

## 新型酰基硫脲及酰基脲的合成及其杀虫活性

徐志红<sup>a,b</sup> 刘斌<sup>a</sup> 董宏波<sup>a</sup> 王明安<sup>\*,a</sup><sup>(a)</sup> 中国农业大学应用化学系 北京 100193)<sup>(b)</sup> 长江大学农学院 荆州 434205)

**摘要** 以 5-(4-氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮、5-(4-氨基苄基)-2,4-咪唑啉二酮和 5-(4-氨基苯基)-2,4-咪唑啉二酮为原料, 分别与取代苯/吡啶甲酰基异氰酸/异硫氰酸酯反应合成了 15 个新型含 2,4-咪唑啉二酮杂环的酰基硫脲及酰基脲类化合物。它们的结构经 IR, <sup>1</sup>H NMR 和 HR-ESI-MS 的确证。以粘虫(*Mythimna separata*)、棉铃虫(*Helicoverpa armigera*)、玉米螟(*Ostrinia nubilalis*)、小菜蛾(*Plutella xylostella*)、蚜虫(*Aphis laburni*)和蚊幼虫(*Culex pipiens pallens*)为试虫测试了它们的生物活性, 结果表明部分化合物特别是 5-(4-氨基苯基)-2,4-咪唑啉二酮-2,4,6-三氯苯甲酰基硫脲(**4**)在 600 mg/L 测试浓度下对棉铃虫、玉米螟、小菜蛾的死亡率分别为 85%, 90%和 100%, 在 10 和 5 mg/L 测试浓度下对蚊幼虫的死亡率均为 100%, 表现出良好的杀虫活性。

**关键词** 5-(4-氨基苄基/苯基)-2,4-咪唑啉二酮; 酰基硫脲; 酰基脲; 合成; 杀虫活性

## Synthesis, Insecticidal Activity of New Benzoylthioureas and Benzoylureas

Xu, Zhihong<sup>a,b</sup> Liu, Bin<sup>a</sup> Dong, Hongbo<sup>a</sup> Wang, Mingan<sup>\*,a</sup><sup>(a)</sup> Department of Applied Chemistry, China Agricultural University, Beijing 100193)<sup>(b)</sup> College of Agriculture, Yangtze University, Jingzhou 434205)

**Abstract** Fifteen novel benzoylthioureas and benzoylureas containing hydantoin ring were synthesized by the reaction of 5-(4-aminophenyl)- and 5-(4-aminobenzyl)-hydantoin or 5-(4-aminobenzyl)-thiohydantoin with substituted benzoyl or pyridine-2-yl isocyanates and isothiocyanates, respectively. Their structures were characterized by the IR, <sup>1</sup>H NMR and HR-ESI-MS spectral data. Their bioactivities were evaluated with the insects *Mythimna separata*, *Helicoverpa armigera*, *Ostrinia nubilalis*, *Plutella xylostella*, *Aphis laburni* and *Culex pipiens pallens*. The results showed that 5-(4-aminophenyl)hydantoin-2,4,6-trichlorobenzoylthiourea (**4**) exhibit 85%, 90% and 100% mortality against *H. armigera*, *O. nubilalis* and *P. xylostella* at the concentration of 600 mg/L, 100% mortality against larva of *C. pipiens* at the concentration of 5 and 10 mg/L, respectively.

**Keywords** 5-(4-aminophenyl/benzyl)-hydantoin; benzoylthiourea; benzoylurea; synthesis; insecticidal activity

酰基硫脲及酰基脲因表现出良好的杀虫、杀菌、除草、抗病毒等生物活性, 近年来它们成为倍受关注的一类化合物, 特别是酰基脲类化合物中有数个如除虫脲、定虫隆、氟幼脲、氟铃脲、氟虫隆等已经开发为商品化的杀虫剂, 更加吸引人们的研究兴趣<sup>[1-8]</sup>。在酰基硫脲及酰基脲的结构优化研究中, 对酰基进行的大量结构改造结果证明, 苯甲酰基的苯环上引入氯、氟原子的化合物具有优异的杀虫活性, 而在对芳胺的结构改造中将各种取代基、杂环、脲基、二芳醚结构等引入到苯环上以

