

芳香二脒类化合物合成及抑菌活性的初步研究^{*}

廉应江, 陈安良, 冯俊涛, 张 兴

(西北农林科技大学 无公害农药研究服务中心, 陕西 杨凌 712100)

[摘 要] 以4-氰基苯酚与 α, ω -二溴烷烃为原料, 合成了15个芳香二脒类化合物A₂~A₆, B₂~B₆和C₂~C₆, 其结构均经¹H-NMR和MS确定。初步杀菌试验结果表明, 各化合物在质量浓度为10 mg/L时, 对番茄灰霉病菌(*B. otrytis cinerea*)、白菜黑斑病菌(*A. lternaria brassicae*)和苹果干腐病菌(*B. otryosphaeri adothidea*)等具有较高生物活性, 特别是对番茄灰霉病菌, 在10 mg/L质量浓度下有8个化合物对其抑制率超过90%。

[关键词] 戊烷脒; 芳香二脒; 杀菌活性

[中图分类号] TQ 450.1⁺1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-9387(2005)07-0045-04

脒类化合物在农药、医药上有很广泛的用途。早在1930年, 芳香二脒类化合物就已经被证实是一种治疗原虫疾病的有效药剂, 并应用于临床。临床试验证明, 芳香二脒类化合物对早期非洲锥虫症和利什曼原虫症有一定的治疗作用^[1~5]。芳香二脒类化合物不仅具有抗原虫活性, 而且表现出杀虫及抗细菌、真菌、病毒和肿瘤^[6~8]的活性。鉴于其良好的生物活性, 芳香二脒类化合物一直是国外研究的热点。

西北农林科技大学无公害农药研究服务中心自2000年以来, 一直在研究此类化合物的农用活性, 初步研究^[9]结果表明, 该类化合物对多种植物病原菌具有独特的预防和治疗作用, 特别是对由灰霉病菌(*B. otrytis*)引起的蔬菜、果树等经济作物上的病害, 具有显著的防治效果。为了寻找具有更高杀菌活性的化合物, 笔者合成了15个芳香二脒类化合物, 并对其抑菌活性进行了初步研究, 现将研究结果报道如下。

1 合成试验

1.1 仪器与试剂

X-6型数字熔点仪(未校正); FAB快原子轰击质谱仪; Bruker AM-400超导核磁共振仪(以DM₂SO-d₆为溶剂, TMS为内标); 其他试剂均为AR(由西安市化学玻璃试剂厂提供), 使用前未进行任何处理。

三类目标化合物中, n 分别为2~6时, 对应化

合物分别为A₂~A₆, B₂~B₆和C₂~C₆。其合成路线如图1所示。

1.2 中间体的制备

1.2.1 化合物(1) 在配有磁力搅拌、温度计、恒压滴液漏斗和回流冷凝管的500 mL三口瓶中, 依次向其中加入17.7 g(0.42 mol)氢氧化钠和178 mL水, 搅拌使其完全溶解后, 冷却至室温; 滴加含51.0 g(0.42 mol)4-氰基苯酚的乙醇溶液200 mL, 控制滴加速度, 使反应温度保持在25~30℃; 滴加完毕后缓慢升温, 回流2 h, 冷却至室温; 滴加44.6 g(0.20 mol)1,5-二溴戊烷, 回流4~5 h。冰浴冷却至0℃, 搅拌2~3 h后, 抽滤, 得白色固体, 收率82%, m.p. 129.3~130.2℃(文献值^[10]: 收率77%, m.p. 130℃)。用对应的二溴烷烃代替1,5-二溴戊烷, 可合成其余中间体。

1.2.2 化合物(2) 参考文献[10]的方法进行合成, 收率75%, m.p. 249.2~250.4℃(文献值^[10]: 收率72%, m.p. 250℃)。

1.3 目标化合物(A_n, B_n和C_n)的制备

在配有磁力搅拌、导气管、温度计和回流冷凝管的500 mL三口瓶中, 加入20.0 g(0.05 mol)化合物(2)和200 mL甲醇, 搅拌, 待固体溶解后, 冷却至10℃以下, 通入12.8 g(0.75 mol)无水氨气, 并控制反应温度为10~15℃。通气完毕, 缓慢加热至室温, 保持温度在25~30℃, 15 h后, 缓慢加热回流9 h, 反应完毕, 常压蒸除溶剂, 将残余物用100 mL体

