

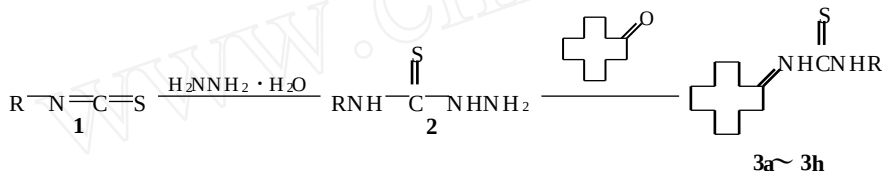
具杀菌活性的N-取代环十二酮缩氨基硫脲的合成

金淑惠 陈莉 张振业 梁晓梅 王志强 王道全

(中国农业大学应用化学系 农药化学及农药使用技术农业部重点开放实验室 北京 100094)

关键词 大环; 缩氨基硫脲; 合成; 杀菌活性

阿维菌素及其衍生物在农药上的应用, 推动了大环化合物作为农药的研究, 但由于阿维菌素结构复杂, 合成困难, 价格昂贵等因素, 使其实际应用受到限制。现已发现许多结构简单的十二员环化合物具有很好的杀菌、杀虫活性^[1~3]。另一方面的研究表明, 许多缩氨基硫脲类衍生物具有较好的杀菌活性^[4, 5]。根据人工合成大环农药的结构特点, 在大环的结构中引入某些已知活性基团, 往往可以发现性能优良的新化合物。将十二员环与缩氨基硫脲拼接, 预计可以得到具有较好生物活性的化合物。以石油化工产品环十二酮为原料, 设计如下路线合成目标化合物:



1 实验部分

1.1 仪器和试剂

Shimadzu IR 435 型红外光谱仪 (KBr 压片法); Bruker DPX 300 B 型核磁共振仪 (CDCl₃ 作溶剂, TMS 为内标); SF 02 型元素分析仪; Yanagimoto MFG. CO 熔点仪, 温度计未经校正。所用试剂均为市售 AR 或 CP 级试剂。

1.2 中间体的合成

1.2.1 取代异硫氰酸酯 1 的合成 参照文献[6]方法合成。

1.2.2 N-取代氨基硫脲 2 的合成 参照文献[7]方法合成。

1.3 目标化合物 3a~3h 的合成

50 mL 三口瓶中, 加入 6 mmol N-取代氨基硫脲, 6 mmol 环十二酮及 20 mL 无水乙醇, 搅拌下加热回流 12 h。静置, 冷却, 析出固体粗产物。过滤, 洗涤, 干燥, 用氯仿抽提, 脱溶, 乙醇重结晶, 得目标化合物。

2 结果与讨论

2.1 合成方法

选用环十二酮与 N-取代氨基硫脲的缩合反应合成了所有的目标化合物, 其优点在于反应进行得比较完全, 经检测反应粗产物中已基本没有原料环十二酮的存在, 只是粗产物的提纯比较困难, 因而损失较大, 影响了产率。本实验所得目标化合物全部经过 IR, ¹H NMR, ¹³C NMR

及元素分析的确证, 数据见表 1、表 2。

表 1 化合物 3a~ 3h 的理化常数及元素分析数据

Table 1 Physicochemical data and elemental analysis of compounds 3a~ 3h

化合物 Compd	R	分子式 Formula	熔点/°C m. p.	收率(%) Yield	元素分析(%, 计算值) Elemental analysis (%, Calcd)		
					C	H	N
3a	2-甲氧苯基	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₂ S	170.0~171.0	76	66.44(66.42)	8.64(8.58)	11.63(11.66)
3b	4-甲氧苯基	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₂ S	115.0~115.5	60	66.44(66.24)	8.64(8.62)	11.63(11.58)
3c	3-乙氧苯基	C ₂₁ H ₃₁ N ₃ O ₂ S	115.5~116.8	71	67.16(67.11)	8.86(8.89)	11.20(11.22)
3d	4-氯苯基	C ₁₉ H ₂₈ ClN ₃ S	145.0~145.5	61	62.35(62.20)	7.71(7.65)	11.48(11.38)
3e	2,4-二甲苯基	C ₂₁ H ₃₃ N ₃ S	113.5~114.0	83	70.19(69.95)	9.26(9.17)	11.71(12.32)
3f	3,4-二甲苯基	C ₂₁ H ₃₃ N ₃ S	141.0~142.0	74	70.19(70.03)	9.26(9.27)	11.71(11.96)
3g	2,5-二甲苯基	C ₂₁ H ₃₃ N ₃ S	132.5~133.0	72	70.19(70.14)	9.26(9.33)	11.71(11.75)
3h	2-溴苯基	C ₁₉ H ₂₈ BrN ₃ S	128.0~128.5	62	55.60(55.90)	6.88(6.88)	11.24(11.29)

