

2-(2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-(1,2,4-三唑-1-甲基)-1,3-二氧戊环的合成与杀菌活性

李婉^a 唐建刚^a 胡艾希^{*a} 叶姣^a 杨子辉^a 欧晓明^b^(a) 湖南大学化学化工学院 长沙 410082)^(b) 湖南化工研究院 长沙 410007)

摘要 以对羟基苯乙酮为原料, 经醚化、Claisen 重排、环合得 2,2-二甲基-5-乙酰基-2,3-二氢苯并呋喃(**4a**)。2,2-二甲基-5-乙酰基-2,3-二氢苯并呋喃(**4a~4c**)经卤代、缩酮化、取代反应得 12 种 2-(2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-(1,2,4-三唑-1-甲基)-1,3-二氧戊环(**1a~1l**)。化合物经 NMR, 元素分析等确证结构, 并测试了其 7 种植物病菌的抑制活性, 结果显示化合物 **1a**, **1b**, **1e**, **1f**, **1g** 和 **1l** 对油菜菌核病菌的抑制率均大于 70% (25 mg/L), 化合物 **1a** 和 **1b** 对小麦白粉病菌杀灭活性较好, 抑制率均为 80.0% (500 mg/L)。

关键词 1,3-二氧戊环; 2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃; 1,2,4-三唑; 杀菌活性

Synthesis and Fungicidal Activity of 2-(2,2-Dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-(1,2,4-triazole-1-methyl)-1,3-dioxolane

Li, Wan^a Tang, Jiangang^a Hu, Aixi^{*a} Ye, Jiao^a Yang, Zihui^a Ou, Xiaoming^b^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082)^(b) Hunan Research Institute of Chemical Industry, Changsha 410007)

Abstract Benzofuran and 1,2,4-triazole have been rewarded with much priority for their broad spectrum of biological activities, especially in the agricultural field. In this specific domain, they have always been used as fungicides, pesticide and plant growth regulators *etc.* Consequently, a series of new compounds containing 1,2,4-triazole, 1,3-dioxolane and benzofuran moieties were designed and synthesized. 1-(2,2-Dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)ethanone (**4a**) were prepared from 1-(4-hydroxyphenyl)ethanone in three steps. Subsequently, 2-(2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-(1,2,4-triazol-1-methyl)-1,3-dioxolane (**1a~1l**) were synthesized from compounds **4a~4c**. All compounds were verified by NMR and elemental analysis. Additionally, their fungicidal activities were evaluated against 7 kinds of crop fungus. The compounds **1a**, **1b**, **1e**, **1f**, **1g** and **1l** had relatively good inhibitory activity against *Sclerotinia sclerotiorum*, and the inhibitory rate were above 70% at 25 mg/L. Meanwhile, compounds **1a** and **1b** possessed potent inhibitory activity (80%) against *Blumeria graminis* at 500 mg/L.

Keywords 1,3-dioxolane; 2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran; 1,2,4-triazole; fungicidal activity

基于呋喃酚(化学名 2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃)制备的克百威、丁硫克百威、丙硫克百威和呋线威是氨基甲酸酯类杀虫剂。其以良好的杀虫活性、广泛的作物适用性一直拥有广泛的市场^[1,2]。但氨基甲酸酯类农药高残留和难分解等特点, 对人及动物危害极大^[3,4]。同时, 氨基甲酸酯类化合物工业制法主要是以剧毒光气或异氰酸酯为原料, 存在严重的安全隐患。因此研究、

寻求合成方法简单, 低毒性, 低残留, 环境友好的非氨基甲酸酯类农药非常重要。苯并呋喃环衍生物具有广泛的生物活性, 如杀菌、杀虫、抗肿瘤、抗病毒等^[5~9]。谭效松^[10]在呋喃酚环上 7 位引入活性基合成了呋喃酚磷酸酯衍生物, 该化合物有一定的杀虫活性; 何奇喜^[11]在呋喃酚 7 位上引入胍基基团, 合成了呋喃酚胍衍生物; 在一定浓度下, 该化合物表现一定抑菌活性; 罗先福

* E-mail: axhu@hnu.edu.cn

Received June 15, 2014; revised July 7, 2014; published online July 15, 2014.

Project supported by the State Commission of Science Technology of China (No. 2011BAE06B01).

国家科技部科技支撑计划(No. 2011BAE06B01)资助项目。

等^[12]在呋喃酚 5 位引入噻唑环制备了 4-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-芳氨基噻唑(A), 沈芳等^[13]在呋喃酚 5 位引入亚氨基噻唑环合成了 4-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-苄亚氨基噻唑(B), 化合物 A 和 B 具有较好的杀菌、杀虫和除草活性^[12,13]. 在前文[12, 13]的基础上, 本文以苯并二氢呋喃为母体引入活性基团 1,2,4-三唑和 1,3-二氧戊环, 设计合成了 12 个 2-(2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-(1,2,4-三唑-1-甲基)-1,3-二氧戊环类新化合物 1 (Scheme 1), 并测试了其对于多种病菌的抑制活性, 部分化合物具有良好的杀菌活性.

