新型 2-芳基-4-烷基噻唑甲酸衍生物的设计、合成与生物活性研究

朱有全* 王丹阳 袁燕伟 马源 邹小毛* 杨华锋

(南开大学元素有机化学研究所 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

摘要 为了发现具有良好生物活性的新型先导化合物,通过活性亚结构拼接方法,在保留噻唑菌胺、甲噻灵和噻氟菌胺等中的 1,3-噻唑-5-羧基活性部分,将具有良好生物多样性的苯氧乙酸酯基团引入,设计合成了一系列含苯氧乙酸酯基团结构的 1,3-噻唑类化合物。以 β -酮酸酯和对羟基硫代苯甲酰胺为原料,经 6 步反应制得目标物,其结构经 ^1H NMR, IR 及高分辨质谱确证,并对该类化合物合成方法进行了探讨。初步生测结果表明,部分化合物对小麦赤霉表现出明显的抑制活性,在 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对小麦赤霉的抑制率达到 52%。

关键词 1,3-噻唑; 活性亚结构; 苯氧乙酸酯; 噻氟菌胺; 杀菌活性; 除草活性

Design, Synthesis and Bioactivity of Novel 2-Aryl-4-alkylthiazole-5-carboxylic Acid Derivatives

Zhu, Youquan* Wang, Danyang Yuan, Yanwei Ma, Yuan

Zou, Xiaomao* Yang, Huazheng

(State Key Laboratory of Elemento-organic Chemistry, Institute of Elemento-organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract To find new lead compounds with multi-bioactivities, a series of novel 1,3-thiazole-5-carboxylic acid derivatives containing aryloxyacetate were designed via the method of linking active sub-structures, in which the aryloxyacetate with multi-bioactivity was combined to the 1,3-thiazole moiety of ethaboxam, metsulfosax and thifluzamide. The target compounds were synthesized from β -keto acid ester and 4-hydroxybenzothioamide in 6 steps. Their structures were confirmed by ^1H NMR, IR and HRMS techniques. The preliminary bioassay results indicated that some compounds showed obvious inhibition effects against *Fusarium graminearum*, and the fungicidal activity of **1j** is 52% at 50 $\mu\text{g/mL}$.

Keywords 1,3-thiazole; active sub-structure; phenoxyacetate; thifluzamide; fungicidal activity; herbicidal activity

1,3-噻唑类衍生物作为含氮杂环化合物的一员在农药和医药中有着特殊的地位,其衍生物的优异生物活性更是吸引了许多农药化学家的注意,不断有新型的 1,3-噻唑衍生物被研究和开发,部分化合物已被开发成商品化农用化学品品种或新型先导化合物,如新烟碱类杀虫剂噻虫嗪^[1]和噻虫胺^[1]、用于防治卵菌纲病原菌引起的葡萄霜霉病和马铃薯晚疫病等病害的噻唑杀菌剂噻唑菌胺^[2]、噻氟菌胺^[3]和新型噻唑类杀菌化合物 **A**^[4]、在 20 g/ha 可完全防治稗草的化合物 **B**(图 1)^[5]。这些研究结果表明,1,3-噻唑环通过采用不同的连接方式与多种取代基进行连接形成的 1,3-噻唑类衍生物构成了具有生物

活性多样性农药品种的一个重要分支,同时也表明 1,3-噻唑环是一个非常活跃的活性结构片段,继续对 1,3-噻唑类衍生物合成方法与生物活性研究具有非常重要的意义。在结构上同时我们也注意到取代苯氧乙酸类化合物 **C** 是一类较早开发且目前还在广泛使用的一类植物生长调节和除草剂品种(如 2,4-二氯苯氧乙酸酯类衍生物)(图 1)^[6,7],为了获得具有生物多样性的新型品种或先导化合物,我们根据活性亚结构拼接理论,基于噻唑菌胺、噻氟菌胺、新型噻唑类杀菌化合物 **A**、除草品种 **B** 和 **C** 的结构特点,在 1,3-噻唑环结构中引入苯氧乙酸活性结构,设计并采用下列路线合成了化合物 **1** (Scheme 1),

* E-mail: zyzq8165@nankai.edu.cn

Received July 4, 2012; revised July 16, 2012; published online July 19, 2012.

