新型吡嗪氨基脒类化合物的合成及除草活性

马青森 刘幸海 翁建全 李永曙
张旻 张向阳 谭成侠*

(浙江工业大学化学工程与材料学院 杭州 310014)

摘要 为寻求具有较高生物活性的农药新品种, 根据亚活性拼接原理, 将吡嗪环和氨基脒结构进行亚活性结构拼接, 设计并合成了 26 个未见文献报道的吡嗪氨基脒类化合物, 其结构均经 ^1H NMR, FTIR 和 MS 确证, 同时对化合物进行了初步除草活性测试. 活性测试结果表明, 在浓度为 150 gai/ha 时, **4m** 对反枝苋、鳢肠的芽后抑制率达到 80%.

关键词 吡嗪; 氨基脒; 合成; 除草活性

Synthesis and Herbicidal Activity of New Pyrazine Derivative

Ma, Qingsen Liu, Xinghai Weng, Jianquan Li, Yongshu
Zhang, Min Zhang, Xiangyang Tan, Chengxia*

(College of Chemical Engineering and Materials Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract To find new pesticidal lead compounds with high bioactivity, 26 new pyrazines emicarbazine derivatives were designed and synthesized by combining with the pyrazine ring and semicarbazide. Their structures were confirmed by ^1H NMR, FTIR and MS techniques. The herbicidal activities of these compounds were evaluated. The bioassay results showed that the post-emergence inhibitory rate of **4m** reached 80% on *Amaranthus retroflexus* and *Eclipta prostrata* at 150 gai/ha.

Keywords pyrazine; semicarbazide; synthesis; herbicidal activity

杂环农药以其多变灵活的结构和高活性等特点, 已成为化学农药的主要研究方向. 而含氮杂环在农药研究中占有非常重要的地位^[1~4], 其中吡嗪类衍生物是一种具有广泛生物活性的含氮杂环化合物^[5], 是重要的食品香料, 同时也是合成药物、农药、织物整理液、抗静电剂等重要中间体. 早在 1879 年人们就从甜菜发酵的杂醇油中发现并分离了四甲基吡嗪, 并于 1888 年首次人工合成了吡嗪, 当时人们就已经开始注意到了此类化合物在医药上的重要价值, 最早应用于抗结核药物, 如吡嗪酰胺(Pyrazinamide, PZA), 又名氨甲酰基吡嗪^[6]. 此外, 吡嗪酰胺还可以作为抗癌药, 它对艾利希腹水肿瘤细胞有显著抑制作用, 可有效抑制肿瘤细胞有丝分裂, 减少细胞数量, 使肿瘤细胞从福水中消失^[7]. 吡嗪类衍生物因具有杀虫杀螨^[8~11]、除草^[8,10,12]、杀菌、植物生长调节^[13]等活性, 成为许多农药工作者的研究热点.

早在 1957 年就开发出含吡嗪环的具有非内吸性的杀螨杀菌剂克杀螨(thiquinox)、丁丁质抑制剂噻虫脒、二氯噻虫脒等具有代表性的商品化杀虫剂品种. 另外, 杀菌剂叶枯净(phenazine oxide)以及除草剂禾草克(quizalofopethyl)等也是含吡嗪环的代表性品种, 经过几十年的开发研究, 目前已发现了大量的吡嗪类衍生物在农药杀菌剂^[14]、杀虫剂^[15]和除草剂^[16]方面有着良好应用. 为寻求具有较高生物活性的农药新品种, 本文将取代芳基异氰酸酯与吡嗪甲酰胺反应, 设计并合成了一系列吡嗪氨基脒类化合物, 其结构均经 ^1H NMR, FTIR 和 MS 确证. 同时对所有的化合物进行了除草初步活性测试. 活性测试结果表明, 部分化合物对反枝苋、鳢肠的芽后及狗尾草芽前有较好的除草活性. 合成路线见 Scheme 1, 化合物列表见表 1.

* E-mail: tanchengxia@zjut.edu.cn

Received February 27, 2013; revised April 2, 2013; published online April 12, 2013.

Project supported by the National Key Technologies R&D Program (No. 2011BAE06B03-01), and the Key Innovation Team of Science and Technology in Zhejiang Province (No. 2010R50018).

“十二五”国家科技支撑计划(No. 2011BAE06B03-01)、浙江省创新团队(No. 2010R50018)资助项目.

