

· 研究论文 ·

N - 甲氧基-N - [2- (3- 三氟甲基-1- 取代吡唑-5- 氧甲基)] 苯基氨基甲酸甲酯的合成及生物活性研究

刘卫东^{1*}, 李江胜², 李仲英², 王晓光¹, 高必达³

(1 湖南省化工研究院, 湖南 长沙 410007; 2 湖南大学 化学化工学院, 湖南 长沙 410082;
3 湖南农业大学, 湖南 长沙 410128)

摘 要: 为了寻找新的高效的 Strobilurin 类杀菌剂, 以 1-取代基-3-三氟甲基吡唑啉-5-酮与 *N*-甲氧基-*N*-(2-溴甲基苯基)氨基甲酸甲酯反应, 合成了系列新型 *N*-甲氧基-*N*-[2-(3-三氟甲基-1-取代吡唑-5-氧甲基)]苯基氨基甲酸甲酯化合物(IV₁~ IV₁₃), 其结构经 IR、¹H NMR、LC/MS 及元素分析确认。生物活性测定结果表明, 该类化合物在 50 mg/L 下对稻瘟病菌 *Pyricularia oryzae*、黄瓜灰霉病菌 *B. otrytis cinerea*、小麦白粉病菌 *Erysiphe graminis* 等具有较高的抑菌活性, 如 IV₁₃对稻瘟病菌 *P. oryzae* 的抑制率达 94.0%。

关键词: 吡唑; *N*-甲氧基氨基甲酸酯; 合成; 杀菌活性

中图分类号: O 625.6

文献标识码: A

文章编号: 1008-7303(2004)01-0017-05

Synthesis and Fungicidal Activity of Methyl *N*-methoxy-*N*- [2- (3- trifluoromethyl-1- substituted pyrazol-5-yl)oxymethylene] phenylcarbamates

LIU Wei-dong^{1*}, LI Jiang-sheng², LI Zhong-ying², WANG Xiao-guang¹, GAO Bi-da³

(1 Hunan Research Institute of Chemical Industry, Changsha 410007, China;

2 College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082, China;

3 Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China)

Abstract: A series of novel methyl *N*-methoxy-*N*-[2-(3-trifluoromethyl)-1-substituted pyrazol-5-yl)oxymethylene] phenylcarbamates were synthesized from 3-trifluoromethyl-1-substituted pyrazolin-5-one and methyl *N*-methoxy-*N*-(2-bromomethylphenyl) carbamates. All novel compounds were confirmed by ¹H NMR, IR and LC/MS. The preliminary bioassays showed that some compounds had fungicidal activities to *Pyricularia oryzae*, *B. otrytis cinerea*, and *Erysiphe graminis* under 50 mg/L, for example, the inhibitory ratio of compound IV₁₃ to *P. oryzae* was 94%.

Key words: pyrazole; *N*-methoxycarbamates; synthesis; fungicidal activity

Strobilurin 类杀菌剂是在天然产物 β-甲氧基丙烯酸酯的基础上发现的, 它具有高效、广谱、对环境安全、作用机制独特等特点。自 1996 年第一个商

品化的 Strobilurin 面市到现在已有 6 个商品化品种, 还有 7 个化合物正在开发之中^[1]。含有 *N*-甲氧基氨基甲酸酯(毒杀基团)的 Strobilurin 类杀菌剂,

