

· 研究简报 ·

# 4-甲基-2-(1*H*-吡唑-1-基)-噻唑-5-甲酰胺类化合物的合成及杀菌活性

许天明\*, 郑志文, 窆花妮, 胡伟群, 姚 魏

(浙江省化工研究院, 杭州 310023)

**摘要:**以 4-甲基-2-(1*H*-吡唑-1-基)-噻唑-5-甲酰氯为原料, 与取代胺作用制得 10 个结构新颖的 4-甲基-2-吡唑基-噻唑甲酰胺类化合物, 利用 <sup>1</sup>H NMR 和 MS 对其结构进行了表征。盆栽法试验结果表明, 在 500 mg/L 质量浓度下, 部分化合物对黄瓜霜霉病和黄瓜白粉病的相对防效达 100%, 对黄瓜灰霉病的防效达 85%。

**关键词:**噻唑甲酰胺; 吡唑; 合成; 杀菌活性

DOI 10.3969/j.issn.1008-7303.2009.04.17

中图分类号: O626.2

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2009)04-0503-04

## Synthesis and Fungicidal Activity of 4-Methyl-2-(1*H*-pyrazol-1-yl) thiazole-5-carboxamides

XU Tianming\*, ZHENG Zhiwen, DOU Huani, HU Wei-qun, YAO Wei  
(Zhejiang Chemical Industry Research Institute, Hangzhou 310023, China)

**Abstract** Ten novel title compounds were synthesized from 4-methyl-2-(1*H*-pyrazol-1-yl)-5-thiazole carbonyl chloride with amines. The structures of the compounds were confirmed by MS and <sup>1</sup>H NMR. The results from greenhouse tests showed that the efficacies of some of the title compounds were up to 100% against *Bremia lactuca* and *Sphaerotheca fuliginea* and were up to 85% against *Botrytis cinerea* at 500 mg/mL.

**Key words** thiazole carboxamides; pyrazole; synthesis; fungicidal activity

越来越多的含噻唑环结构的化合物被作为农药新品进行种研究<sup>[1-3]</sup>, 已开发成功的品种如杀菌剂噻氟菌胺(thifluzamide)<sup>[4]</sup>。噻唑菌胺(ethaboxam)<sup>[5]</sup>, 除草剂苯噻草胺(benthiazole)<sup>[6]</sup>, 杀虫剂噻虫胺(clothianidin)<sup>[7]</sup>等。吡唑类化合物也显示出很好的杀菌、杀虫及除草活性<sup>[8-10]</sup>。鉴于含噻唑环和含吡唑环化合物具有广泛的生物活性, 笔者在噻唑类化合物的结构中引进了吡唑环, 设计合成了 10 个结构新颖的 4-甲基-2-(1*H*-吡唑-1-基)-

噻唑-5-甲酰胺类化合物, 并进行了生物活性测定。目标化合物合成路线见 Scheme 1。

### 1 合成试验

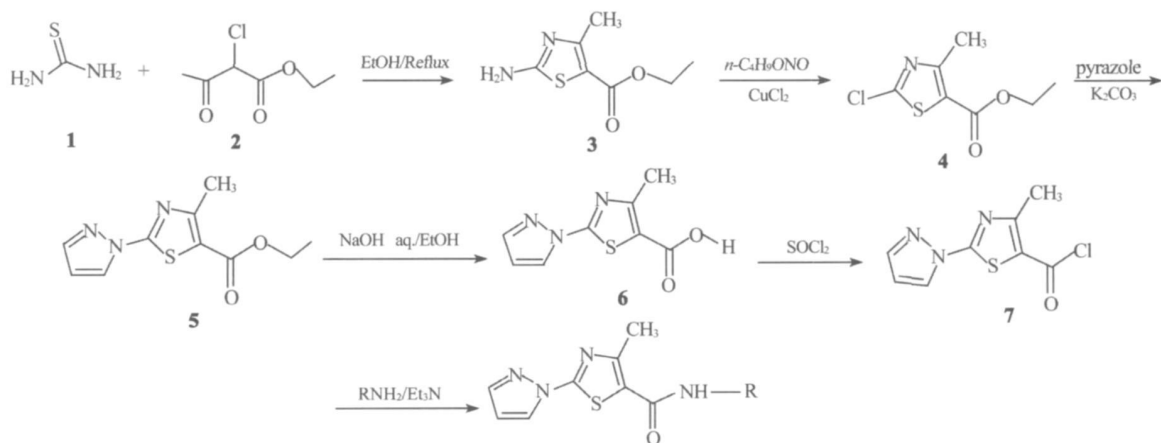
#### 1.1 仪器与试剂

WRS-1A 型数字熔点仪(温度未校正), Varian-400 型核磁共振仪; LCQ-Advantage 质谱仪。正丁醇亚硝酸酯<sup>[11]</sup>和 2-氯乙酰乙酸乙酯<sup>[12]</sup>

