

· 研究简报 ·

噻二唑基-3(2H)-吡嗪酮类化合物的合成及生物活性

曹松, 曲玉成, 宋恭华*, 钱旭红, 黄青春, 卢德力

(华东理工大学 药物化工研究所, 上海市化学生物学(芳香杂环)重点实验室, 上海 200237)

摘要: 将取代的二酰基胍环合后, 得到中间体 2-芳基-5-氯甲基-1, 3, 4-噻二唑, 然后与 2-叔丁基-4-氯-5-羟基-3(2H)-吡嗪酮反应, 合成了 8 个未见文献报道的含噻二唑基吡嗪酮类化合物, 其化学结构经 ^1H NMR、高分辨质谱和元素分析确认。生物活性测试结果表明, 部分化合物对粘虫 *P. separate* W. 有较好的抑制生长活性, 其中化合物 3b 的 EC_{50} 值为 21 mg/L 。

关键词: 噻二唑; 吡嗪酮; 合成; 生物活性

中图分类号: TQ 453.6

文献标识码: A

文章编号: 1008-7303(2004)02-0068-04

Synthesis and Biological Activities of New Thiadiazolyl 3(2H)-pyridazinones

CAO Song, QU Yu-cheng, SONG Gong-hua*,
QIAN Xu-hong, HUANG Qing-chun, LU De-li

(Institute of Pesticides and Pharmaceutical, East China University of Science and Technology,
P. O. Box 544, 130M eilong Road, Shanghai 200237, China)

Abstract: Eight new thiadiazolyl 3(2H)-pyridazinones compounds were synthesized by the reaction of 2-tert-butyl-4-chloro-5-hydroxy-3(2H)-pyridazinones with 5-aryl-2-chloromethyl-1, 3, 4-oxadiazoles which were prepared by the cyclization of N-chloroacetyl-N-arylohydrazines. The structure of the title compounds were confirmed by ^1H NMR, HR mass spectra and elemental analysis. Their biological activities were examined and some of them exhibited good activities against *Pseudaletia separate* Walker. The EC_{50} of 3b was 21 mg/L .

Key words: thiadiazolyl pyridazinone; synthesis; insecticidal activities

吡嗪酮及其衍生物是一类具有较强生物活性的化合物, 已广泛用于农药、医药等领域。吡嗪酮类杀虫剂是国内外农药研究的热点之一^[1,2], 它们不仅对害虫的生长和变态有强烈的抑制作用, 而且有杀卵和影响生育的作用, 如杀螨杀虫剂吡嗪酮(NC-129), 保幼激素类似物吡幼酮(NC-170)、吡碘酮(NC-184)、吡氨酸酮(NC-196)等, 其中NC-196主要用于稻田防治叶蝉 *Nephotettix* sp.、飞虱 *Nilaparvata* sp. 和一些鳞翅目害虫。近来日本三菱化学公司开发的化合物 I 具有杀虫杀螨活性, 在

500 mg/L 时可 100% 控制斜纹夜蛾 *Spodoptera litura* Fabricius^[3]; 日本 Sumitomo 化学公司开发的化合物 II 对玉米、大豆田杂草显示出良好的除草活性^[4]。

1, 3, 4-噻二唑及其衍生物作为活性基团常常被引入到农药分子中, 其衍生物显示了良好的杀虫、杀菌、除草及植物生长调节活性^[5-7]。如化合物 III, 在 200 mg/L 浓度下可 100% 杀死豆苗中的桃蚜 *Myzus persicae* Sulzer^[8]; 化合物 IV 具有很强的苗后除草活性^[9]。

