5-亚环己基-2-取代氨基咪唑啉酮类化合物的合成及其杀菌活性研究

雷建平 韩金涛 徐志红 董宏波 王明安*

(中国农业大学应用化学系 北京 100193)

摘要 以环己酮和 2-硫代乙内酰脲为起始原料, 经 Knoevenagel 缩合反应制得 5-亚环己基-2-硫代咪唑啉-4-酮(**1**), 化合物 **1** 在乙醇钠/乙醇体系中与碘甲烷反应得到 5-亚环己基-2-甲硫基咪唑啉-4-酮(**2**), 化合物 **2** 再与相应的取代苯胺或苯胺在冰醋酸体系中回流制得目标化合物 5-亚环己基-2-取代氨基咪唑啉酮 **3a~3r**, 它们的化学结构经 ^1H NMR, IR, MS 和 X-ray 单晶衍射确证. 5-亚环己基-2-对氯苄氨基咪唑啉酮(**3q**): $M_r=335.83$, $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}\cdot\text{CH}_4\text{O}$, Monoclinic, $P2(1)/n$, $\rho=1.264\text{ g/cm}^3$, $F(000)=712$, $Z=4$, $a=0.59895(12)\text{ nm}$, $b=1.2161(2)\text{ nm}$, $c=2.4289(5)\text{ nm}$, $\beta=94.03(3)^\circ$. 初步生物活性测定结果表明: 在 $50\text{ }\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 部分目标化合物均对供试菌种显现出一定的抑制活性, 其中 5-亚环己基-2-对氯苄氨基咪唑啉酮(**3p**)对油菜菌核的 EC_{50} 为 $24.37\text{ }\mu\text{g/mL}$, **3q** 对辣椒疫霉的 EC_{50} 为 $28.68\text{ }\mu\text{g/mL}$.

关键词 5-亚环己基-2-氨基取代咪唑啉酮, 2-硫代乙内酰脲, Knoevenagel 缩合反应, 杀菌活性

Synthesis and Fungicidal Activity of 5-Cyclohexylidene-2-aminoimidazolin-4-one Derivatives

Lei, Jianping Han, Jintao Xu, Zhihong Dong, Hongbo Wang, Mingan*

(Department of Applied Chemistry, China Agricultural University, Beijing 100193)

Abstract A series of new 5-cyclohexylidene-2-aminoimidazolin-4-one derivatives **3a~3r** were synthesized via Knoevenagel condensation, methylation and substitution reaction using cyclohexanone and 2-thiohydantoin as starting material. Their structures of compounds **3a~3r** were confirmed by ^1H NMR, IR, MS techniques and X-ray diffraction. 5-Cyclohexylidene-2-*p*-chlorobenzylaminoimidazolin-4-one (**3q**): $M_r=335.83$, $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}\cdot\text{CH}_4\text{O}$, Monoclinic, $P2(1)/n$, $\rho=1.264\text{ g/cm}^3$, $F(000)=712$, $Z=4$, $a=0.59895(12)\text{ nm}$, $b=1.2161(2)\text{ nm}$, $c=2.4289(5)\text{ nm}$, $\beta=94.03(3)^\circ$. The preliminary bioassay shows that some of the compounds have certain fungicidal activities at the concentration of $50\text{ }\mu\text{g/mL}$. The EC_{50} value of 5-cyclohexylidene-2-*p*-fluorobenzylaminoimidazolin-4-one (**3p**) against *Sclerotinia sclerotiorum* is $24.37\text{ }\mu\text{g/mL}$, and that of **3q** against *Phytophthora capsici* is $28.68\text{ }\mu\text{g/mL}$, respectively.

