

微波辐射下 2-乙酰氨基噻唑衍生物的一锅法合成及生物活性研究

袁明月^a 刘敏^a 张英群^{*,a} 闫红飞^b
李德富^a 张冬暖^a 刘卉闵^a^(a) 河北农业大学理学院 保定 071001)^(b) 河北农业大学植物保护学院 保定 071001)

摘要 以 α -溴代酮、硫脲和乙酸酐为原料, 微波辐射下一锅法合成了 8 种 2-乙酰氨基噻唑衍生物. 该方法反应时间短、操作简单、后处理方便. 目标化合物的结构通过 ¹H NMR, IR 和元素分析进行了表征. 实验证明部分目标化合物具有良好的抑菌活性.

关键词 微波; 一锅法合成; 2-乙酰氨基噻唑衍生物; 抑菌活性

One-Pot Synthesis and Biological Activity of
2-Acetamide-thiazole Derivatives under
Microwave IrradiationYuan, Mingyue^a Liu, Min^a Zhang, Yingqun^{*,a} Yan, Hongfei^b
Li, Defu^a Zhang, Dongnuan^a Liu, Huimin^a^(a) College of Science, Agricultural University of Hebei, Baoding 071001)^(b) College of Plant Protection, Agricultural University of Hebei, Baoding 071001)

Abstract An efficient one-pot method is used to prepare a series of 2-acetamide-thiazole derivatives from α -bromoketone, thiourea and acetic anhydride under microwave irradiation. The reaction procedures have the advantages of easy work up, short time and simple operation. The products were identified by ¹H NMR and IR spectra and elemental analysis. These compounds exhibit good antimicrobial activities.

Keywords microwave irradiation; one-pot synthesis; 2-acetamide-thiazole derivatives; biological activity

氨基噻唑及其衍生物具有抗细菌、抗真菌、抗病毒等活性^[1~7], 因此, 对该类化合物的合成方法及其生物活性的研究受到人们的广泛关注. 目前, 对该类化合物的研究主要有两个方面: 一是进行结构修饰, 通过在氨基噻唑的环或氨基氮上引入某些基团, 使其生物活性得到改善; 二是探讨绿色合成方法. King 和 Bonilla 等^[8,9]曾报道了在取代的氨基噻唑的氨基氮上引入乙酰基合成乙酰氨基噻唑衍生物的分步合成法: 均是以硫脲、碘和酮为原料经加热反应得到中间体 2-氨基噻唑类化合物, 再与乙酸酐反应得到目标化合物. Ramanna 等^[10]又报道了分步法合成含香豆素基的 2-乙酰氨基噻

唑衍生物的方法: 先将 3-(ω -溴乙酰基)香豆素硫氰化得到 3-硫氰化乙酰基香豆素, 进而与氯化氢作用得到 3-(2-氯噻唑-4-基)-香豆素, 再与氨水反应得到 3-(2-氨基噻唑-4-基)-香豆素, 最后乙酰化得到目标化合物.

“一锅法”合成与分步法合成相比较, 不仅步骤短, 耗能低, 而且减少了对环境的污染.

本实验以溴代酮、硫脲和乙酸酐为原料, 采用微波辐射一锅法合成了 8 种含芳香基(或香豆素基)的 2-乙酰氨基噻唑衍生物, 该方法不失为一种快捷高效 2-乙酰氨基噻唑衍生物的绿色合成新方法. 目标化合物的结构通过 IR, ¹H NMR 和元素分析进行了表征. 合成路线如

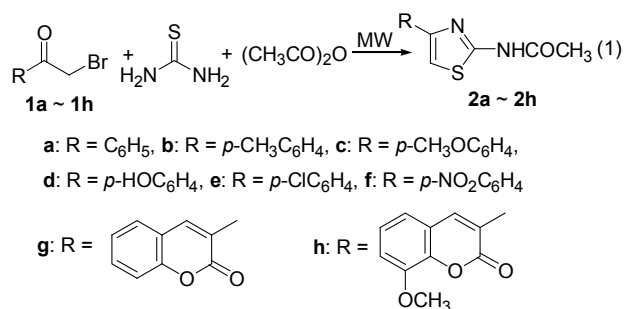
* E-mail: yingqun0203@163.com

Received January 30, 2012; revised April 24, 2012; published online May 18, 2012.

Project supported by the Foundation of Hebei Educational Committee (No. 2009435) and the Non-life Disciplines and Emerging Disciplines Foundation of Hebei Agricultural University (No. 2009020).

