新型含氯代噻唑基团和嘧啶环的吡唑肟醚类衍生物的合成及其生物活性研究

杨亚喆 林大勇 傅翠蓉 邹小毛*

(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 天津化学化工协同创新中心 天津 300071)

摘要 为解决抗性问题的, 寻找新的活性化合物, 在前期工作基础上, 运用生物等排原理, 以吡唑肟醚为骨架, 引入了第二代新烟碱类重要药效团氯代噻唑和另一重要基团嘧啶环, 设计合成了系列新型吡唑肟醚类化合物. 以 ^1H NMR, IR, 元素分析及 MS 进行结构确证, 并进行了杀虫、杀螨及杀菌活性测定. 部分具有氯代噻唑环的 **A** 系列化合物显示了良好的杀蚊虫活性(100%, $5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)、杀豆蚜活性(100%, 200 mg/L)和杀螨活性(100%, 200 mg/L); 具有嘧啶环的 **B** 系列化合物显示了一定的杀菌活性.

关键词 吡唑肟醚; 氯代噻唑; 嘧啶环; 合成; 生物活性

Synthesis and Biological Activity Evaluation of Novel Pyrazole Oxime Ether Derivatives Containing Chlorothiazole Group and Pyrimidine Rings

Yang, Yazhe Lin, Dayong Fu, Cuirong Zou, Xiaomao*

(State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, Collaborative Innovation Center of Chemical Science and Engineering (Tianjin), Institute of Elemento-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract On the basis of our previous work, in order to seeking for novel compounds with bioactivities to settle for the resistance problem, two series of novel pyrazole oxime ether derivatives have been designed and synthesized containing chlorothiazole group and pyrimidine rings applying the bioisosterism. Their structures were determined by ^1H NMR, IR, elemental analysis and MS, and their bioactivities were performed. Nearly half of the target compounds of series **A** with chlorothiazole group exhibited good insecticidal activity against *Culex pipiens pallens* (100%, $5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$), several compounds of series **A** showed good activity against *Aphis laburni* Kaltenbach (100%, 200 mg/L) and *Tetranychus cinnabarinus* (100%, 200 mg/L), and the compounds of series **B** with pyrimidine rings exhibited certain fungicidal activity.

Keywords pyrazole oxime; chlorothiazole; pyrimidine rings; synthesis; bioactivity

吡唑肟醚类化合物是一类具有优良生物活性的化合物, 不仅在医药上有着广泛的应用, 在农药上也是一类重要的活性化合物, 广泛应用于杀虫剂、杀螨剂、杀菌剂和除草剂等方面^[1-3]. 近年来出现的商品化的代表有啶螨酯(fenpyroximate, 图 1)^[4,5]. 有关它的作用机理研究表明, 有别于鱼藤酮等天然呼吸抑制剂, 啶螨酯属于化学合成的 NADH-泛醌氧化还原酶(Complex I)抑制剂^[6], 可以抑制作用对象的呼吸传递链中电子的转移, 具有靶标特征^[7]. 随着啶螨酯的广泛应用, 逐渐产生了

抗性^[8]. 因此, 为发现新活性化合物, 以啶螨酯的吡唑肟醚骨架为中心, 针对它的 C 部分(图 1), 农药工作者引入了各种活性基团^[9,10], 如第一代新烟碱类杀虫剂的活性基团氯代吡啶等^[11]. 在众多新化合物中, 其中不乏具有高杀虫、杀螨和杀菌活性的化合物. 本课题组前期也进行了含吡啶基团的吡唑肟醚衍生物研究, 其中部分叔丁氧羰基吡啶化合物在 $200\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 对朱砂叶螨的杀死率均达到 100%, 与商业化的品种啶螨酯同浓度下活性相当^[12].

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

Received August 3, 2014; revised September 26, 2014; published online October 13, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20772067, 21472102).

国家自然科学基金(Nos. 20772067, 21472102)资助项目.

图1 啞啉酯和目标化合物系列 A 和 B 的结构

Figure 1 structures of fenpyroximate and target compounds of series A & B

近年来发现的含有氯代噻唑基团的噻虫啉(thiamethoxam)和噻虫胺(chlothianidin)以及 AKD-1022 是继含氯代吡啶基团的吡虫啉(imidacloprid)之后的第二代新烟碱类杀虫剂^[13,14], 和吡虫啉一样具有高效、低毒、安全、广谱等特点, 氯代噻唑是其中的重要药效团^[15](图2)。啞啉类化合物广泛应用在生物、医药和农药领域, 很多除草剂、杀虫剂都含有啞啉环结构, 啞啉醚(pyrimidifen)就是含有啞啉环的高效杀啞剂(图2)。为了寻找新的活性化合物, 依据生物等排原理, 以吡啉肟醚为母核, 引入第二代新烟碱类杀虫剂的重要药效团氯代噻唑和具有生物高活性的啞啉环, 设计合成了系列目标化合物 A1~A21 和 B1~B14 (Scheme 1), 采用 ¹H NMR、IR、元素分析和 MS 进行了结构确证, 并对它们的杀虫、杀啞以及杀菌活性进行了测试。

1 结果与讨论

1.1 合成

经结构确证, 所合成的化合物为反式肟醚构型。制备 1,3-二甲基-4-甲酰基-5-氯吡啉的反应为人名反应, 即

图式1 目标化合物系列 A 和 B 的合成

Scheme 1 Synthesis of target compounds of series A & B

图2 部分新烟碱类杀虫剂和含啞啉环的杀啞剂的结构

Figure 2 Structures of some neonicotinoid insecticides and acaricides containing pyrimidine ring

