

5-[4-羟(氨)基苄基]-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮磺酸酯(酰胺)的合成及其生物活性

刘斌 董宏波 韩金涛 徐志红 金淑惠 王明安*

(中国农业大学应用化学系 北京 100193)

摘要 以 5-(4-羟基/氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮为原料, 在三乙胺作缚酸剂的条件下与取代磺酰氯反应, 得到 28 个新的 5-(4-羟基/氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮苯磺酸酯/酰胺类化合物, 它们的化学结构经 ^1H NMR, MS 和元素分析确证。初步生测结果表明: 在 100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 部分目标化合物均对供试植物病原菌和油菜显现出一定的抑制活性, 如 5-(4-氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮对碘苯磺酰胺(**4d**)对黄瓜灰霉菌抑制率为 80.7%, 5-(4-羟基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮邻甲基苯磺酸酯(**3n**)和 5-(4-氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮-2,4-二氯苯磺酰胺(**4m**)对油菜的生长抑制率分别为 87.4%和 81.5%。

关键词 5-(4-羟基/氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮; 苯磺酸酯/酰胺; 除草活性; 杀菌活性

Synthesis and Biological Activity of Novel 5-(4-Hydroxy/amino-benzyl)-2-thiohydantoin Phenylsulfonate/Phenylsulfonamide

Li, Bin Dong, Hongbo Han, Jintao Xu, Zhihong Jin, Shuhui Wang, Mingan*

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

Abstract Novel 5-(4-hydroxy/aminobenzyl)-thiohydantoin phenylsulfonates/phenylsulfonamides were prepared using 5-(4-hydroxy/aminobenzyl)-thiohydantoin and substituted phenylsulfonyl chlorides as raw materials. Their structures were confirmed by ^1H NMR, MS spectra and elementary analysis. The preliminary bioassay results showed that some of them have certain fungicidal and herbicidal activities. For example, 5-(4-aminobenzyl)-thiohydantoin 4-iodophenylsulfonamide (**4d**) had 80.7% inhibition rate against *Botrytis cinerea*, 5-(4-hydroxybenzyl)-thiohydantoin 2-methylphenylsulfonate (**3n**) and 5-(4-aminobenzyl)-thiohydantoin 2,4-dichlorophenylsulfonamide (**4m**) had 87.4% and 81.5% inhibition rates against *Brassica campestris* at the concentration of 100 $\mu\text{g/mL}$, respectively.

Keywords 5-(4-hydroxy/aminobenzyl)-2-thiohydantoin; phenylsulfonate; phenylsulfonamide; herbicidal activity; fungicidal activity

含有苯磺酸酯基团的商品化农药并不多, 典型例子如杀螨酯(Chlorofenson)对螨卵和幼螨具有优异的防效, 其它还包括格螨酯(Genite)和分螨酯(Fenson)^[1]。在近年来的农药分子设计中, 认为将苯磺酸酯基团引入活性分子中有可能改善分子的极性和脂溶性, 从而导致生物活性的变化, 如南开大学在苯甲酰胺类化合物的研究中将苯磺酸酯基团引入母体分子中, 设计合成了一类含苯磺酸酯基团的新型苯甲酰胺类化合物, 生测结果发现, 其中一个化合物三氟乙氧基磺酸基苯甲酰胺对粘虫、小菜

蛾和尖音库蚊幼虫表现了优异的杀虫活性^[2]。磺酰胺类化合物是近年来农用除草剂和杀菌剂研究开发的热点之一, 获得了巨大的成功^[3], 有多个磺酰胺类化合物开发为商品化的除草剂如五氟磺草胺、双氯磺草胺、双氟磺草胺、唑啉磺草胺以及 Pyrimisulfan 等, 并探讨了它们的构效关系^[4]。在本课题组进行新农药创制研究中, 发现含有 2-硫代-2,4-咪唑啉二酮的一些羧酸酯、磷酸酯和磺酰胺类化合物具有较好的杀虫、除草和杀菌活性^[5~8], 为此作者希望合成一系列含有该类杂环的苯磺

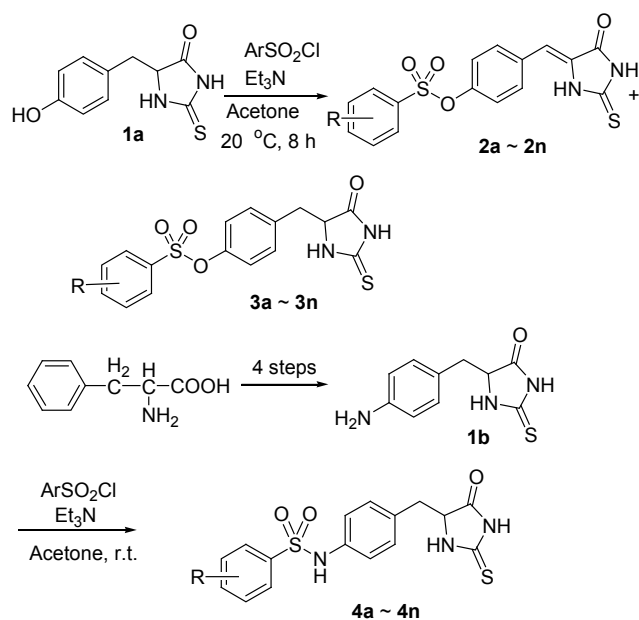
* E-mail: wangma@cau.edu.cn

Received July 13, 2013; revised August 15, 2013; published online August 21, 2013.

