含异噁唑环的新型 *N*-吡啶基吡唑酰胺化合物的合成及生物活性研究

郑丹丹[†] 倪亚丹[†] 钱程 张敏 张紫婵
戴红* 周贝贝 张莉芳*
(南通大学化学化工学院 江苏南通 226019)

摘要 基于新型杀虫剂氯虫苯甲酰胺的结构, 设计合成出一系列新型含取代异噁唑单元的 *N*-吡啶基吡唑酰胺衍生物, 其目标化合物的结构均经核磁氢谱、碳谱及元素分析等方法确证。初步的室内杀虫活性测试数据表明, 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 测试浓度下, 所有目标化合物对粘虫的杀虫效果均达 100%。4 个化合物在 100 $\mu\text{g/mL}$ 测试浓度下对粘虫的致死率为 80%~100%, 2 个化合物在 20 $\mu\text{g/mL}$ 测试浓度下对粘虫仍有 40%~50% 的防效。5 个化合物在 500 $\mu\text{g/mL}$ 测试浓度下对蚜虫有较高的杀虫作用, 其致死率为 90%~100%。此外, 2 个化合物在 500 $\mu\text{g/mL}$ 测试浓度下对朱砂叶螨有 70%~80% 的致死率。

关键词 异噁唑; *N*-吡啶基吡唑; 合成; 生物活性

Synthesis and Biological Activities of Novel *N*-Pyridylpyrazole Amide Compounds Carrying Isoxazole Unit

Zheng, Dandan[†] Ni, Yadan[†] Qian, Cheng Zhang, Min
Zhang, Zichan Dai, Hong* Zhou, Beibei Zhang, Lifang*
(College of Chemistry and Chemical Engineering, Nantong University, Nantong, Jiangsu 226019)

Abstract A series of new *N*-pyridylpyrazole amides bearing substituted isoxazole moiety were designed and prepared based on chlorantraniliprole. These compounds were structurally determined through ¹H NMR, ¹³C NMR and elemental analyses. Bioassay results displayed that all designed compounds showed a mortality rate of 100% towards *Oriental armyworm* at the dosage of 500 $\mu\text{g/mL}$. At the dosage of 100 $\mu\text{g/mL}$, the mortality rates of four compounds towards *Oriental armyworm* were 80%~100%. Two compounds had 40%~50% insecticidal activities towards *Oriental armyworm* at the concentration of 20 $\mu\text{g/mL}$. At the concentration of 500 $\mu\text{g/mL}$, five compounds demonstrated 90%~100% insecticidal activities against *Aphis medicaginis*. Moreover, at the dosage of 500 $\mu\text{g/mL}$, two compounds exhibited 70%~80% insecticidal activities against *Tetranychus cinnabarinus*.

Keywords isoxazole; *N*-pyridylpyrazole; synthesis; biological activity

目前, 含氮杂环因其广谱的生物活性而成为新药研究的热点课题之一^[1-7]。 *N*-吡啶基吡唑作为一类重要含氮杂环单元, 在农业生产等领域具有广阔的应用前景^[8-11], 如氯虫苯甲酰胺(Chlorantraniliprole)与溴氰虫酰胺(Cyantraniliprole, 图 1)对粘虫、蚜虫及斜纹夜蛾等害虫有广谱杀虫作用, 同时与其它传统杀虫剂无交互抗性, 该类型杀虫剂因其具有高效、低毒等优点而倍受科研工

作者的关注^[12]。近年来, 已有不少具备广谱生物活性的 *N*-吡啶基吡唑衍生物被研制出来, 如 Kang 课题组^[13]报道的化合物 **A**(图 1)在 100 $\mu\text{g/mL}$ 测试浓度下对小菜蛾的致死率为 100%; Zhang 等^[14]合成的化合物 **B**(图 1)在 200 $\mu\text{g/mL}$ 测试浓度下对粘虫的杀灭活性为 100%。异噁唑是一种含有相邻氮、氧原子的五元氮杂环。异噁唑类衍生物由于其优异的杀虫、杀菌及抗肿瘤等活性, 在植

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

Received August 10, 2020; revised September 1, 2020; published online September 8, 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)和南通市科技计划(No. MS12019060)资助项目。

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

物保护、医疗保健等领域具有广泛的应用^[15-22]。如 Zhong 等^[23]合成的化合物 **C**(图 1)在测试浓度为 500 $\mu\text{g/mL}$ 时对粘虫的杀虫效果达 100%, 对蚜虫的致死率为 80%; Yang 等^[24]报道的化合物 **D**(图 1)在测试浓度为 100 $\mu\text{g/mL}$ 时对小菜蛾的致死率为 100%, 在测试浓度为 12.5 $\mu\text{g/mL}$ 时对小菜蛾的致死率仍达 70%。因此, 为了继续从 *N*-吡啶基吡唑衍生物中探索出新的活性物质, 本研究以杀虫剂氯虫苯甲酰胺为参照, 利用活性单元杂合策略, 对吡唑环 5-位酰胺键部分进行修饰, 将取代苯环用异噁唑基团替换, 同时将吡唑环 3-位的溴原子用异噁唑甲氧基片段替换, 设计合成出了一系列含取代异噁唑环的新型 *N*-吡啶基吡唑酰胺化合物(Scheme 1)。筛选其对粘虫、蚜虫和螨虫的杀虫活性。

1 结果与讨论

1.1 化合物的合成

关键中间体 **8**、**10** 以及目标化合物 **11** 的合成路径如 Scheme 2 所示。中间体 **3** 是以 5-取代苯基异噁唑-3-甲酸甲酯(**1**)为起始原料, 通过硼氢化钠还原, 顺利得到 5-取代苯基异噁唑-3-甲醇(**2**)。中间体 **2** 与氯化亚砷在 *N,N*-二甲基甲酰胺催化下发生氯代反应制得 5-取代苯

