

新型含嘧啶环结构的吡唑肟类衍生物的合成及其生物活性研究

戴红^a 叶林玉^a 李阳^b 方源^b
石玉军^{*,a,b} 梁志鹏^c 石健^{*,c}^(a) 南通大学化学化工学院 南通 226019^(b) 江苏科技大学环境与化学工程学院 镇江 212003^(c) 南通大学分析测试中心 南通 226019

摘要 为了从吡唑肟类化合物中寻找新的活性物质,通过活性亚结构拼接方法,设计并合成了一系列未见文献报道的新型含取代嘧啶环结构的吡唑肟类衍生物.采用¹H NMR, ¹³C NMR, MS和元素分析确认了目标化合物的结构.初步的生物活性测试结果表明,部分化合物显示出一定的杀虫活性.在测试浓度为500 μg/mL时,化合物**6b**和**6c**对蚜虫的杀死率分别为60%和70%,化合物**6a**, **6b**, **6c**和**6d**对褐飞虱的杀灭效果分别为100%, 100%, 100%和90%.当测试浓度降至100 μg/mL时,化合物**6a**, **6b**和**6d**对褐飞虱仍表现出中等水平的杀虫效果,其杀死率分别为60%, 60%和50%.此外,化合物**6f**, **6g**和**6m**在测试浓度为500 μg/mL时对粘虫的杀死率分别为80%, 70%和90%.

关键词 嘧啶; 吡唑肟; 合成; 生物活性

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

Dai, Hong^a Ye, Linyu^a Li, Yang^b Fang, Yuan^b
Shi, Yujun^{*,a,b} Liang, Zhipeng^c Shi, Jian^{*,c}^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, Nantong University, Nantong 226019^(b) School of Environmental and Chemical Engineering, Jiangsu University of Science and Technology, Zhenjiang 212003^(c) Analysis and Testing Center, Nantong University, Nantong 226019

Abstract In order to explore novel potent pesticide from pyrazole oxime derivatives, a series of new pyrazole oxime compounds carrying substituted pyrimidine moiety were synthesized by the method of active substructure combination. The structures of the title compounds were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, MS and elemental analysis. Preliminary bioassay data displayed that some target compounds showed certain insecticidal activities. At the concentration of 500 μg/mL, compounds **6b** and **6c** exhibited 60% and 70% insecticidal activity against *Aphis craccivora*, compounds **6a**, **6b**, **6c**, and **6d** had 100%, 100%, 100% and 90% insecticidal activity against *Nilaparvata lugens*. When the concentration was reduced to 100 μg/mL, compounds **6a**, **6b** and **6d** were still active against *Nilaparvata lugens* with inhibitory values of 60%, 60% and 50%, respectively. In addition, insecticidal activities against *Oriental armyworm* of compounds **6f**, **6g** and **6m** were 80%, 70% and 90%, respectively, at 500 μg/mL.

Keywords pyrimidine; pyrazole oxime; synthesis; bioactivity

杂环化合物是当前新药发展的主流,而在杂环化合物中则以含氮杂环为主.吡唑肟是近年来研究颇多的一类重要的含氮杂环化合物,不少含吡唑肟结构的农药在农作物病、虫害防治方面发挥着重要作用,其独特的作

用方式、良好的环境相容性及广谱的生物活性使吡唑肟类化合物倍受科技界及农药生产厂家关注,已成为新农药创制研究的一个热点^[1~6].目前已商品化的典型化合物有日本 Nihon Nohyaku 公司研制开发的杀螨剂唑螨酯

* Corresponding authors. E-mail: yjshi2015@163.com, gaohbhe2015@aliyun.com

Received November 30, 2016; revised January 4, 2017; published online January 17, 2017.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21372135), the Research Foundation of the Six People Peak of Jiangsu Province (No. 2013-SWYY-013), and the Science and Technology Innovation Foundation for the Graduate Students of Nantong University (No. YKC16086).

国家自然科学基金(No. 21372135)、江苏省“六大人才高峰”(No. 2013-SWYY-013)和南通大学研究生科研创新计划(No. YKC16086)资助项目.

(Fenpyroximate), 该化合物具有击倒快、持效时间长、受季节影响小等特点, 可用于防治多种植食性螨^[7,8]. 此后农药工作者纷纷以唑啉酯为农药先导, 对其结构进行修饰, 合成出了许多具有优良生物活性的吡唑啉类衍生物. 如Fu等^[9]报道的含取代吡啶环的吡唑啉化合物 **A** 表现出优异的杀螨活性, Wang等^[10]合成的含噁唑环取代的吡唑啉化合物 **B** 呈现良好的杀虫与杀菌活性, Dai等^[11]报道的含噻二唑杂环结构的吡唑啉化合物 **C** 显示较好的杀虫与杀螨作用(图1). 另外, 噁唑类化合物亦为含氮杂环体系中重要一员, 在农药与医药领域有着广泛的应用. 近年来, 噁唑类衍生物因其良好的杀虫^[12,13]、杀菌^[14]等活性而引起人们极大的研究兴趣, 有关噁唑类化合物的分子设计、合成与生物活性研究仍为药物合成研究的重要领域之一^[15~20]. 鉴于此, 为了进一步寻找具有较好生物活性的吡唑啉类化合物, 本研究以唑啉酯为先导化合物, 在保留吡唑啉母核的基础上, 采用活性基团拼接方法, 将取代噁唑杂环结构引入吡唑啉分子结构中(图2), 制备了14个未见文献报道的含噁唑环结构的吡唑啉类衍生物. 目标化合物的结构均经 ¹H NMR, ¹³C NMR, MS 和元素分析测试确证. 同时对所合成化合物进行了初步的生物活性测试, 结果显示部分标题化合物具有较好的杀虫效果, 所有目标物均未表现出杀菌活性. 目标化合物的合成路线如 Scheme 1 所示.