收稿日期: 2009-05-08; 修回日期: 2009-08-03。

作者简介: \* 许天明(1975-), 男, 浙江仙居人, 通讯作者(Author for correspondence), 高级工程师, 主要从事新农药合成研究。联系电话: 0571-85226855-3809; E-mail: xtmx@tm.com

基金项目: 浙江省自然科学基金(Y3080068)。



ZJ-1 ~ ZJ-10

Scheme 1

为自制,其它试剂为分析纯或化学纯。

## 1.2 化合物的合成

1.2.1 2-氨基-4-甲基-噻唑-5-羧酸乙酯 (3)的合成 参照文献 [13]的方法进行。收率 70%, m. p 176~177 °C。

1.2.2 2-氯-4-甲基-噻唑-5-羧酸乙酯 (4)的合成 参考文献 [14]的方法。将 93 g (0.50 mol)化合物 3和 135.0 g (1.0 mol)氯化铜加入到 500 mL 乙腈中,冷却至 0 °C 后慢慢滴入 77.25 g (0.75 mol)正丁醇亚硝酸酯,约 3 h 滴完,室温搅拌过夜。将反应液加入到 3 mol/L 的盐酸溶液中,用乙醚 500 mL × 2 萃取,无水硫酸钠干燥,脱溶,得浅黄色固体 (4) 90.1 g,收率 89%, m. p 50.0~51.3 °C (文献值<sup>[14]</sup>:收率 41%, m. p 50.2~51.5 °C)。

1.2.3 2-吡唑基-4-甲基-噻唑-5-羧酸乙酯 (5)的合成 将 20.5 g (0.1 mol) 化合物 4 13.8 g (0.1 mol)碳酸钾和 6.8 g (0.1 mol)吡唑加入到 100 mL DMF 中,在氮气保护下加热至 120 °C 反应 8 h 硅胶薄层层析(展开剂,乙酸乙酯-石油醚 = 3:1,体积比)跟踪至反应完全。将反应液倒入 500 mL 水中,用乙醚 500 mL × 2 萃取,无水硫酸钠干燥,脱溶,残留物用硅胶柱层析提纯(淋洗液,乙酸乙酯-石油醚 = 1:3,体积比),得白色固体 (5) 13.6 g 收率 60%。m. p 99.1~102 °C。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ 1.38 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.70 (s, 3H, thiazolyl-CH<sub>3</sub>), 3.88 (q, J = 3.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.48 (dd, J = 1.0 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, pyrazolyl-H), 7.73 (d, J = 1.0 Hz, 1H, pyrazolyl-H), 8.33 (d, J = 2.7 Hz, 1H, pyrazolyl-H)。

1.2.4 2-吡唑基-4-甲基-噻唑-5-羧酸 (6)的合成 将 23.7 g (0.1 mol) 化合物 5 氢氧化钠 4.4 g 和 40 mL 水加入到 100 mL 乙醇中,室温反应 5 h 减压蒸出乙醇,残留物倒入 150 mL 水中,用 200 mL 乙醚萃取,水相用浓盐酸中和至 pH 值为 7,过滤,烘干,得白色固体 18.8 g 收率 90%, m. p 250 °C 分解。

1.2.5 2-吡唑基-4-甲基-噻唑-5-甲酰氯 (7)的合成 将 20.9 g (0.1 mol) 化合物 6 加入到 60 mL 二氯亚砷中,加热回流 3 h,蒸出二氯亚砷,得浅黄色液体 20.1 g 不经处理直接用于下一步反应。

1.2.6 目标化合物 (ZJ-1~ZJ-46)的合成通法

将 0.227 g (1 mmol) 化合物 7 和 0.138 g (1 mmol)三乙胺加入到 10 mL 丙酮中,再加入 1 mmol 芳胺,室温搅拌 1 h,过滤,脱溶得固体,用乙酸乙酯-石油醚 (1:5,体积比)重结晶得目标化合物。其理化及质谱数据见表 1。

