

文章编号: 1000-5862(2017)04-0425-04

2- β -吡啶二甲酰硫脲的合成与除草活性

黄阳妃¹, 雷大有¹, 陈 乐¹, 王 涛^{1*}, 罗 劲^{1,2*}

(1. 江西师范大学化学化工学院, 江西省化学生物学重点实验室, 江西 南昌 330022; 2. 江西师范大学分析测试中心, 江西 南昌 330022)

摘要: 以 2- β -吡啶二甲酸为原料经酰氯化后与 KSCN 反应生成 2- β -吡啶二甲酰异硫氰酸酯, 再与芳香胺加成反应合成了 10 种 2- β -吡啶二甲酰硫脲衍生物(4a~4j), 其结构均通过 ¹H NMR、LC-MS、IR 和元素分析测试进行了表征。初步的生物活性测试结果表明所设计合成的化合物部分具有较好的除草活性。

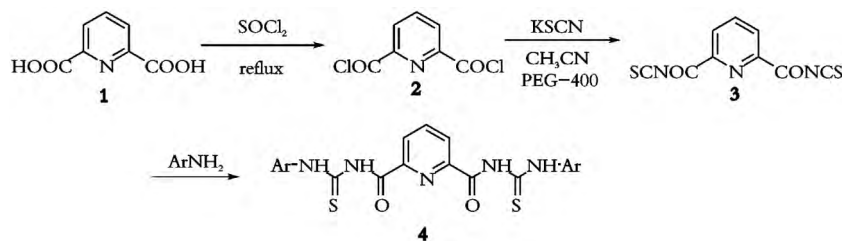
关键词: 2- β -吡啶二甲酰硫脲; 合成; 除草活性

中图分类号: O 626.32 文献标志码: A DOI: 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2017.04.17

0 引言

酰基硫脲类衍生物在抗病毒、抗菌、除草、杀虫及植物生长调节等方面表现出优良的生物活性^[1-5], 同时也是重要的有机合成中间体^[6-8], 近些年来其生物活性已成为研究者们关注的热点之一^[9-12]。作为苯环的生物等排体, 由于吡啶环内吸性比较好, 因此在设计合成农药分子时经常用吡啶环取代苯环, 既可以明显提高农药分子的生物活性, 同

时又大大地降低毒性。由于吡啶环在农药分子中的独特效应, 自 20 世纪 90 年代后吡啶类农药便有了较大的发展, 甚至已经渗透到了农药的各个领域^[13-16]。为了筛选具有高效除草活性的农药先导化合物, 依据活性亚结构叠加原理, 本文合成了 10 种 2- β -吡啶二甲酰硫脲衍生物酰基硫脲亚结构和活性吡啶亚结构进行拼接(4a~4j), 并初步测定了它们的除草活性。测定结果表明: 部分目标化合物, 如化合物 4c、4e 和 4f 具有较好的除草活性。目标化合物的合成路线见 Scheme 1。



Ar: 4a: 1,3,4-Thiadiazol-2-yl; 4b: Ph; 4c: 4-MePh; 4d: 4-MeOPh; 4e: α -Naphthyl;
4f: β -Naphthyl; 4g: 2-NO₂Ph; 4h: 3-NO₂Ph; 4i: 3-ClPh; 4j: 4-NO₂Ph.

Scheme 1 目标化合物的合成路线

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

Nicolet 6700 傅里叶红外光谱仪(KBr 压片, 美国 Thermo Nicolet 公司), ¹H NMR AVANCE 400 型核磁

光谱仪(瑞士 Bruker 公司, CDCl₃ 为溶剂), EA 300 元素分析仪(意大利 Arvato 公司), 1100 LC/MSD Trap 液质分析仪(美国 Agilent 公司), XT-4 型显微熔点测定仪(北京华诺信德科技有限公司)。

