

• 研究论文 •

哌啶并噻吩并嘧啶酮衍生物的合成、表征及生物活性

曾国平 郑 平*

(湖北第二师范学院 化学与生命科学学院 武汉 430205)

摘要 应用中间体碳二亚胺分别与伯胺、仲胺及醇在醇钠催化条件下合成 9 个未见报道的新型哌啶并噻吩并嘧啶酮衍生物. 产物的结构经元素分析、 ^1H NMR、MS 及单晶 X 衍射检测得以确认. 探讨了所有化合物的杀菌活性, 结果表明部分化合物表现出较好的抑菌活性, 其中化合物 **7b** 对黄瓜灰霉、水稻纹枯、小麦赤霉的抑制率分别为 76.19%, 68.83% 和 56.52%.

关键词 哌啶并噻吩并嘧啶酮; 合成; 表征; 生物活性

Synthesis, Characterization and Biological Activity of Piperidinothienopyrimidinones

Zeng, Guoping Zheng, Ping*

(School of Chemistry and Life Sciences, Hubei University of Education, Wuhan 430205)

Abstract Nine new piperidinothienopyrimidinone derivatives were synthesized from the reaction of carbodiimide intermediate with primary, secondary amines and alcohols catalyzed by sodium alkoxide. The structures of the compound were confirmed by elemental analysis, ^1H NMR, MS and single crystal X-ray determination. The fungicidal activities of all the compounds were studied and some compounds exhibited good bacteriostasis activity. Among them, compound **7b** exhibited fungicidal activity against *Botrytis cinereapers*, *Rhizoctonia solani*, and *Gibberella zeae* with inhibitive rates of 76.19%, 68.83% and 56.52%, respectively.

Keywords piperidinothienopyrimidinone; synthesis; characterization; biological activity

含氮杂环化合物因其具有良好的生物活性而在医药和农药等人类健康和农业生产中发挥着重要的作用. 近年来, 这类物质在医药和农药发展中的作用日益明显, 大多数杂环类的新农药对温血动物毒性很小, 对鸟类、鱼类的毒性也很低, 这为新型农药医药的研发提供了极其广阔的应用前景. 特别是噻吩并嘧啶酮衍生物具有很好的杀菌、杀真菌、抗滤过性病原体、抗惊厥^[1]及除草等生物活性^[2~4], 有些还可以作为镇定剂. 我们应用串联 aza-Wittig 反应合成多种噻吩并嘧啶^[5~7]及多种咪唑啉酮衍生物^[8~10], 并对其中部分化合物进行了生物

活性的研究. 我们也曾应用中间体碳二亚胺与仲胺作用合成了部分四氢吡啶并噻吩并嘧啶-4(3H)-酮衍生物^[11,12], 但未对其生物活性进行研究. 为了系统研究哌啶并噻吩并嘧啶酮衍生物的合成条件、分离方法及生物活性, 本文应用制备的中间体碳二亚胺不仅与链状仲胺作用, 还与环状仲胺、伯胺及醇在醇钠催化条件下合成 9 个未见报道的新型哌啶并噻吩并嘧啶酮化合物. 产物的结构经元素分析, ^1H NMR, MS 测定. 为进一步确定结果的正确性, 前期还对此类衍生物 2-*N,N*-二丁基-3-对氟苯基哌啶酮并噻吩并嘧啶酮的单晶进行 X 衍射检测.

* E-mail: huashengxi2 @163.com

Received August 22, 2011; revised October 21, 2011; accepted December 1, 2011.

Project supported by the Hubei Province Department of Education Scientific Research (No. B20113001), Hubei University of Education Key Disciplines "Applied Chemistry" (No. 201008).

湖北省教育厅科研项目(No. B20113001), 湖北第二师范学院重点学科“应用化学”(No. 201008)资助项目.

文中探讨了所有化合物的生物活性, 结果表明部分化合物表现出较好的抑菌活性, 其中化合物 **7b** 对黄瓜灰霉、水稻纹枯、小麦赤霉的抑制率分别为 76.19%, 68.83% 和 56.52%. 本研究对寻找和探索新的氮杂环化合物的合成方法及应用具有较大的理论意义和实际价值.

