新型含取代吡啶环的取代吡唑甲醛肟的合成及生物活性测定

戴红^a 庄辉阳^b 施磊^a 李刚^a 张海军^{*,a}
方源^a 戴宝江^{*,b,c}^(a) 南通大学化学化工学院 南通 226019^(b) 南通南沈植保科技开发有限公司 南通 226017^(c) 南通职业大学化学与生物工程学院 南通 226007

摘要 为了从吡唑肟类化合物中寻找新的活性物质, 利用活性亚结构拼接原理, 将取代吡啶骨架引入到吡唑肟分子结构中, 制备了一系列未见文献报道的新型含取代吡啶环结构的取代吡唑甲醛肟化合物. 通过核磁氢谱、碳谱和元素分析确证了新化合物的结构. 初步的生物活性测试结果显示, 某些标题化合物表现出一定的杀虫与杀螨活性. 其中化合物 **5i** 在浓度为 400 $\mu\text{g/mL}$ 时对蚕豆蚜的杀死率达到 90%.

关键词 取代吡啶; 吡唑肟; 合成; 生物活性

Synthesis and Biological Activities of Novel Substituted Pyrazole Oximes Containing Substituted Pyridine Group

Dai, Hong^a Zhuang, Huiyang^b Shi, Lei^a Li, Gang^a
Zhang, Haijun^{*,a} Fang, Yuan^a Dai, Baojiang^{*,b,c}^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, Nantong University, Nantong 226019^(b) Nantong Nanshen Plant Protection Science and Technology Development Co. Ltd, Nantong 226017^(c) School of Chemical and Biological Engineering, Nantong Vocational University, Nantong 226007

Abstract In order to explore novel potent pesticide from pyrazole oxime derivatives, a series of new pyrazole oxime ester compounds bearing substituted pyridine moiety were synthesized by the introduction of pyridyl backbone into the molecules of pyrazole oxime. Their structures were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR and elemental analysis. Preliminary bioassay results showed that some of the title compounds displayed certain insecticidal and acaricidal activities. For example, compound **5i** exhibited insecticidal activity against *Aphis craccivora* with 90% mortality at the concentration of 400 $\mu\text{g/mL}$.

Keywords substituted pyridine; pyrazole oxime; synthesis; bioactivity

杂环化合物是当前新药发展的主流, 而在具有生物、生理活性的杂环化合物中, 含氮杂环化合物占有相当大的比重. 含氮杂环化合物在农药、医药等领域有着广泛的应用. 吡唑肟类化合物作为含氮杂环体系中的重要一员, 因其具有优异的杀菌^[1]、杀虫^[2,3]、杀螨^[4,5]、植物生长调节^[6]、抗肿瘤^[7]、抗病毒^[8]等生物活性而颇受农药与药物化学工作者的关注. 自日本 Nihon Nohyaku 公司研制开发的杀螨剂唑螨酯进入市场以后, 有关吡唑肟类化合物分子的合理设计与生物活性研究已成为新药创

制研究的热点领域之一^[9,10]. 此外, 吡啶类化合物亦为一类重要的含氮杂环衍生物, 以其广谱的生物活性及较好的环境相容性而引起人们极大的研究兴趣^[11~14]. 许多含吡啶基结构的化合物在农业生产中扮演着十分重要的角色, 如杀虫剂吡虫啉、噻虫啉、氯虫苯甲酰胺等^[15~19]; 杀菌剂氟啶胺等^[20]. 最近, 戴红等设计合成了多个系列含吡啶环的吡唑肟醚类化合物, 经构效关系研究发现, 部分化合物显示出较好的杀菌、杀虫或植物生长调节活性^[21,22]. 因此, 为了进一步从吡唑肟类衍生物

* E-mail: zhanghj2801@163.com, daibj2001@163.com

Received June 3, 2015; revised June 30, 2015; published online July 10, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21202089, 21372135), and the Science and Technology Project Fund of Nantong City (No. AS2013002).

国家自然科学基金(Nos. 21202089, 21372135)和南通市科技计划(No. AS2013002)资助项目.

