



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103524417 B

(45) 授权公告日 2016. 04. 27

(21) 申请号 201310526290. 9

(22) 申请日 2013. 10. 31

(73) 专利权人 青岛农业大学

地址 266109 山东省青岛市城阳区长城路
700 号

(72) 发明人 孙家隆

(51) Int. Cl.

C07D 231/14(2006. 01)

C07D 403/06(2006. 01)

C07D 417/12(2006. 01)

C07D 417/06(2006. 01)

C07D 405/12(2006. 01)

C07D 413/12(2006. 01)

A01N 43/56(2006. 01)

A01N 43/824(2006. 01)

A01N 43/78(2006. 01)

A01N 43/80(2006. 01)

A01P 3/00(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101175727 A, 2008. 05. 07, 说明书第 2-3
页, 第 9 页, .

US 4134987 A, 1979. 01. 16, 全文 .

CN 1871221 A, 2006. 11. 29, 全文 .

CN 101115723 A, 2008. 01. 30, 说明书第
8-10 页, 说明书第 3-4 页, 权利要求 7, 11, .

CN 1968935 A, 2007. 05. 23, 全文 .

审查员 邹雯

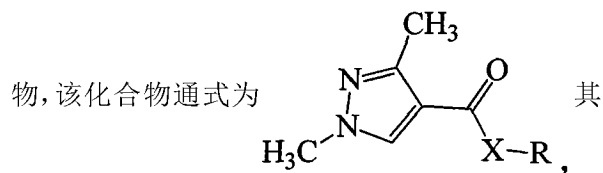
权利要求书2页 说明书8页

(54) 发明名称

一组 3- 甲基 -4- 甲酰吡唑化合物

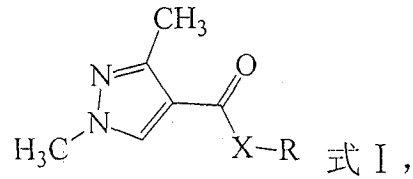
(57) 摘要

本发明提供了一组 3- 甲基 -4- 甲酰吡唑化合



中, X 为 NH、O 或 S, R 基团选自苯基衍生物、萘基衍生物或杂环基衍生物; 本发明公开了这些化合物的结构以及对农业病害的防治效果, 同时公开了这些化合物作为杀菌剂的应用。

1. 一组3-甲基-4-甲酰吡唑化合物, 结构式如式I所示:



其中, XR基团选自苯基衍生物或杂环基衍生物, 所述化合物选自下表中的任意一种:

编号	化学结构式	编号	化学结构式	编号	化学结构式
Q110907		Q110920		Q111011	
Q111012		Q111013		Q111017	
Q111101		Q111121		Q111210	
Q111228		Q120102		Q120624	

2. 权利要求1所述化合物的制备方法, 包括以下步骤: 在温度 $0 \pm 5^\circ\text{C}$ 下将1,3-甲基-4-吡唑甲酰氯的丙酮或乙腈或氯仿或甲苯溶液滴加入RXH和 K_2CO_3 的丙酮或乙腈或氯仿或甲苯溶液中, 滴加完毕后, 升至温度 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 反应, 反应完毕后抽滤、去除反应溶剂, 经重结晶纯化后即得所述化合物, 所述RXH选自下表中与化合物编号相对应的任意一种:

化合物编号	对应 RXH 结构	化合物编号	对应 RXH 结构	化合物编号	对应 RXH 结构
Q110907		Q110920		Q111011	
Q111012		Q111013		Q111017	
Q111101		Q111121		Q111210	
Q111228		Q120102		Q120624	

3. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于:所述1-甲基-3-甲基-4-吡唑甲酰氯、RXH和K₂CO₃的摩尔质量比为1:1:1。

