新型含 1,3,4-噁二唑结构的吡唑酰胺类化合物的合成与杀虫活性研究

石玉军^a 叶林玉^a 仲苏林^b 曹雄飞^b 戴红^{*,a}
洪宇^a 李春建^c 石健^c 吴锦明^{*,a}

(^a 南通大学化学化工学院 南通 226019)

(^b 联合国南通农药剂型开发中心 南通 226006)

(^c 南通大学分析测试中心 南通 226019)

摘要 为了寻找与发现新的活性物质,以杀虫剂吡螨胺为先导化合物,采用活性基团拼接的方法,设计并制备了一系列未见文献报道的新型含 1,3,4-噁二唑结构的吡唑酰胺类化合物.通过 ¹H NMR, ¹³C NMR 和元素分析测试确认了目标化合物的结构.初步的生物活性测试结果显示,部分目标化合物表现出较好的杀虫活性.在测试浓度为 500 μg/mL 时,有 5 个化合物对粘虫的杀灭活性可达 80%~100%,其中 4 个化合物对粘虫的防治效果与对照药剂啉虫酰胺接近.此外,1-甲基-3-乙基-4-氯-*N*-{[5-(4-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**9g**)在测试浓度为 500 μg/mL 时对蚜虫的杀死率为 100%.

关键词 1,3,4-噁二唑; 吡唑; 合成; 杀虫活性

Synthesis and Insecticidal Activities of Novel Pyrazole Amides Containing 1,3,4-Oxadiazole Moiety

Shi, Yujun^a Ye, Linyu^a Zhong, Sulin^b Cao, Xiongfei^b Dai, Hong^{*,a}
Hong, Yu^a Li, Chunjian^c Shi, Jian^c Wu, Jinming^{*,a}

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

(^b United Nations Nantong Pesticide Formulation Development Centre, Nantong 226006)

(^c Analysis and Testing Center, Nantong University, Nantong 226019)

Abstract In order to find new pesticide with potent bioactivities, a series of novel pyrazole amides carrying 1,3,4-oxadiazole moiety were prepared according to the structure of tebufenpyrad. The structures of the title compounds were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and elemental analysis. Preliminary bioassay data showed that some target compounds displayed good insecticidal activities. At the concentration of 500 μg/mL, five compounds had insecticidal activity against *Oriental armyworm* with 80%~100%, and four compounds displayed comparable insecticidal activity against *Oriental armyworm* to that of the control tolfenpyrad. In addition, 1-methyl-3-ethyl-4-chloro-*N*-{[5-(4-methylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]methyl}-1*H*-pyrazole-5-carboxamide (**9g**) exhibited 100% insecticidal activity against *Aphis medicaginis* at 500 μg/mL.

Keywords 1,3,4-oxadiazole; pyrazole; synthesis; insecticidal activity

近年来,含氮杂环化合物因其多样化的结构形式及广谱的生物活性而成为新药创制研究的一个热点^[1~4].1,3,4-噁二唑类化合物作为含氮杂环体系中的重要一员,以其独特的生物活性和光学活性^[5]被广泛用于杀虫^[6]、

除草^[7]、杀菌^[8]及抗癌^[9]等方面.如 Zheng 等^[10]合成的含双苯基结构的噁二唑类化合物 **A**(图 1)具有较好的杀虫活性,在测试浓度为 125 mg/L 时,化合物 **A** 对粘虫的防治效果为 100%,Shi 等^[11]报道的含氰基丙烯酸酯结构单

* Corresponding authors. aihong_2015@aliyun.com, ntgao2016@163.com

Received February 7, 2017; revised March 7, 2017; published online March 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), the Science and Technology Project Fund of Nantong City (No. MS22015020), the Science and Technology Innovation Foundation for the College Students of Jiangsu Province (No. 201610304047Z) 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)、南通市科技计划(No. MS22015020)、江苏省大学生创新训练计划(No. 201610304047Z)和南通大学研究生科研创新计划(No. YKC16086)资助项目.

