

• 研究简报 •

# *N*-(4,6-二取代嘧啶-2-基)苯甲酰胺类化合物的合成与杀菌活性

黄明智<sup>\* 2</sup>, 罗晓艳<sup>1</sup>, 任叶果<sup>2</sup>, 张承来<sup>2</sup>, 张俐<sup>2</sup>, 徐满才<sup>1</sup>

(1. 湖南师范大学 化学化工学院, 长沙 410081;

2. 湖南化工研究院 国家农药创制工程技术研究中心, 长沙 410007)

**摘要:** 为了寻找高效、安全的杀菌活性化合物, 设计并合成了 8 个 *N*-(4,6-二取代嘧啶-2-基)苯甲酰胺类化合物, 其化学结构经 <sup>1</sup>H NMR、IR、LC/MS 和元素分析确证。初步生物活性测定结果表明, 该类化合物具有一定的杀菌活性, 当浓度为 25 mg/L 时, 化合物 **4g** 对稻瘟病菌 *Pyricularia oryzae* 的抑制率达 85.1%, 化合物 **4f** 对小麦赤霉病菌 *Gibberella zeae* 的抑制率达 92.9%。

**关键词:** 2-氨基嘧啶; 苯甲酰胺; 合成; 杀菌活性

中图分类号: O 626.41; O 625.5

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2007)01-0076-04

## Synthesis and Fungicidal Activity of *N*-(4,6-Disubstituted pyrimidin-2-yl)-benzamides

HUANG Ming-zhi<sup>\* 2</sup>, LUO Xiao-yan<sup>1</sup>, REN Ye-guo<sup>2</sup>, ZHANG Cheng-lai<sup>2</sup>,  
ZHANG Li<sup>2</sup>, XU Man-cai<sup>1</sup>

(1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan Normal University, Changsha 410081, China; 2. National Engineering Research Center for Agrochemicals, Hunan Research Institute of Chemical Industry, Changsha 410007, China)

**Abstract** In search of safer and more effective fungicidal compounds, eight *N*-(4,6-disubstituted pyrimidin-2-yl)-benzamides were designed and synthesized. Their structures were confirmed by IR, <sup>1</sup>H NMR, LC/MS and elemental analysis. Preliminary bioassay showed that some of the title compounds showed good fungicidal activity. For example, **4g** exhibited 85.1% inhibition rate to *Pyricularia oryzae* at 25 mg/L and **4f** exhibited 92.9% inhibition rate to *Gibberella zeae* at 25 mg/L.

**Key words** 2-aminopyrimidine; benzamide; synthesis; fungicidal activity

酰胺类化合物作为杀菌剂使用已有几十年的历史, 自 1966 年 Von Schöning 等发现内吸性杀菌剂萎锈灵 (carboxin)<sup>[1]</sup> 以来, 共开发了 20 多个结构相似的杀菌剂品种, 如麦锈灵 (benodanil)<sup>[2]</sup>、氟酰胺 (flutolanil)<sup>[3]</sup>、噻氟酰胺 (trifluzanil)<sup>[4]</sup> 和噻唑菌胺 (ethaboxan)<sup>[5]</sup> 等。此类杀菌剂主要作用于

病原菌细胞呼吸过程中线粒体呼吸链上复合物 II 处琥珀酸-辅酶 Q 的氧化还原酶系, 抑制生物体能量的形成, 可用来防治由担子菌纲真菌引起的植物病害, 个别品种可用于防治植物细菌性病害<sup>[6]</sup>。酰胺类化合物也因其高效、安全及对环境污染少等特点一直受到药物及农药工作者的极大重视。

收稿日期: 2006-08-29; 修回日期: 2006-11-28.