Scheme 1

表 1 化合物 4a~4z 一览表

Table 1 Products of 4a~4z

Compd.	Ar	Compd.	Ar
4a	4-MeO ₂ CC ₆ H ₄	4n	2-FC ₆ H ₄
4b	2-F-5-CF ₃ C ₆ H ₃	4o	4-CF ₃ OC ₆ H ₄
4c	2-Me-3-CF ₃ C ₆ H ₃	4p	3-CHF ₂ OC ₆ H ₄
4d	2,4,5-F ₃ C ₆ H ₂	4q	2,5-Me ₂ C ₆ H ₃
4e	4-EtOC ₆ H ₄	4r	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃
4f	4-PhOC ₆ H ₄	4s	3,4-F ₂ C ₆ H ₃
4g	2,3-Me ₂ C ₆ H ₃	4t	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃
4h	2-CF ₃ OC ₆ H ₄	4u	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃
4i	2,4-F ₂ C ₆ H ₃	4v	2,4-Me ₂ C ₆ H ₃
4j	4-(CF ₃) ₂ CFC ₆ H ₄	4w	2,6-Et ₂ C ₆ H ₃
4k	4-Me ₃ CC ₆ H ₄	4x	2-CN-4-ClC ₆ H ₃
4l	3-CF ₃ C ₆ H ₄	4y	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃
4m	3-CF ₃ OC ₆ H ₄	4z	3,4-Me ₂ C ₆ H ₃

1 结果与讨论

1.1 合成及波谱数据

异氰酸酯采用固体光气(BTC)与取代苯胺反应制备, 为避免高温下发生聚合, 产生大量的副产物, 因此在实验过程中, 采用低温滴加 BTC, 待稳定后, 升温至 70 °C 反应; 这样有利于提高反应的稳定性和产率。另

外, 由于异氰酸酯本身不稳定, 因此在合成最终目标产物的时候都是采用现用现配。

在合成中间体 3-氨基吡嗪-2-甲酰肼的酯化反应中, 当浓硫酸滴加结束, 需快速升温至回流反应, 尽量减少副产物的生成。

目标化合物合成时, 取代异氰酸酯中若含有吸电子基团如硝基时, 反应收率会有所下降, 并且反应时间需延长至 8 h 以上, 因为存在吸电子基团时, 造成基团电子云密度下降, 不易与吡嗪环上的酰肼反应。

在目标化合物 4a~4z 中存在三个 NH 基团, 化合物结构式中的 a-H 和 b-H 分别易与两个羰基氧形成氢键(如图 2 所示), 使得 a-H 和 b-H 在核磁共振谱中的化学位移出现在低场。可从核磁共振谱图得到确证, 这三种 N—H 的化学位移均出现低场, 大小顺序如下: $\delta(\text{H}_c)$ (10.10~10.41) > $\delta(\text{H}_a)$ (8.15~9.24) > $\delta(\text{H}_b)$ (8.00~9.20), 其中 H_a 和 H_b 的位置较难归属, 但是 H_a 的化学位移变化比 H_b 的大, 所以三类氮氢的出峰位置有如上的关系^[17]。

图 2 化合物氢键结构

Figure 2 Hydrogen bond structure of compounds

1.2 生物活性

标题化合物委托国家南方农药创制中心浙江基地生测部测定了对稗草(*Echinochloa crusgalli*)、狗尾草(*Setaria viridis*)、马唐(*Digitaria sanguinalis*)、芥菜/苘麻(*Brassica juncea/Abutilon theophrasti*)、反枝苋(*Amaranthus retroflexus*)、鳢肠(*Eclipta prostrata*)的植株生长抑制, 测定结果列于表 2。由表 2 可知, 在浓度为 150 gai/ha 时, 化合物 4m 对反枝苋、鳢肠的芽后抑制率

表 2 化合物的除草活性(150 gai/ha)

Table 2 Herbicidal activity of compounds (150 gai/ha)

