

萘甲基苯并咪唑衍生物的合成、表征及其杀菌活性

王陆瑶 李小娟 陈邦史 真*

(西北大学化学系 西安 710069)

摘要 以1-萘乙酸和2-萘乙酸为原料,在微波辐射下合成了相应的萘甲基苯并咪唑,经二茂铁磺酰化等步骤,合成了2种未见报道的萘甲基二茂铁磺酰基苯并咪唑衍生物。经元素分析、质谱、核磁共振确证结构。通过X射线衍射,测定了化合物2a的晶体结构。化合物2a为三斜晶系,空间群P1,晶胞参数: $a = 0.89055(10) \text{ nm}$, $b = 0.97034(10) \text{ nm}$, $c = 1.4610(2) \text{ nm}$, $\alpha = 101.542(2)^\circ$, $\beta = 95.811(2)^\circ$, $\gamma = 109.780(10)^\circ$, $V = 1.1443(2) \text{ nm}^3$, $Z = 2$, $F(000) = 526$, $M_r = 507.39$, $D_c = 1.473 \text{ Mg/m}^3$, $\mu = 1.016 \text{ mm}^{-1}$, $R_1 = 0.0386$, $wR_2 = 0.0979$ 。对5种农作物病菌的杀菌活性优于市售50%多菌灵可湿性粉剂。

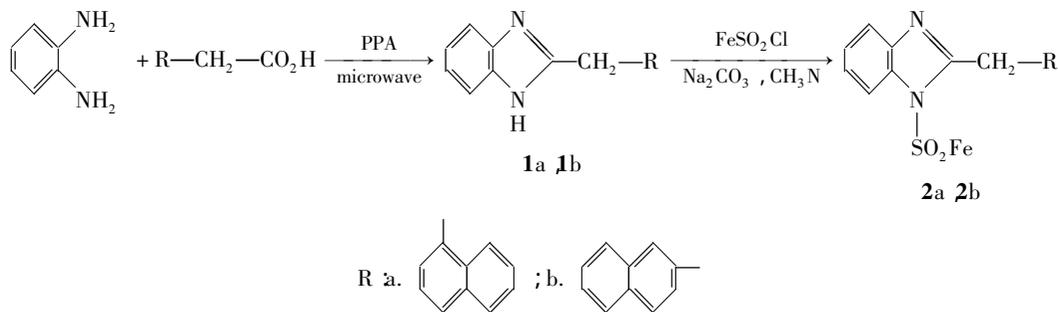
关键词 萘甲基苯并咪唑衍生物,合成,晶体结构,杀菌活性

中图分类号:O626.2

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2005)06-0586-04

苯并咪唑衍生物,如多菌灵、苯来特等作为一类重要的杀菌剂,在农作物保护中占据重要地位。然而,随着使用时间的增加,病害菌的抗性也迅速增加,致使在部分地区丧失了杀菌能力^[1,2]。因此,迫切需要研制新型高效的杀菌剂。近些年来,二茂铁衍生物的抗癌、杀菌、杀虫、抗炎及调节植物生长等生物活性,引起了人们的极大关注^[3,4]。本文以萘乙酸为原料,微波辐射下合成萘甲基苯并咪唑,再对其进行硝化、二茂铁磺酰化等步骤,将2个具有生物活性的基团键合在一起,合成了2种未见报道的2-萘甲基-1-二茂铁磺酰基苯并咪唑。经元素分析、质谱、核磁共振确证了产物的结构。用X射线衍射仪,测定了化合物2a的晶体结构。通过琼脂稀释法测定了化合物2a、2b对某些常见病菌的抑菌作用,并与市售50%多菌灵可湿性粉剂的抑菌活性做了比较,表明被测药剂具有良好的广谱抑菌活性。合成路线如下:



Scheme 1 The synthesis route of 2-naphthalenemethyl 1-ferrocenesulfonyl benzimidazole

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

WD900L23-2型Galanz微波炉,频率、功率可调;VarioEL III CHNOS元素分析仪(德国);X-4型数字显微熔点仪(温度计未校正);HEWLETT 5973型质谱仪(美国惠普);INOVA-400型核磁共振仪(美国Varian),溶剂为 DCCl_3 ,TMS作内标;Bruker Smart APEX II型X射线衍射仪(德国);使用Alugramsilica gel/uv 254薄层板, M (氯仿): N (石油醚)=1:1的混合溶剂为展开剂,TLC法跟踪反应进程;柱分离用0.074~0.049 mm硅胶。50%多菌灵可湿性粉剂(青岛阳光农药厂),其余试剂均为化学纯。

