

新型含 1,3,4-噻二唑的硫脲化合物的合成及除草活性

孙召慧^a 黄伟^a 贡云芸^a 蓝健^a 刘幸海^a
 翁建全^a 李永曙^a 谭成侠^{*,a}

(^a 浙江工业大学化学工程与材料学院 杭州 310014)

摘要 为了寻找较高生物活性的农药先导化合物, 将 1,3,4-噻二唑类与硫脲类结构进行拼接, 设计合成了 18 个未见报道的含 1,3,4-噻二唑的 1-甲基-环己基酰基硫脲类化合物, 目标化合物均通过 ¹H NMR 和 MS 确证, 同时对化合物进行了初步除草活性测试. 活性测试结果表明, 在浓度为 200 g ai/ha 时, 所有化合物均表现出一定的除草活性. **5b** 对稗草、狗尾草、马唐、反枝苋和鳢肠均有 90% 的芽前抑制率, 对稗草和鳢肠的芽后抑制率分别为 90% 和 95%; **5e** 对芥菜/苘麻芽前和鳢肠的芽前芽后抑制率均为 100%.

关键词 酰基硫脲; 1,3,4-噻二唑; 合成; 除草活性

Synthesis and Herbicidal Activity of New 1,3,4-Thiadiazols Sulfoarea Derivative

Sun, Zhaohui^a Huang, Wei^a Gong, Yunyun^a Lan, Jian^a Liu, Xinghai^a
 Weng, Jianquan^a Li, Yongshu^a Tan, Chengxia^{*,a}

(^a College of Chemical Engineering and Materials Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract To find new pesticidal lead compounds with high bioactivity, 18 acylthioureas contain 1,3,4-thiadiazols were obtained by condensation between acyl isothiocyanate and 1,3,4-thiadiazols. Their structures were confirmed by ¹H NMR and MS. The herbicidal activities of these compounds were evaluated. All the compounds have herbicidal activity at 200 g ai/ha. The bioassay results showed that compound **5b** had 90% inhibitory effect against *Echinochloa crusgalli*, *Setaria viridis*, *Digitaria sanguinalis*, *Amaranthus retroflexus* and *Eclipta prostrata* at 200 g ai/ha in pre-emergence condition and 90% and 95% against *Echinochloa crusgalli* and *Eclipta prostrata* at 200 g ai/ha in post-emergence condition, respectively; and compound **5e** had 100% inhibitory effect against *Echinochloa crusgalli*, *Setaria viridis*, *Digitaria sanguinalis* and *Amaranthus retroflexus* at 200 g ai/ha in post-emergence and post-emergence condition.

Keywords acyl thiourea; 1,3,4-thiadiazol; synthesis; herbicidal activity

近年来, 杂环类农药以其灵活多变的结构和低毒、高活性而与未来农药发展的要求相适应, 成为化学农药发展的主要趋势, 而含氮杂环在农药研究中占有非常重要的地位^[1]. 酰基硫脲也是含有氧、氮、硫杂原子的化合物, 其衍生物是一类重要的有机化工中间体, 不仅如此, 广谱的生物活性和良好的理化性能使得它又被广泛应用于农药、医药、高分子、临床医学、环境监测、航天、生物科技以及日化行业等各个领域^[2]. 从 20 世纪 60 年末, 托布津和甲基托布津作为高效、低毒杀菌剂投放

市场以来, 人们已经相继开发出包括杀菌剂代菌灵、杀虫剂螟蛉畏、杀螨剂杀螨隆、植物生长调节剂吡苯硫脲、杀鼠剂安妥、抗甲状腺药物卡比马唑等等多种医药和农药. 1976 年, George 等^[3]报道合成的含噻二唑杂环的硫脲化合物对番茄晚疫病、水稻稻瘟病和镰刀霉根腐病、腐霉猝倒病、黄萎病都有着强烈的抑制活性. 最早在 1955 年由 Dyson 等^[4]报道以硫代光气和胺为起始原料两步缩合得到硫脲类化合物. 而 1,3,4-噻二唑作为噻二唑杂环中重要的一员, 是一类重要的化工中间体, 由于分子内

