

新三唑类化合物的合成及抑菌活性研究^{*}

周文明¹, 王昌钊¹, 李长杰², 赵 勇¹

(1 西北农林科技大学 生命科学学院, 陕西 杨凌 712100; 2 莱阳畜牧局, 山东 莱阳 265200)

[摘 要] 以 3,3-二甲基-1-(1,2,4-三唑-1-基)-2-丁酮为原料, 合成了 6 个新化合物, 化合物的结构均经¹H-NMR 和 IR 予以确认。以小麦赤霉病菌(*Fusarium graminearum*)、苹果炭疽病菌(*Glaucella cingulata*)、玉米大斑病菌(*Exserohilum turcium*)及南瓜枯萎病菌(*Fusarium oxysporium*)为供试菌种, 在 100 μg/mL 质量浓度下, 对合成化合物进行了杀菌活性测定, 结果表明 6 种化合物均有不同程度的杀菌活性。

[关键词] 三唑类化合物; 合成; 杀菌活性

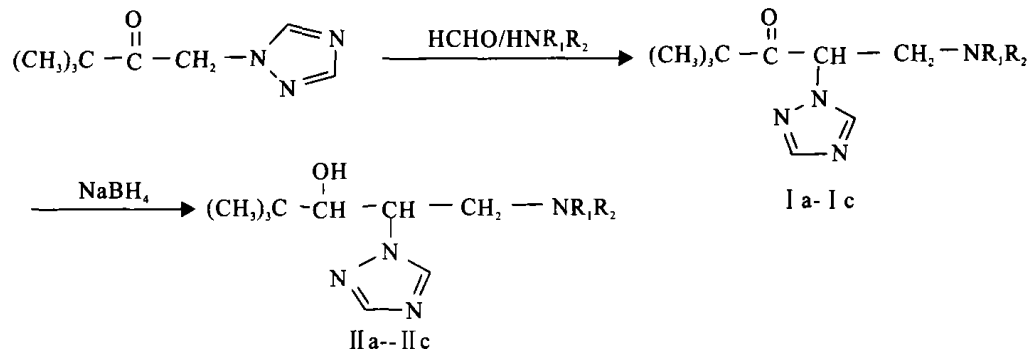
[中图分类号] O 626 26

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-9387(2005)06-0147-04

三唑类化合物以其杀菌谱广、低毒、低抗性及化学结构多样性等特点, 在杀菌剂中占有非常重要的地位^[1,2]。3,3-二甲基-1-(1,2,4-三唑-1-基)-2-丁酮(α-唑代片呐酮)是合成三唑类杀菌剂的一个重要中间体, 其可以发生还原反应、腓化反应、环氧化反应、Wittig 反应、烷基化反应^[3-5]、醇醛缩合反应^[6]及 Michael 加成反应^[7]等, 通过这些反应制备的衍生物

大多具有良好的杀菌活性, 并已有多个商品化品种, 如三唑酮、三唑醇、烯唑醇、苄氯三唑醇、双苯三唑醇、辛唑酮、戊唑醇等。本研究以 3,3-二甲基-1-(1,2,4-三唑-1-基)-2-丁酮为原料, 通过 Mannich 反应合成了 6 个新化合物, 化合物的结构均经¹H-NMR 和 IR 予以确认。目标化合物的合成路线如下:



式中, a 为 $\text{R}_1\text{R}_2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$; b 为 $\text{R}_1\text{R}_2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; c 为 $\text{R}_1 = -\text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{m}-\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ 。

以小麦赤霉病菌(*Fusarium graminearum*)、苹果炭疽病菌(*Glaucella cingulata*)、玉米大斑病菌(*Exserohilum turcium*)及南瓜枯萎病菌(*Fusarium oxysporium*)为供试菌种, 在 100 μg/mL 质量浓度下, 采用抑制菌丝生长速率法, 对合成化合物进行了杀菌活性筛选, 发现 6 种化合物均有不同程度的杀菌活性, 其中 Ia 和 IIc 对 4 种病原菌的抑制率均超

