新型含呋喃环结构的吡唑肟酯类化合物的合成及其生物活性

石玉军^{*,a,b} 王森林^a 何海兵^b 李 钰^b
李 阳^a 方 源^a 戴 红^{*,b}

(^a 江苏科技大学环境与化学工程学院 镇江 212003)

(^b 南通大学化学化工学院 南通 226019)

摘要 为了寻找具有较高活性的杂环农药, 通过 5-取代苯基-2-呋喃甲酰氯与取代吡唑肟的缩合反应, 制备了一系列含多取代基呋喃环结构的吡唑肟酯类化合物. 利用 ¹H NMR, ¹³C NMR 和元素分析对目标化合物的结构进行了表征. 初步的生物试验结果表明, 某些化合物表现出一定的杀虫或杀螨活性. 其中, 5-(4-三氟甲基苯基)呋喃-2-甲酸-[1-甲基-3-甲基-5-(2,4-二氯苯氧基)吡唑-4-甲酰]肟酯(**6g**)在浓度为 400 μg/mL 时对朱砂叶螨的杀死率达到 83%; 5-(4-氟苯基)呋喃-2-甲酸-[1-(4-甲基苯基)-3-甲基-5-(4-甲基苯氧基)吡唑-4-甲酰]肟酯(**6m**)在浓度为 400 μg/mL 时对小菜蛾和蚜虫表现的杀死率分别为 71%和 64%.

关键词 呋喃; 吡唑肟; 合成; 生物活性

Synthesis and Bioactivity of Novel Pyrazole Oxime Ester Derivatives Containing Furan Moiety

Shi, Yujun^{*,a,b} Wang, Senlin^a He, Haibing^b Li, Yu^b
Li, Yang^a Fang, Yuan^a Dai, Hong^{*,b}

(^a School of Environmental and Chemical Engineering, Jiangsu University of Science and Technology, Zhenjiang 212003)

(^b College of Chemistry and Chemical Engineering, Nantong University, Nantong 226019)

Abstract In search of novel heterocyclic compounds with potent biological activities, a series of novel pyrazole oxime ester derivatives bearing substituted furan ring were prepared by the reaction of 5-substituted phenyl-2-furan carbonyl chloride with different pyrazole oximes. The structures of the target compounds were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and elemental analysis. The bioassay data exhibited that some title compounds showed certain acaricidal or insecticidal activities. For example, 5-(4-trifluoromethylphenyl)furan-2-formic acid-[1-methyl-3-methyl-5-(2,4-dichlorophenoxy)pyrazole-4-carbaldehyde]-oxime ester (**6g**) displayed 83% inhibition rate against *Tetranychus cinnabarinus* at the concentration of 400 μg/mL, and 5-(4-fluorophenyl)furan-2-formic acid-[1-(4-methylphenyl)-3-methyl-5-(4-methylphenoxy)pyrazole-4-carbaldehyde]oxime ester (**6m**) showed insecticidal activity against *Plutella xylostella* and *Aphis craccivora* with 71% and 64% mortality, respectively, at the same concentration.

Keywords furan; pyrazole oxime; synthesis; biological activity

近年来, 吡唑类化合物以其优良的杀菌、杀虫、杀螨、除草及抗癌等生物活性而成为新药创制研究的热点领域之一^[1~8]. 其中最具代表性的杀虫剂有氯虫苯甲酰胺和氟虫酰胺等, 它们对鳞翅目、鞘翅目和半翅目类害虫均表现出优异活性, 而且对鱼类和哺乳动物毒性很

低^[9,10]. 吡唑肟化合物作为吡唑杂环中的重要一员, 也因其具有高效、低毒、环境相容性好等特点而倍受人们关注^[11~15], 典型性化合物有日本 Nihon Nohyaku 公司研制开发的啮螬酯, 多年来一直作为农用杀虫杀螨剂在农作物保护方面发挥着重要作用^[16,17]. 然而随着啮螬酯的

* E-mail: yjshi2015@163.com, daihong_2001@aliyun.com

Received March 1, 2015; revised March 19, 2015; published online April 13, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21202089) and the Research Foundation of the Six People Peak of Jiangsu Province (Nos. 2011-SWYY-009, 2013-SWYY-013).

国家自然科学基金(No. 21202089)和江苏省“六大人才高峰”(Nos. 2011-SWYY-009, 2013-SWYY-013)资助项目.

