

取代苯甲醛肟羧酸酯的合成及生物活性研究

VI. 4-二甲氨基苯甲醛肟酯的合成及生物活性

马军安 黄润秋* 柴有新

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

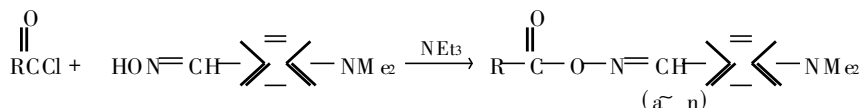
关键词 苯甲醛肟酯, 合成, 生物活性

中图分类号: O626. 21

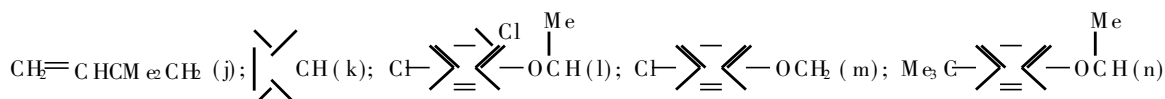
文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2002)02-0176-03

肟酯(肟)类化合物具有较为广泛的生物活性, 在新农药创制过程中, 肟常被用作分子设计的有效基团. 前文^[1~3]我们合成了具有环丙烷结构的拟除虫菊酯苯甲醛肟酯, 其中苯甲醛肟 4 位为二甲氨基取代的化合物呈现较好的杀虫、杀菌和抗植物病毒活性. 本文以环丙烷羧酸 4-二甲氨基苯甲醛肟酯为先导结构, 根据生物等排性选用多种脂肪(直链、支链、脂环)酸对肟酯的环丙烷羧酸组分进行结构修饰, 合成了一系列标题化合物. 化合物结构经¹H NMR 和元素分析确认. 生物活性测试表明, 部分化合物具有良好的杀虫或杀菌活性. 合成反应如下:



R: Me(a); Et(b); ClCH₂CH₂(c); ClCH₂(d); ClCH₂CH₂CH₂(e); MeCClH(f); Me₂CH(g); Me₂CHCH₂(h); CH=CM e(i);



仪器与试剂: 采用 Yanaco MP-500 型熔点仪, 温度计未经校正; Bruker AC-P200 型核磁共振仪, TMS 为内标, CDCl₃ 或 DMSO 为溶剂; Shimadzu-IR435 型红外光谱仪(KBr 压片); Yanaco MT-3 型 C/H/N 自动分析仪. 所用试剂除特别说明外, 均为分析纯.

目标化合物(以化合物 h 为例)合成: 在 50 mL 四口烧瓶中加 0.50 g (3.0 mmol) 4-二甲氨基苯甲醛肟, 5 mL 四氢呋喃, 0.36 g (3.6 mmol) 三乙胺, 冰水浴冷却至 0~5℃, 滴加溶有 0.41 g (3.6 mmol) 异戊酰肟氯的 5 mL 无水四氢呋喃溶液, 10 min 加毕. 室温搅拌至肟酯反应完全(1.2 h). 加 20 mL 水、30 mL 乙酸乙酯于反应混合物终止反应. 移至分液漏斗分液得有机相, 水洗, 10% NaHCO₃ 洗涤, 再水洗至中性, 加无水硫酸镁干燥, 减压脱除溶剂得粗品. 用石油醚重结晶得 0.64 g 产物, 收率 86.0%, 熔点 71~72℃. 其它目标化合物采用类似方法合成. 酰肟和肟酯参考文献[4, 5]方法合成.

杀虫活性实验: a) 对亚洲玉米螟 (*Ostrinia nubilalis*) 初孵幼虫采用液膜法, 用丙酮将待测药样稀释到所需浓度; 再将一定量药液均匀涂于小玻璃瓶内, 待溶剂挥发后, 把玉米螟幼虫接入瓶内. b) 对淡色尖音库蚊 (*Culex pipines*) 幼虫采用浸液法, 用丙酮将待测药样稀释到所需浓度, 用截头毛笔蘸取药液浸渍蚊幼虫. 24 h 后分别记录死亡虫数, 以丙酮处理为对照.

