

ВЕСЦІ НАЦЫЯНАЛЬНАЙ АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ № 2 2015
СЕРЫЯ ХІМІЧНЫХ НАВУК

УДК 547.298+547.298.61

Н. В. КОВГАНКО, С. К. АНАНИЧ, Ю. Г. ЧЕРНОВ, Ж. Н. КАШКАН, Л. В. БАХАНОВИЧ

СИНТЕЗ И ИНСЕКТИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ
1,2-ДИАЦИЛ-1-АЛКИЛГИДРАЗИНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ
МЕТИЛ- И МЕТОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

Институт биоорганической химии НАН Беларуси

(Поступила в редакцию 30.12.2014)

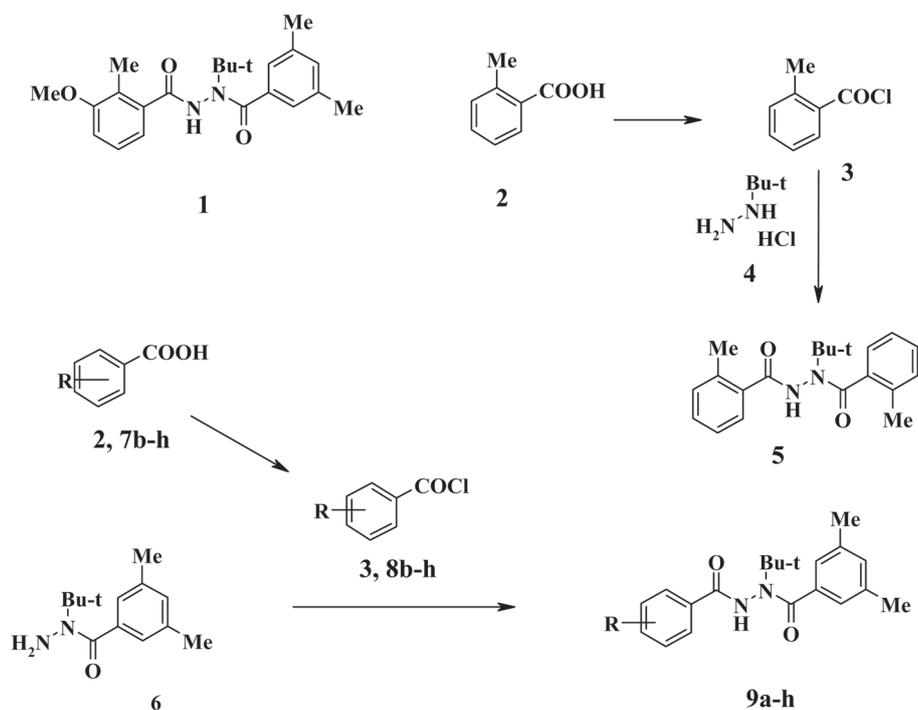
Создание новых химических веществ, способных к нарушению нормального протекания физиологических процессов линьки и метаморфоза насекомых, в настоящее время представляется одним из важных методов создания новых биорациональных инсектицидов. К числу практически важных достижений на этом пути несомненно относится открытие недавно новых инсектицидов группы 1,2-диацил-1-алкилгидразинов, обладающих, несмотря на совершенно отличную химическую природу, действием гормонов линьки и метаморфоза насекомых экдистероидов [1–5]. Интенсивные научные исследования по синтезу и изучению инсектицидной активности новых 1,2-диацил-1-алкилгидразинов проводятся нами на протяжении уже нескольких лет [6–9]. В частности, ранее [7] нами исходя из *трет*-бутилгидразина и метоксибензойных кислот были синтезированы новые 1,2-диацил-1-алкилгидразины, по своему химическому строению являющиеся близкими структурными аналогами известного инсектицида метоксифенозида **1**. Метоксифенозид отличается наиболее активным инсектицидным действием по сравнению с остальными известными веществами группы 1,2-диацил-1-алкилгидразинов.