SOCl₂ 在氮气保护下减压重新蒸馏(去除前后馏分), CH₃CN 经 P₂O₅ 脱水干燥后重新蒸馏, 所有

收稿日期: 2016-11-15

基金项目: 国家自然科学基金(21262018, 21562026), 江西省自然科学基金(20161BAB203085) 和江西省自然科学基金(20161BAB213072) 资助项目。

通信作者: 王 涛(1962-), 男, 江西吉安人, 教授, 博士, 博士生导师, 主要从事药物(绿色农药)分子设计、合成与化学生物学研究。E-mail: wangtao@jxnu.edu.cn

罗 劲(1986-), 男, 江西吉安人, 博士, 主要从事新型杂环化合物的合成与生物活性研究。E-mail: jinluo@jxnu.edu.cn

化学试剂均为分析纯。

1.2 合成方法

1.2.1 中间体 2- β -吡啶二甲酰氯 2 的合成 中间体 2- β -吡啶二甲酰氯根据文献[17]方法合成,淡黄色晶体,收率 98.0%。

1.2.2 中间体 3 的合成 在 50 mL 的三颈烧瓶中,依次加入 0.06 mol 干燥的硫氰酸钾、40 mL 无水乙腈及质量分数约 8.0% 的聚乙二醇 400,搅拌下慢慢滴加 0.02 mol 2- β -吡啶二甲酰氯。滴加完毕后,继续搅拌加热回流 50 min,待反应液冷却至室温,过滤除去氯化钾固体,得到中间体 3 乙腈溶液,直接用于目标化合物 4 的合成。

1.2.3 目标化合物 4 的合成 向装有搅拌、冷凝管和干燥管的 50 mL 的三颈烧瓶中分别加入中间体 3 乙腈溶液、0.04 mol 芳香伯胺,加热搅拌回流反应 8 h 左右,冷却静置过夜,过滤得固体,固体再用 DMF-EtOH-H₂O 3 种混合溶剂重结晶后得纯品。

化合物 4a: 黄色固体,熔点 >300 °C,收率 62%; IR (KBr) ν : 3 447, 3 094, 2 925, 1 754, 1 680 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 13.68 (s, 2H, NH), 12.85 (s, 2H, NH), 8.37 ~ 9.33 (m, 3H, —C₅H₃N); LC-MS (EI) m/z : 450 (M⁺ - 1, 18); Anal. Calcd. for C₁₃N₉H₉O₂S₄/%: C, 34.58; H, 2.01; N, 27.92; Found/%: C, 34.82; H, 2.31; N, 28.21。

化合物 4b: 白色晶体,熔点 199 ~ 201 °C,收率 55%; IR (KBr) ν : 3 369, 3 062, 2 905, 1 692, 1 673 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.41 (s, 2H, NH), 12.07 (s, 2H, NH), 8.40 ~ 8.46 (m, 3H, —C₅H₃N), 7.20 ~ 7.92 (m, 10H, —C₆H₅); LC-MS (EI) m/z : 436 (M⁺ + 1, 10); Anal. Calcd. for C₂₁H₁₇N₅O₂S₂/%: C, 57.91; H, 3.93; N, 16.08; Found/%: C, 57.82; H, 4.21; N, 16.11。

化合物 4c: 淡黄色晶体,熔点 217 ~ 219 °C,收率 58%; IR (KBr) ν : 3 364, 3 066, 2 920, 1 684, 1 597 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.36 (s, 2H, NH), 12.05 (s, 2H, NH), 8.37 ~ 8.46 (m, 3H, —C₅H₃N), 7.25 ~ 7.61 (m, 8H, —C₆H₄), 2.34 (s, 6H, —CH₃); LC-MS (EI) m/z : 464 (M⁺ + 1, 16); Anal. Calcd. for C₂₃H₂₁N₅O₂S₂/%: C, 59.59; H, 4.57; N, 15.11; Found/%: C, 59.82; H, 4.72; N, 15.36。