化合物	稗草		狗尾草		马唐		芥菜/苘麻		反枝苋		鳢肠	
	芽前	芽后	芽前	芽后	芽前	芽后	芽前	芽后	芽前	芽后	芽前	芽后
4c	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	0	0
4e	0	0	0	0	0	0	30	0	0	0	30	0
4g	30	0	20	0	20	0	0	0	0	0	0	0
4k	0	0	0	0	0	0	0	0	50	0	20	0
4m	0	0	0	0	0	0	0	0	0	80	0	80
4o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50	0	0
4q	20	0	20	0	20	0	0	0	0	0	0	0
4r	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	0	30
4s	0	0	0	0	0	0	0	0	50	0	0	0
4t	20	0	10	0	20	0	0	0	0	50	0	0
4u	40	0	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4w	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50	0

为80%。化合物**4o**, **4t**对反枝苋的芽后抑制率为50%。**4u**对狗尾草的芽前抑制率为50%,对稗草的芽前抑制率为40%。

2 结论

本文以3-氨基吡嗪-2-羧酸为起始原料,通过酯化、与水合肼反应得到了3-氨基吡嗪-2-甲酰肼,进一步与合成的取代的异氰酸酯反应,得到了一系列26个未见报道的吡嗪氨基脒类化合物。并对该系列化合物测试了熔点,通过¹H NMR, MS和IR进行了结构表征。部分化合物对反枝苋、鳢肠的芽后抑制率和狗尾草、稗草芽前抑制率较高。其中在浓度为150 g/ha时,化合物**4m**对反枝苋、鳢肠的芽后抑制率达到80%。通过构效关系分析,当苯环结构中CF₃O取代3位Ph-H时,除草活性较好,但CF₃O取代2位或4位Ph-H时活性有所降低甚至失去拟草活性。可能是由于CF₃O在苯环2位或4位时的电子效应使氨基脒结构中的电子云偏移向吡嗪环侧,从而导致标题化合物分子不能很好与作用酶进行螯合而降低或失去除草活性。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Varian-400 型核磁共振仪(TMS 为内标); Bruker Avance III 500MHZ 全数字化傅立叶超导核磁共振谱仪(TMS 为内标); Nicolet 6700 傅立叶变换红外光谱仪; LCQ-Advantage 质谱仪(ESI-MS); X-4 型数字显示熔点测定仪(温度计未校正); 岛津 LC-10ATVP 高效液相色谱仪; 旋转蒸发器 IKA-RV10。所用试剂均为分析纯。

3.2 化合物的合成

3.2.1 3-氨基吡嗪-2-甲酰肼的合成

500 mL 三口烧瓶中,加入300 mL 甲醇,冰浴下滴加45 mL 浓硫酸,加完后,恢复至室温;搅拌下,加入30 g (0.2 mol) 3-氨基吡嗪-2-羧酸(**1**),升温至回流,固体溶解;反应2~3 h后,至原料反应完全,将反应液倒入300 mL 冰水中,用NaHCO₃(或者氨水)调节pH=7,冷却结晶;过滤,水洗,烘干,得棕色粗品**2**,收率为47%。将粗品用甲醇脱色,然后析出大量亮黄色晶体,过滤甲醇洗涤,烘干,得到黄色晶体。m.p. 185~187 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.22 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H, CH₃); MS (ESI) *m/z*: 152 [M-H]⁺。

将上步产品投入反应瓶中,加入水合肼和甲醇,室温下搅拌至原料反应完全(约9 h),过滤,甲醇洗,烘干,得到浅黄色固体**3**,收率73.3%。m.p. 225~228 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.78 (s, 1H, NHNH₂), 8.16 (d,

J=2.3 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H, NHNH₂); MS (ESI) *m/z*: 152 [M-H]⁺。

3.2.2 取代芳基异氰酸酯的合成

在250 mL 烧瓶中加入150 mL 二氯甲烷、芳基苯胺,在冰盐浴条件下冷至5 °C以下,把二氯甲烷溶解的固体光气滴加到烧瓶中。加完后,恒温搅拌1 h。开启回流冷凝器,保持温度在70 °C直到反应混合液由浑浊转为透明为终点。反应过程中,尾气用水、碱两级吸收处理。用无水N₂吹除反应液中过量的HCl和光气,得到异氰酸酯二氯甲烷溶液。常压蒸出溶剂后,产物均在50~70 °C/200 kPa下减压蒸馏所得。大部分产物常温常压下为无色液体,少部分为白色晶体。