广泛应用,其抗药性和交叉抗药性问题也愈发凸显^[18,19]。此外,呋喃环在药物分子中也是一种常见的结构单元,呋喃结构常作为良好药效团引入到母体化合物分子中,以改善其生物活性^[20~26]。为了寻找具有较高活性的新型吡唑衍生物,本工作采用活性基团拼接方法,将呋喃活性结构单元引入到吡唑分子结构设计中,制备了 17 个未见文献报道的新型含呋喃环结构的吡唑酯类化合物。目标化合物的结构经 ¹H NMR, ¹³C NMR 和元素分析测试确证。初步生物活性测试结果表明,在试验浓度下,部分化合物表现出一定的杀虫活性,部分化合物具有较好的杀螨活性。目标化合物的合成路线见 Scheme 1。

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成

我们以化合物 **6c** 为研究对象,探讨了不同反应条件对 **6c** 收率的影响。当选三乙胺作缚酸剂,以甲苯或苯作溶剂时,加热回流 10 h 后, TLC 跟踪显示没有产物生成;换用极性较大的二氯甲烷或三氯甲烷作溶剂时,同样加热回流 10 h,发现均可以得到产物 **6c**,但收率较低,分别为 27%和 21%。进一步选用吡啶作缚酸剂,分别以二氯甲烷、乙腈作溶剂,室温反应 10 h,其收率分别为 56%和 38%,比三乙胺为缚酸剂时收率有了明显提高;同样以吡啶作缚酸剂、二氯甲烷作溶剂,将室温搅拌改为加热回流 10 h,化合物 **6c** 的收率为 52%,略低于

室温搅拌结果。由此可以看出,采用二氯甲烷为溶剂,吡啶作缚酸剂,室温反应 10 h,是制备目标物的较佳方法。该方法反应条件温和,后处理简单,收率有所提高。因此,采用该法成功地合成了其它的目标物,并通过 ¹H NMR, ¹³C NMR 和元素分析对其进行了结构确证。

1.2 目标化合物的图谱解析

以目标化合物 **6a** 的 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 数据为例进行说明。在 δ 8.21 处的单峰对应于 CH=N 氢的吸收峰; δ 7.90 处双重峰对应于苯环上两个氢的吸收峰; δ 7.69 处双重峰为苯环上两个氢的吸收峰; δ 7.33 处双重峰对应于呋喃环上一个氢的吸收峰; δ 7.18 处双重峰对应于苯环上两个氢的吸收峰; δ 6.86~6.88 间的多重峰对应于苯环和呋喃环上氢的吸收峰; δ 3.65 处的单峰对应于吡唑环 1-位甲基三个氢的吸收峰; δ 2.57 处的单峰为吡唑环 3-位甲基三个氢的吸收峰; δ 2.35 处的单峰为其中一个苯环 4-位甲基三个氢的吸收峰; δ 在 156.0 处的峰为 CH=N 碳原子的信号峰; δ 34.5 处的峰对应于吡唑环 1-位甲基碳原子的信号峰; δ 20.6 处的峰为其中一个苯环 4-位甲基碳原子的信号峰; δ 15.4 处的峰对应于吡唑环 3-位甲基碳原子的信号峰。

1.3 生物活性

初步生测结果表明(表 1),所有目标化合物在所测试项目中均表现出一定的生物活性,部分目标化合物表现出中等水平或较好的杀虫活性。其中,化合物 **6m** 在

图式 1 目标化合物 **6** 的合成路线

Scheme 1 The synthetic route of target compounds **6**

表 1 目标化合物 6a~6q 在 400 $\mu\text{g/mL}$ 浓度时的杀虫和杀螨活性
Table 1 Insecticidal and acaricidal activities of title compounds 6a~6q at 400 $\mu\text{g/mL}$

Compd.	R^1	R^2	R^3	Mortality/%		
				<i>P. xylostella</i>	<i>A. craccivora</i>	<i>T. cinnabarinus</i>
6a	CH ₃	4-CH ₃	4-CF ₃	33	55	13
6b	CH ₃	4-OCF ₃	4-CF ₃	14	20	8
6c	CH ₃	4-Cl	4-CF ₃	52	35	36
6d	CH ₃	4-I	4-CF ₃	50	49	21
6e	CH ₃	3-CF ₃	4-CF ₃	0	10	23
6f	CH ₃	2,4-F ₂	4-CF ₃	52	36	15
6g	CH ₃	2,4-Cl ₂	4-CF ₃	14	12	83
6h	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃	4-CF ₃	15	18	36
6i	CH ₃	2-CH ₃	4-F	10	11	10
6j	CH ₃	3-CH ₃	4-F	0	6	34
6k	CH ₃	4-I	4-F	0	29	49
6l	C ₆ H ₅	4-F	4-F	52	40	23
6m	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃	4-F	71	64	34
6n	CH ₃	3-CH ₃	4-Cl	5	14	25
6o	CH ₃	4-F	4-Cl	20	8	22
6p	CH ₃	2,4-F ₂	4-Cl	10	21	12
6q	CH ₃	2,4-Cl ₂	4-Cl	10	13	27
Chlorantraniliprole				100 ^a	—	—
Imidacloprid				—	100 ^a	—
Fenpyroximate				—	—	100 ^a

^a 对照药剂测试浓度 100 $\mu\text{g/mL}$, “—” refers to “not tested”.