及替换为杂环芳胺等都发现了大量高活性的化合物<sup>[3-5]</sup>, 但是迄今未见他人将 2,4-咪唑啉二酮杂环引入到苯环上合成酰基硫脲及酰基脲的报道。本课题组在研究含 2,4-咪唑啉二酮杂环化合物中, 发现合成的一些磷酰胺和磷酰胺酯类化合物表现出较好的杀虫活性<sup>[9,10]</sup>, 因此本文作者根据活性亚结构拼接原理希望将 2,4-咪唑啉二酮活性结构片段引入到具有优异杀虫、杀菌、除草等活性的酰基硫脲及酰基脲结构中(Scheme 1), 以进一步观测 2,4-咪唑啉二酮杂环对酰基硫脲及酰基脲类化合

\* E-mail: wangma@cau.edu.cn

Received July 18, 2014; revised August 11, 2014; published online August 28, 2014.

Project supported by the National Key Technologies R&amp;D Program (No. 2011BAE06B03) and the National Natural Science Foundation of China (No. 20772150).

“十二五”科技支撑计划(No. 2011BAE06B03)和国家自然科学基金(No. 20772150)资助项目。

物生物活性的影响,在前文中我们已经报道了一类新的含 2,4-咪唑啉二酮杂环酰基硫脲的合成及生物活性,发现部分化合物表现出优异的除草活性,但是整体化合物杀菌活性很差<sup>[11]</sup>,本文继续报道含 2,4-咪唑啉二酮杂环的酰基硫脲和酰基脲类化合物的合成(Scheme 2)以及它们的杀虫活性<sup>[1~8]</sup>。

