

· 研究简报 ·

新型含 2(1*H*)-喹啉酮的甲氧基丙烯酸酯类化合物的合成及抑菌活性

田养光, 陈 岚, 张 琨, 宋成荣, 高 洁, 周文明*

(西北农林科技大学 理学院, 陕西 杨凌 712100)

摘 要:以(*E*)-2-[2'-(溴甲基)苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯和2(1*H*)-喹啉酮类化合物为原料,通过醚化等反应,合成了11个新型含2(1*H*)-喹啉酮结构的甲氧基丙烯酸酯类化合物,其结构经红外、电喷雾串联质谱(ESI-MS)和核磁共振氢谱确证。初步生物活性测试结果表明:在100 mg/L质量浓度下,部分目标化合物对烟草赤星病菌 *Alternaria alternata* 等6种病原菌具有一定的抑菌活性,其中**5a**对水稻稻瘟病菌 *Pyricularia grisea* 的抑菌率达100%。

关键词:喹啉酮;甲氧基丙烯酸酯;合成;抑菌活性

DOI:10.3969/j.issn.1008-7303.2011.06.15

中图分类号:O626.322;O623.6

文献标志码:A

文章编号:1008-7303(2011)06-0641-04

Synthesis and antifungal activity of novel strobilurin compounds containing 2(1*H*)-quinolinone

TIAN Yang-guang, CHEN Lan, ZHANG Kun, SONG Cheng-rong,
GAO Jie, ZHOU Wen-ming*

(College of Science, Northwest A & F University, Yangling 712100, Shaanxi Province, China)

Abstract: Eleven novel strobilurin compounds were synthesized from (*E*)-methyl 2-[2'-(bromo-methyl)phenyl]-3-methoxyacrylate and 2(1*H*)-quinolinone as materials via etherification, etc. The structures of all compounds were confirmed by IR, ESI-MS, ¹H NMR. Antifungal activity test showed that the compound **5a**, **5d** and **5e** exhibit certain inhibiting effect against all the tested strains at the concentration of 100 mg/L, and **5a** showed 100% inhibition rate against *Pyricularia grisea*.

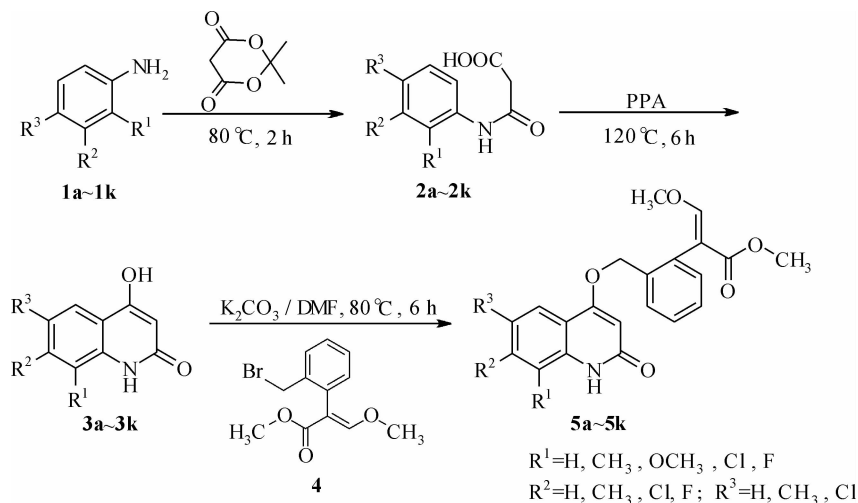
Key words: quinolinone; strobilurin; synthesis; antifungal activity

甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂(strobilurin)由于具有独特的作用机制、良好的选择性和环境相容性而引起广泛关注,其代表性品种有嘧菌酯和醚菌酯等^[1-2]。含有2(1*H*)-喹啉酮结构的化合物作为医药具有抗血小板聚集、抗精神失常、抗肿瘤等生物活性^[3],其在农药方面的研究报道相对较少^[4]。本研

究将2(1*H*)-喹啉酮结构引入到甲氧基丙烯酸酯类化合物中,通过改变喹啉酮苯环上的取代基,设计并合成了11个未见文献报道的标题化合物(合成路线见 **Scheme 1**),其结构经红外(IR)、电喷雾串联质谱(ESI-MS)和核磁共振氢谱(¹H NMR)确认,并对目标化合物的抑菌活性进行了初步研究。

收稿日期:2011-08-08;修回日期:2011-10-12.