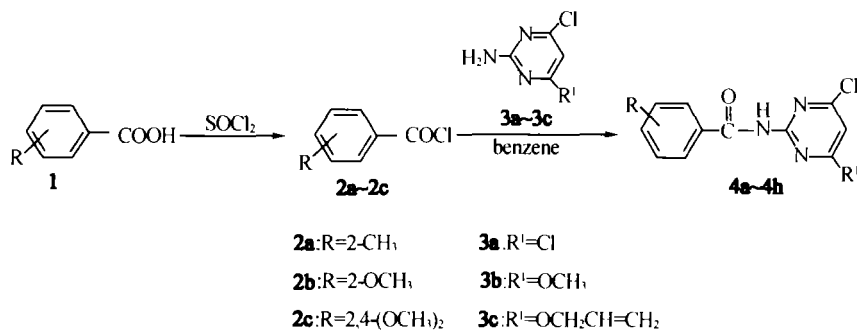
作者简介: \* 黄明智 (1967-), 男, 通讯作者, 研究员, 从事新农药创制研究. 联系电话: 0731-5959096; E-mail: huang-mz@163.com

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (20372021).

另一方面,自1968年英国卜内门化学公司开发了含噻啉环的内吸性杀菌剂乙菌啉(ethirimol)和甲菌啉(dimethirimol)以来,噻啉胺类杀菌剂品种噻菌胺(mepanipyrim)<sup>[7]</sup>、甲基噻菌胺(pyrimethanil)<sup>[8]</sup>和噻菌环胺(cyprodinil)<sup>[9]</sup>则相继问世。这些噻啉胺类杀菌剂对灰葡萄孢产生的各种病害均有很高的防效,并且作用方式独特,如通过病原体抑制蛋白质的分泌,降低某些水解酶的含量,然后渗透到寄主组织中并使之坏死<sup>[10]</sup>。

由于噻啉衍生物广泛存在于自然界,且噻啉

酰胺类化合物作为杀菌剂具有安全高效的特点,因此,此类化合物的合成也成为农药工作者研究的热点。为了进一步寻找高效、低毒且结构简单的杀菌活性化合物,作者采用活性亚结构拼接原理,设计并合成了8个未见文献报道的N-(2-噻啉基)苯甲酰胺类化合物,所有目标化合物结构由<sup>1</sup>H NMR、IR、LC/MS和元素分析确证。初步生物活性测试表明大部分化合物具有不同程度的杀菌活性。目标化合物合成路线如下:



## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

WPS-1型数字熔点仪(温度计未校正); Varian NOVA-300型核磁共振仪(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>为溶剂, TMS为内标); PE System 2000 FTIR型红外光谱仪(溴化钾压片或液膜法); Agilent 1100 Series LC/MSD(四极杆); Perkin Elmer Series II 2400元素分析仪; 3a和其他试剂或溶剂均为市售分析纯或化学纯,使用前经常规处理。

### 1.2 中间体的制备

1.2.1 中间体 2的制备 参考文献[11]方法进行。

1.2.2 中间体 3的制备 参考文献[12-13]方法进行。3b黄色固体, m.p. 168.1~169.6 °C(文献值<sup>[13]</sup> 165~166 °C), 收率 85.2%; 3c白色固体, m.p. 75.5~75.9 °C(文献值<sup>[12]</sup> 71.3~72.8 °C), 收率 65.1%。

### 1.3 目标化合物的合成<sup>[11]</sup>

以化合物 4f的合成例。在配有磁力搅拌器、温度计和冷凝管的100 mL三口烧瓶中加入1.20 g (6.5 mmol) 4-氯-6-烯丙氧基-2-氨基噻啉(3c)和15 mL甲苯,充分搅拌待固体溶解后于常温下滴加溶于10 mL甲苯的1.60 g (8.0 mmol) 2,4-二甲氧基苯甲酰氯(2c),约15 min滴毕;加热

至120 °C,保温反应,TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1,体积比)跟踪至原料点消失。减压脱溶,得到淡黄色固体,烘干。该粗品经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1,体积比)分离得白色固体1.47 g,纯度97%(高效液相色谱归一法测得),收率65.0%, m.p. 140.0~142.2 °C。用类似的方法由不同的2和3反应合成其他目标化合物。

### 1.4 杀菌活性测定

参考文献[3-14]方法,采用含毒培养基法测定目标化合物对稻瘟病菌 *Pyricularia oryzae*、小麦赤霉病菌 *Gibberella zeae*、辣椒疫霉病菌 *Phytophthora capsici* 和黄瓜灰霉病菌 *Botrytis cinerea* 的抑菌活性;采用离体叶片培养法测定其对稻纹枯病菌 *Rhizoctonia solani* 的活性;采用盆栽法测定其对油菜菌核病菌 *Sclerotinia sclerotiorum* 和小麦白粉病菌 *Erysiphe graminis* 的抑菌活性。