1 结果与讨论

1.1 4-((2-甲基烯丙基)氧基)苯乙酮(2)的合成

分别考察了丙酮、水和乙醇溶剂中对 *O*-烯丙基化反应的影响, 反应结果列入表 1.

表 1 溶剂对 *O*-烯丙基化反应收率的影响

Table 1 The influence of solvents on the synthesis of compound 2

No.	Solvent	Temp./°C	Time/h	Yield/% of 2
1	CO(CH ₃) ₂	50	7.0	61.7
2	H ₂ O	70	7.0	55.2
3	EtOH	70	7.0	93.7

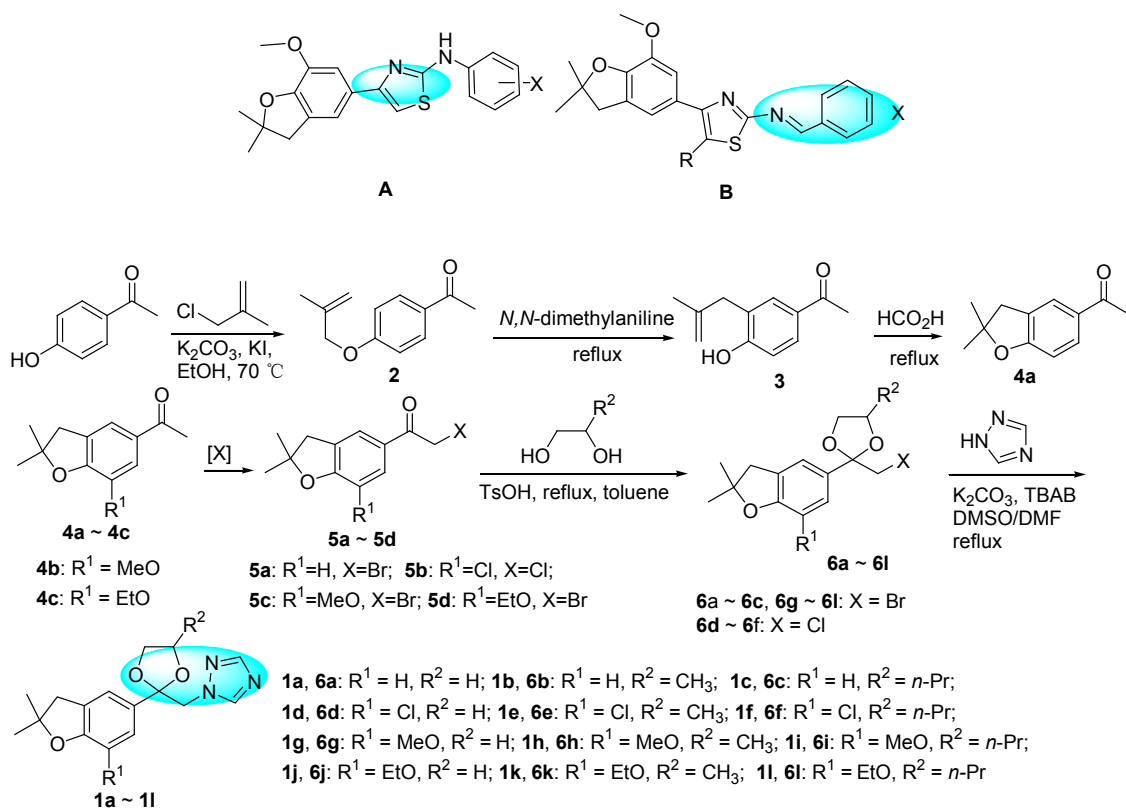
从表 1 可知, 乙醇作溶剂, 中间体 2 的收率最高(93.7%), 丙酮次之(61.7%), 水最低(55.2%).

1.2 4-羟基-3-(2-甲基烯丙基)苯乙酮(3)的合成

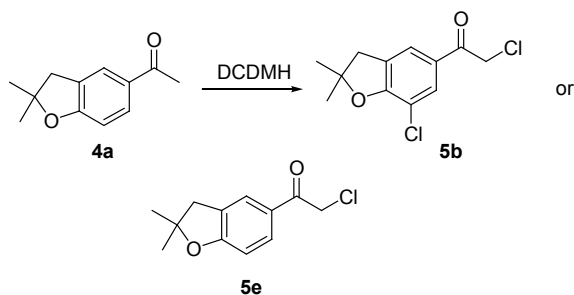
Claisen 重排反应溶剂的选择主要有 *N,N*-二甲基苯胺^[5]、硝基苯^[14]和无溶剂^[15]等. 本文考察了这三种溶剂对 Claisen 重排反应收率的影响. 当溶剂为 *N,N*-二甲基苯胺(193 °C)时, 中间体 3 的收率较高(74.1%); 硝基苯作溶剂(200 °C)时, 原料反应不完全, 收率只有 33.4%; 无溶剂条件下, 直接加热化合物 2 到 200 °C 以上, 由于温度较高, 反应易聚合, 没有分离得到重排反应产物. 因此选用 *N,N*-二甲基苯胺作 Claisen 重排反应的溶剂.