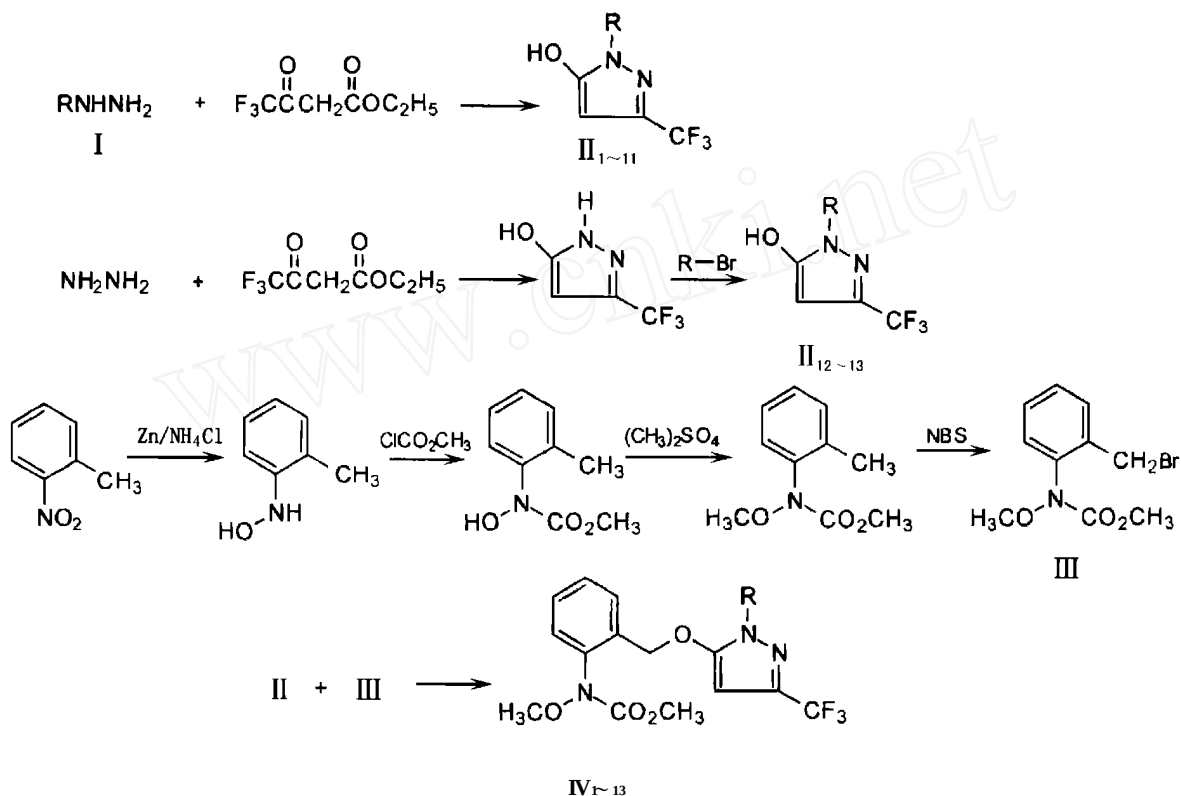
① 收稿日期: 2003-10-23; 修回日期: 2003-11-14

作者简介: 刘卫东(1967-), 男, 湖南湘乡人, 副研究员, 湖南农业大学在职博士研究生, 主要从事农药化学研究

* 联系电话: 0731-5718291; E-mail: liu weidonghn@yahoo.com.cn

其结构虽然与 β -甲氧基丙烯酸酯类不同,但具有相同的作用机理。自 2002 年巴斯夫公司推出唑菌胺酯(pyraclostrobin)^[2]之后,这类化合物成为 Strobilurin 类杀菌剂研究的另一热点^[3~6]。笔者以唑菌胺酯为先导,通过改变吡唑环取代基的位置,并在

吡唑环的 3 位上引入三氟甲基,设计并合成了 13 个新化合物(IV_{1~13}),其结构均经 IR、¹H NMR、LC/MS 及元素分析确定。生物活性实验结果表明,部分化合物具有良好的杀菌活性。合成路线如下:



1 合成实验

1.1 仪器与试剂

WPS-1 型数字熔点仪(未校正); Varian NOVA-300 型核磁共振仪(以 CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标); PE System 2000 FTIR 型红外光谱仪(溴化钾压片或液膜法); Agilent 1100 Series LC/MSD; Perkin Elmer Series II 2400 元素分析仪。所有试剂均为分析纯,使用前未作进一步处理。

1.2 中间体的制备

1.2.1 1-苯基-3-三氟甲基吡唑啉-5-酮(II₁)的制备^[7] 在配有搅拌器、温度计和回流冷凝管的 100 mL 反应瓶中加入 5.40 g (50 mmol) 苯肼, 9.20 g (50 mmol) 三氟乙酰乙酸乙酯, 少量对甲苯磺酸及 50 mL 甲醇, 回流反应 3~4 h。减压除去溶剂得固体物, 经甲醇/水重结晶得白色晶体, 即(II₁), 收率 75%, m. p. 193.4~194.1°C(文献值^[7]: 收率 79%, m. p. 193.0~193.5°C)。同法合成了 II₂~II₁₀。

1.2.2 3-三氟甲基吡唑啉-5-酮的制备 参照文献[8]合成, m. p. 208~210°C(文献值^[8]: m. p. 210~212°C)。

1.2.3 1-(5-羟基-3-三氟甲基吡唑-1-基)乙酸乙酯(II₁₂)的制备 在配有搅拌器、温度计和回流冷凝管的 100 mL 反应瓶中加入 7.60 g (50 mmol) 3-三氟甲基吡唑啉-5-酮, 8.35 g (50 mmol) 溴乙酸乙酯, 3.80 g (27.5 mmol) 无水 K₂CO₃ 及 30 mL 丁酮, 回流反应 2 h。冷却, 倒入水中, 用 20 mL × 3 的乙酸乙酯萃取, 乙酸乙酯层经干燥, 脱溶得粗产品, 再经柱层析纯化得 II₁₂, 收率 62.8%。用同样方法合成了 II₁₃, 收率 78.4%。