浓度为 400 $\mu\text{g/mL}$ 时对小菜蛾(*Plutella xylostella*)和蚜虫(*Aphis craccivora*)的杀死率分别为 71%和 64%。此外, 化合物 6g 在浓度为 400 $\mu\text{g/mL}$ 时对朱砂叶螨(*Tetranychus cinnabarinus*)表现出较强的抑制作用, 其抑制率能达到 83%, 具有进一步研究的价值。这为今后继续从事吡啶脒化合物的结构优化与研究提供了重要的实验数据。

2 结论

通过 5-取代苯基-2-呋喃甲酰氯与取代吡啶脒的反应, 顺利地合成了 17 个新型含呋喃环结构的吡啶脒酯类衍生物。通过 ¹H NMR, ¹³C NMR 和元素分析方法对目标物的结构进行了确证。初步的生测结果表明, 部分目标物显示出一定的杀虫或杀螨活性。如化合物 6m 在浓度为 400 $\mu\text{g/mL}$ 时对小菜蛾和蚜虫的杀死率分别为 71%和 64%; 化合物 6g 在浓度为 400 $\mu\text{g/mL}$ 时对朱砂叶螨的杀死率为 83%。目前进一步的结构优化正在进行中。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

X-4 型数字显示熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司), 温度计未经校正; Yanaco-CHN CORDER MT-3 自动元素分析仪; Bruker AM-400 型核磁共振仪, 以 CDCl₃ 或 DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 为内标; 柱层析硅胶为 H 型

(青岛海洋化工厂, 200~300 目)。所用试剂均为分析纯。中间体 1-甲基(取代苯基)-3-甲基-4-甲酰基-5-氯吡啶(1)按文献[27]方法制备, 1-甲基(取代苯基)-3-甲基-4-甲酰基-5-芳氧基吡啶(2)和 1-甲基(取代苯基)-3-甲基-5-芳氧基吡啶-4-甲酰基(3)按文献[28, 29]方法制备, 5-取代苯基-2-呋喃甲酸(4)按文献[30, 31]方法制备。

3.2 5-取代苯基-2-呋喃甲酰基氯(5)的合成

在 50 mL 单口瓶中, 加入 0.02 mol 5-取代苯基-2-呋喃甲酸(4)、20 mL 新蒸苯, 室温搅拌下, 加入 0.1 mol 二氯亚砷和几滴 DMF, 加热回流 4~9 h。冷却至室温, 减压蒸除溶剂, 得到相应的中间体 5 为淡黄色液体^[30], 产品未经纯化可直接用于下一步反应。

3.3 目标化合物 6 的合成

在 100 mL 四口瓶中, 加入 4 mmol 脒中间体 3、3 mL 吡啶及 20 mL 二氯甲烷, 室温搅拌下, 向其中慢慢滴加 5 mmol 5-取代苯基-2-呋喃甲酰基氯(5)的二氯甲烷溶液(10 mL)。滴毕, 室温搅拌 8~16 h。减压蒸去溶剂, 向残余物中加入 60 mL 二氯甲烷, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 脱溶, 残余物以石油醚/乙酸乙酯(*V*:*V*=4:1)为溶剂进行重结晶或柱层析分离, 得到目标化合物 6a~6q。

5-(4-三氟甲基苯基)呋喃-2-甲酸-[1-甲基-3-甲基-5-(4-甲基苯氧基)吡啶-4-甲酰基]脒酯(6a): 淡黄色固体, 产率 60%。m.p. 119~121 $^{\circ}\text{C}$; ¹H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ : 2.35 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.57 (s, 3H, Pyrazole-3-CH₃), 3.65 (s, 3H, Pyrazole-1-CH₃), 6.86~6.88 (m, 3H, ArH and Furan-H), 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.33 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Furan-H), 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.21 (s, 1H, CH=N); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 15.4, 20.6, 34.5, 98.9, 108.6, 115.2, 120.5, 125.0, 125.8, 125.9, 130.7, 132.5, 133.8, 143.0, 148.0, 148.9, 150.1, 154.7, 156.0, 156.1. Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ C 62.11, H 4.17, N 8.69; found C 62.28, H 4.06, N 8.63.

