

• 研究简报 •

新型脞类衍生物的合成及其生物活性

汪 飞², 曹 瑾^{1*}, 袁莉萍¹, 郭庆铭¹, 倪长春¹,
沈 宙¹, 张一宾¹

(1. 上海市农药研究所, 上海 200032; 2 华东理工大学 药学院, 上海 200237)

摘 要: 利用 3-(N-甲基-N-甲氧基氨基)-1-芳基-1-丙酮脞与酰氯反应, 合成了 14 个新型 N-酰基-3-(N-甲基-N-甲氧基氨基)-1-芳基-1-丙酮脞化合物, 其化学结构经 ¹H 核磁共振和元素分析确证。初步的生物活性测试结果表明, 部分化合物在 50 mg/L 时对淡色库蚊 *Culex pipiens pallens* 的致死率为 95% ~ 100%; 化合物 6 在 1 000 mg/L 时对粘虫 *Leucania separata* Wake 的致死率达 100%。

关键词: 酰化反应; 芳基丙酮脞; 合成; 生物活性

中图分类号: O 623. 542

文献标识码: A

文章编号: 1008-7303(2006)02-0176-04

Synthesis and Bioactivity of a Series of Novel Hydrazone Derivatives

WANG Fei², CAO Jin^{1*}, YUAN Liping¹, GUO Qingming¹,
N I Chang-chun¹, SHEN Zhou ZHANG Y ibin¹

(1. Shanghai Pesticide Research Institute, Shanghai 200032, China;

2. East China University of Science and Technology, Pharmaceutical Institute, Shanghai 200237, China)

Abstract In search of novel pesticide compound with high bioactivity, fourteen new N-3-(N-methoxy-N-methylamino)-1-aryl-propylidene-hydrazide derivatives have been designed and synthesized by the reaction of N-[3-hydrazono-propyl]-O-, N-diethylhydroxylamine with different acyl chlorides. Their structures have been confirmed by ¹H NMR and elemental analysis. The preliminary biological activity showed that some compounds possessed insecticidal activities against *Culex pipiens pallens* and *Leucania separata* Wake. The mortality ratio of some compounds against *C. pipiens pallens* coquillett were 95% ~ 100% at concentration of 50 mg/L. The mortality ratio of 6 against *L. separata* was 100% at 1 000 mg/L.

Key words acylation; hydrazone; synthesis; bioactivity

脞基团 (—C=N—N—) 是医药和农药化合物中的重要结构, 不少含脞结构的化合物具有抑菌、消炎止痛、抗肿瘤和治疗肺结核等作用^[1~4]。1973 年杜邦公司首次介绍了某些结构简单的二苯

甲酮脞的杀虫活性, 其后此类化合物引起了众多农药公司与科研工作者的兴趣。含脞结构的化合物作为农药具有制备简单、活性优良、作用谱广、毒性小等优点, 目前已商品化的品种有伏蚊脞

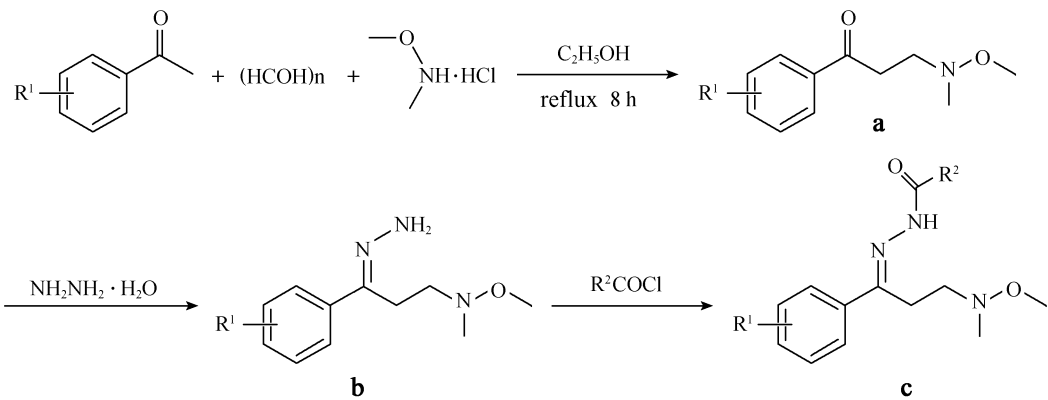
收稿日期: 2005-12-12; 修回日期: 2006-03-27.