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成

在目标化合物的合成中, 我们以化合物 **6a** 的合成

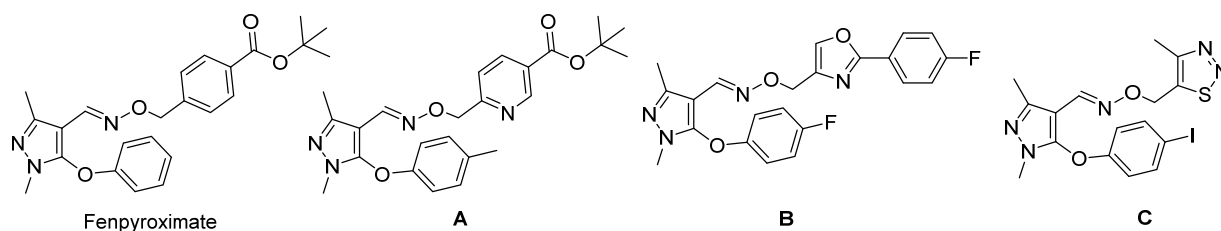


图1 唑啉酯和化合物 A~C 的化学结构式

Figure 1 Chemical structures of fenpyroximate and compounds A~C

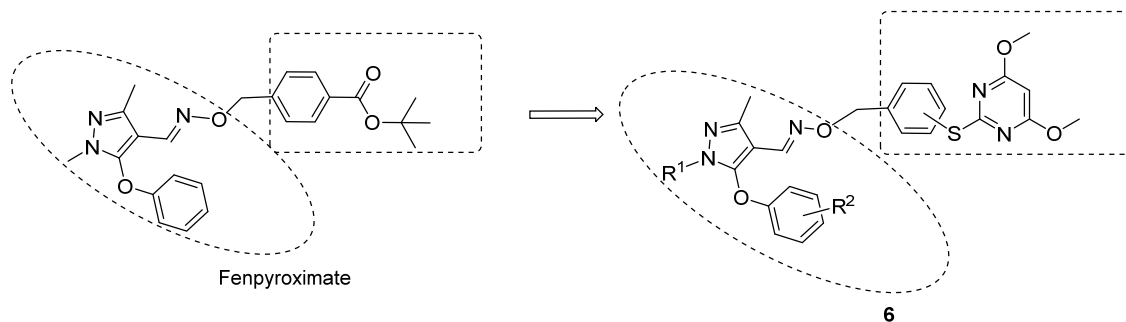


图2 目标化合物 6 的分子设计示意图

Figure 2 Design strategy of the target compounds 6

为研究对象, 尝试了不同的反应条件对 **6a** 收率的影响.

由表1可以看出, 采用 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂, 加热至 60 °C 反应 10 h, 是制备目标化合物的较佳方法, 化合物 **6a** 的收率为 51%, 该方法反应条件温和, 而且后续分离比较容易. 因此, 采用该方法顺利地得到了其它的目标化合物, 并通过 ¹H NMR, ¹³C NMR, MS 和元素分析等手段对其结构进行了表征.