1.2.4 N-甲氧基-N-2-溴甲苯氨基甲酸甲酯(III)的制备 参照文献[3]合成。

1.3 目标化合物 IV 的制备

在 50 mL 反应瓶中加入 10 mmol II、15 mmol 无水 K₂CO₃、11 mmol III 以及 20 mL CH₂Cl₂, 于室温下搅拌反应 12 h。将反应混合物倒入冰水中, 分

出有机层,水层用 20 mL $\times 2$ 的 CH_2Cl_2 萃取,合并 CH_2Cl_2 层,经干燥,脱溶得粗产品 IV。粗产品经减压柱层析[硅胶 200~300 目,石油醚:乙酸乙酯(体积比)=20:1~10:1,梯度淋洗],得目标物 IV。用上述方法共合成 13 个 *N*-甲氧基氨基甲酸酯衍生物。所有新化合物的结构和 LC/MS 数据、物理化学常数见表 1, IR 及元素分析数据见表 2。

2 结果与讨论

2.1 合成方法

采用 3-三氟甲基吡唑啉-5-酮与溴代物在碱作用下合成中间体 II₁₂和 II₁₃,该方法除生成目标产物外,还有 3 个异构体,结构式如 Scheme I。

实验发现,反应温度对目标产物与异构体的比

Scheme I

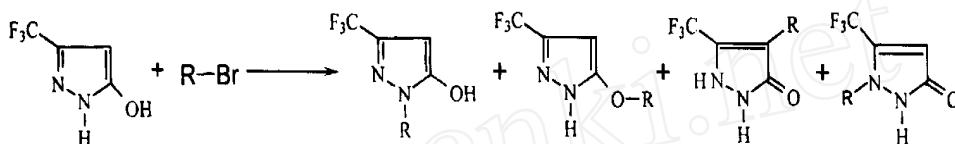


Table 1 Physical data of compounds IV

No.	R	Appearance	m. p. /°C	Yield (%)	LC/MS (Positive ion)
IV ₁	Ph	Light yellow solid	105.4~106.3	91.2	422 (M+1)
IV ₂	4-Cl-C ₆ H ₄	Dark red oily liquid		84.5	456 (M+1)
IV ₃	4-F-C ₆ H ₄	Light yellow solid	62.0~63.8	85.3	440 (M+1)
IV ₄	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	Light yellow solid	80.1~81.8	70.9	436 (M+1)
IV ₅	2,4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	White solid	64.0~66.3	79.7	450 (M+1)
IV ₆	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	Light red oily liquid		83.0	490 (M+1)
IV ₇	2-F-4-Br-C ₆ H ₃	Dark red oily liquid		81.3	518 (M+1)
IV ₈	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃	White solid	128.0~128.9	80.1	490 (M+1)
IV ₉	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	White solid	96.3~98.7	75.8	490 (M+1)
IV ₁₀	2,4,5-Cl ₃ -C ₆ H ₂	Light yellow solid	116.2~119.0	76.4	524 (M+1)
IV ₁₁	<i>t</i> -Bu	Dark red oily liquid		72.5	402 (M+1)
IV ₁₂	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	Dark red oily liquid		50.7	432 (M+1)
IV ₁₃	CH ₂ Ph	Dark red oily liquid		58.4	436 (M+1)

Table 2 IR and elemental analytical data of compounds IV

Compds	ν/cm^{-1}					Elemental analysis (Calcd, %)		
	Ar-H	C=O	C=C (Ar)	C-O-Cas		C	H	N
IV ₁	3 030	1 745	1 595	1 494	1 308	56.74(57.01)	4.15(4.31)	9.68(9.97)
IV ₂	3 068	1 739	1 589	1 510	1 325	52.45(52.70)	3.93(3.76)	9.06(9.22)
IV ₃	3 065	1 740	1 585	1 516	1 283	54.51(54.67)	4.14(3.90)	9.54(9.56)
IV ₄	3 047	1 709	1 586	1 496	1 250	58.24(57.93)	5.04(4.63)	9.30(9.65)
IV ₅	3 024	1 709	1 587	1 495	1 252	59.03(58.79)	5.32(4.93)	9.21(9.35)
IV ₆	3 071	1 740	1 589	1 506	1 335	49.25(49.00)	3.53(3.29)	8.54(8.57)
IV ₇	3 074	1 739	1 588	1 517	1 336	46.37(46.35)	3.28(3.11)	7.99(8.11)
IV ₈	3 087	1 751	1 583	1 506	1 252	49.19(49.00)	3.48(3.29)	8.70(8.57)
IV ₉	3 086	1 713	1 580	1 507	1 252	49.32(49.00)	3.22(3.29)	8.78(8.57)
IV ₁₀	3 107	1 723	1 589	1 509	1 334	45.64(45.78)	2.83(2.88)	7.93(8.01)
IV ₁₁	3 060	1 743	1 496	1 558	1 227	53.60(53.86)	5.62(5.52)	10.51(10.47)
IV ₁₂	3 069	1 742	1 495	1 561	1 241	50.37(50.12)	4.63(4.67)	10.06(9.74)
IV ₁₃	3 067	1 724	1 583	1 499	1 318	57.62(57.93)	4.75(4.63)	10.04(9.65)

