

# 1,2,4-三唑啉-5-硫酮类化合物的合成及生物活性

李新芝 鲁东飞 司宗兴\*

(中国农业大学应用化学学院 北京 100094)

**摘 要** 报道了由 1-芳酰基-4-(2-氯吡啶-5-基)甲基氨基硫脲 **9a-c** 经关环反应制备了三个新的 1,2,4-三唑啉-5-硫酮类化合物, 并通过 IR、 $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR、元素分析确证了上述化合物的结构。初步的生物活性测定表明, 化合物对水稻幼苗根的生长表现出较好的生长调节活性。

**关键词** 合成 1,2,4-三唑啉-5-硫酮 结构表征 生物活性

## The Synthesis and Biological Activities of 1,2,4-Triazole-5-Thiones Bearing 2-Chloropyrid-5-Methyl

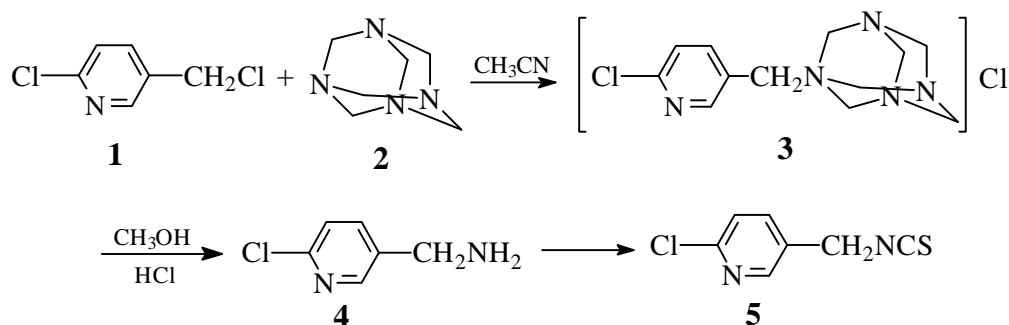
Li Xinzhi, Lu Dongfei, Si Zongxing

(College of Applied Chemistry China Agricultural University Beijing 100094)

**Abstract** Three new triazole were synthesized by the cyclization of 1-aryl-4-(2-chloropyrid-5-yl)methylthiosemicarbazides **9a-c**. All the compounds were identified by elemental analysis and spectral data of IR  $^1\text{H}$  NMR  $^{13}\text{C}$  NMR. Preliminary biological test showed that these compounds exhibit good plant-growth regulative activities on rice.

**Key words** Synthesis, 1,2,4-Triazolidine-5-thione, Structural characterization, Biological activities

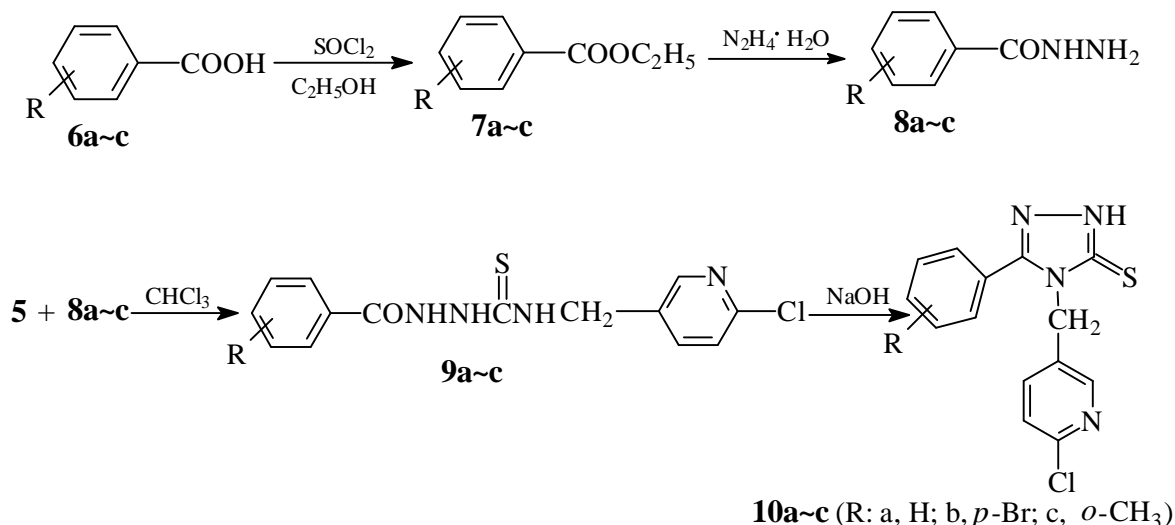
近年来, 一些以三唑为母体的杂环化合物由于其广谱的生物活性(如抗炎、杀虫、杀菌、抗结核以及植物生长调节等<sup>[1-3]</sup>)而被合成出来。Akira 等的研究表明 2-氯吡啶-5-甲基基团的存在可以使化合物的生物活性有明显提高<sup>[4]</sup>。为了深入研究不同取代基取代的三唑类化合物的生物活性, 笔者将 2-氯吡啶-5-甲基引入三唑化合物的母体结构中, 制备了三个新颖的化合物。初步的生物活性测定结果表明该类化合物具有良好的植物生长调节活性。其合成路线如下:



李新芝 男, 25 岁, 硕士生, 现从事有机合成工作, \*联系人

国家“九五”攻关项目 (97-563-02-06)

2001-07-16 收稿, 2001-09-06 修回



## 1 实验部分

### 1.1 仪器及试剂

Bruck Avance Dpx300 型核磁共振仪(溶剂: CDCl<sub>3</sub> 和 DMSO-d<sub>6</sub>; 内标: TMS); Shimadzu IR453 红外光谱仪 (KBr 压片); T-02 型元素分析仪; Yanaco MP-500 熔点测定仪 (温度未校正); 实验中所用试剂均为分析纯或化学纯。

### 1.2 合成

化合物 **4** 按照文献[5]的方法制备, 收率 90%, m.p. 25~26℃ (文献[5]值 25~26℃)。化合物 **5** 按照文献[6]的方法制备, 粗品即可用于下步反应。

**1.2.1 化合物 8a~c 的制备** 取 0.1 mol 的取代苯甲酸 **6a~c** 加到 60mL 的无水乙醇中, 搅拌下, 慢慢滴加 12mL(0.15mol)二氯亚砷, 回流 4h 后, 减压除去低沸点未反应物, 然后减压蒸馏使其纯化。在上述取代苯甲酸乙酯中, 加入 15mL 的 85%的水合肼, 加热回流 2h。冷却, 过滤, 干燥, 得白色产物。用无水乙醇重结晶, 得 **8a**, 产率 70%, m.p.111~113℃; **8b**, 产率 80%, m.p.167~168℃; **8c**, 产率, 85%, m.p.92~94℃。

**1.2.2 化合物 9a~c 的制备** 取 0.01mol 异硫氰酸酯 **5** 加入到 20mL 的氯仿中, 再加入取代苯甲酰肼 **8a~c**, 0.01mol。搅拌 1h 左右即析出大量固体, 抽滤, 以无水乙醇重结晶。得 **9a**, 产率 70%, m.p.198~200℃; **9b**, 产率 80%, m.p.; **9c**, 产率 70%, m.p.152~154℃。

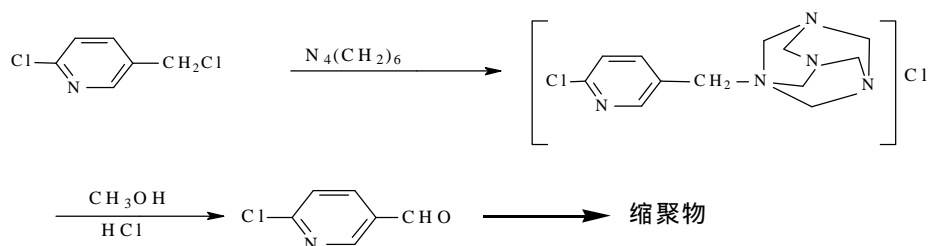
**1.2.3 目标化合物 10a~c 的合成** 取硫脲 **9a~c** 0.005mol, 加入到 2mol/L 的氢氧化钠溶液 15mL 中, 搅拌, 逐渐溶解。加热回流 2h 后冷却。以 10%的盐酸将反应液调至中性, 析出大量晶体, 抽滤, 以无水乙醇重结晶, 得化合物 **10a**, 产率 85%, m.p.224~225℃; 元素分析 C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>SCl, 测定值(计算值)/%: C55.49(55.54), H3.47(3.66), N18.47(18.51); IR,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 3400(b, N—H), 1590(m, C=N), 1340(s, C=S); <sup>1</sup>H NMR,  $\delta$ : 14.19(1H, s, NH), 8.07~7.42(8H, m, ArH、PyH), 5.37(2H, s, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR,  $\delta$ : 168.55(C=S), 150.38(C—Cl), 149.98(C=N); FAB-

MS:303(M+H)<sup>+</sup>. **10b**; 产率 90%, m.p.184~186°C;元素分析 C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>SClBr, 测定值(计算值)/%:C 44.21(44.06), H 2.49(2.64), N 14.58(14.68); IR,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ :3400(b, N—H), 1585(m, C=N), 1340(s, C=S), 1075(w, C—Br); <sup>1</sup>H NMR,  $\delta$ :14.26(1H, s, NH), 8.12~7.43(7H, m, ArH、PyH), 5.37(2H, s, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR,  $\delta$ :168.55(C=S), 150.38(C—Cl), 149.98(C=N), 122.47(C—Br); FAB-MS:383(M+H)<sup>+</sup>. **10c**, 产率 90%, m.p.201~202°C; 元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>SCl, 测定值(计算值)/%:C 56.65(56.88), H 3.93(4.14), N 17.51(17.69); IR,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ :3400(b, N—H), 1595(m, C=N), 1340(s, C=S); <sup>1</sup>H NMR,  $\delta$ :14.16(1H, s, NH), 8.09~7.30 (7H, m, ArH、PyH), 5.36(2H, s, CH<sub>2</sub>), 2.32(3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR,  $\delta$ :168.33(C=S), 151.81(C—Cl), 149.92(C=N); FAB-MS:317(M+H)<sup>+</sup>.