2004-08-28 收稿,2004-10-29 修回

国家自然科学基金(20172041)和陕西省自然科学基金(2000H01)资助项目

通讯联系人:史真,男,1948年生,教授,博士生导师;E-mail:shizhen@nwu.edu.cn;研究方向:有机合成

1.2 2-萘甲基 1-二茂铁磺酰基苯并咪唑的制备

1.2.1 2-萘甲基苯并咪唑的合成 向 50 mL 烧杯中加入 5 mmol 邻苯二胺 5 mmol 萘乙酸 5 mL 多聚磷酸(PPA)搅拌均匀后,将反应混合物置于微波炉中,在功率 567 W 下间歇辐射 3 次,每次辐射 4 min。将反应液冷却至 80 °C,倾入冰水中,用质量浓度 10% NaOH 调 pH 值为 9~10,抽滤,干燥,粗品用 V(乙醇):V(水)=1:1 的混合溶剂重结晶,得化合物 1a 和 1b。

化合物 1a:白色针状晶体,mp 230~231 °C(文献值^[5] 230~232 °C);¹H NMR(CDCl₃) δ:4.70(s, 2H, CH₂), 7.17~7.20(m, 2H, C-5H, C-6H), 7.42~7.47(m, 4H, naphthalene protons), 7.47~7.51(m, 2H, C-4H, C-7H), 7.83~7.89(m, 2H, naphthalene protons), 7.98~8.00(d, 1H, J=8.0 Hz, naphthalene proton);元素分析 C₁₈H₁₄N₂, 测量值(计算值)/%:C 83.56(83.69), H 5.36(5.46), N 10.76(10.84)。

化合物 1b:白色针状晶体,mp 202~203 °C(文献值^[5] 203~205 °C);¹H NMR(CDCl₃) δ:4.37(s, 2H, CH₂), 7.21~7.23(m, 2H, C-5H, C-6H), 7.32~7.35(m, 1H, naphthalene proton), 7.47~7.50(m, 2H, naphthalene protons), 7.51~7.53(m, 2H, C-4H, C-7H), 7.68~7.82(m, 4H, naphthalene protons);元素分析值(计算值)/%:C 83.44(83.69), H 5.33(5.46), N 10.77(10.84)。

1.2.2 二茂铁磺酰氯(FeSO₂Cl)的制备 参照文献[6]方法合成,产率 61.2%,mp 74~75 °C(文献值^[7] 73~74 °C)。

1.2.3 1-二茂铁磺酰基 2-萘甲基苯并咪唑的制备 向 100 mL 圆底烧瓶中加入 0.005 mol 二茂铁磺酰氯、50 mL 乙腈及少许无水碳酸钠,电磁搅拌下缓慢滴加含 0.005 mol 相应的苯并咪唑的乙腈溶液,TLC 监测反应进程,加热回流搅拌 24 h。反应完全后,减压除溶剂,用 0.074~0.049 mm 硅胶柱分离提纯,V(氯仿):V(石油醚)=1:1 混合溶剂为洗脱液,得产物 2a 和 2b。

化合物 2a:产率 62.5%,黄色晶体,mp 169~170 °C;¹H NMR(CDCl₃) δ:4.32~4.47(m, 9H, C₁₀H₉Fe) 4.99(s, 2H, CH₂), 7.07(s, 1H, naphthalene proton), 7.26~7.31(m, 1H, naphthalene proton), 7.31~7.37(m, 2H, C-5H, C-6H), 7.49~7.52(m, 2H, naphthalene protons), 7.62~7.64(d, 1H, C-7H, J=8.0 Hz), 7.76~7.98(d, 1H, J=8.0 Hz, C-4H), 7.88~7.90(m, 1H, naphthalene protons), 7.96~7.98(d, 2H, J=8.0 Hz, naphthalene protons);MS:m/z(%):506(M⁺, 100), 257(100), 185(43);C₂₈H₂₃FeN₂O₂S 元素分析值(计算值)/%:C 66.42(66.41), H 4.22(4.38), N 5.52(5.53)。