Keywords 5-cyclohexylidene-2-aminoimidazolin-4-one; 2-thiohydantoin; Knoevenagel reaction; fungicidal activity

咪唑啉酮衍生物是一类具有良好生物活性和药理活性的杂环化合物, 如 1998 年法国罗纳-普朗克-艾格福公司在研究 2-甲硫基咪唑啉酮衍生物时, 发现该类化合物表现出良好的杀菌活性, 开发出第一个咪唑啉酮类杀菌剂咪唑菌酮 **I** (RPA-407213)^[1], 它具有渗透、内吸的特点, 表现出良好的保护和治疗活性, 尤其对由卵菌引起的霜霉病、疫病等具有很好的活性, 对 **I** 的杀菌作用机制的研究显示它是一种新型的线粒体呼吸抑制剂, 作用方式独特、杀菌谱广、尤对抗性菌株有效因而倍受

关注. 1999 年 Lacroix 等^[2]报道了 3-苄基咪唑啉酮 **II**, 在 1 mg/mL 浓度时, 对小麦锈病的防效大于 75%. 2002 年, Ewa 等^[3]合成了 5-氯代芳基亚甲基-2-氨基取代咪唑啉-4-酮衍生物 **III**, 并进行了体外抗结核分支杆菌、抗细菌和抗真菌等生物活性测试, 结果表明 2-氯和 2,4-二氯芳基亚甲基乙内酰脲衍生物表现了较好的抗菌活性. 2004 年, 丁明武等^[4,5]报道了具有 5-呋喃亚甲基咪唑啉酮衍生物 **IV** 和 **V**, 生物活性测定结果表明, 化合物 **IV** 和 **V** 对稻瘟病、水稻纹枯病、芦笋褐斑病、苹果轮纹菌、小

* E-mail: wangma@cau.edu.cn

Received April 25, 2012; revised May 30, 2012; published online June 6, 2012.

Project supported by the National Key Technologies R&D Program (No. 2011BAE06B04), the National Natural Science Foundation of China (No. 201172254) and the National Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry in Nankai University (Nos. 0902, 201003).

国家“12·5”科技支撑计划(No. 2011BAE06B04)、国家自然科学基金(No. 21172254)和南开大学元素有机化学国家重点实验室开放基金(Nos. 0902, 201003)资助项目.

麦赤霉菌以及棉花枯萎菌均具有良好的抑制活性。我们研究小组^[6]发现, 含有环十二烷或酮的乙内酰脲衍生物对芦笋茎枯、茄绵疫以及油菜菌核病菌均有优良的抑制活性, 抑制率在 70%~98% 之间, 其中 3 个化合物对芦笋茎枯的 EC_{50} 值分别达到 15.80, 31.34 和 44.26 $\mu\text{g/mL}$, 而含有环十二烷或酮的硫代乙内酰脲衍生物的活性较差。目前尚未见有文献报道 5-亚环基取代的咪唑啉酮类化合物的合成及其生物活性, 因此在前期研究工作基础上, 为进一步提高化合物的生物活性, 本文参考文献设计合成了系列新化合物 **3a~3r**, 以探讨 5-位取代基为亚环基时其对咪唑啉酮衍生物杀菌活性的影响。化合物的合成路线如 Scheme 1 所示。

Scheme 1

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Cole-parmer 熔点仪(未校正); Bruker DPX 300MHz 核磁共振仪, 用 TMS 为内标, CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂, 化学位移用 δ 表示; Perkin Elmer FTS-40 红外光谱仪 (KBr 压片法), 单位为 cm^{-1} 。本实验中所用试剂和溶剂均由专业化学试剂公司提供的 AR 级试剂, 环己酮、取代苯胺、取代苄胺分别购自国药集团化学试剂有限公司, Acros, J&K Chemical, Matrix Scientific, TCI 等公司, 含量均大于 98%。

