B环取代的新型黄烷酮衍生物的合成及杀菌活性

丁 宇[a] 杨光富[a,b*]
([a]华中师范大学农药化学研究所 武汉 430079;[b]南开大学元素有机化学国家重点实验室 天津)

摘 要 设计合成了 11种 B环上含不同性质取代基的新型黄烷酮衍生物,采用核磁共振氢谱及元素分析对所合成的化合物进行了结构表征. 初步杀菌活性测试结果表明,所合成的化合物均表现出不同程度的杀菌活性,其中化合物 **3**b(3′-硝基黄烷酮)在质量浓度为 50、10和 1 μg/L下对水稻纹枯病、棉花枯萎病、苹果轮纹病、小麦赤霉病以及芦笋褐斑病均表现出 100%的抑制活性. 初步构效关系研究表明,B环取代基的电性性质及疏水性质对化合物的杀菌活性有重要影响.

关键词 黄烷酮,植物抗毒素,合成,杀菌活性,构效关系
中图分类号: O626.41 文献标识码: A 文章编号: 1000-0518(2001)10-0785-05

植物抗毒素是植物体受到外界病原微生物的侵扰后所产生并积累的一类具有抗菌活性的小分子物质. 尽管植物抗毒素在植物体内的含量往往很低,但它们却表现出独特的抗菌活性,构成了植物防御体系的重要组成部分,因而引起了化学及生物学研究人员的浓厚兴趣[1]. 近年来关于植物抗毒素的研究特别是探讨以植物抗毒素为先导进行新(农)药创制已逐步成为一个颇具特色的研究方向[2~8].

黄烷酮是一种重要类型的植物抗毒素. 长期以来,人们对黄烷酮类化合物的合成及生物活性进行了广泛的研究. 然而,由于黄烷酮类化合物生理活性广泛,作用机制各异,对其生理活性与构效关系的结论众说纷纭,尤其是对有关黄烷酮类化合物农用杀菌活性及其构效关系的研究还不多见. 本文设计合成了一系列黄烷酮类 B环含疏水性能和电子效应变化幅度较大的不同取代基(取代基的疏水常数为 -0.28~2.79, Hammett电性参数为 -0.07~0.71)的黄烷酮衍生物,并对它们进行了杀菌活性测定.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

JEOL FOX-90Q 型核磁共振仪(CDCl$_3$, TMS); MT-3CHN 元素分析仪; MS用 HP-5988A型质谱仪,电子轰击电离. Electrothermal数字熔点仪,温度计未经校正. 所有有机试剂使用前经常规处理. 邻羟基苯乙酮为市售分析纯试剂(北京百灵威公司).

1.2 取代查尔酮 **2**的合成

邻羟基苯乙酮 0.01 mol,取代苯甲醛 0.01 mol和 80 mL乙醇于三口烧瓶中加热溶解,于 60℃剧烈搅拌下加入 6 g固体 NaOH. 然后,自然冷却至室温,继续搅拌 5 h,放置 24 h. 将反应液倾入冰水中,盐酸中和至 pH= 2~3,过滤或乙酸乙酯提取,经重结晶或柱层析,得纯产品,收率 65%~85%.

1.3 取代黄烷酮 **3**的合成

将 1 mmol取代查尔酮与 0.5 g乙酸钠溶于 12 mL乙醇中,滴加 5滴水,回流反应 24~36 h,将反应混合物倒入 20 mL冷水中,二氯甲烷提取,有机相依次用水和饱和食盐水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,柱层析分离得纯品.

1.4 杀菌活性测定

取培养基(按马铃薯 200 g 葡萄糖 15 g 琼脂 17~20 g 水 1.0 L, pH为 6~8的比例配置) 600 mL和 50个直径为 9 cm的培养皿一起灭菌(压力为 101 kg/m^2,时间为 15~20 min). 灭菌完成后,用培养基将待测样品配制成所需浓度,摇匀后倒入培养皿中(每皿 10 mL),水平静置. 冷

2001-02-28收稿, 2001-06-25修回
国家自然科学基金(29802002),教育部骨干教师资助计划,湖北省自然科学基金(98J045)及武汉市青年科技晨光计划资助课题

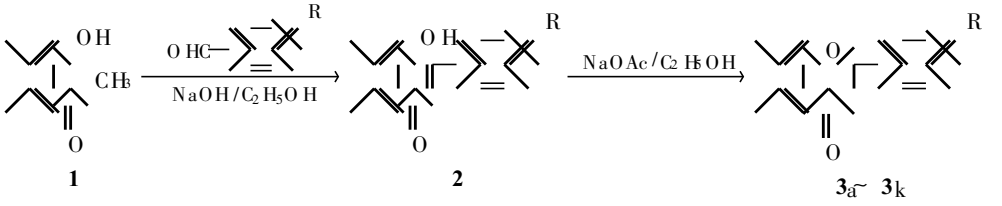
却后用直径为 5 mm的打孔器取带菌琼脂片放入各培养皿中,菌丝面朝下,然后放入恒温培养箱中进行培养 (温度 27℃). 72 h后,测量菌斑直径,与空白对照相比计算抑制率,每个样品重复测定 3次,取平均值.