化合物 2b:产率 25.5%,黄色晶体,mp 191~192 °C;¹H NMR(CDCl₃) δ:4.28~4.70(m, 9H, C₁₀H₉Fe) 4.45(s, 2H, CH₂), 7.10~7.19(m, 3H, naphthalene proton), 7.26~7.32(m, 2H, C-5H, C-6H), 7.31~7.37(m, 2H), 7.38~7.74(m, 4H, naphthalene protons), 7.67~7.69(d, 1H, J=7.2 Hz, C-7H), 7.89~7.91(d, 1H, C-4H, J=7.2 Hz);MS:m/z(%):506(M⁺, 100), 257(63), 185(50);C₂₈H₂₃FeN₂O₂S 元素分析值(计算值)/%:C 66.30(66.41), H 4.29(4.38), N 5.46(5.53)。

1.3 化合物 2a 的晶体结构测定

选取尺寸为 0.40 mm × 0.30 mm × 0.25 mm 的单晶,置于 Bruker Smart APEX II 型 X 射线单晶衍射仪上,用单色化的 Mo K α 射线($\lambda=0.071\ 073\ \text{nm}$)为光源,以 $\omega/2\theta$ 扫描方式,在室温 293(2) K, $2.30^\circ \leq \theta \leq 29.00^\circ$ 范围内收集了 7 294 个衍射点,其中 5 318 [$R(\text{int})=0.015\ 6$] 个独立点,所有计算由 SHELXL-97 程序包解出,非氢原子坐标和各向异性温度因子经全矩阵最小二乘法修正,所得数据经 LP 因子及经验吸收校正。晶体结构由直接法和 Fourier 合成解出,最终偏差因子 $R_1=0.073\ 4$, $wR_2=0.095\ 5$, GOF=0.995。精修参数为 304 个,最终差值在 Fourier 上的最大残余峰为 $0.408 \times 10^3\ \text{e}/\text{nm}^3$,最小残余峰为 $-0.461 \times 10^3\ \text{e}/\text{nm}^3$ 。

1.4 杀菌活性测定

采用琼脂稀释法(质量浓度为 200、100、50、25 和 10 mg/L),以蒸馏水为溶剂,50% 多菌灵可湿性粉剂为阳性对照,选用马铃薯干腐病(*pythium solani*)、番茄早疫病(*alternaria lycopersici*)、烟草赤星病(*gibberella nicotiancola*)、小麦赤霉病(*gibberella saubinetii*)和西瓜枯萎病(*fusarium oxysporium f. sp. niveum*)病菌为测试对象,初步测试了 2 种化合物的杀菌活性。

2 结果与讨论

2.1 化合物 2a 的晶体和分子结构

化合物 2a 为三斜晶系,空间群 $P1$,晶胞参数: $a = 0.890\ 55(10)\ \text{nm}$, $b = 0.970\ 34(10)\ \text{nm}$, $c = 1.461\ 0(2)\ \text{nm}$, $\alpha = 101.542(2)^\circ$, $\beta = 95.811(2)^\circ$, $\gamma = 109.780(10)^\circ$, $V = 1.144\ 3(2)\ \text{nm}^3$, $Z = 2$, $F(000) = 526$, $M_r = 507.39$, $D_c = 1.473\ \text{Mg}/\text{m}^3$, $\mu = 1.016\ \text{mm}^{-1}$, $R_1 = 0.038\ 6$, $wR_2 = 0.097\ 9$ 。非氢原子坐标热参数和各向同性热参数见表 1,部分键长、键角见表 2。

表 1 化合物 2a 的非氢原子坐标热参数($\times 10^4\ \text{nm}$)和各向同性热参数($\times 10^2\ \text{nm}$)

Table 1 The atomic coordinates($\times 10^4\ \text{nm}$) and equivalent isotropic displacement parameters($\times 10^2\ \text{nm}$) of non-hydrogen atoms of compound 2a

