

新型含 2,4-咪唑啉二酮的 4-甲基-3-苯基-2-酰亚胺噻唑啉的合成及生物活性

徐志红 董宏波 刘斌 孔令青 王明安*

(中国农业大学应用化学系 北京 100193)

摘要 通过酰氯制备异硫氰酸酯,与 5-(4-氨基苄基)-2,4-咪唑啉二酮反应合成了含 2,4-咪唑啉二酮的 *N*-苯甲酰基-*N'*-苯基硫脲,然后在三乙胺存在下再与溴丙酮发生碱催化缩合反应以中等以上收率合成了新型含 2,4-咪唑啉二酮的 4-甲基-3-苯基-2-酰亚胺噻唑啉,它们的化学结构经 ^1H NMR, IR, HR-ESI-MS 和化合物 **3g** 和 **4g** 的 X-ray 单晶衍射表征,硫脲与溴丙酮的反应机理通过化合物 **3g** 和 **4g** 的晶体结构得到进一步确证.初步生物活性测定结果表明:部分目标化合物对供试昆虫及菌种显现出良好的抑制活性,如在 200 mg/L 浓度下化合物 **3i** 和 **4q** 对小菜蛾的死亡率分别为 86% 和 100%,在 50 mg/L 浓度下化合物 **4n** 对油菜菌核菌的抑制率为 82.6%,而它们对油菜和稗草显示出微弱但并不特征的除草活性.

关键词 2,4-咪唑啉二酮; 4-甲基-3-苯基-2-酰亚胺噻唑啉; 杀菌活性; 杀虫活性

Synthesis and Biological Activity of Novel 4-Methyl-3-substituted-phenyl-2-benzoylimine Thiazolines with Hydantion

Xu, Zhihong Dong, Hongbo Liu, Bin Kong, Lingqing Wang, Mingan*

(Department of Applied Chemistry, China Agricultural University, Beijing 100193)

Abstract Novel *N*-benzoyl-*N'*-phenylthioureas containing imidazolidine-2,4-dione were prepared from substituted benzoyl chlorides via isothiocyanate formation followed by treatment with 5-(4-aminophenyl/benzyl)imidazolidine-2,4-dione. The base-catalyzed condensation of thioureas with bromoacetone was carried out in the presence of triethylamine to afford the corresponding 4-methyl-3-substituted-phenyl-2-acylimine thiazolines in moderate to good yields. The corresponding thiazolines were characterized by IR, ^1H NMR, HR-ESI-MS spectroscopic data and X-ray diffraction analyses, and the mechanism of thiourea reacting with bromoacetone was re-confirmed by the X-ray structures of compounds **3g** and **4g**. The thiazolines were evaluated their biological activities, and some of them exhibited significant activities such as compounds **3i** and **4q** having 82.6% and 100% mortality against *P. xylostella* at the concentration of 200 mg/L, **4n** having 82.6% inhibitory rate against *S. sclerotiorum* at 50 $\mu\text{g/mL}$, and slight but not significant herbicidal activities.

Keywords hydantoin; 4-methyl-3-phenyl-2-acylimine thiazoline; antifungal activity; insecticidal activity

近来发现一些含 2-亚氨基噻唑啉和咪唑-2-硫酮结构片段的天然和非天然产物具有多种优异的生物活性^[1~4],同时近年来也报道了多种合成 2-亚氨基噻唑啉和咪唑-2-硫酮类衍生物的新方法新策略^[5~13],但是制备具有特定的预期结构修饰的 2-亚氨基噻唑啉和咪唑-2-硫酮类衍生物的高效方法依然是取代硫脲与卤代酮的关环反应,因为它反应条件温和、易于控制、操作简单、原料易得.不同的课题组先后报道了酰基硫脲与卤

代酮、卤代酰氯和卤代酰胺在碱性条件下的关环反应,给出了不同的化合物结构,有的产物是 2-亚氨基噻唑啉衍生物,有的产物是咪唑-2-硫酮衍生物^[14~24].为何在相近的条件下目标产物结构不同,值得深入探讨.本课题组曾经合成了几类 2,4-咪唑啉二酮和 2-硫代-2,4-咪唑啉二酮衍生物,并证明部分化合物表现了良好的除草、杀菌和杀虫活性^[25~32],其中新颖的具有 2,4-咪唑啉二酮结构片段的酰基硫脲类化合物经温室盆栽实验证

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

Received September 26, 2014; revised October 22, 2014; published online October 30, 2014.

Project supported by the National Key Technologies R & D Program (No. 2011BAE06B03) and the National Natural Science Foundation of China (No. 21172254).

“十二五”科技支撑计划(No. 2011BAE06B03)和国家自然科学基金(No. 21172254)资助项目.

明对油菜(*Brassica campestris*)为代表的阔叶杂草具有优异的除草活性,田间药效实验也证明了它们对多种杂草表现出良好的除草活性,而其它化合物则表现出对黄瓜枯萎病病原菌(*Fusarium oxysporum*)的抑制活性^[31].基于前期的研究结果,以及文献报道的2-亚氨基噻唑啉生物是一类具有优异除草活性的新型白化除草剂^[8],我们将新颖的酰基硫脲类化合物与卤代酮在温和条件下转化为含有2,4-咪唑啉二酮结构片段的2-亚氨基噻唑啉或咪唑-2-硫酮类化合物,以进一步探讨它们对除草、杀菌及杀虫等生物活性产生的影响.化合物的设计思路及合成路线如 Scheme 1 所示.

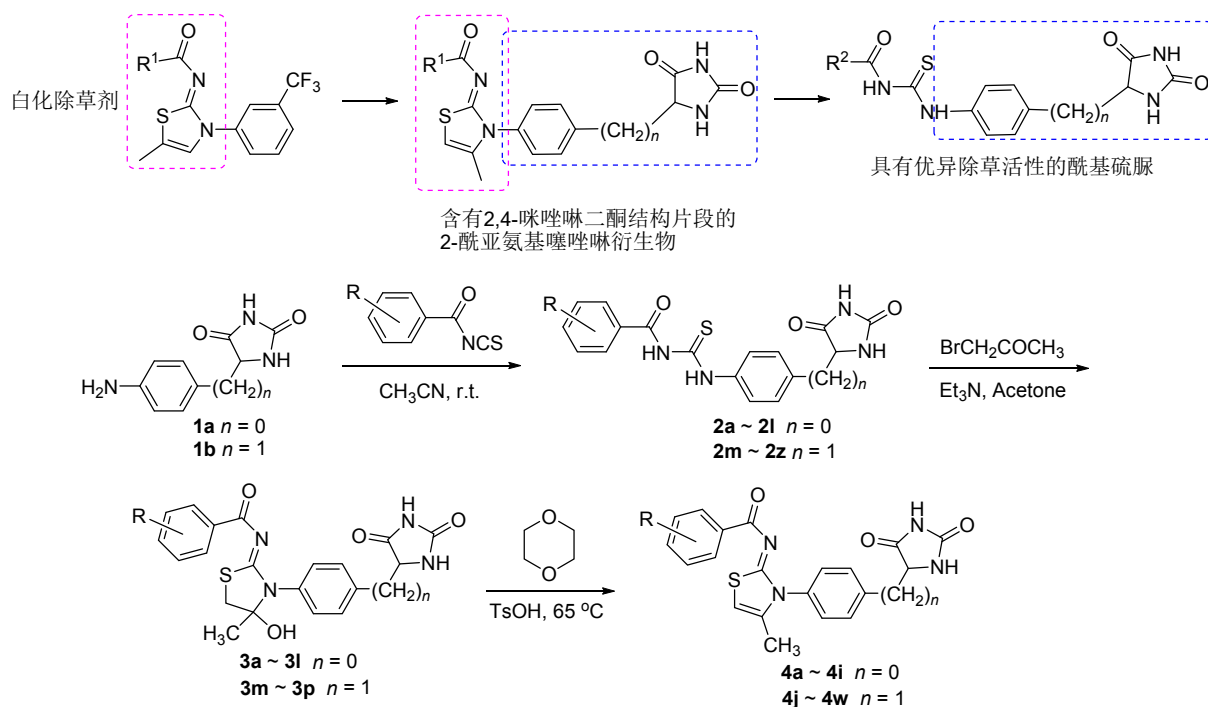
1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成、晶体结构及反应机理分析

酰基硫脲是许多具有抗细菌、抗真菌、杀虫、抗肿瘤、抗感冒病毒等化合物的关键结构片段,同时也是合成多种杂环如2-亚氨基噻唑啉、咪唑-2-硫酮、氨基苯并咪唑、氨基苯并噻唑以及1,2,4-噁二唑等的构建模块^[14~24].在前文中我们合成了含2,4-咪唑啉二酮结构片段的新颖酰基硫脲类化合物^[31,32],它们通过与溴丙酮在碱性条件下反应顺利地转化为2-酰亚氨基噻唑啉,而不是咪唑-2-硫酮衍生物,这些2-酰亚氨基噻唑啉衍生物的结构经IR, ¹H NMR, HR-ESI-MS 以及X射线衍射分析进行表征(图1, A), 这些结果与Aamer 和 Singh 等^[20~24]提出的机理以及晶体结构提供的信息一致.2-酰亚氨基

噻唑啉的4种局部构象如图2所示,化合物3g和4g的晶体结构显示在这类化合物晶体中构象A是其优势构象,C=N双键采取Z-构型,这与文献的结果也吻合^[20~24].化合物4g的晶体结构显示整个分子呈V-型构象,通过1分子与其它3分子间的N₄—H···O₃和N₃—H···O₁氢键以超分子结构进行堆积,这种超分子自组装结构在2-酰亚氨基噻唑啉衍生物中尚属首次发现,同时在化合物4g分子凹槽口还包含了半分子丙酮.