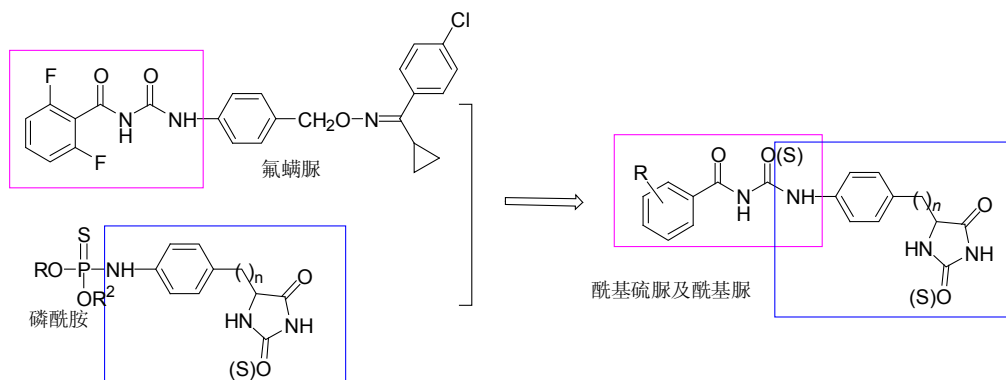
## 1 结果与讨论

### 1.1 目标化合物的合成及谱学特征

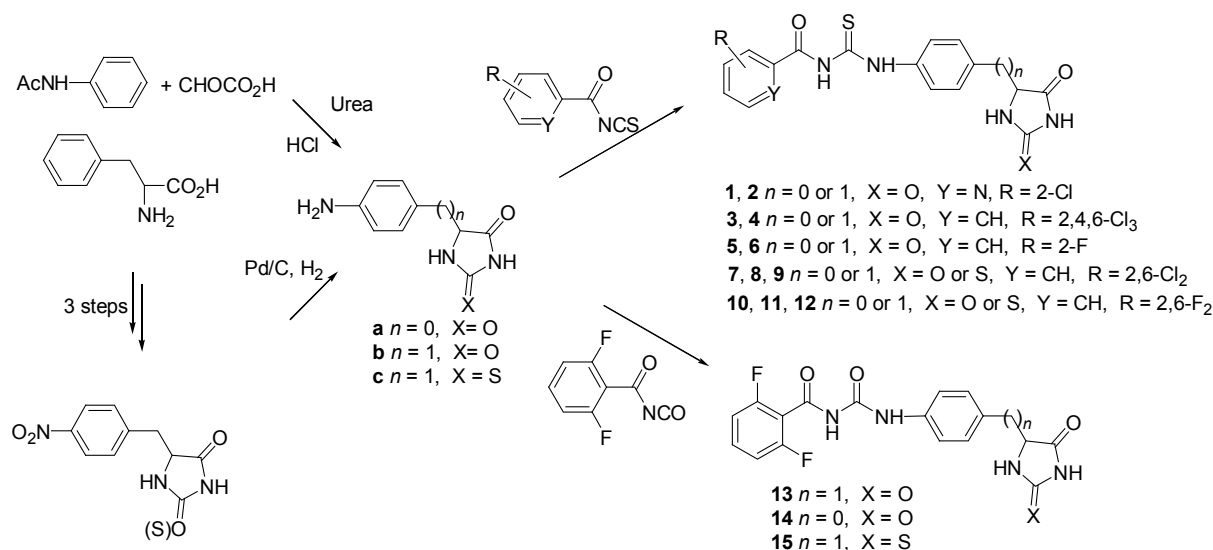
中间体胺的合成中最后一步硝基采用 Pd/C 催化氢化还原,后处理简单收率高,显著优于用氯化铵和还原铁粉在回流条件下的实验结果<sup>[10,11]</sup>。目标化合物酰基硫脲的合成主要在酰基异硫氰酸酯的制备,通过加入聚乙二醇-400,提高了反应转化率,最后生成的酰基硫脲纯度高易于通过重结晶进一步纯化,而在酰基脲的合成中关键要使用新制备的 2,6-二氟苯甲酰异氰酸酯,在后处

理过程中由于溶解度问题,经石油醚/乙酸乙酯/*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)体系重结晶只能得到部分高纯度样品,母液需经石油醚/乙酸乙酯/甲醇进一步处理才能获得大量样品,否则收率非常低。尽管文献报道了一些合成酰基脲的新方法如单取代脲与卤代苯及一氧化碳在钼试剂催化下的 *N*-酰基化反应<sup>[12~14]</sup>,但是由于试剂昂贵,条件苛刻,本文仍采用经典的方法来完成。

目标化合物酰基硫脲的谱学特征与前文<sup>[11]</sup>一致,本文不再讨论。酰基脲的红外光谱在 3121~3224 和 1783~1668  $\text{cm}^{-1}$  范围可以分别观测到活泼质子和羰基的特征吸收峰,在  $^1\text{H}$  NMR 谱中在  $\delta$  11.46~7.93 范围内可以观测到 4 个活泼质子的特征吸收峰,如化合物 14 的 4 个活泼质子吸收峰化学位移分别在  $\delta$  11.44, 10.79, 10.21 和 8.39,在酰基硫脲和酰基脲的高分辨质谱中,都能观测到  $[\text{M}+\text{H}]^+$  或  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  的准分子离子,这些结果为结构分析提供了有力的证据。