Vilsmeier Haack 反应^[16]。文献中制备类似的取代吡唑类化合物时, POCl_3 和 DMF 投料量都较大, 分别为反应物的 7 倍量和 4 倍量。通过试验发现, 当 POCl_3 和 DMF 投料量分别为反应物的 4 倍量和 1 倍量时, 反应收率并没有降低, 由此, 对其反应条件进行了一定的优化。

在制备化合物 **2** 时, 采用不同于一般文献^[17]的制备方法, 用快速回流的石油醚将反应体系中的甲醇、水混合物带出反应体系, 使得反应进行比较彻底, 基本可以定量地得到具有较高纯度目标中间体, 无需进行进一步的纯化即可用于下一步反应。

而合成化合物 **4** 时, 取代苯酚上的取代基对反应进行及处理影响较大, 通过 GC 监控反应进程发现, 当取代基为供电子基时, 反应进行比较彻底, 且水洗 DMF 后萃取比较方便; 当取代基为吸电子基时反应进行缓慢且不彻底, 甚至反应在相同条件下不进行, 处理时, 水洗 DMF 后可以用乙酸乙酯洗涤后过滤就可以得到大部分产品, 溶解性差; 当用邻硝基苯酚进行取代时, 未见反应进行。第二步合成脒时, 反应时间很短、产物很容易析出, 抽滤得到纯的目标中间体。

在制备目标化合物 **B** 系列时, 发现当苯环上是吸电子基团时, 反应温度要比是供电子基团降低, 否则得不到目标产物。

1.2 谱图解析

目标化合物 **A16** 在 2982 和 2929 cm^{-1} 出现的分别是 CH_3 的碳氢和 CH 的碳氢伸缩振动吸收峰, 在 1164 , 1620 和 1550 cm^{-1} 出现的分别是醚键、碳氮双键和杂环的伸缩振动吸收峰, 在 1416 cm^{-1} 出现的是甲基的弯曲振动吸收峰。

目标化合物 **B3** δ 2.35, 2.46 以及 3.67 的单峰分别是苯环上的甲基和吡唑环上的两个甲基; δ 6.86, 6.88 和 8.35, 8.37 处的两个双峰为嘧啶环上氢的吸收峰; δ 6.72~7.23 处的多重峰为苯环上氢的吸收峰; δ 8.16 是碳氮双键的氢; 可以发现苯环和嘧啶环易交盖在一起。

在 **B6** 的 IR 谱图显示苯环上 H 的伸缩振动出现在 3071 cm^{-1} 处, 在 1555 , 1424 cm^{-1} 处分别为苯环、嘧啶及吡唑环的伸缩振动吸收峰, 在 1294 , 1207 cm^{-1} 处为醚键伸缩振动吸收峰, 在 831 , 717 cm^{-1} 处为苯环上 C—H 的面外弯曲振动吸收。

1.3 生物活性测试结果

1.3.1 杀虫杀螨活性测试结果

表 1 的生测结果表明, 当施药浓度为 $5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 有近半数 **A** 系列目标化合物对双翅目的蚊虫活性超过 100%, **A1** 和 **A5** 在 $200\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 对红叶螨的活性较好, 其它化合物都不具备杀螨活性, 其中化合物 **A2**, **A5**, **A12**

和 **A14** 在 $200\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时对属于同翅目的豆蚜活性达到 100%, **A2**, **A5** 化合物在浓度降低到 $40\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的时候, 杀蚜虫仍能达到 81.8% 和 83.3%。这与前期工作用氯代吡啶取代获得的吡唑脒醚化合物的活性相一致^[12], 说明原化合物 **c** 部分(图 1)具备有杀螨活性的必要条件的基团。 **A1** 的 **a** 部分与唑啉酯相同, **A5** 的 **a** 部分是对氯苯氧基, 这两个化合物具有杀螨活性, 而其它具有不同取代苯氧基的氯代噻唑化合物则不具备, 说明 **a** 部分也含有杀螨活性的必要条件的活性基团, 而嘧啶环取代 **c** 部分后使得化合物丧失了杀虫杀螨活性。

1.3.2 杀菌活性测试结果

表 2 的生测结果表明, 含有嘧啶环的吡唑脒醚类目标化合物 **B** 基本上不具有杀虫活性, 但它们均具有一定的杀菌作用, 大多数目标化合物对苹果轮纹病菌具有相对较高的活性, 化合物 **B2** 和 **B9** 对苹果轮纹病菌的活性分别达到 49.2% 和 50.0%, 其结构与活性关系不具有明显的规律性。

2 结论

以吡唑脒醚为母核, 引入氯代噻唑和嘧啶环药效团, 设计合成了系列化合物 **A1**~**A21** 和 **B1**~**B14**, 以 ^1H NMR、IR、元素分析及 MS 进行结构确证, 并进行了杀虫、杀螨及杀菌活性测定, 其中具有氯代噻唑环的化合物 **A** 系列近半数显示了良好的杀蚊虫活性(100%, $5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$), **A1** 和 **A5** 具有良好的杀螨活性(100%, $200\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$), **A2**, **A5**, **A12** 以及 **A14** 在 $200\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时对豆蚜活性达到 100%, 当浓度为 $40\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, **A2**, **A5** 的杀蚜虫仍能达到 81.8% 和 83.3%; 氯代噻唑取代化合物与前期工作进行的氯代吡啶化合物的杀虫杀螨活性相近。而具有嘧啶环的化合物 **B** 系列显示了一定的杀菌活性, 其中 **B2** 和 **B9** 对苹果轮纹病菌的活性分别达到 49.2% 和 50.0%。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Yanaco CORDER MT-3 CHN 自动元素分析仪; BRUKER 300 型核磁共振仪, CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标; Shimadzu-IR435 红外光谱仪(KBr); Yanaco P-500 型熔点仪, 温度计未经校正; 美国 ThermoFinnigan 公司的 LCQ Advantage 型液质联用仪。实验用的试剂和原料均为分析纯或化学纯, 使用前均经常规处理。

