

PEG 介质中 2-[4-氨基-5-(2-苯并呋喃基)-4H-1,2,4-均三唑-3-巯基]-N-苯乙酰胺的合成

王喜存, 陈雪飞, 权正军, 丁小妹, 王胜清

(西北师范大学 化学化工学院, 甘肃 兰州 730070)

摘要: 3-(2-苯并呋喃基)-4-氨基-5-巯基-1,2,4-三唑与氯乙酰苯胺衍生物在 PEG-400 介质中发生取代反应, 制得相应的 1,2,4-三唑-3-巯基-苯乙酰胺, 产物结构经 IR、NMR 及元素分析进行了表征。结果表明, 该方法具有产率高、污染少、操作简单、环境友好等优点。

关键词: PEG-400; 1,2,4-三唑; 2-[4-氨基-5-(2-苯并呋喃基)-4H-1,2,4-均三唑-3-巯基]-N-苯乙酰胺

中图分类号: O 626 文献标识码: A 文章编号: 1001-988X(2010)03-0067-04

Synthesis of 2-[4-amino-5-(2-benzofuranyl)-4H-1,2,4-triazol-3-thiol]-N-phenylacetamide in the medium of PEG

WANG Xicun, CHEN Xuefei, QUAN Zhengjun, DING Xiaomei, WANG Shengqing

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070, Gansu, China)

Abstract: 2-[4-Amino-5-(benzofuran-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio]-N-phenylacetamide are synthesized by the reactions of 1,2,4-triazoles with 2-chloro-N-phenylacetamides in PEG-400. The structures of all these new compounds are fully established by IR, NMR, and elemental analysis. The method has a few advantages of good yields, less pollution, simple operation and environmental friendliness.

Key words: PEG-400; 1,2,4-triazole; 2-[4-amino-5-(2-benzofuranyl)-4H-1,2,4-triazol-3-thiol]-N-phenylacetamide

近年来, 均三唑类化合物以其良好的生物活性及广阔的应用前景受到人们的青睐^[1-2]。4-氨基-5-巯基均三唑类化合物是众多重要三唑类化合物中的一类, 具有药效高、杀菌谱广等多种药理活性^[3-6]。特别是, 带有呋喃环的衍生物, 由于其中的氧原子可以参与生物体中氢键的形成, 增加受体之间的亲和性, 因而该类衍生物也有很多生物活性; 如麻醉、抗过敏、杀菌和调节植物生长等。鉴于不同活性的杂环在同一分子中聚集能明显改善化合物的生物活性这一特点(活性叠加原理), 希望将苯并呋喃

环引入到 1,2,4-三唑-N-苯乙酰胺, 实现活性叠加。

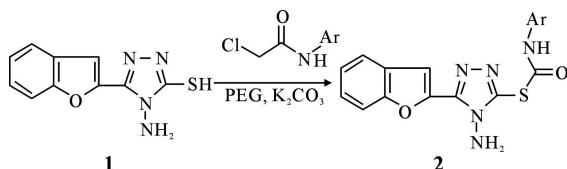
近期, 作为绿色反应介质的 PEG-400 引起人们的关注, 由于它具有低毒、可生物降解、不挥发、不可燃、价格低廉等优点; 除此之外, 它还可能作为催化剂, 促进众多化学反应的进行^[7-8]。在以往的研究中, 本研究小组用 PEG-400 作为绿色介质和催化剂^[9], 拓展了其在杂环化合物合成中的应用^[10,11], 作为研究工作的延续, 笔者利用 PEG-400 做介质, 高效合成了一系列带有苯并呋喃骨架的 1,2,4-均三唑类衍生物, 反应式见图 1。

收稿日期: 2009-10-13; 修改稿收到日期: 2009-11-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20902073); 甘肃省自然科学基金资助项目(096RJZA116); 甘肃省教育厅科研基金资助项目(0601-25); 甘肃省高分子材料重点实验室基金资助项目

作者简介: 王喜存(1965—), 男, 甘肃正宁人, 教授, 博士, 博士研究生导师, 主要研究方向为精细有机合成及绿色化学。

E-mail: wangxicun@nwnu.edu.cn



$\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4,$

$4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4,$

$4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 1\text{-C}_{12}\text{H}_{17}$

图 1 $2\text{-[4-氨基-5-(2-苯并呋喃基)-4H-1,2,4-均三唑-3-巯基]-N-苯乙酰胺的合成}$

Fig 1 Synthesis of $2\text{-[4-amino-5-(2-benzofuranyl)-4H-1,2,4-triazol-3-thio]-N-phenylacetamide}$