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

2 结果与讨论

2.1 标题化合物的合成及结构表征

我们采用邻羟基苯乙酮为起始原料,使之与取代苯甲醛发生缩合反应生成相应的查尔酮,进而在碱催化下进行环化合成标题化合物,合成路线如下:



R= Cl, NO_2, CH_3, OCH_3, F, OCH_2Ph, OCH_2Ph-*p*-Cl, 2Cl/6F

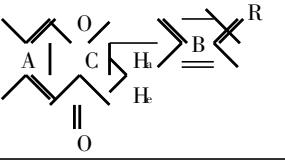
Scheme of synthetic route

实验发现,邻羟基苯乙酮与取代苯甲醛的缩合反应对温度十分敏感,温度太低,反应进行十分缓慢. 而温度太高,反应副产物增多,尤其是对于含强吸电子取代基的芳香醛,升高温度将使反应变得十分复杂,产物难以分离. 此外,查尔酮的环化反应是合成标题化合物的关键反应,文献[9,10]报道了很多的环化条件. 我们通过实验后发现,在乙酸钠的醇溶液体系中进行环化可以顺利得到目标产物,且收率也相对较为理想.

所合成目标产物的结构均经 ^{1}H NMR MS及元素分析确证. 表 1和表 2分别列出了 **3a**~ **3k**的物理化学数据及波谱表征数据. 在 ^{1}H NMR谱图中,该类化合物的特征信号主要表现在 2位和 3位质子的共振吸收峰,其中 2位质子由于 3位质子 (H_a和 H_e)的偶合而裂分为四重峰 (^3J= 8.25 Hz),化学位移 W约为 6.0. 3位质子则由于相互偕偶以及与 2位质子的自旋-自旋偶合相互作用而裂分为两组四重峰,但由于相互重叠,通常不能很好区分,其中心化学位移 W约为 3.0. 通过对该类化合物的质谱分析发现,所有化合物均出现了分子离子峰,并且逆 Diels-Alder裂解反应是该类化合物的主要质谱裂解途径,主要碎片离子峰均可以进行合理归属. 例如, Scheme 2列出了化合物 **3e**的质谱裂解途径.

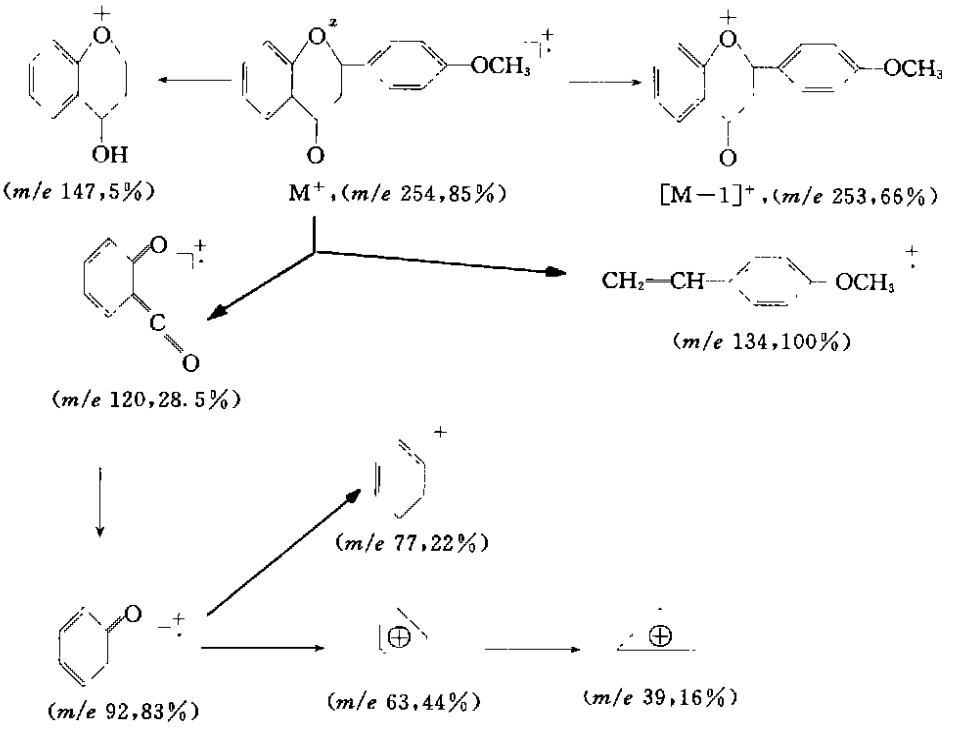
表 **1** 化合物 **3a**~ **3k**的物理化学常数及元素分析数据