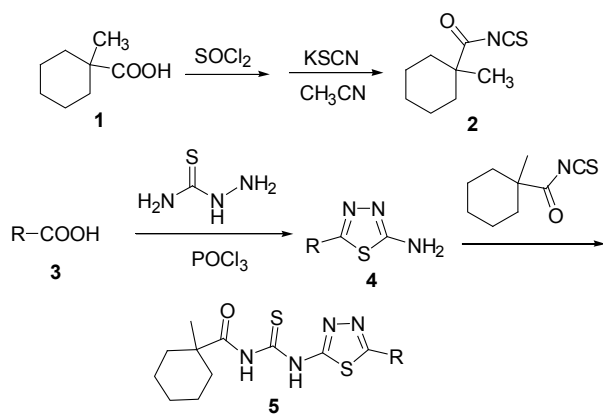
* E-mail: tanchengxia@zjut.edu.cn

Received June 19, 2013; revised July 19, 2013; published online August 13, 2013.

Project supported by the National Key Technologies R & D Program (No. 2011BAE06B03-01) and the Key Innovation Team of Science and Technology in Zhejiang Province (No. 2010R50018).

“十二五”国家科技攻关计划(No. 2011BAE06B03-01)和浙江省重点科技创新团队(No. 2010R50018)资助项目.

C=S=N 这一基本骨架能作为活性中心, 与生物体中某些金属离子进行螯合, 使得它具有良好的细胞穿透能力, 因而可以进入靶标细胞内, 更好的发挥其生物活性. 不仅如此, 1,3,4-噻二唑还具有杀虫^[3~5]、除草^[6,7]、杀菌^[8~10]、植物生长^[11,12]等农用生物活性, 同时也还具有抗病毒、抗 HIV、抗癌、抗惊厥^[13~18]等医用生物活性. 为了寻找高活性的先导化合物, 本文采用活性拼接原理, 将 1,3,4-噻二唑类与硫脲类结构进行拼接, 设计合成出 18 个未见报道的含 1,3,4-噻二唑的 1-甲基-环己基酰基硫脲类化合物, 所合成化合物均通过 ¹H NMR 和 MS 确证. 合成路线见 Scheme 1, 化合物列表见表 1.



Scheme 1

表 1 化合物 5a~5r
Table 1 Products of 5a~5r

Compd.	R	Compd.	R
5a	C ₆ H ₅	5j	2,3,4,5-F ₄ C ₆ H
5b	H	5k	2-Furyl
5c	CH ₃	5l	2,3,5,6-F ₄ C ₆ H
5d	Et	5m	2-CH ₃ OC ₆ H ₄
5e	COOH	5n	2,4,5-F ₃ C ₆ H ₂
5f	SH	5o	3-CH ₃ OC ₆ H ₄
5g	1-Methyl cyclohexyl	5p	3-FC ₆ H ₄
5h	<i>n</i> -Pr	5q	3-NO ₂ C ₆ H ₄
5i	2-CF ₃ C ₆ H ₃	5r	2-IC ₆ H ₄

1 结果与讨论

1.1 合成及波谱数据

2-氨基-5-取代基-1,3,4-噻二唑的合成路线比较成熟, 通常是酸与氨基硫脲在酸性条件下直接关环所得, 所采用的环合试剂主要有三氯氧磷、浓硫酸、浓磷酸、浓盐酸甚至醋酸等^[19~21]. 在调节 pH 时, 一般调至 pH=8~9, pH 过低不足以让胺全部析出来, pH 过高也会使得胺在碱性条件下开环水解, 降低收率.

2-氨基-5-取代基-1,3,4-噻二唑与酰基异硫氰酸酯反应是亲核加成反应, 这一亲核取代反应同为竞争反应. 为了避免副产物酰胺的生成, 采用非质子的极性溶剂乙

腈, 在 70~75 °C 下回流反应, 一方面适当升高温度能够加快反应速度, 另一方面还能够增加原料的溶解度使反应在均相中进行. 此外, 调整噻二唑与酰基异硫氰酸酯的比例, 使酰基异硫氰酸酯略微过量, 因为噻二唑的极性较大在后处理阶段难以除掉, 而酰基异硫氰酸酯直接由溶剂洗涤可以去除.

