

3-芳基-4-芳胺甲基异噁唑衍生物的合成及其生物活性初探

李倩倩^a 吴中梅^a 张敏^{*,a} 张一平^a 周英楷^a
邓红梅^c 宋力平^{*,a,b}

(^a 上海大学理学院化学系 上海 200444)

(^b 中国科学院上海有机化学研究所 有机氟化学重点实验室 上海 200032)

(^c 上海大学微结构重点实验室 上海 200444)

摘要 异噁唑衍生物由于其良好的生物活性一直受到有机合成化学家的关注, 例如异噁唑衍生物具有杀虫、杀菌等生物活性. 以 3-芳基-4-异噁唑甲酸乙酯为原料, 经还原、溴化、取代反应合成了一系列 3-芳基-4-芳胺甲基异噁唑衍生物, 目标化合物结构经过 ¹H NMR、¹³C NMR、HRMS 鉴定. 初步的生物活性测试结果显示, 部分化合物对蚜虫和粘虫具有较好的抑制率.

关键词 异噁唑衍生物; 合成; 芳胺甲基; 生物活性

Synthesis and Preliminary Exploration of Biological Activity of 3-Aryl-4-arylamine Methyl Isoxazoles

Li, Qianqian^a Wu, Zhongmei^a Zhang, Min^{*,a} Zhang, Yiping^a Zhou, Yingkai^a
Deng, Hongmei^c Song, Liping^{*,a,b}

(^a Department of Chemistry, College of Science, Shanghai University, Shanghai 200444)

(^b Key Laboratory of Organofluorine Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

(^c Laboratory for Microstructures, Shanghai University, Shanghai 200444)

Abstract The synthesis of isoxazole derivatives has been paid much attention by organic synthetic chemists because isoxazoles usually exhibit good biological activity such as insecticidal and bactericidal activity. In this study, a series of 3-aryl-4-arylamine methyl isoxazole derivatives were synthesized from ethyl 3-arylisoxazole-4-carboxylate by reduction, bromination and substitution reaction. The synthesized compounds were identified by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS, and the preliminary bioactivity test results showed that some compounds obtained had good inhibitory effects against aphids and armyworms.

Keywords isoxazole derivative; synthesis; arylamine methyl group; biological activity

异噁唑是一种非常重要的杂环化合物, 包含异噁唑结构可能有提高疗效、降低毒性、改善药代动力学等特征. 因此异噁唑是许多药物分子的核心环^[1-5], 例如抗真菌^[6-8]、抗病毒^[9-10]、抗结核^[11]、抗炎^[12]、抗糖尿病^[13]、抗帕金森病^[14-15]等药物分子均含有杂环异噁唑, 另外, 异噁唑衍生物还用于除草剂^[16-17]和杀虫剂^[18-19]. 因此增加异噁唑类衍生物分子种类是药物化学和农业化学中的迫切问题.

经文献调研发现, 含有 5-芳氧甲基或 5-芳胺甲基的异噁唑衍生物表现出良好的生物特性^[20]. 同时, 在异噁唑衍生物的 4-位引入官能化胺甲基取代基, 能明显改善异噁唑衍生物的生物活性. 例如, Buettelmann 等^[21]报道了以 4-异噁唑甲酸酯为原料, 通过还原、溴代, 最后与 2-氨基吡啶发生取代反应, 设计并合成了一系列 4-位吡啶胺甲基取代的异噁唑衍生物. Hamama 等^[22]以 3-甲基-5-氨基异噁唑为原料, 通过 Mannich 反应在异噁唑环上

* Corresponding authors. E-mail: mzhang@shu.edu.cn; lpsong@shu.edu.cn

Received March 10, 2020; revised April 9, 2020; published online May 7, 2020.