例影响较大,高温可抑制异构体,有利于目标产物的生成。

碱的强弱对IV的收率影响很大,用NaH等强碱时,收率很低,只有20%~30%,改用K₂CO₃后,收率可提高到70%~80%。

2.2 波谱特性

由于所得到的新化合物在气相色谱中难以气化,故均采用LC/MS确认。由IR谱图数据(表2)可见:在3 100~3 020 cm⁻¹有 $\nu_{\text{Ar-H}}$ 尖而弱的伸缩振动

吸收;1 710~1 750 cm⁻¹为酯羰基的强吸收峰;1 490~1 600 cm⁻¹为苯环碳骨架的伸缩振动吸收;1 250~1 335 cm⁻¹为 $\nu_{\text{asC-O-C}}$ 较强吸收。¹H NMR数据(表3)表明:芳香环上氢的化学位移在7.11~7.94;吡唑环上氢的化学位移在5.79~5.97;亚甲基的氢在5.14~5.32,比正常亚甲基上氢的位移有所升高,可能是受羰基的影响。毒杀基团的两个甲氧基的氢的化学位移分别位于3.63~3.74和3.77~3.82。

Table 3 ¹H NMR data of compounds IV

Compds	¹ H NMR, δ
IV ₁	3.68(s, 3H, NOCH ₃), 3.77(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5.24(s, 2H, CH ₂ O), 5.97(s, 1H, =CH), 7.32~7.73(m, 9H, ArH)
IV ₂	3.69(s, 3H, NOCH ₃), 3.78(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5.20(s, 2H, CH ₂ O), 5.97(s, 1H, =CH), 7.40~7.70(m, 8H, ArH)
IV ₃	3.69(s, 3H, NOCH ₃), 3.78(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5.23(s, 2H, CH ₂ O), 5.96(s, 1H, =CH), 7.11~7.70(m, 8H, ArH)
IV ₄	2.14(s, 3H, Ar-CH ₃), 3.63(s, 3H, NOCH ₃), 3.78(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5.16(s, 2H, CH ₂ O), 5.93(s, 1H, =CH), 7.28~7.37(m, 8H, ArH)
IV ₅	2.09(s, 3H, Ar-CH ₃), 2.37(s, 3H, Ar-CH ₃), 3.64(s, 3H, NOCH ₃), 3.78(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5.15(s, 2H, CH ₂ O), 5.90(s, 1H, =CH), 7.06~7.38(m, 7H, ArH)
IV ₆	3.68(s, 3H, NOCH ₃), 3.80(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5.19(s, 2H, CH ₂ O), 5.93(s, 1H, =CH), 7.27~7.48(m, 7H, ArH)
IV ₇	3.68(s, 3H, NOCH ₃), 3.79(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5.20(s, 2H, CH ₂ O), 5.92(s, 1H, =CH), 7.36~7.44(m, 7H, ArH)
IV ₈	3.72(s, 3H, NOCH ₃), 3.80(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5.27(s, 2H, CH ₂ O), 5.96(s, 1H, =CH), 7.32~7.75(m, 7H, ArH)
IV ₉	3.71(s, 3H, NOCH ₃), 3.79(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5.25(s, 2H, CH ₂ O), 5.97(s, 1H, =CH), 7.42~7.94(m, 7H, ArH)
IV ₁₀	3.69(s, 3H, NOCH ₃), 3.80(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5.19(s, 2H, CH ₂ O), 5.93(s, 1H, =CH), 7.38~7.65(m, 6H, ArH)
IV ₁₁	1.62(s, 9H, C(CH ₃) ₃), 3.74(s, 3H, NOCH ₃), 3.82(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5.14(s, 2H, CH ₂ O), 5.81(s, 1H, =CH), 7.39~7.57(m, 4H, ArH)
IV ₁₂	1.25~1.30(t, 3H, CH ₂ CH ₃), 3.71(s, 3H, NOCH ₃), 3.80(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 4.21~4.28(q, 2H, CH ₂ CH ₃), 4.60(s, 2H, NCH ₂), 5.32(s, 2H, CH ₂ O), 5.79(s, 1H, =CH), 7.03~7.38(m, 4H, ArH)
IV ₁₃	3.70(s, 3H, NOCH ₃), 3.82(s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5.16(s, 2H, NCH ₂ Ph), 5.32(s, 2H, CH ₂ O), 5.95(s, 1H, =CH), 7.21~7.43(m, 9H, ArH)

