

1,3,5-三嗪类衍生物的合成及其杀菌活性

冯菊红,丁 涛,荣 霞,巨修练*

(武汉工程大学化工与制药学院,绿色化工过程教育部重点实验室,湖北 武汉 430074)

摘 要:为了减少草坪褐斑病菌对农业生产和生态环境造成的损失,急需开发选择性好的新型杀菌剂.三聚氯氰具有独特的物理化学和生物活性,与脂肪胺、芳香胺亲核取代反应后,生成胺基取代-1,3,5-三嗪类衍生物.根据生物电子等排和生物活性亚结构拼接原理,将氨基取代-1,3,5-三嗪类杂环化合物的结构引入到杀菌剂恶霉灵的异恶唑环中,设计并合成了 4 个结构新颖的含有异恶唑环的 1,3,5-三嗪类衍生物,其结构经核磁共振氢谱和质谱确认.通过平皿法进行初步生物活性测试,4 个目标化合物均对草坪褐斑病菌具有较好的杀菌活性,其中化合物 4b,4c 在质量浓度为 $200 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时能够有效抑制草坪褐斑病菌.

关键词:1,3,5-三嗪衍生物;异恶唑;杀菌活性

中图分类号:O626

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2013.04.008

0 引 言

1,3,5-三嗪类衍生物是一类具有良好生物活性和药理活性的含氮杂环化合物,它的应用领域主要有染料工业、农用化学品工业、医药工业和石化助剂工业等^[1].早在 1952 年,第一个三嗪类除草剂阿特拉津(Atrazine)就已问世,随后对三嗪类化合物的研究涉及到其他农用领域.文献[2]报道:2,4,6 位有脂肪胺基取代的三嗪类衍生物对瓜类炭疽病、水稻纹枯病、小麦赤霉病等病菌有较强的抑制活性.本实验室的黄翔合成了一系列 2,4-二取代和 2,4,6-三取代的 1,3,5-三嗪类化合物,结果显示当 2 位为对三氟甲基苯胺基,4 位、6 位为乙胺基、正丙胺基或异丙胺基取代时,化合物对草坪褐斑菌的抑制活性强于阳性对照井冈霉素^[3].

内吸性杀菌剂恶霉灵(3-羟基-5-甲基异恶唑, Hymexazol)具有广谱、高效、低毒、低残留的特点,以恶霉灵为先导化合物进行结构修饰的研究一直很活跃^[4-6].在新农药创制中,活性亚结构拼接原理已成为开发新农药的有效途径之一^[7].鉴于不同活性的杂环在同一分子中聚集能明显改善其生物活性这一特性,结合本实验室的前期工作,本研究将 4-对三氟甲基苯胺基-1,3,5-三嗪的杂环结构引入到恶霉灵的异恶唑环中,希望能够实现活性叠加,得到杀菌活性更好的三嗪类衍生物.本研究以三聚氯氰为原料,将对三氟甲基苯胺、恶霉灵和脂肪胺分别连接到三聚氯氰的 2、4 和 6 位,最终得到目标化合物,并采用平皿生长速率法对合成的目标化合物进行了初步的杀菌活性测试(图 1).

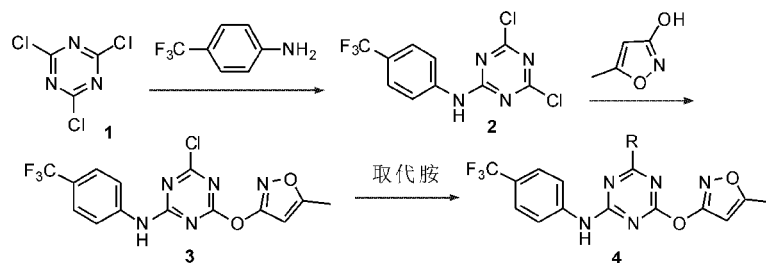


图 1 目标化合物的合成方法

Fig. 1 The synthetic routes of target compounds

注:根据取代胺的不同,产生了 3 种产物,4a 为 $\text{R}=\text{CH}_3\text{NH}-$;4b 为 $\text{R}=\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}-$;4c 为 $\text{R}=(\text{CH}_3)_2\text{N}-$.

