

• 专栏 •

4-羟氧亚氨基己内酯的合成与杀菌活性

肖炎双¹, 闫晓静², 徐彦军¹, 袁会珠²
吴景平¹, 王道全¹, 梁晓梅^{*1}

(1. 农业部农药化学及应用重点开放实验室, 中国农业大学 应用化学系, 北京 100193

2 中国农业科学院植物保护研究所, 北京 100193)

摘要:以 1, 4-环己二酮为原料, 经氧化扩环, 再与羟氧胺盐酸盐反应合成了 10 个未见文献报道的 4-羟氧亚氨基己内酯 (6), 其结构经 ¹H NMR、元素分析或 MS 确证。初步的杀菌活性测定表明, 部分目标化合物在 50 μg/mL 下对供试 5 种病原菌的生长有一定的抑制作用。

关键词: 4-羟氧亚氨基己内酯, 合成, 杀菌活性

中图分类号: O623.54

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2009)01-0055-04

Synthesis and Fungicidal Activity of 4-Akylxyim inohexanolactone Derivatives

XIAO Yan-shuang¹, YAN Xiao-jing², XU Yan-jun¹, YUAN Hui-zhu²
WU Jing-ping¹, WANG Dao-quan¹, LIANG Xiao-mei^{*1}

(1. Key Laboratory of Pesticide Chemistry and Application, Department of Applied Chemistry, China Agricultural University, Beijing 100193, China; 2. Institute of Plant Protection, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China)

Abstract Ten novel 4-akylxyim inohexanolactone derivatives were synthesized from cyclohexane-1, 4-dione and their structures were confirmed by ¹H NMR and elemental analysis or MS. Preliminary bioassay showed some of them exhibit certain fungicidal activity against five fungi tested.

Key words 4-akylxyim inohexanolactone; synthesis; fungicidal activity

本研究组长期从事内酯、内酰胺、环酮类化合物作为新农药的创制研究, 其中 N-取代-α-氧代环十二烷基磺酰胺 (1) 对小麦赤霉病菌的生长具有良好的抑制作用^[1], 将其扩大为十五内酯或十五内酰胺的磺酰胺衍生物 (2) 对棉花纹枯病有很好的抑制作用^[2], 而对应的六元环衍生物 (3) 对番茄灰霉病也有很好的抑制作用^[3]。这些事实说明, 由十二员环衍生物得到的构效关系也适应于十六员环和普通的六员环。笔者也曾合成一系列 2-羟氧亚胺基环十二酮 (4), 并发现它们对黄瓜黑星病

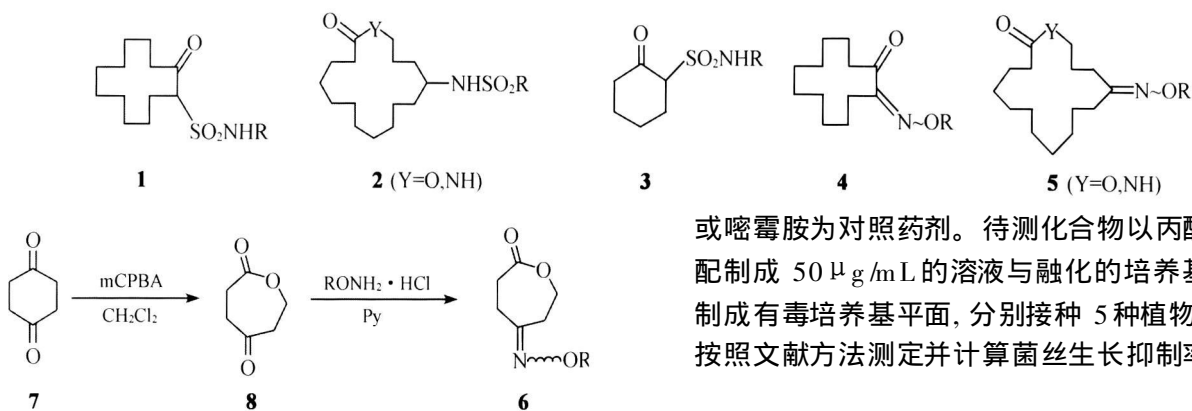
菌等具有很好的抑制作用^[4], 将其衍生为十五内酯或内酰胺 (5), 发现其对棉花纹枯病有极好的抑制作用^[5]。基于上述同样的理由以及从开发成本考虑, 有必要研究对应的普通环。

