

1 脱氢松香酰基-3 芳酰胺基硫脲及其 1,3,4 噻二唑类衍生物的合成及抑菌活性

苏桂发* 霍丽妮 覃江克 潘成学 关一富

(广西师范大学化学化工学院 桂林 541004)

摘 要 以广西的优势资源松香为原料,脱氢松香酸与亚硫酰氯在回流条件下反应 6 h 所得产物与硫氰化钾回流反应 1.5 h 得到脱氢松香酰基异硫氰酸酯,产率 52%;然后与芳甲酰胺反应,得到一系列的 1 脱氢松香酰基-3 芳酰胺基硫脲(4),产率 39%~84%;最后用醋酸关环得到 5 芳基-2 脱氢松香酰胺基-1,3,4 噻二唑(5),产率 49%~87%;化合物 4 和化合物 5 的结构经 IR、NMR 测试技术分析确认,并用 X 射线衍射法测定了化合物 5b 的晶体结构。经初步生物活性测试表明,化合物 4c、4f、5 在质量浓度为 100 mg/L 时,对枯草杆菌和大肠杆菌有一定的抑制作用。

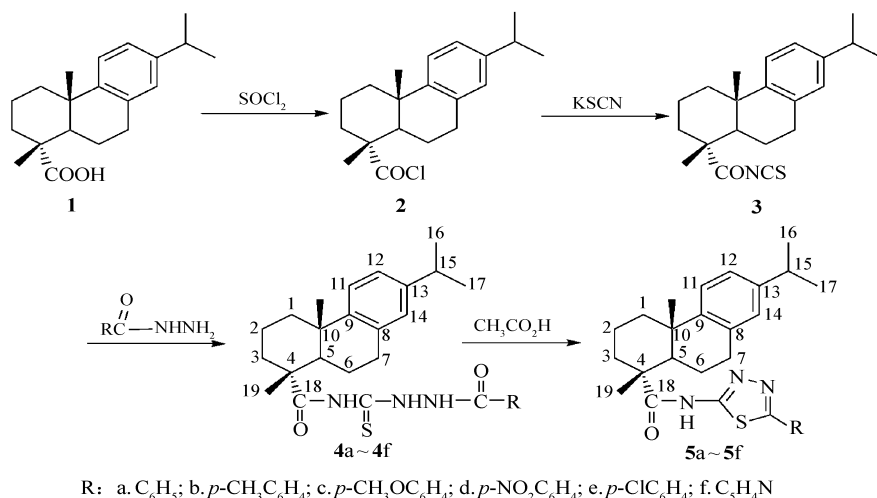
关键词 脱氢松香酸,脱氢松香酰基芳酰胺基硫脲,芳基脱氢松香酰胺基噻二唑,抑菌活性

中图分类号: O626

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2008)07-0803-07

近 20 年来,有许多新的硫脲类农药相继商品化,硫脲类衍生物的合成及其生物活性研究已是当今农药研究的热点之一^[1~4]。噻二唑及其衍生物具有极强的生物活性和药理活性,广泛应用于农药、医药、生命科学及化工等领域^[5~9]。本文以广西的优势资源歧化松香为起始原料,通过分离、提纯得到脱氢松香酸(1),再从化合物 1 出发经中间体脱氢松香酸酰基异硫氰酸酯合成了 6 种 1 脱氢松香酰基-3 芳酰胺基硫脲和 6 种 5 芳基-2 脱氢松香酰胺基-1,3,4 噻二唑,并对合成的 12 种化合物的抑菌活性进行了初步测试。合成路线见 Scheme 1。



Scheme 1 Synthetic route of target compounds

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

苯甲酰肼, 对甲基苯甲酰肼依据文献[7]方法制备;歧化松香(工业级)购自广西梧州松脂厂,对甲

2007-06-08收稿, 2007-09-13 修回

广西“新世纪十百千人才工程”专项基金(2004219), 广西师范大学学科建设基金重点资助项目, 广西师范大学博士科研启动基金资助项目

通讯联系人: 苏桂发, 男, 博士, 教授; E-mail: edward_su75@163.com; 研究方向: 精细有机合成

氧基苯胺 (99%)、对溴苯胺 (>98%)、对硝基苯甲酰肼 (>98%)、对甲氧基苯甲酰肼 (>98%)、对氯苯甲酰肼 (>98%)、异烟酰肼 (>98%)、对甲基苯甲酸乙酯 (>98%) 均购自 Alfa Aesar 公司; 乙腈用前经 CaH_2 脱水处理, KSCN 用前经真空干燥, 其余试剂未经任何处理直接使用。光学纯脱氢松香酸 **1** 按文献 [8] 方法由工业歧化松香拆分得到, 产率 50% (按工业歧化松香中的质量分数为 40% 计算), 熔点 $168 \sim 169^\circ\text{C}$ (文献值 $171 \sim 172^\circ\text{C}$), 旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +70.0^\circ$ ($c=0.2$ DMSO) (文献值 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +62.0^\circ$ ($\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$))。WRS-1A 型数字熔点仪 (上海精密科学仪器有限公司), 温度计未校正; AVANCE AV 型 500 MHz 超导核磁共振仪 (瑞士 Bruker 公司); E F P 360 型 F I R 傅立叶红外分光光度计 (美国 Nicolet 公司); SMART CCD 型探测器衍射仪 (德国 Bruker 公司); PE-341 LC 型旋光仪 (美国 Perkin Elmer 公司); Carlo Erba 1160 型元素分析仪 (意大利 Carlo 公司)。