Project support by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20772066, 21072108), the National Basic Research Program of China (973 Program) (No. 2010CB126103) and the National Key Technologies R&D Program (No. 2011BAE06B05-3).

国家自然科学基金(Nos. 20772066, 21072108)、国家 973 计划(No. 2010CB126103)和“十二五”科技支撑计划(No. 2011BAE06B05-3)资助项目。

图 1 一些商品化品种的结构式

Figure 1 Structures of some commercial products

Scheme 1

探讨该类杂环化合物的合成方法和生物活性。

1 结果与讨论

以 β -酮酸酯和对羟基硫代苯甲酰胺为原料合成目标化合物 **1**, 可通过如下 2 种途径实现。

方法一: 以中间体 **3** 或 **7** 为原料, 在无水碳酸钾存在下, 与溴乙酸乙酯反应得化合物 **4**, 然后在碱作用下将乙酸酯基水解成酸 **5**, 再分别与二氯亚砷、醇或胺反应制得化合物 **1** (Scheme 1)。由于化合物 **4** 分子结构中

同时含有两个酯基, 碱水解时就要考虑到酯水解的选向问题, 要保证噻唑环上的酯基不水解, 这就需要探索水解时所需要的碱液的浓度和温度条件, 经过多次研究发现采用 $1 \sim 1.5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度的氢氧化钠溶液, 且温度保持在 $20 \sim 25 \text{ }^\circ\text{C}$ 时才能保证噻唑环上的酯基不水解, 否则碱液浓度增加或温度升高, 均会导致噻唑环上的酯基的水解, 这是实验不想看到的情况。而当噻唑环上的酯基变换为酰胺基时, 反应温度范围 ($< 40 \text{ }^\circ\text{C}$) 和氢氧化钠的浓度 ($< 3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 均可提高, 进而加速反应的进行。

方法二: 将中间体 **3** 在碱作用下, 水解为化合物 **6**, 再分别与二氯亚砷、醇或胺反应制得中间体 **7**, 然后与由乙酰氯制备的各种中间体进行缩合制备目标产物 **1** (Scheme 1).

虽然以上 2 种方法在总的合成步骤方面均为 6 步且方法非常相近, 但是与方法一相比, 方法二具有易于操作、收率高的特点, 每一步副反应少、产物明确的优点. 而方法一中在合成噻唑环上连有酯基的中间体 **5** 时, 容易得到两个酯基均被水解的产物. 由于方法二最后的缩合步骤需要在碱性条件下 80 °C 以上反应, 因而不适于合成对高温或碱敏感的 R^2X 或 R^3 衍生物, 方法一的成功为我们今后合成化合物 **1** 类似物提供了多种途径. 由于我们设计得化合物 **1** 分子中不含有对高温或碱敏感的 R^2X 或 R^3 的基团, 除化合物 **4** 和 **1a** 外, 均采用方法二进行合成.

图谱解析: 以化合物 **1d** 为例, δ 0.94 处是丁基上的甲基氢, δ 1.33~1.41 和 1.62~1.70 处是丁基链上两个亚甲基氢, δ 2.79 处是噻唑环上的甲基氢, δ 3.91 处是噻唑环上甲氧基氢, δ 4.24 处是丁基上与氧相连的亚甲基氢, δ 4.71 处是苯环上羰基和氧之间的亚甲基氢, δ 6.98 处和 7.93 处是苯环上的四个氢. 该化合物分子中的两个羰基红外伸缩振动吸收峰位于 1760 和 1715, 834 cm^{-1} 表明苯环是对位取代.

