



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108314679 B

(45) 授权公告日 2021.06.08

(21) 申请号 201810299371.2

(22) 申请日 2018.03.30

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108314679 A

(43) 申请公布日 2018.07.24

(73) 专利权人 华南理工大学
地址 510640 广东省广州市天河区五山路
381号

(72) 发明人 何道航 文岚

(74) 专利代理机构 广州市华学知识产权代理有
限公司 44245

代理人 宫爱鹏

(51) Int. Cl.

C07D 413/04 (2006.01)

A01N 43/824 (2006.01)

A01P 3/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 102161646 A, 2011.08.24

CN 103450170 A, 2013.12.18

CN 103483328 A, 2014.01.01

宋庆宝 等. 1,3,4-噁二唑类化合物合成及
应用的研究新进展.《浙江化工》.2009,第40卷
(第8期),第17-24页.

Daohang He等.Synthesis, Biological
Evaluation, and Structure-Activity
Relationship Study of Novel Stilbene
Derivatives as Potential Fungicidal
Agents.《J. Agric. Food Chem.》.2016,第63卷
第1370-1377页.

Weilin Jian等.Synthesis, Biological
Evaluation, and Molecular Modeling Studies
of New Oxadiazole-Stilbene Hybrids
against Phytopathogenic Fungi.《Scientific
Reports》.2016,第1-9页.

审查员 付丹

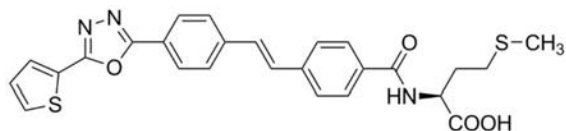
权利要求书1页 说明书5页 附图3页

(54) 发明名称

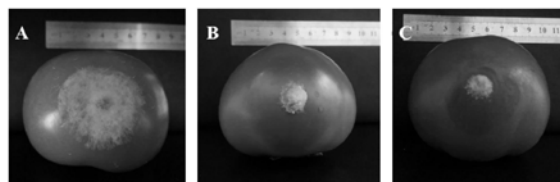
一种含1,3,4-噁二唑环二苯乙烯酰胺杀菌剂及其制备方法和应用

(57) 摘要

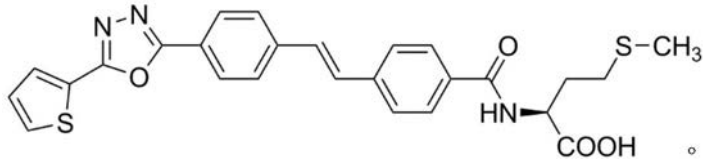
本发明涉及农药学与有机化学领域,公开了一种含1,3,4-噁二唑环二苯乙烯酰胺杀菌剂及其制备方法和应用,该杀菌剂具有式(I)所示的结构。本发明的杀菌剂具有高效低毒的特点,对灰霉菌和炭疽菌有良好的防治效果。



