农药学学报, 2005, 7(2): 109-113
Chinese Journal of Pesticide Science

·研究论文·

1取代苯胺基-4, 4-二甲基-2-(1H-1, 2, 4-三唑-1基)-1-戊烯-3-酮的合成及其生物活性

于海波, 郭湘云, 汪清民*, 陈 莉, 成俊然, 黄润秋

(南开大学 元素有机化学国家重点实验室, 元素有机化学研究所, 天津 300071)

摘 要: 为寻找高活性的烯基三唑类杀菌剂, 利用 1-二甲氨基-4, 4-二甲基-2-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-1-戊烯-3-酮与取代苯胺进行亲核取代反应, 合成了一系列新型 1-取代苯胺基-4, 4-二甲基-2-(1H-1, 2, 4-三唑-1基)-1-戊烯-3-酮化合物, 其结构经元素分析、核磁共振氢谱确认。由 ^{1}H NMR 分析结果推测该类化合物 E 式构型为优势产物。初步生物活性测试结果表明, 化合物 **1n** (取代基 R = 3-OCH_3)在 50 μg/mL 浓度下对葡萄白腐菌 Coniothyrium diplodiella、黄瓜黑星菌 Cladosporium cucumerinum 等的抑制率均达到 100%; 在 10 μg/mL 浓度下对促进黄瓜子叶生根的活性达到 155.2%。

关键词: 苯胺; 亲核取代; 1H-1, 2, 4-三唑; 生物活性
中图分类号: O621; O626.42 **文献标识码**: A **文章编号**: 1008-7303(2005)02-0109-05

Synthesis and Bioactivity of 1-Substituted anilino-4, 4-dimethyl-2-(1H-1, 2, 4-triazol-1-yl)-1-penten-3-one

YU Hai-bo, GUO Xiang-yun, WANG Qing-min*,
CHEN Li, CHENG Jun-ran, HUANG Run-qiu

(State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, Institute of Elemento-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China)

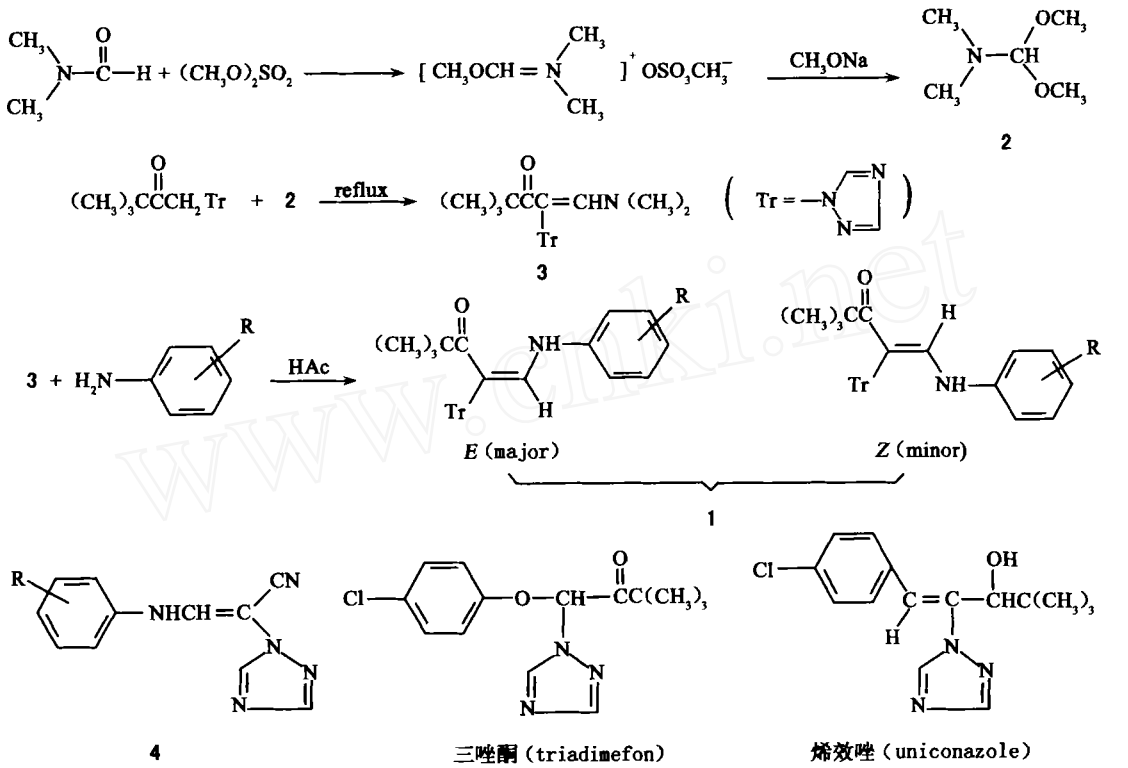
Abstract: In order to search for the active alkenyl triazole fungicide, a series of novel 1-substituted anilino-4, 4-dimethyl-2-(1H-1, 2, 4-triazol-1-yl)-1-penten-3-ones were synthesized with good yields by the nucleophilic reaction of substituting anilines with 1-(N, N-dimethylamino-)-4, 4-dimethyl-2-(1H-1, 2, 4-triazol-1-yl)-1-penten-3-one. Their structure were confirmed by elemental analysis and ^{1}H NMR. The result of ^{1}H NMR showed that E-configuration were predominant products. The preliminary biological tests indicated that the relative inhibition rate of compound **1n** (R = 3-OCH_3) to Coniothyrium diplodiella and Cladosporium cucumerinum were all 100% at the concentration of 50 μg/mL, and its relative promote to cucumber root is 155.2%.