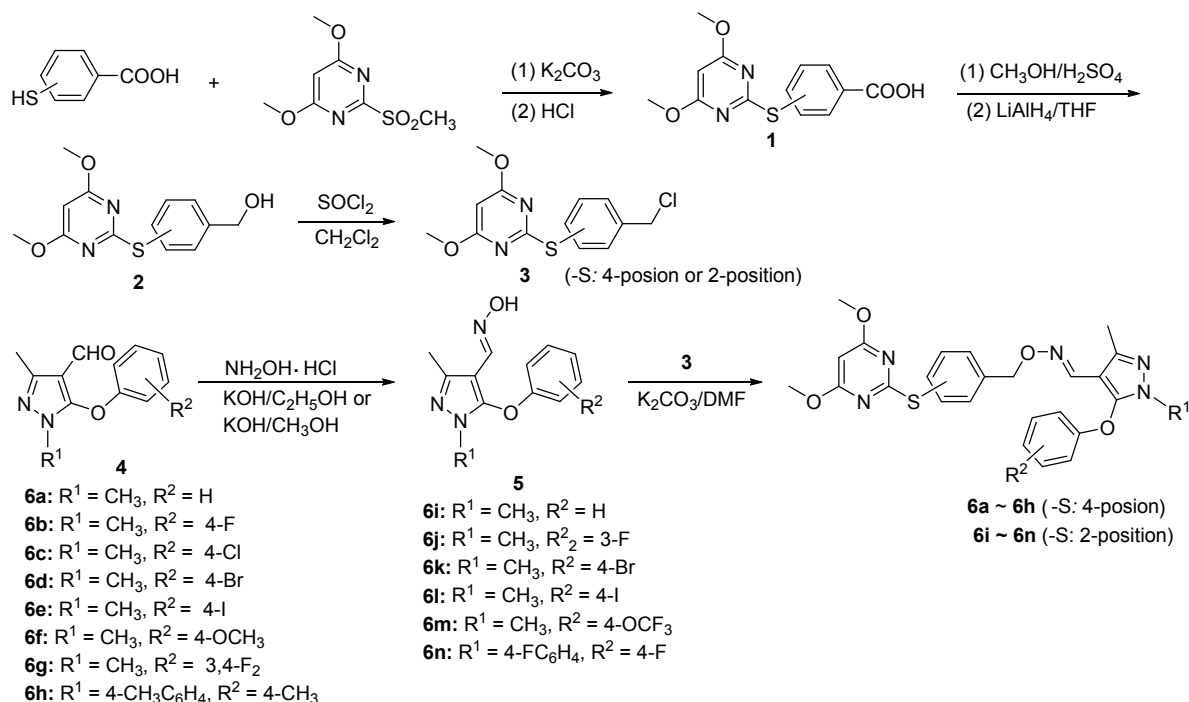
表1 不同反应条件对目标化合物 **6a** 合成收率的影响

Table 1 The effects of reaction conditions on the synthesis of the target compound **6a**

Entry	Base	Solvent	Reaction condition	Yield/%
1	Et ₃ N	CH ₃ COCH ₃	Reflux for 10 h	0
2	Na ₂ CO ₃	CH ₃ COCH ₃	Reflux for 10 h	0
3	K ₂ CO ₃	CH ₃ COCH ₃	Reflux for 10 h	0
4	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	Reflux for 10 h	28
5	K ₂ CO ₃	DMF	60 °C for 10 h	51

1.2 化合物的图谱解析

我们以目标化合物 **6f** 的核磁氢谱与碳谱数据为例进行解析. δ 7.79 处的单峰对应于 CH=N 氢的吸收峰; δ 7.57 处的双重峰为苯环上两个氢的吸收峰; δ 7.32 处的双重峰为苯环上两个氢的吸收峰; δ 6.82 处的单峰为苯环上四个氢的吸收峰; δ 5.71 处的单峰为噁唑环上一个氢的吸收峰; δ 5.03 处的单峰对应于与苯环相连的 CH₂ 上两个氢的吸收峰; δ 3.77 处的单峰为与苯环相连的甲氧基上三个氢的吸收峰; δ 3.72 处的单峰为与噁唑环相连的两个甲氧基上六个氢的吸收峰; δ 3.60 处的单峰为吡唑啉环 1-位甲基上三个氢的吸收峰; δ 2.34 处的单峰为



图式 1 目标化合物 6 的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of the title compounds 6

吡啶环 3-位甲基上三个氢的吸收峰; δ 在 75.4 处的峰为与苯环相连的 CH₂ 碳原子的信号峰; δ 55.7 处的峰为与苯环相连的 OCH₃ 碳原子的信号峰; δ 54.0 处的峰为与嘧啶环相连的两个 OCH₃ 碳原子的信号峰; δ 34.2 处的峰为吡啶环 1-位甲基碳原子的信号峰; δ 14.8 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

目标化合物 **6a~6n** 对蚜虫(*Aphis craccivora*)、褐飞虱(*Nilaparvata lugens*)和粘虫(*Oriental armyworm*)的杀虫活性测试结果见表 2。初步的生测结果表明, 部分目标化合物具有一定的杀虫活性。化合物 **6b** 和 **6c** 在测试浓度为 500 $\mu\text{g/mL}$ 时对蚜虫的杀死率分别为 60% 和 70%, 化合物 **6a~6g** 在测试浓度为 500 $\mu\text{g/mL}$ 时对褐飞虱的杀死率分别为 100%, 100%, 100%, 90%, 80%, 80% 和 80%, 其中化合物 **6a**, **6b**, **6c** 和 **6d** 对褐飞虱的杀灭活性与对照药吡虫啉相当。此外, 化合物 **6f**, **6g** 和 **6m** 在测试浓度为 500 $\mu\text{g/mL}$ 时对粘虫表现出较好的防治效果, 其抑制率分别为 80%, 70% 和 90%。当测试浓度降至 100 $\mu\text{g/mL}$ 时, 化合物 **6a**, **6b** 和 **6d** 对褐飞虱仍具有一定的杀虫活性, 其杀死率分别为 60%, 60% 和 50%。