3.2 合成

3.2.1 1,3-二甲基-5-羟基吡唑(**2**)的合成

将 23.0 g (0.5 mol) 甲基胍溶于 30 g 无水甲醇, 加入

表 1 目标化合物 A1~A21 的杀虫杀螨活性测试结果

Table 1 Insecticidal and acaricidal results of target compounds A1~A21

Compd.	Insecticidal and acaricidal activity/%			
	<i>Culex pipiens pallens</i> (5 mg•L ⁻¹)	<i>Mythimna separata</i> Walker (500 mg•L ⁻¹)	<i>Aphis laburni</i> Kaltenbach (200 mg•L ⁻¹)	<i>Tetranychus cinnabarinus</i> (200 mg•L ⁻¹)
A1	100	0	13	100
A2	100	0	100	0
A3	100	0	92	0
A4	100	0	16	0
A5	100	10	100	95
A6	0	0	60	0
A7	30	0	0	0
A8	0	0	29	0
A9	100	0	65	0
A10	0	0	0	0
A11	0	0	12	0
A12	90	0	92	0
A13	100	0	0	0
A14	100	0	100	0
A15	0	0	0	0
A16	0	0	0	0
A17	100	0	51.3	0
A18	0	0	0	0
A19	0	0	0	0
A20	0	0	0	0
A21	0	0	0	0
Fenpyroximate	—	—	—	100

表 2 目标化合物 B1~B14 的杀菌活性测定结果

Table 2 The fungicidal activity of compounds B1~B14

Compd.	Insecticidal and acaricidal activity/%			
	<i>Culex pipiens pallens</i> (5 mg•L ⁻¹)	<i>Mythimna separata</i> Walker (500 mg•L ⁻¹)	<i>Aphis laburni</i> Kaltenbach (200 mg•L ⁻¹)	<i>Tetranychus cinnabarinus</i> (200 mg•L ⁻¹)
A1	100	0	13	100
A2	100	0	100	0
A3	100	0	92	0
A4	100	0	16	0
A5	100	10	100	95
A6	0	0	60	0
A7	30	0	0	0
A8	0	0	29	0
A9	100	0	65	0
A10	0	0	0	0
A11	0	0	12	0
A12	90	0	92	0
A13	100	0	0	0
A14	100	0	100	0
A15	0	0	0	0
A16	0	0	0	0
A17	100	0	51.3	0
A18	0	0	0	0
A19	0	0	0	0
A20	0	0	0	0
A21	0	0	0	0
Fenpyroximate	—	—	—	100

500 mL 四口瓶中, 并加入 250 mL 60~90 °C 石油醚, 机械搅拌下滴加 58 g (0.5 mol) 乙酰乙酸甲酯, 由于反应放热, 注意控制滴加速度. 滴加完毕, 装上分水器, 加热回流, 将甲醇、水混合物分出, 至不再有甲醇、水分出, 反应结束. 冷却, 抽滤, 得白色固体粉末 55.6 g. m.p. 114~116 °C, 粗收率 99%(文献值^[17]: m.p. 116~118 °C, 收率 79.9%).

3.2.2 1,3-二甲基-4-甲醛基-5-氯吡唑(3)的合成

按文献[17]方法合成, m.p. 74~76 °C, 收率 66.6% (文献值^[17]: m.p. 77~79 °C, 收率 86%).

3.2.3 1,3-二甲基-5-苯氧基-1*H*-吡唑-4-甲醛(4)的合成

在装有机机械搅拌及分水器的 100 mL 四口瓶中加入 0.94 g (10 mmol) 苯酚以及 10 mL 甲醇, 再加入用少量甲醇溶解的 0.4 g (10 mmol) 氢氧化钠. 最后加入 40 mL 左右沸点在 60~90 °C 的石油醚, 加热回流, 分水器分水, 直到没有水分出, 蒸出石油醚, 加入 40 mL DMF、1.585 g (10 mmol) 5-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛. 控制温度 80~90 °C 反应, TLC 跟踪反应, 至反应结束后. 蒸出溶剂, 萃取、水洗、干燥、浓缩得白色固体 2.03 g. m.p. 110~111 °C, 产率 94%(文献值^[17]: m.p. 110~112 °C, 收率 96%).

3.2.4 1,3-二甲基-5-苯氧基-1*H*-吡唑-4-甲醛基肟(5)的合成

按文献[17]方法合成, m.p. 133~134 °C, 收率 96.6% (文献值^[17]: m.p. 133~134 °C, 收率 96%).

