

• 研究简报 •

2-(5-取代苯氧甲基-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基)-5-(取代苯基亚甲基)-4-噻唑啉酮的合成

王喜存* 黄国利 权正军 吕成伟 杨文龙

(西北师范大学化学化工学院 甘肃省高分子材料重点实验室 兰州 730070)

摘要 以 2-氨基-5-取代苯氧甲基-1,3,4-噻二唑(1)为起始原料, 合成了中间体 2-氯乙酰氨基-5-取代苯氧甲基-1,3,4-噻二唑-2-乙酰亚胺(2)和 2-(5-取代苯氧甲基-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基)-4-噻唑啉酮(3), 化合物 3 进一步与取代苯甲醛发生类 Knoevenagel 缩合反应, 得到了一系列 2-(5-取代苯氧甲基-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基)-5-(取代苯基亚甲基)-4-噻唑啉酮类化合物 4a~4p. 目标化合物 4a~4p 的结构经 IR, ¹H NMR 和元素分析确证.

关键词 2-(5-取代苯氧甲基-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基)-5-(取代苯基亚甲基)-4-噻唑啉酮; 噻唑啉酮衍生物; 合成

Synthesis of 2-[5-(Substituted phenyloxy)methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylimino]-5-(substituted benzylidene)-4-thiazolidinones

WANG, Xi-Cun* HUANG, Guo-Li QUAN, Zheng-Jun

LÜ, Cheng-Wei YANG, Wen-Long

(Gansu Key Laboratory of Polymer Materials, College of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070)

Abstract A series of 2-[5-(substituted phenyloxy)methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylimino]-5-(substituted benzylidene)-4-thiazolidinones (4a~4p) were synthesized by quasi-Knoevenagel condensation of 2-[5-(substituted phenyloxy)methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylimino]-4-thiazolidinones (3) with substituted benzaldehydes. The intermediates 3 and 2-chloroacetamido-5-(substituted phenyloxy)methyl-1,3,4-thiadiazoles (2) were prepared by using 2-amino-5-(substituted phenyloxy)methyl-1,3,4-thiadiazoles (1) as a starting material. The structures of 4a~4p were confirmed by IR, ¹H NMR spectra and elemental analyses.

Keywords 2-[5-(substituted phenyloxy)methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylimino]-5-(substituted benzylidene)-4-thiazolidinone; thiazolidinone derivative; synthesis

噻唑啉酮及其衍生物由于具有广谱的药理和生物活性, 如杀菌、抗惊厥、抗肿瘤、抗结核、止痛、抗癌和抗 HIV 病毒等^[1~5], 而倍受化学家和药物学家的关注. 另外, 1,3,4-噻二唑衍生物也具有杀菌和调节植物生长等作用^[6,7], 因而在医药和农药中有着广泛的应用. 近年来, 杂环化合物显示出越来越重要的作用, 多杂环化合物合成及其生物活性研究是杂环类药物的一个重要发

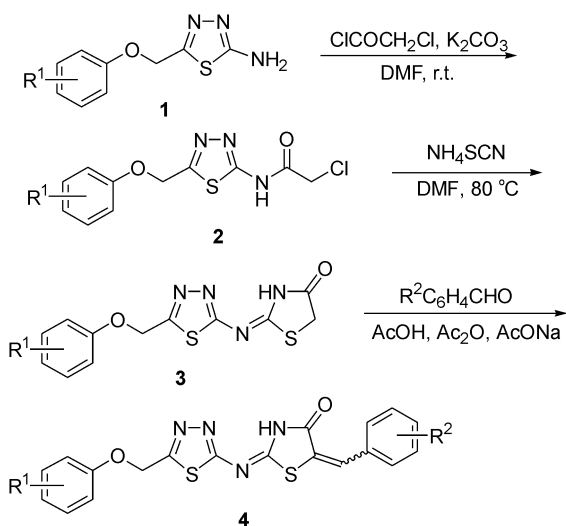
展方向. 鉴于不同活性的杂环核在同一分子中聚集能明显改善化合物的生物活性这一特性, 把 1,3,4-噻二唑和 4-噻唑啉酮构筑于同一分子中, 生成双稠杂环化合物, 以期实现多种活性叠加和为药物筛选提供先导化合物. 此外, Knoevenagel 反应是合成碳碳双键的重要方法, 能够直接合成大量有用的化合物, 在工农业、制药业和生物科学等诸多领域有着广泛的应用^[8]. 因此, 我们以 2-

* E-mail: wangxicun@nwnu.edu.cn; Fax: 0931-7971971.