4. 权利要求1所述的3-甲基-4-甲酰吡唑化合物在防治农作物农业病害中的应用。

5. 权利要求1所述的3-甲基-4-甲酰吡唑化合物在抑制病原菌生长或杀灭病原菌中的应用;其中所述病原菌引起的疾病不包括人体或动物体的疾病。

6. 权利要求1所述的3-甲基-4-甲酰吡唑化合物在制备抑制病原菌生长或杀灭病原菌药物中的应用;其中所述病原菌引起的疾病不包括人体或动物体的疾病。

7. 一种农用组合物,其包含0.1~99.9重量%的权利要求1中所述的化合物以及农药学上可接受的载体和/或赋形剂。

8. 根据权利要求7所述的农用组合物的用途,其特征在于:作为农用杀菌剂中的应用。

一组3-甲基-4-甲酰吡唑化合物

技术领域

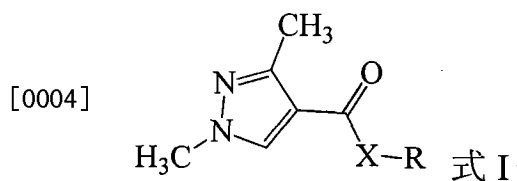
[0001] 本发明属于农药领域,技术方案涉及一组3-甲基-4-甲酰吡唑化合物,具体涉及一组3-甲基-4-甲酰吡唑衍生物及其制备方法和以其作为活性成分的杀菌剂应用。

背景技术

[0002] 吡唑类化合物往往具有高的生物活性,已经有多种该类化合物作为农药被广泛应用。例如日本农药株式会社开发的唑螨酯用作高效广谱的快速杀螨剂、日本三井化学公司开发的吡唑菌胺已成为优良的农用杀菌剂。我们对吡唑类化合物结构进行了深入的研究分析,以1,3-二甲基-4-吡唑甲酰氯为母体,分别与不同的亲核试剂反应,合成了系列3-甲基-4-甲酰吡唑化合物,并测定了其杀菌活性。

发明内容

[0003] 本发明的目的是提供一组3-三氟甲基-4-甲酰吡唑化合物,结构式如式I所示:

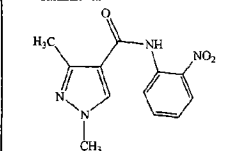
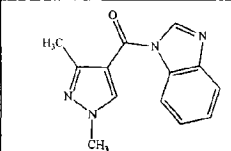
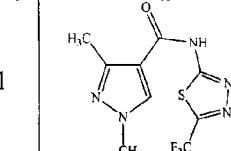
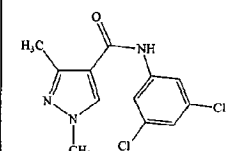
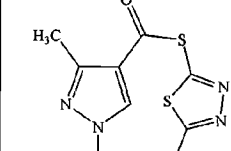
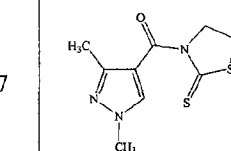
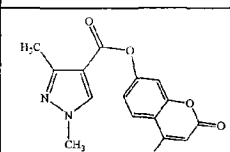
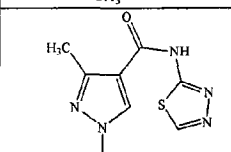
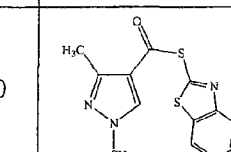


[0005] 其中,X为NH、O或S,R基团选自苯基衍生物、萘基衍生物或杂环基衍生物。

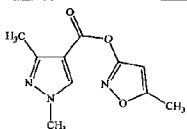
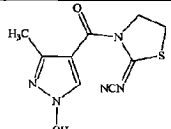
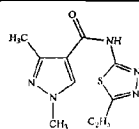
[0006] 具体的,式I所示化合物为表1中的任意一种。