1.2 化合物的合成

1.2.1 2-硫代乙内酰脲的合成

向 100 mL 单口瓶中加入 12.8 g (0.11 mol) 甘氨酸, 7.6 g (0.10 mol) 硫氰酸铵, 57.6 mL 乙酸酐和 6.4 mL 冰醋酸, 将体系置于 100 $^{\circ}\text{C}$ 油浴中加热、搅拌, 40 min 后, 反应完全, 冷却, 倒入 300 mL 冰水中, 立即有黄色固体析出, 水洗, 乙醇重结晶, 得黄色固体 1-乙酰-2-硫代乙内酰脲 12.6 g, 收率 80%, m.p. 175~177 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[7] m.p. 176~178 $^{\circ}\text{C}$)。

向 250 mL 单口瓶中加入 10 g (0.063 mol) 1-乙酰-2-硫代乙内酰脲和 100 mL 浓盐酸, 加热回流, 1 h 后, 反应完全, 浓缩, 冷却, 析出固体, 抽滤, 水洗, 乙醇重结晶, 得黄色粒状固体 2-硫代乙内酰脲 6.5 g, 收率 80.5%, m.p. 223~225 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[7] m.p. 227 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.76 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 4.08 (s, 2H)。

1.2.2 5-亚环己基-2-硫代咪唑啉-4-酮(**1**)的合成

向 100 mL 单口瓶中加入 4.64 g (0.04 mol) 2-硫代乙内酰脲, 4.5 mL (0.044 mol) 环己酮, 3.3 mL (0.044 mol) 乙醇胺和 70 mL 无水乙醇, 于室温下反应, 5 h 后反应完全, 停止反应, 抽滤, 水洗, 得淡黄色固体化合物 **1** 6.4 g, 收率 80.6%, m.p. 260~261 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[8] m.p. 263~265 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.96 (s, 1H), 11.52 (s, 1H), 2.83 (brs, 2H), 2.38 (brs, 2H), 1.56 (brs, 6H); IR ν : 3445, 3142, 3002, 2940, 2858, 2773, 2548, 1826, 1730, 1658, 1541, 1526 cm^{-1} 。

1.2.3 5-亚环己基-2-甲硫基咪唑啉-4-酮(**2**)的合成

向 100 mL 单口瓶中加入 50 mL 无水乙醇, 0.254 g (0.011 mol) 钠, 于室温下搅拌, 待金属钠反应完全后, 分别加入 1.960 g (0.010 mol) 化合物 **1** 和 0.68 mL (0.011 mol) 碘甲烷。2 h 后反应完全, 停止反应, 将体系旋蒸至近干, 抽滤, 水洗, 得白色固体化合物 **2** 1.736 g, 收率 82.7%, m.p. 178~180 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[9] m.p. 178~180 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 9.80 (brs, 1H), 3.00 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.78~1.61 (m, 6H); IR ν : 3358, 3123, 3063, 3033, 2933, 2847, 1693, 1635, 1531 cm^{-1} 。

1.2.4 目标化合物 **3a~3r** 的合成通法

向 50 mL 三口瓶中加入 1 mmol 化合物 **2**, 1 mmol 相应的苯胺或苄胺以及 15 mL 冰醋酸, 加热至回流, 约 5~7 h 后反应达到平衡。停止反应, 旋蒸除去溶剂, 分别加入乙酸乙酯和石油醚混合溶剂, 有固体析出。抽滤后的固体经重结晶或硅胶柱层析分离, 得相应的目标化合物 **3a~3r**。目标化合物的物理性质及结构表征数据见表 1、表 2。