中寻找与发现具有潜在生物活性的化合物, 本文以唑啉酮结构中吡啶酮部分为母核, 根据生物活性亚结构拼接原理, 设计并制备了一系列未见文献报道的新型含取代吡啶环结构的取代吡啶甲脒衍生物。通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 及元素分析等手段证实了目标化合物的结构。此外, 对所合成的化合物进行了初步的生物活性测试。试验结果表明, 部分标题化合物表现出一定的杀虫或杀螨活性。其合成路线如 Scheme 1 所示。

1 结果与讨论

1.1 化合物的合成

以目标化合物 **5b** 为研究对象, 尝试了不同的反应条件对 **5b** 收率的影响。最初选用吡啶作缚酸剂, 以二氯甲烷或三氯甲烷作溶剂, 分别尝试了室温搅拌和加热回流 12 h 的方法, 薄层色谱(TLC)跟踪均未有新点生成; 当换用沸点较高的乙腈作溶剂时, 加热回流 12 h, TLC 跟踪也未有新点生成; 后来换用三乙胺作缚酸剂, 以二氯甲烷或三氯甲烷作溶剂, 分别探讨了室温搅拌和加热回流 12 h 的方法, TLC 跟踪也均未有新点产生; 最后选用三乙胺作缚酸剂, 加入催化量的吡啶, 以三氯甲烷作溶剂, 室温搅拌 12 h, TLC 跟踪发现有新点产生, 化合物 **5b** 的收率达到 53%, 较前面几种方法有了明显的提高。最终采用该合成方法顺利地制备出其它的目标化合物。

1.2 化合物的图谱分析

我们以目标化合物 **5b** 的核磁氢谱与碳谱数据为例进行解析。 δ 在 8.44 处的双重峰为吡啶环上一个氢的吸收峰; δ 8.18 处的单峰对应于 $\text{CH}=\text{N}$ 氢的吸收峰; δ 7.99 处双重峰对应于苯环上两个氢的吸收峰; δ 7.74~7.76 的多重峰为吡啶环上一个氢的吸收峰; δ 7.30~7.36 的多重峰为苯环上两个氢和吡啶环上一个氢的吸收峰; δ

6.97 处双重峰为苯环上两个氢的吸收峰; δ 6.91 处的双重峰对应于苯环上两个氢的吸收峰; δ 5.10 处的单峰为与吡啶环相连的亚甲基两个氢的吸收峰; δ 3.62 处的单峰对应于吡啶环 1-位 *N*-甲基三个氢的吸收峰; δ 2.52 处的单峰对应于吡啶环 3-位甲基三个氢的吸收峰; δ 155.1 处的峰为 $\text{CH}=\text{N}$ 碳原子的信号峰; δ 66.7 处的峰对应于与吡啶环相连的亚甲基碳原子的信号峰; δ 34.4 处的峰为吡啶环 1-位 *N*-甲基碳原子的信号峰; δ 15.1 处的峰为吡啶环 3-位甲基碳原子的信号峰。

1.3 化合物的生物活性分析

目标化合物 **5a**~**5k** 对小菜蛾(*P. xylostella*)、朱砂叶螨(*T. cinnabarinus*)和蚕豆蚜(*A. craccivora*)的生物活性测试结果见表 1。初步的生物活性试验结果表明, 大部分目标化合物显示出一定的杀虫或杀螨活性。其中化合物 **5k** 在测试浓度为 400 $\mu\text{g/mL}$ 时对小菜蛾的杀死率为 62%, 化合物 **5g** 在测试浓度为 400 $\mu\text{g/mL}$ 时对朱砂叶螨表现出 50% 的杀虫活性, 化合物 **5c**、**5i**、**5j** 和 **5k** 在测试浓度为 400 $\mu\text{g/mL}$ 时对蚕豆蚜的杀死率分别为 60%、90%、62% 和 61%。因此, 该结构类型化合物可进一步进行优化, 以寻找与发现生物活性更好的化合物。

2 结论

本文设计并制备出了一系列新型含取代吡啶基结构的取代吡啶甲脒衍生物。利用核磁共振氢谱、核磁共振碳谱及元素分析等手段证实了目标化合物的结构。初步测定了目标化合物对小菜蛾、朱砂叶螨及蚕豆蚜的杀灭效果。生物活性试验结果显示, 大多数标题化合物在测试浓度下表现出一定的杀虫或杀螨作用, 在测试浓度为 400 $\mu\text{g/mL}$ 时, 化合物 **5k** 对小菜蛾的杀死率为 62%, 化合物 **5g** 对朱砂叶螨的杀死率为 50%, 化合物 **5i** 对蚕豆蚜显示出 90% 的杀虫活性。这些实验结果为今后

