

# 新型 N-苯甲酰基硝基胍类化合物的合成及其杀菌活性

冯菊红, 龚 昕, 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:**为了得到具有较强杀菌活性的新型硝基胍化合物,以硝酸胍为起始原料,通过硝基化反应和取代反应,得到具有不同取代基的硝基胍化合物,再通过酰化反应,将硝基胍化合物与苯甲酰氯反应,得到 6 个未见文献报道的 N-苯甲酰基硝基胍衍生物. 目标化合物的结构通过核磁共振氢谱和质谱进行了表征,并采用平皿生长速率法对所合成的化合物进行了初步的杀菌活性测试,结果表明:在 200  $\mu\text{g/mL}$  质量浓度下,化合物 2b 和 2c 对草坪褐斑菌的抑制活性分别为 90.7% 和 87%,高于阳性对照恶霉灵.

**关键词:**苯甲酰基;硝基胍衍生物;杀菌活性

**中图分类号:**TQ031.2

**文献标识码:**A

**doi:**10.3969/j.issn.1674-2869.2013.12.009

## 0 引 言

我国是农业大国,农业是国民经济的基础,但植物病害可能会对农业生产造成巨大损失,而使用杀菌剂是防治植物病害、实现农业稳定丰产的一种经济有效的方法.我国杀菌剂品种相对较少,苯并咪唑类、三唑类乃至代森类等一些传统的品种仍占有较大的市场份额,而这些产品使用了多年,已出现严重的抗药性,因此开发具有不同作用机理、结构新颖的杀菌剂是我国杀菌剂产业研究开发的重点.

近年来,胍类化合物的杀菌活性引起人们的重视<sup>[1]</sup>.胍类化合物含有的胍基是该类化合物的主要活性基团,可以与生物体中的某些基团或元素相互作用,破坏其正常的物质和能量代谢<sup>[2]</sup>.具有杀菌活性的胍类化合物结构多种多样,如烷基胍—多果定是第一个胍类杀菌剂,它在防治商品作物真菌性病害中具有特别的经济意义;双胍类杀菌剂 Befran 能很好的抑制某些对苯并咪唑类杀菌剂有抗性的病菌的生长;一些杂环的胍类如吗啉胍可用于防治黄瓜细菌性角斑病、霜霉病,西瓜炭疽病等.最近有文献报道,在胍的结构中引入硝基,形成稳定的硝基胍后,再将硝基胍芳甲酰基化、芳乙酰基化后得到硝基胍类衍生物,这些衍生物对苹果腐烂病菌和葡萄黑豆病菌有较强的抑制活性<sup>[3]</sup>.

为了系统研究硝基胍基团上不同取代基对该

类化合物杀菌活性的影响,本研究将文献[2]中的芳甲酰基固定为苯甲酰基,在硝基胍基团上引入甲基、乙基等烷基取代基,或者将胍基中的两个胺基与亚甲基形成五元环、六元环,合成了 6 个未见文献报道的苯甲酰基硝基胍类化合物,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.

## 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(CDCl<sub>3</sub> 为溶剂,TMS 为内标);TRACEMS 2000 型质谱仪.

所有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 1 的合成路径 具体方法如下:

**1a**,参照文献[4],白色粉末固体,m. p. 159~162  $^{\circ}\text{C}$  (文献值:156~157  $^{\circ}\text{C}$ ).

**1b**,参照文献[5],白色粉末固体,m. p. 151~154  $^{\circ}\text{C}$  (文献值:146~149  $^{\circ}\text{C}$ ).

**1c**,参照文献[6],白色粉末固体,m. p. 102~103  $^{\circ}\text{C}$  (文献值:99~100  $^{\circ}\text{C}$ ).

**1d**,参照文献[7],白色粉末固体,m. p. 159~163  $^{\circ}\text{C}$  (文献值:158~160  $^{\circ}\text{C}$ ).

**1e**,参照文献[8],白色针状晶体,m. p. 221~

收稿日期:2013-09-18

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

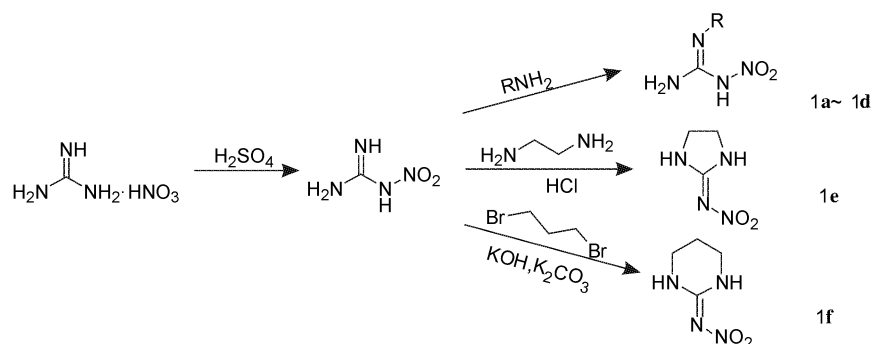


图 1 中间体硝基胍 1a-1f 的合成路径

Fig. 1 The synthetic routes of intermediates 1a-1f

注: R=methyl (1a), R=ethyl (1b), R=propyl (1c), R=isopropyl (1d).

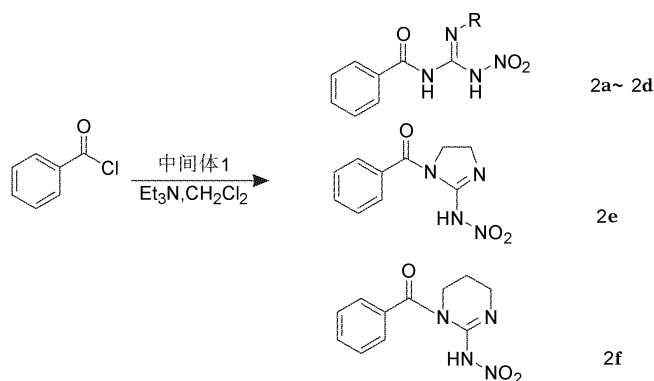


图 2 目标化合物 2a~2f 的合成路径

Fig. 2 The synthetic routes of target compounds 2a~2f

注: R=methyl (2a), R=ethyl (2b), R=propyl (2c), R=isopropyl (2d).

223 °C (文献值: 219~220 °C)。

1f, 参照文献[9], 黄色粉末固体, m. p. 245~247 °C (文献值: 251~252 °C)。

1.2.2 目标化合物 1-甲基-1-苯甲酰基-3-硝基胍 2a 的合成 在 100 mL 三口烧瓶中加入 0.35 g (3 mmol) 中间体 1a, 30 mL 二氯甲烷。冰盐浴下搅拌, 控制温度 0 °C 以下, 加入 0.6 mL 三乙胺, 然后小心加入 0.4 mL 苯甲酰氯, 反应 0.5 h。反应完毕, 过滤, 滤液加 15 mL 蒸馏水萃取, 再用 25 mL 二氯甲烷萃取两次, 有机层减压旋蒸除去溶剂, 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)=2:1] 得白色粉末固体 0.48 g, 收率 50.1%, m. p. 157~159 °C,  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ : 13.102 (s, 1H, NH), 9.632 (s, 1H, NHNO<sub>2</sub>), 7.542~7.937 (m, 5H, ArH), 3.097 (d,  $J=4.8 \text{ Hz}$ , 3H, CH<sub>3</sub>); MS (ESI): Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 223.083 1, found 223.085 0.

同样的方法合成目标化合物 2b-2f。

目标化合物 1-乙基-1-苯甲酰基-3-硝基胍 2b: 黄色针状固体 0.56 g, 收率 56%, m. p. 75~78 °C,  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ : 13.137 (s,

1H, NH), 9.628 (s, 1H, NHNO<sub>2</sub>), 7.541~7.935 (m, 5H, ArH), 3.559 (q,  $J=6.0 \text{ Hz}$ , 2H, CH<sub>2</sub>), 1.319 (t,  $J=7.2 \text{ Hz}$ , 3H, CH<sub>3</sub>); MS (ESI): Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 237.098 8, found 237.100 2.

