含取代噁唑环的新型吡唑酰胺类化合物的合成与生物活性研究

戴红^a 梁凯^a 周钱^a 倪亚丹^a 钱程^a 钱宏伟^a
李玲^a 石玉军^a 梁志鹏^b 石健^b 高磊^a 吴新星^{*,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 采用活性单元拼接的方法,以新型吡唑酰胺类杀螨剂吡螨胺为先导结构,在吡唑酰胺分子结构中引入取代噁唑活性单元,设计合成出15个结构新颖的含取代噁唑环的吡唑酰胺类衍生物。目标化合物的结构通过¹H NMR, ¹³C NMR和元素分析等进行了表征。初步室内杀虫活性测试结果表明,在500 μg/mL测试浓度下,多数目标化合物对粘虫(*Oriental armyworm*)有着较高的杀虫活性(致死率≥90%)。其中1个目标化合物在500 μg/mL测试浓度下对蚜虫(*Aphis medicaginis*)的致死率达100%。此外,2个目标化合物在500 μg/mL测试浓度下对朱砂叶螨(*Tetranychus cinnabarinus*)的致死率都为30%。

关键词 噁唑; 吡唑酰胺; 合成; 生物活性

Synthesis and Biological Activities of Novel Pyrazole Amide Compounds Containing Substituted Oxazole Unit

Dai, Hong^a Liang, Kai^a Zhou, Qian^a Ni, Yadan^a Qian, Cheng^a Qian, Hongwei^a
Li, Ling^a Shi, Yujun^a Liang, Zhipeng^b Shi, Jian^b Gao, Lei^a Wu, Xinxing^{*,a}

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

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

Abstract In search of new pyrazole amide derivatives with wonderful bioactivities, fifteen novel pyrazole amide compounds were designed and synthesized by introducing substituted oxazole unit into pyrazole amide skeleton based on the lead compound tebufenpyrad. The structures of the title compounds were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR and elemental analysis. The preliminary bioassay data exhibited that most of target compounds had more than 90% insecticidal activities against *Oriental armyworm* at the concentration of 500 μg/mL. At the concentration of 500 μg/mL, one compound displayed 100% mortality rate against *Aphis medicaginis*. In addition, two compounds showed 30% insecticidal activity against *Tetranychus cinnabarinus* at the concentration of 500 μg/mL.

Keywords oxazole; pyrazole amide; synthesis; biological activity

近年来,含氮杂环由于其具有广谱的生物活性而引起众多科研工作者的关注。噁唑类化合物作为含氮杂环家族中重要一员,在生物学领域展现出优良的杀虫、杀菌、除草、抗病毒和抗肿瘤等活性^[1-8]。如徐风波课题组^[9]报道的化合物 **A** (图 1)在 50 mg/L 浓度下对粘虫表现出 100% 的杀虫效果;石玉军等^[10]研发的化合物 **B** (图 1)在测试剂量为 1500 g/ha 下对芥菜、小藜和酸模都有

100% 的除草效果;周钱等^[11]合成的化合物 **C** (图 1)在 500 μg/mL 浓度下对朱砂叶螨、蚜虫和粘虫的杀虫活性分别为 100%, 100% 和 80%。吡唑酰胺亦为一类重要的含氮杂环衍生物,因其良好的杀虫、杀菌、抗癌等活性在农药、医药等领域具有广泛的应用^[12-20]。如日本三菱化学公司先后开发的吡螨胺(Tebufenpyrad, 图 1)和唑虫酰胺(Tolfenpyrad, 图 1)具有杀虫谱广、药效快等特点,

* Corresponding author. E-mail: wuxinxing@163.com.

Received July 9, 2020; revised July 28, 2020; published online July 30, 2020.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21372135), the Science and Technology Project Fund of Nantong City (No. MS12019060) and the Program of High-Level Talents of Nantong University (No. 03083031).

