

• 研究论文 •

含 1H-吡唑和噻(二 唑)的新型双杂环化合物的合成及其生物活性

胡利明^{a, b} 李学恕^a 陈致远^a 刘钊杰^{* , a}^(a) 华中师范大学有机合成研究所 武汉 430079)^(b) 厦门大学化学系 厦门 361005)

摘要 以苯肼、乙酰乙酸乙酯和氨基杂环为原料, 合成了两类含双杂环的新型吡唑甲酰胺衍生物, 其结构经元素分析、¹H NMR, MS 及 IR 确证. 初步的生物活性测试结果表明: 部分化合物对水稻纹枯病菌、小麦赤霉病菌和苹果轮纹病菌具有良好的抑制效果.

关键词 1H-4-吡唑酰胺, 苯并噻唑, 1, 3, 4-噻二唑, 杀菌活性, 合成

Synthesis and Biological Activity of Novel Bis-heterocyclic Compounds Containing 1H-Pyrazole and Thiazole

HU, Li-Ming^{a, b} LI, Xue-Shu^a CHEN, Zhi-Yuan^a LIU, Zhao-Jie^{* , a}^(a) Institute of Organic Synthesis, Central China Normal University, Wuhan 430079)^(b) Department of Chemistry, Xiamen University, Xiamen 361005)

Abstract In order to search for novel fungicides with high activity and low toxicity, a series of bis-heterocyclic compounds containing 1H-pyrazole and thiazole were designed and synthesized from phenyl hydrazine, ethyl acetoacetate and aromatic aminoheterocycles. The structures of all new compounds were confirmed by elemental analysis, ¹H NMR, IR and MS spectra. Preliminary bioassays indicated that some compounds showed fungicidal activity against *Pellicularia sasakii*, *Gibberella zeae* and *Physalospora piricola*.

Keywords 1H-pyrazole-4-carboxamide, benzothiazole, 1, 3, 4-thiadiazole, fungicidal activity, synthesis

双杂环化合物的合成及生物活性研究是杂环类农药的一个重要发展方向, 在已商品化的农药品种中, 有不少具有双环结构, 如杀菌剂噻菌灵^[1]、除草剂羟草酮^[2]、杀虫剂吡虫啉^[3]等. 吡唑类杂环化合物在农药中扮演着重要的角色, 并成为植物保护剂研究的热点. 自吡唑类化合物被发现具有生物活性以来, 不断有新的具有生物活性的吡唑衍生物的报道, 其中已有不少化合物被开发为除草剂、杀菌剂、杀虫剂及杀螨剂^[4-7]. 由于吡唑类化合物表现的高效、低毒和结构多样性, 具有非常广阔的研究和开发前景. 在吡唑衍生物的有关研究中, 对于 *N*-(取代)苯基或烷基吡唑酰胺类化合物的研究已有不少报道^[8-10], 但对 *N*-芳杂环吡唑酰胺的研究并不多^[11]. 为了寻找新的具有生物活性的杂环化合物, 我们设计并合成了具有吡唑环和苯并噻唑或噻二唑杂环的双环化合物(Scheme 1), 其结构经元素分析, ¹H NMR, MS 及 IR 证

实. 对该类化合物的生物活性进行初步测试, 结果表明, 部分化合物具有良好的杀菌活性, 并对不同病菌的抑制作用表现出一定的选择性和广谱性.

1 实验部分

1.1 所用仪器及试剂

熔点用 Electrothermal 数字熔点仪测定(温度计未经校正); IR 用 NICOLET AVATAR 360 型红外光谱仪(KBr 压片)测定; ¹H NMR 用 Varian XL200 型超导核磁共振仪测定, 以 CDCl₃ 或 DMSO-*d*₆ 为溶剂, 以 TMS 为内标; MS 用 FINNGAM TRACE MS 型质谱仪测定; 元素分析用 MT-3 型元素分析仪测定. 所用试剂均为市售 AR 级, 中间体 1~4 按文献^[14]方法合成, 中间体 2-氨基-5-烷基-1, 3, 4-噻二唑按文献^[15]方

* E-mail: zhjlu@cenu.edu.cn

Received December 20, 2002; revised March 10, 2003; accepted April 19, 2003.