3.2.3 目标化合物的合成

以目标化合物**4a**为例:将1.5 g (1 mmol) 3-氨基吡嗪-2-甲酰肼(**3**)溶解到20 mL 的氯仿溶液中,加入1 mmol 的4-乙酸苯酯基异氰酸酯,室温搅拌反应3 h,反应毕,脱溶得到白色固体,用三氯甲烷和乙酸乙酯混合溶剂重结晶得到相应的目标产物。采用同样的方法合成了化合物**4b**到**4z**。

4-[2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)酰肼甲酰胺]乙酸苯酯(**4a**): 白色晶体,产率91.0%。m.p. 253~255 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 10.29 (s, 1H, CONHAr), 9.17 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.30 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.26 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, Pyrazine-H), 7.86 (d, *J*=4.0 Hz, 1H, Pyrazine-H), 7.85 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, Ph-H), 7.61 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, Ph-H), 7.44 (s, 2H, NH₂), 3.81 (s, 3H, COOCH₃); IR (KBr) *v*: 1675, 1598 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 329.2 [M-H]⁺。Anal. calcd for C₁₄H₁₄N₆O₄: C 50.91, H 4.27, N 25.44; found C 50.73, H 4.36, N 25.52。

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(2-氟-5-三氟甲基苯基)氨基脒(**4b**): 黄色晶体,产率56.0%。m.p. >300 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 10.37 (s, 1H, CONHAr), 8.58 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.44 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.26 (d, *J*=2.3 Hz, 1H, Pyrazine-H), 8.19 (d, *J*=2.2 Hz, 1H, Pyrazine-H), 7.98~7.85 (m, 2H, Ph-H), 7.51~7.45 (m, 1H, Ph-H), 7.40 (s, 2H, NH₂); IR (KBr) *v*: 1683, 1654 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 357.2 [M-H]⁺。Anal. calcd for C₁₃H₁₀F₄N₆O₂: C 43.58, H 2.81, N 23.46; found C 43.62, H 2.79, N 23.54。

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(2-甲基-3-三氟甲基苯基)氨基脒(**4c**): 白色晶体,产率28.2%。m.p. 278~280 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 10.30 (s, 1H, CONHAr), 8.44 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.33 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.25 (d, *J*=2.2 Hz, 1H, Pyrazine-H), 7.86 (d, *J*=2.3 Hz, 1H, Pyrazine-H), 7.80 (s, 2H, NH₂),

7.48~7.31 (m, 3H, Ph-H), 2.30 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 1692, 1653 cm⁻¹; MS (ESI) m/z : 353.2 [M-H]⁻. Anal. calcd for C₁₄H₁₃F₃N₆O₂: C 47.46, H 3.70, N 23.72; found C 47.29, H 4.00, N 23.57.

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(2,4,5-三氟苯基)氨基脒(**4d**): 黄色晶体, 产率 55.2%. m.p. >300 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 10.34 (s, 1H, CONHAr), 8.81 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.51 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.26 (d, J =2.3 Hz, 1H, Pyrazine-H), 8.19 (d, J =2.4 Hz, 1H, Pyrazine-H), 7.96 (s, 2H, NH₂), 7.86 (d, J =2.3 Hz, 1H, Ph-H), 7.59 (dd, J =18.4, 10.8 Hz, 1H, Ph-H); IR (KBr) ν : 1702, 1665 cm⁻¹; MS (ESI) m/z : 325.2 [M-H]⁻. Anal. calcd for C₁₂H₅F₃N₆O₂: C 44.18, H 2.78, N 25.76; found C 44.23, H 2.53, N 25.92.

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(4-乙氧基苯基)氨基脒(**4e**): 白色晶体, 产率 82.3%. m.p. 247~249 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 10.18 (s, 1H, CONHAr), 8.56 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.25 (d, J =4.0 Hz, 1H, Pyrazine-H), 8.00 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 7.86 (d, J =4.0 Hz, 1H, Pyrazine-H), 7.44 (s, 2H, NH₂), 7.33 (d, J =8.8 Hz, 2H, Ph-2,6-H), 6.82 (d, J =8.9 Hz, 2H, Ph-3,5-H), 3.96 (d, J =8.0 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.29 (t, J =7.0 Hz, 3H, CH₂CH₃); IR (KBr) ν : 1669, 1646 cm⁻¹; MS (ESI) m/z : 315 [M-H]⁻. Anal. calcd for C₁₄H₁₆N₆O₃: C 53.16, H 5.10, N 26.57; found C 53.43, H 5.22, N 26.08.