国家自然科学基金(No. 21372135)、南通市科技计划(No. MS12019060)和南通大学高层次人才(No. 03083031)资助项目。

对蚜虫、小菜蛾等害虫展现优异的防治作用^[21-22]。美国 DuPont 公司研制的氯虫酰胺(Chlorantraniliprole, 图 1)和氰虫酰胺(Cyantraniliprole, 图 1)对粘虫、甜菜夜蛾和烟粉虱等害虫均有优良的杀虫活性^[23]。Li 课题组^[24]研究发现化合物 **D**(图 1)呈现出良好的杀虫效果, 在 10 mg/L 浓度下对小菜蛾和粘虫的致死率均达 100%, Wang 等^[25]报道化合物 **E**(图 1)显示出较好的杀菌与杀虫效果, 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对苹果轮纹病菌的抑菌率为 89.7%, 在 200 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对粘虫有 100% 的致死率。因此, 为了继续从吡唑酰胺衍生物中探索出具有优良生物活性的物质, 本工作以杀螨剂吡螨胺为农药先导, 通过取代噁唑活性单元代替吡螨胺结构中的取代苯环片段, 设计并制备出了一系列含取代噁唑结构的吡唑酰胺化合物(图 2), 同时测定了所合成化合物对粘虫、蚜虫和朱砂叶螨的生物活性。目标化合物合成路线见 Scheme 1。

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成

在制备目标化合物 **11** 时, 以化合物 **11a** 为例, 尝试了不同的缚酸剂和溶剂对 **11a** 单步收率的影响(表 1)。在研究过程中发现, 最初以吡啶为缚酸剂, 以二氯甲烷为溶剂, 室温反应 10 h, 化合物 **11a** 收率为 33%, 薄层色谱(TLC)跟踪显示有部分原料存在, 然后选用四氢呋喃、乙腈或甲苯作溶剂, 室温反应 10 h, 化合物 **10a** 收率分别

为 35%, 38% 和 0%。同样以吡啶为缚酸剂, 以四氢呋喃、乙腈为溶剂, 将室温反应改成加热回流反应, TLC 检测表明, 大部分原料仍未反应, 化合物 **11a** 的收率分别为 16% 和 24%, 要低于室温反应的收率。随后改用三乙胺为缚酸剂, 分别以二氯甲烷、四氢呋喃和乙腈作溶剂, 室温反应 10 h, 化合物 **11a** 收率分别为 48%, 52% 和 21%, 其中以二氯甲烷或四氢呋喃作溶剂的收率比吡啶作缚酸剂时的收率有了一定的提高。后来选用碳酸钾为缚酸剂, 四氢呋喃为溶剂, 室温反应 10 h, TLC 检测发现仍有部分原料存在, 化合物 **11a** 收率较低, 仅为 32%。因此, 选以三乙胺为缚酸剂, 四氢呋喃为反应溶剂, 室温反应 10 h 是制备目标化合物的较好方法。采用该方法顺利地制备出其它含取代噁唑结构的吡唑酰胺。

1.2 目标化合物 11 的谱图分析

以目标化合物 **11b** 为例展开分析。从 **11b** 的 ^1H NMR 谱图数据而知, 4-F 取代苯环上 2 个氢在 δ 7.59~7.62 以多重峰出现, 酰胺键上氢在 δ 7.45 以单峰出现, 取代噁唑环上 4-位氢在 δ 7.24 以单峰出现, 4-F 取代苯环上另外 2 个氢在 δ 7.10~7.14 以多重峰出现, 与酰胺键相连的亚甲基上 2 个氢因氮原子和噁唑环的诱导效应偏向低场, 在 δ 4.81 处以双重峰出现, 取代吡唑环 1-位甲基上 3 个氢因氮原子的诱导作用进而向低场移动, 在 δ 4.14 处以单峰出现, 取代吡唑环 3-位甲基 3 个氢在 δ 2.25 处以单峰出现。由 **11b** 的 ^{13}C NMR 谱图数据可知, 酰胺键

图 1 化合物 A~E、吡螨胺、噁唑酰胺、氯虫酰胺和氰虫酰胺的结构式

Figure 1 Structures of compounds A~E, tebufenpyrad, tolfenpyrad, chlorantraniliprole and cyantraniliprole

图2 目标化合物 11 的分子设计图
Figure 2 Design strategy of the title compound 11

11a: $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$; 11b: $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = 4\text{-F}$; 11c: $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = 4\text{-Cl}$; 11d: $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = 4\text{-Br}$; 11e: $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^2 = \text{H}$; 11f: $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^2 = 4\text{-F}$; 11g: $R^1 = n\text{-C}_3\text{H}_7$, $R^2 = 4\text{-F}$; 11h: $R^1 = n\text{-C}_3\text{H}_7$, $R^2 = 4\text{-Cl}$; 11i: $R^1 = 4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$; 11j: $R^1 = 4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $R^2 = 4\text{-F}$; 11k: $R^1 = 4\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = 4\text{-Cl}$; 11l: $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^2 = 4\text{-F}$; 11m: $R^1 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = 4\text{-Cl}$; 11n: $R^1 = 2,4\text{-F}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^2 = \text{H}$; 11o: $R^1 = 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^2 = 4\text{-F}$

