

# 新型含三氟甲基均三唑曼尼希碱的合成与表征

刘方明 张正方 王宝雷

(新疆大学化学系 乌鲁木齐 830046)

**摘 要** 合成了 9 种新的含三氟甲基均三唑曼尼希碱, 并通过 IR、 $^1\text{H}$  NMR、MS 和元素分析进行了结构确证。

**关键词** 三氟甲基 三唑 Mannich 碱

## Synthesis of Some New Mannich Bases Containing Trifluoromethyl *s*-Triazole

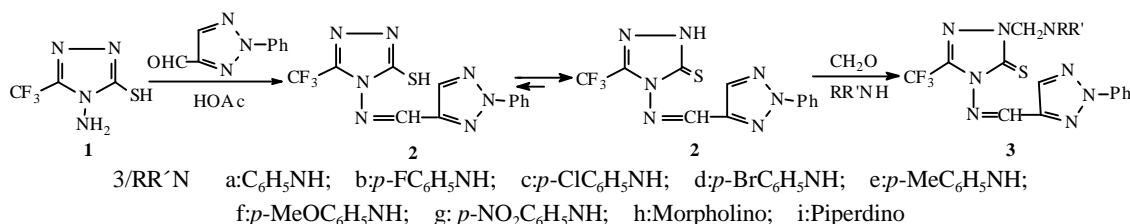
LIU Fangming, ZHANG Zhengfang, WANG Baolei

(Depart chem. Xinjiang University, Wulumuqi 830046)

**Abstract** Nine new Mannich bases containing trifluoromethyl *s*-triazole were synthesized, Their structures were characterized by IR,  $^1\text{H}$  NMR, MS and elemental analysis.

**Key words** Trifluoromethyl, Triazole, Mannich base

曼尼希碱(Mannich base)和 1, 2, 4-三唑类衍生物具有抗菌、抗痉挛、消炎、抗血小板凝聚和调节植物生长等生物活性, 从而引起了人们对这类化合物的广泛兴趣并进行了深入研究<sup>[1~3]</sup>。最近的研究表明, 将 1, 2, 3-三唑引入某些活性分子可明显增强其药效<sup>[4,5]</sup>。因此, 1, 2, 3-三唑衍生物的合成及活性研究已成为目前三唑类化合物研究的新热点。考虑到三氟甲基对有机分子物理性质和生物活性的特殊作用<sup>[6]</sup>, 为了更深入的了解三唑类化合物的化学结构与生物活性的关系, 本文以 3-三氟甲基-4-氨基-5-巯基-1, 2, 4-三唑(1)为原料, 与 2-苯基-1, 2, 3-三唑-4-甲醛缩合制得相应的席夫碱(2), 进而与芳胺或脂肪族伯胺或仲胺进行曼尼希反应, 合成了 9 个新的曼尼希碱(3)。所有产物均通过元素分析, IR,  $^1\text{H}$  NMR 和 MS 确证了结构。合成路线如下:



## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

Yanace MP-S<sub>3</sub> 显微熔点仪, Biorad FT-40 红外光谱仪(KBr 压片), Bruker AC-80 型核磁共振谱仪(TMS 为内标,  $\text{CDCl}_3$  为溶剂), VG ZAB-HS 型质谱仪(EI, 70eV), Perkin-Elmer 2400 CHN

刘方明 男, 34 岁, 博士, 副教授, 从事有机化学的科研和教学工作。

2000-11-20 收稿, 2001-02-28 修回

元素分析仪。苯胺用前重新蒸馏, 其它试剂及溶剂均系商品, 用前未经处理。

## 1.2 合成

2-苯基-1, 2, 3-三唑-4-甲醛按文献[7]方法制备。3-三氟甲基-4-氨基-5-巯基-1, 2, 4-三唑(1)按文献[8]制备。

3-三氟甲基-4-(2-苯基-1, 2, 3-三唑-4-亚甲氨基)-1, 2, 4-三唑-5-硫酮(2)的合成: 2.04g(12mmol)2-苯基-1, 2, 3-三唑-4-甲醛于 15mL 冰醋酸中加热使溶解, 趁热加入 2.21g(12mmol)的 1, 回流 15min 后室温放置, 即析出黄色片状透明晶体, 抽滤, 用冷的乙醇洗涤两次, 干燥得产品 3.40g(83.6%), m.p.219~221 °C;  $C_{12}H_8F_3N_7S$ , 实测值(计算值)/%: C 42.46(42.48), H 2.35(2.36), N 28.89(28.91);  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 3346(NH), 3025(ArH), 1618(C=N), 1346(C=S), 1232(N-N=C), 1150(C-F);  $^1\text{H}$  NMR,  $\delta$ : 11.03(s, 1H, NH), 10.33(s, 1H, N=CH), 6.84~7.95(m, 6H, ArH)。

1-取代氨基-3-三氟甲基-4-(2-苯基-1, 2, 3-三唑-4-亚甲氨基)-1, 2, 4-三唑-5-硫酮(3a~3i)的合成通法: 0.339g(1mmol)化合物 2 溶于 30mL 无水乙醇, 加入 1mmol 伯胺(或仲胺)及 0.3mL 37% 甲醛, 室温搅拌 2h 后置于冰箱中放置过夜, 将析出的固体抽滤, 用乙醇重结晶, 即得到 3a~ai。结果见表 1 及表 2。