Received August 24, 2007; revised October 31, 2007; accepted December 1, 2007.

甘肃省自然科学基金(No. 3ZS061-A25-019)、甘肃省教育厅科研基金(No. 0601-25)和甘肃省高分子材料重点实验室重点基金资助项目.

氨基-5-取代苯氧甲基-1,3,4-噻二唑(**1**)为起始原料, 合成了中间体 2-氯乙酰氨基-5-取代苯氧甲基-1,3,4-噻二唑(**2**)和 2-(5-取代苯氧甲基-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基)-4-噻唑啉酮(**3**), 化合物**3**进一步与取代苯甲醛发生类 Knoevenagel 缩合反应, 得到了一系列 2-(5-取代苯氧甲基-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基)-5-(取代苯基亚甲基)-4-噻唑啉酮类化合物**4**. 合成路线如 Scheme 1 所示.



$R^1=2\text{-CH}_3$ (**1a**, **2a**, **3a**, **4a~4d**), 4-CH_3 (**1b**, **2b**, **3b**, **4e~4h**), $4\text{-CH}_3\text{O}$ (**1c**, **2c**, **3c**, **4i~4l**), $2\text{-CH}_3\text{O}$ (**1d**, **2d**, **3d**, **4m~4p**); $R^2=3\text{-NO}_2$ (**4a**, **4e**, **4i**, **4m**), 2-Cl (**4b**, **4f**, **4j**, **4n**), 4-OH (**4c**, **4g**, **4k**, **4o**), $2,4\text{-Cl}_2$ (**4d**, **4h**, **4l**, **4p**)

Scheme 1

1 结果与讨论

1.1 合成

在 $80\text{ }^\circ\text{C}$, 不添加任何催化剂或脱水剂条件下, 化合物**2**和硫氰酸铵经一步反应生成化合物**3**. 该反应的可能历程如 Scheme 2 所示: 首先**2**与硫氰酸铵发生亲核取代生成中间体**5**, 后者经分子内环化、重排和互变异构得到产物**3**^[9]. 此外, 在化合物**3**的 $^1\text{H NMR}$ 谱中, NH的

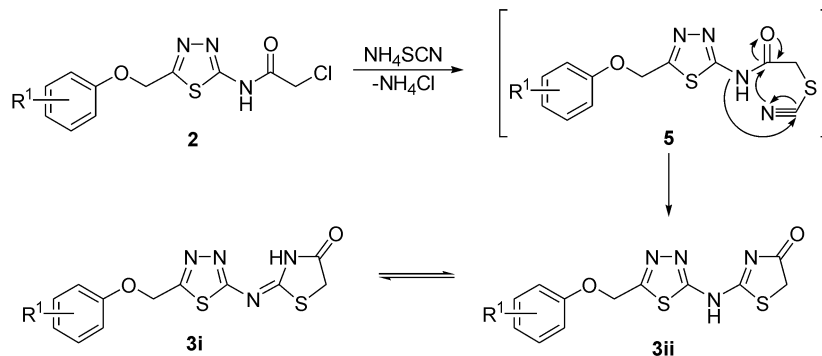
质子吸收峰在 δ 12.35 左右, 具有典型内酰胺中 NH 质子的吸收特征, 而一般亚胺质子的化学位移值都会出现在较高场(约 δ 9.70)^[10~12], 这说明所得产物的结构是**3i**而不是**3ii**.

