

2-取代硫醚-5-(5-苯基-1H-3-吡唑基)-1,3,4-噁二唑类化合物的合成及光学性能研究

王志玲, 李永

(河南教育学院 化学与环境学院, 郑州 450046)

摘要:以 5-苯基-1H-3-吡唑甲酰胺为起始原料, 经与二硫化碳环合和巯基烷基化两步反应, 合成了 5 个新型的 2-取代硫醚-5-(5-苯基-1H-3-吡唑基)-1,3,4-噁二唑类化合物, 其结构经 IR, ^1H NMR 表征. 光学性能研究表明目标产物具有良好的荧光性, 其最大发射波长在 344~347 nm 范围内.

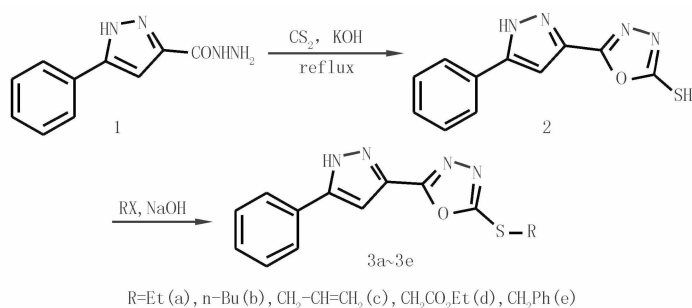
关键词:吡唑; 1,3,4-噁二唑; 合成; 光学性能

中图分类号: O626.3

文献标志码: A

含氮杂环化合物由于丰富的结构多样性和生物活性, 日益受到人们的关注. 双杂环类化合物由于在分子中同时引入两个杂环活性中心, 能改善其生物活性, 从而得到活性更好、应用价值更高的化合物, 因此成为现代药物研究的重要方向之一^[1]. 1,3,4-噁二唑类杂环化合物不仅具有独特的抗菌^[2-3]、抗真菌^[4]、抗肿瘤^[5]、抗炎^[6]等生物活性, 而且因其优良的电子注入和传输功能, 被广泛应用于有机电致发光材料, 近年来对其光学性质的研究也逐渐引起人们的重视^[7-9]. 吡唑类化合物具有高效、低毒及广泛的生物活性^[10-11], 含吡唑杂环化合物的合成以及生物活性研究也已经成为关注的热点^[10,12-14]. 此外, 在化合物中引入硫醚键, 由于硫原子的供电子效应, 有利于增强配体与受体之间的结合, 从而提高生物活性^[15-16].

为了拓展噁二唑类化合物的研究领域, 丰富其化合物结构类型, 寻求更具修饰和应用潜力的先导化合物, 依据活性叠加原理, 我们设计了一类含硫醚结构的吡唑-噁二唑双杂环化合物. 以 5-苯基-1H-3-吡唑甲酰胺为主要原料, 经过环合和巯基烷基化反应, 合成了 5 个新型的 2-取代硫醚-5-(5-苯基-1H-3-吡唑基)-1,3,4-噁二唑, 并研究了其光学性质. 合成路线如下.



1 实验部分

1.1 仪器与试剂

X-4 数显显微熔点仪(北京泰克仪器有限公司); Agilent 8453 型紫外-可见分光光度计; Avance 400

收稿日期:2016-10-10;修回日期:2017-03-20.

基金项目:国家自然科学基金(21202038);河南省高校青年骨干教师项目(2013GGJS-207);河南省高等学校重点科研项目(15A150046).

作者简介:王志玲(1979-),女,河南郑州人,河南教育学院讲师,研究方向为有机合成.

通信作者:李永, E-mail:liyong@iccas.ac.cn.

MHz 型核磁共振仪(DMSO- d_6 为溶剂,TMS 为内标); Nicolet FTIR-870SX 型红外光谱仪(KBr 压片); F-4600 荧光光谱仪(日本 Hitachi 公司).

5-苯基-1H-3-吡唑甲酰肼参照文献[17]合成;所用试剂均为市售分析纯,使用前未经纯化处理.

1.2 2-巯基-5-(5-苯基-1H-3-吡唑基)-1,3,4-噁二唑(2)的合成

将 3.03 g (15 mmol) 中间体 1 溶于 60 mL 乙醇中,加入 3.42 g (45 mmol) CS_2 和 1.16 g (17 mmol) KOH, 搅拌 10 min, 再油浴加热回流反应 12 h. TLC 显示反应完成后, 冷却, 减压回收溶剂, 得白色残留物, 向其中加 60 mL 水, 抽滤. 滤液用稀盐酸酸化至 $pH=3\sim 4$, 析出大量固体, 抽滤, 水洗, 烘干, 甲醇重结晶, 得白色晶体 2, 产率 75%, m. p. 250~252 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 14.70 (s, 1H, SH), 14.15 (s, 1H, NH), 7.3~7.8 (m, 6H, Py-CH, ArH).