基异噁唑-3-甲基氯(**3**)。关键中间体 **8** 是以 3-氯-2-吡啶肼起始原料, 与马来酸二乙酯在乙醇钠作碱条件下缩合、环化形成中间体 **4**, 接着在酸性条件下经过硫酸钾脱氢得到化合物 **5**。中间体 **5** 与中间体 **3** 在碳酸钾作碱条件下缩合形成化合物 **6**, 然后在氢氧化钠的甲醇水溶液中发生水解反应, 再经稀盐酸酸化制得化合物 **7**。中间体 **7** 与草酰氯在 *N,N*-二甲基甲酰胺催化下发生亲核取代反应形成吡唑酰氯 **8**。中间体 **3** 与邻苯二甲酰亚胺钾盐发生缩合制得化合物 **9**, 再与水合肼反应形成化合物 **10**, 中间体 **10** 与关键中间体 **8** 反应而形成目标化合物 **11**。在合成目标化合物 **11** 时, 选以 **11f** 为例, 探寻了不同反应条件对 **11f** 收率的影响(表 1)。通过表 1 可知, 选以三乙胺作缚酸剂, 二氯甲烷作反应溶剂, 室温搅拌的条件下, **11f** 的收率相对较好, 为 65%。最终选用该方法顺利地合成得到其它的含取代异噁唑环的 *N*-吡啶基吡唑酰胺。

1.2 目标化合物的谱图分析

以目标化合物 **11d** 为例进行解析。从 **11d** 的 ^1H NMR 数据可知, 取代吡唑环的 2 个氢在 δ 8.47 和 7.89 以双峰出现, 取代吡啶环另外 1 个氢在 δ 7.37~7.40 以多重峰出现, 4-氯取代苯环的 4 个氢在 δ 7.69 和 7.42 以

图 1 氯虫苯甲酰胺、溴氯虫酰胺和化合物 A~D 的结构

Figure 1 Structures of chlorantraniliprole, cyantraniliprole and compounds A~D

图式 1 目标化合物 11 的设计

Scheme 1 Design of target compounds 11

11a: $R^1 = 4\text{-Cl}$, $R^2 = \text{H}$; **11b:** $R^1 = 4\text{-Cl}$, $R^2 = 4\text{-F}$; **11c:** $R^1 = 4\text{-Cl}$, $R^2 = 4\text{-OMe}$; **11d:** $R^1 = 4\text{-Cl}$, $R^2 = 4\text{-Me}$; **11e:** $R^1 = 4\text{-Cl}$, $R^2 = 2,4\text{-Cl}_2$; **11f:** $R^1 = 4\text{-F}$, $R^2 = \text{H}$; **11g:** $R^1 = 4\text{-F}$, $R^2 = 4\text{-F}$; **11h:** $R^1 = 4\text{-F}$, $R^2 = 4\text{-Cl}$; **11i:** $R^1 = 4\text{-F}$, $R^2 = 4\text{-OMe}$; **11j:** $R^1 = 4\text{-F}$, $R^2 = 4\text{-Me}$; **11k:** $R^1 = 4\text{-F}$, $R^2 = 2,4\text{-Cl}_2$; **11l:** $R^1 = 4\text{-Br}$, $R^2 = 4\text{-Cl}$; **11m:** $R^1 = 4\text{-Br}$, $R^2 = 4\text{-OMe}$; **11n:** $R^1 = 4\text{-Br}$, $R^2 = 4\text{-Me}$

图式 2 目标化合物 11a~11n 的合成路线

Scheme 2 Synthetic route of target compounds 11a~11n

表 1 不同反应条件对目标化合物 11f 合成收率的影响

Table 1 Effects of reaction conditions on the preparation of compound 11f

Entry	Base	Solvent	Reaction condition	Yield/%
1	Pyridine	CH ₂ Cl ₂	r.t. for 8 h	61
2	Pyridine	CHCl ₃	r.t. for 8 h	51
3	Pyridine	CH ₃ CN	r.t. for 8 h	35
4	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	r.t. for 8 h	65
5	Et ₃ N	CHCl ₃	r.t. for 8 h	57
6	Et ₃ N	CH ₃ CN	r.t. for 8 h	37
7	NaHCO ₃	CH ₂ Cl ₂	r.t. for 8 h	19
8	NaHCO ₃	CHCl ₃	r.t. for 8 h	15
9	NaHCO ₃	CH ₃ CN	r.t. for 8 h	10
10	Pyridine	CH ₂ Cl ₂	Reflux for 8 h	54
11	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	Reflux for 8 h	62

双峰出现, 4-甲基取代苯环的 4 个氢在 δ 7.61 和 7.25 以双峰出现, 在 δ 7.11 的单峰为酰胺氢, 在 δ 6.67 的单峰

为 4-氯苯基相连的异噁唑环的 4-氢, 在 δ 6.42 的单峰为 4-甲基苯基相连的异噁唑环的 4-氢, 在 δ 6.33 的单峰为吡啶环相连的吡唑环 4-氢, 氧相连亚甲基的氢在 δ 5.42 以单峰出现, 氮相连亚甲基的氢在 δ 4.59 以双峰出现, 苯环 4-甲基的氢在 δ 2.39 以单峰出现. 从 **11d** 的 ¹³C NMR 数据可看出, 氧原子相连的亚甲基碳原子出现在 δ 62.49, 氮原子相连的亚甲基碳原子出现在 δ 35.47, 苯环相连的 4-位甲基碳原子出现在 δ 21.50.