作者简介: 汪飞 (1981-), 男, 湖北人, 硕士研究生; * 通讯作者: 曹瑾 (1968-), 女, 上海人, 高级工程师, 主要从事新农药创制研究工作。联系电话: 021-64644052; E-mail: spri@online.sh.cn

基金项目: 国家“十五”科技攻关计划 (2004BA308A22-3); 上海市科技攻关计划 (034319251); 国家重点基础研究发展计划 (“973”计划) 资助项目 (2003CB114401)。

(hydram ethylon)、嘧菌胍 (ferim zone)和氟吡草胍 (diflufenzopyr)等^[5]。作者等曾经制备了取代苯丙酮胍衍生物, 部分具有很好的杀菌活性^[6]。在此基础上保留其基本化学结构, 将其中的胍醚演变为胍进行结构改造, 并通过酰化反应引入烷基、

取代芳基等, 合成了一系列未见文献报道的 N-酰基-3-(N-甲基-N-甲氧基氨基)-1-芳基-1-丙酮胍化合物 (c), 其结构经元素分析和核磁共振氢谱确证, 并初步测试了其生物活性。
合成路线如下:



1 合成实验

1.1 仪器与试剂

Bruker AC200 型核磁共振仪 (TMS 为内标, CDCl₃ 为溶剂); Carloerba EA1110 元素分析仪; WRS-1A 型数字熔点仪 (温度计未经校正); 100~200 目硅胶; 试剂均为化学纯或分析纯。

1.2 化合物的制备

1.2.1 化合物 **a** 和 **b** 的制备 分别参考文献 [7, 8] 方法合成。

1.2.2 目标化合物 **c** 的制备 以 N-环丙酰基-3-(N-甲氧基-N-甲基氨基)-1-(4-叔丁基苯基)-1-丙酮胍 (**c**₁) 的制备为例。

在 100 mL 三口烧瓶中加入 0.79 g (0.003 mol) 3-(N-甲氧基-N-甲基氨基)-1-(4-叔丁基苯基)-1-丙酮胍, 0.30 g (0.003 mol) 三乙胺, 20 mL 二氯甲烷。冰水浴冷却至 0℃, 搅拌下滴加 0.31 g (0.003 mol) 环丙酰氯。室温下搅拌反应 4 h。用 NaCl 饱和溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 减压脱溶, 经柱层析 (石油醚-乙酸乙酯 = 2:1 体积比) 纯化得白色粉末 (**c**₁), mp 129~130℃, 收率 74%。

采用同样的方法制得 **c**₂~**c**₄, 均为白色固体。所有目标化合物的熔点、元素分析和 ¹H NMR 数据分别见表 1 和表 2。

Table 1 Physical constants and elemental analysis data of synthesized compounds **c**

Compound	R ¹	R ²	Mp /℃	Yield (%)	Elemental analysis (Calcd, %)		
					C	H	N
c ₁	4-(t-C ₄ H ₉)-C ₆ H ₄	cyclo-C ₃ H ₅	129~130	74	68.73(68.85)	8.85(8.82)	12.62(12.68)
c ₂	4-(t-C ₄ H ₉)-C ₆ H ₄	p-C ₆ H ₄	136~142	82	65.72(65.74)	7.09(7.02)	10.43(10.45)
c ₃	4-(t-C ₄ H ₉)-C ₆ H ₄	2-furan	104~105	79	67.12(67.20)	7.58(7.61)	11.81(11.76)
c ₄	4-(t-C ₄ H ₉)-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₂ Cl	99~105	72	61.13(61.09)	8.04(7.97)	11.78(11.87)
c ₅	4-(t-C ₄ H ₉)-C ₆ H ₄	o-CF ₃ C ₆ H ₄	101~103	65	63.42(63.43)	6.44(6.48)	9.81(9.65)
c ₆	4-(t-C ₄ H ₉)-C ₆ H ₄	CF ₃	80~81	63	56.79(56.81)	6.70(6.73)	11.75(11.69)
c ₇	2-thiophene	i-C ₃ H ₇	84~85	68	55.13(55.10)	7.51(7.47)	14.80(14.83)
c ₈	4-(t-C ₄ H ₉)-C ₆ H ₄	i-C ₃ H ₇	140~141	71	68.49(68.43)	9.40(9.37)	12.66(12.6)
c ₉	4-(t-C ₄ H ₉)-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	84~85	63	67.62(67.68)	9.14(9.15)	13.09(13.15)