1.2 中间体 **3** 的合成

将 6 g (2 mmol) 光学纯脱氢松香酸加至 $30\text{ mL CH}_2\text{Cl}_2$ 中, 加入 $3 \sim 5$ 滴 DMF 在回流和搅拌下, 滴加 10.5 mL 新蒸馏的氯化亚砷, 回流 6 h 常压蒸馏脱净低沸物后得红棕色粘稠状液体脱氢松香酸酰氯 (**2**)。再将化合物 **2** 溶于 20 mL 乙腈中, 将其慢慢滴加至溶有 1.94 g (2 mmol) KSCN 的 30 mL 乙腈溶液中, 搅拌回流 1.5 h 冷却, 过滤除去 KCl 得到棕红色的脱氢松香酰异硫氰酸酯 (**3**) 的乙腈溶液, 减压蒸除溶剂, 所得残留物用乙酸乙酯溶解, 分别用水 ($25\text{ mL} \times 3$)、饱和食盐水 (25 mL) 洗涤。无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压除去溶剂。所得棕红色粘稠状液体用柱层析分离提纯 ($V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=7:1$) 得到 3.57 g 淡黄色液体 **3** 产率 52%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.0^\circ$ ($c=0.2$ DMSO), $R(\text{KBr}), \sigma/\text{cm}^{-1}: 1716 (\text{C}=\text{O}); 1965 (\text{NCS})$ 。

1.3 1-脱氢松香酰基-3-芳酰胺基硫脲 (**4a~4f**) 的合成

将 0.34 g (1 mmol) 化合物 **3** 溶于 10 mL 乙腈中, 加入 1 mmol 取代芳甲酰肼, 室温下反应 1 h (TLC 监测至反应终点)。对化合物 **4a** 和 **4b** 反应结束后, 冷却, 放置 $2 \sim 3\text{ d}$ 析出淡黄色液体, 倾出上层清液, 其残留物旋干即可得纯品; 对化合物 **4c** 和 **4f** 在反应过程中不断析出白色固体, 反应结束后静置, 抽滤并用少量乙腈洗涤可得到目标产品; 对化合物 **4d** 反应结束后, 减压蒸除溶剂, 将所得固体以无水乙醇重结晶可得纯品; 对化合物 **4e** 在反应结束后, 冷却, 放置 $3 \sim 4\text{ d}$ 后析出固体, 抽滤, 用少量乙腈洗涤得纯品。

1.4 5-芳基-2-脱氢松香酰胺基-1,3,4-噻二唑 (**5a~5f**) 的合成

将 0.5 mmol 化合物 **4** 溶于 4 mL 醋酸溶液中, 回流 1.5 h 冷却到室温, 加入 10 mL 水, 析出大量白色固体, 用 15 mL 乙酸乙酯溶解, 分别用水 ($15\text{ mL} \times 3$)、饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 所得粗品经柱层析分离提纯得到化合物 **5a**、**5c**、**5d** 和 **5f** (**5a**、**5c**、**5d** $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=2:1$; **5f** $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=1:1$ 纯品; 对化合物 **5b** 和 **5e** 经柱层析分离后还需用丙酮重结晶才可得到纯品。

1.5 化合物 **5b** 单晶的制备与 X 射线晶体结构测定

以丙酮为溶剂, 配制适量的化合物 **5b** 的饱和溶液, 并在室温下静置数日慢慢挥发溶剂析出无色透明单晶, 用于结构测定。选取尺寸为 $0.48\text{ mm} \times 0.46\text{ mm} \times 0.23\text{ mm}$ 的单晶置于 Bruker SMART CCD 探测器衍射仪上, 用经石墨单色器单色化了的 $\text{MoK}\alpha$ 射线 ($\lambda=0.071073\text{ nm}$) 为入射辐射, 在 $298(2)\text{ K}$ 下以 $\omega/2\theta$ 扫描方式, 在 $1.51^\circ < \theta < 25.01^\circ$ 范围内共收集到 6841 个衍射点, 其中独立衍射点为 5520 个 ($R_{\text{int}}=0.0269$); 所得数据经 LP 因子校正和经验吸收校正, 吸收校正使用 SADABS 全部计算均用 SHELXL-97 程序完成。

1.6 目标化合物抑菌活性测定

称取 1 mg 样品溶于 0.6 mL 二甲基亚砷中, 全部溶解后移入 10 mL 的容量瓶中, 然后用水稀释定容, 配制成 50 和 100 mg/L 2 个浓度级的备用药; 空白对照液用 0.6 mL 二甲基亚砷和 0.4 mL 无菌水配成, 设一空白对照, 每个浓度做 3 个平行。

取 1 mL 药液放入 25 mL 刻度试管, 然后将配制好的培养基灭菌, 消毒并趁热取 19 mL 培养基加入试管中, 迅速用力摇匀, 立即倒入 9 mm 的培养皿中, 制成薄厚均匀的平板。以对照液代替药液作一对

照, 标记备用, 另一浓度的培养基配制方法类同。

将培养好的枯草杆菌 (Bs) 和大肠杆菌 (Ec) 用无菌水配成菌悬液, 用移液管向每个培养皿中各加入 0.5 ml 菌悬液, 用无菌的玻璃刮勺将菌悬液涂匀, 然后将培养皿倒置放入培养箱内, 在 34 ℃ 下培养 24 h 后, 观察细菌生长情况。