Key words: aniline; nucleophilic substitution; 1H-1, 2, 4-triazole; bioactivity

收稿日期: 2004-10-21; **修回日期**: 2004-12-07.
作者简介: 于海波(1978-), 男, 博士研究生, 主要从事新农药创制基础研究; *通讯作者: 汪清民(1970-), 男, 博士, 教授, 主要从事新农药创制基础研究. **联系电话**: 022-23504229; E-mail: wang98h@263.net

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

烯基三唑衍生物具有多种生物活性,已成功开发了优良的农用杀菌剂烯唑醇(diniconazole)、植物生长调节剂烯效唑(uniconazole)和抑芽唑(triapenthenol)等农药品种。近年来对烯基三唑化合物的结构优化和生物活性的研究仍十分活跃[1~4]。本研究小组在以前的工作中[3]发现化合物 4具有很好的杀菌活性。为寻找新型结构的先导化合物,笔者利用生物电子等排原理将三唑酮(triadimefon)与烯效唑的活性片段进行拼接,并在分子中插入 N原子,设计合成了一系列 15个 β-芳胺取代三唑基烯酮化合物(1),本文报道该类化合物的合成、结构鉴定及生物活性。目标化合物的合成路线如下:



1 实验部分

1.1 仪器与试剂

AC-P200型核磁共振仪(BRUKER)(TMS为内标,$CDCl_3$为溶剂);MT-3型 C/H/N元素自动分析仪(Yanaco CHN CORDER,美国);Shimadzu-IR435型红外光谱仪(KBr压片法);Polaris-Q型 GC-MS分析仪(Thermofinnigan);X-4数字显微熔点仪(北京泰克仪器厂,温度计未校正);柱层析(200~300目硅胶,青岛海洋化工厂);其他试剂均为市售产品(分析纯),用时经常规处理。

1.2 中间体的合成

1.2.1 中间体 2的合成 按文献[5]方法合成,产物为无色液体,b.p. 104~106℃,收率 65%(文献值 65%)。^{1}H NMR($CDCl_3$),δ: 2.18[s, 6H, N-$(CH_3)_2$]; 3.20(s, 6H, -OCH_3); 4.30(s, 1H, CH-N)。

1.2.2 中间体 3的合成 在 100 mL四口瓶中加入 α-三唑基噘哪酮(0.15 mol)和中间体 2(0.195 mol),搅拌下加热回流 5 h,将反应体系的温度从 100℃降至 85℃左右,改为蒸馏装置,控制温度和蒸馏速度,将生成的甲醇蒸出。在反应体系温度为 100℃左右下,维持反应 1 h。100℃下减压蒸出生成的甲醇和过量的中间体 2,得金黄色粘稠物 32.2 g,收率 96.7%。放置固化得到金黄色固体。^{1}H NMR($CDCl_3$),δ: 1.01(s, 9H, Bu-t); 2.62[s, 6H, N$(CH_3)_2$]; 7.69(s, 1H, CH=); 8.03(s, 1H, Tr-H); 8.06(s, 1H, Tr-H)。

1.3 目标化合物 1的合成

在 50 mL三口瓶中加入中间体 3(0.01 mol)、取代苯胺(0.01 mol)、冰醋酸 5 mL,25℃下搅拌

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

反应 4 h,加入 10 mL 水,用二氯甲烷萃取 (10 mL ×3),合并有机相,水洗一次后用质量分数为 5% 的 $NaHCO_3$洗涤,再水洗至中性,无水 $MgSO_4$干燥,脱溶,得浅黄色粉末,柱层析 (乙酸乙酯-石油醚 =1∶2,体积比)得到白色晶体,收率 86%～95%。化合物的物理常数、元素分析和 ^{1}H NMR数据见表 1和表 2。