## 1.3 杀菌活性测定

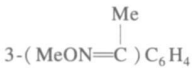


按《国家南方农药创制中心生测标准程序》<sup>[15]</sup>,采用盆栽法对目标化合物进行杀菌活性测定,以 25% 啞菌酯 (azoxystrobin) SC (先正达公司)和 50% 速克灵 (sumilex)可湿性粉剂(日本住友化学工业株式会社生产)为对照药剂,另设空白对照。设 3 次重复。

## 2 结果与讨论

### 2.1 化合物的合成

在合成中间体 4 时,若采用文献 [14]的方法,

表 1 化合物 ZJ 的理化及质谱分析数据  
Table 1 Physical and MS data of compounds ZJ

化合物 Compd.	R	收率 Yield/%	熔点 m. p./°C	质谱, $m/z$ (M+1)
ZJ-1	2,4,6-Me <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	50.3	147.8 ~ 150.0	327
ZJ-2		78.0	123.1 ~ 123.8	356
ZJ-3		90.1	87.2 ~ 88.5	347
ZJ-4	1-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	83.0	161.3 ~ 162.4	335
ZJ-5*		78.3	117.2 ~ 118.4	320
ZJ-6	4-Me C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	35.1	121.3 ~ 122.7	299
ZJ-7	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85.3	119.2 ~ 120.4	319
ZJ-8	4- <i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80.3	80.4 ~ 82.1	327
ZJ-9	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60.4	107.6 ~ 108.9	319
ZJ-10	4-EtC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	66.5	87.4 ~ 89.1	313

注: \* 除化合物 ZJ-5 为浅黄色固体外,其余均为白色晶体。

Note: \* Except ZJ-5 is yellow crystal, appearance of all compounds are white crystal.