Scheme 1



Scheme 2

## 1.2 化合物的杀虫活性

本文试虫由南开大学元素有机化学国家重点实验室饲养,并由南开大学元素有机化学国家重点实验室参考文献方法<sup>[4,5]</sup>对 15 个酰基硫脲和酰基脲化合物进行了杀虫活性的测定,测得的结果如表 1 和表 2 所示.表 1 的结果说明合成的 15 个酰基硫脲和酰基脲在 600 mg/L 时对粘虫(*Mythimna separata*)、蚜虫(*Aphis laburni*)以及 3 个酰基脲对棉铃虫(*Helicoverpa armigera*)和玉米螟(*Ostrinia nubilalis*)均没有明显的杀虫活性,而 12 个酰基硫脲中化合物 **4**, **6**~**9**, **11** 共 6 个化合物对棉铃虫、玉米螟和小菜蛾(*Plutella xylostella*)显示出良好的杀虫活性,尤其是 **4**, **9** 和 **11** 对小菜蛾的致死率分别为 100%, 100% 和 86%, 当测试浓度降为 200 mg/L 时,它们仍显示出 43%, 20% 和 71% 的致死率,这说明在酰基芳环的 2, 6 位上具有多个氯或氟原子对杀虫活性的提高是至关重要的.相对于对照药剂氟啶脲而言,化合物的致死率明显降低.表 2 的结果说明 15 个酰基硫脲和酰基脲化合物在 10 mg/L 浓度时对蚊幼虫(*Culex pipiens pallens*)有 12 个化合物的致死率为 100%, 特别是化合物 **4** 在浓度降为 5 和 2 mg/L 时,仍显示出 100% 和 40% 的致死率,而其它化合物的致死率明显降低,这说明酰基硫脲化合物 **4** 具有优异的杀蚊幼虫活性,但在低浓度时仍比氟啶脲差.这些结果说明 2,4-咪唑啉二酮杂环的引入没有显著提高酰基硫脲和酰基脲类化合物的杀虫活性<sup>[15,16]</sup>.与文献[10, 11]合成的磷酰胺类化合物相比较,本文的酰基硫脲和酰基脲类化合物对蚜虫没有表现出明显的杀虫活性,而 **4**, **9** 和 **11** 对小菜蛾则显示出良好的杀虫活性,与磷酰胺类化合物对它们的杀虫活性正好相反,这可能预

示两类化合物的杀虫作用机制不同.

综合上述实验结果,本文合成的酰基硫脲化合物 **4** 对棉铃虫、玉米螟、小菜蛾和蚊幼虫均表现了良好的杀虫活性,可以作为先导结构进行进一步的结构优化以提高它们的杀虫活性.

## 2 实验部分

### 2.1 仪器与试剂

Yanagimoto 显微熔点仪(温度计未校正); Bruker DPX 300 MHz 核磁共振仪, TMS 为内标, DMSO-*d*<sub>6</sub> 为溶剂; Bruker Apex II 高分辨质谱仪(ESI-MS). 本实验所用试剂均为国产或进口分析纯, 无水溶剂用常规方法干燥处理.

### 2.2 中间体 5-(4-氨基苯基/苄基)-(2-硫代)-2,4-咪唑啉二酮 **a**, **b**, **c** 和异硫氰酸酯及异氰酸酯的合成

中间体 **a**, **b** 和 **c** 参照文献[10, 11]方法合成, 硝基还原一步采用 Pd/C 催化氢化还原, 产物的分离在除去催化剂后脱除溶剂就可以得到化合物, 收率分别为 90% 和 92%, 其 m.p., <sup>1</sup>H NMR 均与文献[10, 11]一致.

所有取代苯甲酰异硫氰酸酯参照文献[4, 5, 11]方法由羧酸通过制备酰氯, 再与硫氰酸钾反应合成; 2,6-二氟苯甲酰异硫氰酸酯参照文献[4, 12]方法由 2,6-二氟苯甲酰胺与草酰氯反应制备, 直接用于下一步反应.

