

◆ 创制与生测 ◆

# 新型咪唑-1-甲酸(2-萘二甲酰亚胺基)乙酯的合成及生物活性

彭 壮,朱红彬,王明慧

(青岛科技大学 化学与分子工程学院,山东青岛 266042)

**摘要:**以1,8-萘二甲酸酐、乙醇胺为起始原料,反应得到的*N*-羟乙基萘二甲酰亚胺与甲基磺酰氯进行酯化反应,再与CDI发生取代反应,得到目标产物咪唑-1-甲酸(2-萘二甲酰亚胺基)乙酯。其结构经元素分析和<sup>1</sup>H NMR确证。初步活性测定结果表明,在质量浓度为30 mg/L时,目标化合物 对小 麦的发芽、主根、侧根和茎高促进率分别为30.6%、16.5%、24.7%和28.5%,优于对照药剂胺鲜酯。化 合物 在质量浓度为100 mg/L时,对苹果轮纹病菌和小麦赤霉病菌的抑制率分别为73.2%和72.7%。

**关键词:**植物生长调节剂;萘二甲酰亚胺;咪唑;合成;生物活性

中图分类号:O 626.23;TQ 450.1 文献标志码:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2019.02.004

## Synthesis and Biological Activity of Novel Imidazole-1-carboxylic Acid (2-Naphthalimido) Ethyl Ester

Peng Zhuang, Zhu Hong-bin, Wang Ming-hui

(College of Chemistry and Molecular Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Shandong Qingdao 266042, China)

**Abstract:** The target product imidazole-1-carboxylic acid (2-naphthalimido)ethyl ester was obtained by using 1,8-naphthalic anhydride and ethanolamine as starting materials, and further reaction with methylsulfonyl chloride, and then with CDI. The structure was confirmed by elemental analysis and <sup>1</sup>H NMR. And the wheat seeds were tested for different concentrations of germination, rooting and bactericidal activity. The preliminary activity results showed that the target compound **I** had wheat promotion rate about the germination, main root, lateral root and stem height by 30.6%, 16.5%, 24.7% and 28.5%, at the optimal concentration of 30 mg/L, which was superior to the control agent diethyl aminoethyl hexanoate. At the concentration of 100 mg/L, the inhibitory effects of compound **I** on *Physalospora piricola* and *Fusarium graminearum* were 73.2% and 72.7%.

**Key words:** plant growth regulator; naphthalene diimide; imidazole; synthesis; biological activity

植物生长调节剂能够促进植物生长发育、增产提质,与传统农药相比,它具有污染小、高效、低毒、经济等优点,因此具有巨大的研究和发 展潜力<sup>[1-2]</sup>。萘二甲酰亚胺含有独特的双萘环平面结构和较大的共轭体系,具有优良的荧光性能,在医学、染料、生物有机化学等方面有广阔的应用前景<sup>[3-4]</sup>。除此之外,萘二甲酰亚胺也用于农业生产,对植物具有解毒和保护作用<sup>[5]</sup>,可作为植物生长调节剂活性基

团。CN 106866530 A公开了一种植物生长调节剂萘二甲酰亚胺取代的2,4-二氯肉桂酸乙酯类化合物(结构式1),并报道了其促进小麦生根、发芽活性,以及较高的抑菌活性<sup>[6]</sup>。咪唑类化合物是农药、医药领域重要的活性物质,在抗菌、抑菌方面被广泛应用<sup>[7]</sup>。咪鲜胺(结构式2)为高效、低毒、广谱的咪唑类杀菌剂,主要用于防治子囊菌和半知菌,对小麦赤霉病、西瓜炭疽病等防效突出<sup>[8]</sup>。抑霉唑(结构式3)

收稿日期:2018-07-25

作者简介:彭壮(1992—),男,山东省济宁市人,硕士研究生。研究方向 精细化学品设计与合成。E-mail :1746669353@qq.com

是内吸性咪唑类杀菌剂,对农作物和观赏植物的许多真菌病害有效。Altieri G等<sup>[9]</sup>报道了杀菌剂抑霉唑通过薄膜(TF)工艺,在保证柑橘果实品质,控制绿蓝霉菌方面效果明显。