Настоящее сообщение посвящено синтезу новых органических веществ ряда 1,2-диацил-1-алкилгидразинов, близких по своему химическому строению полученным ранее [7] и имеющих при N-1 гидразинового фрагмента *трет*-бутильную группу и, как правило, остаток 3,5-диметилбензойной кислоты, аналогично как и в молекуле метоксифенозида. При N-2 в целевых соединениях содержатся главным образом остатки разнообразных метил- и метоксибензойных кислот.

Одним из исходных веществ в наших синтезах явилась коммерчески доступная *о*-толуиловая (2-метилбензойная) кислота **2**. В результате взаимодействия кислоты **2** с тионилхлоридом обычным образом получен хлорангидрид **3**. Дальнейшее ацилирование *трет*-бутилгидразин гидрохлорида **4** избытком хлорангидрида **3** в присутствии водного раствора гидроксида натрия по Шоттену–Бауману привело с выходом 70% к целевому 1,2-диацилгидразину **5**.

Для получения 1,2-диацил-1-алкилгидразинов **9a–h**, имеющих в своей структуре остаток 3,5-диметилбензойной кислоты, в качестве одного из исходных веществ использовали 1-*трет*-бутилгидразид 3,5-диметилбензойной кислоты **6**, метод получения которого разработан нами ранее [9] в процессе синтеза метоксифенозида. При этом вначале в результате реакции исходных метил- и метоксибензойных кислот **2**, **7b–h** с тионилхлоридом были обычным образом получены хлорангидриды **3**, **8b–h**. Дальнейшим ацилированием моноацилгидразина **6** указанными хлорангидридами по Шоттену–Бауману с различными выходами удалось получить целевые 1,2-диацил-1-алкилгидразины **9a–h**. Строение синтезированных веществ однозначно подтверждено данными ИК, ЯМР и масс-спектров.

Инсектицидная активность синтезированных соединений изучена в лабораторных условиях в июне 2014 г. на личинках колорадского жука второго возраста при контактно-кишечном способе обработки, согласно методике [10]. В качестве эталона выбран известный инсектицид метоксифенозид **1**, относящийся по механизму действия к агонистам экдистероидов. Результаты изучения инсектицидного действия изученных соединений приведены в таблице.



a R=2-Me; b R=2-MeO; c R=3-MeO; d R=4-MeO; e R=4-CN; f R=2,4-ди-MeO;
g R=3,4-ди-MeO; h R=3,4,5-три-MeO

Токсичность соединений 1, 9a–h для личинок колорадского жука

Соединение	Количество личинок в опыте	Гибель личинок									
		через 1 сут		смертность (С) с поправкой на контроль		через 3 сут		смертность (С) с поправкой на контроль		через 5 сут	
		особей	%	%	особей	%	%	особей	%	%	
1	30	8	26,7	26,7	28	93,3	92	28	93,3	92	
9a	30	2	6,6	6,6	22	73,0	67,7	23	76,7	70,8	
9b	30	1	3,3	3,3	27	90,0	88,0	29	96,7	95,7	
9c	30	1	3,3	3,3	25	83,3	79,9	26	86,6	83,3	
9d	30	0	0	0	21	70,0	64,0	25	83,3	79,1	
9e	30	7	23,3	23,3	27	90,0	88,0	28	93,3	91,6	
9f	31	0	0	0	23	74,2	69,0	24	77,4	71,7	
9g	30	1	3,3	3,3	22	73,0	67,7	23	76,7	70,8	
9h	30	1	3,3	3,3	17	56,6	48,0	18	60,0	50,0	
Контроль	30	0	0	–	5	16,6	–	6	20	–	