表 1 合成的曼尼希碱的表征数据 (I)

编号	颜色	产率/%	m.p./°C	分子式	元素分析实测值(计算值)/%		
					C	H	N
3a	白色晶体	81.3	162~163	$C_{19}H_{15}F_3N_8S$	51.34(51.35)	3.36(3.38)	25.19(25.23)
3b	无色针晶	73.6	173~174	$C_{19}H_{14}F_4N_8S$	49.36(49.35)	3.01(3.03)	24.22(24.24)
3c	白色针晶	75.2	192~193	$C_{19}H_{14}ClF_3N_8S$	47.65(47.65)	2.90(2.93)	23.38(23.41)
3d	无色针晶	70.7	184~186	$C_{19}H_{14}BrF_3N_8S$	43.56(43.59)	2.67(2.68)	21.38(21.41)
3e	浅黄色晶体	83.3	159~160	$C_{33}H_{17}F_3N_8S$	52.38(52.40)	3.69(3.71)	24.42(24.45)
3f	浅黄色晶体	89.5	150~151	$C_{33}H_{17}F_3N_8S$	50.61(50.63)	3.58(3.59)	23.60(23.63)
3g	黄色晶体	51.2	205~206	$C_{19}H_{14}F_3N_8O_2S$	46.61(46.63)	2.84(2.86)	25.75(25.77)
3h	白色针晶	82.4	164~165	$C_{17}H_{17}F_3N_8OS$	46.57(46.58)	3.85(3.88)	25.55(25.57)
3i	无色针晶	86.4	153~154	$C_{18}H_{19}F_3N_8S$	49.55(49.54)	4.34(4.36)	25.66(25.69)

表 2 合成的曼尼希碱的表征数据 (II)

编号	$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$	$\delta_{\text{H}}$	m/Z
3a	3407(NH), 3044 (ArH), 2940(CH <sub>2</sub> ), 1608(C=N), 1361(C=S), 1253(N-N=C), 1176(C-F)	10.78(s, 1H, N=CH), 6.81~8.29(m, 11H, ArH), 5.67(s, 2H, NCH <sub>2</sub> N), 5.34(s, 1H, NH).	444(M <sup>+</sup> ), 339, 274, 170, 169, 105, 91, 77(100)
3b	3428(NH), 3016 (ArH), 2920(CH <sub>2</sub> ), 1607(C=N), 1358(C=S), 1258(N-N=C), 1186(C-F).	10.74(s, 1H, N=CH), 6.82~8.31(m, 10H, ArH), 5.68(s, 2H, NCH <sub>2</sub> N), 5.35(s, 1H, NH).	462(M <sup>+</sup> ), 339, 292, 170, 169, 123(100), 95, 91.
3c	3421(NH), 3008(ArH), 2913 (CH <sub>2</sub> ), 1607(C=N), 1355(C=S), 1250(N-N=C), 1182(C-F).	10.75(s, 1H, N=CH), 6.78~8.29 (m, 10H, ArH), 5.63(s, 2H, NCH <sub>2</sub> N), 5.28(s, 1H, NH).	480(M <sup>+</sup> +2), 478(M <sup>+</sup> ), 339, 308, 170, 169, 139, 111, 91, 77(100).
3d	3400(NH), 3010(ArH), 2894 (CH <sub>2</sub> ), 1614(C=N), 1345(C=S), 1255(N-N=C), 1179(C-F).	10.75(s, 1H, N=CH), 6.71~8.22(m, 10H, ArH), 5.64(s, 2H, NCH <sub>2</sub> N), 5.25(s, 1H, NH).	524(M <sup>+</sup> +2), 522(M <sup>+</sup> ), 352, 339, 194 (100), 170, 169, 156, 91.
3e	3408(NH), 3025(ArH), 2940 (CH <sub>2</sub> ), 1610(C=N), 1320(C=S), 1220(N-N=C), 1176(C-F).	10.77(s, 1H, N=CH), 6.80~8.21(m, 10H, ArH), 5.63(s, 2H, NCH <sub>2</sub> N), 5.22(s, 1H, NH), 2.44(s, 3H, CH <sub>3</sub> ).	458(M <sup>+</sup> ), 339, 288, 170, 169, 91(100), 77.
3f	3385(NH), 3050(ArH), 2960 (CH <sub>2</sub> ), 1604(C=N), 1314(C=S), 1248(N-N=C), 1180(C-F).	10.78(s, 1H, N=CH), 6.85~8.30(m, 10H, ArH), 5.62(s, 2H, NCH <sub>2</sub> N), 5.18(s, 1H, NH), 3.75(s, 1H, OCH <sub>3</sub> ).	474(M <sup>+</sup> ), 339, 304, 249, 170, 169, 135, 152, 91(100).
3g	3400(NH), 3056(ArH), 2940 (CH <sub>2</sub> ), 1608(C=N), 1350(C=S), 1259(N-N=C), 1178(C-F).	10.79(s, 1H, N=CH), 6.88~8.39 (m, 10H, ArH), 5.65(s, 2H, NCH <sub>2</sub> N), 5.38(s, 1H, NH).	489(M <sup>+</sup> ), 339, 319, 170, 169, 150(100), 122, 91.

