

• 研究简报 •

2-(4-芳基噻唑-2-基)-3-羟基丙烯腈类化合物的合成及其生物活性

杨 鹏¹, 沈德隆^{* 1}, 谭成侠¹, 翁建全¹,
陆 棋¹, 魏优昌², 孔小林²

(1. 浙江工业大学 化学工程与材料学院, 杭州 310032 2 浙江省化工研究院, 杭州 310023)

摘 要: 为了寻找新的含 2-噻唑基丙烯腈结构的先导化合物, 利用 2-(4-芳基噻唑-2-基)乙腈与酰氯在吡啶或氢化钠存在下反应, 合成了 9 个 2-(4-芳基噻唑-2-基)-3-羟基丙烯腈类化合物, 其中 8 个为新化合物, 利用 ¹H NMR、MS 和元素分析对其结构进行了表征。初步的生物活性测定结果表明, 部分化合物在供试浓度下具有一定的杀虫、杀菌活性, 其中化合物 **5f** 在 100 mg/L 下对棉花枯萎病菌 *Fusarium oxysporum* 的抑制率超过 90%, 化合物 **5e** 在 250 mg/L 下对蚕豆蚜 *Aphis fabae* 的致死率达 95%。毒力测定结果表明, **5e** 对蚕豆蚜的活性优于对照化合物 2-[4-(2,6-二氟苯基)-2-噻唑基]-3-羟基-3-[3-(2-氯吡啶基)]丙烯腈 (**6**)。

关键词: 3-羟基丙烯腈; 合成; 生物活性

中图分类号: O626.25; O623.76

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2008)03-0371-04

Synthesis and Biological Activity of 2-(4-Arylthiazol-2-yl)-3-hydroxyacrylonitrile

YANG Peng¹, SHEN De-long^{* 1}, TAN Cheng-xia¹, WENG Jian-quan¹,
LU Qi¹, WEI You-chang², KONG Xiao-lin²

(1 College of Chemical Engineering and Materials Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032, China;

2 Zhejiang Chemical Industry Research Institute, Hangzhou 310023, China)

Abstract In order to find novel 2-(2-thiazolyl) acrylonitrile lead compounds, nine 2-(4-arylthiazol-2-yl)-3-hydroxyacrylonitriles were synthesized by reaction of 2-(4-arylthiazol-2-yl) acetonitrile and acyl chloride in presence of pyridine or sodium hydride. Their structures were confirmed by ¹H NMR, MS and elemental analysis. The preliminary bioassay indicated that some of the compounds have some insecticidal and fungicidal activity, especially the inhibition rate of compound **5f** against *Fusarium oxysporum* was above 90% at 100 mg/L and the mortality rate of compound **5e** against *Aphis fabae* was about 95% at 250 mg/L. The comparative determining on the toxicity of *Aphis fabae* indicated that the toxicity of compound **5e** was better than compound **6**.

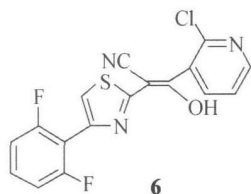
Key words 3-hydroxyacrylonitrile; synthesis; biological activities

收稿日期: 2008-04-05 修回日期: 2008-06-18

作者简介: 杨鹏 (1982-), 女, 河南获嘉人, 博士研究生, E-mail: yangpengh@126.com; * 通讯作者 (Author for correspondence): 沈德隆 (1942-), 男, 上海人, 教授, 主要从事农药工程工艺开发及农药剂型制备机理研究。联系电话: 0571-88320508 E-mail: pesticide@zjut.edu.cn

基金项目: “十一五”国家国家科技支撑计划课题 (2006BAE01A 01-7)。

噻唑杂环类化合物是近年来发展的一个新亮点^[1-3], 丙烯腈类化合物的杀虫作用自 20 世纪 60 年代就开始被关注^[4-7], 但噻唑基丙烯腈类化合物却是近 10 年才开始引起人们的重视^[8-9], O gura 等^[10]于 1996 年报道了化合物 2-[4-(2,6-二氟苯基)-2-噻唑基]-3-羟基-3-[3-(2-氯吡啶基)]丙烯腈 (6) 在 100 mg/L 下对蚜虫有 100% 的致死率, 但此后有关该类化合物的相关研究报道较少。



