

微波辐射下一锅法合成 5-氰基-6-芳基硫脲嘧啶^①

崔朋雷, 李晓慧, 张冬暖, 刘卉敏, 张英群

河北农业大学 理学院, 河北 保定 071001

摘要: 在微波辐射下, 以哌啶为催化剂, 由芳香醛、氰基乙酸乙酯与硫脲一锅法反应合成了一系列 5-氰基-6-芳基硫脲嘧啶类化合物, 产物结构经核磁共振、质谱等方法确证。该反应时间短, 操作简便, 收率较高, 为合成 5-氰基-6-芳基硫脲嘧啶类化合物提供了一种简便有效的方法。

关键词: 微波辐射; 5-氰基-6-芳基硫脲嘧啶; 一锅法; 哌啶

中图分类号: O621.25

文献标志码: A

文章编号: 1673-9868(2014)7-0079-05

硫脲嘧啶(又称 2-硫脲嘧啶)是一类非常重要的医药中间体, 具有很高的药用价值, 硫脲嘧啶具有抗菌作用, 可以治疗心绞痛、充血性心脏衰竭等, 除此之外还可以用来治疗甲亢, 药理研究表明该化合物通过抑制甲状腺内的过氧化酶系统, 抑制甲状腺的生成, 从而达到治疗甲亢的效果^[1-4]。

硫脲嘧啶的合成方法主要有两种: 一种是由苹果酸、硫酸及硫脲经多步反应制得, 它的缺点是对环境的污染严重, 生产成本低, 产率低, 另一种是用 N, N-二甲基尿嘧啶与硫脲在乙醇钠溶液中反应制得。该方法收率高(90%), 但原料不易获得, 生产成本也高。最近, Chen 等^[5]在合成新型抗菌剂时以哌啶为催化剂, 以传统加热回流的方式(过夜反应, 约 12 h)由芳香醛与氰基乙酸乙酯、硫脲一锅法合成了中间体 5-氰基-6-芳基硫脲嘧啶类化合物。该合成方法产率较低, 耗时较长。

微波加热是近 20 年来广泛用于有机合成的一种高效、安全的加热方法, 反应速度快, 产率高, 后处理简便。与两步法相比, 一锅法无需分离反应中间体, 可以缩短反应时间、节约能源和原料、提高反应效率, 符合原子经济性的绿色化学理念^[6-9], 本课题组最近利用微波辐射一锅法合成了一系列 3-[1-[2-(4-芳基噻唑-2-基)亚胍基]乙基]香豆素^[10], 并取得了很好的效果。本文以哌啶为催化剂, 在微波辐射下, 由芳香醛、氰基乙酸乙酯与硫脲一锅法反应合成了一系列 5-氰基-6-芳基硫脲嘧啶类化合物, 该反应时间短, 产率较高(图 1)。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

所有试剂和催化剂均为分析纯。NJL07-3 型实验专用微波炉(南京杰全微波设备有限公司); X-4 型

① 收稿日期: 2013-08-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21372060); 保定市科技计划支撑项目(12ZF077); 河北农业大学社科和理工基金资助项目(LG201204)。

作者简介: 崔朋雷(1979-), 男, 河北元氏人, 博士研究生, 讲师, 主要从事有机小分子化合物的合成与活性研究。

精密显微熔点测定仪(北京市长风仪器仪表公司, 温度计未校正); Brucker AVANCE 600 型核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司, CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标); 高分辨质谱(ESI)用 FTICR-MS(Ionspec 7.0 T)(美国 Varian 公司).