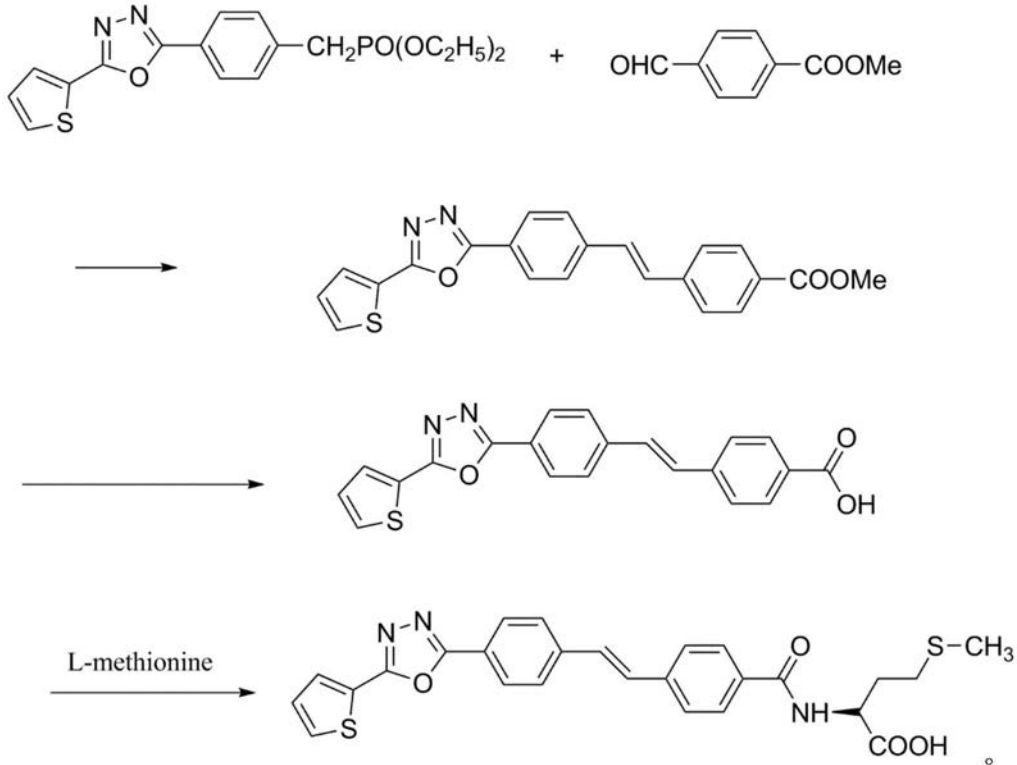
(I)



1. 一种含1,3,4-噁二唑环二苯乙烯酰胺杀菌剂,其特征在于,结构式如下:



2. 权利要求1所述杀菌剂的制备方法,其特征在于,以4-(5-(2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基磷酸二乙酯和对甲酰基苯甲酸甲酯为原料,经Wittig-Hornor反应、酯水解、酰胺化反应制得含1,3,4-噁二唑环二苯乙烯酰胺化合物,步骤如下:



3. 权利要求1所述杀菌剂在制备防治灰霉菌和炭疽菌的农药中的应用。

一种含1,3,4-噁二唑环二苯乙烯酰胺杀菌剂及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及农药学与有机化学领域,具体地,涉及一种含1,3,4-噁二唑环二苯乙烯酰胺化合物及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 在新时期已经商品化或者正在研发的杀菌剂中,杂环化合物在农药及药物设计开发合成过程中备受人们的关注。五元杂环类化合物具有不同的生物活性,广泛应用于医药和农药领域。1,3,4-噁二唑是一类具有广泛生物活性的含氮杂环类活性基团,研究显示,1,3,4-噁二唑具有广泛的生物活性,如抗菌、抗结核、抗炎、抗癌、抗惊厥、镇痛、镇静催眠、麻醉剂和杀虫等活性。此外,有噁二唑活性结构单元的化合物还具有抗癌活性、HIV-1整合酶抑制活性和酪氨酸酶抑制活性。鉴于其结构的独特性和活性的多样性,1,3,4-噁二唑基团已成为医药、农药等领域活性分子的重要构建单元,尤其是在农药杀菌剂中具有广泛的应用。然而,这类杀菌剂因长期使用而产生了严重的抗性。此外,传统的1,3,4-噁二唑基团的合成方法需要较高的温度和脱水剂且生成的副产物不易除去。因此,开发结构新颖、合成过程简单、副产物易分离、减量增效的杀菌剂具有重要意义。

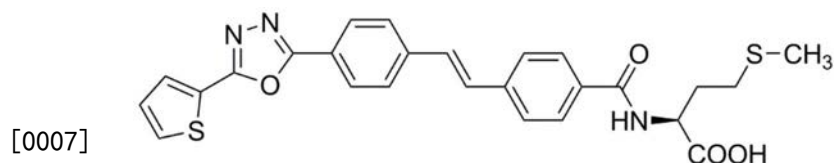
发明内容

[0003] 本发明的目的在于提供一种含1,3,4-噁二唑环二苯乙烯酰胺化合物,该含1,3,4-噁二唑环二苯乙烯酰胺化合物可作为高效低毒的杀菌剂,对灰霉菌和炭疽菌有良好的防治效果。