2　结果与讨论

2.1　合成方法

在制备目标化合物 **1**的关键步骤中,采用冰醋酸为质子化试剂,使中间体 **3**上的二甲氨基质子化,提高其 α位碳原子的电正性,有利于弱亲核试剂取代苯胺的进攻。实验中发现,R对反应有一定的影响,当 R为强吸电子取代基,如:硝基、羰基或 2,6位同时有取代基时反应不能进行。

2.2　目标化合物的结构表征

由于取代苯胺中的氨基氢易于同反应底物 **3**结构中的羰基形成氢键,使得苯胺主要从较易形成 E式构型的方向进行亲核取代,因此推测优势构象产物为 E式构型。通过 ^{1}H NMR进一步确证,目标化合物的叔丁基以双单峰形式出现,主要是由于化合物中存在双键,所得产物为 Z、E体的混合物,其中 E体较容易形成分子内氢键,叔丁基与苯环在空间位置上比较接近,使得叔丁基受苯环屏蔽作用,化学位移出现在较高场,反之 Z体叔丁基化学位移出现在较低场。由叔丁基的峰面积比可以计算出 E、Z体的比例,从所得数据 (表 2)可以看出 E体为优势产物。化合物 **1f**的红外光谱显示,在 3 436 cm^{-1}处存在 NH的宽吸收带,分子中的 C=O的伸缩振动表现在 1 670 cm^{-1}。化合物 **1a**的质谱图主要有以下碎片离子峰: m/z = 304 (M^+), 247 (基峰), 219, 150, 111, 85, 77。

Table **1**　Physical properties and elemental analysis of compounds **1**

Compd.	R	M. p. /℃	Yield (%)	Elemental analysis (%, Calcd.)		
				C	H	N
1a	4-Cl	132～135	91	59.12 (59.11)	5.58 (5.62)	18.20 (18.38)
1b	3-Cl	104～106	91	59.22 (59.11)	5.69 (5.62)	18.25 (18.38)
1c	2-Cl	173～174	94	59.31 (59.11)	5.41 (5.62)	18.11 (18.38)
1d	H	119～121	90	66.52 (66.65)	6.50 (6.71)	20.74 (20.72)
1e	2,3-Cl_2	164～166	93	52.87 (53.11)	4.59 (4.75)	16.28 (16.52)
1f	3,4-Cl_2	158～159	86	53.10 (53.11)	4.59 (4.75)	16.41 (16.52)
1g	2,4-Cl_2	124～126	95	53.34 (53.11)	4.74 (4.75)	16.56 (16.52)
1h	4-CH_3	119～121	90	67.62 (67.58)	7.04 (7.09)	19.75 (19.70)
1i	2-CH_3	148～150	91	67.66 (67.58)	7.05 (7.09)	19.69 (19.70)
1j	3-CH_3-6-F	158～160	91	63.72 (63.56)	6.41 (6.33)	18.70 (18.53)
1k	4-CH_3-5-F	112～114	88	63.65 (63.56)	6.41 (6.33)	18.65 (18.53)
1l	3-CF_3	120～122	95	56.95 (56.80)	4.76 (5.06)	16.77 (16.56)
1m	4-Ph	131～132	92	72.68 (72.81)	6.18 (6.40)	16.23 (16.17)
1n	3-OCH_3	118～120	94	63.80 (63.98)	6.76 (6.71)	18.40 (18.65)
1o	2,5-F_2	161～163	95	58.71 (58.82)	5.29 (5.26)	18.34 (18.29)

2.3　目标化合物的生物活性

采用活体小株法[6],对合成的部分新化合物进行小麦锈病 *Puccinia glumarum* 杀菌活性测试。结果表明,化合物 **1k**在 500 μg/mL 时对小麦锈病的抑制率为 80% (见表 3)。平皿法[7]的测试结果表明,化合物 **1n**在 50 μg/mL时对葡萄白腐菌 *Coniothyrium diplodiella*、黄瓜黑星菌 *Cladosporium cucumerinum*、油菜菌核菌 *Sclerotinia sclerotiorum*、花生褐斑菌 *Cercospora arachidicola*的抑菌率均达到 100% (见表 4)。另外化合物 **1n**在 10 μg/mL时对黄瓜子叶生根[8]的抑制率为 155.2%,达到 A级 (见表 5)。

