5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑脲的微波合成及生物活性研究

李克建

（四川警察学院治安系，四川泸州 646000）

摘要：5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑脲类化合物Ⅱ可以通过中间体Ⅰ和取代胺在微波反应条件下非常容易地得到。目标化合物的结构通过核磁共振氢谱（^{1}H nuclear magnetic resonance spectra，^{1}HNMR）、液质联用质谱（liquid chromatographic mass spectrometry，LC-MS）、元素分析和单晶衍射（X-ray diffraction，XRD）的数据确认。5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑脲类化合物具有较低的除草活性和杀虫活性，并具有一定的杀菌活性，其中有些化合物具有较好的植物生长调节作用。

关键词：有机化学；5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑脲；微波；有机合成；生物活性

中图分类号：O621 **文献标识码**：A **文章编号**：1674-2850(2010)03-0492-6

Studies on microwave-assisted synthesis and biological activities of 5-(trifluoromethyl)-1,3,4-thiadiazol ureas

LI Kejian

(*Public Security Department, Sichuan Police College, Luzhou, Sichuan* 646000, *China*)

Abstract: A simple and efficient method is developed for the synthesis of 5-trifluoromethyl-1,3,4-thiadiazol ureas Ⅱ from heterocyclic amino compounds and intermediate Ⅰ under solvent conditions using microwave irradiation. The structures of the titled compounds Ⅱ are characterized by ^{1}H nuclear magnetic resonance spectra (^{1}HNMR), liquid chromatographic mass spectrometry (LC-MS), elemental analysis and X-ray diffraction (XRD) data. The results of the biological activities of the title compounds indicate that the titled compounds have low herbicidal and insecticidal activities, but good fungicidal activities. Some of them have good plant growth regulation activities.

Key words: organic chemistry; 5-trifluoromethyl-1,3,4-thiadiazol ureas; microwave; organic synthesis; biological activities

0 引言

1,3,4-噻二唑类化合物在精细化工领域有着广泛的用途，可用来制备抗菌药、消炎药和驱虫药[1]；在医药方面可作为医药中间体，例如：5-甲基-2-巯基-1,3,4-噻二唑是高效抗菌药头孢唑啉（先锋霉素V）的中间体；在农药方面可用作除草剂[2]、植物生长调节剂[3]，防止水稻百叶枯病、柑橘溃疡病、桃冠瘿病等[4~5]；此外，由于1,3,4-噻二唑类化合物具有芳香性，共轭效应较强，也可用来合成显色剂和染料[6]。

目前具有细胞分裂素功能的化合物除腺嘌呤类化合物外，化学家又发现了芳基脲类化合物[7~13]，据报道，噻二唑环的引入可以大大提高其生物活性，如N-苯基-N′-(1，2，3-噻二唑基)-脲，在烟草和番木瓜中，能诱导细胞分裂的活性，比腺嘌呤类细胞分裂素高几倍[14]。因此，探索2,5-二取代-1,3,4-噻二唑类化合物的合成，具有重要的理论和应用价值。

微波在有机合成化学中已成为一种很有效的合成手段。1986年，加拿大的GEDYE等[15]研究了在

作者简介：李克建（1981—），男，讲师，主要研究方向：有机化学、应用化学、消防管理学. E-mail：likejian19811228@126.com

微波炉中进行的酯化反应，发现其比常规条件下快 1 240 倍，之后微波作为一种新技术在有机合成中被广泛应用，几乎所有的加热反应都可应用微波进行；与传统加热反应相比，微波辐射下的有机合成具有反应速度快、产率高、副反应少、产品易纯化等优点，还可以节约能源，实现原子经济性合成和生态友好绿色合成。

应用微波合成的方法合成含有杂环取代的非对称脲类化合物，并研究其生物活性。通过生物活性研究结果进行结构与活性关系研究，在找到一条快速简便合成这类化合物方法的同时，还发现了一些具有较好生物活性的先导化合物。