元的噁二唑化合物 **B**(图 1)对人肝癌(HepG2)细胞株显示出较好的体外抗肿瘤活性, 其 IC_{50} 值为 $5.9 \mu\text{mol/L}$. 吡唑类衍生物亦为一类重要的含氮杂环化合物, 因其良好的杀虫、杀螨及抗病毒等活性而倍受药物学家们的关注^[12~15]. 目前, 具有多种生物活性的吡唑类衍生物相继被开发出来, 如美国 Du Pont 公司研制的氯虫苯甲酰胺对鳞翅目和半翅目类害虫表现出优异的杀虫效果^[16], 日本三菱化学公司开发的吡螨胺(Tebufenpyrad, 图 1)和唑虫酰胺(Tolfenpyrad, 图 1)具有良好的杀虫杀螨作用^[17,18]. 另外, 酰胺基团在药物分子中也是一种常见的结构单元^[19~22], 酰胺基常被作为良好的药效团引入到化合物分子中, 以改善其生物活性. 鉴于此, 本工作以吡螨胺为先导, 将重要的 1,3,4-噁二唑单元引入吡螨胺分子结构中, 设计合成了一系列新型含 1,3,4-噁二唑单元的吡唑酰胺类衍生物(Eq. 1), 并对其进行了生物活性测试研究. 初步的生物活性测试结果表明, 部分目标化合物显示出较好的杀虫活性. 利用 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和元素分析等方法对目标化合物的结构进行了表征. 目标化合物的合成路线如 Scheme 1 所示.

图 1 化合物 A、B、吡螨胺和唑虫酰胺的化学结构式
Figure 1 Chemical structures of compounds A, B, tebufenpyrad and tolfenpyrad

9a: R¹ = C₂H₅, R² = 3-F; **9b:** R¹ = C₂H₅, R² = 3-Cl; **9c:** R¹ = C₂H₅, R² = 4-Cl; **9d:** R¹ = C₂H₅, R² = 3-Br; **9e:** R¹ = C₂H₅, R² = 3-CF₃; **9f:** R¹ = C₂H₅, R² = 4-CN; **9g:** R¹ = C₂H₅, R² = 4-CH₃; **9h:** R¹ = C₂H₅, R² = 2,4-Cl₂; **9i:** R¹ = C₂H₅, R² = 3,5-Cl₂; **9j:** R¹ = C₂H₅, R² = 3-CH₃-4-NO₂; **9k:** R¹ = *n*-C₃H₇, R² = 4-F; **9l:** R¹ = *n*-C₃H₇, R² = 4-Cl; **9m:** R¹ = 3-FC₆H₄, R² = 4-F; **9n:** R¹ = 3-FC₆H₄, R² = 4-Cl; **9o:** R¹ = 4-FC₆H₄, R² = 4-Cl; **9p:** R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = 4-Cl; **9q:** R¹ = 2,4-F₂C₆H₃, R² = 4-Cl

图式 1 目标化合物 9 的合成路线
Scheme 1 Synthetic route of the title compounds 9

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成

我们以目标化合物 **9c** 为研究对象, 研究了不同的反应条件对化合物 **9c** 收率的影响. 由表 1 可以看出, 采用三乙胺作缚酸剂, THF 为溶剂, 室温反应 10 h, 是制备目标物的较佳方法, 化合物 **9c** 的收率为 55%, 该方法不仅操作简便, 而且后续分离比较容易. 采用该方法成功地合成了其它的目标化合物, 并通过 ^1H NMR, ^{13}C NMR 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 **9c** 合成收率的影响Table 1 Effects of reaction conditions on the synthesis of the title compound **9c**

Entry	Base	Solvent	Reaction condition	Yield/%
1	Pyridine	CH ₃ COCH ₃	Reflux for 10 h	32
2	Pyridine	CH ₃ CN	Reflux for 10 h	25
3	Pyridine	THF	Reflux for 10 h	15
4	Pyridine	Toluene	Reflux for 10 h	0
5	Et ₃ N	CH ₃ CN	Room temperature for 10 h	20
6	Et ₃ N	THF	Room temperature for 10 h	55
7	Et ₃ N	CH ₃ CN	Reflux for 10 h	26
8	Et ₃ N	THF	Reflux for 10 h	50
9	Et ₃ N	CH ₃ COCH ₃	Reflux for 10 h	40
10	K ₂ CO ₃	THF	Room temperature for 10 h	32
11	K ₂ CO ₃	DMF	Room temperature for 10 h	0

