

2-烷基氨基-3-芳基-5-苄基-1-咪唑啉-4-酮的合成及杀菌活性

许志锋^{*}

(衡阳师范学院化学系 衡阳 421008)

明武

(华中师范大学化学学院 武汉)

摘 要 将叠氮化合物通过 Staudinger 反应、aza-Wittig 反应等合成了碳二亚胺, 再与伯胺反应合成了 7 个新的 2-烷基氨基咪唑啉酮衍生物。用元素分析、IR、¹H NMR 表征了它们的结构。发现碳二亚胺与伯胺反应生成咪唑啉酮环时具有一定的选择性。新合成的化合物的杀菌活性结果表明, 部分化合物表现出一定的杀菌活性。

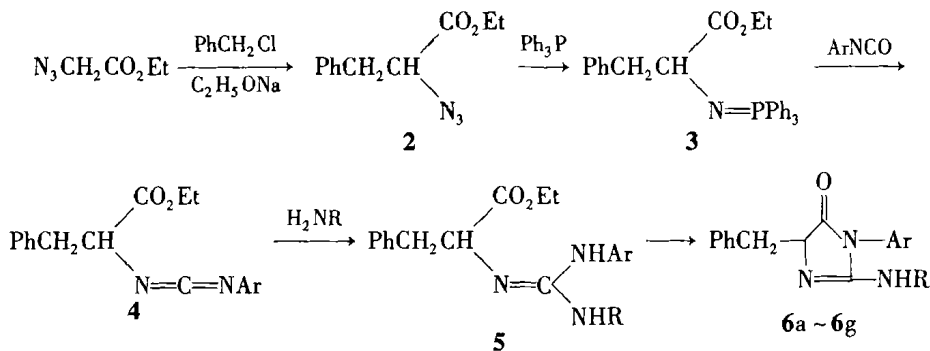
关键词 咪唑啉酮衍生物, 合成, aza-Wittig 反应, 杀菌活性

中图分类号: O623.6

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2003)10-0951-04

咪唑啉酮类除草剂是继发现磺酰脲类高效除草剂之后, 通过随机筛选开发的另一类高效乙酰乳酸合成酶(ALS)抑制剂, 已成功开发了如咪草酯(imazamethabenz)、灭草烟(imazapyr)、灭草喹(imazaquin)等优秀除草剂品种^[1]。近来, 人们从一些海洋生物中分离出一些咪唑啉酮类生物碱, 如 Aplysinopsin 型生物碱和 Corallistine 型生物碱, 均具有显著的抗癌活性^[2]。在这些化合物的结构中, 都是在咪唑啉酮环的 2 位连接着取代氨基。我们在对这类化合物进行合成和构效研究时, 探索出一种合成咪唑啉酮衍生物的有效方法, 在咪唑啉酮环的 2 位和 5 位引入了多种基团^[3~6]。本文应用类似的方法在咪唑啉酮环的 2 位引入烷基氨基, 合成了 7 个新的化合物 6a~6g。合成路线如下:



6a. Ar = Ph, R = CH₃CH₂CH₂; 6b. Ar = Ph, R = CH₃CH₂CH₂CH₂; 6c. Ar = Ph, R = CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂;

6d. Ar = Ph, R = (CH₃)₃C; 6e. Ar = Ph, R = (CH₃)₂CH;

6f. Ar = 4-Cl-Ph, R = CH₃CH₂CH₂; 6g. Ar = 4-Cl-Ph, R = (CH₃)₂CH

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

Perkin-Elmer CHN 2400 元素分析仪; XL-200 型核磁共振仪(美国 Varian 公司), CDCl₃ 做溶剂, TMS 做内标; 岛津 FT-IR-8700 红外光谱仪, KBr 压片; HP5988A 型质谱仪(美国惠普公司); XTL 型显微熔点仪(泰克仪器有限公司), 温度计未经校正。