3.2.5 (*E*)-1,3-二甲基-5-芳氧基-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯噻唑-5-甲基)肟(A1~A21)的合成

在装有温度计的 100 mL 四口瓶中, 加入 0.693 g (3 mmol) 5-苯氧基-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛基肟以及 0.828 g (6 mmol) 碳酸钾, 最后加入 0.604 g (3.6 mmol) 2-氯-5-氯甲基噻唑以及 40 mL 乙腈作为溶剂. 加热回流. TLC 跟踪反应至反应完成. 过滤、浓缩, 以丙酮/石油醚 (60~90 °C) (*V/V* = 1/5) 为洗脱剂进行柱层析得白色固体, 合成了化合物 A1. 同法合成了化合物 A2~A21. 化合物 A1~A21 的物理常数和元素分析数值及核磁共振氢谱数据如下:

(*E*)-1,3-二甲基-5-苯氧基-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯噻唑-5-甲基)肟(A1): 白色固体, 产率 83.5%. m.p. 64~66 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.77 (s, 1H, CH=N), 7.38 (s, 1H, Thiazole-H), 6.90~7.35 (m, 5H, ArH), 5.03 (s, 2H, CH₂), 3.60 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.40 (s, 3H, Pyrazole-CH₃); MS (ESI) *m/z*: 363.6 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₆H₁₅ClN₄O₂S: C 52.96, H 4.17, N 15.44; found C 53.35, H 4.50, N 15.00.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(4-甲基苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯噻唑-5-甲基)肟(A2): 无色粘稠液体, 产率 53.3%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.76 (s, 1H, CH=N), 7.39 (s, 1H, Thiazole-H), 6.76~7.22 (m, 4H, ArH), 5.05 (s, 2H, CH₂), 3.59 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.39 (s, 3H, Pyrazole-CH₃), 2.32 (s, 3H, ArCH₃). Anal. calcd for C₁₇H₁₇ClN₄O₂S: C 54.18, H 4.55, N 14.87; found C 54.04, H 4.51, N 14.85.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(3-甲基苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯噻唑-5-甲基)肟(A3): 无色粘稠液体, 产率 51.1%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.77 (s, 1H, CH=N), 7.39 (s, 1H, Thiazole-H), 6.69~7.22 (m, 4H, ArH), 5.05 (s, 2H, CH₂), 3.59 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.40 (s, 3H, Pyrazole-CH₃), 2.32 (s, 3H, ArCH₃). Anal. calcd for C₁₇H₁₇ClN₄O₂S: C 54.18, H 4.55, N 14.87; found C 54.36, H 4.69, N 15.05.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(2-甲基苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯噻唑-5-甲基)肟(A4): 白色固体, 产率 86.0%. m.p. 57~59 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.70 (s, 1H, CH=N), 7.38 (s, 1H, Thiazole-H), 7.02~7.25 (m, 4H, ArH), 5.03 (s, 2H, CH₂), 3.60 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.39 (s, 3H, Pyrazole-CH₃), 2.38 (s, 3H, ArCH₃). Anal. calcd for C₁₇H₁₇ClN₄O₂S: C 54.18, H 4.55, N 14.87; found C 54.37, H 4.66, N 14.82.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(2-氯苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯噻唑-5-甲基)肟(A5): 淡黄色固体, 产率 71.1%. m.p. 61~62 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.77 (s, 1H, CH=N), 7.40 (s, 1H, Thiazole-H), 6.82~7.30 (m, 4H, ArH), 5.03 (s, 2H, CH₂), 3.60 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.38 (s, 3H, Pyrazole-CH₃). Anal. calcd for C₁₆H₁₄Cl₂N₄O₂S: C 48.37, H 3.55, N 14.10; found C 48.19, H 3.65, N 14.24.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(3-溴苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯噻唑-5-甲基)肟(A6): 无色粘稠液体, 产率 86.1%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.78 (s, 1H, CH=N), 7.38 (s, 1H, Thiazole-H), 6.81~7.19 (m, 4H, ArH), 5.03 (s, 2H, CH₂), 3.61 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.39 (s, 3H, Pyrazole-CH₃). Anal. calcd for C₁₆H₁₄BrClN₄O₂S: C 43.50, H 3.19, N 12.68; found C 43.59, H 3.29, N 12.50.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(3,5-二甲基苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯噻唑-5-甲基)肟(A7): 白色固体, 产率 77.4%. m.p. 84~86 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.82 (s, 1H, CH=N), 7.39 (s, 1H, Thiazole-H), 6.79 (s, 1H, ArH), 6.48 (s, 2H, ArH), 5.04 (s, 2H, CH₂), 3.62 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.44 (s, 3H, Pyrazole-CH₃), 2.27 (s, 6H,

ArCH₃); MS (ESI) m/z : 391.5 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₈H₁₉ClN₄O₂S: C 55.31, H 4.90, N 14.33; found C 55.49, H 4.80, N 14.30.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(4-甲氧羰基苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯噻唑-5-甲基)肟(**A8**): 淡黄色液体, 产率 55.6%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.04 (s, 1H, CH=N), 8.01 (s, 1H, Thiazole-H), 6.92~7.78 (m, 4H, ArH), 5.00 (s, 2H, CH₂), 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.61 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.39 (s, 3H, Pyrazole-CH₃). Anal. calcd for C₁₈H₁₇ClN₄O₄S: C 51.37, H 4.07, N 13.31; found C 51.51, H 4.28, N 13.12.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(2,4-二甲基苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯噻唑-5-甲基)肟(**A9**): 淡黄色固体, 产率 94.1%. m.p. 58~59 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.69 (s, 1H, CH=N), 7.39 (s, 1H, Thiazole-H), 6.40~7.04 (m, 3H, ArH), 5.04 (s, 2H, CH₂), 3.59 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.39 (s, 3H, Pyrazole-CH₃), 2.34 (s, 3H, ArCH₃), 2.28 (s, 3H, ArCH₃). Anal. calcd for C₁₈H₁₉ClN₄O₂S: C 55.31, H 4.90, N 14.33; found C 55.32, H 5.05, N 14.26.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(3-硝基苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯噻唑-5-甲基)肟(**A10**): 淡黄色固体, 产率 65.0%. m.p. 91~92 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.99~8.03 (m, 1H, CH=N), 7.80 (s, 1H, Thiazole-H), 7.32~7.74 (m, 4H, ArH), 4.96 (s, 2H, CH₂), 3.65 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.39 (s, 3H, Pyrazole-CH₃); MS (ESI) m/z : 408.5 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₆H₁₄ClN₅O₄S: C 47.12, H 3.46, N 17.17; found C 46.93, H 3.29, N 17.29.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(2-甲氧基苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯噻唑-5-甲基)肟(**A11**): 淡黄色固体, 产率 83.1%. m.p. 71~72 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.73 (s, 1H, CH=N), 7.39 (s, 1H, Thiazole-H), 6.67~7.10 (m, 4H, ArH), 5.03 (s, 2H, CH₂), 3.91 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 2.38 (s, 3H, Pyrazole-CH₃). Anal. calcd for C₁₇H₁₇ClN₄O₃S: C 51.97, H 4.36, N 14.26; found C 52.08, H 4.32, N 14.23.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(3-三氟甲基苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯噻唑-5-甲基)肟(**A12**): 淡黄色粘稠液体, 产率 69.7%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.78 (s, 1H, CH=N), 7.35 (s, 1H, Thiazole-H), 7.02~7.48 (m, 4H, ArH), 4.99 (s, 2H, CH₂), 3.63 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.39 (s, 3H, Pyrazole-CH₃). Anal. calcd for C₁₇H₁₇ClN₄O₃S: C 47.39, H 3.28, N 13.00; found C 47.32, H 3.42, N 13.10.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(2,4-二氯苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲醛

O-(2-氯噻唑-5-甲基)肟(**A13**): 粉红色固体, 产率 81.0%. m.p. 79~80 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.76 (s, 1H, CH=N), 7.48 (s, 1H, Thiazole-H), 7.47~6.62 (m, 3H, ArH), 5.02 (s, 2H, CH₂), 3.63 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.37 (s, 3H, Pyrazole-CH₃). Anal. calcd for C₁₆H₁₃Cl₃N₄O₂S: C 44.51, H 3.04, N 12.98; found C 45.01, H 3.09, N 13.08.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(3-氯苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯噻唑-5-甲基)肟(**A14**): 无色粘稠液体, 产率 52.7%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.78 (s, 1H, CH=N), 7.38 (s, 1H, Thiazole-H), 6.77~7.25 (m, 4H, ArH), 5.03 (s, 2H, CH₂), 3.61 (s, 3H, Pyrazole(N)-CH₃), 2.39 (s, 3H, Pyrazole-CH₃). Anal. calcd for C₁₆H₁₄Cl₂N₄O₂S: C 48.37, H 3.55, N 14.10; found C 48.35, H 3.81, N 14.15.

(*E*)-1,3-二甲基-5-叔丁氧基-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯噻唑-5-甲基)肟(**A15**): 黄色固体, 产率 47.1%. m.p. 53~55 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.93 (s, 1H, CH=N), 7.49 (s, 1H, Thiazole-H), 5.16 (s, 2H, CH₂), 3.62 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.38 (s, 3H, Pyrazole-CH₃), 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃). Anal. calcd for C₁₄H₁₉ClN₄O₂S: C 49.05, H 5.59, N 16.06; found C 49.26, H 5.58, N 16.06.

(*E*)-1,3-二甲基-5-异丙氧基-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯噻唑-5-甲基)肟(**A16**): 白色固体, 产率 65.2%. m.p. 51~52 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.95 (s, 1H, CH=N), 7.49 (s, 1H, Thiazole-H), 5.17 (s, 2H, CH₂), 4.51~4.60 (m, 1H, CH), 3.61 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.30 (s, 3H, Pyrazole-CH₃), 1.30~1.32 (d, 6H, C(CH₃)₂). Anal. calcd for C₁₃H₁₇ClN₄O₂S: C 47.49, H 5.21, N 17.04; found C 47.28, H 5.19, N 16.88.

(*E*)-1,3-二甲基-5- β -萘氧基-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯噻唑-5-甲基)肟(**A17**): 淡黄色固体, 产率 74.6%. m.p. 63~64 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.85 (s, 1H, CH=N), 7.83 (s, 1H, Thiazole-H), 7.25~7.80 (m, 7H, Naphthalene-H), 4.98 (s, 2H, CH₂), 3.63 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.43 (s, 3H, Pyrazole-CH₃).

(*E*)-1,3-二甲基-5-(4-氟苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯噻唑-5-甲基)肟(**A18**): 淡黄色粘稠液体, 产率 83.1%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.76 (s, 1H, CH=N), 7.39 (s, 1H, Thiazole-H), 6.83~7.04 (m, 4H, ArH), 5.03 (s, 2H, CH₂), 3.61 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.38 (s, 3H, Pyrazole-CH₃). Anal. calcd for C₁₆H₁₄ClFN₄O₂S: C 50.46, H 4.10, N 14.71; found C 49.91, H 3.95, N 14.38.

(*E*)-1,3-二甲基-5- α -萘氧基-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯噻唑-5-甲基)肟(**A19**): 淡黄色固体, 产率 39.6%. m.p. 118~119 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 6.60~8.39

(m, 9H, CH=N & Thiazole-H & Naphthalene-H), 4.90 (s, 2H, CH₂), 3.66 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.44 (s, 3H, Pyrazole-CH₃). Anal. calcd for C₂₀H₁₇ClN₄O₂S: C 58.18, H 4.15, N 13.57; found C 58.06, H 4.00, N 13.26.