1.2 化合物的图谱分析

以目标化合物 **9b** 的核磁氢谱与碳谱数据为例进行解析. δ 在 9.19 处的单峰为酰胺基上氢的吸收峰; δ 7.96~7.93 间的多重峰为苯环上两个氢的吸收峰; δ 7.73~7.63 间的多重峰为苯环上另外两个氢的吸收峰; δ 4.84 处的双重峰为与噁二唑环相连的 CH₂ 上两个氢的吸收峰; δ 3.89 处的单峰为吡唑环 1-位甲基上三个氢的吸收峰; δ 2.57 处的四重峰为与吡唑环相连的亚甲基上两个氢的吸收峰; δ 1.18 处的三重峰为甲基上三个氢的吸收峰; δ 在 40.9 处的峰为与噁二唑环相连的 CH₂ 碳原子的信号峰; δ 34.5 处的峰为吡唑环 1-位甲基碳原子的信号峰; δ 19.2 处的峰为与吡唑环相连的亚甲基碳原子的信号峰; δ 12.8 处的峰对应于甲基碳原子的信号峰.

1.3 化合物的杀虫活性

目标化合物 **9a~9q** 对粘虫(*Oriental armyworm*)、蚜虫(*Aphis medicaginis*)和褐飞虱(*Nilaparvata lugens*)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. 在测试浓度为 500 $\mu\text{g/mL}$ 时, 化合物 **9b**, **9k**, **9m**, **9n**, **9o** 和 **9p** 对粘虫的杀灭效果分别为 90%, 90%, 90%, 50%, 80% 和 100%, 其中化合物 **9b**, **9k**, **9m** 和 **9p** 对粘虫的防效与对照药唑虫酰胺相当; 当测试剂量降至 100 $\mu\text{g/mL}$ 时, 化合物 **9b** 和 **9p** 对粘虫仍呈现出一定的杀虫效果, 其抑制率分别为 30% 和 40%. 另外, 化合物 **9g** 在测试浓度为 500 $\mu\text{g/mL}$ 时对蚜虫的抑制率为 100%, 与其对照药吡虫啉接近. 这为今后进一步从事吡唑酰胺类衍生物的结构优化与研究提供了重要的实验数据.

2 结论

采用活性基团拼接原理, 设计并制备了 17 个新型含 1,3,4-噁二唑杂环结构的吡唑酰胺类化合物. 初步的生物活性测试结果表明, 部分目标化合物显示出较好的

表 2 目标化合物 **9a~9q** 的杀虫活性(死亡率/%)^aTable 2 Insecticidal activities (mortality/%) of target compounds **9a~9q**

Compd.	<i>Oriental armyworm</i>		<i>Aphis medicaginis</i>		<i>Nilaparvata lugens</i>
	500	100	500	100	500 $\mu\text{g/mL}$
	$\mu\text{g/mL}$	$\mu\text{g/mL}$	$\mu\text{g/mL}$	$\mu\text{g/mL}$	
9a	0	—	0	—	0
9b	90	30	0	—	0
9c	0	—	0	—	0
9d	0	—	0	—	0
9e	0	—	0	—	0
9f	0	—	0	—	0
9g	10	—	100	0	0
9h	0	—	0	—	0
9i	0	—	0	—	0
9j	0	—	0	—	0
9k	90	0	0	—	0
9l	0	—	0	—	0
9m	90	0	0	—	0
9n	50	—	20	—	0
9o	80	0	0	—	0
9p	100	40	0	—	0
9q	0	—	0	—	0
Tolfenpyrad	100	50	—	—	—
Imidacloprid	—	—	100	100	100

^a — refers to "not tested".