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$	Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
Fe(1)	867(1)	6 905(1)	3 706(1)	38(1)	S(1)	4 564(1)	7 114(1)	3 450(1)	38(1)
N(1)	5 310(2)	6 051(2)	2 697(1)	37(1)	N(2)	5 698(2)	4 902(2)	1 303(1)	43(1)
O(1)	4 958(2)	6 859(2)	4 352(1)	56(1)	O(2)	5 170(2)	8 602(1)	3 314(1)	54(1)
O(1)	2 027(3)	8 543(3)	4 930(2)	66(1)	O(2)	922(3)	7 266(3)	5 138(2)	68(1)
O(3)	-643(3)	7 028(3)	4 654(2)	68(1)	O(3)	-643(3)	7 028(3)	4 654(2)	68(1)
O(3)	-643(3)	7 028(3)	4 654(2)	68(1)	O(4)	-490(3)	8 147(3)	4 153(2)	68(1)
O(5)	1 164(3)	9 085(3)	4 321(2)	68(1)	O(6)	1 405(2)	5 032(2)	3 270(1)	43(1)
O(5)	1 164(3)	9 085(3)	4 321(2)	68(1)	O(6)	1 405(2)	5 032(2)	3 270(1)	43(1)
O(5)	1 164(3)	9 085(3)	4 321(2)	68(1)	O(6)	1 405(2)	5 032(2)	3 270(1)	43(1)
O(7)	-169(2)	4 796(2)	2 791(1)	52(1)	O(8)	-52(2)	5 901(2)	2 288(1)	53(1)
O(9)	1 600(2)	6 867(2)	2 430(1)	45(1)	O(10)	2 498(2)	6 323(2)	3 041(1)	36(1)
O(11)	5 225(2)	4 594(2)	2 767(1)	39(1)	O(12)	4 985(2)	3 851(2)	3 494(2)	54(1)
O(13)	5 005(3)	2 408(2)	3 302(2)	62(1)	O(14)	5 255(2)	1 729(2)	2 433(2)	62(1)
O(15)	5 507(2)	2 473(2)	1 719(2)	56(1)	O(16)	5 481(2)	3 930(2)	1 898(1)	41(1)
O(17)	5 574(2)	6 126(2)	1 769(1)	36(1)	O(18)	5 791(2)	7 478(2)	1 370(1)	42(1)
O(19)	7 579(2)	8 522(2)	1 526(1)	41(1)	O(20)	8 195(2)	9 777(2)	2 274(2)	51(1)
O(19)	7 579(2)	8 522(2)	1 526(1)	41(1)	O(20)	8 195(2)	9 777(2)	2 274(2)	51(1)
O(21)	9 829(3)	10 768(2)	2 433(2)	61(1)	O(22)	10 818(2)	10 502(2)	1 839(2)	60(1)
O(23)	10 259(2)	9 210(2)	1 062(1)	49(1)	O(24)	11 288(3)	8 887(3)	447(2)	69(1)
O(25)	10 740(3)	7 645(4)	-286(2)	86(1)	O(26)	9 122(3)	6 654(3)	-453(2)	81(1)
O(27)	8 088(3)	6 921(3)	120(1)	58(1)	O(28)	8 608(2)	8 197(2)	898(1)	43(1)

表 2 化合物 2a 的部分键长(nm)和键角($^\circ$)

Table 2 The selected bond lengths(nm) and bond angles($^\circ$) of compound 2a

Fe(1)—O(10)	1.999(16)	Fe(1)—O(6)	2.031(17)
Fe(1)—O(9)	2.034(17)	Fe(1)—O(5)	2.04(2)
Fe(1)—O(4)	2.042(2)	Fe(1)—O(3)	2.039(2)
N(1)—O(11)	1.415(2)	S(1)—N(1)	1.694(14)
N(1)—O(17)	1.411(2)	N(2)—O(16)	1.387(2)
N(2)—O(17)	1.291(2)	N(2)—H(2A)	0.860(0)
O(1)—Fe(1)—O(8)	160.16(10)	O(4)—Fe(1)—O(8)	106.26(9)
O(11)—O(16)—N(2)	10.85(14)	O(8)—O(9)—O(10)	106.64(16)
O(3)—Fe(1)—O(8)	120.75(9)	O(5)—Fe(1)—O(8)	123.01(10)
O(27)—O(28)—O(23)	117.79(17)	O(20)—O(19)—O(28)	119.52(16)

2.2 杀菌活性测试结果

化合物 2a 和 2b 的室内杀菌活性见表 3。从表 3 中可以看出,所选 5 种病菌涉及粮食、瓜果和蔬菜等重要农作物,对于上述 5 种病菌,化合物 2a、2b 的 EC_{50} 在 21.03 ~ 56.29 mg/L 之间, EC_{95} 在 33.64 ~ 75.40 mg/L 之间,说明对上述菌种均有药效,尤其是对小麦赤霉病(*Gibberella saubinetii*), EC_{50} 分别为 20.82 和 21.03 mg/L, EC_{95} 分别为 33.64 和 36.29 mg/L,优于对照药剂。说明此类化合物是一种性能优良的新型杀菌剂。