科技部国家“九五”重点科技攻关(No. 97-563-02-05)资助项目.

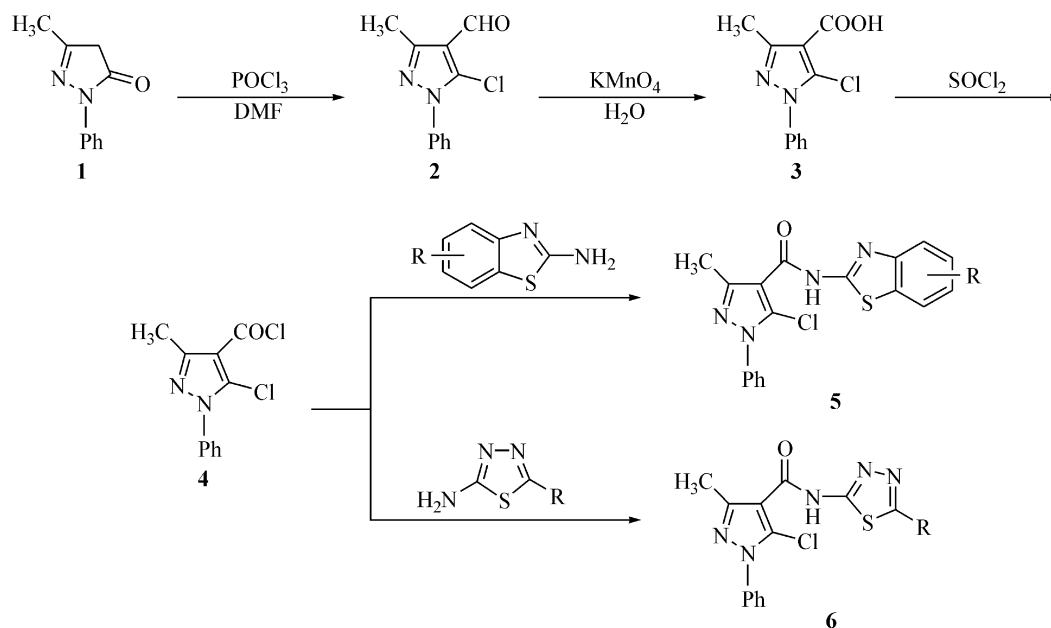
法合成.

1.2 *N*-(取代苯并噻唑-2-基)-(1-苯基-3-甲基-5-氯-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)(5 的合成

向 20 mL 氯仿和 3 mL 二甲亚砜混和溶剂中, 加入 6.5 mmol (取代) 2-氨基苯并噻唑、6.5 mmol 三乙胺, 完全溶解后滴加入 6 mmol 1-苯基-3-甲基-5-氯-1*H*-吡唑-4-甲酰氯(4) 的 10 mL 氯仿溶液, 滴加过程控温在 10 °C 左右. 加毕回流 4~6 h 后, 依次用 10% 的盐酸, 饱和 NaHCO₃ 溶液和水洗涤反应液. 用无水 MgSO₄ 干燥, 抽干溶剂, 残余物用无水乙醇重结晶, 得白色晶体 5, 其相关物理常数见表 1.

1.3 *N*-5-烷基-1,3,4-噻二唑-2-基-(1-苯基-3-甲基-5-氯-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)(6 的合成

向 20 mL 氯仿中, 加入 6.5 mmol 2-氨基-5-烷基-1,3,4-噻二唑和 6.5 mmol 三乙胺, 完全溶解后, 滴加入 6 mmol 1-苯基-3-甲基-5-氯-1*H*-吡唑-4-甲酰氯(4) 的 10 mL 氯仿溶液, 滴加过程控温在 10 °C 左右, 滴毕回流 4~6 h 后, 依次用 10% 的盐酸, 饱和 NaHCO₃ 溶液和水洗涤反应液, 用无水 MgSO₄ 干燥后, 抽干溶剂, 残余物用无水乙醇重结晶, 得白色晶体 6, 其相关物理常数见表 1.



