N-(2-(5-(3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氯-6-甲基苯基)酰胺类新化合物的合成及生物活性

张 燕 尚俊峰 李 欢 刘 航

宋海斌 王宝雷* 李正名*

(南开大学化学学院 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

摘要 以 *N*-吡啶基吡唑甲酸和 2-氨基-3-甲基苯甲酸为起始原料, 经由亲核加成、环化和酰化等多步反应合成了一系列结构新颖的 *N*-(2-(5-(3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氯-6-甲基苯基)酰胺类化合物。测试了所合成化合物的杀虫及抑菌活性, 结果表明, 新化合物大多化合物在 $200 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度下对东方粘虫(*Mythimna separata* Walker)具有一定的杀虫活性, 尤其是 *N*-(2-(5-(3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氯-6-甲基苯基)乙酰胺(**8a**)和 *N*-(2-(5-(3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氯-6-甲基苯基)-3-氯-2,2-二甲基丙酰胺(**8e**)致死率可达 70%; 部分化合物在 $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度下对油菜菌核病菌的抑菌活性相对较好(54.5%~63.6%), 优于 triadimefon 和 chlorantraniliprole; 部分化合物如 *N*-(2-(5-(3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氯-6-甲基苯基)-3,3-二甲基丁酰胺(**8f**)和 *N*-(2-(5-(3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氯-6-甲基苯基)-4-氟苯甲酰胺(**8h**)对苹果轮纹病菌具有中等抑菌活性。值得注意的是, 化合物 **8e** 的杀粘虫活性和对油菜菌核病菌的抑菌活性都较为突出, 可用作新农药创制研究的新型参考结构。

关键词 *N*-吡啶基吡唑衍生物; 1,3,4-噁二唑; 合成; 杀虫活性; 抑菌活性

Synthesis and Biological Activities of Novel *N*-(2-(5-(3-Bromo-1-(3-chloropyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-chloro-6-methylphenyl) Amides

Zhang, Yan Shang, Junfeng Li, Huan Liu, Hang Song, Haibin

Wang, Baolei* Li, Zhengming*

(State Key Laboratory of Elemento-organic Chemistry, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract A series of novel aromatic amide compounds with *N*-pyridylpyrazole and 1,3,4-oxadiazole heterocyclic motifs were successfully synthesized with *N*-pyridylpyrazole carboxylic acid and 2-amino-3-methylbenzoic acid as the starting materials, via multi-step reactions of nucleophilic addition, cyclization, acylation, etc. The preliminary bioassay tests indicated that most of these compounds have apparent insecticidal activities, among which compounds *N*-(2-(5-(3-bromo-1-(3-chloropyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-chloro-6-methylphenyl)acetamide (**8a**) and *N*-(2-(5-(3-bromo-1-(3-chloropyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-chloro-6-methylphenyl)-3-chloro-2,2-dimethylpropanamide (**8e**) possessed a mortality rate of 70% towards *Mythimna separata* Walker at the concentration of $200 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$. Some of the compounds exhibited good fungicidal activities at $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ against *Sclerotinia sclerotiorum* with the growth inhibitory rates of 54.5%~63.6%, which is more effective than the controls of triadimefon and chlorantraniliprole. Several compounds such as *N*-(2-(5-(3-bromo-1-(3-chloropyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-chloro-6-methylphenyl)pivalamide (**8f**) and *N*-(2-(5-(3-bromo-1-(3-chloropyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-chloro-6-methylphenyl)-4-fluorobenzamide (**8h**) showed moderate fungicidal activity against *Physalospora piricola*. It is worth noting that compound **8e**, which

* Corresponding authors. E-mail: nkwb1@nankai.edu.cn; nkzml@vip.163.com

Received August 16, 2019; revised October 9, 2019; published online November 7, 2019.

Project supported by the Natural Science Foundation of Tianjin City (No. 17JCYBJC19900), the National Natural Science Foundation of China (No. 21772103) and the National Key Research and Development Program of China (Nos. 2017YFD0200505, 2018YFD0200100).

天津市自然科学基金(No. 17JCYBJC19900)、国家自然科学基金(No. 21772103)和国家重点研发计划(Nos. 2017YFD0200505, 2018YFD0200100)资助项目。

has favorable insecticidal and fungicidal activities towards *Mythimna separata* Walker and *Sclerotinia sclerotiorum* respectively, could be used as novel reference structure for new agrochemical innovations.

Keywords *N*-pyridylpyrazole derivatives; 1,3,4-oxadiazole; synthesis; insecticidal activity; fungicidal activity

在长期的生产实践过程中, 农药的使用在解决粮食问题上发挥着至关重要的作用, 尤其是化学农药, 在农业病虫害综合防治中具有廉价、使用方便以及效果显著等优点, 因而备受瞩目^[1~3]. 但近年来, 随着人们对环境保护认识的日益加深, 一些传统农药由于高毒、生态污染及易产生抗性等问题而陆续遭到禁用, 因此具有高效、低毒和对环境友好等特点的新型绿色农药的研发是新农药创制的必然趋势^[4,5].

