

N'-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-2-氟-6-氯 苯甲酰硫脲的合成和晶体结构

王洁平 薛思佳^{*#}

(华中师范大学化学系 武汉 430079 [#]上海师范大学化学系 上海 200234)

摘 要 合成了标题化合物 $C_{14}H_{12}FN_4OClS$, $M_r=338.79$, 通过元素分析, IR 和 1H NMR 对其结构进行了表征, 并用 X 射线单晶衍射测定了该化合物的晶体结构。结果表明: 晶体属单斜晶系, 化合物的分子中有两个芳环平面, 它们近乎垂直, 并且在分子中存在两个分子内氢键。初步生物活性测定结果表明, 目标化合物有着较好的除草活性。

关键词 4,6-二甲基-2-氨基嘧啶 苯甲酰硫脲 合成 晶体结构 生物活性

Synthesis and Crystal Structure of *N'*-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)- 2-fluoro-6-chlorobenzoyl Thiourea

Wang Jieping, Xue Sijia^{*#}

(Department of Chemistry, Central China Normal University, Wuhan 430079)

([#] Department of Chemistry, Shanghai Normal University, Shanghai 200234)

Abstract The titled compound 2-fluoro-6-chlorobenzoylthiourea containing a substituted pyrimidine ring ($C_{14}H_{12}FN_4OClS$) was synthesized and characterized by elemental analysis, IR, 1H NMR and X-ray single-crystal diffraction. X-ray analysis reveals that the crystal belongs to monoclinic system, and the two aryl rings in the molecule is perpendicular approximately. In addition, there are intramolecular hydrogen bonds in the product molecule. The preliminary biological activity tests show that the titled compound has excellent inhibitory activity against weeds.

Key words 4,6-Dimethyl-2-aminopyrimidine, Benzoylthiourea, Synthesis, Crystal structure, Biological activity

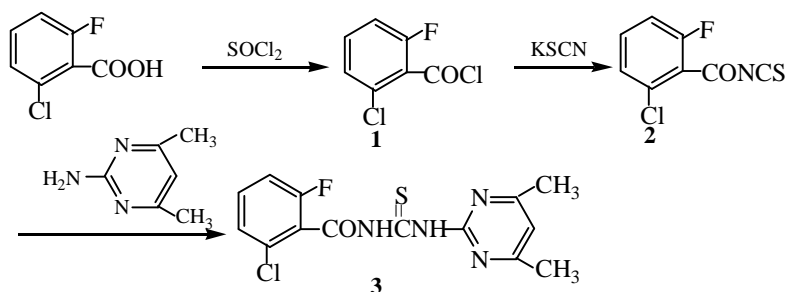
酰基硫脲类化合物具有良好的除草、杀虫、抗菌和植调^[1~5]等生物活性, 因此在农药市场上占有一定的份额。将氟原子引入分子, 可进一步提高化合物的活性, 增强药效并有效降低对环境的负面影响^[6,7], 因此笔者合成了一系列含多取代嘧啶环的氟代苯甲酰硫脲类化合物, 它们的结构经 1H NMR、IR 和元素分析等得到确证。为进一步探讨此类化合物结构与性能的关系, 本文还对其中的 *N'*-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-2-氟-6-氯苯甲酰硫脲进行了单晶培养和单晶结构测定。初步生物活性测试结果表明: 标题化合物在 50mg/L 浓度下, 对双子叶植物如黄瓜等的生长有较高的抑制活性。

标题化合物的合成路线为:

王洁平 女, 26 岁, 硕士生, 现从事有机合成研究。联系人

上海市科委科技发展基金资助项目(BL200116)

2003-02-26 收稿, 2004-02-13 接受



1 实验部分

1.1 仪器与试剂

XT4A 显微熔点测定仪; 2400 型元素分析仪; FT-8000 型红外光谱仪(KBr 压片); Varian-300-54 超导核磁仪(TMS 为内标, CDCl_3 为溶剂); Bruker SMART 型四圆衍射仪。温度计和压力计均未校正。