1.3 2,2-二甲基-5-卤乙酰基-2,3-二氢苯并呋喃(5)的合成

以 1,3-二氯-5,5-二甲基海因(DCDMH)作氯化剂, 4a 为底物, 考查了乙醇、氯仿、丙酮及混合溶剂(*V*_{三氯甲烷}:*V*_{乙酸乙酯}:*V*_{乙醇}=2:2:1)对合成化合物 5b 的影响, 结果显示: 在三氯甲烷(60 °C)或丙酮(50 °C)中, 原料基本不反应; 在无水乙醇(60 °C)中, 主要发生羰基 α -氯代得到化合物 5e(收率 40.5%); 在三氯甲烷-乙醇混合溶剂(60 °C)中, 发生环上和羰基侧链 α 位同时氯代, 得到化合物 5b(收率 41.7%, Scheme 2).



Scheme 1



Scheme 2

1.4 2-(2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-(1,2,4-三唑-1-甲基)-1,3-二氧戊环(1a~1l)的合成

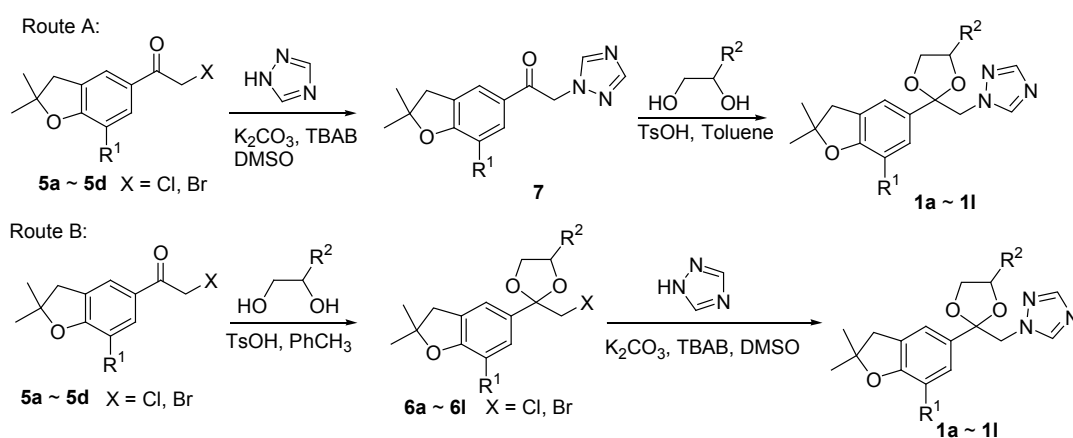
从中间体 **5** 出发, 制备目标化合物 **1**, 有两条合成

路线(Scheme 3)可供选择.

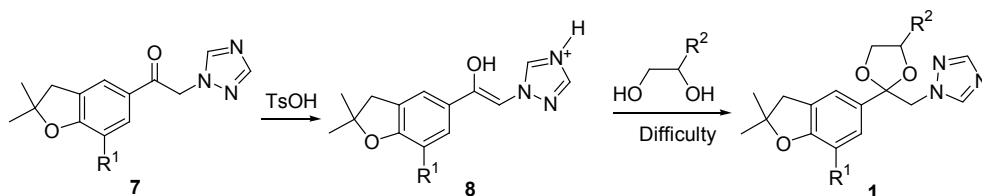
实验发现合成路线 A 的第一步反应较易进行; 第二步较难进行^[16], 很难得到目标化合物. 可能是化合物 **7** 在强酸性体系中, 三唑上 4 位氮原子易与 H^+ 成盐, 酮式结构易于烯醇化形成 **8** (Scheme 4), 化合物 **7** 以稳定的烯醇式 **8** 存在, 使缩酮化反应难进行. 因此, 本文采用合成路线 B 制备目标化合物 **1**.

1.5 杀菌活性评价

杀菌活性测试结果如表 2 所示. 表 2 结果显示: 在 25 mg/L 浓度下, **1a**, **1b**, **1e**, **1f**, **1g**, **1l** 对油菜菌核病菌有较好的抑制效果, 抑制率均在 70% 以上, 其中化合物 **1f** 活性最好, 高达 84.1%. 化合物 **1c** 对烟草赤星病菌和小



Scheme 3



Scheme 4

表 2 化合物 **1a~1l** 的杀菌活性(抑制率/%)

Table 2 Fungicidal activity (inhibition rate/%) of target compounds **1a~1l**

Compd.	25 mg/L					500 mg/L	
	<i>G. zeae</i>	<i>P. capsici</i>	<i>A. alternata</i>	<i>B. cinerea</i>	<i>S. sclerotiorum</i>	<i>R. solani</i>	<i>B. graminis</i>
1a	29.0	16.9	20.4	—	79.7	—	80.0
1b	29.0	5.1	40.8	27.0	76.8	—	80.0
1c	45.2	16.9	61.2	6.8	65.2	—	60.0
1d	4.8	—	10.2	13.5	58.0	—	—
1e	21.0	3.4	26.5	6.8	72.5	10.0	—
1f	37.1	16.9	40.8	4.1	84.1	20.0	10.0
1g	21.0	8.5	10.2	6.8	79.7	—	—
1h	12.9	16.9	10.2	6.8	65.2	—	—
1i	21.0	8.5	10.2	6.8	36.2	—	—
1j	8.1	3.4	10.2	13.5	36.2	—	—
1k	9.7	—	10.2	6.8	36.2	—	—
1l	25.8	22.0	10.2	6.8	72.5	—	—