表 1 目标化合物 3a~3r 的物理性质、收率及纯化方法

Table 1 Physical properties, yields and purification methods of compounds 3a~3r

Compd.	<i>n</i>	R ¹	R ²	收率/%	熔点/°C	外观	纯化方法	HR-ESI-MS <i>m/z</i>	
								Calcd	Found
3a	0	CH ₃	H	45.4	140~142	白色固体	柱层析分离	270.1606 [M+H] ⁺	270.1609
3b	0	H	2-OCH ₃	39.3	198~200	黄色固体	柱层析分离	286.1556 [M+H] ⁺	286.1563
3c	0	H	4-OCH ₃	46.3	241~243	黄色固体	甲醇重结晶	286.1556 [M+H] ⁺	286.1559
3d	0	H	2-Cl	39.8	217~219	淡黄色固体	柱层析分离	288.0904 [M-H] ⁻	288.0911
3e	0	H	3-Cl	34.3	272~274	黄褐色固体	冰醋酸重结晶	288.0904 [M-H] ⁻	288.0908
3f	0	H	4-Cl	29.2	247~249	橙红色固体	DMF/水重结晶	288.0904 [M-H] ⁻	288.0917
3g	0	H	2-F	30.4	226~228	黄色固体	柱层析分离	272.1199 [M-H] ⁻	272.1189
3h	0	H	4-F	59.7	264~266	橙红色固体	DMF/水重结晶	272.1199 [M-H] ⁻	272.1193
3i	0	H	2,4-Cl ₂	28.1	234~236	白色固体	柱层析分离	323.0514 [M-H] ⁻	323.0509
3j	0	H	2-CH ₃	26.8	235~237	淡黄色固体	柱层析分离	270.1606 [M+H] ⁺	270.1615
3k	0	H	4-CH ₃	71.6	245~247	白色固体	DMF/水重结晶	270.1606 [M+H] ⁺	270.1605
3l	0	H	H	51.8	252~254	黄色固体	DMF/水重结晶	254.1293 [M-H] ⁻	254.1299
3m	1	H	H	56.9	218~220	黄色固体	甲醇重结晶	270.1606 [M+H] ⁺	270.1618
3n	1	H	2-Cl	58.4	189~191	黄色固体	甲醇重结晶	302.1060 [M-H] ⁻	302.1054
3o	1	H	2-OCH ₃	45.8	196~198	白色固体	柱层析分离	298.1556 [M-H] ⁻	298.1563
3p	1	H	4-F	47.0	209~211	浅棕色固体	甲醇重结晶	286.1356 [M-H] ⁻	286.1348
3q	1	H	4-Cl	55.8	219~221	浅棕色固体	甲醇重结晶	302.1060 [M-H] ⁻	302.1065
3r	1	H	4-OCH ₃	56.2	200~202	淡黄色固体	柱层析分离	298.1556 [M-H] ⁻	298.1551

表 2 目标化合物 3a~3r 的 IR 及 ¹H NMR 数据Table 2 The IR and ¹H NMR spectral data of compounds 3a~3r