## 2 结果与讨论

### 2.1 化合物 4的合成

据文献[11]报道,在丙酮-三乙胺体系中,由酰卤于低温下合成酰胺时其目标产物的收率均低于70%。采用文献方法或在甲苯-三乙胺体系中且低温条件下制备目标化合物4时,收率也非常

低,而改用在无缚酸剂的甲苯体系中高温回流,邻位取代(R为烷基)的苯甲酰氯与嘧啶胺所合成的目标化合物收率均大于42.0%,有的可高达92.5%。这种反应体系既在一定程度上节约了化

学试剂,又使部分反应达到了高收率的目标。  
化合物 **4a** ~ **4h**的收率、熔点、LC/MS及元素分析数据见表 1, **R**和<sup>1</sup>H NMR数据见表 2。

Table 1 Yield, melting point, LC/MS and elemental analysis data of **4a**~**4h**

| Compd.    | R                                    | R <sup>1</sup>                      | M p /℃      | Yield (%) | Appearance   | LC/MS [M <sup>+</sup> ] | Elemental analysis (Calcd., %) |            |              |
|-----------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------|-----------|--------------|-------------------------|--------------------------------|------------|--------------|
|           |                                      |                                     |             |           |              |                         | C                              | H          | N            |
| <b>4a</b> | 2-CH <sub>3</sub>                    | Cl                                  | 171.0~173.3 | 62.1      | Yellow solid | 282                     | 51.26(51.09)                   | 3.29(3.22) | 14.79(14.89) |
| <b>4b</b> | 2-CH <sub>3</sub>                    | OCH <sub>3</sub>                    | 84.1~85.7   | 50.5      | White solid  | 278                     | 56.50(56.22)                   | 4.59(4.36) | 15.03(15.13) |
| <b>4c</b> | 2-CH <sub>3</sub>                    | OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> | 94.3~96.1   | 42.0      | White solid  | 304                     | 59.43(59.31)                   | 4.69(4.65) | 13.71(13.83) |
| <b>4d</b> | 2,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Cl                                  | 180.3~183.5 | 70.0      | White solid  | 328                     | 47.69(47.58)                   | 3.44(3.38) | 12.69(12.81) |
| <b>4e</b> | 2,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | OCH <sub>3</sub>                    | 152.9~153.7 | 47.5      | Yellow solid | 324                     | 51.99(51.94)                   | 4.38(4.36) | 13.08(12.98) |
| <b>4f</b> | 2,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> | 140.0~142.2 | 65.0      | White solid  | 350                     | 55.12(54.94)                   | 4.81(4.61) | 11.90(12.01) |
| <b>4g</b> | 2-OCH <sub>3</sub>                   | Cl                                  | 131.7~133.0 | 92.5      | Yellow solid | 298                     | 48.41(48.34)                   | 3.08(3.04) | 14.01(14.09) |
| <b>4h</b> | 2-OCH <sub>3</sub>                   | OCH <sub>3</sub>                    | 116.7~118.1 | 70.8      | White solid  | 294                     | 53.42(53.16)                   | 4.27(4.12) | 14.31(14.31) |