平皿离体含毒介质菌块法杀菌活性实验: 培养皿中培养基药样质量浓度 50 mg/L, 再做空白对照, 每皿放 2 块直径 5 mm, 菌龄 5 d 的菌丝块, 28℃ 恒温箱内培养 24 h, 通过测量菌落直径, 观察化合物对棉花立枯病菌 (*Rhizoctonia solani*)、苹果轮纹病菌 (*Physalospora pivicola nose*) 抗菌活性(相对抑制率).

$$\text{病菌相对抑制率} = \frac{\text{空白对照平均菌落直径} - \text{药样处理平均菌落直径}}{\text{空白对照平均菌落直径}} \times 100\%$$

2001-08-30 收稿, 2001-11-12 修回

国家自然科学基金资助课题 (29832050)

通讯联系人简介: 黄润秋, 男, 教授, 博士生导师; E-mail: rqhuang@163.com; 主要从事有机化学和农药学方面的研究

结果与讨论

获得的化合物实验和分析数据分别见表 1和表 2

表 1 化合物的熔点、收率和元素分析数据

Table 1 Mp, yield and elemental analysis data of compounds							
Compd.	Formula	mp / $^{\circ}\text{C}$	Yield /%	Elemental analysis (Calcd.) /%			
				C	H	N	
a	C ₁₁ H ₄ N ₂ O ₂	104~ 105	63. 6	63. 95(64. 05)	6. 85(6. 84)	13. 64(13. 58)	
b	C ₁₂ H ₆ N ₂ O ₂	125~ 126	74. 4	65. 46(65. 43)	7. 25(7. 32)	12. 55(12. 72)	
c	C ₁₂ H ₅ ClN ₂ O ₂	95~ 96	70. 8	56. 59(56. 58)	5. 91(5. 74)	11. 25(11. 00)	
d	C ₁₁ H ₃ ClN ₂ O ₂	130~ 132	78. 0	54. 84(54. 88)	5. 13(5. 41)	11. 50(11. 64)	
e	C ₁₁ H ₂ Cl ₂ N ₂ O ₂	113~ 114	78. 4	47. 81(48. 00)	4. 10(4. 36)	9. 99(10. 18)	
f	C ₁₂ H ₅ ClN ₂ O ₂	97~ 98	85. 1	56. 42(56. 58)	5. 55(5. 94)	10. 94(11. 10)	
g	C ₁₃ H ₈ N ₂ O ₂	94~ 95	86. 2	66. 50(66. 64)	7. 48(7. 74)	11. 51(11. 96)	
h	C ₁₄ H ₈ N ₂ O ₂	71~ 72	86. 0	67. 44(67. 71)	8. 01(8. 12)	11. 20(11. 28)	
i	C ₁₃ H ₆ N ₂ O ₂	118~ 119	84. 7	67. 14(67. 21)	6. 85(6. 94)	11. 86(12. 06)	
j	C ₁₆ H ₂ N ₂ O ₂	72~ 73	71. 7	69. 77(70. 04)	8. 06(8. 08)	9. 80(10. 21)	
k	C ₁₅ H ₈ N ₂ O ₂	103~ 104	88. 2	68. 99(69. 00)	7. 80(7. 74)	10. 47(10. 76)	
l	C ₁₈ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₃	96~ 98	78. 0	56. 50(56. 69)	4. 60(4. 72)	7. 45(7. 35)	
m	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₂ O ₃	94~ 96	78. 7	61. 53(61. 45)	5. 05(5. 11)	8. 25(8. 42)	
n	C ₂₂ H ₈ N ₂ O ₃	110~ 112	84. 8	71. 34(71. 74)	7. 35(7. 61)	7. 58(7. 61)	