初步的杀菌活性测试结果显示, 在测试浓度为 200 $\mu\text{g/mL}$ 时目标化合物 **6a~6n** 对黄瓜灰霉病菌(*Botrytis cinerea*)、黄瓜霜霉病菌(*Pseudoperonospora cubensis*)和黄瓜白粉病菌(*Erysiphaceae*)均未表现出杀菌活性。

表 2 目标化合物 6a~6n 的杀虫活性(死亡率/%)^a

Table 2 Insecticidal activities (mortality/%) of target compounds 6a~6n

Compd.	<i>Aphis craccivora</i> 500 $\mu\text{g/mL}$	<i>Nilaparvata lugens</i>		<i>Oriental armyworm</i>	
		500 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$	500 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$
6a	0	100	60	0	—
6b	60	100	60	60	—
6c	70	100	0	0	—
6d	0	90	50	0	—
6e	0	80	0	0	—
6f	0	80	0	80	0
6g	0	80	0	70	0
6h	0	0	—	0	—
6i	0	0	—	0	—
6j	0	0	—	0	—
6k	0	0	—	0	—
6l	0	0	—	0	—
6m	0	0	—	90	0
6n	0	0	—	0	—
Imidacloprid	100	100	100	—	—
Pyridalyl	—	—	—	100	100

^a “—” refers to not tested.

从以上试验数据可看出, 将取代嘧啶结构单元引入到吡啶肟分子中, 得到的某些目标化合物对蚜虫、褐飞虱呈现较好的杀灭效果, 某些目标物对粘虫还具有良好的杀虫活性。这为今后继续从事吡啶肟类化合物的结构优化与生物活性研究提供了重要的实验数据。

2 结论

本文运用活性亚结构拼接方法,成功地合成了 14 个新型含取代嘧啶环结构的吡啶肟类衍生物.初步的生物活性测试结果表明,在测试浓度为 500 $\mu\text{g/mL}$ 时,化合物 **6b** 和 **6c** 对蚜虫的杀灭效果较好,其抑制率分别为 60% 和 70%,化合物 **6a~6g** 对褐飞虱的抑制率分别为 100%, 100%, 100%, 90%, 80%, 80% 和 80%. 化合物 **6f**, **6g** 和 **6m** 对粘虫呈现出较好的防治效果,其杀死率分别为 80%, 70% 和 90%. 当测试浓度降为 100 $\mu\text{g/mL}$ 时,化合物 **6a**, **6b** 和 **6d** 对褐飞虱仍表现出一定的杀灭效果,其抑制率分别为 60%, 60% 和 50%. 目前进一步的结构优化与生物活性研究正在进行中.

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; LCQ-Advantage 型质谱仪; Bruker AM-400 型核磁共振仪,以 CDCl_3 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** 参照文献[21]方法制备, **2** 和 **3** 参照文献[22]方法制备, 1-取代基-3-甲基-5-取代苯氧基吡啶-4-甲醛(**4**)和 1-取代基-3-甲基-5-取代苯氧基吡啶-4-甲醛肟(**5**)按照文献[23~25]方法制备.

3.2 目标化合物 **6** 的合成

在一 100 mL 圆底烧瓶中,加入 5 mmol 中间体 **5**, 6 mmol 中间体 **3** 及 30 mL 无水 DMF, 室温搅拌下,向其中加入 12 mmol 碳酸钾. 加毕,将反应混合物缓慢升温至 60 $^{\circ}\text{C}$. 薄层色谱(TLC)跟踪. 反应结束后,向反应液中加入 40 mL 水,用乙酸乙酯萃取数次,有机层用无水硫酸钠干燥. 抽滤,减压蒸去溶剂,所得残余物以石油醚/乙酸乙酯($V:V=20:1$)为洗脱剂进行柱层析分离,得到目标化合物 **6a~6n**.

1-甲基-3-甲基-5-苯氧基吡啶-4-甲醛-*O*-{[4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-硫基)]苯甲基}肟(**6a**): 白色固体,产率 51%. m.p. 81~83 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (s, 1H, CH=N), 7.56 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.29~7.33 (m, 4H, Ar-H), 7.08~7.12 (m, 1H, Ar-H), 6.88 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 5.70 (s, 1H, Pyrimidine-H), 5.02 (s, 2H, CH_2), 3.72 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 3.59 (s, 3H, NCH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.9, 170.4, 156.7, 147.7, 146.8, 140.9, 138.7, 135.4, 130.0, 129.1, 128.6, 123.7, 115.2, 100.2, 86.1, 75.4, 54.0, 34.2, 14.8; MS (ESI) m/z : 492 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for

$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: C 61.08, H 5.13, N 14.25; found C 61.21, H 5.01, N 14.39.