Continued

Compound	R ¹	R ²	Mp /°C	Yield (%)	Elemental analysis(Calcd, %)		
					C	H	N
c ₁₀	2-thiophene	CH ₂ CH ₃	70~71	70	53.50(53.51)	7.15(7.11)	15.49(15.60)
c ₁₁	2-thiophene	p-(t-C ₄ H ₉)-C ₆ H ₄	109~111	58	64.38(64.31)	7.27(7.29)	11.26(11.25)
c ₁₂	2-thiophene	m,p-C ₁₂ H ₆	130~132	52	49.79(49.75)	4.40(4.44)	10.85(10.88)
c ₁₃	4-(C ₂ H ₅ O)-C ₆ H ₄	i-C ₃ H ₇	120~121	80	63.50(63.53)	8.49(8.47)	13.02(13.07)
c ₁₄	3,4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	i-C ₃ H ₇	91~92	73	66.84(66.85)	8.88(8.91)	13.82(13.76)

Table 2 ¹H NMR data of synthesized compounds c

Compound	¹ H NMR(CDCl ₃ /TMS), δ
c ₁	0.89~1.09(m, 4H, 2CH ₂), 1.33[s 9H, C(CH ₃) ₃], 2.62(s 3H, NCH ₃), 2.68~2.73(m, 1H, CH), 2.85~2.94(m, 4H, 2CH ₂), 3.73(s 3H, OCH ₃), 7.45(d 2H, J=8.52 Hz A _H -3, 5), 7.94(d 2H, J=8.52 Hz A _H -2, 6), 9.92(s 1H, NH)
c ₂	1.29[s 9H, C(CH ₃) ₃], 2.08(s 3H, NCH ₃), 2.83~2.86(m, 2H, CH ₂), 3.07~3.13(m, 2H, CH ₂), 3.38(s 3H, OCH ₃), 7.59(d 2H, J=7.88 Hz A _H -3, 5), 7.63(d 2H, J=8.42 Hz A _H -3', 5'), 7.79(d 2H, J=8.42 Hz A _H -2, 6), 7.76(d 2H, J=8.42 Hz A _H -2', 6'), 10.15(s 1H, NH)
c ₃	1.33[s 9H, C(CH ₃) ₃], 2.69(s 3H, NCH ₃), 3.01~3.06(m, 4H, 2CH ₂), 3.63(s 3H, OCH ₃), 6.56~7.44(m, 3H, Furan-H), 7.51(d 2H, J=8.52 Hz A _H -3, 5), 7.78(d 2H, J=8.52 Hz A _H -2, 6), 9.89(s 1H, NH)
c ₄	1.34[s 9H, C(CH ₃) ₃], 3.63(s 3H, NCH ₃), 2.85~2.97(m, 4H, 2CH ₂), 3.28(t J=6.94 Hz 2H, CH ₂ CO), 3.68(s 3H, OCH ₃), 3.91(t J=6.94 Hz 2H, CH ₂ C), 7.43(d 2H, J=8.50 Hz A _H -3, 5), 7.68(d 2H, J=8.50 Hz A _H -2, 6), 10.15(s 1H, NH)
c ₅	1.34[s 9H, C(CH ₃) ₃], 2.69(s 3H, NCH ₃), 3.03~3.05(m, 4H, 2CH ₂), 3.41(s 3H, OCH ₃), 7.43(d 2H, J=7.90 Hz A _H -3, 5), 7.68(d 2H, J=7.90 Hz A _H -2, 6), 7.78~8.16(m, 4H, A _H -2', 3', 4', 6'), 10.15(s 1H, NH)
c ₆	1.34[s 9H, C(CH ₃) ₃], 2.71(s 3H, NCH ₃), 2.64~2.70(m, 2H, CH ₂), 2.83~2.94(m, 2H, CH ₂), 3.60(s 3H, OCH ₃), 7.44(d 2H, J=7.92 Hz A _H -3, 5), 7.74(d 2H, J=7.92 Hz A _H -2, 6), 12.42(s 1H, NH)