2 结果与讨论

2.1 化合物 4 和化合物 5 的结构表征

化合物 4 和化合物 5 的熔点、产率、外观和比旋光度及红外光谱和元素分析结果分别见表 1 和表 2。

表 1 化合物 4^{a~4} 和 5^{a~5} 的熔点、产率、外观和比旋光度

Table 1 Yield and Physical properties of compounds 4 and 5

Compd	Formula	mp/℃	Yield/%	Appearance	[α] _D ²⁰ /(°)
4 ^a	C ₂₈ H ₃₅ N ₃ O ₂ S	173~174	84	white solid	-13
4 ^b	C ₂₉ H ₃₇ N ₃ O ₂ S	95~97	41	pale yellow solid	-5
4 ^c	C ₂₉ H ₃₇ N ₃ O ₃ S	128~130	39	white solid	-6
4 ^d	C ₂₈ H ₃₄ N ₄ O ₂ S	240~242	73	light yellow crystals	-6
4 ^e	C ₂₈ H ₃₄ CN ₃ O ₂ S	110~111	66	white solid	-11
4 ^f	C ₂₇ H ₃₄ N ₄ O ₂ S	165~167	59	pale yellow crystals	-11
5 ^a	C ₂₈ H ₃₃ N ₃ OS		82	colorless liquid	+57
5 ^b	C ₂₉ H ₃₅ N ₃ OS	252~253	50	colorless crystals	+42
5 ^c	C ₂₉ H ₃₅ N ₃ O ₂ S		71	colorless liquid	+86
5 ^d	C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O ₂ S	130~132	87	pale yellow solid	+53
5 ^e	C ₂₈ H ₃₂ CN ₃ OS	256~258	49	needle white solid	+59
5 ^f	C ₂₇ H ₃₂ N ₄ OS		78	colorless liquid	+93

^a The measurement conditions for specific rotation: 20 ℃, c=0.2 (DMSO)

表 2 化合物 4^{a~4}, 5^{a~5} 的红外光谱和元素分析数据

Table 2 Major IR bands and elemental analysis data for compounds 4 and 5

Compd	IR (KBr), σ / cm ⁻¹	Elemental analysis (calcd) / %		
		C	H	N
4 ^a	3 434 3 271 1 676 1 602 1 508 1 452 1 426 1 266 1 160	70.50 (70.41)	7.28 (7.39)	8.84 (8.80)
4 ^b	3 435 3 256 1 675 1 612 1 518 1 498 1 432 1 162	71.01 (70.84)	7.61 (7.58)	8.60 (8.55)
4 ^c	3 436 1 674 1 607 1 518 1 498 1 432 1 257 1 173 1 029	68.47 (68.61)	7.51 (7.35)	8.35 (8.28)
4 ^d	3 435 3 271 1 678 1 603 1 527 1 510 1 438 1 345 1 160	64.47 (64.34)	6.48 (6.56)	10.81 (10.72)
4 ^e	3 434 3 260 1 677 1 596 1 508 1 433 1 161 1 094	65.56 (65.67)	6.78 (6.69)	8.29 (8.21)
4 ^f	3 432 3 184 1 680 1 598 1 510 1 436 1 162	67.84 (67.75)	7.03 (7.16)	11.59 (11.71)
5 ^a	3 154 1 679 1 519 1 464 1 298 1 275	73.34 (73.16)	7.13 (7.24)	9.01 (9.14)
5 ^b	3 147 1 677 1 613 1 518 1 460 1 299	73.39 (73.53)	7.58 (7.45)	9.06 (8.87)
5 ^c	3 146 1 676 1 609 1 520 1 460 1 297 1 255 1 174 1 035	71.34 (71.13)	6.99 (7.20)	8.80 (8.58)
5 ^d	3 141 1 679 1 600 1 526 1 346 1 296	66.81 (66.64)	6.30 (6.39)	10.98 (11.10)
5 ^e	3 142 1 677 1 611 1 597 1 518 1 431 1 297 1 091	67.98 (68.06)	6.57 (6.53)	8.42 (8.50)
5 ^f	3 136 1 679 1 596 1 513 1 296	70.56 (70.40)	7.07 (7.00)	12.04 (12.16)

从表 1 和表 2 可以看出, 化合物 4^{a~4} 的 IR 光谱在 3 432~3 436 cm⁻¹, 3 184~3 271 cm⁻¹ 的 2 个吸收峰是 N—H 的伸缩振动峰, 其中 1 个是游离 N—H 的伸缩振动峰, 另 1 个是形成分子内氢键的 N—H 的伸缩振动峰; 在 1 674~1 680 cm⁻¹ 处吸收峰为 C=O 伸缩振动峰, 在 1 600、1 500 和 1 450 cm⁻¹ 处为芳环 (苯环, 吡啶环) 骨架振动吸收峰, 在 1 160~1 173 cm⁻¹ 的中等强度吸收峰为 C=S 的伸缩振动吸收峰。另外, 化合物 4^c 在 1 257 cm⁻¹ 的很强的吸收峰、在 1 029 cm⁻¹ 的中等强度吸收峰为 Ar—OCH₃ 的 C—O—C 伸缩振动吸收峰, 化合物 4^d 在 1 527 和 1 345 cm⁻¹ 出现的极强的尖锐吸收峰为硝基 (Ar—NO₂) 的伸缩振动吸收峰, 化合物 4^e 在 1 094 cm⁻¹ 的强吸收峰为 Ar—C 的伸缩振动吸收峰。

化合物 5^{a~5} 的 IR 光谱在 3 136~3 154 cm⁻¹ 的吸收峰为 N—H 伸缩振动峰, 在 1 676~1 679 cm⁻¹ 处的吸收峰为 C=O 伸缩振动峰, 在 1 600、1 500 和 1 450 cm⁻¹ 出现的峰为芳环 (苯环, 吡啶环) 骨架振