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

Table 2 ^{1}H NMR data of compounds **1**

Compd.	^{1}H NMR (CDCl$_3$/TMS), δ
1a	0.98, 1.32 (2s, 9H, E, Z-t-Bu, E/Z=7.58∶1); 6.96, 7.00 (d, 1H, CH=); 7.24～7.35 (m, 4H, C_6H_4); 8.09 (s, 1H, Tr-H); 8.18 (s, 1H, Tr-H); 11.87, 11.91 (d, 1H, NH)
1b	0.98, 1.33 (2s, 9H, E, Z-t-Bu, E/Z=7.03∶1); 7.05～7.23 (m, 5H, C_6H_4, CH=); 8.08 (s, 1H, Tr-H); 8.21 (s, 1H, Tr-H); 11.89, 11.92 (d, 1H, NH)
1c	1.01, 1.36 (2s, 9H, E, Z-t-Bu, E/Z=7.45∶1); 6.93, 6.96 (d, 1H, CH=); 7.05～7.23 (m, 4H, C_6H_4); 8.08 (s, 1H, Tr-H); 8.21 (s, 1H, Tr-H); 11.87, 11.91 (d, 1H, NH)
1d	1.35, 1.62 (2s, 9H, E, Z-t-Bu, E/Z=5.54∶1); 7.02, 7.05 (d, 1H, CH=); 7.08～8.23 (m, 5H, C_6H_5); 8.55 (s, 1H, Tr-H); 8.58 (s, 1H, Tr-H); 11.90, 11.93 (d, 1H, NH)
1e	1.00, 1.34 (2s, 9H, E, Z-t-Bu, E/Z=7.37∶1); 7.16～7.24 (m, 4H, CH=, C_6H_4); 8.10 (s, 1H, Tr-H); 8.30 (s, 1H, Tr-H); 12.10, 12.14 (d, 1H, NH)
1f	0.98, 1.32 (2s, 9H, E, Z-t-Bu, E/Z=12.1∶1); 7.32, 7.41 (d, 1H, CH=); 6.90～7.27 (m, 3H, C_6H_3); 8.08 (s, 1H, Tr-H); 8.16 (s, 1H, Tr-H); 11.87, 11.91 (d, 1H, NH)
1g	1.00, 1.34 (2s, 9H, E, Z-t-Bu, E/Z=7.15∶1); 7.08, 7.11 (d, 1H, CH=); 7.23～7.42 (m, 3H, C_6H_3); 8.11 (s, 1H, Tr-H); 8.20 (s, 1H, Tr-H); 12.20, 12.24 (d, 1H, NH)
1h	0.98, 1.32 (2s, 9H, E, Z-t-Bu, E/Z=7.21∶1); 2.28 (s, 3H, CH_3); 6.91, 6.95 (d, 1H, CH=); 7.09～7.36 (m, 4H, C_6H_4); 8.05 (s, 1H, Tr-H); 8.16 (s, 1H, Tr-H); 11.80, 11.83 (d, 1H, NH)
1i	0.99, 1.36 (2s, 9H, E, Z-t-Bu, E/Z=9.10∶1); 2.39 (s, 3H, CH_3); 6.93, 6.96 (d, 1H, CH=); 7.07～7.36 (m, 4H, C_6H_4); 8.09 (s, 1H, Tr-H); 8.17 (s, 1H, Tr-H); 11.87, 11.91 (d, 1H, NH)
1j	0.98, 1.32 (2s, 9H, E, Z-t-Bu, E/Z=7.82∶1); 2.28 (s, 3H, CH_3); 6.91, 6.95 (d, 1H, CH=); 7.09～7.36 (m, 3H, C_6H_3); 8.05 (s, 1H, Tr-H); 8.16 (s, 1H, Tr-H); 11.80, 11.83 (d, 1H, NH)
1k	1.00, 1.35 (2s, 9H, E, Z-t-Bu, E/Z=10.6∶1); 2.23 (s, 3H, CH_3); 6.73, 6.74 (d, 1H, CH=); 6.76～7.33 (m, 3H, C_6H_3); 8.09 (s, 1H, Tr-H); 8.17 (s, 1H, Tr-H); 12.03, 12.06 (d, 1H, NH)
1l	1.00, 1.33 (2s, 9H, E, Z-t-Bu, E/Z=4.58∶1); 7.23, 7.25 (d, 1H, CH=); 7.29～7.51 (m, 4H, C_6H_4); 8.11 (s, 1H, Tr-H); 8.20 (s, 1H, Tr-H); 12.10, 12.13 (d, 1H, NH)
1m	1.03, 1.29 (2s, 9H, E, Z-t-Bu, E/Z=16.4∶1); 7.18, 7.22 (d, 1H, CH=); 7.29～7.65 (m, 9H, C_6H_5, C_6H_4); 8.09 (s, 1H, Tr-H); 8.18 (s, 1H, Tr-H); 11.87, 11.91 (d, 1H, NH)
1n	1.00, 1.35 (2s, 9H, E, Z-t-Bu, E/Z=7.17∶1); 2.28 (s, 3H, OCH_3); 6.58, 6.62 (d, 1H, CH=); 6.64～7.25 (m, 4H, C_6H_4); 8.10 (s, 1H, Tr-H); 8.29 (s, 1H, Tr-H); 11.85, 11.88 (d, 1H, NH)
1o	0.97, 1.33 (2s, 9H, E, Z-t-Bu, E/Z=6.60∶1); 6.82～7.43 (m, 4H, CH=, C_6H_3); 8.04 (s, 1H, Tr-H); 8.14 (s, 1H, Tr-H); 11.86, 11.90 (d, 1H, NH)