麦赤霉菌有较好的抑制活性, 抑制率分别为 61.2%和 45.2%, 其他化合物也表现出一定的抑制活性; **1a** 和 **1b** 对小麦白粉病菌杀灭活性较好, 抑制率均为 80.0%。

在筛选的 7 种病菌中, 化合物 **1** 的取代基 R^1 对病菌具有较高的选择性抑制活性。当 $R^1 = H, Cl$ 时, 其对油菜菌核病菌和烟草赤星病菌的抑制活性高于 $R^1 = MeO, EtO$ 时。对小麦白粉病菌的抑制活性表明, 只有 $R^1 = H$ (**1a**, **1b**, **1c**) 时, 化合物对小麦白粉病菌有抑制活性; 当 R^1 为其他取代基时, 对小麦白粉病菌无抑制活性或显示极低的抑制活性。

取代基 R^2 对杀菌活性也有一定的影响, 当 $R^2 = n-Pr$ 时, 即化合物 **1c**, **1f**, **1i**, **1l** 对小麦赤霉病菌、辣椒疫霉病菌、烟草赤星病菌的抑制活性明显高于 $R^2 = H, CH_3$ 的化合物, 但对其他病菌的抑制活性影响不大。

当 $R^1 = Cl, R^2 = n-Pr$ 时, 即化合物 **1f** 具有广谱的杀菌活性, 以其作为先导化合物的研究开发正在进行中。

2 结论

4-羟基苯乙酮经醚化、Claisen 重排、环合得 2,2-二甲基-5-乙酰基-2,3-二氢苯并呋喃(**4a**)。化合物 **4a**~**4c** 经卤代反应、缩酮化反应和取代反应得 12 种目标化合物 **1a**~**1l**, 并探讨了不同反应条件对各个反应的影响, 优化了反应条件。

杀菌活性测试表明, 在测试浓度下, **1f** 对油菜菌核病菌抑制活性最好(84.1%); **1a**, **1b** 对小麦白粉病菌杀灭活性较好(80.0%); **1c** 对烟草赤星病菌有较好的抑制活性(61.2%); 取代基 R^1 和 R^2 对化合物的抑菌活性均有较大影响。化合物 **1f** 具有广谱的杀菌活性。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

VARIAN INOVA-400 核磁共振仪(美国), 1H 核磁共振频率为 400 MHz, ^{13}C 核磁共振频率为 100 MHz, TMS 为内标; VARIO EL III 元素分析仪(德国); RY-1 熔点测定仪(天津市天分仪器厂), 温度未经校正; ZF-2 型三用紫外仪显色(上海市安亭电子仪器厂)。

薄层层析用硅胶、柱层析硅胶(青岛海洋化工公司)。所用试剂均为分析纯或工业品。

3.2 实验方法

3.2.1 2,2-二甲基-5-乙酰基-2,3-二氢苯并呋喃(**4a**~**4c**)的合成

50 mmol 4-羟基苯乙酮、50 mmol 碳酸钾、催化量碘化钾及 50 mL 乙醇加入 200 mL 三口瓶中, 70 °C 下搅拌均匀后滴加 55 mmol 2-甲基烯丙基氯, 滴加完毕后继续反应 6 h。抽滤, 滤液中加入 100 mL 水和 50 mL 二氯

甲烷, 分液, 取有机相干燥, 脱溶得淡黄色液体 **2**, 收率 93.7%。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.84 (s, 3H, CH_3), 2.54 (s, 3H, CH_3), 4.50 (s, 2H, CH_2), 5.02 (s, 1H, CCH_2), 5.09 (s, 1H, CCH_2), 6.95 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, C_6H_4 -3,5-H), 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, C_6H_4 -2,6-H)。

0.09 mmol 化合物 **2**, 40 mL *N,N*-二甲基苯胺, 搅拌回流反应 9 h。反应结束后, 加入 100 mL 石油醚, 用 4 mol/L 氢氧化钠水溶液洗涤 4 次, 合并水相, 用稀盐酸中和, 二氯甲烷萃取, 干燥有机相, 脱溶得灰色固体 **3**, 收率 74.1%。m.p. 84~85 °C(文献值^[17]: 64.0%, 86 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.75 (s, 3H, CH_3), 2.55 (s, 3H, CH_3), 3.43 (s, 2H, CH_2), 4.88 (s, 1H, CCH_2), 4.96 (s, 1H, CCH_2), 6.89 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, C_6H_3 -5-H), 7.79 (d, $J=10.4$ Hz, 2H, C_6H_3 -2,6-H)。

0.07 mmol 化合物 **3**, 70 mL 甲酸, 搅拌回流反应 4 h。反应液脱溶, 二氯甲烷溶解, 分别用 5% 氢氧化钠水溶液洗, 水洗, 饱和氯化钠水溶液洗, 干燥有机相, 脱溶, 乙醇重结晶得黄色固体 **4a**, 收率 61.0%。m.p. 89~90 °C(文献值^[18]: 50.0%, 86~87 °C); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1.49 (s, 6H, $2 \times CH_3$), 2.53 (s, 3H, CH_3), 3.03 (s, 2H, CH_2), 6.73 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, C_6H_3), 7.77~7.80 (m, 2H, C_6H_3)。