鉴于 2-噻唑基-3-取代-3-羟基丙烯腈类化合物对哺乳动物及鱼类具有低毒、安全的优点^[11-13], 笔者利用 2-(4-芳基噻唑-2-基)乙腈与酰氯在碱存在下反应, 合成了 9 个 2-(4-芳基噻唑-2-基)-3-羟基

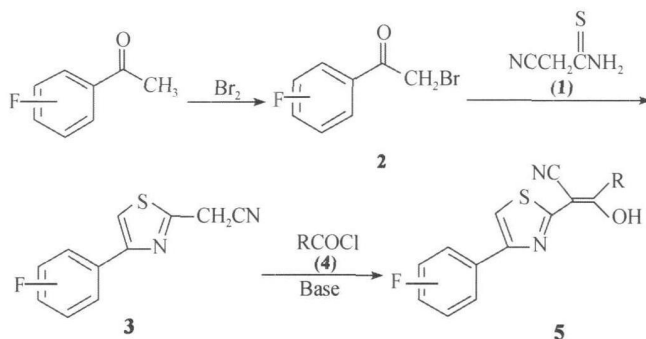
丙烯腈类化合物, 其中 8 个未见文献报道。合成路线见 Scheme 1。

1 实验部分

1.1 仪器与药品

Carberba EA 1110 元素分析仪; Agilent 6210 TOF 液相色谱-飞行时间质谱仪; Bruker AVANCE III 500 MHz 傅立叶超导核磁共振谱仪 (TMS 为内标); Nicolet 6700 傅立叶变换红外光谱仪; X-4 型数字显示熔点测定仪 (温度未校正)。

2,6-二氟苯乙酮由江西现代化工有限公司提供, 含量 $\geq 98\%$; 2-氰基硫代乙酰胺 (1) 按文献 [14] 制备; 化合物 2a 和 2b 分别按文献 [15, 16] 制备; 化合物 3a, 3b 分别按文献 [17, 18] 制备; 化合物 (6) 按文献 [19] 制备; 酰氯由相应羧酸与二氯亚砷在隔绝湿气条件下回流制得; 其他试剂均为市售分析纯、化学纯或工业级药品, 其中四氢呋喃加钠回流重蒸作除水处理。



Scheme 1

1.2 化合物 5 的合成通法

将 20 mmol 化合物 3 和 30 mmol 碱溶于 20 mL 无水四氢呋喃中, 搅拌, 升温至 50~55℃, 滴加 24 mmol 酰氯 (4) 与 10 mL 无水四氢呋喃的混合液, 滴毕, 升温回流反应 10~12 h。过滤, 其固体物质用 1,4-二氧六环重结晶, 即得化合物 5a~5i。其中化合物 5a 为已报道化合物^[17]。目标化合物的结构及理化数据见表 1, 核磁氢谱及质谱数据见表 2。

2 结果与讨论

2.1 合成中碱对反应的影响

酰氯与化合物 3 反应时, 不同类型的碱对该反应影响较大。实验结果表明, 当酰氯为烷基酰氯或卤代烷基酰氯时, 选用吡啶作碱可获得较高产率; 而芳基酰氯则需在氢氧化钠存在下才能较好地

发生反应。另外, 苯环上有吸电子基的酰氯比有给电子基的酰氯反应活性高。

2.2 化合物的互变异构

目标化合物有 3 个互变异构体, 如 Scheme 2 所示。由核磁氢谱数据可以看出, 化合物 5b~5i 几乎没有酮式和噻唑啉环上活泼氢的吸收信号, 因此可以推测其几乎完全以烯醇式结构存在。

3 生物活性

采用生长速率法用含毒马铃薯琼脂培养基 (PDA) 测试了目标化合物对枯萎病菌、赤霉病菌、轮纹病菌、炭疽病菌和灰霉病菌的杀菌活性; 采用离体叶片 PDA 法测定了其纹枯病菌的杀菌活性, 采用浸渍法测定其对蚕豆蚜和棉红蜘蛛的杀虫活性。杀虫、杀菌活性均以化合物 6 作参比, 测试结果见表 3。

