

## 5-氨基噻唑脲类化合物的合成及生物活性

杜彦林<sup>1</sup>, 陈开义<sup>2</sup>, 刘建兵<sup>1\*</sup>, 许望津<sup>1</sup>, 曹蕾<sup>1</sup>, 刘强<sup>1</sup>

(1. 湖南师范大学 化学化工学院 石化新材料与资源精细利用国家地方联合工程实验室 化学生物学及中药分析省部共建教育部重点实验室 有机功能分子组装与应用重点实验室, 湖南 长沙 410081; 2. 三金集团 湖南三金制药有限责任公司, 湖南 常德 415000)

**摘要:** 以高杀虫活性化合物 1-[(2-苯基-4-对甲氧基苯基)噻唑-5-基]-3-(3,5-二氟苯甲酰基)脲 (Vj) 为先导, 通过噻唑环 2 位苯基引入取代基, 设计并合成了 19 个含 5-氨基噻唑环核的苯甲酰脲类化合物, 收率 81.4%~95.8%, 其结构均经 <sup>1</sup>HNMR 和 <sup>13</sup>CNMR 分析确证。初步离体杀虫活性测试结果表明, 在质量浓度为 600 mg/L 时, 所有化合物均显示一定的杀虫活性; 其中, 化合物 Vi~o 对黏虫及化合物 Vlk、Vlm 和 Vln 对棉铃虫和玉米螟均显示 100% 的杀虫活性。

**关键词:** 5-氨基噻唑; 苯甲酰脲; 生物活性; 精细化工中间体

**中图分类号:** TQ314 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214(2019)02-0354-07

## Synthesis and Biological Activity of Urea Compounds Containing 5-Aminothiazole Unit

DU Yan-lin<sup>1</sup>, CHEN Kai-yi<sup>2</sup>, LIU Jian-bing<sup>1\*</sup>, XU Wang-jin<sup>1</sup>, CAO Lei<sup>1</sup>, LIU Qiang<sup>1</sup>

(1. National and Local Joint Engineering Lab for New Petro-chemical Materials and Fine Utilization of Resources, Key Laboratory of Chemical Biology and Traditional Chinese Medicine Research, Ministry of Education, College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan Normal University, Changsha 410081, Hunan, China; 2. Sanjin Group Hunan Sanjin Pharmaceutical Co., Ltd., Changde 415000, Hunan, China)

**Abstract:** Employing compound with high insecticidal activity, 1-(3,5-difluoro-benzoyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-thiazol-5-yl]-urea (Vj) as leading compound, nineteen benzoyl urea compounds containing 5-aminothiazole ring were designed and synthesized with 81.4%~95.8% yields by introducing different substituent to the 2-position phenyl of thiazole ring. The structures of all these compounds were confirmed by <sup>1</sup>HNMR and <sup>13</sup>CNMR. Preliminary results of *in vitro* insecticidal activity test showed that all of the title compounds displayed certain insecticidal activities at 600 mg/L. Among them, compounds Vi~o showed 100% lethal activity against armyworm. Besides, compounds Vlk, Vlm and Vln also exhibited 100% fatality rate against cotton bollworm and corn borer.

**Key words:** 5-aminothiazole; benzoylurea; biological activities; fine chemical intermediates

**Foundation item:** Natural Science Foundation of Hunan Province (2016JJ5019)

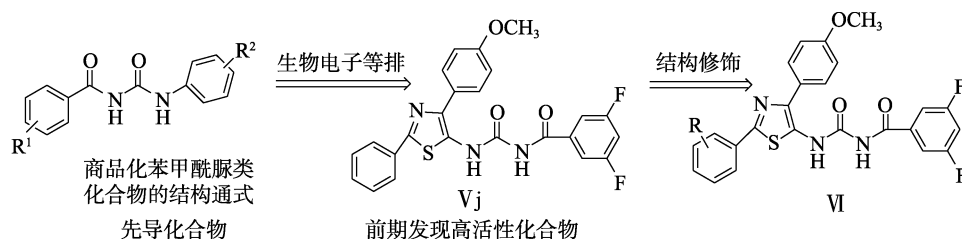
苯甲酰脲类化合物是一类抑制几丁质合成的高效杀虫剂<sup>[1-2]</sup>, 具有低毒、使用浓度低及易降解等特点<sup>[3]</sup>, 该类化合物一直是农药研发与创制的热点<sup>[4-5]</sup>, 曾被誉为“21 世纪农药”<sup>[6]</sup>。2-氨基噻唑类化合物具有极高的生物生理活性, 已有多种商品化农药和医药品种问世。5-氨基噻唑与 2-氨基噻唑结构极其相似, 从生物电子等排角度分析, 两者是一对经典的生物

电子等排体, 其生物生理活性及作用模式可能相似; 由于 5-氨基噻唑环核的合成方法较 2-氨基噻唑合成方法 (Hantzsch<sup>[7]</sup>法一步合成) 繁琐, 该类化合物的生物生理活性研究尚未引起药物研发工作者的足够重视<sup>[8]</sup>。

为了寻找新型高活性含 5-氨基噻唑环核的昆虫几丁质抑制剂, 本文结合商品化苯甲酰脲类衍生物

的结构特点, 采用生物电子等排原理和活性亚结构拼接方法, 将 5-氨基噻唑环核引入苯甲酰脲结构中,

设计并合成了 19 个 5-氨基噻唑脲类化合物 VI, 反应过程如下所示:



Vla: R=2-Cl; Vlb: R=3-Cl; Vlc: R=4-Cl; Vld: R=2-F; Vle: R=3-F; Vlf: R=4-F; Vlg: R=2-CH<sub>3</sub>; Vlh: R=3-CH<sub>3</sub>; Vli: R=4-CH<sub>3</sub>; Vlj: R=2-NO<sub>2</sub>; Vlk: R=3-NO<sub>2</sub>; Vll: R=4-NO<sub>2</sub>; Vlm: R=2-CF<sub>3</sub>; Vln: R=3-CF<sub>3</sub>; Vlo: R=4-CF<sub>3</sub>; Vlp: R=3,5-F; Vlq: R=2,5-F; Vlr: R=3,4-F; Vls: R=3-Br-5-F

前期离体生物活性测试结果<sup>[9]</sup>表明, 当浓度为 2 mg/L, 化合物 Vj 对蚊幼虫显示 100% 的杀虫活性, 高于阳性对照氟铃脲, 且该化合物对棉铃虫和玉米螟均显示较好的杀虫活性, 有深入开展构效关系研究的价值。为了进一步探讨该化合物噻唑环上 2 位苯基上取代基对杀虫活性的影响, 本文合成了 19 个化合物 VI。其结构均经 <sup>1</sup>HNMR、<sup>13</sup>CNMR、MS 和 IR 确证, 以期发现高杀虫活性的化合物。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

中间体 III 和 VI 按文献[10-13]中的方法合成, 其他药品均为市售分析纯。

Bruker DPX 500M 型核磁共振仪 (TMS 为内标)、22 型 FTIR 红外光谱仪 (KBr 压片法), 瑞士 Bruker 公司; GCMS-QP2010 PLUS 型 GC-MS 联用

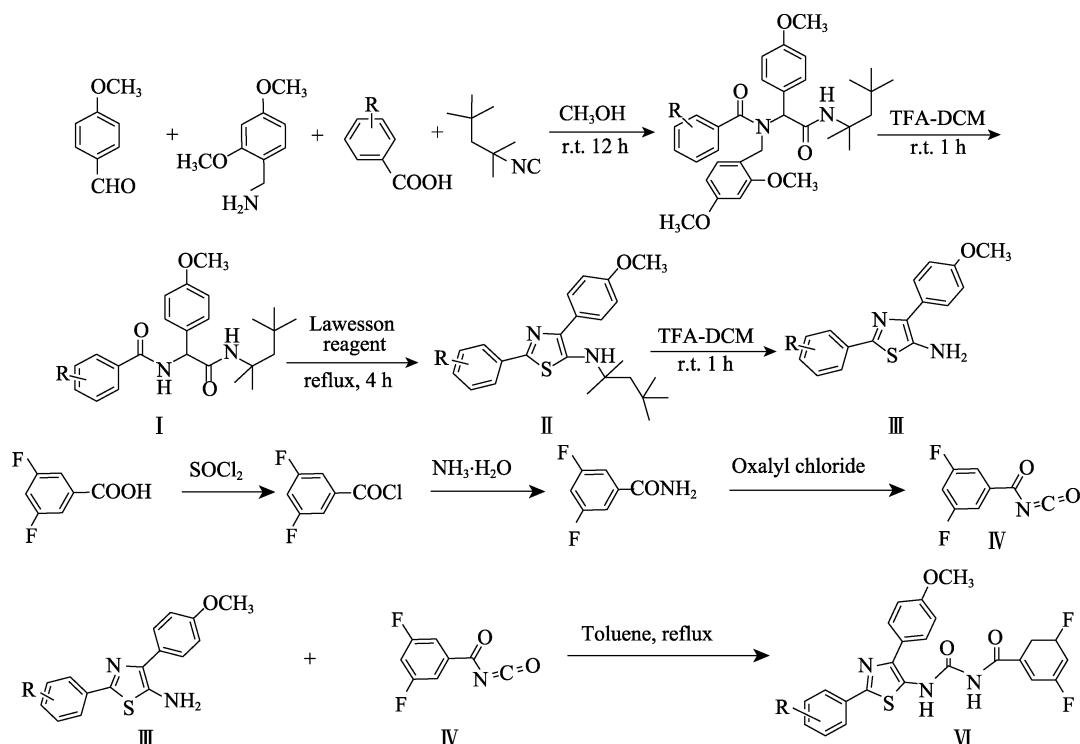
仪, 日本岛津公司; X-4 型数字显微熔点测定仪, 北京泰克仪器有限公司。

目标化合物 VIa~s 的杀虫活性由南开大学生测中心测定。

### 1.2 方法

目标化合物由 5-氨基噻唑中间体 (III) 与芳基异氰酸酯 (IV) 一步合成。原料 III 采用基于 4 组件反应 (Ugi four-component reaction, Ugi-4CC) 的方法合成<sup>[14]</sup>。芳基异氰酸酯 (IV) 以取代苯甲酸为原料经酰氯化、氨解及脱水 3 步合成<sup>[9,15-16]</sup>。

在装有回流管和滴液漏斗的 100 mL 三口瓶中, 加入 1 mmol 中间体 III 和 10 mL 无水甲苯, 油浴升温回流至固体溶解, 在此温度下, 缓慢滴加中间体 IV 和无水甲苯的混合溶液, 期间可见黄色固体生成, 继续反应 4 h; 室温冷却, 抽滤, 滤渣用适量甲苯洗涤, *N,N*-二甲基甲酰胺重结晶得目标化合物。中间体及目标产物的合成路线如下:



Vla: R=2-Cl; Vlb: R=3-Cl; Vlc: R=4-Cl; Vld: R=2-F; Vle: R=3-F; Vlf: R=4-F; Vlg: R=2-CH<sub>3</sub>; Vlh: R=3-CH<sub>3</sub>; Vli: R=4-CH<sub>3</sub>; Vlj: R=2-NO<sub>2</sub>; Vlk: R=3-NO<sub>2</sub>; Vll: R=4-NO<sub>2</sub>; Vlm: R=2-CF<sub>3</sub>; Vln: R=3-CF<sub>3</sub>; Vlo: R=4-CF<sub>3</sub>; Vlp: R=3,5-F; Vlq: R=2,5-F; Vlr: R=3,4-F; Vls: R=3-Br-5-F

1-[2-(2-氯苯基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-5-基]-3-(3,5-二氟苯甲酰基)脲(VIa): 黄色固体, 产率 91.5%, m.p. 230~232 °C。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz),  $\delta$ : 3.84 (s, 3H), 7.11 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.46~7.48 (m, 2H), 7.60~7.63 (m, 2H), 7.72 (d, *J*=6 Hz, 2H), 7.83 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 8.23~8.25 (m, 1H), 11.65 (s, 2H)。<sup>13</sup>CNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz),  $\delta$ : 167.0, 163.6, 163.5, 161.6, 159.6, 154.2, 151.0, 139.5, 135.7, 132.0, 131.2, 131.1, 130.7, 130.6, 130.2, 129.5, 128.1, 126.3, 114.9, 112.6, 112.5, 112.3, 109.1, 55.7。IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3226, 3074, 1708, 1564, 1457, 1328, 1251, 1135, 808, 760, 736, 720。EI-MS ( $M^+$ ), *m/z*: 实测值(计算值): 499.12 (499.96)。

1-[2-(3-氯苯基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-5-基]-3-(3,5-二氟苯甲酰基)脲(VIb): 黄色固体, 产率 89.9%, m.p. 232~233 °C。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz),  $\delta$ : 3.85 (s, 3H), 7.12 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.50~7.51 (m, 2H), 7.56~7.58 (m, 2H), 7.72 (d, *J*=6 Hz, 2H), 7.75~7.79 (m, 3H), 11.66 (s, 1H), 11.70 (s, 1H)。<sup>13</sup>CNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz),  $\delta$ : 163.7, 161.6, 159.6, 156.7, 150.9, 140.6, 135.7, 134.4, 131.6, 129.8, 129.5, 129.0, 128.2, 126.2, 125.2, 124.7, 114.9, 114.3, 112.6, 112.3, 111.4, 111.1, 107.2, 55.7。IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3234, 3077, 1706, 1569, 1455, 1337, 1247, 1130, 810, 790, 740, 718。EI-MS ( $M^+$ ), *m/z*: 实测值(计算值): 499.14 (499.96)。

1-[2-(4-氯苯基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-5-基]-3-(3,5-二氟苯甲酰基)脲(VIc): 黄色固体, 产率 87.0%, m.p. >250 °C。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz),  $\delta$ : 3.81 (s, 3H), 7.12 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.53 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.76 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.86 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 11.66 (d, *J*=37.1 Hz, 2H)。<sup>13</sup>CNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz),  $\delta$ : 166.9, 163.3, 161.1, 159.5, 157.2, 150.9, 140.6, 134.6, 132.7, 129.6, 128.6, 127.7, 126.2, 123.9, 123.5, 122.8, 122.7, 115.3, 115.4, 114.9, 55.7。IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3223, 3070, 1702, 1569, 1453, 1324, 1241, 1129, 832, 805, 733, 725。EI-MS ( $M^+$ ), *m/z*: 实测值(计算值): 499.11 (499.96)。

1-[2-(2-氟苯基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-5-基]-3-(3,5-二氟苯甲酰基)脲(VId): 黄色固体, 产率 95.8%, m.p. 220~221 °C。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz),  $\delta$ : 3.86 (s, 3H), 7.13 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.35~7.38 (m, 1H), 7.41~7.44 (m, 1H), 7.66 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.73 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 7.77 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 8.25~8.28 (m, 1H), 11.68 (d, *J*=22.7 Hz, 2H)。<sup>13</sup>CNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz),  $\delta$ : 164.8, 163.8, 163.7, 161.8, 161.7, 159.6, 158.4, 151.0, 148.9, 139.5, 129.8, 129.5, 128.3, 126.3, 125.6, 116.9, 116.7, 114.9, 112.6, 112.3, 112.1, 111.9, 109.2, 55.7。IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3221, 3071, 1700, 1558, 1455, 1321, 1245, 1142, 1134, 808, 760, 720。EI-MS ( $M^+$ ),

*m/z*: 实测值(计算值): 483.07 (483.46)。

1-[2-(3-氟苯基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-5-基]-3-(3,5-二氟苯甲酰基)脲(VIe): 黄色固体, 产率 82.3%, m.p. >250 °C。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz),  $\delta$ : 3.85 (s, 3H), 7.11 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.27~7.31 (m, 1H), 7.51~7.56 (m, 1H), 7.60~7.64 (m, 1H), 7.72~7.77 (m, 6H), 11.69 (d, *J*=23.4 Hz, 2H)。<sup>13</sup>CNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz),  $\delta$ : 167.0, 164.0, 162.0, 162.6, 159.6, 157.0, 151.0, 140.5, 136.0, 135.9, 131.8, 131.7, 129.5, 129.0, 126.2, 122.2, 116.9, 116.7, 114.9, 112.6, 112.4, 112.3, 112.2, 109.2, 55.7。IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3227, 3076, 1706, 1564, 1457, 1335, 1249, 1145, 1130, 810, 790, 718。EI-MS ( $M^+$ ), *m/z*: 实测值(计算值): 483.05 (483.46)。