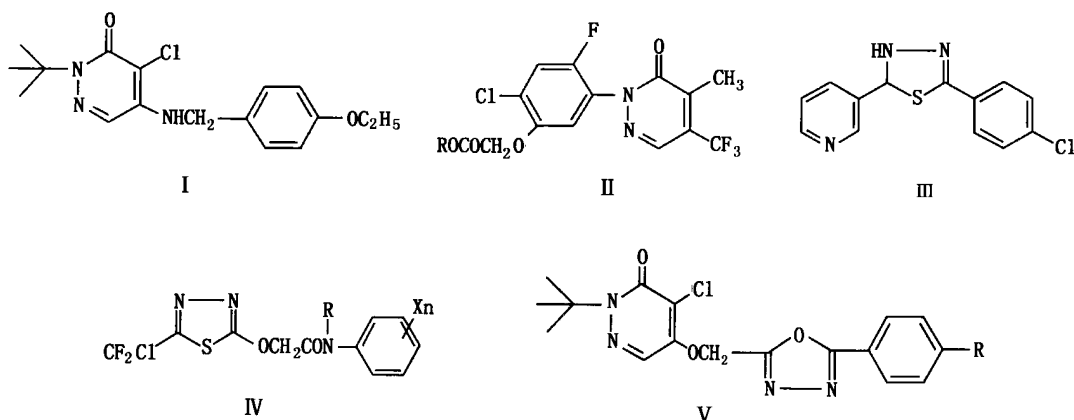
收稿日期: 2003-12-15; 修回日期: 2004-04-14

作者简介: 宋恭华(1962-), 男, 浙江人, 博士生导师, 教授, 主要从事新农药创制及绿色化学合成方法学研究

联系电话: 021-64252945; E-mail: ghsong@ecust.edu.cn

基金项目: 上海市科委攻关项目(项目编号: 034319250); 上海市重点学科资助

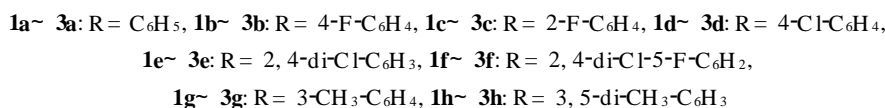
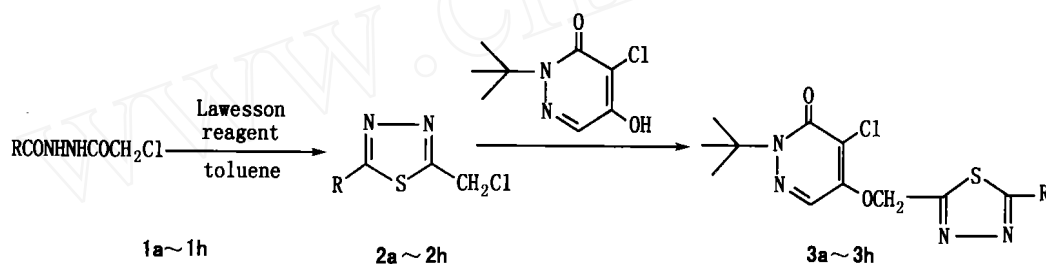




在前期研究中, 笔者曾报道了一类具有较强拒食和杀虫活性的含噻二唑基哒嗪酮类化合物 V^[10], 部分化合物的 EC₅₀ 值仅为 3~8 mg/L。

根据生物电子等排体原理^[11], 以硫原子代替氧

原子常常得到类似或更好的具有生物活性的化合物^[12]。为此, 笔者将 V 中的噻二唑基替换为噻二唑基, 合成了 8 个未见文献报道的含噻二唑基哒嗪酮类化合物 (3a~3h)。其合成路线如下:



1 合成实验

1.1 仪器及药品

MicroMass GCT CA 055 质谱仪 (EI 源, 70 eV); Elementar vario EL III 元素分析仪; Bruker WP-500SY (500 MHz) 核磁共振仪 (TMS 为内标, CDCl₃ 为溶剂); XT-100X 显微熔点测定仪 (温度计未经校正) (北京电光科学仪器厂)。所用试剂为分析纯或化学纯。

