

· 研究论文 ·

1-异丙基-3-酰基-5-甲氧基苯并咪唑酮 衍生物的合成及抑菌活性

甘新琪^{**1}, 黄军海^{**2}, 魏少鹏¹, 姬志勤^{*1}

(1. 西北农林科技大学 植物保护学院, 陕西 杨凌 712100;

2. 上海医药工业研究院, 上海 200040)

摘要:以 4-甲氧基-2-硝基苯胺(**1**)为起始原料,经烷基化、硝基还原和环化反应制得中间体 1-异丙基-5-甲氧基苯并咪唑酮(**4**),再经 *N*-酰化反应得到 24 个 1-异丙基-3-酰基-5-甲氧基苯并咪唑酮衍生物(**5a~5x**),通过核磁共振氢谱及元素分析对其结构进行了表征。初步抑菌活性测定结果表明,所有目标化合物对番茄灰霉病菌 *Botrytis cinerea* 的孢子萌发均有不同程度的抑制作用,其中 **5i** (2-乙基丁酰基衍生物)和 **5q** (2-甲基苯甲酰基衍生物)活性最高,在 50 $\mu\text{g/mL}$ 时的抑制率分别为 95.9% 和 93.4%。

关键词: 苯并咪唑酮; 酰胺衍生物; 合成; 抑菌活性

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7303.2013.06.05

中图分类号: Q965; O626.23

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2013)06-0629-06

Synthesis and antifungal activity of 1-isopropyl-3-acyl-5-methoxy-benzimidazolone derivatives

GAN Xinqi^{**1}, HUANG Junhai^{**2}, WEI Shaopeng¹, JI Zhiqin^{*1}

(1. College of Plant Protection, Northwest A&F University, Yangling 712100, Shaanxi Province, China;

2. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200040, China)

Abstract: The intermediate 1-isopropyl-5-methoxy-benzimidazolone (**4**) was prepared starting from 4-methoxy-2-nitroaniline (**1**) via alkylation, reduction of nitro group and cyclization reactions, and twenty-four benzimidazolone derivatives (**5a~5x**) were finally obtained by *N*-acylation with a variety of acyl groups. The structures of the new synthesized derivatives were confirmed by ¹H NMR and elemental analysis. Antifungal activity tests indicated that all of the title compounds exhibited variable inhibitory activity against the spore germination of *Botrytis cinerea*, and the inhibition rates of the most potential compounds **5i** and **5q** at the concentration of 50 $\mu\text{g/mL}$ were 95.9% and 93.4%, respectively.

Key words: benzimidazolone; amide derivatives; synthesis; antifungal activity

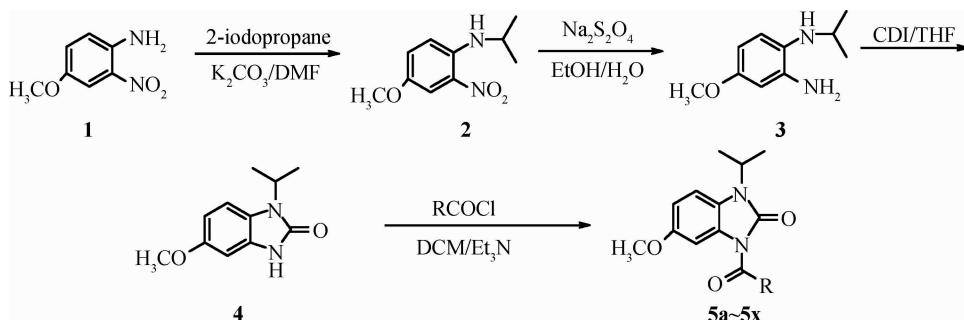
收稿日期: 2013-09-06; 修回日期: 2013-10-11.

作者简介: ** 甘新琪, 男, 硕士研究生; ** 黄军海, 并列第一作者 (Co-first author), 男, 博士, **E-mail:** 358486867@qq.com; * 姬志勤, 通信作者 (Author for correspondence), 男, 副研究员, 硕士生导师, 主要从事天然产物化学研究, **E-mail:** jizhiqin@nwsuaf.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31371973, 31301700); 陕西省自然科学基金资助项目 (2013JQ3003); 中央高校基本科研业务费专项 (QN2013009).