作者简介:田养光(1984-),男,陕西长安人,硕士, **E-mail:** tygg198411@163.com; * 通讯作者(Author for correspondence):周文明(1966-),男,湖南桑植人,白族,教授,主要从事有机合成与天然产物化学研究, **E-mail:** zhouwenming11@263.net



Scheme 1

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

XT-4 型显微熔点测定仪(温度计未校正)(北京泰克仪器有限公司); Nicolet Avatar 330 FT-IR 型红外光谱仪(美国 Nicolet 公司); Bruker Avance DPX500 核磁共振仪(以 TMS 为内标、 CDCl_3 为溶剂, 瑞士 Bruker BioSpin 公司); Finnigan Trace 型质谱仪(美国 Thermo Finnigan 公司)。

噻菌灵(triabendazole)和啞菌酯(azoxystrobin)为原药, 北京颖泰嘉和科技有限公司生产, 纯度为 98.5%; 试剂均为市售分析纯(AR)。

1.2 化合物的合成

1.2.1 中间体 3 的合成通法 参考文献[5-6]方法。以 3a 的合成为例: 向 100 mL 两口瓶中依次加入苯胺(0.93 g, 10 mmol)和丙二酯环亚异丙酯(1.44 g, 10 mmol), 80 °C 下反应 2 h, 得到中间体 2, 不经纯化, 直接加入 20 g 多聚磷酸(PPA), 升温至 120 °C 反应 6 h。冷却, 加水充分搅拌后抽滤, 经乙醇-水重结晶得淡黄色粉末 0.94 g, 产率 58.3%, m. p. > 300 °C (文献值^[5] > 300 °C)。同法合成 3b ~ 3k。

1.2.2 中间体 4 的合成 以邻甲基苯乙酸为原料, 参考文献[7-8]方法合成。其中 (E)-2-[2'-(溴甲基)苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯为白色晶体, 总产率 58.2%, m. p. 94 ~ 96 °C (文献值^[7] 94 ~ 96 °C)。

1.2.3 目标化合物 5 的合成 参考文献[9-11]方法。以 5a 的合成为例: 向 100 mL 三口瓶中依次加入 3a(0.48 g, 3 mmol)和 20 mL *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF), 升温至 80 °C 搅拌 10 min 后加入无水碳

酸钾(0.83 g, 6 mmol)和化合物 4(0.85 g, 3 mmol), 反应 6 h。TLC ($V_{\text{石油醚}}: V_{\text{乙酸乙酯}} = 1:3$) 监测至反应完毕。将反应液倒入 100 mL 冰水中, 乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取, 有机相依次用 50 mL 5% 的氢氧化钠溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压脱溶, 硅胶柱层析(洗脱剂 $V_{\text{石油醚}}: V_{\text{乙酸乙酯}} = 1:1$) 纯化得白色晶体 0.85 g, 产率 78.2%, m. p. 204 ~ 206 °C。同法合成其他目标化合物 5b ~ 5k。

1.2.4 抑菌活性测试 以噻菌灵和啞菌酯为阳性对照, 采用生长速率法^[12]测定目标化合物对 6 种供试菌种的抑菌活性。将 1 mg/mL 的待测样品与 9 mL 未凝固的 PDA 培养基混合均匀(含对照和化合物的质量浓度均为 100 mg/L), 接种, 培养 72 h 后用十字交叉法测量菌落直径, 计算菌丝生长抑制率。

菌落扩展直径/cm =

菌落直径平均值 - 0.4 (菌饼直径)

菌丝生长抑制率/% =

$\frac{\text{对照菌落扩展直径} - \text{处理菌落扩展直径}}{\text{对照菌落扩展直径}} \times 100$

2 结果及讨论

2.1 化合物的结构表征

化合物 5a ~ 5k 的理化和电喷雾串联质谱(ESI-MS)数据见表 1, 红外光谱和核磁共振氢谱数据见表 2。在 ^1H NMR 中, 化学位移(δ)在 3.7 左右的单峰是 COOCH_3 上的 3 个氢; δ 在 3.8 左右的单峰是 CHOCH_3 上的 3 个氢; δ 在 5.1 左右的单峰是苯环上的 2 个亚甲基氢; δ 在 6.0 左右的单峰是喹啉酮双键碳上的 1 个氢; δ 在 6.9 ~ 7.6 左右的多重峰是 2 个苯环上的氢; δ 在 7.8 左右的单峰则是