1.2 中间体 N-氯乙酰基-N-芳甲酰胺 (1a~1h) 的合成

参见文献[10]的方法合成。

1.3 中间体 2-芳基-5-氯甲基-1,3,4-噻二唑 (2a~2h) 的合成通法

在干燥的 25 mL 三口烧瓶中, 加入 0.05 mol N-氯乙酰基-N-芳甲酰胺和 0.05 mol 劳森试剂

(Lawesson Reagent), 10 mL 无水甲苯, 氮气保护, 110 °C 条件下回流搅拌 2 h。反应完毕, 蒸去大部分甲苯, 残留固体用乙酸乙酯溶解, 然后进行硅胶柱层析分离, 淋洗剂为石油醚+乙酸乙酯 (4:1~5:1, 体积比), 得白色晶体。中间体 2a~2h 的熔点及质谱数据见表 1。

1.4 中间体 2-叔丁基-4-氯-5-羟基-3(2H)-哒嗪酮的合成

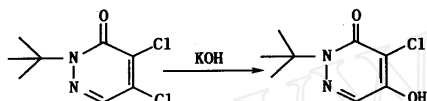
向 25 mL 的单颈瓶中加入氢氧化钾 0.63 g (11.3 mmol) 和乙二醇 10 mL, 待氢氧化钾溶解后再加入哒嗪酮 0.5 g (2.26 mmol), 升温至 130 °C, 搅拌反应 5 h。停止反应, 冷却后将反应液倒入 40 mL 水中, 加浓盐酸酸化至 pH 值为 1。过滤, 得到白色固体, 产率为 96%, 熔点: 217~220 °C, 无需纯化可直接用于下一步实验。¹H NMR (DMSO-d₆), δ 1.56 (s, 9H, (CH₃)₃C), 7.75 (s, 1H, Py-H),

Table 1 Melting point and mass spectral data of 2a~ 2h

Compd	m. p. /	m/z
2a	84~ 85	210 (M^+), 175, 135, 121, 103, 77
2b	118~ 119	228 (M^+), 193, 153, 139, 121, 95
2c	89~ 90	228 (M^+), 193, 153, 139, 121, 95
2d	134~ 136	244 (M^+), 209, 169, 155, 137, 111
2e	116~ 117	278 (M^+), 243, 203, 189, 171
2f	153~ 154	296 (M^+), 261, 221, 207, 189, 163
2g	82~ 83	224 (M^+), 189, 149, 135, 117, 91
2h	92~ 93	238 (M^+), 203, 163, 149, 131, 105

12.0 (s, 1H, OH).

其反应式为:



1.5 目标化合物 2-叔丁基-4-氯-5-[5-芳基-2-(1,3,4-噻二唑基)-甲氧基]-3(2H)-吡嗪酮 (3a~ 3h) 的合成通法

将 2-叔丁基-4-氯-5-羟基-3(2H) 吡嗪酮 0.50 g (2.5 mmol), 置于 25 mL 的圆底烧瓶中, 加入无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF) 5 mL, 无水碳酸钾 1.10 g (8 mmol), 四丁基溴化铵 0.05 g (0.2 mmol), 在 80 °C 下反应 40 min. 随后滴加 5 mL 含 2.5 mmol 2a~ 2h 的 DMF 溶液, 在 80 °C 下搅拌反应 2 h. 停止反应, 冷却, 将反应液倒入水中, 收集固体, 干燥, 用少量溶剂溶解, 进行硅胶柱层析分离, 淋洗剂为石油醚+ 乙酸乙酯(4:1~ 5:1, 体积比), 得到淡黄色固体. 目标化合物的高分辨质谱及质谱数据见表 2; 熔点、核磁共振氢谱及元素分析数据见表 3.