[0004] 本发明的目的之二在于提供上述化合物的制备方法。

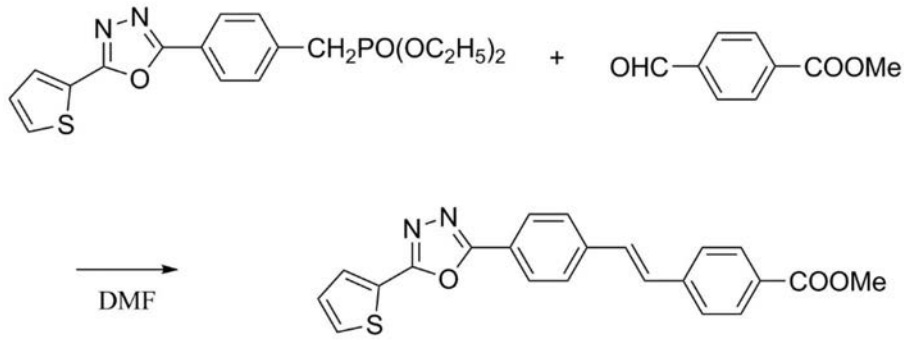
[0005] 本发明的目的之三在于提供上述化合物的应用。

[0006] 为了实现上述目的,一方面,本发明提供一种含1,3,4-噁二唑环二苯乙烯酰胺化合物,该化合物具有式(I)所示的结构,

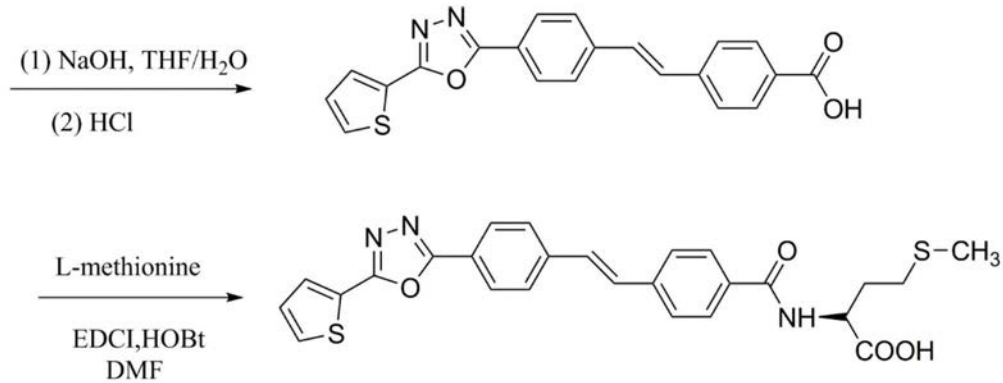


式(I),

[0008] 第二方面,本发明提供一种含1,3,4-噁二唑环二苯乙烯酰胺化合物的制备方法,以4-(5-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基磷酸二乙酯为原料,经Wittig-Hornor反应、酯水解、酰胺化反应制得含1,3,4-噁二唑环二苯乙烯酰胺化合物。该方法具体包括以下步骤:



[0009]



[0010] 第三方面,本发明提供一种本发明所得的含1,3,4-噁二唑环二苯乙烯酰胺化合物以及由本发明的含1,3,4-噁二唑环二苯乙烯酰胺化合物的制备方法制备得到的含1,3,4-噁二唑环二苯乙烯酰胺化合物在防治灰霉菌和炭疽菌中的应用。

[0011] 与现有技术相比,本发明具有如下优点和有益效果:

[0012] 本发明合成了一种含1,3,4-噁二唑环二苯乙烯酰胺化合物。研究表明:该化合物可作为高效低毒的杀菌剂,对灰霉菌和炭疽菌有良好的防治效果。

附图说明

[0013] 图1为含1,3,4-噁二唑环二苯乙烯酰胺化合物的核磁共振氢谱和碳谱图。

[0014] 图2为含1,3,4-噁二唑环二苯乙烯酰胺化合物的高分辨质谱图。

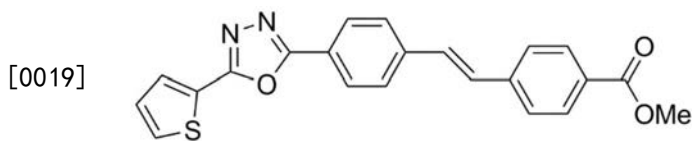
[0015] 图3为含1,3,4-噁二唑环二苯乙烯酰胺化合物对灰霉病菌的体内防治效率,其中(A):空白对照;(B):代森锰锌;(C):化合物I。