1.3 生物活性

通过浸叶法^[25]评价目标化合物的杀粘虫活性, 利用喷雾法^[26]测定目标化合物杀朱砂叶螨与杀蚜虫活性, 其活性数据见表 2. 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 测试浓度下, 目标化合物 **11a~11n** 对粘虫均呈现出优异的杀虫效果, 其对粘虫的致死率都为 100%, 与对照药氯虫苯甲酰胺的药效相当; 降低测试浓度至 100 $\mu\text{g/mL}$ 时, 部分目标化合

物对粘虫表现出良好的杀虫作用, 目标化合物 **11c**, **11d**, **11i**, **11j** 和 **11n** 对粘虫的致死率分别为 100%, 100%, 80%, 90% 和 50%, 其中 **11c**, **11d** 和 **11j** 与氯虫苯甲酰胺的杀虫活性相接近; 当测试浓度降为 20 $\mu\text{g/mL}$ 时, 部分化合物对粘虫仍有一定的杀虫作用. 经构效关系分析发现, 其中当 $R^1=4\text{-Cl}$ 时, **11c** ($R^2=4\text{-OMe}$) 和 **11d** ($R^2=4\text{-Me}$) 对粘虫有 50% 和 40% 的致死率, 要好于 **11a** ($R^2=\text{H}$)、**11b** ($R^2=4\text{-F}$) 和 **11e** ($R^2=2,4\text{-Cl}_2$) 的防效; 当 $R^1=4\text{-F}$ 时, **11i** ($R^2=4\text{-OMe}$) 和 **11j** ($R^2=4\text{-Me}$) 对粘虫的致死率分别为 20% 和 30%, 要高于其余化合物的防效. 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 测试浓度下, 部分目标化合物对蚜虫呈现出较高的杀虫活性, 目标化合物 **11a**, **11c**, **11d**, **11j** 和 **11m** 对蚜虫的致死率分别为 100%, 100%, 90%, 90% 和 100%, 与吡虫啉的防效相近; 当测试浓度降低到 100 $\mu\text{g/mL}$ 时, 某些化合物对蚜虫还显示出杀虫效果, 从构效关系分析也能发现, 当 $R^1=4\text{-Cl}$ 时, **11a** ($R^2=\text{H}$), **11c** ($R^2=4\text{-OMe}$) 和 **11d** ($R^2=4\text{-Me}$) 对蚜虫的致死率分别为 30%, 60% 和 40%, 要优于 **11b** ($R^2=4\text{-F}$) 和 **11e** ($R^2=2,4\text{-Cl}_2$) 的杀虫效果, 当 $R^1=4\text{-F}$ 时, **11j** ($R^2=4\text{-Me}$) 对蚜虫的致死率为 50%, 好于化合物 **11f** ($R^2=\text{H}$)、**11g** ($R^2=4\text{-F}$)、**11h** ($R^2=4\text{-Cl}$)、**11i** ($R^2=4\text{-OMe}$) 和 **11k** ($R^2=2,4\text{-Cl}_2$) 的防效, 当 $R^1=4\text{-Br}$ 时, **11m** ($R^2=4\text{-OMe}$) 对蚜虫的致死率为 30%, 高于 **11l** ($R^2=4\text{-Cl}$) 和 **11n** ($R^2=4\text{-Me}$) 的杀虫效果. 另外, **11c** ($R^1=4\text{-Cl}$, $R^2=4\text{-OMe}$) 和 **11d** ($R^1=4\text{-Cl}$, $R^2=4\text{-Me}$) 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对朱砂叶螨呈现出 80% 和 70% 的杀灭活性, 明显优于其它目标化合物. 从

总体构效关系亦可看出, 目标化合物 **11c** ($R^1=4\text{-Cl}$, $R^2=4\text{-OMe}$) 和 **11d** ($R^1=4\text{-Cl}$, $R^2=4\text{-Me}$) 对所测试的粘虫、蚜虫和朱砂叶螨都显示出了较好的杀虫活性, 值得进一步的深入研究.

2 结论

以杀虫剂氯虫苯甲酰胺为先导, 设计合成出 14 个含取代异噁唑环的 *N*-吡啶基吡唑酰胺新化合物. 利用 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和元素分析对目标化合物进行了结构确证. 室内杀虫活性测试数据显示, 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 测试浓度下, 目标产物 **11a**~**11n** 对粘虫均呈现 100% 的致死率, 化合物 **11c**, **11d**, **11i** 和 **11j** 在 100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对粘虫的杀灭效果分别为 100%, 100%, 80% 和 90%, **11c** 和 **11d** 在 20 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对粘虫仍有 50% 和 40% 的杀虫作用; 化合物 **11a**, **11c**, **11d**, **11j** 和 **11m** 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对蚜虫的致死率在 90% 以上, **11c**, **11d** 和 **11j** 在 100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对蚜虫还表现出 40%~60% 的杀虫活性; 同时, **11c** 和 **11d** 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对朱砂叶螨的致死率分别为 80% 和 70%. 这为后续该类型杀虫剂的创制研究提供了宝贵的实验数据.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

化合物熔点测定采用 X-4 显微熔点测定仪(温度计未经校正); 化合物 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 测试采用

表 2 目标化合物 **11a**~**11n** 的生物活性(致死率/%)^a
Table 2 Bioactivities of designed compounds **11a**~**11n** (mortality/%)

Compd.	<i>Oriental armyworm</i>				<i>Aphis medicaginis</i>			<i>Tetranychus cinnabarinus</i>	
	500 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$	20 $\mu\text{g/mL}$	4 $\mu\text{g/mL}$	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	—	—	100	30	0	0	—
11b	100	0	—	—	0	—	—	0	—
11c	100	100	50	0	100	60	0	80	0
11d	100	100	40	0	90	40	0	70	0
11e	100	0	—	—	0	—	—	0	—
11f	100	0	—	—	0	—	—	0	—
11g	100	0	—	—	0	—	—	0	—
11h	100	0	—	—	0	—	—	0	—
11i	100	80	20	0	0	—	—	0	—
11j	100	90	30	0	90	50	0	0	—
11k	100	0	—	—	0	—	—	0	—
11l	100	0	—	—	0	—	—	0	—
11m	100	0	—	—	100	30	0	0	—
11n	100	50	0	—	0	—	—	0	—
Chlorantraniliprole	100	100	100	100	—	—	—	—	—
Imidacloprid	—	—	—	—	100	100	100	—	—
Fenpyroximate	—	—	—	—	—	—	—	100	100

^a “—” refers to not tested.