图式1 目标化合物 11 的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of the target compound 11

表1 反应条件对化合物 11a 收率的影响

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

Entry	Base	Solvent	Reaction condition	Yield/%
1	Pyridine	CH_2Cl_2	Room temperature for 10 h	33
2	Pyridine	THF	Room temperature for 10 h	35
3	Pyridine	CH_3CN	Room temperature for 10 h	38
4	Pyridine	Toluene	Room temperature for 10 h	0
5	Pyridine	THF	Reflux for 10 h	16
6	Pyridine	CH_3CN	Reflux for 10 h	24
7	Et_3N	CH_2Cl_2	Room temperature for 10 h	48
8	Et_3N	THF	Room temperature for 10 h	52
9	Et_3N	CH_3CN	Room temperature for 10 h	21
10	K_2CO_3	THF	Room temperature for 10 h	32

$\text{C}=\text{O}$ 碳原子的 δ 值为 158.5, 与酰胺键相连的亚甲基碳原子的 δ 值为 40.8, 取代吡唑环 1-位甲基碳原子的 δ 值为 36.9, 取代吡唑环 3-位甲基碳原子的 δ 值为 11.1.

1.3 生物活性

利用浸叶法研究目标化合物 11a~11o 杀粘虫 (*Oriental armyworm*) 效果, 并通过喷雾法测试目标化合物 11a~11o 对蚜虫 (*Aphis medicaginis*) 及朱砂叶螨

(*Tetranychus cinnabarinus*) 的杀虫活性^[26]. 由表 2 可看出, 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 测试浓度下, 大多数目标化合物对粘虫显示出良好的杀虫效果, 其中化合物 11a~11l、11n 和 11o 对粘虫的致死率为 90%~100%, 与对照药剂唑虫酰胺的杀虫活性相当. 部分目标化合物在测试浓度降至 100 $\mu\text{g/mL}$ 时对粘虫仍展现出一定的杀虫活性, 化合物 11e、11g 和 11o 对粘虫的致死率分别为 30%、30% 和 40%, 其中化合物 11o 对粘虫的杀虫效果与对照药唑虫酰胺相接近. 通过构效关系可以看出, 当 R^1 为烷基时, 化合物 11e ($R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^2 = \text{H}$) 和 11g ($R^1 = n\text{-C}_3\text{H}_7$, $R^2 = 4\text{-F}$) 对粘虫的杀虫活性要高于其它化合物; 当 R^1 为取代苯基时, 化合物 11o ($R^1 = 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^2 = 4\text{-F}$) 对粘虫的防治作用要优于化合物 11i~11n. 同时, 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 测试浓度下, 化合物 11o ($R^1 = 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^2 = 4\text{-F}$) 对蚜虫表现出良好的杀虫活性, 对蚜虫的致死率为 100%, 要高于其它目标化合物. 此外, 化合物 11k ($R^1 = 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = 4\text{-Cl}$) 和 11l ($R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^2 = 4\text{-F}$) 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 测试浓度下对朱砂叶螨均有 30% 的杀虫效果, 要好于其它目标化合物的杀虫效果. 目标化合物 11a~11o 对朱砂叶螨的杀虫效果不明显, 推测可能是由于化

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

Compd.	<i>Oriental armyworm</i>		<i>Aphis medicaginis</i>		<i>Tetranychus cinnabarinus</i>
	500 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$	500 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$	500 $\mu\text{g/mL}$
11a	100	0	0	—	0
11b	100	0	0	—	0
11c	100	0	0	—	0
11d	100	0	0	—	0
11e	100	30	0	—	0
11f	100	0	0	—	0
11g	100	30	0	—	0
11h	100	0	0	—	0
11i	100	0	0	—	0
11j	90	0	0	—	0
11k	100	0	0	—	30
11l	100	0	0	—	30
11m	0	—	0	—	0
11n	100	0	0	—	0
11o	100	40	100	0	0
Tolfenpyrad	100	50	—	—	—
Imidacloprid	—	—	100	100	—
Tebufenpyrad	—	—	—	—	100

^a “—” refers to not tested.