动吸收峰, 在 1 296~1 299 cm^{-1} 处的强吸收峰为 $\text{N}=\text{N}=\text{C}$ 的伸缩振动吸收峰。

另外, 化合物 **5c** 在 1 255 cm^{-1} 的强吸收峰、在 1 035 cm^{-1} 的中等强度吸收峰为 $\text{Ar}-\text{OCH}_3$ 的 $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ (伸缩振动吸收峰, 化合物 **5d** 在 1 526 和 1 346 cm^{-1} 处的极强的尖锐吸收峰为硝基 ($\text{Ar}-\text{NO}_2$) 的伸缩振动吸收峰, 化合物 **5e** 在 1 091 cm^{-1} 处的强吸收峰为 $\text{Ar}-\text{C}$ 的伸缩振动吸收峰。

表 3 和表 4 分别为化合物 **4** 和化合物 **5** 的核磁共振谱带数据。参考文献 [9-10] 对化合物 **4** 和化合物 **5** 的 ^1H NMR 谱进行了归属。

表 3 化合物 **4a~4f** 的 ^1H NMR ^{13}C NMR 谱数据
Table 3 ^1H NMR and ^{13}C NMR data for compounds **4a~4f**

Compd	^1H NMR (500 MHz, δ)	^{13}C NMR (125 MHz, δ)
4a	CDCl_3 13.36 (bfs 1H CONH $\equiv$ S), 9.97 (s 1H NH RCONH), 8.62 (s 1H NH NHC $\equiv$ S), 7.89~7.91 (m 2H C_6H_5), 7.60~7.63 (m 1H C_6H_5), 7.51~7.54 (m 2H C_6H_5), 7.19 (d J=8.25 Hz 1H H-11), 7.03~7.06 (dd J=8.20 1.4 Hz 1H H-12), 6.92 (s 1H H-14), 2.84~2.95 (m 3H H-7 and H-15), 2.38 (d J=13.35 Hz 1H H $_{e-1}$), 2.17 (dd J=12.50 1.90 Hz 1H H-5), 1.74~1.95 (m 5H H-2 H-3 and H $_{e-6}$), 1.51~1.60 (m 2H H $_{a-1}$ and H $_{a-6}$), 1.42 (s 3H H-19), 1.28 (s 3H H-20), 1.25 (d J=6.95 Hz 6H 2CH $_3$ H-16 and H-17)	CDCl_3 179.3 170.7 162.3 146.2 146.1 134.2 132.8 130.8 129.0 129.0 127.2 127.2 127.0 124.1 124.0 48.6 45.4 37.68 37.11 37.07 33.5 29.7 25.1 24.0 24.0 21.5 18.5 16.2
4b	$\text{DMSO}-d_6$ 12.39 (s 1H NH), 11.09 (s 1H NH), 11.00 (s 1H NH), 7.81 (d J=8.00 Hz 2H C_6H_4), 7.33 (d J=8.00 Hz 2H C_6H_4), 7.20 (d J=8.20 Hz 1H H-11), 7.01 (d J=8.50 Hz 1H H-12), 6.89 (s 1H H-14), 2.75~2.90 (m 3H H-7 and H-15), 2.45 (d J=12.56 Hz 1H H $_{e-1}$), 2.38 (s 3H ArCH_3), 2.20 (d J=8.50 Hz 1H H-5), 1.85~1.93 (m 1H H $_{e-6}$), 1.66~1.82 (m 4H H-2 H-3), 1.57 (d J=12.50 Hz 1H H $_{a-1}$), 1.27~1.32 (m 1H H $_{a-6}$), 1.24 (s 3H H-19), 1.16 (d J=6.50 Hz 6H 2CH $_3$ H-16 and H-17), 1.13 (s 3H H-20)	$\text{DMSO}-d_6$ 180.9 180.5 164.7 147.5 145.8 142.6 134.6 129.7 129.5 129.5 128.1 128.1 126.9 124.6 124.2 49.0 43.2 37.1 36.6 34.6 33.4 29.9 25.2 24.46 24.42 21.5 21.2 18.8 16.4
4c	CDCl_3 12.63 (bfs 1H NH), 9.91 (bfs 1H NH), 8.57 (s 1H NH), 7.86 (d J=8.75 Hz 2H C_6H_4), 7.20 (d J=8.20 Hz 1H H-11), 7.04 (d J=8.25 Hz 1H H-12), 7.00 (d J=8.70 Hz 2H C_6H_4), 6.92 (s 1H H-14), 3.90 (s 3H OCH_3), 2.84~2.99 (m 3H H-7 and H-15), 2.38 (d J=13.10 Hz 1H H $_{e-1}$), 2.14~2.18 (dd J=12.40 1.50 Hz 1H H-5), 1.69~1.95 (m 5H H-2 H-3 and H $_{e-6}$), 1.50~1.58 (m 2H H $_{a-1}$ and H $_{a-6}$), 1.41 (s 3H H-19), 1.27 (s 3H H-20), 1.26 (d J=7.0 Hz 6H 2CH $_3$ H-16 and H-17)	CDCl_3 179.2 170.4 163.3 162.0 146.2 146.1 134.2 129.2 129.2 127.0 124.1 123.9 123.1 114.2 114.2 55.9 49.0 43.2 37.1 36.6 34.5 33.4 29.9 25.3 24.47 24.43 21.2 18.8 16.4