1 实验试剂与仪器

1.1 试剂与溶剂

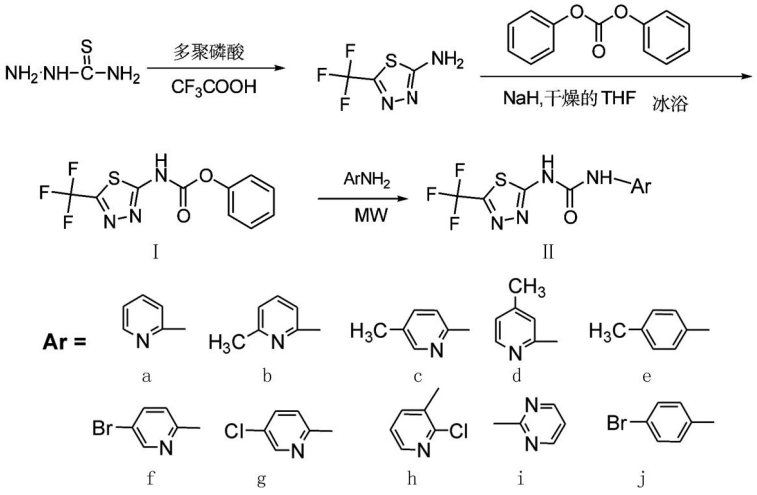
均为市售分析纯试剂或市售化学纯试剂。

1.2 分析仪器

Yanaco CHN CORDER MT-3 元素分析仪；Bruker Smart 1000X 射线单晶衍射仪；LCQ Advantage 型 LC-MS（ESI 源）；核磁数据来自 400 MHz Varian Mercury 或 300 MHz Bruker AC 300；熔点仪：X-4数字显示显微熔点测定仪（北京泰克仪器有限公司）；微波合成仪：initiator 8（Biotage 公司）；高效分离纯化制备色谱：combiflash companion（单柱型）（TELEDYNE Isco 公司）；实验中 TLC 使用硅胶 GF254［青岛海洋化工有限公司，化学纯，筛余物（W = 38 μm）% ≤4.0］以及 0.5 %羧甲基纤维素钠（sodium carboxymethylcellulose，CMC）水溶液自制。实验中柱层析使用的硅胶分别是购自青岛海洋化工厂分厂的柱层析硅胶［粗孔（ZCX-Ⅱ）100～200 目、200～300 目（50～75 μm）］。实验所使用的分子结构模拟软件为 Chem Office 2005 中的 ChemDraw Ultra 9.0.

2 合成方法

目标化合物的合成方法如下：



2.1 2-氨基-5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑的制备

在 500 mL 四口瓶中，加入 47.42 g 氨基硫脲、54.1 mL 三氟乙酸和 135.00 g 多聚磷酸，加热至 70℃反应 30 min，再加热至 110℃回流，反应 2 h，将反应液倒入 1 000 g 冰中，待冰完全溶解后，过滤，室温干燥，得到淡黄色的粗产品，再用乙醇的水溶液重结晶，得到无色的片状晶体，产率为 63.2 %，熔点为 190～191℃，纯度为 98%（文献[16]值为 190～191℃）.

2.2 1-苯基-5-三氟甲基-1,3,4 噻二唑-2-氨基甲酸甲酯的制备

将 6 g NaH 加入到装有 25 mL 四氢呋喃（tetrahydrofuran，THF）的 250 mL 圆底烧瓶中，再将

20 g 2-氨基-5-三氟甲基-噻二唑溶于60 mL THF中，溶液倒入到100 mL的恒压滴液漏斗中，冰浴下，逐滴加入。滴加完毕后，冰浴下再反应15 min，而后加入25.3 g碳酸二苯酯，冰浴下继续反应5 h，再室温过夜。反应完毕后，在反应液中加入100 mL的乙酸乙酯，再用饱和食盐水洗涤3～6次，分出有机相，用无水$NaSO_4$干燥，旋干溶剂后，先用石油醚/乙酸乙酯＝10∶1过硅胶柱，再用石油醚/乙酸乙酯＝1∶1过硅胶柱，得到目标产物，产率为61.3%.

2.3 目标化合物Ⅱ的合成

化合物Ⅱ的典型合成方法：将500 mg中间产物1及195.3 mg 2-氨基吡啶和2 mL THF加入到0.5～2 mL的微波反应瓶中，微波合成条件为温度T＝150℃，反应时间t＝25 min，吸收标准为normal反应。反应结束后，析出大量的白色固体，过滤，干燥，得产品280.2 mg，产率为56%. 其他化合物按同样方法合成，所有化合物结构均经过^{1}HNMR，MS和元素分析确证，化合物2h还经单晶X-衍射确证（如图1所示）。