邻甲酰氨基苯甲酰胺类化合物, 如氯虫苯甲酰胺(chlorantraniliprole, **A**) (Scheme 1)是由杜邦公司开发的作用于昆虫鱼尼丁受体的一类新型杀虫剂, 对鳞翅目等类害虫有突出的防效, 并且与市场上其它杀虫剂无交互抗性, 同时对有益昆虫和哺乳动物毒性低, 因而备受关注^[6,7]. 该类杀虫剂自报道以来, 其结构修饰和杀虫活性的研究迅速成为农药化学领域新的热点之一, 而大部分研究主要集中在吡啶连吡唑杂环^[8,9]和苯环^[10,11]部分的改造. 近期, 我们对此类活性结构中研究较少的、连接苯环和吡唑环之间的酰胺桥键进行了结构修饰和改造, 获得了一些新的发现. 例如, 当将酰胺桥键换为酰基硫脲桥键时, 得到的新吡唑酰基硫脲类衍生物对鳞翅目害虫表现出优异的杀虫活性, 甚至个别化合物对小菜蛾的活性超过了对照药 chlorantraniliprole^[12,13]; 而将酰胺桥键改造为酰肼桥、 β -内酰胺桥、 α -氨基磷酸酯桥以及苯并三嗪亚胺桥等, 得到的新结构对花生褐斑病菌、苹果轮纹病菌、番茄早疫病菌和小麦赤霉病菌等具有优良的抑菌活性^[4,14~16], 这在吡啶连吡唑类衍生物的研究中不多见. 受前期研究结果的启发, 我们试图对此类母体结构的酰胺键继续修饰改造, 根据活性片段拼接等药物设计原理, 引入其它活性结构片段, 合成新结构类型的化合物, 评价其杀虫及抑菌活性, 并研究构效关系.

杂环化合物在农药研究和开发中占有举足轻重的地位, 据统计, 在近 20 年进入市场的农药中, 约 70%含有至少一个杂环^[17~19]. 其中 1,3,4-噁二唑杂环作为五元含氧氮杂环的典型代表, 具有杀虫^[20]、除草^[21]和抑菌^[21,22]等生物活性, 常作为增效团被引入到农药分子结构中, 进而改善化合物的生物活性. 一些杂环农药分子, 例如噁虫酮(metoxadiazone)和恶草酮(oxadiazon)等结构中即含有 1,3,4-噁二唑活性片段.

据此, 本工作以邻甲酰氨基苯甲酰胺类杀虫剂为参考结构, 运用活性片段拼接原理对其酰胺键改造, 引入农药活性片段 1,3,4-噁二唑基团, 设计合成了一系列结构新颖的 *N*-(2-(5-(3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-

基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氯-6-甲基苯基)酰胺类化合物 (Scheme 1), 并测试了目标化合物的杀虫及抑菌活性, 探索其构效关系, 为邻甲酰氨基苯甲酰胺类以及吡啶连吡唑类杂环衍生物的研究提供参考. 其中, 除测试了 chlorantraniliprole 杀虫活性外, 还测试了其部分植物病菌的抑制活性, 作为构效研究的对照.

图式 1 目标化合物 **8a~8l** 的设计
Scheme 1 Design of the title compounds **8a~8l**

1 结果与讨论

1.1 化合物的合成

参照文献[4, 23, 24]方法, 按照 Scheme 2 所示合成路线, 以 2-氨基-3-甲基苯甲酸(**1**)为原料, 先进行卤代得到中间体 **2**, 再与三光气在四氢呋喃(THF)中回流反应制得苯并噁嗪二酮**3**. **3**与水合肼进一步在乙醇中直接发生亲核反应, 即可顺利获得开环产物 2-氨基-5-氯-3-甲基苯甲酰肼(**4**).

图式 2 中间体 **4** 的合成路线
Scheme 2 Synthetic route of the intermediate **4**

如 Scheme 3 所示, 在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)催化下, 吡唑羧酸 **5** 在二氯甲烷中与草酰氯反应制备出相应酰氯中间体, 再以三乙胺作缚酸剂与酰肼中间体 **4** 反应得到亲核取代产物双酰肼中间体 **6**. 由于反应物 **4** 结构