[0007] 表1本发明提供的3-甲基-4-甲酰吡唑化合物

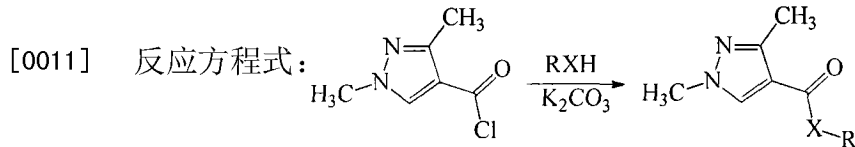
[0008]

编号	化学结构式	编号	化学结构式	编号	化学结构式
Q110907		Q110920		Q111011	
Q111012		Q111013		Q111017	
Q111101		Q111121		Q111210	

[0009]

Q111228		Q120102		Q120624	
---------	---	---------	---	---------	---

[0010] 本发明的再一个目的是提供所述化合物的制备方法,如下所示:


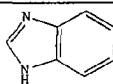
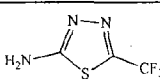

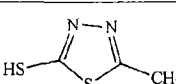



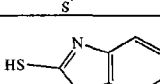

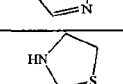
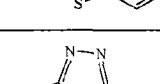


[0012] 包括以下步骤:在低温($0 \pm 5^\circ\text{C}$)下将1,3-甲基-4-吡唑甲酰氯的惰性溶剂溶液滴加入RXH和 K_2CO_3 的惰性溶剂溶液中,滴加完毕后,升至室温($25 \pm 5^\circ\text{C}$)反应,反应完毕后抽滤、去除反应溶剂,经重结晶纯化后即得所述化合物。

[0013] 具体的,所述RXH选自表2中与化合物编号相对应的任意一种。

[0014] 表2制备本发明3-三氟甲基-4-甲酰吡唑化合物所需RXH

[0015]

化合物编号	对应 RXH 结构	化合物编号	对应 RXH 结构	化合物编号	对应 RXH 结构
Q110907		Q110920		Q111011	
Q111012		Q111013		Q111017	
Q111101		Q111121		Q111210	
Q111228		Q120102		Q120624	

[0016] 具体的,所述1,3-二甲基-4-吡唑甲酰氯、RXH和 K_2CO_3 的摩尔质量比为1:1:1。

[0017] 具体的,所述惰性溶剂为丙酮、乙腈、氯仿或甲苯。

[0018] 本发明的第三个目的是提供所述3-甲基-4-甲酰吡唑化合物作为农用杀菌剂应用。

[0019] 本发明的有益效果是:本发明的3-甲基-4-甲酰吡唑化合物可用于防治农业病害,部分化合物具有抑制病原菌生长的活性,并可取得很好的效果。

[0020] 本发明提供的3-甲基-4-甲酰吡唑化合物用于防治农业病害是本发明的重要特征之一。

[0021] 本发明所述新化合物制备过程中产生的“三废”较少,易于处理,作为杀菌剂农药生产时比较环保。

具体实施方式

[0022] 本发明通过特定制备和生物活性测定实施例具体的说明3-甲基-4-甲酰吡唑化合物的制备和生物活性,所述实施例仅用于具体的说明本发明而非限制本发明。

[0023] 下述实施例中所使用的实验方法如无特殊说明,均为常规方法。

[0024] 下述实施例中所用的材料、试剂等,如无特殊说明,均可从商业途径得到。

[0025] 实施例1化合物Q110907的制备

[0026] 在装有温度计和电磁搅拌子的100毫升的三口瓶中加入0.01摩尔无水K₂CO₃粉末、0.01摩尔2-硝基苯胺、30毫升丙酮,低温(0~5℃)下缓慢滴加0.01摩尔1,3-二甲基-4-吡唑甲酰氯溶于20毫升丙酮所配成的溶液,滴加完毕,于室温继续搅拌反应10小时。减压过滤反应混合物,将所得滤液减压脱溶,制得化合物Q110907粗品,用乙腈对化合物Q110907粗品重结晶,制得白色片状晶体化合物Q110907,收率42.9%。

[0027] 实施例2~12表1中其他11种化合物的制备

[0028] 具体操作如表3。

[0029] 表3实施例2~12具体操作

[0030]

