

• 研究简报 •

N -(1, 3, 4-恶二唑基)- N' -对溴苯氧乙酰基硫脲的合成及其抑菌活性

李秀文, 覃章兰*

(华中师范大学 化学学院, 湖北 武汉 430079)

摘要: 从对溴苯氧乙酸出发, 先合成中间体酰基异硫氰酸酯, 该中间体与 2-氨基-5-芳基-1, 3, 4-恶二唑反应合成了 10 个新的苯氧乙酰基硫脲类化合物, 其结构经元素分析、红外光谱、核磁共振氢谱和质谱确认。初步生物活性测试结果表明, 在 50 mg/L 浓度下, 所有目标化合物对水稻纹枯病菌 *Rhizotonia solani* 和黄瓜灰霉病菌 *Botrytis cinereapers* 的抑制率均达 85% 以上, 部分化合物对黄瓜灰霉病菌的抑制率达 100%。

关键词: 2-氨基-5-芳基-1, 3, 4-恶二唑; 苯氧乙酰基硫脲; 合成; 杀菌活性

中图分类号: O 626 21; TQ 455. 47

文献标识码: A

文章编号: 1008-7303(2006) 01-0083-04

Synthesis and Fungicidal Activity of N -(1, 3, 4-Oxadiazol-2-yl)- N' -4-brom o-phenoxyacetylthioureas

LIX iu-w en, Q N Z hang-lan*

(Department of Chemistry, Central China Normal University, Wuhan 430079, China)

Abstract A series of N -(1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)- N' -4-brom o-phenoxyacetylthioureas were synthesized using substituted 2-am ino-5-aryl-1, 3, 4-oxadiazoles reacted with substituted acetylthiocyanate which obtained from p-bromophenoxyacetic acid. Their structures were confirmed by IR, ^1H NMR and elemental analysis. The preliminary bioassay showed that the compounds synthesized had fungicidal activities. The inhibition rate of all the compounds to *Rhizotonia solani* and *Botrytis cinereapers* could reach 85% at the concentration of 50 mg/L. The inhibition rate of some compounds to *B. cinereapers* were 100% at the same concentration.

Key words 2-am ino-5-aryl-1, 3, 4-oxadiazoles; phenoxyacetylthiourea; synthesis; fungicidal activity

1, 3, 4-恶二唑类化合物具有杀菌、止痛、消炎等作用^[1, 2]; 而酰基硫脲类化合物具有除草、杀菌、杀虫、抗病毒及生物调节等功效^[3-5]。近年来, 以溴类杀菌剂代替氯类杀菌剂的发展趋势越来越受到人们的重视, 如最新的溴制消毒剂富溴^[6]。溴类杀菌剂比氯制剂具有更高的杀菌活性以及衰变

速度快、环境污染小等优点^[7]。根据活性因子叠加原理, 作者将活性基团 1, 3, 4-恶二唑、溴原子引入到酰基硫脲中, 以期获得具有较高活性和应用价值的杀菌剂。

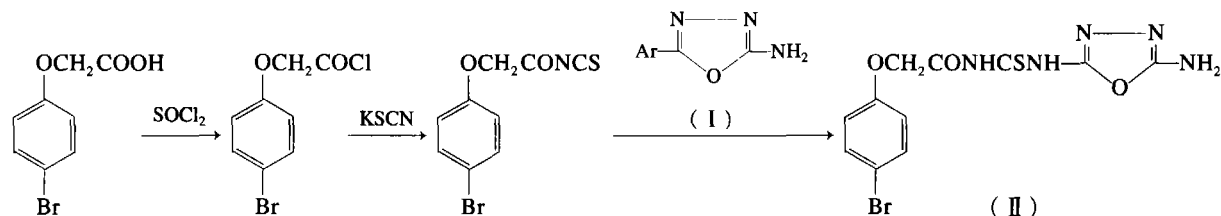
合成路线如下:

收稿日期: 2005-10-11; 修回日期: 2005-12-18.

作者简介: 李秀文, 女, 湖北人, 硕士研究生; * 通讯作者: 覃章兰 (1947-), 女, 副教授, 主要从事有机合成研究. 联系电话: 027-67863638

E-mail: qingzhanglan@163.com

基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目 (99J059).



