

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利申请公开说明书

C07D277 / 64
C07D277 / 68 A61K 31 / 425
A01N 43 / 78

[21] 申请号 96120903.8

[43]公开日 1998年6月10日

[11] 公开号 CN 1184106A

[22]申请日 96.11.29

[71]申请人 华中师范大学

地址 430070湖北省武汉市洪山区珞瑜路100号

共同申请人 中国科学院生物物理研究所

[72]发明人 吕 斌 刘翠华 徐建兴 张景龄

[74]专利代理机构 北京万科园专利事务所

代理人 张亚军 李丕达

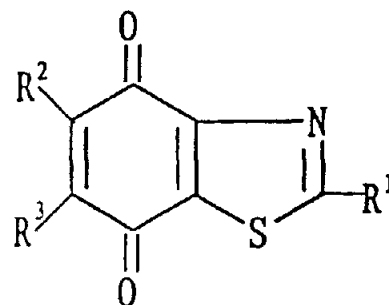
权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 苯并噻唑酮及其制备方法和用途

[57]摘要

本发明涉及通式 I 所示的新型取代苯并噻唑酮及它们用作医药、农药。

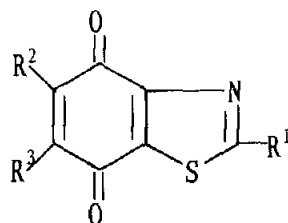
其中 R¹ 代表氢、卤素和叠氮基；R² 代表 C₁₋₂₀ 烷基、C₁₋₂₀ 烷硫基；R³ 代表 C₁₋₄ 烷基，C₁₋₄ 烷氧基，羟基，卤素。



(I)

权 利 要 求 书

1、通式 I 所示新型取代苯并噻唑醌化合物：

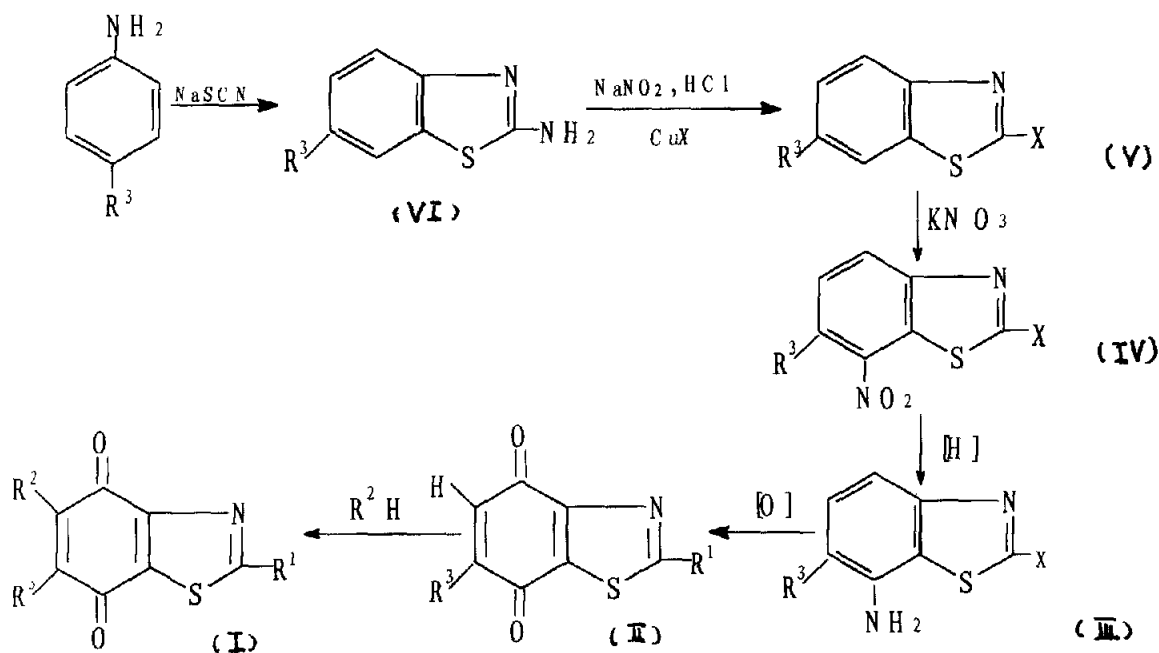


5

其中 R^1 代表氢、卤素和叠氮基； R^2 代表 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 烷硫基、芳基； R^3 代表 C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基，羟基，卤素。