过 60%; 以 Ia 和 IIc 为供试试剂, 测定了其对以上 4 种病原菌的毒力曲线, 结果表明, IIc 抑菌活性较好, EC_{50} 均低于 10 μg/mL。

1 材料与方法

1.1 仪器和试剂

WRS-1A 数字熔点仪(温度计未校正), IR 435 红外光谱仪, DPX 300 MHz 核磁共振仪。所有试剂均为市售分析纯。

^{*} [收稿日期] 2004-12-02

[基金项目] 西北农林科技大学青年基金项目(KD00-56)

[作者简介] 周文明(1966-), 男, 湖南桑植人, 副教授, 博士, 主要从事有机合成和天然产物化学研究。

1.2 供试菌种

供试菌种为小麦赤霉病菌(*Fusarium graminearum*)、玉米大斑病菌(*Exserohilum turcicum*)、苹果炭疽病菌(*Gloeosporium cingulata*)和南瓜枯萎病菌(*Fusarium oxysporium*)。

1.3 化学合成

1.3.1 3,3-二甲基-1-(1,2,4-三唑-1-基)-2-丁酮的制备^[8] 向 250 mL 圆底烧瓶中加入 17.9 g (0.1 mol) 3,3-二甲基-1-溴-2-丁酮, 13.8 g (0.1 mol) 无水碳酸钾及 120 mL 丙酮, 搅拌下加入 6.9 g (0.1 mol) 1,2,4-三唑, 加热回流 10 h, 冷至室温, 过滤, 固体用丙酮洗至无色, 合并溶液, 蒸去溶剂, 残留物用四氯化碳重结晶, 得 14 g 无色晶体, m. p. 62~63, 收率为 83.8% (文献[8], m. p. 63~65, 收率 76.7%)。

1.3.2 N-甲基-间-苯氧基苯甲胺的制备 将 20 g (0.1 mol) 间-苯氧基苯甲醛, 30 mL (0.16 mol) 质量分数 25% 的甲胺乙醇溶液及 60 mL 无水乙醇置于 250 mL 三口瓶中, 加热回流 5 h, 冷却后, 加入 3.8 g (0.1 mol) 硼氢化钠, 再加热回流 4 h, 冷至室温, 用质量分数 10% 盐酸酸化至 pH 约为 2。减压蒸去溶剂, 向残留液中加入 100 mL 水和 50 mL 三氯甲烷, 搅拌 1 h, 抽滤, 固体用质量分数 10% 氢氧化钠碱化, 三氯甲烷萃取 3 次, 每次 50 mL。合并三氯甲烷, 水洗 3 次, 无水硫酸钠干燥, 蒸去溶剂后, 得无色油状物 19 g, 收率为 90%。¹HNMR (δ CDCl₃): 1.25 (1H, s, -NH), 2.36 (3H, s, -CH₃), 3.64 (2H, s, -CH₂), 6.60~7.40 (9H, m, Ar-H)。

1.3.3 4,4-二甲基-1-(4-吗啉基)-2-(1,2,4-三唑-1-基)-3-戊酮的制备 (I a) 向 50 mL 锥形瓶中加入 1.67 g (0.01 mol) 3,3-二甲基-1-(1,2,4-三唑-1-基)-2-丁酮和 20 mL 水, 搅拌至全溶, 加入 1.0 g (0.01 mol) 质量分数 30% 甲醛水溶液及 0.87 g (0.01 mol) 吗啉, 室温搅拌 8 h, 用三氯甲烷萃取 3 次, 每次 20 mL, 合并三氯甲烷, 水洗 3 次, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸去溶剂, 残留物用质量分数 95% 乙醇重结晶, 得 2.1 g 无色晶体, m. p. 63~64, 收率为 78.9%。同法制得化合物 I b, I c, 收率分别为 68.0% 和 52.6%。