BRUKER 400 MHz 核磁共振仪(TMS 为内标); 化合物元素分析测定采用 Yanaco-CHN CORDER MT-3 自动元素分析仪. 所用试剂均为分析纯试剂. 化合物 **1** 按照文献[27]方法合成, 化合物 **4** 和 **5** 按照文献[28]方法合成.

3.2 化合物 2 的合成

将 0.05 mol 中间体 **1**、80 mL 无水乙醇加到 250 mL 反应瓶中, 室温搅拌 10 min 后, 冰浴条件下向其中分批加入 0.3 mol 硼氢化钠. 加好后, 继续室温搅拌 6~8 h. 停止反应, 向反应液中加入 30 mL 水, 通过稀盐酸调节 pH 至中性, 减压除去大部分溶剂后, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥、脱溶得中间体 **2**, 可直接用于后面的反应. 为了确证化合物 **2** 的结构, 选取其中 R¹ 为 4-OMe、2,4-Cl₂ 和 4-Br 的化合物通过乙醇重结晶得到产品.

5-(4-甲氧基苯基)异噁唑-3-甲醇(**2a**): 白色固体, 产率 72%. m.p. 81~83 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.67 (d, *J*=8.80 Hz, 2H), 6.94 (d, *J*=8.80 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.84 (s, 1H). Anal. calcd for C₁₁H₁₁NO₃: C 64.38, H 5.40, N 6.83; found C 64.56, H 5.24, N 6.70.

5-(2,4-二氯苯基)异噁唑-3-甲醇(**2b**): 淡黄色固体, 产率 66%. m.p. 78~80 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.88 (d, *J*=8.40 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37~7.39 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.38 (s, 1H). Anal. calcd for C₁₀H₇Cl₂NO₂: C 49.21, H 2.89, N 5.74; found C 49.05, H 3.03, N 5.93.

5-(4-溴苯基)异噁唑-3-甲醇(**2c**): 淡黄色固体, 产率 70%. m.p. 97~99 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.58~7.63 (m, 4H), 6.59 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.68 (s, 1H). Anal. calcd for C₁₀H₈BrNO₂: C 47.27, H 3.17, N 5.51; found C 47.12, H 3.05, N 5.68.

3.3 化合物 3 的合成

将 30 mmol 化合物 **2**、50 mL 二氯甲烷加到 100 mL 反应瓶中, 冰浴搅拌下向其中滴加 60 mmol 二氯亚砷的二氯甲烷溶液(5 mL). 加好后, 向其中加入 8 滴 *N,N*-二甲基甲酰胺. 接着将反应液加热回流 2~3 h. 反应结束后, 向反应液中缓慢加入 20 mL 水, 分层, 水相用二氯甲烷萃取(30 mL×3), 合并有机层, 经无水硫酸钠干燥、脱溶得化合物 **3**, 不经提纯直接用于下一步反应.

3.4 化合物 6 的合成

将 20 mmol 化合物 **3**、20 mmol 化合物 **5** 及 80 mL 乙腈加到 250 mL 反应瓶中, 室温搅拌下向其中加入 48 mmol 无水碳酸钾. 加好后, 将反应液加热回流 8~9 h. 反应结束后, 抽滤, 用 20 mL 乙腈洗涤固体, 母液除去

溶剂后得化合物 **6**, 不经提纯直接用于后面的反应.

3.5 化合物 7 的合成

将 3 mmol 化合物 **6**、40 mL 甲醇加到 100 mL 反应瓶中, 接着升温至 45 °C, 向其中滴加 3 mL 质量分数为 20% 的氢氧化钠水溶液. 加好后, 温度保持在 45 °C, 反应 6~7 h. 反应结束后, 通过稀盐酸调节 pH=1, 析出固体, 抽滤, 得中间体 **7**, 可直接用于下一步反应. 为了验证化合物 **7** 的结构, 选取其中 R¹ 为 4-F 的化合物, 通过乙醇重结晶得到淡黄色固体 3-{[5-(4-氟苯基)异噁唑-3-基]甲氧基}-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲酸(**7b**), 产率 68%. m.p. 165~167 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.50 (d, *J*=4.00 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=8.00 Hz, 1H), 7.75~7.78 (m, 2H), 7.40~7.43 (m, 1H), 7.13~7.18 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.41 (s, 2H). Anal. calcd for C₁₉H₁₂ClFN₄O₄: C 55.02, H 2.92, N 13.51; found C 55.21, H 2.75, N 13.31.

3.6 化合物 8 的合成

将 1.5 mmol 化合物 **7**、30 mL 二氯甲烷加到 50 mL 反应瓶中, 冰浴条件下向其中滴加 4.5 mmol 草酰氯的二氯甲烷溶液(3 mL). 加好后, 向其中加入 5 滴 *N,N*-二甲基甲酰胺, 接着在室温条件下搅拌 4~5 h. 停止反应, 浓缩反应液得到化合物 **8**, 不经提纯可直接用于下步反应.

3.7 化合物 9 的合成

将 20 mmol 化合物 **3**、80 mmol 邻苯二甲酰亚胺钾盐及 80 mL *N,N*-二甲基甲酰胺加到 250 mL 反应瓶中, 然后将反应液升温至 50 °C, 搅拌 6~8 h. 反应结束后, 向反应液中加入 50 mL 水, 析出固体, 抽滤, 烘干得化合物 **9**, 直接用于后面的反应. 为确证化合物 **9** 的结构, 选以 R² 为 4-OMe 和 2,4-Cl₂ 的化合物, 经过乙醇重结晶得到产品.

