

· 研究论文 ·

cis-丙环唑的制备及其晶体结构的研究

罗金香, 杨春龙*

(南京农业大学 理学院, 江苏 南京 210095)

摘要: 采用丙环唑与硝酸成盐法和硅胶柱层析法制备了 cis-丙环唑, 并培养出单晶, 用 X 射线单晶衍射法确定了其立体结构。晶体属单斜晶系, $P2_1/c$ 空间群, 晶胞参数 $a = 1.0653(3)$ nm, $b = 1.8940(6)$ nm, $c = 0.8104(3)$ nm, $\beta = 100.032(6)^\circ$, $Z = 4$, $V = 1.6100(9)$ nm³, $D_c = 1.412$ g/cm³, $F(000) = 712$, $u = 0.413$ mm⁻¹, $R = 0.0662$, $wR = 0.1369$ 。

关键词: cis-丙环唑; 制备; 晶体结构

中图分类号: O743.5

文献标识码: A

文章编号: 1008-7303(2006)01-0020-05

Study on Preparation and Crystal Structure of cis-Propiconazole

LUO Jin-xiang, YANG Chun-long*

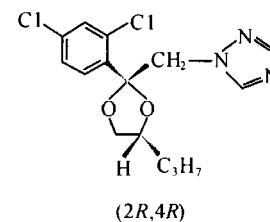
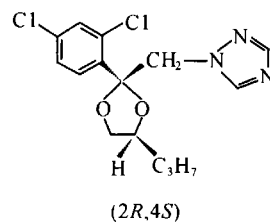
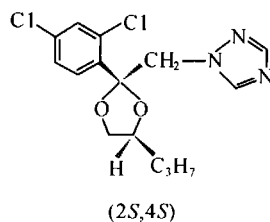
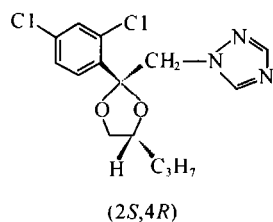
(College of Science, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China)

Abstract: cis-Propiconazole has been prepared by the methods of salt formation with nitric acid and silica gel column chromatography. Its structure was determined by X-ray diffraction analysis. The single crystal belongs to monoclinic system with space group $P2_1/c$, $a = 1.0653(3)$ nm, $b = 1.8940(6)$ nm, $c = 0.8104(3)$ nm, $\beta = 100.032(6)^\circ$, $Z = 4$, $V = 1.6100(9)$ nm³, $D_c = 1.412$ g/cm³, $F(000) = 712$, $u = 0.413$ mm⁻¹, $R = 0.0662$, $wR = 0.1369$.

Key words: cis-propiconazole; preparation; crystal structure

丙环唑 (propiconazole) 化学名称为: (±) 1-[2-(2,4-二氯苯基)-4-丙基-1,3-二氧戊环-2-基甲基]-1H-1,2,4-三氮唑^[1], 是一种具有保护和治疗作用的内吸性三唑类杀菌剂, 广泛应用于防治子囊菌、担子菌和半知菌所引起的植物病害, 特别是

对小麦根腐病、白粉病、水稻恶苗病等具有良好的防治效果^[2]。丙环唑优良的生物活性与其复杂的分子结构密切相关。在其结构的二氧戊环上含有两个手性碳原子, 具有两对顺反异构体, 4个光学异构体 (如下式), 其杀菌活性由高至低顺序为:



收稿日期: 2005-08-01; 修回日期: 2005-11-20.

作者简介: 罗金香 (1978-), 女, 硕士研究生, 从事农药化学研究; * 通讯作者: 杨春龙 (1964-), 男, 博士, 教授, 主要从事农药化学研究.

联系电话: 025-84395255; E-mail: chunlongyang@yahoo.com.cn

2S, 4R > 2S, 4S > 2R, 4S > 2R, 4R^[3]。cis-丙环唑包括 2S, 4R 与 2R, 4S 一对对映体, trans-丙环唑包括 2S, 4S 与 2R, 4R 一对对映体, 总体来说 cis-丙环唑外消旋体杀菌活性高于 trans-丙环唑外消旋体^[4], 因此制备丙环唑立体异构体并对其立体结构进行分析对于进一步研究丙环唑不同立体异构体的构效关系具有重要意义。笔者分别采用成盐法和柱层析法制备了 cis-丙环唑, 在培养出单晶后对其结构进行了分析。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

