

· 研究简报 ·

2-硫代-1, 3-噻唑烷-3-甲酸酯的合成及生物活性

翁建全*, 沈德隆, 刘会君, 谭成侠

(浙江工业大学 化学工程与材料学院, 杭州 310032)

摘要: 为了寻找新的含噻唑杂环的先导化合物, 利用 2-硫代-1, 3-噻唑烷与氯甲酸酯在三乙胺存在下进行缩合反应, 合成了 11 个 2-硫代-1, 3-噻唑烷-3-甲酸酯类化合物, 并利用 ^1H NMR, IR, MS 及元素分析对其结构进行了表征; 通过 X-ray 单晶衍射测定了 2-硫代-1, 3-噻唑烷-3-甲酸苯酯 (**3i**) 的晶体结构, 证实反应产物为硫酮式而非硫酯式结构。初步生物活性试验结果表明, 在试验浓度下部分目标化合物具有一定的杀菌和杀虫活性, 其中 **3c** **3f** **3h** **3k** 在 500 mg/L 下对棉红蜘蛛 *Tetranychus urticae* 的致死率均在 70% 以上。

关键词: 2-硫代-1, 3-噻唑烷; 氨基甲酸酯; 合成; 生物活性

中图分类号: O626.25

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2007)01-0080-04

Synthesis and Biological Activities of 2-Thio-1, 3-thiazolidine-3-carboxylates

WENG Jian-quan*, SHEN De-long, LU Hu+jun, TAN Cheng-xia

(College of Chemical Engineering and Materials Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032, China)

Abstract In order to find new thiazole-heterocycle lead compounds, eleven 2-thio-1, 3-thiazolidine-3-carboxylates were synthesized from a condensation reaction of 2-thio-1, 3-thiazolidine and chloroformates in presence of Et_3N . Their structures were confirmed by ^1H NMR, IR, MS and elemental analysis. The crystal structure of phenyl 2-thio-1, 3-thiazolidine-3-carboxylate (**3i**) were determined by X-ray diffraction analysis, and the structure of the condensation products of 2-thio-1, 3-thiazolidine and chloroformates were proven to be 2-thio-1, 3-thiazolidine-3-carboxylate rather than the ester of mercaptothiazoline. The preliminary bioassay showed that compounds of **3** series exhibited certain fungicidal and insecticidal activities, and compounds **3c** **3f** **3h** **3k** showed inhibitory activities (with inhibition rate above 70%) against *Tetranychus urticae* at the concentration of 500 mg/L.

Key words 2-thio-1, 3-thiazolidine carboxylate; synthesis; biological activity

噻唑杂环类化合物由于具有对人体低毒及较好的生物活性, 已成为绿色农药研究的热点之一^[1]。1, 3-噻唑烷类化合物作为噻唑杂环体系中的一员, 也已受到广泛的关注, 在农药领域中被广泛用作杀虫剂^[2]、杀菌剂^[3]、除草剂^[4]和植物抗病

毒剂^[5]。同时, 研究发现杀菌剂克菌丹在植物体内被代谢成为具有内吸活性的含酰基硫代噻唑烷酮的氨基酸^[6], 杀菌和杀线虫剂 N-244^[7]的结构中也含有硫代噻唑烷类结构。此外, 氨基甲酸酯类农药因其药效好和毒性低等特点已被广泛用作

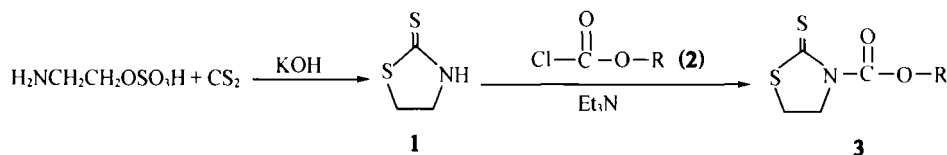
收稿日期: 2006-09-20; 修回日期: 2006-10-30.