该反应的机理(图3)通过中间体3g的晶体结构(图1, B)得到进一步证实,首先酰基硫脲在三乙胺作碱的条件下失去1个质子,然后与溴丙酮反应生成硫醚(X),再发生分子内的亲核进攻环化生成4-甲基-4-羟基-3-苯基-2-酰亚胺噻唑啉(3),最后失去1分子水生成4-甲基-3-苯基-2-酰亚胺噻唑啉(4).非常有趣的是,在这类反应中首次分离到两个硫醚中间体(图4, X₁, X₂),它们的收率低且不能进一步反应生成4-甲基-4-羟基-3-苯基-2-酰亚胺噻唑啉和4-甲基-3-苯基-2-酰亚胺噻唑啉,其结构也得到IR, ¹H NMR, HR-ESI-MS 的表征,由此充分证明了酰基硫脲与溴代酮反应制备4-甲基-3-苯基-2-酰亚胺噻唑啉的机理^[20~24].在反应过程中,一些酰基硫脲仅停留在4-甲基-4-羟基-3-苯基-2-酰亚胺噻唑啉阶段,即使延长反应时间反应也并不能继续,当用溴代苯乙酮代替溴丙酮反应时还分离得到了化合物3o,但是另一些酰基硫脲则直接生成了4-甲基-3-苯基-2-酰亚胺噻唑啉.其中一些4-甲基-3-苯基-2-酰亚胺噻唑啉化合物就是通过4-甲



图式1 目标化合物的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of title compounds

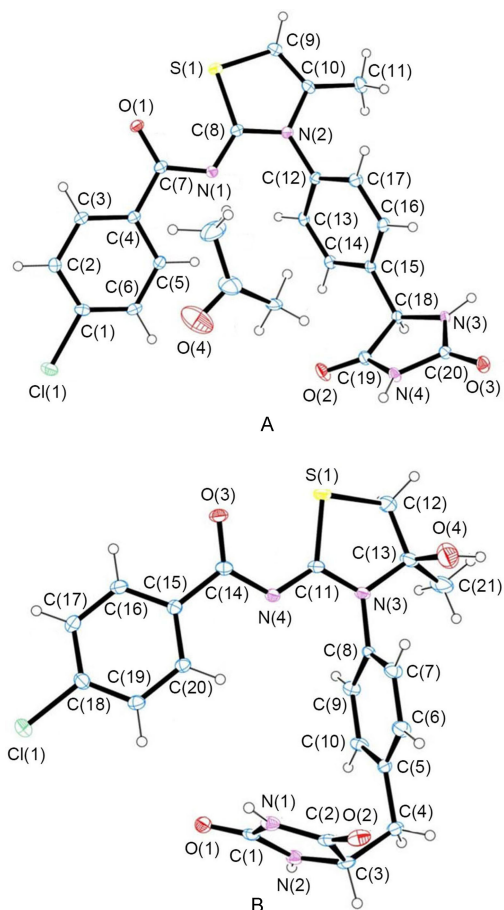


图1 化合物 4g (A)和 3g (B)的晶体结构

Figure 1 X-ray structure of compounds 4g (A) and 3g (B)

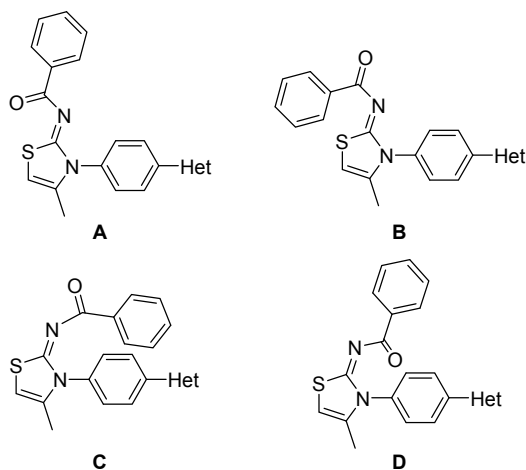


图2 噻唑啉-2-酰亚胺片段的四种局部构象

Figure 2 The four local possible conformations of thiazolidene-2-acylimine moiety.

基-4-羟基-3-苯基-2-酰亚胺噻唑啉在加热条件下的酸催化脱水来制备的,这可以通过产物的稳定性以及苯甲酰基苯环上取代基的电子效应予以合理的阐释。

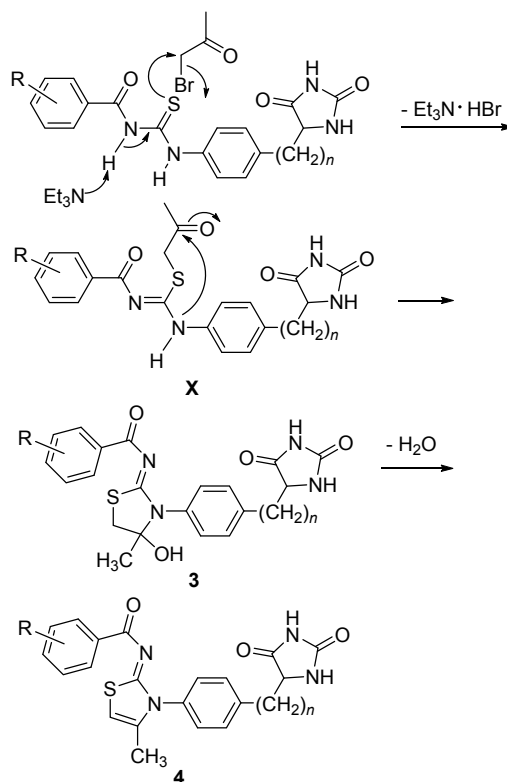
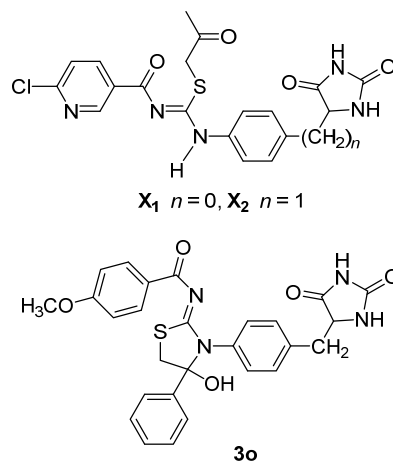


图3 酰基硫脲与溴丙酮的反应机理

Figure 3 The reaction mechanism of acylthiourea with bromoacetone

图4 中间体硫醚 X₁, X₂ 和 3o 的结构Figure 4 The structures of two intermediate sulfides X₁, X₂ and 3o

1.2 目标化合物的生物活性

1.2.1 化合物的除草活性

以油菜 (*Brassica campestris*) 和稗草 (*Echinochloa crus-galli*) 为靶标植物对化合物 3 和 4 进行了除草活性测定,表 1 的结果显示仅化合物 3l, 4h 和 X₁ 在 100 μg/mL 浓度时对油菜显示出弱的抑制活性,其它化合物对油菜和稗草均没有明显的抑制活性。与前文^[31]合成的酰基

硫脲相比, 除草活性大大地降低, 我们结合 Yuzuru 等^[8]报道的结果, 认为噻唑啉-2-酰亚胺的结构片段可能有益于这类化合物的除草活性, 但是噻唑啉环上的 4-甲基和引入的 2,4-咪唑啉二酮杂环由于空间位阻的增大以及三氟甲基的缺失而显著降低了除草活性, 这提示在该类化合物的结构修饰中值得关注.

