

含二茂铁基的咪唑啉酮类化合物的合成与生物活性

许志锋*

(衡阳师范学院化学系 衡阳 421008)

明武

(华中师范大学有机合成研究所 武汉)

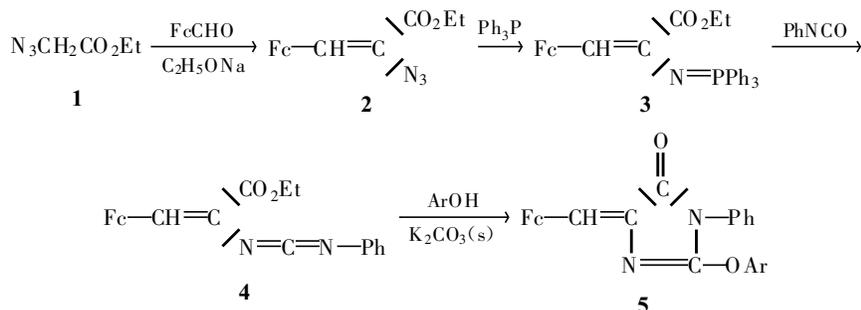
关键词 咪唑啉酮, 合成, *aza*-Wittig 反应, 生物活性

中图分类号: O623.624

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2003)02-0198-03

咪唑啉酮类化合物是一类高效选择性除草剂^[1], 文献还报道含咪唑啉酮环的化合物具有杀菌、消炎、抗肿瘤等生物活性^[2,3]。咪唑啉酮环的 2 位和 5 位所接的基团性质对该化合物的生物活性有重要影响^[1]。我们曾探索在咪唑啉酮环的 2 位上引入氨基, 芳氧基, 芳硫基等^[4-6]的有效方法。但这些化合物的 5 位都是烷基或芳基。二茂铁衍生物具有广泛的生物活性, 如杀菌、消炎、植物生长调节活性等^[7]。本文进一步在咪唑啉酮环的 5 位引入二茂铁基, 把 2 个活性基团拼接在一起合成了 5 个新的化合物 5a~5e, 希望发现生物活性更好的化合物。合成路线如下 (Fc 表示二茂铁基):



Ar: 5a. Ph; 5b. 4-Cl-Ph; 5c. 4-NO₂-Ph; 5d. 4-CH₃-Ph; 5e. 3-NO₂-Ph; Fc=Ferrocenyl

仪器与试剂: Perkin-Elmer CHN2400 元素分析仪; XL-200 型 200 MHz 核磁共振仪, CDCl₃ 做溶剂, TMS 做内标; 岛津 FT-IR-8700 红外光谱仪, KBr 压片; 国产 XTL 型显微熔点仪, 温度计未经校正。

二茂铁甲醛按文献[8]方法合成, 产率 61%, mp 123~124 °C(文献值^[9] 124 °C)。其它试剂均为国产化学纯或分析纯试剂。无水乙醇经钠/二苯甲酮干燥处理, 其它溶剂经 3A 型分子筛干燥处理。

叠氮乙酸乙酯(1)的合成: 参照文献[10]方法, 由叠氮化钠与氯乙酸乙酯反应制备。产品为琥珀色油状液体, 产率 87%, C₄H₇O₂N₃ 元素分析测定值(计算值)/%; C 37.09(37.21), H 5.48(5.43), N 32.45(32.56)。IR, σ/cm^{-1} : 2 050, 1 745, 1 200, 1 030。

含二茂铁基的叠氮化物(2)的合成: 取钠 0.78 g(34 mmol)切成细条加到 20 mL 无水乙醇中, 待反应完毕, 用冰盐浴冷至 -5 °C 以下, 通入 N₂ 气保护, 搅拌下, 约 15 min 内滴入 4.4 g(34 mmol)叠氮乙酸乙酯(1)和 3.64 g(17 mmol)二茂铁甲醛(FcCHO)的 20 mL 无水乙醇溶液。在 N₂ 气保护下自然升至室温, 搅拌 20 h 后, 加进 30 mL 质量分数为 30% 的氯化铵溶液, 搅拌 10 min, 析出紫黑色固体。过滤, 用水洗涤固体 3 次, 真空干燥, 得含二茂铁基的叠氮化物(2)2.6 g, 产率约 47%。

膦亚胺(3)的合成: 参照文献[11]方法, 由含二茂铁基的叠氮化物(2)与三苯膦发生 Staudinger 反应制得。棕色固体, 产率 90%, mp 156~157 °C, C₃₃H₃₀O₂NPFe 元素分析测定值(计算值)/%; C 70.67(70.84), H 5.51(5.45), N 2.44(2.50)。IR, σ/cm^{-1} : 3 095, 1 695, 1 598, 1 575, 1 445, 1 105, 1 001,

2002-07-25 收稿, 2002-10-22 修回

湖南省普通高校青年骨干教师培养经费资助项目和衡阳师范学院科学基金启动项目(2000D04)

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

821.