^{*} [收稿日期] 2004-10-21

[基金项目] 国家“十五”科技攻关重大专项(2002BA516A04); 西北农林科技大学科研专项

[作者简介] 廉应江(1976-), 男, 陕西三原人, 在读硕士, 主要从事农药化学研究。E-mail: lyjiang0704@163.com

[通讯作者] 陈安良(1963-), 男, 陕西汉中, 副研究员, 主要从事农药化学及制剂加工研究。

积分数 25% 的盐酸加热溶解, 趁热抽滤, 冷却至室温即可析出白色固体, 待固体析出完全后, 过滤, 干燥, 得白色固体粉末, 即 A₅, m. p. 241. 2~ 243. 4, 收率: 73. 5% (文献值^[10]: 收率 72%, m. p. 241~

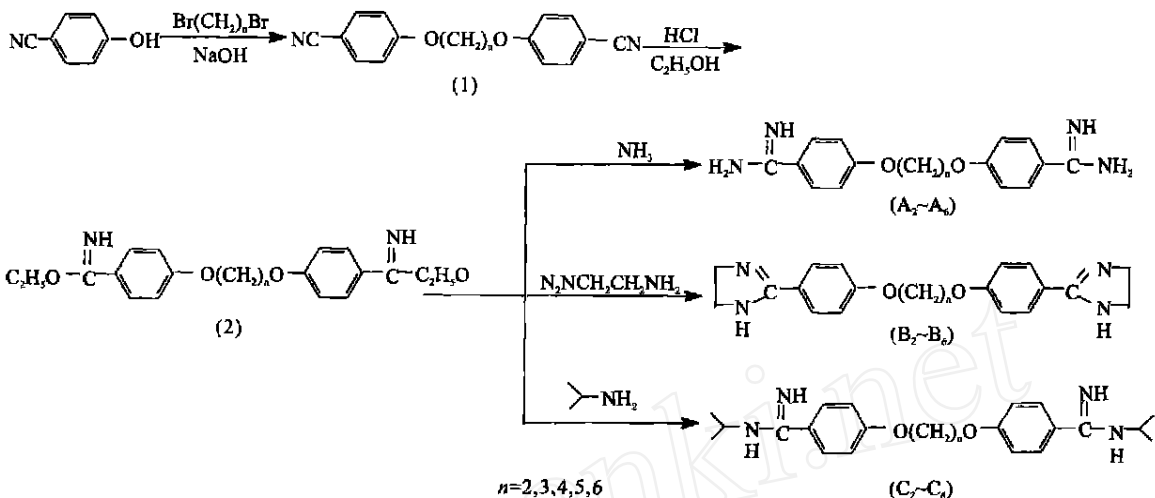


图 1 目标化合物的合成路线

Fig 1 The synthesis route of compounds

表 1 所有化合物的物理常数及 M S

Table 1 Physical data of compounds and M S

化合物 Compds	<i>n</i>	分子式 Formula	分子质量 Mw	熔点/ m. p.	产率/% Yield	质谱数据 M S (Positive ion)
A ₂	2	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂	298.38	> 300	68.3	298 (M)
A ₃	3	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₂	312.41	144~ 145	85.4	312 (M)
A ₄	4	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₂	326.44	267~ 170	83.2	326 (M)
A ₅	5	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O ₂	340.47	241~ 243	78.5	340 (M)
A ₆	6	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₂	354.50	252~ 253	76.5	355 (M + 1)
B ₂	2	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₂	350.46	—	65.8	351 (M + 1)
B ₃	3	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂	364.49	—	86.5	365 (M + 1)
B ₄	4	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₂	378.52	—	85.7	379 (M + 1)
B ₅	5	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂	392.55	147~ 148	79.6	393 (M + 1)
B ₆	6	C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₂	406.58	—	78.2	407 (M + 1)
C ₂	2	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₂	382.52	—	72.6	383 (M + 1)
C ₃	3	C ₂₃ H ₃₂ N ₄ O ₂	396.55	223~ 225	89.6	397 (M + 1)
C ₄	4	C ₂₄ H ₃₄ N ₄ O ₂	410.58	264~ 265	87.8	411 (M + 1)
C ₅	5	C ₂₅ H ₃₆ N ₄ O ₂	424.61	237~ 239	78.9	425 (M + 1)
C ₆	6	C ₂₆ H ₃₈ N ₄ O ₂	438.64	—	76.7	439 (M + 1)