5-(4-三氟甲基苯基)咪唑-2-甲酸-[1-甲基-3-甲基-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吡啶-4-甲醛]脞酯(**6b**): 淡黄色固体, 产率 51%. m.p. 121~122 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.54 (s, 3H, Pyrazole-3-CH₃), 3.68 (s, 3H, Pyrazole-1-CH₃), 6.88 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Furan-H), 7.01 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.24~7.32 (m, 3H, Furan-H and ArH), 7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.21 (s, 1H, CH=N); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 16.4, 35.9, 100.3, 110.0, 118.1, 122.1, 124.5, 126.4, 127.2, 127.3, 131.9, 132.3, 133.9, 144.2, 146.6, 149.8, 150.5, 156.2, 157.6. Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5$ C 54.26, H 3.10, N 7.59; found C 54.38, H 3.02, N 7.48.

5-(4-三氟甲基苯基)咪唑-2-甲酸-[1-甲基-3-甲基-5-(4-氯苯氧基)吡啶-4-甲醛]脞酯(**6c**): 淡黄色固体, 产率 56%. m.p. 141~143 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.55 (s, 3H, Pyrazole-3-CH₃), 3.66 (s, 3H, Pyrazole-1-CH₃), 6.88 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Furan-H), 6.94 (d, $J=12.0$ Hz, 2H, ArH), 7.33~7.36 (m, 3H, ArH and Furan-H), 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.21 (s, 1H, CH=N); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 16.5, 35.9, 100.3, 110.1, 118.2, 122.0, 126.5, 127.2, 127.3, 130.8, 131.6, 133.9, 144.3, 149.7, 149.9, 150.5, 156.6, 157.4, 157.6. Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$: C 57.21, H 3.40, N 8.34; found C 57.12, H 3.56, N 8.18.

5-(4-三氟甲基苯基)咪唑-2-甲酸-[1-甲基-3-甲基-5-(4-碘苯氧基)吡啶-4-甲醛]脞酯(**6d**): 白色固体, 产率 53%. m.p. 132~134 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.54 (s, 3H, Pyrazole-3-CH₃), 3.65 (s, 3H, Pyrazole-1-CH₃), 6.76 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 6.89 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Furan-H), 7.34 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Furan-H), 7.67~7.70 (m, 4H, ArH), 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.21 (s, 1H, CH=N); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 15.1, 34.5, 87.1, 98.9, 108.7, 117.6, 120.6, 123.0, 124.8, 125.0, 125.8, 125.9, 130.5, 130.8, 132.5, 139.1, 142.9, 148.2, 148.4, 148.9, 156.0, 156.2, 156.6. Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_4$:

C 48.42, H 2.88, N 7.06; found C 48.35, H 3.06, N 7.18.

5-(4-三氟甲基苯基)咪唑-2-甲酸-[1-甲基-3-甲基-5-(3-三氟甲基苯氧基)吡啶-4-甲醛]脞酯(**6e**): 白色固体, 产率 46%. m.p. 127~129 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.56 (s, 3H, Pyrazole-3-CH₃), 3.68 (s, 3H, Pyrazole-1-CH₃), 6.87~7.15 (m, 2H, ArH and Furan-H), 7.27~7.32 (m, 2H, ArH and Furan-H), 7.44~7.52 (m, 2H, ArH), 7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.88 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.23 (s, 1H, CH=N); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 15.0, 34.7, 99.1, 108.7, 112.8, 118.6, 120.7, 121.0, 122.3, 122.8, 125.0, 125.9, 130.5, 130.8, 131.1, 132.4, 132.7, 142.8, 148.2, 148.4, 148.5, 155.9, 156.2, 156.6. Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4$: C 55.87, H 3.19, N 7.82, found C 55.96, H 3.08, N 7.69.

5-(4-三氟甲基苯基)咪唑-2-甲酸-[1-甲基-3-甲基-5-(2,4-二氟苯氧基)吡啶-4-甲醛]脞酯(**6f**): 淡黄色固体, 产率 47%. m.p. 133~135 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.48 (s, 3H, Pyrazole-3-CH₃), 3.71 (s, 3H, Pyrazole-1-CH₃), 6.84~7.30 (m, 5H, ArH and Furan-H), 7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.88 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.19 (s, 1H, CH=N); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 16.2, 35.9, 99.6, 107.3, 110.1, 112.7, 112.9, 119.7, 119.8, 122.0, 124.0, 126.4, 127.2, 127.3, 131.9, 133.9, 141.9, 144.2, 149.5, 149.7, 150.6, 157.3, 157.6. Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4$: C 57.04, H 3.19, N 8.31, found C 57.23, H 3.08, N 8.43.

