

·研究论文·

对氯苯丙酮脞衍生物的合成及其生物活性

王远光², 袁莉萍^{1*}, 陈亮¹, 曹瑾¹, 郭庆铭¹, 张一宾¹

(1. 上海市农药研究所, 上海 200032; 2. 华东理工大学 化学与制药学院, 上海 200237)

摘要: 为寻找新型结构的农药先导化合物, 采用 1-对氯苯基-3-氯-1-丙酮为原料, 合成了 14 个结构新颖的对氯苯丙酮脞衍生物, 其化学结构经 ¹H 核磁共振和元素分析确证。初步的生物活性试验结果表明, 该类化合物具有一定的杀虫和除草活性, 其中化合物 **i**、**e** 和 **h** 在 50 mg/L 浓度下对淡色库蚊 *Culex pipiens pallens* 的致死率达到 100%。

关键词: 对氯苯丙酮脞; 合成; 生物活性

中图分类号: O623.542

文献标识码: A

文章编号: 1008-7303(2005)02-0114-05

Synthesis and Bioactivity of 1-(4-Chloro-phenyl)-propan-1-one Oxime Derivatives

WANG Yuan-guang², YUAN Li-ping^{1*}, CHEN Liang¹,
CAO Jin¹, GUO Qing-ming¹, ZHANG Yi-bin¹

(1. Shanghai Pesticide Research Institute, Shanghai 200032, China;

2. East China University of Science and Technology, Chemical and Pharmaceutical Institute, Shanghai 200237, China)

Abstract: In search of pesticide leading compound with new type of structure, fourteen novel 1-(4-chlorophenyl) propan-1-one oxime derivatives were designed and synthesized. Their structures were confirmed by ¹H NMR and elemental analysis. The preliminary bioassay showed that this kind of compounds presented insecticidal and herbicidal activities. The mortality of **i**, **e** and **h** to *Culex pipiens pallens* at the concentration of 50 mg/L reached 100%.

Key words: 1-(4-chlorophenyl) propan-1-one oxime; synthesis; bioactivity

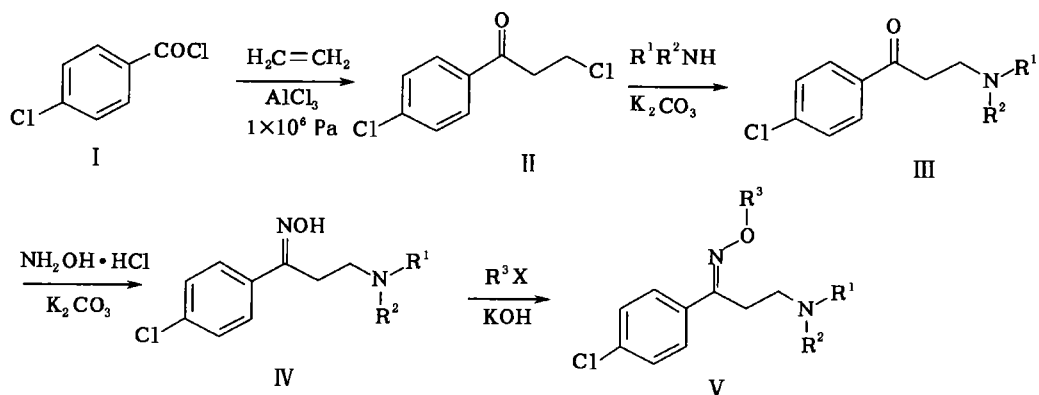
脞醚类化合物用作农药在杀虫剂、杀菌剂与除草剂等方面都有商品。最早的含脞醚结构的农药是 1963 年美国联碳公司开发的棉果威 (trianid), 其后掀起了具脞醚结构农药的开发热潮, 杜邦、巴斯夫、汽巴嘉基及以后的诺华等公司都先后介入了该研究领域^[1,2]。商品化的品种有除草剂噻草酮 (cycloxydim)、氟草脞 (fluxofenim)、

