

· 研究简报 ·

1-吡唑甲酰基-2-芳基酰肼类化合物的合成及生物活性

谭成侠^{*}, 沈德隆¹, 翁建全¹, 孙娜波¹, 欧晓明²

(1. 浙江工业大学 化学工程与材料学院, 浙江 杭州 310032

2. 国家南方农药创制中心 湖南基地 生测部, 湖南 长沙 410007)

摘要: 为了寻求新的含吡唑双酰肼类先导化合物, 用 4-取代-1-甲基-3-乙基-5-吡唑甲酰肼与取代苯甲(乙)酰氯进行缩合反应得到了 10 个 1-吡唑甲酰基-2-芳基酰肼类化合物, 其中 9 个是新化合物, 其结构经 IR, ¹H NMR, MS 和元素分析确证。初步生物活性实验结果表明, 在 25 μg/mL 浓度下, **3b** 和 **3j** 对稻瘟病菌 *Pyricularia oryzae* 的抑制率分别为 51.3% 和 56.1%; 在 1 000 μg/mL 下, **3b** 对粘虫 *Mythimna separata* 的致死率达到 100%。

关键词: 1-吡唑甲酰基-2-芳基酰肼类化合物; 合成; 生物活性

中图分类号: O626.21

文献标识码: A

文章编号: 1008-7303(2006)04-0363-04

Synthesis and Biological Activities of 1-Pyrazol-5'-yl carbonyl -2-substituted benzoylhydrazides

TAN Cheng-xia^{*}, SHEN De-long¹, WENG Jian-quan¹, SUN Na-bo¹, OU Xiao-ming²

(1 College of Chemical Engineering and Materials Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014,

China; 2 Bioassay Department, Hunan Branch of National Southern Pesticide Research Centre, Changsha 410007, China)

Abstract In order to find new lead compounds, 9 novel and one known 1-pyrazol-5'-yl carbonyl-2-substituted benzoylhydrazides were prepared by a condensation reaction of 4-substituted-3-ethyl-1-methyl-5-pyrazole formhydrazide and substituted benzoyl chloride and their structures were confirmed by ¹H NMR, MS, IR and elemental analysis. The preliminary bioassay showed that compounds **3b** and **3j** exhibited 51.3% and 56.1% inhibition rate against *Pyricularia oryzae* at 500 μg/mL, respectively. **3b** showed excellent fatality rate (100%) against *Mythimna separata* at 1 000 μg/mL.

Key words 1-pyrazol-5'-yl carbonyl-2-substituted benzoylhydrazides; synthesis; biological activities

二芳酰基肼类化合物是蜕皮激素类似物, 对环境安全, 是理想的害物综合防治药剂之一^[1,2]。在新农药创制方面, 对吡唑环的研究一直是世界各国研究人员关注的热点, 如日本尼桑化学工业公司的 Akira 研究小组在开发除草剂方面对吡唑衍生物进行了研究, 并获得了活性较高的吡唑衍

生物先导化合物^[3]; 尼桑化学工业公司的 Hiroshi 研究小组在杀螨剂、杀虫剂、杀菌剂及除草剂方面对吡唑衍生物进行了研究, 发现吡唑与 1,2,4-三唑的衍生物具有良好的生物活性^[4]; 日本 Nihon Nohyaku 公司也在除草剂方面对吡唑衍生物进行了研究并找到了理想的吡唑先导化合物^[5]。为了