图式 1 目标化合物 **5** 的合成路线

Scheme 1 The synthetic route of target compounds **5**

表 1 目标化合物 5a~5k 在 400 $\mu\text{g/mL}$ 剂量下的杀虫与杀螨活性^aTable 1 Insecticidal and acaricidal activities of target compounds 5a~5k at 400 $\mu\text{g/mL}$

Compd.	R ¹	R ²	Mortality/%		
			<i>P. xylostella</i>	<i>T. cinnabarinus</i>	<i>A. craccivora</i>
5a	CH ₃	2-Cl	14	13	33
5b	CH ₃	4-Cl	10	17	6
5c	CH ₃	4-F	24	43	60
5d	CH ₃	4-I	14	23	36
5e	CH ₃	3-CH ₃	24	20	30
5f	CH ₃	4-CH ₃	0	27	6
5g	CH ₃	2-OCF ₃	20	50	19
5h	CH ₃	2,4-Cl ₂	18	27	10
5i	CH ₃	2,4-F ₂	29	27	90
5j	CH ₃	2,4-(CH ₃) ₂	10	30	62
5k	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃	62	37	61
Chlorantraniliprole			100	—	—
Pyridaben			—	100	—
Imidacloprid			—	—	100

^a “—” refers to “not tested”.

吡啶肟衍生物进一步的衍生合成与生物活性研究提供了基础数据。

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 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 4-[(2-氯吡啶-5-基)甲氧基]苯甲酸(**1**)按照文献[23]方法合成。中间体 1-取代基-3-甲基-5-取代苯氧基吡啶-4-甲醛(**3**)按照文献[24]方法制备。

3.2 4-[(2-氯吡啶-5-基)甲氧基]苯甲酰氯盐酸盐(**2**)的合成

在一 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 0.01 mol 4-[(2-氯吡啶-3-基)甲氧基]苯甲酸(**1**)及 16 mL 二氯亚砷, 室温搅拌下, 向其中滴入 4 滴 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF), 加毕将反应混合物缓慢升温至回流。TLC 跟踪, 待原料点消失后停止加热。静置, 冷却, 减压蒸去过量的二氯亚砷得到 4-[(2-氯吡啶-5-基)甲氧基]苯甲酰氯盐酸盐中间体 **2**, 不经提纯直接用于下一步反应。

3.3 1-取代基-3-甲基-5-取代苯氧基吡啶-4-甲醛(**4**)的合成

在一 100 mL 圆底烧瓶中, 加入 7.5 mmol 盐酸羟胺及 20 mL 乙醇或甲醇, 室温搅拌下向其中分批加入 10 mmol 氢氧化钾固体, 加毕, 将反应液搅拌 15 min。向其中分批加入 5 mmol 1-取代基-3-甲基-5-取代苯氧基吡

啶-4-甲醛(**3**)。将反应混合物缓慢升温回流 5~10 h。冷却后, 将反应液倒入盛有适量水的烧杯中, 静置, 析出大量固体, 经抽滤后得到吡啶甲酰肟中间体 **4**, 产品可直接用于后面的反应。为了确证吡啶甲酰肟中间体 **4** 的结构, 选取化合物 **4c** 和 **4f** 为代表, 经过柱层析 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=5:1] 分离纯化。其物化数据和核磁数据如下:

1-甲基-3-甲基-5-(4-氟苯氧基)吡啶-4-甲醛(**4c**): 白色固体, 产率 71%。m.p. 163~165 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.36 (s, 3H, CH₃), 3.60 (s, 3H, NCH₃), 6.86~7.04 (m, 4H, ArH), 7.83 (s, 1H, CH=N)。Anal. calcd for C₁₂H₁₂FN₃O₂: C 57.83, H 4.85, N 16.86; found C 57.65, H 4.97, N 16.95。

