新型含噁唑单元的吡唑酰胺衍生物的合成及其生物活性

张敏^{†,a} 郑丹丹^{†,a} 倪亚丹^a 梁凯^a 荀校^a 胡兰萍^{*,a}
陈庆文^a 杨冰^{*,a} 梁志鹏^b 丁颖^a 石健^b 戴红^{*,a}

(^a 南通大学化学化工学院 江苏南通 226019)

(^b 南通大学分析测试中心 江苏南通 226019)

摘要 为了寻找具有良好生物活性的吡唑酰胺化合物, 基于氯虫苯甲酰胺的结构, 在吡唑环的 5-位引入取代噁唑环单元, 合成出了一系列新型吡唑酰胺, 利用 ¹H NMR, ¹³C NMR 和元素分析对其目标产物的结构进行了确证。生测结果表明, 所有目标化合物在 500 μg/mL 时对粘虫均显示出较好的杀虫活性(致死率≥90%)。5 个化合物在 100 μg/mL 时对粘虫的防治效果可达 90%~100%, 3 个化合物在 100 μg/mL 时对苜蓿蚜的杀死率为 90%~100%。另外, 2 个化合物在 500 μg/mL 时对朱砂叶螨的防效可达 80%~100%。

关键词 噁唑; 吡唑酰胺; 合成; 生物活性

Synthesis and Bioactivities of Novel Pyrazole Amides Carrying Oxazole Moiety

Zhang, Min^{†,a} Zheng, Dandan^{†,a} Ni, Yadan^a Liang, Kai^a Xun, Xiao^a
Hu, Lanping^{*,a} Chen, Qingwen^a Yang, Bing^{*,a} Liang, Zhipeng^b
Ding, Ying^a Shi, Jian^b Dai, Hong^{*,a}

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

(^b Analysis and Testing Center, Nantong University, Nantong, Jiangshu 226019)

Abstract In order to find new pyrazole amides with wonderful bioactivities, a series of novel pyrazole amide derivatives were synthesized by introducing substituted oxazole ring into the C-5 position of pyrazole skeleton based on the lead chlorantraniliprole. The aimed compounds were structurally characterized through ¹H NMR, ¹³C NMR and elemental analysis. The preliminary bioassay results exhibited that all the title compounds displayed more than 90% insecticidal activities against *Mythimna separata* (Walker) at 500 μg/mL. At the dosage of 100 μg/mL, five compounds possessed 90%~100% insecticidal activities against *Mythimna separata* (Walker), and three compounds exhibited insecticidal property against *Aphis craccivora* with 90%~100%. Additionally, at the dosage of 500 μg/mL, two compounds possessed insecticidal activity against *Tetranychus cinnabarinus* with 80%~100%.

Keywords oxazole; pyrazole amide; synthesis; bioactivity

噁唑是含有氮、氧原子的五元芳香性杂环。含噁唑环化合物在农药和医药领域具有杀虫^[1]、除草^[2]、杀菌^[3]、抗癌^[4]等活性。如 Wang 等^[5]研制的化合物 A(图 1)在测试剂量为 50 mg/L 时对粘虫的杀灭活性为 70%, Shen 课题组^[6]研究发现化合物 B(图 1)在测试剂量为 500 μg/mL 时对粘虫、蚜虫和螨虫均有 100% 的杀灭效果; Fu 等^[7]

报道的化合物 C(图 1)在测试剂量为 20 mg/kg 时对玉米植株鲜重的恢复效果为 95.45%。吡唑酰胺作为含氮杂环体系中的重要一员, 在农业生产与医疗保健方面扮演着重要的角色, 在杀虫、杀菌、除草及抗癌等领域^[8~14]有着广泛的应用, 如日本三菱化学公司相继研制出的吡螨胺(Tebufenpyrad)与唑虫酰胺(Tolfenpyrad)(图 1), 它们

* Corresponding authors. E-mail: hlp@ntu.edu.cn; yangbing111@ntu.edu.cn; daihong_2015@aliyun.com

Received January 20, 2020; revised February 27, 2020; published online March 6, 2020.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21372135) and the Science and Technology Project Fund of Nantong City (No. MS12019060).