2002-12-31 收稿, 2003-05-19 修回

湖南省普通高校青年骨干教师培养经费资助项目

通讯联系人: 许志锋, 男, 1971 年生, 硕士研究生 E-mail: xuzhifengfh@163.net; 研究方向: 农药和药物合成

对氯苯异氰酸酯为进口试剂,所用其它试剂为化学纯或分析纯,无水乙醇使用前用钠/二苯甲酮干燥处理,其它溶剂使用前经 3A 型分子筛干燥处理。

1.2 化合物的合成

1.2.1 叠氮乙酸乙酯(1)的合成 参照文献[7]方法,由叠氮化钠与氯乙酸乙酯在乙腈中回流 20 h 制得。

1.2.2 叠氮化物(2)的合成 在 150 mL 干燥三颈瓶上装上带有 CaCl_2 干燥管的回流冷凝管和恒压漏斗,并配置油浴加热装置和电磁搅拌装置。向三颈瓶中加入 25 mL 无水乙醇,分批加入 1.15 g (0.05 mol)切成小片的金属钠,加入速度以维持溶液微沸为宜。待钠完全作用后冷至室温,在搅拌下加入 0.05 mol 叠氮乙酸乙酯,继续搅拌 30 min 后,再缓慢滴加 5.4 mL (0.05 mol)重新蒸馏过的氯化苄,有白色沉淀生成。继续加热(油浴温度不超过 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$)搅拌 2 h 后,旋转蒸发除去大部分乙醇,向反应物中加入 25 mL 冷水,使析出的盐溶解。分出有机层,水层用乙醚萃取(15 mL $\times$ 2),合并有机层和萃取液,加入无水 CaCl_2 干燥一夜后,过滤,除去干燥剂。滤液减压除去乙醚,得淡黄色油状液体产品(2)6.6 g,产率约 61%。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ : 7.33~6.98(m, 5H, ArH), 3.78(t, 1H, $J=7.5\text{ Hz}$, N_3CHCO), 2.92(d, 2H, $J=7.5\text{ Hz}$, PhCH_2), 3.37(q, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$, CO_2CH_2), 1.15(t, 3H, $J=7.2\text{ Hz}$, CH_3); MS, m/z (%): 219(M^+ , 44.5)。

1.2.3 磷亚胺(3)的合成 参照文献[8]方法由叠氮化物(2)与三苯磷的 Staudinger 反应制得。

1.2.4 咪唑啉酮衍生物(6)的合成 取磷亚胺(3)2.27 g (5 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中,在室温及 N_2 气保护下,加入芳基异氰酸酯 5 mmol,轻轻搅拌后,放置 4 h,再减压除去大部分溶剂,加入 V (石油醚) V (乙醚)=2:1 的溶液析出三苯氧磷。过滤除去三苯氧磷后,再减压除去溶剂,得碳二亚胺(4)。加入 25 mL 乙腈作溶剂,加进 5 mmol 伯胺,在室温下稍微搅拌后放置,即可析出化合物 6a~6g。

2 结果与讨论

2.1 6a~6g 化合物的物理性质及表征

化合物 6a~6g 的物理性质及产率数据列于表 1, IR 和 $^1\text{H NMR}$ 数据列于表 2。

表 1 化合物 6a~6g 的性状和收率

Table 1 Yield and property of compounds 6a~6g

Compd.	Formula	Appearance	mp/ $^{\circ}\text{C}$	Yield/%	Elemental analysis(calcd.)/%		
					C	H	N
6a	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$	light yellow crystal	173~174	67	74.16(74.27)	6.78(6.84)	13.77(13.68)
6b	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$	light yellow crystal	164~165	76	74.67(74.76)	7.11(7.17)	13.14(13.08)
6c	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$	light yellow crystal	162~163	71	75.31(75.22)	7.40(7.46)	12.60(12.54)
6d	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$	light yellow crystal	165~166	82	74.69(74.76)	7.23(7.17)	13.14(13.08)
6e	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$	light yellow crystal	123~124	83	74.18(74.27)	6.91(6.84)	13.62(13.68)
6f	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OCl}$	light yellow crystal	148~149	58	66.63(66.76)	5.93(5.86)	12.24(12.30)
6g	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{OCl}$	light yellow crystal	103~104	61	66.68(66.76)	5.91(5.86)	12.22(12.30)

在 6a~6g 的 IR 谱中,羰基由于在五元杂环中,使它的强伸缩振动吸收峰移向较高波数,出现在 1740 cm^{-1} 附近,芳环的骨架伸缩振动吸收峰和咪唑啉酮内 $\text{C}=\text{N}$ 伸缩振动吸收峰出现在 $1600\sim 1400\text{ cm}^{-1}$ 之间。

在 6a~6g 的 $^1\text{H NMR}$ 谱中,芳氢的化学位移 δ 为 8.30~7.10,显示多重峰,不易一一指认。氮上的活泼氢受到咪唑啉酮环的影响,化学位移 δ 为 4.60~4.30。活泼氢的吸收峰有的显示单峰,但峰形钝而宽,这是由于活泼氢的交换速度中等,能感受相邻碳上质子的不同取向;有的显示出三重峰,但峰形不很规整,这是由于活泼氢的交换速度较慢,与相邻碳上质子发生了偶合裂分。