苯并咪唑酮(又称2-羟基苯并咪唑)衍生物,具有抗人类免疫缺陷病毒(HIV)^[1]、抗旋毛虫病(antitrichinellosis)^[2]、镇痛^[3]、抗肿瘤^[4]及抗菌^[5-6]等多种药理活性^[7-12],是当今药物筛选领域的一个研究热点。近年来,本课题组研究报道了苯并咪唑酮酰胺衍生物的合成及抑菌活性,从中筛选到了多个对细菌和植物病原真菌具有广谱抑菌活性的化合物^[13-15]。为了进一步研究苯并咪唑酮酰胺衍生物

的构效关系,特别是探明在分子骨架的苯环上引入取代基后对活性的影响,笔者以4-甲氧基-2-硝基苯胺为原料,经过烷基化、硝基还原和环化反应,制得了在苯并咪唑酮5-位引入甲氧基取代基的中间体,最终合成了24个1-异丙基-3-酰基-5-甲氧基苯并咪唑酮衍生物,其合成路线见 Scheme 1。采用抑制孢子萌发法。评价了目标化合物对番茄灰霉病菌的抑菌活性。



Scheme 1

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

WPR 熔点仪(温度未校正,上海精科仪器有限公司);Bruker Avance III 核磁共振仪(瑞士 Bruker BioSpin 公司)(以 TMS 为内标,CDCl₃ 为溶剂);Vairo EL 型元素分析仪(德国 Elementar 元素分析系统公司)。

反应中所用二氯甲烷(DCM)和四氢呋喃(THF)经氯化钙干燥,*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)和三乙胺(Et₃N)经氢氧化钾干燥,其余试剂均为市售分析纯;柱层析硅胶(48~75 μm),青岛海洋化工厂生产;对照药剂咪菌酯(azoxystrobin)原药,纯度98%,上虞颖泰精细化工有限公司生产。

1.2 化合物的合成

1.2.1 *N*-异丙基-4-甲氧基-2-硝基苯胺(2)的合成

在干燥的100 mL 梨形瓶中,依次加入4.14 g 碳酸钾(30 mmol)和20 mL DMF,室温下搅拌40 min后加入4-甲氧基-2-硝基苯胺1.68 g(10 mmol)和碘代异丙烷2.04 g(12 mmol),室温搅拌24 h,以 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$ 为展开剂,薄层层析(TLC)监测至反应结束。向梨形瓶中加入50 mL 冰水,用乙酸乙酯萃取(50 mL × 3),合并有机相,经无水硫酸钠干燥,硅胶柱层析 $[V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=6:1]$ 纯化得黄色晶体 *N*-异丙基-4-甲氧基-

2-硝基苯胺(2,1.85 g,产率88%),m. p.:75~77 °C(文献值^[16]:76~79 °C)。

1.2.2 *N*-异丙基-4-甲氧基-邻苯二胺(3)的合成

在100 mL 三口瓶中依次加入化合物2(1.68 g, 8 mmol)、10 mL 乙醇和30 mL 水,加热至回流后,缓慢滴加20 mL 连二亚硫酸钠(Na₂S₂O₄)(4.18 g, 24 mmol)水溶液。回流搅拌0.5 h后停止加热,待溶液冷却至室温,用乙酸乙酯萃取(30 mL × 3),合并有机相,经无水硫酸钠干燥、浓缩得褐色油状物(3,1.37 g,产率95%)。

1.2.3 1-异丙基-5-甲氧基-苯并咪唑酮(4)的合成

参照文献方法^[16]制备,产率92%,m. p. 149~151 °C(文献值^[16]产率91%,m. p. 150~153 °C)。

1.2.4 化合物5a~5x的合成通法 参照文献

[15]报道的类似化合物的合成方法制备。以5a为例:向100 mL 梨形瓶中加入0.206 g(1 mmol)化合物4和20 mL 干燥的二氯甲烷,搅拌溶解后加入0.3 mL 三乙胺,0~5 °C下缓慢滴加乙酰氯(0.094 g, 1.2 mmol,溶于适量二氯甲烷)溶液。滴加完毕,待体系缓慢恢复至室温后继续反应2 h,TLC跟踪 $[V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=5:1]$ 至原料反应完毕。依次用20 mL 饱和碳酸氢钠、水和饱和盐水各洗涤3次,无水硫酸钠干燥。硅胶柱层析纯化 $[V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=7:1]$ 得白色结晶0.178 g,收率72%,m. p. 124.3~125.9 °C。按照相同方法合成其