5a: R = H; 5b: R = 4-Cl; 5c: R = 6-Me; 5d: R = 4-Me

6a: R = H; 6b: R = Me; 6c: R = Et; 6d: R = Pr-*i*; 6e: R = Bu-*n*; 6f: R = CF₃

Scheme 1

表 1 化合物 5 和 6 的物理常数及元素分析数据

Table 1 Physical constants and elemental analysis data of compounds 5 and 6

Compd.	R	Formula	m. p. / °C	Yield ^a / %	Elemental analysis (Found/ Calcd, %)		
					C	H	N
5a	H	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₄ OS	175~178	65.3	58.49/58.61	3.60/3.55	15.32/15.19
5b	4-Cl	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₅ OS	198~199	79.4	50.32/50.37	3.75/3.62	20.94/20.99
5c	6-CH ₃	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₄ OS	163~165	68.4	59.48/59.60	4.04/3.95	14.71/14.63
5d	4-CH ₃	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₄ OS	200~201	75.1	59.40/59.60	3.94/3.95	14.67/14.63
6a	H	C ₁₃ H ₁₀ ClN ₅ OS	204~205	67.9	48.68/48.83	3.29/3.15	21.85/21.91
6b	CH ₃	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₅ OS	198~199	79.4	50.32/50.37	3.75/3.62	20.94/20.99
6c	C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₁₄ ClN ₅ OS	148~150	69.4	51.65/51.79	4.35/4.06	20.19/20.14
6d	C ₃ H ₇ - <i>i</i>	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₅ OS	131~132	78.6	53.01/53.11	4.58/4.46	19.24/19.35
6e	C ₄ H ₉ - <i>n</i>	C ₁₇ H ₁₈ ClN ₅ OS	145~146	71.3	54.41/54.32	4.99/4.83	18.68/18.63
6f	CF ₃	C ₁₄ H ₉ ClF ₃ N ₅ OS	215~216	80.7	43.25/43.36	2.38/2.34	17.98/18.06

^a Yield of isolation.

2 结果与讨论

2.1 化合物的合成

在目标化合物的合成过程中, 由于(取代)2-氨基苯并噻唑在氯仿中溶解性能不好, 我们发现, 向其中加入少量的非质子极性溶剂——DMSO 可以使之完全溶解, 从而使不同反应物处于同一相, 利于反应的顺利进行. 由于 DMSO 与水混溶, 所以在后处理过程中, 水洗时便可除去.

考虑到吡唑酰氯是经多步反应而得到的, 所以采用氨基芳杂环过量的方法使吡唑酰氯尽可能的反应完全.

2.2 谱图解析

目标化合物5和6的结构经元素分析, $^1\text{H NMR}$, MS

及 IR 确证(表2). 在化合物的核磁共振氢谱中, 吡唑环 3-位上的 CH_3 在 δ 2.5 处表现为一明显的单峰, 在 δ 7.22~7.45 处出现多重峰, 为苯环和杂芳环上复杂的核磁共振氢谱, 部分化合物的酰胺氮上的活泼氢在 δ 9.0~11.0 处, 表现为一比较钝的小包峰. 在红外谱图中, 在 1707 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$) 和 3390 cm^{-1} (ν_{NH}) 处分别为羰基和酰胺上氮氢的伸缩振动特征峰, 1590, 1506 和 1435 cm^{-1} 处为苯环和杂芳环的骨架振动. 所有化合物(除 5b, 5c 和 6d 未测外)的 EIMS 都表现出分子离子峰, 其中化合物 6 的分子离子峰较 5 的弱.