1.3 2-取代硫醚-5-(5-苯基-1H-3-吡唑基)-1,3,4-噁二唑(3a-3e)的合成

在 50 mL 反应瓶中, 加入 1 mmol 中间体 2, 0.50 g (1.25 mmol) NaOH 和 20 mL 水, 搅拌至澄清, 滴加含有 1 mmol 卤代烃 RBr 的 10 mL 甲醇混合液, 室温反应 10~15 h (TLC 监测). 抽滤, 滤饼烘干, 无水乙醇重结晶, 得化合物 3a-3e.

3a (R=Et): 收率 62%, 白色固体, m. p. 167~168 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.41~1.44 (t, $J=7.21$ Hz, 3H, CH_3), 3.28~3.37 (t, $J=7.21$ Hz, 2H, SCH_2), 7.36~7.87 (m, 6H, Py-CH, ArH). IR (KBr 压片), ν : 3215 (N-H), 3000 (苯环=C-H), 2879, 1614, 1531 (C=N), 1230, 1207, 1074, 917, 879, 794.

3b (R=n-Bu): 收率 51.5%, 白色固体, m. p. 163~164 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0.95~1.00 (t, $J=7.20$ Hz, 3H, CH_3), 1.47~1.52 (m, H, CH_2CH_3), 1.80~1.82 (m, 2H, SCH_2CH_2), 3.28~3.31 (m, 2H, SCH_2), 7.67~7.95 (m, 6H, Py-CH, ArH). IR (KBr 压片), ν : 3204 (N-H), 3166, 3076 (苯环=C-H) 3019, 2928, 1614, 1566 (C=N), 1487, 1371, 1112, 1017 (C-O-C), 984, 912, 763.

3c (R= $CH_2CH=CH_2$): 收率 48.3%, 无色晶体, m. p. 153~154 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.98 (d, 2H, $J=6.86$ Hz, SCH_2), 5.98 (m, 1H, CH=), 5.28 (q, 2H, = CH_2), 7.40~7.80 (m, 6H, Py-CH, ArH). IR (KBr 压片), ν : 3194 (N-H), 3040 (苯环=C-H), 2949, 2914, 1604, 1563 (C=N), 1384, 1018 (C-O-C), 988, 916, 793.

3d (R= CH_2CO_2Et): 收率 72.8%, 白色固体, m. p. 173~174 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.26 (m, 3H, CH_3), 4.21 (m, 2H, SCH_2), 4.39 (m, 2H, OCH_2), 7.30~8.03 (m, 6H, Py-CH, ArH). IR (KBr 压片), ν : 3162 (N-H), 3065 (苯环=C-H), 3051, 2983, 2914, 2886, 1615, 1566 (C=N), 1430, 1367, 1030 (C-O-C), 960, 727.

3e (R=Bn): 收率 78.2%, 白色固体, m. p. 203~204 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 4.40 (s, 2H, CH_2), 7.25~7.80 (m, 11H, Py-CH, ArH). IR (KBr 压片), ν : 3166 (N-H), 3067 (苯环=C-H), 3046, 2949, 2935, 1564 (C=N), 1431, 1018 (C-O-C), 983, 940, 834, 731.

2 结果与讨论

2.1 目标化合物的波谱特征

在 IR 谱中, 3160~3200 cm^{-1} 范围内为吡唑 NH 的伸缩振动吸收, 波数在 3070 cm^{-1} 附近的弱吸收为苯环 Ar-H 伸缩振动, 在 1600, 1570, 1450 cm^{-1} 处的峰为 C=N, C=C 的伸缩振动吸收峰, 1017 cm^{-1} 附近为 $\nu C-O-C$ 吸收. 在化合物 3 的 1H NMR 图谱中, 芳环上的质子吸收峰在 δ : 7.25~8.03 之间, 与中间体 2 相比, δ 14.70 处 SH 的宽吸收峰消失, 以及烷基化后 SCH_2- 的峰的出现证明硫醚的生成.

2.2 目标化合物光谱性质

2.2.1 化合物 3 的紫外光谱

将化合物 3a~3e 配成浓度为 5×10^{-5} mol \cdot L $^{-1}$ 的 CH_2Cl_2 溶液, 以空白 CH_2Cl_2 为参比, 测定紫外吸收光谱, 结果如图 1. 化合物 3 具有 $\pi-\pi^*$ 跃迁的共轭结构, 其特征吸收峰均在 265 nm 左右. 化合物 3a~3e 的最大吸收波长相差不大, 说明噁二唑硫醚上的取代基对共轭骨架几乎无影响.