目前,萘二甲酰亚胺和咪唑环结构的单一化合物报道较多,但这2种活性基团拼接的化合物鲜有

报道<sup>[10]</sup>。本文以1,8-萘二甲酸酐、乙醇胺和甲基磺酰氯为原料,引入萘二甲酰亚胺结构,再利用*N,N'*-羰基二咪唑(CDI)的对称结构引入咪唑环,设计合成了咪唑-1-甲酸(2-萘二甲酰亚胺基)乙酯类化合物(化合物),合成背景见图1。该化合物已申请国家发明专利(CN 106800549 A)。

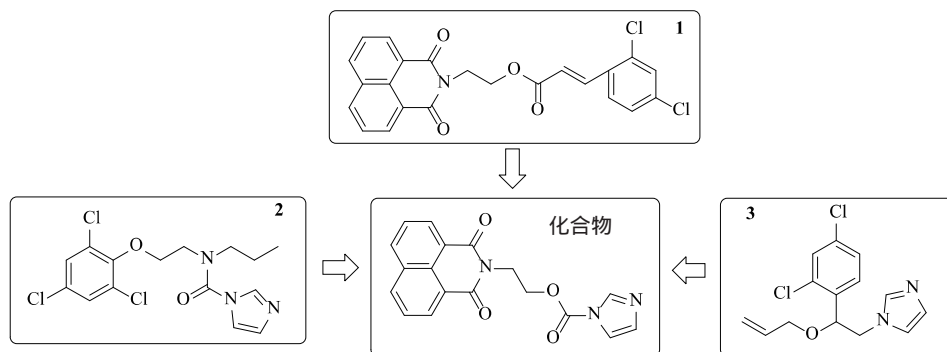


图1 化合物合成背景

## 1 实验内容

### 1.1 试剂和仪器

主要试剂:1,8-萘二甲酸酐、乙醇胺、甲基磺酰氯、*N,N'*-羰基二咪唑(CDI)、醋酸、三乙胺、乙酸乙酯、二氯甲烷、无水硫酸钠,市售化学品,均为分析纯。胺鲜酯原药(diethyl aminoethyl hexanoate, DA-6),郑州信联生化科技有限公司。

主要仪器: X-4型数字熔点仪,上海精密科学仪器有限公司;RE-52AA型旋转蒸发仪,上海贤德实验仪器有限公司;BRUKER Avance 500 MHz型核磁共振仪(DMSO- $d_6$ 为溶剂,TMS为内标),德国布鲁克公司;VARIO EL 型元素分析仪。

### 1.2 合成方法

#### 1.2.1 合成路线

目标化合物合成路线见图2。

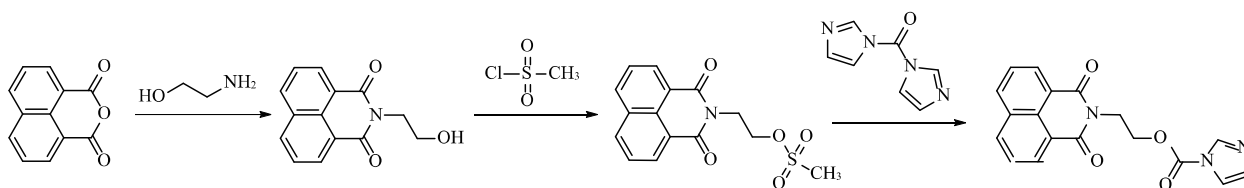


图2 目标化合物的合成路线

#### 1.2.2 中间体的合成

在500 mL四口烧瓶中分别加入39.6 g(0.2 mol)1,8-萘二甲酸酐、12.0 g(0.2 mol)醋酸和150 mL水,搅拌下滴入12.2 g(0.2 mol)乙醇胺,加热回流,反应6 h,TLC跟踪。反应完全后冷却、抽滤,滤饼清水洗涤后干燥,得淡黄色固体(中间体)42.9 g,收率89.1%,熔点173.2~174.6℃。