Compd.	IR/cm ⁻¹	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ
3a	3425, 3211, 3064, 2924, 2583, 1689, 1644, 1601, 1572, 1498	10.69 (s, 0.55H), 9.10 (s, 0.41H), 7.47~7.19 (m, 5H), 3.32 (s, 3H), 2.90 (brs, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.27 (brs, 1H), 1.55 (brs, 6H)
3b	3231, 3050, 2928, 2851, 1692, 1652, 1629, 1584, 1530	10.03, 8.48, 8.25 (brs, 2H), 7.04~6.92 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 2.92 (brs, 2H), 2.58 (brs, 1H), 2.19 (brs, 1H), 1.57 (brs, 6H)
3c	3433, 3050, 2931, 2855, 2835, 1684, 1663, 1618, 1589, 1530	10.27, 9.27, 9.15 (brs, 2H), 7.61~6.87 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 2.90 (brs, 2H), 2.54 (brs, 1H), 2.23 (brs, 1H), 1.57 (brs, 6H)
3d	3121, 3053, 2928, 2853, 1729, 1684, 1660, 1610, 1572, 1539	11.95, 11.52, 10.55 (brs, 2H), 7.42~6.97 (m, 4H), 2.86 (brs, 2H), 2.38 (brs, 2H), 1.55 (brs, 6H)
3e	3436, 3037, 2931, 2858, 1687, 1659, 1632, 1601, 1567, 1528	10.51, 7.90, 7.51 (brs, 2H), 7.33~7.02 (m, 4H), 2.91 (brs, 2H), 2.52 (brs, 1H), 2.28 (brs, 1H), 1.58 (brs, 6H)
3f	3391, 3038, 2930, 2857, 1667, 1645, 1603, 1574, 1508	10.42, 9.30 (brs, 2H), 7.69~7.32 (m, 4H), 2.90 (brs, 2H), 2.55 (brs, 1H), 2.25 (brs, 1H), 1.57 (brs, 6H)
3g	3447, 3094, 2937, 2855, 1693, 1655, 1640, 1613, 1577, 1555	10.15, 9.15, 7.98 (brs, 2H), 7.57~7.01 (m, 4H), 2.88 (brs, 2H), 2.46 (brs, 1H), 2.27 (brs, 1H), 1.56 (brs, 6H)
3h	3392, 3068, 2937, 2843, 1689, 1662, 1594, 1508	10.39, 9.49, 9.35 (brs, 2H), 7.69~7.11 (m, 4H), 2.90 (brs, 2H), 2.52 (brs, 1H), 2.20 (brs, 1H), 1.57 (brs, 6H)
3i	3404, 3129, 3026, 2930, 2854, 1728, 1687, 1659, 1596, 1538	10.95, 9.49, 8.64 (brs, 2H), 7.61~7.06 (m, 3H), 2.84 (brs, 2H), 2.52 (brs, 1H), 2.27 (brs, 1H), 1.54 (brs, 6H)
3j	3429, 3121, 3058, 2929, 2854, 1715, 1691, 1652, 1597, 1553	10.24, 9.26, 7.54 (brs, 2H), 7.41~7.09 (m, 4H), 2.89 (brs, 2H), 2.55 (brs, 1H), 2.24 (brs, 1H), 1.57 (brs, 6H)
3k	3420, 3156, 3039, 2936, 2855, 1687, 1663, 1632, 1582, 1515	10.17, 9.18, 7.72 (brs, 2H), 7.35~6.97 (m, 4H), 2.89 (brs, 2H), 2.42 (brs, 1H), 2.21 (brs, 4H), 1.55 (brs, 6H)
3l	3435, 3037, 2929, 2857, 1687, 1660, 1582, 1566, 1527	10.28, 9.36, 8.29 (brs, 2H), 7.69~6.92 (m, 5H), 2.91 (brs, 2H), 2.56 (brs, 1H), 2.23 (brs, 1H), 1.58 (brs, 6H)
3m	3282, 3147, 3064, 2921, 2850, 1691, 1657, 1619, 1524	10.46, 9.39, 7.57 (brs, 2H), 7.36~7.22 (m, 5H), 4.46 (brs, 2H), 2.88 (brs, 2H), 2.37~2.23 (brs, 2H), 1.54 (brs, 6H)

续表

Compd.	IR/cm ⁻¹	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ
3n	3270, 3156, 3067, 2929, 2854, 1688, 1657, 1617, 1574, 1529	10.44, 9.48, 7.57 (brs, 2H), 7.47~7.27 (m, 4H), 4.54 (brs, 2H), 2.86 (brs, 2H), 2.41 (brs, 1H), 2.21 (brs, 1H), 1.53 (brs, 6H)
3o	3405, 3166, 3054, 2927, 2854, 1696, 1660, 1620, 1531	10.27, 9.30 (brs, 2H), 7.26~6.77 (m, 4H), 4.44 (brs, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.86 (brs, 2H), 2.43 (brs, 1H), 2.19 (brs, 1H), 1.53 (brs, 6H)
3p	3415, 3253, 3156, 3059, 2929, 2855, 1693, 1659, 1602, 1511	10.48, 9.56, 7.75 (brs, 2H), 7.37~7.13 (m, 4H), 4.45 (brs, 2H), 2.87 (brs, 2H), 2.44 (brs, 1H), 2.21 (brs, 1H), 1.53 (brs, 6H)
3q	3521, 3247, 3161, 3051, 2928, 1686, 1659, 1634, 1580, 1530	10.42, 9.44, 7.61 (brs, 2H), 7.41~7.30 (m, 4H), 4.46 (brs, 2H), 2.86 (brs, 2H), 2.44 (brs, 1H), 2.21 (brs, 1H), 1.53 (brs, 6H)
3r	3279, 3147, 3064, 2924, 2852, 1695, 1657, 1616, 1515	10.37, 9.31, 7.49 (brs, 2H), 7.24~6.88 (m, 4H), 4.40 (brs, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.87 (brs, 2H), 2.46 (brs, 1H), 2.19 (brs, 1H), 1.54 (brs, 6H)