本文报道 4-羟氧亚氨基己内酯 (6) 的合成及杀菌活性。以易得的 1, 4-环己二酮 (7) 为原料, 经 Baeyer-Villiger 氧化得 4-氧代己内酯 (8), 再与中间体羟氧胺盐酸盐反应得目标化合物 (6)。合成路线如 Scheme 1。

收稿日期: 2008-12-10; 修回日期: 2009-02-01。

作者简介: 肖炎双 (1984-), 男, 湖南人, 在读硕士; * 通讯作者 (A author for correspondence): 梁晓梅 (1957-), 女, 山西太原人, 高级工程师, 主要从事新农药创制研究。联系电话: 010-62733059; E-mail: nmrlal@cau.edu.cn

基金项目: 国家科技支撑计划: 农药创制工程 (2006BAE01A02-11) 资助。



Scheme 1

1 实验部分

Bruker AC 300型核磁共振仪 (TMS为内标, 溶剂为 CDCl_3); 元素分析采用 Flash ZA 112法。对照药剂 98% 百菌清 (chlorothalnil) 原药 (湘潭华源精油化工有限公司), 98% 多菌灵 (carbendazim) 原药 (浙江一帆化工有限公司), 96.2% 嘧霉胺 (pyrimethanil) 原药 (上虞颖泰精细化工有限公司), 试剂均为化学纯或分析纯。

1.1 中间体羟胺盐酸盐的合成

按文献 [6, 7] 的程序进行。

1.2 目标物 (6) 的合成

在 100 mL 单口烧瓶中加入 6.75 g (0.06 mol) 1,4-环己二酮、11.40 g (0.066 mol) 间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 和 40 mL 二氯甲烷, 回流 3.5 h, 冷却至室温, 滤去白色固体, 并用二氯甲烷洗涤, 滤液减压脱溶得白色固体。用 20 mL $\times$ 3 乙醚洗涤, 真空干燥, 得白色固体 5.03 g。用 70 mL 甲苯重结晶, 得 4.15 g 白色晶体 **8** 收率 53.4%。m.p. 109.3~110.8°C (文献值^[8] m.p. 110~112°C)。 $^1\text{H NMR}$, δ 2.70~2.75 (m, 2H), 2.81~2.86 (m, 4H), 4.42~4.45 (m, 2H)。

将 0.38 g (3 mmol) 化合物 **8** 与 3.6 mmol 的羟胺盐酸盐一起加入 10 mL 吡啶中室温搅拌 16 h。将反应液浓缩至 2 mL 后, 倒入水中, 二氯甲烷 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并萃取液, 依次用 2 mol/L 氯化铵溶液、水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。脱溶剂后得黄色粘稠液体, 柱层析或重结晶纯化, 得到目标化合物 **6** 的 Z 和 E 异构体混合物。

1.3 杀菌活性测定

采用菌丝生长速率法^[9], 以百菌清、多菌灵

或嘧霉胺为对照药剂。待测化合物以丙酮为溶剂配制成 50 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液与融化的培养基混合液制成有毒培养基平面, 分别接种 5 种植物病原菌。按照文献方法测定并计算菌丝生长抑制率。

2 结果与讨论

2.1 目标化合物的合成

目标化合物的理化性质、元素分析数据或 MS 数据见表 1, $^1\text{H NMR}$ 谱数据见表 2。

形成脎醚的反应主要有两种方法: 一种是用醛或酮与羟胺反应, 生成脎后再与卤代烷反应得到, 此法简便易操作, 但收率中等且反应条件较为苛刻^[10]; 另一种是由羰基化合物直接与羟胺反应得到, 此法条件温和、收率高、后处理简单, 但需要合成中间体羟胺。笔者从内酯环的稳定性出发, 选择后者方法成了目标化合物。