表 1 化合物 5a ~ 5k 的理化 and ESI-MS 数据

Table 1 Physicochemical and ESI-MS data of compounds 5a – 5k

化合物 Compd.	R ¹	R ²	R ³	物态 State	熔点 m. p. /℃	产率 Yield/%	ESI-MS, <i>m/z</i> (<i>M</i> + 1)
5a	H	H	H	白色晶体 White crystal	204 ~ 206	78	366. 17
5b	CH ₃	H	H	白色晶体 White crystal	206 ~ 208	46	380. 45
5c	H	CH ₃	H	白色晶体 White crystal	194 ~ 196	44	380. 45
5d	H	H	CH ₃	白色晶体 White crystal	200 ~ 202	41	380. 45
5e	OCH ₃	H	H	黄色晶体 Yellow crystal	162 ~ 164	43	396. 46
5f	Cl	H	H	黄色晶体 Yellow crystal	216 ~ 218	47	400. 37
5g	H	Cl	H	白色晶体 White crystal	250 ~ 252	41	400. 37
5h	H	H	Cl	白色晶体 White crystal	228 ~ 230	53	400. 37
5i	CH ₃	Cl	H	白色晶体 White crystal	246 ~ 248	42	414. 37
5j	CH ₃	F	H	白色晶体 White crystal	256 ~ 258	37	398. 05
5k	F	H	CH ₃	白色晶体 White crystal	214 ~ 216	56	398. 05