表 2 化合物的¹H NMR数据

Table 2 ¹ H NMR data of compounds	
Compd.	¹ H NMR(δ , CDCl ₃)
a	2. 17(s, 3H, C H ₃), 3. 00(s, 6H, 2C H ₃), 6. 63(d, 2H, Ar), 7. 55(d, 2H, Ar), 8. 20(s, 1H, N $\equiv$ CH)
b	1. 23(t, 3H, C H ₃), 2. 45(q, 2H, C H ₂), 3. 01(s, 6H, 2C H ₃), 6. 67(d, 2H, Ar), 7. 57(d, 2H, Ar), 8. 21(s, 1H, N $\equiv$ CH)
c	2. 95(t, 2H, C H ₂), 3. 01(s, 6H, 2C H ₃), 3. 82(t, 2H, C H ₂), 6. 66(d, 2H, Ar), 7. 57(d, 2H, Ar), 8. 21(s, 1H, N $\equiv$ CH)
d	3. 01(s, 6H, 2C H ₃), 4. 22(s, 2H, C H ₂), 6. 69(d, 2H, Ar), 7. 57(d, 2H, Ar), 8. 24(s, 1H, N $\equiv$ CH)
e	3. 02(s, 6H, 2C H ₃), 6. 07(s, 1H, C HCl ₂), 6. 65(d, 2H, Ar), 7. 59(d, 2H, Ar), 8. 30(s, 1H, N $\equiv$ CH)
f	1. 76(d, 3H, C H ₃), 3. 02(s, 6H, 2C H ₃), 4. 51(q, 1H, CH), 6. 70(d, 2H, Ar), 7. 58(d, 2H, Ar), 8. 27(s, 1H, N $\equiv$ CH)
g	1. 24(q, 6H, 2C H ₃), 2. 67(q, 1H, CH), 3. 02(s, 6H, 2C H ₃), 6. 74(d, 2H, Ar), 7. 59(d, 2H, Ar), 8. 23(s, 1H, N $\equiv$ CH)
h	1. 00(d, 6H, 2C H ₃), 2. 18(q, 1H, CH), 2. 28(d, 2H, C H ₂), 3. 00(s, 6H, 2C H ₃), 6. 68(d, 2H, Ar), 7. 58(d, 2H, Ar), 8. 21(s, 1H, N $\equiv$ CH)
i	2. 01(s, 3H, C H ₃), 3. 01(s, 6H, 2C H ₃), 5. 62(s, 1H, C H $\equiv$ C), 6. 18(s, 1H, C H $\equiv$ C), 6. 67(d, 2H, Ar), 7. 60(d, 2H, Ar), 8. 29(s, 1H, N $\equiv$ CH)
j	1. 18(s, 6H, 2C H ₃), 2. 40(s, 2H, C H ₂), 3. 00(s, 6H, 2C H ₃), 4. 96(m, 2H, C H ₂ $\equiv$ C), 5. 95(m, 1H, C H $\equiv$ C), 6. 64(d, 2H, Ar), 7. 57(d, 2H, Ar), 8. 20(s, 1H, N $\equiv$ CH)
k	1. 50~ 1. 93(m, 8H, 4C H ₂), 2. 83(dt, 1H, CH), 2. 99(s, 6H, 2C H ₃), 6. 63(d, 2H, Ar), 7. 52(d, 2H, Ar), 8. 22(s, 1H, N $\equiv$ CH)
l	1. 73(d, 3H, C H ₃), 3. 00(s, 6H, 2C H ₃), 4. 80(q, 1H, CH), 6. 69~ 7. 55(d, 7H, Ar), 8. 19(s, 1H, N $\equiv$ CH)
m	3. 00(s, 6H, 2C H ₃), 4. 78(s, 2H, C H ₂), 6. 62~ 7. 56(m, 8H, Ar), 8. 21(s, 1H, N $\equiv$ CH)
n	1. 27(s, 9H, 3C H ₃), 1. 69(s, 3H, C H ₃), 3. 01(s, 6H, 2C H ₃), 4. 90(q, 1H, CH), 6. 67~ 7. 58(d, 8H, Ar), 8. 23(s, 1H, N $\equiv$ CH)

采用液膜法和浸液法分别对玉米螟初孵幼虫和尖音库蚊幼虫进行杀虫活性实验,结果见表 3.