1-[2-(4-氟苯基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-5-基]-3-(3,5-二氟苯甲酰基)脲(VIf): 黄色固体, 产率 93.6%, m.p. >250 °C。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz),  $\delta$ : 3.85 (s, 3H), 7.11 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.31~7.34 (m, 2H), 7.76 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.73~7.77 (m, 4H), 8.00 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 11.68 (s, 1H)。<sup>13</sup>CNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz),  $\delta$ : 166.9, 162.5, 161.3, 159.5, 157.5, 150.9, 140.7, 130.3, 129.4, 128.3, 128.2, 128.1, 126.3, 123.8, 122.8, 116.6, 116.3, 115.4, 115.1, 114.8, 55.7。IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3225, 3072, 1702, 1561, 1448, 1328, 1243, 1140, 1129, 832, 805, 723。EI-MS ( $M^+$ ), *m/z*: 实测值(计算值): 483.06 (483.46)。

1-[2-(2-甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-5-基]-3-(3,5-二氟苯甲酰基)脲(VIg): 黄色固体, 产率 87.3%, m.p. 228.7~229 °C。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz),  $\delta$ : 2.61 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.11 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.32~7.34 (m, 1H), 7.36~7.37 (m, 2H), 7.59~7.62 (m, 1H), 7.73~7.77 (m, 5H), 11.58 (s, 1H), 11.64 (s, 1H)。<sup>13</sup>CNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz),  $\delta$ : 161.3, 159.5, 159.0, 151.0, 140.1, 136.2, 135.8, 132.8, 132.2, 129.6, 129.5, 129.4, 128.5, 126.9, 126.6, 114.9, 112.6, 112.4, 55.7, 21.9。IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3234, 3080, 1712, 1570, 1467, 1331, 1259, 1137, 810, 766, 716。EI-MS ( $M^+$ ), *m/z*: 实测值(计算值): 479.21 (479.50)。

1-[2-(3-甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-5-基]-3-(3,5-二氟苯甲酰基)脲(VIh): 黄色固体, 产率 81.4%, m.p. 221~223 °C。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz),  $\delta$ : 2.37 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.09 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.24 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.33~7.36 (m, 1H), 7.57~7.60 (m, 1H), 7.64 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.70~7.74 (m, 5H), 11.60 (s, 1H), 11.67 (s, 1H)。<sup>13</sup>CNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz),  $\delta$ : 166.9, 163.5, 161.5, 161.4, 159.5, 158.7, 150.9, 140.3, 138.8, 135.5, 133.6, 130.7, 129.3, 128.0, 126.6, 126.5, 123.3, 114.9, 112.4, 112.2, 112.1, 111.9, 109.2, 55.7, 21.4。IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3237, 3079, 1708, 1569, 1459, 1337, 1251, 1131, 810, 789, 721。EI-MS ( $M^+$ ), *m/z*: 实测值(计算值): 479.24 (479.50)。

1-[2-(4-甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-5-基]-

3-(3,5-二氟苯甲酰基)脲(VIi): 黄色固体, 产率 89.6%, m.p. 220.5~221 °C。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz),  $\delta$ : 2.36 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.11 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.31 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.76 (d, *J*=8.6 Hz, 3H), 7.84 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 11.57 (s, 1H), 11.65 (s, 1H)。<sup>13</sup>CNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz),  $\delta$ : 166.8, 163.6, 161.4, 161.5, 159.4, 158.8, 150.5, 140.5, 138.4, 135.3, 133.5, 130.6, 129.5, 128.2, 126.7, 126.5, 123.2, 114.9, 112.5, 112.3, 112.1, 111.8, 109.1, 55.7, 21.4。IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3223, 3074, 1702, 1569, 1453, 1324, 1241, 1129, 822, 807, 714。EI-MS ( $M^+$ ), *m/z*: 实测值(计算值): 479.20 (479.50)。

1-[2-(2-硝基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-5-基]-3-(3,5-二氟苯甲酰基)脲(VIj): 黄色固体, 产率 91.1%, m.p. 218~219 °C。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz),  $\delta$ : 3.83 (s, 3H), 7.11 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 7.78 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.93~7.95 (m, 2H), 11.72 (s, 2H)。<sup>13</sup>CNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz),  $\delta$ : 166.9, 163.8, 162.8, 162.2, 159.6, 157.1, 151.2, 140.8, 136.3, 135.9, 131.8, 131.8, 129.5, 129.3, 126.4, 122.5, 116.9, 116.7, 114.8, 112.7, 112.6, 112.2, 109.4, 55.6。IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3240, 3080, 1710, 1566, 1465, 1350, 1330, 1254, 1136, 811, 764, 723。EI-MS ( $M^+$ ), *m/z*: 实测值(计算值): 510.03 (510.47)。

