2-(1*H*-苯并咪唑-2-基)-5-取代-1,3,4-噁二唑化合物的合成及抑菌活性纪增臣^a 刘峰^a 张泽远^b 李付博^a 姜林^{*b}^(a) 山东农业大学植物保护学院 泰安 271018^(b) 山东农业大学化学与材料科学学院 泰安 271018

摘要 以苯并咪唑-2-甲酸、水合肼、取代苯基异硫氰酸酯和取代苯甲酸等为原料,经多步反应合成了 16 种 2-(苯并咪唑-2-基)-5-取代苯基-1,3,4-噁二唑和 2-(苯并咪唑-2-基)-5-取代苯胺基-1,3,4-噁二唑新化合物,并考察了微波辐射对反应的影响。产物结构利用 IR, ¹H NMR, ¹³C NMR 和元素分析确证。用生长速率法测试了目标化合物对番茄灰霉病菌和小麦菌核病菌的离体抑制活性,结果表明 3 种化合物对番茄灰霉病菌有很高的抑制活性,其 EC₅₀ 分别为 2.55, 6.34 和 5.12 μg/mL,活性高于对照药剂多菌灵(EC₅₀ = 7.40 μg/mL)。

关键词 苯并咪唑; 1,3,4-噁二唑; 合成; 抑菌活性

Synthesis and Antifungal Activity of Novel 2-(1*H*-Benzimidazol-2-yl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazole DerivativesJi, Zengchen^a Liu, Feng^a Zhang, Zeyuan^b Li, Fubo^a Jiang, Lin^{*b}^(a) College of Plant Protection, Shandong Agricultural University, Taian 271018^(b) College of Chemistry and Material Science, Shandong Agricultural University, Taian 271018

Abstract Sixteen novel 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-5-substituted phenyl-1,3,4-oxadiazoles and 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-5-substituted phenylamino-1,3,4-oxadiazoles were synthesized from benzimidazole-2-carboxylic acid, hydrazine hydrate, substituted phenyl isothiocyanate and substituted benzoic acid by multi-step reactions. The target compounds were evaluated for their antifungal activities against *Botrytis cinerea* and *Sclerotinia sclerotiorum*, and the results indicated that three target compounds displayed excellent antifungal activities against *Botrytis cinerea*, with EC₅₀ values of 2.55, 6.34 and 5.12 μg/mL, respectively, even higher than that of carbendazim.

Keywords benzimidazole, 1,3,4-oxadiazole, synthesis, antifungal activity

苯并咪唑是一类重要的、前景广阔的杂环,其衍生物表现出广泛的生物活性,如抑菌^[1,2]、抗病毒^[3]、抗肿瘤^[4]、抗炎^[5]、抗寄生虫^[6]等活性,在农药和医药领域发挥着非常重要的作用。迄今为止,许多苯并咪唑衍生物已被开发为农药和医药。在农用苯并咪唑杀菌剂中,多菌灵、苯菌灵、噁菌灵和甲基硫菌灵等由于高效、广谱和高选择性,仍活跃在杀菌剂市场^[7],其中多菌灵近几年的年销售额均在 1.5 亿美元以上。但是,由于使用了近 40 年,许多病原菌对该类杀菌剂产生了严重的抗药性,使其活性大为降低^[8]。因此,研制新型、高效的苯并咪唑杀菌剂以克服或降低病原菌的抗药性十分必要。

另一方面,1,3,4-噁二唑类化合物也有很重要的生

物活性,包括抗炎^[9]、抗癌^[10]、抗病毒^[11]、抑菌^[12,13]和除草^[14]等活性。如 Chen 等^[13]合成的 2-取代吡唑-5-甲硫基-1,3,4-噁二唑,在 100 mg/L 时对水稻纹枯病菌表现出良好的抑制活性。就我们所知,直接连接 2-苯并咪唑基的 1,3,4-噁二唑衍生物还未见文献研究报道。在分析苯并咪唑和 1,3,4-噁二唑类化合物的基础上,并结合我们以前开展的苯并咪唑衍生物的合成及生物活性研究^[15],本文设计合成了 2 个系列的 2-(1*H*-苯并咪唑-2-基)-5-取代-1,3,4-噁二唑类化合物并测试离体抑菌活性。结果显示,部分目标化合物对番茄灰霉病菌有较高的抑制活性。合成路线见 Scheme 1。

* E-mail: jiangl@sdau.edu.cn

Received May 12, 2012; revised July 5, 2012; published online July 9, 2012.