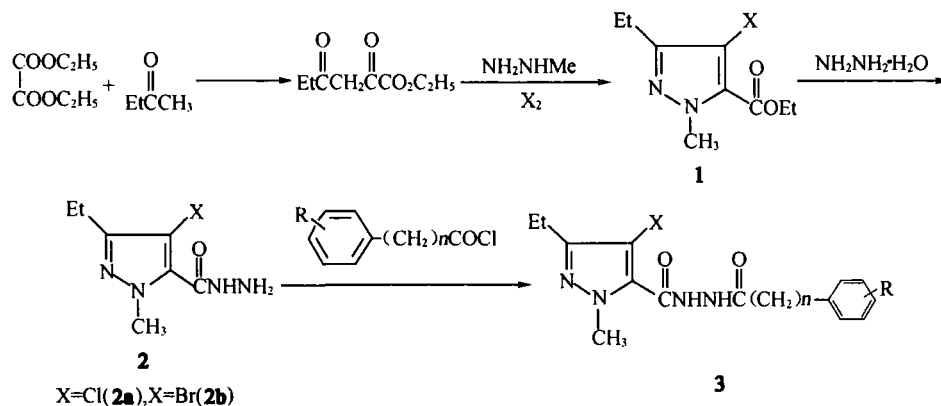
收稿日期: 2006-08-03; 修回日期: 2006-10-30.

作者简介: * 谭成侠 (1972-), 男, 通讯作者, 博士, 副研究员, 从事新农药研究与开发工作. 联系电话: 0571-88320508 E-mail: tanchengxia@zjut.edu.cn

基金项目: 浙江省教育厅资助项目 (20030145).

寻找新的具有生物活性的化合物,笔者采用亚活性基团拼接的方法将吡唑环引入到二芳酰肼类化合物中,通过 4-取代-1-甲基-3-乙基-5-吡唑甲酰肼

与取代芳基甲(乙)酰肼进行缩合反应得到 1-吡唑甲酰基-2-芳基酰肼类化合物。合成路线如下:



1 实验部分

1.1 仪器与药品

Carloerba EA 1110 元素分析仪; Bruker vector 22 红外光谱仪; HP 5989B 型质谱仪; Bruker Avance 400 DMX 核磁共振仪 (TMS 为内标, 溶剂用 $\text{DMSO}-d_6$); X-4 型数字显示熔点测定仪 (温度计未校正)。试剂均为分析纯; 化合物 **1** 参考文献 [6] 方法合成。

1.2 1-甲基-3-乙基-4-氯(溴)-5-吡唑甲酰肼 (**2a**, **2b**) 的合成

2a 的合成 参考文献 [7] 方法, 得到白色针状晶体, 产率 82%, 熔点 $129 \sim 131^\circ\text{C}$ (文献值, 熔点 $128 \sim 129^\circ\text{C}$)。

2b 的合成 将 52.2 g (0.2 mol) 1-甲基-3-乙基-4-溴-5-吡唑甲酰肼 (**1**) 溶于乙醇中, 在搅拌下滴加 47.6 g (0.95 mol) 8% 的水合肼, 回流反应 3 h, 缓慢降至室温, 析出大量白色固体, 过滤, 乙醇重结晶得到白色针状晶体 40.5 g (**2b**)。产率 82%, 熔点 $128 \sim 130^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ 1.21 (3H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, CH_2CH_3), 2.60 (2H, q, $J = 7.6 \text{ Hz}$, CH_2CH_3), 3.93 (3H, s, NCH_3), 4.08 (2H, s, NH-NH_2), 7.93 (1H, s, NHNH_2); IR (KBr) $\nu_{\text{CO}}/\text{cm}^{-1}$: 1688。

1.3 取代苯甲(乙)酰肼合成通法

将 20 mmol 取代苯甲(乙)酸和 200 mmol 氯化亚砷加入到 100 mL 三口烧瓶中, 在搅拌下回流反应 3 h, 反应结束, 减压浓缩, 得浅黄色透明液体, 不经提纯待用。

1.4 目标化合物 (**3**) 的合成

将 5 mmol 化合物 **2** 溶于 20 mL 氯仿中, 加入 6 mmol 三乙胺, 冰浴冷却下滴加 10 mL 含取代苯甲(乙)酰肼的氯仿溶液, 30 min 滴毕, 冰浴下反应 20 h。反应液用稀盐酸洗涤至中性, 氯仿萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 乙酸乙酯和石油醚重结晶, 得到白色晶体, 即为 1-(1-甲基-3-乙基-4-取代-5-吡唑甲酰基)-2-取代苯(苄)基羰基酰肼 (**3**)。