杀虫活性. 在测试浓度为 500 $\mu\text{g/mL}$ 时, 化合物 **9b**, **9k**, **9m**, **9o** 和 **9p** 对粘虫的抑制率分别为 90%, 90%, 90%, 80% 和 100%; 当测试浓度降为 100 $\mu\text{g/mL}$ 时, 化合物 **9b** 和 **9p** 对粘虫的杀死率分别为 30% 和 40%. 此外, 化合物 **9g** 测试浓度为 500 $\mu\text{g/mL}$ 时对蚜虫表现出良好的杀灭效果, 其杀死率为 100%. 具有进一步研究的价值.

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 DMSO-*d*₆ 或 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.

3.2 中间体 **4** 和 **7** 的合成

中间体 **4** 参照文献[11]方法制备, 中间体 **7** 参照文献[23, 24]方法制备.

3.3 1-甲基-3-取代基-4-氯吡唑-5-甲酰基氯(**8**)的合成

在 100 mL 反应瓶中, 加入 0.03 mol 中间体 **7** 及 0.18 mol 二氯亚砷, 室温搅拌下, 向其中加入几滴 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF), 加热回流 6 h, 冷却至室温, 减压

蒸除过量的二氯亚砷, 得到相应的中间体 **8**, 不经纯化直接用于下一步反应。

3.4 目标化合物 **9** 的合成

在一 100 mL 圆底烧瓶中, 加入 5 mmol 中间体 **4**、5 mmol 三乙胺及 30 mL THF, 冰浴下搅拌, 向其中慢慢滴加 5 mmol 1-甲基-3-取代基-4-氯吡啶-5-甲酰氯(**8**)的 THF 溶液(10 mL)。滴毕, 室温搅拌 8~18 h。减压蒸去溶剂, 向残余物中加入 80 mL 乙酸乙酯, 用饱和食盐水洗涤数次, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 脱溶, 残余物经柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=4:1]分离得到目标化合物 **9a~9q**。

1-甲基-3-乙基-4-氯-*N*-{[5-(3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-1*H*-吡啶-5-甲酰胺(**9a**): 白色固体, 产率 48%。m.p. 138~140 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.21 (s, 1H, NH), 7.83 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, ArH), 7.77~7.66 (m, 2H, ArH), 7.54~7.49 (m, 1H, ArH), 4.83 (d, *J*=6.0 Hz, 2H, CH₂), 3.88 (s, 3H, N-CH₃), 2.57 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.17 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.5, 163.2, 161.6, 158.7, 149.8, 131.0, 130.1, 125.3, 122.7, 119.2, 113.9, 108.4, 40.9, 34.5, 19.2, 12.8. Anal. calcd for C₁₆H₁₅ClFN₅O₂: C 52.83, H 4.16, N 19.25; found C 52.95, H 4.06, N 19.12.

1-甲基-3-乙基-4-氯-*N*-{[5-(3-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-1*H*-吡啶-5-甲酰胺(**9b**): 白色固体, 产率 50%。m.p. 135~137 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.19 (s, 1H, NH), 7.96~7.93 (m, 2H, ArH), 7.73~7.63 (m, 2H, ArH), 4.84 (d, *J*=6.0 Hz, 2H, CH₂), 3.89 (s, 3H, N-CH₃), 2.57 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.18 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.4, 163.2, 158.7, 149.8, 135.3, 132.1, 130.5, 130.1, 127.0, 125.1, 125.0, 108.4, 40.9, 34.5, 19.2, 12.8. Anal. calcd for C₁₆H₁₅-Cl₂N₅O₂: C 50.54, H 3.98, N 18.42; found C 50.67, H 3.86, N 18.29.

1-甲基-3-乙基-4-氯-*N*-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-1*H*-吡啶-5-甲酰胺(**9c**): 白色固体, 产率 55%。m.p. 156~158 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.21 (s, 1H, NH), 7.99 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 7.70 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, ArH), 4.82 (d, *J*=5.6 Hz, 2H, CH₂), 3.88 (s, 3H, N-CH₃), 2.55 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.17 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.7, 163.0, 158.7, 154.9, 149.8, 138.4, 130.1, 129.5, 128.3, 121.9, 108.4, 40.9, 34.5, 19.2, 12.8. Anal. calcd for C₁₆H₁₅-Cl₂N₅O₂: C 50.54, H 3.98, N 18.42; found C 50.45, H 4.06, N 18.31.