1.2.2 化合物的杀菌活性

测试了目标化合物对 6 种植物病原菌的杀菌活性, 结果如表 2 所示, 只有化合物 **3m**, **4f**, **4m** 和 **4n** 在测试浓度 50 $\mu\text{g/mL}$ 下对油菜菌核病病原菌(*Sclerotinia sclerotiorum*)均有大于 70% 的抑制作用, 而其它化合物对黄瓜枯萎病(*Fusarium oxysporum*)、番茄早疫病(*Alternaria*

solani)、苹果轮纹病(*Botryospuaeria berengeriana*)、花生褐斑病(*Cercospora arachidcola*)以及小麦赤霉病(*Fusahum graminearum*)的抑制率小于 65%. 化合物 **3m**, **4f**, **4m** 和 **4n** 对油菜菌核病病原菌的抑制率分别为 76.1%, 78.3%, 73.9%和 82.6%, 与对照药剂相比它们对油菜菌核病病原菌的抑制活性差, 说明需要通过进一步的结构修饰来提高其杀菌活性. 与前文的酰基硫脲相比^[31], 这些 4-甲基-3-苯基-2-酰亚胺噻唑啉类化合物对番茄早疫病、苹果轮纹病和花生褐斑病的抑制活性没有明显变化, 而对黄瓜枯萎病的抑制活性显著降低, 对小麦赤霉病的抑制活性则明显增加, 这些结果显示该类化合物对植物病原菌具有一定的选择性抑制作用.

表 1 化合物 **3** 和 **4** 的除草活性(抑制率/%)

Table 1 The herbicidal activities (inhibition rate/%) of compounds **3** and **4** (100 $\mu\text{g/mL}$)

Compd.	<i>B. campestris</i>	<i>E. crus-galli</i>	Compd.	<i>B. campestris</i>	<i>E. crus-galli</i>	Compd.	<i>B. campestris</i>	<i>E. crus-galli</i>
3a	0	0	3o	0	10	4n	3	0
3b	0	10	4a	0.3	5	4o	0	0
3c	1	5	4b	8.9	0	4p	3	0
3d	0	5	4c	5.6	0	4q	20.4	0
3e	9.3	15	4d	0	5	4r	12.8	0
3f	0	0	4e	7.8	5	4s	7.5	10
3g	7.6	10	4f	7.2	5	4t	5.4	5
3h	0	5	4g	9.6	5	4u	0	5
3i	0	5	4h	40.9	5	4v	11.7	10
3j	5	0	4i	3	0	4w	0	5
3k	0	5	4j	0	0	X₁	40.4	5
3l	35.2	5	4k	0	10	X₂	2.7	30.0
3m	0	5	4l	2.6	0	Glyphosate	73.2	21.5
3n	12	5	4m	23.5	5			

表 2 化合物 **3** 和 **4** 对 6 种病原菌的杀菌活性(抑制率/%) (50 $\mu\text{g/mL}$)

Table 2 The fungicidal activity (inhibition rate/%) of compounds **3** and **4** against plant fungus (50 $\mu\text{g/mL}$)

Compd.	<i>F. oxysporum</i>	<i>A. Solani</i>	<i>S. sclerotiorum</i>	<i>B. berengeriana</i>	<i>C. arachidcola</i>	<i>F. graminearum</i>
3a	16.7	16.0	21.1	25.5	40.0	39.3
3b	13.3	12.0	27.6	19.6	46.7	25.0
3c	13.0	15.8	50.0	15.4	23.1	50.0
3d	17.4	15.8	37.0	26.9	23.1	53.6
3e	16.7	20.0	26.3	19.6	33.3	46.4
3f	17.4	21.1	32.6	38.5	15.4	64.3
3g	17.4	31.6	50.0	38.5	15.4	64.3
3h	16.7	16.0	26.3	17.6	20.0	42.9
3i	13.3	12.0	23.7	25.5	33.3	46.4
3j	13.4	31.2	42.5	24.5	22.3	34.7
3k	30.4	21.1	43.5	57.7	30.8	35.7
3l	11.1	12.5	32.6	14.3	15.4	10.3
3m	11.1	18.8	76.1	14.3	15.4	10.3
3n	22.2	18.8	21.7	14.3	15.4	13.8
3o	60.9	21.1	39.1	50.0	30.8	64.3
4a	13.3	20.0	23.7	19.6	40.0	28.6
4b	17.4	15.8	43.5	15.4	30.8	50.0
4c	13.0	15.8	39.1	26.9	30.8	50.0

续表

Compd.	<i>F. oxysporum</i>	<i>A. Solani</i>	<i>S. sclerotiorum</i>	<i>B. berengeriana</i>	<i>C. arachidcola</i>	<i>F. graminearum</i>
4d	21.7	15.8	37.0	11.5	38.5	50.0
4e	11.1	18.8	63.0	21.4	15.4	20.7
4f	11.1	12.5	78.3	35.7	23.1	17.2
4g	16.7	20.0	28.9	19.6	46.7	42.9
4h	22.2	12.5	54.3	14.3	15.4	13.8
4i	16.7	12.5	37.0	14.3	15.4	10.3
4j	21.7	21.1	32.6	30.8	23.1	46.4
4k	11.1	18.8	30.4	14.3	23.1	10.3
4l	13.0	26.3	50.0	15.4	23.1	32.1
4m	22.2	18.8	73.9	21.4	23.1	10.3
4n	22.2	18.8	82.6	14.3	15.4	13.8
4o	47.8	21.1	43.5	23.1	30.8	32.1
4p	16.7	18.8	45.7	14.3	30.8	13.8
4q	11.1	12.5	60.9	35.7	23.1	17.2
4r	16.7	12.5	54.3	14.3	15.4	44.8
4s	11.1	18.8	65.0	14.3	15.4	13.8
4t	11.1	25.0	54.3	14.3	23.1	10.3
4u	11.1	18.8	63.0	28.6	30.8	13.8
4v	16.7	25.0	50.0	14.3	30.8	13.8
4w	34.8	36.8	47.8	38.5	30.8	53.6
X ₁	11.1	31.3	56.5	21.4	23.1	17.2
X ₂	11.1	18.8	39.1	21.4	23.1	10.3
Carbendazim	100	44	100	97	8	100

1.2.3 化合物的杀虫活性

根据前文^[32]部分酰基硫脲对棉铃虫(*Helicoverpa armigera*)、玉米螟(*Ostrinia nubilalis*)、小菜蛾(*Plutella xylostella*)和蚊幼虫(*Culex pipiens pallens*)具有较好的杀虫活性,为此本文选择两个代表性的酰基硫脲关环得到的 4-甲基-4-羟基-3-苯基-2-酰亚胺噻唑和 4-甲基-3-苯基-2-酰亚胺噻唑啉进行了杀虫活性的测试,结果如表 3 所示.结果表明,化合物对粘虫(*Mythimna separata*)、棉铃虫、玉米螟、蚜虫(*Aphis laburni*)和蚊幼虫均无明显的杀虫活性,而化合物 **3b**, **4f** 对小菜蛾也没有表现出杀虫活性,但 **3i** 和 **4q** 对小菜蛾表现出较好的杀虫活性,降低浓度到 200 和 100 mg/L 时仍有较好的活性.与前文^[32]酰基硫脲相比,对粘虫和蚜虫的活性没有明显改善,对棉铃虫、玉米螟和蚊幼虫的杀虫活性显著降低,对小菜蛾的杀虫活性得到了保持或提高,这说明新生成的 2-酰亚胺噻唑和 2-酰亚胺噻唑啉环对杀虫活性产生了实质影响,但是化合物 **3b** 和 **4f** 与 **3i** 和 **4q** 相比,其结构仅多了一个亚甲基,对小菜蛾的杀虫活性差异非常明显,这预示着这个亚甲基对活性具有至关重要的作用.

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*₆ 为溶剂; Thermo Scientific LTQ Orbitrap Discovery 质谱仪 (HR-ESI-MS); Bruker SMART CCD X 射线衍射仪. 本实验所用柱层析硅胶为青岛海洋化工有限公司生产 (200~300 目), 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 1a, 1b 和酰基硫脲 2a~2z 的合成

中间体 **1a**, **1b** 和酰基硫脲 **2a~2z** 参照前文方法的合成, 它们的 m.p., ¹H NMR 均与文献一致^[31,32].