注: “-”表示未测量。
 Note: “—”No measured

2 目标化合物的抑菌活性

采用生长速率法^[11]对目标化合物的抑菌活性进行初步测试, 结果见表 3。在 10 mg/L 剂量下, 所有供试化合物对番茄灰霉病菌 (*B. otrytis cinerea*) 均有一定的抑菌活性, 其中 A₂~ A₆, C₃~ C₆ 的抑菌活

性达到 90% 以上; A₂~ A₆, C₂~ C₆ 对白菜黑斑病菌 (*A. lternaria brassicae*) 的抑菌活性大于 75%; 化合物 A₃~ A₆, C₃~ C₆ 对苹果干腐病菌 (*B. otryosphaeria dothidea*) 的抑制率达到 78% 以上, 其余化合物对该菌的抑制率较低; 所有化合物对其他供试菌种抑制率较低。

性达到 90% 以上; A₂~ A₆, C₂~ C₆ 对白菜黑斑病菌 (*A. lternaria brassicae*) 的抑菌活性大于 75%; 化合物 A₃~ A₆, C₃~ C₆ 对苹果干腐病菌 (*B. otryosphaeria dothidea*) 的抑制率达到 78% 以上, 其余化合物对该菌的抑制率较低; 所有化合物对其他供试菌种抑制率较低。