1-[2-(3-硝基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-5-基]-3-(3,5-二氟苯甲酰基)脲(VIk): 黄色固体, 产率 86.5%, m.p. 242~243 °C。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz),  $\delta$ : 3.86 (s, 3H), 7.12 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.56~7.60 (m, 2H), 7.76 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.10~8.15 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 11.70 (s, 2H)。<sup>13</sup>CNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz),  $\delta$ : 165.6, 159.7, 158.1, 151.0, 148.9, 146.5, 145.7, 138.8, 135.4, 135.2, 133.4, 132.0, 131.5, 129.5, 128.3, 127.9, 127.3, 126.2, 122.8, 122.6, 121.8, 118.9, 115.1, 55.7。IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3235, 3076, 1705, 1569, 1461, 1348, 1329, 1256, 1138, 807, 780, 719。EI-MS ( $M^+$ ), *m/z*: 实测值(计算值): 510.05 (510.43)。

1-[2-(4-硝基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-5-基]-3-(3,5-二氟苯甲酰基)脲(VIl): 黄色固体, 产率 90.9%, m.p.>250 °C。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz),  $\delta$ : 3.85 (s, 3H), 7.12 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.73~7.77 (m, 4H), 7.83 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 11.76 (s, 2H)。<sup>13</sup>CNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz),  $\delta$ : 165.6, 159.7, 158.1, 151.0, 148.9, 146.5, 145.7, 138.8, 135.4, 135.2, 133.4, 132.0, 131.4, 129.5, 128.2, 128.1, 127.3, 126.2, 122.8, 122.5, 121.8, 118.8, 114.9, 55.7。IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3236, 3072, 1701, 1562, 1449, 1351, 1328, 1243, 1140, 1129, 833, 809, 722。EI-MS ( $M^+$ ), *m/z*: 实测值(计算值): 510.02 (510.48)。

1-[2-(2-三氟甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-

5-基]-3-(3,5-二氟苯甲酰基)脲(VIm): 黄色固体, 产率 93.3%, m.p. 215~216 °C。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz),  $\delta$ : 3.83 (s, 3H), 7.11 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.61 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.73~7.76 (m, 5H), 7.80~7.84 (m, 2H), 7.94 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 11.69 (s, 2H)。<sup>13</sup>CNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz),  $\delta$ : 167.0, 163.6, 163.5, 161.6, 161.5, 159.5, 155.6, 151.1, 140.0, 135.7, 132.6, 130.5, 129.8, 129.3, 127.6, 126.3, 114.9, 112.6, 112.3, 109.2, 55.7。IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3238, 3076, 1704, 1562, 1461, 1330, 1302, 1246, 1136, 811, 764, 727。EI-MS ( $M^+$ ), *m/z*: 实测值(计算值): 533.13 (533.47)。

1-[2-(3-三氟甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-5-基]-3-(3,5-二氟苯甲酰基)脲(VIn): 黄色固体, 产率 88.9%, m.p. 230~231 °C。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz),  $\delta$ : 3.83 (s, 3H), 7.08 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.55 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.66~7.68 (m, 3H), 7.72~7.75 (m, 3H), 8.14 (s, 2H), 11.66 (s, 2H)。<sup>13</sup>CNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz),  $\delta$ : 166.9, 163.6, 161.6, 161.5, 159.6, 156.5, 150.9, 140.5, 134.6, 130.8, 130.2, 129.8, 129.5, 129.2, 126.3, 126.2, 125.5, 123.3, 121.8, 114.9, 112.5, 112.3, 109.1, 55.7。IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3235, 3076, 1703, 1558, 1457, 1329, 1328, 1253, 1137, 807, 781, 725。EI-MS ( $M^+$ ), *m/z*: 实测值(计算值): 533.15 (533.47)。

1-[2-(4-三氟甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-5-基]-3-(3,5-二氟苯甲酰基)脲(VIo): 黄色固体, 产率 93.6%, m.p.>250 °C。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz),  $\delta$ : 3.83 (s, 3H), 7.08 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.54~7.58 (m, 1H), 7.68 (d, *J*=6.9 Hz, 2H), 7.72 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.76 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 8.07 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 11.66 (s, 2H)。<sup>13</sup>CNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz),  $\delta$ : 166.9, 163.6, 163.5, 161.6, 161.5, 159.6, 156.4, 150.9, 140.6, 137.3, 135.5, 129.6, 129.5, 128.2, 126.4, 126.2, 125.6, 125.4, 123.5, 114.9, 114.3, 112.5, 112.3, 109.1, 55.7。IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3236, 3073, 1706, 1562, 1459, 1334, 1329, 1243, 1140, 836, 809, 719。EI-MS ( $M^+$ ), *m/z*: 实测值(计算值): 533.11 (533.47)。

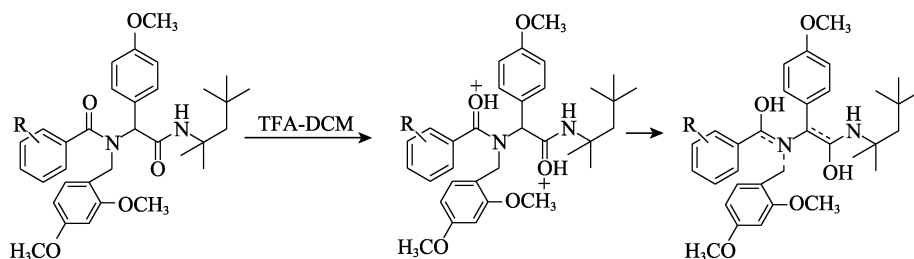
1-[2-(3,5-二氟苯基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-5-基]-3-(3,5-二氟苯甲酰基)脲(VIp): 黄色固体, 产率 83.4%, m.p. 240~241 °C。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz),  $\delta$ : 3.85 (s, 3H), 7.12 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.33 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 7.76 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.88 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 11.71 (d, *J*=27.2 Hz, 2H)。<sup>13</sup>CNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz),  $\delta$ : 165.7, 163.6, 161.7, 161.6, 158.1, 146.5, 138.4, 133.2, 129.6, 128.2, 128.9, 114.9, 114.3, 111.4, 111.1, 108.0, 107.8, 107.4, 107.2, 107.0, 55.6。IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3225, 3069, 1701, 1558, 1453, 1320, 1244, 1144, 1134, 809, 726, 721。EI-MS ( $M^+$ ), *m/z*: 实测值(计算值): 501.21 (501.45)。