收稿日期:2012-11-14

基金项目:湖北省教育厅科学技术研究计划优秀中青年人才项目(Q20091505)

作者简介:冯菊红(1977-),女,湖北襄阳人,讲师,博士.研究方向:药物化学.*通信联系人

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

RY-1G 型熔点仪; Varian Mercury-VX 300 型核磁共振仪(DMSO 为溶剂, TMS 为内标); TRACEMS 2000 型质谱仪.

三聚氯氰购自武汉格奥化学试剂有限公司; 恶霉灵购自延边绿洲化工有限公司; 其他试剂均为国产分析纯或者化学纯. 反应过程采用的 TLC 薄层硅胶板和柱层析所用的硅胶, 由青岛海洋硅胶干燥剂厂生产.

1.2 化合物合成

1.2.1 中间体 2,4-二氯-6-(4-三氟甲基苯胺基)-1,3,5-三嗪 2 的合成 在 100 mL 三口烧瓶中加入三聚氯氰 1.84 g(10 mmol), 30 mL 丙酮, 冰盐浴控制温度 0 °C 以下. 用滴液漏斗缓慢滴加含有 1.6 g(10 mmol) 对三氟甲基苯胺的 25 mL 丙酮溶液, 滴加完毕. 维持温度 0 °C 左右反应 3 h 反应完毕, 用 10% 的碳酸钠水溶液调解到 pH 6 左右, 静置, 有大量白色固体析出. 过滤, 滤饼用水和乙醇重结晶, 过滤, 干燥, 得白色固体 2.3 g, 收率 74.4%, m. p. 156 ~ 158 °C (文献值^[8]: 155 ~ 157 °C).

1.2.2 目标化合物 2-(5-甲基异恶唑基-3-)-氧基-4-(4-三氟甲基苯胺基)-6-氯-1,3,5-三嗪 3 的合成 在 100 mL 三口烧瓶中加入 0.4 g(4 mmol) 恶霉灵, 0.33 g(4 mmol) 碳酸氢钠, 30 mL 丙酮, 常温反应 5 min. 滴加含有 1.2 g(4 mmol) 中间体 3 的丙酮溶液, 室温反应. TLC 监测反应进程. 反应完毕, 过滤, 滤液减压旋蒸除去溶剂得粗品, 将粗品柱层析[洗脱剂 V(石油醚): V(乙酸乙酯)=10:1], 得白色固体 1.27 g. 收率 86.3%, m. p. 145~148 °C. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ : 7.728~7.886 (m, 4H, ArH), 6.514 (s, 1H, 异恶唑氢), 2.274 (s, 3H, CH₃); MS (ESI): 372 (M+1)⁺.

1.2.3 目标化合物 2-(5-甲基异恶唑基-3-)-氧基-4-(4-三氟甲基苯胺基)-6-甲胺基-1,3,5-三嗪 4a 的合成 在 50 mL 的三口烧瓶中加入 0.25 g (0.68 mmol) 3, 15 mL 1,4-二氧六环, 0.084 g (0.68 mmol) 质量分数 40% 甲胺溶液, 0.057 g (0.68 mmol) 碳酸氢钠, 加热至回流. 反应 2 h, TLC 监测反应进程. 反应完毕后, 反应液冷却至室温, 过滤, 滤液减压旋蒸脱去溶剂得粗品. 将粗品柱层析[洗脱剂 V(石油醚): V(乙酸乙酯)=4:1], 得到白色固体 0.12 g, 收率 48.7%, m. p. 125~128 °C,

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ : 7.753~8.807 (m, 4H, ArH), 6.762 (s, 1H, 异恶唑氢), 2.799 (s, 3H, NHCH₃), 2.255 (s, 3H, CH₃); MS(ESI): 367(M+1)⁺.