4d	$\text{DMSO}-d_6$ 13.06 (bfs 1H NH), 11.41 (s 1H NH), 8.93 (s 1H NH), 8.22 (d J=8.10 Hz 2H C_6H_4), 7.87 (d J=8.10 Hz 2H C_6H_4), 7.01 (d J=8.25 Hz 1H H-11), 6.92 (d J=8.30 Hz 1H H-12), 6.81 (s 1H H-14), 2.62~2.79 (m 3H H-7 and H-15), 2.32~2.36 (m 2H H $_{e-1}$ and H-5), 1.64~1.89 (m 5H H-2 H-3 and H $_{e-6}$), 1.52 (d J=12.50 Hz 1H H $_{a-1}$), 1.26~1.30 (m 1H H $_{a-6}$), 1.18 (s 3H H-19), 1.16 (d J=6.90 Hz 6H H-16 and H-17), 1.04 (s 3H H-20)	$\text{DMSO}-d_6$ 175.3 167.0 160.1 149.6 147.4 145.4 134.8 128.3 128.3 126.9 124.6 124.6 124.4 124.2 124.0 48.0 44.4 37.1 37.0 35.9 33.3 30.0 25.4 24.4 24.3 21.1 18.8 16.3
4e	$\text{DMSO}-d_6$ 12.32 (bfs 1H NH), 11.12 (s 1H NH), 11.10 (s 1H NH), 7.91 (d J=8.50 Hz 2H C_6H_4), 7.60 (d J=8.50 Hz 2H C_6H_4), 7.20 (d J=8.25 Hz 1H H-11), 7.00 (d J=8.25 Hz 1H H-12), 6.88 (s 1H H-14), 2.74~2.90 (m 3H H-7 and H-15), 2.44 (d J=12.50 Hz 1H H $_{e-1}$), 2.19 (d J=8.40 Hz 1H H-5), 1.90~1.96 (m 1H H $_{e-6}$), 1.65~1.85 (m 4H H-2 H-3), 1.56 (d J=12.24 Hz 1H H $_{a-1}$), 1.26~1.32 (m 1H H $_{a-6}$), 1.23 (s 3H H-19), 1.17 (d J=7.00 Hz 6H 2CH $_3$ H-16 and H-17), 1.16 (s 3H H-20)	$\text{DMSO}-d_6$ 181.3 180.5 163.9 147.5 145.8 137.4 134.6 131.4 130.0 130.0 129.1 129.1 126.9 124.6 124.2 49.0 43.2 37.1 36.6 34.5 33.5 29.9 25.2 24.5 24.4 21.2 18.8 16.4
4f	CDCl_3 13.52 (bfs 1H NH), 10.13 (s 1H NH), 8.83 (dd J=4.50 1.55 Hz 2H $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 8.68 (s 1H NH), 7.72 (dd J=4.45 1.55 Hz 2H $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.19 (d J=8.25 Hz 1H H-11), 7.04 (dd J=8.15 1.50 Hz 1H H-12), 6.92 (s 1H H-14), 2.82~2.96 (m 3H H-7 and H-15), 2.38 (d J=13.45 Hz 1H H $_{e-1}$), 2.13~2.17 (m 1H H-5), 1.73~1.95 (m 5H H-2 H-3 and H $_{e-6}$), 1.48~1.58 (m 2H H $_{a-1}$ and H $_{a-6}$), 1.41 (s 3H H-19), 1.27 (s 3H H-20), 1.25 (d J=6.85 Hz 6H 2CH $_3$ H-16 and H-17)	$\text{DMSO}-d_6$ 181.6 180.4 163.4 150.8 150.8 147.5 145.8 139.7 134.7 126.9 124.6 124.2 121.9 121.9 56.5 49.0 43.2 37.1 36.6 34.6 33.4 29.8 25.2 24.43 24.39 19.0 16.4