余化合物 **5b** ~ **5x**。

1.3 抑菌活性测定

供试番茄灰霉病菌 *Botrytis cinerea*, 由西北农林科技大学农药研究所提供。

采用《农药室内生物测定试验准则》中的凹玻片法^[17]测定目标化合物在 50 μg/mL 下对番茄灰霉病菌的抑菌活性。称取 1 ~ 2 mg 待测化合物, 用二甲基亚砜 (DMSO) 溶解并配制成质量浓度为 10 mg/mL 的母液, 备用。以 5.0 μg/mL 的甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂嘧菌酯为对照药剂。

2 结果与讨论

2.1 化合物的合成与表征

2.1.1 化合物 **2** 和 **3** 的合成 文献[16]中报道, 以 4-甲氧基-2-硝基苯胺为原料, 在甲苯溶液中通过 2,2-二甲氧基丙烷/三氟乙酸和硼酸-吡啶混合体

系, 对 4-甲氧基-2-硝基苯胺进行还原胺化, 获得化合物 **2**, 产率为 98%; 化合物 **2** 在乙醇-氢氧化钠水溶液中用锌粉还原获得化合物 **3**, 产率为 94%^[16]。为了简化反应步骤, 本研究采用在碳酸钾存在下以 DMF 为溶剂, 碘代异丙烷为烷基化试剂, 室温下反应, 也以较高产率获得了化合物 **2** (产率 88%); 将化合物 **2** 在乙醇-水溶液中用连二亚硫酸钠还原获得了化合物 **3** (产率 95%)。

2.1.2 目标化合物 **5a** ~ **5x** 的合成 以 4-甲氧基-2-硝基苯胺为起始原料, 经 *N*-烷基化、还原、关环反应制得 1-异丙基-5-甲氧基苯并咪唑酮 (**4**), 再经 *N*-酰化反应得到 24 个新的 1-异丙基-3-酰基-5-甲氧基苯并咪唑酮衍生物 (**5a** ~ **5x**), 包括 15 个脂肪酰基衍生物和 9 个芳香酰基衍生物, 通过 ¹H NMR 和元素分析对其结构进行了表征。其理化数据和元素分析数据见表 1, 核磁数据见表 2。

表 1 目标化合物的理化数据和元素分析数据
Table 1 Physico-chemical and elemental analysis data of target compounds

化合物 Compd.	R	熔点 m. p. /℃	收率 Yield/%	分子式 Formula	元素分析(计算值) Elemental analysis(Calcd.) /%		
					C	H	N
5a	CH ₃	124.3 ~ 125.9	72	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃	62.85(62.89)	6.55(6.50)	11.24(11.28)
5b	CH ₂ Cl	182.3 ~ 184.3	69	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	55.00(55.23)	5.77(5.35)	9.45(9.91)
5c	<i>p</i> -OCH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	87.2 ~ 88.9	67	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄	67.67(67.78)	6.32(6.26)	7.81(7.90)
5d	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ OCH ₂	150.5 ~ 152.3	63	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ O ₄	61.02(60.88)	4.99(5.11)	7.32(7.37)
5e	CH ₃ CH ₂	149.3 ~ 151.7	79	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃	63.95(64.10)	7.02(6.92)	10.14(10.68)
5f	<i>cyclo</i> -C ₃ H ₅	74.3 ~ 75.1	77	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃	65.14(65.68)	6.79(6.61)	10.35(10.21)
5g	CH ₃ CHBr	—	75	C ₁₃ H ₁₇ N ₂ O ₃	49.01(49.28)	5.35(5.02)	8.47(8.21)
5h	CH ₃ CH ₂ CH ₂	134.4 ~ 135.6	68	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	64.87(65.20)	7.65(7.30)	10.33(10.14)
5i	(CH ₃ CH ₂) ₂ CH	56.3 ~ 17.9	78	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃	66.67(67.08)	8.32(7.95)	9.01(9.20)
5j	CH ₃ CH ₂ (C ₆ H ₅)CH	65.2 ~ 67.0	71	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃	71.34(71.57)	7.15(6.86)	7.37(7.95)
5k	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	60.4 ~ 61.8	80	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃	66.01(66.18)	7.79(7.64)	9.33(9.65)
5l	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂	61.5 ~ 62.5	67	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃	66.78(67.08)	8.44(7.95)	9.37(9.20)
5m	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₂	64.3 ~ 65.7	74	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃	67.35(67.08)	7.44(7.95)	9.58(9.20)
5n	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₂	196.6 ~ 198.2	77	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₃	67.77(67.90)	8.59(8.23)	9.14(8.80)
5o	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH ₂	—	70	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₃	68.97(68.65)	8.10(8.49)	8.55(8.43)
5p	C ₆ H ₅	69.8 ~ 70.9	75	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃	69.72(69.66)	6.01(5.85)	9.45(9.03)
5q	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	62.3 ~ 63.7	59	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃	70.10(70.35)	6.47(6.21)	8.52(8.64)
5r	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	55.4 ~ 56.8	65	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃	70.49(70.35)	6.01(6.21)	8.88(8.64)
5s	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	99.4 ~ 101.9	61	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃	70.97(70.35)	6.38(6.21)	8.02(8.64)
5t	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	—	70	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₃	62.89(62.70)	4.52(4.97)	8.39(8.12)
5u	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	90.3 ~ 91.7	67	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₃	62.12(62.70)	5.33(4.97)	7.95(8.12)
5v	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	87.8 ~ 89.9	69	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₃	63.09(62.70)	4.58(4.97)	7.81(8.12)
5w	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	176.3 ~ 177.9	74	C ₁₈ H ₁₇ FN ₂ O ₃	66.17(65.84)	5.01(5.22)	8.94(8.53)
5x	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	129.6 ~ 131.8	75	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₅	60.99(60.84)	4.53(4.82)	12.04(11.83)