(*E*)-1,3-二甲基-5-烯丙氧基-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯噻唑-5-甲基)肟(**A20**): 淡黄色液, 产率 68.5%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.47 (s, 1H, CH=N), 7.29 (s, 1H, Thiazole-H), 5.13 (s, 2H, CH₂), 5.17~5.52 (m, 3H, CH=CH), 3.28 (s, 3H, Pyrazole(N)-CH₃), 2.08 (s, 3H, Pyrazole-CH₃). Anal. calcd for C₁₃H₁₅ClN₄O₂S: C 47.78, H 4.63, N 17.14; found C 48.08, H 4.47, N 16.90.

(*E*)-1,3-二甲基-5-氯-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯噻唑-5-甲基)肟(**A21**): 无色固体, 产率 55.2%. m.p. 63~64 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.98 (s, 1H, CH=N), 7.51 (s, 1H, Thiazole-H), 5.19 (s, 2H, CH₂), 3.79 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.39 (s, 3H, Pyrazole-CH₃). Anal. calcd for C₁₀H₁₀Cl₂N₄OS: C 50.08, H 4.53, N 13.48; found C 50.12, H 4.52, N 13.22.

3.2.6 (*E*)-1,3-二甲基-5-芳氧基-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯嘧啶-4)肟(**B1**~**B14**)的合成

在装有温度计的 100 mL 四口瓶中, 加入(3 mmol) 5-芳氧基-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛基肟和 0.828 g (6 mmol)碳酸钾, 再加入 0.491 g (3.3 mmol) 2,4-二氯嘧啶及 40 mL 乙腈作为溶剂. 加热回流. TLC 跟踪反应至反应完成. 过滤、浓缩, 得丙酮/石油醚(60~90 °C)(*V/V*=1/5)为洗脱剂进行柱层析得产品.

(*E*)-1,3-二甲基-5-苯氧基-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯嘧啶-4)肟(**B1**): 白色固体, 收率 77.1%. m.p. 112~113 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 6.81~8.36 (m, 8H, Ar-H & Pyrimidine-H & CH=N), 3.68 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.46 (s, 3H, Pyrazole-CH₃); IR (KBr) ν : 2980, 1721, 1561, 1423, 1285, 1191, 952, 853, 756 cm⁻¹; MS (ESI) m/z : 344.3 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₆H₁₄ClN₅O₂: C 55.90, H 4.10, N 20.37; found C 55.94, H 3.95, N 20.04.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(2-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯嘧啶-4)肟(**B2**): 白色固体, 收率 65.0%. m.p. 97~98 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 6.60~8.37 (m, 7H, Ph-H & Pyrimidine-H & CH=N), 3.69 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.45 (s, 3H, Pyrazole-CH₃), 2.40 (s, 3H, Ph-CH₃); IR (KBr) ν : 2943, 1559, 1425, 1294, 1144, 960, 849, 793, 701 cm⁻¹; MS (ESI) m/z : 358.9 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₇H₁₆ClN₅O₂: C 57.07, H 4.51, N 19.57; found C 57.10, H 4.55, N 19.10.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(3-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯嘧啶-4)肟(**B3**): 黄色固体, 收率 76.0%. m.p. 100~

102 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 6.73~8.37 (m, 7H, Ar-H & Pyrimidine-H & CH=N), 3.67 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.46 (s, 3H, Pyrazole-CH₃), 2.35 (s, 3H, Ar-CH₃); IR (KBr) ν : 2954, 1554, 1423, 1923, 1206, 952, 835, 698 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₇H₁₆ClN₅O₂: C 57.07, H 4.51, N 19.57; found C 57.09, H 4.27, N 19.05.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(4-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯嘧啶-4)肟(**B4**): 淡黄色固体, 收率 78%. m.p. 99~101 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 6.83~8.38 (m, 7H, Ar-H & Pyrimidine-H & CH=N), 3.67 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.46 (s, 3H, Pyrazole-CH₃), 2.34 (s, 3H, Ar-CH₃); IR (KBr) ν : 2927, 1555, 1423, 1346, 1299, 960, 828, 708 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₇H₁₆ClN₅O₂: C 57.07, H 4.51, N 19.57; found C 57.42, H 4.58, N 18.22.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(2-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯嘧啶-4)肟(**B5**): 白色晶体, 收率 59.3%. m.p. 160~161 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 6.80~8.40 (m, 7H, Ar-H & Pyrimidine-H & CH=N), 3.91 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 2.44 (s, 3H, Pyrazole-CH₃); IR (KBr) ν : 2968, 1607, 1551, 1424, 1343, 1299, 1200, 962, 840, 797, 714 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₇H₁₆ClN₅O₃: C 54.62, H 4.31, N 18.74; found C 54.70, H 4.49, N 18.68.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(3-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯嘧啶-4)肟(**B6**): 白色固体, 收率 69%. m.p. 144~146 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 6.78~8.37 (m, 7H, Ar-H & Pyrimidine-H & CH=N), 3.72 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.47 (s, 3H, Pyrazole-CH₃); IR (KBr) ν : 3071, 2936, 1555, 1424, 1350, 1294, 1207, 960, 831, 717 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₆H₁₃ClN₆O₄: C 49.43, H 3.37, N 21.62; found C 49.39, H 3.45, N 21.40.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(3-溴苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯嘧啶-4)肟(**B7**): 白色固体, 收率 56.4%. m.p. 120~121 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 6.83~8.38 (m, 7H, Ar-H & Pyrimidine-H & CH=N), 3.67 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.46 (s, 3H, Pyrazole-CH₃), 2.34 (s, 3H, Ar-CH₃); IR (KBr) ν : 3070, 2929, 1552, 1422, 1300, 1197, 868, 840, 710 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₆H₁₃BrClN₅O₂: C 45.47, H 3.10, N 16.57; found C 45.65, H 3.09, N 16.57.