2.3 化合物 3 和 4 的合成通法

在 N₂ 保护下向 100 mL 三口圆底烧瓶中分别加入 2 mmol 酰基硫脲化合物 **2**, 4~6 mmol 的 Et₃N 以及 25 mL 丙酮, 搅拌溶解后滴加 2 mmol 溴丙酮的 25 mL 丙酮溶液, 滴加完毕加热至回流反应 30 min 至 1 h, TLC [溶剂: *V*(CH₂Cl₂): *V*(CH₃OH)=8:1] 检查至原料消失, 回收溶剂后用硅胶柱层析分离, 石油醚/乙酸乙酯梯度洗脱得到目标化合物, 其中化合物 **3a~3o**, **4b~4e**, **4g~4i**, **4l**, **4n**, **4o**, **4r**, **4v**, **4w**, **X₁** 以及 **X₂** 均用该方法制备.

在 100 mL 单口圆底烧瓶中分别加入 1 mmol 化合物 **3**, 30 mL 二氧六环以及 0.1 g 对甲苯磺酸, 搅拌溶解后加热至 65 °C 反应约 1 h, TLC [溶剂: *V*(CH₂Cl₂): *V*(CH₃OH)=8:1] 检查至原料消失, 回收溶剂后残余物溶解在 25 mL 乙酸乙酯中, 用饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤 3

表3 化合物 **3b**, **3i**, **4f**, **4q** 的杀虫活性(死亡率/%)
Table 3 The insecticidal activities (mortality/%) of title compounds **3b**, **3i**, **4f** and **4q**

Compd.	Conc./ $(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	粘虫 <i>M. separata</i>	棉铃虫 <i>H. armigera</i>	玉米螟 <i>O. nubilalis</i>	小菜蛾 ^a <i>P. xylostella</i>	蚜虫 <i>A. laburni</i>	蚊幼虫 ^b <i>C. pipiens</i>
3b	600	3.3	25	15	0	30	20
3i	600	26.7	50	45	100 (86/43)	39	35
4f	600	10	20	20	0	22	40
4q	600	30	30	25	100 (100/57)	26	40
Flucycloxuron	200	100	100	100	100	100	100

^a 括号内的数值分别为 200 和 100 mg/L 浓度时化合物对小菜蛾的致死率; ^b 蚊幼虫的测试浓度为 10 mg/L.

次, 有机相用无水 Na_2SO_4 干燥后除去溶剂, 剩余物用正己烷/丙酮混合溶剂重结晶得到目标化合物, 其中化合物 **4a**, **4f**, **4j**, **4k**, **4m**, **4p**, **4q**, **4s**, **4t** 和 **4u** 是由 **3d**, **3b**, **3k**, **3f**, **3e**, **3j**, **3i**, **3m**, **3l** 及 **3n** 通过该方法制备的.

N-3-[4-(2,4-咪唑啉二酮-5-基)苯基]-4-羟基-4-甲基噻唑-2-苯甲酰亚胺(**3a**): 白色固体, 收率 40%. m.p. 177~178 °C; ¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 10.86 (s, 1H, NH), 8.50 (s, 1H, NH), 7.80~7.77 (m, 2H, ArH), 7.50~7.41 (m, 5H, ArH), 7.37~7.32 (m, 2H, ArH), 6.89 (d, $J=3.1$ Hz, 1H, OH), 5.30 (s, 1H, CH), 3.53 (d, $J=12.0$ Hz, 1H, CH_2), 3.33 (d, $J=12.0$ Hz, 1H, CH_2), 1.41 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3386, 3282, 1745, 1519, 1308, 1165, 1024, 830 cm^{-1} . HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411.1122, found 411.1118.

N-3-[4-(2,4-咪唑啉二酮-5-基)苯基]-4-羟基-4-甲基噻唑-2-(2,6-二氯苯甲酰)亚胺(**3b**): 白色固体, 收率 32%. m.p. 258~260 °C; ¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 10.81 (s, 1H, NH), 8.36 (s, 1H, NH), 7.40~7.37 (m, 4H, ArH), 7.32~7.27 (m, 3H, ArH), 7.03 (d, $J=3.1$ Hz, 1H, OH), 5.19 (s, 1H, CH), 3.61 (d, $J=12.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.38 (d, $J=12.2$ Hz, 1H, CH_2), 1.38 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3261, 2756, 1713, 1598, 1474, 1319, 996, 719 cm^{-1} . HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479.0342, found 479.0336.

N-3-[4-(2,4-咪唑啉二酮-5-基)苯基]-4-羟基-4-甲基噻唑-2-(4-溴苯甲酰)亚胺(**3c**): 白色固体, 收率 43%. m.p. 173~174 °C; ¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 10.85 (s, 1H, NH), 8.48 (s, 1H, NH), 7.74~7.68 (m, 2H, ArH), 7.57~7.39 (m, 6H, ArH), 6.91 (d, $J=2.9$ Hz, 1H, OH), 5.29 (s, 1H, CH), 3.54 (d, $J=12.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.34 (d, $J=12.2$ Hz, 1H, CH_2), 1.41 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3475, 1773, 1722, 1622, 1475, 1433, 993, 766 cm^{-1} . HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489.0227, found 489.0226.

N-3-[4-(2,4-咪唑啉二酮-5-基)苯基]-4-羟基-4-甲基噻唑-2-(4-甲氧基苯甲酰)亚胺(**3d**): 白色固体, 收率 40%. m.p. 157~158 °C; ¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz)

δ : 10.85 (s, 1H, NH), 8.49 (s, 1H, NH), 7.74 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.49~7.40 (m, 4H, ArH), 6.88~6.83 (m, 3H, ArH+OH), 5.29 (s, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.50 (d, $J=11.9$ Hz, 1H, CH_2), 3.31 (d, $J=11.9$ Hz, 1H, CH_2), 1.39 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3243, 3072, 1770, 1723, 1628, 1497, 995, 760 cm^{-1} . HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441.1227, found 441.1228.

N-3-[4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基]-4-羟基-4-甲基噻唑-2-苯甲酰亚胺(**3e**): 白色固体, 收率 46%. m.p. 129~131 °C; ¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 10.50 (s, 1H, NH), 8.00 (s, 1H, NH), 7.74~7.70 (m, 2H, ArH), 7.46~7.25 (m, 7H, ArH), 6.81 (d, $J=3.1$ Hz, 1H, OH), 4.41~4.38 (m, 1H, CH), 3.54~3.39 (m, 1H, CH_2), 3.34~3.29 (m, 1H, CH_2), 3.04~3.02 (m, 2H, CH_2), 1.37 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3384, 3241, 1771, 1722, 1490, 1314, 858, 755 cm^{-1} . HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425.1278, found 425.1275.

N-3-[4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基]-4-羟基-4-甲基噻唑-2-(3-甲基苯甲酰)亚胺(**3f**): 白色固体, 收率 44%. m.p. 167~168 °C; ¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 10.50 (s, 1H, NH), 7.99 (s, 1H, NH), 7.54~7.51 (m, 1H, ArH), 7.42~7.40 (m, 1H, ArH), 7.30~7.26 (m, 6H, ArH), 6.81 (d, $J=3.1$ Hz, 1H, OH), 4.42~4.39 (m, 1H, CH), 3.53~3.48 (m, 1H, CH_2), 3.31 (d, $J=12.0$ Hz, 1H, CH_2), 3.03~3.01 (m, 2H, CH_2), 2.29 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3280, 1713, 1579, 1475, 1411, 1374, 989, 764 cm^{-1} . HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 439.1434, found 439.1432.

N-3-[4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基]-4-羟基-4-甲基噻唑-2-(4-氯苯甲酰)亚胺(**3g**): 白色固体, 收率 34%. m.p. 219~221 °C; ¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 10.49 (s, 1H, NH), 8.00 (s, 1H, NH), 7.76~7.73 (m, 2H, ArH), 7.48~7.45 (m, 2H, ArH), 7.31~7.22 (m, 4H, ArH), 6.83 (d, $J=3.1$ Hz, 1H, OH), 4.44~4.39 (m, 1H, CH), 3.55~3.50 (m, 1H, CH_2), 3.33 (d, $J=12.0$ Hz, 1H, CH_2), 3.05~3.00 (m, 2H, CH_2), 1.37 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3239, 1765, 1724, 1498, 1484, 1371, 1002, 724 cm^{-1} . HR-

ESI-MS calcd for $C_{21}H_{20}ClN_4O_4S$ $[M+H]^+$ 459.0888, found 459.0888.

N-3-{4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基}-4-羟基-4-甲基噻唑-2-(2-氯苯甲酰)亚胺(**3h**): 白色固体, 收率 50%. m.p. 233~234 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 10.50 (s, 1H, NH), 7.96 (s, 1H, NH), 7.52~7.48 (m, 1H, ArH), 7.41~7.22 (m, 7H, ArH), 6.86 (d, $J=3.1$ Hz, 1H, OH), 4.42~4.36 (m, 1H, CH), 3.56~3.51 (m, 1H, CH₂), 3.32 (d, $J=12.0$ Hz, 1H, CH₂), 3.03~2.96 (m, 2H, CH₂), 1.35 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3420, 3247, 1761, 1725, 1590, 1479, 1002, 774 cm^{-1} . HR-ESI-MS calcd for $C_{21}H_{20}ClN_4O_4S$ $[M+H]^+$ 459.0888, found 459.0885.