2.2.2 化合物 3 的荧光光谱

将化合物 3a~3e 配成浓度为 $5 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 CH_2Cl_2 溶液,以 266 nm 的激发波长进行荧光分析,所得荧光发射光谱如图 2. 结果显示其特征发射波长在 344~347 nm 之间,表明噁二唑硫醚上的取代基对此类化合物的最大发射波长影响不大. 当取代基为 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 时,荧光强度较大;取代基为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 时,目标产物的荧光强度相近;取代基为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 时荧光强度较弱.

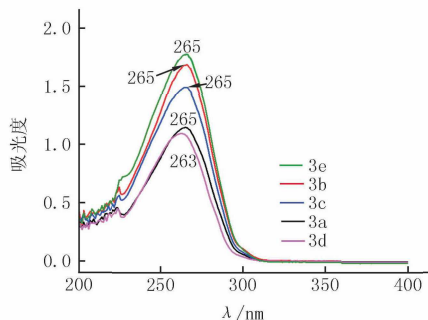


图1 目标产物的UV谱图

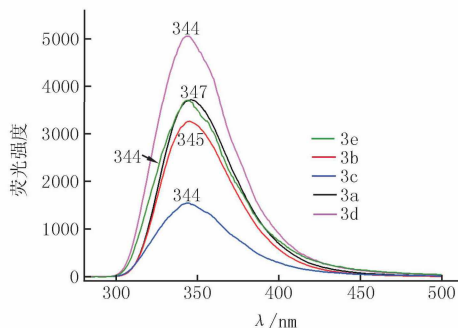


图2 目标产物的荧光光谱图

3 结 论

以 5-苯基-1H-3-吡唑甲酰肼为原料,经与二硫化碳环化得到 2-巯基-5-(5-苯基-1H-3-吡唑基)-1,3,4-噁二唑,然后在碱性条件下与卤代烃进行巯基烷基化反应,合成了 5 个新型的 2-取代硫醚-5-(5-苯基-1H-3-吡唑基)-1,3,4-噁二唑类化合物. 使用 IR,¹HNMR 对它们的结构进行了表征,并使用紫外和荧光光谱研究了其光学性质,显示目标化合物具有一定的荧光活性.

参 考 文 献

- [1] 孙燕荣,李燕萍,刘晨江,等. 超声辐射下合成 1-[(未)取代苯酰基-3-[5-(1-苯基-3-甲基-5-氯吡唑-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-硫脲[J]. 有机化学,2008,28(1):151-154.
- [2] Raval J P, Akhaja T N, Jaspara D M, et al. Synthesis and in vitro antibacterial activity of new oxoethylthio-1,3,4-oxadiazole derivatives [J]. J Saudi Chem Soc, 2014, 18: 101-106.
- [3] 雷英杰,刘淑颖,毕野,等. 超声波辐射下 5-芳基-1,3,4-二唑-2-硫醚的合成及其抗菌活性研究[J]. 化学试剂,2013,35(9):827-829.
- [4] LI Yan, LIU Jie, ZHANG Hongquan, et al. Stereoselective synthesis and fungicidal activities of (E)- α -(methoxyimino)-benzeneacetate derivatives containing 1,3,4-oxadiazole ring [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16(8): 2278-2282.
- [5] ZhANG Kai, WNG Peng, XUAN Lina, et al. Synthesis and antitumor activities of novel hybrid molecules containing 1,3,4-oxadiazole and 1,3,4-thiadiazole bearing Schiff base moiety [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2014, 24(22): 5154-5156.
- [6] Omar F A, Mahfouz N M, Rahman M A. Design, synthesis and antiinflammatory activity of some 1,3,4-oxadiazole derivatives [J]. Eur J Med Chem, 1996, 31: 819-825.
- [7] GE Yanqing, JIA Jiong, WANG Teng, et al. The synthesis, characterization and optical properties of novel 5-(3-aryl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(3-butyl-1-chloroimidazo[1,5-a]pyridin-7-yl)-1,3,4-oxadiazole [J]. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2014, 123: 336-341.
- [8] 王云,李东风,马兴荣,等. 新型噁二唑类衍生物的合成及荧光光谱分析[J]. 化工新型材料,2011,39(5):37-40.
- [9] LYU Hongshui, ZHAO Baoxiang, LI Jikun, et al. The synthesis, characterization and optical properties of novel, substituted, pyrazoly 1,3,4-oxadiazole derivatives [J]. Dyes and Pigments, 2010, 86: 25-31.
- [10] 姚明星,安悦,闫杰,等. 含吡唑取代基的 1,2,4-三唑[3,4-b]-1,3,4-噁二唑类衍生物的合成及生物活性[J]. 有机化学,2013,33(5):1015-1021.
- [11] 高元磊,林选福,韩菲菲,等. N-[3-(4-噁唑啉基)氨基-1H-吡唑-4-甲酰基]醛脲类衍生物的合成及抗菌活性研究[J]. 有机化学,2011,31(10):1648-1652.