所用试剂均为分析纯, 乙腈用前经 CaH_2 脱水处理。硫氰化钾用前真空干燥。4,6-二甲基-2-氨基嘧啶按文献[8]制备。

1.2 标题化合物的合成及单晶培养

将 1.75g(0.01mol)的 2-氟-6-氯苯甲酸溶于 5mL 新蒸的氯化亚砷中, 并滴加几滴乙酸乙酯^[9]催化反应, 搅拌回流 8h, 减压蒸除溶剂, 收集 97~98°C/133.32Pa 的馏分 **1**。向其中慢慢加入溶有 1.1g(0.012mol)硫氰酸钾的 20mL 的乙腈溶液, 加热回流 45min, 溶液变成橘黄色, 滤去固体, 得到 **2** 的乙腈溶液, 在此混合液再加入 0.98g(0.008mol)的 4,6-二甲基-2-氨基嘧啶, 搅拌回流 3h, 放置过夜, 抽滤, 洗涤, 干燥即得标题化合物 **3**, 它为白色固体。产率为 81%, m.p.163~164°C。

将 0.15g **3** 溶于 45mL 甲醇中, 室温下自然挥发, 数天后得无色长方形单晶。该单晶用于 X 射线实验。元素分析 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FN}_4\text{OClS}$, 实测值(计算值)/%: C49.51(49.63), H3.49(3.55), N16.68(16.54)。IR, u/cm^{-1} : 3446, 3176 (N-H), 1695 (C=O), 1256 (C=S); ^1H NMR(CDCl_3), δ : 2.421(s, 6H, 2CH₃) 6.80(s, H, Py-5'-H) 7.12~7.43(m, 3H, Ph-H) 8.81(s, H, NH) 14.58(s, H, NH)。

1.3 X 射线衍射实验与晶体结构分析

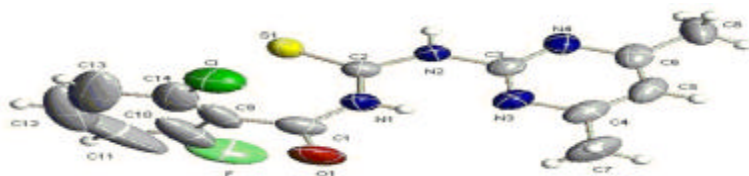


图 1 标题化合物的分子结构透视图

Fig.1 Molecular structure of the title compound

将尺寸为 0.652mm×0.555mm×0.458mm 的无色长方形单晶, 置于 Bruker SMART 型四圆衍射仪上, 使用经石墨单色化的 $\text{MoK}\alpha(I=0.071073\text{nm})$ 射线, 以 $w-2\theta$ 扫描方式收集衍射数据, 在 $5.253^\circ < 2\theta < 52.058^\circ$ 范围内, 共得独立衍射点 2938 个, 其中可观测衍射点 2250 [$I > 2s(I)$]。晶体结构由直接法(SHELX97 程序)解出, 全部非氢原子由差值傅立叶合成及差值电子密度函数修正得到。全部非氢原子的坐标及各向异性热参数, 经全矩阵最小二乘法修正至收敛。最终的偏离因

子: $R=0.0712$, $wR=0.2023$ 。最终差值电子密度的最高峰为 $0.666\text{e}/\text{\AA}^3$, 最低峰为 $-0.394\text{e}/\text{\AA}^3$, $(D/s)_{\text{max}}=0.000$, $S=0.007$ 。

1.4 标题化合物的生物活性测定

除草活性测定委托国家南方农药创制中心上海基地生测部进行。试验按“国家南方农药创制中心上海基地生测标准操作程序”操作, 分别在直径为 8.5cm 的小杯中加入用融化培养基配制的含 100 、 50 、 10mg/L 的供试化学样品溶液, 并以等量的溶剂和乳化剂为对照。待培养基凝固后加入已打破休眠的稗草、马唐、高粱、萝卜、黄瓜、小藜六种靶标, 盖上杯盖, 并置于恒温室内光照培养。试验处理后 7d , 以靶标根、茎生长抑制为指标, 测定样品对靶标的抑制率。