### 2.3 目标化合物酰基硫脲及酰基脲的合成

#### 2.3.1 酰基硫脲的合成通法

12 个酰基硫脲化合物 **1**~**12** 的合成参照文献[11]方法合成, 以化合物 **3** 的合成为例. 在干燥的 100 mL 单口

表 1 目标化合物 **1**~**15** 的杀虫活性(死亡率/%)

Table 1 The insecticidal activities (mortality/%) of title compounds **1**~**15**

Compd.	Conc./ (mg·L <sup>-1</sup> )	<i>M. separata</i>	<i>H. armigera</i>	<i>O. nubilalis</i>	<i>P. xylostella</i> <sup>a</sup>	<i>A. laburni</i>
<b>1</b>	600	10	35	20	0	15
<b>2</b>	600	6.7	15	15	0	19
<b>3</b>	600	3.3	30	35	0	26
<b>4</b>	600	20	85	90	100 (43)	21
<b>5</b>	600	6.7	35	30	0	20
<b>6</b>	600	30	80	75	0	18
<b>7</b>	600	23.3	75	80	0	18
<b>8</b>	600	36.7	70	75	0	21
<b>9</b>	600	3.3	85	85	100 (20)	28
<b>10</b>	600	6.7	50	40	43	34
<b>11</b>	600	43.3	35	30	86 (71)	42
<b>12</b>	600	10	50	55	30	24
<b>13</b>	600	15	20	25	—	—
<b>14</b>	600	10	15	20	—	—
<b>15</b>	600	5	10	10	—	—
Flucycloxiuron	200	100	100	100	100	100

<sup>a</sup> 括号内的数值为 200 mg/L 浓度时化合物对小菜蛾的致死率.

表2 目标化合物1~15对蚊幼虫(*Culex pipiens pallens*)的杀虫活性

Table 2 The insecticidal activities of title compounds 1~15 against larva of *Culex pipiens pallens*

Compd.	Mortality/%		
	10 mg/L	5 mg/L	2 mg/L
1	60	—	—
2	100	30	—
3	100	30	—
4	100	100	40
5	100	20	—
6	100	40	—
7	100	30	—
8	100	30	—
9	100	20	—
10	100	20	—
11	100	20	—
12	45	—	—
13	100	60	—
14	100	40	—
15	40	—	—
Flucyclohexuron	100	100	100

瓶中, 加入 0.62 g (3 mmol) 5-(4-氨基苄基)-2,4-咪唑啉二酮, 用 25 mL 乙腈搅拌溶解, 再加入新鲜制备的 2,4,6-三氯苯甲酰基异硫氰酸酯(3 mmol)的 25 mL 乙腈溶液, 室温搅拌过夜, 有白色或黄色沉淀生成. 过滤, 用乙醇/DMF 重结晶或适量乙腈和乙醇洗涤烘干即得产品, 收率为 75%. 采用同法制得其它化合物, 它们的结构表征数据如下.

5-(4-氨基苄基)-2,4-咪唑啉二酮-6-氯吡啶-2-甲酰基硫脲(**1**): 白色固体, 收率 86%. m.p. 226~228 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 12.59 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.66 (dd, *J*=6.8, 2.5 Hz, 1H), 8.39 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (dd, *J*=6.8, 2.5 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.24 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.32 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 2.94 (d, *J*=4.8 Hz, 2H); IR (KBr)  $\nu$ : 3240, 3056, 1786, 1725, 1682, 1598 cm<sup>-1</sup>. HR-ESI-MS calcd for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 404.0584, found 404.0582.

5-(4-氨基苄基)-2,4-咪唑啉二酮-6-氯吡啶-2-甲酰基硫脲(**2**): 白色固体, 收率 89%. m.p. 213~215 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 12.58 (s, 1H), 11.50 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.66 (dd, *J*=6.8, 2.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=6.8, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 5.20 (s, 1H); IR (KBr)  $\nu$ : 3220, 3064, 1784, 1721, 1672, 1594 cm<sup>-1</sup>. HR-ESI-MS calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 390.0428, found 390.0432.

5-(4-氨基苄基)-2,4-咪唑啉二酮-2,4,6-三氯苯甲酰

基硫脲(**3**): 白色固体, 收率 75%. m.p. 204~206 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 12.58 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.66 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.34 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 2.95 (d, *J*=4.8 Hz, 2H); IR (KBr)  $\nu$ : 3244, 3055, 1779, 1725, 1678, 1599 cm<sup>-1</sup>. HR-ESI-MS calcd for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 470.9852, found 470.9854.