N-3-{4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基}-4-羟基-4-甲基噻唑-2-(2,6-二氯苯甲酰)亚胺(**3i**): 白色固体, 收率 37%. m.p. 258~260 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 10.52 (s, 1H, NH), 7.95 (s, 1H, NH), 7.40~7.27 (m, 3H, ArH), 7.24~7.15 (m, 4H, ArH), 6.98 (d, $J=3.1$ Hz, 1H, OH), 4.36~4.31 (m, 1H, CH), 3.61~3.57 (m, 1H, CH₂), 3.36 (d, $J=12.0$ Hz, 1H, CH₂), 3.00~2.83 (m, 2H, CH₂), 1.34 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3254, 3067, 1771, 1706, 1546, 1431, 993, 762 cm^{-1} . HR-ESI-MS calcd for $C_{21}H_{19}Cl_2N_4O_4S$ $[M+H]^+$ 493.0498, found 493.0496.

N-3-{4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基}-4-羟基-4-甲基噻唑-2-(2-氟苯甲酰)亚胺(**3j**): 白色固体, 收率 36%. m.p. 180~182 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 10.51 (s, 1H, NH), 7.98 (s, 1H, NH), 7.67~7.12 (m, 8H, ArH), 6.85 (d, $J=3.1$ Hz, 1H, OH), 4.42~4.38 (m, 1H, CH), 3.54~3.50 (m, 1H, CH₂), 3.32 (d, $J=12.0$ Hz, 1H, CH₂), 3.04~2.97 (m, 2H, CH₂), 1.35 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3424, 1769, 1723, 1611, 1496, 1478, 998, 760 cm^{-1} . HR-ESI-MS calcd for $C_{21}H_{20}FN_4O_4S$ $[M+H]^+$ 443.1184, found 443.1183.

N-3-{4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基}-4-羟基-4-甲基噻唑-2-(4-甲氧基苯甲酰)亚胺(**3k**): 白色固体, 收率 47%. m.p. 132~134 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 10.50 (s, 1H, NH), 8.00 (s, 1H, NH), 7.73 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, ArH), 7.32~7.23 (m, 4H, ArH), 6.93 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, ArH), 6.75 (d, $J=3.1$ Hz, 1H, OH), 4.45~4.39 (m, 1H, CH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.52~3.46 (m, 1H, CH₂), 3.29 (d, $J=12.0$ Hz, 1H, CH₂), 3.04~2.98 (m, 2H, CH₂), 1.36 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3262, 1762, 1734, 1603, 1495, 1257, 997, 780 cm^{-1} . HR-ESI-MS calcd for $C_{22}H_{23}N_4O_5S$ $[M+H]^+$ 455.1384, found 455.1383.

N-3-{4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基}-4-羟基-4-甲基噻唑-2-(2-硝基苯甲酰)亚胺(**3l**): 浅黄色固体, 收

率 72%. m.p. 208~210 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 10.49 (s, 1H, NH), 7.94 (s, 1H, NH), 7.73~7.56 (m, 4H, ArH), 7.38~7.17 (m, 4H, ArH), 6.92 (d, $J=3.1$ Hz, 1H, OH), 4.44~4.36 (m, 1H, CH), 3.59~3.54 (m, 1H, CH₂), 3.35 (d, $J=12.0$ Hz, 1H, CH₂), 3.05~2.97 (m, 2H, CH₂), 1.35 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3413, 3227, 1769, 1721, 1623, 1493, 998, 776 cm^{-1} . HR-ESI-MS calcd for $C_{21}H_{20}N_5O_6S$ $[M+H]^+$ 470.1129, found 470.1124.

N-3-{4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基}-4-羟基-4-甲基噻唑-2-(3-硝基苯甲酰)亚胺(**3m**): 浅黄色固体, 收率 76%. m.p. 184~186 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 10.51 (s, 1H, NH), 8.56 (s, 1H, NH), 8.32 (dd, $J=7.8$, 2.1 Hz, 1H, ArH), 8.07 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.99 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.75~7.69 (m, 1H, ArH), 7.35~7.27 (m, 4H, ArH), 6.93 (d, $J=3.1$ Hz, 1H, OH), 4.42~4.38 (m, 1H, CH), 3.60~3.55 (m, 1H, CH₂), 3.37 (d, $J=12.3$ Hz, 1H, CH₂), 3.05~3.03 (m, 2H, CH₂), 1.40 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3256, 3075, 1771, 1725, 1616, 1482, 1009, 723 cm^{-1} . HR-ESI-MS calcd for $C_{21}H_{20}N_5O_6S$ $[M+H]^+$ 470.1129, found 470.1128.

N-3-{4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基}-4-羟基-4-甲基噻唑-2-(3-硝基-4-氯苯甲酰)亚胺(**3n**): 浅黄色固体, 收率 56%. m.p. 217~218 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 10.50 (s, 1H, NH), 8.36 (s, 1H, NH), 8.00 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.83~7.79 (m, 2H, ArH), 7.33~7.24 (m, 4H, ArH), 6.94 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, OH), 4.41~4.38 (m, 1H, CH), 3.60~3.55 (m, 1H, CH₂), 3.37 (d, $J=12.3$ Hz, 1H, CH₂), 3.05~3.01 (m, 2H, CH₂), 1.39 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3257, 3073, 1778, 1708, 1606, 1484, 1010, 750 cm^{-1} . HR-ESI-MS calcd for $C_{21}H_{19}ClN_5O_6S$ $[M+H]^+$ 504.0739, found 504.0739.

N-3-{4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基}-4-羟基-4-苯基噻唑-2-(4-甲氧基苯甲酰)亚胺(**3o**): 白色固体, 收率 43%. m.p. 171~172 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 10.44 (s, 1H, NH), 7.94 (s, 1H, NH), 7.81~7.77 (m, 2H, ArH), 7.51 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.28~7.21 (m, 2H, ArH), 7.16~6.94 (m, 9H, ArH+OH), 4.34~4.30 (m, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.71~3.68 (m, 1H, CH₂), 3.50 (d, $J=12.3$ Hz, 1H, CH₂), 2.90~2.84 (m, 2H, CH₂), 1.36 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3227, 3061, 1766, 1715, 1600, 1489, 1020, 778 cm^{-1} . HR-ESI-MS calcd for $C_{27}H_{25}N_4O_5S$ $[M+H]^+$ 517.1540, found 517.1536.

N-3-[4-(2,4-咪唑啉二酮-5-基)苯基]-4-甲基噻唑啉-2-(4-甲氧基苯甲酰)亚胺(**4a**): 白色固体, 收率 43%. m.p. 119~121 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 10.92 (s,

1H, NH), 8.57 (s, 1H, NH), 7.83~7.80 (m, 2H, ArH), 7.62~7.52 (m, 4H, ArH), 6.90~6.82 (m, 2H, ArH), 6.81 (s, 1H, =CH), 5.39 (s, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.01 (d, $J=1.2$ Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3418, 3234, 1775, 1725, 1603, 1461, 909, 777 cm⁻¹. HR-ESI-MS calcd for C₂₁H₁₉N₄O₄S [M+H]⁺ 423.1122, found 423.1121.

N-3-[4-(2,4-咪唑啉二酮-5-基)苯基]-4-甲基噻唑啉-2-(4-甲基苯甲酰)亚胺(**4b**): 白色固体, 收率 52%. m.p. 171~172 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 10.91 (s, 1H, NH), 8.56 (s, 1H, NH), 7.75~7.72 (m, 2H, ArH), 7.61~7.52 (m, 4H, ArH), 7.17~7.13 (m, 2H, ArH), 6.84 (s, 1H, =CH), 5.38 (s, 1H, CH), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.02 (d, $J=1.2$ Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3427, 3255, 1779, 1729, 1469, 1363, 910, 763 cm⁻¹. HR-ESI-MS calcd for C₂₁H₁₉N₄O₃S [M+H]⁺ 407.1172, found 407.1172.