合物分子中酰胺键部分所连有的噁唑连取代苯基基团使得空间位阻变大, 进而不利于目标化合物分子与靶标有机地结合。以上试验数据表明, 将取代噁唑活性片段引入到吡唑酰胺骨架中, 得到的一些化合物对粘虫呈现出良好的杀虫作用。

2 结论

本研究利用活性单元拼接方法, 合成出了一系列具有取代噁唑单元结构的新型吡唑酰胺。通过核磁共振氢谱、核磁共振碳谱及元素分析等手段对目标化合物进行了结构确证。生测数据表明, 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 测试浓度下, 大部分化合物对粘虫的杀死率在 90%~100%, 当测试浓度降至 100 $\mu\text{g/mL}$ 时, 化合物 11e、11g 和 11o 对粘虫仍有 30%, 30% 和 40% 的杀虫活性; 化合物 11o 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 测试浓度下对蚜虫的致死率达 100%; 此外, 化合物 11k 和 11l 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对朱砂叶螨呈现出一定的杀虫效果, 对朱砂叶螨的致死率都为 30%。这为今后进一步从事吡唑酰胺杀虫剂的创制研究提供了重要的参考信息。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振氢谱和核磁共振碳谱通过 BRUKER 400 MHz 核磁共振仪(TMS 为内标)测定; 化合物的熔点经 X-4 显微熔点测定仪(温度计未经校正)测定; 化合物的元素分析由 Yanaco-CHN CORDER MT-3 自动元素分析

仪测试。实验中所用试剂均为分析纯试剂。

3.2 化合物 1~4 和 6~8 的合成

化合物 1~4 参照文献[27]合成, 化合物 6~8 参照文献[28]和[29]合成。

3.3 化合物 5 的合成

在一反应瓶中加入 8 mmol 中间体 4 和 0.4 mol 氯化亚砆, 室温搅拌片刻后, 向其滴加 3 滴 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF), 接着将反应液升温至回流, 搅拌 4~5 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温并浓缩至干, 得到化合物 5, 不经纯化直接用于后面的反应。

3.4 化合物 9 的合成

在一反应瓶中加入 20.4 mmol 中间体 4、40.8 mmol 邻苯二甲酰亚胺钾盐和 70 mL DMF, 接着将反应液室温搅拌 3 h。停止反应, 将反应液倒入盛水 500 mL 水的烧杯中, 静置过夜, 析出固体。通过抽滤、真空干燥后得到化合物 9, 化合物 9 可直接投入下一步的反应。

为了验证其化合物 9 的结构, 选取其中 R^2 为 4-F 的化合物以乙醇为溶剂进行了重结晶, 得到黄色固体 9, 产率 72%。m.p. 153~155 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.91~7.93 (m, 2H), 7.75~7.78 (m, 2H), 7.55~7.58 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.07~7.11 (m, 2H), 5.06 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 167.3, 162.6 (d, $J=247.4$ Hz), 157.7, 151.3, 134.4, 132.0, 126.3, 126.2, 123.9, 123.8, 121.8, 116.1 (d, $J=22.0$ Hz), 34.8. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_3$: C 67.08, H 3.44, N 8.69; found C 67.27, H 3.28, N 8.83.

3.5 化合物 10 的合成

在一反应瓶中加入 9.9 mmol 化合物 9 及 40 mL 无水乙醇, 室温搅拌下向其中加入 29.6 mmol 80%水合肼, 接着将反应液加热回流反应 1 h. 反应结束后, 将反应液冷却至室温, 抽滤, 用乙醇洗涤固体数次, 所得母液浓缩至干, 得到化合物 10, 不经纯化可直接投入后面的反应.

3.6 目标化合物 11 的合成

在一反应瓶中加入 4.16 mmol 化合物 10、5 mmol 三乙胺和 20 mL 四氢呋喃, 冰浴条件下向其中缓慢滴加 5 mmol 化合物 5 的四氢呋喃溶液(5 mL). 滴加好后, 继续室温搅拌 6~12 h. 停止反应, 抽滤, 母液浓缩至干, 所得粗品通过柱层析[V(乙酸乙酯): V(石油醚)=1:3] 纯化得目标产物 11a~11o.