实施例	制备目标物	制备方法		目标物形状	收率(%)
		基本操作	与实施例1不同之处的特别操作		
实施例2	Q110920	同实施例1	用苯并咪唑代替2-硝基苯胺;乙腈为反应溶剂;反应时间为13小时;水重结晶	白色片状晶体	56.1
实施例3	Q111011	同实施例1	用2-氨基-5-三氟甲基-3,4-噻二唑代替2-硝基苯胺;氯仿为反应溶剂;反应温度为55±5℃,;反应时间为8小时	白色片状晶体	44.3
实施例4	Q111012	同实施例1	用3,5-二氯苯胺代替2-硝基苯胺;氯仿为反应溶剂;反应温度为55±5℃,;反应时间5小时,氯苯重结晶	灰色晶体	66.9
实施例5	Q111013	同实施例1	用2-巯基-5-甲基-3,4-噻二唑代替2-硝基苯胺;氯仿为反应溶剂;反应时间为12小时;乙醇重结晶	白色晶体	48.3
实施例6	Q111017	同实施例1	用1,3-硫氮杂环戊-2-硫酮代替2-硝基苯胺;甲苯重结晶	淡黄色晶体	40.5
实施例7	Q111101	同实施例1	用7-羟基-4-甲基香豆素代替2-硝基苯胺;氯仿作反应溶剂;乙醇重结晶	白色粉末	69.3
实施例8	Q111121	同实施例1	用2-氨基-3,4-噻二唑代替2-硝基苯胺;甲苯作反应溶剂;反应时间12小时;乙醇重结晶	白色片状晶体	57.2
实施例9	Q111210	同实施例1	用2-巯基苯并噻唑代替2-硝基苯胺;氯仿作反应溶剂;乙酸乙酯重结晶	淡黄色片状晶体	71.2

[0031]

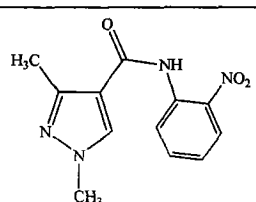
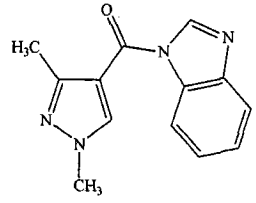
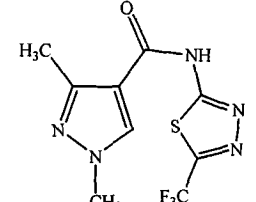
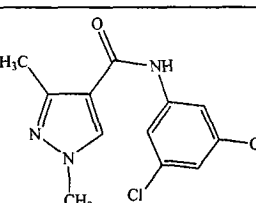
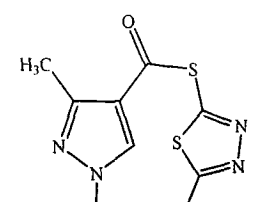
实施例 10	Q111228	同实施例 1	用 3-羟基-5-甲基异噁唑代替 2-硝基苯胺；甲苯作反应溶剂；反应时间 20 小时	白色粉末	54.7
实施例 11	Q120102	同实施例 1	用 1,3-噻唑啉-2-亚氨基氰胺代替 2-硝基苯胺；乙腈为反应溶剂；反应温度为 $45 \pm 5^\circ\text{C}$ ；反应时间 8 小时；甲苯重结晶	白色粉末	47.9
实施例 12	Q120624	同实施例 1	用 2-氨基-5-乙基-3,4-噻二唑代替 2-硝基苯胺；氯仿为反应溶剂；乙醇重结晶	白色絮状固体	68.3