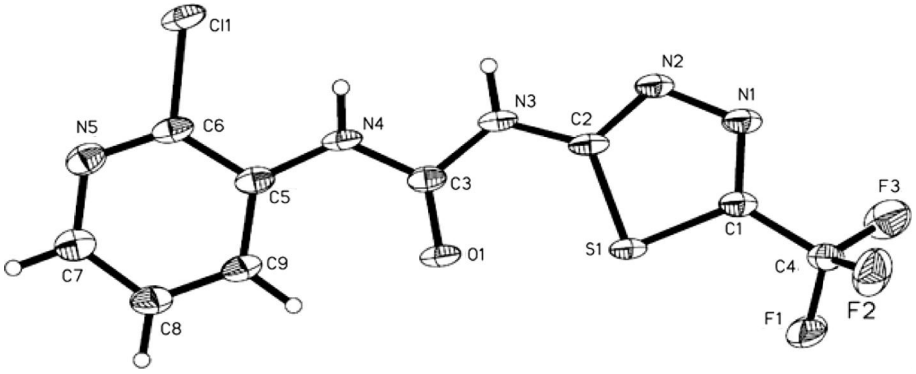


图1 化合物2h的X-单晶衍射结构

Fig. 1 XRD diffraction structure of compound 2h

1-吡啶基-3-(5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑基)脲（a）白色固体，产率为56%，熔点为225～227℃；^{1}HNMR［400 MHz］δ＝12.859（s，1H，NH），10.123（s，1H，NH），8.350（d，J＝4 Hz，1H），7.861～7.817（m，1H），7.528（d，J＝8.4 Hz，1H），7.149～7.118（t，J＝6.2 Hz，1H）. ESI-MS：(M^-) m/z（%）＝287（100）；元素分析理论值：C，37.37；H，2.09；N，24.21. 实测值：C，37.27；H，2.11；N，24.25.

1-(6-甲基-2-吡啶基)-3-(5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑基)脲（b）白色固体，产率为55%，熔点为238～240℃；^{1}HNMR［300 MHz］δ＝13.056（s，1H，NH），10.130（s，1H，NH），7.746（t，J＝10.6 Hz，1H），7.330（d，J＝11.2 Hz，1H），7.016（d，J＝10.0 Hz，1H），2.476（s，3H，—CH_3）. ESI-MS：(M^-) m/z（%）＝302（100）；元素分析理论值：C，39.60；H，2.66；N，23.09. 实测值：C，39.77；H，2.51；N，23.13.

1-(5-甲基-2-吡啶基)-3-(5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑基)脲（c）白色固体，产率为62%，熔点为234～236℃；^{1}HNMR［300 MHz］δ＝12.864（s，1H，NH），10.037（s，1H，NH），8.202（s，1H），7.712～7.677（m，1H），7.467（d，J＝11.2 Hz，1H），2.267（s，3H，—CH_3）. ESI-MS：(M^-) m/z（%）＝301（100）；元素分析理论值：C，39.60；H，2.66；N，23.09. 实测值：C，39.50；H，2.72；N，23.13.

1-(4-甲基-2-吡啶基)-3-(5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑基)脲（d）白色固体，产率为58%，熔点为250～252℃；^{1}HNMR［300 MHz］δ＝13.065（s，1H，NH），10.148（s，1H，NH），8.233（d，J＝7.2 Hz，1H），7.334（s，1H），7.006（d，J＝6.8 Hz，1H），2.339（s，3H，—CH_3）. ESI-MS：(M^-) m/z（%）＝301（100）；元素分析理论值：C，39.60；H，2.66；N，23.09. 实测值：C，40.06；

H，2.61；N，23.11.

1-甲苯基-3-(5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑基)脲（e）白色固体，产率为 58%，熔点为 238～240℃；^{1}HNMR［300 MHz］δ＝11.63（s，1H，NH），9.084（s，1H，NH），7.381（d，J＝6.8 Hz，2H），7.154（d，J＝11.2 Hz，2H），2.270（s，3H，—CH_3）. ESI-MS：(M^-) m/z（%）＝301(100)；元素分析理论值：C，43.71；H，3.00；N，18.54. 实测值：C，43.61；H，2.90；N，18.82.

1-(5-溴-2-吡啶基)-3-(5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑基)脲（f）白色固体，产率为 86%，熔点为258～260℃；^{1}HNMR［400 MHz］δ＝12.224（s，1H，NH），9.936（s，1H，NH），8.447（s，1H），8.027（d，J＝8.4 Hz，1H），7.695（d，J＝8.4 Hz，1H）. ESI-MS：(M^-) m/z（%）＝365(100)，368（85)；元素分析理论值：C，29.36；H，1.37；N，19.02. 实测值：C，29.57；H，1.57；N，19.10.