化合物 4d: 淡黄色晶体,熔点 223 ~ 225 °C,收率 61%; IR (KBr) ν : 3 356, 3 071, 2 967, 1 668, 1 653 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.38 (s, 2H, NH), 12.09 (s, 2H, NH), 8.28 ~ 8.51 (m, 3H, —C₅H₃N), 7.01 ~ 7.96 (m, 8H, —C₆H₄), 3.79 (s, 6H, —OCH₃); LC-MS (EI) m/z : 496 (M⁺ + 1, 12); Anal. Calcd. for C₂₃H₂₁N₅O₄S₂/%: C, 55.74; H,

4.27; N, 14.13; Found/%: C, 55.99; H, 4.42; N, 14.42。

化合物 4e: 黄色粉末,熔点 244 ~ 246 °C,收率 30%; IR (KBr) ν : 3 388, 3 164, 2 927, 1 692, 1 597 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.51 (s, 2H, NH), 12.22 (s, 2H, NH), 8.43 ~ 8.57 (m, 3H, —C₅H₃N), 7.60 ~ 8.41 (m, 14H, —C₁₀H₇); LC-MS (EI) m/z : 534 (M⁺ - 1, 12); Anal. Calcd. for C₂₉H₂₁N₅O₂S₂/%: C, 65.03; H, 3.95; N, 13.07; Found/%: C, 65.19; H, 4.02; N, 13.23。

化合物 4f: 黄色粉末,熔点 239 ~ 240 °C,收率 59%; IR (KBr) ν : 3 383, 3 054, 2 915, 1 695, 1 589 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.62 (s, 2H, NH), 12.18 (s, 2H, NH), 8.41 ~ 8.50 (m, 3H, —C₅H₃N), 7.56 ~ 8.38 (m, 14H, —C₁₀H₇); LC-MS (EI) m/z : 536 (M⁺ + 1, 17); Anal. Calcd. for C₂₉H₂₁N₅O₂S₂/%: C, 65.03; H, 3.95; N, 13.07; Found/%: C, 65.22; H, 4.12; N, 13.13。

化合物 4g: 黄色粉末,熔点 228 ~ 229 °C,收率 46%; IR (KBr) ν : 3 373, 3 074, 2 935, 1 694, 1 607 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.67 (s, 2H, NH), 12.36 (s, 2H, NH), 8.39 ~ 8.52 (m, 3H, —C₅H₃N), 7.58 ~ 8.15 (m, 8H, —C₆H₄); LC-MS (EI) m/z : 526 (M⁺ + 1, 25); Anal. Calcd. for C₂₁H₁₅N₇O₆S₂/%: C, 48.00; H, 2.88; N, 18.66; Found/%: C, 48.21; H, 4.01; N, 18.89。

化合物 4h: 黄色粉末,熔点 256 ~ 257 °C,收率 52%; IR (KBr) ν : 3 378, 3 203, 3 093, 1 704, 1 596 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.54 (s, 2H, NH), 12.24 (s, 2H, NH), 8.50 ~ 8.79 (m, 3H, —C₅H₃N), 7.73 ~ 8.48 (m, 8H, —C₆H₄); LC-MS (EI) m/z : 524 (M⁺ - 1, 20); Anal. Calcd. for C₂₁H₁₅N₇O₆S₂/%: C, 48.00; H, 2.88; N, 18.66; Found/%: C, 48.19; H, 2.92; N, 18.87。

化合物 4i: 黄色粉末,熔点 206 ~ 208 °C,收率 53%; IR (KBr) ν : 3 350, 3 076, 2 920, 1 681, 1 591 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.41 (s, 2H, NH), 12.13 (s, 2H, NH), 8.29 ~ 8.47 (m, 3H, —C₅H₃N), 7.36 ~ 7.95 (m, 8H, —C₆H₄); LC-MS (EI) m/z : 505 (M⁺ + 1, 25); Anal. Calcd. for C₂₁H₁₅N₅O₂S₂Cl₂/%: C, 50.00; H, 3.00; N, 13.88; Found/%: C, 49.91; H, 3.21; N, 13.98。