1-[2-(2,5-二氟苯基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-5-基]-3-(3,5-二氟苯甲酰基)脲(VIq): 黄色固体, 产率

87.7%, m.p.>250 °C。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz), δ: 3.84 (s, 3H), 7.09 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.29~7.33 (m, 1H), 7.43~7.48 (m, 1H), 7.56~7.60 (m, 1H), 7.69 (d, *J*=5.9 Hz, 2H), 7.74 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.90~7.94 (m, 1H), 11.67 (s, 2H)。<sup>13</sup>CNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz), δ: 166.9, 163.6, 163.5, 161.6, 161.5, 159.6, 154.6, 150.9, 139.4, 135.6, 130.6, 130.5, 129.5, 128.2, 126.1, 118.5, 114.9, 114.3, 113.8, 113.5, 112.5, 112.4, 112.3, 109.1, 66.7。IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3227, 3067, 1704, 1560, 1456, 1323, 1247, 1140, 1134, 870, 808, 725, 719。EI-MS ( $M^+$ ), *m/z*: 实测值(计算值): 501.23 (501.45)。

1-[2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-5-基]-3-(3,5-二氟苯甲酰基)脲(VI<sub>r</sub>): 黄色固体, 产率 93.8%, m.p.>250 °C。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz), δ: 3.84 (s, 3H), 7.09 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.47~7.52 (m, 1H), 7.73 (d, *J*=8.4 Hz, 3H), 7.81 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.86~7.91 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 11.70 (s, 2H)。<sup>13</sup>CNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz), δ: 165.7, 163.3, 161.2, 159.4, 156.1, 150.7, 140.2, 135.7, 129.3, 128.7, 128.1, 126.2, 123.9, 123.5, 122.9, 122.5, 122.2, 118.9, 118.6, 115.4, 115.1, 114.7, 114.2, 55.7。IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3231, 3068, 1704, 1559, 1455, 1330, 1250, 1146, 1133, 881, 810, 728, 720。EI-MS ( $M^+$ ), *m/z*: 实测值(计算值): 501.22(501.45)。

1-[2-(3-溴-5-氟苯基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-5-基]-3-(3,5-二氟苯甲酰基)脲(VI<sub>s</sub>): 黄色固体, 产率 89.7%, m.p. 234~235 °C。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz), δ: 3.84 (s, 3H), 7.10 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.71 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 7.74 (d, *J*=8.8 Hz, 3H), 7.91 (s, 1H), 11.70 (s, 2H)。<sup>13</sup>CNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz), δ: 164.8, 163.8, 161.9, 161.8, 161.7, 159.6, 151.0, 148.9, 140.5, 136.5, 135.6, 129.8, 129.5, 126.1, 123.2, 114.9, 112.5, 112.3, 112.1, 112.0, 111.9, 111.8, 109.2, 55.7。IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3229, 3071, 1705, 1561, 1457, 1327, 1252, 1135, 809, 721, 650。EI-MS ( $M^+$ ), *m/z*: 实测值(计算值): 563.09 (562.36)。



羰基质子化后, 转变为烯醇式结构, 因其共轭体系加大发生“红移”现象<sup>[17-20]</sup>。当 R 为邻位 F、Cl、NO<sub>2</sub> 和 CF<sub>3</sub> 等取代基时, 由于其空间位阻, 使平面化过程难于进行, 体现在反应时间和反应温度上。实验发现, 间位和对位取代基 R, 于 25 °C 反应 1 h, 脱 2,4-二甲氧苄基反应收率分别为 53.54% 和 55.08%; 而当 R 为邻位取代基时, 在 25 °C 不发生反应, 需

### 1.3 目标化合物的杀虫活性测试

目标化合物杀虫活性测试按文献[17]方法测定。

## 2 结果与讨论

### 2.1 中间体 I 的合成方法

将前期合成的化合物 V<sub>j</sub> 结构中噻唑环 2 位苯基上引入取代基 R 制备了目标化合物 VI。以 R=CH<sub>3</sub> 为例, 探讨了取代基的位置对反应的影响, 其反应时间和温度对中间体 I 收率的影响见表 1。

表 1 R 为甲基时, 反应温度和反应时间对中间体 I 收率的影响

Table 1 Effect of reaction time and temperature on the yield of intermediate I (R=CH<sub>3</sub>)

R	时间 /h	温度 /°C	收率 /%	R	时间 /h	温度 /°C	收率 /%
<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	1	25	0	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	1	40	14.55
<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	1	25	53.54	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	2	40	27.68
<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	1	25	55.08	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	3	40	33.93
<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	1	25	0	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	4	40	38.76
<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	1	30	0.53	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	5	40	38.01
<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	1	35	3.67	H	1	25	61.20