5-(4-氨基苄基)-2,4-咪唑啉二酮-2,4,6-三氯苯甲酰基硫脲(**4**): 白色固体, 收率 82%. m.p. 209~210 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 12.59 (s, 1H), 11.51 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.59 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.36 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 5.20 (s, 1H); IR (KBr)  $\nu$ : 3234, 3065, 1780, 1726, 1677, 1596 cm<sup>-1</sup>. HR-ESI-MS calcd for C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 456.9696, found 456.9692.

5-(4-氨基苄基)-2,4-咪唑啉二酮-2-氟苯甲酰基硫脲(**5**): 白色固体, 收率 85%. m.p. 194~196 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 12.59 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.04~8.01 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.45~7.40 (m, 2H), 7.24 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.35 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 2.96 (d, *J*=4.8 Hz, 2H); IR (KBr)  $\nu$ : 3248, 3056, 1774, 1728, 1672, 1594 cm<sup>-1</sup>. HR-ESI-MS calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 387.0927, found 387.0924.

5-(4-氨基苄基)-2,4-咪唑啉二酮-2-氟苯甲酰基硫脲(**6**): 白色固体, 收率 81%. m.p. 201~203 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 12.57 (s, 1H), 11.50 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04~8.00 (m, 2H), 7.58 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.46~7.41 (m, 2H), 7.35 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 5.21 (s, 1H); IR (KBr)  $\nu$ : 3244, 3060, 1781, 1725, 1675, 1598 cm<sup>-1</sup>. HR-ESI-MS calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 373.0771, found 373.0774.

5-(4-氨基苄基)-2,4-咪唑啉二酮-2,6-二氯苯甲酰基硫脲(**7**): 白色固体, 收率 78%. m.p. 196~198 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 12.58 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.55 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.24 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.36 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 2.98 (d, *J*=4.8 Hz, 2H); IR (KBr)  $\nu$ : 3228, 3059, 1775, 1730, 1674, 1595 cm<sup>-1</sup>. HR-ESI-MS calcd for C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 437.0242, found 437.0246.

5-(4-氨基苄基)-2,4-咪唑啉二酮-2,6-二氯苯甲酰基硫脲(**8**): 白色固体, 收率 81%. m.p. 205~207 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 12.59 (s, 1H), 11.51 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.89 (t, *J*=7.5 Hz, 1H),



7.59 (d,  $J=7.4$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J=7.4$  Hz, 2H), 5.22 (s, 1H); IR (KBr)  $\nu$ : 3241, 3055, 1776, 1728, 1678, 1592  $\text{cm}^{-1}$ . HR-ESI-MS calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  423.0085, found 423.0079.

5-(4-氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮-2,6-二氯苯甲酰基硫脲(**9**): 微黄色固体, 收率 86%. m.p. 236~238  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 12.61 (s, 1H), 11.59 (s, 1H), 11.52 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 7.87 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 4.56 (t,  $J=4.8$  Hz, 1H), 2.98 (d,  $J=4.8$  Hz, 2H); IR (KBr)  $\nu$ : 3236, 3065, 1778, 1731, 1678, 1598  $\text{cm}^{-1}$ . HR-ESI-MS calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  453.0013, found 453.0019.

5-(4-氨基苄基)-2,4-咪唑啉二酮-2,6-二氟苯甲酰基硫脲(**10**): 白色固体, 收率 76%. m.p. 191~193  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 12.58 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.51 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 4.36 (t,  $J=4.8$  Hz, 1H), 2.97 (d,  $J=4.8$  Hz, 2H); IR (KBr)  $\nu$ : 3248, 3056, 1774, 1735, 1672, 1596  $\text{cm}^{-1}$ . HR-ESI-MS calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  405.0833, found 405.0836.

