

• 研究论文 •

新型 1*H*-吡唑-5-甲酰基氨基脒类化合物的合成及生物活性

谭成侠^{*}, 沈德隆¹, 翁建全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: 采用活性亚结构拼接和生物合理设计的方法, 将 4-氯-1-甲基-3-乙基-5-吡唑甲酰肼与取代苯基异氰酸酯反应得到 14 个新的含氨基脒的吡唑类化合物。其结构经 IR、¹H NMR、质谱和元素分析确证。初步生物活性实验结果表明, 化合物 1-(4-氯-3-乙基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酰基)-4-(2-甲基苯基)氨基脒 (**4g**), 1-(4-氯-3-乙基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酰基)-4-(4-氯苯基)氨基脒 (**4b**) 在 500 μg/mL 剂量下对小麦白粉病菌 *Blumeria graminis* 和粘虫 *Mythimna separata* 的抑制率和致死率分别达到 90% 和 100%。

关键词: 吡唑; 氨基脒; 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)03-0214-04

Synthesis and Biological Activities of Novel 1*H*-Pyrazole-5-formylsemicarbazide

TAN Cheng-xia^{*}, SHEN De-long¹, WENG Jian-quan¹, 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 semicarbazide lead compounds, fourteen 4-phenyl-1-pyrazoleformylsemicarbazide were synthesized from 4-chloro-3-ethyl-1-methyl-5-pyrazoleformylhydrazide and substituted phenylisocyanate. The structures of all new compounds were confirmed by ¹H NMR, IR, MS and elementary analysis. The results of biological tests indicated that 1-(4-chloro-3-ethyl-1-methyl-1*H*-pyrazole-5-formyl)-4-(2-methylphenyl) semicarbazide (**4g**) and 1-(4-chloro-3-ethyl-1-methyl-1*H*-pyrazole-5-formyl)-4-(4-chlorophenyl) semicarbazide (**4b**) showed 90% inhibition rate under the concentration of 500 μg/mL against *Blumeria graminis* and 100% mortality rate to *Mythimna separata*, respectively.

Key words pyrazole; semicarbazide; synthesis; biological activity

吡唑类化合物因具有高效、低毒和结构多样性等特点而具有广阔的研究和开发前景^[1]。而取

代脒类化合物大都具有较强的生物活性, 已被广泛用作除草剂、杀虫剂、杀菌剂等^[2-5]。为了寻找

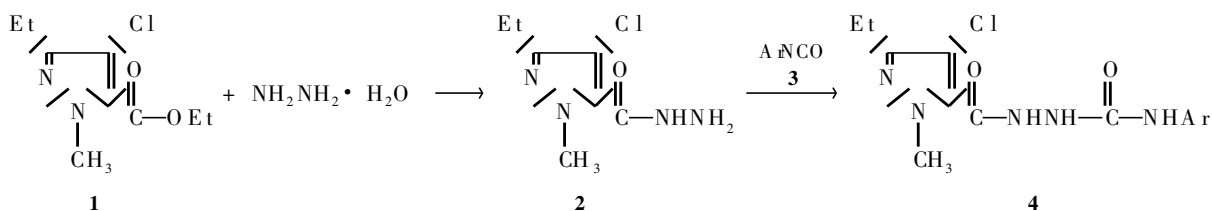
收稿日期: 2006-07-12; 修回日期: 2006-08-03.

作者简介: 谭成侠 (1972-), 男, 陕西大荔人, 博士, 副研究员, 从事新农药创制与合成研究。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)。

新的活性先导化合物, 采用活性亚结构拼接和生物合理设计的方法将氨基脒结构引入吡唑环, 即用 1-甲基-3-乙基-4-氯-5-吡唑甲酰肼与取代苯基

异氰酸酯反应得到 14 个未见文献报道的新型 1H-吡唑类含氨基脒结构化合物, 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, DM SO-D6 为溶剂); X-4 型数字显示熔点测定仪 (温度计未校正)。所用试剂均为分析纯。1-甲基-3-乙基-4-氯-5-吡唑甲酸乙酯 (1) 参照文献 [6] 方法制备。

1.2 1-甲基-3-乙基-4-氯-5-吡唑甲酰肼 (2) 的合成

参照文献 [7] 方法制备, 得到白色针状晶体 38 g 产率 82%, 熔点 129~131℃ (文献值, 熔点 128~129℃)。

1.3 取代苯基异氰酸酯 (3) 的合成

参照文献 [8] 方法, 将 5.8 g (20 mmol) 三光气和 50 mL 甲苯混合, 待三光气溶解后, 用冰水浴

冷却至 5℃ 以下, 缓慢滴加含有 20 mmol 取代苯胺的甲苯溶液, 滴毕, 在 5℃ 以下继续反应 1 h, 升温至 70℃ 保温 1 h 再回流反应 2 h, 减压脱溶, 得到 3 不经提纯待用。