Project supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2009BM044).

山东省自然科学基金(No. ZR2009BM044)资助项目。

Scheme 1

1 结果与讨论

1.1 合成讨论

化合物的合成以苯并咪唑-2-甲酸(**1**)与氯化亚砷反应开始, 首先制得二苯并咪唑[1,2-*a*;1',2'-*d*]四氢嘧啶-6,13-二酮(**2**), 后者与水合肼一起回流生成苯并咪唑-2-甲酰肼(**3**). 中间体**3**与取代苯甲酸在三氯氧磷存在下脱水环化形成 2-(苯并咪唑-2-基)-5-取代苯基-1,3,4-噁二唑(**4**); 或与取代苯基异硫氰酸酯加成得到 *N*-取代苯基-*N'*-苯并咪唑-2-基甲酰基硫脲(**5**), **5**在乙酸汞催化下转化为 2-(苯并咪唑-2-基)-5-取代苯胺基-1,3,4-噁二唑(**6**).

近 10 多年来, 微波促进的有机合成技术因为反应时间短、产率高、操作方便等优点, 越来越受到化学工作者的重视^[16,17]. 本文在合成目标化合物**4**时, 将 2-苯并咪唑甲酰肼与取代苯甲酸、三氯氧磷混合, 无溶剂状态下研磨, 然后置于微波辐射中间歇反应 18 min, 经重结晶处理得到产物; 采用该方法, 产率达到 88%~93%, 而常规加热回流法产率只有 70%~80%、且反应时间需要 5~6 h. 但是, 用类似方法合成目标化合物**6**, 效果不理想, 可能是在微波加热状态下, 温度过高, 取代苯基异硫氰酸酯易分解的缘故.

1.2 抑菌活性

目标化合物**4**和**6**对番茄灰霉病菌(*Botrytis cinerea*)和小麦菌核病菌(*Sclerotinia sclerotiorum*)的离体抑制活性见表 1. 由表 1 可知, 目标化合物**4e**, **4h**和**6f**对灰霉病菌有很高的抑制活性, EC₅₀分别为 2.55, 6.34 和 5.12 μg/mL, 其活性比对照药剂多菌灵还高(EC₅₀=7.40 μg/

表 1 目标化合物**4**和**6**的抑菌活性Table 1 Antifungal activities for the target compounds **4** and **6**

Compd.	R	EC ₅₀ /(μg·mL ⁻¹)	
		<i>Botrytis cinerea</i>	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>
4a	H	12.36 ± 1.51	9.48 ± 1.84
4b	4-F	11.91 ± 1.27	7.14 ± 1.48
4c	4-Cl	20.76 ± 1.42	12.21 ± 1.81
4d	4-Br	13.79 ± 1.61	6.44 ± 1.33
4e	2,4-Cl ₂	2.55 ± 0.93	2.27 ± 1.17
4f	3,4-Cl ₂	10.88 ± 1.87	4.63 ± 1.38
4g	4-CH ₃	12.66 ± 1.29	14.02 ± 1.62
4h	4-OCH ₃	6.34 ± 1.36	5.89 ± 1.75
6a	H	44.62 ± 1.62	13.48 ± 1.77
6b	4-F	37.19 ± 1.43	6.49 ± 1.54
6c	4-Cl	15.37 ± 1.17	14.94 ± 1.63
6d	4-Br	12.26 ± 1.22	14.59 ± 1.67
6e	2,4-Cl ₂	13.89 ± 1.49	15.33 ± 1.51
6f	3,4-Cl ₂	5.12 ± 1.14	6.87 ± 1.22
6g	4-CH ₃	37.68 ± 1.54	19.07 ± 1.47
6h	4-OCH ₃	22.95 ± 1.88	7.76 ± 1.51
Carbendazim		7.40 ± 1.68	0.13 ± 0.12