与氮相邻的碳上的质子由于受到氮的去屏蔽作用,化学位移 δ 在 3.50 附近,这些质子往往同时受到活泼氢和相邻的碳上的氢的偶合裂分,一般显示多重峰。用重水交换后,活泼氢的信号显著减弱,化学位移不变,相邻的碳上的质子也不再受到它的偶合裂分。产物的 $^1\text{H NMR}$ 谱表明,其结构为化合物 6。

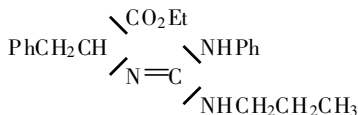
表2 化合物 6a~6g 的 IR 和 ^1H NMR 数据

Table 2 IR and ¹H NMR data of compounds 6a~6g

	IR, σ/cm^{-1}	^1H NMR, δ
6a	3 310, 1 748, 1 600, 1 580, 1 521, 1 430, 1 285, 745, 690	8.11 ~ 7.10(m, 10H, Ar-H), 3.23(d, 2H, $J=7.0$ Hz PhCH ₂), 4.12(t, 1H, $J=7.0$ Hz NCHO), 4.56(t, 1H, NH), 3.48 ~ 3.34(m, 2H, NCH ₂), 1.62(m, 2H, CH ₂), 0.97(t, 3H, $J=7.2$ Hz CH ₃)
6b	3 350, 1 740, 1 596, 1 572, 1 490, 1 440, 1 280, 920, 710	8.13 ~ 7.22(m, 10H, Ar-H), 3.24(d, 2H, $J=7.0$ Hz PhCH ₂), 4.14(t, 1H, $J=7.0$ Hz NCHO), 4.30(s, 1H, NH), 3.62(m, 2H, NCH ₂), 1.85 ~ 1.43(m, 4H, CH ₂ CH ₂), 1.00(t, 3H, $J=7.4$ Hz CH ₃)
6c	3 355, 1 733, 1 596, 1 560, 1 490, 1 440, 1 311, 1 150, 756	8.30 ~ 7.28(m, 10H, Ar-H), 3.30(d, 2H, $J=6.9$ Hz PhCH ₂), 4.15(t, 1H, $J=6.9$ Hz NCHO), 4.36(t, 1H, NH), 3.62(m, 2H, NCH ₂), 1.82 ~ 1.20(m, 6H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 0.98(t, 3H, $J=7.2$ Hz CH ₃)
6d	3 300, 1 720, 1 598, 1 570, 1 450, 1 432, 1 280, 930, 690	8.20 ~ 7.24(m, 10H, Ar-H), 3.36(d, 2H, $J=7.0$ Hz PhCH ₂), 4.17(t, 1H, $J=7.0$ Hz NCHO), 4.40(s, 1H, NH), 1.56(s, 9H, 3CH ₃)
6e	3 350, 1 738, 1 588, 1 571, 1 490, 1 450, 1 270, 835, 707	8.20 ~ 7.22(m, 10H, Ar-H), 3.31(d, 2H, $J=7.0$ Hz PhCH ₂), 4.12(t, 1H, $J=7.0$ Hz NCHO), 4.54 ~ 4.33(m, 2H, NH and CH), 1.36(d, 6H, $J=6.7$ Hz, 2CH ₃)
6f	3 348, 1 744, 1 600, 1 587, 1 490, 1 452, 1 317, 718	8.22 ~ 7.20(m, 9H, Ar-H), 3.34(d, 2H, $J=6.9$ Hz PhCH ₂), 4.17(t, 1H, $J=6.9$ Hz NCHO), 4.56(s, 1H, NH), 3.60(m, 2H, NCH ₂), 1.70(m, 2H, CH ₂), 1.00(t, 3H, $J=7.2$ Hz CH ₃)
6g	3 350, 1 741, 1 590, 1 580, 1 485, 1 377, 1 270, 685	8.10 ~ 7.14(m, 9H, Ar-H), 3.34(d, 2H, $J=7.0$ Hz PhCH ₂), 4.14(t, 1H, $J=7.0$ Hz NCHO), 4.50 ~ 4.38(m, 2H, NH and CH), 1.39(d, 6H, $J=6.5$ Hz, 2CH ₃)

2.2 成环反应的机理和选择性

研究表明, 碳二亚胺(4)与伯胺反应生成咪唑啉酮环是通过首先发生加成反应得到中间体胍(5), (5)再发生分子内的氨解反应来完成的。在实验中我们分离得到胍中间体:



MS, m/z (%): 353(M^+ , 72)。它为白色固体, 很不稳定, 在乙腈中溶解后溶液慢慢变成黄绿色, 发生分子内关环反应得到产品。

我们用苯胺, 对甲苯胺, 2-氨基吡啶等芳胺与碳二亚胺(4)反应, 但未得到目标产物, 可能是由于芳胺的氮的亲核性太弱, 以至不能与碳二亚胺进行加成反应。

实验前我们曾设想该反应会得到产物 2-芳基氨基-3-烷基-5-苄基-1-咪唑啉-4-酮, 因 -NHR 亲核性大于 -NHAr , 但实验结果只分离得到其异构体 2-烷基氨基-3-芳基-5-苄基-1-咪唑啉-4-酮(6), 说明成环反应有选择性。可能是化合物 6 比其异构体更稳定, 能量更低。所以, 反应选择性是由热力学控制引起的。

2.3 6a~6g 的杀菌活性

采用培养皿法,以多菌灵为对照药剂,对所合成的化合物 **6a~6g** (50 mg/L) 的杀菌活性进行了测试,结果列于表 3。

$$\text{抑制率} = \frac{\text{对照菌斑直径} - \text{样品菌斑直径}}{\text{对照菌斑直径}} \times 100\%$$

表 3 化合物 6a~6g 对病菌的抑制率

Table 3 The inhibition percentage(%) of compounds 6a~6g against fungi

	Inhibition rate/ %							
	6a	6b	6c	6d	6e	6f	6g	carbendazin *
<i>Rhizoctonia solani</i>	21	18	0	40	65	20	24	100
<i>Pellicularia sasakii</i>	0	35	26	0	25	0	17	95
<i>Puccinia triticea</i>	68	0	33	14	28	48	32	100
<i>Physalospora piricola</i>	44	0	0	20	10	45	14	88
<i>Botrytis cinerea</i>	12	17	0	48	71	55	38	95

* Carbendazin; *N*-(2-benzoimidazolyl)amino methyl formate.

从表3可以看出,部分化合物具有一定的抑菌活性,最好的是化合物6e,在质量浓度为50 mg/L时,对黄瓜灰霉(*Botrytis cinerea*)、棉花立枯病菌(*Rhizoctonia solani*)的抑制率分别为71%和65%;其次是化合物6a,它对小麦锈病(*Puccinia triticina*)的抑制率为68%。

参 考 文 献

- 1 CHEN Wan-Yi(陈万义), XUE Zhen-Xiang(薛振祥), WANG Neng-Wu(王能武). The Researches and Development of New Pesticides(新农药研究与开发), 1st Edn(第1版)[M]. Beijing(北京): Chemical Industry Press(化学工业出版社), 1996
- 2 Molina P, Almendros P, Fresneda P M. *Tetrahedron*[J], 1994, **50**: 2 241
- 3 Ding M W, Xu Z F, Wu T J. *Synth Commun*[J], 1999, **29**: 1 171
- 4 DING Ming-Wu(丁明武), XU Zhi-Feng(许志锋), LIU Zhao-Jie(刘钊杰), *et al.* *Chin J Appl Chem*(应用化学)[J], 2001, **18**(8): 640
- 5 DING Ming-Wu(丁明武), TU Hai-Yang(涂海洋), LIU Zhao-Jie(刘钊杰), *et al.* *Chin J Org Chem*(有机化学)[J], 1998 **18**: 572
- 6 Ding M W, Tu H Y, Liu Z J. *Synth Commun*[J], 1997, **27**: 3 657
- 7 Adams R E, Press J B, Deegan E G. *Synth Commun*[J], 1991, **21**: 675
- 8 Molina P, Pastor A, Vilaplana M J. *Tetrahedron*[J], 1993, **49**: 7 769

Synthesis and Fungicidal Activities of 2-Alkylamino-3-aryl-5-benzyl-1-imidazolin-4-ones

XU Zhi-Feng^{*}

(Department of Chemistry, Hengyang Normal University, Hengyang 421008)

DING Ming-Wu

(College of Chemistry, Central China Normal University, Wuhan)

Abstract The carbodimides **4**, obtained by aza Wittig reaction of iminophosphorane **3** with aromatic isocyanates, were reacted with primary alkylamines to give seven title imidazolinones **6a~6g**. The structures of the compounds were confirmed by elemental analysis, IR and ¹H NMR. The cyclizing reaction of imidazolinones has a certain selectivity. The bioassay tests *in vitro* revealed **6e** showed 71% and 65% inhibitory effect on *botrytis cinerea* and *rhizoctonia solani*, respectively.

Keywords imidazolinone derivative, synthesis, aza Wittig reaction, fungicidal activity