4b 和 **4c** 按文献[12]方法合成。

3.2.2 2,2-二甲基-5-卤乙酰基-2,3-二氢苯并呋喃(**5a**~**5d**)的合成

40 mmol 化合物 **4a**, 40 mL 三氯甲烷, 40 mL 乙酸乙酯和 44 mmol 1,3-二氯-5,5-二甲基海因, 加入到 200 mL 三口瓶中常温搅拌 20 min, 加入 20 mL 乙醇, 60 °C 搅拌反应, TLC 监测至原料反应完全。反应液减压脱溶后, 乙酸乙酯溶解, 分别用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 干燥有机层, 脱溶, 乙醇重结晶得白色固体 **5b**, 收率 41.7%。m.p. 121~122 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1.57 (s, 6H, $2 \times CH_3$), 3.14 (s, 2H, CH_2), 4.61 (s, 2H, CH_2Cl), 7.70 (s, 1H, C_6H_2), 7.80 (s, 1H, C_6H_2)。

5a, **5c**, **5d** 的制备以溴化铜为溴化试剂, 按文献[12]方法合成。

3.2.3 2-卤甲基 2-(2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3-二氧戊环(**6a**~**6l**)的合成

5 mmol 化合物 **5**, 7 mmol 二元醇, 0.10 g 对甲苯磺酸及 20 mL 甲苯加入到 100 mL 三口瓶中, 回流下反应 3.5~5.0 h。冷却反应液, 水洗, 取有机层干燥, 脱溶, 柱层析得化合物 **6a**~**6l**, 收率 77.2%~88.0% (表 3)。

3.2.4 2-(2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-(1,2,4-三唑-1-甲基)-1,3-二氧戊环(**1a**~**1l**)的合成

4 mmol 1,2,4-三唑, 0.75 g 碳酸钾, 0.10 g 四丁基溴

表3 化合物6的反应时间、收率、熔点

Table 3 Times, yields, melting points data of compound 6

Compd.	R ¹	R ²	X	Appearance	Time/h	Yield/%
6a	H	H	Br	Yellow liquid	4.0	77.2
6b	H	CH ₃	Br	Yellow liquid	3.5	82.6
6c	H	<i>n</i> -Pr	Br	Yellow liquid	4.0	81.6
6d	Cl	H	Cl	Yellow liquid	4.0	78.3
6e	Cl	CH ₃	Cl	Yellow liquid	4.0	88.0
6f	Cl	<i>n</i> -Pr	Cl	Yellow liquid	5.0	85.6
6g	MeO	H	Br	Yellow liquid	4.0	79.3
6h	MeO	CH ₃	Br	Yellow liquid	4.0	81.3
6i	MeO	<i>n</i> -Pr	Br	Yellow liquid	4.5	80.4
6j	EtO	H	Br	Colorless liquid	4.5	81.1
6k	EtO	CH ₃	Br	Yellow liquid	4.0	80.3
6l	EtO	<i>n</i> -Pr	Br	Yellow liquid	5.0	84.4

化铵(TBAB)及15 mL DMSO/DMF, 搅拌回流30 min后, 缓慢滴加5 mL含3 mmol化合物6的DMSO/DMF溶液, 滴毕, 继续反应9~16 h, 反应液冷却、抽滤, 滤液加40 mL水和30 mL二氯甲烷, 分液, 取有机层, 水洗, 干燥, 脱溶, 柱层析得目标化合物1a~1l.

2-(2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-(1,2,4-三唑-1-甲基)-1,3-二氧戊环(1a): 在 DMSO 中, 反应 9 h, 得米黄色固体, 收率 61.3%. m.p. 103~105 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.48 (s, 6H, 2×CH₃), 3.00 (s, 2H, CH₂), 3.74 (t, *J*=6.8 Hz, 2H, OCH₂), 3.80 (t, *J*=6.8 Hz, 2H, OCH₂), 4.49 (s, 2H, NCH₂), 6.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, C₆H₃-7-H), 7.25~7.26 (m, 2H, C₆H₃-4,6-H), 7.96 (s, 1H, triazole-5-H), 8.21 (s, 1H, triazole-3-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 28.1, 42.6, 56.7, 65.1, 87.4, 107.7, 109.4, 122.8, 126.0, 127.7, 128.8, 130.4, 151.2, 159.6. Anal. calcd for C₁₆H₁₉N₃O₃: C 63.77, H 6.36, N 13.94; found C 63.74, H 6.47, N 13.88.