中存在酰肼部分(CONHNH_2)和芳胺部分(ArNH_2)两个 NH_2 亲核基团,前者活性高于后者.为进一步减少副反应的发生,制备时采用低温($-5\sim 5\text{ }^\circ\text{C}$)下滴加酰氯,再逐渐升至室温,这样即可高收率地得到双酰肼中间体 **6**,与文献[4]中所述一致.中间体 **6** 在 POCl_3 中回流,发生脱水环化反应得到含有 1,3,4-噁二唑杂环桥的苯胺中间体 **7**.中间体 **7** 再与相应的脂肪或芳香酰氯在 4-二甲氨基吡啶(DMAP)作缚酸剂的条件下发生酰化反应,即得酰胺目标产物 **8a~8l**.从苯胺类中间体 **7** 结构可知,由于 $p-\pi$ 共轭效应, NH_2 中 N 原子因向苯环上转移电子而电子云密度降低,从而亲核性较弱.同时, NH_2 的 2-和 6-位两个邻位均有取代基,尤其是 2-位含有噁二唑环大取代基,在对酰氯 $\text{C}(=\text{O})$ 发生亲核进攻时必然存在较大的空间阻碍作用,因此由反应结果来看,文中这类反应产率普遍中等甚至偏低($35\%\sim 73\%$).此外,由于空间位阻和电子效应的共同影响,当 R^1 为芳基时,该反应需在加热回流条件下才能顺利进行.

图式 3 目标化合物 **8a~8l** 的合成路线

Scheme 3 Synthetic route of the title compounds **8a~8l**

1.2 化合物的波谱分析

目标化合物 **8a~8l** 的 ^1H NMR 中,典型的质子共振峰体现在酰胺键部分(NHCO),其化学位移在 δ 8.82~10.07 处,与中间体 **7** 的 NH_2 质子化学位移(δ 5.84)相比,由于相邻羰基的吸电子效应导致其明显向低场移动.同时, R^1 取代基为芳基时质子吸收峰的化学位移(δ 9.45~

9.78)明显高于其为烷基时质子吸收峰的化学位移(δ 8.82~9.30,由于三氯甲基的强吸电子作用导致 **8c** 的相应情况除外,其 δ 在 10.07 处). **8a~8l** 吡唑环上的质子吸收峰的化学位移($\delta \approx 7.26$)略高于中间体 **7** 相应的化学位移(δ 7.13),即向低场位移动;并且 **8a~8l** 中 R^1 取代基为烷基时质子吸收峰的化学位移(δ 7.25~7.26)高于其为芳基的位移(δ 7.10~7.19),可能是由于芳环的屏蔽效应所致.此外,在 **8a~8l** 的 ^{13}C NMR 中羰基碳的化学位移出现在 δ 161.8~173.6.

1.3 化合物的单晶结构分析

代表目标化合物 **8e** (CCDC: 1938818, $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrCl}_3\text{N}_6\text{O}_2$; $M_r = 584.68$) 的结构通过单晶 X 射线衍射进一步得以确证.从单晶结构图可以看出(图 1),噁二唑环中的氮原子[N(5)]与酰胺基团中的氢原子[H(6)]之间存在着分子内氢键的相互作用,形成了一个六元螯合环,也进一步映证了此类结构中 NH 质子在 ^1H NMR 中处于较低场,具有较大化学位移的事实.此外,1,3,4-噁二唑环与苯环的二面角为 $4.358(97)^\circ$,与吡唑环的二面角则为 $2.009(149)^\circ$,同时苯环和吡唑环拥有着 $3.863(107)^\circ$ 的夹角,表明三个芳香(杂)环,即噁二唑环、苯环和吡唑环几乎共平面.然而拥有着 $71.766(133)^\circ$ 二面角的吡唑环与吡啶环则趋于垂直.

图 1 化合物 **8e** 的晶体结构

Figure 1 Single crystal structure of compound **8e**

1.4 生物活性及构效关系分析

表 1 列出了化合物 **7** 和 **8a~8l** 对粘虫及 6 种植物病原真菌的生物活性.结果表明化合物在 $200\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 测试浓度下对东方粘虫大多表现出一定的杀虫活性,最好的化合物 **8a** 和 **8e** 的致死率为 70%,低于对照药 chlorantraniliprole.由构效关系分析可知,大部分目标化合物的杀虫活性($20\%\sim 70\%$)高于中间体 **7** (10%),因此推测苯环上酰胺键的存在是杀虫活性保持的关键.就目标化合物 **8a~8l** 整体而言, R^1 为烷基的杀虫活性略优于其为芳基.邻甲酰氨基苯甲酰胺类化合物如 chlorantraniliprole

表 1 中间体 7 和目标化合物 8a~8l 的生物活性
Table 1 Biological activities of the intermediate 7 and the title compounds 8a~8l

Compd.	致死率 ^a /%	抑制率 ^b /%					
		油菜菌核病菌	黄瓜灰霉病菌	水稻纹枯病菌	黄瓜枯萎病菌	苹果轮纹病菌	小麦纹枯病菌
7	10	36.4	21.4	32.1	18.2	54.5	27.8
8a	70	9.1	7.1	25.0	9.1	18.2	33.3
8b	40	45.5	7.1	14.3	13.6	22.7	11.1
8c	20	54.5	14.3	23.2	13.6	36.4	5.6
8d	40	18.2	7.1	26.8	13.6	18.2	5.6
8e	70	63.6	7.1	17.9	4.5	27.3	38.9
8f	0	54.5	7.1	25.0	13.6	40.9	33.3
8g	50	27.3	21.4	17.9	4.5	13.6	11.1
8h	0	45.5	21.4	32.1	22.7	40.9	38.9
8i	10	63.6	21.4	16.1	4.5	4.5	22.2
8j	0	45.5	21.4	12.5	13.6	18.2	5.6
8k	30	45.5	14.3	17.9	4.5	13.6	16.7
8l	20	54.5	21.4	12.5	4.5	18.2	16.7
B-1 ^c	100	53.0	NT	NT	14.3	5.9	77.2
B-2 ^d	NT ^f	21.2	45.8	61.1	70.3	84.3	100.0
B-3 ^e	NT	96.2	12.5	55.6	59.5	77.1	79.1