Project supported by the National Key Technologies R&D Program (No. 2011BAE06B03), the National Natural Science Foundation of China (No. 20772150) and the National Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry in Nankai University (Nos. 0902, 201003).

“十二五”科技支撑计划(No. 2011BAE06B03)、国家自然科学基金(No. 20772150)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。

酸酯类新化合物 **3a~3n** (Scheme 1), 以观测它们对生物活性的影响, 结果我们通过优化反应条件以较好的收率意外地制备了脱氢产物 **2a~2n**, 生测结果显示这些化合物表现出一定的杀菌活性^[9]. 一些文献曾讨论在 2-硫代-2,4-咪唑啉二酮杂环的 5 位是否含有双键对生物活性具有显著影响^[10], 因此为了比较含有双键和不含双键的苯磺酸酯类化合物对生物活性产生的影响, 在前文^[9]研究结果的基础上, 本文作者进一步改变反应条件, 通过减少苯磺酰氯和三乙胺的使用量并适当降低反应温度, 顺利的制备得到了目标化合物 **3a~3n**, 在此基础上为了比较磺酸酯和磺酰胺可能对生物活性产生的影响, 又设计合成了相应的磺酰胺类化合物 **4a~4n**, 并对新化合物进行了除草和杀菌活性的评价, 化合物的合成路线如 Scheme 1 所示.



Scheme 1

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成及核磁共振波谱分析

在前文^[9]中发现, 三乙胺和苯磺酰氯的用量(物质的量比)、反应溶剂和温度等对中间体 **1a** 脱氢产物的生成具有重要影响, 特别是三乙胺(1:2~5)和苯磺酰氯(1:2)的用量增加是导致脱氢产物收率提高的主要因素. 为此本文通过减少苯磺酰氯(1:1)和三乙胺(1:1~2)的量, 并适当降低反应温度至 20 °C, 顺利地以 70%~90% 的收率制备得到了目标化合物 **3a~3n**, 只有取代基为溴时的收率为 34%, 主要仍然生成了脱氢产物, 而中间体 **1b** 在相同条件下或三乙胺和苯磺酰氯过量以及回流温度下只生成相应的磺酰胺类化合物, 并未观测到脱氢产物的生成. 在 ¹H NMR 谱中, 两种磺酸酯

类化合物的典型区别是, 化合物 **2a~2n** 的 ¹H NMR 中在化学位移 δ 6.40~6.50 范围有一典型的双键质子单峰, 而化合物 **3a~3n** 的 ¹H NMR 中在化学位移 δ 4.50~4.60 范围呈双二重峰, 在 δ 2.90~3.00 范围呈双峰, 杂环上的两个活泼质子则分别出现在 δ 11.50 和 10.05 附近, 非常特征, 易于区分. 对于磺酰胺类化合物 **4a~4n**, ¹H NMR 中除在化学位移 δ 2.90~3.00, 4.50~4.60 范围和 11.50 以及 10.05 附近呈现与 **3a~3n** 相似的特征峰外, 在 δ 10.10~10.80 范围内出现磺酰胺质子的特征吸收峰.

1.2 化合物的杀菌活性

测试了目标化合物对 4 种植物病原菌的杀菌活性, 结果如表 1 所示. 所有化合物在测试浓度下对 4 种植物病原菌均有一定的抑制作用. 如化合物 **4a** 和 **4e** 对黄瓜枯萎病菌, **4i**, **4k**, **4l**, **4m**, **4n** 对番茄早疫病菌, **4d**, **4i**, **4k**, **4m**, **4n** 对黄瓜灰霉病菌的抑制率在 70% 以上, 其中 **4d** 对黄瓜灰霉病菌的抑制率达 80.7%. 与前文^[9]含有双键的 **2a~2n** 系列化合物的杀菌活性相比较, 苯磺酸酯 **3a~3n** 对黄瓜灰霉、番茄早疫和黄瓜枯萎病菌的抑制活性并没有明显提高, 但是总体比较而言, 磺酰胺类化合物 **4a~4n** 对 4 种植物病原菌的抑制活性要显著优于磺酸酯 **3a~3n**, 这说明杂环处的双键对杀菌活性影响较小, 磺酰胺则是影响杀菌活性的关键基团, 叔丁基、三氟甲基及卤素取代有利于提高活性.