由表 1 可见, 噻唑环 2 位苯基上引入取代基甲基时中间体 I 的收率均降低。此外, 经探讨甲基所处位置对中间体 I 合成的影响发现, R 为邻位取代基时, 合成中间体 I 所需温度高于间位和对位, 且其反应时间延长, 收率降至为 38.76% 以下。

中间体 I 采用 Ugi-4CC 反应产物经脱 2,4-二甲氧苄基合成, 该过程需加入底物 6 倍物质的量的三氟乙酸, 即 *n*(2,4-二甲氧苄基胺):*n*(三氟乙酸)=1:6。此酸加入后, 溶液颜色即刻加深变为红褐色。结合前文推测, 该步反应经历了一平面结构的烯醇化过程, 如下所示:

升温至 40 °C 反应 4 h, 脱 2,4-二甲氧苄基反应收率最高为 38.76%。

### 2.2 目标产物杀虫活性

目标化合物 VI<sub>a</sub>~s 对黏虫 (Armyworm)、蚊幼虫 (Mosquito larvae)、棉铃虫 (Cotton bollworm) 和玉米螟 (corn borer) 的杀虫活性结果如表 2 所示。

从表 2 可看出, 大多目标化合物均表现出较好

的杀虫活性。质量浓度为 600 mg/L 时, VIi~o 对黏虫的致死率为 100%; VIk、VI<sub>m</sub> 和 VI<sub>n</sub> 对棉铃虫和玉米螟的致死率为 100%。与先导化合物比较, 在先导化合物 V<sub>j</sub> 噻唑环 2 位苯基引入取代基降低了其

对蚊幼虫的杀虫活性, 但引入拉电子基 NO<sub>2</sub>、Cl 和 CF<sub>3</sub> 的化合物如 VIi~o、VI<sub>b</sub> 及 VI<sub>g</sub> (CH<sub>3</sub> 除外) 的杀黏虫活性提高, 引入拉电子基 NO<sub>2</sub> 和 CF<sub>3</sub> 的化合物如 VI<sub>k</sub>、VI<sub>m</sub> 和 VI<sub>n</sub> 杀棉铃虫和玉米螟的活性也高于 V<sub>j</sub>。

表 2 化合物 VI<sub>a</sub>~s 的杀虫活性  
Table 2 Insecticidal activities of target compounds VI<sub>a</sub>~s

编号	黏虫		蚊幼虫		棉铃虫		玉米螟	
	质量浓度 / (mg/L)	死亡率 /%	质量浓度 / (mg/L)	死亡率 /%	质量浓度 / (mg/L)	死亡率 /%	质量浓度 / (mg/L)	死亡率 /%
脲氟铃	600	100	10	100	600	100	600	100
	200	100	5	100	200	100	200	100
	100/50	100/100	2	60	100/50	100/100	100/50	100/100/
	/20/10	/100/40			/25	/65	/25	60
V <sub>j</sub>	600	45	10/5/ /2/1	100/100 /100/40	600	70	600	65
VI <sub>a</sub>	600	50	10	20	600	25	600	35
VI <sub>b</sub>	600	65	10	0	600	35	600	40
VI <sub>c</sub>	600	35	10	20	600	20	600	25
VI <sub>d</sub>	600	10	10	20	600	5	600	15
VI <sub>e</sub>	600	0	10	20	600	0	600	10
VI <sub>f</sub>	600	30	10	40	600	25	600	25
VI <sub>g</sub>	600	50	10	40	600	30	600	25
VI <sub>h</sub>	600	30	10	20	600	15	600	15
VI <sub>i</sub>	600/200	100/30	10	60	600	65	600	70
VI <sub>j</sub>	600/200	100/40	10	30	600	75	600	75
VI <sub>k</sub>	600/200	100/60	10	40	600/200	100/0	600/200	100/0
VI <sub>l</sub>	600/200	100/50	10	20	600	80	600	80
VI <sub>m</sub>	600/200	100/60	10	60	600/200	100/0	600/200	100/10
VI <sub>n</sub>	600/200	100/60	10	40	600/200	100/10	600/200	100/20
VI <sub>o</sub>	600/200	100/0	10	20	600	60	600	65
VI <sub>p</sub>	600	0	10	20	600	0	600	5
VI <sub>q</sub>	600	20	10	20	600	0	600	10
VI <sub>r</sub>	600	35	10	10	600	20	600	15
VI <sub>s</sub>	600	20	10	20	600	10	600	10

目标化合物结构与活性关系表明, 噻唑环 2 位苯基引入两个卤原子的化合物 VI<sub>p</sub>~s 的杀虫活性大多低于引入一个取代基的化合物; 苯环上引入取代基, 对蚊幼虫的杀虫活性均较低, 且构效关系没有规律; 苯环 2、3 和 4 位引入强拉电子基 NO<sub>2</sub> 和 CF<sub>3</sub> 的化合物如 VI<sub>j</sub>~o 对黏虫、棉铃虫和玉米螟的杀虫活性均高于其他取代基。

### 3 结论

(1) 以前期发现的高杀虫活性化合物 V<sub>j</sub> 为先

导化合物, 设计并合成了 19 个含 5-氨基噻唑环核的苯甲酰脲类昆虫几丁质抑制剂, 考察该化合物噻唑环上 2 位苯基上取代基对杀虫活性的影响。所有目标化合物均经 <sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、MS 和 IR 结构表征。杀虫活性结果表明, 一些化合物具有很高的杀虫活性, 质量浓度为 600 mg/L 时, VIi~o 对黏虫的致死率为 100%; VI<sub>k</sub>、VI<sub>m</sub> 和 VI<sub>n</sub> 对棉铃虫和玉米螟的致死率为 100%。这些高活性的化合物可能在未来农药研究工作方面有潜在的应用价值。