^a c=200 mg·L⁻¹, mortality rate towards *Mythimna separata*; ^b c=50 mg·L⁻¹; ^c B-1: chlorantraniliprole; ^d B-2: triadimefon; ^e B-3: azoxystrobin; ^f NT=not testing.

是作用于昆虫鱼尼丁受体的高效杀虫剂, 由本工作进行的结构改造结果来看, 酰胺桥键对杀虫活性的保持起着较为关键的作用, 很可能通过其氢键供体[C(=O)N—H]和受体与其靶标鱼尼丁受体发生相互作用, 而将其替换为 1,3,4-噁二唑基团则缺少了相应的氢键供体, 并且基团的体积也有所增加, 这些均可能导致目标化合物与靶标受体结合受阻, 从而未表现出突出的杀虫活性。

部分化合物在 50 mg·L⁻¹ 浓度下对油菜菌核病菌的抑菌活性相对较好, 大部分在 45.5%~63.6% 之间, 高于对照药三唑酮(triadimefon)的活性, 部分化合物活性也优于参照母体结构 chlorantraniliprole (53.0%), 但不如噁菌酯(azoxystrobin). 其中化合物 8e 和 8i 活性最好, 抑制率达 63.6%. 此外, 化合物对黄瓜灰霉病菌、水稻纹枯病菌、黄瓜枯萎病菌和小麦纹枯病菌的抑菌活性表现一般. 化合物 7、8f 和 8h 对苹果轮纹病菌分别具有 54.5%、40.9% 和 40.9% 的中等抑菌活性, 而 chlorantraniliprole 对苹果轮纹病菌未表现出明显的抑菌活性. 进一步构效关系分析可知, 目标化合物对油菜菌核病菌的抑制活性表现如下: 当 R¹ 为烷基取代基时, 带有吸电子基的化合物[如 CH₂Cl (8b, 45.5%) 和 CCl₃ (8c, 54.5%)]抑菌活性优于带有给电子基的化合物[如 CH₃ (8a, 9.1%) 和 CH₂CH₃ (8d, 18.2%)], 并带有较大体积基团的化合物更有利于抑菌活性的提高[例如 CCl₃ (8c, 54.5%), C(CH₃)₂CH₂Cl (8e, 63.6%) 和 CH₂C(CH₃)₃ (8f, 54.5%)]; 当 R¹ 为芳基取代基时, 相应化合物整体抑菌活性相对较好, 且苯环上含有取代基的化合物抑菌活性(8h~8l,

45.5%~63.6%)明显优于苯环上不含取代基的情况(8g, 27.3%). 值得注意的是, 化合物 8e 的杀虫活性(70%)和对油菜菌核病菌的抑制活性(63.6%)在同系列化合物中皆表现得较为突出, 值得进一步深入研究.

2 结论

以 *N*-吡啶基吡唑甲酸和 2-氨基-3-甲基苯甲酸等化合物为起始原料, 经由亲核加成及环化等多步反应合成了一系列结构新颖的含 1,3,4-噁二唑环桥和酰胺基团的吡啶基吡唑杂环衍生物. 通过熔点、¹H NMR、¹³C NMR、元素分析(或 HRMS)以及 X 射线单晶结构对新化合物进行了结构确认和表征, 并测试了目标化合物的生物活性. 结果表明该系列化合物具有一定的杀虫活性, 对油菜菌核病菌的抑菌效果较为明显, 部分化合物优于对照药 triadimefon 和 chlorantraniliprole, 为后续此类型化合物的深入研究提供了参考信息.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

X-4 型数字显示显微熔点仪; Bruker Avance 400 型核磁共振仪(以 TMS 为内标); Elementar Vario EL III 型元素分析仪; Varian 7.0T FTMS 型傅立叶变换高分辨质谱仪; Bruker SMART 1000 CCD diffractometer 型单晶衍射仪. 所用试剂均为国产分析纯, 使用前未经处理.