Table 2 **R** and <sup>1</sup>H NMR data of compounds **4a**~**4h**

| Compd.    | R <sub>v</sub> /cm <sup>-1</sup> |       | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300 Hz), δ                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------|----------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | C=O                              | -N-H  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>4a</b> | 1 678                            | 3 430 | 2.60 (s 3H, CH <sub>3</sub> ), 6.70 (s 1H, =CH), 7.54~7.25 (m, 4H, ArH), 8.51 (s 1H, NH)                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>4b</b> | 1 673<br>1 723                   | 3 420 | 2.58 (s 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.78 (s 3H, OCH <sub>3</sub> ), 6.46 (s 1H, =CH), 7.49~7.25 (m, 4H, ArH), 8.29 (s 1H, NH)                                                                                                                                                                                 |
| <b>4c</b> | 1 690<br>1 706                   | 3 405 | 2.55 (s 3H, CH <sub>3</sub> ), 4.61 (d 2H, J=6.9 Hz, CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 5.39~5.24 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.99~5.89 (m, 1H, CH=CH <sub>2</sub> ), 6.48 (s 1H, =CH), 7.47~7.22 (m, 4H, ArH), 8.31 (s 1H, NH)                                                                     |
| <b>4d</b> | 1 699                            | 3 300 | 3.98 (s 6H, 2×OCH <sub>3</sub> ), 6.54 (d 1H, J=2.1 Hz, ArH), 6.68~6.64 (dd 1H, J=9.2 Hz, ArH), 7.08 (s 1H, =CH), 8.27 (d 1H, J=9 Hz, ArH), 10.51 (s 1H, NH)                                                                                                                                             |
| <b>4e</b> | 1 704                            | 3 341 | 3.98 (s 9H, 3×OCH <sub>3</sub> ), 6.47 (s 1H, =CH), 6.53 (d 1H, J=2.1 Hz, ArH), 6.67~6.63 (dd 1H, J=9.2 Hz, ArH), 8.25 (d 1H, J=9 Hz, ArH), 10.33 (s 1H, NH)                                                                                                                                             |
| <b>4f</b> | 1 706                            | 3 341 | 3.97 (s 6H, 2×OCH <sub>3</sub> ), 4.97 (d 2H, J=6.9 Hz, CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 5.49~5.29 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 6.13~6.02 (m, 1H, CH=CH <sub>2</sub> ), 6.48 (s 1H, =CH), 6.53 (d 1H, J=2.4 Hz, ArH), 6.67~6.63 (dd 1H, J=9.2 Hz, ArH), 8.26 (d 1H, J=9 Hz, ArH), 10.30 (s 1H, NH) |
| <b>4g</b> | 1 708                            | 3 424 | 4.10 (s 3H, OCH <sub>3</sub> ), 7.27 (s 1H, =CH), 8.31~7.04 (m, 4H, ArH), 10.63 (s 1H, NH)                                                                                                                                                                                                               |
| <b>4h</b> | 1 705                            | 3 449 | 4.08 (s 6H, 2×OCH <sub>3</sub> ), 6.49 (s 1H, =CH), 8.29~7.03 (m, 4H, ArH), 10.41 (s 1H, NH)                                                                                                                                                                                                             |

2.2 目标化合物的杀菌活性及结构对活性的影响

杀菌活性测定结果见表 3。目标化合物对小麦赤霉病菌和稻瘟病菌有一定的抑制活性,如在浓度为 25 mg/L 时,化合物 **4f**对小麦赤霉病菌的抑制率达 92.9%,**4g**对稻瘟病菌的抑制率为 85.1%。目标化合物对辣椒疫霉病菌、黄瓜灰霉病菌、水稻纹枯病菌和小麦白粉病菌的杀菌活性

不理想,对油菜菌核病菌无抑制作用。  
目标化合物的结构变化主要表现在结构通式中的取代基 R和 R<sup>1</sup>上,结合表 3结果可以说明烷基或烷氧基的引入对此类化合物的杀菌活性有较大的影响。如对于小麦赤霉病菌的活性,当苯环上 R为 2-CH<sub>3</sub>或 2,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,嘧啶环上 R<sup>1</sup>为 OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>基团时,可提高目标化合物的杀菌活性;当 R<sup>1</sup>为 Cl、OCH<sub>3</sub>或 OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>,苯

Table 3 Preliminary fungicidal activity of compounds **4a~4h** ( Inhibition rate % )

| Compd.    | 25 mg/L |           |            |            | 500 mg/L  |                 |             |
|-----------|---------|-----------|------------|------------|-----------|-----------------|-------------|
|           | G. zeae | P. oryzae | P. capsici | B. cinerea | R. solani | S. sclerotiorum | E. graminis |
| <b>4a</b> | 13.9    | 21.3      | 0          | 33.1       | 60.0      | 0               | 20.0        |
| <b>4b</b> | 17.1    | 17.0      | 0          | 5.5        | 0         | 0               | 10.0        |
| <b>4c</b> | 26.3    | 20.2      | 18.9       | 41.3       | 10.0      | 0               | 15.0        |
| <b>4d</b> | 52.5    | 29.3      | 0          | 0          | 0         | 0               | 20.0        |
| <b>4e</b> | 68.5    | 8.7       | 0          | 15.3       | 0         | 0               | 15.0        |
| <b>4f</b> | 92.9    | 9.7       | 8.6        | 0          | 0         | 0               | 10.0        |
| <b>4g</b> | 49.6    | 85.1      | 21.1       | 46.8       | 0         | 0               | 10.0        |
| <b>4h</b> | 24.8    | 34.0      | 4.2        | 23.4       | 10.0      | 0               | 10.0        |