所得目标化合物的 ¹H NMR 波谱数据总结其规律如下:

(1) 其中甲基环己环的共振信号都出现在 δ 1.0~2.0 之间, 化学位移 δ 1.3 附近出现一个尖锐的单峰, 归属于甲基环己环的 CH₃; 化学位移 δ 1.5~2.0 之间的两处多重峰, 其中化学位移 δ 2.0 附近的多重峰归属于环己基 c 处的碳氢, 化学位移 δ 1.5 附近的多重峰则归属于环己基对称的 4 处碳氢.

(2) 在化学位移 δ 6.0~8.0 之间还会出现归属于芳环氢的信号, 且该处信号的裂分情况与芳环上取代基的个数和位置基本吻合.

(3) 在低场的活泼 H 区域内, 大多数谱图只出现了 1 个活泼氢的信号, 有的化合物化学位移在 δ 10.0~11.0 之间出现, 部分在 δ 14.0 附近出现.

1.2 生物活性

标题化合物委托国家南方农药创制中心浙江基地生测部测定了对稗草(*Echinochloa crusgalli*)、狗尾草(*Setaria viridis*)、马唐(*Digitaria sanguinalis*)、芥菜/苘麻(*Brassica juncea/Abutilon theophrasti*)、反枝苋(*Amaranthus retroflexus*)、鳢肠(*Eclipta prostrata*)的植株生长抑制. 测定结果列于表 2. 由表 2 可知, 所有化合物均表现一定的除草活性. 化合物 5b 对稗草、狗尾草、马唐、反枝苋和鳢肠均有 90% 的芽前抑制率, 对稗草和鳢肠芽的芽后抑制率分别为 90% 和 95%; 5e 对芥菜/苘麻芽前和鳢肠的芽前芽后抑制率为 100%, 对稗草、马唐、狗尾草、反枝苋的芽前抑制率为 90%, 对稗草和芥菜/苘麻也有 90% 的芽后抑制率; 5i 对稗草芽前芽后、狗尾草、马唐、芥菜/苘麻、反枝苋芽前均有 90% 的抑制率.

2 结论

本文以 1-甲基环己甲酸为起始原料, 与氨基硫脲在酸性条件下直接关环, 得 5-取代基-2-氨基-1,3,4-噻二唑, 进一步与原料 1-甲基环己基酰基异硫氰酸酯反应, 设计合成出 18 个未见报道的含 1,3,4-噻二唑的 1-甲基-环己基酰基硫脲类化合物, 并对该系列化合物测试了熔点, 通过 ¹H NMR 和 MS 进行了结构表征. 对于化合物的除草活性而言, 其原因可能是引入了 1,3,4-噻二唑环, 其中, 当 R 基团为非芳香环基团时, 随着 R 基团的供电子作用的增强, 活性呈一定的下降趋势, 同时, 当 R 基团

表 2 化合物的除草活性(200 g ai/ha)
Table 2 Herbicidal activity of compounds(200 g ai/ha)

化合物	稗草		狗尾草		马唐		芥菜/苘麻		反枝苋		鳢肠	
	芽前	芽后	芽前	芽后	芽前	芽后	芽前	芽后	芽前	芽后	芽前	芽后
5a	85	70	80	70	80	70	90	80	80	60	90	80
5b	90	90	90	80	85	70	90	85	90	70	95	90
5c	70	50	80	60	70	50	80	70	80	60	70	60
5d	90	90	80	70	80	70	90	70	90	70	90	80
5e	90	90	90	80	90	80	100	90	90	80	100	100
5f	80	70	80	70	80	70	90	90	90	70	90	90
5g	80	70	80	70	80	70	80	70	80	70	80	80
5h	80	80	80	70	80	70	90	80	80	70	90	90
5i	90	90	90	85	90	80	90	80	90	70	90	90
5j	90	80	80	70	80	80	80	70	80	60	90	90
5k	100	90	90	85	90	85	90	90	90	85	90	90
5l	90	70	90	60	80	60	80	70	80	60	90	80
5m	90	80	90	70	90	70	85	80	80	70	90	90
5n	90	80	90	80	90	75	85	80	80	70	90	80
5o	80	70	90	80	85	90	90	80	80	60	90	90
5p	90	70	80	70	80	70	80	80	80	70	90	80
5q	80	80	80	60	80	70	90	80	80	60	90	85
5r	90	90	90	85	90	80	90	80	90	70	90	90
异丙酯草醚	95	95	50	0	100	90	90	20	80	20	80	50