Tab. 1 Physical constants and elemental analysis of compounds 3a~ 3k



Compound	R	Formula	mp/℃	Yield*/%	Elemental analysis (Calcd) /%	
					C	H
3a	4-Cl	$C_{15}H_{11}ClO_2$	81~ 82	40	70.01(69.57)	4.49(4.25)
3b	3-NO_2	$C_{15}H_{11}NO_4$	140~ 142	38	66.70(66.91)	4.23(4.08)
3c	2-Cl	$C_{15}H_{11}ClO_2$	95~ 97	30	69.34(69.57)	4.51(4.25)
3d	3-Cl	$C_{15}H_{11}ClO_2$	88~ 90	32	69.73(69.57)	4.58(4.25)
3e	4-OCH_3	$C_{16}H_{14}O_3$	84~ 86	21	75.24(75.59)	5.47(5.51)
3f	4-CH_3	$C_{16}H_{14}O_2$	62~ 64	32	80.52(80.67)	6.05(5.88)
3g	2-F	$C_{15}H_{11}FO_2$	–	30	74.61(74.38)	4.73(4.54)
3h	4-F	$C_{15}H_{11}FO_2$	79~ 81	37	74.15(74.38)	4.81(4.54)
3i	4-OCH_2Ph	$C_{22}H_{18}O_3$	105~ 107	43	80.35(80.00)	5.76(5.45)
3j	4-OCH_2Ph-*p*-Cl	$C_{22}H_{17}ClO_3$	96~ 98	42	72.57(72.36)	4.33(4.65)
3k	2-Cl-6-F	$C_{15}H_{10}ClFO_2$	94~ 96	21	65.34(65.05)	3.54(3.61)

Yields were based on chromatography. All compounds are yellow crystals.