Как следует из данных таблицы, все синтезированные 1,2-диацил-1-алкилгидразины обладают существенным инсектицидным действием. Их применение приводит к заметному увеличению гибели личинок колорадского жука по сравнению с контролем. Анализируя в целом полученные результаты, прежде всего следует отметить, что они носят предварительный характер. Однако по ним вполне можно провести первичный отбор наиболее активных соединений из изученных. Судя по результатам скрининга, наиболее активными инсектицидами из испытанных нами являются 1,2-диацил-1-алкилгидразины **9b** и **9e**. По своей токсичности для личинок колорадского жука данные вещества превосходят метоксифенозид **1**. Остальные соединения по результатам биоиспытаний показали меньшую по сравнению с метоксифенозидом инсектицидную активность и являются, на наш взгляд, неперспективными для дальнейшего исследования.

Таким образом, в результате предпринятого исследования нами получено достаточно большое число новых органических соединений ряда 1,2-диацил-1-алкилгидразинов, близких по сво-

ему строению известному инсектициду гормонального действия метоксифенозиду. Среди синтезированных веществ обнаружены достаточно активные инсектициды, перспективные для дальнейшего углубленного изучения с целью выявления возможностей использования в качестве действующих веществ в современных препаративных формах биорациональных пестицидов.

Авторы выражают благодарность С. Н. Соколову за помощь при проведении данного исследования.

Экспериментальная часть. ИК-спектры записаны на FTIR-спектрометре Bomem-Michelson 100 в области 700–3600 см⁻¹. Спектры ¹H ЯМР записаны на приборе Bruker Avance 500 (рабочая частота 500,13 МГц) в растворах. Химические сдвиги приведены относительно ТМС как внутреннего стандарта. Масс-спектры регистрировались на комплексе ВЭЖХ Accela с масс-детектором LCQ-Fleet (трехмерная ионная ловушка) в режиме химической ионизации при атмосферном давлении (APCI) (детектирование положительных ионов). Газ-реактант – азот. Значения *m/z* приведены для наиболее интенсивных пиков. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали с помощью пластинок Kieselgel 60 F₂₅₄ фирмы Merck. Температуры плавления определены на блоке Кофлера.

Скрининг синтезированных соединений на инсектицидную активность проведен по описанной ранее методике [10].

N-трет-Бутил-N'-(1-метилбензоил)-1-метилбензгидразид 5. Реакционную смесь, полученную из 0,300 г *o*-толуиловой кислоты **2** и 3 мл тионилхлорида, кипятили с обратным холодильником, снабженным хлоркальциевой трубкой, в течение 3 ч. Затем большую часть тионилхлорида упаривали, остаток удаляли совместным упариванием с толуолом. Остаток сушили в вакууме и таким образом получили целевой 1-метилбензоилхлорид **3** в виде масла. К раствору 0,124 г *трет*-бутилгидразин гидрохлорида **4** (получен по методу [11]) в 3,5 мл метиленхлорида в 3-горлой колбе добавляли 1,31 мл 10%-ного раствора гидроксида натрия. Далее при перемешивании на магнитной мешалке и охлаждении на ледяной бане в колбу вносили раствор хлорангидрида **3** в 3 мл метиленхлорида. Последующее перемешивание проводили при комнатной температуре в течение дня. Затем реакционную смесь разбавляли смесью метиленхлорида с водой (1:1), отделяли органический слой от водного, промывали водой, сушили над безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме, остаток сушили в вакууме и перекристаллизовывали из этилацетата. Получили 0,230 г *N-трет*-бутил-N'-(1-метилбензоил)-1-метилбензгидразида **5**. Выход 70%, т.пл. 202–204 °С (этилацетат). ИК-спектр (KBr, ν, см⁻¹): 1636, 1689 (CO-NH), 3237 (NH). Масс-спектр (*m/z*): 324 (M⁺), 268 (M⁺-C₄H₈), 251, 119, 91.