$$\text{抑制率} = \frac{\text{对照} - \text{处理}}{\text{对照}} \times 100\%$$

2 结果和讨论

2.1 谱图分析

IR 中, 在 3450cm^{-1} 及 3170cm^{-1} 附近出现了仲酰胺 NH 的伸缩振动峰。由于共振效应, 化合物的 C=O 吸收出现在比正常羰基吸收较长的 1695cm^{-1} 附近。 1256cm^{-1} 处出现的为 C=S 的伸缩振动峰。 788cm^{-1} 处的谱带可归属为取代苯光谱中的 C-H 面外弯曲振动谱带, 它说明了苯环上有 3 个相邻 H 原子的特征。

^1H NMR 谱图更有效的确证了标题化合物的结构, 两个 N-H 分别在 $\delta 14$ 和 8.8 左右出现共振信号, 均为一宽峰, 这是四极矩加宽效应导致而成。

2.2 晶体结构

标题化合物的分子结构透视图如图 1 所示, 表 1 列出了化合物非氢原子坐标和各向异性热参数, 表 2 列出了化合物的主要键长, 表 3 列出了化合物的键角和有关扭曲角。

表 1 非氢原子坐标($\times 10^4$)和各向异性热参数/ 10^3\AA^2

Tab.1 Atomic coordinates($\times 10^4$) and equivalent anisotropic displacement parameters/ 10^3\AA^2

原子	x	y	z	U(eq)	原子	x	y	z	U(eq)
S (1)	6413 (1)	10113 (1)	5742 (1)	70 (1)	C (4)	5945 (3)	4419 (4)	3705 (3)	68 (1)
Cl	8962 (1)	10427 (2)	4218 (2)	103 (1)	C (5)	5010 (4)	4127 (4)	3315 (3)	72 (1)
F	8391 (3)	8152 (5)	7838 (2)	123 (2)	C (6)	4325 (3)	5184 (4)	3317 (3)	66 (1)
O (1)	8804 (2)	6964 (4)	5477 (3)	99 (1)	C (7)	6752 (4)	3359 (5)	3738 (5)	101 (2)
N (1)	7292 (2)	7739 (3)	5085 (2)	56 (1)	C (8)	3285 (4)	4951 (5)	2903 (4)	94 (2)
N (2)	5666 (2)	8007 (3)	4554 (2)	51 (1)	C (9)	8550 (3)	9280 (6)	6076 (4)	84 (2)
N (3)	6198 (2)	5724 (3)	4107 (2)	58 (1)	C (10)	8671 (4)	9242 (10)	7265 (6)	145 (4)
N (4)	4550 (2)	6489 (3)	3720 (2)	58 (1)	C (11)	9031 (7)	10293 (17)	7855 (8)	308 (14)
C (1)	8234 (3)	7935 (5)	5538 (3)	68 (1)	C (12)	9266 (7)	11493 (14)	7199 (11)	212 (8)
C (2)	648 (2)	8561 (3)	5114 (3)	48 (1)	C (13)	9220 (5)	11679 (10)	6089 (11)	191 (5)
C (3)	5472 (2)	6661 (3)	4097 (3)	50 (1)	C (14)	8817 (3)	10446 (7)	5536 (6)	114 (2)

表 2 化合物键长/ \AA

Tab.2 Selected bond lengths/ \AA

S (1)-C (2)	1.654 (3)	N (1)-H (1)	0.8600	C (1)-C (9)	1.472 (6)
O (1)-C (1)	1.212 (5)	N (2)-C (2)	1.369 (4)	C (4)-C (7)	1.493 (6)
N (1)-C (2)	1.363 (4)	N (2)-C (3)	1.398 (4)	C (9)-C (14)	1.348 (8)
N (1)-C (1)	1.382 (5)	N (4)-C (3)	1.325 (4)	C (9)-C (10)	1.452 (9)
N (3)-C (3)	1.325 (4)				

表 3 化合物主要键角及有关扭曲角/(°)

Tab.3 Selected bond angles and torsion angles/(°)