含二茂铁基咪唑啉酮衍生物(5)的合成: 取膦亚胺(3) 5 mmol 溶于 20 mL 二氯甲烷中, 在室温及 N_2 气保护下, 加入 5 mmol 异氰酸苯脂, 轻轻搅拌后, 放置 4 h, 再减压除去部分溶剂, 加入 $V(\text{石油醚}): V(\text{乙醚})=2:1$ 的溶液析出三苯氧膦结晶物。过滤除去三苯氧膦, 得到碳二亚胺(4)的溶液。减压除去大部分溶剂, 加入 25 mL 乙腈作溶剂, 加进 5 mmol 酚(或取代酚)和 0.4 g 碳酸钾粉末, 在室温下(或低于 $50\text{ }^\circ\text{C}$ 的水浴中)搅拌 3~4 h 后, 反应即可完成。过滤除去固体物质, 将滤液旋转蒸发除去溶剂, 剩余物用 $V(\text{二氯甲烷}): V(\text{石油醚})$ 为 23 重结晶或用 $V(\text{石油醚}): V(\text{乙醚})=12$ 作洗脱液经硅胶柱分离得到化合物 5a~5e。

结果与讨论

5a~5e 化合物的物理性质和波谱特征: 5a~5e 的合成产率和部分物理性质及元素分析数据见表 1, IR 和 $^1\text{H NMR}$ 谱数据列于表 2。

表 1 化合物 5a~5e 的性状和收率

Table 1 Yield and property of the compounds 5a~5e

| Compl. | Formula | Appearance | Yield/ % | mp/ $^\circ\text{C}$ | Elemental analysis(calcd.) / % | | |
|--------|---|---------------|----------|----------------------|--------------------------------|------------|------------|
| | | | | | C | H | N |
| 5a | $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Fe}$ | brown crystal | 68 | 191~192 | 69.75(69.64) | 4.53(4.46) | 6.18(6.25) |
| 5b | $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{FeCl}$ | brown crystal | 62 | 213~214 | 64.58(64.66) | 3.86(3.93) | 5.86(5.80) |
| 5c | $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{Fe}$ | brown crystal | 57 | 178~180 | 63.34(63.28) | 3.79(3.85) | 8.44(8.51) |
| 5d | $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Fe}$ | brown crystal | 69 | 196~197 | 70.05(70.13) | 4.70(4.76) | 6.13(6.06) |
| 5e | $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{Fe}$ | brown crystal | 63 | 168~169 | 63.19(63.28) | 3.90(3.85) | 8.57(8.51) |

表 2 化合物 5a~5e 的 IR 和 $^1\text{H NMR}$ 数据

Table 2 Major IR and $^1\text{H NMR}$ data of the compounds 5a~5e

| Compl. | IR, σ/cm^{-1} | $^1\text{H NMR}$, δ |
|--------|--|--|
| 5a | 1 728, 1 638, 1 590, 1 561, 1 480, 1 410, 1 155, 1 105, 1 001, 825, 493 | 7.62~7.12(m, 10H, Ph-H), 6.72(s, 1H, =CH), 4.56~ 4.24(d, 4H, C_3H_4), 4.07(s, 5H, C_3H_5) |
| 5b | 1 733, 1 640, 1 590, 1 562, 1 482, 1 405, 1 155, 1 106, 1 001, 827, 493 | 7.92~7.38(m, 9H, Ph-H), 6.74(s, 1H, =CH), 4.58~ 4.27(d, 4H, C_3H_4), 4.09(s, 5H, C_3H_5) |
| 5c | 1 738, 1 641, 1 596, 1 570, 1 488, 1 411, 1 150, 1 105, 1 002, 827, 494 | 8.01~7.24(m, 9H, Ph-H), 6.82(1H, s, =CH), 4.58~ 4.32(d, 4H, C_3H_4), 4.10(s, 5H, C_3H_5) |
| 5d | 1 724, 1 639, 1 590, 1 575, 1 475, 1 405, 1 150, 1 109, 1 001, 826, 493 | 7.71~7.02(m, 9H, Ph-H), 6.80(s, 1H, =CH), 4.45~ 4.28(d, 4H, C_3H_4), 4.04(s, 5H, C_3H_5), 2.28(s, 3H, CH_3) |
| 5e | 1 734, 1 641, 1 591, 1 570, 1 488, 1 410, 1 155, 1 105, 1 004, 827, 493 | 8.11~7.27(m, 9H, Ph-H), 6.86(s, 1H, =CH), 4.47~ 4.34(d, 4H, C_3H_4), 4.07(s, 5H, C_3H_5) |

5a~5e 的 IR 谱图上咪唑啉酮环内的 $\text{C}=\text{O}$ 的强伸缩振动峰出现在 $1\ 728\sim 1\ 734\ \text{cm}^{-1}$, 茂环的 $\hat{\text{C}}-\text{C}$ 、 $\hat{\text{C}}-\text{H}$ 、 $\pi\text{C}-\text{H}$ 吸收峰分别在 $1\ 105$ 、 $1\ 101$ 、 $827\ \text{cm}^{-1}$ 附近。在 5a~5e 的 $^1\text{H NMR}$ 谱图中, 芳氢, 烯氢, 茂环氢的化学位移值与预期结构相符合。