(*E*)-1,3-二甲基-5-氯苯基-1*H*-吡唑-4-甲醛 *O*-(2-氯嘧啶-4)肟(**B8**): 白色固体, 收率 95%. m.p. 137~139 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 6.79~8.38 (m, 4H, Ar-H & Pyrimidine-H & CH=N), 3.68 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.44 (s, 3H, Pyrazole-CH₃); IR (KBr) ν : 3071, 2929,

1557, 1424, 1346, 1296, 959, 901, 854, 778, 714 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$: C 50.81, H 3.46, N 18.52; found C 51.06, H 3.30, N 18.38.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(4-氯苯氧基)-1*H*-吡啶-4-甲醛 *O*-(2-氯嘧啶-4)𪛶(**B9**): 白色固体, 收率 88%. m.p. 125~126 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6.78~8.38 (m, 7H, Ar-H & Pyrimidine-H & CH=N), 3.67 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.44 (s, 3H, Pyrazole-CH₃). IR (KBr) ν : 3093, 2943, 1719, 1557, 1427, 1292, 1200, 1090, 957, 834, 714 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 378.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$: C 50.81, H 3.46, N 18.52; found C 50.90, H 3.43, N 18.62.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(2,4-二氯苯氧基)-1*H*-吡啶-4-甲醛 *O*-(2-氯嘧啶-4)𪛶(**B10**): 白色固体, 收率 49.0%. m.p. 124~126 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6.68~8.41 (m, 6H, Ar-H & Pyrimidine-H & CH=N), 3.70 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.43 (s, 3H, Pyrazole-CH₃); IR (KBr) ν : 3074, 2929, 1554, 1223, 1344, 1298, 1219, 959, 709 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$: C 46.57, H 2.93, N 16.97; found C 46.35, H 3.09, N 17.08.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(3,5-二甲苯氧基)-1*H*-吡啶-4-甲醛 *O*-(2-氯嘧啶-4)𪛶(**B11**): 白色固体, 收率 77%. m.p. 102~103 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6.55~8.38 (m, 6H, Ar-H & Pyrimidine-H & CH=N), 3.66 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.47 (s, 3H, Pyrazole-CH₃), 2.29 (s, 6H, Ar-CH₃); IR (KBr) ν : 2926, 1555, 1424, 1297, 1204, 966, 834, 715 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2$: C 58.14, H 4.88, N 18.84; found C 58.19, H 5.01, N 18.79.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(2,4-二甲苯氧基)-1*H*-吡啶-4-甲醛 *O*-(2-氯嘧啶-4)𪛶(**B12**): 白色固体, 收率 80.1%. m.p. 92~93 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6.51~8.38 (m, 6H, Ar-H & Pyrimidine-H & CH=N), 3.68 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.45 (s, 3H, Pyrazole-CH₃), 2.34 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.30 (s, 3H, Ar-CH₃); IR (KBr) ν : 2926, 1553, 1420, 1298, 1197, 1119, 957, 817, 709 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 372.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2$: C 58.14, H 4.88, N 18.84; found C 58.33, H 4.66, N 18.72.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(3-三氟甲基苯氧基)-1*H*-吡啶-4-甲醛 *O*-(2-氯嘧啶-4)𪛶(**B13**): 白色晶体, 收率 73%. m.p. 114~116 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6.66~8.34 (m, 7H, Ar-H & Pyrimidine-H & CH=N), 3.71 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.46 (s, 3H, Pyrazole-CH₃); IR (KBr) ν : 3067, 2929, 1555, 1423, 1326, 1170, 1123, 971, 708 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2$: C 49.59, H 3.18, N 17.01; found C 49.40, H 3.09, N 16.84.

(*E*)-1,3-二甲基-5-(4-甲氧羰基苯氧基)-1*H*-吡啶-4-甲醛 *O*-(2-氯嘧啶-4)𪛶(**B14**): 白色固体, 收率 62%. m.p. 151~152 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6.71~8.32 (m, 7H, Ar-H & Pyrimidine-H & CH=N), 3.09 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.67 (s, 3H, Pyrazole (N)-CH₃), 2.44 (s, 3H, Pyrazole-CH₃); IR (KBr) ν : 3053, 2950, 1713, 1554, 1424, 1294, 969, 710 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_4$: C 53.81, H 4.01, N 17.43; found C 53.80, H 3.91, N 17.47.

3.3 生物活性测试

3.3.1 杀虫测试方法

杀虫活性测试所用昆虫分别为: 粘虫(*Mythimna separata* Walker)、尖音库蚊淡色亚种(*Culex pipiens pallens*)、蚕豆蚜(*Aphis laburni* Kaltentbach)以及朱砂叶螨, (*Tetranychus cinnabarinus*).

杀虫活性测试试验方法分别如下所述:

蚊幼虫: 用浸液法, 将 4 龄幼虫放入一定浓度(5 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)的药液(水)中. 24 h 检查蚊幼虫死亡率结果.

蚜虫: 称取 12 mg 药样于 100 mL 烧杯中, 加 0.5 mL DMF(或其它适合溶剂), 最多不超过 1 mL; 加乳化剂 Sorpol 560(或其它适合乳化剂)1 滴, 用玻璃棒充分搅拌, 使其互相溶解, 再加适量蒸馏水后, 再次充分搅拌, 配成 200 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的药液. 将带有若虫的植株在上述药液中浸渍 2~3 s, 甩掉多余药液, 将植株杆在泡沫板上, 加盖煤油灯灯罩(灯罩上口用纱布、橡皮圈封口), 并将试验置于处理室内, 24 h 检查结果.