3.2 实验方法

3.2.1 2-氨基-5-氯-3-甲基苯甲酰肼(4)的合成

2-氨基-5-氯-3-甲基苯甲酰肼(4)按照文献[4, 23, 24]合成。白色固体, 产率 70%, m.p. 124~125 °C (lit.^[24] 121~122 °C)。

3.2.2 *N'*-(2-氨基-5-氯-3-甲基苯甲酰基)-3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲酰肼(6)的合成

N'-(2-氨基-5-氯-3-甲基苯甲酰基)-3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲酰肼(6)的合成按照文献[25]合成。浅黄色固体, 产率 42%, m.p. 95~96 °C (lit.^[25] 91~93 °C)。

3.2.3 2-(5-(3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氯-6-甲基苯胺(7)的合成

向 50 mL 圆底烧瓶中加入中间体 6 (5 mmol)和 20 mL 三氯氧磷, 磁力搅拌使固体溶解, 缓慢升温至回流状态, 反应 7 h。待体系冷却至室温, 减压浓缩, 残余物倒入冰水中, 充分搅拌以淬灭残余的三氯氧磷, 混合物用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 再经饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 除掉溶剂后残余物用石油醚-乙酸乙酯柱层析纯化, 得 2-(5-(3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氯-6-甲基苯胺(7), 黄色固体, 产率 78%, m.p. 203~204 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.57 (d, *J*=3.5 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.00 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.55 (dd, *J*=8.0, 3.5 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.23 (s, 1H, ArH), 7.18 (s, 1H, Ar), 7.13 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.84 (s, 2H, NH₂), 2.18 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 163.7, 153.7, 148.2, 147.4, 144.4, 139.6, 133.5, 130.2, 129.7, 129.0, 126.8, 125.0, 124.6, 120.9, 112.1, 104.9, 17.5; HRMS calcd for C₁₇H₁₂BrCl₂N₆O [M+H]⁺ 486.9452, found 486.9450。

3.2.4 目标化合物 8a~8l 的合成

向 50 mL 圆底烧瓶中加入中间体 7 (0.7 mmol)、DMAP (0.8 mmol)和 20 mL 二氯甲烷, 搅拌使固体溶解。在冰浴冷却下向混合物中缓慢滴加相应的酰氯(0.7 mmol), 滴加完毕后, 混合物于室温搅拌条件下(合成 8g~8l 时采用回流)进行反应, 约 3 h 完成(TLC 监测)。将反应体系减压旋蒸除去溶剂, 残余物加水混合, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 除掉溶剂后残余物用石油醚-乙酸乙酯柱层析纯化得目标化合物 8a~8l。

N-(2-(5-(3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氯-6-甲基苯基)乙酰胺(8a): 白色固体, 产率 73%, m.p. 253~254 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.82 (s, 1H, NH), 8.58 (d, *J*=4.7 Hz, 1H,

Pyridyl-H), 8.02 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.57 (dd, *J*=8.1, 4.7 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.41 (s, 1H, ArH), 7.31 (s, 1H, ArH), 7.26 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.23 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 169.0, 162.5, 154.9, 148.1, 147.4, 139.7, 139.3, 134.6, 134.1, 131.8, 129.7, 129.6, 129.1, 126.8, 125.3, 118.1, 112.6, 24.0, 19.4. Anal. calcd for C₁₉H₁₄BrCl₂N₆O₂: C 44.91, H 2.58, N 16.54; found C 44.93, H 2.61, N 16.31。

N-(2-(5-(3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氯-6-甲基苯基)-2-氯乙酰胺(8b): 白色固体, 产率 59%, m.p. 194~195 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.30 (s, 1H, NH), 8.57 (d, *J*=4.7 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.02 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.56 (dd, *J*=8.0, 4.7 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.44 (s, 1H, ArH), 7.33 (s, 1H, ArH), 7.26 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 4.20 (s, 2H, CH₂), 2.31 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 165.0, 162.1, 155.0, 148.0, 147.4, 139.7, 139.3, 134.5, 132.8, 132.5, 129.8, 129.6, 129.1, 126.8, 125.7, 119.2, 112.6, 42.9, 19.1; HRMS calcd for C₁₉H₁₃BrCl₃N₆O₂ [M+H]⁺ 540.9347, found 540.9349。

N-(2-(5-(3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氯-6-甲基苯基)-2,2,2-三氯乙酰胺(8c): 白色固体, 产率 69%, m.p. 241~242 °C。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.07 (s, 1H, NH), 8.56 (d, *J*=3.6 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.02 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.58 (dd, *J*=7.8, 3.6 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.46 (s, 1H, ArH), 7.31 (s, 1H, ArH), 7.26 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 2.33 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 161.8, 160.0, 155.2, 148.0, 147.4, 139.8, 139.0, 134.8, 133.1, 131.7, 129.6, 129.1, 126.8, 125.6, 118.8, 112.7, 92.3, 18.7. Anal. calcd for C₁₉H₁₀BrCl₅N₆O₂: C 37.44, H 1.82, N 13.53; found C 37.32, H 1.65, N 13.74。