5-(4-三氟甲基苯基)咪唑-2-甲酸-[1-甲基-3-甲基-5-(2,4-二氯苯氧基)吡啶-4-甲醛]脞酯(**6g**): 红棕色固体, 产率 45%. m.p. 132~134 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.52 (s, 3H, Pyrazole-3-CH₃), 3.67 (s, 3H, Pyrazole-1-CH₃), 6.71~6.88 (m, 2H, ArH and Furan-H), 7.19~7.33 (m, 2H, ArH and Furan-H), 7.52 (s, 1H, ArH), 7.66~7.89 (m, 4H, ArH), 8.18 (s, 1H, CH=N); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 15.0, 34.5, 98.9, 108.8, 116.6, 120.7, 122.0, 123.8, 125.1, 125.9, 128.3, 128.6, 129.8, 131.0, 132.4, 142.7, 148.2, 148.3, 148.6, 150.8, 155.9, 156.3. Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: C 53.55, H 3.00, N 7.81; found C 53.40, H 3.12, N 7.92.

5-(4-三氟甲基苯基)咪唑-2-甲酸-[1-(4-甲基苯基)-3-甲基-5-(4-甲基苯氧基)吡啶-4-甲醛]脞酯(**6h**): 淡黄色固体, 产率 46%. m.p. 139~141 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.30 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.34 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.66 (s, 3H, Pyrazole-3-CH₃), 6.87~6.89 (m, 3H, ArH and Furan-H), 7.12 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.18~7.33 (m, 3H, Furan-H and ArH), 7.52 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.68

(d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.25 (s, 1H, CH=N); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 15.6, 20.6, 21.1, 100.4, 108.7, 115.4, 120.6, 122.2, 125.0, 125.8, 125.9, 129.8, 130.6, 132.6, 133.7, 134.8, 137.6, 142.9, 148.8, 149.0, 149.3, 154.8, 156.1, 156.2. Anal. calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: C 66.54, H 4.32, N 7.51; found C 66.72, H 4.15, N 7.38.

5-(4-氟苯基)呋喃-2-甲酸-[1-甲基-3-甲基-5-(2-甲基苯氧基)吡唑-4-甲醛]脞酯(**6i**): 淡黄色固体, 产率 47%. m.p. 128~130 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.46 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.55 (s, 3H, Pyrazole-3-CH₃), 3.63 (s, 3H, Pyrazole-1-CH₃), 6.60 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 6.69 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Furan-H), 7.06~7.16 (m, 4H, ArH), 7.28~7.31 (m, 2H, ArH and Furan-H), 7.75~7.79 (m, 2H, ArH), 8.12 (s, 1H, CH=N); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 15.3, 16.1, 34.3, 98.7, 106.7, 113.5, 115.9, 116.1, 120.7, 124.0, 125.8, 126.8, 126.9, 127.4, 131.8, 142.1, 148.0, 148.7, 150.0, 154.9, 156.2, 157.0, 161.9, 164.5. Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4$: C 66.51, H 4.65, N 9.69; found C 66.38, H 4.80, N 9.78.

5-(4-氟苯基)呋喃-2-甲酸-[1-甲基-3-甲基-5-(3-甲基苯氧基)吡唑-4-甲醛]脞酯(**6j**): 淡黄色固体, 产率 52%. m.p. 142~144 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.37 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.57 (s, 3H, Pyrazole-3-CH₃), 3.63 (s, 3H, Pyrazole-1-CH₃), 6.68~6.77 (m, 3H, ArH), 6.98 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Furan-H), 7.10~7.14 (m, 2H, ArH), 7.23~7.30 (m, 2H, ArH and Furan-H), 7.75~7.79 (m, 2H, ArH), 8.21 (s, 1H, CH=N); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 15.4, 21.5, 34.5, 99.1, 106.7, 112.3, 115.9, 116.1, 120.7, 124.9, 125.8, 126.8, 126.9, 129.9, 140.7, 142.1, 148.0, 148.8, 149.7, 156.3, 156.8, 157.1, 161.9, 164.4. Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4$: C 66.51, H 4.65, N 9.69; found C 66.65, H 4.50, N 9.81.

5-(4-氟苯基)呋喃-2-甲酸-[1-甲基-3-甲基-5-(4-碘苯氧基)吡唑-4-甲醛]脞酯(**6k**): 淡黄色固体, 产率 55%, m.p. 119~121 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.38 (s, 3H, Pyrazole-3-CH₃), 3.59 (s, 3H, Pyrazole-1-CH₃), 6.87~7.50 (m, 6H, ArH and Furan-H), 7.73~7.89 (m, 4H, ArH), 8.38 (s, 1H, CH=N); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 19.5, 39.5, 93.0, 103.4, 113.3, 121.3, 121.5, 123.4, 126.6, 130.7, 132.1, 132.2, 144.0, 146.5, 152.0, 153.4, 154.6, 160.5, 161.4, 161.6. Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FI}_2\text{N}_3\text{O}_4$: C 50.66, H 3.14, N 7.71, found C 50.70, H 3.02, N 7.58.