[0032] 实施例13实施例1-12所制备化合物的理化参数测定和化学结构鉴定

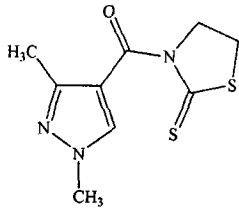
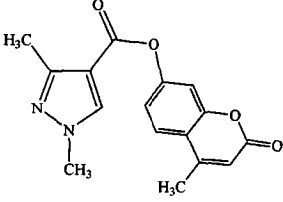
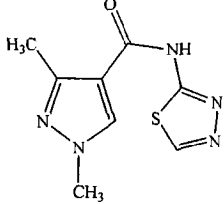
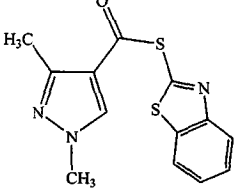
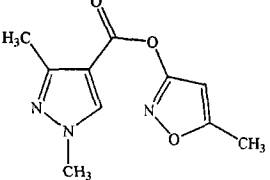
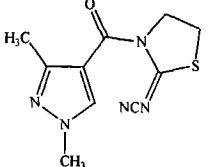
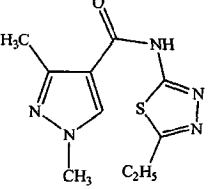
[0033] 测定实施例1-18所制备化合物的熔点、 $^1\text{H-NMR}$ 和IR,其化学结构式和理化参数见表4、表5和表6。

[0034] 表4实施例1-12所制备的3-三氟甲基-4-甲酰吡唑化合物物理化学性质及收率

[0035]

编号	结构	性状	熔程 ($^\circ\text{C}$)	收率 (%)
Q110907		黄色粉末	172.9-173.4	42.9
Q110920		白色片状晶体	118.4-118.7	56.1
Q111011		白色片状晶体	272.1-272.8	44.3
Q111012		灰色晶体	181.6-182.2	66.9
Q111013		白色晶体	192.6-192.9	48.3

[0036]

Q111017		淡黄色晶体	155.8-156.4	40.5
Q111101		白色粉末	236.4-236.7	69.3
Q111121		白色片状晶体	278.4-278.9	57.2
Q111210		淡黄色片状晶体	180.7-180.8	71.2
Q111228		白色粉末	124.2-124.4	54.7
Q120102		白色粉末	182.5-182.9	47.9
Q120624		白色絮状固体	266.2-266.5	68.3

[0037] 表5实施例1-12所制备的3-三氟甲基-4-甲酰吡唑化合物¹H-NMR数据

[0038]

编号	核磁共振氢谱数据 ($^1\text{H-NMR}$)
Q110907	$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$, δ : 2.59(s, 3H, Py-CH ₃); 3.93(s, 3H, N-CH ₃); 7.27(s, 1H, Ar-H); 7.69(t, $J=1.0\text{Hz}$, 1H, Ar-H); 7.87(s, 1H, Py-H); 8.25(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H, Ar-H); 8.92(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H, Ar-H); 10.81(s, 1H, N-H)
Q110920	$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$, δ : 2.52(s, 3H, Py-CH ₃); 3.95(s, 3H, N-CH ₃); 7.43(m, 2H, Ar-H); 7.75(s, 1H, Py-H); 7.83(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H, Ar-H); 8.17(d, $J=1.5\text{Hz}$,

[0039]