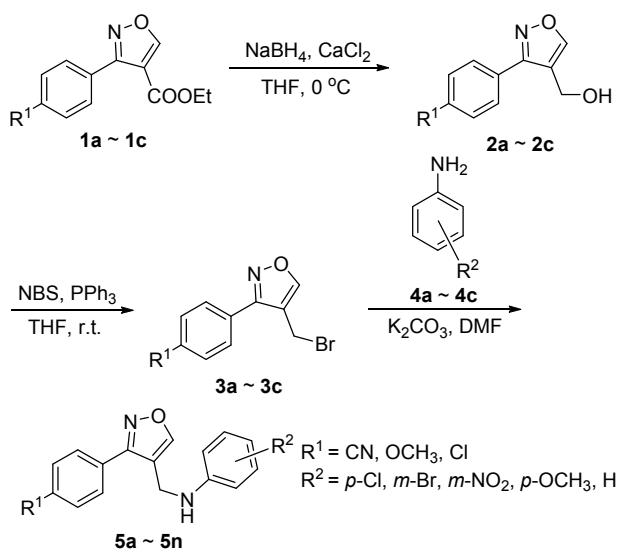
Project supported by the Key Laboratory of Organofluorine Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences.

中国科学院上海有机化学研究所有机氟化学重点实验室资助项目.

4-位引入了胺甲基取代基. Saleh 等^[23]则以 2,4-戊二酮为起始原料, 经双重 Mannich 反应, 再与羟胺环化, 亦合成了一系列 4-位胺甲基取代的异噁唑衍生物. 上述这些 4-位胺甲基取代异噁唑衍生物都表现出较好的生物活性, 而在 4 位上连有芳胺甲基的异噁唑衍生物未见报道. 为了进一步研究多取代异噁唑化合物的构效关系, 本工作在前期研究的基础上^[24-25], 以 3-芳基-4-异噁唑甲酸乙酯(**1**)为原料, 经四氢化硼钠还原、溴化、取代反应合成了系列 3-芳基-4-芳胺甲基异噁唑衍生物, 并测定了其生物活性.

1 结果与讨论

目标化合物 3-芳基-4-芳胺甲基异噁唑衍生物 **5** 的合成如 Scheme 1 所示. 首先将化合物 **1** 用 NaBH₄ 还原生成化合物 **2**, 进而在三苯基膦的催化下与 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)发生取代反应生成化合物 **3**. 该反应条件温和, 易于操作, 产率均在 85%左右. 最后化合物 **3** 与带有不同取代的芳胺进行反应, 得到目标化合物 **5**, 反应路径如 Scheme 1 所示.



图式 1 3-芳基-4-芳胺甲基异噁唑的合成路线

Scheme 1 Synthetic route for preparation of 3-aryl-4-arylamine methyl isoxazole

以 3-(4-氰基苯基)-4-溴甲基异噁唑和对氯苯胺作为底物, 以 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂, 初步考察了碱、反应温度对反应的影响, 反应结果如表 1 所示. 从表 1 中看出, 当碱选为无机碱 K₂CO₃ 时, 随着反应温度升高, 反应产率逐步提高, 当反应温度控制在 70 °C 时反应得到了最高的产率(表 1, Entries 3~5). 而当选用 NaOH 或者有机碱 NEt₃ 时, 即使延长反应时间, 没有相应的产物生成(表 1, Entries 1, 2). 因此, 经初步的反应条件筛选, 确定最佳的反应条件为: 反应温度为 70 °C,

碱选用无机碱 K₂CO₃, 溶剂为 DMF, 反应时间为 4 h, 以 92% 的分离产率得到目标化合物 **5a**.

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimition of reaction conditions

Entry	Base	Solvent	Temp./°C	Time/h	Yield ^b /%
1	NaOH	DMF	25	12	0
2	NEt ₃	DMF	25	12	0
3	K ₂ CO ₃	DMF	25	12	43.2
4	K ₂ CO ₃	DMF	50	6	67.8
5	K ₂ CO ₃	DMF	70	4	92.1

^a Reaction conditions: **3a** (1.0 mmol), **4a** (1.2 mmol), base (2.0 mmol), DMF (10.0 mL). ^b Isolated yields based on **3a**.

在最优化的反应条件下, 以异噁唑衍生物 **1a~1c** 为原料对该反应的普适性进行了研究, 反应结果见表 2. 从实验结果中可以看出, 各种 3-芳基取代的异噁唑衍生物都能与带有不同取代基的芳香胺进行反应, 并以较高的产率得到目标化合物 **5**(表 2, Entries 1~14).