10

2、制备权利要求 1 所述的通式 I 所示新型取代苯并噻唑醌化合物的方法，其中包括按以下方式制备：



15

其中 R^1 代表氢和卤素； R^2 代表 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 烷硫基、芳基； R^3 代表 C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基，羟基，卤素。

3、权利要求 2 所述的制备通式 I 所示新型取代苯并噻唑醌化合物的方法，其中合成中间体化合物 VI 时，将反应分为两步进行：a) 首先将原料在 $30-50\text{ }^\circ\text{C}$ 下与 H_2SO_4 成盐，然后控制温度在 $70-90\text{ }^\circ\text{C}$ 与 NaSCN 反应，制得对位取代苯基硫脲；b) 以液溴作为关环试剂，将对位取代苯基硫脲关环，得中间体化合物 VI。

20

4、权利要求 2 所述的制备通式 I 所示新型取代苯并噻唑醌化合物的方法，其中合成中间体化合物 IV 时，使用 KNO_3 ，反应温度 $70-90\text{ }^\circ\text{C}$ 。

5、权利要求 2 所述的制备通式 I 所示新型取代苯并噻唑醌化合物的方法，其中合成中间体化合物 III 时，使用 Fe 粉 + HAc 还原硝基。

25

6、权利要求 2 所述的制备通式 I 所示新型取代苯并噻唑醌化合物的方法，其中中间体化合物 II 5 位 H 被 R^2 取代得通式所示的新的取代苯并噻唑醌化合物，当 R^2H 为硫醇或硫酚时，中间体化合物 II 和 R^2H 的摩尔比为 1.0 : 1.0，反应时间为 12-16 h 时。

5 7、权利要求 2 所述的制备通式 I 所示新型取代苯并噻唑醌化合物的方法，其中中间体化合物 II 5 位 H 被 R^2 取代得通式所示的新的取代苯并噻唑醌化合物，当 R^2H 为胺时，中间体化合物 II 和 R^2H 的摩尔比为 1.0 : 1.0，反应时间为 15-60 min。

8、权利要求 1 所述的通式 I 所示新型取代苯并噻唑醌化合物，其特征在于：可用作杀菌剂，治疗疟疾；作为细胞线粒体呼吸链电子传递抑制剂；用作农药。

说明书

苯并噻唑醌及其制备方法和用途

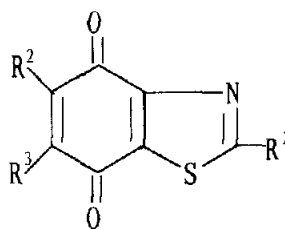
5

本发明涉及通式 I 所示新的苯并噻唑醌化合物，合成新的苯并噻唑醌的中间体，及用作医药，农药的活性成份。

Friedman 等人曾合成了 5 位正十一烷基和正十五烷基取代的 5-烷基-6-羟基苯并噻唑醌，用于研究呼吸链电子传递机制，其中 5 位正十一烷基取代的 5-烷基-6-羟基苯并噻唑醌
10 简称为 UHDBT。Fu-De Yang 等合成了 5-十一烷基-6-甲氧基苯并噻唑醌，2-溴-5-癸烷基-6-甲氧基苯并噻唑醌，2-溴-5-癸烷基-6-羟基苯并噻唑醌，2-叠氮基-5-癸烷基-6-甲氧基苯并噻唑醌，2-叠氮基-5-癸烷基-6-羟基苯并噻唑醌，6-溴-5-癸烷基(或十一烷基)苯并噻唑醌和 6-叠氮基-5-癸烷基(或十一烷基)苯并噻唑醌。但是本发明所制备的通式 I 所示苯并噻唑醌还未见报导。

15 本发明的目的在于提供通式所示新的苯并噻唑醌化合物，本发明通过采用技术路线提高了收率，原料易得，反应条件温和，且所合成的均为新的具有较高生物活性的化合物。

本发明提供了通式 I 所示新型取代苯并噻唑醌化合物：

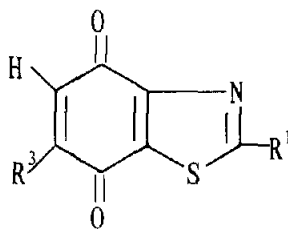


20

(I)