2 结果与讨论

2.1 中间体 2 的合成

笔者曾以二甲苯为溶剂, *N*-氯乙酰基-*N*-芳甲

Table 2 HRMS and mass spectral data of 3

Compd	Formula	HRMS		m/z (%)
		Calc	Found	
3a	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ S	376.0761	376.0772	376 (0.5, M ⁺), 341 (98), 284 (100), 175 (99), 121 (85)
3b	C ₁₇ H ₁₆ ClFN ₄ O ₂ S	394.0667	394.0674	394 (0.2, M ⁺), 359 (78), 303 (47), 193 (100), 139 (82)
3c	C ₁₇ H ₁₆ ClFN ₄ O ₂ S	394.0667	394.0661	394 (0.2, M ⁺), 359 (100), 303 (55), 193 (90), 139 (90)
3d	C ₁₇ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	410.0371	410.0374	410 (0.2, M ⁺), 375 (88), 319 (72), 209 (100), 155 (88)
3e	C ₁₇ H ₁₅ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	443.9981	444.0001	444 (0.3, M ⁺), 409 (87), 353 (83), 243 (100), 189 (98)
3f	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₃ FN ₄ O ₂ S	461.9887	461.9890	462 (0.4, M ⁺), 427 (81), 371 (86), 261 (97), 207 (100)
3g	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ S	390.0917	390.0909	390 (0.1, M ⁺), 355 (77), 299 (79), 189 (81), 135 (100)
3h	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₄ O ₂ S	404.1074	404.1061	404 (0.2, M ⁺), 369 (98), 313 (69), 203 (92), 149 (100)

酰肼与环化试剂五硫化二磷在回流条件下反应制备中间体, 但该方法副产物多, 且反应不完全, 后处理繁琐, 产率降低. 后改用劳森试剂在 110 °C 条件下进行环化反应, 以较好的产率得到了 2-芳基-5-氯甲基-1,3,4-噻二唑, 且后处理比前一种方法简便.

2.2 目标化合物的合成

采用无水碳酸钾为碱, 干燥的 DMF 为溶剂, 四丁基溴化铵为相转移催化剂, 使 2-叔丁基-4-氯-5-羟基-3(2H)-吡嗪酮与中间体 2 发生氧烷基化反应, 反应条件温和, 产率较高, 可以避免在强碱条件下噻二唑开环.

2.2 生物活性

以粘虫 *Pseudaletia separata* Walker 为试虫, 采用浸渍法测定了目标化合物的昆虫生长调节活性. 结果表明, 大部分化合物有明显的抑制昆虫生长的活性, 其 EC₅₀ 值见表 4. 苯环上含卤原子的化合物活性较高, 其中, 对位含有氟原子的 3b 表现出较高的活性, 其 EC₅₀ 值为 21 mg/L; 而苯环上含有推电子基团 (如甲基) 的 3g 和 3h 则活性很弱. 所有合成的噻二唑类化合物的活性均小于相应的吡嗪类化合物, 说明环中的氧原子对昆虫生长调节活性有较大的影响.