表 2 3-芳基-4-芳胺甲基异噁唑衍生物 **5** 的合成^a

Table 2 Synthesis of 3-aryl-4-arylamine methyl isoxazole derivatives **5**

Entry	R ¹	R ²	Product	Yield ^b /%
1	CN	4-Cl	5a	92.1
2	CN	3-Br	5b	66.8
3	CN	3-NO ₂	5c	77.2
4	CN	4-CH ₃ O	5d	83.4
5	OCH ₃	3-Br	5e	78.6
6	OCH ₃	4-Cl	5f	90.2
7	OCH ₃	3-NO ₂	5g	80.4
8	OCH ₃	4-CH ₃ O	5h	88.3
9	OCH ₃	H	5i	85.8
10	Cl	3-Br	5j	85.2
11	Cl	4-Cl	5k	84.3
12	Cl	3-NO ₂	5l	85.9
13	Cl	4-CH ₃ O	5m	86.1
14	Cl	H	5n	82.8

^a Reaction conditions: **3** (1.0 mmol), **4** (1.2 mmol), K₂CO₃ (2.0 mmol), DMF (10.0 mL), 70 °C, 4 h. ^b Isolated yields based on **3**.

在完成合成反应后, 对目标化合物进行了昆虫室内毒力测试, 供试对象为豆蚜(*Aphis crassivora*)成蚜, 东方粘虫(*M. separate*) 2 龄幼虫, 测试结果如表 3 所示. 从表 3 可以看出, 部分目标化合物对蚜虫有中等的杀虫活性. 例如化合物 **5d** 对蚜虫具有 61.54% 的抑制率, 其余产物对蚜虫抑制率偏低. 绝大多数目标化合物对抑制粘虫都表现出有活性, 尤其是化合物 **5b**, 对粘虫抑制率达到 96.67%, 其它化合物 **5a**、**5m** 对粘虫的抑制率分别为 63.3% 和 73.3%. 由此可见, 以上三种化合物对粘虫都具有较好的抑制效果, 但比较遗憾的是, 对 3-位苯环上或右侧苯环上均带有推电子基团的化合物 **5h** 而言, 没有显示出对粘虫和蚜虫有抑制活性. 这种取代基电子效应

表3 3-芳基-4-芳胺甲基异噁唑5对粘虫、蚜虫的室内毒力(72 h)

Table 1 Indoor toxicity of 3-aryl-4-arylamine methyl isoxazole derivatives against armyworms and aphids (72 h)

Entry	样品	浓度/ (mg·L ⁻¹)	抑制率 ^b /%	
			粘虫	蚜虫
1	5a	200	63.33	0.00
2	5b	200	96.67	42.86
3	5c	200	16.67	31.82
4	5d	200	33.33	61.54
5	5e	200	3.33	0.00
6	5f	200	23.33	0.00
7	5g	200	10.00	0.00
8	5h	200	0.00	0.00
9	5i	200	30.00	0.00
10	5j	200	26.67	4.00
11	5k	200	30.00	12.90
12	5l	200	43.33	0.00
13	5m	200	73.33	0.00
14	5n	200	3.33	0.00
15	Control ^a	0	0.00	0.00
16	Hexaflumuron ^c	200	100.00	100.00
17	Imidacloprid ^c	200	66.67	50.00

^a Blank experiment. ^b Average value. ^c Positive control.

对此类化合物的生物活性影响,为后续设计并合成类似化合物提供了一定的参考价值。

2 结论

以3-芳基-4-异噁唑甲酸乙酯为原料,经过还原、溴代、芳胺的亲核取代反应,高效地合成了3-芳基-4-芳胺甲基异噁唑5a~5n,并测试了目标化合物的生物活性,部分产物显示出良好的杀虫活性。该合成方法为进一步设计并合成具有更高活性的类似化合物提供了参考,拓展了在药物合成中的应用。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Brucker AV-500 核磁共振光谱仪, CDCl₃ 作为溶剂; LCMS 2020 低分辨质谱仪; Agilent 6230 高分辨质谱仪; WRS-1A 数字熔点仪; 柱层析硅胶为 H 型(青岛海洋化工厂)。所用试剂均为市售分析纯,用前未作处理。