构效关系讨论: 目标化合物的除草活性见表 1 及部分化合物杀菌活性见表 2. 由表中的生测数据可知, 当 $R^2X=s\text{-C}_4\text{H}_9\text{NH}$, $i\text{-C}_3\text{H}_7\text{NH}$; $R^1=\text{C}_4\text{H}_9$, C_8H_{17} 时, 该类化合物对稗草有一定的除草活性而对油菜没有除草活性, 例如: **1j** 和 **1q**. 相反, 当 $R^2X=\text{OCH}_3$, OC_2H_5 ; $R^3=\text{CH}_3$, C_2H_5 , C_4H_9 时该类化合物对油菜有活性而对稗草几乎没有活性, 例如: **1a**, **1b**, **1e**, **1g**, **1o**, **1m**. 同时发现 $R^1=\text{CH}_3$, $R^2X=\text{OC}_2\text{H}_5$, $R^3=\text{CH}_3$ 所得到的化合物 **1f** 与 $R^1=\text{CF}_3$, $R^2=\text{CH}_3\text{O}$, $R^3=\text{C}_4\text{H}_9$ 所得到的化合物 **1r**, 其对稗草和油菜的除草活性显著高于其他化合物. 对部分化

表 1 化合物 **1a**~**1r** 的除草活性(抑制率/%)

Table 1 Herbicidal activities of compounds **1a**~**1r** (inhibiting rate/%)

Compd.	油菜	稗草	Compd.	油菜	稗草
1a	10	0	1j	0	40
1b	18	0	1k	0	0
1c	0	25	1l	3	12
1d	0	0	1m	10	0
1e	5	0	1n	0	5
1f	40	20	1o	14	0
1g	30	0	1p	0	0
1h	0	0	1q	0	25
1i	0	0	1r	22	20

表 2 部分化合物的杀菌活性(抑制率/%)

Table 2 The fungicidal activities of compounds **1a**~**1r** (inhibiting rate/%)

Compd.	黄瓜 枯萎	苹果 轮纹	番茄 早疫	花生 褐斑	小麦 赤霉
1c	5	14	6	19	0
1f	10	14	0	7	0
1g	0	15	0	13	20
1j	0	14	0	7	52
1k	10	0.0	7	9	0
1l	5	10	5	8	16
1m	0	16	16	19	0
1r	0	24	11	25	0

合物 **1** 做了杀菌活性测试, 生测结果表明化合物 **1j** 对小麦赤霉的抑制率达到 52%, 虽然没发现特别高活性的化合物, 但是该部分工作为进一步研究噻唑类衍生物的生物活性奠定了一定工作基础.

2 结论

本论文为了发现具有良好生物活性的新型先导化合物, 通过活性亚结构拼接方法, 在 1,3-噻唑环 2-位引入具有良好生物多样性的 4-烷氧羰基甲氧基苯基官能结构, 设计合成了一系列含苯氧乙酸酯基团结构的 1,3-噻唑类化合物, 并对该类化合物合成方法进行了探讨. 初步生测结果表明, 部分化合物对小麦赤霉表现出明显的抑制活性, 在 $50\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 浓度下对小麦赤霉的抑制率达到 52%.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

北京科仪电光仪器厂 XT 4A 显微熔点测定仪, 温度计未校正; Varain Mercury Plus 400 MHz 核磁共振仪, TMS 为内标; Shimadzu-IR 435 红外光谱仪, 溴化钾压片; 德国产 Elementar vario EL 元素分析仪; 高分辨质谱: Varian 7.0T FTICR-MS-ESI. 实验用试剂和原料均为分析纯或化学纯, 并根据需要进行了常规处理. 参照文献[8]报道的方法合成化合物 2-氯-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯(**2a**). 参照文献[9]报道的方法合成化合物 4-(5-乙氧羰基-4-甲基噻唑-2-基)苯酚(**3b**).

3.2 实验方法

1.2.1 4-(5-乙氧羰基-4-三氟甲基噻唑-2-基)苯酚(**3a**)的制备

参照合成化合物 **3b** 的类似方法合成化合物 **3a**[9]. 具体步骤为: 在 250 mL 的圆底烧瓶中, 加入 15.3 g (0.1 mol) 对羟基硫代苯甲酰胺和 87 mL 的无水乙醇, 在冰浴冷却搅拌下, 滴加 21.85 g (0.1 mol) 2-氯代三氟乙酰乙

酸乙酯, 反应放热, 滴加完毕后, 升温回流 24 h, 静置过夜, 后减压浓缩得橙黄色固液混合物, 加入石油醚, 搅拌后过滤, 得棕红色固体 21.6 g, 收率 84%. m.p. 179~180 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.32 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3), 4.25 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 5.1 (s, 1H, OH), 6.79 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.35 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, Ar-H).