N-3-[4-(2,4-咪唑啉二酮-5-基)苯基]-4-甲基噻唑啉-2-(3-甲基苯甲酰)亚胺(**4c**): 白色固体, 收率 41%. m.p. 261~263 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 10.90 (s, 1H, NH), 8.55 (s, 1H, NH), 7.67~7.52 (m, 6H, ArH), 7.25~7.21 (m, 2H, ArH), 6.85 (s, 1H, =CH), 5.37 (s, 1H, CH), 2.26 (s, 3H, CH₃), 2.03 (d, $J=1.2$ Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3436, 3248, 1776, 1717, 1556, 1457, 930, 750 cm⁻¹. HR-ESI-MS calcd for C₂₁H₁₉N₄O₃S [M+H]⁺ 407.1172, found 407.1171.

N-3-[4-(2,4-咪唑啉二酮-5-基)苯基]-4-甲基噻唑啉-2-(4-氟苯甲酰)亚胺(**4d**): 白色固体, 收率 49%, m.p. 231~233 °C, ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 10.91 (s, 1H, NH), 8.56 (s, 1H, NH), 7.92~7.85 (m, 2H, ArH), 7.62~7.50 (m, 4H, ArH), 7.21~7.14 (m, 2H, ArH), 6.88 (s, 1H, =CH), 5.38 (s, 1H, CH), 2.02 (d, $J=1.2$ Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3438, 3274, 1779, 1720, 1459, 1346, 909, 773 cm⁻¹. HR-ESI-MS calcd for C₂₀H₁₆FN₄O₃S [M+H]⁺ 411.0922, found 411.0923.

N-3-[4-(2,4-咪唑啉二酮-5-基)苯基]-4-甲基噻唑啉-2-(2-氟苯甲酰)亚胺(**4e**): 白色固体, 收率 71%. m.p. 250~252 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 10.88 (s, 1H, NH), 8.51 (s, 1H, NH), 7.67~7.43 (m, 6H, ArH), 7.20~7.10 (m, 2H, ArH), 6.89 (s, 1H, =CH), 5.34 (s, 1H, CH), 2.01 (d, $J=1.2$ Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3441, 3243, 1778, 1721, 1458, 1373, 914, 748 cm⁻¹. HR-ESI-MS calcd for C₂₀H₁₆FN₄O₃S [M+H]⁺ 411.0922, found 411.0921.

N-3-[4-(2,4-咪唑啉二酮-5-基)苯基]-4-甲基噻唑啉-2-(2,6-二氯苯甲酰)亚胺(**4f**): 白色固体, 收率 50%. m.p. 263~265 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 10.85 (s,

1H, NH), 8.41 (s, 1H, NH), 7.52~7.30 (m, 7H, ArH), 6.98 (s, 1H, =CH), 5.27 (s, 1H, CH), 1.99 (d, $J=1.2$ Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3439, 3252, 1776, 1723, 1433, 1371, 912, 729 cm⁻¹. HR-ESI-MS calcd for C₂₀H₁₅Cl₂N₄O₃S [M+H]⁺ 461.0236, found 461.0236.

N-3-[4-(2,4-咪唑啉二酮-5-基)苯基]-4-甲基噻唑啉-2-(4-氯苯甲酰)亚胺(**4g**): 白色固体, 收率 43%. m.p. 219~220 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 10.91 (s, 1H, NH), 8.55 (s, 1H, NH), 7.84~7.81 (m, 2H, ArH), 7.62~7.53 (m, 4H, ArH), 7.43~7.40 (m, 2H, ArH), 6.89 (s, 1H, =CH), 5.38 (s, 1H, CH), 2.03 (d, $J=1.2$ Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3441, 3288, 1779, 1721, 1590, 1461, 907, 765 cm⁻¹. HR-ESI-MS calcd for C₂₀H₁₆ClN₄O₃S [M+H]⁺ 427.0626, found 427.0624.

N-3-[4-(2,4-咪唑啉二酮-5-基)苯基]-4-甲基噻唑啉-2-(4-氯苯甲酰)亚胺(**4h**): 黄色固体, 收率 66%. m.p. 223~225 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 10.91 (s, 1H, NH), 8.54 (s, 1H, NH), 8.21~8.17 (m, 2H, ArH), 8.04~8.01 (m, 2H, ArH), 7.64~7.55 (m, 4H, ArH), 6.97 (s, 1H, =CH), 5.38 (s, 1H, CH), 2.06 (d, $J=1.2$ Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3435, 3300, 1776, 1716, 1568, 1341, 911, 720 cm⁻¹. HR-ESI-MS calcd for C₂₀H₁₆N₅O₅S [M+H]⁺ 438.0867, found 438.0866.

N-3-[4-(2,4-咪唑啉二酮-5-基)苯基]-4-甲基噻唑啉-2-(3-硝基-4-氯苯甲酰)亚胺(**4i**): 黄色固体, 收率 35%. m.p. 162~164 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 10.90 (s, 1H, NH), 8.54 (s, 1H, NH), 8.36 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, ArH), 8.01 (dd, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1H, ArH), 7.76 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.63~7.55 (m, 4H, ArH), 6.98 (s, 1H, =CH), 5.38 (s, 1H, CH), 2.05 (d, $J=1.2$ Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3427, 3114, 1776, 1717, 1456, 1360, 937, 756 cm⁻¹. HR-ESI-MS calcd for C₂₀H₁₅ClN₅O₅S [M+H]⁺ 472.0477, found 472.0476.

N-3-{4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基}-4-甲基噻唑啉-2-(4-甲氧基苯甲酰)亚胺(**4j**): 白色固体, 收率 43%. m.p. 119~121 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 11.57 (s, 1H, NH), 10.16 (s, 1H, NH), 7.84~7.80 (m, 2H, ArH), 7.42~7.38 (m, 4H, ArH), 6.96~6.93 (m, 2H, ArH), 6.79 (s, 1H, =CH), 4.69~4.63 (m, 1H, CH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.15~3.13 (m, 2H, CH₂), 1.97 (d, $J=1.2$ Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3418, 3234, 1775, 1725, 1603, 1461, 909, 777 cm⁻¹. HR-ESI-MS calcd for C₂₂H₂₁N₄O₄S [M+H]⁺ 437.1278, found 437.1277.

N-3-{4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基}-4-甲基噻唑啉-2-苯甲酰亚胺(**4k**): 白色固体, 收率 72%. m.p.

199~201 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 10.53 (s, 1H, NH), 8.02 (s, 1H, NH), 7.88~7.84 (m, 2H, ArH), 7.47~7.36 (m, 7H, ArH), 6.84 (s, 1H, =CH), 4.46~4.43 (m, 1H, CH), 3.10~3.07 (m, 2H, CH₂), 2.00 (d, $J=1.2$ Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3441, 3233, 1771, 1724, 1465, 1343, 910, 719 cm^{-1} . HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407.1172, found 407.1271.

N-3-{4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基}-4-甲基噻唑啉-2-(4-甲基苯甲酰)亚胺(**4l**): 白色固体, 收率 43%. m.p. 152~153 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 10.54 (s, 1H, NH), 8.03 (s, 1H, NH), 7.78~7.74 (m, 2H, ArH), 7.62~7.58 (m, 4H, ArH), 7.18~7.14 (m, 2H, ArH), 6.80 (s, 1H, =CH), 4.48~4.43 (m, 1H, CH), 3.05~3.01 (m, 2H, CH₂), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.99 (d, $J=1.2$ Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3440, 3235, 1772, 1721, 1466, 1345, 909, 762 cm^{-1} . HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421.1329, found 421.1328.

N-3-{4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基}-4-甲基噻唑啉-2-(3-甲基苯甲酰)亚胺(**4m**): 白色固体, 收率 90%. m.p. 134~135 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 10.53 (s, 1H, NH), 8.01 (s, 1H, NH), 7.72~7.61 (m, 2H, ArH), 7.45~7.37 (m, 4H, ArH), 7.30~7.25 (m, 2H, ArH), 6.83 (s, 1H, =CH), 4.46~4.42 (m, 1H, CH), 3.09~3.06 (m, 2H, CH₂), 2.29 (s, 3H, CH₃), 1.99 (d, $J=1.2$ Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3425, 3240, 1772, 1713, 1463, 1334, 862, 759 cm^{-1} . HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421.1329, found 421.1328.

N-3-{4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基}-4-甲基噻唑啉-2-(4-叔丁基苯甲酰)亚胺(**4n**): 白色固体, 收率 90%, m.p. 225~227 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 10.56 (s, 1H, NH), 8.03 (s, 1H, NH), 7.79~7.76 (m, 2H, ArH), 7.43~7.39 (m, 6H, ArH), 6.82 (s, 1H, =CH), 4.47~4.43 (m, 1H, CH), 3.09~3.05 (m, 2H, CH₂), 2.00 (d, $J=1.2$ Hz, 3H, CH₃), 1.25 (s, 9H, 3 $\times$ CH₃); IR (KBr) ν : 3452, 2962, 1772, 1724, 1469, 1345, 910, 781 cm^{-1} . HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463.1798, found 463.1793.