1.4 1-(1-甲基-3-乙基-4-氯-5-吡唑甲酰基)-4-(3-甲基苯基)氨基脒 (4a) 的合成

将 1.3 g (5 mmol) 2 和 30 mL 三氯甲烷混合, 在冰水浴冷却下滴加化合物 3 的 10 mL 三氯甲烷溶液, 滴毕, 保温反应 10 h, 过滤, 得到白色粉末状固体, 用三氯甲烷-乙酸乙酯混合溶剂重结晶, 得到 1.5 g 4a。同法合成 4b~4n 均为白色粉末状固体。

2 结果与讨论

2.1 目标化合物的谱图解析

化合物 4 的元素分析数据见表 1, MS、IR 和 ¹H NMR 数据见表 2。

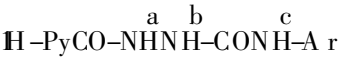
Table 1 Physical data of the compounds prepared

Compound	Ar	Formula	M p / °C	Yield (%)	Elementary analysis (Calcd, %)		
					C	H	N
4a	3-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₁₅ H ₁₈ ClN ₅ O ₂	176~178	91	53.42 (53.65)	5.37 (5.40)	20.78 (20.86)
4b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₅ O ₂	208~210	92	47.19 (47.21)	4.20 (4.24)	19.58 (19.66)
4c	C ₆ H ₅	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₅ O ₂	178~180	90	52.16 (52.26)	5.04 (5.01)	21.59 (21.77)
4d	2-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₅ O ₄	227~229	91	45.79 (45.85)	4.07 (4.12)	22.84 (22.91)
4e	4-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₅ O ₄	184~186	82	45.72 (45.85)	4.00 (4.12)	22.83 (22.91)
4f	3-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₅ O ₄	227~229	90	45.76 (45.85)	4.10 (4.12)	22.81 (22.91)
4g	2-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₁₅ H ₁₈ ClN ₅ O ₂	206~208	93	53.55 (53.65)	5.33 (5.40)	20.70 (20.86)
4h	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₁₅ H ₁₈ ClN ₅ O ₂	184~186	92	53.60 (53.65)	5.37 (5.40)	20.80 (20.86)
4i	2-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₅ O ₂	186~188	90	47.46 (47.21)	4.27 (4.24)	19.83 (19.66)
4j	3-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₅ O ₂	189~191	90	47.24 (47.21)	4.20 (4.24)	19.79 (19.66)
4k	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	C ₁₆ H ₂₀ ClN ₅ O ₂	215~217	90	54.82 (54.94)	5.72 (5.76)	19.96 (20.02)
4l	3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	C ₁₆ H ₂₀ ClN ₅ O ₂	192~194	91	54.84 (54.94)	5.70 (5.76)	19.92 (20.02)
4m	2,4-F ₂ C ₆ H ₃	C ₁₄ H ₁₄ ClF ₂ N ₅ O ₂	181~183	83	47.12 (47.00)	3.89 (3.94)	19.47 (19.58)
4n	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	C ₁₆ H ₂₀ ClN ₅ O ₂	244~246	92	54.87 (54.94)	5.73 (5.76)	19.90 (20.02)

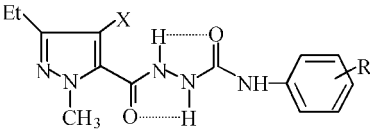
Table 2 M S IR and ^1H NMR data of the compounds prepared