N-трет-Бутил-N'-(2-метилбензоил)-3,5-диметилбензгидразид 9a. Реакционную смесь, полученную из 0,350 г *o*-толуиловой кислоты **2** и 3,5 мл тионилхлорида, кипятили с обратным холодильником, снабженным хлоркальциевой трубкой, в течение 2 ч. Затем избыток тионилхлорида удаляли совместным упариванием с толуолом. Получили 0,310 г (выход 99%) целевого 2-метилбензоилхлорида **3** в виде масла. К раствору 0,368 г *1-трет*-бутилгидразида 3,5-диметилбензойной кислоты **6** (получен по методу [9]) в 3 мл метиленхлорида добавляли 1,14 мл 10%-ного раствора гидроксида натрия. При перемешивании на магнитной мешалке 2-метилбензоилхлорида **3** в 3 мл метиленхлорида. Далее перемешивание проводили при комнатной температуре в течение дня. На следующий день реакционную смесь разбавляли смесью метиленхлорида с водой (1:1), отделяли органический слой от водного, промывали последовательно 5%-ным раствором гидроксида натрия (3 мл), 5%-ным раствором соляной кислоты (3 мл), водой (3 мл) и сушили над безводным сульфатом магния. Затем осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме. Получили 0,430 г остатка (выход 60%) в виде масла, которое перекристаллизовывали из этилацетата. Получили 0,110 г *N-трет*-бутил-N'-(2-метилбензоил)-3,5-диметилбензгидразида **9a**. Выход 15%, т.пл. 186–188 °С (этилацетат). Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 1.50 (9H, с, t-Bu), 1.91 (3H, с, 2-Me(Ar)), 2.25 (6H,с, 3,5-Me (Ar)), 6.68 (д, 1H, J 6.5 Гц, H_{Ar}-3), 7.04 (1H, с, H_{Ar}-4), 7.05 (2H, с, H_{Ar}-2,6), 7.13 (1H, т, J 7.5 Гц, HAr'-5), 7.16 (1H, д, J 7.5 Гц, Ar'-H₆), 7.28 (т, 1H, J 7.5 Гц, Ar'-H₄), 10.49 (1H, с, CO-NH). ИК спектр (KBr, ν, см⁻¹): 1603, 1630, 1638, 1688 (-CO-NH), 3200, 3228 (NH). Масс-спектр (*m/z*): 338 (M⁺), 282 (M⁺-C₄H₈), 265, 133, 119, 91.

N-трет-Бутил-N'-(2-метоксibenзоил)-3,5-диметилбензгидразид 9b. Выход 82%, т.пл. 180–180.5 °С (этилацетат). Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 1.48 (9H, с, t-Bu), 2.23 (6H,с, 3,5-Me (Ar)),

3.73 (3H, с, 2'-MeO), 6.69(1H, дд, J_1 1.5 Гц, J_2 7.5 Гц, $H_{Ar'-3}$), 6.85 (1H, т, J 7 Гц, $H_{Ar'-5}$), 6.99 (1H, с, $H_{Ar'-4}$), 7.06 (2H, с, $H_{Ar'-2,6}$), 7.03 (1H, д, J 8.5 Гц, $H_{Ar'-6}$), 7.37 (1H, т, J 8.5 Гц, $H_{Ar'-4}$), 10.25 (1H, с, CO-NH). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1601, 1658 (плечо), 1671, 1682 (плечо) (CO-NH), 3245 (NH). Масс-спектр (m/z): 354 (M^+), 299 ($M^+-C_4H_8$), 281, 135, 105.

N-трет-Бутил-N'-(3-метоксибензоил)-3,5-диметилбензгидразид 9c. Выход 69%, т.пл. 159–160 °С (этилацетат). Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.48 (9H, с, t-Bu), 2.21 (6H, с, 3,5-Me (Ar)), 3.73 (3H, с, 3'-MeO), 7.07 (1H, т, J 3 Гц, $H_{Ar'-5}$), 7.05 (1H, с, $H_{Ar'-4}$), 6.93 (2H, с, $H_{Ar'-2,6}$), 7.08 (2H, с, $H_{Ar'-2,6}$), 7.31 (1H, т, J 8.0 Гц, $H_{Ar'-4}$), 10.58 (1H, с, CO-NH). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1582, 1604, 1649, 1672 (CO-NH), 3248 (NH). Масс-спектр (m/z): 354 (M^+), 298 ($M^+-C_4H_8$), 281, 133, 105.