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

红外光谱在 Digilab Merlin FT-IR 光谱仪上测定(KBr 压片); 核磁共振谱在 Varian Mercury plus-400 核磁共振仪上测定, DMSO- d_6 为溶剂, TMS 为内标; 元素分析在 Vario E1 元素分析仪上测定; 熔点在 XT-5 型显微熔点仪上测定, 温度计未校正; 3-(2-苯并呋喃基)-4-氨基-5-巯基-1,2,4-均三唑按文献[12]方法制备。其他试剂均为市售分析纯。

1.2 $2\text{-[4-氨基-5-(2-苯并呋喃基)-4H-1,2,4-均三唑-3-巯基]-N-苯乙酰胺的制备}$

化合物 3-(2-苯并呋喃基)-4-氨基-5-巯基-1,2,4-均三唑(1 mmol)、苯乙酰胺(1.1 mmol)溶于 PEG 中, 加入 K_2CO_3 (1.5 mmol), 将混合物于 110 °C 反应 12 h。TLC 检测反应进程, 待原料完全消失后, 将所得反应混合物用水稀释后冷却至室温, 抽滤, 收集沉淀, 干燥, DMF-EtOH 重结晶得产物 2。

1.3 谱图解析

化合物的¹HNMR 谱中, 取代苯环和呋喃环质子在芳香区均有吸收峰出现。化合物 2a~2j 在 δ 4.10~4.30 范围内的吸收峰归属为 SCH_2 的质子吸收峰。化合物 2a~2j 在 δ 10.10~10.60 范围内的单峰归属为三唑环上的 NH 的质子吸收峰。IR 谱中, 化合物 2a~2j 在 1 610 cm^{-1} 附近有 $\text{C}\equiv\text{N}$ 伸缩振动峰, 1 254 cm^{-1} 附近有 $\text{N}-\text{N}\equiv\text{C}$ 伸缩振动峰, 745 cm^{-1} 附近有 $\text{C}-\text{S}-\text{C}$ 弯曲振动峰, 这些吸收峰的存在表明均三唑- α -巯基-N-苯基乙酰胺基系列物质的形成。在 3 100 和 1 280 cm^{-1} 左右分别出现 N-H 的伸缩振动峰和硫羰基($\text{C}\equiv\text{S}$)的特

征吸收峰, 与其¹HNMR 谱相对照, 可以确定该三唑环中的硫以硫羰基($\text{C}\equiv\text{S}$)的形式存在。

$2\text{-[4-氨基-5-(2-苯并呋喃基)-4H-1,2,4-均三唑-3-巯基]-N-苯乙酰胺(2a)}$: 白色固体, 产率 72%, m.p. 262~264 °C; ¹HNMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10.45(s, 1H, NH), 7.01~8.10(m, 10H, ArH), 6.34~6.39(br, 2H, NH_2), 4.20(s, 2H, SCH_2); ¹³CNMR(DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 165.59, 158.12, 155.29, 148.35, 144.22, 138.91, 135.25, 132.97, 132.16, 131.21, 129.35, 128.63, 128.14, 127.31, 122.15, 120.94. IR(KBr) ν : 3 441, 3 283, 3 028, 2 782, 1 639, 1 278, 748 cm^{-1} ; 元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: C 58.99(59.16), H 4.10(4.14), N 19.09(19.17).

$2\text{-[4-氨基-5-(2-苯并呋喃基)-4H-1,2,4-均三唑-3-巯基]-N-4-溴苯乙酰胺(2b)}$: 白色固体, 产率 70%, m.p. 264~266 °C; ¹HNMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10.62(s, 1H, NH), 7.04~8.11(m, 9H, ArH), 6.36~6.40(br, 2H, NH_2), 4.35(s, 2H, SCH_2); ¹³CNMR(DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 165.51, 157.21, 153.82, 147.91, 143.18, 137.92, 132.71, 131.85, 131.24, 130.15, 128.01, 127.95, 126.16, 125.96, 123.21, 120.94. IR(KBr) ν : 3 019, 1 609, 1 271, 727 cm^{-1} ; 元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_2\text{BrS}$: C 48.47(48.66), H 3.15(3.18), N 15.67(15.76).