Smart Apex CCD 四圆衍射仪 (Bruker); 高效液相色谱仪 (Waters 2487 型紫外检测器, Waters 515 型定量输液泵); WRS-1B 数字熔点仪 (上海精密科学仪器有限公司)。85.9% 丙环唑原油 (自制); 硅胶 G 及其他各试剂均为分析纯。

1.2 实验方法

1.2.1 成盐法制备 cis-丙环唑 将 20 g 丙环唑原油溶解于 40 g 无水乙醇中, 滴加 6 g 质量分数为 65% 的硝酸, 搅拌反应 10 min, 冷却结晶, 过滤, 得到丙环唑硝酸盐固体 19.1 g。将其加入到 40 g 无水乙醇中, 加热溶解, 用少量活性炭脱色, 热过滤, 冷却结晶, 过滤后得白色固体 16.5 g。加入 20 g 质量分数为 20% 的氢氧化钠溶液, 搅拌反应 10 min, 用 40 mL 异丙醚分 3 次萃取, 脱去溶剂后得无色透明粘稠液体。再用上述方法成盐结晶 2 次, 碱解后即得 5.4 g 丙环唑白色固体。丙环唑 cis/trans 异构体经 HPLC 分离检测^[5], 采用的色谱柱为 $\varnothing 4.6 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}$ 的 Lichrospher SI 柱, 流动相为石油醚-异丙醇 (88:12, 体积比), 流速 2 mL/min, 紫外检测波长为 254 nm, 测得 cis-丙环唑含量为 78.4%。再将 0.2 g 丙环唑白色固体溶解于 10 mL 无水乙醇, 加入 20 mL 去离子水, 静置, 过滤得丙环唑无色晶体 0.10 g, 经 HPLC 分析, cis-丙环唑含量为 98.2%。

1.2.2 柱层析法制备 cis-丙环唑 将硅胶 G 装入内径为 1.5 cm 的层析柱中, 装柱长 10 cm, 在硅胶表面装少量石英砂, 先用 10 mL 乙酸乙酯-正己烷 (1:4, 体积比) 混合淋洗液淋洗; 将 0.3 g 丙环唑溶解于 1 mL 乙酸乙酯中, 用滴管将其滴入柱内, 用同一淋洗液洗脱, 每 10 mL 收集 1 管, HPLC 跟踪检测。将只含 cis-丙环唑单一峰的洗脱液合并, 脱去

溶剂得 cis-丙环唑白色固体 0.05 g。

1.2.3 cis-丙环唑单晶培养 取少量层析法制得的 cis-丙环唑, 用无水乙醇溶解, 加入 2 倍于乙醇体积的去离子水, 在室温下静置, 5 d 后析出适合于 X 射线衍射分析用的无色透明单晶。测得熔点为 56.2 ~ 57.7。

1.2.4 晶体结构测定 选取大小为 0.28 mm \times 0.22 mm \times 0.15 mm 的完整单晶, 置于 SMART CCD (Bruker) X 射线衍射仪上进行结构测定。用石墨单色化的 MoK α 射线 ($\lambda = 0.071073 \text{ nm}$) 为辐射光源, 在 293 (K) 温度下, 以 ω 扫描方式收集 $1.94^\circ < 2\theta < 26.00^\circ$ 范围内的衍射数据, 极限指数为 $-12 \leq h \leq 13$, $-22 \leq k \leq 23$, $-9 \leq l \leq 9$, 共收集衍射点 8562 个, 其中独立衍射点 3126 个 ($R_{int} = 0.0581$), 2235 个 [$I > 2\sigma(I)$] 可观测衍射点用于结构测定和修正。晶体结构由直接法 (SHELXL-97)^[6] 解出, 非氢原子坐标经全矩正最小二乘法精修, 氢原子坐标由理论加氢得到。最终结果为, $R = 0.0662$, $wR = 0.1369$, $w = 1/[S^2(F_o^2) + (0.05P)^2 + 1.55P]$, 其中 $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, $(\sigma)_{max} = 0.000$, $S = 1.072$ 。在最终差电子云图中, $(\rho)_{max} = 255 \text{ e}/\text{nm}^3$, $(\rho)_{min} = -329 \text{ e}/\text{nm}^3$ 。