河北省教育厅计划(No. 2009435)和河北农业大学非生命学科和新兴学科基金(No. 2009020)资助项目.

Eq. 1.



1 结果与讨论

1.1 合成方法与条件的选择

本实验以合成目标化合物 **2a** 为例, 分别考察了乙酸酐用量、微波辐射功率对反应的影响。

1.1.1 乙酸酐用量对产率的影响

乙酸酐既是反应物又是溶剂, 固定微波辐射功率为 200 W、其它两种反应物 α -溴代酮和硫脲的量均为 1 mmol, 考察乙酸酐用量对产率的影响。依次改变乙酸酐用量分别为 1, 2, 3, 4, 5, 6 mL, 所得产率分别是 82.1%, 84.8%, 89.9%, 89.0%, 87.5%, 76.6%。由此可知, 乙酸酐的量为 3 mL (31.7 mmol) 时产率最高。乙酸酐的量小于 3 mL 时反应物不能完全溶解, 大于 3 mL 时, 反应物浓度减小降低分子间的有效碰撞几率, 因此两种情况下均可导致产率降低。故选择乙酸酐用量 3 mL 为最佳。

1.1.2 微波辐射功率对产率的影响

固定其他条件不变(同实验方法), 依次改变微波辐射功率分别为 100, 150, 200, 250, 300 W, 所得产率分别是 79.8%, 84.9%, 89.7%, 87.9%, 85.5%。由此可见, 微波辐射功率在一定范围内, 随着功率的增大产率提高, 当功率达到 200 W 时, 产率达到最高, 再增大功率产率略有降低, 这可能是由于功率过大会导致某些副反应的发生, 故选择最佳辐射功率为 200 W。

综上所述可知: 以 α -溴代酮、硫脲和乙酸酐为原料, 微波辐射下一锅法合成 2-乙酰氨基噻唑衍生物的最佳条件为: $n(\alpha\text{-溴代酮}) : n(\text{硫脲}) : n(\text{乙酸酐}) = 1 : 1 : 31.7$, 微波辐射功率为 200 W。

1.1.3 微波辐射与常规加热对反应的影响比较

选定 α -溴代酮、硫脲和乙酸酐的量同实验方法, 分别采用常规加热回流和微波辐射回流一锅法合成 **2a**, 实验发现, 常规加热回流需 1 h 反应才能完成, 产率为 77.2%。而微波辐射(200 W 时)仅需 8 min 反应就可完成, 产率为 89.9%, 由此可见微波可显著的提高该反应的速率和产率。

1.2 谱图解析

在 IR 谱中, 化合物在 3451~3531 cm⁻¹ 范围内出现的弱吸收峰归属为 N—H 的伸缩振动; 3058~3155 cm⁻¹ 范围内出现的吸收峰归属为芳环 C—H 的伸缩振动; 在 2967~2986 cm⁻¹ 出现的吸收峰为 CH₃ 的 C—H 的伸缩振动, 在 1697~1722 cm⁻¹ 范围内出现的强吸收峰归属为 C=O 的伸缩振动, 1618~1646 和 1560~1572 cm⁻¹ 范围内出现的中强吸收峰归属为芳环 C=C 或芳杂环 C=N 骨架振动吸收峰, 729~773 cm⁻¹ 范围内的中等强度吸收峰为噻唑环上 C—S—C 的特征吸收峰。

在 ¹H NMR 谱中, NH 的吸收峰在 δ 12.22~12.31 范围内, 在 δ 6.59~7.66 之间出现的多重峰为芳环上的质子吸收峰, 在 δ 2.18~2.23 出现的单峰为 COCH₃ 的质子吸收峰。

1.3 生物活性

普筛浓度为 25 mg/L(溶剂 DMF), 受试作物病菌为: 马铃薯疮痂病菌(I)、葡萄白腐病菌(II)、小麦根腐病菌(III)、小麦赤霉病菌(IV)和水稻白叶枯病菌(V)。试验结果表明部分目标化合物具有较好的抑菌活性, 结果见表 1。