$2\text{-[4-氨基-5-(2-苯并呋喃基)-4H-1,2,4-均三唑-3-巯基]-N-2-氯苯乙酰胺(2c)}$: 白色固体, 产率 71%, m.p. 263~264 °C; ¹HNMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10.58(s, 1H, NH), 6.90~8.05(m, 9H, ArH), 6.35~6.39(br, 2H, NH_2), 4.41(s, 2H, SCH_2); ¹³CNMR(DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 166.14, 158.30, 154.35, 154.01, 149.21, 147.91, 148.30, 146.57, 144.21, 142.64, 137.54, 135.49, 134.03, 130.71, 128.95, 127.41, 127.13, 120.61, IR(KBr) ν : 3 442, 3 284, 3 031, 2 922, 1 659, 1 254, 826, 751 cm^{-1} ; 元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_2\text{SCl}$: C 53.86(54.07), H 3.50(3.53), N 17.43(17.51).

$2\text{-[4-氨基-5-(2-苯并呋喃基)-4H-1,2,4-均三唑-3-巯基]-N-3-氯苯乙酰胺(2d)}$: 白色固体, 产率 73%, m.p. 260~261 °C; ¹HNMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10.32(s, 1H, NH), 6.98~8.08(m, 9H, ArH), 6.35~6.40(br, 2H, NH_2), 4.39(s, 2H, SCH_2); ¹³CNMR(DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 165.61,

157.20, 154.34, 147.38, 146.34, 145.12, 144.58, 140.68, 139.24, 138.65, 137.26, 136.82, 132.85, 131.05, 130.01, 128.41, 128.30, 110.54. IR (KBr) ν : 3442, 3284, 3031, 1658, 1402, 828, 749 cm^{-1} ; 元素分析 C₁₈H₁₄N₅O₂SCl: C 53.86(54.07), H 3.51(3.53), N 17.58(17.51).

2-[4-氨基-5-(2-苯并呋喃基)-4H-1,2,4-均三唑-3-巯基]-N-4-氯苯乙酰胺(2e): 白色晶体, 产率76%, m.p. 268~269 $^{\circ}\text{C}$; ¹HNMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10.59(s, 1H, NH), 7.10~8.30(m, 9H, ArH), 6.35~6.38(br, 2H, NH₂), 4.21(s, 2H, SCH₂); ¹³CNMR(DMSO-d₆, 100 MHz): δ 166.14, 156.34, 154.21, 154.07, 147.83, 146.57, 145.36, 143.34, 142.80, 140.13, 137.76, 135.20, 129.02, 127.59, 127.25, 120.75. IR (KBr) ν : 3441, 3284, 3030, 2921, 1658, 1254.07, 798, 752 cm^{-1} ; 元素分析 C₁₈H₁₄N₅O₂SCl: C 54.29(54.07), H 3.50(3.53), N 17.44(17.51).

2-[4-氨基-5-(2-苯并呋喃基)-4H-1,2,4-均三唑-3-巯基]-N-2-硝基苯乙酰胺(2f): 黄色固体, 产率65%, m.p. 259~260 $^{\circ}\text{C}$; ¹HNMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10.56(s, 1H, NH), 7.26~8.38(m, 9H, ArH), 6.36~6.41(br, 2H, NH₂), 4.42(s, 2H, SCH₂); ¹³CNMR(DMSO-d₆, 100 MHz): δ 166.41, 159.32, 158.02, 149.31, 148.48, 146.31, 145.12, 144.19, 140.34, 138.74, 134.51, 132.08, 129.15, 126.56, 23.53, 122.04, 121.31, 112.06. IR (KBr) ν : 3442, 3281, 3156, 3031, 1659, 1403, 1254, 826, 747 cm^{-1} ; 元素分析 C₁₈H₁₄N₆O₄S: C 52.48(52.68), H 3.46(3.44), N 20.56(20.48).

2-[4-氨基-5-(2-苯并呋喃基)-4H-1,2,4-均三唑-3-巯基]-N-2-甲氧基苯乙酰胺(2g): 白色固体, 产率69%, m.p. 276~278 $^{\circ}\text{C}$; ¹HNMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10.58(s, 1H, NH), 6.70~7.80(m, 9H, ArH), 6.34~6.40(br, 2H, NH₂), 4.25(s, 2H, SCH₂), 3.80(s, 3H, OCH₃); ¹³CNMR(DMSO-d₆, 100 MHz): δ 165.53, 158.71, 155.61, 154.20, 154.13, 147.82, 142.87, 132.01, 129.41, 128.01, 127.68, 126.26, 123.91, 122.25, 121.01, 120.91, 114.08, 111.60, 107.53. IR (KBr) ν : 3442, 3282, 3036, 2932, 1806, 1656, 1606, 1298, 985, 831, 745 cm^{-1} ; 元素分析 C₁₉H₁₇N₅O₃S: C 57.90(57.71), H 4.28(4.33), N 17.64(17.71).