1-甲基-3-甲基-5-(4-氟苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-{[4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-硫基)]苯甲基}肟(**6b**): 无色油状物,产率 48%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.73 (s, 1H, CH=N), 7.51 (d, $J=10.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.23 (d, $J=10.4$ Hz, 2H, Ar-H), 6.75~6.96 (m, 4H, Ar-H), 5.64 (s, 1H, Pyrimidine-H), 4.95 (s, 2H, CH_2), 3.65 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 3.54 (s, 3H, NCH_3), 2.27 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.9, 170.4, 161.5, 159.0, 157.5, 153.9, 152.6, 150.8, 147.7, 146.9, 140.7, 138.6, 135.3, 129.2, 128.5, 120.0, 117.0, 112.0, 100.0, 86.1, 75.4, 54.0, 34.5, 14.7; MS (ESI) m/z : 510 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$: C 58.93, H 4.75, N 13.74; found C 58.79, H 4.88, N 13.62.

1-甲基-3-甲基-5-(4-氯苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-{[4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-硫基)]苯甲基}肟(**6c**): 无色油状物,产率 53%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (s, 1H, CH=N), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.25~7.30 (m, 4H, Ar-H), 6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 5.70 (s, 1H, Pyrimidine-H), 5.00 (s, 2H, CH_2), 3.72 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 3.59 (s, 3H, NCH_3), 2.34 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.9, 170.5, 155.2, 153.3, 150.9, 147.2, 147.0, 140.5, 138.6, 135.4, 131.2, 129.9, 128.5, 119.2, 116.6, 112.0, 100.2, 86.2, 75.5, 54.1, 34.7, 14.6; MS (ESI) m/z : 526 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$: C 57.08, H 4.60, N 13.31; found C 57.22, H 4.48, N 13.18.

1-甲基-3-甲基-5-(4-溴苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-{[4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-硫基)]苯甲基}肟(**6d**): 白色固体,产率 55%. m.p. 92~94 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (s, 1H, CH=N), 7.58 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.40 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.28 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 6.77 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 5.71 (s, 1H, Pyrimidine-H), 5.00 (s, 2H, CH_2), 3.72 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 3.59 (s, 3H, NCH_3), 2.33 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.9, 170.4, 155.7, 147.0, 146.9, 140.5, 138.6, 135.4, 133.2, 132.9, 129.2, 128.5, 119.4, 117.0, 116.2, 100.2, 86.1, 75.5, 54.0, 34.2, 14.5; MS (ESI) m/z : 570 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{BrN}_5\text{O}_4\text{S}$: C 52.64, H 4.24, N 12.28; found C 52.75, H 4.10, N 12.41.

1-甲基-3-甲基-5-(4-碘苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-{[4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-硫基)]苯甲基}肟(**6e**): 无色油状物,产率 51%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (s, 1H, CH=N), 7.57~7.60 (m, 4H, Ar-H), 7.28 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 6.65 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 5.71 (s, 1H,

Pyrimidine-H), 5.00 (s, 2H, CH₂), 3.72 (s, 6H, 2×OCH₃), 3.59 (s, 3H, NCH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.9, 170.4, 156.6, 154.7, 150.9, 147.0, 146.9, 140.5, 139.2, 138.8, 138.6, 135.4, 129.2, 128.5, 119.6, 118.0, 117.5, 100.2, 86.5, 86.1, 75.5, 54.0, 34.2, 14.5; MS (ESI) *m/z*: 618 [M+1]⁺. Anal. calcd for C₂₅H₂₄I-N₅O₄S: C 48.63, H 3.92, N 11.34; found C 48.50, H 4.06, N 11.47.

1-甲基-3-甲基-5-(4-甲氧基苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-{[4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-硫基)]苯甲基}脒(**6f**): 白色固体, 产率 56%, m.p. 97~99 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.79 (s, 1H, CH=N), 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.32 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, Ar-H), 6.82 (s, 4H, Ar-H), 5.71 (s, 1H, Pyrimidine-H), 5.03 (s, 2H, CH₂), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 6H, 2×OCH₃), 3.60 (s, 3H, NCH₃), 2.34 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.9, 170.4, 155.8, 150.6, 148.5, 146.8, 141.0, 138.7, 135.6, 135.3, 129.1, 128.5, 126.9, 116.3, 114.9, 99.8, 86.1, 75.4, 55.7, 54.0, 34.2, 14.8; MS (ESI) *m/z*: 522 [M+1]⁺. Anal. calcd for C₂₆H₂₇N₅O₅S: C 59.87, H 5.22, N 13.43; found C 59.75, H 5.36, N 13.30.

1-甲基-3-甲基-5-(3,4-二氟苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-{[4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-硫基)]苯甲基}脒(**6g**): 无色油状物, 产率 46%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.73 (s, 1H, CH=N), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.22 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, Ar-H), 6.97~7.04 (m, 1H, Ar-H), 6.49~6.70 (m, 2H, Ar-H), 5.62 (s, 1H, Pyrimidine-H), 4.92 (s, 2H, CH₂), 3.64 (s, 6H, 2×OCH₃), 3.53 (s, 3H, NCH₃), 2.26 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.9, 170.4, 153.0, 152.4, 151.0, 147.1, 146.9, 140.3, 138.6, 135.4, 129.3, 128.5, 118.3, 114.0, 111.8, 110.7, 108.4, 105.6, 100.2, 86.2, 75.5, 54.1, 34.7, 14.5; MS (ESI) *m/z*: 528 [M+1]⁺. Anal. calcd for C₂₅H₂₃F₂N₅O₄S: C 56.92, H 4.39, N 13.28; found C 57.05, H 4.51, N 13.17.