表 2 化合物 5a ~ 5k 的 IR 和 ¹H NMR 数据

Table 2 IR and ¹H NMR data of compounds 5a – 5k

化合物 Compd.	IR, <i>ν</i> /cm ⁻¹	¹ H NMR(CDCl ₃ /TMS), δ
5a	3 725, 1 705, 1 659, 1 622, 1 260, 1 130	3. 68 (s, 3H, COOCH ₃), 3. 80 (s, 3H, CHOCH ₃), 5. 10 (s, 2H, C ₆ H ₄ CH ₂ O), 6. 05 (s, 1H, – C = CHCO –), 7. 16 ~ 7. 61 (m, 8H, Ar – H), 7. 93 (s, 1H, CHOCH ₃), 12. 15 (s, 1H, NH)
5b	3 729, 1 702, 1 655, 1 265, 1 230, 1 187	2. 45 (s, 3H, Ar – CH ₃), 3. 67 (s, 3H, COOCH ₃), 3. 81 (s, 3H, CHOCH ₃), 5. 08 (s, 2H, C ₆ H ₄ CH ₂ O), 5. 98 (s, 1H, – C = CHCO –), 7. 07 ~ 7. 58 (m, 7H, Ar – H), 7. 82 (s, 1H, CHOCH ₃), 9. 04 (s, 1H, NH)
5c	3 728, 1 711, 1 652, 1 434, 1 250, 1 130	2. 43 (s, 3H, Ar – CH ₃), 3. 67 (s, 3H, COOCH ₃), 3. 81 (s, 3H, CHOCH ₃), 5. 08 (s, 2H, C ₆ H ₄ CH ₂ O), 5. 99 (s, 1H, – C = CHCO –), 6. 93 ~ 7. 61 (m, 7H, Ar – H), 7. 81 (s, 1H, CHOCH ₃), 11. 90 (s, 1H, NH)
5d	3 721, 1 698, 1 647, 1 540, 1 263, 1 135	2. 40 (s, 3H, Ar – CH ₃), 3. 67 (s, 3H, COOCH ₃), 3. 81 (s, 3H, CHOCH ₃), 5. 09 (s, 2H, C ₆ H ₄ CH ₂ O), 6. 03 (s, 1H, – C = CHCO –), 7. 21 ~ 7. 61 (m, 7H, Ar – H), 7. 72 (s, 1H, CHOCH ₃), 11. 71 (s, 1H, NH)
5e	3 729, 1 700, 1 648, 1 566, 1 260, 1 131	3. 67 (s, 3H, COOCH ₃), 3. 82 (s, 3H, CHOCH ₃), 3. 96 (s, 3H, Ar – OCH ₃), 5. 07 (s, 2H, C ₆ H ₄ CH ₂ O), 5. 98 (s, 1H, – C = CHCO –), 6. 97 ~ 7. 52 (m, 7H, Ar – H), 7. 57 (s, 1H, CHOCH ₃), 8. 87 (s, 1H, NH)
5f	3 730, 1 711, 1 654, 1 431, 1 360, 1 222	3. 67 (s, 3H, COOCH ₃), 3. 82 (s, 3H, CHOCH ₃), 5. 08 (s, 2H, C ₆ H ₄ CH ₂ O), 5. 99 (s, 1H, – C = CHCO –), 7. 10 ~ 7. 58 (m, 7H, Ar – H), 7. 86 (s, 1H, CHOCH ₃), 8. 77 (s, 1H, NH)
5g	3 727, 1 707, 1 657, 1 421, 1 228, 1 136	3. 68 (s, 3H, COOCH ₃), 3. 83 (s, 3H, CHOCH ₃), 5. 09 (s, 2H, C ₆ H ₄ CH ₂ O), 6. 00 (s, 1H, – C = CHCO –), 7. 12 ~ 7. 59 (m, 7H, Ar – H), 7. 85 (s, 1H, CHOCH ₃), 11. 93 (s, 1H, NH)
5h	3 725, 1 700, 1 663, 1 621, 1 107, 997	3. 70 (s, 3H, COOCH ₃), 3. 83 (s, 3H, CHOCH ₃), 5. 09 (s, 2H, C ₆ H ₄ CH ₂ O), 6. 06 (s, 1H, – C = CHCO –), 7. 23 ~ 7. 58 (m, 7H, Ar – H), 7. 86 (s, 1H, CHOCH ₃), 12. 27 (s, 1H, NH)
5i	3 723, 1 702, 1 655, 1 621, 1 134, 1 053	2. 55 (s, 3H, Ar – CH ₃), 3. 70 (s, 3H, COOCH ₃), 3. 85 (s, 3H, CHOCH ₃), 5. 10 (s, 2H, C ₆ H ₄ CH ₂ O), 5. 99 (s, 1H, – C = CHCO –), 7. 21 ~ 7. 61 (m, 6H, Ar – H), 7. 76 (s, 1H, CHOCH ₃), 9. 26 (s, 1H, NH)
5j	3 727, 1 701, 1 661, 1 434, 1 135, 1 001	2. 31 (s, 3H, Ar – CH ₃), 3. 67 (s, 3H, COOCH ₃), 3. 83 (s, 3H, CHOCH ₃), 5. 08 (s, 2H, C ₆ H ₄ CH ₂ O), 5. 99 (s, 1H, – C = CHCO –), 7. 00 ~ 7. 58 (m, 6H, Ar – H), 7. 73 (s, 1H, CHOCH ₃), 11. 83 (s, 1H, NH)
5k	3 728, 1 706, 1 657, 1 260, 1 107, 1 050	2. 39 (s, 3H, Ar – CH ₃), 3. 67 (s, 3H, COOCH ₃), 3. 83 (s, 3H, CHOCH ₃), 5. 07 (s, 2H, C ₆ H ₄ CH ₂ O), 5. 98 (s, 1H, – C = CHCO –), 7. 09 ~ 7. 58 (m, 6H, Ar – H), 7. 49 (s, 1H, CHOCH ₃), 9. 21 (s, 1H, NH)

CHOCH₃ 上的 1 个氢;当喹啉酮的苯环上有 1 个甲基时,则 δ 在 2.5 左右有 1 个单峰。由于喹啉酮苯环上取代基位置的不同,对 N-H 键上氢的 δ 影响比较大,δ 出现在了 8.7~12.1 之间。

所有波谱数据与目标化合物的结构相吻合。

2.2 抑菌活性

由表 3 可以看出,在质量浓度为 100 mg/L 时,化合物 5a、5d 和 5e 对 6 种供试病原菌均有一定的抑菌活性,其中 5a 对稻瘟病菌的抑制率达 100%;此外,该类化合物对烟草赤星病菌的抑制率大多高

表 3 化合物在 100 mg/L 下对 6 种植物病原真菌菌丝生长的抑制作用(抑制率%,72 h)
Table 3 Inhibition of compounds to mycelium growth of six tested fungi under 100 mg/L
(Inhibition rate/% ,72 h)