1.2.2 4-(5-乙氧羰基-4-三氟甲基噻唑-2-基)苯氧乙酸乙酯(4)的制备

参考文献[10]报道的方法合成化合物 4. 具体步骤为: 向盛有化合物 3a (3.1 mmol)及无水 DMF (30 mL)的圆底烧瓶中加入碳酸钾(3.79 mmol)和溴乙酸酯(3.41 mmol), 于 80 °C 反应, TLC 跟踪反应结束后, 减压蒸去 DMF. 向残余的底物中加入 1 mol·L⁻¹ NaOH (10 mL)溶液, 搅拌, 析出大量固体, 抽滤, 干燥得目标产物. 经 ^1H NMR 分析确认为目标产物无需提纯直接投料下一步. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.37 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3), 4.12 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, CH_2), 4.29 (q, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2), 5.18 (s, 2H, CH_2), 5.5 (s, 1H, =CH), 6.97 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.87 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H).

1.2.3 4-(5-乙氧羰基-4-三氟甲基噻唑-2-基)苯氧乙酸(5)的制备

在 25 mL 圆底烧瓶中, 加入化合物 4 (0.124 mol)和乙醇(2 mL), 搅拌下加入 1.25 mol·L⁻¹ 的氢氧化钠溶液(2 mL), 加入完毕后在 25 °C 下反应 2 h, 反应完毕后, 加入水(4 mL)稀释反应液, 然后酸化至 pH 至 1, 析出大量白色固体, 过滤并用水把固体洗两遍, 红外干燥得 0.4 g 白色固体, 产率 90%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 4.25 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 5.18 (s, 2H, CH_2), 6.94 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.83 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 11.15 (s, 1H, COOH).

1.2.4 化合物 1a 的制备

在 50 mL 圆底烧瓶中, 将化合物 5 (0.01 mol)分批溶解在(COCl_2) (0.02 mol)中, 反应剧烈进行, 加完后, 继续室温搅拌 20 min, 然后加热回流 2~3 h 后, 减压浓缩除去过量的草酰氯和酸气, 后用无水 CH_2Cl_2 (15 mL)将其溶解, 在水浴冷却下, 将其滴加到正丁醇(0.011 mol)、三乙胺(0.01 mol)与无水 CH_2Cl_2 (20 mL)的混合液中. 滴加完毕后, 室温继续反应, TLC 跟踪至反应完全后, 减压浓缩得白色固体, 往其中加入水(35 mL), 用乙酸乙酯萃取后, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩得黄色固体, 收率 70%. 结构表征数据见表 4 和 5.

1.2.5 4-(5-羧基-4-取代噻唑-2-基)苯酚(6)的制备

参考文献[11]报道的方法合成化合物 6a 和 6b. 具体步骤如下.

在 250 mL 的圆底烧瓶中, 加入 2-(4-羟基苯基)-4-三氟甲基噻唑-5-甲酸乙酯(12 g)和乙醇(60 mL), 室温搅拌下将新配的 4 mol·L⁻¹ NaOH 溶液(75 mL)加入, 升温回流 2.5 h, 反应结束. 冷却后缓慢倾入冷水(120 mL)中, 用浓盐酸酸化至 pH=1, 有白色固体析出, 抽滤, 固体用水洗三遍, 红外灯下烘干, 得 9.2 g 白色固体 6a, 收率 84%. m.p. 188~189 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.10 (s, 1H, OH), 6.79 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 11.24 (s, 1H, COOH).

6b 合成方法同化合物 6a, 定量得白色固体 6b, m.p. >200 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.65 (s, 3H, CH_3), 5.09 (s, 1H, OH), 6.94 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.83 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 11.26 (s, 1H, COOH).