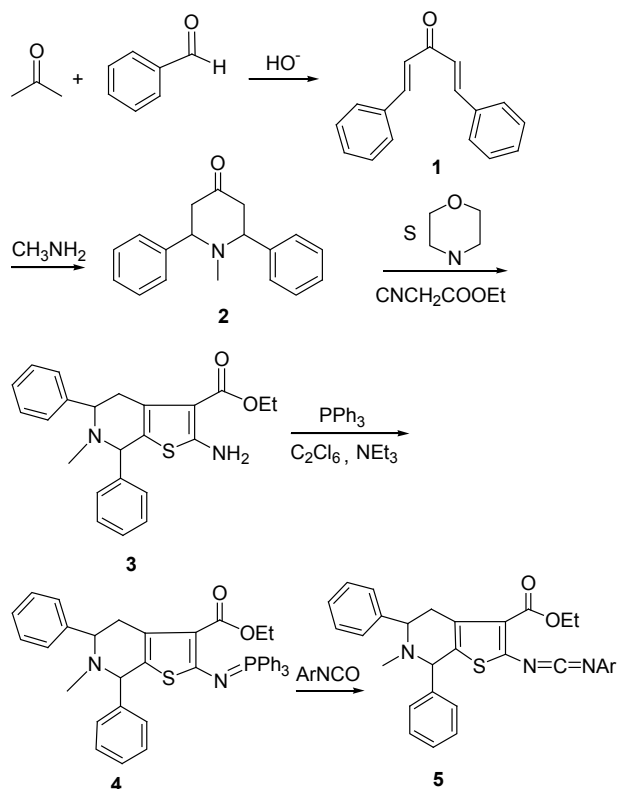
1 实验部分

1.1 仪器及试剂

熔点用北京第三光学仪器厂生产的 X4 型熔点仪测定; ^1H NMR 用 Varian Mercury 400 型 400 MHz 核磁共振仪测定, 样品以氘代氯仿(CDCl_3)为溶剂, 四甲基硅烷(TMS: $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$)为内标; MS 使用 Finnigan LCQ Advantage MAX 质谱仪测定; 元素分析使用 Vario EL III 型元素分析仪测定; 薄层层析板(TLC)采用硅胶 GF254(青岛海洋化工厂)与 0.6% CMC-Na 溶液充分研磨后铺制, 经 110~120 $^\circ\text{C}$ 活化后备用, 紫外灯(波长 254 nm)或 I_2 显色. 所用试剂为国产或进口化学纯或分析纯.

1.2 中间体的制备

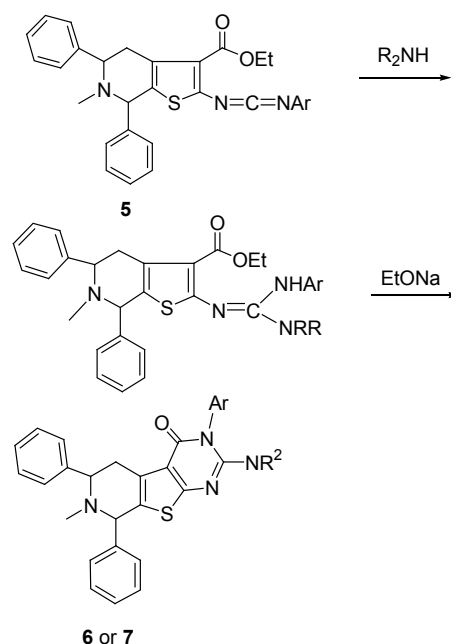
参考文献[11, 13]的方法, 按 Scheme 1 路线分别合成了二烯酮 **1**, 哌啶酮 **2**, 哌啶并噻吩衍生物 **3**, 膦亚胺 **4**, 碳二亚胺 **5**.



Scheme 1

1.3 2-*N,N*-二烷基哌啶酮并噻吩并嘧啶酮衍生物(6)、(7)的合成

取中间体碳二亚胺 **5** (2 mmol) 溶于二氯甲烷(15 mL), 在不断搅拌下滴加链状或环状仲胺(2 mmol), 在室温下反应 0.5 h, 得到类脒中间体, 脱去所得中间体溶剂, 加入无水乙醇(10 mL)和几滴乙醇钠的无水乙醇溶液, 在室温下静置 8~12 h, 减压蒸去溶剂, 残余物以甲醇和二氯甲烷/石油醚重结晶, 减压蒸去部分溶剂, 然后放入冰箱中结晶. 分别得到化合物 **6** 和 **7** (Scheme 2), 见表 1 中 **6** 和 **7a~7d**.