mL). 从表 1 还可以看出, **4a**, **4b**, **4d**~**4f**, **4h**, **6b**和**6f**对菌核病菌也有较高的抑制作用, EC₅₀值均低于 10.0 mg/L; 但是, 与多菌灵(EC₅₀=0.13 μg/mL)相比, 仍有较大差距. 从分子结构上看, 当**4**和**6**中取代基 R 为 OCH₃, 2,4-Cl₂或 3,4-Cl₂, F 时, 有较高的抑菌活性.

比较**4**和**6**两个系列的化合物对两种病原菌的抑制作用, 从总体上看化合物**4**的活性高于**6**, 说明 1,3,4-噁二唑直接与苯环相连时活性较高, 而在这两环之间插入亚氨基无助于增强化合物的抑菌活性.

2 结论

本文通过多步反应合成了2个系列含2-苯并咪唑基的1,3,4-噁二唑衍生物,包括8种2-(苯并咪唑-2-基)-5-取代苯基-1,3,4-噁二唑和8种2-(苯并咪唑-2-基)-5-取代苯胺基-1,3,4-噁二唑。实验中发现利用微波合成法能够高收率地得到前一系列的化合物**4**,并且反应时间大大缩短。抑菌活性实验表明,一些目标化合物对番茄灰霉病菌有优异的抑制活性、对小麦纹枯病菌也有较高的抑制作用。从总体上看,化合物**4**的活性高于**6**,揭示了1,3,4-噁二唑直接与苯环相连时活性较高。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

北京泰克仪器有限公司 X-5 精密显微熔点测定仪(温度计未校正);美国 Nicolet 380 型傅立叶变换红外光谱仪(KBr 压片);美国 Mercury Plus-400 型核磁共振仪(DMSO- d_6 为溶剂, TMS 为内标);德国 Elementar 公司 Vario EL III 型元素分析仪;宁波江南仪器厂 GXZ 型智能光照培养箱;广东美的微波电器制造有限公司 MG823LA6 型微波炉(改装)。TLC:薄层板用青岛海洋化工厂 GF254 硅胶加 0.5% CMC 自制。

3.2 实验方法

3.2.1 化合物的合成

苯并咪唑-2-甲酰肼参考文献方法^[18]由苯并咪唑-2-甲酸、氯化亚砷、水合肼等合成,取代苯基异硫氰酸酯参考文献^[19]制备。

2-(苯并咪唑-2-基)-5-取代苯基-1,3,4-噁二唑(**4a**~**4h**)合成通法:1.76 g (10 mmol)苯并咪唑-2-甲酰肼和 10 mmol 取代苯甲酸加入研钵中,研磨均匀,然后将混合物平铺于 50 mL 的锥形瓶中,向其中滴加 3 mL 三氯氧磷。将锥形瓶置于改装的微波炉中,并在上端安装回流冷凝管。在 800 W 微波辐射下 3 min/次间歇反应 18 min, TLC 跟踪显示反应完成。将固体倒入 100 mL 冷水中,搅拌,静置,抽滤,滤饼用 10%碳酸氢钠溶液洗涤至中性,干燥,粗产品用 *N,N*-二甲基甲酰胺-水重结晶,得目标化合物**4**,其熔点均大于 300 °C。

2-(苯并咪唑-2-基)-5-苯基-1,3,4-噁二唑(**4a**):浅黄色固体,产率 90%。¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.84 (s, 1H, benzimidazol-NH), 7.32~8.21 (m, 9H, ArH); ¹³C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 164.4, 157.6, 142.0, 136.8, 131.9, 129.0, 128.5, 126.6, 126.4, 122.8, 120.3, 119.4, 115.3; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3142, 1602, 1346, 1019, 741, 701 cm^{-1} 。Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$: C 68.69, H 3.84, N 21.36; found C 68.84, H 3.68, N 21.28。