2-{[5-(4-甲氧基苯基)异噁唑-3-基]甲基}异吲哚啉-1,3-二酮(**9a**): 白色固体, 产率 82%. m.p. 177~179 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.87~7.90 (m, 2H), 7.73~7.75 (m, 2H), 7.66 (d, *J*=8.80 Hz, 2H), 6.93 (d, *J*=8.80 Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.83 (s, 3H). Anal. calcd for C₁₉H₁₄N₂O₄: C 68.26, H 4.22, N 8.38; found C 68.08, H 4.10, N 8.57.

2-{[5-(2,4-二氯苯基)异噁唑-3-基]甲基}异吲哚啉-1,3-二酮(**9b**): 淡黄色固体, 产率 75%. m.p. 190~192 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.89~7.91 (m, 2H), 7.84 (d, *J*=8.40 Hz, 1H), 7.75~7.77 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.34~7.37 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.03 (s, 2H). Anal. calcd for C₁₈H₁₀Cl₂N₂O₃: C 57.93, H 2.70, N 7.51;

found C 57.76, H 2.85, N 7.69.

3.8 化合物 10 的合成

将 10 mmol 化合物 9、100 mL 无水乙醇加到 250 mL 反应瓶中, 室温条件下向其中加入 30 mmol 水合肼(质量分数为 80%). 加好后, 升温回流反应 7~9 h. 反应结束后, 抽滤, 用 50 mL 乙醇洗涤固体, 浓缩反应液后得到化合物 10, 可直接用于后面的反应. 为确证化合物 10 的结构, 选以 R² 为 4-OMe 和 2,4-Cl₂ 的化合物, 经乙醇重结晶后得到产品.

5-(4-甲氧基苯基)异噻唑-3-甲胺(10a): 淡黄色固体, 产率 78%. m.p. 75~77 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 7.77 (d, *J*=8.80 Hz, 2H), 7.08 (d, *J*=8.80 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 2H). Anal. calcd for C₁₁H₁₂N₂O₂: C 64.69, H 5.92, N 13.72; found C 64.89, H 5.76, N 13.54.

5-(2,4-二氯苯基)异噻唑-3-甲胺(10b): 淡黄色固体, 产率 73%. m.p. 103~105 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 7.90~7.93 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60~7.63 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.80 (s, 2H). Anal. calcd for C₁₀H₈Cl₂N₂O: C 49.41, H 3.32, N 11.52; found C 49.23, H 3.49, N 11.37.

3.9 目标化合物 11 的合成

将 1 mmol 化合物 10、1 mL 三乙胺及 20 mL 二氯甲烷加到 50 mL 反应瓶中, 冰浴搅拌下向其中滴加 1.5 mmol 化合物 8 的二氯甲烷溶液(3 mL). 加好后, 将反应液室温搅拌 8~10 h. 停止反应, 抽滤, 浓缩母液所得粗品通过柱层析[V(乙酸乙酯): V(石油醚)=1:1]分离得目标产物 11a~11n.

3-[[5-(4-氯苯基)异噻唑-3-基]甲氧基]-1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-[[5-(4-苯基异噻唑-3-基)甲基]-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(11a): 黄色固体, 产率 66%. m.p. 155~157 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.47~8.48 (m, 1H), 7.89~7.91 (m, 1H), 7.68~7.73 (m, 4H), 7.35~7.45 (m, 6H), 7.22 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.59 (d, *J*=5.60 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.61, 169.27, 162.26, 161.16, 160.93, 158.67, 149.39, 146.74, 146.26, 139.95, 139.37, 138.58, 136.36, 130.43, 129.32, 129.03, 127.11, 127.06, 125.80, 125.66, 125.38, 99.54, 98.97, 94.27, 62.49, 35.41. Anal. calcd for C₂₉H₂₀Cl₂N₆O₄: C 59.30, H 3.43, N 14.31; found C 59.49, H 3.58, N 14.17.

3-[[5-(4-氯苯基)异噻唑-3-基]甲氧基]-1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-[[5-(4-氟苯基)异噻唑-3-基]甲基]-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(11b): 黄色固体, 产率 62%. m.p. 191~193 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.48 (d, *J*=3.60 Hz, 1H),

7.90~7.92 (m, 1H), 7.69~7.73 (m, 4H), 7.39~7.44 (m, 3H), 7.12~7.16 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.59 (d, *J*=5.20 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 169.67, 169.31, 165.11, 162.61, 162.28, 161.20, 160.89, 158.64, 149.28, 146.63, 139.53, 138.53, 136.38, 129.42, 129.34, 127.96, 127.87, 127.11, 125.65, 125.42, 123.46, 116.40, 116.18, 99.53, 98.77, 94.32, 62.51, 35.43. Anal. calcd for C₂₉H₁₉Cl₂N₆O₄: C 57.53, H 3.16, N 13.88; found C 57.38, H 3.32, N 13.97.

3-[[5-(4-氯苯基)异噻唑-3-基]甲氧基]-1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-[[5-(4-甲氧基苯基)异噻唑-3-基]甲基]-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(11c): 黄色固体, 产率 61%. m.p. 143~145 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.47 (d, *J*=3.60 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=7.20 Hz, 1H), 7.63~7.69 (m, 4H), 7.42 (d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.37~7.40 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.94 (d, *J*=8.80 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.34 (d, *J*=2.40 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.56 (d, *J*=5.20 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.61, 169.26, 162.25, 161.25, 161.07, 160.94, 158.64, 149.41, 146.77, 139.33, 138.60, 136.34, 129.32, 127.41, 127.10, 125.66, 125.37, 119.86, 114.42, 99.53, 97.55, 94.23, 62.49, 55.40, 35.43. Anal. calcd for C₃₀H₂₂Cl₂N₆O₅: C 58.36, H 3.59, N 13.61; found C 58.50, H 3.43, N 13.50.