4-甲基-2-(2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-(1,2,4-三唑-1-甲基)-1,3-二氧戊环(1b): 在 DMSO 中, 反应 9 h, 得白色固体, 收率 52.4%. m.p. 107~109 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.07 (d, *J*=6.0 Hz, 3H, CH₃), 1.48 (s, 6H, 2×CH₃), 3.01 (s, 2H, CH₂), 3.07 (dd, *J*=6.4, 7.6 Hz, 1H, OCH₂), 3.90 (dd, *J*=6.4, 7.6 Hz, 1H, OCH₂), 4.09~4.10 (m, 1H, OCH), 4.47 (s, 2H, NCH₂), 6.71 (d, *J*=7.2 Hz, 1H, C₆H₃-7-H), 7.25 (d, *J*=7.2 Hz, 1H, C₆H₃-6-H), 7.26 (s, 1H, C₆H₃-4-H), 7.97 (s, 1H, triazole-5-H), 8.27 (s, 1H, triazole-3-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 17.7, 28.2, 42.9, 56.6, 71.4, 72.7, 87.4, 107.5, 109.2, 122.6, 125.5, 127.7, 130.9, 151.1, 159.7. Anal. calcd for C₁₇H₂₁N₃O₃: C 64.74, H 6.71, N 13.32; found C 64.91, H 6.78, N 13.12.

4-丙基-2-(2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-

基)-2-(1,2,4-三唑-1-甲基)-1,3-二氧戊环(1c): 在 DMSO 中, 反应 10 h, 得棕色液体, 收率 58.0%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.86 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.18~1.40 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.49 (s, 6H, 2×CH₃), 3.01 (s, 2H, CH₂), 3.33 (dd, *J*=5.6, 8.0 Hz, 1H, OCH₂), 3.92 (dd, *J*=5.6, 8.0 Hz, 1H, OCH₂), 3.61~3.63 (m, 1H, OCH), 4.42 (s, 2H, NCH₂), 6.69 (d, *J*=8.8 Hz, 1H, C₆H₃-7-H), 7.25~7.27 (m, 2H, C₆H₃-4,6-H), 7.94 (s, 1H, triazole-5-H), 8.19 (s, 1H, triazole-3-H). Anal. calcd for C₁₉H₂₅N₃O₃: C 66.45, H 7.34, N 12.24; found C 66.50, H 7.30, N 12.28.

2-(2,2-二甲基-7-氯-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-(1,2,4-三唑-1-甲基)-1,3-二氧戊环(1d): 在 DMSO 中, 反应 14 h, 得黄色固体, 收率 40.9%. m.p. 96~98 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.54 (s, 6H, 2×CH₃), 3.08 (s, 2H, CH₂), 3.74 (t, *J*=6.4 Hz, 2H, OCH₂), 3.80 (t, *J*=6.4 Hz, 2H, OCH₂), 4.48 (s, 2H, NCH₂), 7.13 (s, 1H, C₆H₂-4-H), 7.30 (s, 1H, C₆H₂-6-H), 7.95 (s, 1H, triazole-5-H), 8.20 (s, 1H, triazole-3-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 28.17, 43.27, 56.33, 65.24, 88.84, 106.96, 114.87, 121.06, 126.09, 129.17, 132.11, 144.45, 151.10, 155.45. Anal. calcd for C₁₆H₁₈ClN₃O₃: C 57.23, H 5.40, N 12.51; found C 57.41, H 5.45, N 12.45.

4-甲基-2-(2,2-二甲基-7-氯-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-(1,2,4-三唑-1-甲基)-1,3-二氧戊环(1e): 在 DMSO 中, 反应 16 h, 得黄色固体, 收率 47.7%. m.p. 74~76 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.16 (d, *J*=6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.54 (s, 6H, 2×CH₃), 3.08 (s, 2H, CH₂), 3.28 (dd, *J*=5.6, 8.0 Hz, 1H, OCH₂), 3.95 (dd, *J*=5.6, 8.0 Hz, 1H, OCH₂), 3.70~3.75 (m, 1H, OCH), 4.42 (s, 2H, NCH₂), 7.14 (s, 1H, C₆H₂-4-H), 7.30 (s, 1H, C₆H₂-6-H), 7.93 (s, 1H, triazole-5-H), 8.20 (s, 1H, triazole-3-H). Anal. calcd for C₁₇H₂₀ClN₃O₃: C 58.37, H 5.76, N 12.01; found C 58.30, H 5.82, N 11.94.

4-丙基-2-(2,2-二甲基-7-氯-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-(1,2,4-三唑-1-甲基)-1,3-二氧戊环(1f): 在 DMSO 中, 反应 16 h, 得黄色液体, 收率 36.8%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.88 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.20~1.40 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.52 (s, 6H, 2×CH₃), 3.73 (s, 2H, CH₂), 3.19 (dd, *J*=6.4, 7.2 Hz, 1H, OCH₂), 3.87 (t, *J*=7.2 Hz, 1H, OCH₂), 3.93~3.95 (m, 1H, OCH), 4.45 (s, 2H, NCH₂), 7.18 (s, 1H, C₆H₂-4-H), 7.37 (s, 1H, C₆H₂-6-H), 7.93 (s, 1H, triazole-5-H), 8.20 (s, 1H, triazole-3-H). Anal. calcd for C₁₉H₂₄ClN₃O₃: C 60.39, H 6.40, N 11.12; found C 60.46, H 6.47, N 11.08.