Scheme 1

表 2　化合物 **3a**~ **3k**的波谱数据

Tab. 2　^{1}H NMR and MS data of compounds 3a~ 3k

Compd.	^{1}H NMR(W, $CDCl_3$, TMS)	MS(*m/z*,%)
3a	2.62~ 3.20(m, 2H, CH_2), 5.36(dd, 1H, CH, $^3J_{2,3}$= 8.25 Hz), 6.88~ 7.88(m, 8H, C_6H_4+ C_6H_4)	258(M^+, 72.77), 257(M^+ − 1, 69.66), 147(36.34), 138(34.58), 120(100), 103(24.57), 92(73.35), 63(56.53), 39(6.23)
3b	3.61~ 4.21(m, 2H, CH_2), 6.53(dd, 1H, CH, $^3J_{2,3}$= 8.25 Hz), 8.01~ 9.38(m, 8H, C_6H_4+ C_6H_4)	269(M^+, 30.37), 268(M^+ − 1, 15.76), 147(36.60), 120(100), 92(55.15), 77(13.25), 64(12.22), 39(3.20)
3c	2.60~ 3.06(m, 2H, CH_2), 5.76(dd, 1H, CH, $^3J_{2,3}$= 8.25 Hz), 6.89~ 7.89(m, 8H, C_6H_4+ C_6H_4)	258(M^+, 12.67), 257(M^+ − 1, 22.49), 223(100), 121(41.04), 120(96.52), 103(43.75), 92(90.59), 77(32.42), 51(20.46), 39(13.20)
3d	2.69~ 3.04(m, 2H, CH_2), 5.31(dd, 1H, CH, $^3J_{2,3}$= 8.25 Hz), 6.82~ 7.82(m, 8H, C_6H_4+ C_6H_4)	258(M^+, 69.70), 257(M^+ − 1, 52.98), 147(70.86), 138(14.21), 121(37.00), 120(100), 103(29.94), 92(90.67), 64(44.06), 39(15.46)
3e	2.61~ 3.24(m, 2H, CH_2), 3.80(s, 3H, OCH_3), 5.34(dd, 1H, CH, $^3J_{2,3}$= 8.25 Hz), 6.82~ 7.80(m, 8H, C_6H_4+ C_6H_4)	254(M^+, 85.10), 253(M^+ − 1, 66.00), 147(5.12), 134(100), 120(28.54), 92(83.38), 77(21.96), 63(59.25), 39(16.04)
3f	2.28(s, 3H, CH_3), 2.64~ 3.22(m, 2H, CH_2), 5.34(dd, 1H, CH, $^3J_{2,3}$= 8.25 Hz), 6.86~ 7.88(m, 8H, C_6H_4+ C_6H_4)	238(M^+, 2.17), 223(44.70), 147(45.14), 120(44.23), 118(100), 92(75.09), 77(15.34), 63(43.65), 39(19.81)
3g	2.69~ 3.20(m, 2H, CH_2), 5.71(dd, 1H, CH, $^3J_{2,3}$= 8.25 Hz), 6.86~ 7.88(m, 8H, C_6H_4+ C_6H_4)	242(M^+, 70.98), 241(M^+ − 1, 55.99), 222(35.22), 147(47.53), 121(48.43), 120(100), 92(89.35), 63(29.95), 39(12.06)
3h	2.59~ 3.22(m, 2H, CH_2), 5.36(dd, 1H, CH, $^3J_{2,3}$= 8.25 Hz), 6.86~ 7.88(m, 8H, C_6H_4+ C_6H_4)	242(M^+, 20.87), 241(M^+ − 1, 20.39), 120(25.87), 92(23.33), 86(60.93), 84(91.77), 43(30.99), 31(100)
3i	2.60~ 3.22(m, 2H, CH_2), 5.25(s, 2H, CH_2), 5.34(dd, 1H, CH, $^3J_{2,3}$= 8.25 Hz), 6.86~ 7.87(m, 13H, C_6H_4+ C_6H_4+ C_6H_5)	330(M^+, 42.64), 197(5.62), 120(8.43), 92(35.00), 91(100), 65(26.59), 63(8.76), 45(13.67), 31(26.29)
3j	2.60~ 3.22(m, 2H, CH_2), 5.03(s, 2H, CH_2), 5.34(dd, 1H, CH, $^3J_{2,3}$= 8.25 Hz), 6.84~ 7.86(m, 12H, C_6H_4+ C_6H_4+ C_6H_4)	364(M^+, 14.68), 127(40.47), 125(100), 120(3.56), 92(11.07), 89(16.18), 65(9.00), 63(11.10), 39(5.69)
3k	2.60~ 3.08(m, 2H, CH_2), 5.96(dd, 1H, CH, $^3J_{2,3}$= 8.25 Hz), 6.86~ 7.89(m, 7H, C_6H_4+ C_6H_3)	276(M^+, 35.62), 275(M^+ − 1, 7.09), 241(81.43), 147(26.63), 121(38.45), 120(100), 92(82.27), 64(31.28)

2.2 标题化合物的杀菌活性及构效关系初探

采用离体平皿法测试了标题化合物对水稻纹枯病(*Rhizoctonia solani*)、棉花枯萎病(*Fusarium oxysporum*)、苹果轮纹病(*Physalospora piricola*)、小麦赤霉病(*Fusarium gramineum*)以及芦笋褐斑病(*Cercospora beticola*)等5种植物致病真菌的抑制活性. 结果列于表3. 表中结果可以看出,所有化合物均有不同程度的杀菌活性,其中化合物**3b**、**3c**、**3h**、**3j**的杀菌活性较好,尤其是化合物**3b**和**3j**在50μg/L浓度下表现出十分理想的广谱杀菌活性. 比较化合物的结构与杀菌活性,可以初步看出,B环取代基的电子效应及疏水性能对化合物的杀菌活性有重要影响. 例如,化合物**3b**由于在B环中含有最强的吸电子取代基,其生物活性最为理想. 化合物**3j**与**3i**相比,不仅由于引入了1个氯原子,使得化合物的疏水性能得以进一步提高,而且由于氯原子的引入,使得B环取代基的供电子能力大为减弱(OCH$_2$Ph的Hammett电性参数为 −0.23,而OCH$_2$Ph-*p*-Cl的Hammett电性参数为0),从而造成二者生物活性的较大差异. 进一步的活体杀菌活性测试以及定量构效关系研究正在进行.