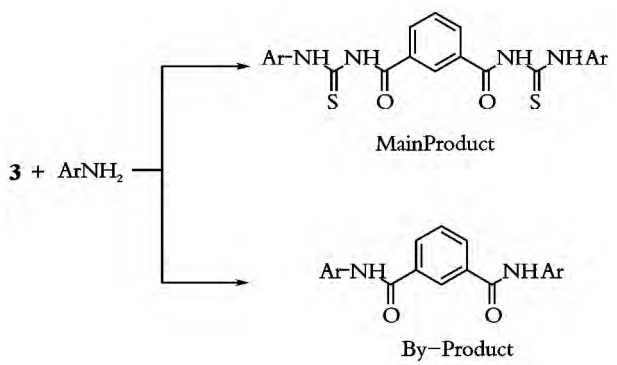
化合物 4j: 黄色粉末,熔点 239 ~ 240 °C,收率 49%; IR (KBr) ν : 3 349, 3 076, 2 942, 1 691, 1 616 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.67 (s, 2H, NH), 12.26 (s, 2H, NH), 8.51 ~ 8.55 (m, 3H, —C₅H₃N), 7.97 ~ 8.50 (m, 8H, —C₆H₄); LC-

MS(EI) m/z : 526 ($M^+ + 1, 35$); Anal. Calcd. for $C_{21}H_{15}N_7O_6S_2$ /%: C, 48.00; H, 2.88; N, 18.66; Found/%: C 48.16; H 2.98; N 18.92.

2 结果与讨论

2.1 合成反应

合成目标化合物 4 时为提高收率需加入相转移催化剂聚乙二醇 400. 以合成 4a 和 4b 为例, 相转移催化剂聚乙二醇 400 的加入使得它们的收率分别提高了 12% 和 10%.



Scheme2 反应可能生成的副产物

表 1 目标化合物 4a~4j 质量浓度对单、双子叶植物(稗草、油菜)的抑制活性数据*

化合物 4	稗草								油菜							
	茎 / $\times 10^{-6}$				根 / $\times 10^{-6}$				茎 / $\times 10^{-6}$				根 / $\times 10^{-6}$			
	10		100		10		100		10		100		10	100		
4a	8.2	D	30.1	D	-3.2		83.1	B	-13.6	-2.2		-36.1	20.2	D		
4b	10.4	D	34.0	D	34.3	D	56.3	C	-9.1	-2.1		-49.4	0.0			
4c	28.0	D	25.0	D	31.5	D	67.7	C	9.0	D	81.8	B	-39.3	86.6	B	
4d	19.3	D	-11.0		9.6	D	49.8	C	-3.4		-6.3		-34.7	3.4	D	
4e	-5.0		24.0	D	52.1	C	52.6	C	-11.8		74.4	B	8.8	D	80.8	B
4f	-12.0		29.0	D	10.7	D	72.7	B	-13.2		74.9	B	-27.6		87.3	B
4g	7.9	D	30.0	D	21.7	D	81.2	B	-8.5		16.7	D	-9.9		75.2	B
4h	14.8	D	-4.0		24.6	D	52.3	C	-16.3		18.6	D	-46.1		25.4	D
4i	-14.0		15.0	D	33.9	D	18.9	D	1.3	D	10.4	D	-8.3		13.7	D
4j	-11.0		2.0	D	26.8	D	60.0	C	0.0		6.2	D	-15.4		33.8	D

* 负抑制率表示促进植物生长, 活性标准: A 级: $\geq 90\%$; $\geq 70\%$; C 级: $\geq 50\%$; D 级: $< 50\%$.