编号	$\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$	$\delta_{\text{H}}$	$m/Z$
3h	2857(CH <sub>2</sub> ), 1610(C=N), 1320(C=S), 1232(N-N=C), 1190(C-F).	10.76(s, 1H, N=CH), 7.10~8.10(m, 6H, ArH), 5.63(s, 2H, NCH <sub>2</sub> N), 2.61~3.78(m, 8H, -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -).	438(M <sup>+</sup> ), 339, 268, 170, 169, 100(100), 91, 86.
3i	2890(CH <sub>2</sub> ), 1612(C=N), 1315(C=S), 1250(N-N=C), 1188(C-F).	10.77(s, 1H, N=CH), 7.06~8.10(m, 6H, ArH), 5.62(s, 2H, NCH <sub>2</sub> N), 1.12~3.77(m, 10H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ).	436(M <sup>+</sup> ), 339, 266, 170, 169, 98(100), 91, 84.

## 2 结果与讨论

### 2.1 合成

对于三唑席夫碱的合成, 常用的方法是以醇为溶剂, 冰醋酸或浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 作催化剂。该方法反应时间长, 产率低, 且后处理麻烦。本文采用文献[9]方法, 直接在冰醋酸中反应, 取得了很好的结果。席夫碱(2)在结构上存在烯硫醇与硫酮的互变异构现象。根据对产物波谱分析, 可以确定是以硫酮的形式存在的。

### 2.2 波谱分析

在曼尼希碱(3)的 IR 谱中, 3040cm<sup>-1</sup> 附近的弱吸收峰为芳环的 C-H 伸缩振动吸收峰, 1610~1600cm<sup>-1</sup> 范围内出现了  $\nu_{\text{C=N}}$  吸收峰, 1320 和 1250cm<sup>-1</sup> 左右的中强吸收峰, 可分别归属于  $\nu_{\text{C-S}}$  和  $\nu_{\text{N-N=C}}$ , 说明均三唑在进行曼尼希反应时是以硫酮形式存在的; 1120~1210cm<sup>-1</sup> 范围内的较强吸收峰则为  $\nu_{\text{C-F}}$ , 此外在化合物 3a~3g 的 IR 谱中, 还出现了 NH 的特征吸收峰(3400cm<sup>-1</sup>)。

化合物 3 的 <sup>1</sup>H NMR 谱中,  $\delta$  10.70 处的单峰为 -N=CH- 的质子吸收峰, 由于受到连三唑环的去屏蔽作用及氮原子和硫原子的吸电子作用的影响而向低场移动,  $\delta$  6.80~8.30 范围内的多重峰为芳环上的质子吸收峰,  $\delta$  5.60 左右的单峰则为 NCH<sub>2</sub>N 的质子吸收峰。对于 3h 和 3i, 此峰由于缺少芳环的去屏蔽作用而向高场移动, 出现在  $\delta$  5.19 处, 在化合物 3a~3g 的谱图中, 在  $\delta$  5.35 附近还出现了 NH 的宽峰。

在对化合物 3 的质谱研究中发现, 它们的分子离子峰都很弱, 这与生成的曼尼希碱破坏了均三唑环的共轭, 使整个分子无法形成完整的共轭体系, 从而导致分子结构稳定性降低有关。裂解碎片也很规律, 主要是 1 位的 N-C 键和 4 位的 N-N 键断裂。主要碎片峰为 (M-170), (M-RNCH<sub>2</sub>),  $m/Z$  169,  $m/Z$  170, RN=CH<sub>2</sub><sup>+</sup> 等, 在裂解中均伴有质子的转移而且失去的大都是中性分子, 这一现象在以前的三唑杂环衍生物的质谱裂解中尚未见报道。

### 参考文献

- [1] Polya J A. Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol.5, Pergamon, Oxford, 1983: 733~789.
- [2] Reichert B. Die Mannich Reaktion. Berlin: Springer-Verlag, 1959.
- [3] Kane J M, Dudley M W, Sorensen S M et al. J.M ed.Chem., 1988, 31(6): 1253~1259.
- [4] 张存瑜, 胡树琛, 周慧殊 等. 药学报, 1991, 26(3): 175~182.
- [5] Fan W Q, Katritzky A R. Comp. Heterocycl.Chem. II, 1996, 4: 1~126. (CA.126:144127q).
- [6] Filler R, Kobayashi Y. Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry. Amsterdam: Kodansha, Ltd., and Elsevier Biomedical press, 1982.
- [7] 刘方明, 曹玲华. 新疆大学学报(自然科学版), 1993, 10(1): 70~72.
- [8] Golgolab H, Lalezari I, Hosseini G L J. Heterocycl.Chem., 1973, 10: 387~390.
- [9] 吴太兴, 李仲杰, 赵进才. 高等学校化学学报, 1998, 19(10): 1617~1619.