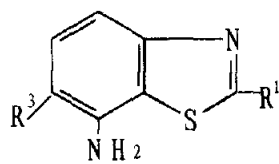
其中 R¹ 代表氢、卤素和叠氮基；R² 代表 C₁₋₂₀ 烷基、C₁₋₂₀ 烷基硫基、芳基；R³ 代表 C₁₋₄ 烷基，C₁₋₄ 烷氧基，羟基，卤素。

25 其中所述的通式 I 化合物是由通式 II 化合物与 C₁₋₂₀ 烷胺和 C₁₋₂₀ 硫醇化合物反应而得，其中 R¹ 和 R³ 具有通式 I 化合物给定的含义。

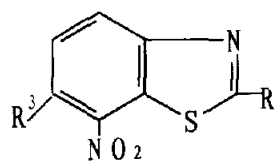


(II)

30 其中所述的通式 II 化合物的中间体化合物 III 是由通式 IV 化合物进行还原得到，其中 R¹ 和 R³ 具有通式 I 化合物给定的含义。

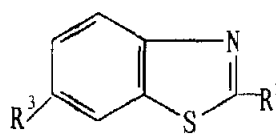


(III)



(IV)

5 其中所述的通式 III 化合物 III 的中间体化合物 IV 是由通式化合物 V 与 KNO_3 反应得到，其中 R^1 和 R^3 具有通式 I 化合物给定的含义。



(V)