具体实施方式

[0016] 下面结合附图,对本发明的具体实施方式进行详细说明。应当理解的是,此处所描述的具体实施方式仅用于说明和解释本发明,并不用于限制本发明。

[0017] 实施例1

[0018] (E)-4-(4-(2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯乙烯基)苯甲酸甲酯的制备

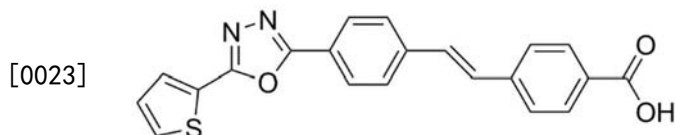


[0020] 将1.13g (3.0mmol) 4-(5-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基磷酸二乙酯和

3.0mmol对甲酰基苯甲酸甲酯溶于20mL N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中,室温反应半小时后,缓慢滴加10mL含0.41g(3.6mmol)叔丁醇钾(t-BuOK)的乙醇溶液,室温继续反应6小时;在混合物中加20mL蒸馏水冷却过滤洗涤,红外干燥,粗产物用二甲基亚砜(DMSO)/水混合溶剂重结晶,得淡黄色固体(E)-4-(4-(2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑)苯乙烯基)苯甲酸甲酯,收率79%。

[0021] 实施例2

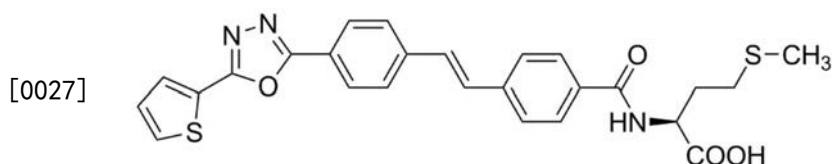
[0022] (E)-4-(4-(2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑)苯乙烯基)苯甲酸的制备



[0024] 将3mmol(E)-4-(4-(2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑)苯乙烯基)苯甲酸甲酯加入40mL 1M氢氧化钠水溶液中,80℃搅拌回流。反应完全后加入10mL的1M盐酸水溶液,反应体系用乙酸乙酯萃取两次,将所得的有机层经无水Na₂SO₄干燥后减压得黄色固体(E)-4-(4-(2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑)苯乙烯基)苯甲酸,收率75.4%。Melting point(mp),333-335℃;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ12.91(s,COOH,1H),8.07(d,J=8.0Hz,Th-H,2H),7.96(d,J=7.5Hz,Ph-H,4H),7.85(d,J=8.1Hz,Ph-H,2H),7.75(d,J=8.0Hz,Ph-H,2H),7.48(s,CH=CH,2H),7.32(t,J=4.3Hz,Th-H,1H);¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆)δ167.46,163.76,160.78,141.38,140.65,132.12,131.00,130.45,130.29,130.24,130.18,129.20,128.05,127.49,127.27,124.76,122.67;HRMS(ESI),m/z calcd for C₂₁H₁₅N₂O₃S[M+H]⁺375.0798;found,375.0793。

[0025] 实施例3

[0026] (E)-(4-(2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯乙烯基)苯甲酰基)-L-甲硫氨酸的制备