在化合物 **4** 合成中发现, 将所得固体用乙醇重结晶后, 析出淡黄色晶体的 ^1H NMR 谱图上比化合物 **4** 多 12 个 H 其化学位移为 4.38 (s 2H), 3.42~3.46 (m 4H), 1.02~1.04 (m 6H), 恰与乙醇的化学位移相符合。若将上面所得的化合物 **4** 晶体用乙酸乙酯溶解后再旋转蒸发除去溶剂, 在 ^1H NMR 上就看不到这 12 个 H 了。因此, 推测化合物 **4** 可能与乙醇形成了包结物, 1 个 **4** 分子包结了 2 个乙醇分子。

表 4 化合物 5^{a~f} 的 ¹H NMR、¹³C NMR 谱数据
Table 4 ¹H NMR and ¹³C NMR data for compounds 5^{a~f}

Compd	¹ H NMR(500 MHz, δ)	¹³ C NMR(125 MHz, δ)
5 ^a	DMSO- <i>d</i> ₆ , 12.47 (s, 1H, NH), 7.92~7.95 (m, 2H, C ₆ H ₅), 7.50~7.55 (m, 3H, C ₆ H ₅), 7.19 (d, J=8.00 Hz, 1H, H-11), 6.99 (d, J=8.10 Hz, 1H, H-12), 6.84 (s, 1H, H-14), 2.71~2.83 (m, 3H, H-7 and H-15), 2.36~2.40 (m, 1H, H _c -1), 2.24~2.28 (m, 1H, H-5), 1.53~1.96 (m, 6H, H _a -1, H-2, H-3 and H _c -6), 1.30 (s, 3H, H-19), 1.23~1.28 (m, 1H, H _a -6), 1.17 (s, 3H, H-20), 1.15 (d, J=7.0 Hz, 6H, 2CH ₃ , H-16 and H-17)	DMSO- <i>d</i> ₆ , 177.6, 162.2, 160.0, 147.4, 145.7, 134.6, 130.9, 130.8, 129.8, 129.8, 127.3, 127.3, 126.9, 124.5, 124.1, 48.0, 44.0, 37.2, 37.1, 35.4, 33.4, 29.7, 25.1, 24.42, 24.37, 21.1, 18.7, 16.6
5 ^b	DMSO- <i>d</i> ₆ , 10.97 (s, 1H, NH), 7.79 (d, J=8.00 Hz, 2H, C ₆ H ₄), 7.29 (d, J=7.25 Hz, 2H, C ₆ H ₄), 7.14 (d, J=8.15 Hz, 1H, H-11), 6.97~6.99 (dd, J=8.10, 1.45 Hz, 1H, H-12), 6.87 (s, 1H, H-14), 2.80~2.94 (m, 3H, H-7 and H-15), 2.44 (s, 3H, ArCH ₃), 2.28~2.36 (m, 2H, H _c -1, H-5), 1.84~2.01 (m, 5H, H-2, H-3 and H _c -6), 1.65~1.78 (m, 2H, H _a -1 and H _a -6), 1.55 (s, 3H, H-19), 1.30 (s, 3H, H-20), 1.25 (d, J=6.90 Hz, 6H, 2CH ₃ , H-16 and H-17)	CDCl ₃ , 177.0, 163.2, 159.7, 146.5, 145.8, 140.8, 134.3, 129.7, 129.7, 127.9, 127.1, 127.1, 126.9, 124.0, 123.9, 48.1, 45.3, 37.5, 37.2, 36.8, 33.5, 29.8, 25.3, 24.0, 23.9, 21.5, 21.4, 18.7, 16.4
5 ^c	DMSO- <i>d</i> ₆ , 12.38 (s, 1H, NH), 7.87~7.89 (m, 2H, C ₆ H ₄), 7.21 (d, J=8.25 Hz, 1H, H-11), 7.07~7.10 (m, 2H, C ₆ H ₄), 7.00 (d, J=8.20 Hz, 1H, H-12), 6.86 (s, 1H, H-14), 3.84 (s, 3H, OCH ₃), 2.72~2.85 (m, 3H, H-7 and H-15), 2.36~2.39 (m, 1H, H _c -1), 2.27 (d, J=12.50 Hz, 1H, H-5), 1.55~1.92 (m, 6H, H-2, H-3, H _c -6 and H _a -1), 1.31 (s, 3H, H-19), 1.20~1.28 (m, 1H, H _a -6), 1.18 (s, 3H, H-20), 1.16 (d, J=6.90 Hz, 6H, 2CH ₃ , H-16 and H-17)	DMSO- <i>d</i> ₆ , 177.5, 162.1, 161.5, 159.3, 147.4, 145.7, 134.6, 128.9, 128.9, 126.9, 124.5, 124.1, 123.4, 115.2, 115.2, 55.9, 47.9, 44.0, 37.1, 35.4, 33.4, 31.1, 29.7, 25.2, 24.44, 24.39, 21.2, 21.2, 18.8, 16.6
5 ^d	DMSO- <i>d</i> ₆ , 12.67 (s, 1H, NH), 8.36 (d, J=8.95 Hz, 2H, C ₆ H ₄), 8.23 (d, J=8.70 Hz, 2H, C ₆ H ₄), 7.21 (d, J=8.25 Hz, 1H, H-11), 7.00 (d, J=8.15 Hz, 1H, H-12), 6.86 (s, 1H, H-14), 2.75~2.82 (m, 3H, H-7 and H-15), 2.36~2.40 (m, 1H, H _c -1), 2.28 (d, J=13.00 Hz, 1H, H-5), 1.85~1.93 (m, 1H, H _c -6), 1.52~1.82 (m, 5H, H-2, H-3 and H _a -1), 1.32 (s, 3H, H-19), 1.21~1.29 (m, 1H, H _a -6), 1.18 (s, 3H, H-20), 1.15 (d, J=6.95 Hz, 6H, 2CH ₃ , H-16 and H-17)	DMSO- <i>d</i> ₆ , 177.8, 161.2, 160.2, 148.7, 147.4, 145.7, 136.6, 134.6, 128.4, 128.4, 126.9, 125.0, 125.0, 124.5, 124.2, 48.1, 44.0, 37.2, 35.3, 33.4, 31.1, 29.7, 25.2, 24.44, 24.39, 21.2, 18.7, 16.6
5 ^e	DMSO- <i>d</i> ₆ , 12.52 (s, 1H, NH), 7.97 (d, J=8.50 Hz, 2H, C ₆ H ₄), 7.60 (d, J=8.50 Hz, 2H, C ₆ H ₄), 7.21 (d, J=8.20 Hz, 1H, H-11), 7.00 (d, J=8.10 Hz, 1H, H-12), 6.86 (s, 1H, H-14), 2.70~2.87 (m, 3H, H-7 and H-15), 2.38 (d, J=12.40 Hz, 1H, H _c -1), 2.28 (d, J=12.60 Hz, 1H, H-5), 1.85~1.94 (m, 1H, H _c -6), 1.54~1.84 (m, 5H, H-2, H-3, H _a -1), 1.31 (s, 3H, H-19), 1.23~1.29 (m, 1H, H _a -6), 1.18 (s, 3H, H-20), 1.16 (d, J=7.0 Hz, 6H, 2CH ₃ , H-16 and H-17)	DMSO- <i>d</i> ₆ , 177.8, 161.0, 160.5, 147.4, 145.8, 135.5, 134.8, 134.6, 129.9, 129.8, 129.5, 129.5, 126.9, 124.5, 124.2, 48.0, 44.0, 37.1, 35.4, 33.4, 31.2, 29.8, 25.2, 24.44, 24.40, 21.2, 18.8, 16.6
5 ^f	DMSO- <i>d</i> ₆ , 12.60 (s, 1H, NH), 8.74 (dd, J=9.50, 1.50 Hz, 2H, C ₆ H ₄), 7.91 (dd, J=9.50, 1.50 Hz, 2H, C ₆ H ₄), 7.21 (d, J=8.20 Hz, 1H, H-11), 7.00 (dd, J=8.15, 1.50 Hz, 1H, H-12), 6.87 (s, 1H, H-14), 2.77~2.82 (m, 3H, H-7 and H-15), 2.39 (d, J=12.65 Hz, 1H, H _c -1), 2.29 (d, J=12.78 Hz, 1H, H-5), 1.87~1.95 (m, 1H, H _c -6), 1.56~1.85 (m, 5H, H _a -1, H-2, H-3), 1.33 (s, 3H, H-19), 1.26~1.31 (m, 1H, H _a -6), 1.19 (s, 3H, H-20), 1.17 (d, J=7.0 Hz, 6H, 2CH ₃ , H-16 and H-17)	DMSO- <i>d</i> ₆ , 177.9, 161.2, 160.2, 151.2, 151.2, 147.4, 145.8, 137.8, 134.6, 126.9, 124.5, 124.1, 121.3, 121.3, 48.0, 44.0, 37.22, 37.16, 35.4, 33.4, 29.7, 25.1, 24.42, 24.37, 21.1, 18.8, 16.6