目标化合物 1-丙基-1-苯甲酰基-3-硝基胍 2c: 白色针状固体 0.63 g, 收率 60.8%, m. p. 50~53 °C,  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ : 13.157 (s, 1H, NH), 9.694 (s, 1H, NHNO<sub>2</sub>), 7.545~7.942 (m, 5H, ArH), 3.487 (t,  $J=6.8 \text{ Hz}$ , 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.718 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.023 (t,  $J=7.2 \text{ Hz}$ , 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MS (ESI): Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 251.114 4, found 251.123 0.

目标化合物 1-异丙基-1-苯甲酰基-3-硝基胍 2d: 淡黄色针状固体 0.76 g, 收率 73%, m. p. 103~105 °C,  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ : 13.163 (s, 1H, NH), 9.573 (s, 1H, NHNO<sub>2</sub>), 7.541~7.933 (m, 5H, ArH), 4.341 (m, 1H, CH), 1.321 (d, 6H,  $J=6.4 \text{ Hz}$ , CH<sub>3</sub>); MS (ESI): Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 251.114 4, found 251.120 5.

目标化合物 1-苯甲酰基-N-硝基咪唑烷-2-亚

胺 2e: 得黄色粉末状固体 0.58 g, 收率 58.4%, m. p. 194~196 °C,  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.041~7.594(m, 5H, ArH), 4.027(t,  $J=0.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.724(t,  $J=0.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ); MS(ESI): Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 235.0831, found 235.0922.

目标化合物 1-苯甲酰基-N-硝基-1,4,5,6-四氢吡啶-2-胺 2f: 淡黄色针状固体 0.36 g, 收率 35%, m. p. 128~130 °C,  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9.902(s, 1H,  $\text{NHNO}_2$ ), 7.394~7.602(m, 5H, ArH), 3.921(t,  $J=6.4$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.669(t,  $J=6.4$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.268(t,  $J=6$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); MS(ESI): Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 249.0988, found 249.1010.

## 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[10]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

初步测试了目标化合物 2a~2f 在  $200\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的质量浓度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, 当硝基胍基团上引入乙基和丙基时, 化合物 2b 和 2c 的抑菌活性强于阳性对照品恶霉灵. 而当硝基胍与亚甲基形成环状后(化合物 2e 和 2f), 抑菌活性较弱. 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 2a~2f 在  $200\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  下对草坪褐斑病菌的抑菌率

Table 1 Fungicidal activity of compounds 2a-2f 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/%
2a	3.7	3.1	2.2	59.2
	2.0	1.5		
	1.5	1.5		
2b	0.6	0.5	0.5	90.7
	0.7	0.6		
	0.6	0.3		
2c	0.6	0.3	0.7	87.0
	0.8	0.6		
	1.4	0.9		
2d	1.8	1.6	1.8	66.7
	2.0	2.0		
	1.9	1.7		
2e	4.5	4.2	5.1	5.60
	5.5	5.5		
	5.6	5.4		
2f	3.5	3.1	3.4	37.0
	3.3	3.1		
	4.0	3.7		
恶霉灵	0.8	0.8	0.7	83.7
	1.0	0.9		
	0.3	0.2		
空白对照	5.5	5.1	5.4	—
	5.3	5.0		
	5.9	5.7		

## 4 结 语

本研究以不同结构的硝基胍与苯甲酰氯为原料, 通过酰化反应合成了 6 个结构新颖的苯甲酰基硝基胍衍生物, 并采用平皿生长速率法初步研究了不同取代基对苯甲酰基硝基胍化合物杀菌活性的影响, 结果表明当硝基胍结构中引入烷基时, 衍生物的杀菌活性较好; 其中引入乙基和丙基时, 化合物 2b 和 2c 的杀菌活性强于阳性对照恶霉灵. 而当硝基胍与亚甲基成环后, 活性明显下降. 此结果为进一步研究该类硝基胍化合物的构效关系奠定了基础.

