

# 苯基吡唑类衍生物的合成

陈 达,李 阳,余 勇,巨修练\*

(武汉工程大学化工与制药学院,湖北省新型反应器与绿色化学工艺重点实验室,湖北 武汉 430074)

**摘 要:**以 2,6-二氯-4-三氟甲基苯胺为原料,与 2,3-二氰基丙酸乙酯关环生成 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基)-3-氨基-5-氨基吡唑,再在吡唑环 4 位氨基分别引入酰基或者烷基,合成了共 9 个苯基吡唑类衍生物,其中 7 个未见文献报道。所有目标化合物均通过熔点确认、 $^1\text{H}$  NMR 和 MS 表征。

**关键词:**苯基吡唑类衍生物;烷基化;酰胺化;路易斯酸

中图分类号:O625.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2010.05.009

## 0 引 言

苯基吡唑类杀虫剂是一类通过阻滞 GABA 受体氯离子通道来破坏昆虫中枢神经系统,引起昆虫神经和肌肉的过度兴奋,导致昆虫惊厥、死亡<sup>[1-2]</sup>的新型杀虫剂。其中,法国拜耳公司开发上市的苯基吡唑类杀虫剂氟虫腴(fipronil)商品名锐劲特,由于其特殊的杀虫机制和高效的生物活性,曾在农业生产中起到了举足轻重的作用。但是,由于其对蜜蜂和鱼虾等水生生物的较大毒性,从而导致的对生物链的严重破坏,自 2009 年 7 月 1 日起氟虫腴已在我国境内停止销售和使用。所以,寻找杀虫活性好,生物选择性高,对蜜蜂、水生生物毒副作用小的新型杀虫剂已成为农药发展的迫切需求。

郝艳丽对氟虫腴类化合物进行了 CoMFA 研究,建立了针对家蝇的 CoMFA 立体场和静电场等势图,并推断在 4 位-NH<sub>2</sub> 引入基团改变其电负性,对化合物的生物活性有很大的影响<sup>[3]</sup>。此外,尚未见到相关文献报道,在氟虫腴吡唑环 4 位-NH<sub>2</sub> 引入酰基或者烷基,研究其杀虫活性和对蜜蜂、水生生物的毒副作用。

基于以上计算机辅助药物设计理论依据,参考国内外文献报道<sup>[4-8]</sup>,本实验设计在氟虫腴吡唑环 4 位-NH<sub>2</sub> 引入酰基或者烷基,对其进行结构修饰合成新化合物,以期发现杀虫活性好,对蜜蜂、水生生物毒副作用小的氟虫腴替代品种。本实验以 2,6-二氯-4-三氟甲基苯胺为原料,经重氮化,与 2,3-二氰基丙酸乙酯关环生成 1-(2,6-二氯-4-

三氟甲基)-3-氨基-5-氨基吡唑,并以此为母体,在吡唑环 4 位氨基分别引入酰基或者烷基,合成了 9 个苯基吡唑类衍生物,其中 7 个化合物(3a,3b,3c,4b,4d,4e,4f)为未见文献报道的新化合物。合成路线如图 1 所示。所有目标化合物均通过熔点确认, $^1\text{H}$  NMR 和 MS 表征。此外,目标化合物杀虫活性和毒副作用测试已委托北京农业大学实施。

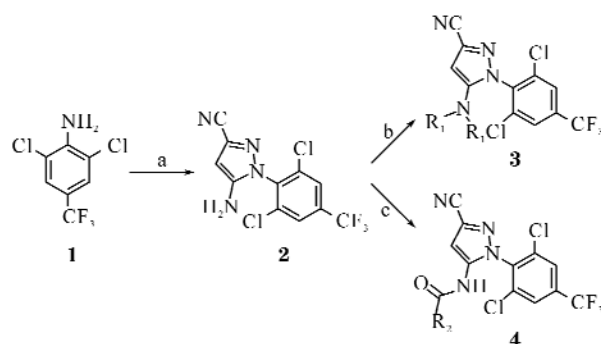


图 1 苯基吡唑类化合物的合成路线

Fig. 1 The synthesis scheme of phenylpyrazole derivatives

注:3a:R<sub>1</sub> = Me;3b:R<sub>1</sub> = isopropyl;3c:R<sub>1</sub> = benzyl;4a:R<sub>2</sub> = Me;4b:R<sub>2</sub> = isopropyl;4c:R<sub>2</sub> = phenyl;4d:R<sub>2</sub> = 4-chlorophenyl;4e:R<sub>2</sub> = 4-methoxybenyl;4f:R<sub>2</sub> = 4-nitrophenyl. 反应条件:(a) NaNO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, AcOH, ethyl 2,3-dicyanopropanoate, NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O. (b) R<sub>1</sub>X, NaH, THF. (c) R<sub>2</sub>COCl, AlCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