作者简介: 翁建全 (1974-), 男, 浙江建德人, 博士, 从事新农药创制与合成研究. 联系电话: 0571-88320508 E-mail: jianquanwen@163.com

基金项目: 浙江省教育厅资助项目 (No. 20060802).

杀虫剂、杀菌剂和除草剂^[8,9]。鉴于此,为了寻找新的含噻唑杂环的氨基甲酸酯类先导化合物,作者利用 2-硫代-1, 3-噻唑烷(1)与氯甲酸酯(2)在三乙胺存在下发生缩合反应,合成了 11 个 2-硫代-1, 3-噻唑烷-3-甲酸酯类化合物 3, 其中 10 个化合

物未见文献报道。利用 ¹H NMR、IR、MS 和元素分析对其结构进行了表征,并通过 X-ray 单晶衍射测定了化合物 2-硫代-1, 3-噻唑烷-3-甲酸苯酯(3i)的晶体结构。合成路线如下:



1 实验部分

1.1 仪器与药剂

Carberba EA 1110 元素分析仪; Bruker vector 22 红外光谱仪; HP 5989B 型质谱仪; Bruker Avance 400 DMX 核磁共振仪 (TMS 为内标, CDCl₃ 为溶剂); X-4 型数字显示熔点测定仪 (温度计未校正); Rigaku RAXIS RAPID 单晶衍射仪。

试剂均为分析纯。2-氨基乙醇硫酸酯参见文献 [10] 方法制备; 2-硫代-1, 3-噻唑烷(1)参见文献 [11] 制备。

1.2 氯甲酸酯(2)的合成通法

参照文献 [12] 方法制备。

1.3 2-硫代-1, 3-噻唑烷-3-甲酸酯(3a~3k)的合成通法

将 10 mmol 的 2-硫代-1, 3-噻唑烷、12 mmol 三乙胺溶于 10 mL 干燥过的氯仿中, 搅拌。冰水浴冷却至 0~5 °C, 滴加 12 mmol 氯甲酸酯(2)与 10 mL 氯仿的混合液。滴加完毕, 继续反应 4~10 h, 薄层色谱监测 (展开剂为石油醚-乙酸乙酯 = 3:1, 体积比) 反应的进程。待反应结束, 水洗 (3×30 mL), 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物经柱层析分离 (洗脱剂为石油醚-乙酸乙酯 = 3:1) 或用乙酸乙酯重结晶得到纯品 3a~3k。

1.4 单晶的培养与测定

取少量化合物 3i 溶于乙醇中, 室温下静置 7 d 左右得到黄色棒状晶体, 选取大小合适的单晶进行解析。在 Rigaku RAXIS RAPID 单晶衍射仪上于 293 K 下使用经石墨单色化的 Mo K α 射线 ($\lambda = 0.071069$ nm) 收集衍射强度数据, 采用 5° 回摆 ω 扫描方式, 数据经 Lp 因子和 multiscan 吸收校

正^[13], 晶体结构采用直接法 SR97 解出。

1.5 生物活性测定^[14]

采用培养基法 (含毒马铃薯琼脂培养基, PDA) 测定化合物在 25 mg/L 下对稻瘟病菌 *Pyricularia oryzae* 和黄瓜灰霉病菌 *Botrytis cinerea* 的杀菌活性; 采用活体小株法测定了化合物在 500 mg/L 下对油菜菌核病菌 *Sclerotinia sclerotiorum* 的杀菌活性; 采用浸渍法测定化合物在 500 mg/L 下对棉红蜘蛛 *Tetranychus urticae* 的杀虫活性。

2 结果与讨论

2.1 目标化合物的波谱解析

目标化合物的熔点、性状、产率及元素分析数据见表 1, 质谱、红外光谱与核磁共振氢谱数据见表 2。

由目标化合物的核磁共振氢谱数据可以看出, 其噻唑环上 S-CH₂ 氢化学位移在 3.40 左右, N-CH₂ 氢化学位移在 4.60 左右, 各自受相邻亚甲基的偶合裂分, 显示三重峰, 偶合常数 $J = 7.6$ Hz。在红外光谱中, 噻唑环上 C=S 在 1250 cm⁻¹ 左右有强吸收, 酯羰基 C=O 强伸缩振动峰出现在 1750 cm⁻¹ 左右。