1.3 化合物 3q 的单晶衍射

将 30 mg 高纯度的化合物 **3q** 置于 50 mL 三角瓶中, 用甲醇加热将其溶解, 待固体溶解完全后再加入少量乙酸乙酯, 用保鲜膜将瓶口封好, 并扎 3~5 个针孔, 置于阴凉处, 让溶剂自然挥发, 大约一个星期瓶中长出符合单晶衍射所需的晶体. 在低温条件[173(2) K]下, 选取 0.40 mm×0.25 mm×0.24 mm 的晶体置于四圆衍射仪中, 以 Mo K α 射线为辐射源, 石墨单色器, 用 Xscan 程序收集数据, 采用 ω -2 θ 扫描方式, 在 $1.68^\circ < \theta < 27.48^\circ$ 范围内收集到 8206 个衍射点, 其中 4011 个独立衍射点, $R(\text{int})=0.0576$. 强度数据经半经验吸收校正, 在微机上使用 SHELXTL-97 程序, 由直接法解出结构, 采用全矩阵最小二乘法进行结构精修, 得到化合物 **3q** 的晶体结构如图 1 所示. 化合物 **3q** 结构参数: $M_r=335.83$, $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$, Monoclinic, $P2(1)/n$, $-7 \leq h \leq 7$, $-15 \leq k \leq 15$, $-31 \leq l \leq 18$, $a=0.59895(12)$ nm, $b=1.2161(2)$ nm, $c=2.4289(5)$ nm, $\beta=94.03(3)^\circ$, $V=1.7646(6)$ nm³, $D_c=1.264$ g/cm³, $F(000)=712$, $Z=4$, $S=1.111$, $R_1=0.0605$, $wR_2=0.1418$ [$I > 2\sigma(I)$], $R_1=0.0735$, $wR_2=0.1500$ [all data]. 化合物 **3q** 的晶体结构数据已存于剑桥晶体结构数据库中, CCDC 号为 878441.

图 1 化合物 **3q** 的晶体结构

Figure 1 X-ray structure of compound **3q**

1.4 生物活性测定

10 种植物病原菌由南开大学元素有机化学国家重

点实验室分离保存. 用分析天平称取一定量的原药, 加 DMSO 溶解, 定容制备成浓度为 5000 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液, 然后再制备成 50 $\mu\text{g/mL}$ 的含毒马铃薯葡萄糖琼脂培养基 (PDA) 平板供试验用. 采用菌丝生长速率法^[6], 以 PDA 培养基在平皿中培养测定目标化合物的杀菌活性, 将培养好的各种病原菌, 在无菌操作条件下用直径 5 mm 的灭菌打孔器, 自菌落边缘切取菌饼, 用接种器将菌饼接种于含药平板中央, 菌丝面向下, 盖上皿盖, 置于 25 $^\circ\text{C}$ 培养箱中培养, 根据空白对照培养皿中菌落的生长情况调查病原菌菌丝生长情况, 待空白对照中的菌落充分生长后, 以十字交叉法测量各处理的菌落直径, 每个样品平行测定 3 次, 取其平均值, 以百菌清和多菌灵为阳性对照药剂. 以空白对照菌落增长直径和药剂处理的菌落增长直径的差值与空白对照菌落增长直径的比值来计算各药剂处理对各种病原菌的菌丝生长抑制率, 化合物 **3** 的杀菌活性测定结果见表 3.