2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-

基)-2-(1,2,4-三唑-1-甲基)-1,3-二氧戊环(**1g**): 在 DMSO 中, 反应 10 h, 得米黄色固体, 收率 48.5%. m.p. 99~101 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.52 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 3.03 (s, 2H, CH_2), 3.74 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 3.83 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.50 (s, 2H, NCH_2), 6.86 (s, 1H, C_6H_2 -4-H), 6.91 (s, 1H, C_6H_2 -6-H), 7.96 (s, 1H, triazole-5-H), 8.22 (s, 1H, triazole-3-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 28.3, 43.2, 56.1, 56.7, 65.2, 88.0, 107.5, 108.6, 114.8, 128.0, 131.5, 144.3, 144.5, 147.7, 151.0. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$: C 61.62, H 6.39, N 12.68; found C 61.57, H 6.34, N 12.49.

4-甲基-2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-(1,2,4-三唑-1-甲基)-1,3-二氧戊环(**1h**): 在 DMSO 中, 反应 10 h, 得米黄色固体, 收率 71.1%. m.p. 107~109 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.08 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.52 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 3.03 (s, 2H, CH_2), 3.09 (dd, $J=6.8, 7.6$ Hz, 1H, OCH_2), 3.91 (dd, $J=6.8, 7.6$ Hz, 1H, OCH_2), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.09~4.14 (m, 1H, OCH), 4.47 (s, 2H, NCH_2), 6.88 (s, 1H, C_6H_2 -4-H), 6.92 (s, 1H, C_6H_2 -6-H), 7.95 (s, 1H, triazole-5-H), 8.21 (s, 1H, triazole-3-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 17.92, 28.00, 42.97, 55.63, 71.14, 72.32, 74.16, 87.84, 108.34, 109.50, 114.52, 114.57, 127.77, 131.77, 132.80, 144.02, 147.57. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$: C 62.59, H 6.71, N 12.17; found C 62.72, H 6.75, N 12.15.

4-丙基-2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-(1,2,4-三唑-1-甲基)-1,3-二氧戊环(**1i**): 在 DMF 中, 反应 12 h, 得黄色液体, 收率 38.8%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.82~1.28 (m, 7H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.40 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 3.00 (s, 2H, CH_2), 3.08 (dd, $J=6.4, 6.8$ Hz, 1H, OCH_2), 3.81 (dd, $J=6.4, 6.8$ Hz, 1H, OCH_2), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.88~3.91 (m, 1H, OCH), 4.51 (s, 2H, NCH_2), 6.81 (s, 1H, C_6H_2 -4-H), 6.89 (s, 1H, C_6H_2 -6-H), 7.92 (s, 1H, triazole-5-H), 8.35 (s, 1H, triazole-3-H). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$: C 64.32, H 7.29, N 11.25; found C 64.39, H 7.35, N 11.22.

2-(7-乙氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-(1,2,4-三唑-1-甲基)-1,3-二氧戊环(**1j**): 在 DMF 中, 反应 10 h, 得黄色固体, 收率 35.0%. m.p. 94~96 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.51 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 3.02 (s, 2H, CH_2), 3.74 (t, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.81 (t, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 4.11 (q, $J=6.8$ Hz, 2H, OCH_2), 4.50 (s, 2H, NCH_2), 6.86 (s, 1H, C_6H_2 -4-H), 6.89 (s, 1H, C_6H_2 -6-H), 7.97 (s, 1H, triazole-5-H), 8.22 (s, 1H, triazole-3-H); ^{13}C NMR (100 MHz,

CDCl_3) δ : 15.9, 29.7, 44.4, 57.8, 65.6, 66.2, 89.2, 108.6, 111.3, 115.7, 129.8, 132.6, 144.8, 149.3. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$: C 62.59, H 6.71, N 12.17; found C 62.73, H 6.77, N 12.10.

4-甲基-2-(7-乙氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-(1,2,4-三唑-1-甲基)-1,3-二氧戊环(**1k**): 在 DMF 中, 反应 11 h, 得黄色固体, 收率 36.1%. m.p. 92~93 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.07 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.51 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 3.02 (s, 2H, CH_2), 3.08 (dd, $J=6.0, 7.6$ Hz, 1H, OCH_2), 3.91 (dd, $J=6.0, 7.6$ Hz, 1H, OCH_2), 4.09~4.15 (m, 3H, $\text{OCH/OCH}_2\text{CH}_3$), 4.46 (s, 2H, NCH_2), 6.88 (s, 1H, C_6H_2 -4-H), 6.92 (s, 1H, C_6H_2 -6-H), 7.95 (s, 1H, triazole-5-H), 8.21 (s, 1H, triazole-3-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.8, 18.0, 28.3, 43.3, 57.1, 64.4, 71.4, 74.3, 87.7, 107.8, 110.1, 114.6, 128.3, 132.1, 132.8, 143.3, 148.1, 150.7. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$: C 63.49, H 7.01, N 11.69; found C 63.58, H 7.15, N 11.64.