1-甲基-3-乙基-4-氯-*N*-{[5-(3-溴苯基)-1,3,4-噁二唑-

2-基]甲基}-1*H*-吡啶-5-甲酰胺(**9d**): 白色固体, 产率 47%。m.p. 135~136 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.20 (s, 1H, ArH), 7.99 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 7.68 (d, *J*=8.8 Hz, 1H, ArH), 7.43~7.37 (m, 1H, ArH), 4.96 (d, *J*=5.2 Hz, 2H, CH₂), 4.15 (s, 3H, NCH₃), 2.66 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.25 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.3, 163.3, 158.7, 149.8, 135.0, 130.7, 130.2, 129.9, 125.5, 125.3, 123.2, 108.4, 40.9, 34.6, 19.2, 12.8. Anal. calcd for C₁₆H₁₅BrClN₅O₂: C 45.25, H 3.56, N 16.49; found C 45.13, H 3.69, N 16.60.

1-甲基-3-乙基-4-氯-*N*-{[5-(3-三氟甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-1*H*-吡啶-5-甲酰胺(**9e**): 白色固体, 产率 45%。m.p. 125~127 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.29 (s, 1H, NH), 8.35 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, ArH), 8.27 (s, 1H, ArH), 8.09 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, ArH), 7.96~7.92 (m, 1H, ArH), 4.90 (d, *J*=5.6 Hz, 2H, CH₂), 3.94 (s, 3H, N-CH₃), 2.62 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.23 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.3, 163.4, 158.7, 149.8, 132.0, 131.7, 130.1, 129.9, 128.6, 124.3, 123.9, 122.1, 108.4, 40.9, 34.5, 19.2, 12.8. Anal. calcd for C₁₇H₁₅ClF₃N₅O₂: C 49.35, H 3.65, N 16.93; found C 49.48, H 3.74, N 16.81.

1-甲基-3-乙基-4-氯-*N*-{[5-(4-氰基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-1*H*-吡啶-5-甲酰胺(**9f**): 白色固体, 产率 51%。m.p. 175~177 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.20 (s, 1H, NH), 8.16~8.09 (m, 4H, ArH), 4.85 (d, *J*=5.6 Hz, 2H, CH₂), 3.89 (s, 3H, NCH₃), 2.57 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.18 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.0, 163.8, 158.7, 149.8, 132.9, 130.0, 127.5, 127.3, 117.8, 115.5, 108.4, 40.9, 34.5, 19.2, 12.8. Anal. calcd for C₁₇H₁₅ClN₆O₂: C 55.07, H 4.08, N 22.66; found: C 55.20, H 3.99, N 22.58.

1-甲基-3-乙基-4-氯-*N*-{[5-(4-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-1*H*-吡啶-5-甲酰胺(**9g**): 白色固体, 产率 58%。m.p. 144~146 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.21 (s, 1H, NH), 7.86 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.14 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 4.81 (d, *J*=5.6 Hz, 2H, CH₂), 3.87 (s, 3H, N-CH₃), 2.56 (q, *J*=8.0 Hz, 2H, CH₂), 2.40 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.17 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 165.7, 162.5, 158.6, 149.8, 142.6, 130.2, 129.8, 126.9, 120.6, 108.4, 40.8, 34.6, 21.7, 19.2, 12.8. Anal. calcd for C₁₇H₁₈ClN₅O₂: C 56.75, H 5.04, N 19.46; found C 56.62, H 5.15, N 19.59.

1-甲基-3-乙基-4-氯-*N*-{[5-(2,4-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-1*H*-吡啶-5-甲酰胺(**9h**): 白色固体, 产

率 50%. m.p. 150 ~ 152 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.20 (s, 1H, NH), 7.99~7.94 (m, 2H, ArH), 7.71~7.68 (m, 1H, ArH), 4.83 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, CH₂), 3.87 (s, 3H, NCH₃), 2.56 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, CH₂), 1.17 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 163.4, 163.2, 158.7, 149.8, 138.4, 134.0, 131.9, 131.2, 130.1, 127.7, 121.3, 108.4, 40.8, 34.6, 19.2, 12.8. Anal. calcd for C₁₆H₁₄Cl₃N₅O₂: C 46.34, H 3.40, N 16.89; found C 46.22, H 3.53, N 16.80.