1.3.4 4,4-二甲基-1-(1-哌啶基)-2-(1,2,4-三唑-1-基)-3-戊醇的制备 (II b) 将 0.8 g (0.003 mol) 4,4-二甲基-1-(1-哌啶基)-2-(1,2,4-三唑-1-基)-3-戊酮置于 50 mL 三口瓶中, 加入 20 mL 甲醇, 搅拌下加入 0.12 g (0.003 mol) 硼氢化钠, 室温搅拌 30

min, 再加热回流 1 h, 冷却后, 减压蒸去溶剂, 加入 20 mL 水, 用质量分数 10% 盐酸调 pH 为 1, 然后用质量分数 10% 氢氧化钠调 pH 约为 9, 用三氯甲烷萃取 3 次, 每次 20 mL, 合并三氯甲烷, 水洗 3 次, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸去溶剂, 残留物用 95% 乙醇重结晶, 得白色晶体 0.77 g, m. p. 114~116, 收率为 96.4%。同法制得化合物 II a, II c, 收率分别为 94.5% 和 96.6%。

1.4 抑菌活性测定

采用生长速率法, 即将供试药剂与未凝固的培养基混合均匀接上菌种, 用带药培养基培养病菌。通过病菌培养速度快慢来判断药剂毒力的大小, 以十字交叉法测出菌落直径。

菌落直径/cm = 菌落直径平均值 - 0.5 (菌饼直径)

抑制率/% = $\frac{\text{对照菌落直径} - \text{处理菌落直径}}{\text{对照菌落直径}} \times 100\%$

2 结果与讨论

2.1 目标物的结构鉴定

6 个化合物的结构均通过¹HNMR, IR 和元素分析确认:

化合物 I a: 无色晶体, m. p. 63~64。¹HNMR (δ CDCl₃): 8.27 (s, 1H, =CH), 7.89 (s, 1H, =CH), 5.71 (t, 1H, -CH-), 3.61 (t, 4H, -CH₂-O-CH₂-), 2.82~3.05 (m, 2H, -CH₂-), 2.41~2.56 (m, 4H, -CH₂-N-CH₂-), 1.20 (s, 9H, -C(CH₃)₃)。IR (cm⁻¹, KBr 压片): 3390, 3100, 2950, 2750, 1695, 1505, 1275, 1100。元素分析(测定值/计算值)结果为: C 58.61/58.42, H 8.33/8.06, N 21.04/20.52。

化合物 I b: m. p. 66~67。¹HNMR (δ CDCl₃): 8.28 (s, 1H, =CH), 7.88 (s, 1H, =CH), 5.71 (t, 1H, -CH-), 2.75~3.03 (m, 2H, -CH₂-), 2.41~2.45 (t, 4H, -CH₂-N-CH₂-), 1.30~1.66 (m, 6H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 1.20 (s, 9H, -C(CH₃)₃)。IR (cm⁻¹, KBr 压片): 3100, 2900, 2700, 1705, 1500, 1270。元素分析(测定值/计算值)结果为: C 63.59/63.43, H 9.16/8.78, N 21.20/21.17。

化合物 I c: 无色晶体, m. p. 60~61。¹HNMR (δ CDCl₃): 8.12 (s, 1H, =CH), 7.84 (s, 1H, =CH), 6.82~7.32 (m, 9H, Ar-H), 5.64 (t, 1H, -CH-), 3.45 (AB, 2H, Ar-CH₂-), 2.93 (d, 2H, -CH₂-), 2.22 (s, 3H, -NCH₃), 1.15 (s, 9H,

- C(CH₃)₃)。IR (cm⁻¹, KBr 压片): 3 100, 2 900, 2 800, 1 710, 1 580 及 1 500, 1 250, 1 140。元素分析(测定值/计算值)结果为: C 70 37/69 94, H 7. 19/7. 28, N 14 28/14 21。

化合物 II a: 无色晶体, m. p. 142 ~ 143。¹HNMR (δ, CDCl₃): 8 19 (s, 1H, = CH), 7. 94 (s, 1H, = CH), 4 63 (b, 1H, - OH), 3 94 (d, 1H, - CH), 3 60~ 3 63 (m, 5H, - CH₂- CH₂- 及 - CH-), 2 86~ 2 89 (d, 2H, - CH₂-), 2 30~ 2 54 (m, 4H, - CH₂- CH₂-), 0 74 (s, 9H, - C(CH₃)₃)。IR (cm⁻¹, KBr 压片): 3 205, 3 100, 2 940, 2 800, 1 500, 1 275, 1 100。元素分析(测定值/计算值)结果为: C 59 73/59 97, H 8 31/8 63, N 19 87/19 99。