4-丙基-2-(7-乙氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-(1,2,4-三唑-1-甲基)-1,3-二氧戊环(**1l**): 在 DMF 中, 反应 12 h, 得棕色液体, 收率 69.5%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.18~1.40 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.43 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.52 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 3.02 (s, 2H, CH_2), 3.15 (dd, $J=6.4, 7.2$ Hz, 1H, OCH_2), 3.89 (dd, $J=6.4, 7.2$ Hz, 1H, OCH_2), 3.95~3.98 (m, 1H, OCH), 4.12 (q, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.45 (s, 2H, NCH_2), 6.88 (s, 1H, C_6H_2 -4-H), 6.90 (s, 1H, C_6H_2 -6-H), 7.93 (s, 1H, triazole-5-H), 8.19 (s, 1H, triazole-3-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.8, 14.9, 19.3, 28.3, 35.3, 43.6, 57.4, 64.4, 70.1, 78.2, 87.7, 107.3, 110.4, 114.7, 128.3, 131.9, 132.8, 143.0, 147.8, 150.7. Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$: C 65.09, H 7.54, N 10.84; found C 65.26, H 7.60, N 10.80.

3.3 目标化合物的生物活性测试

对化合物 **1a**~**1l** 进行杀菌活性普筛, 分别测试了其对水稻纹枯病菌(*Rhizoctonia solani*)、黄瓜灰霉病菌(*Botrytis cinerea*)、油菜菌核病菌(*Sclerotinia sclerotiorum*)、小麦赤霉病菌(*Gibberella zeae*)、辣椒疫霉病菌(*Phytophthora capsici*)、烟草赤星病菌(*Alternaria alternata*)和小麦白粉病(*Blumeria graminis*) 7 种病菌的抑制活性. 小麦白粉病、水稻纹枯病为活体活性, 黄瓜灰霉病菌、油菜菌核病菌、小麦赤霉病菌、辣椒疫霉病菌、烟草赤星病菌为离体活性. 按文献[13]方法筛选杀菌活性.

References

- [1] Campbell, S.; David, M. D.; Woodward, L. A.; Li, Q. X. *Chemosphere* **2004**, *54*, 1155.
- [2] Pang, J. Y.; Xu, Z. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 25 (in Chinese).
(庞冀燕, 许遵乐, 有机化学, **2005**, *25*, 25.)
- [3] Xue, N. D. *J. Hunan Agric. Univ. (Nat. Sci.)* **2000**, *26*, 236 (in Chinese).
(薛南冬, 湖南农业大学学报(自然科学版), **2000**, *26*, 236.)
- [4] Brkic, D. V.; Vitorovic, S. L.; Gasic, S. M.; Neskovic, N. K. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2008**, *25*, 334.
- [5] Nagaraju, M.; Deepthi, E. G.; Ashwini, C.; Vishnuvardhan, M. V.; Lakshma, N. V.; Chandra, R.; Ramakrishna, S.; Gawali, B. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4314.
- [6] Wang, X. C.; Quan, Z. J.; Li, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 1089 (in Chinese).
(王喜存, 权正军, 李政, 有机化学, **2005**, *25*, 1089.)
- [7] Hu, A. X.; Dou, J.; Ye, J.; Shi, L.; Wu, Z. L. *CN 102786515*, **2012** [*Chem. Abstr.* **2012**, *158*, 11629].
- [8] Hu, A. X.; Wei, L.; Ye, J.; Shen, F.; Li, W.; Ou, X. M. *CN 103145700*, **2013** [*Chem. Abstr.* **2013**, *159*, 133919].
- [9] Hu, A. X.; Li, Q.; Fu, E. X.; Wu, Z. L.; Ou, X. M. *CN 103342703*, **2013** [*Chem. Abstr.* **2013**, *159*, 592774].
- [10] Tan, X. S. *M.S. Thesis*, Central China Normal University, Wuhan, **2000** (in Chinese).
(谭效松, 硕士论文, 华中师范大学, 武汉, **2000**.)
- [11] He, Q. X. *M.S. Thesis*, Hunan University, Changsha, **2009** (in Chinese).
(何奇喜, 硕士论文, 湖南大学, 长沙, **2009**.)
- [12] Luo, X. F.; Hu, A. X.; Wang, Y.; Ye, J.; Wang, X. G.; Ou, X. M. *Chem. J. Chin. Univ.* **2011**, *32*, 2800 (in Chinese).
(罗先福, 胡艾希, 王宇, 叶姣, 王晓光, 欧晓明, 高等学校化学学报, **2011**, *32*, 2800.)
- [13] Shen, F.; Hu, A. X.; Luo, X. F.; Ye, J.; Ou, X. M.; *Chin. J. Org. Chem.*, **2012**, *32*, 388 (in Chinese).
(沈芳, 胡艾希, 罗先福, 叶姣, 欧晓明, 有机化学, **2012**, *32*, 388.)
- [14] Borivoj, R.; Frankko-Filipasic, M. T. *US 3320286*, **1967** [*Chem. Abstr.* **1967**, *66*, 46319].
- [15] Brown, F. J.; Bernstein, P. R.; Cronk, L. A.; Dosset, D. L.; Hebbel, K. C.; Maduskuie Jr., T. P.; Shapiro, H. S.; Vacek, E. P.; Yee, Y. K. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 807.
- [16] Xu, L. Z.; Jian, F. F.; Niu, S. Y.; Jiang, Z. H. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2004**, *20*, 558.
- [17] Nicolai, S.; Erard, S.; Gonzalez, D. F.; Waser, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 384.
- [18] Baddeley, G.; Vickers, M. A. *J. Chem. Soc.* **1958**, *12*, 4665.

(Lu, Y.)