5-(4-氟苯基)呋喃-2-甲酸-[1-苯基-3-甲基-5-(4-氟苯

氧基)吡唑-4-甲醛]脞酯(**6l**): 淡黄色固体, 产率 50%. m.p. 127~129 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.63 (s, 3H, Pyrazole-3-CH₃), 6.71 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Furan-H), 6.93~7.15 (m, 6H, ArH), 7.31~7.43 (m, 4H, ArH and Furan-H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.76~7.80 (m, 2H, ArH), 8.25 (s, 1H, CH=N); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 15.3, 100.5, 106.7, 116.0, 116.1, 116.6, 116.8, 117.0, 117.1, 120.9, 122.4, 125.7, 126.8, 126.9, 127.8, 129.3, 137.2, 141.9, 148.2, 149.1, 149.4, 152.5, 156.1, 157.2, 158.2, 159.8, 162.3, 164.0. Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: C 67.33, H 3.83, N 8.41, found C 67.16, H 3.97, N 8.56.

5-(4-氟苯基)呋喃-2-甲酸-[1-(4-甲基苯基)-3-甲基-5-(4-甲基苯氧基)吡唑-4-甲醛]脞酯(**6m**): 淡黄色固体, 产率 52%. m.p. 122~124 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.30 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.34 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.65 (s, 3H, Pyrazole-3-CH₃), 6.70~6.88 (m, 3H, ArH and Furan-H), 6.87 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.10~7.30 (m, 7H, ArH and Furan-H), 7.51 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.76~7.79 (m, 2H, ArH), 8.23 (s, 1H, CH=N); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 15.5, 20.6, 21.1, 100.4, 106.7, 115.4, 115.9, 116.1, 120.8, 122.2, 125.8, 126.8, 126.9, 129.8, 130.6, 133.6, 134.9, 137.5, 142.0, 148.6, 149.0, 149.3, 154.8, 156.2, 157.1, 162.3, 164.0. Anal. calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_4$: C 70.72, H 4.75, N 8.25, found C 70.59, H 4.86, N 8.07.

5-(4-氯苯基)呋喃-2-甲酸-[1-甲基-3-甲基-5-(3-甲基苯氧基)吡唑-4-甲醛]脞酯(**6n**): 淡黄色固体, 产率 43%. m.p. 135~137 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.35 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.55 (s, 3H, Pyrazole-3-CH₃), 3.61 (s, 3H, Pyrazole-1-CH₃), 6.72~6.75 (m, 3H, ArH and Furan-H), 6.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.21~7.26 (m, 1H, ArH), 7.27 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Furan-H), 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.19 (s, 1H, CH=N); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 15.4, 21.5, 34.4, 99.0, 107.3, 112.3, 115.9, 120.7, 124.9, 126.1, 127.9, 129.1, 130.0, 134.9, 140.7, 142.3, 148.0, 148.8, 149.8, 156.2, 156.7, 156.8. Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$: C 64.07, H 4.48, N 9.34; found C 64.16, H 4.30, N 9.47.

5-(4-氯苯基)呋喃-2-甲酸-[1-甲基-3-甲基-5-(4-氟苯氧基)吡唑-4-甲醛]脞酯(**6o**): 淡黄色固体, 产率 54%. m.p. 132~134 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.53 (s, 3H, Pyrazole-3-CH₃), 3.65 (s, 3H, Pyrazole-1-CH₃), 6.74 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Furan-H), 6.93~7.12 (m, 4H, ArH), 7.28 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Furan-H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 2H,

ArH), 7.70 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.18 (s, 1H, CH=N); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 15.1, 34.5, 98.7, 107.4, 116.7, 116.8, 116.9, 120.8, 126.1, 127.8, 129.1, 134.9, 142.1, 148.2, 148.4, 149.6, 152.5, 156.1, 156.9, 157.8, 160.2. Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClFN}_3\text{O}_4$: C 60.87, H 3.78, N 9.26, found C 60.68, H 3.92, N 9.39.

5-(4-氯苯基)咪唑-2-甲酸-[1-甲基-3-甲基-5-(2,4-二氯苯氧基)吡啶-4-甲醛]肟酯(**6p**): 红棕色固体, 产率 45%. m.p. 127~129 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ : 2.48 (s, 3H, Pyrazole-3- CH_3), 3.72 (s, 3H, Pyrazole-1- CH_3), 6.76~7.02 (m, 4H, ArH and Furan-H), 7.28~7.41 (m, 3H, Ar-H and Furan-H), 7.72 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 8.18 (s, 1H, CH=N); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ : 14.7, 34.5, 98.2, 105.8, 105.9, 107.4, 111.3, 111.5, 118.3, 118.4, 120.8, 126.2, 127.8, 129.1, 135.0, 140.4, 140.1, 142.1, 148.0, 148.2, 149.2, 150.7, 156.0, 156.9. Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_4$: C 58.55, H 3.42, N 8.91, found C 58.39, H 3.59, N 8.78.