Knoevenagel 反应是合成碳碳双键的重要方法, 一般采用氨、胺及其盐作催化剂, 在均相或异相中反应^[8,13], 常用的溶剂有乙醇、苯和吡啶等. 我们分别探讨了四氢呋喃(THF), *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)和冰乙酸等不同溶剂对化合物**4**产率的影响, 结果发现在上述溶剂中加热回流**3**与芳香醛的混合物, 都能发生反应生成化合物**4**, 但是产率较低, 这可能是由于反应中生成的水不易与体系分离, 不利于反应的进行. 据文献[9, 14]报道, 类似的 Knoevenagel 缩合反应都是在冰乙酸-无水乙酸钠体系中进行的, 在此体系中实验所得到的目标化合物**4**的产率却很低. 值得一提的是, 在该体系中加入适量的乙酸酐后, 化合物**4**的产率有明显的提高, 这可能由于在此反应中乙酸酐既作溶剂, 又作脱水剂所致.

1.2 波谱解析

在化合物**3**的 $^1\text{H NMR}$ 谱中, 取代苯环质子在芳香区都有吸收峰出现, δ 12.35 左右的较弱单峰可归属为 NH 的质子吸收峰, 比一般 NH 的 δ 值都要高, 是因为它与吸电子基团 C=O 和 C=N 相连, 受到它们去屏蔽的影响, 使得化学位移向低场移动. δ 5.45 左右的较强吸收峰可归属为 OCH₂ 的质子吸收峰, δ 4.10 左右的较强单峰可归属为 SCH₂ 的质子吸收峰. 在化合物**3**的 IR 谱中, 3168~3117 cm^{-1} 区域有 N—H 的特征吸收峰, 1728 cm^{-1} 附近有 C=O 的特征吸收峰, 1600 cm^{-1} 附近有 C=N 的特征吸收峰.

在化合物**4**的 $^1\text{H NMR}$ 谱中, 取代苯环质子在芳香区都有吸收峰出现, 没有出现 NH 的质子吸收峰(可能由于存在多种互变异构体所致^[9]), δ 5.45 左右的较强吸收峰可归属为 OCH₂ 的质子吸收峰. 与相应的**3**比较, δ 4.10 左右的 SCH₂ 质子吸收峰消失, 在 δ 7.86~8.52 范围



Scheme 2

内出现的单峰可归属为 $\text{CH}=\text{C}$ 中的质子吸收峰. 在化合物 **4** 的 IR 谱中, 3150 cm^{-1} 附近有 $\text{N}-\text{H}$ 的特征吸收峰, 1715 cm^{-1} 附近有 $\text{C}=\text{O}$ 的特征吸收峰, 1600 cm^{-1} 附近有 $\text{C}=\text{N}$ 的特征吸收峰. 与 **3** 相比较, 在 1640 cm^{-1} 左右出现了一个新的中等强度的吸收峰可归属为 $\text{CH}=\text{C}$ 的伸缩振动吸收峰. 结合元素分析数据, 可以确认所得产物就是目标化合物 **4**.

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

红外光谱用 Nicolet AVATAR 360 FT-IR 光谱仪测定, KBr 压片; 核磁共振谱用 Avanci-D2X-200 核磁共振仪测定, $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂, Me_4Si 为内标; 元素分析由 Vario E1 元素分析仪测定; 熔点由 XT-4 显微熔点仪测定, 温度计未校正. 2-氨基-5-取代苯氧甲基-1,3,4-噻二唑(**1a**~**1d**)按文献[15]方法制备. 其它试剂均为市售分析纯, 用前经无水处理.

2.2 中间体的合成

2.2.1 2-氯乙酰氨基-5-取代苯氧甲基-1,3,4-噻二唑(**2a**~**2d**)的合成

将 5 mmol 2-氨基-5-取代苯氧甲基-1,3,4-噻二唑(**1a**~**1d**)溶于 DMF (20 mL)中, 并加入无水碳酸钾(0.69 g, 5 mmol), 再滴加氯乙酰氯(0.57 g, 5 mmol), 室温下搅拌反应 4 h. 反应完毕后(TLC 跟踪), 将反应液倒入 50 mL 冰水中, 析出白色固体, 抽滤、水洗, 粗产品用 DMF-EtOH 重结晶得到化合物 **2a**~**2d**.

2-氯乙酰氨基-5-(2'-甲基苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑(**2a**): 产率 90%, m.p. 225~227 °C; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 11.60 (s, 1H, NH), 7.10~6.99 (m, 4H, ArH), 5.51 (s, 2H, OCH_2), 4.52 (s, 2H, ClCH_2), 2.20 (s, 3H, CH_3). Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$: C 48.40, H 4.06, N 14.11; found C 48.60, H 4.07, N 14.04.