[0028] 将0.374g(1mmol)(E)-4-(4-(2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑)苯乙烯基)苯甲酸溶于15mL DMF中,依次加入0.135g(1mmol)1-羟基苯并三唑(HOBt)、0.192g(1mmol)1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺(EDCI)室温反应2小时后加入1mmol L-甲硫氨酸,常温搅拌6小时。反应结束后加入30mL蒸馏水,抽滤,用0.5M盐酸溶液/甲醇洗涤。粗产物用无水乙醇/二甲基亚砜(DMSO)混合溶剂重结晶,得黄色固体(E)-(4-(2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯乙烯基)苯甲酰基)-L-甲硫氨酸,收率61.5%。Melting point(mp),228-230℃;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ12.68(s,COOH,0H),8.66(d,J=7.7Hz,CONH,1H),8.09(d,J=8.0Hz,Th-H,2H),7.99-7.93(m,Ph-H,4H),7.87(d,J=8.1Hz,Ph-H,2H),7.76(d,J=8.0Hz,Ph-H,2H),7.50(s,CH=CH,2H),7.33(t,J=4.4Hz,Th-H,1H),4.56(q,J=7.5Hz,CH,1H),2.59(td,J=13.1,6.1Hz,CH₂,2H),2.09(d,J=11.2Hz,CH₂,CH₃,5H);¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆)δ173.95,166.65,163.79,160.78,140.81,140.04,133.63,132.14,131.02,130.47,129.54,129.22,128.47,127.97,127.51,127.04,124.77,122.55,52.17,30.77,30.63,

15.07.HRMS (ESI), m/z calcd for $C_{26}H_{23}NaN_3O_4S_2$ $[M+Na]^+$ 528.1022; found, 528.1028.

[0029] 另外, 实施例3所制备的含1,3,4-噁二唑环二苯乙烯酰胺化合物的核磁表征如图1, 高分辨质谱如图2。

[0030] 实施例4

[0031] 本测试例用于说明对照药剂、本发明所制备的含1,3,4-噁二唑环二苯乙烯酰胺化合物I对灰霉菌和炭疽菌的体外抑制活性。

[0032] 本测试例中的试验靶标为灰霉菌和炭疽菌。

[0033] 实验方法: 在土豆葡萄糖琼脂培养基(成分为酶400mL培养基含土豆80g, 葡萄糖8g, 琼脂7g)中分别加入一定量的待测药液, 以得到各个药剂浓度分别为200、100、50、25、12.5、6.25 μ g/mL。将直径为5mm的菌饼接种于该固体培养基上。25 $^{\circ}$ C恒温培养5天后根据每浓度的抑制率计算 EC_{50} 值。每处理重复三次。

[0034] 表1

序号	灰霉菌抑制率 (%, 200 μ g/mL)	炭疽菌抑制率 (%, 200 μ g/mL)	灰霉菌 EC_{50} (μ g/mL)	炭疽菌 EC_{50} (μ g/mL)
I	72.1	48.3	126.7	211.4
代森锰锌	69.1	45.3	137.4	247.9

[0036] 从表1所示的结果可以得知, 本发明的化合物对灰霉菌和炭疽菌均具有优于阳性对照代森锰锌的杀菌活性。

[0037] 实施例5

[0038] 本测试例用于测定实施例3制得的化合物的体内杀菌活性。

[0039] 本测试例中的试验靶标为灰霉菌 (*Botrytis cinerea*)。

[0040] 实验方法: 按照《农药生物活性测定标准操作规范 (SOP)》, 含1,3,4-噁二唑环二苯乙烯酰胺化合物配制成乳油(以下简称EC), 利用以下试验方法(活体测定)评价这些化合物在400mg/L剂量下该试验靶标的杀菌活性。

[0041] 选择两个长势一致的西红柿, 冲洗干净后, 用75酒精喷雾处理后, 将药剂均匀喷洒于西红柿表面, 晾干。用打孔器在西红柿赤道线打出直径为5mm深度为4mm的孔, 将100 μ L 的被测菌种孢子悬浮液注入孔中。将西红柿置于温度为25 $^{\circ}$ C, 湿度为95%的培养箱中, 培养5天。待对照充分发病后用卡尺计量每个接种点病灶直径, 计算防治效果。实施例3以及阳性对照代森锰锌对该试验靶标普筛结果如下表2所示。