2-(苯并咪唑-2-基)-5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑(**4b**):黄色固体,产率 92%。¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.81 (s, 1H, benzimidazol-NH), 7.33~8.25 (m, 8H, ArH); ¹³C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 163.7, 157.6, 142.3, 136.7, 131.5, 129.3, 128.6, 126.8, 126.2, 123.6, 120.2, 119.3, 116.5; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3180, 1606, 1315, 1060, 848 cm^{-1} 。Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FN}_4\text{O}$: C 64.28, H 3.24, N 19.98; found C 64.60, H 3.54, N 20.16。

2-(苯并咪唑-2-基)-5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑(**4c**):黄色固体,产率 93%。¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.90 (s, 1H, benzimidazol-NH), 7.33~8.19 (m, 8H, ArH); ¹³C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 163.6, 157.7, 142.2, 137.3, 136.6, 129.2, 129.1, 128.2, 127.9, 123.2, 121.5, 119.6, 115.4; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3149, 1602, 1314, 1097, 836 cm^{-1} 。Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}$: C 60.71, H 3.06, N 18.87; found C 60.98, H 3.31, N 19.12。

2-(苯并咪唑-2-基)-5-(4-溴苯基)-1,3,4-噁二唑(**4d**):白色固体,产率 89%。¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.83 (s, 1H, benzimidazol-NH), 7.33~8.16 (m, 8H, ArH); ¹³C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 163.7, 157.7, 143.2, 136.6, 132.2, 132.0, 128.3, 128.1, 126.0, 123.5, 121.9, 119.5, 115.4; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3153, 1601, 1340, 1087, 832 cm^{-1} 。Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrN}_4\text{O}$: C 52.80, H 2.66, N 16.42; found C 53.12, H 2.56, N 16.47。

2-(苯并咪唑-2-基)-5-(2,4-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑(**4e**):白色固体,产率 93%。¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.93 (s, 1H, benzimidazol-NH), 7.34~8.18 (m, 7H, ArH); ¹³C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 161.8, 157.9, 143.2, 137.4, 136.5, 133.1, 132.2, 132.1, 130.6, 127.8, 126.5, 124.7, 121.4, 120.9, 115.6; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3178, 1605, 1341, 1097, 739 cm^{-1} 。Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$: C 54.40, H 2.44, N 16.91; found C 54.59, H 2.57, N 16.68。

2-(苯并咪唑-2-基)-5-(3,4-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑(**4f**):白色固体,产率 91%。¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.79 (s, 1H, benzimidazol-NH), 7.32~8.30 (m, 7H, ArH); ¹³C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 162.6, 157.9, 143.2, 136.5, 135.3, 132.6, 131.5, 128.2, 126.3, 123.6, 123.0, 121.4, 120.6, 119.7, 115.4; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3171, 1600, 1332, 1037, 743 cm^{-1} 。Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$: C 54.40, H 2.44, N 16.91; found C 54.72, H 2.48, N 16.69。

2-(苯并咪唑-2-基)-5-(4-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑(**4g**):黄色固体,产率 88%。¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.83 (s, 1H, benzimidazol-NH), 7.34~8.13 (m,

8H, ArH), 2.46 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 164.6, 157.4, 142.4, 136.9, 134.6, 129.7, 129.5, 126.6, 126.3, 123.4, 120.6, 120.1, 116.8, 21.1; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3180, 1604, 1339, 1043, 823 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₆H₁₂N₄O: C 69.56, H 4.37, N 20.27; found C 69.81, H 4.13, N 19.92.

2-(苯并咪唑-2-基)-5-(4-甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑(4h): 黄色固体, 产率 90%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 13.84 (s, 1H, benzimidazol-NH), 7.12~8.13 (m, 8H, ArH), 3.91 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 164.4, 161.9, 157.9, 144.0, 137.0, 129.3, 128.5, 128.0, 124.4, 122.5, 119.8, 114.5, 113.2, 55.1; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3181, 1612, 1308, 1019, 838 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₆H₁₂N₄O₂: C 65.75, H 4.14, N 19.16; found C 65.42, H 3.97, N 19.30.