国家自然科学基金(No. 21372135)、南通市科技计划(No. MS12019060)资助项目。

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

常常被用于防治蚜线螨、小菜蛾等害虫^[15,16]。近年来,一些科研工作者在此基础上衍生制备出了许多具有新颖结构的吡唑酰胺衍生物。如美国杜邦公司成功开发的氯虫苯甲酰胺(Chlorantraniliprole, 图1)有杀虫谱广、毒性低等特点,对粘虫和小菜蛾等害虫都表现出良好的杀虫作用^[17]; Kang 等^[18]基于氯虫苯甲酰胺的结构制备出的化合物 **D**(图1)对小菜蛾呈现优异的杀灭活性,其 LC_{50} 值为 $2.04 \mu\text{g/mL}$; Zhu 等^[19]报道的化合物 **E**(图1)对粘虫显示出良好的杀虫效果; Wang 课题组^[20]研发的化合物 **F**(图1)表现出较好的杀虫和杀菌活性,化合物 **F** 在 $200 \mu\text{g/mL}$ 测试剂量下对粘虫的杀灭活性为 100%, 在 $50 \mu\text{g/mL}$ 测试剂量下对苹果轮纹病菌的抑制效果达 89.7%。因此,本课题组基于商品化的杀虫剂氯虫苯甲酰胺的结构,将取代噁唑环通过亚甲基桥引入吡唑酰胺分子结构中,设计合成了一系列新颖的吡唑酰胺化合物(图2),同时测试了目标产物的杀虫活性,生物活性测试

结果显示,部分目标化合物呈现出较好的杀虫作用。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

在目标化合物 **11** 的制备时,选取取代基为 4-Cl 的化合物 **11d** 为例,以中间体 **5d** 和 **10** 为原料,探索了不同的溶剂和缚酸剂对化合物 **11d** 收率的影响(表1)。在试验过程中发现,当选取二氯甲烷作为反应溶剂,三乙胺作为缚酸剂,室温搅拌 12 h,反应转化率相对较好,化合物 **11d** 收率为 70%,同时后续处理也较为简便。因此,选用该方法顺利合成了其它目标化合物。

1.2 目标产物的核磁数据剖析

以化合物 **11a** 为例,对其 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据进行剖析。从化合物 **11a** 的 ^1H NMR 数据可发现,噁唑

图1 化合物 A~F、吡螨胺、啉虫酰胺和氯虫苯甲酰胺的化学结构

Figure 1 Chemical structures of compounds A~F, tebufenpyrad, tolfenpyrad and chlorantraniliprole

图2 目标化合物 **11** 的分子设计

Figure 2 Design strategy of the title compounds **11**

11a: R = 3-F, **11b:** R = 2-Cl, **11c:** R = 3-Cl, **11d:** R = 4-Cl, **11e:** R = 3-Br, **11f:** R = 4-Br, **11g:** R = 2-CF₃, **11h:** R = 4-CF₃, **11i:** R = 4-CN, **11j:** R¹ = 4-CH₃, **11k:** R = 3-CH₃-4-NO₂, **11l:** R = 3-NO₂-4-CH₃, **11m:** R = 2-F-6-Cl, **11n:** R = 2,4-Cl₂, **11o:** R = 3,5-Cl₂, **11p:** R = 2,6-F₂

图式 1 目标化合物 11 的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of the target compounds 11

表 1 反应条件对化合物 11d 收率的影响

Table 1 Effects of reaction conditions on the synthesis of compound 11d

Entry	Base	Solvent	Reaction condition	Yield/%
1	Pyridine	CH ₃ COCH ₃	r.t. for 12 h	20
2	Pyridine	CH ₂ Cl ₂	r.t. for 12 h	61
3	Pyridine	THF	r.t. for 12 h	33
4	Pyridine	CH ₃ CN	r.t. for 12 h	52
5	Pyridine	CH ₂ Cl ₂	Reflux for 12 h	56
6	Pyridine	CH ₃ CN	Reflux for 12 h	45
7	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	r.t. for 12 h	70
8	Et ₃ N	THF	r.t. for 12 h	43
9	Et ₃ N	CH ₃ CN	r.t. for 12 h	59
10	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	Reflux for 12 h	63
11	Et ₃ N	CH ₃ CN	Reflux for 12 h	50
12	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	r.t. for 12 h	12
13	KOH	CH ₂ Cl ₂	r.t. for 12 h	0