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(4-苯氧基苯基)氨基脒(**4f**): 白色晶体, 产率 82.4%. m.p. 207~210 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 10.22 (s, 1H, CONHAr), 8.78 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.25 (d, J =1.9 Hz, 1H, Pyrazine-H), 8.10 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 7.86 (d, J =1.9 Hz, 1H, Pyrazine-H), 7.47 (t, J =8.5 Hz, 4H, CONH-Ph-H), 7.35 (dd, J =11.6, 4.3 Hz, 2H, NH₂), 7.08 (t, J =7.4 Hz, 1H, OPh-H), 6.95 (d, J =8.8 Hz, 4H, OPh-H); IR (KBr) ν : 1705, 1635 cm⁻¹; MS (ESI) m/z : 363 [M-H]⁻. Anal. calcd for C₁₈H₁₆N₆O₃: C 59.34, H 4.43, N 23.07; found C 59.16, H 4.26, N 22.92.

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(2,3-二甲基苯基)氨基脒(**4g**): 白色晶体, 产率 83.3%. m.p. 248~252 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 10.22 (s, 1H, CONHAr), 8.25 (d, J =2.1 Hz, 2H, NH₂), 8.04 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 7.86 (d, J =2.0 Hz, 1H, Pyrazine-H), 7.45 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 7.35 (d, J =7.5 Hz, 1H, Pyrazine-H), 7.01 (t, J =7.8 Hz, 1H, Ph-H), 6.91 (d, J =7.5 Hz, 2H, Ph-H), 2.24 (s, 3H, Ph-3-CH₃), 2.10 (s, 3H, Ph-2-CH₃); IR (KBr) ν : 1683, 1619 cm⁻¹; MS (ESI) m/z : 299 [M-H]⁻.

Anal. calcd for C₁₄H₁₆N₆O₂: C 55.99, H 5.37, N 27.98; found C 56.13, H 5.39, N 27.82.

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(2-三氟甲氧基苯基)氨基脒(**4h**): 黄色晶体, 产率 50.6%. m.p. 208~211 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 10.35 (s, 1H, CONHAr), 8.82 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.49 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.26 (d, J =2.2 Hz, 1H, Pyrazine-H), 8.21~8.15 (m, 2H, NH₂), 7.95 (d, J =2.3 Hz, 1H, Pyrazine-H), 7.90 (d, J =2.1 Hz, 1H, Ph-H), 7.33 (dd, J =17.5, 8.4 Hz, 2H, Ph-H), 7.08 (t, J =7.8 Hz, 1H, Ph-H); IR (KBr) ν : 1696, 1625 cm⁻¹; MS (ESI) m/z : 355 [M-H]⁻. Anal. calcd for C₁₃H₁₁F₃N₆O₃: C 43.83, H 3.11, N 23.59; found C 43.68, H 3.09, N 23.63.

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(2,4-二氟苯基)氨基脒(**4i**): 黄色晶体, 产率 84.4%. m.p. 265~270 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 10.36 (s, 1H, CONHAr), 8.63 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.43 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.30 (d, J =2.5 Hz, 1H, Pyrazine-H), 7.94 (d, J =2.5 Hz, 1H, Pyrazine-H), 7.86 (s, 2H, NH₂), 7.29 (t, J =10.1 Hz, 1H, Ph-H), 7.03 (t, J =8.4 Hz, 1H, Ph-H); IR (KBr) ν : 1703, 1648 cm⁻¹; MS (ESI) m/z : 307 [M-H]⁻. Anal. calcd for C₁₂H₁₀F₂N₆O₂: C 46.76, H 3.27, N 27.26; found C 46.53, H 3.22, N 27.41.

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-[4-(全氟丙烷-2-基)苯基]氨基脒(**4j**): 白色晶体, 产率 61.4%. m.p. 145~148 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 10.37 (s, 1H, CONHAr), 9.24 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.35 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.27 (d, J =2.2 Hz, 1H, Pyrazine-H), 7.88 (d, J =2.3 Hz, 1H, Pyrazine-H), 7.74 (d, J =7.7 Hz, 2H, NH₂), 7.60~7.43 (m, 4H, Ph-H); IR (KBr) ν : 1697, 1630 cm⁻¹; MS (ESI) m/z : 439 [M-H]⁻. Anal. calcd for C₁₅H₁₁F₇N₆O₂: C 40.92, H 2.52, N 19.09; found C 41.07, H 2.50, N 19.13.