Table 3 Melting point, elemental analysis and ^1H NMR data of **3**

Compd	m. p. /	Elemental analysis (Calcd %)			^1H NMR (CDCl_3), δ
		C	H	N	
3a	145~ 146	54.15(54.18)	3.97(4.55)	15.03(14.87)	1.62 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 5.70 (s, 2H, CH_2), 7.90 (s, 1H, Py-H), 7.50~ 8.10 (m, 5H, ArH)
3b	190~ 191	51.75(51.71)	3.89(4.08)	14.63(14.19)	1.60 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 5.82 (s, 2H, CH_2), 7.83 (s, 1H, Py-H), 7.20~ 7.80 (m, 4H, ArH)
3c	171~ 172	51.85(51.71)	4.42(4.08)	14.51(14.19)	1.60 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 5.82 (s, 2H, CH_2), 7.83 (s, 1H, Py-H), 7.20~ 7.90 (m, 4H, ArH)
3d	206~ 207	49.76(49.64)	3.75(3.92)	13.67(13.62)	1.62 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 5.70 (s, 2H, CH_2), 7.80 (s, 1H, Py-H), 7.20~ 7.90 (m, 4H, ArH)
3e	160~ 161	45.97(45.81)	3.62(3.39)	12.82(12.57)	1.60 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 5.84 (s, 2H, CH_2), 7.90 (s, 1H, Py-H), 7.20~ 7.71 (m, 3H, ArH)
3f	176~ 177	45.68(45.91)	3.03(3.17)	12.79(12.60)	1.61 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 5.82 (s, 2H, CH_2), 7.90 (s, 1H, Py-H), 7.51~ 7.90 (m, 2H, ArH)
3g	126~ 127	55.64(55.31)	2.69(2.58)	14.80(14.33)	1.51 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.45 (s, 3H, CH_3), 5.70 (s, 2H, CH_2), 7.80 (s, 1H, Py-H), 7.20~ 7.90 (m, 4H, ArH)
3h	148~ 149	56.76(56.34)	5.67(5.23)	13.50(13.84)	1.70 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.42 (s, 6H, CH_3), 5.71 (s, 2H, CH_2), 7.90 (s, 1H, Py-H), 7.21~ 7.60 (m, 3H, ArH)

Table 4 Insecticidal activity of **3a**~ **3h** against *Pseudaletia separate* Walker

Compd	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h
$\text{EC}_{50}/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	200	21	120	106	62	67	-	-

Note: — indicates the activity of **3g** and **3h** is weak, and the EC_{50} isn't obtained

致谢: 感谢上海市教委对本课题的支持!

参考文献:

- [1] Miyake T, Haruyama H, Ogura T, *et al*. Effects of a new juvenile hormone mimetic NC-170 on metamorphosis, oviposition and embryogenesis in metamorphosis and diapause of the small brown plant hopper *Laodelphax striatellus* [J]. *J Pestic Sci*, 1992, 17(1): 75-82
- [2] Zou X J, Jin G Y, Zhang Z X. Synthesis, fungicidal activity, and QSAR of pyridazinonethiadiazoles [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50: 1451-1454
- [3] Okada I, Takizawa E, Fukuchi T, *et al*. Preparation of pyridazinone derivatives as insecticides and acaricides [P]. JP 2001335565, 2001-12-04
- [4] Mito N. Herbicidal composition comprising a pyridazinone derivative [P]. WO 9835556, 1998-08-20
- [5] Dahle N A. 3-Benzyl-2-methylimino-5-phenyl-⁴-1,3,4-thiadiazolines for combating under plant growth [P]. US 4104053, 1978-08-01
- [6] Velsicol Chemical Corp. Thiadiazolylimidazolines [P]. AT 345816, 1978-10-10
- [7] Nakao H, Matsuzaki Y, Tohnishi M, *et al*. Preparation of thiadiazole derivatives as agricultural pesticides [P]. WO 2002092584, 2002-11-21
- [8] Farooq S, Ehrenfreund J, Waepe H R. Substituted 4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazoles as insecticides [P]. EP 207004, 1986-06-23
- [9] Riebel H J, Foerster H, Drewes M W, *et al*. Preparation of 5-chlorodifluoromethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl-oxycetanilides as herbicides [P]. DE 19935964, 2001-02-01
- [10] Cao S, Qian X H, Song G H, *et al*. Synthesis and antifeedant activity of new oxadiazolyl 3(2H)-pyridazinones [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51: 152-155
- [11] Lipinski C A. Bioisosterism in drug design [J]. *Ann Rep Med Chem*, 1986, 21: 283-291
- [12] Zou X J, Lai L H, Jin G Y, *et al*. Synthesis, fungicidal activity, and 3D-QSAR of pyridazinone-substituted 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazoles [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50: 3757-3760

(责任编辑: 金淑惠)