表 3 化合物 2a、2b 的杀菌活性测试结果

Table 3 The in vitro antimicrobial activity of compounds 2a, 2b

Comp.	Fungicide name	Toxicity regression equation	R	EC ₅₀ /(mg · L ⁻¹)	EC ₉₅ /(mg · L ⁻¹)
2a	<i>pythium solani</i>	$Y = -9.498 + 9.228X$	0.935 8	37.25	56.08
	<i>alternaria lycopersici</i>	$Y = -10.02 + 10.33X$	0.974 8	29.61	42.68
	<i>gibberella nicotiancola</i>	$Y = -5.595 + 7.571X$	0.935 1	25.09	41.31
	<i>gibberella saubinetii</i>	$Y = -5.373 + 7.868X$	0.973 4	20.82	33.64
	<i>fusarium oxysporium f. sp. niveum</i>	$Y = -9.442 + 9.192X$	0.968 4	37.25	56.18
2b	<i>pythium solani</i>	$Y = -5.900 + 6.988X$	0.988 2	56.29	62.30
	<i>alternaria lycopersici</i>	$Y = -8.146 + 8.735X$	0.991 8	31.99	49.29
	<i>gibberella nicotiancola</i>	$Y = -4.942 + 6.728X$	0.987 7	30.04	52.66
	<i>gibberella saubinetii</i>	$Y = -4.157 + 6.922X$	0.995 8	21.03	36.29
	<i>fusarium oxysporium f. sp. niveum</i>	$Y = -7.810 + 7.697X$	0.959 5	46.16	75.40
contrast	<i>pythium solani</i>	$Y = -10.04 + 9.434X$	0.958 7	39.29	58.62
	<i>alternaria lycopersici</i>	$Y = -6.083 + 5.667X$	0.984 8	90.30	175.8
	<i>gibberella nicotiancola</i>	$Y = -8.680 + 6.800X$	0.997 8	102.7	179.0
	<i>gibberella saubinetii</i>	$Y = -5.877 + 6.411X$	0.987 8	49.73	89.62
	<i>fusarium oxysporium f. sp. niveum</i>	$Y = -9.908 + 9.530X$	0.937 1	36.67	54.50

contrast 50% Carbendazim Wet Powder ; EC₅₀ the concentration of 50% killed ; EC₉₅ the concentration of 95% killed.

参 考 文 献

- 1 SI Nai-Guo(司乃国), ZHANG Zong-Jian(张宗俭), LIU Jun-Li(刘君丽), et al. *Chin J Pes(农药 [J])* 2004 **43**(1): 16
- 2 Mikhailopulo I A, Kazimierczak Z, Zinchenko A I, et al. *Nucleic Acids Symp Ser[J]*, 1994 **31** 83
- 3 LI Ming(李明), BAI Yin-Juan(白银娟), LU Jun(路军), et al. *J Organomet Chem[J]* 2001 **637** 738
- 4 Oren I, Temiz O, Yalcin I, et al. *Eur J Pharm Sci[J]*, 1998 **7** 153
- 5 Dombrowski K E, Balswin W, Baldwin W, et al. *J Organomet Chem[J]*, 1986 **302** 281
- 6 Padmanabhan S, Seshadri S. *Indian J Chem[J]*, 1985 **24B** 1 111
- 7 Slocum D W, Acherman W. *Synth React Inorg Met-Org Chem[J]*, 1982 **12**(4) 397

Synthesis, Crystal Structure and Antimicrobial Activity of Two Novel 2-Naphthalenemethyl Benzimidazole Derivatives

WANG Lu-Yao, LI Xiao-Juan, CHEN Bang, SHI Zhen*
(Department of Chemistry, Northwest University, Xi'an 710069)

Abstract Two novel derivatives of 2-naphthalenemethyl benzimidazole were prepared from the reaction of ferrocenesulfonylchloride with the corresponding 2-naphthalenemethyl benzimidazole. The new compounds were characterized by means of elemental analysis, MS and ¹H NMR. The crystal structure of compound 2a was determined by X-ray diffraction. The 2a crystals are triclinic with space group P1, and the unit cell parameters are $a = 0.89055(10)$ nm, $b = 0.97034(10)$ nm, $c = 1.4610(2)$ nm, $\alpha = 101.542(2)^\circ$, $\beta = 95.811(2)^\circ$, $\gamma = 109.780(10)^\circ$, $V = 1.1443(2)$ nm³, $Z = 2$, $F(000) = 526$, $M_r = 507.39$, $D_c = 1.473$ Mg/m³, $\mu = 1.016$ mm⁻¹, $R_1 = 0.0386$, $wR_2 = 0.0979$. The antimicrobial activities of the two novel compounds against five fungicides are superior to that of 50% carbendazim wet powder.

Keywords naphthalenemethyl benzimidazole derivatives synthesis crystal structure antimicrobial activity