2-[4-氨基-5-(2-苯并呋喃基)-4H-1,2,4-均三唑-3-巯基]-N-4-甲氧基苯乙酰胺(2h): 白色固体, 产率70%, m.p. 266~267 $^{\circ}\text{C}$; ¹HNMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10.25(s, 1H, NH), 7.32~7.79(m, 9H, ArH), 6.36~6.90(br, 2H, NH₂), 4.17(s, 2H, SCH₂), 3.52~3.73(s, 3H, OCH₃); ¹³CNMR(DMSO-d₆, 100 MHz): δ 165.47, 159.97, 155.58, 154.26, 154.11, 147.83, 142.85, 131.93, 129.54, 128.11, 127.63, 126.25, 123.89, 122.22, 120.94, 120.85, 114.10, 111.65, 107.59. IR (KBr) ν : 3443, 3282, 3036, 2932, 1657, 1608, 1298, 986, 831, 746 cm^{-1} ; 元素分析 C₁₉H₁₇N₅O₃S: C 57.51(57.71), H 4.31(4.33), N 17.64(17.71).

2-[4-氨基-5-(2-苯并呋喃基)-4H-1,2,4-均三唑-3-巯基]-N-4-甲基苯乙酰胺(2i): 白色晶体, 产率80%, m.p. 259~261 $^{\circ}\text{C}$; ¹HNMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10.55(s, 1H, NH), 7.33~8.04(m, 9H, ArH), 6.34~6.38(br, 2H, NH₂), 4.26(s, 2H, SCH₂), 2.40(s, 3H, CH₃); ¹³CNMR(DMSO-d₆, 100 MHz): δ 166.26, 166.17, 154.22, 154.10, 150.80, 147.85, 142.80, 137.76, 129.93, 128.92, 127.61, 127.30, 126.25, 123.88, 122.22, 120.79, 116.12, 111.63, 107.56. IR (KBr) ν : 3425, 3286, 2960, 1660, 1466, 1380, 1271, 731 cm^{-1} ; 元素分析 C₁₉H₁₇N₅O₂S: C 60.31(60.14), H 4.50(4.52), N 18.39(18.46).

2-[4-氨基-5-(2-苯并呋喃基)-4H-1,2,4-均三唑-3-巯基]-N-1-萘乙酰胺(2j): 白色粉末, 产率75%, m.p. 263~264 $^{\circ}\text{C}$; ¹HNMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10.60(s, 1H, NH), 7.01~8.12(m, 12H, ArH), 6.35~6.40(s, 2H, NH₂), 4.34(s, 2H, SCH₂); ¹³CNMR(DMSO-d₆, 100 MHz): δ 165.85, 164.09, 158.48, 155.10, 145.16, 139.81, 133.82, 132.98, 128.31, 127.79, 127.57, 127.07, 126.32, 126.14, 125.93, 125.72, 124.47, 122.88, 122.77, 121.86, 112.02, 110.67. IR (KBr) ν : 3440, 3257, 2932, 1665, 1349, 1205, 882, 774 cm^{-1} ; 元素分析 C₂₂H₁₇N₅O₂S: C 64.51(64.32), H 4.39(4.46), N 16.24(16.31).

2 结果与讨论

化合物1与氯乙酰苯胺衍生物在PEG, K₂CO₃存在的条件下, 高产率得到2a~2j, 以2i为代表,

首先探讨了苯、吡啶等不同溶剂对其产率的影响。结果发现在上述溶剂中将化合物¹与氯乙酰苯胺加热回流12 h, 均能发生反应, 得到相应1, 2, 4-均三唑衍生物, 但是产率不高(分别为30%, 38%)。这可能是由于反应过程中反应物之间的相互溶解性不好, 不利于反应的进行。类似的取代反应在乙醇-KOH体系中可以顺利进行, 再次尝试了在PEG体系中化合物²ⁱ的合成, 化合物²ⁱ的产率不是很高(48%)。随后, 又尝试在此体系中加K₂CO₃, 发现产率有明显的提高(68%), 通过优化K₂CO₃的量, 得出当其为1.5倍时, 产物产率最高(80%), 这是由于在此反应中PEG既作为溶剂, 又作为相转移催化剂, 大大加速了反应的进行。