从表 1 可知: 在质量浓度为 10×10^{-6} 下, 目标化合物对稗草根和茎的抑制率只有一个达到 C 级, 而对油菜根和茎的抑制率大都为负值. 在质量浓度为 100×10^{-6} 下, 对稗草根的抑制率有 3 个达 B 级, 对油菜茎和根的抑制率则分别有 3 个和 4 个达到 B 级. 从总体来看, 目标化合物在高浓度时对稗草和油菜根的抑制作用都要高于对茎的抑制作用.

从构效关系上看, 当 R 基团苯环上取代基为供电子基团对甲基时即目标化合物 4c 对油菜根和茎的抑制率明显比吸电子基团如硝基、氯等高; 而当 R 基团为萘环时, 目标化合物化合物 4e 和 4f 在质量

由于在合成目标化合物 4 的反应过程中可能会有少量的副产物酰胺生成, 导致目标化合物 4a~4j 的收率都在 70% 以下. 中间体 3 与芳胺反应可能会同时发生加成反应和取代反应(Scheme 2), 大量质子如水的存在有利于取代反应的发生, 因此本文以非质子无水乙腈做溶剂, 尽可能提高目标化合物的收率.

2.2 波谱性质

在目标化合物的 IR 光谱中, C=O 的吸收峰非常强, 在 $1668 \sim 1754\text{ cm}^{-1}$ 之间; C=S 在 1600 cm^{-1} 左右有一个较强的吸收峰, 而 N-H 的吸收峰在 3360 cm^{-1} 附近.

在 $^1\text{H NMR}$ 中, 化合物 Ar-NH-S=C-NH-Ar 中 2 个 N-H 的吸收峰为 $12.05 \sim 13.68$ 且为单峰, 苯环和吡啶环上氢的化学位移为 $7.01 \sim 8.80$.

3 生物活性

根据文献[18]的方法测定了目标化合物 4 在质量浓度为 $10\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $100\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时对稗草 (barnyard grass, 代表单子叶植物) 和油菜 (Rape 代表双子叶植物) 茎长和根长的抑制率, 结果见表 1.

浓度为 100×10^{-6} 时对油菜根和茎的抑制率都达到了 B 级且较其他化合物更高, 说明萘环的引入对除草活性还是有一定的提高; 这些都可能是受空间诱导效应等的影响.

4 结论

本文设计合成了 10 种新型的 2-吡啶二甲酰硫脲衍生物, 并以 $^1\text{H NMR}$ 、IR、LC-MS 和元素分析测试表征确认目标化合物的结构. 对单、双子叶植物的除草活性测试结果表明部分目标化合物具有一定

的除草活性.