	1H, Ar-H); 8.34(s, 1H, N=CH)
Q111011	$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$, δ : 2.585(s, 3H, Py-CH ₃); 3.980(s, 3H, N-CH ₃); 9.119(s, 1H, Py-H); 12.609(s, 1H, N-H)
Q111012	$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$, δ : 2.53(s, 3H, Py-CH ₃); 3.88(s, 3H, N-CH ₃); 7.11(s, 1H, Ar-H); 7.26(t, 1H, Py-H); 7.54(d, $J=1.5\text{Hz}$, 2H, Ar-H); 7.77(s, 1H, N-H)
Q111013	$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$, δ : 2.504(s, 3H, Py-CH ₃); 2.855(s, 3H, -CH ₃); 3.931(s, 3H, N-CH ₃); 8.011(s, 1H, Py-H)
Q111017	$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$, δ : 2.45(s, 3H, Py-CH ₃); 3.41(t, 2H, -CH ₂); 3.86(s, 3H, N-CH ₃); 4.47(t, 2H, -CH ₂); 7.82(s, 1H, Py-H)
Q111101	$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$, δ : 2.44(s, 3H, Py-CH ₃); 2.50(s, 3H, Ar-CH ₃); 3.92(s, 3H, N-CH ₃); 6.29(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H, Ar-H); 7.18(m, 2H, Ar-H); 7.64(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H, Py-H); 8.0(s, 1H, N-H)
Q111121	$^1\text{HNMR}(\text{DMSO}, 500\text{MHz})$, δ : 2.50(s, 3H, Py-CH ₃); 3.82(s, 3H, N-CH ₃); 8.55(s, 1H, Py-H); 9.15(s, 1H, Ar-H); 12.52(s, 1H, N-H)
Q111210	$^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$, δ : 2.52(s, 3H, Py-CH ₃); 3.94(s, 3H, N-CH ₃); 7.44(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H, Ar-H); 7.53(m, 1H, Ar-H); 7.93(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H, Ar-H); 8.01(s, 1H, Ar-H); 8.05(s, 1H, N-H)
Q111228	$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$, δ : 2.43(t, 3H, Py-CH ₃), 2.49(s, 3H, -CH ₃), 3.88(t, 3H, Py-CH ₃), 6.23(s, 1H, -CH), 7.98(s, 1H, Py-H)
Q120102	$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$, δ : 2.40(s, 3H, Py-CH ₃), 3.43(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H, CH ₂), 3.87(s, 3H, N-CH ₃), 4.34(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H, CH ₂), 7.73(s, 1H, Py-H)
Q120624	$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$, δ : 1.45(t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H, Py-CH ₃), 2.56(s, 3H, -CH ₃), 3.07(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H, CH ₂), 3.94(s, 3H, N-CH ₃), 9.13(s, 1H, Py-H), 12.58(s, 1H, NH)

[0040] 表6实施例1-12所制备的3-三氟甲基-4甲酰吡啶化合物红外光谱数据

[0041]

编号	红外光谱(特征吸收峰)数据(IR)/ cm^{-1}
Q110907	IR(KBr)v: 3360, 1676, 1610, 1581, 1498, 1336, 1270
Q110920	IR(KBr) v: 3361, 1674, 1644, 1449, 1287, 1233, 1047
Q111011	IR(KBr)v: 1668, 1519, 1303, 1195, 1137, 1029
Q111012	IR(KBr)v: 3265, 3211, 1698, 1614, 1503, 1403, 1142, 1063
Q111013	IR(KBr)v: 3091, 2925, 1656, 1544, 1469, 1365, 1208, 1083
Q111017	IR(KBr)v: 3103, 1676, 1544, 1477, 1382, 1266, 1228, 1137
Q111101	IR(KBr)v: 3116, 1727, 1619, 1561, 1441, 1382, 1138, 1038, 881, 756, 715
Q111121	IR(KBr)v: 3381, 3124, 2929, 1680, 1548, 1415, 1311

Q111210	IR(KBr) v:3435,1631,1557,1432,1411,1333,1084,1005,852,760
Q111228	IR(KBr)v:3120,1743,1622,1548,1232,1050
Q120102	IR(KBr)v:3136,2925,2174,1676,1556,1477,1386,1241,1174,1008
Q120624	IR(KBr)v:3129,2971,2934,1673,1544,1420,1316,1241,1179

[0042] 由表5和表6可见,实施例1-12所制备的3-三氟甲基-4-甲酰吡唑化合物的¹H-NMR显示与其结构相应的化学位移、H的数目与其结构吻合,IR出现相应的骨架吸收峰。

[0043] 实施例14实施例1-12所制备的3-三氟甲基-4-甲酰吡唑化合物对7种常见代表性病害病原的抑菌活性测定

[0044] (1)PDA培养基制备:将200g马铃薯去皮切块,加1000mL蒸馏水,煮沸10-20min。用纱布过滤,补加蒸馏水至1000mL。加入20g葡萄糖和17g琼脂,加热融化,分装,高压蒸汽灭菌2h,备用。