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 2a~2c 的合成

取 3-(4-氰基苯基)-4-异噁唑甲酸乙酯(1a) (1.00 g, 4.13 mmol)于 50 mL 圆底烧瓶中,加入 15 mL 四氢呋喃(THF),搅拌均匀后置于冰水浴中,分批加入 NaBH₄ (0.38 g, 10.01 mmol)和无水 CaCl₂ (1.11 g, 10.01 mmol),不断搅拌,反应直至薄层色谱(TLC)检测到反应完全,加入少量冰水淬灭,反应后抽滤,用适量乙醇洗涤滤饼,

浓缩滤液,粗产物用 *V*(乙酸乙酯):*V*(石油醚)=1:6 混合溶剂柱层析,分离得到纯化的 3-(4-氰基苯基)-4-羟甲基异噁唑(2a),白色固体,产率 88.2%。m.p. 102.6~103.4 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.54 (s, 1H), 8.00 (dd, *J*=7.0, 2.0 Hz, 2H), 7.77 (dd, *J*=7.0, 2.0 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 160.0, 158.6, 133.2, 132.8, 129.1, 118.5, 118.2, 113.8, 53.7. HRMS calcd for C₁₁H₉N₂O₂ [M+H]⁺ 201.0664, found 201.0671.

化合物 2b, 2c 均按以上方法合成。

3-(4-甲氧基苯基)-4-羟甲基异噁唑(2b): 白色固体,产率 85.1%。m.p. 82.2~82.5 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.39 (s, 1H), 7.72 (dt, *J*=9.0, 2.5 Hz, 2H), 6.97 (dt, *J*=9.0, 2.5 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.39 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 161.0, 160.8, 157.8, 129.7, 120.9, 118.2, 114.5, 55.5, 54.1. HRMS calcd for C₁₁H₁₂NO₃ [M+H]⁺ 206.0817, found 206.0826.

3-(4-氯苯基)-4-羟甲基异噁唑(2c): 白色固体,产率 85.4%。m.p. 112.4~112.9 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.46 (s, 1H), 7.76 (dt, *J*=9.0, 2.5 Hz, 2H), 7.45 (dt, *J*=9.0, 2.5 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.45 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 160.3, 158.1, 136.3, 129.6, 129.3, 127.0, 118.2, 53.8. HRMS calcd for C₁₀H₉ClNO₂ [M+H]⁺ 210.0322, found 210.0326.

3.2.2 化合物 3a~3c 的合成

称取 3-(4-氰基苯基)-4-羟甲基异噁唑(2a) (1.00 g, 5.00 mmol)于 25 mL 圆底烧瓶中,加入 10 mL THF 溶解,搅拌均匀后加入 PPh₃ (2.62 g, 10.00 mmol)和 NBS (1.78 g, 10.00 mmol),搅拌至 TLC 检测到反应完全。旋去溶剂后,固体再溶于 50 mL 乙酸乙酯中,分别用 10 mL 饱和 NaHSO₃ 和 10 mL 饱和盐水洗涤,经无水 MgSO₄ 干燥后,旋去乙酸乙酯,固体用 *V*(乙酸乙酯):*V*(石油醚)=1:8 混合溶剂柱层析,分离得到纯化的 3-对氰基苯基-4-溴甲基异噁唑(3a),白色固体,产率 90.1%。m.p. 151.7~152.6 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.63 (s, 1H), 7.92 (dt, *J*=9.0, 2.0 Hz, 2H), 7.82 (dt, *J*=9.0, 2.0 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 159.7, 159.4, 133.3, 132.6, 129.1, 118.3, 116.3, 114.1, 19.0; HRMS calcd for C₁₁H₈BrN₂O [M+H]⁺ 262.9820, found 262.9826.

化合物 3b, 3c 均按以上方法合成。

3-(4-甲氧基苯基)-4-溴甲基异噁唑(3b): 白色固体,产率 85.8%。m.p. 89.2~89.6 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.55 (s, 1H), 7.72 (dd, *J*=7.0, 2.0 Hz, 2H), 7.03 (dd, *J*=7.0, 2.0 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.87 (s, 3H); ¹³C

NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 161.0, 160.3, 158.8, 129.6, 120.2, 115.9, 114.5, 55.4, 20.1; HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267.9973, found 267.9984.