2.2 目标化合物的 $^1\text{H NMR}$ 和顺反异构

由于碳氮双键的存在, 目标物存在顺反异构现象。由化合物的 $^1\text{H NMR}$ 谱也可以观察到 Z、E 异构体的存在。以 **6f** 为例, 在 δ 4.21~4.31 之间有两组多重峰, 相对积分值为 2, 可以被指认为内酯环上与氧原子相连接的 C6 上的两个质子, 两组多重峰的进一步归属应考虑侧链上氧原子和苯环的作用。氧原子的静电作用使其移向低场^[5], 而苯环的磁屏蔽效应使其移向高场^[11], 由于后者作用更强, 综合作用的结果, Z 型异构体 C6 的质子应在较高场, 而 E 型异构体的 C6 上质子应在较低场。因此 δ 4.21~4.24 的多重峰应为 Z 体的 C6 上质子的吸收峰, δ 4.27~4.31 的多重峰为 E 体 C6 上质子的吸收峰。在 **6a**~**6d** (侧链不含苯环) 中, C6 上质子的化学位移仅考虑氧原子的影响。以 **6a** 为例, δ 4.31~4.34 的多重峰为 Z 体 C6 上质子的吸收峰, 而 δ 4.25~4.29 的多重峰为 E 体 C6 上质子的吸收峰。此外将 **6f** 经多次重结晶, 得到了单一的 Z 型异构体 [**6f(Z)**], 其在酸性条件下, 可以逐渐转化为 Z、E 混合物。

表 1 目标化合物的理化性质

Table 1 Physico-chemical property of compound 6

化合物 Compound	R	分子式 Formula	纯化方法* Purification method	物态** Status	熔点 m. p /℃	收率 Yield (%)
6a	n-C ₃ H ₇	C ₉ H ₁₅ NO ₃	a	c	/	80
6b	n-C ₄ H ₉	C ₁₀ H ₁₇ NO ₃	a	c	/	81
6c	i-C ₄ H ₉	C ₁₀ H ₁₇ NO ₃	a	c	/	85
6d	CH ₂ CH=CH ₂	C ₉ H ₁₃ NO ₃	a	c	/	87
6e	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₃ H ₁₅ NO ₃	a	c	/	90
6f	4-MeC ₆ H ₄ CH ₂	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃	b	d	106.0~109.4	94
6f(Z)	4-MeC ₆ H ₄ CH ₂	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃	b	d	108.7~110.3	/
6g	4-O ₂ NC ₆ H ₄ CH ₂	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₅	b	d	86.4~89.1	91
6h	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	C ₁₃ H ₁₄ ClNO ₃	b	d	81.3~85.2	92
6i	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	C ₁₃ H ₁₃ Cl ₂ NO ₃	b	d	74.4~78.9	93
6j	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	C ₁₅ H ₁₃ F ₆ NO ₃	b	d	80.3~83.4	90

注: * a 硅胶柱层析, 洗脱剂为 V_{CH₂Cl₂}:V_{EtOAc} = 10:1, b 重结晶, 溶剂为 V_{乙酸乙酯}:V_{石油醚} = 15:1; ** c 无色粘稠液体, d 白色结晶。

Note: * a Silica gel chromatography, eluant V_{CH₂Cl₂}:V_{EtOAc} = 10:1; b Recrystallisation solvent V_{ethyl acetate}:V_{petroleum ether} = 15:1. ** c Colorless sticky liquid ** d White crystal