环上的氢在 δ 7.62 以单峰形式出现, 3-F 取代苯环上两个氢在 δ 7.80 和 7.70 分别以双重峰形式出现, 3-F 取代苯环上其它两个氢在 δ 7.48~7.44 和 7.21~7.16 分别以多重峰形式出现, CONH 上氢的化学位移在 δ 7.05, 取代吡啶环上 4-位氢在 δ 6.81 以单峰形式出现, 与 NH 相连的 CH₂ 两个氢在 δ 4.45 以双重峰形式出现; 从化合物 **11a** 的 ¹³C NMR 数据数据可知, 酰胺键上羰基碳原子的 δ 值为 164.1, 吡啶环上的 4-位碳原子的 δ 值为 110.1, 与噁唑环相连的亚甲基碳原子的 δ 值为 35.3.

1.3 生物活性

采用浸叶法^[21]测试了化合物 **11a**~**11p** 对粘虫 (*Mythimna separata*) 的杀虫活性, 同时利用喷雾法^[22]测试了化合物 **11a**~**11p** 对朱砂叶螨 (*Tetranychus cinnabarinus*) 与苜蓿蚜 (*Aphis craccivora*) 的杀虫活性, 其相关数据如表 2 所示.

表 2 目标化合物 11a~11p 的杀虫活性(死亡率/%)^a
Table 2 Insecticidal activities (mortality/%) of title compounds 11a~11p

Compd.	<i>Mythimna separata</i>			<i>Aphis craccivora</i>			<i>Tetranychus cinnabarinus</i>	
	500 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$	20 $\mu\text{g/mL}$	500 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$	20 $\mu\text{g/mL}$	500 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$
11a	100	0	—	0	—	—	0	—
11b	100	0	—	100	90	30	0	—
11c	100	0	—	0	—	—	0	—
11d	100	100	30	0	—	—	0	—
11e	90	0	—	0	—	—	0	—
11f	100	100	40	0	—	—	0	—
11g	100	0	—	0	—	—	0	—
11h	100	100	50	100	100	30	100	0
11i	100	0	—	0	—	—	0	—
11j	100	0	—	0	—	—	0	—
11k	100	100	40	100	100	20	80	0
11l	100	0	—	0	—	—	0	—
11m	100	0	—	0	—	—	0	—
11n	100	0	—	0	—	—	0	—
11o	100	90	0	0	—	—	0	—
11p	100	0	—	0	—	—	0	—
Tolfenpyrad	100	50	40	—	—	—	—	—
Imidacloprid	—	—	—	100	100	100	—	—
Fenpyroximate	—	—	—	—	—	—	100	100

^a — refers to “not tested”.

化合物 11a~11p 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 时对粘虫都显示出优异的杀虫作用, 化合物 11a~11p 对粘虫的杀死率为 90%~100%, 与对照药啉虫酰胺的杀虫效果相接近. 部分化合物在 100 $\mu\text{g/mL}$ 时对粘虫的杀死率均在 90%以上, 通过构效关系分析不难发现, 当在苯环上引入氯、溴原子或三氟甲基基团时, 其对位取代物对粘虫的杀虫活性要优于邻位或间位的杀虫效果, 如取代基 R 为 4-Cl 的化合物 11d 对粘虫的杀死率为 100%, 明显高于取代基 R 为 2-Cl 的化合物 11b 和 3-Cl 的化合物 11c 的药效, 当苯环对位含有吸电子基团如氯、溴原子、三氟甲基或硝基基团时, 化合物 11d、11f、11h 和 11k 对粘虫的杀虫活性比苯环对位含有给电子基团甲基的化合物 11j 和 11l 要好. 在浓度降至 20 $\mu\text{g/mL}$ 时, 化合物 11d、11f、11h 和 11k 对粘虫仍有 30%~50% 的杀虫活性, 接近于对照药剂啉虫酰胺的杀虫效果. 同时, 化合物 11b、11h 和 11k 在 500 和 100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对苜蓿蚜的杀死率均超过 90%, 与对照药剂吡虫啉的杀虫活性相当, 当浓度降为 20 $\mu\text{g/mL}$ 时, 化合物 11b、11h 和 11k 对苜蓿蚜还显示出 20%~30% 的杀虫作用, 明显优于其它目标化合物. 此外, 化合物 11h 和 11k 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 时对朱砂叶螨具有 100% 和 80% 的杀虫效果. 从构效关系分析也能看出, 目标化合物 11h ($\text{R}=4\text{-CF}_3$) 和 11k ($\text{R}=3\text{-CH}_3\text{-4-NO}_2$) 有广谱的杀虫活性, 对所测定的害虫均显示出较好的杀虫效果, 可作为杀虫先导做进一步的结构优化与杀虫活性研究.