的空间体积也可能会阻碍药效的发挥,如COOH活性最佳,而SH作为强供电子基活性相对低了许多,1-甲基环己基由于空间位阻的影响活性普遍低于同类型的脂肪族基团;当R基团为芳香基团时,带取代基的芳香环普遍高于苯环,具有吸电子作用的芳香杂环(如呋喃环)也高于苯环,并且可能会有随着杂环本身吸电子作用增强活性得到增强的规律,此外,当取代基位于芳香环2位时,普遍大于3位和4位,且不受吸电子和供电子的影响,当取代基为单一取代或者多取代时,对活性的影响不是很大。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

主要仪器:熔点测定仪(北京泰克有限公司 X-4,温度计未矫正);核磁共振仪(美国 Varian 500(TMS 内标));质谱仪(LCQ-Advantage);旋转蒸发器 IKA-RV10;恒速搅拌器(上海申胜生物技术有限公司);MP200B 型电子天平(上海永亨光学仪器制造有限公司);SHB-111A 型循环水式多用真空泵(上海豫康科教仪器设备有限公司);DLSB-3006 型低温冷却液循环泵(杭州大卫科教仪器有限公司)。

主要试剂:氯仿、硫氰酸钾、乙腈(P₂O₅ 经无水处理)、二氯亚砷、乙醇、氨基硫脲、浓盐酸、三氯氧磷、取代脂肪酸、取代芳酸均为市售 AR 级。

3.2 化合物的合成

3.2.1 1-甲基环己基酰基异硫氰酸酯的合成

向 50 mL 单口烧瓶中加入 7.1 g (0.05 mol) 1-甲基环己基羧酸和 11.9 g (0.1 mol) SOCl₂, 室温反应 1 h, 然后回流反应 2 h. 反应结束后, 除去多余二氯亚砷, 得浅黄色透明液体, 不经处理, 密封保存备用。

在 100 mL 三口烧瓶中加入 20 mL 乙腈和 7.28 g (0.075 mol) KSCN, 开启搅拌, 升温 70~75 °C, 缓慢滴加上述酰氯的乙腈溶液 20 mL, 滴毕, 继续反应 1 h. 抽滤, 除去 KCl, 得桔红色透明液体, 不经处理, 密封保存备用。

3.2.2 5-取代基-2-氨基-1,3,4-噻二唑的合成

向 100 mL 单口瓶中依次加入 7.32 g (0.06 mol) 苯甲酸、4.55 g (0.05 mol) 氨基硫脲、23 g 三氯氧磷(0.15 mol) 和 30 mL 1,4-二氧六环, 回流 2~3 h, 冷却至室温, 搅拌下小心加入 10 mL 水, 继续升温回流 4h, 冷却至室温, 用稀 NaOH 溶液调节 pH=8~9, 冰浴中静置 30 min, 析出大量固体, 抽滤、洗涤、干燥, 即得粗品, 粗品用乙醇-水-DMF 混合溶剂重结晶, 得到浅黄色粉末。

3.2.3 目标化合物的合成

以目标化合物 5a 为例: 在 100 mL 单口瓶中依次加入 0.005 mol 的 5-苯基-2-氨基-1,3,4-噻二唑和含有 0.006 mol 的 1-甲基环己基酰基异硫氰酸酯的乙腈溶液 20 mL, 升温至 70~75 °C 进行回流反应, TLC 检测原料点消失, 停止反应, 脱溶除去溶剂, 剩余物用氯仿-乙醇重结晶,

得纯品。采用同样的方法合成了化合物 **5b**~**5r**。

N-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)-*N'*-(1-甲基环己基酰基)硫脲(**5a**): 浅黄色粉末, 产率 87%. m.p. 198~199 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.19 (s, 1H, CONH), 8.02~7.91 (m, 2H, PhH), 7.52~7.48 (m, 3H, PhH), 2.20~2.11 (m, 2H), 1.70~1.48 (m, 8H), 1.39 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3405, 3134, 1680, 1293, 1524, 1455, 1437 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 300.0 $[\text{M}-\text{H}_2\text{NCS}]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}_2$: C 56.64, H 5.59, N 15.54; found C 56.60, H 5.61, N 15.57.