表 3 化合物的杀虫活性

Table 3 Insecticidal activity of compounds														
Compd.	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n
Mortality % (against larvae of <i>O. N.</i> at 500 mg/L)	0	0	0	0	30	80	100	100	100	0	0	0	100	100
Mortality % (against larvae of <i>C. P.</i> at 2 mg/L)	100	100	100	89	0	0	0	0	0	90	100	90	0	20

O. N.: *Ostrinia nubilalis*; *C. P.*: *Culex pipines*.

与先导化合物环丙烷羧酸 4-二甲氨基苯甲醛脞酯(对玉米螟 LC_{50} 为 6. 6 mg/L)相比,本文酸组分中取代基 R为环丙烷结构的生物等排体,活性结果也具有一定相关性,化合物 f~ i对玉米螟活性高,其结构与环丙烷更相近. 为进一步研究化合物的杀虫活性,选取初筛活性较好的 3个化合物 g h m,通过降低浓度观察对玉米螟幼虫的致死率. 结果表明,当浓度降至 250 mg/L时 3个化合物杀虫活性仍在

100% ,浓度继续降至 125 mg /L时 3个化合物对玉米螟幼虫致死率均在 50% 以下 ,低于先导化合物 .

新化合物杀菌活性结果评价: 采用平皿离体含毒介质菌块法对所合成的新化合物进行棉花立枯病菌和苹果轮纹病菌试验 (浓度为 50 mg /L, 24 h 抑菌率) ,结果见表 4.

表 4 化合物的杀菌活性

Table 4 Fungicidal activity of compounds

Compd.	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n
Inhibition rate against <i>R. S</i> %	94. 6	70. 9	72. 9	29. 0	11. 0	7. 0	66. 6	61. 9	14. 2	50. 0	50. 0	76. 9	39. 0	60. 7
Inhibition rate against <i>P. P. N</i> %	85. 7	88. 5	88. 5	88. 0	23. 5	16. 6	72. 2	72. 2	66. 6	42. 1	47. 4	92. 3	94. 4	100

R. S.: *Rhizoctonia solani* ; *P. P. N.*: *Phyosalopora pivicola* nose. concentration of compounds 50 mg/L; time 24 h.

前文^[1-3]曾报道菊酸及环丙烷羧酸酯对苹果轮纹病效果好于其他化合物 ,本文化合物 n与菊酸酯结构相近 ,杀菌效果较好 ,而与环丙烷相近结构的化合物活性不突出 . 选择化合物 n在不同浓度下 ,对苹果轮纹病菌进行定向筛选实验 ,并设空白对照 . 测量病斑直径 ,计算抑菌率 . 结果见表 5.

表 5 化合物 n对苹果轮纹病菌抑制率 (%)

Table 5 Inhibition rate (%) of compound n against*P. P. N.*

Concentration/(mg· L ⁻¹)	Result after 24 h	Results after 48 h	Results after 72 h
50	100	90. 0	85. 7
10	62. 4	63. 5	57. 1
1	17. 2	51. 5	56. 2

实验结果说明 ,随着浓度降低 ,化合物 n杀菌活性降低 ;在施药后 72 h,仍呈现较好的杀菌活性 ,说明该化合物具有一定的持效性 .

参 考 文 献

1 HUANG Run-Qiu(黄润秋) , SUN Jian-Yu(孙建宇) , MA Jun-An(马军安) , *et al.* *Chin J Appl Chem* (应用化学) [J], 1998, **15**(1): 9

2 MA Jun-An(马军安) , HUANG Run-Qiu(黄润秋) , CHAI You-Xin(柴有新) . *Chem J Chin Univ* (高等学校化学学报) [J], 1999, **20**(5): 747

3 MA Jun-An(马军安) , HUANG Run-Qiu(黄润秋) , FENG Lei(冯磊) , *et al.* *Chin J Pestic Sci* (农药学报) [J], 1999, **1**(3): 8

4 Baum J S. (FM C) , US 4 254 050, 1979

5 Marck L, Danuta R. *Polish J Chem* [J], 1986, **60** 625

Synthesis and Bioactivity of Substituted

Benzaldoxime Carboxylates

VI. Synthesis and Bioactivity of

4-Dimethylaminobenzaldoxime Carboxylates

MA Jun-An, HUANG Run-Qiu^{*} , CHAI You-Xin

(State Key Laboratory and Institute of Elemento-organic Chemistry ,

Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract Fourteen novel 4-dimethylaminobenzaldoxime of substituted carboxylates were synthesized. The bioassays indicated that compounds g, h, and m possessed good insecticidal activity, compound n showed significant fungicidal activity.

Keywords benzaldoxime ester, synthesis, bioactivity