3-[[5-(4-氯苯基)异噻唑-3-基]甲氧基]-1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-[[5-(4-甲基苯基)异噻唑-3-基]甲基]-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(11d): 黄色固体, 产率 61%. m.p. 168~170 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.47 (d, *J*=4.40 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=8.00 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.61 (d, *J*=8.00 Hz, 2H), 7.42 (d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.37~7.40 (m, 1H), 7.25 (d, *J*=10.00 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.59 (d, *J*=5.60 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.85, 169.27, 162.26, 161.00, 160.94, 158.63, 149.38, 146.78, 140.80, 139.35, 138.62, 136.35, 129.71, 129.32, 127.11, 125.75, 125.69, 125.36, 124.36, 99.53, 98.30, 94.24, 62.49, 35.47, 21.50. Anal. calcd for C₃₀H₂₂Cl₂N₆O₄: C 59.91, H 3.69, N 13.97; found C 59.75, H 3.55, N 14.09.

3-[[5-(4-氯苯基)异噻唑-3-基]甲氧基]-1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-[[5-(2,4-二氯苯基)异噻唑-3-基]甲基]-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(11e): 黄色固体, 产率 67%. m.p. 159~161 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.47~8.48 (m, 1H), 7.89~7.91 (m, 1H), 7.83 (d, *J*=8.40 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=1.60 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.35~7.41 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.62 (d, *J*=5.60

Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.30, 165.89, 162.24, 161.16, 160.90, 158.63, 149.37, 146.79, 139.33, 138.49, 136.59, 136.38, 132.39, 130.72, 130.05, 129.33, 127.74, 127.10, 125.66, 125.38, 124.45, 103.91, 99.52, 94.24, 62.49, 35.45. Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{Cl}_4\text{N}_6\text{O}_4$: C 53.07, H 2.76, N 12.81; found C 53.25, H 2.62, N 12.98.

3- $\{[5-(4\text{-氟苯基})\text{异噁唑-3-基}]\text{甲氧基}\}$ -1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*- $\{[5-(4\text{-氟苯基})\text{异噁唑-3-基}]\text{甲基}\}$ -1*H*-吡啶-5-甲酰胺(**11f**): 白色固体, 产率 65%. m.p. 150~152 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.46~8.48 (m, 1H), 7.88~7.90 (m, 1H), 7.70~7.76 (m, 4H), 7.37~7.44 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 7.11~7.16 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.59 (d, $J=6.00$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.58, 169.44, 165.05, 162.55, 162.27, 161.21, 160.90, 158.70, 149.43, 146.76, 139.33, 138.57, 130.41, 129.35, 129.03, 127.98, 127.90, 127.46, 127.07, 125.79, 125.37, 123.61, 116.33, 116.11, 114.38, 98.99, 94.27, 62.52, 35.39. Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{Cl}_4\text{FN}_6\text{O}_4$: C 61.01, H 3.53, N 14.72; found C 60.85, H 3.68, N 14.83.

3- $\{[5-(4\text{-氟苯基})\text{异噁唑-3-基}]\text{甲氧基}\}$ -1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*- $\{[5-(4\text{-氟苯基})\text{异噁唑-3-基}]\text{甲基}\}$ -1*H*-吡啶-5-甲酰胺(**11g**): 白色固体, 产率 63%. m.p. 153~155 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.46~8.48 (m, 1H), 7.89~7.91 (m, 1H), 7.69~7.76 (m, 4H), 7.38~7.41 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11~7.16 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.58 (d, $J=6.00$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.62, 169.47, 165.10, 162.60, 162.27, 161.31, 160.87, 158.70, 149.42, 146.76, 139.35, 138.49, 129.35, 127.98, 127.94, 127.90, 127.85, 125.39, 123.59, 123.43, 116.39, 116.35, 116.16, 116.13, 98.97, 98.81, 94.23, 62.53, 35.34. Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_4$: C 59.14, H 3.25, N 14.27; found C 59.32, H 3.39, N 14.15.

3- $\{[5-(4\text{-氟苯基})\text{异噁唑-3-基}]\text{甲氧基}\}$ -1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*- $\{[5-(4\text{-氯苯基})\text{异噁唑-3-基}]\text{甲基}\}$ -1*H*-吡啶-5-甲酰胺(**11h**): 白色固体, 产率 68%. m.p. 151~153 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.47~8.49 (m, 1H), 7.89~7.92 (m, 1H), 7.75~7.78 (m, 2H), 7.67 (d, $J=8.40$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.80$ Hz, 2H), 7.39~7.42 (m, 1H), 7.14~7.18 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.61 (d, $J=5.60$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.54, 165.07, 162.57, 162.27, 161.16, 160.85, 158.65, 149.32, 146.78, 139.38, 138.47, 136.54, 129.40, 129.29, 127.99, 127.91, 127.07,

125.50, 125.39, 123.62, 116.36, 116.14, 99.25, 98.96, 94.25, 62.53, 35.45. Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FN}_6\text{O}_4$: C 57.53, H 3.16, N 13.88; found C 57.70, H 3.02, N 13.72.