3 杀菌活性

采用菌丝生长速率法对部分目标化合物进行了离体筛选,结果见表4。在50 mg/L下,所有被测化合物对稻瘟病菌*Pyricularia oryzae*有一定抑菌活性,其中IV₁₁、IV₁₃的抑菌活性分别达到80.2%和94.0%;IV₅、IV₁₁、IV₁₂、IV₁₃对黄瓜灰霉病菌*Botrytis cinerea*的抑菌活性大于62%;对于油菜菌核病菌*Sclerotinia sclerotiorum*,除化合物IV₁₂的抑制率达

到95%外,其余化合物对该菌的抑制率很低;被测化合物对辣椒疫霉病菌*Phytophthora capsici*的活性较低;IV₁₂、IV₁₃对小麦白粉病*Erysiphe graminis*的抑菌活性分别达到75.5%和92.3%。从化学结构来看,与吡唑相连苯环的4位上引入卤原子后有利于提高抑制稻瘟病菌的活性。目前,对此类结构的优化工作还在进行之中。

Table 4 Fungicidal activity of compounds IV (inhibitory ratio, %; conc 50 mg/L)

Compds	<i>P. oryzae</i>	<i>B. cinerea</i>	<i>S. sclerotiorum</i>	<i>G. zeae</i>	<i>P. capsici</i>	<i>E. graminis</i>
IV ₁	11.7	8.6	0	8.8	6.5	25.5
IV ₂	53.5	56.3	4.3	38.6	5.9	55.5
IV ₃	49.4	54.2	0	39.5	7.9	56.5
IV ₄	34.2	9.5	7.5	7.6	9.8	0
IV ₅	31.6	78.0	7.8	6.9	8.3	26.5
IV ₆	66.0	7.4	12.7	28.5	31.6	22.5
IV ₇	65.6	6.3	8.6	26.6	39.7	27.9
IV ₈	6.4	20.7	9.6	6.9	6.4	25.5
IV ₉	12.9	19.6	60	5.4	8.5	23.6
IV ₁₀	54.3	5.8	11.5	6.8	7.3	0
IV ₁₁	80.2	64.7	12.5	74.4	45.5	54.5
IV ₁₂	5.6	68.3	95	15.8	9.8	75.5
IV ₁₃	94.0	62.9	0	74.6	61.7	92.3

参考文献

- [1] Bartlett D W, Clough J M, Godwin J R, *et al* Review the strobilurin fungicides[J]. *Pest Management Science*, 2002, 58 (7): 647-662
- [2] Ammermann E, Lorenz G, Schelberger K, *et al* BASF-500F-the new broad-spectrum strobilurin fungicides [A]. The British Crop Protection Council Conference Pest & Diseases 2000: Proceedings of an International Conference [C]. Brighton Hilton Metropole Hotel, U K, 2000, 2: 541-548
- [3] Mueller B, Sauter H, Roehl F, *et al* Carbamates and Crop Protection Agents Containing Them [P]. US 5824705, 1998-10-20
- [4] Shaber S H, Ross R, Fujimoto T T. Substituted Cyclopropyl Phenoxymethyl Phenyl Carbamates and Their Use as Fungicides[P]. EP0924197, 1999-06-23
- [5] Ziegler H. New *N*-alkoxy-*N*-phenyl Carbamate Derivatives[P]. WO 0041476, 2000-07-20
- [6] Masahiro M, Hidemitsu T, Shinji M, *et al* Thiazole Compounds, Production Process, Pest Control Agent, and Antifungal Agent[P]. WO 9940076, 1999-08-12
- [7] Gerald F G, Siegfried A, Donald G B. Trifluoromethylpyrene[J]. *J Org Chem*, 1958, 23: 119-121
- [8] DeStevens G, Halamandaris A, Wenk P, *et al* Investigations in heterocycles IX. Resonance effects in pyrazolin-5-ones and related compounds[J]. *J Am Chem Soc*, 1959, 81: 6292-6295