表 2 化合物 ZJ 的<sup>1</sup>H NMR 数据  
Table 2 <sup>1</sup>H NMR data of compounds

化合物 Compd.	<sup>1</sup> H NMR(CDC <sub>3</sub> /TMS), δ
ZJ-1	2.25(s, 6H, 2A-CH <sub>3</sub> ), 2.29(s, 3H, A-CH <sub>3</sub> ), 2.73(s, 3H, thiazoly-CH <sub>3</sub> ), 6.51(dd, J = 1.0 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, pyrazoly-H), 6.94(s, 2H, A-H), 7.74(d, J = 1.0 Hz, 1H, pyrazoly-H), 8.35(d, J = 2.5 Hz, 1H, pyrazoly-H)
ZJ-2	2.23(s, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 2.72(s, 3H, thiazoly-CH <sub>3</sub> ), 4.00(s, 3H, =NOCH <sub>3</sub> ), 6.49(dd, J = 0.7 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, pyrazoly-H), 7.35~7.43(m, 2H, A-H), 7.50(s, 1H, CONH), 7.66~7.67(m, 1H, A-H), 7.74(d, J = 0.7 Hz, 1H, pyrazoly-H), 7.78(s, 1H, A-H), 8.32(d, J = 2.0 Hz, 1H, pyrazoly-H)
ZJ-3	1.56(d, J = 6.4 Hz, 3H, CH-CH <sub>3</sub> ), 2.63(s, 3H, thiazoly-CH <sub>3</sub> ), 5.18~5.25(m, 1H, A-CH), 5.87~5.89(d, J = 7.3 Hz, 1H, CONH), 6.48(dd, J = 1.0 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, pyrazoly-H), 7.26~7.34(m, 4H, A-H), 7.71(d, J = 1.0 Hz, 1H, pyrazoly-H), 8.30(d, J = 2.5 Hz, 1H, pyrazoly-H)
ZJ-4	2.76(s, 3H, thiazoly-CH <sub>3</sub> ), 6.51(dd, J = 1.2 Hz, J = 2.4 Hz, 1H, pyrazoly-H), 7.41~7.51(m, 3H, A-H), 7.59(br, 1H, CONH), 7.75(d, J = 1.2 Hz, 1H, pyrazoly-H), 7.79~7.84(m, 3H, A-H), 8.25(s, 1H, A-H), 8.34(d, J = 2.4 Hz, 1H, pyrazoly-H)
ZJ-5	2.80(s, 3H, thiazoly-CH <sub>3</sub> ), 6.51(dd, J = 1.1 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, pyrazoly-H), 7.30~7.33(m, 1H, py-H), 7.76(d, J = 1.1 Hz, 1H, pyrazoly-H), 8.09(br, 1H, CONH), 8.34(d, J = 1.3 Hz, 1H, py-H), 8.36(d, J = 2.7 Hz, 1H, pyrazoly-H), 8.82(q, 1H, py-H)
ZJ-6	2.34(s, 3H, A-CH <sub>3</sub> ), 2.71(s, 3H, thiazoly-CH <sub>3</sub> ), 6.49(dd, J = 1.2 Hz, J = 2.4 Hz, 1H, pyrazoly-H), 7.17(d, J = 8.7 Hz, 2H, A-H), 7.38(br, 1H, CONH), 7.43(d, J = 8.7 Hz, 2H, A-H), 7.74(d, J = 1.2 Hz, 1H, pyrazoly-H), 8.32(d, 1H, J = 2.4 Hz, pyrazoly-H)
ZJ-7	2.71(s, 3H, thiazoly-CH <sub>3</sub> ), 6.50(dd, J = 0.9 Hz, J = 2.1 Hz, 1H, pyrazoly-H), 7.32(d, J = 8.7 Hz, 2H, A-H), 7.42(br, 1H, CONH), 7.50~7.52(d, J = 8.7 Hz, 2H, A-H), 7.74(d, J = 0.9 Hz, 1H, pyrazoly-H), 8.32(d, J = 2.1 Hz, 1H, pyrazoly-H)
ZJ-8	1.23(d, 6H, J = 6.8 Hz, 2CH-CH <sub>3</sub> ), 2.71(s, 3H, thiazoly-CH <sub>3</sub> ), 2.88~2.93(m, 1H, CH-CH <sub>3</sub> ), 6.49(dd, J = 1.3 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, pyrazoly-H), 7.22(d, J = 8.4 Hz, 2H, A-H), 7.41(br, 1H, CONH), 7.45(d, J = 8.4 Hz, 2H, A-H), 7.73(d, J = 1.3 Hz, 1H, pyrazoly-H), 8.32(d, J = 2.5 Hz, 1H, pyrazoly-H)
ZJ-9	2.79(s, 3H, thiazoly-CH <sub>3</sub> ), 6.51(dd, J = 1.1 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, pyrazoly-H), 7.08~7.12(m, 1H, A-H), 7.31~7.35(t, 1H, A-H), 7.42(d, J = 8.0 Hz, 1H, A-H), 7.76(d, J = 1.1 Hz, 1H, pyrazoly-H), 8.09(br, 1H, CONH), 8.34(d, J = 2.5 Hz, 1H, pyrazoly-H), 8.48(d, J = 8.0 Hz, 1H, A-H)
ZJ-10	1.21(t, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 2.64(q, J = 7.8 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> C), 2.72(s, 3H, thiazoly-CH <sub>3</sub> ), 6.50(dd, J = 1.2 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, pyrazoly-H), 7.19(d, J = 8.2 Hz, 2H, A-H), 7.38(br, 1H, CONH), 7.45(d, J = 8.2 Hz, 2H, A-H), 7.74(d, J = 1.2 Hz, 1H, pyrazoly-H), 8.33(d, J = 2.7 Hz, 1H, pyrazoly-H)

收率仅为 41%。笔者对其合成方法进行了改进,用正丁醇亚硝酸酯代替亚硝酸钠作为重氮化试剂,用氯化铜代替浓盐酸作为氯化试剂,用乙腈代替水作为溶剂,收率达 89%。

## 2.2 目标化合物的结构表征

从目标化合物的  $^1\text{H NMR}$  数据(表 2)可见,噻唑环上 4 位甲基由于与噻唑环的共轭效应及磁各向异性作用,化学位移 ( $\delta$ ) 明显向低场移动,出现在  $\delta$  2.70 左右;甲酰胺氮上氢的  $\delta$  出现在 7.50 左右;芳胺上氢的  $\delta$  在 7.00~8.00 之间;吡唑环上

2 位上的氢由于共轭效应  $\delta$  为 8.30 左右,3 位的氢  $\delta$  为 6.50 左右,4 位的氢  $\delta$  为 7.70 左右。

## 2.3 目标化合物的抑菌活性

由测定结果(表 3)可见,部分化合物在 1 000 和 500 mg/L 浓度下对供试菌表现出较高的杀菌活性,如在 500 mg/L 下,化合物 ZJ-1 ZJ-6 ZJ-8 对黄瓜霜霉病菌以及化合物 ZJ-7 对黄瓜白粉病菌的防效达 100%,化合物 ZJ-2 ZJ-3 ZJ-4 ZJ-5 对黄瓜灰霉病菌的防效达 85% 以上。

该类化合物的构效关系还有待进一步研究。

表 3 化合物 ZJ 杀菌活性(防效 %)