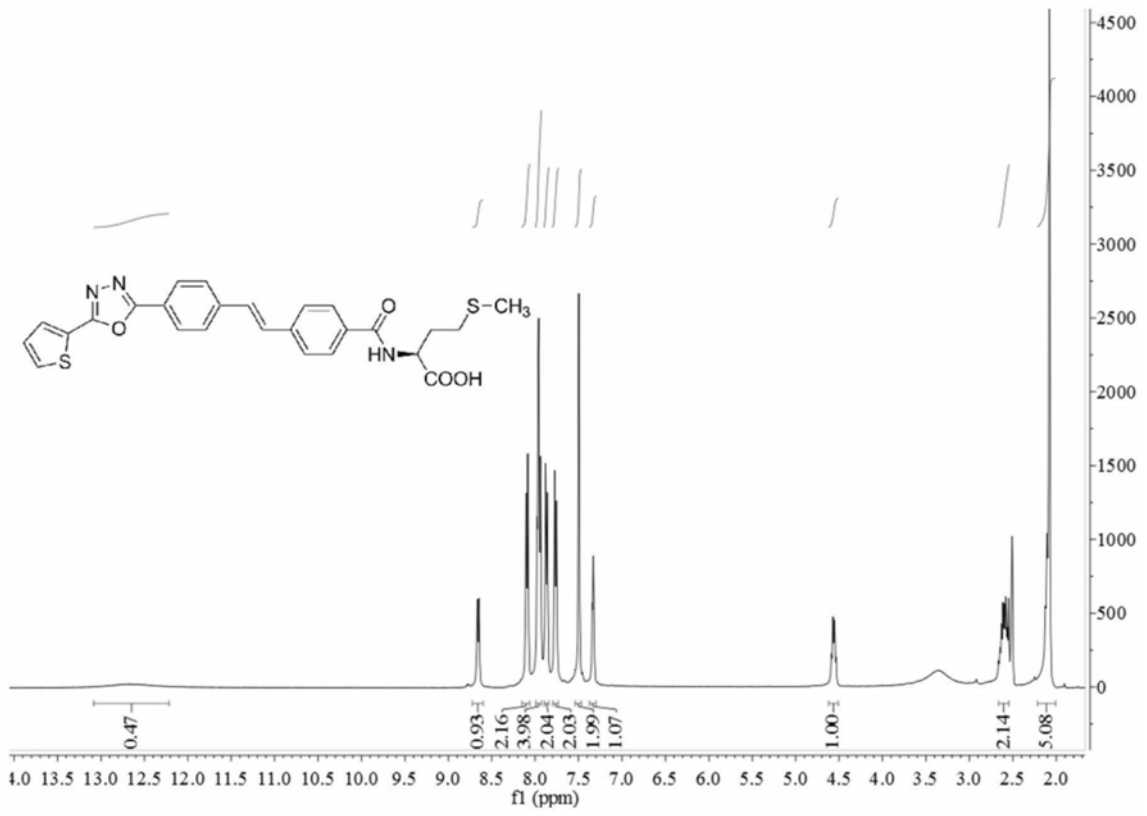
[0042] 表2

序号	浓度 (mg/L)	对灰霉菌的防治效果 (%)
I	400	59.1%
代森锰锌	400	55.8%

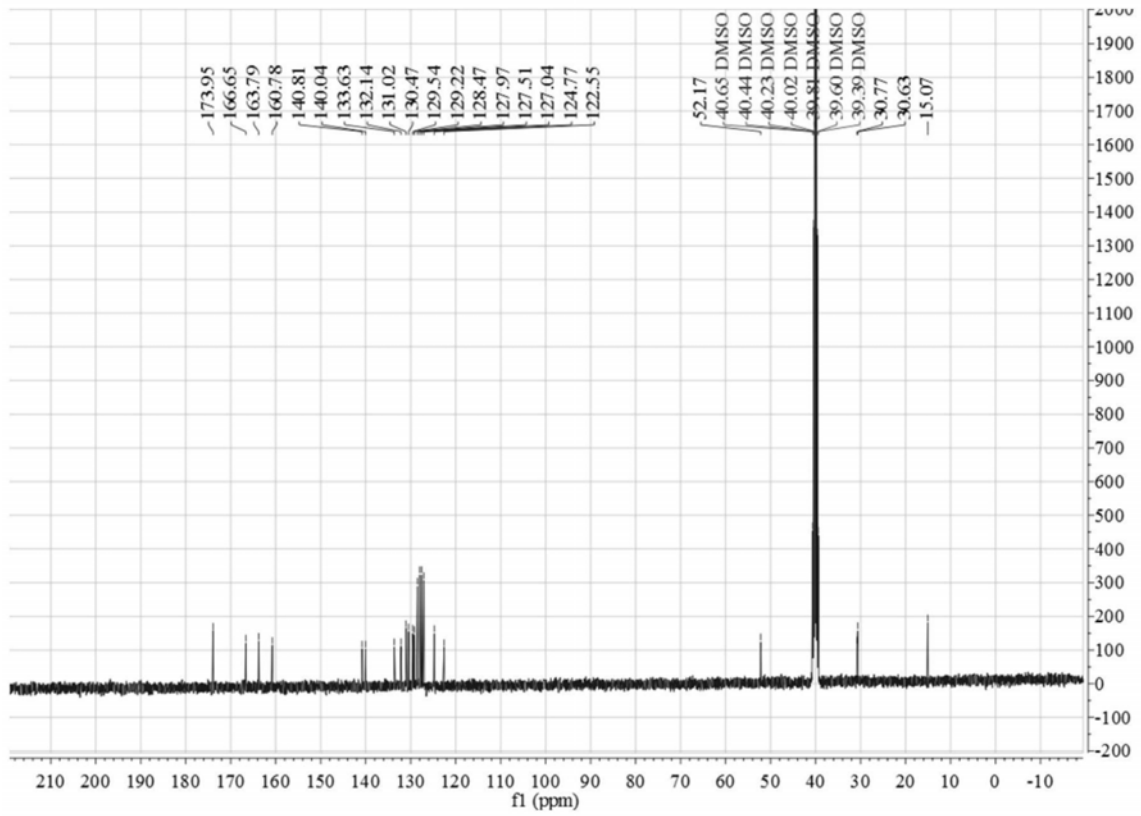
[0044] 试验结果如图3, 结合图3和表2可以看出, 在400mg/L浓度下, 本发明的化合物对灰霉菌有优于阳性对照的防治效果, 对灰霉菌的防治效果达到59.1%, 为通过进一步结构优化发现更高活性的化合物奠定了良好的基础。

[0045] 以上详细描述了本发明的优选实施方式。本发明并不限于上述实施方式中的具体细节, 在本发明的技术构思范围内, 可以对本发明的技术方案进行多种简单变型, 这些简单

变型均属于本发明的保护范围。



(a)



(b)