2 结论

本研究合成出了 16 个含噁唑单元的新型吡啶酰胺类化合物. 试验结果表明, 所有化合物在浓度为 500 $\mu\text{g/mL}$ 时对粘虫的杀死率在 90%~100%, 在 100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下化合物 11d、11f、11h、11k 和 11o 对粘虫的杀虫活性大于 90%; 化合物 11b、11h 和 11k 在 100 $\mu\text{g/mL}$ 时对苜蓿蚜具有 90% 以上的杀虫效果, 在 20 $\mu\text{g/mL}$ 时活性不明显; 化合物 11h 和 11k 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 时朱砂叶螨的杀虫活性分别为 100% 和 80%. 本文为今后继续从事吡啶酰胺类杀虫剂的创制提供了重要的试验数据.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 的数据经 BRUKER 400 MHz 核磁共振仪(TMS 为内标)测定; 熔点由 X-4 显微熔点测定仪(温度计未经校正)测试; 元素分析利用 Yanaco-CHN CORDER MT-3 自动元素分析仪测定. 所用试剂都是分析纯.

3.2 化合物 1~2 和 6~10 的合成

化合物 1~2 的合成参考文献[23], 化合物 6~10 的合成参考文献[24]和[25].

3.3 化合物 3 的合成

将中间体 2 (0.05 mol) 及 1,3-二氯丙酮(0.09 mol)加

入一反应瓶中,加完后,升温至 130 °C,反应 6~9 h. 反应完成后,将反应液冷却至室温,向其加入 100 mL 水,用氯仿萃取数次,有机层经干燥、过滤、浓缩得到中间体 **3**,直接用于下一步的反应.

为验证化合物 **3** 的结构,以取代基 R 为 2,4-Cl₂ 的化合物作为代表,通过柱层析分离[V(乙酸乙酯):V(石油醚)=1:6]得白色固体,产率 65%. m.p. 61~63 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.94 (d, *J*=8.80 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=2.02 Hz, 1H), 7.35~7.32 (m, 1H), 4.59 (s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ: 159.4, 139.0, 136.9, 136.8, 133.4, 131.9, 131.0, 127.3, 124.6, 36.9. Anal. calcd for C₁₀H₆Cl₂NO: C 45.75, H 2.30, N 5.34; found C 45.59, H 2.43, N 5.49.

3.4 化合物 4 的合成

将中间体 **3** (20 mmol)、邻苯二甲酰亚胺钾盐(36 mmol)及 60 mL *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)加入反应瓶中,加完后室温反应 12~18 h. 反应结束后,将反应液倒入盛有 150 mL 水的烧杯中,静置析出固体,经抽滤、烘干得中间体 **4**,不经纯化直接用于后面的反应.

3.5 化合物 5 的合成

将中间体 **4** (10 mmol)、80%水合肼(30 mmol)及 30 mL 无水乙醇加入反应瓶中,加完后,加热回流反应 6~8 h,薄层色谱(TLC)跟踪反应的进度. 反应完成后,将反应液冷却至室温,过滤除去不溶物,母液旋蒸除去溶剂得到中间体 **5**,不经提纯化直接投入下一步反应.

3.6 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-[2-取代苯基噁唑-4-基]甲基-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**11a**~**11p**)的合成

将中间体 **5** (2 mmol)、三乙胺(4 mmol)及 20 mL 二氯甲烷加入反应瓶中,冰浴搅拌下向其滴加 4 mmol 中间体 **10** 的二氯甲烷(3 mL)溶液. 滴加完毕后室温反应 10~18 h. 反应结束后过滤,母液旋蒸除去溶剂,得到的粗品经柱层析分离[V(乙酸乙酯):V(石油醚)=1:6]得到目标产物 **11a**~**11p**.