1.5 生物活性测定

用含毒培养基法^[8]测定了目标化合物在 $25 \mu\text{g/mL}$ 下对稻瘟病菌 *Pyricularia oryzae*、小麦赤霉病菌 *Gibberella zeae*、辣椒疫霉病菌 *Phytophthora capsici* 和黄瓜灰霉病菌 *Botrytis cinerea* 等的杀菌活性; 采用离体叶片培养法^[8]测定其在 $500 \mu\text{g/mL}$ 下对稻纹枯病菌 *Rhizoctonia solani* 的杀菌活性; 采用盆栽法^[8]测定了目标化合物在 $500 \mu\text{g/mL}$ 对油菜菌核病菌 *Sclerotinia sclerotium* 和小麦白粉病菌 *Blumeria graminis* 等的杀菌活性; 采用 Potter 喷雾法^[8]测试了化合物在 1000 mg/L 下对粘虫 *Mythimna separata* 的杀虫活性。

2 结果与讨论

2.1 化合物的结构解析

化合物 **3** 的元素分析数据见表 1, MS、IR 和 $^1\text{H NMR}$ 数据见表 2。

在化合物 **3** 中两个氮上氢的化学位移在 9.0 以上的低场, 这可能是由于这两个氢分别与两个羰基形成了氢键所致 (如图 1)。

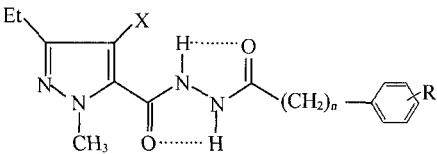
Table 1 Physical constants and elemental analysis of compounds **3**

Compd.	X	n	R	Formula	M p/ °C	Yield (%)	Elementary analysis(Calcd %)		
							C	H	N
3a	Cl	0	3-CH ₃	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₄ O ₂	178~180	50	55.97(56.16)	5.54(5.34)	17.52(17.47)
3b	Cl	0	3-NO ₂	C ₁₄ H ₁₄ ClN ₅ O ₄	232~234	52	47.64(47.8)	4.00(4.01)	19.84(19.91)
3c	Cl	0	H	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₄ O ₂	149~151	54	54.87(54.82)	4.98(4.93)	18.09(18.26)
3d	Cl	1	H	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₄ O ₂	206~208	58	56.08(56.17)	5.30(5.34)	17.42(17.47)
3e	Cl	0	2-Cl	C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₂	186~188	54	49.13(49.28)	4.11(4.14)	18.34(16.42)
3f	Br	0	3-CH ₃	C ₁₅ H ₁₇ BrN ₄ O ₂	183~185	51	49.13(49.33)	4.60(4.69)	15.21(15.34)
3g	Br	0	3-NO ₂	C ₁₄ H ₁₄ BrN ₅ O ₄	207~208	50	42.57(42.44)	3.62(3.56)	17.72(17.68)
3h	Br	0	H	C ₁₄ H ₁₅ BrN ₄ O ₂	186~188	52	47.80(47.88)	4.27(4.31)	15.86(15.95)
3i	Br	1	H	C ₁₅ H ₁₇ BrN ₄ O ₂	215~217	56	49.25(49.33)	4.61(4.69)	15.29(15.34)
3j	Br	0	2-Cl	C ₁₄ H ₁₅ BrClN ₄ O ₂	194~195	55	43.46(43.60)	4.60(2.66)	14.48(14.53)

* It is known compound.