10

其中所述的通式 IV 化合物可用作杀菌剂，杀线虫剂杀虫剂和除草剂。

其中所述的通式 I 化合物化合物，其特征在于：可用作杀菌剂，治疗疟疾；作为细胞线粒体呼吸链电子传递抑制剂；用作农药。

15 本发明中将详细描述新型取代苯并噻唑醌化合物 I 及其合成它们的中间体化合物，通式 II, III, IV, V 所示化合物，其中

R^1 表示氢和卤素；

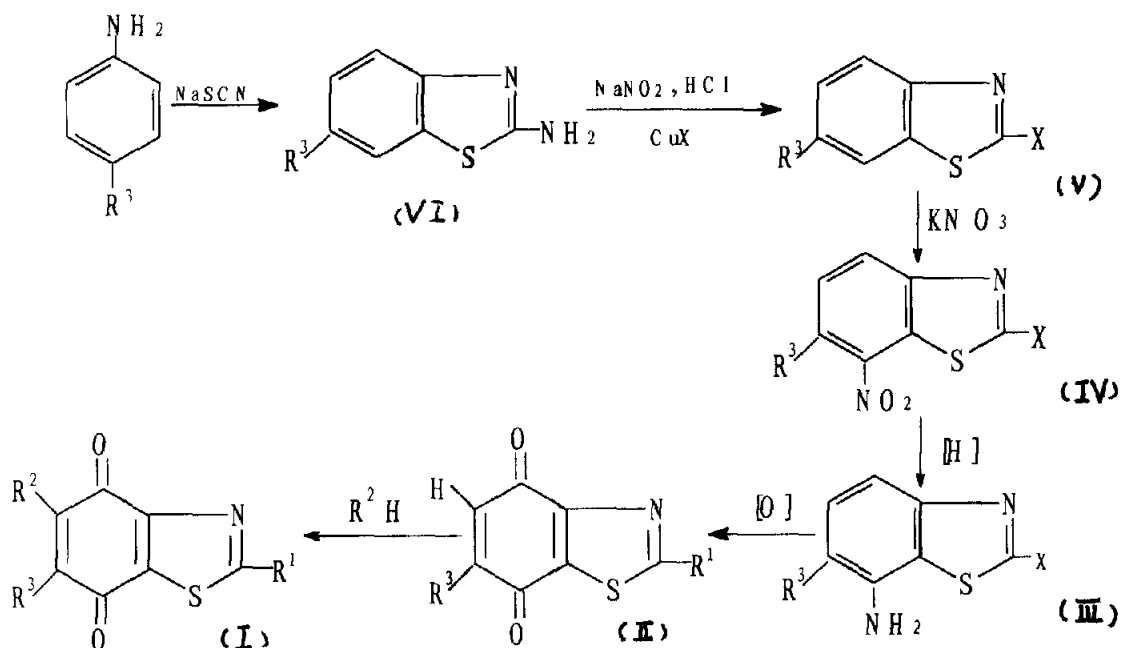
R^2 表示 C_{1-20} 烷基氨基， C_{1-20} 烷基硫基、芳基；

R^3 表示 C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基，羟基和卤素。

C_{1-20} 烷基氨基， C_{1-20} 烷基硫基是直链或支链基团；

20 C_{1-4} 烷基代表 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基， C_{1-4} 烷氧基代表一个氧原子与上述任一 C_{1-4} 烷基键合。优选甲基和甲氧基。

本发明所提供的通式 I 所示新型取代苯并噻唑醌化合物的合成路线包括：



其中 R^1 代表氢和卤素； R^2 代表 C_{1-20} 烷氨基、 C_{1-20} 烷硫基； R^3 代表 C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基， 羟基， 卤素； 其中：

(1). 首先合成中间体化合物 VI 时， 将反应分为两步进行： a) 首先将原料在 $30-50\text{ }^\circ\text{C}$ 下与 H_2SO_4 成盐， 然后控制温度在 $70-90\text{ }^\circ\text{C}$ 与 $NaSCN$ 反应， 制得对位取代苯基硫脲； b) 以液溴作为关环试剂， 将对位取代苯基硫脲关环， 得中间体化合物 VI；

有文献报道用 S_2Cl_2 关环， 本发明中将反应分为两步进行这一技术路线不仅原料易得， 成本较低， 而且收率大大提高， 可达 $90-95\%$ ；

(2). 合成中间体化合物 IV 时， 使用 KNO_3 ， 反应温度 $70-90\text{ }^\circ\text{C}$ ；

文献报道用 HNO_3 作为硝化试剂， 本发明改用 KNO_3 ， 结果不仅提高了收率， 而且降低了二硝基取代副产物的量；

(3). 使用 Fe 粉+HAc 还原硝基；

比较了 $SnCl_2+HCl$ 和 Fe 粉+HAc 对硝基的还原， 发现 $SnCl_2+HCl$ 不仅还原了硝基， 而且将 2 位上的卤素也还原了， 而 Fe 粉+HAc 则只还原硝基。 因此， 若要合成 2 位卤代的化合物因选择 Fe 粉+HAc 作还原剂；

(4). 中间体化合物 II 5 位 H 被 R^2 取代得通式所示的新的取代苯并噻唑酮化合物， 该反应的收率与反应时间， 反应物比例相关， 对此进行了全面的研究， 获得了最佳反应条件： 当 R^2H 为硫醇或硫酚时， 中间体化合物 II 和 R^2H 的摩尔比为 $1.0 : 1.0$ ， 反应时间为 $12-16\text{ h}$ 时， 收率较高； 当 R^2H 为胺时， 中间体化合物 II 和 R^2H 的摩尔比为 $1.0 : 1.0$ ， 反应时间为 $15-60\text{ min}$ 时， 收率较高；

其中， 中间体化合物 II 5 位 H 与胺直接在常温下反应， 5 位 H 被烷氨基取代， 这一反应为一类新反应。

应用本发明所提供的合成路线制备通式 I 所示的新型取代苯并噻唑酮， 原料易得， 副产物少， 收率高， 反应条件温和， 具有首创性。

下述结合实施例详细解释了本发明化合物的制备方法。 制备方法没有清楚描述的其它通式 I 化合物及通式 II， III， IV， V， VI 所示中间体化合物， 可以按类似的方法或者以技术人员熟悉的方式通过常用的方法和工艺制备。

实施例 1.

2-氨基-6-甲基苯并噻唑的合成（通式 VI 中间体化合物）

(1). 对甲苯基硫脲的合成

250 mL 三颈烧瓶中加入 0.02 mol 对甲苯胺和 15 mL 氯苯， 搅拌后于 $30-50\text{ }^\circ\text{C}$ 滴加 0.011 mol H_2SO_4 ， 在 20 min 内加完， 继续搅拌 30 min， 再加入 0.022 mol $NaSCN$ ， 升温至 $70-90\text{ }^\circ\text{C}$ ， 搅拌反应 3-5 h， 将反应物冷却， 静置 0.5 h， 滤出固体物， 水洗干燥， 供下面反应 2 用。