Compound	M ⁺ (%)	R, $\nu_{(\text{C}=\text{O})} / \text{cm}^{-1}$	^1H NMR δ
4a	335 (0.59)	1 702 1 650	1.18 (t, J = 8.0 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 2.26 (s, 3H, Ph-CH ₃), 2.57 (q, J = 8.0 Hz, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.9 (s, 3H, NCH ₃), 6.78~7.31 (m, 4H, Ph-H), 8.40 (s, 1H, PyCONHNH), 8.80 (s, 1H, PyCONHNH), 10.24 (s, 1H, CONH-Ph)
4b	355 (M-1, 0.54)	1 705 1 673	1.18 (t, J = 8.0 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 2.53 (q, J = 8.0 Hz, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.89 (3H, s, NCH ₃), 7.30~7.52 (m, 4H, Ph-H), 8.54 (s, 1H, PyCONHNH), 9.09 (s, 1H, PyCONHNH), 10.20 (s, 1H, CONH-Ph)
4c	321 (0.72)	1 708 1 697	1.19 (t, J = 8.0 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 2.50 (q, J = 8.0 Hz, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.89 (s, 3H, NCH ₃), 7.30~7.52 (m, 5H, Ph-H), 8.54 (s, 1H, PyCONHNH), 9.13 (s, 1H, PyCONHNH), 10.20 (s, 1H, CONH-Ph)
4d	366 (3.06)	1 718 1 685	1.18 (t, J = 8.0 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 2.56 (q, J = 8.0 Hz, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.88 (s, 3H, NCH ₃), 7.21~8.34 (m, 4H, Ph-H), 9.72 (2s, 2H, PyCONHNH), 10.45 (s, 1H, CONH-Ph)
4e	366 (2.81)	1 783 1 677	1.17 (t, J = 8.0 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 2.53 (q, J = 8.0 Hz, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.95 (s, 3H, NCH ₃), 7.54~8.65 (m, 4H, Ph-H), 8.84 (s, 1H, PyCONHNH), 9.52 (s, 1H, PyCONHNH), 10.29 (s, 1H, CONH-Ph)
4f	366 (0.13)	1 706 1 686	1.19 (t, 3H, J = 8.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 2.58 (q, J = 8.0 Hz, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.91 (s, 3H, NCH ₃), 7.54~8.54 (m, 4H, Ph-H), 8.76 (s, 1H, PyCONHNH), 9.48 (s, 1H, PyCONHNH), 10.23 (s, 1H, CONH-Ph)
4g	335 (0.92)	1 704 1 660	1.18 (t, 3H, J = 8.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 2.22 (s, 3H, Ph-CH ₃), 2.57 (q, J = 8.0 Hz, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.88 (s, 3H, NCH ₃), 6.96~7.67 (m, 4H, Ph-H), 8.06 (s, 1H, PyCONHNH), 8.68 (s, 1H, PyCONHNH), 10.27 (s, 1H, CONH-Ph)
4h	335 (0.96)	1 708 1 665	1.18 (t, J = 8.0 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 2.23 (s, 3H, Ph-CH ₃), 2.57 (q, J = 8.0 Hz, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.89 (s, 3H, NCH ₃), 7.06~7.36 (m, 4H, Ph-H), 8.37 (s, 1H, PyCONHNH), 8.78 (s, 1H, PyCONHNH), 10.17 (s, 1H, CONH-Ph)
4i	356 (1.00)	1 702 1 662	1.18 (t, J = 8.0 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 2.57 (q, J = 8.0 Hz, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.88 (3H, s, NCH ₃), 7.03~8.09 (m, 4H, Ph-H), 8.32 (s, 1H, PyCONHNH), 9.11 (s, 1H, PyCONHNH), 10.39 (s, 1H, CONH-Ph)
4j	356 (1.03)	1 701 1 662	1.18 (t, J = 8.0 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 2.57 (q, J = 8.0 Hz, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.89 (s, 3H, NCH ₃), 7.00~7.71 (m, 4H, Ph-H), 8.61 (s, 1H, PyCONHNH), 9.14 (s, 1H, PyCONHNH), 10.21 (s, 1H, CONH-Ph)
4k	349 (0.69)	1 693 1 662	1.17 (t, J = 8.0 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 2.18 (s, 3H, Ph-CH ₃), 2.23 (s, 3H, Ph-CH ₃), 2.56 (q, J = 8.0 Hz, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.88 (s, 3H, NCH ₃), 6.93~7.48 (m, 3H, Ph-H), 7.98 (s, 1H, PyCONHNH), 8.57 (s, 1H, PyCONHNH), 10.22 (s, 1H, CONH-Ph)
4l	349 (1.07)	1 704 1 664	1.18 (t, J = 8.0 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 2.15 (s, 3H, Ph-CH ₃), 2.18 (s, 3H, Ph-CH ₃), 2.57 (q, J = 8.0 Hz, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.89 (s, 3H, NCH ₃), 7.00~7.24 (m, 3H, Ph-H), 8.33 (s, 1H, PyCONHNH), 8.67 (s, 1H, PyCONHNH), 10.15 (s, 1H, CONH-Ph)
4m	357 (0.57)	1 710 1 673	1.17 (t, 3H, J = 8.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 2.55 (q, J = 8.0 Hz, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.88 (s, 3H, NCH ₃), 7.02~7.91 (m, 3H, Ph-H), 8.61 (s, 1H, PyCONHNH), 8.67 (s, 1H, PyCONHNH), 10.33 (s, 1H, CONH-Ph)
4n	350 (M + 1, 28.86)	1 705 1 655	1.17 (t, J = 8.0 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 2.19 (s, 6H, 2Ph-CH ₃), 2.54 (q, J = 8.0 Hz, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.89 (s, 3H, NCH ₃), 6.99~7.10 (m, 3H, Ph-H), 7.94 (s, 1H, PyCONHNH), 8.20 (s, 1H, PyCONHNH), 10.16 (s, 1H, CONH-Ph)

在化合物 4 分子中含有 3 个 NH 基团:



从核磁共振谱图知, 三类活泼氢的化学位移均在低场, 大小顺序为: δH_c (10.15~10.45) > δH_a (8.20~9.72) > δH_b (7.94~9.72), 这可能是两个相连的氮上的氢与两个羰基形成了如图 1 所示的氢键所致。其中 H_a 和 H_b 的位置比较难归属, 但 H_b 的化学位移变化要比 H_a 的变化大。



Scheme 1 H-bond structure of compound 4

化合物 4 质谱的断裂方式有苯环与氨基的断裂、苯氨基与羰基的断裂、N-苯基羰基与胍基的断裂以及胍基与取代吡唑甲酰基的断裂, 其中碎片离子 171 和 202 为该化合物的特征离子, 分别为吡唑甲酰基离子和吡唑甲酰胍离子。

2.2 目标化合物的生物活性

采用含毒马铃薯琼脂培养基 (PDA) 法^[9]测定了目标化合物对稻瘟病菌 *Piricularia oryzae*、黄瓜灰霉病菌 *Botrytis cinerea* 的杀菌活性, 普筛浓度为 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 采用盆栽小麦苗保存孢子法^[9]测试了化合物对小麦白粉病菌 *Blumeria graminis* 的杀菌活性, 普筛浓度为 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。采用浸渍植株法^[9]测试了化合物对粘虫 *Mythimna separata* 的杀虫活性, 使用浓度为 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。测试结果见表 3。

Table 3 The Biological activities of compounds 4

Compd	Conc. /($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Inhibition rate(%)		Conc. /($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Inhibition rate against <i>B. graminis</i> (%)	Mortality rate to <i>Mythimna</i> <i>separata</i> (%)
		<i>P. oryzae</i>	<i>B. cinerea</i>			
4a	25	51	21.6	500	10.0	0
4b	25	0	31.8	500	15.0	100
4c	25	51.3	70.1	500	20.0	0
4d	25	51.3	31.8	500	15.0	0
4e	25	30.7	31.8	500	15.0	0
4f	25	0	12.7	500	10.0	0
4g	25	0	19.1	500	90.0	0
4h	25	15.4	0	500	20.0	33.3
4i	25	10.2	0	500	30.0	9.1
4j	25	10.2	0	500	20.0	5.3
4k	25	10.2	0	500	80.0	47.6
4l	25	20.5	0	500	20.0	0
4m	25	10.2	25.5	500	20.0	0
4n	25	51	21.6	500	10.0	0

结果表明, 当芳基 4 位为氯原子时, 目标化合物对粘虫的致死率达到 100%, 而当芳基 4 位为甲基或硝基等基团时, 化合物的杀虫活性降低甚至无杀虫活性。这可能是由于氯原子的弱钝化效应所致。

参考文献:

[1] LI Zheng-ming(李正名), CHEN Han-song(陈寒松), ZHAO Wei-guang(赵卫光), et al 吡唑衍生物的合成及生物活性 [J]. Chem J Chin Univ(高等学校化学学报), 1997, 18(11): 1794-1799.

[2] JIN Gui-yu(金桂玉), HOU Zhen(侯震), REN Jun(任军), et al 1-芳酰基-4-萘酰基氨基胍类化合物的合成及生物活性 [J]. Chin J Org Chem(有机化学), 1997, 57(4): 349-353.

[3] LI Lai-zhong(李来仲), GUO Dian-shun(郭佃顺), LIU Qing-jian(刘庆俭), et al 1-芳酰基-4-芳基氨基胍类化合物的合成及表征 [J]. Chin J Org Chem(有机化学), 2002, 22(10): 785-787.

[4] LIU Guang-fei(刘广飞), LIU Lang(刘浪), JIA Dian-zeng(贾

殿赠), et al 含吡唑啉酮氨基胍类化合物的合成及结构 [J]. Acta Chimica Sinica(化学学报), 2004, 62(7): 697-702.

[5] Chao Bin, Deckwerth T L, Furr P S et al Tetrapeptide analogs [P], WO 2006017295 2006-02-16

[6] Yoshida K, Okada I, Okui S, et al. 4-Hydroxy-5-Pyrazolocarboxylic Acid Derivative [P], JP 02 053 776, 1990-02-22 [Chem Abstr 1990, 113 78385a].

[7] CHEN Han-song(陈寒松), LI Zheng-ming(李正名), LI Jia-feng(李佳凤). 2-取代-5-吡唑基-1,3,4-恶二唑类化合物的合成及生物活性 [J]. Chem J Chin Univ(高等学校化学学报), 2000, 21(10): 1520-1523.

[8] WEI Wen-bing(魏文斌), CHENG Bin(成斌), CHANG Hong-hong(常宏宏), et al 对氯苯异氰酸酯的合成 [J]. Applied Chemical Industry(应用化工), 2005, 34(4): 224-225.

[9] MAO Chun-hui(毛春辉), 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)