表 2 化合物 3a~ 3h 的 ¹H NMR 数据

Table 2 ¹H NMR data of compounds 3a~ 3h

化合物 Compd	¹ H NMR, δ
3a	1.35~1.90(m, 22H, M-H), 3.95(m, 3H, Ar-OCH ₃), 6.95~7.20(s, 3H, Ar-H), 8.70(s, 1H, Ar-H), 9.02(s, 1H, -NH-), 10.20(s, 1H, -NH-)
3b	1.32~2.50(m, 22H, M-H), 3.86(m, 3H, Ar-OCH ₃), 6.95~7.00(m, 2H, Ar-H), 7.50~7.60(m, 2H, Ar-H), 8.65(s, 1H, -NH-), 9.15(s, 1H, -NH-)
3c	1.35~2.55(m, 25H, M-H + Ar-OC ₂ H ₅), 4.10(m, 2H, Ar-OC ₂ H ₅), 6.78~7.60(m, 4H, Ar-H), 8.70(s, 1H, -NH-), 9.25(s, 1H, -NH-)
3d	1.25~2.45(m, 22H, M-H), 7.30~7.77(m, 4H, Ar-H), 8.70(s, 1H, -NH-), 9.25(s, 1H, -NH-)
3e	1.32~2.45(m, 28H, M-H + Ar-(CH ₃) ₂), 7.02~7.10(m, 2H, Ar-H), 7.65(m, 1H, Ar-H), 8.65(s, 1H, -NH-), 9.05(s, 1H, -NH-)
3f	1.30~2.45(m, 28H, M-H + Ar-(CH ₃) ₂), 7.15(m, 1H, Ar-H), 7.40~7.50(m, 2H, Ar-H), 8.68(s, 1H, -NH-), 9.20(s, 1H, -NH-)
3g	1.35~2.45(m, 28H, M-H + Ar-(CH ₃) ₂), 7.00~7.25(m, 2H, Ar-H), 8.70(m, 1H, Ar-H), 8.70(s, 1H, -NH-), 9.15(s, 1H, -NH-)
3h	1.25~2.50(m, 22H, M-H), 7.10~7.65(m, 3H, Ar-H), 8.70~8.80(m, 2H, Ar-H, -NH-), 8.90(s, 1H, -NH-)

注: ¹H NMR 中 M 表示十二员环

Note: M is dodecacyclic in ¹H NMR

目标化合物的红外光谱图中均有 2910、2850 及 1430cm⁻¹ 的吸收峰, 是十二员环中亚甲基的 C-H 伸缩及变形振动; 在 3200~3300cm⁻¹ 均有 N-H 伸缩振动及在 3010~3100cm⁻¹ 有芳环 C-H 的伸缩振动等。在 ¹H NMR 中, 环十二烷基氢大部分都在高场, δ 为 1.00~2.00, 只是 C2 和 C12 上的 4 个氢, 其 δ 移向较低场。但由于十二员环在空间并不是完全平面对称构象, 因而 C2、C12 在空间所处的位置有差异, 表现为两个 CH₂ 的多重叠峰, δ 在 1.9~2.7 之间。目标化合物的 ¹³C NMR 中, 大环 C 化学位移在 36 以下, 与杂环相连的 2 位 C 在 172~177 之间, 与 N

相连的芳基 C 在 145 左右。

在合成目标化合物时,我们还利用了环十二酮脲与异硫氰酸酯的加成反应,结果只得到了烷基取代的产物,而未能得到芳环上有取代基的目标化合物。从理论上讲以上两个反应只是反应的顺序不同,应该都很容易发生。Landquist 也曾报道,苯基异硫氰酸酯与六员环的脲低温下在乙醇中反应,可顺利得到相应的缩氨基硫脲^[8]。分析其原因可能是由于大环化合物空间位阻较大,使反应活性下降,而烷基取代异硫氰酸酯比芳基取代的更容易与环十二酮脲作用,可能是由于芳基异硫氰酸酯中苯环与 N = C 双键共轭,形成大 π 键而使其结构稳定,导致其反应性更低。

2.2 杀菌活性

参照文献[9]初步测定了化合物 3a~3h 的杀菌活性。结果表明,所有目标化合物(50 mg/L)对棉花红腐病都表现出较好的活性(抑制率 55~94%)。此外,化合物 3a~3h 对棉花立枯病(*Rhizoctonia solani*)、棉花枯萎病(*Veticillium dahliae*)也具有一定的杀菌活性,其中 3b 在 50 mg/L 可抑制立枯菌体生长达 70%。对此类化合物的进一步研究正在进行中,详细生测数据将另文报道。

参 考 文 献

- 1 林郁,农药应用大全,北京:中国农业出版社,1989,341
- 2 Pippin W. H., US 3 742 044
- 3 Akers A., *Pest Sci*, 1992, 31(4): 521~528
- 4 West D. X., *J. Med. Chem.*, 1992, 35(17): 3135~3140
- 5 Silvestra C., *Polyhedron*, 1995, 14: 2189~2200
- 6 王道全,李良助,张滂,中国科学B, 1986: 476~483
- 7 Tisler M., *Croat Chem. Acta*, 1956, 28: 147~154
- 8 Landquist J. K., *J. Chem. Soc (C)*, 1970: 323~324
- 9 陈年春,农药生物测定技术,北京:中国农业大学出版社,1991: 161~162

SYNTHESIS OF N-SUBSTITUTED CYCLODODECANONE THIOSEMICARBAZONE POSSESSING FUNGICIDAL ACTIVITY

Jin Shuhui Chen Li Zhang Zhenye Liang Xiaomei Wang Zhiqiang Wang Daoquan

(Key Laboratory of Pesticide Chemistry and Application Technology;

Department of Applied Chemistry, China Agricultural University, Beijing 100094)

Abstract Eight new title compounds (3a~3h) were synthesized and their structures confirmed by IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR and elemental analysis. Preliminary bioassay showed that compounds 3 have some fungicidal activity.

Key words Macrocyclic compound; Thiosemicarbozone; Synthesis; Fungicidal activity