表 1 化合物 5 的结构及理化数据

Table 1 Structure and physico-chemical data of compounds 5

化合物 Compd	F-	R	碱 Base	熔点 m. p /℃	元素分析 Elemental analysis(Calcd %)		
					C	H	N
5a	4-	CH ₂ Cl	C ₅ H ₅ N	197~199*	53.01(52.98)	2.75(2.74)	9.46(9.50)
5b	2,6-	CH ₂ Cl	C ₅ H ₅ N	192~194	49.97(49.93)	2.25(2.26)	8.94(8.96)
5c	2,6-	CH ₃	C ₅ H ₅ N	194~196	56.15(56.11)	2.91(2.90)	10.05(10.07)
5d	2,6-	CH ₂ CH ₃	C ₅ H ₅ N	172~174	57.57(57.53)	3.48(3.45)	9.54(9.58)
5e	2,6-	Ph	NaH	210~211	63.53(63.52)	2.97(2.96)	8.22(8.23)
5f	2,6-	4-CH ₃ C ₆ H ₄	NaH	207~209	64.44(64.40)	3.42(3.41)	7.88(7.91)
5g	2,6-	CH ₂ C ₆ H ₅	NaH	184~186	64.43(64.40)	3.42(3.41)	7.89(7.91)
5h	2,6-	4-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₅ H ₅ N	270~272	56.14(56.10)	2.36(2.35)	10.93(10.90)
5i	2,6-	-CHC(CH ₃) ₂ CHCH=CCl ₂	C ₅ H ₅ N	168~170	53.43(53.41)	3.32(3.30)	6.56(6.56)

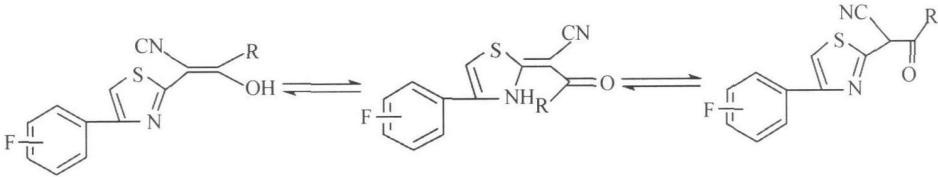
* 文献值 (Ref)^[17] 198~200℃.

表 2 化合物 5 的核磁共振氢谱及质谱数据

Table 2 ¹H NMR and MS data of compounds 5

化合物 Compd	MS(APCI) m/z(M ⁺ +1)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 500 MHz), δ
5b	313.0	4.43(s, 2H, CH ₂ Cl), 7.10(d, J=10.0 Hz, 2H, 3',5'-CH*), 7.40(s, 1H, thiazole), 7.49(t, J=10.0 Hz, 1H, 4'CH), 14.67(1H, OH)
5c	279.0	2.41(s, 3H, CH ₃), 7.06(d, J=10.0 Hz, 2H, 3',5'-CH), 7.36~7.46(m, 2H, 4'CH, thiazole), 14.90(1H, OH)
5d	293.0	1.27(t, J=15.0 Hz, 3H, CH ₃), 2.70~2.75(m, 2H, CH ₂), 7.03(t, J=10.0 Hz, 2H, 3',5'-CH), 7.37~7.41(m, 2H, 4'CH, thiazole), 14.67(1H, OH)
5e	341.0	7.09~7.11(d, J=10.0 Hz, 2H, 3',5'-CH), 7.40~7.42(t, J=10.0 Hz, 1H, 4'CH), 7.47~7.54(m, 4H, Ph-CH-CH-CH-CH-CH-, thiazole), 7.99(d, J=10.0 Hz, 2H, Ph-CH-CH-CH-CH-CH-), 15.60(1H, OH)
5f	355.0	2.42(s, 3H, CH ₃), 7.07(d, J=5.0 Hz, 2H, 3',5'-CH), 7.30(d, J=5.0 Hz, 2H, Ar-CH-C-CH), 7.40(t, J=15.0 Hz, 1H, 4'CH), 7.50(s, 1H, thiazole), 7.92(d, J=10.0 Hz, 2H, Ar-CH-C-CH), 15.57(1H, OH)
5g	355.0	3.97(s, 2H, CH ₂), 7.06(d, J=5.0 Hz, 2H, 3',5'-CH), 7.24~7.27(m, 2H, Ar-CH-CH-CH-CH-CH), 7.33~7.43(m, 5H, others), 14.93(1H, OH)
5h	386.0	7.15(d, J=5.0 Hz, 2H, 3',5'-CH), 7.48(t, J=5.0 Hz, 1H, 4'CH), 7.53(s, 1H, thiazole), 8.12(d, J=15.0 Hz, 2H, Ar-CH-C-CH), 8.34(d, J=15.0 Hz, 2H, Ar-CH-C-CH), 15.46(1H, OH)
5i	427.0	1.26~1.33[m, 8H, CH-CH-C-(CH ₃) ₂], 5.71(d, J=10.0 Hz, 1H, CH=CCl ₂), 7.10(d, J=10.0 Hz, 2H, 3',5'-CH), 7.30(s, 1H, thiazole), 7.39(t, J=5.0 Hz, 1H, 4'CH), 14.79(1H, OH)