1.3 化合物的除草活性

以油菜(*B. campestris*)和稗草(*E. rugalli*)为靶标植物进行了除草活性测试, 结果如表 2 所示. 表 2 结果显示, 与对照药剂相比含有双键的 **2a~2n** 系列化合物对油菜表现出弱的抑制活性, 对稗草均表现了一定的抑制活性; 而不含有双键的 **3a~3n** 系列化合物对油菜表现出较强的抑制活性, 如 **3d**, **3e**, **3g**, **3h**, **3k**, **3n** 的抑制率都在 65.6%~87.4% 之间, 但它们对稗草均没有表现出抑制活性, 这些结果说明双键存在与否对除草活性及其选择性有明显影响^[10], 其中化合物 **3n** 的苯磺酸酯基团含有一个邻位甲基除草活性最好, 这与前文合成的具有邻位甲基的羧酸酯具有较好除草活性的结果一致^[7]. 磺酰胺类化合物 **4a~4n** 对油菜和稗草均显示了一定的除草活性, 但是只有在苯环上含有三氟甲基和氯原子的化合物 **4j**, **4l**, **4m** 对油菜的抑制率在 68.9%~81.5% 之间, 说明磺酰胺和磺酸酯类化合物的除草活性没有显著区别. 进一步对化合物 **3d**, **3e**, **3h**, **3n**, **4j**, **4l**, **4m** 进行了温室盆栽实验, 结果显示只有化合物 **3h** 和 **3n** 在 1500 g/ha 剂量下土壤处理后仅对油菜和马唐表现 5%~25% 的防效, 对苋菜和稗草完全无效; 而采用茎叶处理后七个化合物中只有 **4j**, **4l**, **4m** 对油菜和马唐表现 30%~35% 的防效, 而对苋菜和稗草均完全无效, 说明该类化合物具

表 1 化合物 3 和 4 (100 $\mu\text{g/mL}$) 的杀菌活性(抑制率/%)Table 1 The fungicidal activity (inhibition rate/%) of target compounds 3 and 4 (100 $\mu\text{g/mL}$)

Compd.	<i>F. oxysporum</i>	<i>A. solani</i>	<i>B. cinerea</i>	<i>T. cucumeris</i>	Compd.	<i>F. oxysporum</i>	<i>A. solani</i>	<i>B. cinerea</i>	<i>T. cucumeris</i>
3a	—	—	—	—	4a	74.8	31.3	32.9	0.0
3b	47.6	18.8	22.6	41.2	4b	48.2	43.0	56.0	29.1
3c	33.3	18.8	22.6	35.3	4c	22.7	57.0	66.7	2.0
3d	33.3	31.3	19.4	43.1	4d	27.0	57.1	80.7	58.8
3e	38.1	25.0	29.0	19.6	4e	76.7	46.1	23.9	0.0
3f	38.1	18.8	35.5	43.1	4f	22.8	38.1	32.4	28.1
3g	52.4	25.0	19.4	39.2	4g	21.2	49.2	44.0	4.2
3h	38.1	25.0	29.0	39.2	4h	15.7	20.3	55.4	54.9
3i	38.1	12.5	25.8	31.4	4i	58.0	81.5	72.9	3.1
3j	47.6	0.0	29.0	37.3	4j	67.5	50.9	25.4	30.1
3k	33.3	25.0	32.3	19.6	4k	53.9	78.3	71.0	54.6
3l	47.6	12.5	22.6	43.1	4l	20.5	77.9	58.1	49.6
3m	42.9	31.3	22.6	39.2	4m	41.7	76.0	73.6	41.3
3n	33.3	18.8	41.9	9.8	4n	34.6	75.6	76.3	55.5
Chlorothalonil	83.3	73.9	96.1	96.1					
Carbendazim	100.0	43.5	9.8	100					

表 2 化合物 2, 3 和 4 (100 $\mu\text{g/mL}$) 的除草活性(抑制率/%)Table 2 The herbicidal activity (inhibition rate/%) of target compounds 2, 3 and 4 (100 $\mu\text{g/mL}$)

Compd.	<i>B. campestris</i>	<i>E. rugosus</i>	Compd.	<i>B. campestris</i>	<i>E. rugosus</i>	Compd.	<i>B. campestris</i>	<i>E. rugosus</i>
2a	—	—	3a	—	—	4a	0	15.0
2b	19.6	20.0	3b	0	0	4b	12.4	0
2c	0	20.0	3c	29.0	0	4c	13.4	5.0
2d	0	30.0	3d	68.4	0	4d	45.0	30.0
2e	30.5	25.0	3e	71.1	0	4e	11.2	0
2f	16.7	25.0	3f	58.5	0	4f	14.0	5.0
2g	0	25.0	3g	68.1	0	4g	0	5.0
2h	14.7	30.0	3h	71.8	0	4h	47.4	10.0
2i	10.6	15.0	3i	57.8	0	4i	21.2	5.0
2j	20.9	30.0	3j	4.0	0	4j	69.1	20.0
2k	34.9	20.0	3k	65.6	0	4k	45.0	30.0
2l	0	45.0	3l	48.3	0	4l	68.9	20.0
2m	18.6	25.0	3m	35.9	0	4m	81.5	15.0
2n	0	30.0	3n	87.4	0	4n	0	5.0
Glyphosate	73.2	21.5						

有一定的选择性除草活性, 具有进一步结构优化研究的潜力. 这些结果提示该类化合物生物活性表现不佳可能是由于磺酸酯和磺酰胺结构传导性能差不易到达靶标所致.