1-甲基-3-甲基-5-(4-甲基苯氧基)吡啶-4-甲醛(**4f**): 白色固体, 产率 75%。m.p. 140~142 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.31 (s, 3H, ArCH₃), 2.37 (s, 3H, CH₃), 3.59 (s, 3H, NCH₃), 6.78~7.11 (m, 4H, ArH), 7.80 (s, 1H, CH=N)。Anal. calcd for C₁₃H₁₅N₃O₂: C 63.66, H 6.16, N 17.13; found C 63.83, H 6.02, N 17.01。

3.4 目标化合物 5 的合成

在一 50 mL 圆底烧瓶中, 加入 1 mmol 1-取代基-3-甲基-5-取代苯氧基吡啶-4-甲醛(**4**)、1.8 mmol 4-[(2-氯吡啶-5-基)甲氧基]苯甲酰氯盐酸盐(**2**)及 10 mL 三氯甲烷, 冰浴搅拌下, 向其中滴加三乙胺(3 mL)和三氯甲烷(12 mL)的混合溶液。滴毕, 向反应液中加入 10 滴吡啶, 然后将反应液室温搅拌 12~19 h。脱溶, 向残余物中加入 20 mL 5%氢氧化钠溶液, 静置, 过滤, 所得固体经柱层析 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=5:1] 分离得到目标物 **5a~5k**。

1-甲基-3-甲基-5-(2-氯苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-{[4-(2-氯吡啶-5-基)甲氧基]苯甲酰基}脒(**5a**): 黄色固体, 产率 49%. m.p. 134~136 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.55 (s, 3H, CH_3), 3.65 (s, 3H, NCH_3), 5.11 (s, 2H, CH_2), 6.76~6.78 (m, 1H, Ar-H), 6.98 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.10~7.25 (m, 2H, Ar-H), 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Py-H), 7.49~7.52 (m, 1H, Ar-H), 7.75~7.77 (m, 1H, Py-H), 8.01 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, Ar-H), 8.17 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.46 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Py-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 15.2, 34.3, 66.6, 98.9, 114.3, 115.5, 121.7, 122.6, 124.1, 124.9, 128.1, 130.6, 131.0, 131.6, 137.9, 147.7, 147.8, 148.5, 148.8, 151.2, 151.9, 161.8, 163.2. Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$: C 58.72, H 3.94, N 10.96; found C 58.85, H 3.83, N 10.79.

1-甲基-3-甲基-5-(4-氯苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-{[4-(2-氯吡啶-5-基)甲氧基]苯甲酰基}脒(**5b**): 黄色固体, 产率 53%. m.p. 127~129 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.52 (s, 3H, CH_3), 3.62 (s, 3H, NCH_3), 5.10 (s, 2H, CH_2), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 6.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.30~7.36 (m, 3H, Ar-H and Py-H), 7.74~7.76 (m, 1H, Py-H), 7.99 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, Ar-H), 8.18 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.44 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Py-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 15.1, 34.4, 66.7, 99.0, 114.4, 116.7, 121.7, 124.3, 129.2, 130.1, 130.8, 131.7, 138.1, 147.9, 148.0, 148.7, 148.9, 151.3, 155.1, 161.9, 163.3. Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$: C 58.72, H 3.94, N 10.96; found C 58.59, H 4.03, N 11.08.

1-甲基-3-甲基-5-(4-氟苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-{[4-(2-氯吡啶-5-基)甲氧基]苯甲酰基}脒(**5c**): 土白色固体, 产率 55%. m.p. 124~126 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.55 (s, 3H, CH_3), 3.65 (s, 3H, NCH_3), 5.13 (s, 2H, CH_2), 6.93~6.97 (m, 2H, Ar-H), 7.00 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.05~7.09 (m, 2H, Ar-H), 7.39 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Py-H), 7.76~7.78 (m, 1H, Py-H), 8.03 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, Ar-H), 8.18 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.48 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, Py-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 15.2, 34.5, 66.8, 98.9, 114.5, 116.8, 116.9, 122.0, 124.4, 130.8, 131.8, 138.1, 148.1, 148.8, 149.5, 151.5, 152.6, 158.0, 160.0, 161.1, 162.0, 163.4. Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClFN}_4\text{O}_4$: C 60.67, H 4.07, N 11.32; found C 60.55, H 4.13, N 11.41.