同样的方法合成目标化合物 4b 和 4c.

目标化合物 2-(5-甲基异恶唑基-3-)-氧基-4-(4-三氟甲基苯胺基)-6-乙胺基-1,3,5-三嗪 4b: 白色固体, 收率 58.6%, m. p. 108 ~ 111 °C, ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ : 7.682~8.807 (m, 4H, ArH), 6.778 (s, 1H, 异恶唑氢), 3.272 (s, 2H, NHCH₂CH₃), 2.233 (s, 3H, CH₃), 1.084 (s, 3H, NHCH₂CH₃); MS (ESI): 381(M+1)⁺.

目标化合物 2-(5-甲基异恶唑基-3-)-氧基-4-(4-三氟甲基苯胺基)-6-二甲胺基-1,3,5-三嗪 4c: 白色固体, 收率 50.7%, m. p. 202 ~ 204 °C, ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ : 7.663~7.953 (m, 4H, ArH), 6.487 (s, 1H, 异恶唑氢), 3.208 (s, 3H, N(CH₃)₂), 3.107 [s, 3H, N(CH₃)₂], 2.464 (s, 3H, CH₃); MS (ESI): 381(M+1)⁺.

2 生物活性测试

2.1 供试菌种

草坪褐斑病菌 (*Rhizoctonia solani* AG-1-IB 融合群), 由武汉工程大学韩新才教授提供.

2.2 测试方法

参照文献方法^[9]测试抑菌活性. 在 150 mL 三角瓶中加入 PDA 培养基 60 mL, 灭菌备用. 用灭菌水配成质量浓度为 200 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的待测样品, 加入培养基中, 充分摇匀后倒入直径为 9 cm 的灭过菌的培养皿中, 每组三个重复, 以等量的溶剂为空白对照. 以打孔器(内径 5 mm)将生长正常的草坪褐斑菌打孔制成若干菌饼. 用接种针将菌饼放于各培养皿中, 置于 28 °C 无菌恒温箱内培养. 待空白对照接近长满培养皿时, 根据十字交叉法用游标卡尺测量培养皿内菌落直径, 每个处理重复三次, 取其平均值作为处理菌落直径, 计算抑菌率:

3 结果与讨论

3.1 三聚氯氰的反应性

三聚氯氰 1 分子结构中含有稳定的三嗪环, 环上有三个氯原子, 具有独特的反应特性. 三个氯原子的反应活性都较高(相当于酰氯的活性), 容易发生亲核取代反应, 但活泼程度不同. 在合成三取代产物时, 第一步亲核取代反应, 必须严格控制

反应温度(5℃以下)和对三氟甲基苯胺的滴加速度,否则另外两个氯原子也易被取代而生成副产物;中间体2中三嗪环上的氯原子的活性远没有1中的氯原子的活性高,进行取代反应时,应该在室温下进行;而第三个氯原子活性最低,所以第三步的反应温度选择1,4-二氧六环加热回流。

3.2 生物活性测试结果

初步测试了目标化合物3和4在质量浓度200 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 下对草坪褐斑菌的抑制活性,测试结果见表1。结果表明所有的目标化合物对草坪褐斑菌都有一定的抑制活性,其中化合物4b和4c的抑制活性强于阳性对照品恶霉灵,表明在恶霉灵的异恶唑环中引入4-对三氟甲基苯胺基-1,3,5-三嗪杂环可以改善恶霉灵对草坪褐斑菌的抑制活性,对该系列化合物进一步的构效关系研究还在进行中。

表1 化合物3和4a~4c在200 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时对草坪褐斑病菌的抑菌率

Table 1 Fungicidal activity of compounds 3 and 4 at concentration of 200 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$