表 2 目标化合物的¹H NMR 数据(CDCl₃, 500 MHz)
Table 2 ¹H NMR data of target compounds(CDCl₃, 500 MHz)

化合物 Compd.	¹ H NMR, δ _H
5a	1. 53(d, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 2. 74(s, 3H, CH ₃), 3. 82(s, 3H, OCH ₃), 4. 66 ~ 4. 68(m, 1H, CH), 6. 78(dd, <i>J</i> = 2. 4, 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 00(d, <i>J</i> = 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 92(d, <i>J</i> = 2. 4 Hz, 1H, Ph).
5b	1. 54(d, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 3. 83(s, 3H, OCH ₃), 4. 63 ~ 4. 65(m, 1H, CH), 4. 98(s, 2H, CH ₂), 6. 81(dd, <i>J</i> = 2. 4, 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 03(d, <i>J</i> = 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 92(d, <i>J</i> = 2. 4 Hz, 1H, Ph).
5c	1. 54(d, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 3. 77(s, 3H, OCH ₃), 3. 82(s, 3H, OCH ₃), 4. 47(s, 2H, CH ₂), 4. 66 ~ 4. 73(m, 1H, CH), 6. 78(dd, <i>J</i> = 2. 4, 8. 8 Hz, 1H, Ph), 6. 89(d, <i>J</i> = 8. 8 Hz, 2H, Ph), 7. 00(d, <i>J</i> = 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 28(d, <i>J</i> = 8. 8 Hz, 2H, Ph), 7. 92(d, <i>J</i> = 2. 4 Hz, 1H, Ph).
5d	1. 57(d, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 3. 82(s, 3H, OCH ₃), 4. 64 ~ 4. 70(m, 1H, CH), 5. 42(s, 2H, OCH ₂), 6. 82(dd, <i>J</i> = 2. 4, 8. 8 Hz, 1H, Ph), 6. 93(d, <i>J</i> = 8. 8 Hz, 2H, Ph), 7. 03(d, <i>J</i> = 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 24(d, <i>J</i> = 8. 8 Hz, 2H, Ph), 7. 92(d, <i>J</i> = 2. 4 Hz, 1H, Ph).
5e	1. 26(t, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 3H, CH ₃), 1. 52(d, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 3. 18(q, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 2H, CH ₂), 3. 82(s, 3H, OCH ₃), 4. 63 ~ 4. 69(m, 1H, CH), 6. 78(dd, <i>J</i> = 2. 4, 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 00(d, <i>J</i> = 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 95(d, <i>J</i> = 2. 4 Hz, 1H, Ph).
5f	1. 07 ~ 1. 10(m, 2H, CH ₂), 1. 25 ~ 1. 28(m, 2H, CH ₂), 1. 54(d, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 3. 52 ~ 3. 57(m, 1H, CH), 3. 80(s, 3H, OCH ₃), 4. 67 ~ 4. 70(m, 1H, CH), 6. 75(dd, <i>J</i> = 2. 4, 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 00(d, <i>J</i> = 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 87(d, <i>J</i> = 2. 4 Hz, 1H, Ph).
5g	1. 56(d, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 1. 96(d, <i>J</i> = 6. 8 Hz, 3H, CH ₃), 3. 85(s, 3H, OCH ₃), 4. 68 ~ 4. 72(m, 1H, CH), 6. 16(q, <i>J</i> = 6. 8 Hz, 1H, CH), 6. 82(dd, <i>J</i> = 2. 4, 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 05(d, <i>J</i> = 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 93(d, <i>J</i> = 2. 4 Hz, 1H, Ph).
5h	1. 04(t, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 3H, CH ₃), 1. 52(d, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 1. 77 ~ 1. 82(m, 2H, CH ₂), 3. 17(t, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 2H, CH ₂), 3. 82(s, 3H, OCH ₃), 4. 62 ~ 4. 69(m, 1H, CH), 6. 77(dd, <i>J</i> = 2. 4, 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 00(d, <i>J</i> = 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 95(d, <i>J</i> = 2. 4 Hz, 1H, Ph).
5i	0. 96(t, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 6H, 2CH ₃), 1. 52(d, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 1. 61 ~ 1. 66(m, 3H, CH ₂ , CH), 1. 80 ~ 1. 87(m, 2H, CH ₂), 3. 82(s, 3H, OCH ₃), 4. 67 ~ 4. 70(m, 1H, CH), 6. 78(dd, <i>J</i> = 2. 4, 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 00(d, <i>J</i> = 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 97(d, <i>J</i> = 2. 4 Hz, 1H, Ph).