N-трет-Бутил-N'-(4-метоксибензоил)-3,5-диметилбензгидразид 9d. Выход 70%, т.пл. 194–197 °С (этилацетат). Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.47 (9H, с, t-Bu), 2.20 (6H, с, 3,5-Me (Ar)), 3.76 (3H, с, 4'-MeO), 6.91 (1H, с, $H_{Ar'-4}$), 7.07 (2H, с, $H_{Ar'-2,6}$), 6.93 (2H, д, J 8.5 Гц, $H_{Ar'-3,5}$), 7.50 (2H, д, J 10.0 Гц, $H_{Ar'-2,6}$), 10.45 (1H, с, CO-NH). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1505, 1607, 1649, 1669 (CO-NH), 3264 (NH). Масс-спектр (m/z): 354 (M^+), 298 ($M^+-C_4H_8$), 281, 135, 105.

N-трет-Бутил-N'-(4-цианобензоил)-3,5-диметилбензгидразид 9e. Выход 62%, т.пл. 198 °С. Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.48 (9H, с, t-Bu), 2.20 (6H, с, 3,5-Me (Ar)), 6.94 (1H, с, $H_{Ar'-4}$), 7.06 (2H, с, $H_{Ar'-2,6}$), 7.58 (2H, д, J 8.5 Гц, $H_{Ar'-3,5}$), 7.91 (2H, д, J 8.5 Гц, $H_{Ar'-2,6}$), 10.87 (1H, с, CO-NH). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1607, 1634, 1693 (CO-NH), 3244 (NH). Масс-спектр (m/z): 349 (M^+), 293 ($M^+-C_4H_8$), 276, 133, 105.

N-трет-Бутил-N'-(2,4-диметоксибензоил)-3,5-диметилбензгидразид 9f. Выход 16%, т.пл. 189–190 °С (этилацетат). Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.47 (9H, с, t-Bu), 2.21 (6H, с, 3,5-Me (Ar)), 3.75 (3H, с, 2-MeO/4-MeO(Ar')), 3.78 (3H, с, 2-MeO/4-MeO (Ar')), 6.48 (1H, дд, J_1 2.0 Гц, J_2 8.5 Гц, $H_{Ar'-5}$), 6.54 (1H, д, J 2.0 Гц, $H_{Ar'-3}$), 6.94 (с, 1H, $H_{Ar'-4}$), 7.02(д, 1H, J 8.5 Гц, $H_{Ar'-6}$), 7.07 (2H, с, $H_{Ar'-2,6}$), 10.03 (1H, с, CO-NH). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1609, 1648, 1667, 1743 (CO-NH), 3257, 3326, 3669 (NH). Масс-спектр (m/z): 384 (M^+), 328 ($M^+-C_4H_8$), 311, 165.

N-трет-Бутил-N'-(3,4-диметоксибензоил)-3,5-диметилбензгидразид 9g. Выход 45%, т.пл. 197–199 °С (этилацетат). Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.48 (9H, с, t-Bu), 2.20 (6H, с, 3,5-Me (Ar)), 3.72 (3H, с, 3-MeO/4-MeO(Ar')), 3.76 (3H, с, 3-MeO/4-MeO (Ar')), 6.92 (с, 1H, $H_{Ar'-4}$), 6.95 (1H, д, J 8.5 Гц, $H_{Ar'-5}$), 7.04 (1H, д, J 2.0 Гц, $H_{Ar'-2}$), 7.08 (2H, с, $H_{Ar'-2,6}$), 7.15 (дд, 1H, J_1 8.5 Гц, J_2 2.0 Гц, $H_{Ar'-6}$), 10.43 (1H, с, CO-NH). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1588, 1603, 1649, 1662, 1667 (CO-NH), 3267 (NH). Масс-спектр (m/z): 384 (M^+), 328 ($M^+-C_4H_8$), 311, 165, 133.