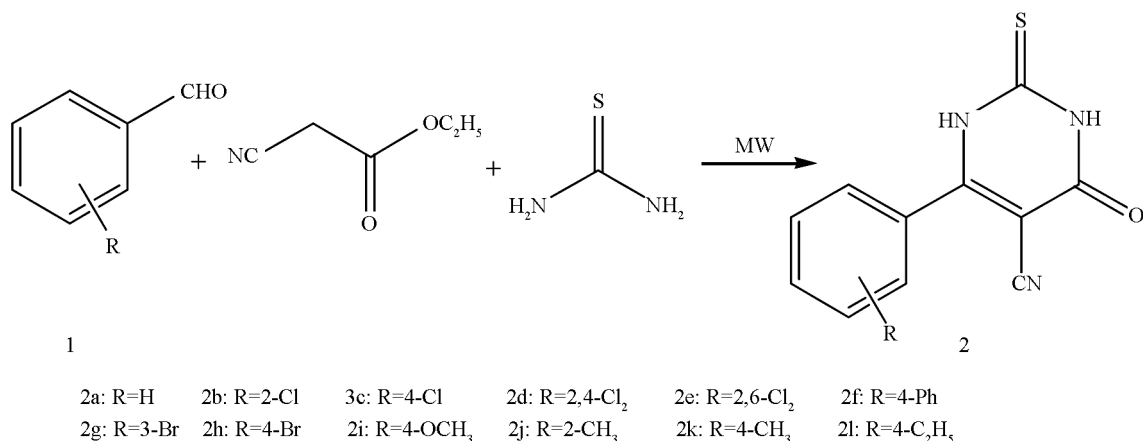


图 1 5-芳基-6-氰基硫脲嘧啶的合成

1.2 5-芳基-6-氰基硫脲嘧啶的合成

取 1 mmol 芳香醛、1 mmol 氰基乙酸乙酯、1 mmol 硫脲放入烧瓶, 再加入一定量的哌啶做催化剂, 一定量的无水乙醇做溶剂, 在微波辐射下反应回流 10~50 min(TLC 跟踪监测), 反应完毕后, 减压蒸馏蒸除溶剂的粗产品, 将粗产品溶解在适量 1 mol/L 的 NaOH 水溶液中, 用适量乙酸乙酯洗涤 3 次, 再用 1 mol/L 的 HCl 水溶液将其中和到 pH 值为 3 左右, 有大量的固体析出, 过滤, 烘干得到 5-芳基-6-氰基硫脲嘧啶纯品.

2 结果与讨论

2.1 反应条件的选择

微波辐射下, 以哌啶为催化剂, 由以取代苯甲醛与氰基乙酸乙酯、硫脲一锅法反应合成 5-芳基-6-氰基硫脲嘧啶未见报道. 实验证明, 微波辐射不仅可以提高该反应的速率, 而且可以提高产率.

我们以目标产物 2a 为例, 分别探讨了不同溶剂、反应时间、微波辐射功率及催化剂用量对该反应的影响.

2.1.1 溶剂对反应的影响

设定微波辐射功率为 800 W, 溶剂用量为 8 mL, 催化剂(哌啶)用量为 150 μL , 反应时间 30 min, 考察不同溶剂对产率的影响(表 1).

表 1 溶剂对产物产率的影响

溶剂	甲醇	乙醇	乙腈	四氢呋喃	甲苯	乙酸乙酯	水	DMF
产率/%	81	85.5	80.5	79.8	77.2	78	无产物	66

注: 反应物均为 1 mmol.

由表 1 可以看出, 该反应以甲醇、乙醇、乙腈做溶剂时所得产物产率较高, 综合考虑选乙醇作为溶剂.

2.1.2 催化剂(哌啶)的用量对反应的影响

设定微波辐射功率为 800 W, 溶剂乙醇用量为 8 mL, 反应时间为 30 min, 考察催化剂用量对产率的影响(表 2).

表 2 催化剂用量对产物产率的影响

催化剂体积/ μL	90	120	150	180	200
产率/%	78	83	85.5	86	86

注: 反应物均为 1 mmol.

由表 2 可以看出, 产物产率随催化剂(哌啶)用量的增加而升高, 但是当催化剂用量达到 150 μL 时产物产率达到 85.5%, 再增加催化剂用量产物产率并没有显著升高, 综合考虑选催化剂用量为 150 μL .

2.1.3 微波功率对反应的影响

以合成 2a 为例, 各反应物均为 1 mmol, 催化剂(哌啶)用量为 150 μL , 反应时间 30 min, 改变超声波辐射功率分别为 500, 600, 700, 800, 900 W, 所得产率分别为 77%, 80%, 84%, 85.5%, 84%. 超声波辐射功率在一定范围内, 随着功率的增大产率提高, 当功率达到 800 W 时, 产率达到最高, 再增加功率产率反而有所降低, 其原因可能是功率过大, 会引起某些副反应的发生, 故选择最佳辐射功率为 800 W.

2.1.4 反应时间对反应的影响

以合成 2a 为例, 各反应物用量均为 1 mmol, 催化剂(哌啶)用量为 150 μL , 微波功率为 800 W, 溶剂为乙醇(用量为 8 mL), 改变反应时间为 10 min, 20 min, 30 min, 40 min, 50 min, 所得产物产率分别为 50%, 78%, 85.5%, 86%, 87%. 产率随着反应时间增加而升高, 但是到一定时间后产率趋于稳定, 再增加时间产率升高并不明显, 这可能是因为反应到一定时间后趋于平衡, 故选择最佳反应时间为 30 min.