1-甲基-3-乙基-4-氯-*N*-{[5-(3,5-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**9i**): 白色固体, 产率 48%. m.p. 173 ~ 175 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.21 (s, 1H, NH), 7.96 (s, 3H, ArH), 4.83 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, CH₂), 3.88 (s, 3H, N-CH₃), 2.57 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, CH₂), 1.18 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 163.6, 163.4, 158.7, 149.8, 136.1, 131.9, 130.0, 126.0, 125.2, 108.4, 40.9, 34.5, 19.2, 12.8. Anal. calcd for C₁₆H₁₄Cl₃N₅O₂: C 46.34, H 3.40, N 16.89; found C 46.45, H 3.28, N 16.80.

1-甲基-3-乙基-4-氯-*N*-{[5-(3-甲基-4-硝基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**9j**): 白色固体, 产率 43%. m.p. 145 ~ 147 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.20 (s, 1H, NH), 8.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 8.12 (s, 1H, ArH), 8.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 4.85 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, CH₂), 3.89 (s, 3H, N-CH₃), 2.61 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.57 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, CH₂), 1.18 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 163.8, 158.7, 150.9, 149.8, 134.7, 131.2, 130.0, 127.3, 125.6, 125.4, 108.4, 40.9, 34.5, 20.4, 19.2, 12.8. Anal. calcd for C₁₇H₁₇ClN₆O₄: C 50.44, H 4.23, N 20.76; found C 50.54, H 4.12, N 20.65.

1-甲基-3-正丙基-4-氯-*N*-{[5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**9k**): 白色固体, 产率 54%. m.p. 156 ~ 157 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.00~7.97 (m, 2H, ArH), 7.37 (s, 1H, NH), 7.20~7.11 (m, 2H, ArH), 4.88 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, CH₂), 4.08 (s, 3H, N-CH₃), 2.53 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH₂), 1.64~1.58 (m, 2H, CH₂), 0.90 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 165.2, 163.7, 162.7, 161.9, 157.6, 147.6, 129.0, 128.3, 118.7, 115.6, 115.4, 107.7, 39.9, 33.5, 26.6, 20.8, 12.8. Anal. calcd for C₁₇H₁₇ClFN₅O₂: C 54.04, H 4.54, N 18.54; found C 53.93, H 4.66, N 18.63.

1-甲基-3-正丙基-4-氯-*N*-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**9l**): 白色固体, 产率 60%. m.p. 134 ~ 135 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ :

7.98 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.50~7.45 (m, 3H, ArH and NH), 4.94 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, CH₂), 4.14 (s, 3H, N-CH₃), 2.59 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH₂), 1.70~1.64 (m, 2H, CH₂), 0.96 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.7, 163.0, 158.7, 148.6, 138.4, 130.1, 129.5, 128.3, 121.9, 108.8, 40.9, 34.5, 27.7, 21.9, 13.8. Anal. calcd for C₁₇H₁₇Cl₂N₅O₂: C 51.79, H 4.35, N 17.76; found: C 51.89, H 4.46, N 17.64.

1-甲基-3-(3-氟苯基)-4-氯-*N*-{[5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**9m**): 灰白色固体, 产率 42%. m.p. 145 ~ 147 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.08~8.04 (m, 2H, ArH), 7.65~7.50 (m, 3H, ArH and NH), 7.44~7.39 (m, 1H, ArH), 7.23~7.07 (m, 3H, ArH), 4.99 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, CH₂), 4.25 (s, 3H, N-CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 166.3, 164.8, 164.0, 163.7, 162.8, 161.6, 158.5, 145.2, 132.8, 131.7, 130.1, 129.3, 123.1, 119.8, 116.7, 115.7, 114.4, 107.8, 41.4, 34.7. Anal. calcd for C₂₀H₁₄ClF₂N₅O₂: C 55.89, H 3.28, N 16.29; found C 55.77, H 3.37, N 16.36.