#### 1.2.3 中间体的合成

在500 mL三口烧瓶中分别加入36.2 g(0.15 mol)中间体、150 mL乙酸乙酯、16.2 g(0.16 mol)三乙胺,搅拌,冰水浴条件下缓慢滴加17.3 g(0.15 mol)甲基磺酰氯,滴毕反应4 h,TLC跟踪至反应完

全。加入100 mL水,分液萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去乙酸乙酯,得到白色固体(中间体)42.6 g,收率89.0%。

#### 1.2.4 目标化合物的合成

将中间体31.9 g(0.1 mol)溶于100 mL二氯甲烷中,冰水浴条件下滴加*N,N'*-羰基二咪唑17.8 g(0.11 mol)与30 mL二氯甲烷的混合溶液,滴毕,搅拌反应3 h。TLC跟踪反应至结束。加入130 mL水,用二氯甲烷(50 mL×3)萃取。合并有机层,并用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,旋蒸除去二氯甲烷,冷却得到白色固体(目标化合物)27.8 g,收率83.0%,熔点200.8~209.5℃。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  4.49(t,  $J=2.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.65(t,  $J=5.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.47(t,  $J=8.3$  Hz, 2H, imidazole-H), 7.87(t,  $J=7.8$  Hz, 2H, Ar-H), 8.12(s, 1H, imidazole-H), 8.45-8.50(m, 4H, Ar-H)。

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ : C 64.48, H 3.91, N 12.53(计算值); C 64.85, H 3.69, N 12.76(实测值)。

## 2 生物活性测定

### 2.1 10%化合物 悬浮剂的制备

分别称取10 g目标化合物、3 g聚羧酸盐分散剂Sokalan CP 5(马来酸-丙酸钠盐)、2 g木质素磺酸钠、1 g THIX-108水性硅乳化消泡剂、2 g硅酸镁铝和5 g乙二醇于250 mL烧杯中,加入77 g水,搅拌均匀,砂磨机研磨2 h(转速3 000 r/min)得粒度3~5  $\mu\text{m}$ ,白色流动状悬浮剂。

### 2.2 小麦发芽和生根试验

采用纸床发芽法进行小麦种子发芽测定。将10%化合物 悬浮剂稀释为质量分数5%的水溶液,胺鲜酯原药制备成质量分数5%的水剂,用蒸馏水将母液稀释成不同浓度的待试溶液。选种,用2%次氯酸水溶液对种子进行处理,再用稀释后的药液浸种培养8 h,每组100粒,3次重复。将处理后的种子均匀

放置在铺有双层滤纸的培养皿中,保持均匀间距,在恒温培养箱中保温催芽处理(25 $^{\circ}\text{C}$ ),于24 h后统计种子发芽率(以胚芽至种子长的1/2为发芽标准)。

从种子发芽试验中选取主根露出2 mm的种子,每组20粒,将其种在凝固的琼脂培养基中,25 $^{\circ}\text{C}$ 恒温培养,40 h后测量根长和茎高。

以相同浓度的胺鲜酯为药剂对照,以清水为空白对照。

### 2.3 抑菌活性试验

供试病原菌:黄瓜枯萎病菌(*Fusarium oxysporum*)、苹果轮纹病菌(*Physalospora piricola*)、小麦纹枯病菌(*Rhizotonia cerealis*)、玉米小斑病菌(*Helminthosporium maydis*)、西瓜炭疽病菌(*Colletotrichum lagenarium*)、小麦赤霉病菌(*Fusarium graminearum*)、辣椒疫霉病菌(*Phytophthora capsici*)、水稻纹枯病菌(*Rhizoctonia solani*)。采用菌体生长速率测定法<sup>[11]</sup>进行抑菌活性试验,测试质量浓度为100 mg/L,操作方法参考文献[12]。

