

1,3,4-噻二唑-2,5-二硫乙酰芳胺的合成及其抑菌性能研究

李满林¹, 魏太保², 李荣华¹, 尚冰冰¹

(1. 西北农林科技大学 理学院, 杨陵 陕西 712100; 2. 西北师范大学 化学化工学院, 兰州 甘肃 730070)

摘 要: 为了探索合成新的噻二唑杂环衍生物类抑菌化合物, 本文合成一系列结构新颖的基于 2, 5-二巯基-1,3,4-噻二唑(DMTD)的乙酰胺类化合物, 其结构经过红外光谱, 核磁共振和元素分析技术的确认, 对其抗菌活性做了初步研究, 部分化合物具有良好的抗黄曲霉菌和大肠杆菌活性。

关键词: 1,3,4-噻二唑; 合成; 抗菌; 芳酰胺

中图分类号: S767.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-7461(2011)01-0147-04

Synthesis of 1,3,4-Thiadiazole-yl-2,5-dithiol Acetyl Arylamines and Their Antibacterial Activities

LI Man-lin¹, WEI Tai-bao², LI Rong-hua¹, SHANG Bing-bing¹

(1. College of Science, Northwest A & F University, Yangling, Shaanxi 712100, China;

2. Department of Chemistry, Northwest Normal University, Lanzhou, Gansu 730070, China)

Abstract: In order to screen new thiadiazole derivatives with antibacterial activity, a series of new compounds based on 2,5-bismercapto-1,3,4-thiadiazole(DMTD) were synthesized. Structures of the synthetic compounds were confirmed by spectroscopic measures, and their antibacterial activities were preliminarily investigated. The bioassay revealed that some of them possessed good antibacterial capability against *Aspergillus flavus* and *Escherichia Coli*.

Key words: 1,3,4-thiadiazole; synthesis; antibacterial; aroylamines

研究发现大量含有 1,3,4-噻二唑杂环的化合物具有如调节植物生长, 杀菌, 除草等广泛的生物活性^[1]。其中巯基噻二唑更是生产头孢唑啉、头孢卡奈等医药的重要中间体^[2]。噻二唑及其衍生物的该类化合物及其衍生物已经成功用于农药等领域并商品化。此外, 该类化合物的用途涉及化学、药物以及材料等各个领域^[3-5]。在它的一些硫醚化合物中, 大部分都具有抑制细菌的效能。但是, 这些化合物同样具有较强的毒性, 硫醚取代基的不同影响着抑菌能力的不同, Fields 研究了在 DMTD 的巯基上引入不同基团时对于其抑菌活性的影响^[6]。最近 Yusuf 等报道了一些含有 1,3,4-噻二唑杂环的硫醚类化合物可用于抗抑郁药物研究^[7], Bayrak 等也报道了一些基于巯基 1,2,4-噻二唑基团的硫醚类化合物有良好或中等程度的抗菌活性^[8]。此外, 一些基于

噻二唑等五元杂环的酰胺类化合物还具有抑制 HIV 病毒的活性^[9]。关于此类化合物的合成及生物活性研究, 受到越来越多的重视。

文献曾报道杂环乙酰胺类化合物具有较好抑菌活性^[10]。本文拟以 2,5-二巯基-1,3,4-噻二唑(DMTD)杂环为母体, 在其上引入酰胺类基团, 以研究其衍生物的生物活性。鉴于此, 笔者合成了一系列标题化合物。所得化合物的结构通过核磁共振谱、红外光谱、及元素分析予以证实, 并对反应条件进行了优化和讨论。

1 材料与方法

1.1 仪器和试剂

熔点用北京纳克显微熔点仪测定(温度计未校正); PE-2400 CHN 型元素分析仪; Alpha Centauri

FT-IR 型红外光谱仪(KBr 压片); 氢谱和碳谱用 Mercury plus-400, Varian(400 MHz)型核磁共振仪(DMSO-d₆ 为溶剂, TMS 为内标)测定; 所用试剂均为分析纯。

1.2 方法

1.2.1 2,5-二巯基-1,3,4-噻二唑(DMTD)的合成
依照文献[5], 合成母体化合物 2,5-二巯基-1,3,4-噻二唑(DMTD), 合成路线见图 1。

1.2.2 氯乙酰芳胺(1)的合成 准确称取各种芳胺 0.05 mol, K₂CO₃ (0.04 mol), 量取 CH₂Cl₂ (15mL)置于干燥的 50 mL 的圆底烧瓶中, 电磁搅拌均匀。在冰浴下采用滴液漏斗逐滴加入氯乙酰氯 (0.055 mol)和二氯甲烷混合溶液, 将温度控制在

