1-苯乙酰基-4-芳酰基氨基硫脲的合成及其在碱催化下的环化反应

冯小明* 陈 荣 张自义
(西南师范大学化学系,630715 重庆) (兰州大学化学系,兰州)

关键词 酰氨基硫脲,三唑啉硫酮,合成,杀菌剂

1-酰基-4-芳基氨基硫脲类化合物在碱性条件下环化为具有广泛生物活性的 3-取代基-4-芳基-1,2,4-三唑啉-5-硫酮的反应报道甚多[1~5],但 1,4-位都含羰基的酰氨基硫脲在碱性条件下环化反应迄今报道较少. 我们曾研究了 1-[5-(α-萘)-2H-四唑-2-乙酰基]-4-芳酰基氨基硫脲[6]和 1-(α-萘乙酰基)-4-芳酰基氨基硫脲[7]在碱催化下环化为 3-取代基-4-芳酰基-1,2,4-三唑啉-5-硫酮的反应,它们在低浓度下均有一定的生物活性. 本文研究了 1-苯乙酰基-4-芳酰基氨基硫脲 $1_{a\sim m}$ 在 1mol/L K_2CO_3 溶液催化下的环化反应,得到环化产物 3-苄基-4-芳酰基-1,2,4-三唑啉-5-硫酮 $2_{a\sim m}$.

实验部分

仪器及试剂 XT-4 型显微熔点仪;AC 红外光谱仪(KBr 压片);EM-360L 核磁共振仪(DMSO-d_6/HMDSO);PE-2400CHN 元素分析仪;KYKY-QP-1000A 型色质联用仪(EI 源,70eV).

乙腈经无水 $CaCl_2$ 干燥. 芳酰基异硫氰酸酯按文献[8]制备.

1-苯乙酰基-4-芳酰基氨基硫脲($1_{a\sim m}$)和 3-苄基-4-芳酰基-1,2,4-三唑啉-5-硫酮($2_{a\sim m}$)的制备

向 0.01mol 芳酰基异硫氰酸酯中加入 0.01mol 苯乙酰肼和 15mL 乙腈,电磁搅拌回流 2 小时,体系呈有色溶液,减压蒸馏除去 10mL 乙腈,残余物倒入冰水中,有沉淀析出,静置,抽滤,依次用 5% $NaHCO_3$ 溶液,水洗涤、干燥. 粗产品用无水乙醇重结晶.

取 0.005mol 1,加入 30mL 1mol/L 的 K_2CO_3 溶液,搅拌回流至反应物全部溶解且有少量油状物出现,溶液澄清透明,继续反应 1 小时,抽滤,滤液倒入烧杯,稀释至 100mL,再用 3mol/L HCl 酸化至 pH 2～3,则有沉淀析出. 静置,抽滤,水洗至中性,干燥. 粗产品用无水乙醇重结晶. 1,2 的物理性质和分析数据列于表 1～3.

表 1 部分化合物的 IR 和 ^{1}H NMR 数据

化合物	IR,cm^{-1}	^{1}H NMR,ppm
1_a	3199.7,2846.1,1684.7	7.60～8.02(10H,m,Ar-H),4.00(2H,s,CH_2)
	1576.7,1299.9	7.46*(1H,br,NH),7.16*(2H,br,N_2H_2)
1_d	3172.0,2864.0,1654.8	7.66～8.00(9H,m,Ar-H),3.90(2H,s,CH_2)
	1538.5,1234.4	7.20*(1H,br,NH),7.04*(2H,br,N_2H_2)
1_j	3201.7,2858.3,1685.7	7.50～8.00(9H,m,Ar-H),4.04(2H,s,CH_2)
	1589.3,1274.3	8.02*(1H,br,NH),7.12*(2H,br,N_2H_2)
2_a	3058.0,2897.9,1678.3	7.60～8.00(10H,m,Ar-H),4.00(2H,s,CH_2)
	1566.1,1483.2,1225.7	7.35*(1H,br,NH)
2_d	3078.2,2846.8,1685.7	7.66～8.06(9H,m,Ar-H),3.74(2H,s,CH_2)
	1592.1,1560.3,1231.5	7.48*(1H,br,NH)
2_j	3068.3,2844.8,1691,5	7.66～8.00(9H,m,Ar-H),4.06(2H,s,CH_2)
	1606.6,1542.0,1279.7	8.15*(1H,br,NH)

* D_2O 交换消失.

1992-01-27 收稿;1992-06-25 修回.