3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-[2-(3-氟苯基)噁唑-4-基]甲基-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**11a**): 白色固体,产率 63%. m.p. 183~185 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.47 (d, *J*=3.62 Hz, 1H), 7.90~7.88 (m, 1H), 7.80 (d, *J*=8.02 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=9.22 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48~7.44 (m, 1H), 7.41~7.38 (m, 1H), 7.21~7.16 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.45 (d, *J*=5.22 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ: 164.1, 161.7, 161.0, 157.5, 148.9, 146.8, 139.2, 137.7, 136.1, 130.7, 129.2, 128.8, 128.0, 125.8, 122.2, 117.8, 113.4, 110.1, 35.3. Anal. calcd

for C₁₉H₁₂BrClFN₅O₂: C 47.87, H 2.54, N 14.69; found C 47.71, H 2.39, N 14.82.

3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-[2-(2-氯苯基)噁唑-4-基]甲基-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**11b**): 黄色固体,产率 62%. m.p. 121~123 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.48~8.46 (m, 1H), 8.00~7.96 (m, 1H), 7.89~7.87 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49~7.19 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 4.46 (d, *J*=5.62 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ: 161.2, 158.7, 158.4, 157.5, 148.9, 146.8, 139.2, 137.6, 132.5, 129.5, 129.2, 127.9, 125.8, 124.5, 117.0, 115.3, 110.1, 35.3. Anal. calcd for C₁₉H₁₂BrCl₂N₅O₂: C 46.28, H 2.45, N 14.20; found C 46.40, H 2.30, N 14.09.

3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-[2-(3-氯苯基)噁唑-4-基]甲基-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**11c**): 白色固体,产率 65%. m.p. 177~179 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.48~8.46 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93~7.88 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.48~7.39 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.46 (d, *J*=5.20 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ: 160.9, 157.4, 148.9, 146.8, 139.2, 137.5, 136.1, 135.1, 131.0, 130.3, 129.2, 128.2, 128.0, 126.6, 125.8, 124.6, 110.2, 35.2. Anal. calcd for C₁₉H₁₂BrCl₂N₅O₂: C 46.28, H 2.45, N 14.20; found C 46.12, H 2.59, N 14.31.

3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-[2-(4-氯苯基)噁唑-4-基]甲基-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**11d**): 白色固体,产率 70%. m.p. 169~171 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.46 (d, *J*=3.62 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=8.81 Hz, 2H), 7.90~7.87 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=8.42 Hz, 2H), 7.41~7.38 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.45 (d, *J*=5.62 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ: 161.3, 157.4, 148.9, 146.8, 139.2, 139.1, 137.5, 137.2, 135.9, 129.3, 129.2, 128.0, 127.8, 125.8, 125.2, 110.1, 35.2. Anal. calcd for C₁₉H₁₂BrCl₂N₅O₂: C 46.28, H 2.45, N 14.20; found C 46.43, H 2.38, N 14.36.

3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-[2-(3-溴苯基)噁唑-4-基]甲基-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**11e**): 黄色固体,产率 64%. m.p. 166~168 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.47~8.45 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94~7.88 (m, 2H), 7.62~7.59 (m, 2H), 7.41~7.35 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.44 (d, *J*=5.21 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ: 160.5, 157.5, 148.9, 146.8, 139.3, 139.1, 137.6, 136.2, 133.9, 130.5, 129.4, 128.5, 128.0, 125.9, 125.0, 123.0, 110.2, 35.2. Anal. calcd for C₁₉H₁₂Br₂ClN₅O₂: C 42.45, H 2.25, N 13.03; found C 42.59, H 2.32, N 13.16.

3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-[2-(4-溴苯基)噁唑-4-基]

甲基}-1*H*-吡啶-5-甲酰胺(**11f**): 白色固体, 产率 73%. m.p. 195~197 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.47~8.45 (m, 1H), 7.89~7.87 (m, 3H), 7.63~7.61 (m, 3H), 7.41~7.39 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.45 (d, $J=5.22$ Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ : 161.3, 157.4, 148.9, 146.8, 139.2, 139.0, 137.5, 135.9, 132.2, 129.2, 128.0, 127.9, 125.8, 125.6, 125.5, 110.1, 35.3. Anal. calcd for C₁₉H₁₂Br₂ClN₅O₂: C 42.45, H 2.25, N 13.03; found C 42.28, H 2.12, N 12.88.