5 参考文献

- [1] 薛思佳, 卞王东, 柴安, 等. *N*-取代芳酰氨基-5-氟代苯基-2-咪喃甲酰硫脲的合成与生物活性测定 [J]. 有机化学, 2008, 28(5): 865-869.
- [2] Lin Qi, Yao Hong, Wei Taibao, et al. Synthesis and plant growth regulatory activity of *o*-nitrobenzoyl thiourea derivatives [J]. Indian Journal Chemistry, 2009, 48B(1): 124-127.
- [3] 刘长春. 含 2-氯-5-甲基吡啶结构的芳甲酰基硫脲的合成与生物活性 [J]. 化学试剂, 2013, 35(2): 130-134.
- [4] 徐志红, 刘斌, 王明安, 等. 新型酰基硫脲及酰基脲的合成及其杀虫活性 [J]. 有机化学, 2014, 34(12): 2517-2522.
- [5] 李付博, 万福贤, 姜林, 等. *N*-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-*N'*-(3-(4-三氟甲基苯基)-5-甲基-异噻唑-4-基)酰基硫脲的合成及其除草活性 [J]. 合成化学, 2014, 22(4): 471-474.
- [6] Ibrahim M A, Yusof M S M, Nakisah M A. Anti-amoebic properties of carbonyl thiourea derivatives [J]. Molecules, 2014, 19(4): 5191-5204.
- [7] Wang Baolei, Ma Yi, Xiong Lixia, et al. Synthesis and insecticidal activity of novel *N*-pyridylpyrazole carbonyl thioureas [J]. Chinese Journal of Chemistry, 2014, 30(4): 815-821.
- [8] George M N, Constantid D, Mariana C C, et al. Synthesis and antimicrobial screening of *N*-(1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl)-thiourea derivatives [J]. Med Chem Res, 2012, 21(3): 308-314.
- [9] Saeed A, Flörke U, Erben M F. A review on the chemistry, coordination structure and biological properties of 1-(acyl/aryl)-3-(substituted) thioureas [J]. Journal of Sulfur Chemistry, 2014, 35(3): 318-355.
- [10] Patujo J, Badshah A, Rauf M K. Synthesis, chemical characterization, DNA interaction and antioxidant studies of new nitrosubstituted thioureas and their copper complexes [J]. Journal of Chinese Chemical Society, 2015, 62(11): 1020-1027.
- [11] Xie Yong, Chi Huiwei, Liu Changling. Design, synthesis, and herbicidal activity of novel substituted 3-(pyridin-2-yl) benzenesulfonamide derivatives [J]. J Agric Food Chem, 2014, 62(52): 12491-12496.
- [12] Koren B, Stanovnik B, Tisler M. Synthesis and chemical reactivity of some 1,2,4-Thiadiazolo[2,3-*a*]-pyrimidines and related compounds [J]. J Heterocyclic Chem, 1977, 14(4): 621-625.
- [13] Yoshiaki N, Keiichiro N, Keiichi I. QSAR of larvicidal *N*-[5-(substitutedphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-benzamides in the inhibition of *N*-acetylglucosamine incorporation into a cultured integument system [J]. J Pestic Sci, 1996, 21(2): 195-201.
- [14] 李刚月, 阎圣刚, 蒋山, 等. 含吡啶(噻唑)甲基的哌嗪类化合物的合成及生物活性 [J]. 有机化学, 2008, 28(11): 2001-2006.
- [15] 戴红, 刘建兵, 苗文科, 等. 新型含吡啶环取代的吡啶肟醚类化合物的合成及生物活性研究 [J]. 有机化学, 2011, 31(10): 1662-1667.
- [16] 杨曼丽, 刘清芝, 徐鲁斌. 含吡啶环的双酰基硫脲衍生物的合成与生物活性 [J]. 精细化工中间体, 2012, 42(1): 18-20.
- [17] Alvin W Singer, Mcelvain S M. Relative reactivities of certain 2- and 2,6-substituted piperidines [J]. J Am Chem Soc, 1935, 57(6): 1136-1137.
- [18] 王涛. 靶标酶抑制剂的设计、合成与性质研究 [D]. 武汉: 华中师范大学, 2004.

The Synthesis and Herbicidal Activity of 2,6-Dicarbonyl Thiourea Pyridine Derivatives

HUANG Yangfei¹, LEI Dayou¹, CHEN Le¹, WANG Tao^{1*}, LUO Jin^{1,2*}

(1. Jiangxi Province Key Laboratory of Chemical Biology, College of Chemistry and Chemical Engineering, Jiangxi Normal University, Nanchang Jiangxi 330022, China; 2. Analytical & Testing Center, Jiangxi Normal University, Nanchang Jiangxi 330022, China)

Abstract: Ten novel 2,6-dicarbonyl thiourea pyridine derivatives (**4a-4j**) have been successfully synthesized via the reaction of 2,6-isothiocyanate pyrimidine with aromatic amine. The structures of the target compounds are characterized by LC-MS, IR, ¹H NMR and elementary analysis. The results of preliminary bioassay indicated that some of these compounds show good herbicidal activities.

Key words: 2,6-dicarbonyl thiourea pyridine; synthesis; herbicidal activities

(责任编辑: 刘显亮)