化合物	直径/cm	平均直径/cm	抑菌率/%
3	1.9	1.7	58.1
	2.1	1.6	
	1.8	1.6	
4a	0.1	0.0	97.7
	0.2	0.1	
	0.2	0.2	
4b	0.3	0.2	93.0
	0.6	0.3	
	0.2	0.2	
4c	3.9	3.6	23.3
	3.2	3.0	
	3.1	3.0	
恶霉灵	0.8	0.8	83.7
	1.0	0.9	
	0.3	0.2	
空白对照	4.5	4.2	—
	4.1	4.0	
	4.2	4.1	

4 结 语

三聚氯氰和恶霉灵以它们各自独特的物理化学、生物和药理活性等特点成为研究的热点。本研究结合生物电子等排和活性拼接原理,以三聚氯氰为原料,通过亲核取代反应将恶霉灵的异恶唑环以及脂肪胺基、芳香胺基同三聚氯氰的1,3,5-三嗪杂环拼接在一起,合成了一系列结构新颖的化合物。以草坪褐斑病菌为对象,对目标化合物进行了初步杀菌活性测试,其中化合物4b和4c的抑菌活性强于阳性对照恶霉灵。

致谢

感谢湖北省教育厅科学技术研究计划优秀中青年人才项目组对本研究的资助。

参考文献:

- [1] Giacomelli G, Porcheddu A, DeLuca L. [1,3,5]-Triazine: a versatile heterocycle in current application of organic chemistry[J]. Current Organic Chemistry, 2004,8(15):1497-1519.
- [2] 王梅祥,王德先,敖宇飞. 一种三嗪类衍生物作为杀菌剂的新用途:CN 101884329[P]. 2010-11-17.
- [3] 黄翔. 三聚氯氰衍生物的设计、合成及生活活性研究[D]. 武汉:武汉工程大学化工与制药学院,2011.
- [4] Bass J Y, Caldwell R D, Caravella J A, et al. Substituted isoxazole analogs of farnesoid X receptor (FXR) agonist GW4064 [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, 19 (11): 2969-2973.
- [5] Sun R F, Li Y Q, Xiong L X, et al. Design, synthesis and insecticidal evaluation of new benzoylureas containing isoxazoline and isoxazole group[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2011,59 (9):4851-4859.
- [6] Gregory V, Pasteris R J. Heterocyclic compounds as fungicides and their preparation and fungicidal mixtu-res: WO,2009055514[P]. 2009-04-30.
- [7] 杨吉春,吴峭,刘若霖,等. 杀菌剂开发的新进展[J]. 农药,2008,47(6):402-405.
- [8] 余勇,王凯,巨修练. 6-氯吡啶-3-亚甲基取代杂环化合物的合成[J]. 合成化学,2008,16(3):277-281.
- [9] 韩新才,张林,彭华松,等. 几种药剂对草坪褐斑病菌的毒力测定[J]. 武汉工程大学学报,2009,31 (7):13-15.

Synthesis and fungicidal activity of novel 1,3,5-triazine derivatives

FENG Ju-hong , DING Tao , RONG Xia , JU Xiu-lian

(Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: To reduce the harm of agriculture production and ecological environment by *Rhizoctonia solani* AG-1-IB, it is urgent to develop new fungicidal with better selectivity. Cyanuric chloride has the unique physical, chemical and biological activity, after it reacted with aliphatic amino and aromatic amino via nucleophilic substitution, 1,3,5-triazine derivatives containing amino groups were obtained. Based on the principles of bioisosterism and bioactive substructure combination, the bioactive heterocyclic groups of 1,3,5-triazine derivatives containing amino moiety were introduced into the isoxazole ring of the fungicidal hymexazol. Four novel 1,3,5-triazine derivatives including isoxazole ring were designed and synthesized. The four target moleculars were confirmed by ¹H-nuclear magnetic resonance and mass spectra. The preliminary bioassay by plate method shows that the four target compounds have better fungicidal activity against *Rhizoctonia solani* AG-1-IB; at a concentration of 200 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 1,3,5-triazine derivatives 4b and 4c are effective to inhibit *Rhizoctonia solani* AG-1-IB.

Key words: 1,3,5-triazine derivatives; isoxazole; fungicidal activity

本文编辑:张 瑞