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

Yanagimoto 显微熔点仪(温度计未校正); Bruker DPX 300 MHz 核磁共振仪, TMS 为内标, DMSO- d_6 为溶剂, 化学位移用 δ 表示; Agilent 1100 LC-MSD-Trap 质

谱仪(ESI-MS); ST-O2 元素分析仪. 本实验所用柱层析硅胶为青岛海洋化工有限公司生产(200~300 目), 所用试剂均为国产或进口分析纯, 无水溶剂用常规方法干燥处理.

2.2 中间体 5-(4-羟基/氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮 1a 和 1b 的合成

参照前文^[5-9,11]方法合成, 其 m.p., ^1H NMR 均与文献一致.

2.3 目标化合物 3 和 4 的合成

以 3a 的合成为例, 在 50 mL 三口烧瓶中加入 5-(4-

羟基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮(**1a**) 0.44 g (2 mmol), 干燥的丙酮 20 mL, 20 °C 下搅拌溶解, 加入三乙胺 2~4 mmol, 滴加苯磺酰氯 2 mmol 在 5 mL 干燥丙酮的混合溶液, 滴加完毕, 继续 20 °C 反应. TLC 检测(展开剂是体积比为 11:1 的二氯甲烷和丙酮混合液), 大约 8 h 后停止反应. 抽滤除去固体, 母液旋蒸脱除溶剂, 柱层析分离混合物(梯度洗脱, 先用体积比为 11:1 的二氯甲烷和丙酮混合溶液, 然后用体积比为 2:1 的石油醚乙酸乙酯混合溶液), 再经二氯甲烷/丙酮重结晶得到白色针状固体 0.60 g, 收率 84%, m.p. 158~160 °C. 采用相同的方法制得白色固体化合物 **3b**~**3n** 和 **4a**~**4n**.

5-(4-羟基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮苯磺酸酯(**3a**): 白色针状固体, 收率 84%. m.p. 158~160 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.51 (s, 1H, NH), 10.05 (s, 1H, NH), 7.84~7.65 (m, 5H, ArH), 7.17~7.14 (m, 2H, ArH), 6.93~6.88 (m, 2H, ArH), 4.54 (dd, $J=4.4, 5.3$ Hz, 1H, CH), 2.96 (d, $J=5.3$ Hz, 2H, CH₂); MS m/z : 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₆H₁₄N₂O₄S₂: C 53.02, H 3.89, N 7.73; found C 53.05, H 3.86, N 7.69.

5-(4-羟基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮对氟苯磺酸酯(**3b**): 白色针状固体, 收率 75%. m.p. 188~190 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.50 (s, 1H, NH), 10.04 (s, 1H, NH), 7.85~7.80 (m, 2H, ArH), 7.54~7.48 (m, 2H, ArH), 7.18~7.15 (m, 2H, ArH), 6.94~6.90 (m, 2H, ArH), 4.55 (dd, $J=4.4, 5.3$ Hz, 1H, CH), 2.96 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH₂); MS m/z : 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₆H₁₃FN₂O₄S₂: C 50.52, H 3.44, N 7.36; found C 50.59, H 3.49, N 7.45.

5-(4-羟基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮对氯苯磺酸酯(**3c**): 白色针状固体, 收率 73%. m.p. 168~170 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.52 (s, 1H, NH), 10.05 (s, 1H, NH), 7.79~7.72 (m, 4H, ArH), 7.20~7.16 (m, 2H, ArH), 6.96~6.92 (m, 2H, ArH), 4.55 (dd, $J=4.4, 5.3$ Hz, 1H, CH), 2.97 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH₂); MS m/z : 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd. for C₁₆H₁₃ClN₂O₄S₂: C 48.42, H 3.30, N 7.06; found C 48.49, H 3.40, N 7.05.

5-(4-羟基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮对溴苯磺酸酯(**3d**): 浅黄色片状固体, 收率 34%. m.p. 176~178 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.52 (s, 1H, NH), 10.05 (s, 1H, NH), 7.91~7.87 (m, 2H, ArH), 7.69~7.65 (m, 2H, ArH), 7.19~7.16 (m, 2H, ArH), 6.97~6.93 (m, 2H, ArH), 4.54 (dd, $J=4.4, 5.3$ Hz, 1H, CH), 2.97 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH₂); MS m/z : 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₆H₁₃BrN₂O₄S₂: C 43.54, H 2.97, N 6.35; found C 43.51, H 2.89, N 6.34.

5-(4-羟基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮对碘苯磺酸酯(**3e**): 浅黄色片状固体, 收率 70%. m.p. 170~172 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.51 (s, 1H, NH), 10.05 (s, 1H, NH), 8.08~8.03 (m, 2H, ArH), 7.51~7.47 (m, 2H, ArH), 7.19~7.16 (m, 2H, ArH), 6.95~6.92 (m, 2H, ArH), 4.55 (dd, $J=4.4, 5.3$ Hz, 1H, CH), 2.97 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH₂); MS m/z : 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₆H₁₃IN₂O₄S₂: C 39.35, H 2.68, N 5.74; found C 39.41, H 2.59, N 5.68.