4-氯-1,3-二甲基-N-[(5-苯基噁唑-2-基)甲基]-1H-吡唑-5-甲酰胺(**11a**): 白色固体, 产率 52%. m.p. 131~132 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.62~7.64 (m, 2H), 7.40~7.46 (m, 3H), 7.32~7.36 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.82 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.4, 158.5, 152.2, 144.6, 130.5, 129.9, 129.0, 128.7, 128.4, 127.5, 124.2, 121.8, 109.0, 40.8, 37.0, 11.1. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2$: C 58.10, H 4.57, N 16.94; found C 58.26, H 4.43, N 16.77.

4-氯-1,3-二甲基-N-[[5-(4-氟苯基)噁唑-2-基]甲基]-1H-吡唑-5-甲酰胺(**11b**): 白色固体, 产率 47%. m.p. 117~119 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.59~7.62 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.10~7.14 (m, 2H), 4.81 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.8 (d, $J=247.5$ Hz), 158.5, 151.4, 144.6, 130.4, 128.9, 126.3, 123.9, 121.5, 116.1 (d, $J=22.0$ Hz), 109.0, 40.8, 36.9, 11.1. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClFN}_4\text{O}_2$: C 55.10, H 4.05, N 16.06; found C 55.26, H 3.92, N 16.20.

4-氯-1,3-二甲基-N-[[5-(4-氯苯基)噁唑-2-基]甲基]-1H-吡唑-5-甲酰胺(**11c**): 黄色固体, 产率 48%. m.p. 113~115 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.56 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.39~7.45 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 4.82 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.5, 151.2, 144.7, 134.6, 131.4, 130.4, 129.3, 128.8, 126.0, 125.5, 122.2, 109.0, 40.7, 36.9, 11.0. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$: C 52.62, H 3.86, N 15.34; found C 52.50, H 3.70, N 15.49.

4-氯-1,3-二甲基-N-[[5-(4-溴苯基)噁唑-2-基]甲基]-1H-吡唑-5-甲酰胺(**11d**): 黄色固体, 产率 52%. m.p. 144~146 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.56 (d, $J=$

8.4 Hz, 2H), 7.46~7.50 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 4.82 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.8, 158.5, 151.3, 144.7, 132.2, 130.4, 126.55, 125.7, 122.7, 122.4, 109.0, 40.8, 37.0, 11.1. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrClN}_4\text{O}_2$: C 46.91, H 3.44, N 13.68; found C 46.77, H 3.59, N 13.56.

4-氯-1-甲基-3-乙基-N-[(5-苯基噁唑-2-基)甲基]-1H-吡唑-5-甲酰胺(**11e**): 黄色固体, 产率 50%. m.p. 190~192 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.62 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.40~7.47 (m, 3H), 7.35 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.83 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.66 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.6, 158.6, 152.2, 149.7, 130.5, 129.0, 128.8, 127.5, 124.3, 121.8, 108.3, 40.8, 37.0, 19.2, 12.8. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$: C 59.22, H 4.97, N 16.25; found C 59.09, H 5.13, N 16.10.

4-氯-1-甲基-3-乙基-N-[[5-(4-氟苯基)噁唑-2-基]甲基]-1H-吡唑-5-甲酰胺(**11f**): 灰色固体, 产率 51%. m.p. 100~102 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.59~7.62 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.10~7.14 (m, 2H), 4.82 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.66 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.8 (d, $J=247.8$ Hz), 159.5, 158.6, 151.4, 149.7, 130.5, 126.3, 123.9, 121.5, 116.1 (d, $J=22.1$ Hz), 108.3, 40.8, 36.9, 19.2, 12.8. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClFN}_4\text{O}_2$: C 56.28, H 4.45, N 15.44; found C 56.45, H 4.31, N 15.57.

4-氯-1-甲基-3-正丙基-N-[[5-(4-氟苯基)噁唑-2-基]甲基]-1H-吡唑-5-甲酰胺(**11g**): 黄色固体, 产率 50%. m.p. 116~118 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.59~7.62 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.10~7.14 (m, 2H), 4.82 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.60 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.66~1.71 (m, 2H), 0.97 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.8 (d, $J=247.7$ Hz), 159.5, 158.6, 151.3, 148.5, 130.4, 126.2, 126.1, 123.9, 121.5, 116.1 (d, $J=22.0$ Hz), 108.6, 40.8, 36.9, 26.7, 21.9, 13.8. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClFN}_4\text{O}_2$: C 57.37, H 4.81, N 14.87; found C 57.50, H 4.96, N 14.75.