## 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帮助.

## 参考文献:

- [1] 韦鹏,郭睿,孙江,等. 4-甲基胍基丁酸的合成研究 [J]. 安徽农业科学,2010,38(23):12550-12551.  
WEI Peng, GUO Rui, SUN Jiang, et al. Study on synthesis of 4-(methylamino) butanoic acid [J]. Journal of Anhui Agricultural Sciences, 2010, 38 (23):12550-12551. (in Chinese)
- [2] Schneider S E, Bishop P A, Salazar M A, et al. Solid phase synthesis of oligomeric guanidineiums [J]. Tetrahedron, 1998, 54(50):15063-15086.
- [3] 孙秋,赵浩宇,侯太平. 新型 2-硝基亚氨基咪唑烷和 2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷衍生物的合成及其抗真菌活性 [J]. 合成化学,2012,20(3):286-290.  
SUN Qiu, ZHAO Hao-yu, HOU Tai-ping. Synthesis and activities of novel 2-nitroiminoimidazolidine and 2-cyaniminothiazolidine derivatives [J]. Chinese Journal of Synthetic Chemistry, 2012, 20 (3): 286-290. (in Chinese)
- [4] 杨浩,吴公信,张振明,等. 3-甲基-4-硝基亚胺基全氢化-1,3,5-噁二嗪的合成 [J]. 农药,2006,45 (1): 24-25.  
YANG Hao, WU Gong-xin, ZHANG Zhen-ming, et al. Synthesis of 3-methyl-4-nitroiminoperhydro-1,3,5-oxadiazine [J]. Chinese Journal of Pesticides, 2006, 45(1):24-25. (in Chinese)
- [5] Vasiliev A D, Astachov A M, Molokeev M S, et al. 1-Ethyl-2-nitro- guanidine [J]. Acta Crystallographica, Section E: Structure Reports Online, 2003, 59(2): 193-194.
- [6] Gagnon P E, Boivin J L, Zauhar J. Syntheses of substituted guanidines [J]. Canadian Journal of Chemistry, 1958, 36:1346-1340.
- [7] 郭瑾烨,黄艳,曹玲华. 硝基胍基化试剂的制备及其应用 [J]. 新疆大学学报:自然科学版,1999,26 (2): 207-211.  
GUO Jin-ye, HUANG Yan, CAO Ling-hua. Preparation and application of guanidinylation reagents [J]. Journal of Xinjiang University: Natural Science Edition, 1999, 26(2):207-211. (in Chinese)
- [8] 徐保明. 合成咪唑胺的新工艺 [J]. 浙江化工,1999, 30 (4):39-40.  
XU Bao-ming. The new technology of synthesis of imidazole amine [J]. Zhejiang Chemical Industry, 1999, 30(4):39-40. (in Chinese)
- [9] Hafner L S, Robert E. Preparation of 2-imino-and 2-nitritino-1,3-diazacycloalkanes [J]. Notes, 1959, 24:1157-1159.
- [10] 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.  
HAN Xin-cai, ZHANG Lin, PENG Hua-song, et al. Toxicity response of different fungicides to Rhizoctonia solani AG-1-IB [J]. Journal of Wuhan Institute of Technology, 2009, 31 (7): 13-15. (in Chinese)

## Synthesis and fungicidal activity of novel N-benzoyl nitroguanidine derivatives

FENG Ju-hong, GONG Xin, 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 obtain the novel nitroguanidine derivatives with potent fungicidal activities, guanidine nitrate was used as the starting material. The substituted nitroguanidine compounds were given by the nitration and alkylation reactions with the guanidine nitrate. Six novel benzoyl nitroguanidine derivatives were designed and synthesized by the acylation reactions of benzoyl chloride with the substituted nitroguanidine compounds. The structures of the target molecules were characterized by nuclear magnetic resonance spectrum and mass spectrum. The preliminary fungicidal activities tests of the synthesized compounds were measured using plate growth rate method. The results show that inhibition rate of **2b** and **2c** at 200  $\mu\text{g/mL}$  against *Rhizoctonia solani* AG-1-IB is 90.7% and 87.0%, respectively; the activities of **2b** and **2c** are better than those of positive control hymexazol.

**Key words:** benzoyl; nitroguanidine derivatives; fungicidal activity

本文编辑:张 瑞