5-(4-羟基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮对甲氧基苯磺酸酯(**3f**): 白色片状固体, 收率 77%. m.p. 181~183 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.50 (s, 1H, NH), 10.04 (s, 1H, NH), 7.70~7.65 (m, 2H, ArH), 7.17~7.13 (m, 4H, ArH), 6.91~6.88 (m, 2H, ArH), 4.54 (dd, $J=4.4, 5.3$ Hz, 1H, CH), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 2.96 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH₂); MS m/z : 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₇H₁₆N₂O₅S₂: C 52.03, H 4.11, N 7.14; found C 52.11, H 4.09, N 7.08.

5-(4-羟基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮对甲基苯磺酸酯(**3g**): 白色针状固体, 收率 90%. m.p. 174~176 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.50 (s, 1H, NH), 10.04 (s, 1H, NH), 7.66~7.62 (m, 2H, ArH), 7.48~7.45 (m, 2H, ArH), 7.17~7.13 (m, 4H, ArH), 6.92~6.88 (m, 2H, ArH), 4.54 (dd, $J=4.4, 5.3$ Hz, 1H, CH), 2.96 (d, $J=5.0$ Hz, 1H, CH₂), 2.42 (s, 3H, CH₃); MS m/z : 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₇H₁₆N₂O₄S₂: C 54.24, H 4.28, N 7.44; found C 54.18, H 4.29, N 7.38.

5-(4-羟基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮对硝基苯磺酸酯(**3h**): 黄色粒状固体, 收率 72%. m.p. 186~188 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.49 (s, 1H, NH), 10.03 (s, 1H, NH), 8.48~8.43 (m, 2H, ArH), 8.07~8.02 (m, 2H, ArH), 7.19~7.16 (m, 2H, ArH), 6.99~6.96 (m, 2H, ArH), 4.55 (dd, $J=4.4, 5.3$ Hz, 1H, CH), 2.97 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH₂); MS m/z : 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₆H₁₃N₃O₆S₂: C 47.17, H 3.22, N 10.31; found C 47.25, H 3.28, N 10.34.

5-(4-羟基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮对乙酰氨基苯磺酸酯(**3i**): 白色粒状固体, 收率 78%. m.p. 153~155 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.48 (s, 1H, NH), 10.47 (s, 1H, NH), 10.03 (s, 1H, NH), 7.83~7.79 (m, 2H, ArH), 7.74~7.69 (m, 2H, ArH), 7.18~7.15 (m, 2H, ArH), 6.92~6.89 (m, 2H, ArH), 4.54 (dd, $J=4.4, 5.3$ Hz, 1H, CH), 2.96 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH₂), 2.10 (s, 3H, COCH₃). MS m/z : 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₈H₁₇N₃O₅S₂: C 51.54, H 4.08, N 10.02; found C 51.45, H 4.14, N 10.04.

5-(4-羟基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮对叔丁基苯磺酸酯(**3j**): 白色粒状固体, 收率 86%. m.p. 161~163 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.50 (s, 1H, NH), 10.04 (s, 1H, NH), 7.74~7.67 (m, 4H, ArH), 7.19~7.15 (m, 2H, ArH), 6.95~6.90 (m, 2H, ArH), 4.55 (dd, $J=4.4$, 5.3 Hz, 1H, CH), 2.96 (d, $J=5.3$ Hz, 2H, CH₂), 1.32 (s, 9H, C(CH₃)₃); MS m/z : 419 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Anal. calcd for C₂₀H₂₂N₂O₄S₂: C 57.39, H 5.30, N 6.69; found C 57.44, H 5.35, N 6.63.

5-(4-羟基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮间三氟甲基苯磺酸酯(**3k**): 白色粉末状固体, 收率 81%. m.p. 156~158 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.51 (s, 1H, NH), 10.04 (s, 1H, NH), 8.24~8.22 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 8.14 (s, 1H, ArH), 8.04~7.90 (m, 2H, ArH), 7.20~7.17 (m, 2H, ArH), 7.02~6.97 (m, 2H, ArH), 4.54 (dd, $J=4.4$, 5.3 Hz, 1H, CH), 2.96 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH₂); MS m/z : 431 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₇H₁₃F₃N₂O₄S₂: C 47.44, H 3.04, N 6.51; found C 47.48, H 3.10, N 6.57.

5-(4-羟基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮-3,4-二氯苯磺酸酯(**3l**): 白色针状固体, 收率 82%. m.p. 156~158 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.51 (s, 1H, NH), 10.05 (s, 1H, NH), 8.14 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, ArH), 7.27 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.63 (dd, $J=8.4$, 2.1 Hz, 1H, ArH), 7.21~7.18 (m, 2H, ArH), 7.04~7.00 (m, 2H, ArH), 4.54 (dd, $J=4.4$, 5.3 Hz, 1H, CH), 2.96 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH₂); MS m/z : 431 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₆H₁₂Cl₂-N₂O₄S₂: C 44.55, H 2.80, N 6.49; found C 44.49, H 2.85, N 6.47.