4-氯-1-甲基-3-正丙基-N-[[5-(4-氯苯基)噁唑-2-基]甲基]-1H-吡唑-5-甲酰胺(**11h**): 黄色固体, 产率 53%. m.p. 117~119 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.54 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 4.82 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.60 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.64~1.71 (m, 2H), 0.97 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.9, 158.6, 151.2, 148.5, 134.6, 131.5, 130.4, 129.3, 128.8, 126.0, 125.2, 122.2,

108.7, 40.8, 36.9, 27.7, 21.9, 13.8. Anal. calcd for $C_{18}H_{18}Cl_2N_4O_2$: C 54.97, H 4.61, N 14.25; found C 54.83, H 4.45, N 14.38.

4-氯-1-甲基-3-(4-甲氧基苯基)-*N*-[(5-苯基噁唑-2-基)甲基]-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**11i**): 黄色固体, 产率 54%. m.p. 145~147 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.28~7.80 (m, 9H), 7.25 (s, 1H), 6.92 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.88 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.4, 158.4, 155.2, 152.3, 144.9, 131.9, 129.3, 129.0, 128.8, 127.5, 127.0, 124.3, 122.6, 121.7, 111.9, 107.3, 56.2, 41.3, 37.1. Anal. calcd for $C_{22}H_{19}ClN_4O_3$: C 62.49, H 4.53, N 13.25; found C 62.65, H 4.40, N 13.39.

4-氯-1-甲基-3-(4-甲氧基苯基)-*N*-[(5-(4-氟苯基)噁唑-2-基)甲基]-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**11j**): 白色固体, 产率 50%. m.p. 148~150 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.53~7.86 (m, 6H), 7.26 (s, 1H), 7.12 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.99 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162.8 (d, $J=248.2$ Hz), 159.4, 158.4, 155.2, 151.5, 144.9, 131.8, 130.9, 129.3, 127.0, 126.2, 124.2, 123.8, 122.6, 121.4, 116.1 (d, $J=22.0$ Hz), 111.9, 107.2, 56.2, 41.2, 37.0. Anal. calcd for $C_{22}H_{18}ClFN_4O_3$: C 59.94, H 4.12, N 12.71; found C 59.81, H 4.28, N 12.62.

4-氯-1-甲基-3-(4-甲氧基苯基)-*N*-[(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)甲基]-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**11k**): 白色固体, 产率 47%. m.p. 143~145 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.53~7.86 (m, 5H), 7.40 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.86 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.8, 158.5, 155.2, 151.3, 144.9, 134.6, 132.4, 131.4, 130.9, 129.3, 128.8, 127.0, 125.9, 125.5, 124.2, 122.6, 122.1, 111.9, 107.3, 56.2, 41.2, 37.0. Anal. calcd for $C_{22}H_{18}Cl_2N_4O_3$: C 57.78, H 3.97, N 12.25; found C 57.94, H 3.85, N 12.40.

4-氯-1-甲基-3-(4-氟苯基)-*N*-[(5-(4-氟苯基)噁唑-2-基)甲基]-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**11l**): 黄色固体, 产率 52%. m.p. 185~187 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.79~7.82 (m, 2H), 7.60~7.63 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.11~7.16 (m, 5H), 4.86 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.23 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 163.1 (d, $J=246.8$ Hz), 162.8 (d, $J=247.8$ Hz), 159.4, 158.4, 151.5, 145.6, 131.8, 130.9, 129.5, 129.4, 128.9, 126.9, 126.3, 126.2, 123.8, 121.5, 116.2 (d, $J=22.0$ Hz), 115.6 (d, $J=21.6$ Hz), 107.4, 41.3, 37.0. Anal. calcd for $C_{21}H_{15}ClF_2N_4O_2$: C 58.82, H 3.53, N

13.07; found C 58.97, H 3.37, N 13.18.