1-甲基-3-(3-氟苯基)-4-氯-*N*-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**9n**): 白色固体, 产率 46%. m.p. 158 ~ 159 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.65~7.39 (m, 6H, ArH and NH), 7.12~7.07 (m, 1H, ArH), 4.99 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, CH₂), 4.25 (s, 3H, N-CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.8, 164.1, 162.9, 161.6, 158.5, 145.2, 138.4, 132.7, 131.6, 130.2, 129.6, 128.3, 123.2, 121.9, 115.7, 114.4, 107.8, 41.4, 34.7. Anal. calcd for C₂₀H₁₄Cl₂FN₅O₂: C 53.83, H 3.16, N 15.69; found C 53.72, H 3.25, N 15.58.

1-甲基-3-(4-氟苯基)-4-氯-*N*-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**9o**): 白色固体, 产率 49%. m.p. 200 ~ 201 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.01 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.84~7.80 (m, 2H, ArH), 7.55~7.51 (m, 3H, ArH and NH), 7.19~7.14 (m, 2H, ArH), 5.01 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, CH₂), 4.26 (s, 3H, N-CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.8, 164.2, 162.9, 161.7, 158.5, 145.6, 138.4, 131.4, 129.6, 129.5, 129.4, 128.3, 126.8, 121.9, 115.7, 115.5, 107.5, 41.4, 34.7. Anal. calcd for C₂₀H₁₄Cl₂FN₅O₂: C 53.83, H 3.16, N 15.69; found C 53.95, H 3.07, N 15.80.

1-甲基-3-(4-氯苯基)-4-氯-*N*-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**9p**): 灰白色固体, 产率 52%. m.p. 223 ~ 224 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.00 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.78 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.51~7.42 (m, 5H, ArH and NH), 4.98 (d,

$J=5.6$ Hz, 2H, CH₂), 4.24 (s, 3H, N-CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.9, 163.4, 159.7, 148.7, 138.6, 135.5, 133.9, 130.9, 129.6, 129.0, 128.3, 126.8, 121.7, 103.9, 39.6, 34.6. Anal. calcd for C₂₀H₁₄Cl₃N₅O₂: C 51.91, H 3.05, N 15.14; found C 51.80, H 3.13, N 15.05.

1-甲基-3-(2,4-二氟苯基)-4-氯-N-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**9q**): 白色固体, 产率 43%. m.p. 157~158 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.51~7.46 (m, 4H, ArH and NH), 7.01~6.92 (m, 2H, ArH), 4.98 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, CH₂), 4.26 (s, 3H, N-CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.8, 162.9, 158.4, 142.5, 138.4, 132.4, 132.3, 131.1, 129.6, 128.3, 121.9, 114.8, 111.8, 111.6, 109.8, 104.6, 41.5, 34.7. Anal. calcd for C₂₀H₁₃Cl₂F₂N₅O₂: C 51.74, H 2.82, N 15.09; found C 51.65, H 2.93, N 15.21.