3- $\{[5-(4\text{-氟苯基})\text{异噁唑-3-基}]\text{甲氧基}\}$ -1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*- $\{[5-(4\text{-甲氧基苯基})\text{异噁唑-3-基}]\text{甲基}\}$ -1*H*-吡啶-5-甲酰胺(**11i**): 白色固体, 产率 70%. m.p. 173~175 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.48 (d, $J=3.20$ Hz, 1H), 7.88~7.91 (m, 1H), 7.73~7.77 (m, 2H), 7.65 (d, $J=8.80$ Hz, 2H), 7.37~7.41 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12~7.17 (m, 2H), 6.95 (d, $J=8.80$ Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.35 (d, $J=2.00$ Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.58 (d, $J=5.60$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.67, 169.47, 165.06, 162.57, 162.29, 161.27, 160.92, 158.66, 149.41, 146.80, 139.36, 138.60, 129.35, 128.01, 127.92, 127.45, 125.39, 123.63, 119.87, 116.36, 116.14, 114.44, 99.01, 97.57, 94.23, 62.53, 55.43, 35.45. Anal. calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{ClFN}_6\text{O}_5$: C 59.96, H 3.69, N 13.98; found C 59.82, H 3.85, N 13.81.

3- $\{[5-(4\text{-氟苯基})\text{异噁唑-3-基}]\text{甲氧基}\}$ -1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*- $\{[5-(4\text{-甲基苯基})\text{异噁唑-3-基}]\text{甲基}\}$ -1*H*-吡啶-5-甲酰胺(**11j**): 白色固体, 产率 61%. m.p. 134~136 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.47~8.48 (m, 1H), 7.89~7.91 (m, 1H), 7.74~7.77 (m, 2H), 7.61 (d, $J=8.40$ Hz, 2H), 7.37~7.41 (m, 1H), 7.13~7.27 (m, 5H), 6.63 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.58 (d, $J=5.60$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.83, 169.45, 165.05, 162.55, 162.30, 161.05, 160.90, 158.65, 149.36, 146.72, 140.78, 139.43, 138.63, 129.71, 129.38, 128.00, 127.91, 125.76, 125.38, 124.36, 123.63, 116.34, 116.12, 99.02, 98.36, 94.33, 62.55, 35.48, 21.49. Anal. calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{ClFN}_6\text{O}_4$: C 61.60, H 3.79, N 14.37; found C 61.78, H 3.62, N 14.21.

3- $\{[5-(4\text{-氟苯基})\text{异噁唑-3-基}]\text{甲氧基}\}$ -1-(3-氯吡啶-2-基)-*N*- $\{[5-(2,4\text{-二氯苯基})\text{异噁唑-3-基}]\text{甲基}\}$ -1*H*-吡啶-5-甲酰胺(**11k**): 白色固体, 产率 58%. m.p. 159~161 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.48~8.49 (m, 1H), 7.89~7.92 (m, 1H), 7.86 (d, $J=8.40$ Hz, 1H), 7.75~7.79 (m, 2H), 7.53 (d, $J=2.40$ Hz, 1H), 7.37~7.41 (m, 2H), 7.14~7.18 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.65 (d, $J=6.00$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.49, 165.97, 165.06, 162.57, 162.26, 161.05, 160.86, 158.59, 149.31, 146.81, 139.36, 138.46, 136.62, 132.41, 130.75, 130.08, 129.28, 127.99, 127.77, 125.38, 124.45, 123.63, 116.36, 116.14, 103.86, 98.97, 94.22, 62.52, 35.52. Anal. calcd for

C₂₉H₁₈Cl₃FN₆O₄: C 54.44, H 2.84, N 13.13; found C 54.31, H 2.99, N 13.01.

3-{[5-(4-溴苯基)异噁唑-3-基]甲氧基}-1-(3-氯吡啶-2-基)-N-{[5-(4-氯苯基)异噁唑-3-基]甲基}-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**11l**): 黄色固体, 产率 64%. m.p. 141~143 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.47~8.49 (m, 1H), 7.89~7.92 (m, 1H), 7.59~7.68 (m, 6H), 7.44 (d, *J*=8.80 Hz, 2H), 7.39~7.42 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.60 (d, *J*=6.00 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 169.52, 169.35, 162.23, 161.19, 160.91, 158.65, 149.33, 146.77, 139.38, 138.48, 136.54, 132.29, 129.39, 127.29, 127.06, 126.07, 125.49, 125.40, 124.70, 99.59, 99.27, 94.24, 62.47, 35.42. Anal. calcd for C₂₉H₁₉BrCl₂N₆O₄: C 52.28, H 2.87, N 12.61; found C 52.43, H 2.70, N 12.52.

3-{[5-(4-溴苯基)异噁唑-3-基]甲氧基}-1-(3-氯吡啶-2-基)-N-{[5-(4-甲氧基苯基)异噁唑-3-基]甲基}-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**11m**): 黄色固体, 产率 67%. m.p. 165~167 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.47~8.49 (m, 1H), 7.89~7.91 (m, 1H), 7.59~7.68 (m, 6H), 7.38~7.41 (m, 1H), 6.96~7.00 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.59 (d, *J*=5.60 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.69, 169.33, 162.24, 161.27, 160.91, 158.58, 149.34, 146.80, 139.36, 138.61, 132.29, 129.30, 127.44, 127.30, 126.11, 125.37, 124.68, 119.86, 114.44, 99.60, 97.45, 94.22, 62.47, 55.42, 35.54. Anal. calcd for C₃₀H₂₂BrClN₆O₅: C 54.44, H 3.35, N 12.70; found C 54.60, H 3.21, N 12.53.

3-{[5-(4-溴苯基)异噁唑-3-基]甲氧基}-1-(3-氯吡啶-2-基)-N-{[5-(4-甲基苯基)异噁唑-3-基]甲基}-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**11n**): 白色固体, 产率 72%. m.p. 160~162 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.46~8.48 (m, 1H), 7.88~7.91 (m, 1H), 7.59~7.63 (m, 6H), 7.37~7.40 (m, 1H), 7.24 (d, *J*=8.00 Hz, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.58 (d, *J*=6.00 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.82, 169.30, 162.26, 161.05, 160.95, 158.63, 149.35, 146.70, 140.78, 139.41, 138.62, 132.27, 129.71, 129.36, 127.28, 126.08, 125.73, 125.38, 124.66, 124.34, 99.61, 98.33, 94.27, 62.48, 35.44, 21.50. Anal. calcd for C₃₀H₂₂BrClN₆O₄: C 55.79, H 3.43, N 13.01; found C 55.62, H 3.27, N 13.12.