可见该反应最优的条件是: 各反应物为 1 mmol 时, 催化剂(哌啶)用量为 150 μL , 溶剂为乙醇, 微波辐射功率为 800 W, 反应时间为 30 min.

2.2 产物结构表征

5-氰基-6-苯基硫脲嘧啶(2a): 白色固体, 产率 85.5%, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ : 7.62 (m, 5H), 13.19 (s, 1H), 13.32 (br s, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 90.2, 113.8, 128.2, 128.6, 132.0, 158.2, 160.2, 176.0. MS-ESI (+): 252.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

5-氰基-6-(2-氯苯基)硫脲嘧啶(2b): 淡黄色固体, 产率 81%, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ : 7.27~7.44 (m, 4H), 13.49 (s, 1H), 13.02 (br s, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 74.7, 115.8, 126.7, 127.6, 129.0, 129.8, 130.1, 135.5, 166.0, 169.2, 175.0. MS-ESI (-): 262.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

5-氰基-6-(4-氯苯基)硫脲嘧啶(2c): 淡黄色固体, 产率 83.5%, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ : 7.32~7.44 (m, 4H), 13.56 (s, 1H), 13.02 (br s, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 74.7, 115.5, 120.7, 120.7, 128.6, 128.6, 129.7, 133.1, 166.5, 169.0, 175.1. MS-ESI (-): 262.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

5-氰基-6-(2,4-二氯苯基)硫脲嘧啶(2d): 淡黄色固体, 产率 79%, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ : 7.26~7.48 (m, 3H), 13.74 (s, 1H), 13.00 (br s, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 74.5, 115.8, 125.2, 126.6, 128.8, 129.4, 132.5, 133.6, 166.9, 169.1, 175.4. MS-ESI (-): 297.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

5-氰基-6-(2,6-二氯苯基)硫脲嘧啶(2e): 淡黄色固体, 产率 77%, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ : 7.32~7.54 (m, 3H), 13.78 (s, 1H), 13.02 (br s, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 74.8, 115.6, 125.9, 128.0, 128.0, 132.5, 132.5, 135.6, 166.8, 169.1, 175.2. MS-ESI (-): 297.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

5-氰基-6-(4-苯基)硫脲嘧啶(2f): 淡黄色固体, 产率 82%, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ : 7.40~7.59 (m, 9H), 13.76 (s, 1H), 13.00 (br s, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 74.6, 115.8, 127.6, 127.8, 127.8, 127.9, 127.9, 129.2, 129.2, 130.6, 134.7, 134.7, 140.2, 140.8, 166.9, 169.2,

175.2. MS-ESI (—): 304.0 [M-H]⁻.

5-氰基-6-(3-溴苯基)硫脲嘧啶(2g): 淡黄色固体, 产率 83%, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.29~7.66 (m, 4H), 13.75 (s, 1H), 13.00 (br s, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 74.7, 115.8, 123.0, 127.4, 129.7, 129.9, 130.5, 136.5, 166.8, 169.1, 175.4. MS-ESI (—): 307.0 [M-H]⁻.

5-氰基-6-(4-溴苯基)硫脲嘧啶(2h): 淡黄色固体, 产率 80%, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.26~7.57 (m, 4H), 13.76 (s, 1H), 13.00 (br s, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 74.5, 115.8, 122.3, 128.8, 128.8, 130.8, 131.5, 131.5, 166.7, 169.3, 175.4. MS-ESI (—): 307 [M-H]⁻.

5-氰基-6-(4-甲氧基苯基)硫脲嘧啶(2i): 白色固体, 产率 80%, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 3.82(s, 3H), 6.96~7.58 (m, 4H), 13.75 (s, 1H), 13.00 (br s, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 55.8, 74.5, 115.8, 121.0, 121.0, 123.7, 129.9, 129.9, 166.9, 169.3, 175.4. MS-ESI (—): 258 [M-H]⁻.

5-氰基-6-(2-甲基苯基)硫脲嘧啶(2j): 白色固体, 产率 82%, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 2.46(s, 3H), 7.02~7.28 (m, 4H), 13.76 (s, 1H), 13.00 (br s, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 19.2, 74.7, 125.8, 126.5, 127.8, 131.7, 136.1, 136.9, 166.7, 169.3, 175.4. MS-ESI (—): 242 [M-H]⁻.