Scheme 2

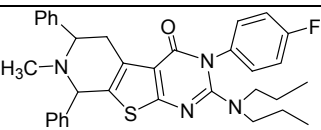
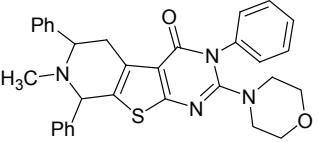
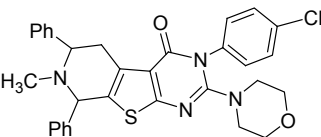
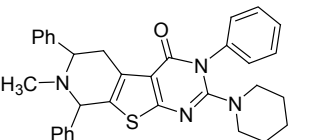
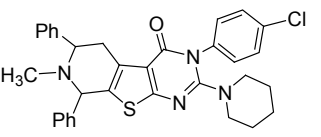
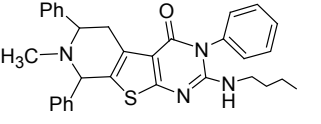
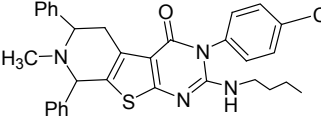
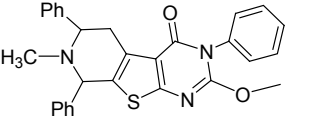
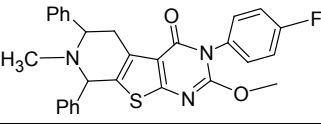
1.4 2-*N*-烷基哌啶酮并噻吩并嘧啶酮衍生物(8)的合成

取中间体碳二亚胺 **5** (2 mmol) 溶于二氯甲烷(15 mL), 在不断搅拌下滴加伯胺(2 mmol), 在室温下反应 20 min, 得到类脒中间体, 脱去所得体系的溶剂, 加入无水乙醇(10 mL)和几滴乙醇钠的无水乙醇溶液, 在室温下静置 6~10 h, 减压蒸去溶剂, 残余物以甲醇和二氯甲烷/石油醚重结晶, 减压蒸去部分溶剂, 然后放入冰箱中结晶. 得到化合物 **8** (Scheme 3), 见表 1 中 **8a, 8b**.

1.5 2-*N*-烷氧基哌啶酮并噻吩并嘧啶酮衍生物(9)的合成

向干燥的圆底烧瓶(100 mL)中通入干燥的氮气约 15 min, 加入膦亚胺 **4** (2 mmol), 以 15 mL 二氯甲烷溶解, 用注射器快速注入等摩尔量的芳基异氰酸酯. 密闭于冰箱干燥器中静置一夜. 在减压下脱去大部溶剂, 加入适量石油醚: 乙醚约为 2:1 的混合溶剂, 有白色沉淀三苯氧膦生成, 在冰水中放置 20 min, 过滤, 快速去

表 1 化合物 6a~9b 的性状和收率
Table 1 Yield and property of compounds 6~9b

Compound	Reaction time/h	Isolated yield/%	m.p./°C	Appearance	Elemental analysis/%		
					C	H	N
	8	80	172~174	White crystals	72.08	6.26	9.92
	6	90	270~272	Red crystals	71.73	5.52	10.61
	8	90	224~225	Red crystals	67.51	5.08	9.89
	6	95	269~271	White crystals	74.23	6.12	10.54
	6	95	296~297	White crystals	69.91	5.48	9.83
	8	98	266~267	White crystals	73.86	6.22	10.63
	8	90	229~230	Red crystals	69.20	5.53	10.13
	6	95	270~271	Red crystals	72.58	5.32	8.54
	6	80	202~204	Red crystals	70.21	4.83	8.53

掉三苯氧膦后, 滤液中迅速加入甲醇 2 mmol 和 2~3 滴新制甲醇钠的无水乙醇溶液, 于冰箱中静置, 结晶得到化合物 9 (Scheme 4), 见表 1 中 9a, 9b.