Ar = C₆H₅ (a) ; 4-CH₃C₆H₄ (b) ; 3-CH₃C₆H₄ (c) ; 4-CH₃OC₆H₄ (d) ; 4-C₆H₅CH₂OC₆H₄ (e) ;
4-NO₂C₆H₄ (f) ; 3-NO₂C₆H₄ (g) ; 4-ClC₆H₄ (h) ; 2-ClC₆H₄ (i) ; 2-Cl-4-ClC₆H₃ (j)

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

PE-983 红外光谱仪 (Perkin-Elmer 公司) ; 400 型 400 MHz 核磁共振仪 (Varian Mercury 公司, TMS 为内标) ; Perkin-Elmer CHN 2400 元素分析仪 ; X₄ 型熔点测定仪 (北京第三光学仪器厂, 温度计未经校正) ; HP-5988A 质谱仪 (惠普公司) 。试剂均为市售分析纯或化学纯。2-氨基-5-芳基-1,3,4-噁二唑 (I) 的合成方法参考文献 [8]。

1.2 目标化合物 (II) 的合成

在 50 mL 三颈烧瓶中加入 5 mmol 对溴苯氧乙酸, 搅拌下加入 5 mL 二氯亚砷, 升温至 75℃,

反应 6 h 减压蒸出剩余的二氯亚砷, 得黄色油状液体。直接向反应瓶中加入 6 mmol 硫氰酸钾的乙腈溶液, 反应 0.5 h 过滤。向滤液中加入 4 mmol 化合物 (I), 70℃ 下反应 2~5 h 脱溶, 固体物质用丙酮洗涤, 用乙醇重结晶即得目标化合物, 多为白色或浅黄色固体。

2 结果与讨论

2.1 产物的结构表征

目标化合物的熔点、元素分析及 IR 数据见表 1 ; ¹H NMR 数据见表 2。

Table 1 Physicochemical constants, elemental analysis and IR data of compounds II

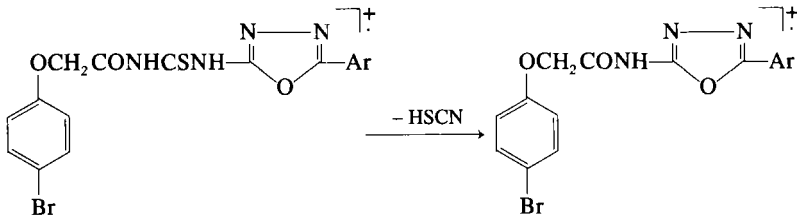
Compd	Formula	Yield (%)	Mp / °C	Elemental analysis (Calcd, %)			ν _{max} / cm ⁻¹			
				C	H	N	N-H	C=O	C=N	C=S
II _a	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₄ O ₃ S	70.8	198~200	47.11(47.15)	3.00(3.10)	12.93(12.63)	3362, 3147	1740	1634	1252
II _b	C ₁₈ H ₁₅ BrN ₄ O ₃ S	70.2	209~210	49.80(49.88)	3.32(3.36)	12.49(12.42)	3348, 3124	1720	1621	1240
II _c	C ₁₈ H ₁₅ BrN ₄ O ₃ S	64.7	205~207	49.79(49.88)	3.33(3.36)	12.44(12.42)	3342, 3124	1714	1615	1242
II _d	C ₁₈ H ₁₅ BrN ₄ O ₄ S	75.3	208~210	46.59(46.65)	3.16(3.24)	12.26(12.10)	3238, 3067	1723	1606	1245
II _e	C ₂₄ H ₁₉ BrN ₄ O ₄ S	63.6	208~210	53.63(53.43)	3.71(3.53)	10.50(10.39)	3225, 3051	1715	1602	1239
II _f	C ₁₇ H ₁₂ BrN ₅ O ₅ S	50.6	206~208	42.24(42.68)	2.79(2.57)	14.21(14.64)	3440, 3236	1745	1645	1255
II _g	C ₁₇ H ₁₂ BrN ₅ O ₅ S	52.8	182~184	42.36(42.68)	2.68(2.57)	14.32(14.64)	3438, 3221	1742	1639	1254
II _h	C ₁₇ H ₁₂ BrN ₄ O ₃ SCl	64.4	202~204	43.41(43.64)	2.32(2.57)	11.85(11.98)	3431, 3202	1738	1640	1252
II _i	C ₁₇ H ₁₂ BrN ₄ O ₃ SCl	32.5	210~212	43.21(43.64)	2.36(2.57)	11.73(11.98)	3436, 3185	1746	1637	1250
II _j	C ₁₇ H ₁₁ BrN ₄ O ₃ SCl ₂	43.5	168~170	40.21(40.64)	2.49(2.19)	11.28(11.16)	3460, 3212	1748	1649	1254