2 结果与讨论

2.1 cis-丙环唑的制备

丙环唑原油的 cis 体与 trans 体之比约为 2:3, 利用 cis 与 trans 丙环唑的硝酸盐在无水乙醇中溶解性的差异, 即 cis 丙环唑硝酸盐的溶解度小于 trans 丙环唑硝酸盐, 经数次重结晶后, cis 体与 trans 体的比值达到 54.5:1, 仍残余 1.8% 的 trans 体。而采用柱层析法可以得到含量为 100% 的 cis 体。

2.2 单晶结构描述

cis-丙环唑晶体的分子结构与晶胞堆积结构分别见图 1 和图 2。其晶体属单斜晶系, $P2_1/c$ 空间群, $a = 1.0653(3) \text{ nm}$, $b = 1.8940(6) \text{ nm}$, $c = 0.8104(3) \text{ nm}$, $\beta = 100.032(6)^\circ$; $Z = 4$, $V = 1.6100(9) \text{ nm}^3$, $D_c = 1.412 \text{ g}/\text{cm}^3$, $F(000) = 712$, $u = 0.413 \text{ nm}^{-1}$, $R = 0.0662$, $wR = 0.1369$ 。晶体结构中每个最小不对称单元含有一对对映体, 即 2R, 4S 体和 2S, 4R 体。手性 C(7) 所键连的三氮唑亚甲基与 2,4-二氯苯环位于二氧戊环的异侧, 手性 C(12) 所键连的优势基团正丙基与三氮唑亚甲基位于二氧戊环的同侧。

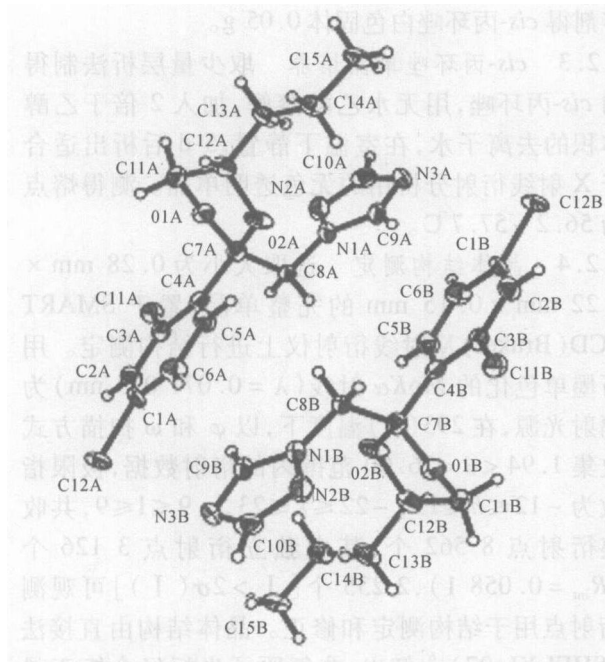


Fig 1 The molecular structure of cis-propiconazole

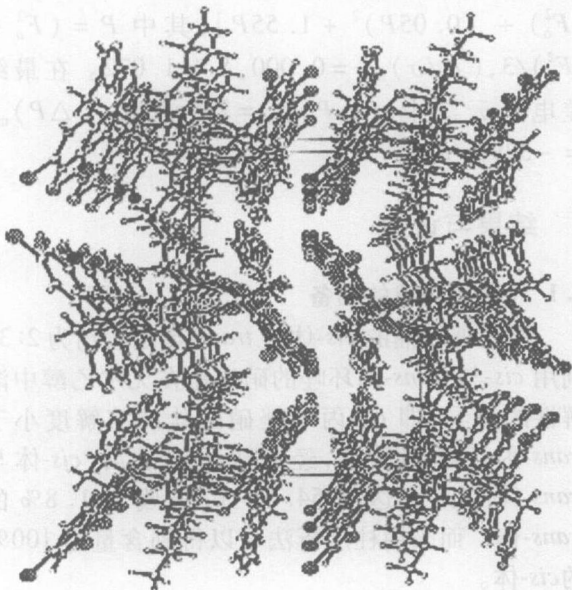


Fig 2 The packing of cis-propiconazole molecules in the unit cell viewed along axis c

非氢原子坐标和等价各向同性温度因子列于表 1,部分键长、键角及氢键数据分别列于表 2、表 3 和表 4。分析表明, O (1)、C (7)、O (2)、C (12)和 C (11)形成的五员杂环键长在 0.139 5 ~ 0.148 8 nm 之间,平均键长 0.143 2 nm,小于 C - C 键长 (0.154 nm),接近于 C - O 键长 (0.143 nm),环内键角在 102.6 ~ 108.2 之间,平均键角值为 105.0°;小于