1-(4-甲基苯基)-3-甲基-5-(4-甲基苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-{[4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-硫基)]苯甲基}脒(**6h**): 无色油状物, 产率 50%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.83 (s, 1H, CH=N), 7.58 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.46 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.32 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.14 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.04 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, Ar-H), 6.77 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, Ar-H), 5.70 (s, 1H, Pyrimidine-H), 5.05 (s, 2H, CH₂), 3.72 (s, 6H, 2×OCH₃), 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.27 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.9, 170.4, 154.7, 148.0, 147.5, 140.8, 138.7, 137.1, 135.4, 135.0, 133.2, 130.3, 129.7, 129.2,

128.5, 122.1, 115.3, 101.6, 86.2, 75.5, 54.0, 21.0, 20.6, 15.1; MS (ESI) *m/z*: 582 [M+1]⁺. Anal. calcd for C₃₂H₃₁N₅O₄S: C 66.07, H 5.37, N 12.04; found C 66.21, H 5.25, N 12.15.

1-甲基-3-甲基-5-苯氧基吡啶-4-甲醛-*O*-{[2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-硫基)]苯甲基}脒(**6i**): 无色油状物, 产率 48%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.75 (s, 1H, CH=N), 7.60~7.62 (m, 1H, Ar-H), 7.28~7.46 (m, 5H, Ar-H), 6.86~7.12 (m, 3H, Ar-H), 5.66 (s, 1H, Pyrimidine-H), 5.21 (s, 2H, CH₂), 3.66 (s, 6H, 2×OCH₃), 3.59 (s, 3H, NCH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.8, 170.2, 156.7, 147.8, 146.8, 142.2, 140.6, 137.1, 130.2, 130.0, 129.6, 129.0, 128.4, 127.9, 125.9, 123.7, 118.0, 115.3, 100.2, 86.1, 74.0, 53.9, 34.2, 14.8; MS (ESI) *m/z*: 492 [M+1]⁺. Anal. calcd for C₂₅H₂₅N₅O₄S: C 61.08, H 5.13, N 14.25; found C 60.93, H 5.27, N 14.13.

1-甲基-3-甲基-5-(3-氟苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-{[2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-硫基)]苯甲基}脒(**6j**): 黄色油状物, 产率 45%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.75 (s, 1H, CH=N), 7.61 (d, *J*=7.6 Hz, 2H, Ar-H), 7.21~7.44 (m, 4H, Ar-H), 6.59~6.82 (m, 3H, Ar-H), 5.67 (s, 1H, Pyrimidine-H), 5.20 (s, 2H, CH₂), 3.67 (s, 6H, 2×OCH₃), 3.59 (s, 3H, NCH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.8, 170.2, 164.7, 162.2, 157.7, 147.0, 142.1, 140.3, 137.2, 130.9, 130.8, 129.6, 129.0, 128.5, 127.9, 110.9, 110.6, 103.6, 100.3, 86.1, 74.1, 53.9, 34.2, 14.6; MS (ESI) *m/z*: 510 [M+1]⁺. Anal. calcd for C₂₅H₂₄FN₅O₄S: C 58.93, H 4.75, N 13.74; found C 59.06, H 4.61, N 13.60.

1-甲基-3-甲基-5-(4-溴苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-{[2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-硫基)]苯甲基}脒(**6k**): 无色油状物, 产率 52%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.74 (s, 1H, CH=N), 7.62 (d, *J*=7.6 Hz, 2H, Ar-H), 7.28~7.41 (m, 5H, Ar-H), 6.75 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, Ar-H), 5.67 (s, 1H, Pyrimidine-H), 5.20 (s, 2H, CH₂), 3.67 (s, 6H, 2×OCH₃), 3.58 (s, 3H, NCH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.8, 170.2, 155.7, 147.0, 146.9, 142.1, 140.2, 137.2, 133.2, 132.8, 129.6, 129.0, 128.5, 127.9, 119.4, 117.0, 116.2, 100.3, 86.1, 74.1, 53.9, 34.2, 14.5; MS (ESI) *m/z*: 570 [M+1]⁺. Anal. calcd for C₂₅H₂₄BrN₅O₄S: C 52.64, H 4.24, N 12.28; found C 52.51, H 4.38, N 12.15.