3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-{[2-(2-三氟甲基苯基)噁唑-4-基]甲基}-1*H*-吡啶-5-甲酰胺(**11g**): 黄色固体, 产率 60%. m.p. 133~135 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.47~8.45 (m, 1H), 7.95 (d, $J=7.61$ Hz, 1H), 7.90~7.87 (m, 1H), 7.83 (d, $J=7.62$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68~7.60 (m, 2H), 7.41~7.37 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.48 (d, $J=5.62$ Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ : 160.1, 157.5, 148.9, 146.8, 139.2, 137.6, 137.0, 132.0, 131.5, 130.7, 129.2, 128.7, 128.0, 127.0, 125.8, 125.6, 124.7, 122.0, 110.1, 35.2. Anal. calcd for C₂₀H₁₂BrClF₃N₅O₂: C 45.61, H 2.30, N 13.30; found C 45.50, H 2.43, N 13.46.

3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-{[2-(4-三氟甲基苯基)噁唑-4-基]甲基}-1*H*-吡啶-5-甲酰胺(**11h**): 白色固体, 产率 65%. m.p. 170~172 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.48~8.46 (m, 1H), 8.16 (d, $J=8.02$ Hz, 2H), 7.90~7.88 (m, 1H), 7.75 (d, $J=8.41$ Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.42~7.39 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.49 (d, $J=5.61$ Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ : 160.8, 157.5, 148.9, 146.8, 139.2, 139.0, 137.7, 136.5, 129.7, 129.2, 128.0, 126.8, 126.0, 125.8, 110.1, 35.2. Anal. calcd for C₂₀H₁₂BrClF₃N₅O₂: C 45.61, H 2.30, N 13.30; found C 45.78, H 2.39, N 13.15.

3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-{[2-(4-氰基苯基)噁唑-4-基]甲基}-1*H*-吡啶-5-甲酰胺(**11i**): 黄色固体, 产率 68%. m.p. 176~178 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.47~8.45 (m, 1H), 8.11 (d, $J=8.41$ Hz, 2H), 7.91~7.88 (m, 1H), 7.77 (d, $J=8.42$ Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.42~7.39 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.47 (d, $J=5.21$ Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ : 160.2, 157.5, 148.9, 146.8, 146.5, 139.3, 138.9, 138.4, 136.9, 132.8, 130.6, 129.2, 128.0, 126.9, 125.9, 118.2, 114.1, 110.0, 35.3. Anal. calcd for C₂₀H₁₂BrClN₆O₂: C 49.66, H 2.50, N 17.37; found C 49.50, H 2.62, N 17.23.

3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-{[2-(4-甲基苯基)噁唑-4-基]甲基}-1*H*-吡啶-5-甲酰胺(**11j**): 白色固体, 产率 75%.

m.p. 143~145 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.46~8.44 (m, 1H), 7.89~7.86 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.39~7.36 (m, 1H), 7.27 (d, $J=6.02$ Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.42 (d, $J=5.22$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ : 162.4, 157.4, 148.9, 146.8, 141.3, 139.2, 137.2, 135.4, 129.6, 129.6, 129.2, 127.9, 126.4, 125.8, 124.1, 110.1, 35.3, 21.6. Anal. calcd for C₂₀H₁₅BrClN₅O₂: C 50.82, H 3.20, N 14.82; found C 50.71, H 3.06, N 14.99.

3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-{[2-(3-甲基-4-硝基苯基)噁唑-4-基]甲基}-1*H*-吡啶-5-甲酰胺(**11k**): 白色固体, 产率 66%. m.p. 180~182 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.40~8.38 (m, 1H), 8.00 (d, $J=8.42$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89~7.81 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.35~7.32 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.40 (d, $J=5.61$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ : 159.1, 156.5, 149.0, 147.9, 145.8, 138.2, 137.4, 136.0, 133.6, 131.1, 129.5, 128.2, 127.5, 127.0, 124.8, 124.5, 123.7, 109.0, 34.2, 19.5. Anal. calcd for C₂₀H₁₄BrClN₆O₄: C 46.40, H 2.73, N 16.23; found C 46.23, H 2.89, N 16.36.