正五员环键角 108°形成扭曲的稳定半椅式构象。以手性 C (7)为中心, O (1)、O (2)、C (8)和 C (4)形成的相互夹角在 104.8°~ 113.0 之间,其中 4 个“四面体角” \angle O (1) - C (7) - C (8) = 111.2 (3)°; O (1) - C (7) - C (4) = 113.0 (3)°; O (2) - C (7) - C (8) = 110.9 (3)°; O (2) - C (7) - C (4) = 108.6 (3)°;接近标准值 109°28',由这 5 个原子构成的四面体接近于正四面体,因而处于能量较低的稳定状态。同样以手性 C (12)为中心, O (2)、C (13)、H (12)和 C (11)形成的相互夹角在 102.6°~ 114.7 之间,其中 4 个“四面体角” \angle C (11) - C (12) - H (12) = 109.7°; C (11) - C (12) - C (13) = 114.7 (4)°; O (2) - C (12) - H (12) = 109.7°; O (2) - C (12) - C (13) = 110.3 (3)°;也接近标准值 109°28',由这 5 个原子构成略微变形的稳定四面体。C1(1) - C(3)键长为 0.175 8 nm, C1(2) - C(1)键长为 0.174 1 nm,小于共价键 C - C 键长 0.177 nm, \angle C1(1) - C(3) - C(2) = 115.9 (3)°; \angle C1(1) - C(3) - C(4) = 121.0 (3)°; \angle C1(2) - C(1) - C(2) = 120.3 (3)°; \angle C1(2) - C(1) - C(6) = 118.8 (3)°;键角值接近于苯环碳原子及碳氢之间的 120°键角,可见两个氯原子与苯环六个碳原子和三氢原子共平面,且形成稳定的 p-共轭体系。丙环唑这种特殊的空间稳定结构是其阻止甾醇甲基化的物质基础^[7]。N (1)、N (2)、C (10)、N (3)和 C (9)五原子形成的五员杂环,非氢原子之间的平均键长为 0.133 2 nm,与 2,4-二氯苯环碳原子之间平均键长 0.138 0 nm 接近,平均键角为 108°形成五员环共平面共轭体系,构成三唑类活性化合物的关键结构部位^[8]。

从晶胞堆积图可以看出, cis-丙环唑分子 2R, 4S 体与 2S, 4R 体之间形成两组三氮唑环与苯环的面对面错位 - 堆积,其中 2R, 4S 体与相邻的另一个形成 - 堆积的 2S, 4R 体之间,一个分子二氧戊环亚甲基上的氢原子与另一分子二氧戊环一个氧原子及三氮唑环上的一个氮原子彼此形成分子间氢键, 2S, 4R 体也与其相邻的另一个形成 - 堆积的 2R, 4S 体之间彼此形成相应的氢键。形成 - 堆积的两个丙环唑分子之间苯环相互平行,三氮唑环也相互平行,三氮唑环与苯环之间的二面角为 18.2°(见图 3、表 4)。- 堆积和分子间氢键作用使得形成的空间结构更为稳定有序^[9]。

Table 1 Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{nm}^2 \times 10^5$) of cis-propiconazole

Atom	X	Y	Z	U_{eq}	Atom	X	Y	Z	U_{eq}
C1(1)	3 446(10)	11 272(5)	9 718(13)	41(3)	C1(2)	5 020(9)	11 730(6)	3 934(13)	44(3)
O(1)	1 471(3)	10 137(15)	9 051(4)	42(7)	O(2)	1 613(3)	9 312(16)	7 121(4)	48(8)
N(1)	2 949(3)	8 917(17)	10 401(5)	42(8)	N(2)	2 662(4)	9 061(2)	11 937(5)	49(9)
N(3)	2 427(3)	7 904(18)	11 346(5)	45(9)	C(1)	4 193(4)	11 199(2)	5 136(5)	40(9)
C(2)	4 090(4)	11 394(2)	6 721(5)	43(10)	C(3)	3 484(4)	10 970(2)	7 675(5)	35(9)
C(4)	2 951(3)	10 325(19)	7 120(5)	33(8)	C(5)	3 072(4)	10 144(2)	5 476(5)	42(10)
C(6)	3 682(4)	10 565(2)	4 464(5)	46(10)	C(7)	2 345(4)	9 812(2)	8 191(5)	38(9)
C(8)	3 387(3)	9 455(19)	9 379(5)	34(9)	C(9)	2 789(4)	8 231(2)	10 090(6)	40(9)
C(10)	2 362(4)	8 443(3)	12 444(6)	48(11)	C(11)	318(4)	10 167(2)	7 933(6)	46(11)
C(12)	270(4)	9 477(2)	7 048(5)	43(10)	C(13)	- 380(5)	8 894(2)	7 844(6)	53(12)
C(14)	- 477(4)	8 227(2)	6 854(5)	44(10)	C(15)	- 1041(4)	7 622(2)	7 616(5)	46(11)

