报, **2011**, *13*, 239.)
- [12] Walter, H. *WO 0034286*, **2000** [*Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 30738d].
- [13] Demirayak, S.; Mohsen, U. A. *Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 507.
- [14] Jennings, L. D.; Kincaid, S. L.; Wang, Y. D.; Krishnamurthy, G.; Beyer, C. F.; McGinnis, J. P.; Miranda, M.; Discafani, C. M.; Rabindran, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4731.
- [15] Wang, H.-M.; Guo, S.-B.; Hu, Z.-G.; Zeng, X.-H.; Yang, G.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 1075 (in Chinese). (王红梅, 郭树兵, 胡扬根, 曾小华, 杨光义, 有机化学, **2015**, *35*, 1075.)
- [16] Wu, Q.; Wu, Q.; Zhang, X.; Yang, J.-C.; Liu, C.-L. *Agrochemicals* **2010**, *49*, 5 (in Chinese). (吴峤, 伍强, 张茜, 杨吉春, 刘长令, 农药, **2010**, *49*, 5.)
- [17] Tietze, L. F.; Lohmann, J. K.; Stadler, C. *Synlett* **2004**, 1113.
- [18] Leonczak, P.; Gao, L.-J.; Ramadori, A. T.; Lescrinier, E.; Rozenski, J.; Jonghe, S. D.; Herdewijn, P. *ChemMedChem* **2014**, *9*, 2587.
- [19] Shiota, T.; Yamagami, S.; Kataoka, K.; Endo, N.; Barnum, D.; Greene, J.; Moree, W.; Weinhouse, M. R.; Tarby, C. M. *US 6686353*, **2004** [*Chem. Abstr.* **2004**, *140*, 163894].
- [20] Alphen, J. V. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1929**, *48*, 417.
- [21] Ahn, S. H.; Jang, S. S.; Kim, Y. K.; Lee, K. J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 233.
- [22] Weissgerber; Kruber *Chem. Ber.* **1920**, *53*, 1564.

(Zhao, C.)