环苯草酮 (clefoxidim)、cethoxydim 等, 杀菌剂有啶斑脞 (pyrifenoxy)、醚菌酯 (kresoxim methyl)、Flint 苯氧菌胺 (metominoxystrobin) 等^[3]。笔者设计合成了含有苯丙酮脞结构的化合物, 并进行杀虫、杀菌和除草活性筛选, 从中发现了一些具有较高杀虫和除草活性的化合物。化合物的合成路线如下:

收稿日期: 2004-12-30; 修回日期: 2005-03-16

作者简介: 王远光 (1979-), 男, 上海人, 硕士研究生; * 通讯作者: 袁莉萍 (1964-), 女, 上海人, 高级工程师, 主要从事新农药创制研究工作。联系电话: 021-64644052; E-mail: spric@online.sh.cn

基金项目: 国家“十五”科技攻关计划 (2004BA308A22-3); 上海市科技攻关计划 (034319251); 国家重点基础研究计划 (973 计划) (2003CB114401)。



1 合成实验

1.1 仪器及试剂

Bruker AC200型核磁共振仪; WRS-1A型数字熔点仪(温度计已校正); 2W型阿贝折射仪。所用试剂均为化学纯或分析纯。

1.2 中间体的制备

1.2.1 中间体的制备 参照文献[4]合成, 熔点(m.p.) 50.1~51.3 (文献值:m.p. 47~49)。

1.2.2 中间体 **b**[1-(4-氯苯基)-3-吡啶-1基-1-丙酮]的合成

100 mL三口烧瓶中加入 0.020 mol 1-对氯苯基-3-氯-1-丙酮(), 0.021 mol 吡啶, 0.025 mol 无水碳酸钾和 50 mL 丙酮, 室温下搅拌 5 h, 过滤, 滤液经旋转蒸发除去溶剂, 得桔黄色液体, 收率 75%。¹H NMR (CDCl₃/TMS), δ: 1.47 (m, 2H, CH₂), 1.60 (m, 4H, 2CH₂), 2.45 [t, 4H, N(CH₂)₂], 2.79 (t, 2H, NCH₂), 3.17 (t, 2H, CH₂), 7.41~7.93 (m, 4H, Ar-H)。

1.2.3 中间体 **b**[1-(4-氯苯基)-3-吡啶-1-丙酮肟]的合成^[5]

250 mL三口烧瓶中加入 0.32 mol **b**, 0.50 mol 盐酸羟胺, 100 mL 无水乙醇, 0.30 mol 无水碳酸钾, 加热回流 5 h, 将反应液冷却至室温, 过滤。滤液经旋转蒸发除去部分乙醇, 向溶液中倒入 100 mL 水, 有固体析出, 滤出固体, 粗产品用丙酮-石油醚(1:1, 体积比)重结晶, 得白色晶体, m.p. 189.2~189.6, 收率 70%。¹H NMR (CDCl₃/TMS), δ: 1.50 (m, 2H, CH₂), 1.67 (m, 4H, 2CH₂), 2.61 [t, 4H, N(CH₂)₂], 2.64 (t, 2H, NCH₂), 3.02 (t, 2H, CH₂), 7.26~7.63 (m, 4H, Ar-H)。

中间体 **a**[1-(4-氯苯基)-3-(N-甲基-N-甲氧

基)氨基-1-丙酮]和 **c**[1-(4-氯苯基)-3-(N,N-二正丁基)氨基-1-丙酮]及其肟(**a**, **c**)的合成与 **b**及 **b**的合成类似。

a: ¹H NMR (CDCl₃/TMS), δ: 2.61 (s, 3H, NCH₃), 3.07 (t, 2H, NCH₂), 3.20 (t, 2H, CH₂), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 7.41~7.93 (m, 4H, Ar-H)。

c: ¹H NMR (CDCl₃/TMS), δ: 0.89 (t, 6H, 2CH₃), 1.30 (m, 4H, 2CH₂), 1.39 (m, 4H, 2CH₂), 2.44 (t, 4H, 2NCH₂), 2.89 (t, 2H, CH₂), 3.08 (t, 2H, CH₂), 7.41~7.90 (m, 4H, Ar-H)。