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(4-叔丁基苯基)氨基脒(**4k**): 白色晶体, 产率 82.3%. m.p. 274~277 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 10.23 (s, 1H, CONHAr), 8.67 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.22 (d, J =2.5 Hz, 1H, Pyrazine-H), 8.03 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 7.83 (d, J =2.3 Hz, 1H, Pyrazine-H), 7.46 (s, 2H, NH₂), 7.33 (d, J =7.9 Hz, 2H, Ph-H), 7.23 (d, J =8.0 Hz, 2H, Ph-H), 1.21 (s, 9H, (CH₃)₃C); IR (KBr) ν : 1687, 1624 cm⁻¹; MS (ESI) m/z : 327 [M-H]⁻. Anal. calcd for C₁₆H₂₀N₆O₂: C 58.52, H 6.14, N 25.59; found C 58.70, H 6.07, N 25.49.

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(3-三氟甲基苯基)氨基脒(**4l**): 白色晶体, 产率 88.2%. m.p. 238~242 °C; ¹H NMR

(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10.36 (s, 1H, CONHAr), 9.17 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.37 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.27 (d, $J=2.5$ Hz, 1H, Pyrazine-H), 7.88 (s, 2H, NH₂), 7.73 (d, $J=2.3$ Hz, 1H, Pyrazine-H), 7.49 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, Ph-H), 7.30 (d, $J=7.4$ Hz, 1H, Ph-H); IR (KBr) ν : 1675, 1615 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 339 [M-H]⁻. Anal. calcd for C₁₃H₁₁F₃N₆O₂: C 45.89, H 3.26, N 24.70; found C 46.03, H 3.41, N 24.77.

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(3-三氟甲氧基苯基)氨基脲(**4m**): 白色晶体, 产率 98.3%. m.p. 239~242 °C; ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10.30 (s, 1H, CONHAr), 9.09 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.28 (d, $J=2.5$ Hz, 1H, Pyrazine-H), 8.23 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 7.84 (d, $J=2.3$ Hz, 1H, Pyrazine-H), 7.63 (s, 1H, Ph-H), 7.46 (s, 2H, NH₂), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ph-H), 6.89 (d, $J=6.6$ Hz, 1H, Ph-H); IR (KBr) ν : 1698, 1630 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 355 [M-H]⁻. Anal. calcd for C₁₃H₁₁F₃N₆O₃: C 43.83, H 3.11, N 23.59; found C 43.68, H 3.04, N 23.64.

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(2-氟基苯基)氨基脲(**4n**): 黄色晶体, 产率 96.6%. m.p. 304~306 °C; ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10.33 (s, 1H, CONHAr), 8.46 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.30 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.22 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.94~7.79 (m, 3H, Ph-H), 7.08 (s, 2H, NH₂), 6.98 (s, 1H, Ph-H); IR (KBr) ν : 1683, 1624 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 289 [M-H]⁻. Anal. calcd for C₁₂H₁₁FN₆O₂: C 49.66, H 3.82, N 28.95; found C 49.61, H 3.91, N 29.22.

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(4-三氟甲氧基苯基)氨基脲(**4o**): 黄色晶体, 产率 47.8%. m.p. 319~322 °C; ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10.28 (s, 1H, CONHAr), 9.12 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.23 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 7.85~7.80 (m, 2H, NH₂), 7.54 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, Ph-H), 7.22 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, Ph-H); IR (KBr) ν : 1689, 1630 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 355 [M-H]⁻. Anal. calcd for C₁₃H₁₁F₃N₆O₃: C 43.83, H 3.11, N 23.59; found C 43.76, H 3.13, N 23.64.

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(3-二氟甲氧基苯基)氨基脲(**4p**): 白色晶体, 产率 88.7%. m.p. 223~225 °C; ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10.25 (s, 1H, CONHAr), 8.96 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.25 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 8.21 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 7.87 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.43 (s, 2H, NH₂), 7.40~7.22 (m, 3H, Ph-H), 7.15 (s, 1H, Ph-H), 6.76 (s, 1H, OCHF₂); IR (KBr) ν : 1684, 1647 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 337 [M-H]⁻. Anal. calcd for C₁₃H₁₂F₂-

N₆O₃: C 46.16, H 3.58, N 24.84; found C 46.34, H 3.52, N 24.91.