C (2)-N (1)-C (1)	131.4 (3)	N (4)-C (3)-N (2)	113.2 (3)
C (2)-N (1)-H (1)	114.3	N (3)-C (4)-C (5)	120.4 (4)
C (1)-N (1)-H (1)	114.3	N (3)-C (4)-C (7)	115.7 (4)
C (2)-N (2)-C (3)	131.6 (3)	C (5)-C (4)-C (7)	123.9 (4)
C (2)-N (2)-H (2)	114.2	N (4)-C (6)-C (5)	121.4 (4)
C (3)-N (3)-C (4)	115.9 (3)	N (4)-C (6)-C (8)	116.1 (4)
C (3)-N (4)-C (6)	115.0 (3)	C (5)-C (6)-C (8)	122.4 (4)
O (1)-C (1)-N (1)	118.0 (4)	C (14)-C (9)-C (10)	120.0 (6)
O (1)-C (1)-C (9)	120.3 (4)	F-C (10)-C (9)	122.7 (6)
N (1)-C (1)-C (9)	121.7 (3)	F-C (10)-C (11)	114.2
N (1)-C (2)-N (2)	114.4 (3)	Cl-C (14)-C (9)	118.3 (4)
N (1)-C (2)-S (1)	126.3 (2)	O (1)-C (1)-C (9)-C (14)	97.2 (6)
N (2)-C (2)-S (1)	119.2 (2)	N (1)-C (1)-C (9)-C (14)	-82.5 (6)
N(3)-C (3)-N (4)	128.2 (3)	O (1)-C (1)-C (9)-C (10)	-75.8 (6)
N (3)-C (3)-N (2)	118.7 (3)		

在分子结构中, C(1)—O(1)、C(2)—S(1)的键长为 1.212(3)、0.1654(6)Å, 分别和酮类 C=O 键长(1.22 Å)和硫脲类 C=S 键长基本接近, 说明了 C(1)—O(1)、C(2)—S(1)形成了双键。原子 C(9)—C(14)在同一平面上构成苯环, N(3)、N(4)和 C(3)—C(6)共平面构成嘧啶环。两个平面的夹角 79.39(0.16)°。由于分子中 N(1)的 H(1)和 N(3)[键长为 2.648(4)Å, 键角为 141.8°, 对称操作为: -x+1, -y+2, -z+1]间及 N(2)的 H(2)和 S(1)[键长为 3.365(3)Å, 键角为 169.0°对称操作为: -x+1, -y+2, -z+1]间分子内氢键作用, N(2)、H(2)、C(2)、S(1)、N(1), H(1)和嘧啶环有着较好的共平面性; 同时, 对键角和扭曲角综合分析, 可知 C(7)、C(8)、H(5)与嘧啶环几乎共面, F、Cl 和苯环也基本同在一个平面上, 即 C(1)-O(1)键两边的非氢原子近似各分布在一个平面上, 它们的夹角近似为 79.39(0.16)°。

2.3 生物活性

生物活性测试结果表明: 在 50g/mL 下, 标题化合物对黄瓜生长有较好的抑制活性, 抑制率达到 80%; 当浓度达到 100g/mL 时, 化合物对小藜也表现出一定的活性。

致谢 本论文的生测工作委托国家南方农药创制中心上海基地生测部完成, 在此表示感谢

参考文献

- [1] G Y Sarkis, E D Faisal. J. Heterocyclic Chem., 1985, 22(1): 137~140.
- [2] 王积涛, 袁耀锋. 化学学报, 1996, 54: 32~37.
- [3] 史海健, 张自义. 有机化学, 1996, 16(3): 242~245.
- [4] 金桂玉, 侯 震, 赵国锋. 高等学校化学学报, 1997, 18(3): 409.
- [5] 冯小明, 陈 荣, 刘晓晨. 应用化学, 1991, 8(2): 28.
- [6] 刘长令. 农药, 1998, 37(8): 1~5.
- [7] 徐国耀, 叶志翔. 有机氟工业, 1999, (2): 17~18.
- [8] 孔繁蕾, 王兰青. 化学世界, 1991, (6): 254~257.
- [9] 温新民, 陈美荣. 2000, 23(2): 21~22.