化合物 5^b的晶体结构见图 1。X射线晶体结构测定结果表明,化合物 5^b的晶体属三斜晶系, P1 空间群, C₂₉H₃₅N₃OS M_r=473.66 晶胞参数: a=0.740 80(12) nm, b=1.317 9(2) nm, c=1.490 8(2) nm, α=109.839(3)°, β=102.352(2)°, γ=97.496(2)°, V=1.304 3(4) nm³, D_c=1.206 Mg/nm³, Z=2, F(000)=508 μ=0.150 mm⁻¹。对所有非氢原子坐标及其热参数进行全矩阵最小二乘法修正的结果是:最终偏离因子 (对 I>2σ(I)的衍射点) R₁=0.056 7, wR₂=0.132 8, 最佳吻合因子 S=1.021, 最终的差值 Fourier 图上最大残余峰 ρ_{max}=240 e/nm³, 最小残余峰 ρ_{min}=-207 e/nm³。

化合物 5^b晶体中的氢键作用见图 2和表 5。从图 2和表 5可以看出,化合物 5^b晶体是通过分子间的氢键 (N—H…N) 相互保持稳定。

表 5 化合物 5^b的分子间的相互作用
Table 5 Hydrogen bonds in compound 5^b

D—H…A [*]	d(D—H)/nm	d(H…A)/nm	<DHA/(°)	d(D…A)/nm
N3—H3—N4	0.086 0	0.210 3	164.82	0.294 2
N6—H6—N1	0.086 0	0.214 4	162.94	0.297 6

* Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: for N3—H3—N4, x+1, y-1, z-1; for N6—N6—N1, x-1, y+1, z+1

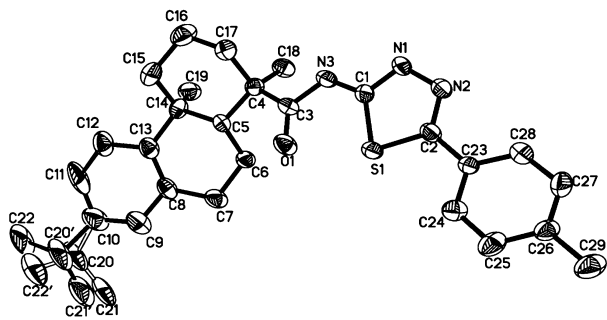


图 1 化合物 5b 的晶体结构图
Fig 1 Crystal structure of compound 5b

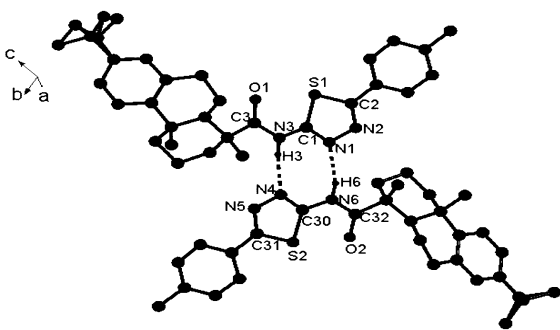
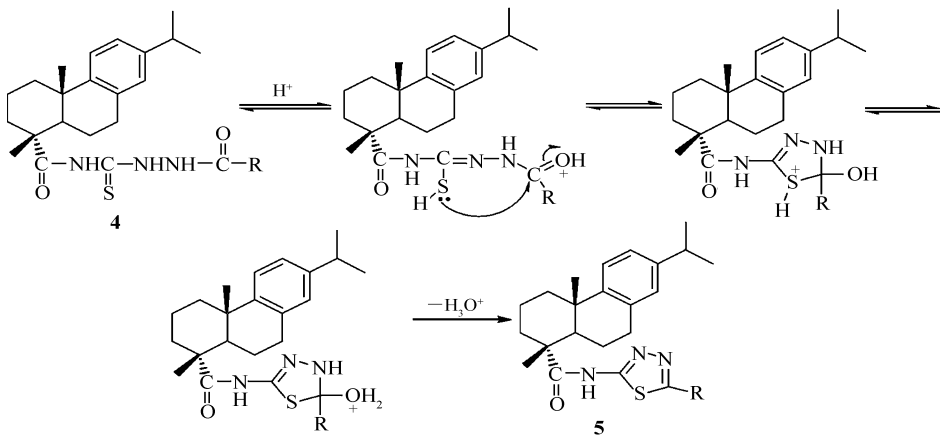