抑菌率 = (抑菌圈直径 - 0.5 / 培养皿直径 - 0.5) × 100%

表 1 化合物 **2a~2h** 的抑菌活性

Table 1 Antibacterial activities of compounds **2a~2h**

Compd.	Inhibition rate ^a /%				
	I	II	III	IV	V
2a	5.1	8.3	9.4	5.3	0
2b	0	0	0	0	0
2c	6.2	10.6	15.7	34.6	0
2d	5	0	0	0	0
2e	7.5	17.3	28.2	37.6	0
2f	0	7.8	6.9	6.2	0
2g	0	21.7	16.5	0	0
2h	0	7.6	8.5	0	0

^a 滤纸片直径为 0.5 cm。

2 实验部分

2.1 仪器及试剂

NJL07-3 型实验专用微波炉; X-4 型精密显微熔点测定仪(温度计未校正); WQF-510 型红外光谱仪(KBr 压片); Perkin-Elmer 2400 型元素分析仪; BRUKER AC-P600 (600 MHz)型核磁共振仪(DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 为内标)。所用试剂为化学纯或分析纯。

2.2 目标化合物 **2a~2h** 的合成

将 1 mmol α -溴代酮, 1 mmol 硫脲和 3 mL 乙酸酐在 25 mL 圆底烧瓶中混合均匀, 置于装有回流冷凝管的微波炉中, 200 W 辐射 5~15 min (TLC 跟踪), 反应完全后,

冷却,析出晶体,抽滤,用乙醇-水($V:V=1:4$)重结晶,得目标化合物 **2a~2h**。

2-乙酰氨基-4-苯基噻唑(**2a**): 产率 89.8%(文献值^[9] 88.8%), 反应时间: 8 min. 白色固体, m.p. 209.4~210.5 °C(文献值^[9] 208~210 °C); ¹H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ : 1.82 (s, 3H, COCH₃), 7.31~7.33 (m, 1H, ArH), 7.41 (s, 1H, thiazole-H), 7.51~7.56 (m, 2H, ArH), 7.82~7.84 (m, 2H, ArH), 12.27 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3507, 3120, 2987, 1648, 1592, 1287, 745 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₁H₁₀N₂OS: C 60.53, H 4.62, N 12.83; found C 60.63, H 4.70, N 12.73.

2-乙酰氨基-4-对甲基苯基噻唑(**2b**): 产率 80.7%(文献值^[9] 81.0%), 反应时间: 5 min. 白色固体, m.p. 202.5~203.9 °C(文献值^[9] 204~206 °C); ¹H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ : 1.98 (s, 3H, COCH₃), 2.38 (s, 3H, CH₃), 7.32~7.39 (m, 2H, ArH), 7.52 (s, 1H, thiazole-H), 7.71~7.78 (m, 2H, ArH), 12.24 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3518, 3152, 2958, 1653, 1578, 1302, 758 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₂H₁₂N₂OS: C 62.04, H 5.21, N 12.06; found C 62.11, H 5.28, N 12.21.

2-乙酰氨基-4-对甲氧基苯基噻唑(**2c**): 产率 85.2%(文献值^[9] 78.8%), 反应时间: 8 min. 白色固体, m.p. 283.4~284.8 °C(文献值^[8] 287~288 °C); ¹H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ : 1.82 (s, 3H, COCH₃), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 7.01~7.08 (m, 2H, ArH), 7.12 (s, 1H, thiazole-H), 7.73~7.79 (m, 2H, ArH), 12.02 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3489, 3143, 2976, 1646, 1562, 1304, 763 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₂H₁₂N₂O₂S: C 58.05, H 4.87, N 11.28; found C 58.10, H 4.83, N 11.36.

2-乙酰氨基-4-对羟基苯基噻唑(**2d**): 产率 76.7%(文献值^[9] 71.5%), 反应时间: 10 min. 白色固体, m.p. 235.2~237.6 °C(文献值^[8] 235~237 °C); ¹H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ : 2.18 (s, 3H, COCH₃), 7.12~7.23 (m, 2H, ArH), 7.37 (s, 1H, thiazole-H), 7.65~7.73 (m, 2H, ArH), 9.56 (s, 1H, OH), 12.18 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3491, 3175, 3013, 1669, 1492, 1312, 757 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₁H₁₀N₂O₂S: C 56.39, H 4.30, N 11.96; found C 56.48, H 4.42, N 11.82.