1.2.6 2-(4-羟基苯基)-4-取代噻唑-5-甲酸衍生物(7)的制备

在 50 mL 圆底烧瓶中, 原料酸 6 (0.01mol)与过量 SOCl_2 反应制得酰氯, 然后与 R^2XH 反应, 制得中间体 7, 相关化合物物理常数及结构表征数据见表 3.

1.2.7 化合物 1b~1r 的制备

参照化合物 4 的制备方法合成化合物 1b~1r^[10], 熔点、收率和高分辨数据见表 4, 核磁数据见表 5.

1.2.7 化合物 1a~1r 的生测方法

油菜平皿法^[12~15]: 直径 6 cm 的培养皿中铺好一张直径 5.6 cm 的滤纸, 加入 2 mL 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的供试化合物溶液, 播种浸种 4~6 h 的油菜种子 15 粒, 28±1 °C 下, 黑暗培养 66 h 后测定胚根长度. 通过黑暗条件下化合物对油菜胚根的生长抑制来检测化合物的除草活性. 结果见表 1.

稗草小杯法^[12~15]: 通过光照条件下对稗草幼苗株高的生长抑制来检测化合物的除草活性. 测试浓度: 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 活性指标: 株高生长抑制率(%). 结果见表 1.

杀菌活性测试: 将一定量药剂溶解在适量 DMF 内, 然后用乳化水稀释至 50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. 具体过程是: 在无菌条件下各吸取 1 mL 药液注入培养皿内, 加入 9 mL PDA 培养基, 摇匀后制成 50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 含药平板, 以添加 1 mL 灭菌水的平板做空白对照. 用直径 4 mm 的打孔器沿菌丝外缘切取菌盘, 移至含药平板上, 每次处理重复三次. 将培养皿放在(24±1) °C 恒温培养箱内培养. 72 h 后调查各处理菌盘扩展直径, 求平均值, 与空白对照比较计算相对抑菌率. 结果见表 2.

表3 化合物 7a~7f 的物理常数及结构表征数据

Table 3 Melting points, yields, and ¹H NMR of compounds 7a~7f

化合物	性状	m.p./°C	收率/%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ
7a	白色固体	196~197	89	3.89 (s, 3H, CH ₃), 5.10 (s, 1H, OH), 6.94 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.87 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H, Ar-H)
7b	黄色固体	133~134	80	0.91 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H, CH ₃), 1.33 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H, CH ₃), 1.45~1.53 (m, 2H, CH ₂), 3.82~3.86 (m, 1H, CH), 4.77 (s, 1H, OH), 6.98 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.85 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H, Ar-H)
7c	黄色固体	167~168	75	1.15 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 6H, CH ₃), 3.99~4.03 (m, 1H, CH), 5.10 (s, 1H, OH), 6.94 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.84 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H, Ar-H)
7d	黄色固体	198~199	94	2.70 (s, 3H, CH ₃), 4.62 (s, 3H, CH ₃), 5.10 (s, 1H, OH), 6.88 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.84 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H, Ar-H)
7e	黄色固体	177~178	91	0.91 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H, CH ₃), 1.33 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H, CH ₃), 1.50~1.54 (m, 2H, CH ₂), 2.51 (s, 3H, CH ₃), 3.72~3.78 (m, 1H, CH), 4.80 (s, 1H, OH), 6.95 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H, Ar-H), 7.86 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H, Ar-H)
7f	黄色固体	198~199	83	1.05 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 6H, CH ₃), 2.51 (s, 3H, CH ₃), 3.92~4.06 (m, 1H, CH), 5.10 (s, 1H, OH), 6.91 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.82 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H, Ar-H)