表 2 所有化合物的氢谱数据
Table 2 ¹H-NMR data of compounds

化合物 Compds	¹ H-NMR, δ
A ₂	4 50(t, 4H, 2 × - OCH ₂ -), 7. 02~ 7. 95(dd, 8H, A rH), 9 17(s, 2H, 2 × = NH), 9 39(s, 4H, 2 × - NH ₂)
A ₃	2 25(t, 2H, - CH ₂ -), 4 26~ 4 31(t, 4H, 2 × - OCH ₂ -), 7. 17~ 7. 92(m, 8H, A rH), 9 14(s, 2H, 2 × = NH), 9 33(s, 4H, 2 × - NH ₂)
A ₄	1 71(t, 2H, - CH ₂ CH ₂ -), 4 49~ 4 54(t, 4H, 2 × - OCH ₂ -), 6 82~ 7. 51(m, 8H, A rH), 8 92(s, 2H, 2 × = NH), 9 13(s, 4H, 2 × - NH ₂)
A ₅	1 77~ 1 83(m, 6H, - CH ₂ CH ₂ CH ₂ -), 4 07~ 4 13(t, 4H, 2 × - OCH ₂ -), 7. 10~ 7. 85(m, 8H, A rH), 9 13(s, 2H, 2 × = NH), 9 31(s, 4H, 2 × - NH ₂)
A ₆	1 49(m, 4H, - CH ₂ CH ₂ -), 1 76(t, 4H, - CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -), 3 78~ 4 10(t, 4H, 2 × - OCH ₂ -), 7. 12~ 7. 89 (m, 8H, A rH), 9 08(s, 2H, 2 × = NH), 9 28(s, 4H, 2 × - NH ₂)
B ₂	3 77~ 3 79(t, 8H, 2 × - CH ₂ CH ₂ -), 4 24(t, 4H, 2 × - OCH ₂ -), 6 87~ 7. 52(m, 8H, A rH), 9 21(s, 2H, 2 × - NH-)
B ₃	1 97(m, 2H, - CH ₂ -), 3 72~ 3 73(t, 8H, 2 × - CH ₂ CH ₂ -), 3 98(t, 4H, 2 × - OCH ₂ -), 6 80~ 7. 45(m, 8H, A rH), 9 14 (s, 2H, 2 × - NH-)
B ₄	1 74(m, 4H, 2 × - CH ₂ -), 3 85~ 3 86(t, 8H, 2 × - CH ₂ CH ₂ -), 3 95(t, 4H, 2 × - OCH ₂ -), 6 87~ 7. 57(m, 8H, A rH), 9 25(s, 2H, 2 × - NH-)
B ₅	1 39~ 1 67(m, 6H, 3 × - CH ₂ -), 3 87~ 3 91(t, 8H, 2 × - CH ₂ CH ₂ -), 3 94(t, 4H, 2 × - OCH ₂ -), 6 88~ 7. 58(m, 8H, A rH), 9 26(s, 2H, 2 × - NH-)
B ₆	1 42~ 1 48(m, 4H, 2 × - CH ₂ -), 1 76(m, 4H, 2 × - CH ₂ -), 3 81~ 3 96(t, 8H, 2 × - CH ₂ CH ₂ -), 4 11(t, 4H, - OCH ₂ -), 7. 15~ 8 07(m, 8H, A rH), 10 63(s, 2H, 2 × - NH-)
C ₂	1 10(m, 2H, 2 × - CH-), 1 11~ 1 26(d, 12H, 4 × CCH ₃ , J= 2 31), 4 05(t, 4H, 2 × - OCH ₂ -), 7. 03~ 7. 86(m, 8H, A rH), 9 35(s, 2H, 2 × - NH-), 9 43(s, 2H, 2 × = NH)
C ₃	1 23(m, 2H, 2 × - CH-), 1 24~ 1 27(d, 12H, 4 × CCH ₃ , J= 3 52), 2 22(m, 2H, - CH ₂ -), 4 07(t, 4H, 2 × - OCH ₂ -), 7. 11~ 7. 73(m, 8H, A rH), 9 31(s, 2H, 2 × - NH-), 9 42(s, 2H, 2 × = NH)
C ₄	1 16(m, 2H, 2 × - CH-), 1 17~ 1 28(d, 12H, 4 × CCH ₃ , J= 3 42), 1 90(m, 4H, 2 × - CH ₂ -), 3 80(t, 4H, 2 × - OCH ₂ -), 7. 12~ 7. 52(m, 8H, A rH), 9 38(s, 2H, 2 × - NH-), 9 46(s, 2H, 2 × = NH)
C ₅	1 25(m, 2H, 2 × - CH-), 1 26~ 1 28(d, 12H, 4 × CCH ₃ , J= 4 53), 2 26~ 2 28(m, 6H, 3 × - CH ₂ -), 4 09(t, 4H, 2 × - OCH ₂ -), 7. 15~ 7. 78(m, 8H, A rH), 9 37(s, 2H, 2 × - NH-), 9 45(s, 2H, 2 × = NH)
C ₆	1 17(m, 2H, 2 × - CH-), 1 18~ 1 29(d, 12H, 4 × CCH ₃ , J= 5 23), 1 95~ 1 98(m, 8H, 8 × - CH ₂ -), 4 06(t, 4H, 2 × - OCH ₂ -), 7. 14~ 7. 56(m, 8H, A rH), 9 37(s, 2H, 2 × - NH-), 9 42(s, 2H, 2 × = NH)

表 3 所有化合物的抑菌活性
Table 3 Fungicidal activity of compounds (concentration 10 mg/L)

化合物 Compds	抑制率/% Inhibitory ratio						
	番茄灰霉病菌 <i>B. cinerea</i>	番茄叶霉病菌 <i>F. fulva</i>	番茄早疫病菌 <i>A. solani</i>	白菜黑斑病菌 <i>A. brassicae</i>	苹果干腐病菌 <i>B. dothidea</i>	辣椒疫霉病菌 <i>P. capsici</i>	烟草赤星病菌 <i>A. aria</i>
A ₂	66 1	84 4	45 4	98 0	58 5	7 0	94 1
A ₃	96 8	53 2	66 1	96 4	90 4	40 9	93 3
A ₄	93 9	78 5	63 2	96 6	80 1	9 0	79 0
A ₅	92 3	45 9	29 6	77 3	83 8	62 7	59 7
A ₆	92 5	63 9	48 6	87 7	84 2	59 3	98 3
B ₂	11 3	34 6	4 3	21 0	27 9	5 8	9 2
B ₃	38 2	27 3	21 4	24 1	12 1	15 0	17 6
B ₄	22 0	36 1	30 7	35 0	11 4	20 6	13 4
B ₅	10 7	22 4	20 6	30 5	4 80	0 0	16 0
B ₆	27 9	48 3	18 2	30 5	27 9	3 9	9 2
C ₂	78 3	86 7	54 4	89 3	57 3	12 3	90 6
C ₃	97 2	62 4	67 6	95 2	87 8	46 7	95 4
C ₄	94 5	80 5	74 5	94 1	81 0	15 9	81 7
C ₅	91 8	54 3	30 4	81 7	78 9	56 8	62 8
C ₆	93 1	61 6	51 6	88 6	83 5	62 3	97 1