辅助材料(Supporting Information) 目标化合物 **11a**~**11n** 的 ¹H NMR 与 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] Cui, H. W.; He, Y.; Wang, J. H.; Gao, W.; Liu, T.; Qin, M.; Wang, X.; Gao, C.; Wang, Y.; Liu, M. Y.; Yi, Z. F.; Qiu, W. W. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 240.
- [2] Yu, X. L.; Wei, P.; Wang, Z. W.; Liu, Y. X.; Wang, L. Z.; Wang, Q. M. *Pest Manage. Sci.* **2016**, *72*, 371.
- [3] Sarlauskas, J.; Peciukaityte-Alksne, M.; Misevicine, L.; Maroziene, A.; Polmickaite, E.; Staniulyte, Z.; Cenas, N.; Anusevicius, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 512.
- [4] Qu, R. Y.; Yang, J. F.; Liu, Y. C.; Chen, Q.; Hao, G. F.; Niu, C. W.; Xi, Z.; Yang, G. F. *Pest Manage. Sci.* **2017**, *73*, 1373.
- [5] Facchetti, G.; Rimoldi, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 1257.
- [6] He, B.; Dong, J.; Lin, H. Y.; Wang, M. Y.; Li, X. K.; Zheng, B. F.; Chen, Q.; Hao, G. H.; Yang, W. C.; Yang, G. F. *J. Agric. Food Chem.* **2019**, *67*, 10844.
- [7] Zhao, B. B.; Zhao, C. W.; Hu, X. H.; Xu, S.; Lan, Z.; Guo, Y. P.; Yang, Z. H.; Zhu, W. F.; Zheng, P. W. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *185*, 111809.
- [8] Dong, W. L.; Xu, J. Y.; Xiong, L. X.; Li, Z. M. *Molecules* **2012**, *17*, 10414.
- [9] Mao, M. Z.; Wang, H. Y.; Wang, W.; Ning, B. K.; Li, Y. X.; Xiong, L. X.; Li, Y. Q.; Li, Z. M. *Chin. J. Pestic.* **2017**, *56*, 410 (in Chinese).
(毛明珍, 王海洋, 王威, 宁斌科, 李玉新, 熊丽霞, 李永强, 李正名, 农药, **2017**, *56*, 410.)
- [10] Mao, M. Z.; Wang, L.; Zhang, X. G.; Zhang, Y. Y.; Zeng, L. Y.; Ning, B. K.; Xiong, L. X.; Li, Z. M. *Chin. J. Pestic.* **2018**, *57*, 802 (in Chinese).
(毛明珍, 王伦, 张晓光, 张媛媛, 曾丽媛, 宁斌科, 熊丽霞, 李正名, 农药, **2018**, *57*, 802.)
- [11] 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.
- [12] Chai, B.; Peng, Y. W.; Li, H. C.; Zhang, H.; Liu, C. L. *Chin. J. Pestic.* **2009**, *48*, 13 (in Chinese).
(柴宝山, 彭永武, 李慧超, 张弘, 刘长令, 农药, **2009**, *48*, 13.)
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Liu, T. T.; Ni, Y.; Zhong, L. K.; Huang, H. Y.; Hu, W. Q.; Xu, T. M.; Tan, C. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 422 (in Chinese).
(刘婷婷, 倪芸, 钟良坤, 黄红英, 胡伟群, 许天明, 谭成侠, 有机化学, **2015**, *35*, 422.)
- [16] Wang, X.; Tang, C. H.; Wei, G. L.; Long, J. F. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 3220.
- [17] Bi, F. C.; Song, D.; Zhang, N.; Liu, Z. Y.; Gu, X. J.; Hu, C. Y.; Cai, X. K.; Venter, H.; Ma, S. T. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *159*, 90.
- [18] Lei, C.; Geng, L.; Xu, X. Y.; Shao, X. S.; Li, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 831.
- [19] Aksenov, A. V.; Aksenov, D. A.; Arutiunov, N. A.; Aksenov, N. A.; Aleksandrova, E. V.; Zhao, Z. Z.; Du, L. Q.; Kornienko, A.; Rubin, M. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7123.
- [20] Trivedi, J.; Parveen, A.; Rozy, F.; Mitra, A.; Bal, C.; Mitra, D.; Sharon, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *183*, 111699.
- [21] Zhang, Y. Y.; Gao, S.; Liu, Y. X.; Wang, C.; Jiang, W.; Zhao, L. X.; Fu, Y.; Ye, F. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, *68*, 3403.
- [22] Ravula, S.; Bobbala, R. R.; Kolli, B. J. *Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 2535.
- [23] 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.)
- [24] Yang, Z. B.; Zhao, Y.; Li, P.; He, Y. J. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, 56, 3042.
- [25] Dai, H.; Ye, L. Y.; Zhuang, H. Y.; Dai, B. J.; Fang, Y.; Shi, Y. J. *Molecules* **2015**, 20, 21870.
- [26] Dai, H.; Chen, J.; Li, G.; Ge, S. S.; Shi, Y. J.; Fang, Y.; Ling, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 950.
- [27] Tanaka, A.; Terasawa, T.; Hagihara, H.; Sakuma, Y.; Ishibe, N.; Sawada, M.; Takasugi, H.; Tanaka, H. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 2390.
- [28] 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.

(Lu, Y.)