PEG-400可以回收和循环使用。反应结束后, 将混合物倒入水中, 析出沉淀过滤, 水洗, 合并滤液, 用CH₂Cl₂萃取, 得到PEG-400。发现PEG-400回收率79%。以²ⁱ的合成为例, 在110℃下用回收的PEG-400进行反应, 12 h后得到的²ⁱ产率78%, 重复使用2次, 产率依次为75%, 70%。由此得知, 重复使用会造成质量损失, 但对活性影响较小。从均三唑与氯乙酰苯胺在一系列溶剂中反应所产生的效果来看, 该法具有后处理简单、操作方便、产率较高、溶剂可循环使用等优点。

参考文献:

- [1] SHAABAN M R, ISHII H, FUEHIGAMI T. Highly regioselective anodic monofluorination of 2-thiadiazolyl, 2-oxadiazolyl, and 2-triazolyl sulfides [J]. *J Org Chem*, 2001, **66**: 5633-563.
- [2] 陈文彬, 金桂玉. 新型含硫三唑类化合物的合成及生物活性研究[J]. 高等学校化学学报, 2001, **22**: 1147-1151.
- [3] ROLLAS S, KALYONCUOGLU N, SUR A D, YEGENOGLU Y. 5-(4-Aminophenyl)-4-substituted-2, 4-dihydro-3H-1, 2, 4-triazole-3-thiones synthesis and antibacterial and antifungal activities [J]. *Pharmazie*, 1993, **48**: 308-309.
- [4] EWEISS N F, BAHAJAJ A A, ELSHERBINI.
- [5] MOUSTAFA H M. Synthesis and reaction of new fused heterocycles derived from 3-(o-aminophenyl)-4-amino-5-mercaptop-1, 2, 4-triazole [J]. *Synth Commun*, 2001, **31**: 97-109.
- [6] TODD W K, PHILIP J S, SURENDRA N D. Coordination geometries of bis(4-amino-3-ethyl-1, 2, 4-triazole-5-thione) complexes of Mn, Fe, Co, Ni, Cu and Zn: relationship to the 3-methyl analogs [J]. *Inorg Chim Acta*, 2000, **300-302**, 1082-1089.
- [7] CAO Qing-yu, CHEN Hua-bao, PEI Gao-ben. Cyanidation of halogen compounds and esters catalyzed by PEG400 without solvent [J]. *Synth Commun*, 2001, **31**(14): 2203-2207.
- [8] CAO Qing-yu, WU Qiang-guo, LI Bin-ya, et al. Practical preparation of esters and thioacetates from alkyl halides and carboxylates or thioacetate catalyzed by PEG400 without solvent [J]. *Synth Commun*, 2006, **36**: 3353-3358.
- [9] WANG Xi-cun, GONG Hai-peng, QUAN Zheng-jun, et al. PEG-400 as an efficient reaction medium for the synthesis of 2, 4, 5-triaryl-1H-imidazoles and 1, 2, 4, 5-tetraaryl-1H-imidazoles [J]. *Chin Chem Lett*, 2009, **20**: 44-47.
- [10] WANG Xi-cun, LI Zheng, QUAN Zheng-jun, et al. Solvent-free synthesis of 2-furyl-5-aryloxyacetylamino-1, 3, 4-thiadiazoles under microwave irradiation [J]. *Synth Commun*, 2003, **33**: 2891-2897.
- [11] WANG Xi-cun, QUAN Zheng-jun, ZHANG Zhang. Michael additions of dihydropyrimidines and 2-amino-1, 3, 4-thiadiazoles to α , β -ethylenic compounds: using polyethylene glycols as a green reaction media [J]. *Tetrahedron*, 2007, **63**: 8227-8233.
- [12] WANG Xi-cun, QUAN Zheng-jun, LI Zheng. Microwave-assisted synthesis of 4-amino-3-[2-benzo(b)furyl]-5-mercaptop-1, 2, 4-triazole and its derivatives [J]. *Chin J Org Chem*, 2005, **25**: 1089-1092.

Synthesis and antimicrobial activity of some 7H-s-triazole[3, 4-b][1, 3, 4]-thiadiazine and s-triazolo[3-4b][1, 3, 4]-thiadiazoles E. A. derivatives E A [J]. *J Heterocyclic Chem*, 1986, **23**: 1451-1458.

(责任编辑 陆泉芳)