N-(2-(5-(3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氯-6-甲基苯基)丙酰胺(8d): 棕色固体, 产率 61%, m.p. 208~209 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.84 (s, 1H, NH), 8.57 (d, *J*=4.6 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.02 (dd, *J*=8.1 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.56 (dd, *J*=8.1, 4.6 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.41 (s, 1H, ArH), 7.28 (s, 1H, ArH), 7.25 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 2.49 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H, CH₂), 1.23 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 172.6, 162.6, 154.9, 148.1, 147.4, 139.7, 139.2, 134.6, 134.2, 131.6, 129.8, 129.6, 129.1, 126.8, 125.2, 118.0, 112.6, 30.3, 19.4, 9.6; HRMS calcd for C₂₀H₁₆BrCl₂N₆O₂ [M+H]⁺ 520.9887, found 520.9895。

N-(2-(5-(3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氯-6-甲基苯基)-3-氯-2,2-二甲基丙酰胺(**8e**): 白色固体, 产率 46%. m.p. 198~199 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.08 (s, 1H, NH), 8.57 (d, *J*=4.7 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.02 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.56 (dd, *J*=8.1, 4.7 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.41 (s, 1H, ArH), 7.26 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 7.19 (s, 1H, ArH), 3.69 (s, 2H, CH₂), 2.28 (s, 3H, CH₃), 1.44 (s, 6H, 2CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 173.6, 162.4, 154.9, 148.0, 147.4, 139.7, 139.5, 134.5, 133.9, 131.8, 129.8, 129.5, 129.1, 126.7, 125.2, 118.1, 112.6, 52.7, 45.3, 23.5, 19.4. Anal. calcd for C₂₂H₁₈BrCl₃N₆O₂: C 45.23, H 3.34, N 14.67; found C 45.19, H 3.10, N 14.37.

N-(2-(5-(3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氯-6-甲基苯基)-3,3-二甲基丁酰胺(**8f**): 白色固体, 产率 50%. m.p. 219~220 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.91 (s, 1H, NH), 8.58 (d, *J*=4.7 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.02 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.57 (dd, *J*=8.1, 4.7 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.41 (s, 1H, ArH), 7.27 (s, 1H, ArH), 7.26 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 2.33~2.30 (m, 5H, CH₂+CH₃), 1.08 (s, 9H, 3CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 170.4, 162.6, 154.9, 148.1, 147.4, 139.7, 139.0, 134.6, 134.4, 131.5, 129.8, 129.6, 129.1, 126.8, 125.2, 117.8, 112.7, 51.0, 31.3, 29.9, 19.9. Anal. calcd for C₂₃H₂₂BrCl₂N₆O₂: C 49.27, H 3.98, N 14.84; found C 48.96, H 3.75, N 14.89.

N-(2-(5-(3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氯-6-甲基苯基)-苯甲酰胺(**8g**): 白色固体, 产率 63%. m.p. 265~267 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.77 (s, 1H, NH), 8.56 (d, *J*=4.7 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.03~7.99 (m, 3H, Pyridyl-H+ArH), 7.59~7.47 (m, 5H, Pyridyl-H+ArH), 7.31 (d, *J*=2.3 Hz, 1H, ArH), 7.19 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 2.36 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 165.5, 162.7, 154.9, 148.1, 147.5, 139.8, 139.1, 134.8, 134.4, 133.6, 132.4, 131.6, 129.7, 129.5, 129.2, 128.8, 127.8, 126.7, 125.3, 117.8, 112.6, 19.6; HRMS calcd for C₂₄H₁₆BrCl₂N₆O₂ [M+H]⁺ 570.9874, found 570.9874.

N-(2-(5-(3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氯-6-甲基苯基)-4-氟苯甲酰胺(**8h**): 白色固体, 产率 40%. m.p. 234~235 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.76 (s, 1H, NH), 8.55 (d, *J*=4.7 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.05~7.99 (m, 3H, Pyridyl-H+ArH), 7.55 (dd, *J*=8.1, 4.7 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.46 (s, 1H, ArH), 7.30 (s, 1H, ArH), 7.19~7.16 (m, 3H, Pyrazolyl-

H+ArH), 2.35 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 164.4, 162.6, 154.9, 148.0, 148.0, 147.4, 139.8, 134.8, 134.3, 131.7, 130.3 (d, *J*=9.1 Hz, F—C), 129.8, 129.7, 129.5, 126.8, 125.3, 117.7, 116.1, 115.8, 112.6, 100.0, 19.6; HRMS calcd for C₂₄H₁₇BrCl₂FN₆O₂ [M+H]⁺ 586.9793, found 586.9801.