表 2　1 和 2 的产率和熔点

化合物	产率,%	mp,℃	分子式	芳基	化合物	产率,%	mp,℃	分子式	芳基
1_a	72.3	164～165	$C_{15}H_{15}N_3O_2S$	C_6H_5	2_a	63.8	183～184	$C_{16}H_{13}N_3OS$	C_6H_5
1_b	73.4	223～224	$C_{16}H_{14}N_3O_2SF$	*p*-FC_6H_4	2_b	84.6	220～221	$C_{16}H_{12}N_3OSF$	*p*-FC_6H_4
1_c	70.6	142～144	$C_{16}H_{14}N_3O_2SF$	*m*-FC_6H_4	2_c	74.1	188～190	$C_{16}H_{12}N_3OSF$	*m*-FC_6H_4
1_d	89.4	>250	$C_{16}H_{14}N_3O_2SCl$	*p*-ClC_6H_4	2_d	73.8	209～210	$C_{16}H_{12}N_3OSCl$	*p*-ClC_6H_4
1_e	74.1	175～176	$C_{16}H_{14}N_3O_2SCl$	*o*-ClC_6H_4	2_e	57.8	176～178	$C_{16}H_{12}N_3OSCl$	*o*-ClC_6H_4
1_f	90.7	170～171	$C_{16}H_{14}N_3O_2SBr$	*p*-BrC_6H_4	2_f	89.1	202～204	$C_{16}H_{12}N_3OSBr$	*p*-BrC_6H_4
1_g	88.6	148～149	$C_{17}H_{17}N_3O_2S$	*p*-$CH_3C_6H_4$	2_g	86.4	214～215	$C_{17}H_{15}N_3OS$	*p*-$CH_3C_6H_4$
1_h	82.4	123～124	$C_{17}H_{17}N_3O_2S$	*m*-$CH_3C_6H_4$	2_h	78.8	183～184	$C_{17}H_{15}N_3OS$	*m*-$CH_3C_6H_4$
1_i	87.2	178～180	$C_{17}H_{17}N_3O_3S$	*p*-$CH_3C_6H_4$	2_i	75.0	185～186	$C_{17}H_{15}N_3O_2S$	*p*-$CH_3OC_6H_4$
1_j	84.5	174～175	$C_{16}H_{14}N_4O_4S$	*p*-$O_2NC_6H_4$	2_j	70.4	225～226	$C_{16}H_{12}N_4O_3S$	*p*-$O_2NC_6H_4$
1_k	80.3	>250	$C_{16}H_{14}N_4O_4S$	*m*-$O_2NC_6H_4$	2_k	65.4	206～208	$C_{16}H_{12}N_4O_3S$	*m*-$O_2NC_6H_4$
1_l	65.8	120～121	$C_{18}H_{17}N_3O_2S$	$C_6H_5CH=CH$	2_l	63.4	233～234	$C_{18}H_{15}N_3OS$	$C_6H_5CH=CH$
1_m	67.5	118～119	$C_{14}H_{13}N_3O_3S$	2-吡咯基	2_m	52.5	169～170	$C_{14}H_{11}N_3O_2S$	2-吡咯基

化合物元素分析误差(%)：C±0.23,H±0.16,N±0.22.

抗菌实验　将盛有培养液的试管在灭菌锅灭菌后，分别加入 0.2mL 枯草芽孢杆菌，同时在含有菌液的试管中加入 0.4mL 药液(80%乙醇溶剂)，在 28℃的生化培养箱内培养 48 小时，然后用 72-1 分光光度计测定培养液的浊度，用透光率表示菌悬液的浓度；再对照标准曲线，求出菌数，与空白对照，即得抗菌活性数据.

表 3　化合物 2 的 MS 数据

化合物	MS *m/z*,%
2_a	296(M^++1,2),295(M^+,2),294(M^+−1,5),105(100),91(83)
2_b	314(M^++1,2),313(M^+,10),312(M^+−1,15),123(100),91(15)
2_c	314(M^++1,3),313(M^+,3),312(M^+−1,6),123(41),91(100)
2_d	331(M^++2,4),329(M^+,11),141(33),139(100),91(52)
2_e	331(M^++2,2),329(M^+,6),141(33),139(100),91(15)
2_f	375(M^++2,1),373(M^+,1),185(19),183(20),91(100)
2_g	310(M^++1,8),309(M^+,15),308(M^+−1,21),119(100),91(89)
2_h	310(M^++1,7),309(M^+,13),308(M^+−1,19),119(100),91(84)
2_i	326(M^++1,4),325(M^+,18),324(M^+−1,29),135(100),91(13)
2_j	314(M^++1,1),340(M^+,2),339(M^+−1,5),150(49),91(100)
2_k	341(M^++1,1),340(M^+,3),339(M^+−1,4),150(17),91(100)
2_l	322(M^++1,17),321(M^+,21),320(M^+−1,6),131(100),91(28)
2_m	286(M^++1,48),285(M^+,14),284(M^+−1,7),95(100),91(84)