c ₇	1.22(d 6H, J=6.38 Hz C(CH ₃) ₂), 2.62(s 3H, NCH ₃), 2.86~2.97(m, 4H, 2CH ₂), 3.47~3.49(m, 1H, CH), 3.68(s 3H, OCH ₃), 7.02(d d 1H, J ₁ =3.42 J ₂ =4.60 Hz ThiopheneH-4), 7.24(d d 1H, J ₁ =3.42 J ₂ =1.23 Hz ThiopheneH-5), 7.31(d d 1H, J ₁ =4.60 J ₂ =1.23 Hz ThiopheneH-3), 9.78(s 1H, NH)
c ₈	1.19(d 6H, J=6.48 Hz C(CH ₃) ₂), 1.31[s 9H, C(CH ₃) ₃], 2.64(s 3H, NCH ₃), 2.83~2.86(m, 2H, CH ₂), 2.91~2.94(m, 2H, CH ₂), 3.63~3.65(m, 1H, CH), 3.69(s 3H, OCH ₃), 7.41(d 2H, J=8.48 Hz A _H -3, 5), 7.69(d 2H, J=8.48 Hz A _H -2, 6), 9.59(s 1H, NH)
c ₉	1.22(t J=6.72 Hz 3H, CH ₃), 1.33[s 9H, C(CH ₃) ₃], 2.61(s 3H, NCH ₃), 2.70~2.82(m, 4H, 2CH ₂), 2.85~2.93(m, 2H, CH ₂ CO), 3.64(s 3H, OCH ₃), 7.41(d 2H, J=8.50 Hz A _H -3, 5), 7.68(d 2H, J=8.50 Hz A _H -2, 6), 9.70(s 1H, NH)
c ₁₀	1.21(t J=6.75 Hz 3H, CH ₃), 2.63(s 3H, NCH ₃), 2.62~2.72(m, 2H, CH ₂), 2.80~2.88(m, 2H, CH ₂), 2.90~2.92(m, 2H, CH ₂ CO), 3.64(s 3H, OCH ₃), 7.02(d d 1H, J ₁ =3.36 J ₂ =4.63 Hz ThiopheneH-4), 7.23(d d J ₁ =3.36 J ₂ =1.21 Hz 1H, ThiopheneH-5), 7.31(d d J ₁ =4.63 J ₂ =1.21 Hz 1H, ThiopheneH-3), 9.84(s 1H, NH)
c ₁₁	1.33[s 9H, C(CH ₃) ₃], 2.67(s 3H, NCH ₃), 2.95~3.09(m, 4H, 2CH ₂), 3.46(s 3H, OCH ₃), 7.03(d d 1H, J ₁ =3.40 J ₂ =4.61 Hz ThiopheneH-4), 7.31(d 2H, J=8.48 Hz A _H -3', 5'), 7.45(d d 1H, J ₁ =3.40 J ₂ =1.21 Hz ThiopheneH-5), 7.49(d d 1H, J ₁ =4.61 J ₂ =1.21, ThiopheneH-3), 7.83(d 2H, J=8.48 Hz A _H -2', 6'), 9.78(s 1H, NH)
c ₁₂	2.66(s 3H, NCH ₃), 2.86~3.01(m, 4H, 2CH ₂), 3.73(s 3H, OCH ₃), 6.97(d d 1H, J ₁ =3.45 J ₂ =4.56 Hz ThiopheneH-4), 7.24(d d 1H, J ₁ =3.45 J ₂ =1.24 Hz ThiopheneH-5), 7.31(d d 1H, J ₁ =4.56 J ₂ =1.24 Hz ThiopheneH-3), 7.33~7.58(m, 3H, A _H -3'5'6'), 9.72(s 1H, NH)
c ₁₃	1.25[d 6H, J=6.49 Hz C(CH ₃) ₂], 1.44(t J=7.42 Hz 3H, CH ₃), 2.62(s 3H, NCH ₃), 2.76~2.93(m, 4H, 2CH ₂), 2.49~2.56(m, 1H, CH), 3.68(s 3H, OCH ₃), 4.09~4.15(m, 2H, CH ₂), 6.89(d 2H, J=8.50 Hz A _H -3, 5), 7.74(d 2H, J=8.50 Hz A _H -2, 6), 9.53(s 1H, NH)
c ₁₄	1.26[d 6H, J=6.52 Hz C(CH ₃) ₂], 2.31(s 6H, 2CH ₃), 2.65(s 3H, NCH ₃), 2.78~2.85(m, 2H, CH ₂), 2.90~2.96(m, 2H, CH ₂), 3.49~3.57(m, 1H, CH), 3.64(s 3H, OCH ₃), 7.17~7.49(m, 3H, A _H -3, 5, 6), 9.60(s 1H, NH)