2-(苯并咪唑-2-基)-5-取代苯胺基-1,3,4-噁二唑(6a~6h)合成通法: 10 mmol 取代苯基异硫氰酸酯溶于 50 mL 乙腈中, 加入 1.76 g (10 mmol) 苯并咪唑-2-甲酰胺, 搅拌回流反应 2~6 h, TLC 跟踪反应至原料点消失. 冷却, 抽滤, 用少量乙腈洗涤, 干燥, *N,N*-二甲基甲酰胺-水重结晶, 得 *N*-取代苯基-*N'*-苯并咪唑-2-基甲酰基硫脲 5. 然后将该中间体(5 mmol)溶于 60 mL 乙醇, 加入 0.90 g (0.5 mmol) 乙酸汞, 搅拌回流 3 h. 反应完毕, 在旋转蒸发器上浓缩, 冷却至室温, 抽滤, 固体用水洗涤, 干燥, *N,N*-二甲基甲酰胺-水重结晶, 得目标化合物 6, 其熔点均大于 300 °C.

2-(苯并咪唑-2-基)-5-苯胺基-1,3,4-噁二唑(6a): 白色固体, 产率 79%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 13.49 (s, 1H, benzimidazol-NH), 10.74 (s, 1H, Ar-NH-Ph), 7.01~7.74 (m, 9H, ArH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 160.3, 151.7, 143.0, 138.1, 137.4, 134.4, 128.6, 123.8, 122.1, 121.9, 119.5, 117.7, 111.8; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3152, 1644, 1325, 1055, 740 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₅H₁₁N₅O: C 64.97, H 4.00, N 25.26; found C 65.21, H 3.83, N 25.12.

2-(苯并咪唑-2-基)-5-(4-氟苯胺基)-1,3,4-噁二唑(6b): 黄色固体, 产率 79%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 13.55 (s, 1H, benzimidazol-NH), 10.85 (s, 1H, Ar-NH-Ph), 7.09~7.73 (m, 8H, ArH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 160.3, 151.7, 143.0, 137.3, 134.4, 129.6, 123.8, 122.1, 119.5, 118.8, 115.3, 115.0, 111.8; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3157, 1638, 1320, 1057, 825 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₅H₁₀FN₅O: C 61.01, H 3.41, N 23.72; found C 61.35, H 3.58, N 23.51.

2-(苯并咪唑-2-基)-5-(4-氯苯胺基)-1,3,4-噁二唑(6c): 白色固体, 产率 84%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400

MHz) δ : 13.50 (s, 1H, benzimidazol-NH), 10.90 (s, 1H, Ar-NH-Ph), 7.24~7.74 (m, 8H, ArH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 160.0, 151.8, 142.8, 137.3, 135.0, 128.6, 126.0, 123.6, 122.2, 118.6, 115.4, 115.0, 111.6; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3160, 1645, 1319, 1093, 819 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₅H₁₀ClN₅O: C 57.79, H 3.23, N 22.46; found C 58.02, H 3.39, N 22.15.

2-(苯并咪唑-2-基)-5-(4-溴苯胺基)-1,3,4-噁二唑(6d): 白色固体, 产率 80%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 13.60 (s, 1H, benzimidazol-NH), 11.04 (s, 1H, Ar-NH-Ph), 7.24~7.73 (m, 8H, PhH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 160.0, 151.9, 142.8, 137.5, 131.6, 128.3, 124.0, 122.4, 119.1, 117.9, 115.7, 113.7, 111.4; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3159, 1638, 1318, 1075, 818 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₅H₁₀BrN₅O: C 50.58, H 2.83, N 19.66; found C 50.82, H 2.57, N 19.43.

2-(苯并咪唑-2-基)-5-(2,4-二氯苯胺基)-1,3,4-噁二唑(6e): 白色固体, 产率 83%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 13.58 (s, 1H, benzimidazol-NH), 10.31 (s, 1H, Ar-NH-Ph), 7.26~8.18 (m, 7H, ArH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 160.2, 152.1, 142.5, 137.2, 134.4, 131.8, 129.0, 128.1, 127.7, 123.3, 122.1, 119.6, 117.9, 113.0, 109.7; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3164, 1617, 1325, 1065, 742 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₅H₉Cl₂N₅O: C 52.04, H 2.62, N 20.22; found C 51.86, H 2.83, N 20.45.