5j	0. 94(t, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 3H, CH ₃), 1. 50(d, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 1. 92 ~ 2. 24(m, 2H, CH ₂), 3. 82(s, 3H, OCH ₃), 4. 64 ~ 4. 67(m, 1H, CH), 5. 32(t, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 2H, CH ₂), 6. 73(dd, <i>J</i> = 2. 4, 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 00(d, <i>J</i> = 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 23 ~ 7. 48(m, 4H, Ph), 7. 96(d, <i>J</i> = 2. 4 Hz, 1H, Ph).
5k	0. 96(t, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 3H, CH ₃), 1. 42 ~ 1. 46(m, 2H, CH ₂), 1. 52(d, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 1. 73 ~ 1. 76(m, 2H, CH ₂), 3. 17(t, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 2H, CH ₂), 3. 82(s, 3H, OCH ₃), 4. 62 ~ 4. 69(m, 1H, CH), 6. 76(dd, <i>J</i> = 2. 4, 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 00(d, <i>J</i> = 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 94(d, <i>J</i> = 2. 4 Hz, 1H, Ph).
5l	0. 97(d, <i>J</i> = 6. 4 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 1. 54(d, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 1. 65 ~ 1. 72(m, 3H, CH ₂ , CH), 3. 19(t, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 2H, CH ₂), 3. 82(s, 3H, OCH ₃), 4. 65 ~ 4. 69(m, 1H, CH), 6. 78(dd, <i>J</i> = 2. 4, 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 00(d, <i>J</i> = 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 94(d, <i>J</i> = 2. 4 Hz, 1H, Ph).
5m	0. 92(t, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 3H, CH ₃), 1. 38 ~ 1. 40(m, 4H, 2 × CH ₂), 1. 54(d, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 1. 75 ~ 1. 78(m, 2H, CH ₂), 3. 17(t, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 2H, CH ₂), 3. 82(s, 3H, OCH ₃), 4. 64 ~ 4. 67(m, 1H, CH), 6. 78(dd, <i>J</i> = 2. 4, 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 00(d, <i>J</i> = 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 94(d, <i>J</i> = 2. 4 Hz, 1H, Ph).
5n	0. 89(t, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 3H, CH ₃), 1. 31 ~ 1. 44(m, 6H, 3 × CH ₂), 1. 54(d, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 1. 75 ~ 1. 78(m, 2H, CH ₂), 3. 17(t, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 2H, CH ₂), 3. 82(s, 3H, OCH ₃), 4. 64 ~ 4. 69(m, 1H, CH), 6. 78(dd, <i>J</i> = 2. 4, 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 00(d, <i>J</i> = 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 94(d, <i>J</i> = 2. 4 Hz, 1H, Ph).
5o	0. 88(t, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 3H, CH ₃), 1. 24 ~ 1. 42(m, 8H, 4 × CH ₂), 1. 54(d, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 1. 75 ~ 1. 78(m, 2H, CH ₂), 3. 17(t, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 2H, CH ₂), 3. 82(s, 3H, OCH ₃), 4. 63 ~ 4. 70(m, 1H, CH), 6. 78(dd, <i>J</i> = 2. 4, 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 00(d, <i>J</i> = 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 94(d, <i>J</i> = 2. 4 Hz, 1H, Ph).
5p	1. 54(d, <i>J</i> = 7. 2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 3. 82(s, 3H, OCH ₃), 4. 63 ~ 4. 69(m, 1H, CH), 6. 67(dd, <i>J</i> = 2. 4, 8. 8 Hz, 1H, Ph), 6. 79(d, <i>J</i> = 2. 4 Hz, 1H, Ph), 7. 07(d, <i>J</i> = 8. 8 Hz, 1H, Ph), 7. 46 ~ 7. 64(m, 4H, Ph), 8. 13(d, <i>J</i> = 2. 4 Hz, 1H, Ph).