2-氯乙酰氨基-5-(4'-甲基苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑(**2b**): 产率 91%, m.p. 185~186 °C; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 11.60 (s, 1H, NH), 7.15 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.00 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 5.43 (s, 2H, OCH_2), 4.52 (s, 2H, ClCH_2), 2.23 (s, 3H, CH_3). Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$: C 48.40, H 4.06, N 14.11; found C 48.61, H 4.08, N 14.05.

2-氯乙酰氨基-5-(4'-甲氧基苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑(**2c**): 产率 87%, m.p. 179~180 °C; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 11.60 (s, 1H, NH), 7.00 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 6.87 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 5.45 (s, 2H, OCH_2), 4.51 (s, 2H, ClCH_2), 3.71 (s, 3H, OCH_3). Anal. calcd for

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: C 45.94, H 3.85, N 13.39; found C 46.13, H 3.86, N 13.34.

2-氯乙酰氨基-5-(2'-甲氧基苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑(**2d**): 产率 85%, m.p. 201~202 °C; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 11.59 (s, 1H, NH), 6.90~6.83 (m, 4H, ArH), 5.45 (s, 2H, OCH_2), 4.51 (s, 2H, ClCH_2), 3.76 (s, 3H, OCH_3). Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: C 45.94, H 3.85, N 13.39; found C 46.16, H 3.84, N 13.45.

2.2.2 2-(5-取代苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基]-4-噻唑啉酮(**3a**~**3d**)的合成

向 50 mL 的烧瓶中加入 **2** (2 mmol), 硫氰酸铵(3 mmol, 0.23 g)和 10 mL DMF, 油浴加热至 80 °C, 反应 8 h. TLC 监测反应完全, 冷却至室温, 将反应混合物倒入 20 g 碎冰中, 析出固体, 抽滤, 用水(5 mL×3)洗涤, 粗产品用 DMF 重结晶得到化合物 **3a**~**3d**.

2-[5-(2'-甲基苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基]-4-噻唑啉酮(**3a**): 灰白色晶体, 产率 92%, m.p. 246~248 °C; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 12.35 (s, 1H, NH), 7.13~6.97 (m, 4H, ArH), 5.50 (s, 2H, OCH_2), 4.11 (s, 2H, SCH_2), 2.23 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3167, 3049, 1728, 1600 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$: C 48.73, H 3.78, N 17.49; found C 48.92, H 3.77, N 17.56.

2-[5-(4'-甲基苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基]-4-噻唑啉酮(**3b**): 灰白色晶体, 产率 92%, m.p. 242~244 °C; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 12.36 (s, 1H, NH), 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.02 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 5.44 (s, 2H, OCH_2), 4.11 (s, 2H, SCH_2), 2.24 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3168, 3055, 1731, 1598 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$: C 48.73, H 3.78, N 17.49; found C 48.54, H 3.79, N 17.42.

2-[5-(4'-甲氧基苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基]-4-噻唑啉酮(**3c**): 灰白色晶体, 产率 91%, m.p. 207~208 °C; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 12.35 (s, 1H, NH), 6.99 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 6.88 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 5.41 (s, 2H, OCH_2), 4.10 (s, 2H, SCH_2), 3.70 (s, 3H, OCH_3); IR (KBr) ν : 3117, 3050, 1726, 1606 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$: C 46.42, H 3.60, N 16.66; found C 46.28, H 3.61, N 16.73.

2-[5-(2'-甲氧基苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基]-4-噻唑啉酮(**3d**): 褐色晶体, 产率 92%, m.p. 202~203 °C; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 12.34 (s, 1H, NH), 6.91~6.83 (m, 4H, ArH), 5.46 (s, 2H, OCH_2), 4.10 (s, 2H, SCH_2), 3.75 (s, 3H, OCH_3); IR (KBr) ν : 3120, 3057, 1724, 1605 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$: C 46.42, H 3.60, N 16.66; found C 46.61, H 3.59, N 16.73.