5-(4-羟基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮-2,5-二氯苯磺酸酯(**3m**): 白色针状固体, 收率 78%. m.p. 153~154 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.50 (s, 1H, NH), 10.03 (s, 1H, NH), 7.95~7.88 (m, 3H, ArH), 7.24~7.19 (m, 2H, ArH), 7.08~7.04 (m, 2H, ArH), 4.53 (dd, $J=4.4$, 5.3 Hz, 1H, CH), 2.95 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH₂); MS m/z : 431 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₆H₁₂Cl₂N₂O₄S₂: C 44.55, H 2.80, N 6.49; found C 44.58, H 2.81, N 6.52.

5-(4-羟基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮邻甲基苯磺酸酯(**3n**): 白色粉末状固体, 收率 88%. m.p. 144~146 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.49 (s, 1H, NH), 10.03 (s, 1H, NH), 7.72~7.63 (m, 2H, ArH), 7.57~7.39 (m, 2H, ArH), 7.17~7.13 (m, 2H, ArH), 6.92~6.88 (m, 2H, ArH), 4.53 (dd, $J=4.4$, 5.3 Hz, 1H, CH), 2.95 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH₂), 2.65 (s, 3H, CH₃); MS m/z : 377 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Anal. calcd. for C₁₇H₁₆N₂O₄S₂: C 54.24, H 4.28, N 7.44; found C 54.28, H 4.24, N 7.47.

5-(4-氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮苯磺酰胺(**4a**): 白色针状固体, 收率 91%. m.p. 227~230 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.42 (s, 1H, NH), 10.16 (s, 1H, NH), 10.00 (s, 1H, NH), 7.70~7.67 (m, 2H, ArH), 7.62~7.51 (m, 3H, ArH), 7.03~6.94 (m, 4H, ArH), 4.48 (dd, $J=4.4$, 5.3 Hz, 1H, CH), 2.87 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH₂); MS m/z : 362 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₆H₁₅N₃O₃S₂: C 53.17, H 4.18, N 11.63; found C 52.93, H 4.19, N 11.60.

5-(4-氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮对氟苯磺酰胺(**4b**): 白色针状固体, 收率 93%. m.p. 234~236 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.45 (s, 1H, NH), 10.17 (s, 1H, NH), 10.04 (s, 1H, NH), 7.74~7.69 (m, 2H, ArH), 7.42~7.36 (m, 2H, ArH), 7.06~6.95 (m, 4H, ArH), 4.49 (dd, $J=4.4$, 5.3 Hz, 1H, CH), 2.89 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH₂); MS m/z : 380 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₆H₁₄FN₃O₃S₂: C 50.65, H 3.72, N 11.07; found C 50.64, H 3.86, N 11.13.

5-(4-氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮对氯苯磺酰胺(**4c**): 白色针状固体, 收率 85%. m.p. 212~214 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.46 (s, 1H, NH), 10.23 (s, 1H, NH), 10.03 (s, 1H, NH), 7.67~7.60 (m, 4H, ArH), 7.06~6.95 (m, 4H, ArH), 4.50 (dd, $J=4.4$, 5.3 Hz, 1H, CH), 2.89 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH₂); MS m/z : 396 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₆H₁₄ClN₃O₃S₂: C 48.54, H 3.56, N 10.61; found C 48.54, H 3.65, N 10.60.

5-(4-氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮对碘苯磺酰胺(**4d**): 浅黄色针状固体, 收率 65%. m.p. 217~219 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.46 (s, 1H, NH), 10.22 (s, 1H, NH), 10.03 (s, 1H, NH), 7.96~7.91 (m, 2H, ArH), 7.43~7.38 (m, 2H, ArH), 7.06~6.95 (m, 4H, ArH), 4.49 (dd, $J=4.4$, 5.3 Hz, 1H, CH), 2.88 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH₂); MS m/z : 488 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₆H₁₄IN₃O₃S₂: C 39.43, H 2.90, N 8.62; found C 39.44, H 3.03, N 8.66.

5-(4-氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮对甲氧基苯磺酰胺(**4e**): 白色针状固体, 收率 86%. m.p. 265~267 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.42 (s, 1H, NH), 10.04 (brs, 2H, NH), 7.63~7.59 (m, 2H, ArH), 7.06~6.94 (m, 6H, ArH), 4.48 (dd, $J=4.4$, 5.3 Hz, 1H, CH), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 2.87 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH₂); MS m/z : 392 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₇H₁₇N₃O₄S₂: C 52.16, H 4.38, N 10.73; found C 52.05, H 4.46, N 10.68.

5-(4-氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮对甲基苯磺酰胺(**4f**): 白色针状固体, 收率 79%. m.p. 232~234 °C;

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.43 (s, 1H, NH), 10.08 (s, 1H, NH), 10.00 (s, 1H, NH), 7.58~7.56 (m, 2H, ArH), 7.35~7.32 (m, 2H, ArH), 7.03~6.94 (m, 4H, ArH), 4.48 (dd, $J=4.4, 5.3$ Hz, 1H, CH), 2.87 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2), 2.09 (s, 3H, CH_3); MS m/z : 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$: C 54.38, H 4.56, N 11.19; found C 54.27, H 4.62, N 11.16.