N-(1,3,4-噻二唑-2-基)-*N'*-(1-甲基环己基酰基)硫脲(**5b**): 白色晶体, 产率 69%. m.p. 165~167 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 14.13 (s, 1H, CH), 10.31 (s, 1H, CONH), 2.06~1.94 (m, 2H), 1.56~1.44 (m, 8H), 1.30 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3400, 3155, 3134, 1683, 1293 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 224.0 $[\text{M}-\text{H}_2\text{NCS}]^-$, 283.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}_2$: C 46.45, H 5.67, N 19.70; found C 46.42, H 5.63, N 19.72.

N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-*N'*-(1-甲基环己基酰基)硫脲(**5c**): 白色晶体, 产率 52%. m.p. 174~176 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.36 (s, 1H, CONH), 2.70 (s, 3H, CH_3), 2.18~1.98 (m, 2H), 1.65~1.40 (m, 8H), 1.33 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3425, 3118, 1683, 1290 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 238.0 $[\text{M}-\text{H}_2\text{NCS}]^-$, 281.0 $[\text{M}-2\text{H}-\text{CH}_3]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}_2$: C 48.30, H 6.08, N 18.77; found C 48.27, H 6.04, N 18.79.

N-(5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-*N'*-(1-甲基环己基酰基)硫脲(**5d**): 白色晶体, 产率 58%. m.p. 146~147 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.48 (s, 1H, CONH), 3.06 (q, $J=8.0$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 2.19~2.01 (m, 2H), 1.65~1.46 (m, 8H), 1.44~1.39 (m, 3H, CH_2CH_3), 1.34 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3436, 3136, 2928, 1676, 1292 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 273.0 $[\text{M}-2\text{H}-\text{H}_2\text{NCS}+\text{Na}]^-$, 334.0 $[\text{M}-\text{H}+\text{Na}]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}_2$: C 49.97, H 6.45, N 17.93; found C 49.98, H 6.47, N 17.90.

N-(5-羧基-1,3,4-噻二唑-2-基)-*N'*-(1-甲基环己基酰基)硫脲(**5e**): 白色粉末, 产率 66%. m.p. 189~190 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.68 (s, 1H, CONH), 8.83 (s, 1H, COOH), 2.21~2.09 (m, 2H), 1.68~1.40 (m, 8H), 1.37 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3450, 3116, 1765, 1682, 1294, 927 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 224.0 $[\text{M}-\text{H}_2\text{NCS}-\text{CO}_2]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$: C 43.89, H 4.91, N 17.06; found C 43.90, H 4.92, N 17.03.

N-(5-巯基-1,3,4-噻二唑-2-基)-*N'*-(1-甲基环己基酰基)硫脲(**5f**): 白色粉末, 产率 53%. m.p. 185~186 °C;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 14.12 (s, 1H, SH), 8.83 (s, 1H, CONH), 2.11~1.91 (m, 2H), 1.59~1.38 (m, 8H), 1.31 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3356, 3170, 1683, 1291 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 224.0 $[\text{M}-\text{H}_2\text{NCS}-\text{S}]^-$, 283.0 $[\text{M}-\text{HS}]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}_3$: C 41.75, H 5.10, N 17.70; found C 41.72, H 5.13, N 17.71.

N-[5-(1-甲基环己基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-*N'*-(1-甲基环己基酰基)硫脲(**5g**): 黄色粉末, 产率 83%. m.p. 145~150 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.19 (s, 1H, CONH), 8.02~7.91 (m, 2H, PhH), 7.52~7.48 (m, 3H, PhH), 2.20~2.11 (m, 2H), 1.70~1.48 (m, 8H), 1.39 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3403, 3145, 1684, 1289 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 320.0 $[\text{M}-\text{H}_2\text{NCS}]^-$, 379.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OS}_2$: C 56.81, H 7.42, N 14.72; found C 56.79, H 7.40, N 14.75.