(2). 2-氨基-6-甲基苯并噻唑的合成

在 1000 mL 三颈瓶中加入 49.8 克对甲苯基硫脲和 240 mL 氯仿， 搅拌， 迅速加入 120 mL 氯仿和 18 mL 液溴配成的溶液， 用冰水冷却使温度不致太高， 剧烈搅拌 0.5 h 后回流 2-4 h， 静置过夜。 倾去上层清液， 加入 120 mL 氯仿， 加热反应 1-2 h， 冷却， 抽滤， 收集固体。 将固体溶于水中， 滴入氨水， 冷却后收集固体， 用蒸馏水洗涤数次， 溶于 100 mL 热乙醇中， 加入少量活性炭， 趁热过滤， 加入 150 mL 热蒸馏水稀释， 冷却静置 20 min 后过滤， 用乙醇洗涤固体数次， 滤液用 70 mL 水稀释， 再次过滤又得到少量固体， 合并固体， 抽真空干燥， 收率为 75%， m.P. $135-136\text{ }^\circ\text{C}$ 。

实施例 2.

2-氯-6-甲基苯并噻唑的合成（通式 V 中间体化合物）

将 0.1 mol 2-氨基-6-甲基苯并噻唑置于 50 mL 圆底烧瓶中，加入 50 mL HCOOH，20 mL HAc 和 30 mL 浓 HCl，冷至 -8-0 °C，将 NaNO₂ 溶液(7g NaNO₂ 溶于少量水中)，慢慢滴加入上述混合液中，滴加完后在 0 °C 以下继续搅拌 15-30 min，然后倾入盛有新制 CuCl 溶液的三颈烧瓶中，0.5 h 后加热到 60-80 °C，直到 N₂ 停止放出，倾入水中，用乙醚萃取，
5 加 NaHCO₃ 溶液除去带人的酸，经水洗，干燥，脱溶后，得粗品，用乙醇重结晶，得纯品，收率 40-45 %。

实施例 3.

2-氯-6-甲基-7-硝基苯并噻唑的合成 (通式IV中间体化合物)

10 在三颈瓶中加入 0.02 mol 2-氯-6-甲基苯并噻唑，于搅拌下加入 40 mL 浓 H₂SO₄，室温下分批加入 3-4 g KNO₃，然后油浴加热至内温为 70-90 °C，2-3 h 后停止加热，将反应混合物倾入冰中，收集固体，用乙醇重结晶后得淡黄色晶体，收率 78-86 %，m.p. 129-129.5 °C。¹H-NMR δ (ppm):2.7(s, 3H), 7.51-7.55(d, 1H), 8.1(d, 1H); m/Z: M⁺=228。

15 实施例 4.

2-氯-7-氨基-6-甲基苯并噻唑的合成 (通式III中间体化合物)

将 0.01 mol 2-氯-6-甲基-7-硝基苯并噻唑溶于 14 mL 乙酸中，加热到 70-95 °C，搅拌下把 3-5 g 还原铁粉分批加入，继续加热 20-60 min 后停止加热，倾入 100 mL 水中，用乙醚萃取，萃取液用无水 Na₂SO₄ 干燥，脱溶后得产物，用乙醇重结晶后得白色晶体，收率 65
20 %，m.p. 131.5 °C，¹H-NMR δ (ppm):2.29(s, 3H), 3.47(s, 2H), 7.168-7.208(d, 1H), 7.34-7.71(d, 1H); m/Z: M⁺=198。

实施例 5.

7-氨基-6-甲基-苯并噻唑的合成 (通式III中间体化合物)

25 20 g SnCl₂ 溶于 80 mL HCl 中，保持温度在 0-4 °C，加入 0.024mol 2-氯-6-甲基-7-硝基苯并噻唑，搅拌 15-30min，然后于室温下搅拌 1-2 h，再在 60 °C 温度下搅拌 1-2 h，用 400 mL 水稀释，用 CH₂Cl₂ 萃取 2-3 次，水层加入 K₂CO₃ 使呈碱性，再用 CH₂Cl₂ 萃取 2-3 次，合并萃取液，用无水 K₂CO₃ 干燥，过滤，脱溶后得无色晶体，收率 67-72%，m.p.156-157 °C。¹H-NMR δ (ppm):2.24(s, 3H), 3.28(s, 2H), 7.20(d, 1H), 7.63(d, 1H),
30 8.62(s, 1H); m/Z: M⁺=164。

实施例 6.