N-(2-(5-(3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氯-6-甲基苯基)-4-氯苯甲酰胺(**8i**): 白色固体, 产率 35%. m.p. 229~230 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.78 (s, 1H, NH), 8.56 (d, *J*=4.7 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.04 (s, 1H, ArH), 7.98~7.95 (m, 2H, Pyridyl-H+ArH), 7.56 (dd, *J*=8.1, 4.7 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.48 (s, 1H, ArH), 7.47~7.45 (m, 2H, ArH), 7.31 (d, *J*=2.3 Hz, 1H, ArH), 7.21 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 2.35 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 164.4, 162.6, 154.9, 148.0, 147.4, 139.8, 139.0, 138.7, 137.6, 134.8, 134.2, 132.1, 131.8, 129.7, 129.6, 129.3, 129.1, 126.8, 125.3, 117.8, 112.7, 19.6; Anal. calcd for C₂₄H₁₅BrCl₃N₆O₂: C 47.48, H 2.54, N 13.68; found C 47.67, H 2.33, N 13.90.

N-(2-(5-(3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氯-6-甲基苯基)-4-甲基苯甲酰胺(**8j**): 白色固体, 产率 54%. m.p. 255~256 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.72 (s, 1H, NH), 8.55 (d, *J*=4.7 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.99 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.90 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, ArH×2), 7.54 (dd, *J*=8.1, 4.7 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.45 (s, 1H, ArH), 7.30 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, ArH×2), 7.28 (s, 1H, ArH), 7.15 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.34 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 165.4, 162.6, 154.8, 148.0, 147.4, 143.0, 139.7, 139.0, 134.7, 134.5, 131.5, 130.8, 130.0, 129.6, 129.5, 129.1, 127.9, 126.7, 125.3, 117.8, 112.6, 21.6, 19.6; HRMS calcd for C₂₅H₁₈BrCl₂N₆O₂ [M+H]⁺ 583.0044, found 583.0052.

N-(2-(5-(3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氯-6-甲基苯基)-4-叔丁基苯甲酰胺(**8k**): 白色固体, 产率 45%. m.p. 230~231 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.75 (s, 1H, NH), 8.56 (d, *J*=4.7 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.01 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, ArH×2), 7.57 (dd, *J*=8.1, 4.7 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.52 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, ArH×2), 7.46 (s, 1H, ArH), 7.27 (s, 1H, ArH), 7.20 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 2.35 (s, 3H, CH₃), 1.36 (s, 9H, CH₃×3); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 165.3, 162.7, 156.0, 154.9, 148.0, 147.4, 139.8, 139.0, 134.7, 134.6, 131.4, 130.7, 129.8, 129.1, 127.7,

126.7, 125.8, 125.2, 117.8, 112.6, 100.0, 35.1, 31.2, 19.7. Anal. calcd for $C_{28}H_{24}BrCl_2N_6O_2$: C 53.49, H 4.01, N 13.40; found C 53.69, H 3.70, N 13.42.

N-(2-(5-(3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氯-6-甲基苯基)-2-氟苯甲酰胺(**8l**): 白色固体, 产率 40%. m.p. 280~281 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.45 (s, 1H, NH), 8.55 (d, $J=4.7$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.07 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.99 (dd, $J=8.1, 4.7$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.56~7.54 (m, 1H, ArH), 7.48~7.46 (m, 1H, ArH), 7.38~7.35 (m, 1H, ArH), 7.32~7.29 (m, 1H, ArH), 7.23~7.18 (m, 1H, ArH), 7.10 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 2.37 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.9, 164.5, 163.1, 155.4, 148.5, 147.9, 140.3, 139.5, 135.3, 134.8, 132.2, 130.8, 130.3, 130.2, 130.0, 129.6, 127.3, 125.8, 118.3, 116.6, 116.4, 113.2, 100.5, 20.1. Anal. calcd for $C_{24}H_{15}BrCl_2FN_6O_2$: C 48.95, H 2.57, N 13.99; found C 49.01, H 2.40, N 14.29.

3.2.5 化合物的生物活性测试

杀虫活性参照文献[26]方法对 3~4 龄东方粘虫 (*Mythimna separata* Walker) 进行测试. 抑菌测试采用离体平皿法^[27,28], 在 $50\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下, 对油菜菌核病菌 (*Sclerotinia sclerotiorum*)、黄瓜灰霉病菌 (*Borerytis cinerea*)、水稻纹枯病菌 (*Rhizoctonia solani*)、黄瓜枯萎病菌 (*Fusarium omyosporum*)、苹果轮纹病菌 (*Physalospora piricola*) 和小麦纹枯病菌 (*Rhizoctonia cerealis*) 6 种常见病菌进行测试.