5-氰基-6-(4-甲基苯基)硫脲嘧啶(2k): 白色固体, 产率 82%, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 2.36(s, 3H), 7.16~7.28 (m, 4H), 13.77 (s, 1H), 13.00 (br s, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 21.5, 74.8, 115.6, 128.6, 128.9, 128.9, 129.2, 129.2, 166.7, 169.2, 175.4. MS-ESI (—): 242 [M-H]⁻.

5-氰基-6-(4-乙基苯基)硫脲嘧啶(2l): 白色固体, 产率 81%, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 1.23(t, 3H), 2.6(q, 2H), 6.76~7.35 (m, 4H), 13.75 (s, 1H), 13.00 (br s, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 14.7, 28.4, 115.8, 127.8, 127.8, 128.8, 129.2, 129.2, 143.5, 166.9, 169.3, 175.2. MS-ESI (—): 256 [M-H]⁻.

3 结 论

在微波辐射下, 以哌啶为催化剂, 在无水乙醇做溶剂的条件下, 由芳醛、氰基乙酸乙酯、硫脲一锅法合成了一系列 5-氰基-6-芳基硫脲嘧啶类化合物. 该反应操作简单, 时间短, 产率较高, 不失为一种简单高效的合成硫脲嘧啶类化合物的新方法.

参考文献:

- [1] FATHALLA O A, ZAGHARY W A, RADWAN H H, et al. Synthesis of New 2-Thiouracil-5-Sulfonamide Derivatives with Biological Activity [J]. Archives of Pharmacal Research, 2002, 25(3): 258—269.
- [2] MOHAMED N R, EL-SAIDI M M, ALI Y M, et al. Utility of 6-Amino-2-Thiouracil as a Precursor for the Synthesis of Bioactive Pyrimidine Derivatives [J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2007, 15(18): 6227—6235.
- [3] PALUMBO A, D'ISCHIA M. Thiouracil Antithyroid Drugs as a New Class of Neuronal Nitric Oxide Synthase Inhibitors [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2001, 282(3): 793—797.
- [4] 井庆平, 孙爱东. Graves 病的药物治疗 [J]. 山东医药, 2009, 49(17): 105—106.
- [5] CHEN W X, HUANG Y J, GUNDALA S R, et al. The First Low μ m SecA Inhibitors [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2010, 18(4): 1617—1625.
- [6] 朱小康, 杨玉金, 钟 渝, 等. 取代苯氧乙酸类化合物的超声合成及抑菌活性研究 [J]. 西南大学学报: 自然科学版,

- 2007, 29(1): 126—128.
- [7] 陆蕾蕾,苑 睿,林 伟,等. 4,6-二芳基嘧啶-2(1H)-酮的合成 [J]. 西南大学学报:自然科学版,2011,33(1): 72—78.
- [8] 李德江,龙德清,付和清. 微波辐射下肉桂酸苄酯的相转移催化合成研究 [J]. 西南师范大学学报:自然科学版,2004, 29(2): 243—246.
- [9] 杨 骏,胡小莉,代永锐,等. 微波合成硫代硫酸钠实验研究 [J]. 西南师范大学学报:自然科学版,2012,37(1): 114—117.
- [10] 张冬暖,李记太,刘卉敏,等. 微波辐射下离子液体催化一锅三组分反应合成 3-{1-[2-(4-芳基噻唑-2-基)亚肼基]乙基}香豆素 [J]. 有机化学,2012,32(9): 1732—1735.

Microwave-Assisted One-Pot Synthesis of 5-cyano-6-aryl-2-thiouracils

CUI Peng-lei, LI Xiao-hui, ZHANG Dong-nuan,
LIU Hui-min, ZHANG Ying-qun

College of Science, Agricultural University of Hebei, Baoding Hebei 071001, China

Abstract: A series of 5-cyano-6-aryl-2-thiouracils were synthesized via one-pot reactions of aromatic aldehydes, ethyl cyanoacetate and thiourea catalyzed by piperidine under microwave irradiation. The products were confirmed by NMR, mass spectrometry method. This method has several advantages such as high yields, easy work-up and short reaction time, which provide a simple and effective method for the synthesis of 5-cyano-6-aryl-2-thiouracils.

Key words: microwave radiation; 5-cyano-6-aryl-2-thiouracils; one-pot method; piperidine

责任编辑 夏 娟