2-氯-6-甲基-4, 7-苯并噻唑醌的合成 (通式II中间体化合物)

35 在 1.7 g 2-氯-6-甲基-7-氨基苯并噻唑中，加入 20 mL 2M H₂SO₄，保持温度在 0 °C 以下，慢慢滴加入 40 mL 15 % Na₂Cr₂O₇ 溶液，室温下反应 16-24 h，过滤，滤液用乙醚萃取，醚层水洗后用无水 Na₂SO₄ 干燥，脱溶后得黄色晶体，收率 57 %，m.p. 91 °C。¹H-NMR δ (ppm):2.19(d, 3H), 6.72(q, 1H); UV(nm): 223, 262; m/Z: M⁺=213。

实施例 7.

40 5-正丁胺基-2-氯-6-甲基-4, 7-苯并噻唑醌的合成 (通式I化合物)

将 0.24 mmol 2-氯-6-甲基-4, 7-苯并噻唑醌溶于无水乙醇中，加入 0.24 mmol 正丁胺，于室温下搅拌 20 min，用薄层层析法分离(石油醚:乙醚=3:1)，收集紫黑色带，再用无水乙醚冲洗，脱去乙醚，得紫黑色晶体，收率 58 %，m.p. 79-80 °C。¹H-NMR δ (ppm):0.93-1.0(t, 3H), 1.37-1.48(m, 2H); 1.60-1.88(m, 2H), 2.17(s, 3H),
45 3.543-3.62(t, 2H), 5.5-6.0(宽峰, 1H); UV(nm): 235, 265; m/Z: M⁺=284。

实施例 8.

5-正庚胺基-2-氯-6-甲基-4，7-苯并噻唑醌的合成（通式 I 化合物）

将 0.24 mmol 2-氯-6-甲基-4，7-苯并噻唑醌溶于无水乙醇中，加入 0.24 mmol 正庚胺，室温下搅拌 30 min，用薄层层析法分离(石油醚：乙醚=3：1)，收集紫黑色带，再用无水乙醚冲洗，脱去乙醚，得紫黑色晶体，收率 53%，m.p. 74-74.5 °C。¹H-NMR δ (ppm):0.890-0.938(t, 3H), 1.289-1.358(m, 8H); 1.646-1.714(m, 2H), 2.201(s, 3H), 3.567-3.638(t, 2H), 5.58-5.94(宽峰, 1H); UV(nm): 232, 264; m/Z: M⁺=326。

实施例 9.

5-正癸胺基-2-氯-6-甲基-4，7-苯并噻唑醌的合成（通式 I 化合物）

将 0.24 mmol 2-氯-6-甲基-4，7-苯并噻唑醌溶于无水乙醇中，加入 0.24 mmol 正癸胺，室温下搅拌 40 min，用薄层层析法分离(石油醚：乙醚=3：1)，收集紫黑色带，再用无水乙醚冲洗，脱去乙醚，得紫黑色晶体，收率 50%，m.p. 73-74 °C。¹H-NMR δ (ppm):0.876-0.885(t, 3H), 1.24-1.325(m, 14H); 1.52-1.613(m, 2H), 2.183(s, 3H), 3.552-3.624(t, 2H), 5.61-6.07(宽峰, 1H); UV(nm): 233, 265; m/Z: M⁺=368。

实施例 10.

5-正十二烷胺基-2-氯-6-甲基-4，7-苯并噻唑醌的合成（通式 I 化合物）

将 0.24 mmol 2-氯-6-甲基-4，7-苯并噻唑醌溶于无水乙醇中，加入 0.24 mmol 正十二胺，室温下搅拌 45 min，用薄层层析法分离(石油醚：乙醚=3：1)，收集紫黑色带，再用无水乙醚冲洗，脱去乙醚，得紫黑色晶体，收率 46%，m.p. 73.5 °C。¹H-NMR δ (ppm):0.86-0.89(t, 3H), 1.14-1.41(m, 18H); 1.53-1.65(m, 2H), 2.15(s, 3H), 3.53-3.60(t, 2H), 5.6-6.1(宽峰, 1H); UV(nm): 232, 265; m/Z: M⁺=396。

实施例 11.