2.3 生物活性测定

利用离体含毒介质平皿法, 对化合物 5 和 6 进行了五种病菌的活性抑制测试实验(结果见表3). 结果表明: 所合成

表 2 化合物 5 和 6 的波谱数据

Table 2 $^1\text{H NMR}$, IR and MS spectral data of compounds 5 and 6

Compd.	IR (KBr) / cm^{-1}	$^1\text{H NMR}$ (TMS, CDCl_3) δ	MS m/z (%)
5a	3390 (ν_{NH}), 1707 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$)	2.40 (s, 3H, CH_3), 7.22~7.45 (m, 9H, ArH), 10.43 (s, 1H, NH)	368 (M^+ , 2.8), 333 (37.1), 219 (100), 221 (49.9), 150 (14.79), 77 (39.5)
5b	3392 (ν_{NH}), 1710 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$)	2.43 (s, 3H, CH_3), 7.54~7.68 (m, 8H, ArH), 10.58 (s, 1H, NH)	— ^a
5c	3395 (ν_{NH}), 1702 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$)	2.41 (s, 3H, CH_3), 2.44 (s, 3H, CH_3), 7.50~7.75 (m, 8H, ArH), 10.38 (s, 1H, NH)	—
5d	3393 (ν_{NH}), 1705 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$)	2.55 (s, 3H, CH_3), 7.35~7.63 (m, 5H, ArH), 8.80 (s, 1H, He \ddagger -H), 10.07 (s, 1H, NH)	383 (M^+ , 3.5), 347 (33.0), 219 (100), 221 (47.6), 150 (10.2), 77 (31.0)
6a	3418 (ν_{NH}), 1662 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$)	2.55 (s, 3H, CH_3), 7.35~7.63 (m, 5H, ArH), 8.80 (s, 1H, He \ddagger -H), 10.07 (s, 1H, NH)	319 (M^+ , 1.6), 284 (8.7), 221 (7.4), 219 (21.4), 150 (3.4), 104 (15.6), 77 (100)
6b	34152 (ν_{NH}), 1665 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$)	2.55 (s, 3H, CH_3), 2.60 (s, 3H, CH_3), 7.34~7.58 (m, 5H, ArH)	333 (M^+ , 1.3), 298 (18.8), 236 (18.5), 219 (58.5), 150 (11.1), 104 (15.6), 77 (100)
6c	3434 (ν_{NH}), 1658 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$)	1.37~1.44 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.59 (s, 3H, CH_3), 2.99~3.11 (m, 2H, CH_2), 7.46~7.55 (m, 5H, ArH), 10.50 (s, 1H, NH)	347 (M^+ , 1.1), 312 (10.2), 249 (16.5), 219 (32.6), 150 (9.8), 77 (100)
6d	3425 (ν_{NH}), 1660 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$)	1.39~1.42 (d, $J=7.2$ Hz, 6H, CH_3), 2.57 (s, 3H, CH_3), 3.32~3.39 (m, 1H, CH), 7.45~7.52 (m, 5H, ArH)	—
6e	3430 (ν_{NH}), 1659 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$)	0.90~0.97 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.36~1.47 (m, 2H, CH_2), 1.68~1.79 (m, 2H, CH_2), 2.57 (s, 3H, CH_3), 2.96~3.04 (t, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2), 7.44~7.56 (m, 5H, ArH), 11.00 (s, 1H, NH)	375 (M^+ , 0.3), 340 (18.8), 221 (35.5), 219 (100), 155 (10.3), 104 (7.6), 77 (29.9)
6f	3440 (ν_{NH}), 1663 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$)	2.40 (s, 3H, CH_3), 7.50~7.54 (m, 5H, ArH), 9.70 (s, 1H, NH)	388 (M^+ , 0.2), 275 (8.7), 219 (27.8), 155 (2.1), 77 (45.0), 40 (100)

^a Undetected.

的目标化合物对水稻纹枯病菌、小麦赤霉病菌和苹果轮纹病菌具有抑制作用,但对棉花枯萎病菌和甜菜褐斑病菌的抑制效果并不是很好。

从表3中我们可以看出:化合物5的苯并噻唑结构中,当4位为氯原子取代时的活性高于烷基或无取代时的活性,5b对水稻纹枯病菌的抑制效果达到93%,6d对小麦赤霉病菌的抑制效果达80%;烷基取代时的活性较无取代时的活性略高,但6-位烷基取代比4-位烷基取代的活性稍高。从化合物6的抑菌活性数据可以看出,在1,3,4-噻二唑结构部分中,当5-位为烷基取代时,随碳链的增长活性有所提高,当5-位为正丁基取代时,对苹果轮纹病菌有抑制效果达100%;