环上 R 为 2-CH<sub>3</sub> 时则使目标化合物杀菌活性降低; 对于稻瘟病菌, 当 R 为 2-CH<sub>3</sub>、2-OCH<sub>3</sub> 或 2,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> 为 C1 时杀菌活性提高, 而当 R<sup>1</sup> 为 OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R 为 2,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 时则活性降低。

参考文献:

[ 1 ] SCHMELING B von, KULKA M. Systemic Fungicidal Activity of 1,4-Oxathiazine Derivatives [ J ]. Science, 1966, 152: 659-660.

[ 2 ] POMMER E H, GRGENSOHN B, KONIG K H, et al. Development of New Systemic Fungicides with Carboxamide Structure [ J ]. Kemi-Kemi, 1974, 1: 617-618.

[ 3 ] YABUTANI K, IKEDA K, HATTA S et al. Fungicidal Benzoylanilide Derivatives DE-OS 2731522 [ P ]. 1978-01-19

[ 4 ] Alt G H, Pratt J K, Phillips W G, et al. Substituted Thiazoles and Their Use as Fungicides EP 0371950 [ P ]. 1990-06-06

[ 5 ] Kang K G (姜景久), Kang S H (姜升勳), Kim D S (金达洙), et al. 含有 N-( $\alpha$ -氰基-2-噻吩基)-4-乙基-2-(乙氨基)-5-噻唑甲酰胺的杀真菌组合物: CN (中国), 1431865 [ P ]. 2003-07-23

[ 6 ] HUANG Qing-chun (黄青春). 羧酰胺类杀菌剂的活性及其机理研究进展 [ J ]. World Pesticides (世界农药), 2004, 26 ( 4 ): 23-27.

[ 7 ] ITO S, MASUDA K, KUSANO S, et al. Pyrimidine Derivative, Process for Preparing Same and Agricultural or Horticultural

Fungicidal Composition Containing Same US 4814338 [ P ]. 1989-03-21

[ 8 ] LIU Chang-ling (刘长令). The World Pesticide Information Manual (世界农药信息手册) [ M ]. Beijing (北京): Chemistry and Industry Press (化学工业出版社), 2000 81-83

[ 9 ] HUBELA D. Pesticide EP 0310550 [ P ]. 1989-04-05

[ 10 ] LIU Chang-ling (刘长令). 新型咪唑胺类杀菌剂的研究进展 [ J ]. Pesticides (农药), 1995, 34 ( 8 ): 25-28.

[ 11 ] JIANG Tao (江涛), WANG Hai-bo (汪海波), WANG Jin-tang (王锦堂), et al. N-(2-咪唑基)苯甲酰胺类化合物的合成 [ J ]. Chemical Industry Times (化工时刊), 2004, 18 ( 2 ): 38-40

[ 12 ] HUANG Ming-zhi (黄明智), HUANG Lu (黄路), CHEN Can (陈灿), et al. 具除草活性的含烷硫基或丙烯(炔)氧基磺酰脲类化合物及其制备方法: CN (中国), 1323789 [ P ]. 2001-11-28.

[ 13 ] KONG Fan-lei (孔繁蕾), WANG Lan-qing (王兰青), HU Xinhua (胡新华), et al. 2-氨基咪唑类系列化合物的合成 [ J ]. Chemical World (化学世界), 1991, 32 ( 6 ): 254-257

[ 14 ] WU Shi-chang (吴世昌). The New Pesticide Assembly (新农药荟萃) [ M ]. Beijing (北京): China Agriculture Science and Technology Press (中国农业科技出版社), 1992: 291-315.

(Ed JN SH)