2.3 2-(5-取代苯氧甲基-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基)-5-(取代苯基亚甲基)-4-噻唑啉酮(4a~4p)的合成

将化合物 **3** (1 mmol)、取代苯甲醛(2 mmol)、无水乙酸钠(4 mmol)、乙酸酐(6 mL)和冰乙酸(8 mL)的混合物加热回流 6~8 h, 冷却, 将反应混合物倒入冰水中, 过滤, 水洗, 粗品用 DMF-EtOH 重结晶得目标化合物 **4a~4p**。

2-[5-(2'-甲基苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基]-5-(3'-硝基苯基亚甲基)-4-噻唑啉酮(**4a**): 黄色固体, 产率 76%, m.p. 263~265 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.50 (s, 1H, CH), 8.33~7.85 (m, 4H, ArH), 7.20~6.90 (m, 4H, ArH), 5.48 (s, 2H, OCH₂), 2.18 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3077, 3041, 1712, 1650, 1589 cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₀H₁₅N₅O₄S₂: C 52.97, H 3.33, N 15.44; found C 53.21, H 3.34, N 15.51.

2-[5-(2'-甲基苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基]-5-(2'-氯苯基亚甲基)-4-噻唑啉酮(**4b**): 黄色固体, 产率 78%, m.p. 229~231 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.95 (s, 1H, CH), 7.71~7.53 (m, 4H, ArH), 7.21~6.92 (m, 4H, ArH), 5.49 (s, 2H, OCH₂), 2.19 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3121, 3048, 1715, 1637, 1596 cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₀H₁₅ClN₄O₂S₂: C 54.23, H 3.41, N 12.65; found C 54.00, H 3.43, N 12.70.

2-[5-(2'-甲基苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基]-5-(4'-羟基苯基亚甲基)-4-噻唑啉酮(**4c**): 黄色固体, 产率 75%, m.p. 218~220 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10.35 (s, 1H, OH), 7.86 (s, 1H, CH), 7.72~6.88 (m, 8H, ArH), 5.49 (s, 2H, OCH₂), 2.18 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3431, 3119, 3045, 1717, 1642, 1600 cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₀H₁₆N₄O₃S₂: C 56.59, H 3.80, N 13.20; found C 56.85, H 3.82, N 13.15.

2-[5-(2'-甲基苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基]-5-(2',4'-二氯苯基亚甲基)-4-噻唑啉酮(**4d**): 黄色固体, 产率 80%, m.p. 222~224 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.95 (s, 1H, CH), 7.86~7.69 (m, 3H, ArH), 7.20~6.91 (m, 4H, ArH), 5.48 (s, 2H, OCH₂), 2.19 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3125, 3042, 1714, 1653, 1597 cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₀H₁₄Cl₂N₄O₂S₂: C 50.32, H 2.96, N 11.74; found C 50.09, H 2.97, N 11.79.

2-[5-(4'-甲基苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基]-5-(3'-硝基苯基亚甲基)-4-噻唑啉酮(**4e**): 黄色固体, 产率 71%, m.p. 270~272 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.52 (s, 1H, CH), 8.32~7.87 (m, 4H, ArH), 7.17 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.04 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 5.43 (s, 2H, OCH₂), 2.21 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3109,

3047, 1716, 1652, 1604 cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₀H₁₅N₅O₄S₂: C 52.97, H 3.33, N 15.44; found C 53.19, H 3.34, N 15.51.

2-[5-(4'-甲基苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基]-5-(2'-氯苯基亚甲基)-4-噻唑啉酮(**4f**): 黄色固体, 产率 86%, m.p. 266~268 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.94 (s, 1H, CH), 7.75~7.50 (m, 4H, ArH), 7.15 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.05 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 5.44 (s, 2H, OCH₂), 2.20 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3116, 3051, 1718, 1640, 1610 cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₀H₁₅ClN₄O₂S₂: C 54.23, H 3.41, N 12.65; found C 54.00, H 3.39, N 12.70.

2-[5-(4'-甲基苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基]-5-(4'-羟基苯基亚甲基)-4-噻唑啉酮(**4g**): 黄色固体, 产率 80%, m.p. 262~264 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10.36 (s, 1H, OH), 7.88 (s, 1H, CH), 7.71 (d, $J=6.2$ Hz, 2H, ArH), 7.17 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.05 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 6.98 (d, $J=6.2$ Hz, 2H, ArH), 5.45 (s, 2H, OCH₂), 2.22 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3435, 3120, 3056, 1721, 1641, 1600 cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₀H₁₆N₄O₃S₂: C 56.59, H 3.80, N 13.20; found C 56.35, H 3.82, N 13.26.