1-(5-氯-2-吡啶基)-3-(5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑基)脲（g）白色固体，产率为 80%，熔点为 262～265℃；^{1}HNMR［400 MHz］δ＝12.178（s，1H，NH），9.945（s，1H，NH），8.383（s，1H），7.938（d，J＝8.8 Hz，1H），7.732（d，J＝8.8 Hz，1H）. ESI-MS：(M^-) m/z（%）＝323(100)；元素分析理论值：C，33.40；H，1.56；N，21.64. 实测值：C，33.39；H，1.72；N，21.56.

1-(2-氯-3-吡啶基)-3-(5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑基)脲（h）白色固体，产率为 59%，熔点为 242～245℃；^{1}HNMR［300 MHz］δ＝12.286（s，1H，NH），8.965（s，1H，NH），8.465（d，J＝10.8 Hz，1H），8.165（d，J＝4.8 Hz，1H)，7.488-7.446(m，J＝5.3 Hz，1H). ESI-MS：(M^-) m/z（%)＝322（100)；元素分析理论值：C，33.40；H，1.56；N，21.64. 实际值：C，33.59；H，1.42；N，21.41.

1-嘧啶基-3-(5-三氟甲基-1，3，4-噻二唑基）脲（i）白色固体，产率为 67%，熔点为 240～241℃;^{1}HNMR［300 MHz］δ＝13.365（s，1H，NH），11.249（s，1H，NH），8.792（d，J＝6.8 Hz，2H），7.302～7.270（t，J＝6.4 Hz，1H）. ESI-MS：(M^-) m/z（%）＝289(100)；元素分析理论值：C，33.11；H，1.74；N，28.96. 实测值：C，32.95；H，1.93；N，28.90.

1-(4-溴苯基)-3-(5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑基）脲(j) 白色固体，产率为 58%，熔点为 248～250℃；^{1}HNMR［300 MHz］δ＝11.778（s，1H，NH），9.330（s，1H，NH），7.507～7.444（q，J＝11.2 Hz，4H）. ESI-MS：(M^+) m/z（%)＝368(100)；元素分析理论值：C，32.71；H，1.65；N，15.26. 实测值：C，32.81；H，1.60；N，15.19.

3 生物活性结果

为对所合成的目标化合物进行结构与活性的关系研究及化合物的结构优化，选择部分合成的化合物进行生物活性的普筛，结果如表 1 和表 2 所示。

表 1 化合物Ⅱ的杀虫活性及植物激素值

Tab. 1 The insecticidal and plant hormone activities of compounds Ⅱ

化合物	杀虫活性（质量分数：0.02%）		植物激素（质量分数：1.0×10^{-3}%）
	粘虫	豆蚜	黄瓜子叶生根
2a	0	0	−73.0
2b	0	0	−92.3
2c	0	0	92.3
2d	0	0	−76.9
2e	0	0	−7.6
2f	0	0	3.8
2g	0	0	−3.8
2i	0	0	−30.7

表2 化合物Ⅱ的杀菌活性

Tab. 2 The fungicidal activities of compounds Ⅱ

化合物	杀菌活性（浓度：5.0×10^{-3}%）				
	小麦赤霉	番茄早疫	花生褐斑	苹果轮纹	黄瓜枯萎
2a	0	36.7	40.9	0	21.1
2b	12.0	36.7	18.2	24.5	26.3
2c	40.0	40.0	18.2	30.2	21.1
2d	40.0	46.7	36.4	37.7	13.2
2e	34.8	35.3	43.8	70.5	40.0
2f	32.0	43.3	31.8	0	21.1
2g	20.0	16.7	36.4	33.9	39.5
2i	40.0	40.0	40.0	15.1	0
2j	21.7	21.7	21.7	60.3	36.0

生物活测数据表明：该类化合物的除草活性及杀虫活性很弱，但具有一定的杀菌活性，化合物2c还具有较好的植物生长调节活性，在质量分数为1.0×10^{-3}%下对黄瓜子叶生根的活性为92.3%. 化合物结构与活性的关系及化合物的结构优化正在进一步研究中。

4 结论

采用一条非光气的合成路线，通过杂环取代胺与碳酸二苯酯的反应，得到含有芳香杂环的碳酸苯酯中间体，再在微波条件下与不同取代基的胺反应得到不对称取代芳香杂环脲类化合物。该路线具有反应时间短、减少污染、产品易分离和后处理简单的优点，能够大大提高反应速率和纯度。

[参考文献] (References)

[1] 张自义，陈新. 稠杂环化合物研究——Ⅰ：3-(4′-吡啶基)-6-芳基-均-三唑并[3,4-b]-1,3,4-噻二唑的合成及其抗菌性能[J]. 化学学报，1991，10 (5)：513～520.
ZHANG Z Y，CHEN X. Studies on condensed heterocyecic compounds Ⅰ：synthesis and antibacterial activity of 3-(4′-pyridyl)-6-aryl-s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles[J]. Acta Chimica Sinica，1991，10 (5)：513～520. (in Chinese)