RY-1 型熔点仪;varian Mercury-Vx 300 型核磁共振仪(CDCl<sub>3</sub> 为溶剂,TMS 为内标或 DMSO 为溶剂,TMS 为内标);Finnigan Tracc LC-MS 型质谱仪。所用试剂均为分析纯。

收稿日期:2010-03-14

作者简介:陈 达(1983-),男,浙江海宁人,硕士研究生。研究方向:药物合成、多肽合成。

指导老师:巨修练,教授,博士,博士研究生导师。研究方向:药物合成。\*通信联系人

### 1.2 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基)苯基-3-氟基-5-氨基吡唑(2)<sup>[9]</sup>的制备

在冰盐浴下,向装有亚硝酸钠 8.3 g (0.12 mol)的三口烧瓶 250 mL 中,缓慢滴入混酸溶液 60 mL (浓硫酸/冰乙酸:1/1)、保持反应温度在 0~5 °C,得到乳白色稀糊状物。继续搅拌反应 15 min 后,向体系内滴加 2,6-二氯-4-三氟甲基苯胺(1) 23 g (0.1 mol)的乙酸溶液(50 mL),滴加完毕,缓慢升温至 55~60 °C,搅拌反应 1 h。反应液冷却,得到浅棕色溶液。保持 15 °C 以下,滴入 2,3-二氟基丙酸乙酯 15 g (0.12 mol) 冰乙酸溶液(50 mL),滴加完毕,继续搅拌 1 h。反应液加水(50 mL)稀释,用二氯甲烷萃取(50 mL×3),饱和氯化钠溶液洗涤,有机相减压浓缩至 100 mL 左右,冷却至常温,加入氨水(100 mL),搅拌反应过夜。静置,分出下层二氯甲烷层,水相用二氯甲烷萃取,合并有机层,用饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压旋蒸,得棕红色固体。粗品用甲苯重结晶,得淡黄色晶体 27 g,收率 84%, m. p. 140~141 °C (141~142 °C)<sup>[10]</sup>。

### 1.3 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基)苯基-3-氟基-5-(N,N-二甲基)吡唑(3a)的制备<sup>[11]</sup>

在圆底烧瓶中,加入 60% 的氢氧化钠 53 mg (2.2 mmol),四氢呋喃(5 mL),冰浴下,滴加化合物(2) 0.32 g (1 mmol)的四氢呋喃溶液(5 mL),搅拌反应 10 min,滴加碘甲烷 0.32 g (2.2 mmol)的四氢呋喃溶液(5 mL)。滴加完毕,室温搅拌 2 h。反应液减压旋干,残余物加饱和氯化铵溶液淬灭,用二氯甲烷(5 mL×3)萃取,饱和氯化钠溶液洗涤,减压旋蒸得棕色固体。粗品柱层析(石油醚/乙酸乙酯:5/1),得浅棕色晶体 0.29 g,收率 83%, m. p. 89~90 °C。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.6 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 6.16 (s, 1H, ArH), 7.75 (s, 2H, ArH); MS (ESI): 349 (M+1)。

### 1.4 用相同投料比,类似方法合成化合物 3b~3c

1-(2,6-二氯-4-三氟甲基)苯基-3-氟基-5-(N,N-二异丙基)吡唑(3b):淡黄色固体 0.23 g,收率 56%, m. p. 82~83 °C。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.2 (d, 12H, CH<sub>3</sub>), 3.5 (m, 2H, CH), 5.9 (s, 1H, ArH), 7.78 (s, 2H, ArH); MS (ESI): 405 (M+1)。

1-(2,6-二氯-4-三氟甲基)苯基-3-氟基-5-(N,N-二苄基)吡唑(3c):淡黄色固体 0.38 g,收率 76%, m. p. 77~78 °C。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.0 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 6.19 (s, 1H, ArH), 7.05 (m, 4H, ArH), 7.25 (m, 6H, ArH), 7.7 (s, 2H, ArH); MS (ESI): 501 (M+1)。

### 1.5 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基)苯基-3-氟基-5-乙酰氨基吡唑(4a)的制备

在 50 mL 圆底烧瓶中加入化合物(2) 0.32 g (1 mmol),三氯化铝 0.4 g (3 mmol)的二氯甲烷溶液(10 mL),冰浴下,滴入乙酰氯 0.132 g (1.5 mmol)的二氯甲烷溶液(5 mL),室温搅拌过夜。反应液加冰水淬灭,用稀盐酸(1 mol/L)调 pH 值至 3,分出有机相,水相用二氯甲烷萃取(5 mL×2),合并有机相,再用 5% 的氢氧化钠溶液反洗有机相,无水硫酸钠干燥,减压旋蒸,得棕色固体。粗品柱层析(石油醚/乙酸乙酯:4/1),用得淡黄色晶体 0.34 g,收率 93%, m. p. 199~201 °C (204~205 °C)<sup>[12]</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.1 (s, 1H, NH), 7.3 (s, 1H, ArH), 7.8 (s, 2H, ArH); MS (ESI): 363 (M+1)。