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(2,5-二甲基苯基)氨基脲(**4q**): 白色晶体, 产率 90.0%. m.p. 242~247 °C; ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10.23 (s, 1H, CONHAr), 8.33 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.25 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 7.86 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=13.2$ Hz, 3H, Ph-H), 7.03 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.16 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 1690, 1642 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 299 [M-H]⁻. Anal. calcd for C₁₄H₁₆N₆O₂: C 55.99, H 5.37, N 27.98; found C 55.73, H 5.44, N 28.05.

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(2,4-二氯苯基)氨基脲(**4r**): 白色晶体, 产率 88.2%. m.p. 272~275 °C; ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10.37 (s, 1H, CONHAr), 8.86 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.35 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.26 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.49~7.33 (m, 3H, Ph-H); IR (KBr) ν : 1693, 1635 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 339 [M-H]⁻. Anal. calcd for C₁₂H₁₀Cl₂N₆O₂: C 42.25, H 2.95, N 24.63; found C 42.41, H 3.02, N 24.54.

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(3,4-二氟苯基)氨基脲(**4s**): 淡黄色晶体, 产率 71.4%. m.p. 248~253 °C; ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10.26 (s, 1H, CONHAr), 9.02 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.27 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=13.5$, 7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 7.37~7.17 (m, 3H, Ph-H); IR (KBr) ν : 1696, 1627 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 307 [M-H]⁻. Anal. calcd for C₁₂H₁₀F₂N₆O₂: C 46.76, H 3.27, N 27.26; found C 46.92, H 3.23, N 27.64.

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(2,6-二甲基苯基)氨基脲(**4t**): 白色晶体, 产率 93.3%. m.p. 282~287 °C; ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10.19 (s, 1H, CONHAr), 8.23 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 7.93 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 7.84 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.44 (s, 2H, NH₂), 7.02 (s, 3H, Ph-H), 2.19 (s, 6H); IR (KBr) ν : 1674, 1634 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 299 [M-H]⁻. Anal. calcd for C₁₄H₁₆N₆O₂: C 55.99, H 5.37, N 27.98; found C 55.42, H 5.29, N 28.03.

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(3,5-二甲基苯基)氨基脲(**4u**): 白色晶体, 产率 83.3%. m.p. 251~255 °C; ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10.22 (s, 1H, CONHAr), 8.57 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.21 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 7.82 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.44 (s, 2H, NH₂), 7.04 (s, 2H, Ph-H), 6.55 (s, 1H, Ph-H),

2.16 (s, 6H); IR (KBr) ν : 1682, 1628 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 299 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$: C 55.99, H 5.37, N 27.98; found C 56.20, H 5.32, N 27.79.

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(2,4-二甲基苯基)氨基脒 (**4v**): 淡黄色晶体, 产率 86.7%. m.p. 252~255 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 10.22 (s, 1H, CONHAr), 8.54 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.22 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 7.85 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.22 (s, 2H, NH_2), 7.04 (s, 2H, Ph-H), 6.55 (s, 1H, Ph-H), 2.22 (s, 3H, CH_3), 2.17 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 1694, 1648 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 299 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$: C 55.99, H 5.37, N 27.98; found C 56.08, H 5.40, N 27.85.

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(2,6-二乙基苯基)氨基脒 (**4w**): 白色晶体, 产率 85.4%. m.p. 271~274 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 10.21 (s, 1H, CONHAr), 8.19 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.03 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 7.81 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.45 (s, 2H, NH_2), 7.05 (dd, $J=14.5, 7.5$ Hz, 3H, Ph-H), 2.53 (dd, $J=14.5, 7.5$ Hz, 4H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.07 (t, $J=7.0$ Hz, 6H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); IR (KBr) ν : 1687, 1635 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 327 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$: C 58.52, H 6.14, N 25.59; found C 58.29, H 5.99, N 25.62.

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(2-氰基-4-氯苯基)氨基脒 (**4x**): 白色晶体, 产率 84.6%. m.p. 244~247 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 10.91 (s, 1H, CONHAr), 8.33 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.10 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 7.84 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.44 (s, 2H, NH_2), 7.33~7.16 (m, 2H, Ph-H), 7.12 (s, 1H, Ph-H); IR (KBr) ν : 1694, 1638 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 330 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_7\text{O}_2$: C 47.07, H 3.04, N 29.56; found C 47.13, H 3.09, N 29.98.