3-(4-氯苯基)-4-溴甲基异噁唑(3c): 白色固体, 产率 88.6%. m.p. 104.9~105.7 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.58 (s, 1H), 7.72 (dt, $J=8.5$, 2.0 Hz, 2H), 7.50 (dt, $J=8.5$, 2.0 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 160.0, 159.1, 136.5, 129.7, 129.5, 126.5, 116.2, 19.48; HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrClNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271.9478, found 271.9485.

3.2.3 化合物 5a~5n 的合成

以合成化合物 5a 为例. 将对氯苯胺(152.4 mg, 1.2 mmol)投于 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 10 mL DMF 溶解. 室温条件下加入 K_2CO_3 (275.8 mg, 2.0 mmol), 加热至 70 °C, 反应 1 h 后加入 4-氰基苯基-4-溴甲基异噁唑(3a) (262.0 mg, 1.0 mmol), 继续在 70 °C 下反应, 直至 TLC 检测至反应完全. 停止反应, 冷却至室温后将反应体系拨入冷水中, 用乙酸乙酯萃取多次, 合并有机层后浓缩得粗产物. 经柱层析 $V(\text{乙酸乙酯}) : V(\text{石油醚}) = 1 : 6$ 分离得到纯化的 3-(4-氰基苯基)-4-(4-氯苯胺甲基)异噁唑(5a): 白色固体, 产率 92.1%. m.p. 121.2~121.4 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.53 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.76 (dd, $J=6.5$, 2.0 Hz, 2H), 7.17 (dd, $J=6.5$, 2.0 Hz, 2H), 6.59 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.27 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 159.6, 158.7, 145.6, 133.1, 132.8, 129.3, 128.7, 123.4, 118.3, 116.3, 114.4, 113.6, 37.4; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310.0747, found 310.0743.

化合物 5b~5n 均按以上方法合成

3-(4-氰基苯基)-4-(3-溴苯胺甲基)异噁唑(5b): 白色固体, 产率 66.8%. m.p. 111.2~111.9 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.51 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.77 (dd, $J=8.0$, 1.5 Hz, 2H), 7.05 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=8.0$, 2.0 Hz, 1H), 6.77 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J=8.0$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 159.6, 158.7, 148.2, 133.0, 132.8, 130.8, 128.7, 123.4, 121.6, 118.2, 116.1, 115.8, 113.7, 112.0, 37.0; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354.0242, found 354.0236.

3-(4-氰基苯基)-4-(3-硝基苯胺甲基)异噁唑(5c): 黄色固体, 产率 77.2%. m.p. 145.3~145.7 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.55 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.37 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 159.6, 158.7,

149.4, 147.7, 132.9, 132.8, 130.1, 128.7, 119.2, 118.2, 115.6, 113.8, 113.4, 106.8, 37.0; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 321.0988, found 321.0984.

3-(4-氰基苯基)-4-(4-甲氧基苯胺甲基)异噁唑(5d): 白色固体, 产率 83.4%. m.p. 92.0~92.2 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.52 (s, 1H), 7.92 (dd, $J=8.0$, 2.0 Hz, 2H), 7.75 (dd, $J=8.0$, 2.0 Hz, 2H), 6.81 (dd, $J=7.0$, 2.0 Hz, 2H), 6.64 (dd, $J=7.0$, 2.0 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 159.7, 158.6, 153.1, 141.0, 133.2, 132.7, 128.8, 118.3, 116.7, 115.0, 114.9, 113.6, 55.8, 38.2; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306.1243, found 306.1237.

3-(4-甲氧基苯基)-4-(3-溴苯胺甲基)异噁唑(5e): 白色固体, 产率 78.6%. m.p. 99.7~100.4 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.41 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=7.0$, 2.0 Hz, 2H), 7.04 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=7.0$, 2.0 Hz, 2H), 6.89 (ddd, $J=8.0$, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 6.77 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.54 (ddd, $J=8.0$, 1.0, 0.5 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 160.9, 160.6, 157.7, 148.5, 130.7, 129.4, 123.4, 121.2, 120.8, 115.8, 115.7, 114.5, 111.9, 55.4, 37.3; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359.0395, found 359.0383.