### 1.6 用相同投料比,类似方法合成化合物 4b~4f

1-(2,6-二氯-4-三氟甲基)苯基-3-氟基-5-异丁酰氨基吡唑(4b):淡黄色晶体 0.37 g,收率 96%, m. p. 215~217 °C。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.15 (d, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.4 (m, 1H, CH), 7.0 (s, 1H, NH), 7.1 (s, 1H, ArH), 7.8 (s, 2H, ArH); MS (ESI): 391 (M+1)。

1-(2,6-二氯-4-三氟甲基)苯基-3-氟基-5-苯甲酰氨基吡唑(4c):淡黄色晶体 0.4 g,收率 95%, m. p. 215~217 °C (210~212 °C)<sup>[13]</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.28 (s, 1H, ArH), 7.46~7.7 (m, 5H, ArH), 7.83 (s, 2H, ArH), 8.19 (s, 1H, NH); MS (ESI): 425 (M+1)。

1-(2,6-二氯-4-三氟甲基)苯基-3-氟基-5-对氯苯甲酰氨基吡唑(4d):淡黄色晶体 0.4 g,收率 89%, m. p. 233~235 °C。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ: 7.39 (s, 1H, ArH), 7.57 (d, J = 8.24 Hz, 2H, ArH), 7.6 (d, J = 8.24 Hz, 2H, ArH), 8.3 (s, 2H, ArH), 11.1 (s, 1H, NH); MS (ESI): 459 (M+1)。

1-(2,6-二氯-4-三氟甲基)苯基-3-氟基-5-对甲氧基苯甲酰氨基吡唑(4e):淡黄色晶体 0.43 g,收率 96%, m. p. 250~252 °C。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ: 3.8 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.0 (d, J = 8.56 Hz, 2H, ArH), 7.33 (s, 1H, ArH), 7.7 (d, J = 8.56 Hz, 2H, ArH), 8.3 (s, 2H, ArH), 10.8 (s, 1H, NH); MS (ESI): 455 (M+1)。

1-(2,6-二氯-4-三氟甲基)苯基-3-氟基-5-对硝基苯甲酰氨基吡唑(4f):淡黄色晶体 0.46 g,收率 98%, m. p. 241~244 °C。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.3 (s, 1H, ArH), 7.8 (d, 2H, ArH), 8.21 (1s, 1H,


NH), 8.23 ~ 8.4 (m, 4H, ArH). MS (ESI): 470 (M + 1).

### 3 结果与讨论

本实验在以中间体 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基)苯基-3-氨基-5-氨基吡唑 (2) 经酰化反应制备化合物 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基)苯基-3-氨基-5-乙酰氨基吡唑(4a)时,考察了不同强度的缚酸剂和路易斯酸作为酰化反应催化剂对反应收率的影响,实验结果如表 1 所示.如表 1 所示,选用的所有催化剂都可以催化此反应,但是缚酸剂作为催化剂反应收率均只在 60% ~ 75% 之间,而选用路易斯酸作为催化剂反应收率提高到 90% 以上.此酰化反应,相比碱性催化剂,路易斯酸的催化效果更理想.

表 1 催化剂对化合物 4a 合成收率的影响

Table 1 Effect of catalyst on yield of compound 4a

催化剂	溶剂/15 mL	温度/℃	时间/h	产率/%
Et <sub>3</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	常温	12	73
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	常温	12	69
DMAP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	常温	12	76
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	常温	12	59
KOH	CH <sub>3</sub> CN	常温	12	55
AlCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	常温	12	93
ZnCl <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	常温	12	91

### 4 结 语

基于计算机辅助药物设计理论依据,参考国内外文献报道,本实验设计在氟虫腈吡唑环 4 位 -NH<sub>2</sub> 引入酰基或者烷基,对其进行结构修饰合成新化合物,以期发现杀虫活性好,对蜜蜂、水生生物毒副作用小的氟虫腈替代品种.以 2,6-二氯-4-三氟甲基苯胺为原料,经重氮化,与 2,3-二氨基丙酸乙酯关环生成 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基)苯基-3-氨基-5-氨基吡唑,并以此为母体,在吡唑环 4 位氨基分别引入酰基或者烷基,合成了共 9 个苯基吡唑类衍生物,其中 7 个化合物(3a,3b,3c,4b,4d,4e,4f)为未见文献报道的新化合物.所有目标化合物均通过熔点确认,<sup>1</sup>H NMR 和 MS 表征,其活性测试工作已委托相关单位实施.此外,本实验还考察了不同催化剂对化合物 4a 合成收率的影响,发现路易斯酸的催化效果更被笔者认可.