Effects of Atrazine on Sex Differentiation and Expression Pattern of Related Genes in Loach

Wang Po, Wang Fang, Zhang Ruihua, Liang Tingting, Chang Zhongjie, Du Qiyang

(College of Life Sciences, Henan Normal University, Xinxiang 453007, China)

Abstract: We used loach as experimental materials to confirm the acute toxicity of atrazine firstly. In order to correctly estimate the environmental toxicity of atrazine and the effects on aquatic organisms reproductive development, we explored the long-term treatment effects of atrazine on gonad shape and sex differentiation related gene expression by histology and real-time quantitative PCR (qRT-PCR). On the basis of acute toxicity experiment, the experimental results showed that: 24 h, 48 h and 96 h LC₅₀ of atrazine were 31.60 mg/L, 26.82 mg/L and 18.98 mg/L, respectively and the safety concentration (SC) was 5.8 mg/L. With the increase of concentration of atrazine and the extension of exposure time, the mortality rates of loach significantly increased. We found that loach was exposed to high concentration of atrazine (2.68 mg/L) for 21 d could inhibit the occurrence of spermatogenesis and promote the development of ovarian cells by histological experiments. At the same time, the results of qRT-PCR showed that: different doses of atrazine (2.68 mg/L, 0.268 mg/L, 0.0268 mg/L) could significantly promote the expression of cytochrome P450 aromatase gene (*cyp19a*), steroidogenic factor (*sf1*) in comparison with the control group, and had a significant inhibitory effect on Anti-Müllerian hormone (*amh*). In conclusion, atrazine had obvious acute toxic effects on loach and also had function of exogenous estrogen to inhibit a male sex key gene *amh* and promote the expression of ovarian marker gene *cyp19a*. Therefore, atrazine had significant exogenous estrogen effect produced on loach. It affected the production of germ cells by disturbing the expression of steroidogenic genes. It also interfered with the expression of upstream genes in sex differentiation by some unknown mechanism, which can affect the differentiation of gonad.

Keywords: atrazine; loach; acute toxicity; *cyp19a*; *sf1*; *amh*

[责任编辑 王凤产]

(上接第 108 页)

- [12] 张磊,林娅,王京,等. 新型噻唑并[3,2-*a*]噻啉衍生物的合成及其抗肿瘤活性[J]. 有机化学, 2015, 35: 497-504.
- [13] 杨金凤,陶晶,李炳奇. 芳基吡唑啉及其双杂环化合物的合成与抗菌活性[J]. 合成化学, 2009, 17(2): 151-154.
- [14] 谭成侠,沈德龙,王成,等. 含 1*H*-吡唑和咪唑的新型双杂环化合物的合成与生物活性[J]. 合成化学, 2005, 13(4): 372-374.
- [15] XU Guangfang, SONG Baoan, Bhadury, P S, et al, Synthesis and antifungal activity of novel S-substituted 6-fluoro-4-alkyl(aryl) thioquinazoline derivatives[J]. Bioorg Med Chem, 2007, 15(11): 3768-3774.
- [16] 武现丽,朱春风,吕志丹,等. 含 1,3,4-恶二唑和 1,3,4-噻二唑的硫醚类化合物的合成[J]. 有机化学, 2011, 31(6): 824-831.
- [17] 安悦,周光华,邢永恒,等. 5-苯基-1*H*-3-吡唑酮化合物的合成及其结构表征[J]. 应用化学, 2008, 25(5): 539-542.

Synthesis and Fluorescent Properties of 2-alkylthio-5-[5-phenyl-1*H*-pyrazole-3-yl]-1,3,4-oxadiazole Derivatives

Wang Zhiling, Li Yong

(College of Chemistry and Environment, Henan Institute of Education, Zhengzhou 450046, China)

Abstract: Based on the starting material 5-phenyl-1*H*-pyrazole-3-carbohydrazide by cyclization and thioetherification five novel 2-alkylthio-5-(5-phenyl-1*H*-pyrazole-3-yl)-1,3,4-oxadiazole derivatives were synthesized. Their structures were characterized by IR and ¹H NMR. Its UV absorption spectrum and fluorescent properties were investigated. The results indicates these compounds have good fluorescent properties, and the maximum emission wavelength is in 344-347 nm range.

Keywords: pyrazole; 1,3,4-oxadiazole; synthesis; spectrum properties

[责任编辑 王凤产]