Table 2 MS, IR and ¹H NMR data of compounds **3**

Compd.	M ⁺ (%)	R		¹ H NMR, δ
		$\nu_{(C=O)}$ /cm ⁻¹		
3a	320(3.07)	1651	1.26(3H, t, J = 8.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 2.40(3H, s, Ph-CH ₃), 2.65(2H, q, J = 8.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 4.12(3H, s, NCH ₃), 7.32~7.69(4H, m, Ph-H), 9.21(1H, d, J = 3.75 Hz, PyCONHNH), 9.63(1H, d, J = 3.75 Hz, PyCONHNH)	
3b	351(4.28)	1654	1.26(3H, t, J = 8.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 2.65(2H, q, J = 8.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 4.16(3H, s, NCH ₃), 7.27~8.72(4H, m, Ph-H), 9.5(1H, s, PyCONHNH), 9.59(1H, s, PyCONHNH)	
3c	306(2.07)	1652	1.19(3H, t, J = 8.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 2.55(2H, q, J = 8.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 3.92(3H, s, NCH ₃), 7.53~7.94(5H, m, Ph-H), 10.52(1H, s, PyCONHNH), 10.71(1H, s, PyCONHNH)	
3d	320(2.22)	1653	1.17(3H, t, J = 8.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 2.55(2H, q, J = 8.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 3.64(2H, s, CO-CH ₂ -Ph), 3.85(3H, s, NCH ₃), 7.23~7.33(5H, m, Ph-H), 10.38(1H, s, PyCONHNH), 10.41(1H, s, PyCONHNH)	
3e	341(3.22)	1656	1.16(3H, t, J = 8.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 2.54(2H, q, J = 8.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 3.91(3H, s, NCH ₃), 7.45~7.58(4H, m, Ph-H), 10.50(1H, s, PyCONHNH), 10.59(1H, s, PyCONHNH)	
3f	365(0.29)	1657	1.26(3H, t, J = 8.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 2.42(3H, s, Ph-CH ₃), 2.66(2H, q, J = 8.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 4.15(3H, s, NCH ₃), 7.35~7.69(4H, m, Ph-H), 9.12(1H, d, J = 3.75 Hz, PyCONHNH), 9.76(1H, d, J = 3.75 Hz, PyCONHNH)	
3g	396(1.23)	1660	1.20(3H, t, J = 8.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 2.56(2H, q, J = 8.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 3.94(3H, s, NCH ₃), 7.84~8.78(4H, m, Ph-H), 10.76(1H, s, PyCONHNH), 11.19(1H, s, PyCONHNH)	
3h	351(1.92)	1663	1.18(3H, t, J = 8.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 2.56(2H, q, J = 8.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 3.95(3H, s, NCH ₃), 7.51~7.95(5H, m, Ph-H), 10.56(1H, s, PyCONHNH), 10.74(1H, s, PyCONHNH)	
3i	365(0.93)	1661	1.15(3H, t, J = 8.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 2.52(2H, q, J = 8.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 3.53(2H, s, CO-CH ₂ -Ph), 3.86(3H, s, NCH ₃), 7.22~7.33(5H, m, Ph-H), 10.42(1H, s, PyCONHNH), 10.43(1H, s, PyCONHNH)	
3j	385(1.07)	1665	1.26(3H, t, J = 8.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 2.66(2H, q, J = 8.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 4.13(3H, s, NCH ₃), 7.37~7.89(4H, m, Ph-H), 9.61(1H, d, J = 3.75 Hz, PyCONHNH), 9.86(1H, d, J = 3.75 Hz, PyCONHNH)	



Scheme 1 H-bond structure of compound **3**

化合物 **3**中质谱的断裂方式有取代苯(苄)甲酰基与肼基的断裂、吡唑 4位上卤素原子的离去及肼基与吡唑 5位的羰基断裂等方式,一般以吡唑 5位的羰基与肼基断裂的碎片离子作为基峰,其质荷比为 171和 216。