1-甲基-3-甲基-5-(4-碘苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-{[4-(2-氯吡啶-5-基)甲氧基]苯甲酰基}脒(**5d**): 淡黄色固体, 产率 51%. m.p. 158~160 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.54 (s, 3H, CH_3), 3.63 (s, 3H, NCH_3), 5.12 (s, 2H, CH_2), 6.75 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, Ar-H), 6.99 (d, $J=8.4$

Hz, 2H, Ar-H), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Py-H), 7.66 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.75~7.78 (m, 1H, Py-H), 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 8.18 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.47 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, Py-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 15.2, 34.5, 66.8, 87.0, 99.2, 114.5, 117.6, 121.9, 124.4, 130.8, 131.8, 138.1, 139.1, 148.0, 148.1, 148.7, 148.8, 151.5, 156.6, 162.0, 163.4. Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClIN}_4\text{O}_4$: C 49.81, H 3.34, N 9.29; found C 49.66, H 3.51, N 9.21.

1-甲基-3-甲基-5-(3-甲基苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-{[4-(2-氯吡啶-5-基)甲氧基]苯甲酰基}脒(**5e**): 黄色固体, 产率 52%. m.p. 138~140 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.36 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.57 (s, 3H, CH_3), 3.62 (s, 3H, NCH_3), 5.12 (s, 2H, CH_2), 6.75~7.27 (m, 6H, Ar-H), 7.39 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, Py-H), 7.75~7.77 (m, 1H, Py-H), 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 8.20 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.47 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, Py-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.4, 20.4, 34.4, 65.8, 98.1, 111.3, 113.4, 114.8, 121.0, 123.3, 123.9, 128.9, 129.8, 130.8, 139.7, 146.9, 147.5, 147.7, 148.7, 150.4, 155.8, 160.9, 162.5. Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4$: C 63.61, H 4.72, N 11.41; found C 63.43, H 4.91, N 11.32.

1-甲基-3-甲基-5-(4-甲基苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-{[4-(2-氯吡啶-5-基)甲氧基]苯甲酰基}脒(**5f**): 黄色固体, 产率 58%. m.p. 123~125 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.34 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.57 (s, 3H, CH_3), 3.63 (s, 3H, NCH_3), 5.13 (s, 2H, CH_2), 6.85 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.16 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.39 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Py-H), 7.76~7.78 (m, 1H, Py-H), 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 8.19 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.48 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Py-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 15.4, 20.6, 34.4, 66.8, 99.0, 114.5, 115.2, 122.1, 124.4, 130.6, 130.8, 131.8, 133.7, 138.1, 147.9, 148.5, 148.8, 149.9, 151.5, 154.7, 161.9, 163.5. Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4$: C 63.61, H 4.72, N 11.41; found C 63.75, H 4.60, N 11.28.

1-甲基-3-甲基-5-(2-三氟甲氧基苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-{[4-(2-氯吡啶-5-基)甲氧基]苯甲酰基}脒(**5g**): 白色固体, 产率 53%. m.p. 119~121 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.57 (s, 3H, CH_3), 3.65 (s, 3H, NCH_3), 5.12 (s, 2H, CH_2), 6.78~6.81 (m, 1H, Ar-H), 6.99 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.17~7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.37~7.43 (m, 2H, Ar-H and Py-H), 7.75~7.77 (m, 1H, Py-H), 8.02 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 8.16 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.47 (s, 1H, Py-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 15.4, 34.4, 66.8, 99.3, 114.5, 115.6, 119.4, 121.9, 124.0, 124.4, 124.6,

128.5, 130.8, 131.8, 137.5, 138.1, 147.8, 148.1, 148.4, 148.8, 151.5, 162.0, 163.4. Anal. calcd for $C_{26}H_{20}ClF_3N_4O_5$: C 55.67, H 3.59, N 9.99; found C 55.53, H 3.72, N 10.15.

1-甲基-3-甲基-5-(2,4-二氯苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-{[4-(2-氯吡啶-5-基)甲氧基]苯甲酰基}肟(**5h**): 淡黄色固体, 产率 49%. m.p. 138~140 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.53 (s, 3H, CH_3), 3.65 (s, 3H, NCH_3), 5.11 (s, 2H, CH_2), 6.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.99 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.17~7.20 (m, 1H, Ar-H), 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Py-H), 7.51 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.74~7.77 (m, 1H, Py-H), 8.02 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 8.16 (s, 1H, $CH=N$), 8.47 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Py-H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 15.2, 34.5, 66.8, 99.1, 114.5, 116.4, 121.8, 123.7, 124.4, 128.3, 129.7, 130.8, 130.9, 131.8, 138.1, 147.7, 148.1, 148.5, 148.8, 150.9, 151.4, 162.0, 163.3. Anal. calcd for $C_{25}H_{19}Cl_2N_4O_4$: C 55.01, H 3.51, N 10.27; found C 55.20, H 3.38, N 10.36.