5-(4-氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮对硝基苯磺酰胺(**4g**): 黄色片状固体, 收率 85%. m.p. 266~267 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.43 (s, 1H, NH), 10.48 (s, 1H, NH), 10.01 (s, 1H, NH), 8.40~8.35 (m, 2H, ArH), 7.91~7.86 (m, 2H, ArH), 7.07~6.96 (m, 4H, ArH), 4.49 (dd, $J=4.4, 5.3$ Hz, 1H, CH), 2.88 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2); MS m/z : 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$: C 47.28, H 3.47, N 13.78; found C 47.24, H 3.49, N 13.72.

5-(4-氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮对乙酰氨基苯磺酰胺(**4h**): 浅黄色针状固体, 收率 73%. m.p. 260~261 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.42 (s, 1H, NH), 10.29 (s, 1H, NH), 10.09 (s, 1H, NH), 10.03 (s, 1H, NH), 7.71~7.62 (m, 4H, ArH), 7.03~6.94 (m, 4H, ArH), 4.48 (dd, $J=4.4, 5.3$ Hz, 1H, CH), 2.87 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2), 2.06 (s, 3H, COCH_3); MS m/z : 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2\cdot\text{CH}_3\text{COCH}_3$: C 52.93, H 5.08, N 11.76; found C 52.80, H 4.93, N 12.18.

5-(4-氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮对叔丁基苯磺酰胺(**4i**): 白色针状固体, 收率 68%. m.p. 264~266 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.45 (s, 1H, NH), 10.21 (s, 1H, NH), 10.02 (s, 1H, NH), 7.66~7.55 (m, 4H, ArH), 7.05~6.98 (m, 4H, ArH), 4.48 (dd, $J=4.4, 5.3$ Hz, 1H, CH), 2.87 (d, $J=5.3$ Hz, 2H, CH_2), 1.26 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); MS m/z : 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$: C 57.53, H 5.55, N 10.06; found C 57.52, H 5.63, N 10.06.

5-(4-氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮间三氟甲基苯磺酰胺(**4j**): 白色针状固体, 收率 79%. m.p. 217~218 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.43 (s, 1H, NH), 10.33 (s, 1H, NH), 10.00 (s, 1H, NH), 8.04~7.99 (m, 2H, ArH), 7.89~7.77 (m, 2H, ArH), 7.07~6.95 (m, 4H, ArH), 4.48 (dd, $J=4.4, 5.3$ Hz, 1H, CH), 2.89 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2); MS m/z : 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$: C 47.55, H 3.29, N 9.78; found C 47.56, H 3.38, N 9.79.

5-(4-氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮-3,4-二氯苯磺酰胺(**4k**): 白色针状固体, 收率 67%. m.p. 221~223

$^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.44 (s, 1H, NH), 10.33 (s, 1H, NH), 10.01 (s, 1H, NH), 7.92 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, ArH), 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.52 (dd, $J=8.4, 2.1$ Hz, 1H, ArH), 7.09~6.97 (m, 4H, ArH), 4.49 (dd, $J=4.4, 5.3$ Hz, 1H, CH), 2.89 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2); MS m/z : 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$: C 44.66, H 3.04, N 9.76; found C 44.71, H 3.15, N 9.83.

5-(4-氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮-2,5-二氯苯磺酰胺(**4l**): 白色针状固体, 收率 87%. m.p. 272~274 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.44 (s, 1H, NH), 10.73 (s, 1H, NH), 10.01 (s, 1H, NH), 7.97 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, ArH), 7.74~7.65 (m, 2H, ArH), 7.06~6.98 (m, 4H, ArH), 4.47 (dd, $J=4.4, 5.3$ Hz, 1H, CH), 2.86 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2); MS m/z : 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$: C 44.66, H 3.04, N 9.76; found C 44.76, H 3.07, N 9.82.

5-(4-氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮-2,4-二氯苯磺酰胺(**4m**): 白色针状固体, 收率 90%. m.p. 206~208 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.44 (s, 1H, NH), 10.66 (s, 1H, NH), 10.01 (s, 1H, NH), 7.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.84 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, ArH), 7.59 (dd, $J=8.4, 2.1$ Hz, 1H, ArH), 7.05~6.96 (m, 4H, ArH), 4.47 (dd, $J=4.4, 5.3$ Hz, 1H, CH), 2.86 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2); MS m/z : 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$: C 44.66, H 3.04, N 9.76; found C 44.59, H 3.15, N 9.63.

5-(4-氨基苄基)-2-硫代-2,4-咪唑啉二酮-2,3-二氯苯磺酰胺(**4n**): 白色粉末状固体, 收率 83%. m.p. 262~264 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.44 (s, 1H, NH), 10.74 (s, 1H, NH), 10.01 (s, 1H, NH), 8.00 (dd, $J=8.1, 1.5$ Hz, 1H, ArH), 7.91 (dd, $J=8.1, 1.5$ Hz, 1H, ArH), 7.53 (t, $J=8.1$ Hz, 1H, ArH), 7.05~6.97 (m, 4H, ArH), 4.47 (dd, $J=4.4, 5.3$ Hz, 1H, CH), 2.86 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2). MS m/z : 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$: C 44.66, H 3.04, N 9.76; found C 44.76, H 3.01, N 9.55.