表 2(续) Table 2(Continued)

化合物 Compd.	¹ H NMR, δ _H
5q	1.54(d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 2.39(s, 3H, CH ₃), 3.81(s, 3H, OCH ₃), 4.56 ~ 4.60(m, 1H, CH), 6.68(dd, <i>J</i> = 2.4, 8.8 Hz, 1H, Ph), 7.00(d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H, Ph), 7.37 ~ 7.47(m, 4H, Ph), 7.92(d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H, Ph).
5r	1.54(d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 2.42(s, 3H, CH ₃), 3.82(s, 3H, OCH ₃), 4.70 ~ 4.73(m, 1H, CH), 6.65(dd, <i>J</i> = 2.4, 8.8 Hz, 1H, Ph), 7.00(d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H, Ph), 7.34 ~ 7.43(m, 4H, Ph), 7.92(d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H, Ph).
5s	1.52(d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 2.43(s, 3H, CH ₃), 3.83(s, 3H, OCH ₃), 4.58 ~ 4.62(m, 1H, CH), 6.78(dd, <i>J</i> = 2.4, 8.8 Hz, 1H, Ph), 7.04(d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H, Ph), 7.26 ~ 7.29(m, 2H, Ph), 7.59 ~ 7.61(m, 1H, Ph), 7.68 ~ 7.70(m, 1H, Ph), 8.01(d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H, Ph).
5t	1.50(d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 3.87(s, 3H, OCH ₃), 4.55 ~ 4.59(m, 1H, CH), 6.83(dd, <i>J</i> = 2.4, 8.8 Hz, 1H, Ph), 7.05(d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H, Ph), 7.40 ~ 7.48(m, 4H, Ph), 7.96(d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H, Ph).
5u	1.54(d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 3.81(s, 3H, OCH ₃), 4.70 ~ 4.73(m, 1H, CH), 6.67(dd, <i>J</i> = 2.4, 8.8 Hz, 1H, Ph), 6.78(d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H, Ph), 7.07(d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H, Ph), 7.42(t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, Ph), 7.56(dd, <i>J</i> = 2.4, 8.0 Hz, 1H, Ph), 8.01(d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H, Ph), 8.11(d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H, Ph).
5v	1.52(d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 3.84(s, 3H, OCH ₃), 4.56 ~ 4.60(m, 1H, CH), 6.78(dd, <i>J</i> = 2.4, 8.8 Hz, 1H, Ph), 7.07(d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H, Ph), 7.44 ~ 7.46(m, 2H, Ph), 7.63(d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H, Ph), 7.69 ~ 7.72(m, 2H, Ph).
5w	1.50(d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 3.84(s, 3H, OCH ₃), 4.56 ~ 4.60(m, 1H, CH), 6.79(dd, <i>J</i> = 2.4, 8.8 Hz, 1H, Ph), 7.04(d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H, Ph), 7.44 ~ 7.46(m, 2H, Ph), 7.63(d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H, Ph), 8.03 ~ 8.08(m, 2H, Ph).
5x	1.50(d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H, 2 × CH ₃), 3.86(s, 3H, OCH ₃), 4.53 ~ 4.56(m, 1H, CH), 6.83(dd, <i>J</i> = 2.4, 8.8 Hz, 1H, Ph), 7.06(d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H, Ph), 7.76(d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H, Ph), 7.84 ~ 7.86(m, 2H, Ph), 8.32 ~ 8.34(m, 2H, Ph).