N-3-{4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基}-4-甲基噻唑啉-2-(4-氟苯甲酰)亚胺(**4o**): 白色固体, 收率 56%. m.p. 195~197 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 10.53 (s, 1H, NH), 8.05 (s, 1H, NH), 7.91~7.85 (m, 2H, ArH), 7.40~7.35 (m, 4H, ArH), 7.25~7.18 (m, 2H, ArH), 6.85 (s, 1H, =CH), 4.48~4.40 (m, 1H, CH), 3.11~3.07 (m, 2H, CH₂), 2.00 (d, $J=1.2$ Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3451, 1770, 1725, 1598, 1467, 1341, 910, 772 cm^{-1} .

HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425.1078, found 425.1078.

N-3-{4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基}-4-甲基噻唑啉-2-(2-氟苯甲酰)亚胺(**4p**): 白色固体, 收率 87%. m.p. 207~208 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 10.52 (s, 1H, NH), 7.99 (s, 1H, NH), 7.71~7.64 (m, 1H, ArH), 7.46~7.39 (m, 5H, ArH), 7.21~7.12 (m, 2H, ArH), 6.86 (s, 1H, =CH), 4.44~4.41 (m, 1H, CH), 3.07~3.05 (m, 2H, CH₂), 1.99 (d, $J=1.2$ Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3441, 3216, 1771, 1722, 1612, 1464, 912, 761 cm^{-1} . HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425.1078, found 425.1079.

N-3-{4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基}-4-甲基噻唑啉-2-(2,6-二氯苯甲酰)亚胺(**4q**): 白色固体, 收率 40%, m.p. 156~158 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 10.54 (s, 1H, NH), 7.97 (s, 1H, NH), 7.42~7.28 (m, 7H, ArH), 6.96 (s, 1H, =CH), 4.40~4.36 (m, 1H, CH), 3.07~2.90 (m, 2H, CH₂), 1.97 (d, $J=1.2$ Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3435, 1768, 1721, 1578, 1432, 1368, 912, 801 cm^{-1} . HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475.0393, found 475.0390.

N-3-{4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基}-4-甲基噻唑啉-2-(4-硝基苯甲酰)亚胺(**4r**): 黄色固体, 收率 58%. m.p. 153~154 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 10.54 (s, 1H, NH), 8.30~8.25 (m, 2H, ArH), 8.05 (s, 1H, NH), 8.04~8.00 (m, 2H, ArH), 7.46~7.38 (m, 4H, ArH), 6.95 (s, 1H, =CH), 4.48~4.45 (m, 1H, CH), 3.17~3.03 (m, 2H, CH₂), 2.03 (d, $J=1.2$ Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3416, 2764, 1725, 1577, 1457, 1340, 857, 718 cm^{-1} . HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 452.1023, found 452.1024.

N-3-{4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基}-4-甲基噻唑啉-2-(3-硝基苯甲酰)亚胺(**4s**): 黄色固体, 收率 87%. m.p. 142~143 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 10.53 (s, 1H, NH), 8.63 (dd, $J=1.5, 2.1$ Hz, 1H, ArH), 8.30 (dd, $J=2.1, 7.8$ Hz, 1H, ArH), 8.14 (dd, $J=1.5, 7.8$ Hz, 1H, ArH), 8.01 (s, 1H, NH), 7.75~7.69 (m, 1H, ArH), 7.44~7.39 (m, 4H, ArH), 6.95 (s, 1H, =CH), 4.45~4.42 (m, 1H, CH), 3.11~3.08 (m, 2H, CH₂), 2.03 (d, $J=1.2$ Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3440, 1770, 1723, 1527, 1459, 1344, 931, 722 cm^{-1} . HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 452.1023, found 452.1022.

N-3-{4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基}-4-甲基噻唑啉-2-(2-硝基苯甲酰)亚胺(**4t**): 黄色固体, 收率 80%. m.p. 227~229 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz)

δ : 10.52 (s, 1H, NH), 7.96 (s, 1H, NH), 7.72~7.57 (m, 4H, ArH), 7.41~7.32 (m, 4H, ArH), 6.94 (s, 1H, =CH), 4.45~4.40 (m, 1H, CH), 3.07~3.03 (m, 2H, CH₂), 2.00 (d, $J=1.2$ Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3425, 3214, 1771, 1721, 1537, 1458, 913, 719 cm⁻¹. HR-ESI-MS calcd for C₂₁H₁₈N₅O₅S [M+H]⁺ 452.1023, found 452.1021.

N-3-{4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基}-4-甲基噻唑啉-2-(3-硝基-4-氯苯甲酰)亚胺(**4u**): 黄色固体, 收率 87%. m.p. 142~143 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 10.54 (s, 1H, NH), 8.43 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, ArH), 8.03 (s, 1H, NH), 7.92 (dd, $J=2.1, 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.83 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.45~7.39 (m, 4H, ArH), 6.97 (s, 1H, =CH), 4.47~4.43 (m, 1H, CH), 3.11~3.08 (m, 2H, CH₂), 2.03 (d, $J=1.2$ Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3438, 1724, 1593, 1535, 1459, 1343, 937, 748 cm⁻¹. HR-ESI-MS calcd for C₂₁H₁₇ClN₅O₅S [M+H]⁺ 486.0633, found 486.0627.

N-3-{4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基}-4-甲基噻唑啉-2-(2-甲氧基苯甲酰)亚胺(**4v**): 白色固体, 收率 38%. m.p. 227~228 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 10.51 (s, 1H, NH), 7.98 (s, 1H, NH), 7.46~7.30 (m, 6H, ArH), 6.99~6.85 (m, 2H, ArH), 6.79 (s, 1H, =CH), 4.44~4.38 (m, 1H, CH), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.05~3.00 (m, 2H, CH₂), 1.96 (d, $J=1.2$ Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3453, 3220, 1770, 1726, 1615, 1467, 910, 753 cm⁻¹. HR-ESI-MS calcd for C₂₂H₂₁N₄O₄S [M+H]⁺ 437.1278, found 437.1277.

N-3-{4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基}-4-甲基噻唑啉-2-(4-溴苯甲酰)亚胺(**4w**): 黄色固体, 收率 76%. m.p. 197~199 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 10.53 (s, 1H, NH), 8.03 (s, 1H, NH), 7.77~7.72 (m, 2H, ArH), 7.64~7.59 (m, 2H, ArH), 7.42~7.36 (m, 4H, ArH), 6.87 (s, 1H, =CH), 4.48~4.44 (m, 1H, CH), 3.16~3.04 (m, 2H, CH₂), 2.00 (d, $J=1.2$ Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3179, 3113, 1766, 1725, 1587, 1460, 909, 766 cm⁻¹. HR-ESI-MS calcd for C₂₁H₁₈BrN₄O₃S [M+H]⁺ 485.0278, found 485.0277.

N-[4-(2,4-咪唑啉二酮-5-基)苯基]-*N'*-(6-氯尼古丁酰基)-*S*-(2-氧代丙基)-硫代氨基甲酰亚胺(**X1**): 白色固体, 收率 16%. m.p. 245~247 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 10.79 (s, 1H, NH), 8.73 (dd, $J=1.8, 4.8$ Hz, 1H, ArH), 8.50 (dd, $J=1.8, 7.8$ Hz, 1H, ArH), 8.40 (s, 1H, NH), 7.53 (dd, $J=4.8, 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.37 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, ArH), 6.87 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, ArH), 5.18 (s, 1H, CH), 5.13 (s, 2H, CH₂), 2.25 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν :

3225, 1770, 1717, 1661, 1617, 1411, 924, 758 cm⁻¹. HR-ESI-MS calcd for C₁₉H₁₆N₅O₄S [M+H-HCl]⁺ 410.0917, found 410.0918.

N-{4-[(2,4-咪唑啉二酮-5-基)甲基]苯基}-*N'*-(6-氯尼古丁酰基)-*S*-(2-氧代丙基)-硫代氨基甲酰亚胺(**X2**): 白色固体, 收率 6%. m.p. 233~235 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 10.46 (s, 1H, NH), 8.72 (dd, $J=1.8, 4.8$ Hz, 1H, ArH), 8.49 (dd, $J=1.8, 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.94 (s, 1H, NH), 7.52 (dd, $J=4.8, 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.21 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, ArH), 6.75 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, ArH), 5.13 (s, 2H, CH₂), 4.38~4.32 (m, 1H, CH), 3.04~2.93 (m, 2H, CH₂), 2.24 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3172, 3959, 1770, 1727, 1597, 1413, 950, 754 cm⁻¹. HR-ESI-MS calcd for C₂₀H₁₈N₅O₄S [M+H-HCl]⁺ 424.1074, found 424.1073.