化合物 II b: 无色晶体, m. p. 114 ~ 116。¹HNMR (δ, CDCl₃): 8 25 (s, 1H, = CH), 7. 93 (s, 1H, = CH), 4 40 (AB, 2H, - CH- CH-), 4 40 (b, 1H, - OH), 2 82 (d, 2H, - CH₂-), 2 26~ 2 44 (m, 4H, - CH₂- N- CH₂-), 1 36~ 1 53 (m, 6H,

- CH₂- CH₂- CH₂-), 0 74 (s, 9H, - C(CH₃)₃)。IR (cm⁻¹, KBr 压片): 3 200, 3 100, 2 900, 2 800, 1 500, 1 275, 1 100。元素分析(测定值/计算值)结果为: C 63 12/62 81, H 9 84/9 50, N 21 03/20 64。

化合物 II c: 无色晶体, m. p. 213 ~ 215。¹HNMR (δ, CDCl₃): 8 28 (s, 1H, = CH), 7. 86 (s, 1H, = CH); 6 80~ 7. 48 (m, 9H, A r-H), 5 24 (s, 1H, - OH), 4 30 (AB, 2H, - CH- CH-), 3 16 (AB, 2H, A r- CH₂-); 2 72 (s, 2H, - CH₂-), 2 10 (s, 3H, - N- CH₃), 1 00 (s, 9H, - C(CH₃)₃)。IR (cm⁻¹, KBr 压片): 3 210, 3 100, 2 960, 2 805, 1 575, 1 500, 1 265。元素分析(测定值/计算值)结果为: C 68 67/69 08, H 7. 61/7. 91, N 14 23/14 65。

2 2 抑菌活性

2 2 1 6 种新合成化合物的抑菌活性筛选 以等量丙酮为空白对照, 在 100 μg/mL 质量浓度下, 以小麦赤霉病菌、苹果炭疽病菌、玉米大斑病菌和南瓜枯萎病菌为供试菌种, 对 6 种新化合物进行抑菌活性筛选。结果见表 1。

表 1 6 种化合物对 4 种植物病菌菌丝生长的抑制率

Table 1 Inhibition rates of six compounds to mycelium growth of four tested fungi				%
化合物 Compounds	南瓜枯萎 <i>Fusarium oxysporum</i>	苹果炭疽 <i>Glan erella cingulata</i>	玉米大斑 <i>Exserohilum turcicum</i>	小麦赤霉 <i>Fusarium gram inearum</i>
I a	35 8	89 5	40 3	44 3
I b	11 1	83 1	37 4	44 3
I c	63 4	92 7	98 8	82 9
II a	35 8	37 1	78 5	67 9
II b	16 8	0 9	62 6	73 4
II c	83 2	65 3	82 2	85 9

由表 1 可知, I c 和 II c 对 4 种植物病原菌的抑制率均较高。I a 和 I b 仅对苹果炭疽病菌的抑制率较高, 对其他 3 种病菌的抑制率均较低。因此, 选择 I c 和 II c 测定其对 4 种供试病原菌的毒力曲线。

2 2 2 I c, II c 对 4 种供试病原菌的毒力曲线测

定 以 I c 和 II c 为供试试剂, 以丙酮为空白对照, 设置 100, 50, 25, 12 5, 6 25 μg/mL 5 个质量浓度梯度, 对小麦赤霉病菌、玉米大斑病菌、苹果炭疽病菌和南瓜枯萎病菌进行抑菌活性的独立测定, 结果见表 2 和表 3。