2.2 生物活性

结果发现, 化合物 **3b**和 **3j**对稻瘟病菌的抑制率分别为 56. 1% 和 51. 3%, 其他化合物活性较低或无杀菌活性; **3b**对粘虫的致死率达到 100%, 其他化合物杀虫活性较差。可见苯环上具有强吸电子基团及吡唑环 4位为氯原子时目标化合物具有良好的生物活性。

参考文献:

- [1] W ing K D. RH 5849, a nonsteroidal ecdysone agonist effects on a *Drosophila* cell line [J]. *Science*, 1988, 241(4864): 467-469.
- [2] L U Chang-ling(刘长令). 杀虫剂及杀螨剂的研究进展 [J]. *Pesticide Science and Management* (农药科学与管理), 1998, (2): 28-31.
- [3] Akira K, Takao K, Manabu S et al Novel herbicides usage thereof novel thienopyrim idine derivatives intermediates of the same and process for production thereof [P]. JP 2005200401, 2005-07-28.
- [4] Hiroshi M, Akira N, Hideki U, et al Acrylonitrile compound [P]. JP 2000290279 2000-10-17.
- [5] Chikako O, Shuji K, Shinji K. Substituted pyrazole compound and herbicide [P]. WO 2004029060, 2004-04-08.
- [6] TAN Cheng-x ià(谭成侠), SHEN De-long(沈德隆), WENG Jian-quan(翁建全), et al 取代吡唑-5酰基杂环衍生物的合成、结构与生物活性 [J]. *Chin J Org Chem* (有机化学), 2005 25(10): 1268-1273.
- [7] TAN Cheng-x ià(谭成侠), SHEN De-long(沈德隆), WENG Jian-quan(翁建全), et al 1-吡唑酰基-4芳基氨基脒类化合物的合成及生物活性 [J]. *Chin J Org Chem* (有机化学), 2005 25(11): 1454-1458.
- [8] MAO Chun-hui(毛春晖), LU Yan-fen(卢艳芬), HUANG Ming-zhi(黄明智), et al 新型 5-(4甲基硫代)吡唑磷酸酯的合成及生物活性研究 [J]. *Chin J Syn Chem* (合成化学), 2002 10(2): 167-169 171.

(Ed. JIN SH)

欢迎订阅 2007年《农药市场信息》

《农药市场信息》是由中国农药工业协会主办的国内创刊最早的一份报道科技、经济、市场动态及农药应用知识等内容的大型农药(农资)专业类综合信息刊物。自 1986年创刊以来, 一直深受广大读者喜爱和欢迎, 已成为农药生产企业、科研院所、经营应用推广部门从事农药生产、科研、开拓市场的必备资料。本刊为《中国知识资源总库》和《中国期刊全文数据库》收录期刊。主要内容: 重点宣传国家的政策法规; 报道科技、经济、市场动态; 探讨营销新理念、新模式; 发布供求信息; 推广新产品、新技术、新成果; 传播实用农业技术以及农作物病虫害防治的新经验、新方法; 介绍农药知识及加工使用知识等; 评述农药行业现状及前景; 反映农药行业热点及难点。本刊主要栏目有: 开卷寄语、要闻快报、经贸动态、农药管理、本期专稿、焦点关注、农药论坛、营销策略、市场纵横、世界农药、科技与产品、农药应用、植保资讯、病虫害预报、咨询服务、物资总汇、小资料等。

本刊自办发行, 半月刊, 全年 24期, 大 16开本, 约 90页(含广告), 全铜版纸印刷, 全年订价 200元(含邮寄咨询费); 新订户如需索取样刊, 我们接到来函来电即赠送近期刊物一份, 并可免费试登一次供求信息。

地址: 江苏南通市姚港路 35号《农药市场信息》编辑部(226006) 网址: <http://www.pesticide.com.cn>
电话: 0513-83511907(传真), 83558239 13706298456 联系人: 顾旭东 E-mail gxd@info.net.cn