a: 白色固体, m.p. 70.9~71.9; ¹H NMR (CDCl₃/TMS), δ: 2.61 (s, 3H, NCH₃), 2.87 (t, 2H, NCH₂), 3.09 (t, 2H, CH₂), 3.51 (s, 3H, OCH₃), 7.32~7.61 (m, 4H, Ar-H)。

c: 白色固体, m.p. 155.4~157.5; ¹H NMR (CDCl₃/TMS), δ: 0.89 (t, 6H, 2CH₃), 1.31 (m, 4H, 2CH₂), 1.38 (m, 4H, 2CH₂), 2.59 (t, 4H, 2NCH₂), 2.88 (t, 2H, CH₂), 3.08 (t, 2H, CH₂), 7.33~7.91 (m, 4H, Ar-H)。

1.3 目标化合物的合成^[6]

在 100 mL三口烧瓶中加入 0.01 mol 1-(4-氯苯基)-3-吡啶-1基-1-丙酮肟(**b**), 0.015 mol 溴代异丁烷, 0.02 mol KOH, 50 mL 丙酮。在 60℃下搅拌 6 h, 将反应液冷却至室温, 抽滤除去固体杂质。滤液中加入 30 mL 水, 用氯仿提取, 提取液用盐水洗至中性后再用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液经旋转蒸发除去溶剂, 得无色液体。经柱层析[石油醚-乙酸乙酯(2:1, 体积比)]分离提纯, 得目标化合物(**e**), ¹³C: 1.537 0, 收率 50%。¹H NMR及元素分析数据见表 2。

采用同样的方法可制得 **a**~**d**和 **f**~**n**。目标化合物的熔点、折射率数据见表 1, ¹H NMR及元素分析数据见表 2。

Table 1 Physical data of compounds

Compd	R ¹ R ²	R ³	M. p. /	n ₃₀ ^D	Yield (%)
a	(OCH ₃)CH ₃	2,4-C ₁₂ H ₃ C ₆ H ₃ CH ₂	82.5~83.0	—	38
b	(OCH ₃)CH ₃	i-C ₃ H ₇	—	1.5572	60
c	(OCH ₃)CH ₃	6-C ₁₀ H ₃ N-3-CH ₂	—	1.5706	48
d	(OCH ₃)CH ₃	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂	—	1.5165	65
e	(CH ₂) ₅	i-C ₄ H ₉	—	1.5323	50
f	(CH ₂) ₅	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂	—	1.5354	36
g	(CH ₂) ₅	n-C ₄ H ₉	—	1.5724	36
h	(CH ₂) ₅	4-C ₁₀ H ₄	—	1.5705	35
i	(CH ₂) ₅	2,4-C ₁₂ H ₃ C ₆ H ₃ CH ₂	—	1.5804	20
j	(n-C ₄ H ₉) ₂	CH ₂ =CHCH ₂	—	1.5370	25
k	(n-C ₄ H ₉) ₂	2,4-C ₁₂ H ₃ C ₆ H ₃ CH ₂	—	1.5586	41
l	(n-C ₄ H ₉) ₂	i-C ₃ H ₇	—	1.5432	20
m	(n-C ₄ H ₉) ₂	i-C ₄ H ₉	—	1.5521	34
n	(n-C ₄ H ₉) ₂	6-C ₁₀ H ₃ N-3-CH ₂	—	1.5733	22