N-(5-正丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-*N'*-(1-甲基环己基酰基)硫脲(**5h**): 米白色粉末, 产率 50%. m.p. 128~129 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.13 (s, 1H, CONH), 3.01 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.13~2.03 (m, 2H), 1.80~1.89 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.66~1.37 (m, 8H), 1.32 (s, 3H, CH_3), 1.04 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); IR (KBr) ν : 3355, 3132, 1678, 1295 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 266.0 $[\text{M}-\text{H}_2\text{NCS}]^-$, 348.0 $[\text{M}-\text{H}+\text{Na}]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}_2$: C 51.50, H 6.79, N 17.16; found C 51.48, H 6.81, N 17.14.

N-[5-(2-三氟甲基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-*N'*-(1-甲基环己基酰基)硫脲(**5i**): 橙黄色粉末, 产率 53%. m.p. 153~156 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.32 (s, 1H, CONH), 7.90~7.83 (m, 1H, PhH), 7.72~7.63 (m, 3H, PhH), 2.22~2.07 (m, 2H), 1.65~1.45 (m, 8H), 1.37 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3407, 3130, 1681, 1524, 1428, 1423, 1294 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 283.0 $[\text{M}-(2-\text{CF}_3\text{Ph})]^-$, 348.0 $[\text{M}-\text{H}_2\text{NCS}]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}_2$: C 50.45, H 4.47, N 13.08; found C 50.47, H 4.44, N 13.11.

N-[5-(2,3,4,5-四氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-*N'*-(1-甲基环己基酰基)硫脲(**5j**): 白色粉末, 产率 51%. m.p. 217~218 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.95 (s, 1H, CONH), 8.11~7.84 (m, 1H, PhH), 2.25~2.12 (m, 2H), 1.65~1.49 (m, 8H), 1.43 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3305, 3126, 1680, 1530, 1426, 1423, 1293 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 372.0 $[\text{M}-\text{H}_2\text{NCS}]^-$, 431.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_4\text{OS}_2$: C 47.21, H 3.73, N 12.96; found C 47.19, H 3.70, N 12.98.

N-[5-(2-呋喃)-1,3,4-噻二唑-2-基]-*N'*-(1-甲基环己基酰基)硫脲(**5k**): 黄色粉末, 产率 77%. m.p. 190~193 °C;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.89 (s, 1H, CONH), 7.59 (dd, $J=2.0, 1.0$ Hz, 1H, furan-H), 7.06 (dd, $J=4.0, 1.0$ Hz, 1H, furan-H), 6.57 (dd, $J=4.0, 2.0$ Hz, 1H, furan-H), 2.21~2.09 (m, 2H), 1.68~1.48 (m, 8H), 1.40 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3389, 3131, 1681, 1290 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 290.0 $[\text{M}-\text{H}_2\text{NCS}]^-$, 372.0 $[\text{M}-\text{H}+\text{Na}]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$: C 51.41, H 5.18, N 15.99; found C 51.43, H 5.20, N 16.00.

N-[5-(2,3,5,6-四氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-*N'*-(1-甲基环己基酰基)硫脲(**5l**): 白色粉末, 产率 78%. m.p. 212~214 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 11.18 (s, 1H, CONH), 7.24 (ddd, $J=9.0, 7.0, 2.0$ Hz, 1H, PhH), 2.42~2.05 (m, 2H), 1.71~1.48 (m, 8H), 1.42 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3345, 3146, 1680, 1527, 1452, 1435, 1293 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 372.0 $[\text{M}-\text{H}_2\text{NCS}]^-$, 431.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 454.0 $[\text{M}-\text{H}+\text{Na}]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$: C 47.21, H 3.73, N 12.96; found C 47.20, H 3.71, N 12.99.

N-[5-(2-甲氧基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-*N'*-(1-甲基环己基酰基)硫脲(**5m**): 白色粉末, 产率 58%. m.p. 167~170 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 11.31 (s, 1H, CONH), 8.43 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H, PhH), 7.46 (ddd, $J=9.0, 8.0, 5.0$ Hz, 1H, PhH), 7.14~7.10 (m, 1H, PhH), 7.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, PhH), 4.05 (s, 3H, OCH_3), 2.29~2.18 (m, 2H), 1.73~1.48 (m, 8H), 1.46 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3375, 3126, 1678, 1560, 1460, 1423, 1293 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 328.0 $[\text{M}-\text{H}_2\text{NCS}]^-$, 400.0 $[\text{M}-\text{H}+\text{Na}]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$: C 55.36, H 5.68, N 14.35; found C 55.34, H 5.70, N 14.37.