5-正十四烷胺基-2-氯-6-甲基-4，7-苯并噻唑醌的合成（通式 I 化合物）

将 0.24 mmol 2-氯-6-甲基-4，7-苯并噻唑醌溶于无水乙醇中，加入 0.24 mmol 正十四胺，室温下搅拌 50 min，用薄层层析法分离(石油醚：乙醚=3：1)，收集紫黑色带，再用无水乙醚冲洗，脱去乙醚，得紫黑色晶体，收率 46%，m.p. 70-71 °C。¹H-NMR δ (ppm):0.83-0.92(t, 3H), 1.14-1.69(m, 24H); 2.12(s, 3H), 3.54-3.59(t, 2H), 5.69-5.91(宽峰, 1H); UV(nm): 231, 265; m/Z: M⁺=424。

实施例 12.

5-正己硫烷基-2-氯-6-甲基-4，7-苯并噻唑醌的合成（通式 I 化合物）

将 0.50 mmol 2-氯-6-甲基-4，7-苯并噻唑醌溶于无水乙醇中，加入 0.50 mmol 正己硫醇，室温下搅拌 12 h，用薄层层析法分离(石油醚乙醚=3.5：1)，收集橙红色带，再用无水乙醚冲洗，脱去乙醚，得橙红色晶体，收率 65%，m.p. 64-65 °C。¹H-NMR δ (ppm):0.854(t, 3H), 1.17-1.182(m, 8H); 2.21(s, 3H), 2.47-2.56(t, 2H); UV(nm): 203, 240; m/Z: M⁺=329。

实施例 13.

5-正辛硫烷基-2-氯-6-甲基-4，7-苯并噻唑醌的合成（通式 I 化合物）

将 0.50 mmol 2-氯-6-甲基-4，7-苯并噻唑醌溶于无水乙醇中，加入 0.50 mmol 正辛硫醇，室温下搅拌 14 h，用薄层层析法分离(石油醚乙醚=3.5：1)，收集橙红色带，再用无水

乙醚冲洗，脱去乙醚，得橙红色晶体，收率 63 %， m.p. 68-69.5 °C。 ¹H-NMR δ (ppm):0.865(t, 3H), 1.18-1.19(m, 12H); 2.374(s, 3H), 2.56-2.63(t, 2H); UV(nm): 207, 251; m/Z: M⁺=357。

5 实施例 14.

5-正十二硫烷基-2-氯-6-甲基-4, 7-苯并噻唑酮的合成(通式 I 化合物)

10 将 0.50 mmol 2-氯-6-甲基-4, 7-苯并噻唑酮溶于无水乙醇中，加入 0.50 mmol 正十二硫醇，室温下搅拌 16 h，用薄层层析法分离(石油醚 : 乙醚=3.5 : 1)，收集橙红色带，再用无水乙醚冲洗，脱去乙醚，得橙红色晶体，收率 68 %， m.p. 72.5-73.5 °C。 ¹H-NMR δ (ppm):0.879(t, 3H), 1.253(m, 20H); 2.557(s, 3H), 2.60-2.67(t, 2H); UV(nm): 215, 255; m/Z: M⁺=413。

15 本发明所提供的通式化合物 I 对线粒体呼吸链具有很强的抑制作用，对 NADH → O₂ 和 Succ. → O₂ 段均有抑制作用，例如： 5-正十二硫烷基-2-氯-6-甲基-4, 7-苯并噻唑酮对 NADH → O₂ 和 Succ. → O₂ 段的半抑制浓度分别为 8.5 和 11.5 μ M， 5-正丁胺基-2-氯-6-甲基-4, 7-苯并噻唑酮对 NADH → O₂ 和 Succ. → O₂ 段的半抑制浓度分别为 90 和 60 μ M。

发现通式化合物 I 具有良好的抗疟活性及杀菌作用。

20 研究发现，本发明的中间体化合物 III、IV also 具有良好的杀菌作用，对杀棉花立枯病，水稻纹枯病及芦笋褐斑病都有较高的活性。杀线虫的活性也较好。此外，它们还具有一定的杀虫和除草活性。

因此本发明进一步涉及本发明化合物适用于治疗疟疾及用作杀菌剂，杀线虫，剂杀虫剂和除草剂，应用于农业生产。