Table 2 ¹H NMR and elemental analytical data of compounds

Compd	¹ H NMR (CDCl ₃ /TMS),	Elemental analysis (Calcd. %)		
		C	H	N
a	2.59 (s, 3H, NCH ₃), 2.85 (t, 2H, NCH ₂), 3.10 (t, 2H, CH ₂), 3.49 (s, 3H, OCH ₃), 5.30 (s, 2H, OCH ₂), 7.27~7.64 (m, 7H, ArH)	53.65(53.82)	4.72(4.77)	6.53(6.97)
b	1.28 (d, 6H, 2CH ₃), 2.59 (s, 3H, NCH ₃), 2.85 (t, 2H, NCH ₂), 3.10 (t, 2H, CH ₂), 3.50 (s, 3H, OCH ₃), 4.42 (m, 1H, OCH), 7.31~7.65 (m, 4H, ArH)	59.19(59.05)	7.32(7.43)	9.95(9.84)
c	2.54 (s, 3H, NCH ₃), 2.80 (t, 2H, NCH ₂), 3.04 (t, 2H, CH ₂), 3.46 (s, 3H, OCH ₃), 5.18 (s, 2H, OCH ₂), 7.28 (d, 2H, ArH), 7.33 (d, 1H, Py-H), 7.58 (d, 2H, ArH), 7.70 (d, 1H, Py-H), 8.42 (s, 1H, Py-H)	55.21(55.45)	5.33(5.20)	11.26(11.41)
d	2.57 (s, 3H, NCH ₃), 2.85 (t, 2H, NCH ₂), 3.10 (t, 2H, CH ₂), 3.49 (s, 3H, OCH ₃), 5.28 (s, 2H, OCH ₂), 7.32~7.68 (m, 8H, ArH)	56.97(56.93)	5.15(5.03)	6.75(6.99)
e	0.99 (d, 6H, 2CH ₃), 1.36~1.51 (m, 2H, CH ₂), 1.53~1.73 (m, 4H, 2CH ₂), 2.01 (m, 1H, CH), 2.50 [t, 4H, N(CH ₂) ₂], 2.54 (t, 2H, NCH ₂), 2.97 (t, 2H, CH ₂), 3.93 (d, 2H, OCH ₂), 7.29~7.61 (m, 4H, ArH)	66.73(66.96)	8.57(8.43)	8.51(8.68)
f	1.36~1.51 (m, 2H, CH ₂), 1.53~1.73 (m, 4H, 2CH ₂), 2.50 [t, 4H, N(CH ₂) ₂], 2.54 (t, 2H, NCH ₂), 2.97 (t, 2H, CH ₂), 5.26 (s, 2H, OCH ₂), 7.26~7.66 (m, 8H, ArH)	62.06(62.19)	5.86(5.69)	6.43(6.59)
g	0.95 (t, 3H, CH ₃), 1.36~1.51 (m, 2H, CH ₂), 1.46 (m, 2H, CH ₂), 1.53~1.73 (m, 6H, 3CH ₂), 2.50 [t, 4H, N(CH ₂) ₂], 2.54 (t, 2H, NCH ₂), 2.97 (t, 2H, CH ₂), 4.17 (t, 2H, OCH ₂), 7.26~7.62 (m, 4H, ArH)	67.11(66.96)	8.27(8.43)	8.88(8.68)
h	1.36~1.51 (m, 2H, CH ₂), 1.53~1.73 (m, 4H, 2CH ₂), 2.50 [t, 4H, N(CH ₂) ₂], 2.54 (t, 2H, NCH ₂), 2.97 (t, 2H, CH ₂), 5.18 (s, 2H, OCH ₂), 7.30~7.60 (m, 8H, ArH)	64.53(64.45)	6.26(6.18)	7.08(7.16)
i	1.36~1.51 (m, 2H, CH ₂), 1.53~1.73 (m, 4H, 2CH ₂), 2.50 [t, 4H, N(CH ₂) ₂], 2.54 (t, 2H, NCH ₂), 2.97 (t, 2H, CH ₂), 5.30 (s, 2H, OCH ₂), 7.29~7.86 (m, 7H, ArH)	59.41(59.24)	5.35(5.44)	6.42(6.58)
j	0.88 (t, 6H, 2CH ₃), 1.25 (m, 4H, 2CH ₂), 1.28 (m, 4H, 2CH ₂), 2.42 [t, 4H, N(CH ₂) ₂], 2.75 (t, 2H, NCH ₂), 2.91 (t, 2H, CH ₂), 4.67 (d, 2H, OCH ₂), 5.15~5.39 (q, 2H, =CH ₂), 5.99~6.12 (m, 1H, =CH), 7.23~7.64 (2d, 4H, ArH)	68.11(68.45)	9.01(8.90)	7.63(7.98)