2.2 化合物的抑菌活性

结果(表 3)表明,所有供试化合物在 50 μg/mL 下对番茄灰霉病菌的孢子萌发均有不同程度的抑制作用,其中 **5i**(2-乙基丁酰基衍生物)和 **5q**(2-甲基苯甲酰基衍生物)的抑菌活性尤为突出,其抑制率

分别为 95.9% 和 93.4%, **5t**(2-氯苯甲酰基衍生物)、**5v**(4-氯苯甲酰基衍生物)和 **5w**(4-氟苯甲酰基衍生物)的抑制作用中等,其抑制率分别为 81.0%、84.3% 和 75.3%。

表 3 目标化合物在 50 μg/mL 下对番茄灰霉病菌的抑菌活性
Table 3 Antifungal activity of target compounds against *B. cinerea* at 50 μg/mL

化合物 Compd.	抑制率 Inhibition rate/%	化合物 Compd.	抑制率 Inhibition rate/%	化合物 Compd.	抑制率 Inhibition rate/%	化合物 Compd.	抑制率 Inhibition rate/%
5a	39.0	5g	50.0	5m	58.7	5s	43.0
5b	45.7	5h	45.9	5n	13.4	5t	81.0
5c	34.5	5i	95.9	5o	28.5	5u	59.5
5d	64.6	5j	45.9	5p	34.9	5v	84.3
5e	45.4	5k	62.8	5q	93.4	5w	75.3
5f	47.7	5l	39.2	5r	32.6	5x	63.0
						咪菌酯 azoxystrobin	97.4

初步的构效关系分析结果表明:芳香酸衍生物的抑菌活性与其苯环上取代基的种类及位置相关,其中供电子效应基团(–CH₃)邻位取代,或吸电子效应基团(–Cl、–F 和 –NO₂)邻位和对位取代时对抑菌活性有利。此外,**5v**、**5w** 和 **5x** 的活性差异表明,同类电子效应的基团其电负性强弱与抑菌活性也有一定的关系。脂肪酸衍生物中仅有 2-乙基丁酸衍生物(**5i**)表现出很强的抑菌活性,其余同系物的抑菌活性均远低于 **5i**,说明该类衍生物的抑菌

活性与脂肪酸碳链长度有很大关系,长度为 4 个碳原子时活性最佳。此外,由于与 **5i** 碳链长度相同或相近的同系物如 **5h** 和 **5k** 的活性均明显低于 **5i**,说明脂肪酸衍生物的抑菌活性还与碳链形状有关,其中支链脂肪酸衍生物的活性优于直链衍生物。

前期报道中,笔者发现 5-甲基取代的苯并咪唑酮中戊酸、4-氯苯氧乙酸和 4-氯苯甲酸衍生物的抑菌活性最高^[8],本研究中将 C-5 位甲基替换为甲氧基后,发现 2-乙基丁酰基(**5i**)和 2-甲苯甲酰基衍生

物(**5q**)的抑菌活性最高。这一研究结果表明,苯并咪唑酮骨架苯环上的取代基对其酰胺衍生物的抑菌活性有明显的影响,这为该类化合物的结构改造及高活性化合物的设计指明了方向。

参考文献(Reference):