5-(4-氨基苄基)-2,4-咪唑啉二酮-2,6-二氟苯甲酰基硫脲(**11**): 白色固体, 收率 84%. m.p. 202~204  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 12.60 (s, 1H), 11.52 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.59 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 7.50 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J=7.4$  Hz, 2H), 5.22 (s, 1H); IR (KBr)  $\nu$ : 3242, 3058, 1779, 1725, 1678, 1592  $\text{cm}^{-1}$ . HR-ESI-MS calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  391.0676, found 391.0679.

5-(4-氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮-2,6-二氟苯甲酰基硫脲(**12**): 微黄色固体, 收率 82%. m.p. 234~236  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 12.62 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), 11.52 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 7.66 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.52 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.17 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 4.55 (t,  $J=4.8$  Hz, 1H), 2.99 (d,  $J=4.8$  Hz, 2H); IR (KBr)  $\nu$ : 3239, 3061, 1777, 1733, 1679, 1596  $\text{cm}^{-1}$ . HR-ESI-MS calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  421.0604, found 421.0609.

### 2.3.2 酰基硫脲的合成通法

将 0.88 g 5-(4-氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮(4 mmol)加入到装有 30 mL 二氯乙烷的三口烧瓶中, 溶解混匀后, 加入新制备的 2,6-二氟苯甲酰异氰酸酯, 补加 5 mL DMF, 加热回流过夜. TLC 检测[取样加入少量甲醇,  $V(\text{二氯甲烷})/V(\text{乙醇})=20/1$ ], 原料点消失, 停止加

热, 静置冷却, 抽滤, 所得固体经石油醚/乙酸乙酯/DMF 体系重结晶, 得微黄色固体 0.52 g, 滤液旋至近干, 加入 120 mL 乙酸乙酯, 用 90 mL 饱和食盐水洗 3 次, 无水硫酸钠干燥后旋干, 所得残渣加入石油醚和二氯甲烷, 体系不溶解, 再滴加无水甲醇搅拌, 析出大量粉末, 抽滤, 二氯甲烷洗涤固体多次, 干燥, TLC 检测为目标化合物. 共得 1.125 g 黄色固体化合物 **15**, 收率为 70%. 采用相同方法制得化合物 **13** 和 **14**.

5-(4-氨基苄基)-2,4-咪唑啉二酮-2,6-二氟苯甲酰基硫脲(**13**): 微黄色固体, 收率 46%. m.p. 236~238  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 11.39 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68~7.57 (m, 1H), 7.47 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.28~7.22 (m, 2H), 7.15 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 4.31 (t,  $J=4.8$  Hz, 1H), 2.90 (d,  $J=4.8$  Hz, 2H); IR (KBr)  $\nu$ : 3224, 3045, 2934, 1768, 1729, 1691, 1627, 1594, 1545, 1507, 1469, 1419, 1284, 1225, 1013, 917, 798, 748  $\text{cm}^{-1}$ . HR-ESI-MS calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  389.1056, found 389.1058; calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  411.0881, found 411.0887.

5-(4-氨基苄基)-2,4-咪唑啉二酮-2,6-二氟苯甲酰基硫脲(**14**): 微黄色固体, 收率 62%. m.p. 268~270  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 11.44 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.68~7.58 (m, 3H), 7.32~7.23 (m, 4H), 5.15 (s, 1H); IR (KBr)  $\nu$ : 3196, 3042, 1783, 1729, 1668, 1625, 1605, 1560, 1516, 1465, 1422, 1288, 1232, 1182, 1010, 921, 797, 765, 745  $\text{cm}^{-1}$ . HR-ESI-MS calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  375.0899, found 375.0900, calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  397.0724, found 397.0730.