Continued

Compd	¹ H NMR (CDCl ₃ /TMS),	Elemental analysis (Calcd %)		
		C	H	N
k	0.88 (t, 6H, 2CH ₃), 1.25 (m, 4H, 2CH ₂), 1.28 (m, 4H, 2CH ₂), 2.42 [t, 4H, N(CH ₂) ₂], 2.75 (t, 2H, NCH ₂), 2.93 (t, 2H, CH ₂), 5.30 (s, 2H, OCH ₂), 7.18~7.61 (m, 7H, Ar-H)	61.57(61.35)	6.72(6.65)	5.73(5.96)
l	0.88 (t, 6H, 2CH ₃), 1.25 (d, 6H, 2CH ₃), 1.28 (m, 4H, 2CH ₂), 1.30 (m, 4H, 2CH ₂), 2.47 [t, 4H, N(CH ₂) ₂], 2.66 (t, 2H, NCH ₂), 2.86 (t, 2H, CH ₂), 4.42 (m, 1H, OCH), 7.30~7.62 (2d, 4H, Ar-H)	68.01(68.06)	9.55(9.42)	7.86(7.94)
m	0.88 (t, 6H, 2CH ₃), 0.99(d, 6H, 2CH ₃), 1.25 (m, 4H, 2CH ₂), 1.32 (m, 4H, 2CH ₂), 2.18 (m, 1H, CH), 2.47 [t, 4H, N(CH ₂) ₂], 2.71 (t, 2H, NCH ₂), 2.86 (t, 2H, CH ₂), 3.98(d, 2H, OCH ₂), 7.27~7.62 (2d, 4H, Ar-H)	68.90(68.73)	9.69(9.61)	7.55(7.63)
n	0.88 (t, 6H, 2CH ₃), 1.25 (m, 4H, 2CH ₂), 1.28 (m, 4H, 2CH ₂), 2.42 [t, 4H, N(CH ₂) ₂], 2.62 (t, 2H, NCH ₂), 2.87 (t, 2H, CH ₂), 5.19 (s, 2H, OCH ₂), 7.31 (d, 2H, Ar-H), 7.35 (d, 1H, Py-H), 7.55 (d, 2H, Ar-H), 7.68 (d, 1H, Py-H), 8.43 (s, 1H, Py-H)	63.55(63.30)	7.08(7.16)	9.79(9.63)

2 生物活性测定

2.1 杀虫活性

2.1.1 杀螨活性 试验前选取叶片平展、生长约 10 d 的蚕豆苗,按一茎一叶剪下,在叶片上接约 30 头成螨 *Tetranychus cinabarinus*, 将其在浓度为 1 000 mg/L 的测试药液中充分浸渍 5 s,再插入盛满水的青霉素瓶中。每处理重复 3 次,设空白对照。24 h 后观察结果,不能正常爬行者为死亡。

2.1.2 杀淡色库蚊活性 将淡色库蚊 *Culex pipiens pallens* 3 龄幼虫置于装有纯净水的杯中,加入浓度为 50 mg/L 的药液混匀。每个处理之间所使用的用具互不干扰,同时设空白对照。处理后的试材全部置于观察室内,温度:25~28℃,光周期:16 h (L) 8 h (D)。

2.2 除草活性测试

采用平皿法。取 100 mg 原药溶解于 5 mL DMF 中,加入 5 滴表面活性剂 OP-10,用水稀释至 100 mL,得 1 000 mg/L 药液,再相应稀释。空白对照:DMF 5 mL,OP-10 5 滴。取 3 种单子叶(稗草 *Echinochloa colonum* Link、高粱 *Sorghum vulgare*、马唐 *Digitaria sanguinalis*), 3 种双子叶(鳢肠 *Eclipta alba* Hassk、黄瓜 *Cucumis sativus*、油菜 *Brassica chinensis*) 种子各 5 粒加入垫有滤纸的平皿中,加入待测药液 10~15 mL,作标记。每一处理设 3 次重复,设空白对照;将处理好的试材种子分别放入调好的光照培养箱内(26℃下 300 lx 光照),7 d 后调查结果。