3.5 生物活性测试

杀虫试验方法分别如下: 对于化合物, 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粘虫(*Oriental armyworm*)、蚜虫(*Aphis medicaginis*)和褐飞虱(*Nilaparvata lugens*). 对照药剂分别为啉虫丙醚(Pyridalyl)和吡虫啉(Imidacloprid). 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.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **9a~9q** 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] Li, Y.; Zhang, H. Q.; Liu, J.; Yang, X. P.; Liu, Z. J. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 3636.
- [2] Dai, H.; Zhuang, H. Y.; Shi, L.; Li, G.; Zhang, H. J.; Fang, Y.; Dai, B. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 2399 (in Chinese). (戴红, 庄辉阳, 施磊, 李刚, 张海军, 方源, 戴宝江, 有机化学, **2015**, *35*, 2399.)
- [3] Dai, H.; Li, H.; Jin, Z. C.; Liu, W. Y.; Xiao, Y.; He, H. B.; Wang, Q. M.; Shi, Y. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 185 (in Chinese).
- [4] 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.
- [5] Zheng, J.; Chen, Y.; Wu, K. L.; Ran, C. L.; Xu, Y.; Song, M. P. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1536 (in Chinese). (郑娟, 陈雨, 吴孔丽, 冉春玲, 徐琰, 宋毛平, 有机化学, **2013**, *33*, 1536.)
- [6] Huang, Q. C.; Qian, X. H.; Song, G. H.; Cao, S. *Pest Manage. Sci.* **2003**, *59*, 933.
- [7] Wang, B. L.; Li, Z. M.; Li, Y. H.; Wang, S. H. *Chem. J. Chin. Univ.* **2008**, *29*, 90 (in Chinese). (王宝雷, 李正名, 李永红, 王素华, 高等学校化学学报, **2008**, *29*, 90.)
- [8] Ruan, L. L.; Fan, R. J.; Liu, X. H.; Chen, J.; Weng, J. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 1166 (in Chinese). (阮铃莉, 范人杰, 刘幸海, 陈杰, 翁建全, 有机化学, **2015**, *35*, 1166.)
- [9] Formaggio, A. S. N.; Tonin, L. T. D.; Foglio, M. A.; Madjarof, C.; Carvalho, J. E. D.; Costa, W. F. D.; Cardoso, F. P.; Sarragiotto, M. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9660.
- [10] Zheng, X. M.; Zhong, L.; Wang, Y. L.; Chen, W. D.; Huang, Q. C.; Liu, C. X.; Song, G. H. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 163.
- [11] Shi, Y. J.; Li, Y.; Fang, Y.; Chen, J.; Ye, L. Y.; Ge, S. S.; Dai, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 2472 (in Chinese). (石玉军, 李阳, 方源, 陈佳, 叶林玉, 葛书山, 戴红, 有机化学, **2016**, *36*, 2472.)
- [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] Hamaguchi, H.; Kajihara, O.; Katoh, M. *J. Pestic. Sci.* **1995**, *20*, 173.
- [14] Motoba, K.; Nishizawa, H.; Suzuki, T.; Hamaguchi, H.; Uchida, M.; Funayama, S. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2000**, *67*, 73.
- [15] 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.
- [16] Lahm, G. P.; Selby, T. P.; Freudenberger, J. H.; Stevenson, T. M.; Myers, B. J.; Seburyamo, G.; Smith, B. K.; Flexner, L.; Clark, C. E.; Cordova, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4898.
- [17] Gu, B. Q.; Zhu, W. Q.; Fan, W. Z.; Qian, H.; Liu, J. M.; Zhang, A. Q.; Shen, R. X. *Mod. Agrochem.* **2002**, *1*, 9 (in Chinese). (顾保权, 朱伟清, 范文政, 钱虹, 刘建梅, 张爱庆, 沈荣仙, 现代农药, **2002**, *1*, 9.)
- [18] Fan, W. Z.; Gu, B. Q.; Zhu, W. Q.; Zhang, Y. B. *Mod. Agrochem.* **2005**, *4*, 9 (in Chinese). (范文政, 顾保权, 朱伟清, 张一宾, 现代农药, **2005**, *4*, 9.)
- [19] Wang, Z. J.; Liu, B.; Li, Y. H.; Zhao, W. G. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 317 (in Chinese). (王振军, 刘斌, 李永红, 赵卫光, 有机化学, **2011**, *31*, 317.)
- [20] Dai, H.; Liu, J. B.; Miao, W. K.; Wu, S. S.; Zhang, X.; Wang, T. T.; Fang, J. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1943 (in Chinese). (戴红, 刘建兵, 苗文科, 吴珊珊, 张欣, 王婷婷, 方建新, 有机化学, **2011**, *31*, 1943.)
- [21] Wang, H. S.; Zhao, W. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1822 (in Chinese). (王宏社, 赵卫星, 有机化学, **2013**, *33*, 1822.)
- [22] Sheng, G. Z.; Zhang, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 2271 (in Chinese). (盛国柱, 张炜, 有机化学, **2013**, *33*, 2271.)
- [23] Wei, F.; Zhao, B. X.; Huang, B.; Zhang, L.; Sun, C. H.; Dong, W. L.; Shin, D. S.; Miao, J. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6342.
- [24] Song, H. J.; Liu, Y. X.; Xiong, L. X.; Li, Y. Q.; Yang, N.; Wang, Q. M. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 8730.

(Zhao, C.)