N-[5-(2,4,5-三氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-*N'*-(1-甲基环己基酰基)硫脲(**5n**): 浅黄色粉末, 产率 64%. m.p. 176~177 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.83 (s, 1H, CONH), 8.26 (ddd, $J=11.0, 9.0, 7.0$ Hz, 1H, PhH), 7.18~7.06 (m, 1H, PhH), 2.04~1.97 (m, 2H), 1.60~1.40 (m, 7H), 1.32 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3421, 3162, 1680, 1562, 1462, 1437, 1293 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 413.0 $[\text{M}+\text{Na}]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}_2$: C 49.26, H 4.13, N 13.52; found C 49.23, H 4.15, N 13.55.

N-[5-(3-甲氧基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-*N'*-(1-甲基环己基酰基)硫脲(**5o**): 白色晶体, 产率 49%. m.p. 203~206 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 11.01 (s, 1H, CONH), 7.79 (s, 1H, PhH), 7.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, PhH), 7.38 (dd, $J=10.0, 6.0$ Hz, 1H, PhH), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, PhH), 2.44 (s, 3H, OCH_3), 2.23~2.15 (m, 2H), 1.72~1.49 (m, 8H), 1.43 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3480, 3139,

1678, 1520, 1472, 1421, 1295 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 378.0 $[\text{M}-\text{H}_2\text{NCS}]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$: C 55.36, H 5.68, N 14.35; found C 55.35, H 5.71, N 14.34.

N-[5-(3-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-*N'*-(1-甲基环己基酰基)硫脲(**5p**): 浅黄色粉末, 产率 76%. m.p. 211~212 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.80 (s, 1H, CONH), 7.78~7.65 (m, 2H, PhH), 7.52~7.43 (m, 1H, PhH), 7.22~7.15 (m, 1H, PhH), 2.24~2.11 (m, 2H), 1.63~1.48 (m, 8H), 1.42 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3408, 3137, 1680, 1523, 1455, 1431, 1293 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 314.0 $[\text{M}-\text{H}_2\text{NCS}]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{OS}_2$: C 53.95, H 5.06, N 14.80; found C 53.92, H 5.08, N 14.82.

N-[5-(3-硝基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-*N'*-(1-甲基环己基酰基)硫脲(**5q**): 浅黄色粉末, 产率 81%. m.p. 222~224 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.81 (s, 1H, CONH), 8.40~8.35 (m, 2H, PhH), 8.16~8.11 (m, 2H, PhH), 2.31~1.99 (m, 2H), 1.71~1.49 (m, 4H), 1.43 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3407, 3126, 1680, 1525, 1456, 1427, 1293 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 345.0 $[\text{M}-\text{H}_2\text{NCS}]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{IN}_4\text{OS}_2$: C 50.35, H 4.72, N 17.27; found C 50.33, H 4.75, N 17.30.

N-[5-(2-碘苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-*N'*-(1-甲基环己基酰基)硫脲(**5r**): 灰色粉末, 产率 70%. m.p. 207~210 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.23 (s, 1H, CONH), 7.82~7.75 (m, 1H, PhH), 7.72~7.63 (m, 3H, PhH), 2.23~2.07 (m, 2H), 1.63~1.42 (m, 8H), 1.35 (s, 3H, CH_3); MS (ESI) m/z : 426.0 $[\text{M}-\text{H}_2\text{NCS}]^-$, 485.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