2.3 结果与讨论

经生物活性试验发现,该类化合物具有一定的杀虫和除草活性。其中化合物 **e**、**h** 和 **i** 对淡色库蚊有良好的杀虫活性,50 mg/L 时致死率达到 100%;化合物 **e**、**i** 和 **m** 对朱砂叶螨有一定的活性,在浓度为 1 000 mg/L 时的致死率达到 90% 以上(见表 3)。

化合物 **e** 对稗草、高粱、马唐、鳢肠、黄瓜和油菜都有一定的抑制活性,在 100 mg/L 浓度时抑制率为 50%~90%,其中对马唐、鳢肠的抑制率最高,均为 90%(见表 4)。

此外,对所合成化合物还进行了杀菌活性普筛试验,但均未发现杀菌活性。

Table 3 Effects of compounds on different kinds of insect and mite

Compd	Mortality (%)	
	<i>Culex pipiens pallens</i> (50mg/L)	<i>Tetranychus cinnabarinus</i> (1 000mg/L)
e	100	98.39
f	68.5	79.59
g	71.9	88.23
h	100	0
i	100	93.34
j	0	88.00
l	0	95.76
m	0	96.51
n	0	77.35

Table 4 Effects of synthesized compounds (100 mg/L) on different kinds of grass

Compd	Conc /mg · L ⁻¹	Inhibition rate (shoot/root), %					
		E. colonum	S. vulgare	D. sanguinalis	E. alba	C. sativus	B. chinensis
e	100	60/90	50/80	90/90	90/90	80/70	80/85
	50	20/10	40/40	30/30	40/40	70/50	10/10
g	100	20/80	60/80	70/80	80/80	80/85	70/70
	50	0	0	0	0	0	0
h	100	10/80	60/80	20/90	20/90	10/70	0
	50	10/80	40/70	10/70	10/30	0	0
i	100	0/60	10/50	20/70	30/30	20/40	0/60
	50	0/40	10/40	20/60	10/30	10/20	0/10
k	100	20/10	60/20	40/0	10/0	20/10	30/20
	50	0	20/10	20/0	0	20/10	20/20
l	100	20/0	60/10	20/20	20/20	10/10	50/50
	50	0	40/10	10/10	10/10	10/10	40/50

结果表明,所合成的对氯苯丙酮脲醚类化合物具有一定的杀虫和除草活性,可作为新农药创制研究的先导化合物继续进行结构优化,以从中寻求新农药化合物。

致谢:生物活性部分由国家南方农药创制中心(上海)生测部测定,在此深表谢意!

参考文献:

[1] Frohberger P, Knops H, Kraemer W, et al Aminopropiophenone derivatives and fungicidal use [P]. US 4465678, 1984-08-14.

[2] Ammann E, Benoit R, Kirstgen R, et al Oximethers and fungicides containing them [P]. EP 0498188, 1992-08-12.

[3] ZHANG Yi-bin (张一宾), YANG Hui (杨慧). 具有脲醚结构农药的开发概况及前景 [J]. Jiangsu Pesticide (江苏农药), 2002, (2): 8-11.

[4] Manfred J, Ferdinand H, Volkmar H, et al Process for the production of beta, 4-dichloropropiophenone [P]. EP 0111863, 1984-06-27.

[5] YUAN Liping (袁莉萍), ZHANG Yi-bin (张一宾). 具脲醚结构杀菌剂的创制 [J]. World Pesticide (世界农药), 1999, 21 (Supp12): 12-15.

[6] YUAN Liping (袁莉萍), CHEN Liang (陈亮), ZHANG Yi-bin (张一宾), et al The preparation and application of phenyl acetone oximes (取代苯乙酮脲衍生物及其制备方法和应用) [P]. CN 1465562 A, 2002-07-01.

(Ed. J N S H)