Table 2 Selected bond lengths (/nm)

Bond	Dist	Bond	Dist	Bond	Dist
C(1) - C(2)	0.135 9(6)	C(5) - C(6)	0.138 3(6)	C(10) - N(3)	0.136 5(6)
C(1) - C(6)	0.139 1(6)	C(7) - O(1)	0.139 8(5)	C(11) - O(1)	0.139 5(5)
C(1) - C1(2)	0.174 1(4)	C(7) - O(2)	0.142 2(5)	C(11) - C(12)	0.148 8(6)
C(2) - C(3)	0.135 3(6)	C(7) - C(8)	0.149 8(5)	C(12) - O(2)	0.145 6(5)
C(3) - C(4)	0.139 0(5)	C(8) - N(1)	0.144 1(5)	C(12) - C(13)	0.150 7(5)
C(3) - C1(1)	0.175 8(4)	C(9) - N(3)	0.130 7(5)	C(13) - C(14)	0.149 2(6)
C(4) - C(5)	0.140 3(5)	C(9) - N(1)	0.132 8(5)	C(14) - C(15)	0.149 4(5)
C(4) - C(7)	0.151 8(5)	C(10) - N(2)	0.129 8(6)	N(1) - N(2)	0.136 0(5)

Table 3 Selected bond angles

Bond	Angle/($^\circ$)	Bond	Angle/($^\circ$)
C(2) - C(1) - C(6)	120.9(4)	C(8) - C(7) - C(4)	108.4(3)
C(2) - C(1) - C1(2)	120.3(3)	N(1) - C(8) - C(7)	114.3(3)
C(6) - C(1) - C1(2)	118.8(3)	N(3) - C(9) - N(1)	111.2(4)
C(3) - C(2) - C(1)	120.3(4)	N(2) - C(10) - N(3)	115.2(4)
C(2) - C(3) - C(4)	123.0(4)	O(1) - C(11) - C(12)	103.2(3)
C(2) - C(3) - C1(1)	115.9(3)	O(2) - C(12) - C(11)	102.6(3)
C(4) - C(3) - C1(1)	121.0(3)	O(2) - C(12) - C(13)	110.3(3)
C(3) - C(4) - C(5)	114.9(4)	C(11) - C(12) - C(13)	114.7(4)
C(3) - C(4) - C(7)	124.6(3)	C(14) - C(13) - C(12)	111.9(4)
C(5) - C(4) - C(7)	120.4(3)	C(13) - C(14) - C(15)	114.2(4)
C(6) - C(5) - C(4)	123.6(4)	C(9) - N(1) - N(2)	109.1(3)
C(5) - C(6) - C(1)	117.2(4)	C(9) - N(1) - C(8)	128.8(4)
O(1) - C(7) - O(2)	104.8(3)	N(2) - N(1) - C(8)	122.1(3)
O(1) - C(7) - C(8)	111.2(3)	C(10) - N(2) - N(1)	102.5(4)
O(2) - C(7) - C(8)	110.9(3)	C(9) - N(3) - C(10)	102.0(3)
O(1) - C(7) - C(4)	113.0(3)	C(11) - O(1) - C(7)	106.4(3)
O(2) - C(7) - C(4)	108.6(3)	C(7) - O(2) - C(12)	108.2(3)