References

- [1] Zhang, Q.-L.; Yuan, Z.-L.; Zhang, Y.-Q.; Zhu, B.-X. *Acta Chim. Sinica* **2012**, 70, 357 (in Chinese). (张奇龙, 袁泽利, 张云黔, 朱必学, 化学学报, **2012**, 70, 357.)
- [2] Yao, J.-W.; He, Z.-P.; Chen, J.; Chen, D.-Q.; Sun, W.; Xu, W.-F. *Chin. J. Chem.* **2012**, 2423.
- [3] Crank, G.; Neville, M.; Ryden, R. *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 1024.
- [4] Ramadas, K.; Suresh, G.; Janarthanan, N.; Masilamani, S. *Pestic Sci.* **1998**, 52, 145.
- [5] Che, C.; Mao, S.-F.; Mu, C.-W. *Chin. J. Pestic.* **2002**, 4, 75 (in Chinese). (车超, 毛淑芬, 幕长炜, 农药学报, **2002**, 4, 75.)
- [6] Cai, A.; Xue, S.-J.; Bian, W.-D.; Yu, S.-R. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 1199 (in Chinese). (柴安, 薛思佳, 卞王东, 吁松瑞, 有机化学, **2008**, 28, 1199.)
- [7] Wang, T.-T.; Miao, W.-K.; Wu, S.-S.; Bing, G.-F.; Zhang, X.; Qin, Z.-F.; Yu, H.-B.; Qin, X.; Fang, J.-X. *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 959.
- [8] Saeed, E.; Alireza, F. *Chemistry (Rajkot, India)* **2005**, 2, 10.
- [9] Zhang, X.; Qin, Z.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, 26, 870 (in Chinese). (张欣, 覃章兰, 有机化学, **2006**, 26, 870.)
- [10] Kolavi, G.; Hegde, V.; Khazia, I. A.; Gadad, P. *Bioorg. Med. Chem.*

- 2006, 14, 3069.
- [11] Wang, Y.-G.; Cao, L.; Yang, J. *Chem. J. Chin. Univ.* **1999**, 20, 1903 (in Chinese).
(汪焱钢, 曹蕾, 杨军等, 高等学校化学学报, **1999**, 20, 1903.)
- [12] Wang, Y.-G.; Wang, Z.-Y.; Zhao, X.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, 24, 1606 (in Chinese).
(汪焱钢, 王子云, 赵新筠, 有机化学, **2004**, 24, 1606.)
- [13] Terzioglu, N.; Gursay, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 781.
- [14] Hu, G.-Q.; Zhang, Z.-Q.; Xu, Q.-T.; Huang, W.-L.; Wang, H. *Acta Chim. Sinica* **2004**, 62, 204 (in Chinese).
(胡国强, 张忠泉, 许启泰, 黄文龙, 汪海, 化学学报, **2004**, 62, 204.)
- [15] Song, B.-A.; Chen, C.-J.; Yang, S.; Jin, L.-H.; Xue, W.; Zhang, S.-M.; Zou, Z.-H.; Hu, D.-Y.; Liu, G. *Acta Chim. Sinica* **2005**, 63, 1720 (in Chinese).
(宋宝安, 陈才俊, 杨松, 金林红, 薛伟, 张素梅, 邹志辉, 胡德禹, 刘刚, 化学学报, **2005**, 63, 1720.)
- [16] Kolavi, G.; Hegde, V.; Khazia, I.A.; Gadad, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 3069.
- [17] Jatav, V.; Mishra, P.; Kashaw, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 1945.
- [18] Shi, Y.-P.; Chen, B.-Q.; Ma, J.; Liu, Y.-M.; Li, C.-W. *Acta Chim. Sinica* **2011**, 69, 2561 (in Chinese).
(史艳萍, 陈宝泉, 麻静, 刘玉明, 李彩文, 化学学报, **2011**, 69, 2561.)
- [19] Feng, X.-M.; Chen, S.; Huang, J.-S.; Zhang, Z.-Y. *Chem. J. Chin. Univ.* **1993**, 14, 65 (in Chinese).
(冯小明, 陈荣, 黄劲松, 张自义, 高等学校化学学报, **1993**, 14, 65.)
- [20] Le, Z.-G.; Ding, J.-H.; Yang, S.-J. *Chem. World* **2002**, 366 (in Chinese).
(乐长高, 丁健桦, 杨思金, 化学世界, **2002**, 366.)
- [21] Liu, Y.-T.; Zhou, Y.; Yin, D.-W. *Spec. Petrochem.* **2011**, 28, 61 (in Chinese).
(刘玉婷, 周英, 尹大伟, 精细石油化工, **2011**, 28, 61.)

(Cheng, F.)