表 **3** 化合物 **3a**~**3k**的杀菌活性(抑制率,%)

Tab. 3 Fungicidal activity of compounds 3a~3k(Inhibition rate,%)

Compd.	c/(μg·L^{-1})	*Rhizoctonia solani*	*Fusarium oxysporum*	*Physalospora piricola*	*Fusarium gramineum*	*Cercospora beticola*
3a	50	58	17	58	40	12
	10	32	8	13	12	15
	1	0	0	0	0	0
3b	50	100	100	100	100	100
	10	100	100	100	100	100
	1	100	100	100	100	100
3c	50	−*	−	−	100	100
	10	24	8	58	60	35
	1	−	−	−	19	19
3d	50	40	0	0	12	8
	10	52	0	0	16	0
	1	−	−	−	0	0
3e	50	−	−	−	0	4
	10	0	25	0	0	65
	1	0	0	0	0	0
3f	50	−	−	−	24	31
	10	0	8	0	0	0
	1	0	0	0	0	0
3g	50	58	40	46	8	23
	10	30	17	0	0	0
	1	0	13	0	0	0
3h	50	100	100	75	72	73
	10	68	25	54	32	2
	1	0	48	0	0	0
3i	50	0	29	0	0	0
	10	60	0	0	0	0
	1	−	−	0	0	0
3j	50	100	100	100	100	100
	10	60	0	58	60	0
	1	−	−	−	0	0
3k	50	−	−	−	0	0
	10	0	0	0	0	0
	1	0	17	17	0	0

* No data. Inhibition rate= $[(D_c - D_s)/D_c] \times 100\%$, D_c: colony diameter of the contrast; D_s: colony diameter of the sample.

参 考 文 献

1 Bailey J A, Mansfield J W. Phytoalexins. London: Wiley, 1982: 133

2 Kunz W, Schurter R, Maetzke T. *Pestic Sci*, 1997, **50**(4): 275

3 Jensen B D, Latunde-Dada A O, Hudson D. *Pestic Sci*, 1998, **52**(1): 63
4 Stanetty P, Kremslehner M, Jaksits M. *Pestic Sci*, 1998, **54**(3): 316
5 Anna A, Marica C, Gandolrina F. *J Agric Food Chem*, 1989, **37**(2): 508
6 Anna A, Gandolrina F, Remo G. *J Agric Food Chem*, 1986, **34**(2): 185
7 William G R, David A S. *Pestic Sci*, 1980, **11**(4): 568
8 Martin W, Hem C J. *Pestic Sci*, 1993, **38**(3): 347
9 Patonay T, Litkei G, Zsuga M, *et al*. *Org Prep Proced Int*, 1984, **16**(5): 315
10 Harwood L M, Loftus G C, Oxford A, *et al*. *Synthetic Commun*, 1990, **20**(5): 649

Syntheses and Fugicidal Activity of Flavanone Derivatives with Substitution in B Cycle

DING Yu[a], YANG Guang-Fu[a,b*]
([a] *Institute of Organic Synthesis, Central China Normal University, Wuhan* 430079;
[b] *State Key Laboratory of Elemental Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin*)

Abstract In order to study the relationship between the fungicidal activity and the substituents on B-cycle of flavanone derivatives, a series of flavanone derivatives containing various subtituents on B-cycle were designed and synthesized starting from 2-hydroxylacetophenone. The structures of all compounds synthesized were confirmed by spectroscopic methods and microanalyses. Preliminary bioassays indicated that some compounds e.g. **3**b, **3**e, **3**h and **3**j showed excellent fungicidal activities against *Rhizoctonia solani*, *Fusarium oxysporum*, *Physalospora piricola*, *Fusarium gramineum* and *Cercospora beticola* at the dosage of 50 μg/L. Preliminary structure-activity relationship analysis indicated that the hydrophobicity and electronic effect of the substituents on B cycle have important effect on the fungicidal activity.

Keywords flavanone, phytoalexins, synthesis, fungicidal activity, structure-activity relation

---

《应用化学》征订启事

《应用化学》是由中国化学会、中国科学院主办,中国科学院主管,中国科学院长春应用化学研究所承办的化学类综合性期刊,历年被列为中文核心期刊,本刊已从 2001年起由双月刊改为月刊,同时改用大 16开本,印刷及装订质量有很大提高,本刊价格不变,每册 9.80元,全年 117.60元,欢迎广大读者到当地邮局订阅(邮发代号 8-184),也可与本编辑部联系订阅。

联系地址: 长春市人民大街 159号,邮编: 130022
联系电话: (0431)-5262016, 5262330
电子信箱: yyhx@ciac.jl.cn