同时也可以看出,当5-位为三氟甲基所取代后,对部分病菌的抑制活性有所提高。

从上述结果可以看出,化合物5和6对不同病菌的抑制作用显示出一定的选择性,对水稻纹枯病菌、小麦赤霉病菌和苹果轮纹病菌的抑制作用优于棉花枯萎病菌和甜菜褐斑病菌;对水稻纹枯病菌的抑制效果化合物5高于6,而对于其它病菌的抑制效果来说两者没有明显的区别。我们认为,为了寻找高效、低毒的杀菌剂,对此类化合物作深入系统的研究是必要的。对已合成的化合物进一步的生物活性测定研究正在进行当中。

表3 化合物5和6的抑菌活性(50 mg/L, 抑制率/%)

Table 3 Fungicidal activity of compounds 5 and 6 (50 mg/L, relative inhibition rate/%)

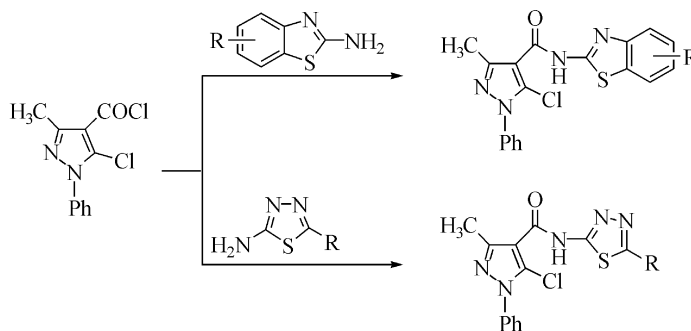
Compd.	棉花枯萎病菌	小麦赤霉病菌	甜菜褐斑病菌	苹果轮纹病菌	水稻纹枯病菌
5a	31	60	17	42	87
5b	0	80	0	74	93
5c	23	75	34	67	78
5d	23	72	0	59	55
6a	31	68	25	87	68
6b	37	68	0	58	56
6c	23	64	42	84	68
6d	8	80	33	84	75
6e	52	76	49	100	85
6f	46	68	42	59	79

References

- Grenda, V. J.; Jones, R. E.; Gal, G.; Sletzing, M. J. *Org. Chem.* **1965**, *30*, 259.
- Farbenfaberiken, Bayer A. G. *DE 12209199*, **1966**.
- Shiokawa, K.; Tsuboi, S.; Kagabu, S.; Moriya, K. *EP 192060*, **1986** [*Chem. Abstr.* **1986**, *104*, 109672n].
- Bai, Z.-S.; Wang, D.-X. *Pesticides* **1998**, *37*(6), 2 (in Chinese).
(柏在苏, 王大翔, 农药, **1998**, *37*(6), 2.)
- Zhao, W.-G.; Li, Z.-M.; Yuan, P.-W.; Yuan, D.-K.; Jia, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2001**, *21*(8), 593 (in Chinese).
(赵卫光, 李正名, 袁平伟, 袁德凯, 贾强, 有机化学, **2001**, *21*(8), 593.)
- Hitoshi S.; Tutomu, I.; Hideo, Y.; Toshiaki, K. *US 4792565*, **1988** [*Chem. Abstr.* **1988**, *110*, 71115s].
- Walter, H. *WO 0142223*, **2001** [*Chem. Abstr.* **2001**, *134*, 355867j].
- Sumio, N. T.; Tadashi, O.; Kazunori, T.; Noritada, M. R.; Kiyoto, M. N. *US 4742074*, **1988** [*Chem. Abstr.* **1986**, *105*, 191073v].
- Natsume, B.; Kyomura, N.; Kikutake, K.; Fukuchi, T. *EP 0462573*, **1991** [*Chem. Abstr.* **1991**, *116*, 128916j].
- Raphy, G.; Gingell M.; Hawkins, D. W.; Hawkins, D. W. *WO 9325535*, **1993** [*Chem. Abstr.* **1993**, *121*, 280635c].
- Jin, G.-Y.; Hou, Z.; Zhao, G.-F.; Cao, C.-Y.; Li, Y.-C. *Chem. J. Chin. Univ.* **1997**, *18*(3), 409 (in Chinese).
(金桂玉, 侯震, 赵国锋, 曹春阳, 李煜昶, 高等学校化学学报, **1997**, *18*(3), 409.)
- Hu, L.-M.; Xu, H.-S.; Liu, Z.-J. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, *177*(12), 278.
- Hu, L.-M.; Xu, H.-S.; Liu, Z.-J. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, *163*, 211.
- Li, Z.-G. *Preparation of Organic Intermediates*, Chemistry Industry Press, Beijing, **2001**, p. 152 (in Chinese).
(李在国, 有机中间体制备, 化学工业出版社, 北京, **2001**, 152.)
- Tao, E. V. P. *US 3887572*, **1975** [*Chem. Abstr.* **1975**, *83*, 206152y].