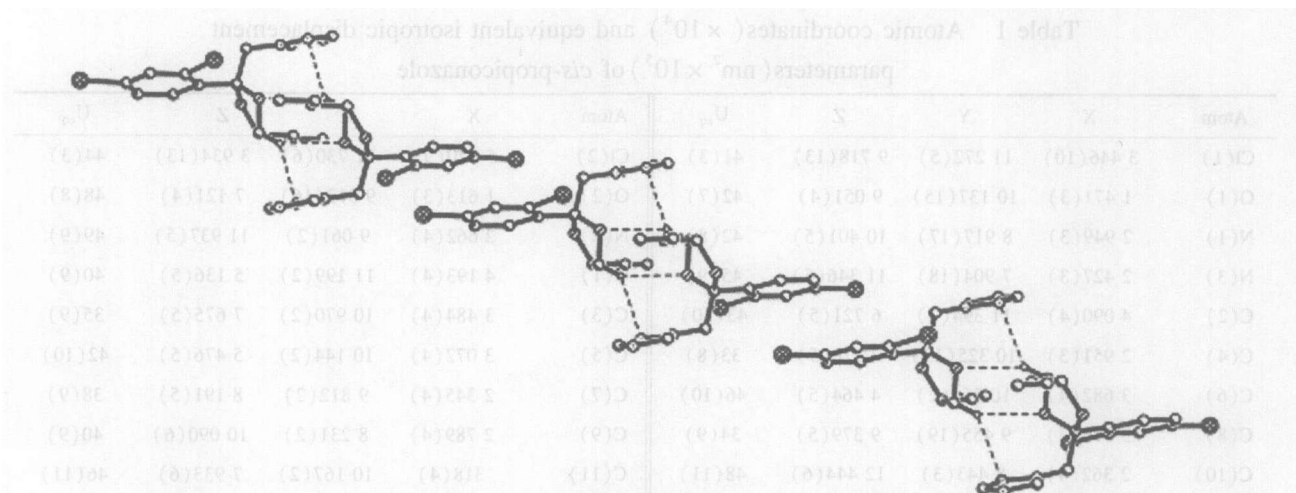


Fig 3 Hydrogen bonds of cis-propiconazole viewed along axis b

Table 4 Lengths and angles of hydrogen bond

D-H...A	D-H/nm	H...A/nm	D...A/nm	D-H...A/(°)
C(11) - H(11B) ...O(1)	0.097	0.253	0.340 0 (6)	149
C(11) - H(11B) ...N(2)	0.097	0.274	0.351 3 (4)	137

Symmetry code: () -x, 2-y, 2-z; () +x, +y, 1+z

参考文献:

- [1] Guobin S, Sheau F T, Douglas B T, et al Propiconazole-induced cytochrome P450 gene expression and enzymatic activities in rat and mouse liver[J]. Toxicology Letters, 2005, 155(2): 277-287.
- [2] WANG Xian-feng (王险峰). Application manual of import pesticide (进口农药应用手册) [M]. Beijing (北京): China Agriculture Press (中国农业出版社), 2000. 274-277.
- [3] Aebi R, Hubele A, Speich J. Preparation of the diastereomeric mixture 2R, 4S-1-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-N-propyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazole[P]. US 4940799, 1990-7-10.
- [4] JIANG Mu-geng (蒋木庚), YANG Chun-long (杨春龙), JIANG Feng (蒋丰), et al. 三唑类杀菌剂金环唑构效关系的研究[J]. Nanjing Agric Univ (南京农业大学学报), 2003, 26(2): 102-105.
- [5] YANG Chun-long (杨春龙), JIANG Mu-geng (蒋木庚). 色谱法分离与检测丙环唑顺反异构体[J]. Chin J Anal Lab (分析实验室), 2002, 21(2): 24-26.
- [6] Sheldrick G M. SHELXL-97, A program for structure refinement [CP]. University of Göttingen: Germany Göttingen, 1997.
- [7] Hsiang T, Yang L, Barton W. Baseline sensitivity and cross-resistance to demethylation-inhibiting fungicides in Ontario isolates of *Sclerotinia homoeocarpa* [J]. European Journal of Plant Pathology, 1997, 103: 409-416.
- [8] LI Zai-feng (李再峰), LUO Fu-ying (罗富英). 咪唑和三唑类化合物的合成及生物活性[J]. Fine Chemicals (精细化工), 2005, 22(8): 619-624.
- [9] Hai Y T, Hua X Z, Huang D O, et al Chair-form $[Ag_2(1,2-bim b)2]^{2+}$ in silver() complexes containing the ditopic ligand 1,2-bis(1-imidazolymethyl)benzene (1,2-bim b) [J]. Inorganica Chimica Acta, 2004, 357: 869-874.

(Ed. JIN S H)