2.4 化合物 3g 和 4g 的晶体衍射

将 30 mg 高纯度的化合物 **3g**, **4g** 置于 50 mL 三角瓶中, 分别用甲醇和甲醇/丙酮/氯仿($V:V:V=2:4:1$) 加热将其溶解, 冷至室温后用保鲜膜将瓶口封好, 并扎 3~5 个针孔, 置于阴凉处, 让溶剂自然挥发, 大约 1 个星期瓶中长出符合单晶衍射所需的晶体. 晶体衍射分析: 分别在低温条件[102 和 100 K]下, 将 1 粒 0.40 mm×0.30 mm×0.30 mm 和 0.20 mm×0.15 mm×0.05 mm 大小的晶体置于 Bruker SMART CCD IP 四圆衍射仪中, 采用石墨单色器, Mo K α ($\lambda=0.071073$ nm)射线, 用 Xscan 程序收集数据, 采用 ω -2 θ 扫描方式, 在 $6.76^\circ < \theta < 52.0^\circ$ 范围内分别收集到 8307 和 8765 个衍射点, 其中 4213 和 4127 个独立衍射点, $R(\text{int})=0.0226$ 和 0.0286. 强度数据经半经验吸收校正, 在微机上使用 SHELXTL-97 程序直接法解出结构, 并由 SHELXL-97 程序采用最小二乘法进行结构精修, 得到化合物 **3g**, **4g** 的晶体结构如图 1 所示. 化合物 **3g** 的结构参数: $M_r=458.91$, C₂₁H₁₉ClN₄O₄S, Monoclinic, $C2/c$, $-15 \leq h \leq 9$, $-21 \leq k \leq 25$, $-19 \leq l \leq 20$, $a=1.22764(9)$ nm, $b=2.06768(10)$ nm, $c=1.68642(13)$ nm, $\beta=100.989(7)^\circ$, $V=4.2023(5)$ nm³, $D_c=1.451$ g/cm³, $F(000)=1904$, $Z=8$, $S=1.081$, $R_1=0.0603$, $wR_2=0.1432$ [$I > 2\sigma(I)$], $R_1=0.0737$, $wR_2=0.1510$ [all data]. 化合物 **4g** 的结构参数: $M_r=455.91$, C₂₀H₁₅ClN₄O₃S·(C₃H₆O)_{1/2}, Monoclinic, $C2/c$, $-22 \leq h \leq 22$, $-12 \leq k \leq 13$, $-16 \leq l \leq 26$, $a=1.82105(19)$ nm, $b=1.10083(16)$ nm, $c=2.17760(17)$ nm, $\beta=105.43(3)^\circ$, $V=4.2083(5)$ nm³, $D_c=1.439$ g/cm³, $F(000)=1888$, $Z=8$, $S=1.043$, $R_1=0.0498$, $wR_2=0.1081$ [$I > 2\sigma(I)$], $R_1=0.0639$, $wR_2=0.1149$ [all data]. 化合物 **3g**, **4g** 的晶体结构数据已存于剑桥晶体结构数据库中,

CCDC 号为 1025321 和 1025322.

2.5 化合物的生物活性测定

化合物的除草活性、杀菌活性和杀虫活性参照前文^[25~32]方法进行.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3g** 和 **4g** 的晶体结构及晶体结构参数. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Tokujiro, K.; Chinatsu, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1363.
- [2] Li, G. Y.; Qian, X. H.; Cui, J. N.; Huang, Q. C.; Cui, D. W.; Zhang, R.; Liu, F. Y. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 182.
- [3] Hahn, H. G.; Nam, K. D.; Chang, K. H.; Dhio, K. Y.; Kim, H. T. *US 20030203950*, **2003** [*Chem. Abstr.* **2003**, *136*, 179301].
- [4] Gaumont, A. C.; Gulea, M.; Levillain, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1371.
- [5] Wang, Y.; Zhang, W. X.; Wang, Z. T.; Xi, Z. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8122.
- [6] Matthias, D.; Alex, W.; Norbert, D. K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 227.
- [7] Majid, M. H.; Setareh, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 392.
- [8] Yuzuru, S.; Shinichi, K.; Junichi, S.; Tadasi, K.; Shunichi, H. *J. Pestic. Sci.* **2006**, *31*, 305.
- [9] Souad, K.; Jack, H.; Hadj, B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8093.
- [10] Aamer, S. *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 1073.
- [11] Suyeal, B.; Hoh, G. H.; Kee, D. N. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 7.
- [12] Biswanath, D.; Reddy, V. S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *252*, 235.
- [13] Ramrao, A. M.; Dhanaji, V. *Chin. Chem. Lett.*, **2010**, *21*, 412.
- [14] Junejo, J.; Ghosh, S. K.; Shaikh, M.; Gahtori, P.; Singh, U. P. *Drug Des. Discovery.* **2011**, *8*, 763.
- [15] Aamer, S.; Mahira, B. *Med. Chem. Res.* **2007**, *16*, 143.
- [16] Wang, X. C.; Wang, F.; Quan, Z. J.; Wang, M. G.; Li, Z. *J. Chem. Res.* **2005**, *11*, 689.
- [17] Zeng, R. S.; Zou, J. P.; Zhi S. J.; Chen, J.; Shen, Q. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1657.
- [18] Majid, M. H.; Setareh, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 392.
- [19] Wang, L.; Pan, X. Q.; Rao, W. D.; Zou, J. P. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1939 (in Chinese).
(王璐, 潘向强, 饶卫东, 邹建平, 有机化学, **2011**, *31*, 1939.)
- [20] (a) Aamer, S.; Uzma, S.; Abdul, H.; Faiza, K. *J. Sulfur Chem.* **2010**, *131*, 333.
(b) Aamer, S.; Sabah, Z.; Michael, B. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 2185.
(c) Aamer, S.; Madood, P. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 1027.
- [21] Murru, S.; Singh, C. B.; Kavala, V.; Patel, B. K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1931.
- [22] (a) Singh, C. B.; Siva, M.; Veerababurao, K.; Bhisma, K. P. *J. Chem. Res.* **2007**, *3*, 136.
(b) Singh, C. B.; Siva, M.; Veerababurao, K.; Bhisma, K. P. *Org. Lett.* **2006**, *23*, 5397.
- [23] (a) Zhao, H. R.; Wang, L.; Wang, Y. D. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 761 (in Chinese).
(赵华绒, 王玲, 王昱丹, 有机化学, **2014**, *34*, 761.)
(b) Meng, X. W.; Lu, F. P.; Zhao, H. R. *Acta Chim. Sinica* **2011**, *69*, 2281 (in Chinese).
(孟祥武, 陆丰平, 赵华绒, 化学学报, **2011**, *69*, 2281.)
- [24] (a) Vidavalur, S.; Gajula, M. B.; Tadikonda, R.; Nakka, M.; Dega, S.; Yadav, S. K.; Vo, C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2691.
(b) Chennakrishna, G.; Debasis, H.; Jayan, R.; Manjunatha, S. G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6170.
(c) Seth, P. P.; Robinson, D. E.; Jefferson, E. A.; Swayze, E. E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7303.
- [25] Han, J. T.; Dong, H. B.; Xu, Z. H.; Lei, J. P.; Wang, M. A. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14*, 12484.
- [26] Han, J. T.; Wang, J. M.; Dong, H. B.; 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.)
- [27] Xu, Z. H.; Wang, J. M.; Han, J. T.; Liu, B.; Wang, M. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 2134 (in Chinese).
(徐志红, 王进敏, 韩金涛, 刘斌, 王明安, 有机化学, **2012**, *32*, 2134.)
- [28] Han, J. T.; Dong, H. B.; Wang, J. M.; Lei, J. P.; Wang, M. A.; Fang, J. X. *Molecules* **2011**, *16*, 2833.
- [29] 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.)
- [30] Liu, B.; Dong, H. B.; Han, J. T.; Xu, Z. H.; Jin, S. H.; Wang, M. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 2538 (in Chinese).
(刘斌, 董宏波, 韩金涛, 徐志红, 金淑惠, 王明安, 有机化学, **2013**, *33*, 2538.)
- [31] Han, J. T.; Dong, H. B.; Xu, Z. H.; Wang, J. M.; Wang, M. A. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14*, 19526.
- [32] Xu, Z. H.; Liu, B.; Dong, H. B.; Wang, M. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 2517 (in Chinese).
(徐志红, 刘斌, 董宏波, 王明安, 有机化学, **2014**, *34*, 2517.)

(Li, L.; Fan, Y.)