化合物 Compd.	烟草赤星病菌 <i>Alternaria</i> <i>Alternaria</i>	棉花枯萎病菌 <i>F. oxysporum</i> <i>vasinfectum</i>	水稻稻瘟病菌 <i>Pyricularia</i> <i>grisea</i>	玉米弯孢病菌 <i>Curvularia</i> <i>lunata</i>	番茄早疫病菌 <i>Alternaria</i> <i>solani</i>	苹果腐烂病菌 <i>Valsa</i> <i>mali</i>
5a	66.8	25.7	100	28.0	2.0	47.1
5b	70.2	10.9	1.3	11.3	44.8	-3.3
5c	67.2	35.6	15.3	6.6	8.1	4.9
5d	57.4	37.1	48.7	37.7	24.2	49.2
5e	63.8	30.7	66.7	49.4	62.5	40.9
5f	51.5	29.7	15.3	24.1	44.8	5.8
5g	12.7	11.9	33.3	37.7	2.0	7.0
5h	14.9	24.2	42.1	2.7	8.8	8.3
5i	58.3	14.3	28.5	9.3	4.0	7.0
5j	23.4	16.3	60.2	-16.7	46.8	5.8
5k	68.1	33.2	-8.6	2.7	22.1	9.1
噻菌灵 triabendazole	95.7	100	100	84.7	100	100
啞菌酯 azoxystrobin	96.6	95.1	100	84.4	96.5	68.2

于对其他供试病原菌。

参考文献:

[1] ZHANG Yi-bin(张一宾),ZHANG Yi(张恽). New Progress of World Pesticide(世界农药新进展)[M]. Beijing(北京): Chemical Industry Press(化学工业出版社),2006:63-64.

[2] LIU Chang-ling(刘长令). World Pesticide Manual(Fungicide)世界农药大全(杀菌剂卷)[M]. Beijing(北京): Chemical Industry Press(化学工业出版社),2006:117-149.

[3] GE Hai-xia(葛海霞),WANG Li-chen(王礼琛). 2(1H)-喹啉酮类化合物的药理活性及构效关系[J]. Prog Pharm Sci(药学进展),2005,29(7):309-316.

[4] GAO Jie(高洁),ZHANG Jian(张剑),CHEN Lan(陈岚),et al. 3-取代苯基-4-酰氧基-2(1H)-喹啉酮的合成及抑菌活性[J]. Chin J Pestic Sci(农药学学报),2011,13(5):459-463.

[5] GAO W T,HOU W D,ZHENG M R,et al. Clean and convenient one-pot synthesis of 4-hydroxycoumarin and 4-hydroxy-2-quinolinone derivatives[J]. Syn Commun,2010,40(5):732-738.

[6] GAO Wen-tao(高文涛),ZHENG Mei-ru(郑美茹),HOU Wen-duan(侯文端). 米氏酸在杂环化合物合成中的应用研究进展[J]. Chinese J Org Chem(有机化学),2010,30(7):958-967.

[7] YU Kang-ping(于康平),LI Ze-fang(李泽方),ZHAO Jin-peng(赵金鹏),et al. 杀菌剂中间体(E)-2-(2'-溴甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯的制备方法:CN 101381305A[P]. 2009-03-11.

[8] ZHANG Rong-hua(张荣华),LI Qian(李倩),ZHU Zhi-liang(朱志良). 防菌酯合成工艺[J]. Agrochemicals(农药),2007,46(1):29-30.

[9] LI Miao(李淼),ZHANG Jin-bo(张金波),YANG Ji-chun(杨吉春),et al. 新型含吡唑环的N-甲氧基氨基甲酸酯类化合物的设计、合成及生物活性[J]. Chem J Chinese Univ(高等化学学报),2009,30(7):1348-1352.

[10] LI Yan(李焰),ZHOU Ye-bing(周叶兵),LIU Jie(刘杰),et al. 新型杀菌剂噻菌酯的合成研究[J]. J Hubei Univ:Nat Sci(湖北大学学报:自然科学版),2005,27(1):14-16.

[11] LI Miao(李淼),LIU Chang-ling(刘长令),ZHANG Ming-xing(张明星),et al. 丁香菌酯(SYP-3375)的设计、合成及杀菌活性[J]. Chin J Pestic Sci(农药学学报),2010,12(4):453-457.

[12] WU Wen-jun(吴文君). Experimental Techniques of Plant Chemical Protection Introduction Discipline(植物化学保护实验技术导论)[M]. Xi'an(西安): Shaanxi Science and Technology Press(陕西科学与技术出版社),1988:123-127.

(责任编辑:金淑惠)