1-甲基-3-甲基-5-(2,4-二氟苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-{[4-(2-氯吡啶-5-基)甲氧基]苯甲酰基}肟(**5i**): 白色固体, 产率 46%. m.p. 137~139 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.51 (s, 3H, CH_3), 3.71 (s, 3H, NCH_3), 5.13 (s, 2H, CH_2), 6.81~7.03 (m, 5H, Ar-H), 7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Py-H), 7.76~7.78 (m, 1H, Py-H), 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 8.18 (s, 1H, $CH=N$), 8.48 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, Py-H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 13.9, 33.4, 65.8, 97.5, 104.6, 104.8, 104.9, 105.1, 110.2, 110.5, 113.5, 117.0, 117.1, 120.9, 123.4, 129.7, 130.8, 137.1, 146.7, 147.1, 147.7, 148.1, 150.4, 161.0, 162.3. Anal. calcd for $C_{25}H_{19}ClF_2N_4O_4$: C 58.54, H 3.73, N 10.92; found C 58.73, H 3.56, N 10.78.

1-甲基-3-甲基-5-(2,4-二甲基苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-{[4-(2-氯吡啶-5-基)甲氧基]苯甲酰基}肟(**5j**): 淡黄色固体, 产率 48%. m.p. 118~120 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.29 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.38 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.54 (s, 3H, CH_3), 3.60 (s, 3H, NCH_3), 5.11 (s, 2H, CH_2), 6.48 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 6.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.98 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.08 (s, 1H, Ar-H), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Py-H), 7.74~7.76 (m, 1H, Py-H), 8.01 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, Ar-H), 8.07 (s, 1H, $CH=N$), 8.46 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Py-H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 15.5, 16.0, 20.6, 34.3, 66.8, 98.7, 113.5, 114.5, 122.1, 124.4, 126.4, 127.7, 130.8, 131.8, 132.5, 133.6, 138.1, 147.9, 148.6, 148.8, 150.3, 151.5, 152.9, 161.9, 163.6. Anal. calcd for $C_{27}H_{25}ClN_4O_4$: C 64.22, H 4.99, N 11.10; found C

64.03, H 5.11, N 11.28.

1-(4-甲基苯基)-3-甲基-5-(4-甲基苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-{[4-(2-氯吡啶-5-基)甲氧基]苯甲酰基}肟(**5k**): 白色固体, 产率 51%. m.p. 131~133 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.30 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.35 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.66 (s, 3H, CH_3), 5.13 (s, 2H, CH_2), 6.86 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.00 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.19 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Py-H), 7.51 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.76~7.78 (m, 1H, Py-H), 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 8.22 (s, 1H, $CH=N$), 8.48 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Py-H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.6, 19.5, 20.0, 65.8, 99.5, 114.3, 121.0, 121.2, 123.4, 128.7, 129.5, 129.7, 130.8, 132.1, 132.5, 133.7, 133.9, 136.4, 137.1, 147.3, 147.7, 147.8, 147.9, 148.2, 150.5, 153.8, 161.0, 162.4. Anal. calcd for $C_{32}H_{27}ClN_4O_4$: C 67.78, H 4.80, N 9.88; found C 67.95, H 4.71, N 9.75.

3.5 目标化合物的生物活性测试

浸叶碟法: 供试靶标为小菜蛾 3 龄幼虫, 将做好的新鲜苞菜叶碟在药液中浸渍 10 s, 取出自然晾干. 每个培养皿内放 3 片叶碟, 同时接入 3 龄幼虫, 密封. 调查药后 72 h 的死活虫数, 并进行统计. 试验浓度为 400 $\mu g/mL$.