3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-{[2-(3-硝基-4-甲基苯基)噁唑-4-基]甲基}-1*H*-吡啶-5-甲酰胺(**11l**): 黄色固体, 产率 68%. m.p. 197~199 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.61 (s, 1H), 8.49~8.47 (m, 1H), 8.15~7.89 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (d, $J=8.02$ Hz, 1H), 7.43~7.40 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.48 (d, $J=5.22$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ : 160.0, 157.5, 149.6, 148.9, 146.8, 139.3, 139.0, 137.8, 136.3, 136.1, 133.6, 130.2, 129.2, 128.0, 126.0, 125.9, 122.6, 110.2, 35.3, 20.6. Anal. calcd for C₂₀H₁₄BrClN₆O₄: C 46.40, H 2.73, N 16.23; found C 46.28, H 2.59, N 16.33.

3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-{[2-(2-氟-6-氯苯基)噁唑-4-基]甲基}-1*H*-吡啶-5-甲酰胺(**11m**): 白色固体, 产率 60%. m.p. 162~164 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.49~8.47 (m, 1H), 7.90~7.87 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46~7.38 (m, 2H), 7.34 (d, $J=8.41$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.17~7.12 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.50 (d, $J=5.61$ Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ : 162.7, 160.2, 157.5, 154.8, 148.9, 146.8, 139.2, 137.1, 135.3, 132.6, 132.5, 129.1, 128.0, 126.1, 125.8, 114.9, 114.7, 110.1, 35.3. Anal. calcd for C₁₉H₁₁BrCl₂FN₅O₂: C 44.65, H 2.17, N 13.70; found C 44.82, H 2.03, N 13.86.

3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-{[2-(2,4-二氯苯基)噁唑-4-基]甲基}-1*H*-吡啶-5-甲酰胺(**11n**): 黄色固体, 产率 62%. m.p. 167~169 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.41~8.39 (m, 1H), 7.81 (d, $J=8.42$ Hz, 2H), 7.62 (s,

1H), 7.41 (d, $J=2.02$ Hz, 1H), 7.34~7.30 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.41 (d, $J=5.62$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 158.2, 156.5, 147.89, 145.8, 138.2, 138.0, 136.5, 136.2, 135.5, 132.3, 130.7, 130.1, 128.2, 127.0, 126.5, 124.8, 123.2, 109.1, 34.1. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{BrCl}_3\text{N}_5\text{O}_2$: C 43.26, H 2.10, N 13.27; found C 43.10, H 2.20, N 13.04.

3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-{[2-(3,5-二氯苯基)噁唑-4-基]甲基}-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**11o**): 黄色固体, 产率 65%. m.p. 175~177 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.48~8.46 (m, 1H), 7.91~7.89 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.46~7.40 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.45 (d, $J=5.21$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 159.6, 157.5, 148.9, 146.8, 139.3, 139.0, 138.0, 136.6, 135.8, 130.6, 129.4, 129.2, 128.5, 128.0, 126.0, 125.9, 124.8, 110.2, 35.3. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{BrCl}_3\text{N}_5\text{O}_2$: C 43.26, H 2.10, N 13.27; found C 43.39, H 2.01, N 13.43.

3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-{[2-(2,6-二氟苯基)噁唑-4-基]甲基}-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**11p**): 白色固体, 产率 60%. m.p. 153~155 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.48~8.46 (m, 1H), 7.90~7.88 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51~7.38 (m, 2H), 7.09~7.05 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 4.51 (d, $J=5.61$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 162.0, 159.4, 157.5, 153.0, 148.9, 146.8, 139.2, 139.1, 137.4, 136.8, 132.5, 132.4, 129.1, 128.0, 125.8, 112.5, 112.2, 110.1, 35.2. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{BrClF}_2\text{N}_5\text{O}_2$: C 46.13, H 2.24, N 14.16; found C 46.30, H 2.38, N 14.03.