5-(4-氯苯基)咪唑-2-甲酸-[1-甲基-3-甲基-5-(2,4-二氯苯氧基)吡啶-4-甲醛]肟酯(**6q**): 黄色固体, 产率 48%. m.p. 133~135 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ : 2.52 (s, 3H, Pyrazole-3- CH_3), 3.66 (s, 3H, Pyrazole-1- CH_3), 6.73~7.71 (m, 9H, ArH and Furan-H), 8.17 (s, 1H, CH=N); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ : 15.0, 34.5, 98.9, 107.4, 116.5, 120.9, 123.8, 126.2, 127.8, 128.3, 129.1, 129.8, 131.0, 135.0, 142.1, 148.0, 148.3, 148.5, 150.8, 156.0, 156.9. Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4$: C 54.73, H 3.20, N 8.32, found C 54.90, H 3.09, N 8.18.

3.4 生物活性测试

杀虫活性测试所用昆虫分别为: 小菜蛾(*Plutella xylostella*)、蚜虫(*Aphis craccivora*)和朱砂叶螨(*Tetranychus cinnabarinus*)。

药剂配置: 对于化合物, 称取 20 mg 的原药用丙酮与 *N,N*-二甲基甲酰胺混合溶剂溶解, 加入 0.05% 的吐温水 50 mL, 稀释即得到 400 $\mu\text{g/mL}$ 的药液, 其它浓度的药液可由此进行稀释。每个处理 3 次重复, 设空白对照。

小菜蛾: 采用浸叶碟法。首先, 将做好的新鲜苞菜叶碟在药液中浸渍 10 s, 取出自然晾干, 然后在每个培养皿内放 3 片叶碟, 同时接入 7 头三龄幼虫, 密封。调查药后 3 d 的死活虫数, 并进行统计。

蚜虫: 采用浸叶碟法。首先, 将成蚜接在剪好的蚕苗上, 每片叶子接 5 头成虫; 放置 24 h 后去除成蚜, 留下一致的 3 若划, 等第 3 日龄若蚜备用。调查基数后, 将叶片在各药液中浸渍 10 s, 取出插入装有清水的青霉素瓶中。3 d 后观察结果, 检查死活虫数, 并进行统计分析。

螨虫: 采用浸叶碟法。首先, 将朱砂叶螨成螨接在剪好的蚕豆叶片上, 每片叶子接 15 头左右成虫, 放置一段时间待虫稳定后, 统计叶片上虫基数, 然后将叶片在各药液中浸渍 10 s, 取出插入装有清水的青霉素瓶中。3 d 后观察结果, 检查死活虫数, 并进行统计分析。

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **6a**~**6q** 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 图谱。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Hu, L. M.; Li, X. S.; Chen, Z. Y.; Liu, Z. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, 23, 1131 (in Chinese). (胡利明, 李学恕, 陈致远, 刘钊杰, 有机化学, **2003**, 23, 1131.)
- [2] Zhang, X. Y.; Li, Y. S.; Weng, J. Q.; Tan, C. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 1295 (in Chinese). (张向阳, 李永曙, 翁建全, 谭成侠, 有机化学, **2011**, 31, 1295.)
- [3] Li, Y. X.; Ling, L.; Chen, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 306 (in Chinese). (李元祥, 林龙, 陈琼, 有机化学, **2011**, 31, 306.)
- [4] Yan, T.; Yu, S. J.; Liu, P. F.; Liu, Z.; Wang, B. L.; Xiong, L. X.; Li, Z. M. *Chin. J. Chem.* **2012**, 30, 919.
- [5] Li, X.; Lu, X.; Xing, M.; Yang, X. H.; Zhao, T. T.; Gong, H. B.; Zhu, H. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 3589.
- [6] Xe, F.; Liu, T. T.; Yang, G.; Yuan, J.; Kong, X. L.; Xu, T. M.; Tan, C. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 2596 (in Chinese). (谢峰, 刘婷婷, 杨果, 袁静, 孔小林, 许天明, 谭成侠, 有机化学, **2013**, 33, 2596.)
- [7] Song, H. J.; Liu, Y. X.; Xiong, L. X.; Li, Y. Q.; Yang, N.; Wang, Q. M. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, 61, 8730.
- [8] Ma, Q. S.; Liu, X. H.; Weng, J. Q.; Li, Y. S.; Zhang, M.; Zhang, X. Y.; Tan, C. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 1749 (in Chinese). (马青森, 刘幸海, 翁建全, 李永曙, 张旻, 张向阳, 谭成侠, 有机化学, **2013**, 33, 1749.)
- [9] Lahm, G. P.; Selby, T. P.; Freudenberger, J. H.; Stevenson, T. M.; Myers, B. J.; Seburyamo, G.; Simth, B. K.; Flexner, L.; Clark, C. E.; Cordova, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4898.
- [10] Selby, T. P.; Lahm, G. P.; Stevenson, T. M.; Hughes, K. A.; Cordova, D.; Annan, I. B.; Barry, J. D.; Benner, E. A.; Currie, M. J.; Pahutski, T. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 6341.
- [11] Li, Y.; Zhang, H. Q.; Liu, J.; Yang, X. P.; Liu, Z. J. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, 54, 3636.
- [12] Dai, H.; Li, Y. Q.; Du, D.; Qin, X.; Zhang, X.; Yu, H. B.; Fang, J. X. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 10805.
- [13] 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.
- [14] Dai, H.; Liu, J. B.; Miao, W. K.; Wu, S. S.; Qin, X.; Zhang, X.; Wang, T. T.; Fang, J. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 1662 (in Chinese). (戴红, 刘建兵, 苗文科, 吴珊珊, 秦雪, 张欣, 王婷婷, 方建新, 有机化学, **2011**, 31, 1662.)
- [15] 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.)
- [16] Hamaguchi, H.; Kajihara, O.; Katoh, M. *J. Pestic. Sci.* **1995**, 20, 173.
- [17] Swanson, M. B.; Ivancic, W. A.; Saxena, A. M.; Allton, J. D.;