表 2 目标化合物的 ¹H NMR 元素分析或 MS 数据

Table 2 ¹H NMR and elemental analysis or MS data of compound 6

化合物 Compound	¹ H NMR	元素分析(计算值, %)或质谱数据 Elemental analysis (Calcd, %) or MS		
		C	H	N
6a	0.90~0.94(m, 3H), 1.60~1.72(m, 2H), 2.44~2.97(m, 6H), 3.94~4.01(m, 2H), [4.25~4.29(m), 4.31~4.34(m)] (2H)	184.1(M ⁺ -H, 7), 202.1(M ⁺ -H+H ₂ O, 100)		
6b	0.92~0.97(m, 3H), 1.37~1.40(m, 2H), 1.60~1.65(m, 2H), 2.58~2.96(m, 6H), 4.02~4.06(m, 2H), [4.26~4.29(m), 4.31~4.34(m)] (2H)	198.2(M ⁺ -H, 3), 216.2(M ⁺ -H+H ₂ O, 100)		
6c	[0.91(d, J = 1.5 Hz), 0.93(d, J = 1.5)] (6H), 1.94~1.98(m, 1H), 2.54~2.97(m, 6H), 3.81(d, 2H, J = 6.0 Hz), [4.25~4.29(m), 4.30~4.34(m)] (2H)	198.1(M ⁺ -H, 6), 216.1(M ⁺ -H+H ₂ O, 100)		
6d	2.55~2.98(m, 6H), [4.26~4.29(m), 4.30~4.34(m)] (2H), 4.53~4.56(m, 2H), 5.21~5.32(m, 2H), 5.93~5.99(m, 1H)	182.1(M ⁺ -H, 8), 200.1(M ⁺ -H+H ₂ O, 100)		
6e	2.54~2.98(m, 6H), [4.21~4.25(m), 4.28~4.31(m)] (2H), 5.07(s, 2H), 7.29~7.39(m, 5H)	232.0(M ⁺ -H, 7), 250.1(M ⁺ -H+H ₂ O, 100)		
6f	2.35(s, 3H), 2.54~2.97(m, 6H), [4.21~4.24(m), 4.28~4.31(m)] (2H), 5.02(s, 2H), 7.13~7.18(m, 2H), 7.22~7.25(m, 2H)	67.89(68.00)	6.86(6.93)	5.74(5.66)
6f(Z)	2.35(s, 3H), 2.54~2.58(m, 2H), 2.71~2.76(m, 2H), 2.94~2.97(m, 2H), 4.21~4.25(m, 2H), 5.02(s, 2H), 7.16(d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.23(d, 2H, J = 9.0 Hz)			
6g	2.54~3.02(m, 6H), 4.28~4.33(m, 2H), 5.16(s, 2H), 7.47~7.50(m, 2H), 8.21~8.23(m, 2H)	56.16(56.11)	5.23(5.07)	10.21(10.07)
6h	2.54~2.97(m, 6H), [4.23~4.27(m), 4.29~4.32(m)] (2H), 5.02(s, 2H), 7.25~7.34(m, 4H)	266.0(M ⁺ -H, 1), 284.1(M ⁺ -H+H ₂ O, 100)		
6i	2.54~3.00(m, 6H), [4.25~4.30(m), 4.31~4.33(m)] (2H), 5.13(s, 2H), 7.22~7.25(m, 1H), 7.28~7.31(m, 1H), 7.39~7.40(m, 1H)	51.52(51.68)	4.47(4.34)	4.63(4.64)
6j	2.54~3.01(m, 6H), 4.26~4.33(m, 2H), 5.16(s, 2H), 7.77(s, 2H), 7.83(s, 1H)	48.57(48.79)	3.71(3.55)	3.72(3.79)

2.3 目标化合物的杀菌活性

结果(表 3)表明, 部分化合物对供试病原菌的菌丝生长有一定的抑制作用, 其中 6h 6c对水稻立枯病菌、黄瓜灰霉病菌的抑制率大于 40%, 但远不及对照药剂。实验还发现, 大部分目标化合物

对芦笋茎枯病菌表现出促进生长的作用。

本研究结果与笔者过去得到的构效关系, 即对应于活性较好的十二员环化合物, 普通环也会有较好的活性的结论不一致, 这说明环的大小与杀菌活性的关系还需进一步深入研究。

表 3 50 g/mL下目标化合物对 5种植物病原菌菌丝生长的抑制率(%)
Table 3 Inhibition rate(%) of compound 6 at 50 g/mL against five fungi