2-[5-(4'-甲基苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基]-5-(2',4'-二氯苯基亚甲基)-4-噻唑啉酮(**4h**): 黄色固体, 产率 72%, m.p. 292~294 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.94 (s, 1H, CH), 7.86~7.70 (m, 3H, ArH), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.04 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 5.44 (s, 2H, OCH₂), 2.21 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3118, 3058, 1718, 1649, 1598 cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₀H₁₄Cl₂N₄O₂S₂: C 50.32, H 2.96, N 11.74; found C 50.11, H 2.97, N 11.68.

2-[5-(4'-甲氧基苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基]-5-(3'-硝基苯基亚甲基)-4-噻唑啉酮(**4i**): 黄色固体, 产率 85%, m.p. 278~280 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.51 (s, 1H, CH), 8.33~7.86 (m, 4H, ArH), 7.01 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 6.89 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 5.44 (s, 2H, OCH₂), 3.73 (s, 3H, OCH₃); IR (KBr) ν : 3092, 3035, 1719, 1654, 1598 cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₀H₁₅N₅O₅S₂: C 51.16, H 3.22, N 14.92; found C 50.92, H 3.23, N 14.99.

2-[5-(4'-甲氧基苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基]-5-(2'-氯苯基亚甲基)-4-噻唑啉酮(**4j**): 黄色固体, 产率 87%, m.p. 266~268 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.95 (s, 1H, CH), 7.72~7.53 (m, 4H, ArH), 7.00 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH),

5.43 (s, 2H, OCH₂), 3.73 (s, 3H, OCH₃); IR (KBr) ν : 3119, 3031, 1717, 1639, 1602 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₀H₁₅ClN₄O₃S₂: C 52.34, H 3.29, N 12.21; found C 52.10, H 3.31, N 12.14.

2-[5-(4'-甲氧基苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基]-5-(4'-羟基苯基亚甲基)-4-噻唑啉酮(**4k**): 黄色固体, 产率 86%, m.p. 262~264 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 10.35 (s, 1H, OH), 7.87 (s, 1H, CH), 7.72 (d, *J*=6.2 Hz, 2H, ArH), 7.17 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.01 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 6.89 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 5.43 (s, 2H, OCH₂), 3.73 (s, 3H, OCH₃); IR (KBr) ν : 3423, 3126, 3036, 1719, 1643, 1601 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₀H₁₆N₄O₄S₂: C 54.53, H 3.66, N 12.72; found C 54.79, H 3.68, N 12.66.

2-[5-(4'-甲氧基苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基]-5-(2',4'-二氯苯基亚甲基)-4-噻唑啉酮(**4l**): 黄色固体, 产率 93%, m.p. 254~256 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 7.94 (s, 1H, CH), 7.85~7.70 (m, 3H, ArH), 7.01 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 6.88 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 5.44 (s, 2H, OCH₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃); IR (KBr) ν : 3123, 3034, 1717, 1654, 1589 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₀H₁₄Cl₂N₄O₃S₂: C 48.69, H 2.86, N 11.36; found C 48.46, H 2.88, N 11.41.

4m: 2-[5-(2'-甲氧基苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基]-5-(3'-硝基苯基亚甲基)-4-噻唑啉酮(**4m**): 黄色固体, 产率 72%, m.p. 265~266 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 8.50 (s, 1H, CH), 8.32~7.86 (m, 4H, ArH), 7.13~6.87 (m, 4H, ArH), 5.45 (s, 2H, OCH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃); IR (KBr) ν : 3080, 3040, 1707, 1655, 1597 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₀H₁₅N₅O₅S₂: C 51.16, H 3.22, N 14.92; found C 50.93, H 3.23, N 14.98.