1-甲基-3-甲基-5-(4-碘苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-{[2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-硫基)]苯甲基}脒(**6l**): 黄色油状物, 产率 50%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.74 (s, 1H, CH=N), 7.56~7.63 (m, 3H, Ar-H), 7.29~7.40 (m,

3H, Ar-H), 6.64 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, Ar-H), 5.67 (s, 1H, Pyrimidine-H), 5.20 (s, 2H, CH₂), 3.67 (s, 6H, 2×OCH₃), 3.58 (s, 3H, NCH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 170.8, 170.2, 156.5, 147.0, 142.1, 140.2, 139.2, 138.8, 137.2, 129.6, 129.0, 128.5, 127.9, 119.6, 117.5, 100.3, 86.5, 86.1, 74.1, 53.9, 34.2, 14.5; MS (ESI) m/z : 618 [M+1]⁺. Anal. calcd for C₂₅H₂₄IN₅O₄S: C 48.63, H 3.92, N 11.34; found C 48.78, H 3.79, N 11.21.

1-甲基-3-甲基-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-{[2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-硫基)]苯甲基}肟(**6m**): 白色固体, 产率 53%. m.p. 91~93 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.75 (s, 1H, CH=N), 7.60~7.63 (m, 1H, Ar-H), 7.30~7.43 (m, 3H, Ar-H), 7.15 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 6.88 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, Ar-H), 5.66 (s, 1H, Pyrimidine-H), 5.19 (s, 2H, CH₂), 3.67 (s, 6H, 2×OCH₃), 3.60 (s, 3H, NCH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 170.8, 170.2, 154.9, 147.1, 147.0, 144.7, 142.1, 140.2, 137.2, 129.6, 129.0, 128.6, 128.0, 122.8, 121.7, 116.3, 100.3, 86.1, 74.1, 53.9, 34.2, 14.5; MS (ESI) m/z : 576 [M+1]⁺. Anal. calcd for C₂₆H₂₄F₃N₅O₅S: C 54.26, H 4.20, N 12.17; found C 54.40, H 4.09, N 12.03.

1-(4-氟苯基)-3-甲基-5-(4-氟苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-{[2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-硫基)]苯甲基}肟(**6n**): 无色油状物, 产率 47%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.78 (s, 1H, CH=N), 7.52~7.64 (m, 3H, Ar-H), 7.29~7.45 (m, 3H, Ar-H), 6.80~7.08 (m, 6H, Ar-H), 5.67 (s, 1H, Pyrimidine-H), 5.24 (s, 2H, CH₂), 3.68 (s, 6H, 2×OCH₃), 2.40 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 170.8, 170.2, 162.7, 160.2, 152.4, 148.5, 147.0, 142.0, 140.1, 137.2, 133.6, 133.5, 129.6, 129.0, 128.5, 128.0, 124.2, 124.1, 120.4, 120.3, 116.8, 116.6, 116.4, 116.0, 101.8, 86.1, 74.2, 53.9, 14.8; MS (ESI) m/z : 590 [M+1]⁺. Anal. calcd for C₃₀H₂₅F₂N₅O₄S: C 61.11, H 4.27, N 11.88; found C 61.01, H 4.41, N 11.73.

3.3 生物活性测试

用分析天平称取一定质量的原药, 用含吐温-80 乳化剂的 DMF 溶解配制成 1.0% 母液, 然后用蒸馏水稀释备用. 每个处理 3 次重复, 设空白对照.

杀虫活性测试所选昆虫分别为蚜虫(*Aphis craccivora*)、褐飞虱(*Nilaparvata lugens*)和粘虫(*Oriental armyworm*). 对照药剂分别为吡虫啉(Imidacloprid)和啉虫醚(Pyridalyl).

蚜虫和褐飞虱: 采用喷雾法. 首先, 分别将接有蚜虫的蚕豆叶片和接有褐飞虱的水稻苗于 Potter 喷雾塔下喷雾处理, 处理后蚜虫置于 20~22 °C 观察室内培养,

褐飞虱置于 24~27 °C 观察室内培养, 2 d 后观察结果, 检查死活虫数, 并进行统计分析.

粘虫: 采用浸叶碟法. 首先, 将适量玉米叶在配好的药液中充分浸润后自然阴干, 放入垫有滤纸的培养皿中, 接粘虫 3 龄中期幼虫 10 头/皿, 置于 24~27 °C 观察室内培养, 调查药后 2 d 的死活虫数, 并进行统计分析.

杀菌活性测试所用菌株分别为黄瓜灰霉病菌(*Botrytis cinerea*)、黄瓜霜霉病菌(*Pseudoperonospora cubensis*)和黄瓜白粉病菌(*Erysiphaceae*). 对照药为啉菌酯. 采用温室活体盆栽法测定了目标化合物在 200 μ g/mL 时对黄瓜灰霉病菌、黄瓜霜霉病菌和黄瓜白粉病菌的杀菌活性, 具体方法参照文献[26].