表4 化合物 1a~1r 的物理常数及高分辨质谱数据

Table 4 Melting points, yields, and HRMS of compounds 1a~1r

化合物	性状	m.p./°C	产率/%	HRMS [M+Na] ⁺ (calcd)
1a	白色固体	131~132	70.0	344.0569 (344.0563)
1b	白色固体	123~124	83.6	358.0717 (358.0720)
1c	白色固体	74~75	75.2	386.1036 (386.1033)
1d	白色固体	59~60	82.5	420.1834 (420.1839)
1e	白色固体	106~107	55.7	358.0726 (358.0720)
1f	白色固体	87~88	41.5	372.0875 (372.0876)
1g	白色固体	71~72	47.8	400.1196 (400.1189)
1h	白色固体	53~54	72.0	434.1995 (434.1996)
1i	白色固体	148~149	58.1	371.1032 (371.1036)
1j	白色固体	124~125	65.8	389.1538 (389.1541)
1k	白色固体	113~114	93.9	483.2285 (483.2288)
1l	白色固体	155~156	84.9	425.0750 (425.0753)
1m	白色固体	129~130	15.2	415.0947 (415.0945)
1n	白色固体	72~73	38.0	523.1845 (523.1849)
1o	白色固体	158~159	67.3	415.0943 (415.0945)
1p	白色固体	137~138	26.5	398.0284 (398.0280)
1q	白色固体	72~73	65.0	440.0742 (440.0750)
1r	白色固体	62~63	32.0	454.0908 (454.0907)

表5 化合物 1a~1r 的核磁数据

Table 5 ¹H NMR of compounds 1a~1r

Compd.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ
1a	2.76 (s, 3H, CH ₃), 3.82 (s, 3H, CH ₃), 3.88 (s, 3H, CH ₃), 4.70 (s, 2H, CH ₂), 6.98 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H, Ar-H), 7.91 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H, Ar-H)
1b	1.24 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 3H, CH ₃), 2.69 (s, 3H, CH ₃), 3.81 (s, 3H, CH ₃), 4.22 (q, <i>J</i> =6.5 Hz, 2H, CH ₂), 4.60 (s, 2H, CH ₂), 6.89 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H, Ar-H), 7.84 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H, Ar-H)
1c	0.94 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3H, CH ₃), 1.33~1.4 (m, 2H, CH ₂), 1.62~1.70 (m, 2H, CH ₂), 2.79 (s, 3H, CH ₃), 3.91 (s, 3H, CH ₃), 4.24 (t, <i>J</i> =6.6 Hz, 2H, CH ₂), 4.71 (s, 2H, CH ₂), 6.98 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H, Ar-H), 7.93 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H, Ar-H)
1d	0.88 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H, CH ₃), 1.21~1.29 (m, 10H, CH ₂), 1.62~1.65 (m, 2H, CH ₂), 2.76 (s, 3H, CH ₃), 3.88 (s, 3H, CH ₃), 4.22 (t, <i>J</i> =6.6 Hz, 2H, CH ₂), 4.69 (s, 2H, CH ₂), 6.96 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.91 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H, Ar-H)