[2] 杨新玲，陈馥衡. 新型含噻二唑环磺酰脲的合成及其生物活性的研究[J]. 高等学校化学学报，1995，16 (2)：234～236.
YANG X L，CHEN F H. Synthesis of some novel sulfonylureas containing thiadiazole and their biological activity[J]. Chemical Journal of Chinese Universities，1995，16(2)：234～236. (in Chinese)

[3] ULRICH S，PLTER P. Aminothiadiazoles，process for their preparation and their use in combating unwanted plant growth[P]. CA，EP0086473，1984，100：103962c.

[4] WANG X C，LI Z，DA Y X. Synthesis of 2-(4-bromo-benzoylamino)-5-aryloxymethyl-1,3,4-thiadiazoles[J]. Indian Journal of Chemistry：Section B，2001，40(5)：422～425.

[5] 袁开基，夏鹏. 有机杂环化学[M]. 北京：人民卫生出版社，1984.
YUAN K J，XIA P. Organic heterocyclic chemistry[M]. Beijing：People's Health Publishing House，1984. (in Chinese)

[6] 车超，毛淑芬，覃兆海. 2-氨基-5-(2-氯吡啶-4-基)-1,3,4-噻二唑衍生物的合成及生物活性[J]. 应用化学，2002，19 (8)：795～797.
CHE C，MAO S F，QIN Z H. Synthesis and bioactivity of 2-amino-5[(2-chloropyrid)-[JZ]4-yl]-1,3,4-thiadiazole derivatives[J]. Chinese Journal of Applied Chemistry，2002，19(8)：795～797. (in Chinese)

[7] SHANTZ E M，STEWARD F C. Coconut milk factor：the growth-promoting substances in coconut milk[J]. Journal of the American Chemical Society，1952，74(23)：6133～6135.

[8] SACHS R M，RYUGO K，MESSERSCHMIDT O. Nonmetabolic catalysis of ^{14}C-furfuryl amino purine(kinetin) on

plant surfaces，glass，and porcelain ware[J]. Plant Physiology，1976，57(1)：98～100.

[9] MOK M C，MOK D W S，ARMSTRONG D J，et al. Cytokinin activity of N-phenyl-N'-1，2，3-thiadiazol-5-yl urea (thidiazuron)[J]. Phytochemistry，1982，21(7)：1509～1511.

[10] HENRIE R N II，GREEN C M，YEAGER W H，et al. Activity optimization of pyridinyl N-oxide urea cytokinin mimics[J]. Journal of agricultural and food chemistry，1988，36(3)：626～633.

[11] YAMAGUCHI K，SHUDO K. Crystallographic studies on urea cytokinins[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry，1991，39(4)：793～796.

[12] YAMAGUCHI K，MATSUMURA G，KAGECHIKA H，et al. Aromatic architecture：use of the N-methylamide structure as a molecular splint[J]. Journal of the American Chemical Society，1991，113(14)：5474～5475.

[13] 李再峰，罗富英. N-取代苯基-N'-[6-(2-取代苯并噻唑)基]脲类化合物的合成[J]. 合成化学，2001，9 (1)：83～85.
LI Z F，LUO F Y. The synthesis of N-substituted phenyl-N'-[6-(2-methanebenzothiazol) yl]urea[J]. Chinese Journal of Synthetic Chemistry，2001，9(1)：83～85. (in Chinese)

[14] TAKAHASHI S，SHUDO K，OKAMOTO T，et al. Cytokinin activity of N-phenyl-N'-(4-pyridyl) urea derivatives[J]. Phytochemistry，1978，17(8)：1201～1207.

[15] GEDYE R，SMITH F，WESTAWAY K，et al. The use of microwave ovens for rapid organic synthesis[J]. Tetrahedron Letters，1986，27(3)：279～282.

[16] 史海健，王忠义，史好新. 2,5-二取代-2,3-二氢-1,2,4-均三唑并 [3,4b] 1,3,4-噻二唑的合成及生物活性[J]. 应用化学，1999，16 (5)：53～56.
SHI H J，WANG Z Y，SHI H X. Synthesis and biological activity of 2,5 disubstituted 2,3 dihydrogen 1,2,4 triazolo [3,4 b]1,3,4 thiadiazoles[J]. Chinese Journal of Applied Chemistry，1999，16(5)：53～56. (in Chinese)