* 2,6-二氟苯基上不同取代位置的 H 分别用 3'、4'、5' 表示。
* 3', 4', 5' denoted the different location of H in the 2,6-difluorophenyl ring respectively.



Scheme 2

结果表明,部分目标化合物具有一定的杀菌、杀虫活性,其中 5c、5d 在 100 mg/L 下对 6 种供试病原菌的抑制率在 50%~77% 之间;而化合物 5f 对枯萎病菌的抑制率大于 90%。化合物 5e 在 250 mg/L 下对蚕豆蚜的致死率达 93%;从表 3 还可以看出,目标化合物中苯环上的氟在 2,6 位取代的化合物(5b~5i)的杀虫活性明显优于氟在 4 位取代的化合物 5a。

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 3 化合物 5 的杀虫、杀菌活性
Table 3 The fungicidal and insecticidal activities of products 5

化合物 Compd	抑制率 Inhibition rate (%) (100 mg/L)						致死率 Mortality rate (%) (250 mg/L)	
	枯萎病菌 Fusarium oxysporium	纹枯病菌 Rhizoctonia solani	灰霉病菌 Botrytis cinereapers	赤霉病菌 Gibberella zeae	轮纹病菌 Dothiorella gregaria	炭疽病菌 Colletotrichum gossypii	蚕豆蚜 Aphis fabae	棉红蜘蛛 Tetranychus urticae
5a	33.33	37.89	50.00	20.00	41.67	38.10	0	0
5b	70.00	56.25	87.10	46.43	41.67	59.09	23.1	12.0
5c	50.00	68.75	64.52	71.43	62.50	63.64	32.2	10.0
5d	50.00	65.00	58.06	67.86	62.50	77.27	16.7	11.1
5e	5.00	28.75	32.26	17.86	12.50	9.09	95.0	26.7
5f	90.48	53.68	33.33	43.33	0.00	57.14	15.2	34.3
5g	15.00	25.00	22.58	21.43	25.00	31.28	21.6	9.5
5h	14.29	21.05	12.50	16.67	25.00	28.57	7.7	8.6
5i	4.76	5.26	4.17	20.00	20.83	9.52	9.8	24.5
6	80.00	35.00	67.74	42.86	70.83	9.09	100	98.0
空白 Blank	0	0	0	0	0	0	0	0

将化合物 5e 与杀虫效果较好的对照化合物 6 在 250、125、62.5、31.25、15.625、7.8125 mg/L 下分别对蚕豆蚜作毒力测定,以 Y 为死亡机率值, X 为浓度对数值,得出 5e 和 6 的回归方程分别为 Y = 1.642 3x + 2.080 4 (r = 0.955 5) 和 Y = 1.590 9x + 1.936 8 (r = 0.951 4), 5e 和 6 的 LC₅₀ 值分别为 59.94 mg/L 和 84.22 mg/L, 表明化合物 5e 对蚕豆蚜的杀虫活性优于对照化合物 6。

参考文献:

[1] YANAGI A, WATANABE Y, MIHARA J et al. 2-Acy lami n o thi azo l e-4- carboxa n i de s Processes for Preparing them, Insecticidal Compositions Containing them, and their Use as Insecticides for Combating Harmful Insects WO 2007051560 [P]. 2007-05-10.