2-(苯并咪唑-2-基)-5-(3,4-二氯苯胺基)-1,3,4-噁二唑(6f): 白色固体, 产率 85%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 13.60 (s, 1H, benzimidazol-NH), 11.22 (s, 1H, Ar-NH-Ph), 7.29~7.96 (m, 7H, ArH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 159.7, 152.1, 142.8, 138.2, 137.2, 131.4, 130.6, 128.0, 127.3, 123.8, 122.4, 118.4, 117.3, 113.1, 109.2; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3159, 1650, 1334, 1057, 741 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₅H₉Cl₂N₅O: C 52.04, H 2.62, N 20.22; found C 51.91, H 2.46, N 20.38.

2-(苯并咪唑-2-基)-5-(4-甲基苯胺基)-1,3,4-噁二唑(6g): 白色固体, 产率 76%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 13.58 (s, 1H, benzimidazol-NH), 10.75 (s, 1H, Ar-NH-Ph), 7.15~7.71 (m, 8H, ArH), 2.30 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 160.4, 151.6, 143.1, 141.7, 137.5, 135.7, 131.0, 129.2, 123.9, 122.2, 119.6, 117.3, 111.9, 20.2; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3118, 1646, 1322, 1061, 808 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₆H₁₃N₅O: C 65.97, H 4.50, N 24.03; found C 65.81, H 4.57, N 23.78.

2-(苯并咪唑-2-基)-5-(4-甲氧基苯胺基)-1,3,4-噁二唑(6h): 白色固体, 产率 79%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400

MHz) δ : 13.53 (s, 1H, benzimidazol-NH), 10.60 (s, 1H, Ar-NH-Ph), 6.91~7.73 (m, 8H, ArH), 3.77 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 160.6, 154.7, 151.5, 143.1, 137.5, 134.4, 131.4, 123.9, 122.2, 119.5, 118.9, 114.0, 111.8, 55.0; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3172, 1639, 1320, 1060, 827 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₆H₁₃N₃O₂: C 62.54, H 4.26, N 22.78; found C 62.37, H 4.54, N 22.60.

3.2.2 抑菌活性分析

采用菌丝生长速率法^[20]测定目标化合物的离体抑菌活性。以番茄灰霉病菌(*Botrytis cinerea pers*)和小麦纹枯病菌(*Rhizoctonia cerealis*)为测试菌种。按培养基与药液体积比 9:1 的比例制成含药培养基(马铃薯-葡萄糖-琼胶, PDA), 微波炉溶解后制成浓度分别为 25, 50, 100, 200 mg/L 的 PDA 含药平板, 以加入等体积无菌水的培养基为空白对照, 并以多菌灵为对照药剂。将菌饼反接到含药平板中央, 置于(25±1) °C 的培养箱中培养(番茄灰霉病菌培养 72 h, 小麦纹枯病菌培养 48 h), 每处理设 3 个重复。用十字交叉法测量菌落直径, 每个菌落测量 3 次, 以其平均值代表菌落的大小, 按下式计算抑制率, 根据 Finney 机率值法求出目标化合物抑制菌丝生长 50% 的浓度 (EC₅₀), 实验结果见表 1。