2 结果与讨论

中间体 **1** 和 **2** 的合成易于进行收率较高, 但是目标化合物 **3** 的合成中由于反应达到平衡, 分离纯化后收率 27%~72% 之间并不理想. 近年来, 国内外先后有文献报道了 2-氨基-4-咪唑啉酮的结构类似物如 2-氨基-4-噻唑啉酮类化合物存在互变异构现象, 如化合物 **4-1** 和 **4-2**, 经过 NMR, X 射线衍射方法等证实了该类化合物的互变异构现象^[10-12]. 本文合成的该类化合物在它们的 ¹H NMR 谱中, 氮原子上的两个活泼质子在多个化学位移处以宽峰形式出现, 而芳环以及环己酮环上的质子也大多数呈现出宽单峰看不到明显的偶合裂分, 说明化合物 **3** 的化学结构也存在类似的互变结构现象, 为了进一步确定哪一种结构是最稳定的化学结构, 选择目标化合物 **3q** 进行了单晶 X 射线衍射, 图 1 的结果证明结构 **3q-1** 是晶体中最稳定的化学结构. 同时化合物 **3q** 的单晶衍射试验数据显示三个 C(9)—N 键键长介于 0.132 nm

表3 化合物3a~3r的杀菌活性测试结果(50 μg/mL)
Table 3 The fungicidal activities of compounds 3a~3r (50 μg/mL)

化合物	抑制率/%									
	花生褐斑	小麦赤霉	马铃薯晚疫	黄瓜枯萎	苹果轮纹	番茄早疫	黄瓜灰霉	油菜菌核	水稻纹枯	辣椒疫霉
3a	25.0	4.8	23.8	11.1	28.2	43.5	15.7	21.4	13.2	26.1
3b	8.3	19.0	19.0	11.1	48.7	43.5	25.5	8.9	10.5	26.1
3c	8.3	9.5	9.5	22.2	51.3	52.2	29.4	25.0	6.6	30.4
3d	25.0	14.3	23.8	11.1	51.3	56.5	43.1	32.1	18.4	39.1
3e	25.0	4.8	14.3	5.6	23.1	43.5	19.6	17.9	10.5	26.1
3f	8.3	4.8	0.0	11.1	25.6	43.5	23.5	21.4	6.6	34.8
3g	25.0	19.0	28.6	16.7	64.1	65.2	35.3	26.8	34.2	34.8
3h	8.3	19.0	14.3	0.0	20.5	39.1	23.5	8.9	10.5	39.1
3i	50.0	14.3	23.8	22.2	12.8	47.8	52.9	48.2	36.8	30.4
3j	8.3	23.8	19.0	11.1	38.5	43.5	41.2	14.3	32.9	43.5
3k	16.7	14.3	19.0	11.1	20.5	47.8	29.4	35.7	6.6	30.4
3l	16.7	0.0	19.0	11.1	33.3	43.5	25.5	26.8	13.2	21.7
3m	8.3	9.5	23.8	16.7	20.5	39.1	41.2	23.2	13.2	34.8
3n	16.7	9.5	33.3	16.7	38.5	47.8	39.2	14.3	19.7	52.2
3o	41.7	9.5	42.9	22.2	56.4	52.2	37.3	8.9	22.4	30.4
3p	50.0	0.0	23.8	11.1	33.3	30.4	29.4	70.4	7.9	8.7
3q	25.0	14.3	28.6	16.7	38.5	43.5	35.3	28.6	6.6	75.0
3r	41.7	9.5	28.6	27.8	28.2	47.8	35.3	17.9	13.2	26.1
百菌清	75.0	66.7	81.0	83.3	92.3	73.9	96.1	96.4	96.1	82.6
多菌灵	8.3	100.0	100.0	100.0	97.4	43.5	9.8	100.0	100	26.1