结果和讨论

化合物的 IR 和 ^{1}H NMR 光谱　1_a 的 IR 光谱在 3199.7cm^{-1} 处有宽的 NH 伸缩振动峰，2846.1cm^{-1} 处有较弱的吸收带，可归属为 CH_2 的 C—H 不对称伸缩振动吸收，1684.7cm^{-1} 的强吸收可归属为 C═O 伸缩振动吸收，1576.7cm^{-1} 处的吸收带为 C═C 骨架振动吸收，1299.9cm^{-1} 处的中强吸收带归为 C═S 伸缩振动吸收. 从 1_a 的 ^{1}H NMR 数据可知：7.60～8.02ppm 处出现苯环质子的多重吸收峰. 4.00ppm 处出现 $>CH_2$ 中质子吸收单峰，7.46ppm 有宽的 >NH 质子吸收峰，7.16ppm 处有宽的 N_2H_2 质子峰. 所有 >NH 质子吸收峰经 D_2O 交换消失.

环化产物 2_a 的 IR 光谱上，3058.0cm^{-1} 为 NH 伸缩振动吸收，2897.9cm^{-1} 为 $>CH_2$ 的 C—H 不对称伸缩振动吸收，1678.3cm^{-1} 为 C═O 的强吸收峰；1566.1，1483.2cm^{-1} 的较强吸收带可归属为 C═C 或 C═N 的骨架振动吸收. 1225.7cm^{-1} 可归属为 C═S 伸缩振动吸收. 其 ^{1}H NMR 上 7.60～8.00ppm 为苯环质子的多重吸收峰，4.00ppm 为 $>CH_2$ 质子吸收，7.35ppm 处的宽峰为 >NH 质子吸收，NH 吸收峰经 D_2O 交换消失.

化合物的质谱　化合物 2_{a-m} 的 MS 谱上均有分子离子峰[M^+]，还有[M^++1]，[M^+−1]，[ArCO]，[PhCH]和其它碎片峰(表 2). 并且能够与苯环形成共轭体系的碎片峰相对强度较大. 对于含有氯或溴的化合物还有相应的同位素峰[A+2]出现，可根据[ArCO]碎片确证 1 的环化产

物结构是 3-苄基-4-芳酰基-1,2,4-三唑啉-5-硫酮(2),即 1 在碱性条件下的环化反应方向与文献[6]报道的相同.

抗菌活性　从表 4 可见,0.01%的 1,2 对枯草芽孢杆菌的繁殖均有一定的抑制能力. 其中尤以 1_d, 1_f, 1_i, 2_f 和 2_i 的抑制能力较强. 当药液浓度为 0.001%时,除这 5 个样品外,其余样品已观察不到抗菌能力,浓度为 0.0001%时所有样品皆无抗菌活性.

表 4　0.01%浓度化合物 1 和 2 的抗枯草芽孢杆菌能力

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	空白
1	+	++	+	−	+	−	+	++	−	++	+	+	+	+++
2	+	++	+	+	+	−	+	++	−	++	+	+	+	+++

注:"+++","++","+"分别表示抑制活性为 0%,30%,60%;"−"有 100%抑制活性.

参 考 文 献

1　Ram V J, Pandey H N. *Bull Soc Chim Belg*, 1977, **86**(5): 399

2　Abou-Shi H A, Safwat H M, Hassib S T, *et al*. *Egypt J Pharm Sci*, 1983, **24**: 159

3　Srivastava U. *J Indian Chem Soc*, 1981, **58**: 822

4　Ramam K, Parmar S S, Singh S P. *J Heterocycl Chem*, 1980, **17**: 1137

5　Khan R H, Srivastava R A K, Restogi R C, *et al*. *Indian J Pharm Sci*, 1987, **49**(2): 48

6　冯小明,陈荣,张自义. 高等学校化学学报, 1991, **12**(10): 1326

7　冯小明,陈荣,黄光燕等. 应用化学, 1992, **9**(2): 89

8　张自义,冯小明,陈立民等. 有机化学, 1989, **9**: 150

SYNTHESIS OF 1-PHENYLACETYL-4-AROYLTHIOSEMICARBAZIDES AND THEIR CYCLIZATION

Feng Xiaoming* and Chen Rong

(*Department of Chemistry, Southwest Normal University*, 630715 *Chongqing*)

Zhang Ziyi

(*Department of Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou*)

Abstract　A series of 1-phenylacetyl-4-aroylthiosemicarbazides (**1**) were synthesized by the reaction of phenylacetylhydrazine with aroyl isothiocyanates. Some of 3-benzyl-4-aroyl-1,2,4-triazoline-5-thione (**2**) were obtained in good yields through the cyclization of **1** in 1mol/L K_2CO_3 solution. The structures of all compounds prepared were characterized by elemental analysis, IR, ^{1}H NMR and MS. The preliminary experiments showed that compounds **1** and **2** possess some inhibiting activity on *B. substilis*.

Keywords　acylthiosemicarbazide, triazolinethione, synthesis, bactericide