

· 研究论文 ·

含 1, 2, 4-三唑基和肟醚基的 *N*-甲氧基氨基甲酸酯类化合物的合成及杀菌活性

刘卫东^{1,3*}, 邓 义², 兰支利², 王晓光¹, 高必达³

(1. 湖南化工研究院, 国家南方农药创制中心 湖南基地, 湖南 长沙 410007; 2. 湖南师范大学
化学化工学院, 湖南 长沙 410081; 3. 湖南农业大学, 湖南 长沙 410128)

摘 要: 通过 (*Z*)-1-(取代苯基)-2-(1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)乙酮肟与 *N*-甲氧基-*N*-(2-溴甲基苯基)氨基甲酸甲酯反应, 合成了 11 个新的含有三唑基和肟醚基的 *N*-甲氧基氨基甲酸酯类化合物 (*V*₁~*V*₁₁), 其结构均经 ¹H NMR、IR、LC/MS 及元素分析确证。对合成的化合物进行了离体抑菌活性实验, 结果表明: 在 50 mg/L 下, 所有化合物对小麦赤霉菌 *Gibberella zae* (Schw.) Petch、稻瘟病菌 *Pyricularia oryzae* Cav. 和黄瓜灰霉病菌 *B. otrytis cinerea* Pers 都有一定的抑菌活性, 其中 *V*₄、*V*₁₁ 对稻瘟病菌的抑菌活性分别达 96.5% 和 96.7%, 对黄瓜灰霉病菌的抑菌活性分别达到 95.9% 和 90%。

关键词: 合成; 1, 2, 4-三唑; *N*-甲氧基氨基甲酸酯; 杀菌活性

中图分类号: O 625.632 文献标识码: A 文章编号: 1008-7303(2004)04-0013-05

Synthesis and Fungicidal Activity of *N*-Methoxycarbamates Containing 1, 2, 4-Triazole and Oxime Ether

LIU Wei-dong^{1,3*}, DENG Yi², LAN Zhi-li², WANG Xiao-guang¹, GAO Bi-da³

(1. Hunan Research Institute of Chemical Industry, National Pesticide R & D Southern Center Hunan Branch, Changsha 410007, China; 2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan Normal University, Changsha 410081, China; 3. Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China)

Abstract: Eleven novel *N*-methoxycarbamates containing 1, 2, 4-triazole and oxime ether group were synthesized from (*Z*)-1-substituted phenyl-2-(1*H*-1, 2, 4-triazol-1-yl)-ethanoxime and methyl *N*-methoxy-*N*-(2-bromomethylphenyl) carbamates. All compounds were confirmed by ¹H NMR, IR, LC/MS and elemental analysis. The results of preliminary fungicidal tests *in vitro* showed that some compounds possessed fungicidal activities inhibiting *Gibberella zae*, *Pyricularia oryzae* and *B. otrytis cinerea* at the concentration of 50 mg/L. The inhibitory ratio of *V*₄ and *V*₁₁ against *P. oryzae* were 96.5% and 96.7%, the ratio against *B. cinerea* were 95.9% and 90%.

Key words: synthesis; 1, 2, 4-triazole; *N*-methoxycarbamates; fungicidal activity

N-甲氧基-*N*-取代苯基氨基甲酸酯类化合物是 Strobilurin 类杀菌剂的重要分支之一, 具有很大发 展潜力, 有关这类化合物结构改造、修饰的文献很多, 其中已商品化的品种有巴斯夫公司在 2002 年推