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(3,4-二氯苯基)氨基脒 (**4y**): 淡黄晶体, 产率 64.7%. m.p. 261~264 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 10.29 (s, 1H, CONHAr), 9.07 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.35 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.25 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.44 (s, 2H, NH_2), 7.47 (t, $J=8.7$ Hz, 3H, Ph-H); IR (KBr) ν : 1672, 1588 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 339 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2$: C 42.25, H 2.95, N 24.63; found C 42.37, H 2.91, N 24.58.

2-(3-氨基吡嗪-2-羰基)-*N*-(3,4-二甲基苯基)氨基脒 (**4z**): 淡黄晶体, 产率 50.0%. m.p. 240~244 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 10.19 (s, 1H, CONHAr), 8.56 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 8.25 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H, PyrazineCONHNH), 7.86 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.44 (s, 2H, NH_2), 7.25~7.15 (m, 2H, Ph-H), 6.99 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, Ph-H), 2.15 (d, $J=9.4$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2$); IR (KBr) ν : 1705, 1639 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 299 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$: C 55.99, H 5.37, N 27.98; found C 56.12, H 5.31, N 27.73.

References

- [1] Liu, X.-H.; Chen, P.-Q.; Wang, B.-L.; Li, Y.-H.; Wang, S.-H.; Li, Z.-M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3784.
- [2] Liu, X.-H.; Zhang, C.-Y.; Guo, W.-C.; Li, Y.-H.; Chen, P.-Q.; Wang, T.; Dong, W. L.; Sun, H. W.; Li, Z. M. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2009**, *24*, 545.
- [3] Liu, X.-H.; Shi, Y.-X.; Ma, Y.; Zhang, C.-Y.; Dong, W.-L.; Li, P.; Wang, B.-L.; Li, B.-J.; Li, Z.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2782.
- [4] Liu, X.-F.; Liu, X.-H. *Acta Crystallogr., Sect. E* **2011**, *67*, O202~U3145.
- [5] Song, B.-A.; Wu, J. *New Heterocyclic Pesticide (Herbicide)*, Chemical Industry Press, Beijing, **2011**. pp. 143~150 (in Chinese). (宋宝安, 吴剑, 新杂环农药(除草剂), 化学工业出版社, 北京, **2011**. pp. 143~150.)
- [6] Elsevier Ltd. *Tuberculosis* **2008**, *88*(2), 141.
- [7] Zhou, L.-Y.; Feng, Y.-Q.; Qu, H.-M. *Chem. Prop. Polym. Mater.* **2002**, *88*(4), 4.
- [8] Fischer, G. C. *US 4742167*, **1988** [*Chem. Abstr.* **1988**, *109*, 73476].
- [9] Merce, B.; Jesus, A.; Jaume, P.; Ramon, C. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*(1), 83.
- [10] Allison, C. G.; Chambers, R. D. *GB 1342598*, **1974** [*Chem. Abstr.* **1974**, *80*, 133478].
- [11] Gulbenk, A. H.; Johnstou, H. *US 3746707*, **1973** [*Chem. Abstr.* **1973**, *79*, 105301].
- [12] Johnston, D. B. *US 4518599*, **1985** [*Chem. Abstr.* **1985**, *103*, 87908].
- [13] Krumkalns, E. V. *EP 109299*, **1984** [*Chem. Abstr.* **1984**, *101*, 110960].
- [14] Allison, C. G.; Chambers, R. D. *GB 1342598*, **1974** [*Chem. Abstr.* **1974**, *80*, 133470].
- [15] John, L. M. *US 4160834*, **1979** [*Chem. Abstr.* **1979**, *91*, 140598].
- [16] Tumova, L.; Gallova, K.; Rimakova, J. *Acta Physiol. Plant.* **2005**, *27*(3B), 357.
- [17] Zhang, X.-Y.; Li, Y.-S.; Weng, J.-Q.; Tan, C.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*(8), 1295 (in Chinese). (张向阳, 李永曙, 翁建全, 谭成侠, 有机化学, **2011**, *31*(8), 1295.)

(Li, L.; Lu, Z.)