[2] WATAKI I, VAKULENKO A, SAKAMOTO R, et al. Preparation of Insecticidal Perfluoroalkylthiazole Derivatives US 2005090506 [P]. 2005-04-28.

[3] RAPOLD T, SEIFERT G, SENN M. Process for the Manufacture of Thiazoles with Pesticidal Activity: WO 2002034734 [P]. 2002-05-02.

[4] HENNINGER S A, BRUM G H. Pesticidal Acrylonitrile Reaction Products US 3065127 [P]. 19621120.

[5] KOYANAGI T, NAKAMURA Y, MORIYA M, et al. Preparation of Pesticidal Acrylonitrile Compounds WO 9835935 [P]. 1998-08-20.

[6] MURAKAMI H, NUMATA A, KUSUOKA Y, et al. Preparation of Acrylonitrile Compounds as Pesticides JP 2002088067 [P]. 2002-03-27.

[7] SHIBATA Y, CHIKAWA N, HATANO R, et al. Preparation of 3-(Pyrazol-4-yl)-2-(pyridin-2-yl-oxy) Acrylonitrile Derivatives as Pesticides JP 2004010577 [P]. 2004-01-15.

[8] MURAKAMI H, TAKII S. Preparation of Bis-thiazolyl

Acrylonitriles for Control of Insects Acarids or Nematodes WO 2007100160 [P]. 2007-09-07.

[9] WASA T, HATANO R, HANAID, et al. Preparation of 2-(2-Thiazolyl)-3-heterocyclyacrylonitrile Derivatives as Pest Control Agents WO 2003064401 [P]. 2003-08-07.

[10] OGURA T, MURAKAMI H, MIYACHI R, et al. Preparation of 3-Heterocyclyl-2-thiazolidinylidene-3-oxopropionitrile Derivatives and Insect Pest Control Agents WO 9633995 [P]. 1996-10-31.

[11] KOYANAGI T, NAKAMURA Y, MORIYA M, et al. Acrylonitrile Compounds Process for their Production and Pesticides Containing them: US 6187944 B1 [P]. 1998-02-13.

[12] WASA T, HATANO R, YAGIHARA T. Thiazolyl-cinnamionitrile Compound and Pest Control Agent WO 02088099 A1 [P]. 2002-04-24.

[13] KOYANAGI T, NAKAMURA Y, MORIYA M, et al. Acrylonitrile-based Compound Method for Producing the Same and Pest Controlling Agent Comprising the Same WO 9944993 [P]. 1999-03-04.

[14] MCCALL A M. Reactions of Substituted Methylene-malonitriles and their Derivatives [J]. J Org Chem, 1960, 27 (7): 2433-2439.

[15] DENG Y (邓义), LIU Wei-dong (刘卫东), LAN Zhi-li (兰支利), et al. 新型 N-甲氧基-N-苯基氨基甲酸酯类化合物的合成及生物活性研究 [J]. Chemistry (化学通报), 2005, 68(5): 394-397.

[16] KUCERA JD, YVON L B. Process and Chiral Amine Intermediates Useful for Preparation of Antiproliferative 2,4-Diaminothiazole Amide Compounds: US 002696A1 [P]. 2005-02-30.

[17] ABDELHAMID A O, ZOHDIH F, MOHAMED, et al. Utilization of Thiazolylacetonitriles in the Synthesis of Thiophene, Thiazole, Pyrazolo [1,5-a] pyridine and Pyrazolo [5,1-c] triazine Derivatives [J]. Heteroatom Chemistry, 1999, 10(6): 512.

[18] SATO T, MIYAZAKI H, HATANO M, et al. Process for Preparation of Thiazole Compounds WO 02094798 A1 [P]. 2002-05-23.

[19] OKURA T, MURAKAMI H, NUMADA A, et al. Antifouling Agents Containing Oxopropionitriles for Control of Aquatic Organisms JP 10130107 [P]. 1998-05-19.

(Ed JIN SH)