辅助材料(Supporting Information) 中间体 **7** 和目标化合物 **8a~8l** 的 1H NMR 和 ^{13}C NMR 及中间体 **7** 和部分目标化合物的高分辨质谱(HRMS). 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Oerke, E. C.; Dehne, H. W. *Crop Prot.* **2004**, *23*, 275.
- [2] Sun, N.; Shen, Z.; Zhai, Z.; Han, L.; Weng, J.; Tan, C.; Liu, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2705 (in Chinese). (孙娜波, 沈钟华, 翟志文, 韩亮, 翁建全, 谭成侠, 刘幸海, 有机化学, **2017**, *37*, 2705.)
- [3] Liu, X.-H.; Fang, Y.-M.; Xie, F.; Zhang, R.-R.; Shen, Z.-H.; Tan, C.-X.; Weng, J.-Q.; Xu, T.-M.; Huang, H.-Y. *Pest Manage. Sci.* **2017**, *73*, 1900.
- [4] Zhang, Y.; Zhu, H.; Shang, J.; Wang, B.; Li, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 861 (in Chinese). (张燕, 朱洪伟, 尚俊峰, 王宝雷, 李正名, 有机化学, **2019**, *39*, 861.)
- [5] Zhan, Y.; Wang, B.; Zhang, L.; Zhang, Y.; Zhang, X.; Li, Z.; Song, H. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *11*, 1173 (in Chinese). (詹益周, 王宝雷, 张丽媛, 张燕, 张晓, 李正名, 宋海斌, 化学学报, **2015**, *11*, 1173.)
- [6] Lahm, G. P.; Cordova, D.; Barry, J. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4127.
- [7] Selby, T. P.; Lahm, G. P.; Stevenson, T. M. *Pest Manage. Sci.* **2017**, *73*, 658.
- [8] Clark, D. A.; Lahm, G. P.; Smith, B. K.; Barry, J. D.; Clagg, D. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3163.
- [9] Liu, J.-B.; Li, F.-Y.; Li, Y.-X.; Zhang, X.-L.; Hua, X.-W.; Xiong, L.-X.; Li, Z.-M. *Pest Manage. Sci.* **2019**, *75*, 1034.
- [10] Wu, J.; Song, B.-A.; Hu, D.-Y.; Yue, M.; Yang, S. *Pest Manage. Sci.* **2012**, *68*, 801.
- [11] Mao, M.; Li, Y.; Liu, Q.; Zhou, Y.; Zhang, X.; Xiong, L.; Li, Y.; Li, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 42.
- [12] Zhang, J.-F.; Xu, J.-Y.; Wang, B.-L.; Li, Y.-X.; Xiong, L.-X.; Li, Y.-Q.; Ma, Y.; Li, Z.-M. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 7565.
- [13] Wang, B.-L.; Zhu, H.-W.; Ma, Y.; Xiong, L.-X.; Li, Y.-Q.; Zhao, Y.; Zhang, J.-F.; Chen, Y.-W.; Zhou, S.; Li, Z.-M. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 5483.
- [14] Yan, T.; Yu, S.; Liu, P.; Liu, Z.; Wang, B.; Xiong, L.; Li, Z. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 919.
- [15] Wang, B.-L.; Zhu, H.-W.; Li, Z.-M.; Wang, L.-Z.; Zhang, X.; Xiong, L.-X.; Song, H.-B. *Pest Manage. Sci.* **2018**, *74*, 726.
- [16] Wang, B.-L.; Zhu, H.-W.; Li, Z.-M.; Zhang, X.; Yu, S.-J.; Ma, Y.; Song, H.-B. *Pest Manage. Sci.* **2019**, *75*, 3273.
- [17] Lamberth, C.; Dinges, J. In *Bioactive Heterocyclic Compound Classes—Agrochemicals*, Eds.: Lamberth, C.; Dinges, J., Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, pp. 3~20.
- [18] Whelan, M.; Chirillo, C.; Furey, A.; Cortesi, M. L.; Anastasio, A.; Danaher, M. J. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 12204.
- [19] Noolvi, M. N.; Patel, H. M.; Singh, N.; Gadad, A. K.; Cameotra, S. S.; Badiger, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4411.
- [20] Lamberth, C. *Pest Manage. Sci.* **2013**, *69*, 1106.
- [21] Zhang, Y.; Liu, X.-H.; Zhan, Y.-Z.; Zhang, L.-Y.; Li, Z.-M.; Li, Y.-H.; Zhang, X.; Wang, B.-L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 4661.
- [22] Chen, J.; Gan, X.; Yi, C.; Wang, S.; Yang, Y.; He, F.; Hu, D.; Song, B. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 939.
- [23] Leiby, R. W. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 1825.
- [24] Zhou, Y.; Wang, B.; Di, F.; Xiong, L.; Yang, N.; Li, Y.; Li, Y.; Li, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2295.
- [25] Zhou, Y.; Wei, W.; Zhu, L.; Li, Y.; Li, Z. *Chem. Biol. Drug Des.* **2018**, *92*, 1914.
- [26] Zhang, Y.; Li, Z.; Song, H.; Wang, B. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 635.
- [27] Wang, B.-L.; Zhang, L.-Y.; Liu, X.-H.; Ma, Y.; Zhang, Y.; Li, Z.-M.; Zhang, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 5457.
- [28] Zhang, Y.; Zhan, Y.-Z.; Ma, Y.; Hua, X.-W.; Wei, W.; Zhang, X.; Song, H.-B.; Li, Z.-M.; Wang, B.-L. *Chin. Chem. Lett.* **2018**, *29*, 441.

(Zhao, C.)