(Y0212202 ZHAO, X. J.; ZHENG, G. C.)

Synthesis and Biological Activity of Novel Bis-heterocyclic Compounds Containing 1*H*-Pyrazole and Thiazole



HU, Li-Ming; LI, Xue-Shu; CHEN, Zhi-Yuan;
LIU, Zhao-Jie*
Chin. J. Org. Chem. **2003**, 23(10), 1131

A series of bis-heterocyclic compounds containing 1*H*-pyrazole and thiazole were designed and synthesized. The structures of all new compounds were confirmed. Preliminary bioassays indicated that some compounds showed fungicidal activity against *Pellicularia sasakii*, *Gibberella zeae* and *Phylospora piricola*.

Electrospray Ionization Mass Spectrometry of Rhenium(I) Bipyridyl Complexes

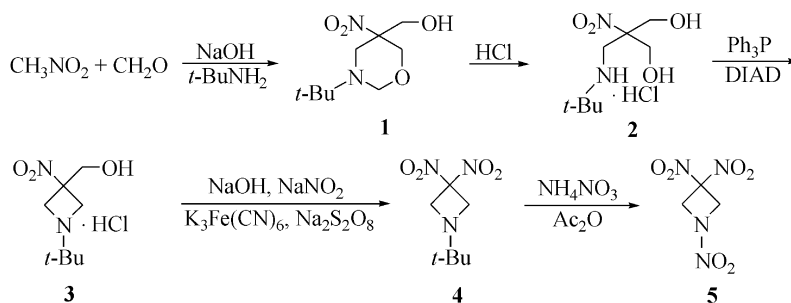


SUN, Shi-Guo; PENG, Xiao-Jun*;
ZHANG, Rong; SUN, Li-Cheng*

Chin. J. Org. Chem. **2003**, 23(10), 1135

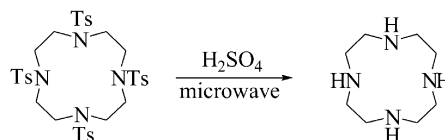
Electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS) of a series of rhenium(I) bipyridyl complexes was studied with different in-source CID voltages.

Synthesis of 1,3,3-Trinitroazetidine



SHU, Yuan-Jie* ; LI, Hong-Zhen;
HUANG, Yi-Gang; LIU, Shi-Jun;
JIANG, Qing; XIE, Ming-Gui
Chin. J. Org. Chem. **2003**, 23(10), 1139

A Rapid Detosylation of *N*, *N'*, *N''*, *N'''*-Tetra(*p*-tosyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane under Microwave Irradiation and Normal Pressure



WEI, Jun-Fa* ; SHI, Xian-Ying;
HE, Di-Ping; ZHANG, Yong
Chin. J. Org. Chem. **2003**, 23(10), 1142

An efficient and rapid detosylation of *N*, *N'*, *N''*, *N'''*-tetra(*p*-tosyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane has been investigated by hydrolysis in concentrated sulfuric acid under microwave irradiation condition.