3-(4-甲氧基苯基)-4-(4-氯苯胺甲基)异噁唑(5f): 白色固体, 产率 90.2%. m.p. 102.2~102.8 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.43 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.15 (dd, $J=6.5$, 2.0 Hz, 2H), 6.98 (dd, $J=6.5$, 2.0 Hz, 2H), 6.59 (dd, $J=8.5$, 2.0 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) (CDCl₃, 125 MHz) δ : 160.9, 160.6, 157.7, 145.7, 129.4, 129.2, 123.2, 120.8, 115.8, 114.5, 114.3, 55.4, 37.7; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.0900, found 315.0883.

3-(4-甲氧基苯基)-4-(3-硝基苯胺甲基)异噁唑(5g): 黄色固体, 产率 80.4%. m.p. 89.6~90.8 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.45 (s, 1H), 7.64 (dd, $J=6.5$, 2.0 Hz, 2H), 7.60 (dd, $J=2.0$, 1.0 Hz, 1H), 7.44 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=6.5$, 2.0 Hz, 2H), 6.91 (dd, $J=8.0$, 2.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 161.0, 160.6, 157.8, 149.4, 147.9, 130.0, 129.4, 120.6, 119.1, 115.2, 114.6, 113.0, 106.8, 55.4, 37.2; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326.1141, found 326.1138.

3-(4-甲氧基苯基)-4-(4-甲氧基苯胺甲基)异噁唑(5h): 白色固体, 产率 88.3%. m.p. 81.9~82.7 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.42 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=7.0$, 2.0 Hz, 2H), 6.98 (dd, $J=7.0$, 2.0 Hz, 2H), 6.80 (dd, $J=$

6.5, 2.0 Hz, 2H), 6.63 (dd, $J=6.5$, 2.0 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 160.9, 160.6, 157.6, 152.8, 141.4, 129.5, 121.1, 116.4, 115.0, 114.7, 114.4, 55.8, 55.4, 38.5; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311.1396, found 311.1412.

3-(4-甲氧基苯基)-4-苯胺甲基异噻唑(**5i**): 白色固体, 产率 85.8%. m.p. 83.6~84.4 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.43 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=7.0$, 2.0 Hz, 2H), 7.21 (dd, $J=7.0$, 2.0 Hz, 2H), 6.98 (dd, $J=7.0$, 2.0 Hz, 2H), 6.80 (dt, $J=7.0$, 1.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, $J=8.5$, 10 Hz, 2H), 4.28 (d, $J=0.5$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 160.9, 160.6, 157.7, 147.2, 129.5, 129.4, 121.0, 118.5, 116.2, 114.5, 113.2, 55.4, 37.6; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281.1290, found 281.1285.

3-(4-氯苯基)-4-(3-溴苯胺甲基)异噻唑(**5j**): 白色固体, 产率 85.2%. m.p. 82.2~82.7 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.45 (s, 1H), 7.67 (dd, $J=9.0$, 2.0 Hz, 2H), 7.45 (dt, $J=9.0$, 2.0 Hz, 2H), 7.05 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.90 (ddd, $J=8.5$, 2.0, 0.5 Hz, 1H), 6.77 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.54 (ddd, $J=8.5$, 2.0, 0.5 Hz, 1H), 4.25 (d, $J=5.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 160.1, 158.1, 148.3, 136.3, 130.7, 129.4, 127.0, 123.4, 121.4, 115.9, 115.8, 111.9, 37.1; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362.9900, found 362.9888.

3-(4-氯苯基)-4-(4-氯苯胺甲基)异噻唑(**5k**): 白色固体, 产率 84.3%. m.p. 88.9~89.4 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.45 (s, 1H), 7.66 (dd, $J=7.0$, 2.0 Hz, 2H), 7.44 (dd, $J=7.0$, 2.0 Hz, 2H), 7.15 (dd, $J=6.5$, 2.0 Hz, 2H), 6.56 (dd, $J=6.5$, 2.0 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 159.6, 158.7, 145.6, 133.1, 132.8, 129.3, 128.7, 123.4, 118.3, 116.3, 114.4, 113.6, 37.4; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319.0405, found 319.0395.