5℃左右, 持续搅拌大约 1 h 之后, 在回流温度下继续反应约 1~2 h。之后蒸馏回收过多的溶剂。将浓缩后的混合物倒入冰水中, 立刻产生大量白色沉淀。过滤产生的固体物质, 用少量蒸馏水冲洗滤饼 3 次, 收集所得固体物质, 用乙醇重结晶即可得氯乙酰芳胺产物。

1.2.3 1,3,4-噻二唑-2,5-二硫乙酰芳胺(2)的合成
将 20 mmol 的 DMTD 与 25 mL 乙醇以及 40 mmol 的 NaOH 溶入 50 mL 的圆底烧瓶中, 在室温下持续搅拌, 待反应完全后加入氯乙酰芳胺(a)约 40.2 mmol, 回流条件下反应 2 h 后, 烧瓶内即出现白色沉淀。混合物经蒸馏浓缩后倒入冰水中, 过滤所得沉淀并用乙醇重结晶后可得目标产物。

图 1 化合物合成路线
Fig. 1 Synthesis scheme

1.2.4 目标化合物的抑菌活性(抑菌圈法)^[11] 采用抑菌圈法测试抑菌活性。用 DMF 和土温-60 配制成浓度 50 mg·L⁻¹ 药液, 取 3 mL 样品溶液, 加入垫有滤纸的平面皿内。接入的供试菌种分别为黄曲霉菌和大肠杆菌, 同时设置等量空白溶剂为对照。药剂抗菌活性大小的计算采用如下公式:

抑制生长率(%) = $\frac{A_0 - A_1}{A_0 - A_c} \times 100$

其中 A₀—对照菌落扩展直径(mm) (为溶剂对照), A₁—处理菌落扩展直径(mm), A_c—菌饼直径(mm)。

2 结果与讨论

2.1 反应条件的优化

(1) 本文按照文献报道的方法, 以水合肼、CS₂ 以及 NaOH 为原料合成 DMTD, 并对其合成方法进行了研究。发现当初加二硫化碳的量以水合肼 3

倍且温度严格控制在 0℃以下反应 3 h 后, 再升高温度至 80℃左右反应 1 h 后进行处理, 即可得到较高产率(87%)。如果温度控制不当, 产物中可形成大量副产物二氨基硫脲。

(2) 在制备氯乙酰芳胺的过程中, 由于氯乙酰氯和芳胺的反应异常剧烈, 所以在合成时, 可先将芳胺的碱溶液预先用冰浴冷却, 然后采用滴液漏斗在半个小时内滴加完酰氯, 以减少副反应。反应的物料比大致为氯乙酰氯/芳胺=1.05/1.0, 即可得到比较好的产率。约有 78%左右。而氯乙酰氯过量太多, 并不影响产量的增加, 却容易造成酰氯单耗增加, 耗碱也增加。

(3) 由于 DMTD 存在酮式和烯醇式互变异构现象, 在碱性条件下一般以烯醇式结构存在, 因此加入强碱有利于巯基负离子的生成, 从而使反应得以顺利进行。强碱与 DMTD 的反应放热很快, 因此需要在低温下进行反应。碱与 DMTD 的比例最

好为 2.2:1,这样可以防止强碱下副反应的发生。

2.2 合成产物的结构确认

利用红外光谱和核磁共振谱对所合成的化合物的结构进行了确认。从每个化合物的红外光谱可以看出,C=O、NH 以及噻二唑环特征峰都比较明显。以化合物 2e 为例,C=O 出峰在 1 661 cm⁻¹,3 119 cm⁻¹为 NH 峰,而 682 cm⁻¹为噻二唑环上 C—S—C 的出峰位置。氢谱和碳谱数据也确认了化合物 2e 的结构。如 NH 质子的化学位移在 10.285 ppm 处;苯环质子在 7.468~7.103 ppm 处;亚甲基化学位移在 4,245 ppm 处,而苯环上的甲基出峰在 2.25 ppm 处。积分的结果确认了氢质子的数目。各化合物的相关数据如下:

化合物 2a. 产率 86%; m. p. 186—188℃; IR (KBr)cm⁻¹: 3057(NH), 1653(C=O), 1236 (C—S),1394(SCH₂), 642(C—S—C); ¹H NMR (DM-SO—d₆): δ=10.38(s,2H, NH); 7.60—7.06 (m,10H,Ar—H); 4.28 (s,4H,—CH₂—); ¹³C NMR (DMSO—d₆):165.2, 138.7, 130.0, 128.9, 123.7, 119.2, 30.7; 元素分析计算值 C₁₈H₁₆N₄O₂S₃: C, 44.54; H, 3.87; N, 13.45. 测定值: C, 51.88; H, 4.16; N, 13.28。

化合物 2b. 产率 86%; m. p. 200—202℃; IR (KBr)cm⁻¹: 3111(NH), 1674(C=O), 1238(C—S),1390(SCH₂), 674(C—S—C); ¹H NMR (DM-SO—d₆): δ=9.96(s,2H, NH); 7.76—7.19(m, 8H,Ar—H); 4.34(s,4H,—CH₂—); ¹³C NMR (DMSO—d₆): 165.9, 165, 134.5, 129.6,127.5, 126.5, 126.1, 125.7, 30.7; 元素分析计算值 C₁₈H₁₄N₄O₂S₃Cl₂: C, 44.54; H, 2.91;N, 11.54. 测定值: C, 44.25; H, 3.12; N, 11.45。

化合物 2c. 产率 88%; m. p. 205—207℃; IR (KBr)cm⁻¹: 3055(NH), 1657(C=O), 1248 (C—S),1390 (S—CH₂), 694 (C—S—C); ¹H NMR (DMSO—d₆):δ=9.70(s,2H, NH);7.42—7.07 (m,8H,Ar—H); 4.29 (s,4H,—CH₂—); 2.13 (s,6H,—CH₃); ¹³C NMR(DMSO—d₆): 165.4, 165.0, 135.8, 131.6, 130.4, 126.0, 125.4, 124.7, 30.7, 17.8; 元素分析计算值 C₂₀H₂₀N₄O₂S₃: C, 54.03; H, 4.53; N, 12.60. 测定值: C, 54.41; H, 4.79; N, 12.32。

化合物 2d. Yield 92% m. p. 190—192℃; IR (KBr)cm⁻¹: 3055(NH), 1670(C=O), 1244 (C—S), 1399(SCH₂), 717(C—S—C);¹H NMR (DM-SO—d₆): δ=10.48(s,2H, NH); 7.59—7.33

(m, 8H,Ar—H); 4.24 (s,4H,—CH₂—); ¹³C NMR(DMSO—d₆):165.2, 157.4, 137.6, 128.8, 127.4, 120.8, 120.7, 30.7; 元素分析计算值 C₁₈H₁₄N₄O₂S₃Cl₂: C, 44.54; H, 2.91; N,11.54. 测定值: C, 44.75; H, 2.78; N, 11.65。

化合物 2e. Yield 86% m. p. 178—180℃; IR (KBr)cm⁻¹: 3119(NH), 1661(C=O), 1240 (C—S), 1387(SCH₂), 682(C—S—C); ¹H NMR (DM-SO—d₆): δ=10.28(s,2H, NH); 7.47—7.10(m, 8H,Ar—H); 4.25(s,4H,—CH₂—); 2.25(s, 6H,—CH₃); ¹³C NMR (DMSO—d₆): 165.0, 164.9, 136.2, 132.6, 129.2, 119.2, 30.7, 20.5; 元素分析计算值 C₂₀H₂₀N₄O₂S₃: C, 54.03; H, 4.53; N, 12.60. 测定值: C, 53.87; H, 4.24; N, 12.97。

化合物 2f. Yield 87% m. p. 158—160℃; IR (KBr)cm⁻¹: 3013(NH), 1649(C=O),1232 (C—S),1392(SCH₂), 650(C—S—C); ¹H NMR (DM-SO—d₆): δ=10.25(s,2H, NH); 7.52—6.88 (m, 8H,Ar—H); 4.24(s,4H,—CH₂—); 3.43(s, 6H,—OCH₃); ¹³C NMR (DMSO—d₆): 165.0, 164.6,155.5, 131.9, 120.8, 113.9, 55.2, 30.7; 元素分析计算值 C₂₀H₂₀N₄O₄S₃: C, 50.41; H, 4.23; N, 11.76. 测定值: C, 50.45; H, 4.56; N, 11.94。

2.3 抑菌活性测试

抑菌圈法是一种定性或半定量的抑菌活性测定方法,该法操作简便、肉眼可辨认、直观性好,常用于抗菌剂抑菌效果的评价。由表 1 可知,该类化合物各有不同程度的抑菌活性,其中 2 b 抗菌效果较好,在一定浓度(50 μg·mL⁻¹)下,对大肠杆菌的抑制率可达 90%,对黄曲霉菌的抑制活性可达 88%。