2.2 化合物 3i 的晶体结构分析

化合物 3i 晶体属于单斜晶系, 空间群为 P2(1)/c, 晶胞参数 $a = 1.15465(6)$ nm, $b = 0.89066(4)$ nm, $c = 1.19102(6)$ nm, $\beta = 116.112(2)^\circ$, $V = 1.09983(9)$ nm³, $Z = 4$, $D_c = 1.445$ g/cm³, $\mu = 0.461$ mm⁻¹, $F(000) = 496.00$, $R = 0.068$, $wR = 0.220$ 。其分子结构图见图 1。由于 2-硫代-1, 3-噻唑烷可能存在着硫酮式与硫醇式两种互变异构体^[16], 因此氯甲酸酯与 2-硫代-1, 3-

Table 1 Physical constants and elemental analysis data of compounds **3a**~ **3k**

Compd	R	Appearance	Mp / $^{\circ}$ C	Yield (%)	Elemental analysis (Calcd, %)		
					C	H	N
3a	C(CH ₂) ₂	Yellow oil	—	95	31.69(31.93)	3.74(3.57)	6.44(6.21)
3b	n-Pr	Yellow oil	—	87	40.93(40.95)	5.47(5.40)	6.79(6.82)
3c	n-Bu	Yellow oil	—	88	43.96(43.81)	6.04(5.97)	6.70(6.39)
3d	i-Bu	Yellow oil	—	94	43.52(43.81)	6.12(5.97)	6.73(6.39)
3e	n-C ₅ H ₁₁	Yellow oil	—	84	45.99(46.32)	6.62(6.48)	5.96(6.00)
3f	i-C ₅ H ₁₁	Yellow oil	—	85	46.52(46.32)	6.56(6.48)	5.97(6.00)
3g	cyclohexyl	Yellow oil	—	92	48.74(48.95)	6.53(6.16)	6.03(5.71)
3h	CH ₂ Ph	Yellow crystal	80~82 ^o	84	52.07(52.15)	4.66(4.38)	5.74(5.53)
3i	Ph	Yellow crystal	113~115	96	50.16(50.19)	3.76(3.79)	5.95(5.85)
3j	3-CH ₃ C ₆ H ₄	Yellow crystal	121~124	87	52.11(52.15)	4.46(4.38)	5.71(5.53)
3k	2-ClC ₆ H ₄	Yellow crystal	109~111	82	43.81(43.87)	3.01(2.94)	5.27(5.12)

* Lit [15], 81~83 $^{\circ}$ CTable 2 MS, IR and ¹H NMR data of compounds **3a**~ **3k**