5-(4-氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮-2,6-二氟苯甲酰基硫脲(**15**): 黄色固体, 收率 70%. m.p. 253~255  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 11.46 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 7.65~7.57 (m, 1H), 7.46 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.28~7.22 (m, 2H), 7.14 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 4.55 (t,  $J=4.8$  Hz, 1H), 2.96 (d,  $J=4.8$  Hz, 2H); IR (KBr)  $\nu$ : 3196, 3121, 3050, 2919, 1739, 1694, 1624, 1606, 1561, 1535, 1491, 1469, 1419, 1285, 1232, 1172, 1017, 919, 804, 776  $\text{cm}^{-1}$ . HR-ESI-MS calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  405.0827, found 405.0827; calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  427.0652, found 427.0653.

## References

- [1] Saeed, S.; Florke, U.; Erben, M. F. *J. Sulfur Chem.* **2014**, *35*, 318.
- [2] Zhang, J. F.; Liu, C.; Ma, Y.; Wang, B. L.; Xiong, L. X.; Yu, S. J.; Li, Z. M. *Lett. Drug Des. Discovery* **2013**, *10*, 497.

- [3] Zhang, J. F.; Xu, J. Y.; Wang, B. L.; Li, Y. X.; Xiong, L. X.; Li, Y. Q.; Ma, Y.; Li, Z. M. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 7565.
- [4] Sun, R. F.; Lv, M. Y.; Chen, L.; Li, Q. S.; Song, H. B.; Huang, R. Q.; Bi, F. C.; Wang, Q. M. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 11376.
- [5] Shang, J.; Sun, R. F.; Li, Y. Q.; Huang, R. Q.; Bi, F. C.; Wang, Q. M. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 1834.
- [6] Sun, Z. H.; Huang, W.; Gong, Y. Y.; Lan, J.; Liu, X. H.; Weng, J. Q.; Li, Y. S.; Tan, C. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 2612 (in Chinese).  
(孙召慧, 黄伟, 贡云芸, 蓝健, 刘幸海, 翁建全, 李永曙, 谭成侠, 有机化学, **2013**, *33*, 2612.)
- [7] Gong, Y. Y.; Huang, W.; Liu, X. H.; Weng, J. Q.; Tan, C. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 2396 (in Chinese).  
(贡云芸, 黄伟, 刘幸海, 翁建全, 谭成侠, 有机化学, **2013**, *33*, 2396.)
- [8] Dai, H.; Zhao, Y. H.; Niu, P.; Qian, Y. J.; Li, Y. Q.; Fang, J. X.; Shi, Y. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1568 (in Chinese).  
(戴红, 赵元飞, 牛平, 钱翊钧, 李永强, 方建新, 石玉军, 有机化学, **2013**, *33*, 1568.)
- [9] Han, J.; Wang, J.; Dong, H.; Xu, Z. H.; Liu, B.; Wang, M. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 596 (in Chinese).  
(韩金涛, 王进敏, 董宏波, 徐志红, 刘斌, 王明安, 有机化学, **2013**, *33*, 596.)
- [10] Wang, J. M.; Xu, Z. H.; Han, J. T.; Dong, H. B.; Liu, B.; Wang, M. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 2186 (in Chinese).  
(王进敏, 徐志红, 韩金涛, 董宏波, 刘斌, 王明安, 有机化学, **2013**, *33*, 2186.)
- [11] Han, J. T.; Dong, H. B.; Xu, Z. H.; Wang, J. M.; Wang, M. A. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14*, 19526.
- [12] Bjerglund, K.; Lindhardt, A. T.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3793.
- [13] Liptrot, D.; Alcaraz, L.; Roberts, B. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2183.
- [14] Seiller, B.; Heins, D.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10901.
- [15] Sun, R. F.; Zhang, Y. L.; Bi, F. C.; Wang, Q. M. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 6356.
- [16] Sun, R. F. *Ph.D Dissertation*, Nankai University, Tianjin, **2010** (in Chinese).  
(孙然锋, 博士学位论文, 南开大学, 天津, **2010**.)

(Qin, X.)