续表

Compd.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ
1e	1.38 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH ₃), 2.76 (s, 3H, CH ₃), 3.82 (s, 2H, CH ₂), 4.35 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, CH ₂), 4.69 (s, 2H, CH ₂), 6.95 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.91 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, Ar-H)
1f	1.32 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH ₃), 1.40 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH ₃), 2.76 (s, 3H, CH ₃), 4.29 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, CH ₂), 4.35 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, CH ₂), 4.68 (s, 2H, CH ₂), 6.96 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.91 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ar-H)
1g	0.93 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, CH ₃), 1.35~1.40 (m, 2H, CH ₂), 1.39 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH ₃), 1.61~1.68 (m, 2H, CH ₂), 2.76 (s, 3H, CH ₃), 4.23 (t, $J=6.7$ Hz, 2H, CH ₂), 4.36 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, CH ₂), 4.69 (s, 2H, CH ₂), 6.96 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.91 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ar-H)
1h	0.85 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH ₃), 1.10~1.23 (m, 10H, CH ₂), 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH ₃), 1.53~1.59 (m, 2H, CH ₂), 4.13 (t, $J=6.7$ Hz, 2H, CH ₂), 4.26 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, CH ₂), 4.61 (s, 2H, CH ₂), 6.84 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.84 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H)
1i	1.25 (t, $J=6.6$ Hz, 6H, CH ₃), 4.21~4.70 (m, 1H, CH), 5.59 (d, $J=7.4$ Hz, 1H, NH), 6.97 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.88 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ar-H)
1j	0.86 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH ₃), 1.19 (d, $J=6.3$ Hz, 6H, CH ₃), 1.26~1.31 (m, 2H, CH ₂), 1.53~1.59 (m, 2H, CH ₂), 2.64 (s, 3H, CH ₃), 4.16 (t, $J=6.3$ Hz, 2H, CH ₂), 4.16~4.19 (m, 1H, CH), 4.60 (s, 2H, CH ₂), 5.52 (d, $J=6.5$ Hz, 1H, NH), 6.88 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.79 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H)
1k	0.88 (t, $J=6.1$ Hz, 3H, CH ₃), 0.99 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH ₃), 1.25~1.27 (m, 8H, CH ₂), 1.26 (d, $J=8.0$ Hz, 3H, CH ₃), 1.58~1.65 (m, 6H, CH ₂), 2.73 (s, 3H, CH ₃), 4.22 (t, $J=6.7$ Hz, 2H, CH ₂), 4.06~4.13 (m, 1H, CH), 4.69 (s, 2H, CH ₂), 5.52 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, NH), 6.96 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.45 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ar-H)
1l	1.2 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, CH ₃), 3.76 (s, 3H, CH ₃), 4.14~4.22 (m, 1H, CH), 4.64 (s, 2H, CH ₂), 5.90 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, NH), 6.90 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.82 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H)
1m	1.20 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, CH ₃), 4.23 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, CH ₂), 4.14~4.19 (m, 1H, CH), 4.61 (s, 2H, CH ₂), 5.92 (d, $J=6.3$ Hz, 1H, NH), 6.90 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, Ar-H), 7.81 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, Ar-H)
1n	0.87 (t, $J=6.9$ Hz, 3H, CH ₃), 1.21~1.29 (m, 10H, CH ₂), 1.25 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, CH ₃), 1.63~1.69 (m, 2H, CH ₂), 4.21 (t, $J=7.1$ Hz, 2H, CH ₂), 4.22~4.28 (m, 1H, CH), 4.68 (s, 2H, CH ₂), 6.07 (d, $J=6.3$ Hz, 1H, NH), 6.96 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.87 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, Ar-H)
1o	0.99 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH ₃), 1.24 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, CH ₃), 1.54~1.64 (m, 2H, CH ₂), 3.83 (s, 3H, CH ₃), 3.93~4.14 (m, 1H, CH), 4.70 (s, 2H, CH ₂), 5.60 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, NH), 6.98 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.90 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, Ar-H)
1p	3.67 (s, 3H, CH ₃), 3.88 (s, 3H, CH ₃), 4.63 (s, 2H, CH ₂), 6.82 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, Ar-H), 7.85 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, Ar-H)
1q	0.94 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH ₃), 1.31~1.37 (m, 2H, CH ₂), 1.64~1.68 (m, 2H, CH ₂), 3.95 (s, 3H, CH ₃), 4.24 (t, $J=6.7$ Hz, 2H, CH ₂), 4.70 (s, 2H, CH ₂), 6.98 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, Ar-H), 7.94 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, Ar-H)
1r	0.94 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH ₃), 1.31~1.37 (m, 2H, CH ₂), 1.41 (t, $J=7.13$ Hz, 3H, CH ₃), 1.65~1.68 (m, 2H, CH ₂), 4.24 (t, $J=6.6$ Hz, 2H, CH ₂), 4.42 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, CH ₂), 4.70 (s, 2H, CH ₂), 6.98 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, Ar-H), 7.94 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, Ar-H)