Table 2 ¹H NMR data of compounds II

Compd	¹ H NMR (δ, DMSO-d ₆)		
II _a	12.03 (s, 1H, NH),	6.86~7.88 (m, 10H, ArH + N-H),	4.90 (s, 2H, CH ₂)
II _b	12.04 (s, 1H, NH),	6.88~7.90 (m, 9H, ArH + N-H),	4.92 (s, 2H, CH ₂), 2.38 (s, 3H, CH ₃)
II _c	12.07 (s, 1H, NH),	6.92~7.89 (m, 9H, ArH + N-H),	4.90 (s, 2H, CH ₂), 2.38 (s, 3H, CH ₃)
II _d	11.99 (s, 1H, NH),	6.96~7.87 (m, 9H, ArH + N-H),	4.90 (s, 2H, CH ₂), 3.85 (s, 3H, CH ₃ O)
II _e	12.03 (s, 1H, NH),	6.90~7.88 (m, 14H, ArH + N-H),	5.32 (s, 2H, CH ₂), 4.92 (s, 2H, CH ₂)
II _f	12.08 (s, 1H, NH),	7.03~8.16 (m, 9H, ArH + N-H),	4.93 (s, 2H, CH ₂)
II _g	11.98 (s, 1H, NH),	6.99~8.12 (m, 9H, ArH + N-H),	4.93 (s, 2H, CH ₂)
II _h	12.16 (s, 1H, NH),	7.01~7.94 (m, 9H, ArH + N-H),	4.92 (s, 2H, CH ₂)
II _i	12.10 (s, 1H, NH),	6.99~7.90 (m, 9H, ArH + N-H),	4.91 (s, 2H, CH ₂)
II _j	12.12 (s, 1H, NH),	6.98~8.01 (m, 9H, ArH + N-H),	4.92 (s, 2H, CH ₂)

该系列酰基硫脲类化合物均没有出现分子离子峰,但出现了 M-59的峰,该峰强度很大,应为按

下列方式断裂后产生的碎片峰:



酰胺进一步断裂为芳基杂环和对溴苯氧基两部分。所有的主要碎片离子峰都与目标化合物的预期分子结构一致。

¹H NMR数据显示,与杂环相连的 N-H 的化学位移值(δ)在 12 左右,该值明显偏大,这一方面是由于 N-H 与羰基的 O 原子形成了分子内氢键,另一方面是由于杂环的强吸电子效应导致的。另一个 N-H 的 δ 在 7.1~8.5 之间,经重水交换证实,确定此 N-H 峰夹杂在苯环氢的峰群中。

由于中间体酰氯和酰基异硫氰酸酯均较活泼,所以反应需要在无水及非质子溶剂中进行。硫氰酸钾需在红外灯下烘干 3 h 后再加入到反应瓶中。在合成目标化合物 II 时,有文献报道可使用丙酮或甲苯作溶剂^[9],作者实验后发现丙酮对原料胺的溶解性较小,且回流温度较低,使用甲苯

温度不易控制,且后处理复杂。作者采用乙腈作溶剂,效果较好。该反应是一个亲核加成反应,所以当化合物(I)的芳基上连有供电子基团时,反应只需 2 h 即可完成且产率高。适当减少溶剂量,目标化合物可以不经脱溶直接析出。如果(I)的芳基上连有吸电子基团,则需适当延长反应时间。

2.2 杀菌活性

采用平皿生长速率法对 6 种植物病原菌(棉花枯萎病菌 *Fusarium oxysporum*、水稻纹枯病菌 *Rhizotonia solani*、黄瓜灰霉病菌 *Botrytis cinereapers*、小麦赤霉病菌 *Gibberella zeae*、苹果轮纹病菌 *Dochiorella gregaria*、棉花炭疽病菌 *Colletotrichum gossypii*)进行了抑菌活性测试。按公式(1)计算抑制率。

$$\text{抑菌率}(\%) = \frac{\text{对照菌落直径} - \text{处理菌落直径}}{\text{对照菌落直径}} \times 100 \tag{1}$$

在 50 mg/L 下,大部分化合物均具有良好的抑菌效果(见表 3),尤其对水稻纹枯病菌和黄瓜灰霉病菌的抑制率可达 85% 以上,部分化合物对

黄瓜灰霉病菌的抑制率可达 100%。从表 3 抑菌活性数据可看出,苯环上连有吸电子基团者的抑菌活性比连有供电子基团的好。

Table 3 Fungicidal activity of compounds II (50 mg/L)