2.4 化合物的杀菌活性测定

4种植物病原菌由南开大学元素有机化学国家重点实验室保存. 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 100 $\mu\text{g/mL}$ 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^[12], 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和4的杀菌活性测定结果见表1.

2.5 化合物的除草活性测定

油菜平皿法^[5,6]:直径6 cm的培养皿中铺好一张直径5.6 cm的滤纸,加入2 mL一定浓度的供试化合物溶液,播种浸种4 h的油菜种子10粒.(28±1) °C下,黑暗培养72 h后测定胚根长度.通过黑暗条件下化合物对油菜胚根的生长抑制来检测化合物的除草活性,测试浓度为100 µg/mL,每个处理重复三次,以溶剂和草甘膦分别作空白和阳性对照.

稗草小杯法^[5,6]:50 mL的小烧杯中铺好玻璃珠和滤纸后,加入一定浓度的供试化合物溶液6 mL,播种刚刚露白的稗草种子10粒.(28±1) °C下,光照培养72 h后测定小苗的高度.通过光照条件下化合物对稗草幼苗株高的生长抑制来检测化合物的除草活性,测试浓度为100 µg/mL,每个处理重复三次,以溶剂和草甘膦分别作空白和阳性对照.

References

- [1] Tang, C. C.; Li, Y. C.; Chen, B.; Yang, H. Z.; Jin, G. Y. *Pesticide Chemistry*, Nankai University Press, Tianjin, **1998**. pp. 228~229 (in Chinese).
(唐除痴, 李煜昶, 陈彬, 杨华铮, 金桂玉, 农药化学, 南开大学出版社, 天津, **1998**, pp. 228~229.)
- [2] Sun, R. F.; Wang, Z. W.; Li, Y. Q.; Xiong, L. X.; Liu, Y. X.; Wang, Q. M. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 517.
- [3] (a) Gonzalez, M. A.; Gorman, D. B.; Hamilton, C. T.; Roth, G. A. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 301.
(b) Chen, C. N.; Lv, L. L.; Ji, F. Q.; Chen, Q.; Xu, H.; Niu, C. W.; Xi, Z.; Yang, G. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3011.
(c) Bristow, J. T. *US 20120184435*, **2012** [*Chem. Abstr.* **2012**, 157, 220260].
- [4] (a) Yang, G. F.; Liu, H. Y.; Yang, H. Z.; Yang X. F. *Acta Chim. Sinica* **1998**, *56*, 729 (in Chinese).
(杨光富, 刘华银, 杨华铮, 杨秀凤, 化学学报, **1998**, *56*, 729.)
(b) Yang, G. F.; Liu, H. Y.; Yang X. F.; Yang, H. Z. *Acta Chim. Sinica* **1999**, *56*, 706 (in Chinese).
(杨光富, 刘华银, 杨秀凤, 杨华铮, 化学学报, **1999**, *57*, 706.)
- [5] Xu, Z. H.; Wang, J. M.; Han, J. T.; Liu, B.; Wang, M. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 2134 (in Chinese).
(徐志红, 王进敏, 韩金涛, 刘斌, 王明安, 有机化学, **2012**, *32*, 2134.)
- [6] Han, J. T.; Wang, J. M.; Dong, H. B.; Xu, Z. H.; Liu, B.; Wang, M. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 596 (in Chinese).
(韩金涛, 王进敏, 董宏波, 徐志红, 刘斌, 王明安, 有机化学, **2013**, *33*, 596.)
- [7] Han, J. T.; Wang, J. M.; Dong, H. B.; Lei, J. P.; Wang, M. A.; Fang, J. X. *Molecules* **2011**, *16*, 2833.
- [8] Wang, J. M.; Xu, Z. H.; Han, J. T.; Dong, H. B.; Liu, B.; Wang, M. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 2186 (in Chinese).
(王进敏, 徐志红, 韩金涛, 董宏波, 刘斌, 王明安, 有机化学, **2013**, *33*, 2186.)
- [9] Han, J. T.; Dong, H. B.; Xu, Z. H.; Lei, J. P.; Wang, M. A. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14*, 12484.
- [10] (a) Bourahla, K.; Paquin, L.; Lozach, O.; Meijer, L.; Carreaux, F.; Bazureau, J. P. *Molecules* **2011**, *16*, 7377.
(b) Thenmozhiyal, J. C.; Wong, P.T.-H.; Chui, W. K. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1527.
(c) Kiec-Kononowicz, K.; Szymanska, E. *Farmaco* **2002**, *57*, 909.
(d) Marton, J.; Enisz, J.; Hosztafi, S.; Timar, T. *J. Agric. Food Chem.* **1993**, *41*, 148.
- [11] Wang, Z. D.; Sheikh, S. O.; Zhang, Y. *Molecules* **2006**, *11*, 739.
- [12] Chen N. C. *The Bioassay Technology for Pesticides*, Beijing Agricultural University Press, Beijing, **1991** (in Chinese).
(陈年春, 农药生物测定技术, 北京农业大学出版社, 北京, **1991**.)

(Lu, Y.)