喷雾法: 供试靶标为朱砂叶螨和蚕豆蚜, 即分别将接有朱砂叶螨、蚕豆蚜的蚕豆叶片于 Potter 喷雾塔下喷雾处理, 处理后朱砂叶螨置于 24~27 °C 观察室内培养, 蚜虫置于 20~22 °C 观察室内培养, 72 h 后调查结果. 以毛笔触动虫体, 无反应视为死虫. 试验浓度为 400 $\mu g/mL$.

测试对象: 小菜蛾(*Plutella xylostella*)、朱砂叶螨(*Tetranychus cinnabarinus*)和蚕豆蚜(*Aphis craccivora*). 对照药品分别为: 氯虫苯甲酰胺(Chlorantraniliprole)、哒螨灵(Pyridaben)和吡虫啉(Imidacloprid).

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **5a**~**5k** 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] Li, Y.; Zhang, H. Q.; Liu, J.; Yang, X. P.; Liu, Z. J. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 3636.
- [2] Dai, H.; Li, Y. Q.; Du, D.; Qin, X.; Zhang, X.; Yu, H. B.; Fang, J. X. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 10805.
- [3] Chen, L.; Ou, X. M.; Mao, C. H.; Shang, J.; Huang, R. Q.; Bi, F. C.; Wang, Q. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3678.
- [4] Hamaguchi, H.; Kajihara, O.; Katoh, M. *J. Pestic. Sci.* **1995**, *20*, 173.
- [5] Motoba, K.; Nishizawa, H.; Suzuki, T.; Hamaguchi, H.; Uchida, M.; Funayama, S. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2000**, *67*, 73.

- [6] 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.)
- [7] 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.
- [8] Ouyang, G. P.; Cai, X. J.; Chen, Z.; Song, B. A.; Bhadury, P. S.; Yang, S.; Jin, L. H.; Xue, W.; Hu, D. Y.; Zeng, S. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 10160.
- [9] Dai, H.; Xiao, Y. S.; Li, Z.; Xu, X. Y.; Qian, X. H. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 1014.
- [10] Fu, C. R.; Peng, 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.
- [11] Liu, J. B.; Tao, W. F.; Hu, Y.; Dai, H.; Fang, J. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 1566 (in Chinese). (刘建兵, 陶伟峰, 胡燕, 戴红, 方建新, 有机化学, **2006**, *26*, 1566.)
- [12] Ye, Z. J.; Shi, L. N.; Shao, X. S.; Xu, X. Y.; Xu, Z. P.; Li, Z. J. *Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 312.
- [13] Lu, S. Y.; Zhuang, Y. Y.; Wu, N. B.; Feng, Y.; Cheng, J. G.; Li, Z.; Chen, J.; Yuan, J.; Xu, X. Y. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 10858.
- [14] Wang, X.; Wang, C. Q.; Fu, C. R.; Zou, X. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 92 (in Chinese). (王鑫, 王朝强, 傅翠蓉, 邹小毛, 有机化学, **2015**, *35*, 92.)
- [15] Lahm, G. P.; Selby, T. P.; Freudenberg, 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.
- [16] Tian, Z. Z.; Shao, X. S.; Li, Z.; Qian, X. H.; Huang, Q. C. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 2288.
- [17] Lu, S. Y.; Shao, X. S.; Li, Z.; Xu, Z. P.; Zhao, S. S.; Wu, Y. L.; Xu, X. Y. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 322.
- [18] 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.; Pahlutski, T. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6341.
- [19] Xu, R. B.; Xia, R.; Luo, M.; Xu, X. Y.; Cheng, J. G.; Shao, X. S.; Li, Z. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 381.
- [20] Mu, C.-W.; Qin, Z.-H. *Modern Agrochem.* **2003**, *2*, 1 (in Chinese). (慕长伟, 覃兆海, 现代农药, **2003**, *2*, 1.)
- [21] 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.)
- [22] Dai, H.; Shi, L.; Zhang, H. J.; Li, Y. Q.; Fang, J. X.; Shi, Y. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1060 (in Chinese). (戴红, 施磊, 张海军, 李永强, 方建新, 石玉军, 有机化学, **2012**, *32*, 1060.)
- [23] Cativiela, C.; Serrano, J. L.; Zurbano, M. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3074.
- [24] Park, M. S.; Park, H. J.; Park, K. H.; Lee, K. I. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1541.

(Li, L.; Lu, Z.)