(2) 拓展了基于 Ugi-4CC 反应 5-氨基噻唑中

间体的合成方法。发现上述 Ugi-4CC 反应中, 当酸组分为邻位取代的苯甲酸时, 反应活性较间位和对位取代的苯甲酸低; 提出其可能的原因是, 脱 2,4-二甲氧苄基过程经历了一烯醇平面化过程, 因邻位苯甲酸取代基的空间效应, 妨碍了平面化的进行。

### 参考文献:

- [1] Xu Xiaoyong (徐晓勇), Chen Gang (陈刚), Qian Xuhong (钱旭红). Synthesis and bioactivities of novel substituted pyridinylmethyliminothiazolidines and oxazolidines derivatives[J]. *Agrochemicals (农药化学学报)*, 2003, 5(1): 27-33.
- [2] Liang Ying (梁英), He Hongwu (贺红武), Yang Ziwen (杨自文). Progresses on research and development of the benzoylurea derivatives [J]. *Pesticide (农药)*, 2009, 48(9): 625-628.
- [3] Wan Peihong (万培红), Sun Li (孙丽), Guo Xiuli (郭秀丽). The research progress of new crop pesticides[J]. *Journal of Anhui Agricultural Sciences (安徽农业科学)*, 2014, 42(14): 4260-4264.
- [4] Zhang Xinfei (张新飞). The synthesis and biological activity of the new chloring amide compounds[D]. Qingdao: Qingdao University of Science and Technology (青岛科技大学), 2014.
- [5] Yang Tingting (杨亭亭). Synthesis of *N*-acyl cyclourea derivatives and ionic compounds with potential pesticide activity[D]. Shanghai: East China Normal University (华东师范大学), 2012.
- [6] Brock T, Roessink I, Belgers J D M, *et al.* Impact of a benzoyl urea insecticide on aquatic macroinvertebrates in ditch mesocosms with and without non-sprayed sections[J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2009, 28(10): 2191-2205.
- [7] Hantzsch A, Weber J H. Ueber verbindungen des thiazols (pyridins der thiophenreihe)[J]. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 1887, 20(2): 3118-3132.
- [8] Briner P H, Fyfe M C T, Martin P, *et al.* Practical synthesis of 2-amino-5-fluorothiazole hydrochloride[J]. *Organic Process Research & Development*, 2006, 10(2): 346-348.
- [9] Kane J J L, Hirth B H, Liang B, *et al.* Ureas of 5-aminopyrazole and 2-aminothiazole inhibit growth of gram-positive bacteria[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2003, 13(24): 4463-4466.
- [10] Karthikeyan M S. Synthesis, analgesic, anti-inflammatory and antimicrobial studies of 2, 4-dichloro-5-fluorophenyl containing thiazolotriazoles[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 44(2): 827-833.
- [11] Khay S, Choi J H, El-Aty A M A, *et al.* Dissipation behavior of lufenuron, benzoylphenylurea insecticide, in/on chinese cabbage applied by foliar spraying under greenhouse conditions[J]. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 2008, 81(4): 369-372.
- [12] Domling A, Wang W, Wang K. Chemistry and biology of multicomponent reactions[J]. *Chemical Reviews*, 2012, 112(6): 3083-3135.
- [13] Gulevich A V, Zhdanko A G, Orru R V A, *et al.* Isocynoacetate derivatives: synthesis, reactivity, and application[J]. *Chemical Reviews*, 2010, 110(9): 5235-5331.
- [14] Xu Wangjin(许望津), Chen Kaiyi(陈开义), Liu Jianbing(刘建兵). Synthesis and biological activity of diamide compounds containing 5-aminothiazole ring [J]. *Fine Chemicals(精细化工)*, 2018, 35(4): 645-651.
- [15] Wang S, Allan R D, Skerritt J H, *et al.* Development of a class-specific competitive ELISA for the benzoylphenylurea insecticides [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1998, 46(8): 3330-3338.
- [16] Li Ying (李映), Zi Ning (紫宁), Hu Jun (胡君). Studies on chitin synthase inhibitors[J]. *Progress in Chemistry*, 2007, 19(4): 535-543.
- [17] Kennedy A L, Fryer A M, Josey J A. A new resin-bound universal isonitrile for the Ugi 4CC reaction: Preparation and applications to the synthesis of 2, 5-diketopiperazines and 1, 4-benzodiazepine-2, 5-diones[J]. *Organic Letters*, 2002, 4(7): 1167-1170.
- [18] Ilyin A, Kysil V, Krasavin M, *et al.* Complexity-enhancing acid-promoted rearrangement of tricyclic products of tandem Ugi 4CC/intramolecular Diels-Alder reaction[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2006, 71(25): 9544-9547.
- [19] He P, Nie Y B, Wu J, *et al.* Unexpected synthesis of indolo [1, 2-c] quinazolines by a sequential Ugi 4CC-staudinger-aza-wittig-nucleophilic addition reaction[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2011, 9(5): 1429-1436.
- [20] Luo Jilong (罗纪龙), Liu Jianbing (刘建兵). Synthesis of 2, 4-disubstituted-5-aminothiazoles based on the Ugi-4CC reaction[J]. *Fine Chemical Intermediates (精细化工中间体)*, 2017, 47(6): 21-24.