- [1] BARRECA M L, RAO A, DE LUCA L, *et al.* Discovery of novel benzimidazolones as potent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors active against wild-type and mutant HIV-1 strains[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(7): 1956 – 1960.
- [2] MAVROVA A T, ANICHINA K K, VUCHEV D I, *et al.* Synthesis and antitrichinellosis activity of some 2-substituted- [1,3] thiazolo [3,2-a] benzimidazol-3 (2H)-ones [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(19): 5550 – 5559.
- [3] NACAK S, DOĞRUEK D S, SAHIN M F. Synthesis and antinociceptive activity of (1-benzyl-2 (3H)-benzimidazol-3-yl) acetic acid derivatives[J]. *Il Farmaco*, 1999, 54(11 – 12): 768 – 772.
- [4] KHODARAHMI G A, CHEN C S, HAKIMELAHI G H, *et al.* Design, synthesis, and cytotoxicity of 4-sulfonamide substituted benzamidobenzimidazolones and an acyl benzimidazolone [J]. *J Iran Chem Soc*, 2005, 2(2): 124 – 134.
- [5] MESSAOUDI S, SANCELME M, POLARD-HOUSSET V, *et al.* Synthesis and biological evaluation of oxindoles and benzimidazolinones derivatives [J]. *Eur J Med Chem*, 2004, 39(5): 453 – 458.
- [6] VIRA J J, PATEL D R, BHIMANI N V, *et al.* Synthesis and biological evaluation of potent benzimidazolone derivatives [J]. *Der Pharma Chemica*, 2010, 2(5): 178 – 183.
- [7] MONFORTE A M, RAO A, LOGOTETA P, *et al.* Novel N₁-substituted 1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-ones as potent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(15): 7429 – 7435.
- [8] PALIN R, CLARK J K, EVANS L, *et al.* Structure-activity relationships and CoMFA of N-3 substituted phenoxypropyl piperidine benzimidazol-2-one analogues as NOP receptor agonists with analgesic properties [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(6): 2829 – 2851.
- [9] BADARAU E, SUZENET F, BOJARSKI A J, *et al.* Benzimidazolone-based serotonin 5-HT_{1A} or 5-HT_{7R} ligands; synthesis and biological evaluation [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(6): 1600 – 1603.
- [10] LIU W G, LAU F, LIU K, *et al.* Benzimidazolones: a new class of selective peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) modulators [J]. *J Med Chem*, 2011, 54(24): 8541 – 8554.
- [11] LEIBROCK J, PRÜCHER H, RAUTENBERG W. EMD 95885, a new eliprodil analogue with higher affinity for the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor [J]. *Pharmazie*, 1997, 52(6): 479 – 480.
- [12] CECCARELLI S M, JAESCHKE G, BUETTELMAHN B, *et al.* Rational design, synthesis, and structure-activity relationship of benzoxazolones; new potent mglu5 receptor antagonists based on the fenobam structure [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(5): 1302 – 1306.
- [13] LI S K, JI Z Q, ZHANG J W, *et al.* Synthesis of 1-acyl-3-isopropenylbenzimidazolone derivatives and their activity against *Botrytis cinerea* [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(5): 2668 – 2672.
- [14] 李方方, 魏少鹏, 宗兆锋, 等. 1-酰基苯并咪唑酮酰胺衍生物的合成及其抗菌活性 [J]. *农药学学报* 2012, 14(6): 597 – 601.
LI Fangfang, WEI Shaopeng, ZONG Zhaofeng, *et al.* Synthesis and antimicrobial activity of 1-acyl benzimidazolone amide derivatives [J]. *Chin J Pestic Sci*, 2012, 14(6): 597 – 601. (in Chinese)
- [15] XU N, YANG C N, GAN X Q, *et al.* Synthesis of 1-isopropyl-3-acyl-5-methyl-benzimidazolone derivatives and their antimicrobial activity [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(4): 6790 – 6804.
- [16] TAPIA I, ALONSO-CIRES L, LÓPEZ-TUDANCA P L, *et al.* 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazole-1-carboxamides with selective affinity for the 5-HT₄ receptor: synthesis and structure-affinity and structure-activity relationships of a new series of partial agonist and antagonist derivatives [J]. *J Med Chem*, 1999, 42(15): 2870 – 2880.
- [17] NY/T 1156. 1—2006. 农药室内生物测定试验准则 [S]. 北京: 中国农业出版社, 2006.
NY/T 1156. 1—2006. Pesticides guidelines for laboratory bioactivity tests [S]. Beijing: China Agriculture Press, 2006. (in Chinese)

(责任编辑: 金淑惠)