辅助材料(Supporting Information) 目标化合物 **11a**~**11p** 的核磁共振氢谱和碳谱图谱。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Guan, A. Y.; Qin, Y. K.; Wang, J. F.; Li, B. *J. Fluorine Chem.* **2013**, 156, 120.
- [2] Li, G. Y.; Qian, X. H.; Cui, J. N.; Huang, Q. C.; Zhang, R.; Guan, H. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, 54, 125.
- [3] Prakash, T. B.; Reddy, G. D.; Padmaja, A.; Padmavathi, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 82, 347.
- [4] Ohnmacht, S. A.; Ciancimino, C.; Vignaroli, G.; Gunaratnam, M.; Neidle, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 5351.
- [5] Wang, M. M.; Zhang, Q. Q.; Yue, K.; Li, Q. S.; Xu, F. B. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 1774 (in Chinese). (王梦梦, 张青青, 岳凯, 李庆山, 徐凤波, 有机化学, **2017**, 37, 1774.)
- [6] Zhou, Q.; Zheng, D. D.; Shi, Y. J.; Yao, W.; Qian, H. W.; Ding, Y.; Wei, Z. H.; Shen, A. B.; Feng, X.; Shi, J.; Dai, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 3318 (in Chinese). (周钱, 郑丹丹, 石玉军, 姚炜, 钱宏炜, 丁颖, 魏中昊, 沈爱宝, 冯霞, 石健, 戴红, 有机化学, **2018**, 38, 3318.)
- [7] Fu, Y.; Zhang, D.; Kang, T.; Guo, Y. Y.; Chen, W. G.; Gao, S.; Ye, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 29, 570.
- [8] Shi, J. J.; Ren, G. H.; Wu, N. J.; Liu, X. H.; Xu, T. M.; Tan, C. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 2131 (in Chinese). (史建俊, 任贵华, 吴宁捷, 刘幸海, 许天明, 谭成侠, 有机化学, **2017**, 37, 2131.)
- [9] Liu, X. H.; Zhao, W.; Shen, Z. H.; Xing, J. H.; Yuan, J.; Yang, G.; Xu, T. M.; Peng, W. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 3626.
- [10] Liu, X. H.; Zhao, W.; Shen, Z. H.; Xing, J. H.; Xu, T. M.; Peng, W. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 125, 881.
- [11] Shi, J. J.; Ren, G. H.; Wu, N. J.; Weng, J. Q.; Xu, T. M.; Liu, X. H.; Tan, C. X. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, 28, 1727.
- [12] Zhong, L. K.; Jiang, T.; Zhang, F.; Fu, Q.; Liu, X. H.; Xu, T. M.; Ding, C. R.; Chen, J.; Yuan, J.; Tan, C. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 2655 (in Chinese). (钟良坤, 江涛, 张帆, 付庆, 刘幸海, 许天明, 丁成荣, 陈杰, 袁静, 谭成侠, 有机化学, **2019**, 39, 2655.)
- [13] Pirol, S. C.; Caliskan, B.; Durmaz, I.; Atalay, R.; Banoglu, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 87, 140.
- [14] Song, H. J.; Liu, Y. X.; Xiong, L. X.; Li, Y. Q.; Yang, N.; Wang, Q. M. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, 61, 8730.
- [15] Gu, B. Q.; Zhu, W. Q.; Fan, W. Z.; Qian, H.; Liu, J. M.; Zhang, A. Q.; Shen, R. X. *Modern 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.)
- [16] Fan, W. Z.; Gu, B. Q.; Zhu, W. Q.; Zhang, Y. B. *Modern 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.)
- [17] Zhou, Y. Y.; Wang, B. L.; Di, F. J.; Xiong, L. X.; Yang, N.; Li, Y. Q.; Li, Y. X.; Li, Z. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 2295.
- [18] Kang, S. H.; Song, B. A.; Wu, J.; He, M.; Hu, D. Y.; Jin, L. H.; Zeng, S.; Xue, W.; Yang, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 67, 14.
- [19] Zhu, H. W.; Wang, B. L.; Zhang, X. L.; Xiong, L. X.; Yu, S. J.; Li, Z. M. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2014**, 30, 409.
- [20] 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.
- [21] Ding, C. R.; Pan, Y. Y.; Yin, X.; Tan, C. X.; Zhang, G. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 836 (in Chinese). (丁成荣, 潘亚运, 殷许, 谭成侠, 张国富, 有机化学, **2019**, 39, 836.)
- [22] Dai, H.; Yao, W.; Fang, Y.; Sun, S. Y.; Shi, Y. J.; Chen, J.; Jiang, G. Q.; Shi, J. *Molecules* **2017**, 22, 2000.
- [23] Huang, P. Q.; Chen, H. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 12584.
- [24] 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.
- [25] 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.

(Cheng, F.)