Table 3 Inhibition rate to *Puccinia glumarum* of some title compounds (in vivo) (500 μg/mL)

Compd.	**1a**	**1b**	**1c**	**1d**	**1e**	**1f**	**1g**	**1h**	**1i**	**1j**	**1k**	**1l**	**1m**	**1n**
Inhibition rate (%)	0	10	30	0	0	10	20	0	0	20	80	30	10	10

Table 4 Fungicidal activity of some title compounds (in vitro) (50 μg/mL)

Compd.	Inhibition rate (%)					
	Cercospora beticola	*Phoma asparagi*	*Coniothyrium diplodiella*	*Cladosporium cucumerinum*	*Sclerotinia sclerotiorum*	*Cercospora arachidicola*
1a	22.2	58.3	73.9	25.0	58.8	53.8
1d	33.3	50.0	30.4	25.0	11.7	53.8
1e	33.3	8.3	78.2	25.0	58.8	53.8
1n	33.3	50.0	100	100	100	100

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

Table 5　Plant growth regulating activity data of some title compounds (10 μg/mL)

Compd.	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i	1j	1k	1l	1m	1n
Cucumber root (Inhibition rate, %)	81.8	81.8	42.0	98.8	13.6	14.8	19.3	2.3	3.4	8.0	3.4	121.6	2.3	155.2

参考文献:

[1] LI Zheng-ming (李正名), HUANG Zhen-nian (黄震年). α羰基-α-(1H-1, 2, 4三唑-1基)乙烯基芳基酮衍生物的合成及生物活性的研究 [J]. Chem J Chin Univ (高等学校化学学报), 1995, 16(10): 1555-1558.

[2] Kagawa T, Kodama H, Gotto Y, et al. Preparation of triazole derivatives as antimycotic [P]. WO 9933826, 1999-07-08.

[3] LI Yang-zhou (李扬州), GUO Xiang-yun (郭湘云), CHENG Jun-ran (成俊然). α-(1H-1, 2, 4三唑-1基)β芳胺取代丙烯腈的合成及生物活性 [J]. Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Nankaiensis [南开大学学报(自然科学版)], 2002, 35(3): 11-14.

[4] DING Ming-wu (丁明武), SHI De-qing (石德清), XIAO Wen-jing (肖文精), et al. Wittig反应研究——1H-(1H-1, 2, 4三唑-1基)-6-芳基-5-己烯基芳(烷)基酮的合成与生物活性 [J]. Chem J Chin Univ (高等学校化学学报), 1995, 16(9): 1396-1399.

[5] ZHANG Hai-feng (张海峰), LI Yuan (李媛), WANG Zhao-yu (王昭煜). N, N二甲基甲酰胺二甲基缩醛在有机合成中的应用 [J]. Chemical Reagent (化学试剂), 1990, 12(1): 35-39.

[6] ZHENG Qiao-lan (郑巧兰), ZHANG Zu-xin (张祖新), ZHOU Zheng-hong (周正洪). 新三唑类化合物 P-4对小麦叶锈菌活体生物活性的研究 [J]. Plant Protection (植物保护), 1997, 23(5), 25-28.

[7] CHEN Nian-chun (陈年春). Bioassay Technology for Pesticides (农药生物技术测定) [M]. Beijing (北京): Beijing Agricultural University Press (北京农业大学出版社), 1991. 161-162.

[8] ZHAO Zhong-ren (赵仲仁), WU Zhen-liang (武振亮), ZHENG Qiao-lan (郑巧兰). 滤纸法在植物激素活性物质测定中的应用 [J]. Chin Bull Bot (植物学通报), 1988, 5(1): 57-59.

(Ed. JIN SH)

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net