3 讨 论

采用 4-氟基苯酚与 α, ω-二溴烷烃在碱作用下发生Williamson 反应合成中间体(1)。在本研究中, 用氢氧化钠溶液替换了常规所用的醇金属, 操作简

便, 合成成本低。在试验中发现, 氢氧化钠溶液浓度对目标化合物的产率影响较大: 浓度过大时, 虽能进行反应, 但收率只有 20%~ 30%; 浓度很低时, 反应不能发生; 当氢氧化钠浓度为 100 g/L 左右时, 有利于目标化合物的生成, 收率可提高到 85%~ 95%。

氯化氢气体的通入量对中间体化合物(2)的收率影响很大。氯化氢气体过量或者不足,反应均不能进行,当 4,4'-二氰基- α,ω -二苯氧基烷烃与氯化氢的物质的量之比为 1:15 时(试验中对反应物系称重,以确定气体通入量),反应能够顺利发生,且收率较高。

结合供试化合物的结构可见,苯环 4,4 位上基团的改变对化合物的活性有很大的影响,引入供电子效应的基团对化合物活性的提高有一定促进作用;成环后不利于抑菌活性的提高。目前,对此类化合物结构的优化工作正在进行中。

[参考文献]

- [1] Harding R D. A trial with 4,4'-diamidino stibene in the treatment of sleeping sickness at Gadua, northern Nigeria[J]. Ann Trop Med Parasitol, 1940, 34: 101- 105
- [2] Harding R D. Late result of treatment of sleeping sickness in Sierra Leone by antrypol, tryparsamide, Pentamidine and propamidine singly and in various combinations[J]. Med Hyg, 1945, 39: 99- 124
- [3] Kirk R, Sati M H. The use of certain aromatic diamidines in the treatment of kala-azar[J]. Ann Trop Med Parasitol, 1940, 34: 181- 197
- [4] Louie E M. Treatment of sleeping sickness in Sierra Leone[J]. Ann Trop Med Parasitol, 1942, 36: 113- 131
- [5] Naper L E, Sen Gupta P C. The treatment of kala-azar with diamidino-diphenoxypentane Preliminary observations on the treatment of 32 cases[J]. Indian Med Gaz, 1943, 78: 177- 183
- [6] Elson J D. The antibacterial and fungistatic properties of propamidine[J]. J Infect Dis, 1945, 76: 193- 197
- [7] Vonderfecht S L, Miskuff S B, Wee S, et al. Protease inhibitors suppress the *in vitro* and *in vivo* replication of rotavirus[J]. J Clin Invest, 1988, 82: 2011- 2016
- [8] Kopac M J. Cellular mechanisms in chemotherapy[J]. Trans N Y Acad Sci, 1945, 8: 5- 10
- [9] 陈安良. 丙烷脒杀菌剂开发研究[D]. 陕西杨凌: 西北农林科技大学, 2004
- [10] Tidwell R R, Kilgore S G, Dieter J G, et al. Analogues of 1,5-Bis (4-amidinophenoxy) pentane in the treatment of experimental pneumocystis carinii pneumonia[J]. J Med Chem, 1990, 33: 1252- 1257
- [11] 陈春年. 农药生物技术测定[M]. 北京: 北京农业大学出版社, 1991. 161- 162

Synthesis and fungicidal activity of aromatic diamidines

L IAN Y ing-j iang, CHEN An-liang, FENG Jun-tao, ZHANG X ing

(B iorational Pesticide Research and Service Center, Northwest A & F University, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: A series of aromatic diamidino compounds were synthesized from 4-cyanophenol and α,ω -dibromopane. All compounds were confirmed by ^1H NMR and MS. Preliminary bioassays showed that some compounds had fungicidal activities in *B otrytis cinerea*, *A lternaria brassicae* and *B otryosphaeria dothidea* at the concentration of 10 mg/L. The inhibition rate of eight compounds on *B. cinerea* reached 90% at the concentration of 10 mg/L.

Key words: pentamidine; aromatic diamidino; fungicidal activity