## 3 结果与讨论

目标化合物 浸种对小麦种子发芽及其生根的影响见表1。

表1 小麦种子发芽和生根结果

化合物	质量浓度/ ( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )	发芽		主根		侧根		茎秆	
		发芽率/%	促进率/%	长度/mm	促进率/%	长度/mm	促进率/%	茎高/mm	促进率/%
化合物	10	85.3	22.4	62.1	5.4	44.6	13.8	36.0	13.9
	20	90.0	29.1	65.3	10.9	47.8	21.9	38.4	21.5
	30	91.0	30.6	68.6	16.5	48.9	24.7	40.6	28.5
	60	87.3	25.3	64.1	8.8	42.6	8.7	38.9	23.1
	120	84.3	21.0	60.8	3.2	41.8	6.6	37.2	17.7
胺鲜酯	10	83.0	19.1	61.4	4.2	41.2	5.1	35.6	12.7
	20	89.7	28.7	63.9	8.5	44.6	13.8	36.0	13.9
	30	79.0	13.3	64.1	8.8	46.3	18.1	37.1	17.4
	60	70.3	0.9	61.5	4.4	43.0	9.7	34.2	8.2
	120	68.3	-2.0	59.2	0.5	41.4	5.6	32.4	2.5
CK		69.7		58.9		39.2		31.6	

由表1数据结果可知:目标化合物 的不同浓度处理均对小麦种子发芽有促进作用,且优于对照药剂胺鲜酯和清水。随着目标化合物 质量浓度的增加,小麦种子发芽率表现出先增加后降低的趋势,当质量浓度为30 mg/L时,小麦种子发芽率最高,化合物 对种子发芽的促进效果最佳,促进率达到30.6%。

不同浓度的目标化合物 对小麦根和茎生长均具有促进作用,且随着目标化合物质量浓度的增

加,小麦根长和茎高促进率均呈现出先增加后减小的趋势,这和发芽试验结果一致。同样,在质量浓度为30 mg/L时,目标化合物 对小麦主根生长促进率为16.5%,侧根生长促进率为24.7%,茎高生长促进率为28.5%,促生长效果明显优于胺鲜酯。

在质量浓度为100 mg/L时,化合物 对各病原菌的抑制活性结果见表2。

由表2可知:在质量浓度为100 mg/L时,目标化合物 对黄瓜枯萎病菌、苹果轮纹病菌、小麦纹枯

病菌、玉米小斑病菌、西瓜炭疽病菌、小麦赤霉病菌、辣椒疫霉病菌、水稻纹枯病菌均表现出生长抑制活性,尤其是对苹果轮纹病菌和小麦赤霉病菌。其对两者的抑菌率分别为73.2%和72.7%。

表2 抑菌活性试验结果

病原菌	抑菌率/%	病原菌	抑菌率/%
黄瓜枯萎病菌	44.4	西瓜炭疽病菌	39.5
苹果轮纹病菌	73.2	小麦赤霉病菌	72.7
小麦纹枯病菌	38.4	辣椒疫霉病菌	38.1
玉米小斑病菌	48.8	水稻纹枯病菌	37.9

#### 4 结论

以1,8-萘二甲酸酐、乙醇胺为起始原料,经由甲基磺酰氯酯化、CDI取代等3步反应得到目标化合物。其结构经元素分析和<sup>1</sup>H NMR确证,并对小麦种子进行了发芽、生根试验和抑菌活性试验。在不同浓度下,目标化合物对小麦种子发芽、生根和茎秆生长均具有促进作用,且随着目标化合物浓度的增加,促进率呈现先增加后降低的趋势。当质量浓度为30 mg/L时,其促进效果最佳,发芽促进率为30.6%,主根促进率为16.5%,侧根促进率为24.7%,茎高促进率为28.5%,明显优于对照药剂胺鲜酯和清水。质量浓度为100 mg/L时,目标化合物对苹果轮纹病菌和小麦赤霉病菌的抑制效果突出,抑菌率分别为73.2%和72.7%。

目标化合物合成方法简单,成本较低,结构和性状稳定,该化合物保留了萘二甲酰亚胺结构,引入了咪唑结构,能促进小麦种子萌发、生根,并兼有抑菌作用,具有一定的开发应用潜力。

#### 参考文献

[1] 周欣欣,张宏军,白孟卿,等.植物生长调节剂产业发展现状及前

景[J].农药科学与管理,2017,38(11):14-20.