粘虫: 浸叶法, 用玉米叶浸渍于丙酮配制的药液中(500 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$), 待药液后接入 4 龄幼虫, 主要为胃毒、触杀作用, 同时观察幼虫取食现象, 24 h 检查死亡率.

螨虫: 称取 12 mg 药样于 100 mL 烧杯中, 加 1 mL 丙酮(或其它适合溶剂). 加乳化剂 Sorpol 560(或其它适合乳化剂)1 滴, 用玻璃棒充分搅拌, 使其互相溶解, 再加蒸馏水后, 再次充分搅拌, 配成 200 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的药液. 将带有叶螨的植株在上述药液中浸渍 5 s, 轻轻抖动, 去掉多余的药液, 将植株插入带有方块玻璃盖的水培缸中, 玻璃盖四周涂以羊毛脂, 防止螨虫逃走, 把试验置于处理室内, 24 或 48 h 检查结果.

3.3.2 杀菌活性测试方法

将一定量药剂溶解在适量二甲基甲酰胺(DMF)内, 然后用乳化水稀释至 50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. 蕃茄早疫病菌(*Alternaria solani*)、花生褐斑病菌(*Cercospora arachidicola*)、芦笋茎枯病菌(*Phomopsis asparagi*)、小麦赤霉病菌(*Gibberella zeae*)和苹果轮纹病菌(*Physalospora piricola*)为供试病原菌, 供试菌均为本所保存菌株, 采用 PDA 培养基, 经活化后备用.

采用菌体生长速率测定法(mycelium growth rate

test). 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, 每处理重复三次. 将培养皿放在 $(24 \pm 1)^\circ\text{C}$ 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.

$$\text{相对抑菌率(\%)} = (\text{对照组菌盘扩展平均直径} - \text{处理组菌盘扩展平均直径}) / \text{对照组菌盘扩展平均直径} \times 100\%$$

致谢 感谢南开大学元素有机化学研究所生测组同事的辛勤劳动!

辅助材料(Supporting Information) 目标化合物 A1~A21 和 B1~B14 的 ^1H NMR 数据. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Park, H. J.; Lee, K.; Park, S. J.; Ahn, B.; Lee, J. C.; Cho, H. Y.; Lee, K. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15(13), 3307.
- [2] Drabek, J. *DE* 4200742, **1992** [*Chem. Abstr.* **1992**, 117, 171437].
- [3] Zhao, P. L.; Wang, L.; Zhu, X. L.; Huang, X. Q.; Zhan, C. G.; Wu, J. W.; Yang, G. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 185.
- [4] Obata, T.; Fujii, K.; Fukuda, Y.; Tsutsumiuchi, K. *JP* 03240775, **1991** [*Chem. Abstr.* **1991**, 116, 101166].
- [5] Hamaguchi, H.; Kajihara, O.; Katoh, M. *J. Pestic. Sci.* **1995**, 20, 173.
- [6] Zhang, S.; Zeng, X. N.; Luo, Y. *Plant Protection* **2004**, 30, 11 (in Chinese).
(张帅, 曾鑫年, 骆悦, 植物保护, **2004**, 30, 11.)
- [7] Peter, L. *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, 1364, 287.
- [8] Yang, H. Z.; Li, Q. *Agrochemicals* **2007**, 46, 81 (in Chinese).
(杨会芝, 李庆, 农药, **2007**, 46, 81.)
- [9] Fujimoto, H.; Mikitani, K.; Meki, N.; Imahase, T.; Nishida, K.; Fujimoto, H.; Mikitani, K.; Takano, H.; Ogasawara, Y.; Tamaki, M. *EP* 390498, **1990** [*Chem. Abstr.* **1991**, 114, 101986].
- [10] Obata, T.; Fujii, K. *EP* 391685, **1990** [*Chem. Abstr.* **1991**, 114, 101987].
- [11] Dai, H.; Yu, H. B.; Liu, J. B.; Qin, X.; Wang, T. T.; Zhang, X.; Qin, Z. F.; Fang, J. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 1104 (in Chinese).
(戴红, 于海波, 刘建兵, 秦雪, 王婷婷, 张欣, 秦振芳, 方建新, 有机化学, **2013**, 33, 1104.)
- [12] Fu, C. R.; Pei, J.; Ning, Y.; Liu, M.; Shan, P. C.; Liu, J.; Li, Y. Q.; Hu, F. Z.; Zhu, Y. Q.; Yang, H. Z.; Zou, X. M. *Pest Manage. Sci.* **2014**, 70, 1207.
- [13] Kagabu, S. *Rev. Toxicol.* **1997**, 1, 75.
- [14] Jia, J. C.; Yuan, J. X.; Fan, Z. J. *Agrochemicals* **2007**, 46, 228 (in Chinese).
(贾俊超, 苑建勋, 范志金, 农药, **2007**, 46, 228.)
- [15] Yokota, T.; Mikata, K.; Nagasaki, H.; Ohta, K. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, 51, 7066.
- [16] Wu, Q.; Zhang, Q.; Yang, J. C.; Liu, C. L. *Agrochemicals* **2010**, 49, 2 (in Chinese).
(伍强, 张茜, 杨吉春, 刘长令, 农药, **2010**, 49, 2.)
- [17] Qu, F. J.; Lu, Q. S. *J. Huaihai Inst. Technol.* **2003**, 12, 45 (in Chinese).
(曲富军, 陆庆松, 淮海工学院学报, **2003**, 12, 45.)

(Cheng, F.)