收稿日期: 2004-07-06; 修回日期: 2004-09-06

作者简介: 刘卫东(1967-), 男, 副研究员, 湖南农业大学博士研究生, 主要从事农药化学研究

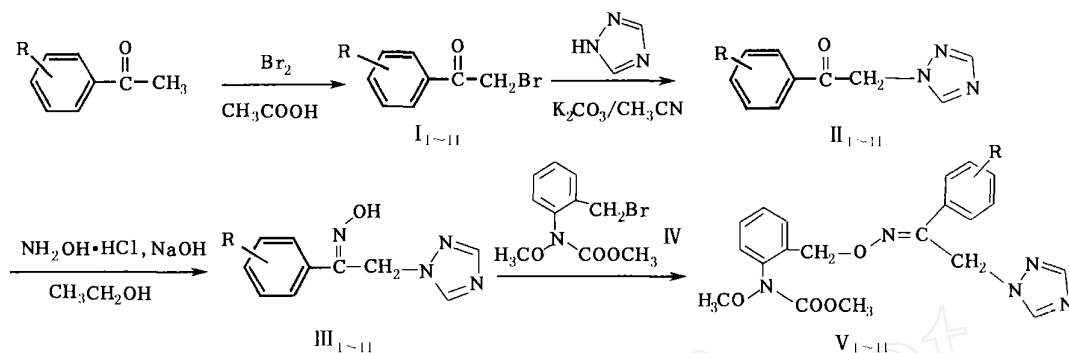
* 通讯作者: 联系电话: 0731-5718291; E-mail: liuweidonghn@yahoo.com.cn

基金项目: 国家“十五”科技攻关项目(2004BA308A22)资助; 湖南省杰出青年科学基金(04JJ1009)资助

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

出的啉菌胺酯(pyraclostrobin)^[1,2]。三唑类化合物具有很高的杀菌活性,已有40多个品种商品化,近年还不断有高效新药问世^[3];脲醚也是具有很强生物活性的结构单元^[4]。作者参照脲菌酯(trifloxystrobin)中的脲醚结构,毒杀基团由甲氧亚

氨基乙酸甲酯变化为*N*-甲氧基氨基甲酸酯,同时引入三唑基,合成了11个新化合物(V₁~V₁₁),其结构均经IR、¹H NMR、LC/MS以及元素分析的确证。合成路线如下:



1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Varian NOVA-300 型核磁共振仪(以CDCl₃为溶剂, TMS为内标); PE System 2000 FT R 型红外光谱仪(溴化钾压片或液膜法); Agilent 1100 Series LC/MSD; Perkin Elmer Series II 2400 元素分析仪; WPS-1 型数字熔点仪(熔点未校正)。所有试剂均为市售分析纯,使用前未做进一步处理。

1.2 中间体的制备

1.2.1 中间体 I 和 II 的合成 中间体 I 参照文献[5]合成, I₁: m. p. 48.5~49.2; 中间体 II 参照文献[6]合成, II₂: m. p. 152.0~152.6 (文献值^[6]: m. p. 153)。

1.2.2 中间体 III 的合成^[7] 将 1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-4-甲基苯乙酮(II₅) 4.49 g (22.30 mmol) 溶于 25 mL 乙醇中, 再加入 1.86 g (26.76 mmol) 盐酸羟胺, 冰浴冷却下滴加质量分数为 20% 的 NaOH 水溶液 9 g。滴毕, 升温至 60~70 反应。4~5 h 后将体系倒入冰水中, 过滤得黄色固体(*Z*)-1-(4-甲基苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙酮脲(III₅) 2.85 g, 收率 63%, m. p. 168~170。用同样的方法可得到 III₁~III₁₀。

1.2.3 中间体 IV 的合成 参照文献[8]合成。

1.3 目标化合物 V 的合成

将 0.94 g (4.40 mmol) 中间体 III₅, 15 mL

N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、0.21 g (8.80 mmol) NaH 依次投入 50 mL 烧瓶中, 搅拌反应 10 min 后, 在冰浴冷却下滴加中间体 IV 1.72 g (4.40 mmol), 滴毕, 转常温反应 2~3 h。反应结束后, 混和体系倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 脱溶得褐色粘液, 收率 75%。粗产品经减压柱层析[硅胶 200~300 目, 石油醚-乙酸乙酯=3:1~2:1(体积比)梯度淋洗], 得目标物 V₅。同样的方法可以得到目标产物 V₁~V₁₀。其结构、理化常数、反应收率和 LC/MS 数据见表 1。

2 结果与讨论

2.1 合成方法

在制备中间体 II 时, 发现当苯环上带有给电子基团时, 反应容易进行, 收率高, 纯度好; 而带有强吸电子基团时, 反应不易进行, 收率低, 纯度差。不对称酮进行脲化反应, 一般生成 *Z*、*E* 两种异构体, *Z*/*E* 比取决于反应条件和取代基的不同。由于中间体 II 中羰基一侧连有取代苯基, 另一侧在 α 位有 1,2,4-三唑基, 因此形成脲时, 脲羟基可与三唑基 1-位氮原子形成分子内氢键而主要形成 *Z* 体, 而 III 与 IV 反应生成的目标化合物 V 构型保持不变, 仍为 *Z* 体, 这也可以从 III 和 V 的 ¹H NMR 谱得到证实。合成 V 时, 低温反应有利于提高产品纯度和收率。