[2] Kaur R, Singh K, Deol J S, et al. Possibilities of Improving Performance of Direct Seeded Rice Using Plant Growth Regulators: A Review [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences India Section B—Biological Sciences, 2015, 85 (4): 909-922.

[3] Gopikrishna P, Meher N, Iyer P K. Functional 1,8-Naphthalimide AIE/AIEEgens: Recent Advances and Prospects [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2018,10(15): 12081-12111.

[4] Wu D, Shen Y, Chen J, et al. Naphthalimide-Modified Near-Infrared Cyanine Dye with a Large Stokes Shift and Its Application in Bioimaging [J]. Chinese Chemical Letters, 2017, 28 (10): 1979-1982.

[5] 黄春艳,王宇,李静,等.萘二甲酰亚胺咪唑乙烟酸对油菜药害的效果和解毒机理初报 [J].中国油料作物学报,2014,36(3): 398-403.

[6] 王明慧,许良忠,田朝瑜,等.一种萘二甲酰亚胺取代2,4-二氯肉桂酸乙酯类化合物及其应用:ZL,201710018080.7 [P]. 2017-01-10.

[7] 张英,杨松,宋宝安,等.苯并咪唑类化合物杀菌活性的研究进展 [J].农药,2008,47(3): 164-170.

[8] 乔琳,侯红敏,朱爱东,等.咪唑胺在小麦田中的残留消解与膳食风险评估 [J].现代农药,2015,14(3): 43-46.

[9] Altieri G, Genovese F, Tauriello A, et al. Effectiveness of Thin Film Application of Imazalil Fungicide on Decay Control of Tarocco Orange Fruit [J]. Biosystems Engineering, 2016, 151: 399-408.

[10] 欧阳贵,夏沙,李燕华,等.邻苯二甲酰亚胺-咪唑盐杂合物的合成及生物活性研究 [J].云南大学学报:自然科学版,2017,39(5): 844-850.

[11] 中华人民共和国农业部. NY/T 1156.2—2006 农药室内生物测定试验准则 杀菌剂 第2部分:抑制病原真菌菌丝生长试验 平皿法 [S].北京:中国农业出版社,2006.

[12] 杨永贵,孟司奇,祁之秋,等.2-噻唑酰氨基环己烷基磺酰胺的合成与杀菌活性 [J].农药学报,2018,20(3): 287-293.

(责任编辑:石凌波)

## 氯氟醚菌唑和 Inpyrfluxam 有望获准美国登记

美国环保署农药项目办公室(OPP)计划今年内批准巴斯夫杀菌剂氯氟醚菌唑和美国Valent公司(住友化学子公司)杀菌剂inpyrfluxam的登记申请。

氯氟醚菌唑(mefentrifluconazole,商品名Revysol)为三唑类杀菌剂,其作用机理为阻止麦角甾醇的生物合成,抑制细胞生长,最终导致细胞膜破裂。其此次登记用于谷物、豆类、甜菜、马铃薯、油菜籽、核果、仁果、柑橘类水果和木本坚果,玉米、谷物和大豆等种子处理,草坪和观赏植物。此外,巴斯夫还计划申请登记氯氟醚菌唑的复配产品(氯氟醚菌唑+吡唑醚菌酯,商品名F500)和三元复配产品(氯氟醚菌唑+吡唑醚菌酯+氟苯吡菌胺),用于玉米、豆类、马铃薯、甜菜、油菜籽、花生和柑橘类水果。

Inpyrfluxam此次申请登记的2个单剂产品商品名分别为S-2399 2.84(悬浮剂)和S-2339 3.2(悬浮种衣剂)。S-2399 2.84用于玉米、大豆、水稻、花生、甜菜和苹果,S-2339 3.2用于谷物、豆类、油菜籽和甜菜等种子处理。美国Valent公司计划申请登记三元复配产品——V-10417悬浮种衣剂(inpyrfluxam+噻唑菌胺+甲霜灵),用于豆类蔬菜(豇豆和豌豆除外)种子处理。

(王晓岚译自《AGROW》)