Compd	M ⁺ (%)	R, v/cm ⁻¹		¹ H NMR, δ
		C=S	C=O	
3a	225(100)	1243	1752	3.37 (t 2H, J = 7.6 Hz, SCH ₂), 3.79 (t 2H, J = 6.8 Hz, CH ₂ CH ₂ Cl), 4.52 (t 2H, J = 6.4 Hz, CH ₂ CH ₂ Cl), 4.58 (t 2H, J = 7.6 Hz, NCH ₂)
3b	205(9)	1244	1755	1.00 (t 3H, J = 7.6 Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.71~1.80 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.34 (t 2H, J = 7.6 Hz, SCH ₂), 4.24 (t 2H, J = 6.4 Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 4.54 (t 2H, J = 7.6 Hz, NCH ₂)
3c	219(67)	1245	1755	0.95 (t 3H, J = 7.6 Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.41~1.47 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.69~1.73 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.32 (t 2H, J = 7.6 Hz, SCH ₂), 4.29 (t 2H, J = 6.8 Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 4.53 (t 2H, J = 7.6 Hz, NCH ₂)
3d	219(40)	1245	1755	0.99 (d, 6H, J = 6.8 Hz, 2CH ₃), 2.01~2.07 (m, 1H, CH), 3.34 (t 2H, J = 7.6 Hz, SCH ₂), 4.06 (d, 2H, J = 6.4 Hz, OCH ₂), 4.55 (t 2H, J = 7.6 Hz, NCH ₂)
3e	233(100)	1245	1753	0.92 (t 3H, J = 7.2 Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.32~1.76 (m, 6H, CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃), 3.33 (t 2H, J = 7.6 Hz, SCH ₂), 4.27 (t 2H, J = 6.8 Hz, OCH ₂), 4.53 (t 2H, J = 7.6 Hz, NCH ₂)
3f	233(80)	1245	1751	0.93 (d, 6H, J = 6.8 Hz, 2CH ₃), 1.59~1.64 (m, 2H, CH ₂ CH), 1.71~1.81 (m, 1H, CH), 3.33 (t 2H, J = 7.6 Hz, SCH ₂), 4.31 (t 2H, J = 6.8 Hz, OCH ₂), 4.53 (t 2H, J = 7.6 Hz, NCH ₂)
3g	245(100)	1244	1751	1.40~1.95 (m, 10H, (CH ₂) ₅), 3.37 (t 2H, J = 7.6 Hz, SCH ₂), 4.59 (t 2H, J = 7.6 Hz, NCH ₂), 4.94 (m, 1H, OCH)
3h	253(12)	1247	1749	3.28 (t 2H, J = 7.6 Hz, SCH ₂), 4.52 (t 2H, J = 7.6 Hz, NCH ₂), 5.30 (s 2H, OCH ₂), 7.26~7.44 (m, 5H, Ph)
3i	239(47)	1255	1765	3.37 (t 2H, J = 7.6 Hz, SCH ₂), 4.66 (t 2H, J = 7.6 Hz, NCH ₂), 7.20~7.42 (m, 5H, Ph)
3j	253(3)	1253	1758	2.36 (s 3H, CH ₃), 3.38 (t 2H, J = 7.6 Hz, SCH ₂), 4.66 (t 2H, J = 7.6 Hz, NCH ₂), 6.99~7.29 (m, 4H, Ph)
3k	273(1)	1252	1770	3.42 (t 2H, J = 7.6 Hz, SCH ₂), 4.75 (t 2H, J = 7.6 Hz, NCH ₂), 7.22~7.48 (m, 4H, Ph)

噻唑烷反应时有可能生成硫酮式(酯羰基连在氮原子上)和硫酯式(酯羰基连在硫原子上)两种异

构体产物。然而从图 1 可知, 其产物为硫酮式结构。

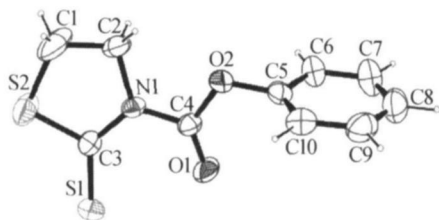


Fig 1 Molecular structure of 3i

2.3 生物活性

结果(见表3)表明,对所有供试菌种均有部分目标化合物显示出一定的抑制活性,其中化合物3f对稻瘟病菌和灰霉病菌以及3h对稻瘟病菌的抑制率均超过50%;大部分目标化合物对棉红蜘蛛显示出较好的杀虫活性,其中化合物3c、3f、3h、3k的致死率均在70%以上。

Table 3 The fungicidal and insecticidal activities of compounds 3a~3k

Compd	Inhibition rate (%)			Mortality to <i>T. urticae</i> (%)
	<i>P. oryzae</i>	<i>B. cinerea</i>	<i>S. sclerotium</i>	
3a	17.5	21.9	40.0	8.9
3b	28.1	29.2	12.5	0
3c	17.5	21.9	17.6	72.6
3d	21.1	11.7	28.5	56.6
3e	38.6	27.7	0	50.0
3f	52.6	51.1	32.0	75.0
3g	48.0	33.5	0	43.2
3h	52.6	30.7	18.5	77.2
3i	14.0	11.7	22.0	27.5
3j	0	0	12.0	54.4
3k	28.0	12.6	37.0	78.8
Blank	0	0	0	0