4-氯-1-甲基-3-(2-氯苯基)-*N*-[(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)甲基]-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**11m**): 黄色固体, 产率 54%. m.p. 153~155 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.33~7.38 (m, 5H), 4.56 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.15 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.3, 158.3, 145.2, 138.1, 136.9, 135.8, 134.5, 132.3, 129.4, 129.2, 128.8, 127.7, 125.6, 107.2, 41.2, 35.6. Anal. calcd for $C_{21}H_{15}Cl_3N_4O_2$: C 54.63, H 3.27, N 12.13; found C 54.52, H 3.12, N 12.30.

4-氯-1-甲基-3-(2,4-二氟苯基)-*N*-[(5-苯基噁唑-2-基)甲基]-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**11n**): 白色固体, 产率 51%. m.p. 175~177 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.63~7.65 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.41~7.52 (m, 3H), 7.31~7.35 (m, 2H), 6.92~7.00 (m, 2H), 4.87 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 163.5 (d, $J=238.1$ Hz), 161.6, 159.3, 158.3, 152.3, 142.3, 132.4, 131.4, 129.0, 128.8, 127.5, 124.3, 121.8, 114.9, 111.6 (d, $J=21.2$ Hz), 109.6, 104.5, 41.4, 37.1. Anal. calcd for $C_{21}H_{15}ClF_2N_4O_2$: C 58.82, H 3.53, N 13.07; found C 58.68, H 3.70, N 13.22.

4-氯-1-甲基-3-(2,4-二氯苯基)-*N*-[(5-(4-氟苯基)噁唑-2-基)甲基]-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**11o**): 白色固体, 产率 52%. m.p. 154~156 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.97 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 7.70~7.73 (m, 1H), 7.50~7.63 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.11~7.15 (m, 2H), 4.86 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162.8 (d, $J=247.8$ Hz), 159.3, 158.2, 151.5, 144.0, 135.8, 132.7, 132.2, 130.8, 130.5, 129.8, 129.2, 127.1, 126.6, 126.2 (d, $J=8.2$ Hz), 123.8, 121.5, 116.2 (d, $J=22.0$ Hz), 107.6, 41.4, 37.1. Anal. calcd for $C_{21}H_{14}Cl_3FN_4O_2$: C 52.58, H 2.94, N 11.68; found C 52.46, H 2.80, N 11.84.

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

References

- [1] Phatangare, K. R.; Borse, B. N.; Padalkar, V. S.; Patil, V. S.; Gupta, V. D.; Umape, P. G.; Sekar, N. *J. Chem. Sci.* **2013**, *125*, 141.
- [2] Liu, S. H.; Ling, Y.; Yang, X. L. *Chin. J. Struct. Chem.* **2013**, *32*, 931.
- [3] Divya, K. R. G.; Sowmya, D. V.; Durgamma, S.; Tharanath, V.; Gopal, D. V. S.; Kumar, M. V. J.; Rao, C. A.; Padmaja, A.; Padmavathi, V. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 2568.
- [4] Zhang, D. W.; Guo, J. M.; Zhang, M.; Liu, X.; Ba, M. Y.; Tao, X. Y.; Yu, L. Y.; Guo, Y.; Da, J. G. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 3242.
- [5] Santi, D. P.; Meira, Y. G.; Moreira, N. M.; Lopes, T. A.; Leite, M.