N-трет-Бутил-N'-(3,4,5-триметоксибензоил)-3,5-диметилбензгидразид 9h. Выход 90%, т.пл. 220–223 °С (этилацетат). Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.48 (9H, с, t-Bu), 2.21 (6H, с, 3,5-Me (Ar)), 3.65 (3H, с, 4-MeO(Ar')), 3.74 (6H, с, 3,5-MeO(Ar')), 6.75 (2H, с, $H_{Ar'-2,6}$), 6.95 (1H, с, $H_{Ar'-4}$), 7.07 (2H, с, $H_{Ar'-2,6}$), 10.49 (1H, с, CO-NH). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1586, 1650, 1658, 1666 (CO-NH), 3239, 3307 (NH). Масс-спектр (m/z): 414 (M^+), 359, 358 ($M^+-C_4H_8$), 195.

Литература

1. Ковганко Н. В., Ананич С. К. // Биооргани. химия. 2004. Т. 30, № 6. С. 563-581.
2. Nakagawa Y. // Vitamins & Hormones. 2005. Vol. 73. P. 131–173.
3. Smagghe G., Gomez L. E., Dhadialla T. S. // Advances in Insect Physiology. 2012. Vol. 43. P. 163–249.
4. Rehan A., Freed S. // Pesticide Biochem. Physiol. 2014. Vol. 110. P. 7–12.
5. Saber M., Parsaeyan E., Vojoudi S., Bagheri M., Mehrvar A., Kamita S. G. // Crop Protection. 2013. Vol. 43. P. 14–17.
6. Ковганко Н. В., Цветкова Т. М., Ананич С. К. // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. 2004. № 2. С. 62–63.
7. Ковганко Н. В., Соколов С. Н., Сурвило В. Л., Цветкова Т. М. // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. 2007. № 3. С. 59–63.
8. Ковганко Н. В., Чернов Ю. Г., Кашкан Ж. Н., Соколов С. Н., Цветкова Т. М. // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. 2011. № 2. С. 55–59.
9. Ковганко Н. В., Соколов С. Н., Ананич С. К., Чернов Ю. Г., Кашкан Ж. Н. // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. 2014. № 2. С. 56–61.
10. Ковганко Н. В., Чернов Ю. Г., Соколов С. Н., Кашкан Ж. Н., Быховец А. И., Золотарь Р. М., Чепик О. П. // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. 2012. – № 3. С. 97–101.
11. Способ получения трет-бутилгидразина: пат. Беларусі № 8011. Н. В. Ковганко, Т. М. Цветкова.

M. U. KAUHANKA, S. K. ANANICH, Y. G. CHARNOU, Z. N. KASHKAN, L. V. BAKHANOVICH

**SYNTHESIS AND INSECTICIDAL ACTIVITY OF NEW 1,2-DIACYL-1-ALKYL HYDRAZINES
CONTAINING FRAGMENTS OF METHYL- AND METHOXYBENZOIC ACIDS**

Summary

The methods for synthesis of new 1,2-diacyl-1-alkylhydrazines, close structural analogues of a known ecdysteroid agonist, methoxyfenozide, containing tert-butyl group at N-1 of the hydrazine moiety and 3,5-dimethyl benzoic acid fragment (as in the methoxyfenozide molecule) have been developed. The insecticidal activity of compounds prepared have been studied on the Colorado potato beetle larvae of second age. Among the synthesized compounds, sufficiently active insecticides have been found, that are promising for further study in order to clarify their possible use as active ingredients in modern formulations of biorational pesticides.