[0045] (2)病原真菌的培养:用接种针挑取少量病原菌菌丝于PDA培养基上,置于25℃恒温培养箱中培养2-4天,菌丝长好后待用。

[0046] (3)测定方法:采用菌丝生长速率法(一定时间内菌落直径的大小)测定化合物的抑菌活性。在离心管中准确称取5mg供试目标化合物,先用适量丙酮溶解,再加入计算量的含有1%吐温20乳化剂的水溶液,稀释成1000mg/L的药液。取1mL药液加入9mL培养基中摇匀,配制成100mg/L的含药培养基,均匀倒入培养皿。同时添加不含共试目标化合物、含有相同量的丙酮及吐温20乳化剂培养基的培养皿做空白对照。用灭菌的打孔器(直径4mm)在生长良好,无污染,长势均匀菌落边缘打取菌饼,在无菌条件下接入含药培养基中心(每个培养皿接种一个菌饼),盖上皿盖,皿盖朝下,每处理重复3次。将培养基置于25℃恒温培养箱中培养,待对照培养皿中菌落直径扩展到4-5cm后用十字交叉法测量各处理菌饼扩展直径,求平均值,与空白对照比较计算相对抑菌率。

[0047] (4)抑菌率的计算:

[0048] 菌落增长直径(mm)=菌落测量直径(mm)-菌饼直径(mm)

[0049] 相对抑制率(%)=[对照菌落增长直径(mm)-含药培养基上菌落增长直径(mm)]/对照菌落增长直径(mm)×100

[0050] 按照上述方法,测定实施例1-39所制备的3-甲基-4-甲酰吡唑化合物对七种常见代表性病害病原的抑菌效果,测定结果见表7(表中数据为各化合物在100mg/L时对病原菌生长的抑制百分率)。

[0051] 其中,啮菌酯为对照农药。

[0052] 表7实施例1-12所制备的3-甲基-4-甲酰吡唑化合物杀菌活性

[0053]

病原真菌 化合物 编号	番茄早疫病 菌 (<i>Alternaria solani</i>)	西瓜枯萎病 菌 (<i>Fusarium oxysporum</i>)	梨黑斑病菌 (<i>Alternaria kikuchiana</i>)	黄瓜灰霉病菌 (<i>Botrytis cinerea</i>)	苹果炭疽病菌 (<i>Glomerella cingulata</i>)	苹果腐烂病菌 (<i>Valsa mali</i>)	立枯丝核菌 (<i>Rhizoctonia solani</i>)
Q110907	70.97	23.81	22.50	22.10	45.00	48.38	46.15
Q110920	33.73	19.28	47.33	34.67	40.67	12.35	25.25
Q111011	9.52	6.52	22.58	6.52	30.43	16.67	5.56
Q111012	19.04	4.35	22.58	28.26	30.43	22.22	2.86
Q111013	40.40	44.30	49.40	11.80	47.00	42.90	24.00
Q111017	37.30	37.30	23.40	30.30	48.50	34.70	20.90

[0054]

Q111101	2.00	29.00	15.50	24.00	48.90	22.70	
Q111121	4.79	6.25	1.85	1.59	0	0	6.43
Q111210	1.34	2.30	0.56	-0.57	1.14	2.27	9.09
Q111228	67.61	45.98	38.76	65.34	47.16	89.77	50.56
Q120102	0.57	1.15	2.25	1.14	2.84	1.14	2.78
Q120624	7.83	7.38	67.25	24.68	24.57	-8.94	
噻菌酯	87.30	63.55	72.25	58.44	62.95	97.00	65.15

[0055] 从表7中数据看出,实施例1-12所制备化合物在100mg/L浓度下,对所选七种病原菌大多数具有不同程度的抑菌活性。