2 结果与讨论

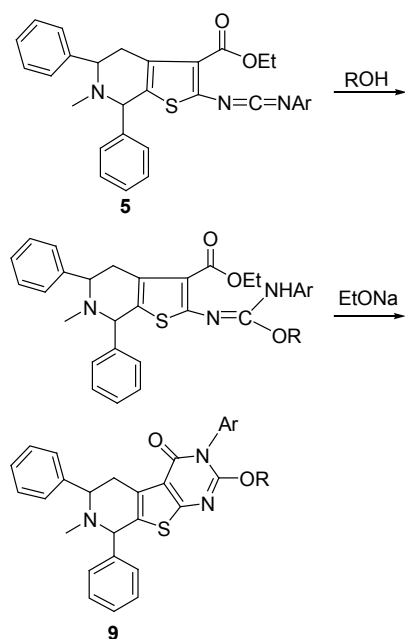
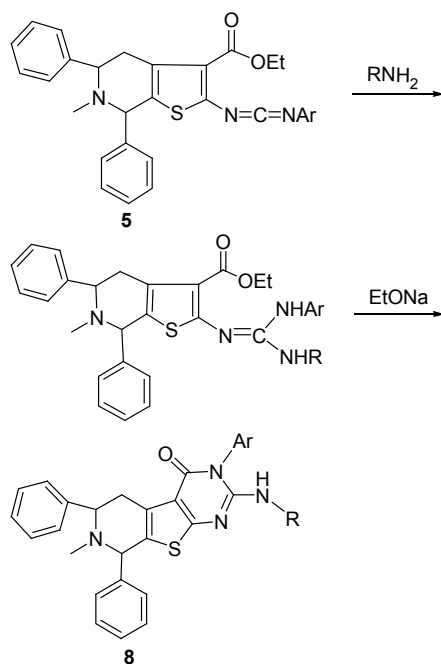
2.1 合成条件、产率

在合成目标化合物时, 中间体碳二亚胺存在于乙醚和石油醚的混合溶液中, 可直接与伯胺、仲胺及醇类等

进行亲核加成反应, 所得到的类胍中间体也无需进一步纯化, 并直接加入乙醇钠的无水乙醇溶液, 催化关环, 操作简便, 产率较高. 化合物的熔点较高, 溶解性不大, 可用甲醇或乙醇重结晶提纯. 所得产物的产率、熔点和元素分析见表 1.

2.2 产物波谱特征

从 ^1H NMR 数据可知: 在哌啶环上, 与 N 相连的 CH_3 上受 N 原子吸电子诱导效应影响向低场移动, 在 δ 2.00 附近处有强的单峰; 苯环上的 H 在 δ 7.13~7.52 之



间为多重峰。从 MS 谱图数据可以看出各化合物均出现较强的分子离子峰。

6: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.69 (t, $J=7.2$ Hz, 6H, $2\times\text{CH}_3\text{-dipr}$), 1.17~1.28 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{-dipr}$); 1.98 (s, 3H, N- CH_3), 2.82~2.95 (m, 4H, $2\times\text{N-CH}_2$); 3.10~3.38 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-3}$), 3.61~3.65 (m, H, CH-2), 4.46 (s, H, CH-1), 7.11~7.52 (m, 14H, $3\times\text{C}_6\text{H}_5$); MS m/z (%): 567 (M^+ , 26), 89 (55), 446 (100), 208 (22), 118 (96), 91 (15), 77 (26).

7a: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.98 (s, 3H, N- CH_3); 3.03 (t, $J=5.2$ Hz, 4H, $2\times\text{N-CH}_2\text{-morph}$); 3.37~3.41 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 3.63~3.65 (m, H, CH-2), 4.48 (s, H, CH-1), 7.23~7.52 (m, 15H, $3\times\text{C}_6\text{H}_5$); MS m/z (%): 534 ($[\text{M}^+]$, 23), 416 (100), 317 (23), 288 (46), 273 (38), 250 (99).

7b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.98 (s, 3H, N- CH_3), 3.02~3.43 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 3.62~3.66 (m, H, CH-2), 4.47 (s, H, CH-1), 7.23~7.52 (m, 14H, $3\times\text{C}_6\text{H}_5$); MS m/z (%): 569 (M^+ , 33), 491 (98), 450 (56), 448 (100), 117.7 (24), 91 (4), 77 (5).

7c: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.19~1.38 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-pipen}$), 1.98 (s, 3H, N- CH_3), 3.01 (t, $J=5.2$ Hz, 4H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-pipen}$), 3.15~3.34 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-3}$), 3.62~3.66 (m, H, CH-2), 4.47 (s, H, CH-1), 7.20~7.51 (m, 15H, $3\times\text{C}_6\text{H}_5$); MS m/z (%): 532 (M^+ , 38), 413 (37), 358 (100), 318 (20), 302 (28), 274 (38), 218 (6).

7d: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24~1.41 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-pipen}$), 1.97 (s, 3H, N- CH_3), 2.99 (t, $J=4.8$ Hz, 4H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-pipen}$), 3.03~3.38 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-3}$), 3.62~3.65 (m, H, CH-2), 4.46 (s, H, CH-1), 7.22~7.51 (m, 14H, $3\times\text{C}_6\text{H}_5$); MS m/z (%): 567 (M^+ , 2), 449 (15), 194 (15), 221 (11), 119 (36), 118 (100), 91 (21), 77 (24).