图1

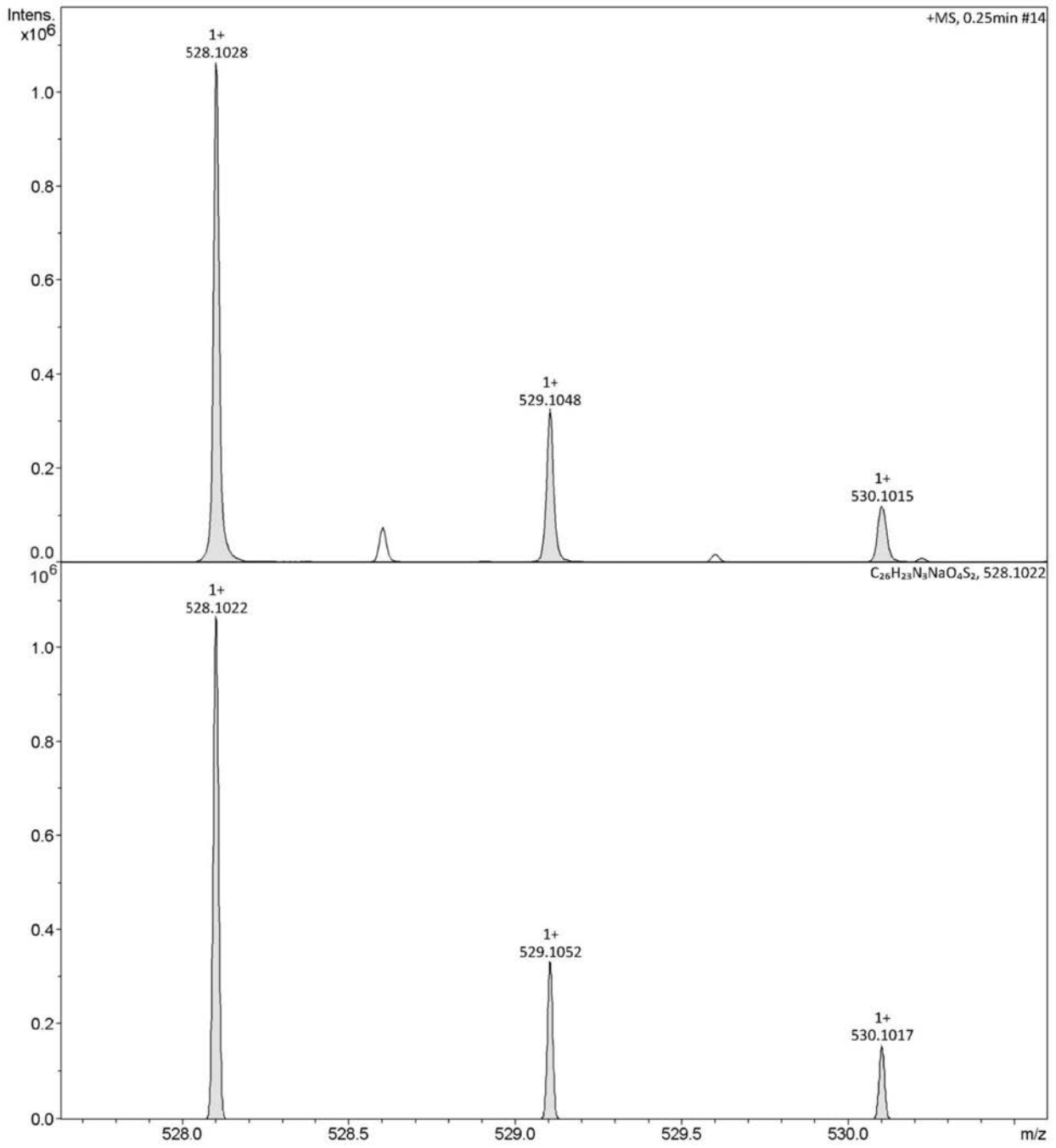


图2

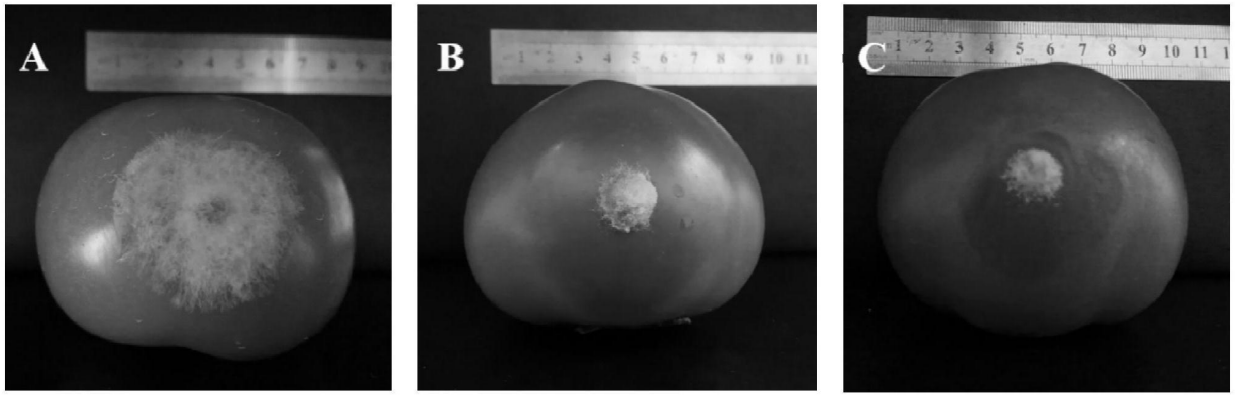


图3