2.2 波谱特性

产物的红外光谱(见表 2)中, 3050 和 3100 cm⁻¹ 分别有苯环和三唑环的 C-H 伸缩振动吸收峰;

Table 1 Physical data of compounds V

Compd	R	Apperance	m. p/	Yield(%)	LC/MS(Positive ion)
V ₁	H	Orange liquid		88.5	396(M+1)
V ₂	4-Cl	Maroon liquid		74.0	430(M+1)
V ₃	4-F	Dark red liquid		79.6	414(M+1)
V ₄	3-CF ₃	Dark red liquid		80.0	464(M+1)
V ₅	4-CH ₃	Dark red liquid		78.6	410(M+1)
V ₆	4-CH ₃ O	Light yellow solid	94.7~95.0	82.3	426(M+1)
V ₇	3-NO ₂	Dark red liquid		75.9	441(M+1)
V ₈	4-Ph	Maroon liquid		81.2	472(M+1)
V ₉	2,5-(CH ₃ O) ₂	Orange liquid		81.5	456(M+1)
V ₁₀	2,4-F ₂	Orange liquid		86.2	432(M+1)
V ₁₁	3,4-Cl ₂	Orange liquid		80.3	464(M+1)

Table 2 IR and elemental analytical data of compounds V

Compd	ν/cm^{-1}						Elemental analysis (Calcd, %)			
	Ar-H	C-H(Tr)	C=O	C=N(Tr)	C=N-O	C	H	N		
V ₁	2925	2955	1734	1504	1456	1603	957	60.87(60.75)	5.29(5.35)	17.56(17.71)
V ₂	3066	3123	1733	1504	1493	1598	957	55.81(55.88)	4.60(4.69)	16.21(16.29)
V ₃	3069	3122	1733	1511	1455	1603	957	58.16(58.11)	4.99(4.88)	16.85(16.94)
V ₄	3071	3122	1735	1505	1492	1604	956	54.40(54.43)	4.33(4.35)	15.20(15.11)
V ₅	3032	3121	1737	1504	1492	1613	957	61.72(61.60)	5.69(5.66)	17.18(17.10)
V ₆	3076	3122	1703	1508	1489	1608	958	59.28(59.29)	5.43(5.45)	16.47(16.46)
V ₇	2956	3083	1732	1505	1455	1614	956	54.78(54.54)	4.68(4.58)	19.28(19.08)
V ₈	3059	3122	1736	1504	1489	1602	956	66.38(66.23)	5.45(5.34)	14.90(14.85)
V ₉	3000	3122	1735	1497	1455	1603	956	57.80(58.01)	5.49(5.53)	15.30(15.38)
V ₁₀	3077	3118	1733	1505	1455	1615	957	55.79(55.68)	4.48(4.44)	16.20(16.23)
V ₁₁	3068	3122	1734	1504	1455	1583	955	51.58(51.74)	4.19(4.12)	15.20(15.08)

1700~1750 cm^{-1} 间有典型酯羰基的强吸收峰; 1500 cm^{-1} 处中等强度吸收峰属于 C=N 键吸收峰, 苯环存在时 C=N 键与 C=C 键发生重叠; 1600 cm^{-1} 和 950 cm^{-1} 左右为脲基(C=N-O)的吸收峰。

产物的 $^1\text{H NMR}$ 数据列于表 3。苯环上氢的化学位移(δ)在 6.80~7.95 之间; 毒杀基团上两个甲氧基的氢 δ 分别位于 3.74~3.79 和 3.78~3.90; 两个亚甲基的氢 δ 在 5.40 附近; III 的立体构型为 Z 体, 可以从 III 的 $^1\text{H NMR}$ 谱得到证实。以化合物 III₁₀ 为例: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ 10.29(1H, s, NOH), 8.21(1H, s, Tr-H), 7.87(1H, s, Tr-H), 6.76~7.87