8a: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.84 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-bu}$), 1.17~1.42 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{-bu}$), 1.97 (s, 3H, N- CH_3), 3.25~3.33 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.63~3.65 (m, H, CH-2), 4.03 (t, $J=6.8$ Hz, H, NH-but), 4.45 (s, H, CH-1), 7.18~7.58 (m, 15H, $3\times\text{C}_6\text{H}_5$); MS m/z (%): 520 ($[\text{M}^+]$, 84), 401 (100), 374 (17), 359 (58), 312 (22), 274 (22).

8b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.85 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-bu}$), 1.18~1.43 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{-bu}$), 1.97 (s, 3H, N- CH_3), 3.11~3.35 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.62~3.66 (m, H, CH-2), 3.98 (t, $J=5.2$ Hz, H, NH-but), 4.44 (s, H, CH-1), 7.14~7.54 (m, 14H, $3\times\text{C}_6\text{H}_5$); MS m/z (%): 555 ($[\text{M}^+]$, 15), 477 (39), 435 (47), 118 (100), 91 (50), 77 (25).

9a: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.98 (s, 3H, N- CH_3), 3.13~3.41 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-3}$), 3.64~3.73 (m, H, CH-2), 3.85 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-OMe}$), 4.48 (s, H, CH-1), 7.17~7.52 (m, 15H, $3\times\text{C}_6\text{H}_5$); MS m/z (%): 479 (M^+ , 8), 402 (31), 359 (33), 171 (10), 118 (100), 91 (43), 77 (67).

9b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.98 (s, 3H, N- CH_3), 3.17~3.40 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-3}$), 3.64~3.66 (m, H,

CH-2), 3.86 (s, 3H, CH₃-OMe), 4.48 (s, H, CH-1), 7.14~7.52 (m, 14H, 3×C₆H₅); MS *m/z* (%): 497 (M⁺, 27), 420 (60), 377 (100), 117 (10), 91 (8).

2.3 化合物的晶体结构

通过对衍生物 2-*N,N*-二丁基-3-对氟苯基哌啶酮并噻吩并嘧啶酮的单晶结构进行了 X 衍射分析, 进一步确定了目标化合物的结构的正确性. 从晶体结构图 1 可以看出三个杂原子环结构清晰, 其中噻吩和嘧啶环存在共轭体系而共平面, 哌啶环呈现椅子构象, 四氟苯环基由于空间位阻的影响而扭曲 37.2°垂直于该平面^[14].

2.4 化合物的杀菌活性

采用培养皿法^[8,15,16], 以杀菌剂多菌灵(Carbendazim)为对照, 对所合成化合物 6~9b 的杀菌活性进行了初步测试, 结果列于表 2.

抑制率=(对照菌斑直径-样品菌斑直径)/对照菌斑直径×100%

从表 2 可以看出, 部分化合物具有一定的抑菌活性, 最好的是化合物 7b, 在质量浓度为 100 mg/L 时, 对黄瓜灰霉(*Botrytis cinerea*)、水稻纹枯(*Rhizoctonia solani*)、

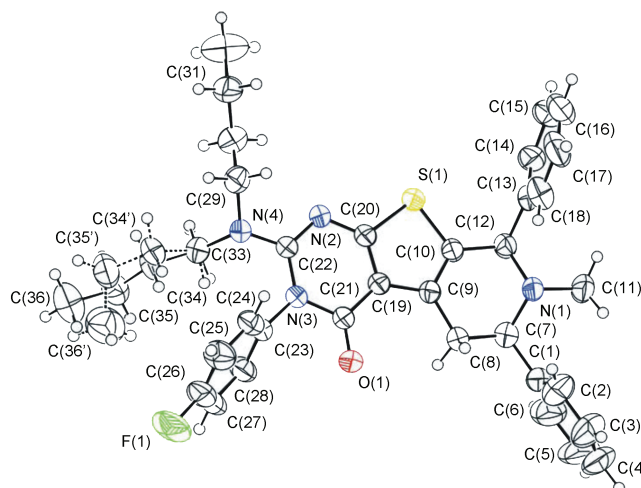


图 1 衍生物晶体结构(ORTEP 图)

Figure 1 The ORTEP diagram of the crystal structure

小麦赤霉(*Gibberella zeae*)的抑制率分别为 76.19%, 68.83%和 56.52%; 其次是化合物 8a, 它对苹果轮纹(*Dothiorella gregaria*)的抑制率为 62.96%. 化合物 8d 对水稻纹枯(*Rhizoctonia solani*)的抑制率为 57%. 进一步的活性复筛试验正在进行中.