2-[5-(2'-甲氧基苯氧亚甲基)-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基]-5-(2'-氯苯基亚甲基)-4-噻唑啉酮(**4n**): 黄色固体, 产率 96%, m.p. 256~258 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 7.93 (s, 1H, CH), 7.70~7.53 (m, 4H, ArH), 7.12~6.87 (m, 4H, ArH), 5.45 (s, 2H, OCH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃); IR (KBr) ν : 3121, 3038, 1719, 1638, 1602 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₀H₁₅ClN₄O₃S₂: C 52.34, H 3.29, N 12.21; found C 52.09, H 3.30, N 12.15.

2-[5-(2'-甲氧基苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基]-5-(4'-羟基苯基亚甲基)-4-噻唑啉酮(**4o**): 黄色固体, 产率 71%, m.p. 246~248 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 10.36 (s, 1H, OH), 7.86 (s, 1H, CH), 7.72 (d, *J*=6.2 Hz, 2H, ArH), 7.15 (d, *J*=8.6 Hz, 2H, ArH), 7.11~6.87 (m, 4H, ArH), 5.45 (s, 2H, OCH₂), 3.78 (s, 3H,

OCH₃); IR (KBr) ν : 3440, 3120, 3043, 1712, 1646, 1598 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₀H₁₆N₄O₄S₂: C 54.53, H 3.66, N 12.72; found C 54.78, H 3.67, N 12.77.

2-[5-(2'-甲氧基苯氧甲基)-1,3,4-噻二唑-2-亚胺基]-5-(2',4'-二氯苯基亚甲基)-4-噻唑啉酮(**4p**): 黄色固体, 产率 83%, m.p. 226~228 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 7.95 (s, 1H, CH), 7.83~7.69 (m, 3H, ArH), 7.13~6.88 (m, 4H, ArH), 5.45 (s, 2H, OCH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃); IR (KBr) ν : 3125, 3045, 1709, 1652, 1597 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₀H₁₄Cl₂N₄O₃S₂: C 48.69, H 2.86, N 11.36; found C 48.48, H 2.87, N 11.41.

References

- Küçükgüzel, G. S.; Oruc, E. E.; Rollas, S.; Sahin, F.; Özbek, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 197.
- Wen, L.-R.; Li, M.; Jing, S.-X.; Cao, W.; Yang, H.-Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 197 (in Chinese). (文丽荣, 李明, 景淑霞, 曹玮, 杨华铮, 有机化学, **2005**, *25*, 197.)
- Bonde, C. G.; Gaikwad, N. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2151.
- Vigorita, M. G.; Ottana, R.; Monforte, F.; Maccari, R.; Trovato, A.; Monforteb, M. T.; Tavianob, M. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2791.
- Ravindra, K. R.; Rajkamal, T.; Katti, S. B.; Christophe, P.; Erik, D. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1725.
- Song, X.-J.; Wang, S.; Tan, X.-H.; Wang, Z.-Y.; Wang, Y.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 72 (in Chinese). (宋新建, 王胜, 谭小红, 王子云, 汪焱钢, 有机化学, **2007**, *27*, 72.)
- Dogan, H. N.; Duran, A.; Rollas, S.; Sener, G.; Uysal, M. K.; Gülen, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2893.
- Bian, Y.-J.; Qin, Y.; Xiao, L.-W.; Li, J.-T. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 1165 (in Chinese). (边延江, 秦英, 肖立伟, 李记太, 有机化学, **2006**, *26*, 1165.)
- Paola, V.; Athina, G.; Kitka, A.; Matteo, I.; Franca, Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3859.
- Abbas, S. E.; Hanna, M. M.; Abou Sier, A. H.; Ramadan, M. A. *Egypt. J. Pharm. Sci.* **1993**, *34*, 195.
- Cesur, Z. *Pharmazie* **1987**, *11*, 716.
- Bacchi, A.; Carcelli, M.; Pelizzi, G.; Vicini, P. *Arch. Pharm.* **1995**, *328*, 217.
- Li, Y.-Q.; Ye, H.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2002**, *22*, 678 (in Chinese). (李毅群, 叶海鸿, 有机化学, **2002**, *22*, 678.)
- Samir, B.; Wesam, K.; Ahmed, A. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 948.
- Li, Z.; Yu, J.-N.; Yang, J.-Y.; Shi, S.-Y.; Wang, X.-C. *J. Chem. Res., Synop.* **2005**, 341.

(Y0708241 QIN, X. Q.; LING, J.)