参考文献:

[1] Cole L M, Nicholson R A, Casida J E. Action of

phenylpyrazole insecticides at the GABA-gated chloride channel [J]. Pestic. Biochem. Physiol, 1993, 46: 47 - 54.

- [2] Caboni P, Sammlson R E, Casida J E. Phenylpyrazole Insecticide Photochemistry, Metabolism, and GABA-ergic Action: Ethiprole Compared with Fipronil [J]. J. Agric. Food Chem. 2003, 51: 7055 - 7061.
- [3] Hao Yan Li, JU Xiu Lian. CoMFA Analysis on a Set of New Noncompetitive GABAA Receptor Antagonists: Fipronil and Related Analogs [J]. Computer and Appwed chcmiswy, 2005, 22(12): 1168.
- [4] 王勇,冯菊红,巨修练. 新型咪唑啉酮衍生物的合成研究[J]. 武汉工程大学学报, 2010, 32(3): 32 - 39.
- [5] 黄龙,潘洁,黄强,等. 3-氨基-1H-吡啶酮类化合物的合成及其反应机理的探讨[J]. 武汉工程大学学报, 2010, 32(3): 40 - 43.
- [6] Robert E S, Pierluigi C, Kathleen A D et al. GABA receptor antagonists and insecticides: common structural features of 4-alkyl-1-phenylpyrazoles and 4-alkyl-1-phenyltrioxabicyclooctanes [J]. Casida Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2004, 12: 3345 - 3355.
- [7] Banks B J. 1-Phenyl-pyrazole derivatives and their use as parasitocidal agents; EP, 0846686 [P]. 1998 - 06 - 10.
- [8] Gladwell I P, Matthews J G, Pettman A J. Process for the preparation of substituted aryl pyrazoles: WO, 2005023773 [P]. 2005 - 03 - 17.
- [9] 陈震,曹晓群,王玉民,等. 芳基吡唑啉的合成工艺研究[J]. 精细化工中间体, 2007, 37(3): 30 - 32.
- [10] Hawkins D W, Roberts D A, Wilkinson J H. New Processes for Preparing Pesticidal Intermediates; WO, 9732843 [P]. 1997 - 09 - 12.
- [11] Zydowsky T, Ali S F, Yeager W H et al. Preparation of pesticidal 5-di-(substituted) aminopyrazole derivatives; WO, 2006138147 A1 [P]. 2006 - 12 - 28.
- [12] Yang Zhi Ping, Zhong Ping, Guo Shen Grong. Acta Crystallographica, Section E: Structure Reports Online [J/OL]. [http://journals.iucr.org/issues/2004/07/00/cv636/index.htm/2004,E60.\(7\):1277 - 1278](http://journals.iucr.org/issues/2004/07/00/cv636/index.htm/2004,E60.(7):1277-1278).
- [13] Zhong Ping, Yang Zhi Ping, Li Shu Yan, et al. Acta Crystallographica, Section E: Structure Reports Online [J/OL]. [http://journals.iucr.org/issues/2004/07/00/cv636/index.htm/2004,E60\(12\):2395 - 2396](http://journals.iucr.org/issues/2004/07/00/cv636/index.htm/2004,E60(12):2395-2396).

(下转第 37 页)

## Synthesis and characterization of 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles heterocyclic compounds

WANG Liu, JU Xiu-lian

(Hubei Key Laboratory of Novel Chemical Reactor and Green Chemical Technology, School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

**Abstract:** Six novel 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles were designed and synthesized by starting materials of salicylic acid and ortho-aminobenzoic acid. Target structures were characterized by  $^1\text{H}$  NMR, EI-MS and elemental analysis.

**Key words:** 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole; synthesis; characterization

本文编辑:张 瑞

☆

(上接第 33 页)

## Synthesis of phenylpyrazole derivatives

CHEN Da, LI Yang, YU Yong, JU Xiu-lian

(Hubei Key Laboratory of Novel Chemical Reactor and Green Chemical Technology, School of Chemical Engineering & Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

**Abstract:** 9 Phenylpyrazole derivatives (7 new compounds) were synthesized by Scheme 1, starting with 2,6-dichloro-4-trifluoromethyl aniline as material, via cyclization, synthesis of the intermediate 1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-3-Cyano-5-amino-pyrazole, then introducing alkyl or acyl to 4-NH<sub>2</sub> of pyrazole ring. And all the target compounds were confirmed by melting point,  $^1\text{H}$  NMR and MS.

**Key words:** phenylpyrazole derivatives; alkylation; amidation; lewis acid

本文编辑:张 瑞