- P.; Pereira-Flores, M. E.; Alvarenga, E. S. *Pest. Manage. Sci.* **2019**, *75*, 262.
- [6] Singh, I.; Rani, R.; Luxami, V.; Paul, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *166*, 267.
- [7] Chiacchio, M. A.; Lanza, G.; Chiacchio, U.; Giofre, S. V.; Romeo, R.; Iannazzo, D.; Legnani, L. *Curr. Med. Chem.* **2019**, *26*, 7337.
- [8] Guo, J. C.; Hao, Y. A.; Ji, X. F.; Wang, Z. W.; Liu, Y. X.; Ma, D. J.; Li, Y. Q.; Pang, H. L.; Ni, J. P.; Wang, Q. M. *J. Agric. Food Chem.* **2019**, *67*, 10018.
- [9] 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.)
- [10] Shi, Y. J.; Du, X. C.; Wang, X. L.; Chen, Q. W.; Li, L.; Dai, H.; Xu, C. Q.; Zhang, J. Y.; Ling, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 1772 (in Chinese).
(石玉军, 杜显超, 王祥龙, 陈庆文, 李玲, 戴红, 徐蔡芹, 张敬远, 凌勇, 有机化学, **2018**, *38*, 1772.)
- [11] Zhou, Qian.; 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, 姚伟, 钱宏伟, 丁颖, 魏中昊, 沈爱宝, 冯霞, 石健, 戴红, 有机化学, **2018**, *38*, 3318.)
- [12] Liu, Y. Y.; Li, Y.; Chen, N. Q.; Lü, K. Z.; Zhou, C.; Xiong, X. H.; Li, F. S. *Molecules* **2014**, *19*, 8140.
- [13] Xiao, J. J.; Liao, M.; Chu, M. J.; Ren, Z. L.; Zhang, X.; Lü, X. H.; Cao, H. Q. *Molecules* **2015**, *20*, 807.
- [14] Chen, K.; Liu, Q.; Ni, J. P.; Zhu, H. J.; Li, Y. F.; Wang, Q. *Pest. Manage. Sci.* **2015**, *71*, 1503.
- [15] Huo, J. Q.; Ma, L. Y.; Zhang, Z.; Fan, Z. J.; Zhang, J. L.; Beryozkina, T. V.; Bakulev, V. A. *Chin. Chem. Lett.* **2016**, *27*, 1547.
- [16] Liu, Q.; Zhu, R.; Gao, S.; Ma, S. H.; Tang, H. J.; Yang, J. J.; Diao, Y. M.; Wang, H. L.; Zhu, H. J. *Pest. Manage. Sci.* **2017**, *73*, 917.
- [17] Iqbal, J.; Ejaz, S. A.; Saeed, A.; Al-Rashida, M. *Eur. J. Pharmacol.* **2018**, *832*, 11.
- [18] Verma, G.; Chashoo, G.; Ali, A.; Khan, M. F.; Akhtar, W.; Ali, I.; Akhtar, M.; Alam, M. M.; Saquiquzzaman, M. *Bioorg. Chem.* **2018**, *77*, 106.
- [19] Deng, X. L.; Zhou, X. M.; Wang, Z. Y.; Rui, C. H.; Yang, X. L. *Chin. J. Struct. Chem.* **2018**, *37*, 551.
- [20] Jiang, B. B.; Jin, X. Y.; Dong, Y. W.; Guo, B. B.; Cui, L.; Deng, X. L.; Zhang, L.; Yang, Q.; Li, Y. X.; Yang, X. L.; Smagghe, G. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, *68*, 6347.
- [21] Yang, J. Y.; Tian, Y. R. *Modern. Agrochem.* **2002**, (2), 11 (in Chinese).
(杨建瑜, 田永仁, 现代农药, **2002**, (2), 11.)
- [22] 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.)
- [23] Chai, B. S.; Lin, D.; Liu, Y. X.; Liu, C. L. *Chin. J. Pestic.* **2007**, *46*, 148 (in Chinese).
(柴宝山, 林丹, 刘远雄, 刘长令, 农药, **2007**, *46*, 148.)
- [24] Liu, J. B.; Li, Y. X.; Zhang, X. L.; Hua, X. W.; Wu, C. C.; Wei, W.; Wan, Y. Y.; Cheng, D. D.; Xiong, L. X.; Yang, N.; Song, H. B.; Li, Z. M. *J. Agric. Food Chem.* **2016**, *64*, 3697.
- [25] 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.
- [26] Dai, H.; Yao, W.; Fang, Y.; Sun, S. Y.; Shi, Y. J.; Chen, J.; Jiang, G. Q.; Shi, J. *Molecules* **2017**, *22*, 2000.
- [27] 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.
- [28] Wang, X. R.; Lin, X. H.; Xu, X. Q.; Li, W.; Hao, L. J.; Liu, C. C.; Zhao, D. M.; Cheng, M. S. *Molecules* **2017**, *22*, 1925.
- [29] Zhu, Y.; Zheng, D. D.; Ni, Y. D.; Li, J. F.; Zhou, H. Y.; Hu, L. P.; Li, L.; Ju, J. F.; Chen, J. Z.; Li, H.; Shi, Y. J.; Dai, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 774 (in Chinese).
(朱玥, 郑丹丹, 倪亚丹, 李金峰, 周环宇, 胡兰萍, 李玲, 鞠剑峰, 陈家正, 李宏, 石玉军, 戴红, 有机化学, **2020**, *40*, 774.)

(Fan, Y.)