Table 3 Fungicidal activity of compounds (Control efficacy %)

化合物 Compd	黄瓜霜霉病菌 <i>B. lactica</i>			黄瓜白粉病菌 <i>S. fulginea</i>			黄瓜灰霉病菌 <i>B. cinerea</i>		
	1 000 mg/L	500 mg/L	200 mg/L	1 000 mg/L	500 mg/L	200 mg/L	1 000 mg/L	500 mg/L	200 mg/L
ZJ-1	100	100	52.9	100	80.0	21.0	80.0	40.0	0.0
ZJ-2	81.0	50.0	20.0	90.1	56.2	20.1	100	86.0	43.4
ZJ-3	75.0	60.1	21.0	100	71.3	0.0	100	90.2	59.3
ZJ-4	100	87.0	0.0	100	65.9	0.0	100	86.0	48.6
ZJ-5	90.1	50.3	0.0	100	78.1	21.0	100	85.7	50.2
ZJ-6	100	100	48.6	100	83.1	30.6	60.8	0.0	0.0
ZJ-7	100	98.5	50.1	100	100	42.0	80.1	0.0	0.0
ZJ-8	100	100	75.0	100	72.3	20.1	50.0	0.0	0.0
ZJ-9	100	72.3	21.0	90.2	50.1	0.0	63.1	30.2	0.0
ZJ-10	90.5	82.1	30.2	82.3	40.4	0.0	68.3	0.0	0.0
25% 啉菌酯 (azoxystrobin SC)			100			100			
50% 速克灵粉剂 (sumilex DP)									60
CK	0	0	0	0	0	0	0	0	0

## 参考文献:

[1] RAPOLD T, SEIFERT G, SENN M. Process for the Manufacture of Thiazoles with Pesticidal Activity. WO 2002034734 [P]. 2002-05-02.

[2] YANAGI A, WATANABE Y, MIHARA J et al. 2-Acylaminothiazole-4-carboxamides. Processes for Preparing them, Insecticidal Compositions Containing them, and their Use as Insecticides for Combating Harmful Insects. WO 2007051560 [P]. 2007-05-10.

[3] IWATAKI I, VAKULENKO A, SAKAMOTO R, et al. Preparation of Insecticidal Perfluoroalkylthiazole Derivatives. US 2005090506 [P]. 2005-04-28.

[4] GERHARD A, GARY P, DHN P, et al. Substituted Thiazoles and their Use as Fungicides. US 5045554 [P]. 1991-09-03.

[5] REW Y, CHO J. 2-Aminothiazolecarboxamide Derivatives. Processes for their Preparation and their Use for Controlling Phytopathogenic Organisms. EP 0639574 [P]. 1995-02-22.

[6] FORESTER H. Azoloxy-carboxylic Acid Amide Compounds and Herbicidal Compositions. US 4645525 [P]. 1987-02-24.

[7] HIDEKI U, KOICHI I. Guanidine Derivatives, their Production and Insecticides. EP 0376279 [P]. 1990-07-04.

[8] LAHM G P, SELBY T P, STEVENSON T M. Arthropodocidal Anthranilamides. WO 2003015519 [P]. 2003-02-27.

[9] MURAKAMI H, MASUZAWA S, TAKI S. Acrylonitrile Compound. JP 2003201280 [P]. 2003-07-18.

[10] KATSUTA H, ISHII S. Process for Preparing 2-Acylthioaminothiophene Derivative and 3-Aminothiophene Derivative. US 6331639 [P]. 2001-09-20.

[11] NOYES W. Butylirite [J]. Org Syn, 1936, 16: 7.

[12] BOEHM E W. 3-Methyloumonol [J]. Org Syn, 1953, 33: 45.

[13] ELANE A, STEVEN D, ROBERT G, et al. Some Aspects of the Chemistry of  $\alpha$ -Thiocyanato- $\beta$ -dicarbonyl Compounds [J]. Tetrahedron, 1994, 50(24): 7253-7264.

[14] LEE L, SCHLEPPIN K F. Synthesis and Reactions of 2-Halo-5-thiazolecarboxylates [J]. J Heterocyclic Chem, 1985, 22: 1621-1630.

[15] HU Wei-qun (胡伟群), ZHU Wei-gang (朱卫刚), CHEN Ding-hua (陈定花), et al. 甲氧基丙烯酸酯类新化合物 ZJ1621 的生物活性 [J]. Chin J Pestic Sci (农药学报), 2007, 9(3): 240-244.

(Ed JN SH)