(3H, m, Ar-H), 5.50(2H, s, CH₂)。从谱图可知: 三唑环上的两质子均为单峰, 化学位移都只有一种, 分别为 7.87 和 8.21, 因此所得化合物 III₁₀ 为单一构型。5-位氢的化学位移(δ 8.21) 相对 3-位氢(δ 7.87) 移向低场, 这是因为脲基上的氢与三唑环的 1-位氮原子形成氢键, 使 1-位氮原子上的电子云密度有所降低, 从而降低了对 5-位氢的屏蔽, 使其位移相对 3-位氢移向低场很多。因此脲基应与三唑环处于 C=N 键的同侧, III₁₀ 主要应为单一 Z 式结构。目标化合物 V 的构型与化合物 III 一致这也由 $^1\text{H NMR}$ 谱图得到证实。以化合物 V₁₀ 为例: 其三唑环的两个氢由于受到附近基团的影响, 化学位移与 III₁₀ 稍有区别,

Table 3 ^1H NMR data of compounds V

Compd	^1H NMR, δ
V ₁	3 75(s, 3H, NOCH ₃), 3 78(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5 35(s, 2H, CH ₂ Tr), 5 43(s, 2H, CH ₂ O) 7 37~ 7 76(m, 9H, ArH), 7 90(s, 1H, Tr-H), 8 10(s, 1H, Tr-H)
V ₂	3 75(s, 3H, NOCH ₃), 3 78(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5 34(s, 2H, CH ₂ Tr), 5 39(s, 2H, CH ₂ O) 7 33~ 7 73(m, 8H, ArH), 7 89(s, 1H, Tr-H), 8 10(s, 1H, Tr-H)
V ₃	3 75(s, 3H, NOCH ₃), 3 84(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5 34(s, 2H, CH ₂ Tr), 5 40(s, 2H, CH ₂ O) 7 04~ 7 79(m, 8H, ArH), 7 90(s, 1H, Tr-H), 8 13(s, 1H, Tr-H)
V ₄	3 76(s, 3H, NOCH ₃), 3 80(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5 37(s, 2H, CH ₂ Tr), 5 43(s, 2H, CH ₂ O) 7 38~ 7 80(m, 8H, ArH), 8 05(s, 1H, Tr-H), 8 20(s, 1H, Tr-H)
V ₅	2 35(s, 3H, CH ₃), 3 75(s, 3H, NOCH ₃), 3 78(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5 33(s, 2H, CH ₂ Tr), 5 41(s, 2H, CH ₂ O) 7 16~ 7 64(m, 8H, ArH), 7 89(s, 1H, Tr-H), 8 09(s, 1H, Tr-H)
V ₆	3 71(s, 3H, PhOCH ₃), 3 75(s, 3H, NOCH ₃), 3 78(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5 32(s, 2H, CH ₂ Tr) 5 40(s, 2H, CH ₂ O), 6 86~ 7 72(m, 8H, ArH), 7 89(s, 1H, Tr-H), 8 10(s, 1H, Tr-H)
V ₇	3 77(s, 3H, NOCH ₃), 3 81(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5 39(s, 2H, CH ₂ Tr), 5 46(s, 2H, CH ₂ O) 7 40~ 8 82(m, 8H, ArH), 7 79(s, 1H, Tr-H), 8 68(s, 1H, Tr-H)
V ₈	3 76(s, 3H, NOCH ₃), 3 79(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5 37(s, 2H, CH ₂ Tr), 5 46(s, 2H, CH ₂ O) 6 26~ 7 85(m, 13H, ArH), 7 91(s, 1H, Tr-H), 8 14(s, 1H, Tr-H)
V ₉	3 74, 3 71(2s, 6H, 2PhOCH ₃), 3 75(s, 3H, NOCH ₃), 3 78(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5 34(s, 2H, CH ₂ Tr) 5 46(s, 2H, CH ₂ O), 6 84~ 7 87(m, 7H, ArH), 7 85(s, 1H, Tr-H), 8 52(s, 1H, Tr-H)
V ₁₀	3 74(s, 3H, NOCH ₃), 3 79(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5 34(s, 2H, CH ₂ Tr), 5 47(s, 2H, CH ₂ O) 6 74~ 7 48(m, 7H, ArH), 7 80(s, 1H, Tr-H), 8 25(s, 1H, Tr-H)
V ₁₁	3 77(s, 3H, NOCH ₃), 3 80(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5 36(s, 2H, CH ₂ Tr), 5 39(s, 2H, CH ₂ O) 7 40~ 7 95(m, 7H, ArH), 7 92(s, 1H, Tr-H), 8 21(s, 1H, Tr-H)