表 1 化合物 2 的抑菌活性

Table 1 Antibacterial activities of the synthesized compounds						
化合物	2a	2b	2c	2d	2e	2f
抑制率/% 黄曲霉菌	67.25	88.18	32.33	64.36	38.75	36.31
(50 mg·L ⁻¹) 大肠杆菌	56.78	90.15	28.25	56.45	42.55	28.23

3 结 论

本文通过将两类活性基团巯基噻二唑杂环和乙酰胺结合,合成了一系列结构新颖的噻二唑杂环酰胺衍生物。初步抗菌实验结构表明个别化合物具有良好的抑菌效果。该方法具有合成路线简单,产率高,后处理简单等特点,这对于以该分子骨架为模板,探索合成一些活性更高的抑菌化合物并应用于

农药领域有一定的意义。

参考文献：

[1] JOHN P K, JESPER L, RAYMOND C F J. Solid-phase synthesis of substituted 1,3,4-thiadiazoles[J]. Tetrahedron Lett, 2003, 44(42):7825-7828.

[2] 王正平,王坚. 2-巯基噻二唑的合成[J]. 精细化工原料及中间体, 2004,(2): 23-24.

[3] 黄华鸣,于海涛,陈赔丽,等. 2,5-二取代芳基 1,3,4-噻二唑衍生物的微波合成[J]. 有机化学, 2004, 24(5): 502-505.

[4] JUNG K Y, KIM S K, GAO Z G, *et al.* Structure-activity relationships of thiadiazole and thiazole derivatives as potent and selective human adenosine A3 receptor antagonists[J]. Bioorg Med Chem, 2004, 12(3): 613-623.

[5] NAYEF A M, TALAAT E E. Synthesis and charaterization of new polyhydrazides based on 2,5-bis (mercapto-acetichydrazide)-1,3,4-thiadiazole moiety[J]. Eur Poly J, 2003, 39(2): 211-218.

[6] FIELDS E K. Addition of 1,3,4-thiadiazole-2,5-dithiol to Olefinic Compounds[J]. J Org Chem, 1956, 21(5): 497-499.

[7] YUSUF M, KHAN R A, AHMED B. Syntheses and anti-depressant activity of 5-amino-1,3,4-thia diazole-2-thiol imines and thiobenzyl derivatives[J]. Bioorg Med Chem, 2008, 16(17): 8029-8034.

[8] BAYRAK H, DEMIRBAS A, KARAOGLU S A, *et al.* Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities[J]. Eur J Med Chem, 2009, 44(3): 1057 -1066.

[9] ZHAN P, LIU X Y, CAO Y, *et al.* 1,2,3-Thiadiazol ethioacetanilides as a novel class of potent HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2008, 18(20): 5368-5371.

[10] 魏太保,王文利,郭潇迪,等. [5-(芳亚甲基氨基)-1,3,4-噻二唑-2-基]硫乙酰芳胺的合成及 生物活性研究[J]. 有机化学, 2008, 28(10): 1820-1825.

[11] 赤田重恭,桂崎一,植物病理学实验指导[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1981: 117.

欢迎订阅 2011 年《西北林学院学报》(双月刊)

《西北林学院学报》是全国中文核心期刊、全国高校优秀学报、陕西省优秀科技期刊。是由西北农林科技大学主办的以林业科学为主的自然科学学术期刊。主要刊登国内外林业科学研究的新成果、新动态。内容主要为林木遗传育种、林木培育、森林经营、经济林、水土保持与荒漠化防治、园林绿化与设计、森林资源及其保护、木材学及木材工业、林产化工、林业机械、林业经济等学科和有关基础理论学科方面的学术论文、研究报告、文献综述、试验简报、学术动态及林业新书简介。

主要阅读对象:农林高等院校师生、林业科技工作者及有关综合大学生物专业师生。

本刊为双月刊,逢单月底出版,大 16 开本,每期 228 页,每期定价 30.00 元,全年 180.00 元。公开发行,全国各地邮局(所)均可订阅,邮发代号:52—99。国外发行委托中国国际图书贸易总公司代理,代号:Q5621。欢迎订阅,欢迎投稿!

编辑部地址:陕西 杨陵 西北农林科技大学西林校区

邮 政 编 码:712100

联 系 电 话:029-87082059 E-mail:fsc5141@sina.com

本 刊 网 址:http://www.xblxb.cn