- O'Brien, G. K.; Suzuki, T.; Nishizawa, H.; Nokata, M. *J. Agric. Food Chem.* **1995**, *43*, 513.
- [18] Kim, Y. J.; Lee, S. H.; Lee, S. W.; Ahn, Y. J. *Pest Manage. Sci.* **2004**, *60*, 1001.
- [19] Yang, H. Z.; Li, Q. *Agrochemicals* **2007**, *46*, 81 (in Chinese). (杨会芝, 李庆, 农药, **2007**, *46*, 81.)
- [20] Sagratini, G.; Angeli, P.; Buccioni, M.; Gulini, U.; Marucci, G.; Melchiorre, C.; Leonardi, A.; Poggesi, E.; Giardina, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2334.
- [21] Wang, Q. D.; Xue, S. J.; Shen, J. F.; Cai, Z. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 521 (in Chinese). (王庆东, 薛思佳, 申杰峰, 蔡志娟, 有机化学, **2008**, *28*, 521.)
- [22] Xue, S. J.; Bian, W. D.; Chai, A.; Yu, S. R. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 1501.
- [23] Cui, Z. N.; Zhang, L.; Huang, J.; Ling, Y.; Yang, X. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1482 (in Chinese). (崔紫宁, 张莉, 黄娟, 凌云, 杨新玲, 有机化学, **2010**, *30*, 1482.)
- [24] Cui, Z. N.; Ling, Y.; Li, B. J.; Li, Y. Q.; Rui, C. H.; Cui, J. R.; Shi, Y. X.; Yang, X. L. *Molecules* **2010**, *15*, 4267.
- [25] Li, Y.; Li, B. J.; Yang, X. L.; Shi, Y. X.; Miao, H. J.; Ling, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1411 (in Chinese). (李映, 李宝聚, 杨新玲, 石延霞, 苗宏健, 凌云, 有机化学, **2011**, *31*, 1411.)
- [26] Cui, Z. N.; Shi, Y. X.; Cui, J. R.; Ling, Y.; Li, B. J.; Yang, X. L. *Chem. Biol. Drug Des.* **2012**, *79*, 121.
- [27] 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*, 3307.
- [28] Ma, J. A.; Huang, R. Q.; Feng, L.; Song, J.; Qiu, D. W. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2003**, *19*, 297.
- [29] Dai, H.; Xiao, Y. S.; Li, Z.; Xu, X. Y.; Qian, X. H. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 1014.
- [30] Drizin, I.; Gregg, R. J.; Scanio, M. J. C.; Shi, L.; Gross, M. F.; Atkinson, R. N.; Thomas, J. B.; Johnson, M. S.; Carroll, W. A.; Maron, B. E.; Chapman, M. L.; Liu, D.; Krambis, M. J.; Shieh, C. C.; Zhang, X. F.; Hernandez, G.; Gauvin, D. M.; Mikusa, J. P.; Zhu, C. Z.; Joshi, S.; Honore, P.; Marsh, K. C.; Roeloffs, R.; Wemess, S.; Krafte, D. S.; Jarvis, M. F.; Faltynek, C. R.; Kort, M. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6379.
- [31] Cui, Z. N.; Li, Y.; Ling, Y.; Huang, J.; Cui, J. R.; Wang, R. Q.; Yang, X. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5576.

(Zhao, C.)