Compound	Inhibition rate(%)					
	<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Rhizotonia solani</i>	<i>Botrytis cinereapers</i>	<i>Gibberella zeae</i>	<i>Dochiorella gregaria</i>	<i>Colletotrichum gossypii</i>
II _a	56.52	89.52	98.81	76.47	73.91	72.00
II _b	73.91	94.29	98.81	76.47	73.91	68.00
II _c	65.22	96.19	92.53	79.41	69.65	68.00
II _d	43.48	87.62	88.10	58.82	65.22	52.00
II _e	60.87	92.38	97.62	76.47	82.61	76.00
II _f	70.66	97.25	98.54	86.32	87.01	83.20
II _g	69.63	95.81	98.04	86.22	86.17	77.52
II _h	78.26	98.10	100.00	88.24	86.96	84.00
II _i	65.22	97.14	100.00	79.41	86.96	76.00
II _j	80.43	95.24	100.00	88.24	69.57	76.00

致谢: 本实验中生物活性的测定由华中师范大学大学生实验室王今红、王慧丽老师完成, 在此表示感谢!

参考文献:

- [1] Sont R P. Synthesis of 6-hydroxy-[1, 3, 4]-oxadiazole[2, 3-b]benzimidazoles[J]. Prakt Chem, 1981, 323(5): 853-856
- [2] Pachhamia V L, Parkh A R. Studies on 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole. Part II[J]. Indian Chem Soc, 1988, 65(5): 357-361
- [3] XUE Si-jia(薛思佳), WANG Jie-ping(王洁平). 2-氟-6-氯苯甲酰基嘧啶基硫脲的合成及生物活性研究[J]. Chin J Org Chem (有机化学), 2003, 23(10): 1162-1164
- [4] WANG Fen-hua(王芬华), QIN Zhang-lan(覃章兰). N-1,3,4-恶二唑-N'-羰基乙酰基硫脲的合成及杀菌活性研究[J]. Chin J Pestic Sci(农药学报), 2004, 3(6): 71-73
- [5] DUAN Zhi-fang(段志芳), XIE Wen-lin(谢文林), HUANG Zhi-shu(黄志舒), et al 相转移催化法合成双-3-苯丙烯酰基取代

- 代硫脲及双-3-苯丙烯酰基取代胺衍生物[J]. Chin J Org Chem (有机化学), 2002, 22(9): 681-684
- [6] DONG Shi-kao(董仕韬). 浅析溴制杀菌消毒剂的优点[J]. Fishery Guide to Rich (渔业致富指南), 2003 (8): 24
- [7] WANG Xiang(王湘). 有机溴杀菌剂的实验室评价及工业应用[J]. Industrial Water Treatment (工业水处理), 2001, 21(8): 38-39
- [8] Gibson M S. Hydrazones III[J]. Tetrahedron, 1962, 18: 1377-1380
- [9] XIONG Ye-rong(熊晔蓉). 1,3,4-恶二唑的酰基硫脲衍生物的合成[J]. J Central China Normal Univ (Nat Sci) [华中师范大学学报(自然科学版)], 2000, 34(3): 310-312

(Ed. JIN SH)

欢迎订阅 第8卷 《农药学学报》(2006)

邮发代号 2-949 A4开本 96页 彩色四封

《农药学学报》是中国农业大学主办的、国内外公开发行的农药学综合性学术期刊, “中国科技核心期刊”。主要面向农药研究工作者、植保工作者及大专院校师生。旨在及时、全面报道农药学各分支学科有创造性的最新研究成果与综合评述, 是了解我国农药研究动态的理想园地。

本刊现设3个栏目: 专论与综述、研究论文及研究简报。所发表的论文涵盖了农药学所有分支领域, 主要包括合成与构效关系、分析与残留、环境与毒理、作用机制研究、制剂加工及应用等。

本刊现已被美国《化学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、英国《动物学记录》以及汤姆森科技信息集团(Thomson Scientific)等10家国外重要检索机构收录, 同时是《中国科学引文数据库扩展库》等多家国内重要数据库的来源期刊。2004年, 本刊荣获了教育部科技司“全国高校优秀期刊评比·优秀编辑出版质量奖”, 并获得了“2002~2004年度第四届全国优秀农业期刊评选·学术类期刊二等奖”。

《农药学学报》现为A4开本, 全国统一邮政发行(邮发代号2-949), 国内定价15元, 全年4期共60元。订户可通过当地邮局订阅, 也可直接向本刊编辑部索取订单或直接从邮局汇款购买(1999~2005年已出版期刊, 本编辑部还有少量库存, 欢迎订阅, 价格优惠20%)。

汇款请寄: 北京海淀区圆明园西路2号中国农业大学理学院应用化学系《农药学学报》编辑部

邮编: 100094 联系人: 唐静 电话: 010-62733003

E-mail: nxyxuebao@263.net

欢迎单位及个人踊跃订阅!