但是基本相同。谱图上两个氢均为单峰, 化学位移分别为7.80和8.25(III₁₀)的分别为7.87和8.21, 因此化合物V的构型也为Z型。

3 杀菌活性

采用菌丝生长速率法对部分化合物进行了离体

抑菌活性筛选, 实验结果见表4。在50 mg/L下, 所有目标化合物对小麦赤霉病菌 *Gibberella zeae* (Schw.) Petch、稻瘟病菌 *Pyricularia oryzae* (Cav.) 和黄瓜灰霉病菌 *Botrytis cinerea* Pers 都有一定的抑菌活性, 其中V₄、V₁₁对稻瘟病菌的抑菌活性达96.5%和96.7%, 对黄瓜灰霉病菌的抑菌活性

Table 4 Fungicidal activity of compounds V (inhibitory ratio, %; conc 50 mg/L)

Compd	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆	V ₇	V ₈	V ₉	V ₁₀	V ₁₁
<i>G. zeae</i>	56.0	45.8	21.9	50.8	61.1	61.1	32.6	56.0	21.9	35.6	70.1
<i>P. oryzae</i>	16.8	75.5	24.2	96.5	50.3	30.3	33.2	83.9	24.2	58.8	96.7
<i>B. cinerea</i>	27.8	83.3	49.6	95.9	83.3	50.5	37.3	83.3	49.6	40.5	90.0
<i>P. infestans</i>	0	29.4	0	0	23.6	0	0	0	0	29.4	35.6

达到 95.9% 和 90%; 被测化合物对辣椒疫霉病菌 *Phytophthora infestans* 都表现了较低的抑菌活性。

参考文献:

- [1] WANG Guo-ping(王国平), HE Hong-wu(贺红武), LU Jian-hua(刘建华), *et al* Research Progress in Plant Protection and Pesticide Sciences(植物保护和农药学研究进展)[M]. Beijing(北京): China Agriculture Press(中国农业出版社), 2004 77-84
- [2] Hugo Z. *N*-Alkoxy-*N*'-phenylcarbamate derivatives [P]. US 6486341, 2002-11-26
- [3] Tsuda M, Itoh H, Wakabayashi K, *et al* Semeconazole (F-155), a novel systemic fungicide with broad-spectrum activity for seed treatment [A]. The British Crop Protection Council Conference Pest & Diseases 2000: Proceedings of an International Conference [C]. U.K.: Brighton Hilton Metropole Hotel, 2000 557-562
- [4] Margot P, Huggenberger F, Amrein J, *et al* CGA 279202: a new broad-spectrum strobilurin fungicide [A]. The British Crop Protection Council Conference Pest & Diseases 1998: Proceedings of an International Conference [C]. U.K.: Brighton Hilton Metropole Hotel, 1998 375-382
- [5] Langley W D. *p*-Bromophenacyl bromide [J]. *Organic Synthesis*, 1930, CV 1: 127-128
- [6] Wilhelm B, Karl H B, Helmut K, *et al* Triazolyl-alkanones or triazolyl-alkanols [P]. US 4582843, 1986-04-15
- [7] Wolfgang K, Karl H B, Helmut T, *et al* Combating fungi with 1-phenyl-1-oximino-2-(1, 2, 4-triazol-1-yl)-ethanes [P]. US 4264772 1981-04-28
- [8] LI Zhong-ying(李仲英), LI Jiang-sheng(李江胜), LU Wei-dong(刘卫东). *N*-甲氧基-*N*'-2-甲基苯基氨基甲酸酯的合成工艺研究 [J]. *J. Hunan Univ* (湖南大学学报), 2004, (1): 4-6

(责任编辑: 金淑惠)

公 告 一

据 2002~2004 年《中国学术期刊综合评价数据库》对五千余种统计刊源进行的综合评价分析, 与 2002 年相比, 2003 年出版的《农药学学报》各项文献计量指标稳中有升, 其中总被引频次增加 101%, “影响因子”提高 38.5%, 与 2001 年相比, 各项指标均有明显提高, 其中“影响因子”提高 109%。

近 3 年《农药学学报》文献计量指标如下:

期刊出版年度	总被引频次	影响因子	即年指标	他引总引比	被引半衰期	载文量
2001 年	42	0.2721	0.0278	-	3.0	72
2002 年	73	0.4110	0.0822	0.8256	2.3	73
2003 年	147	0.5694	0.0625	0.8367	2.7	64