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **6a**~**6n** 的 ¹H NMR 和 ¹³C 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] Motoba, K.; Nishizawa, H.; Suzuki, T.; Hamaguchi, H.; Uchida, M.; Funayama, S. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2000**, *67*, 73.
- [2] Li, Y.; Zhang, H. Q.; Liu, J.; Yang, X. P.; Liu, Z. J. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 3636.
- [3] Dai, H.; Li, Y. Q.; Du, D.; Qin, X.; Zhang, X.; Yu, H. B.; Fang, J. X. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 10805.
- [4] 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.)
- [5] 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.)
- [6] 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. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 10160.
- [7] Hamaguchi, H.; Kajihara, O.; Katoh, M. *J. Pestic. Sci.* **1995**, *20*, 173.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Wang, S. L.; Shi, Y. J.; He, H. B.; Li, Y.; Li, Y.; Dai, H. *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 672.
- [11] Dai, H.; Ge, S. S.; Li, G.; Chen, J.; Shi, Y. J.; Ye, L. Y.; Ling, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 4504.
- [12] Wei, Z. Z.; Peng, H. L.; Liu, A. P.; Cheng, H.; Ling, L. Z.; Liu, Y.; Hu, C. H.; Yang, G. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 1120 (in Chinese).
(魏振中, 庞怀林, 柳爱平, 程华, 凌立志, 刘洋, 胡春华, 杨光富, 有机化学, **2006**, *26*, 1120.)
- [13] Zai, W. J.; Jiang, P. P.; Zhang, X. Y.; Loiseau, P. M.; Guo, S. H.; Fan, X. S. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 1335 (in Chinese).

- (宰文静, 蒋盼盼, 张新迎, Loiseau, P. M.; 郭胜海, 范学森, 有机化学, **2015**, 35, 1335.)
- [14] Lü, Q.; Lu, X. T.; Dai, M.; Liu, S. M.; Zhu, W. H.; Du, P.; Lü, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 1260 (in Chinese).
(吕强, 芦昕婷, 戴明, 刘世梦, 朱为宏, 杜葩, 吕龙, 有机化学, **2015**, 35, 1260.)
- [15] Jiang, L. L.; Chen, C. N.; Zhou, Y. F.; Chen, Q.; Yang, G. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 1392 (in Chinese).
(江黎黎, 陈超南, 周延菲, 陈琼, 杨光富, 有机化学, **2009**, 29, 1392.)
- [16] Yue, X. L.; Wei, X. Q.; Zheng, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 764 (in Chinese).
(岳霞丽, 魏晓庆, 郑青, 有机化学, **2009**, 29, 764.)
- [17] Cheng, X.; Wang, S.; Cui, D.; Li, B. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 52, 607.
- [18] Ma, H. J.; Zhang, J. H.; Xia, X. D.; Xu, M. H.; Ning, J.; Li, J. H. *Pest Manage. Sci.* **2014**, 70, 946.
- [19] Zhang, L.; Lin, Y.; Wang, J.; Zhu, X. L.; Yao, Q. L.; Yao, Q. Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 497 (in Chinese).
(张磊, 林娅, 王京, 朱心玲, 姚秋丽, 姚其正, 有机化学, **2015**, 35, 497.)
- [20] Lü, Q.; Lu, X. T.; Zhang, J. S.; Zhang, Z. G.; Zhu, W. H.; Du, P.; Lü, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 1342 (in Chinese).
(吕强, 芦昕婷, 张基胜, 张志国, 朱为宏, 杜葩, 吕龙, 有机化学, **2015**, 35, 1342.)
- [21] Dai, H.; Huang, J. H.; Jin, Z. C.; Cheng, X. Y.; Huang, K. W.; Ling, Y.; Wang, Q. M.; Shi, Y. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 2617 (in Chinese).
(戴红, 黄菊华, 金智超, 成晓燕, 黄凯薇, 凌勇, 汪清民, 石玉军, 有机化学, **2015**, 35, 2617.)
- [22] Dai, H.; Fang, Y.; Li, Y.; Wang, X. L.; Xiang, X. B.; Ge, S. S.; Shi, Y. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 2973 (in Chinese).
(戴红, 方源, 李扬阳, 王祥龙, 向兴邦, 葛书山, 石玉军, 有机化学, **2016**, 36, 2973.)
- [23] Dai, H.; Zhang, Y. T.; Shi, Y. J.; Zhang, W. W.; Shen, Y. J. *Acta Crystallogr.* **2011**, E67, o727.
- [24] Dai, H.; Miao, W. K.; Wu, S. S.; Qin, X.; Fang, J. X. *Acta Crystallogr.* **2011**, E67, o775.
- [25] Fan, C. G.; Chen, J. C.; Dai, H.; Wei, Y. H.; Shi, Y. J. *Acta Crystallogr.* **2012**, E68, o3122.
- [26] Liu, T. T.; Ni, Y.; Zhong, L. K.; Huang, H. Y.; Hu, W. Q.; Xu, T. M.; Tan, C. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 422 (in Chinese).
(刘婷婷, 倪芸, 钟良坤, 黄红英, 胡伟群, 许天明, 谭成侠, 有机化学, **2015**, 35, 422.)

(Lu, Y.)