参考文献:

- [1] HU De-yu(胡德禹), SONG Bao-an(宋宝安), HE Wei(何伟), et al. 噻唑类杀菌剂的合成及生物活性研究进展 [J]. *Chin J Syn Chem* (合成化学), 2006, 14(4): 319-328
- [2] TAKAHIRO H, TADAAKI T, TORU K, et al. Organophosphorus Compounds and Insecticidal Miticidal or Nematocidal Composition Containing Them: EP 146748 [P]. 1985-07-03.
- [3] UMEMURA T, MORNO H, WATANABE T, et al. Method for preparing 4-Substituted-N-methylbenzothiazolone Derivatives DE 2924712 [P]. 1979-12-20
- [4] TAKANO M, ENOMOTO M, SAITO K, et al. Iminothiazolone Derivative and Use Thereof. JP 7304759 [P]. 1995-11-21.
- [5] LOW PER A J, ASTILK R R, THAKER K A. Preparation of 4-Thiazolidinones as Potential Drugs Part I [J]. *J Inst Chem Sci*, 1981, 1(1): 53.
- [6] RICHMOND D V, SOMERSE. The Fungitoxicity of Captan. VI Decomposition of ³⁵S-labeled Captan by *Neurospora crassa* Conidia [J]. *Ann Appl Bio*, 1968, 62(1): 35-43
- [7] BASHOUR J T. Rhodanines US 2743211 [P]. 1956-04-24.
- [8] LIU Yi-feng(刘毅锋), ZHANG Juan(张娟), LI Hua(李华). 氨基甲酸酯类化合物的应用 [J]. *Chemistry* (化学通报), 2002(3): 167-173.
- [9] ZENG Yi-liang(曾益良), QIN Xiao-wei(秦小微), YAN Bing-li(严炳丽), et al. 氨基甲酸酯类杀虫剂及其与阿维菌素的混配制剂对美洲斑潜蝇的防治效果 [J]. *Chin J Pestic Sci* (农药学报), 2001, 3(1): 79-82.

- [10] DEWEY C S, BAFFORD R A. The Reactions of β -Aminoalkyl Hydrogen Sulfates. I. The Preparation of Some Substituted Thiazolidine-2-thiones [J]. *J Org Chem*, 1965, 30(2): 491-495
- [11] OWEN T C. Aminoalkanethiols from Amino Alcohols via Aminoalkyl Sulfates and Thiazolidinethiones [J]. *J Chem Soc*, 1967, (15): 1373-1376
- [12] SHIH B, HU W X, SUN Y Q. Preparation of Chloroformates Using Bis(trichloromethyl) Carbonate [J]. *J Chem Research*, 2004, (10): 708-709.
- [13] HIGASHI T. Program for Absorption Correction [M]. *Rigaku Corporation*, Tokyo, Japan, 1995
- [14] CHEN Nian-chun(陈年春). Bioassay Technology for Pesticide (农药生物技术测定) [M]. Beijing(北京): Beijing Agricultural University Press(北京农业大学出版社), 1991.
- [15] LI CH, YEH Y H, LIN Y, et al. 3-Aminoacyltetrahydrothiazole-2-thione as an Active Amide for Peptide Synthesis [J]. *Tetrahedron Lett*, 1981, 22(36): 3467-3470
- [16] ATZEID, FILIPPO D D, ROSSIA, et al. X-ray Photoelectron Spectra of Pd(II) and Pt(II) Complexes with 1,3-Thiazolidine-2-thione. A Quantum Mechanics Study on the Free Ligand [J]. *Spectrosc Acta, Part A*, 2001, 57(5): 1073-1083

(Ed. JIN SH)