表 2 化合物 6~9b 对病菌的抑制率(%)^a
Table 2 The inhibition rate (%) of compounds 6~9b

Compound	<i>Fusarium oxysporium</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>	<i>Botrytis cinereapers</i>	<i>Gibberella zeae</i>	<i>Dothiorella gregaria</i>	<i>Colletotrichum gossypii</i>
6	22.73	0.00	4.76	4.35	33.33	0.00
7a	22.73	50.65	33.33	32.61	51.85	27.78
7b	40.91	68.83	76.19	56.52	55.56	22.22
8c	27.27	37.66	33.33	17.39	31.48	16.67
8d	34.09	57.14	40.48	45.65	46.30	16.67
8a	22.73	42.86	42.86	17.39	62.96	16.67
8b	13.64	22.08	21.43	6.52	1.85	0.00
9a	18.64	0.00	38.57	12.35	62.85	-5.56
9b	32.27	20.88	38.57	22.35	25.81	-5.56

^a 助溶剂: DMF (DMF/H₂O=1/1000); 乳化剂: 吐温-80; 配制溶液: 无菌水; 设有空白对照.

References

- Rosowsky, A.; Chaykovsky, M.; Chen, K. N. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 185.
- Hua, W.-T. *Heterocyclic Chemistry*, Peking University Press, Beijing, **1991** (in Chinese). (花文廷, 杂环化学, 北京大学出版社, 北京, **1991**.)
- Aboulwafa, O. M.; Ismail, K. A.; Koreish, E. A. *Farmaco* **1992**, *47*, 631.
- Hozien, Z. A.; Atta, F. M.; Hassan, K. M.; Abdel-Wahab, A. A.; Ahmed, S. A. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3733.
- Hu, Y.-G.; Lü, M.-Y.; Song, H.-L.; Ding, M.-W. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 295 (in Chinese). (胡扬根, 吕茂云, 宋鹤丽, 丁明武, 有机化学, **2005**, *25*, 295.)
- Ding, M.-W.; Yang, S.-J.; Zhu, J. *Synthesis* **2004**, (1), 75.
- Yuan, J. Z.; Fu, B. Q.; Ding, M. W.; Yang, G. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4170.
- Ding, M.-W.; Shu, Y.-L.; Liu, X.-P.; Liu, Z.-J. *Acta Chim. Sinica* **2002**, *60*, 1893 (in Chinese). (丁明武, 宿亚丽, 刘小鹏, 刘钊杰, 化学学报, **2002**, *60*, 1893.)
- Ding, M.-W.; Xu, Z.-F.; Liu, Z.-J.; Wu, T.-J. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1053.

- 10 Sun, Y.; Ding, M.-W.; Liu, Z.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, 23(8), 818 (in Chinese).
(孙勇, 丁明武, 刘钊杰, 有机化学, **2003**, 23(8), 818.)
- 11 Zeng, G.-P.; Duan, L.-S.; He, P.; Hu, Y.-G. *J. Wuhan Univ. (Nat. Sci. Ed.)* **2008**, 54(2), 157 (in Chinese).
(曾国平, 段连生, 和平, 胡杨根, 武汉大学学报(理学版), **2008**, 54(2), 157.)
- 12 Zhou, H.-B.; Cui, Z.-P.; Liu, J.-C.; He, H. W.; Ding, M.-W. *J. Huazhong Normal Univ. (Nat. Sci.)* **2005**, 39(3), 136 (in Chinese).
- (周红斌, 崔泽平, 刘建超, 贺红武, 丁明武, 华中师范大学学报(自然科学版), **2005**, 39(3), 136.)
- 13 Ding, M.-W.; Yang, S.-J.; Zhu, J. *Synthesis* **2004**, 75.
- 14 Zeng, G.-P.; Li, Q.; Hu, Y.-G. *Acta Cryst.* **2008**, E64, o535.
- 15 Ren, Q.-Y.; He, H.-W.; Liu, J.-C. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, 27(3), 397 (in Chinese).
(任青云, 贺红武, 刘建超, 有机化学, **2007**, 27(3), 397.)
- 16 Qin, Z.-L.; Zhang, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28(8), 1483 (in Chinese).
(覃章兰, 张欣, 有机化学, **2008**, 28(8), 1483.)

(A1108221 Lu, Y.)