3-(4-氯苯基)-4-(3-硝基苯胺甲基)异噻唑(**5l**): 白色固体, 产率 85.9%. m.p. 127.5~128.2 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.48 (s, 1H), 7.66 (dd, $J=6.5$, 2.0 Hz, 2H), 7.61 (dd, $J=8.0$, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (dt, $J=6.5$, 2.0 Hz, 2H), 7.43 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J=8.0$, 2.0 Hz, 1H), 4.35 (d, $J=5.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 160.1, 158.2, 149.4, 147.9, 136.3, 130.0, 129.4, 129.3, 126.8, 119.1, 115.4, 113.1, 106.8, 37.1; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330.0645, found 330.0631.

3-(4-氯苯基)-4-(4-甲氧基苯胺甲基)异噻唑(**5m**): 白色固体, 产率 86.1%. m.p. 123.0~124.6 °C; ^1H NMR

(500 MHz, CDCl_3) δ : 8.45 (s, 1H), 7.73 (dd, $J=6.5$, 2.0 Hz, 2H), 7.45 (dd, $J=6.5$, 2.0 Hz, 2H), 6.80 (dd, $J=6.5$, 2.0 Hz, 2H), 6.62 (dd, $J=6.5$, 2.0 Hz, 2H), 4.22 (d, $J=1.0$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 160.1, 158.0, 152.9, 141.3, 136.1, 129.4, 129.3, 127.2, 116.6, 115.0, 114.7, 55.8, 38.3; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.0900, found 315.0903.

3-(4-氯苯基)-4-苯胺甲基异噻唑(**5n**): 白色固体, 产率 82.8%. m.p. 82.9~83.6 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.45 (s, 1H), 7.72 (dt, $J=9.0$, 2.0 Hz, 2H), 7.45 (dt, $J=9.0$, 2.0 Hz, 2H), 7.21 (dt, $J=7.5$ Hz, 2H), 6.81 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.27 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 160.1, 158.1, 147.2, 136.1, 129.5, 129.4, 129.3, 127.3, 118.8, 116.5, 113.2, 37.4; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.0795, found 285.0787.

3.3 化合物 5a~5n 对昆虫的室内毒力测试

3.3.1 供试对象

豆蚜(*Aphis crassivora*)成蚜, 东方粘虫(*M. separata*) 2 龄幼虫.

3.3.2 药剂处理

待测化合物均用 DMF 先配成一定浓度的母液, 使用时, 用含乳化剂 0201 的水进行稀释, 配成浓度为 200 mg/L 的溶液.

3.3.3 操作步骤

分别向豌豆芽上接豆蚜的无翅成蚜, 待豆蚜稳定吸食后, 将豌豆芽连同豆蚜一起浸入浓度为 200 mg/L 的化合物溶液中(乳化剂浓度不超过 0.1%), 5 s 后取出, 吸取豆蚜上多余溶液, 置恒温室中培养 72 h 后, 检查并计算试虫的死亡率(%).

取新鲜的玉米苗浸入浓度为 200 mg/L 的化合物溶液中(乳化剂浓度不超过 0.1%), 5 s 后取出, 于室温下晾干, 剪断后放入试管中, 然后每管接入 20 头 *M. separata* 2 龄幼虫, 置于恒温室中培养 72 h 后, 检查并计算试虫的死亡率(%). 每个浓度设 3 次重复.

阳性对照样品是 Hexaflumuron(氟铃脲)和 Imidacloprid(吡虫啉).