图 2 化合物 5b 晶体的氢键作用
Fig 2 Hydrogen bond interaction in compound 5b

从上述结构表征数据可以看出, 所合成的化合物 4 和化合物 5 确为目标产物。

2.2 化合物 5 的合成反应机理

化合物 4 在冰醋酸中环化得化合物 5。在酸性介质中, 化合物 4 首先发生烯醇化形成烯硫醇, 同时质子与酰肼中的羰基氧结合使之活化, 然后发生 S 原子的分子内亲核取代反应成环, 反应机理可用 Scheme 2 表示。



Scheme 2 Formation of 5-aryl-2-dehydroabieticacylamido-1,3,4-thiadiazole derivatives

2.3 抗菌活性

初步抗菌活性测试结果列于表 6。表中可见, 化合物 4^c 在质量浓度为 100 mg/L 对枯草杆菌抑菌性较高, 取代基上有吡啶环的化合物 4^f 化合物 5 对枯草杆菌也有一定抑制作用; 质量浓度为 100 mg/L 化合物 4 和化合物 5 对大肠杆菌抑制作用也较高, 其它化合物 4 或化合物 5 抑菌效果不明显。

表 6 脱氢松香基芳胺基硫脲类以及脱氢松香酰胺基噻二唑类衍生物初步生物活性测试 *
Table 6 Antibacterial activities of compounds 4 a~4 f and 5 a~5 f

Compd	Antibacterial activity for <i>B. subtilis</i>		Antibacterial activity for <i>E. coli</i>	
	50 mg/L	100 mg/L	50 mg/L	100 mg/L
4 ^a	+	++	+++	+++
4 ^b	++	++	—	+
4 ^c	+++	++++	—	+
4 ^d	—	+	++	+++
4 ^e	++	++	+	++
4 ^f	++	+++	+++	++++
5 ^a	—	+	—	+
5 ^b	++	++	+	++

续表 6

Compd	Antibacterial activity for B. subtilis		Antibacterial activity for E. coli	
	50 mg/L	100 mg/L	50 mg/L	100 mg/L
5 c	—	+	+	++
5 d	—	+	++	+++
5 e	+	++	+	++
5 f	+	+++	+++	++++

* “++++”: strong antibacterial activity almost no bacterial growth was observed; “+++”: a small part bacterial growth was observed the more of “+”, the stronger antibacterial activity it possess; “—”: no antibacterial activity

致谢: 抗菌活性测试由广西师范大学生命科学学院赵丰丽、陈睿老师完成, 谨表谢意。

参 考 文 献

1 Upadhyaya J S, Srivastava Indran J Pharm Sci J, 1981, 43(1): 15
2 Lieb F, Philipp U C, Chem Plant Prot J, 1994, 10: 189
3 Uppal K S, Banerji S K, Indian J Agric Chem J, 1985, 18(1): 85
4 Patel JM, Dave M P, Thaker K A, J Inst Chem(Indran) J, 1985, 57(4): 139
5 Alessandro C, Nicolo D C, Francesco S, Franco U, Rocco U, Tetrahedron J, 2004, 60: 7 869
6 Mustafa T, Shahabuddin M, Mustafa Y, Roundhill D M, Reactive & Func Polym J, 2004, 58: 27
7 JN Gui-Yu(金桂玉), XIE Min-Yu(解敏雨), ZHAO Guo-Feng(赵国锋), Chinese J Appl Chem(应用化学) J, 1995, 12(4): 99
8 Noah J H, Ray V L, J Org Chem J, 1966, 31: 4 246
9 YAN Bao-Zhen(严宝珍), LI Wen-Xia(李文霞), JIAO Shu-Ke(焦书科), Chinese J Mag Resonance(波谱学杂志) J, 1999, 16(5): 449
10 NONG Rong-Feng(农容丰), WU Qiang(吴强), WANG Heng-Shan(王恒山), LIN Ning(林宁), PAN Ying-Ming(潘英明), XIE Jian-Wu(谢建武), J Guangxi Normal Univ(Nat Sci) (广西师范大学学报(自然科学版)) J, 2004, 22(3): 58

Synthesis and Antibacterial Activity of 1 -
Dehydroabieticacyl 3 - arylthiosemicarbazides
Compounds and Their 1, 3, 4 -Thiadiazole Derivatives

SU Gui-Fa*, HUO Li-Ni, QN Jiang-Ke, PAN Cheng-Xue, GUAN Yi-Fu
(College of Chemistry & Chemical Engineering, Guangxi Normal University, Guilin 541004)

Abstract Dehydroabietic acid was refluxed with thionyl chloride for 6 h to yield acetyl chloride, which was refluxed with KSCN in anhydrous acetonitrile for 1.5 h to provide dehydroabieticacyl isothiocyanate 3 in a yield of 52%. A series of 1-dehydroabieticacyl 3-arylthiosemicarbazides 4 were obtained from the reaction of compound 3 with each of 4-substituted benzoylhydrazides in yields of 39% ~ 84%, and compounds 4 were treated under the catalysis of glacial acetic acid, giving their ring closure products 5-aryl 2-dehydroabieticacylamido-1, 3, 4-thiadiazoles 5 in 49% ~ 87% yields. All the target compounds were characterized by IR, ¹H NMR, and ¹³C NMR; the crystal structure of 5 b was analyzed by X-ray crystallography. The preliminary biological tests showed that some of the title compounds (4 c, 4 f, 5 f) possessed a fungicidal activity against B. subtilis and E. coli at test concentration (100 mg/L).

Keywords dehydroabietic acid, dehydroabieticacyl-arylthiosemicarbazide, aryl-dehydroabieticacylamido-thiadiazole, antibacterial activity