化合物 Compound	茄 菌 疫 菌 Phytophthora parasitica	水 稻 立 枯 病 菌 Rhizoctonia solani	黄 瓜 灰 霉 病 菌 Botrytis cinerea	油 菜 菌 核 病 菌 Sclerotinia sclerotiorum	芦 笋 茎 枯 病 菌 Puccinia asparagi
6a	6.03	7.67	8.02	0.84	-61.93
6b	17.77	45.17	45.81	8.15	21.21
6c	22.79	42.57	41.93	16.89	7.43
6d	-5.19	16.04	7.03	4.53	-22.08
6e	9.04	1.87	19.57	10.82	-3.63
6f	12.00	12.37	27.72	15.18	-33.30
6g	6.64	5.76	37.91	17.74	-60.35
6h	24.98	34.82	38.32	10.82	-43.52
6i	6.03	15.13	43.50	11.70	22.31
6j	14.33	29.94	8.02	2.69	-43.52
百菌清 chlorothalonil	89.83	98.28	97.58	100	96.05
多菌灵 carbendazim	/	100	/	100	100
嘧霉胺 pyrimethanil	98.11	83.10	100	100	/

谨以此文敬贺陈万义教授八十华诞！

参考文献:

[1] WANG Xiao-ping(汪晓平), WANG Dao-quan(王道全), N-取代- α -氧代环十二烷基磺酰胺的合成及杀菌活性[J]. Chem J Chinese Univ(高等学校化学学报), 1997, 18(6): 889-893

[2] ZHU W J, WU P, LIANG X M, et al. Design, Synthesis and Fungicidal Activity of Macrolactones and Macrolactams with a Sulfonamide Side Chain[J]. J Agric Food Chem, 2008, 56(15): 6547-6553.

[3] LIX H, YANG X L, LIANG X M, et al. Synthesis and Biological Activities of 2-Oxocycloalkylsulfonamides[J]. Bioorg Med Chem, 2008, 16: 4538-4544.

[4] LIMing-lei, LIANG Xiaomei, QIN Zhao-hai et al. Synthesis and Fungicidal Activities of (E)- α -Oxocyclododecanone Oxime Ethers[J]. Chin J Pestic Sci(农药学报), 2006, 8(3): 209-213. (in English)

[5] HUANG J X, JIA Y M, LIANG X M, et al. Synthesis and Fungicidal Activity of Macrolactams and Macrolactones with an Oxime Ether Side Chain[J]. J Agric Food Chem, 2007, 55: 10857-10863.

[6] FIESER, L F, FIESER M. Reagent for Organic Synthesis[M].

John Wiley and Sons Inc., New York, 1967: 485-486.

[7] KASZTRENER E, SZILAGYI G, KOSARY J et al. Synthesis of O-Substituted Hydroxylamines[J]. Acta Chim Acad Sci Hung, 1975, 84(2): 167-180.

[8] LATIERE J P, PHILIPPE L. 2-Oxepan-6-yl 5-dione: A Precursor of a Novel Class of Versatile Semicrystalline Biodegradable (Co) polyesters[J]. Macromolecules, 1986, 19: 1828-1838.

[9] CHEN Nian-chun(陈年春). Bioassay of Pesticides(农药生物测定技术)[M]. 北京(Beijing): Beijing Agricultural University Press(北京农业大学出版社), 1991.

[10] ABELE E, ABELE R, RUBINA K, et al. Alkylation of Aryl and Hetaryl Ketoximes with Alkyl Iodides Prepared in Situ from Alkyl Chlorides under Phase Transfer Catalysis Conditions[J]. Synth Comm, 1998, 28(14): 2621-2633.

[11] OHTANI I, KUSUMIT, KASHMAN Y, et al. High-Field FT-NMR Application of Mosher's Method. The Absolute Configuration of Marine Terpenoids[J]. J Am Chem Soc, 1991, 113: 4092-4096.

(Ed. JIN SH)