## 2 结果与讨论

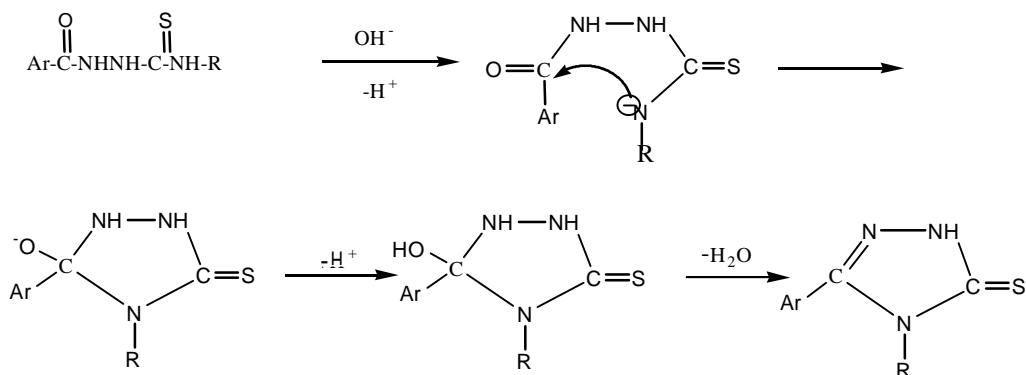
### 2.1 合成副反应

在制备 2-氯吡啶-5-甲基胺时, 产生粘稠状液体, 可能是有副产物 2-氯吡啶-5-甲醛的缩聚物产生, 从而使固体的析出要经历较长时间。此副反应的可能途径是:



### 2.2 反应机理

酰胺基硫脲化合物的活性部位较多, 在不同条件下可以进行不同方式的关环反应, 在碱性条件下的关环反应其反应机理是:



### 2.3 光谱性质

张自义等<sup>[7]</sup>在研究一些与本文报道化合物具有类似结构的衍生物时发现, 其可因 3 位取代基或 4 位取代基的结构差异而以硫酮或硫酚的形式存在。但通过 <sup>1</sup>H NMR 测定结果表明, 在所有目标化合物分子中, 在  $\delta$  12~15 之间均有一个明显的 N—H 质子, 而在  $\delta$  2.5~3 之间没有可交换的质子的信号, 即没有 S—H 质子。另一方面, 通过 <sup>13</sup>C NMR 发现, 只存在一种结构形式的谱

线,而无成对出现的两种异构体形式。因此可以判断取代的三唑啉结构是以硫酮的形式存在,而不是以硫酚的形式存在。

#### 2.4 生物活性测定

用平皿法测定了目标化合物 **10a~c** 对单子叶植物水稻汕优-62 的植物生长调节活性。将稻种用 50~60℃水浸泡 5min 后,于 35℃浸种 24h,然后倒出水,保持湿润于 35℃催芽 36h,刚好露白时使用。在每个培养皿中放入一张滤纸,加入 10mL 一定浓度的药液,挑选发芽整齐的种子 20 粒放入,每个浓度三个重复,加盖于 28℃恒温培养,光照时间为 7:00~19:00,培养 4d 后测量根长和芽长,其中根长为最长根的长度,芽长包括叶长度在内。测定结果表明,化合物在低浓度下对水稻幼苗根有很大促进作用;相反,浓度过大,则有抑制作用;对水稻幼苗的芽效果则不大明显。生物活性测定结果见表 1:

表 1 目标化合物对水稻的抑制百分数/%

化合物	根长		芽长	
	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-4}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-4}$
<b>10a</b>	-39.12	19.00	-11.50	1.00
<b>10b</b>	-73.45	51.23	-13.00	13.52
<b>10c</b>	-67.20	54.56	-13.26	0.00
<b>CK</b>	-17.25	-4.30	-6.34	-1.00

\* 负值表示目标化合物对水稻的促进百分数

\* CK: 选用缩节胺作为对照

该反应所用主要原料为 2-氯-5-氯甲基吡啶是我国生产的农药吡虫啉的中间体,容易得到;而且整个反应步骤均为经典合成反应,收率较高,易于工业化,有发展前途。

#### 参考文献

- [1] Czollner L, Szilagyi G, Lango J et al. J. Arch. Pharm., 1990, 323(4):225.
- [2] Jacobson, Nguyen L T. Eur. Pat. Appl., EP:338 685.
- [3] Goswami B N et al. Heterocyclic Chem., 1984, 21:182.
- [4] Akira N, Masayuki S. Pestic. Sci., 1998, 52:104.
- [5] 程志明, 顾保权, 李海舟 等. 农药, 1998, 37(9):13.
- [6] Joe E, Hodgkins W. Preston Reeves, Chem. Abst., 1964, 29:3098~3099.
- [7] 张自义, 杨柯新, 曾福礼. 高等学校化学学报, 1988, 9(8), 240~245.