图2 化合物3q的互变异构
Figure 2 Tautomerism structure of compound 3q

至 0.135 nm 之间,均较分子内其它 C—N 单键键长 (0.141~0.146 nm)要短,由此可知 3 个 C(9)—N 键在晶体结构中均存在部分双键性质,这也从另一个方面验证了其互变异构体的存在,与文献[13~14]中通过 ^1H NMR 谱推断的结果一致。图 1 的结果还显示,在晶体中存在一分子甲醇, N(2)—H(2)⋯O(2)间形成稳定的氢键,说明甲醇分子在 3q 结晶时通过氢键帮助以 3q-1 的稳定形式而存在,量子化学计算结果也证明 3q-1 的能量是最低的,结果将另文发表。

初步生物活性测定结果表明合成的目标化合物在 50 μg/mL 浓度下对供试菌种均有一定的活性,化合物对苹果轮纹、番茄早疫、黄瓜灰霉、油菜菌核、辣椒疫霉的抑制率高于对其他病原菌,普遍低于对照药剂百菌清和多菌灵,但是 3p 对油菜菌核的抑制率达 70.4%, 3q

对辣椒疫霉的抑制率达 75.0%,进一步测定结果显示 3p 对油菜菌核的 EC_{50} 为 24.37 μg/mL, 3q 对辣椒疫霉的 EC_{50} 为 28.68 μg/mL,从结构上看芳环上含有氟或氯原子的化合物杀菌活性较含有其它取代基的化合物好,这为进一步的结构修饰提供了线索,因此有必要对该类化合物进行进一步的结构优化,以期发现杀菌活性更好的化合物,相关研究正在进行中。

References

- [1] Sobotka, W. *Prog. Plant Protect.* **2000**, *40*, 213.
- [2] Lacroix, G.; Peignier, R.; Pepin, R.; Bascou, J.-P.; Perez, J.; Schmitz, C. *US 6002016*, **1999** [*Chem. Abstr.* **1999**, *132*, 35698].
- [3] Ewa, S.; Katarzyna, K.; Anna, B.; Andrzej, K. *Farmaco* **2002**, *57*, 39.
- [4] Ding, M. W.; Liu, Z. J.; Su, Y. L.; Zhu, L. *CN 1508135*, **2004** [*Chem. Abstr.* **2005**, *143*, 78187].

- [5] Ding, M. W.; Liu, Z. J.; Sun, Y.; Zhu, L. *CN 1496988*, **2004** [*Chem. Abstr.* **2005**, *143*, 78184].
- [6] Chen, S. C.; Zhang, C. Y.; Liu, J. P.; Wang, D. Q.; Wang, M. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1768 (in Chinese).
(陈守聪, 张春艳, 刘吉平, 王道全, 王明安, 有机化学, **2010**, *30*, 1768.)
- [7] Johnson, T. B.; Nicolet, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1911**, *33*, 1973.
- [8] Yale, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 675.
- [9] Lei, J.P.; Dong, H. B.; Xu, Z. H.; Tang, B.; Wang, M. A. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2012**, *14*, 445 (in Chinese).
(雷建平, 董宏波, 徐志红, 汤博, 王明安, 农药学学报, **2012**, *14*, 445.)
- [10] Paola, V.; Athina, G.; Kitka, A.; Matteo, I.; Franca, Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3859.
- [11] Ivanna, S.; Dmytro, A.; Ewa, S.; Katarzyna, K. K.; Borys, Z.; Olexandr, V.; Andrzej, G.; Roman, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5090.
- [12] Wang, X. C.; Huang, G. L.; Quan, Z. J.; Yang, W. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 870 (in Chinese).
(王喜存, 黄国利, 权正军, 吕成伟, 杨文龙, 有机化学, **2008**, *28*, 870.)
- [13] Ewa, S.; Katarzyna, K. *Farmaco* **2002**, *57*, 355.
- [14] Ewa, S.; Katarzyna, K. *Farmaco* **2002**, *57*, 909.

(Li, L.; Lu, Z.)