辅助材料(Supporting Information) 目标化合物 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Sysak, A.; Obminska-Mrukowicz, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 137, 292.
- [2] Zhu, J.; Mo, J.; Lin, H. Z.; Chen, Y.; Sun, H. P. *Bioorg. Med. Chem.*

- 2018, 26, 3065.
- [3] Lucescu, L.; Ghinet, A.; Shova, S.; Magnez, R.; Thuru, X.; Farce, A.; Rigo, B.; Belei, D.; Dubois, J.; Bicu, E. *Arch. Pharm.* **2019**, 352, e1800227.
- [4] Vitale, P.; Scilimati, A. *Synthesis* **2013**, 45, 2940.
- [5] Cereda, E.; Ezhaya, A.; Quai, M.; Barbaglia, W., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4951.
- [6] Xie, F.; Ni, T. J. H.; Zhao, J.; Pang, L.; Li, R.; Cai, Z.; Ding, Z. C.; Wang, T.; Yu, S. C.; Jin, Y. S.; Zhang, D. Z.; Jiang, Y. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 2171.
- [7] Li, Z.; Liu, N.; Tu, J.; Ji, C. J.; Han, G. Y.; Wang, Y.; Sheng, C. Q. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, 27, 832.
- [8] Ramesh, G.; Daravath, S.; Ganji, N.; Rambabu, A.; Shivaraj, V. K. *J. Mol. Struct.* **2020**, 1202, 127338.
- [9] Argiriadi, M. A.; Banach, D.; Radziejewska, E.; Marchie, S.; Di-Mauro, J.; Dinges, J.; Dominguez, E.; Hutchins, C.; Judge, R. A.; Queeney, K.; Wallace, G.; Harris, C. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 2293.
- [10] Kendre, B. V.; Landge, M. G.; Bhusare, S. R. *Arabian J. Chem.* **2015**, 12, 2091.
- [11] Changtam, C.; Hongmanee, P.; Suksamrarn, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 4446.
- [12] Elshemy, H. A. H.; Abdelall, E. K. A.; Azouz, A. A.; Moawad, A.; Ali, W. A. M.; Safwat, N. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 127, 10.
- [13] Zhou, Z. W.; Yan, J. F.; Tang, X. M.; Zhang, W. Y.; Zhang, Y. X.; Chen, X.; Su, X. Y.; Yang, D. C. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 582 (in Chinese).
(周祖文, 晏菊芳, 唐雪梅, 张蔚瑜, 张映霞, 陈欣, 苏小燕, 杨大成, 有机化学, **2010**, 30, 582.)
- [14] Agrawal, N.; Mishra, P. *Med. Chem. Res.* **2019**, 28, 1488.
- [15] Zhu, J.; Mo, J.; Lin, H. Z.; Chen, Y.; Sun, H. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 3065.
- [16] Dayan, F. E.; Duke, S. O.; Reddy, K. N.; Hamper, B. C.; Leschinsky, K. L. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, 45, 967.
- [17] Zhou, Y. H.; Miao, W. R.; Chen, L. *Chin. Chem. Lett.* **2003**, 14, 897.
- [18] Hua, X. W.; Liu, C.; Zhou, S.; Chen, M. G.; Xiong, L. X.; Li, Y. Q.; Li, Z. M. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2017**, 33, 882.
- [19] Yang, Z. B.; Zhao, Y.; Li, P.; He, Y. J. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, 56, 3042.
- [20] Yong, J. P.; Lu, C. Z.; Wu, X. Y. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2015**, 15, 131.
- [21] Buettelmann, B.; Jakob-Roetne R.; Knust, B.; Lucas, M. C.; Thomas, A. *US 9073908*, **2015**.
- [22] Hamama, W. S.; Ibrahim, M. E.; Zoorob, H. H. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 54, 341.
- [23] Saleh, A. I.; Abu-Safieh, K. A.; Salameh, B. A. *Chem. Pap.* **2015**, 69, 729.
- [24] Xu, S. S.; Zhang, M.; Zhang, L.; Jiang, H. F.; Zhu, N.; Song, L. P.; Deng, H. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 2595 (in Chinese).
(徐姗姗, 张敏, 张丽, 蒋海芳, 朱宁, 宋力平, 邓红梅, 有机化学, **2015**, 35, 2595.)
- [25] Jiang, H. F.; Zhang, M.; Zhang, L.; Chen, Y. L.; Zhu, N.; Song, L. P.; Deng, H. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 2399 (in Chinese).
(蒋海芳, 张敏, 张丽, 陈雅丽, 朱宁, 宋力平, 邓红梅, 有机化学, **2017**, 37, 2399.)

(Li, L.; Fan, Y.)