$$\text{抑制率} = [(D_0 - D_1) / D_0] \times 100\%$$

式中: D_0 为对照组菌落直径; D_1 为处理组菌落直径。

References

- [1] Mobinikhaledi, A.; Foroughifar, N.; Kalhor, M.; Mirabolfathy, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 77.
- [2] Wei, T. B.; Chen, J.; Xu, R.; Zhang, Y. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 71 (in Chinese).
(魏太保, 陈靖, 徐蓉, 张有明, 有机化学, **2009**, *29*, 71.)
- [3] Mavrova, A. T.; Denkova, P.; Tsenov, Y. A.; Anichina, K. K.; Vutchev, D. I. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6291.
- [4] Moloney, G. P.; Angus, J. A.; Robertson, A. D.; Stoermer, M. J.; Robinson, M.; Wright, C. E.; McRae, K.; Christopoulos, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 513.
- [5] Savall, B. M.; Edwards, J. P.; Venable, J. D.; Buzard, D. J.; Thurmond, R.; Hack, M.; McGovern, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3367.
- [6] Gowda, N. R. T.; Kavitha, C. V.; Chiruvella, K. K.; Joy, O.; Raghavappa, K. S.; Raghavan, S. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4594.
- [7] Zhang, Y.; Yang, S.; Song, B. A.; Hu, D. Y. *Agrochemicals* **2008**, *47*, 164 (in Chinese).
(张英, 杨松, 宋宝安, 胡德禹, 农药, **2008**, *47*, 164.)
- [8] Qiu, J. B.; Xu, J. Q.; Yu, J. J.; Bi, C. W.; Chen, C. J.; Zhou, M. G. *Pest Manage. Sci.* **2011**, *67*, 191.
- [9] Li, C. H.; Yang, C. L.; Zhang, K.; Shi, W. Q.; Li, J. Z.; Li, Y.; Yin, S. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 133 (in Chinese).
(李财虎, 杨聪玲, 张宽, 石万棋, 李剑忠, 李颖, 尹述凡, 有机化学, **2012**, *32*, 133.)
- [10] Gudipati, R.; Anreddy, R. N. R.; Manda, S. *Saudi Pharm. J.* **2011**, *19*, 153.
- [11] Tan, M. C.; Chen, Y.; Kong, K. H.; Bai, J.; Li, Y.; Lim, S. G.; Ang, T. H.; Lam, Y. *Antiviral Res.* **2006**, *71*, 7.
- [12] Zhu, S. S.; Lu, J. R.; Xin, C. W.; Lu, B. W.; Bao, X. R.; Tang, D. W.; Zou, M.; Liu, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1914 (in Chinese).
(朱姗姗, 卢俊瑞, 辛春伟, 卢博为, 鲍秀荣, 唐大伟, 邹敏, 刘倩, 有机化学, **2010**, *30*, 1914.)
- [13] Chen, H. S.; Li, Z. M.; Han, Y. F. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 5312.
- [14] Wang, B. L.; Ma, R. D.; Li, Y. H.; Song, H. B.; Li, Z. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 92 (in Chinese).
(王宝雷, 马瑞典, 李永红, 宋海滨, 李正名, 有机化学, **2010**, *30*, 92.)
- [15] Jiang, L.; Wang, H. B.; Mu, W.; Ji, Z. C.; Cao, P. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 539.
- [16] Kahrman, N.; Iskender, N. Y.; Yücel, M.; Yayli, N.; Demir, E.; Demirbag, Z. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 71.
- [17] Luan, C. J.; Wang, J. G.; Zhang, G. H.; Wang, W.; Tang, S. G.; Guo, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 860 (in Chinese).
(栾长军, 王建强, 张国华, 王伟, 唐拾贵, 郭成, 有机化学, **2011**, *31*, 860.)
- [18] Du, J. H.; Ying, J. W.; Xing, S. Q.; Jiang, Y. J. *Chin. Pharm. Univ.* **1998**, *29*, 243 (in Chinese).
(杜建红, 尹江伟, 夏叔泉, 姜玉, 中国药科大学学报, **1998**, *29*, 243.)
- [19] Du, X. H.; Xu, X. S.; Fu, Y. F.; Lou, Y. L.; Xu, Z. Y. *Chin. J. Pestic.* **2004**, *43*, 78 (in Chinese).
(杜晓华, 许响生, 傅幼锋, 楼泳淋, 徐振元, 农药, **2004**, *43*, 78.)
- [20] Sun, J. L.; Mu W. *Pesticide Science Experimental Techniques and Guidance*, Chemical Industry Press, Beijing, **2009**, pp. 228~229 (in Chinese).
(孙家隆, 慕卫, 农药实验技术与指导, 化学工业出版社, 北京, **2009**, pp. 228~229.)

(Lu, Y.)