含二茂铁基的叠氮化物(2)的合成反应: 在合成目标化合物(5)的多步反应中, 用二茂铁甲醛与叠氮乙酸乙酯缩合制备含二茂铁基的叠氮化物(2)反应产率最低, 一般只有约 50%, 必须严格控制下述条件, 否则易产生难以分离的黑色糊状物: 所用乙醇在使用前要进行干燥处理, 反应在高纯 N_2 气保护下进行。要严格控制滴加反应物的速度, 使滴加时产生的气泡尽可能的少。并且滴加时要用冰盐浴冷却反应体系。

aza-Wittig 反应制备碳二亚胺(4): 膦亚胺(3)与异氰酸苯脂很容易进行 aza-Wittig 反应制得碳二亚胺(4), 产率在 95% 以上(按生成的三苯氧膦计算)。但是碳二亚胺不太稳定, 易发生水解、聚合等反应。因此, 所用的溶剂都要干燥处理, 反应在 N_2 气保护下进行, 控制反应体系的温度不能超过 $50\text{ }^\circ\text{C}$ 。制得的碳二亚胺不能长时间放置, 最好现制现用。

成环反应的条件: 与文献[6, 12] 报道一样, 碳二亚胺(4)与酚(或取代酚)的加成反应必须在固体碳

酸钾存在下进行,用乙腈做溶剂效果最好。在同样的条件下不加固体碳酸钾反应则不能进行。

5a~5e的生物活性:采用培养皿法^[13],以多菌灵为对照药剂,观测5a~5e对小麦赤霉病菌、苹果轮纹病菌、水稻纹枯病菌杀菌活性,抑制率= $(\text{对照菌斑直径}-\text{样品菌斑直径})/\text{对照菌斑直径} \times 100\%$ 。结果表明,抑菌活性最好的是5b和5c。在浓度为50 mg/L时,5b对苹果轮纹病菌、小麦赤霉病菌的抑制率分别为88%和85%;5c对水稻纹枯病菌、苹果轮纹病菌的抑制率分别为81%和79%(同等条件下多菌灵对小麦赤霉病菌、苹果轮纹病菌、水稻纹枯病菌的抑制率分别为100%、95%、100%)。其余3种产物抑菌活性较低。

参 考 文 献

- 1 CHEN Wan-Yi(陈万义), XUE Zhen-Xiang(薛振祥), WANG Neng-Wu(王能武). The Study and Development on 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: 246
- 2 Bescou J P, Gadras A, Perez J, *et al.* EP 668 270, 1995
- 3 Molina P, Almendros P, Fresneda P M. *Tetrahedron*[J], 1994, **50**: 2 241
- 4 Ding M W, Xu Z F, Wu T J. *Synth Commun*[J], 1999, **29**: 1 171
- 5 Ding M W, Xu Z F, Liu Z J, *et al.* *Synth Commun*[J], 2001, **31**: 1 053
- 6 Ding M W, Tu H Y, Liu Z J. *Synth Commun*[J], 1997, **27**: 3 657
- 7 YUAN Yao-Feng(袁耀锋), YE Su-Ming(叶素明), ZHANG Yun-Wen(张蕴文), *et al.* *J Chin Chem Soc*(化学通报)[J], 1995, **5**: 24
- 8 Sato M, Kono H, Shiga M, *et al.* *Bull Chem Soc Jpn*[J], 1968, **41**: 252
- 9 CHEN Shou-Shan(陈寿山), ZHANG Zheng-Zhi(张正之), WANG Xu-Kun(王序昆), *et al.* A Handbook of Synthesizing Metallic Organic Compounds(金属有机化合物合成手册), 1st Edn(第1版)[M]. Beijing(北京): Chemical Industry Press(化学工业出版社), 1986: 247
- 10 Adams R E, Press J B, Deegan E G. *Synth Commun*[J], 1991, **21**: 675
- 11 Molina P, Pastor A, Vilaplana M J. *Tetrahedron*[J], 1993, **49**: 7 769
- 12 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
- 13 DING Ming-Wu(丁明武), SHI De-Qing(石德清), XIAO Wen-Jing(肖文精), *et al.* *Chin J Appl Chem*(应用化学)[J], 1995, **12**(1): 9

Synthesis and Biological Activity of Imidazoline Derivatives Containing Ferrocenyl Moiety

XU Zhi-Feng*

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

DING Ming-Wu

(Institute of Organic Synthesis, Central China Normal University, Wuhan)

Abstract The easily accessible azidoethylacetate **1** was reacted with ferrocene formaldehyde to give azide **2**, which was allowed to take Staudinger reactions with triphenylphosphine to give iminophosphorane **3**. The imidazolinone derivatives containing ferrocenyl moiety (**5a**~**5e**) were synthesized by a tandem aza-Wittig reaction of **3** with phenyl isocyanate and substituted phenols in yields of 57%~69%. The structures of title compounds were confirmed by elemental analysis, IR and ¹H NMR. Two of them **5b** and **5c** exhibited fungicidal activities and none of them has herbicidal activity and insecticidal activity.

Keywords imidazolinone, synthesis, aza-Wittig reaction, biological activity