2-乙酰氨基-4-对氯苯基噻唑(**2e**): 产率 86.3%(文献值^[9] 52.4%), 反应时间: 8 min. 白色固体, m.p. 252.6~254.2 °C(文献值^[8] 254~255 °C); ¹H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ : 2.15 (s, 3H, COCH₃), 7.40~7.48 (m, 2H, ArH), 7.55 (s, 1H, thiazole-H), 7.83~7.88 (m, 2H, ArH), 12.16 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3512, 3169, 2986, 1652, 1504, 1314, 806 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₁H₉N₂OS-Cl: C 52.28, H 3.59, N 11.08; found C 52.17, H 3.72, N 11.16.

2-乙酰氨基-4-对硝基苯基噻唑(**2f**): 产率 97.6%(文献值^[9] 75.0%), 反应时间: 5 min. 白色固体, m.p. 303.8~305.7 °C(文献值^[8] 306~307 °C); ¹H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ : 2.18 (s, 3H, COCH₃), 7.92~7.97 (m, 2H, ArH), 7.83 (s, 1H, thiazole-H), 7.87~7.92 (m, 2H, ArH), 12.23 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3484, 3162, 3025, 1639, 1554, 1352, 785 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₁H₉N₃O₃S: C 50.18, H 3.45, N 15.96; found C 50.25, H 3.34, N 15.82.

2-乙酰氨基-4-(香豆素-3-基)噻唑(**2g**): 产率 83.5%, 反应时间: 10 min. 淡黄色固体, m.p. 203.2~204.8 °C(文献值^[10] 205 °C); ¹H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ : 2.18 (s, 3H, COCH₃), 7.40~7.43 (m, 2H, ArH), 7.64~7.66 (m, 2H, ArH), 7.97 (s, 1H, thiazole-H), 8.58 (s, 1H, PhCH=), 12.31 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3451, 3155, 2986, 1716, 1645, 1572, 754 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₄H₁₀N₂O₃S: C 58.73, H 3.52, N 9.78; found C 58.62, H 3.50, N 9.75.

2-乙酰氨基-4-(8-甲氧基香豆素-3-基)噻唑(**2h**): 产率 78.8%, 反应时间: 12 min; 白色固体, m.p. 182.7~183.6 °C(文献值^[10] 185 °C); ¹H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ : 2.18 (s, 3H, COCH₃), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 6.59~6.61 (m, 3H, ArH), 7.76 (s, 1H, thiazole-H), 8.42 (s, 1H, PhCH=), 12.22 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3517, 3058, 2967, 1697, 1618, 1560, 773 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₅H₁₂N₂O₄S: C 56.95, H 3.82, N 8.86; found C 56.87, H 3.75, N 8.83.

References

- [1] Lin, Y. F.; Hu, W. X.; Yang, Z. Y.; Wang, L. G. *J. Zhejiang Univ. Technol.* **2007**, 35, 27 (in Chinese). (林燕芳, 胡惟孝, 杨忠愚, 王列岗, 浙江工业大学学报, **2007**, 35, 27.)
- [2] Yuan, M. Y.; Zhang, D. N.; Yan, H. F.; Liu, W. H.; Li, D. F.; Zhang, Y. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 1930 (in Chinese). (袁明月, 张冬暖, 闫红飞, 刘伟华, 李德富, 张英群, 有机化学, **2011**, 31, 1930.)
- [3] Luo, X. Y.; Ren, Y. G.; Huang, M. Z. *Pestic. Res. Appl.* **2006**, 10, 5 (in Chinese). (罗晓艳, 任叶果, 黄明智, 农药研究与应用, **2006**, 10, 5.)
- [4] Sun, X. J.; Zhou, J. F. *J. Anhui Agric. Sci.* **2008**, 36, 14389 (in Chinese). (孙小军, 周建峰, 安徽农业科学, **2008**, 36, 14389.)
- [5] Hassan, H. M.; Kora, F. A.; El-Haddad, A. F.; El-Naggar, A. M.; Abdel-Kader, M. *Acta Pharm.* **1997**, 47, 159.
- [6] Panhekar, D. Y.; Ghiya, B. J. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 5, 159.
- [7] Trivedi, V.; Rao, J. T. *J. Inst. Chem.* **1997**, 69, 75.
- [8] King, L. C.; Hlavacek, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3722.
- [9] Bonilla, P. M.; Cardena, A. P.; Marmol, E. Q.; Tellez, L. A.; Mena, G. J. *Heteroat. Chem.* **2006**, 17, 254.
- [10] Ramanna, S.; Rajeswar, R. V.; Surya, K. T.; Padmanabha, R. T. V. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1995**, 107, 197.

(Zhao, X.)