2 生物活性测定

2.1 杀虫活性

2.1.1 杀淡色库蚊 *Culex pipiens pallens* 活性
参考文献[9]方法测定。

2.1.2 杀粘虫活性 采用国家南方农药创制中心生测标准程序之 SOP-叶片浸渍法测定。从温室剪下 2~4 叶期的玉米植株,在稀释好的药液中充分浸渍 5 s,取出后悬挂在通风柜中;放置 2~3 h 后,剪下 30 mm 左右长的叶段,置于小试管中,每支试管约放 6~8 片叶段。用毛笔取 10 只 3 龄粘虫 *Leucania separata* 幼虫放入试管中,纱布封口,以不含药剂的溶剂为空白对照。以触动虫体不能正常爬行为死亡标准,非正常的个体(爬行不自然、

半死、全死等)均计为死亡个体。

2.2 结果与讨论

该类化合物具有一定的杀虫活性(见表 3),其中化合物 **c₁**、**c₃**、**c₈** 和 **c₉** 在 50 mg/L 时对淡色库蚊的致死率达到 100%, **c₂** 和 **c₆** 达到 95% 以上;化合物 **c₇** 在 1 000 mg/L 时对粘虫的致死率达到 100%。化合物对淡色库蚊的活性与 R¹ 为对叔丁基苯基有关,这符合许多杀虫剂的特点,如吡蚜灵、虫酰肼等;同时 R² 为环丙基或异丙基时,化合物表现出较好的生物活性。

此外,对化合物还进行了杀菌和除草活性的印鉴测试,但均无活性。

Table 3 Effects of compounds **c** on different kinds of insect

Compd	Mortality(%)		Compd	Mortality(%)	
	<i>Culex pipiens pallens</i> [*] (50 mg/L)	<i>Leucania separata</i> ^{**} (1 000 mg/L)		<i>Culex pipiens pallens</i> [*] (50 mg/L)	<i>Leucania separata</i> ^{**} (1 000 mg/L)
c₁	100	0	c₈	100	0
c₂	97.3	0	c₉	100	0
c₃	100	0	c₁₀	0	79.2
c₄	52.5	0	c₁₁	0	0
c₅	87.9	0	c₁₂	0	0
c₆	96.8	0	c₁₃	85.7	0
c₇	0	100	c₁₄	0	50.0

^{*} n = 4 ^{**} n = 3.

致谢: 生物活性部分由国家南方农药创制中心(上海)生测部测定,在此深表谢意!

参考文献:

[1] HUANG Ming-zhi(黄明智), HUANG Ke-long(黄可龙), CHEN Can(陈灿), et al 2-甲硫基-1-苯基乙酮苯甲酰胍类化合物的合成和生物活性[J]. Chin J Pestic Sci(农药学报), 2004, 6(3): 67-70

[2] Loncke C, Brunel JM, Vidal N, et al Synthesis and antifungal activity of cholestero-Hydrazone derivatives[J]. Euro J Med Chem, 2004 (49): 1067-1071

[3] Boger M, Durr D, Gsell L, et al Synthesis and structure-activity relationships of benzophenone hydrazone derivatives with insecticidal activity [J]. Pest Manag Sci, 2001, (57): 191-202

[4] MA Hai-jun(马海军), LI Jie(李捷), JIANG Mu-geng(蒋木庚), et al ω-(1,2,4-三唑-1-基)-乙酰苯-2-基胍类化合物的合成和生物活性[J]. Zhejiang Chem Ind(浙江化工), 2000, 31(Suppl): 24-25.

[5] WU Xia(吴霞), XU Jin(徐进), ZHANG Yi-bin(张一宾). 含

胍结构的农药及其开发方向[J]. Modern Agrochemicals(现代农药), 2004, 3(2): 32-35

[6] YUAN Li-ping(袁莉萍), CHEN Liang(陈亮), SHEN Zhou(沈宙), et al 取代苯丙酮脒衍生物及其制备方法和应用[P]. CN 1640868 A, 2004-01-07.

[7] Kost A N, Ershov V V. Reactions of hydrazine derivatives . Synthesis of pyrazolines by the Mannich reaction [J]. Zhurnal Obshchei Khimii, 1957, 27: 1072-1075

[8] Newkome G R, Fishel D L. Preparation of hydrazones acetophenone hydrazone[J]. Organic Synthesis, 1970, 50: 102-104.

[9] WANG Yuan-guang(王远光), YUAN Li-ping(袁莉萍), CHEN Liang(陈亮), et al 对氯苯丙酮脒衍生物的合成及生物活性[J]. Chin J Pestic Sci(农药学报), 2005, 7(2): 114-118.

(Ed. JN SH)