References

- [1] Zhong, B.; Liu, C.-L.; Li, Z.-M. *New Pestic.* **2004**, *2*, 7 (in Chinese). (钟滨, 刘长令, 李正名, 新农药, **2004**, *2*, 7.)
- [2] Yan, F.-Y.; Liu, D.-Q.; Guan, A.-Y.; Liu, C.-L. *Agrochemicals* **2003**, *42*, 46 (in Chinese). (颜范勇, 刘冬青, 关爱莹, 刘长令, 农药, **2003**, *42*, 46.)
- [3] Liu, C.-L. *The Collection of New Pesticide Research*, Chemical Industry Press, Beijing, **2002**, p. 132 (in Chinese). (刘长令, 新农药研究开发文集, 化学工业出版社, 北京, **2002**, p. 132.)
- [4] Bartroli, J.; Turmo, E.; Alguero, M.; Boncompagni, E.; Vericat, M. L.; Conte, L.; Ramis, J.; Merlos, M.; Garcia-Rafanell, J.; Forn, J. J. *Med. Chem.* **1998**, *41*, 1855.
- [5] Shuji, M.; Hiroyuki, K.; Takami, Y.; Menetsugu, M.; Junji, K.; No-riaki, K.; Mitsuru, I. *JP 10067759*, **1998** [*Chem. Abstr.* **1998**, 128, 217365].
- [6] Tang, C.-C.; Li, Y.-C.; Chen, B.; Yang, H.-Z.; Jin, G.-Y. *Pesticide Chemistry*, Nankai University Press, Tianjin, **1998**, pp. 488~454 (in Chinese). (唐除痴, 李煜昶, 陈彬, 杨华铮, 金桂玉, 农药化学, 南开大学出版社, 天津, **1998**, pp. 488~454.)
- [7] Liu, C.-L. *World Pesticides*, Chemical Industry Press, Beijing, **2002**, pp. 200~202 (in Chinese). (刘长令, 世界农药, 化学工业出版社, 北京, **2002**, pp. 200~202.)
- [8] Dmitri, V. S.; Mikhail, V.; Vyacheslav, Y. S.; Helma, W.; Olesya, K.; Vera, V.; Nikolay, E. S.; Valentine, G. N.; Enno, L.; Gerd-Volker, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7538.
- [9] Robbins, T. A.; Zhu, H.; Shao, J. *US 20050027128*, **2005** [*Chem. Abstr.* **2005**, 142, 176830].
- [10] Varma, R. S.; Chauhan, S.; Prasad, C. R. *Indian J. Chem., Sect. B* **1988**, *27B*, 438.

- [11] Michael, L. S.; Véronique, B.; Anne-Bénédicte, B.; Thierry, B.; Andrew, G. B.; Frédéric, D.; Marie-Claire, F.; Marie-Hélène, F.; Francoise, J. G.; Didier, A. G.; Millard, H. L.; Alain, L.; Christelle Le G.; Jean, M. L.; Valerie, G. M.; Van-Loc, N.; Edwige, N.; Vipul, P.; Annie, P.; Olivier, P.; Danig, P.; Florent, P.; Géraldine, P.; Cécile, B. R.; Michael, S.; Jérôme, T.; Xu, E. H.; Xu, R. X.; Pascal, M. P. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 685.
- [12] Zhu, Y.-Q.; Liu, C.; Zhu, R.; Zhang, J.; Yuan, Y.-W.; Zou, X.-M.; Hu, F.-Z.; Yang, H.-Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 1088 (in Chinese).
(朱有全, 刘翠, 朱然, 张金, 袁燕伟, 邹小毛, 胡方中, 杨华铮, 有机化学, **2010**, 30, 1088.)
- [13] Zhu, Y.-Q.; Zhu, R.; Yuan, Y.-W.; Zhang, J.; Zou, X.-M.; Hu, F.-Z.; Yang, H.-Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 1207 (in Chinese).
(朱有全, 朱然, 袁燕伟, 张金, 邹小毛, 胡方中, 杨华铮, 有机化学, **2010**, 30, 1207.)
- [14] Zhu, Y.-Q.; Liu, W.-M.; Liu, B.; Hu, F.-Z.; Zhu, R.; Zou, X.-M.; Yang, H.-Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 638 (in Chinese).
(朱有全, 刘卫敏, 刘斌, 胡方中, 朱然, 邹小毛, 杨华铮, 有机化学, **2009**, 29, 638.)
- [15] Zhu, Y.-Q.; Cheng, J.; Zou, X.-M.; Hu, F.-Z.; Xiao, Y.-H.; Yang, H.-Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 1044 (in Chinese).
(朱有全, 程佳, 邹小毛, 胡方中, 肖玉虹, 杨华铮, 有机化学, **2008**, 28, 1044.)

(Cheng, F.)