表 2 I c 对 4 种供试植物病原菌的毒力测定

Table 2 Toxicity of I c on four tested fungi			
供试病菌 Tested fungi	毒力曲线 Regression equation	相关系数 Relativity coefficient	EC ₅₀
南瓜枯萎 <i>Fusarium oxysporum</i>	2 417 2x+ 1 165 7	0 980 0	38 57
苹果炭疽 <i>Glan erella cingulata</i>	2 832 6x+ 2 288 0	0 942 9	9 07
小麦赤霉 <i>Fusarium gram inearum</i>	5 062 6x+ 0 455 9	0 996 0	7 94
玉米大斑 <i>Exserohilum turcicum</i>	1 241 5x+ 3 195 0	0 957 4	28 44

表 3 IIc 对 4 种供试植物病原菌的毒力测定

Table 3 Toxicity of IIc on four tested fungi

供试病菌 Tested fungi	毒力曲线 Regression equation	相关系数 Relativity coefficient	EC ₅₀
南瓜枯萎 <i>Fusarium oxysporium</i>	$5.0249x + 0.3886$	0.9429	8.27
苹果炭疽 <i>Glomerella cingulata</i>	$4.3363x + 0.7033$	0.9804	9.79
小麦赤霉 <i>Fusarium graminearum</i>	$4.9974x + 0.6587$	0.9804	7.39
玉米大斑 <i>Exserohilum turcicum</i>	$4.5933x + 0.7967$	0.9900	8.22

由表 2 及表 3 可知, IIc 对 4 种病原菌的抑制活性较好, EC₅₀ 均低于 10 μg/mL, 分别为 8.27, 9.79, 7.39 和 8.22 μg/mL。而 I c 仅对苹果炭疽病

菌和小麦赤霉病菌的 EC₅₀ 小于 10 μg/mL, 而对南瓜枯萎病菌和玉米大斑病菌的 EC₅₀ 均高于 10 μg/mL。相比之下, IIc 较 I c 的抑制活性高。

[参考文献]

- [1] 安田康 新杀菌剂的靶标和先导化合物的探索[J]. 农药译丛, 1991, 13(3): 22-26, 38
- [2] Harg G, Hoffmann H. Chemistry of Plant Protection[M]. Berlin: Springer-Verlag, 1986
- [3] Imperial Chemical Industries Ltd Method of combating fungal infectious in plants using imidazoles and 1, 2, 4-Triazoles[P]. 德国专利: 2610022, 1976-09-23
- [4] Thiele K, Fischer J. Imidazolylvinylethers, their preparation and application as active agent in pharmaceutical and biocidal compositions [P]. 欧洲专利: 0008804, 1980-03-19
- [5] Brandes W, Buechel K. 1, 2, 4-Triazolyl-enol ethers, process for preparing them and their use as fungicides[P]. 德国专利: 2931755, 1981-02-19
- [6] Funaki Y. Benzilidene ketone compound, its preparation and fungicide containing the same[P]. 日本专利: 53130661, 1978-11-14
- [7] Kraemer W, Brands W. Azolylalkyl ketone and alcohol fungicides[P]. 德国专利: 3032326, 1982-04-08
- [8] Elbe H L, Luessen K. Azolyl alkenones and ols, process for their use as plant growth regulations and fungicides[P]. 德国专利: 3144670, 1983-05-19

Synthesization and fungicidal activities of new triazole compounds

ZHOU Wen-ming¹, WANG Chang-zhao¹, LI Chang-jie², ZHAO yong¹

(1 College of Life Sciences, Northwest A & F University, Yangling, Shaanxi 712100, China;

2 The Animal Husbandry of Laiyang County, Laiyang, Shandong 265200, China)

Abstract Six new compounds were synthesized from 3, 3-dimethyl-1-(1, 2, 4-triazole-1-yl)-butanone, and their biological activities were studied. The structures of all the compounds were confirmed by means of ¹H NMR and IR. The preliminary bioassays results showed that all the new compounds exhibited certain fungicidal activities against *Fusarium oxysporium*, *Glomerella cingulata*, *Fusarium graminearum* and *Exserohilum turcicum* in 100 μg/mL.

Key words: triazole compounds; organic synthesis; fungicidal activity