

1-苯基-3-甲基-5-芳氧基-1*H*-吡唑-4-甲醛-*O*-[(2-氯吡啶-5-基)甲基]肟的合成与生物活性戴红^a 施磊^a 张海军^a 李永强^{*,b} 方建新^b 石玉军^{*,a}^(a) 南通大学化学化工学院 南通 226019^(b) 南开大学元素有机化学研究所 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071

摘要 利用 1-苯基-3-甲基-5-芳氧基吡唑-4-甲醛肟与 2-氯-5-氯甲基吡啶发生缩合反应, 合成了 14 个新型含吡啶环的吡唑肟醚衍生物. 通过 ¹H NMR, ¹³C NMR 和元素分析对所合成的化合物进行了结构表征. 初步生物活性测试结果表明, 在试验浓度下部分化合物具有一定的杀菌和植物生长调节活性.

关键词 取代吡啶; 吡唑肟; 合成; 生物活性

Synthesis and Bioactivities of Novel 1-Phenyl-3-methyl-5-aryloxy-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde-*O*-[(2-chloropyridin-5-yl)methyl]oximesDai, Hong^a Shi, Lei^a Zhang, Haijun^a Li, Yongqiang^{*,b} Fang, Jianxin^bShi, Yujun^{*,a}^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, Nantong University, Nantong 226019^(b) State Key Laboratory and Institute of Elemento-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071

Abstract Fourteen novel pyrazole oxime ether derivatives containing a 2-chloro-5-methyl pyridyl ring were synthesized by the reaction of 1-phenyl-3-methyl-5-aryloxy-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde oximes with 2-chloro-5-chloromethyl pyridine. The structures of all new compounds were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR spectra and elemental analysis. Preliminary bioassay results indicated that some compounds exhibited certain fungicidal and plant growth regulatory activities.

Keywords substituted pyridine; pyrazole oxime; synthesis; bioactivities

吡唑类化合物作为含氮杂环的重要组成部分, 具有杀虫^[1~4]、杀菌^[5,6]、植物生长调节^[7]、除草^[8,9]、抗真菌^[10]、抗病毒^[11]等活性, 在农药和医药领域有着广泛的应用. 目前, 国内外药物化学公司已相继成功开发出了多个含吡唑杂环农药新品种^[12~15], 如杀菌剂唑菌胺酯; 杀虫剂氟虫腈、氯虫酰胺等. 吡唑类衍生物由于其具有广谱的生物活性, 如杀菌、杀虫、除草和抗肿瘤等, 而倍受化学家和药学家的关注^[16~20]. 许多吡唑类化合物在农业生产中已显示出越来越重要的作用^[21~25], 如杀菌剂啉斑肟、氟啉胺; 杀虫剂吡虫啉; 植物生长调节

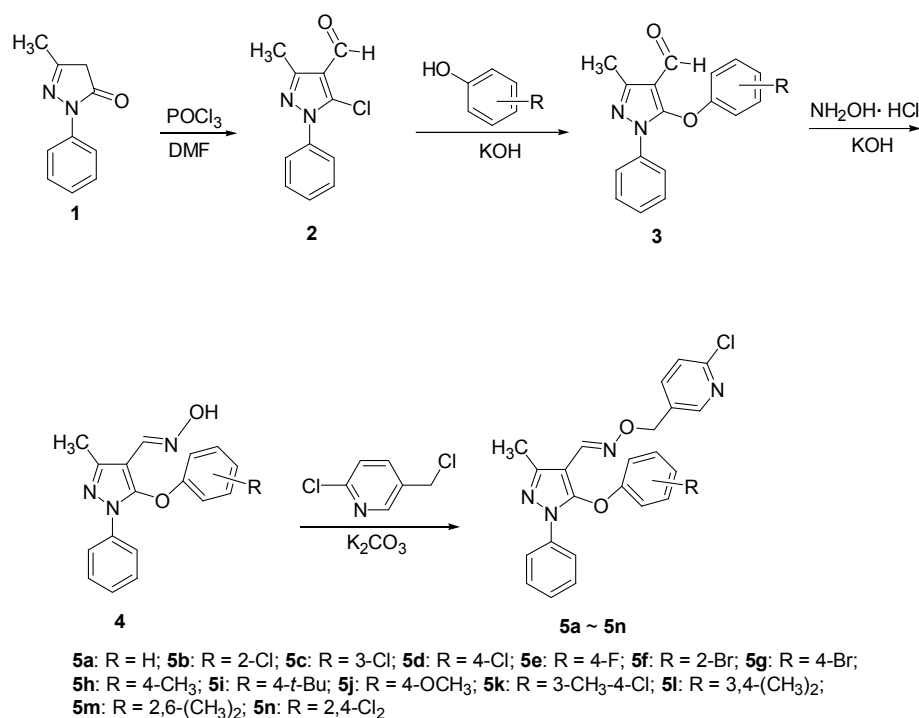
剂抗倒胺等. 此外, 肟醚是一类重要的药效团, 某些含肟醚结构的杂环化合物也以其较好的生物活性而引起人们的重视^[26~28]. 近几年来, 活性亚结构拼接原理是发现农药先导化合物的一种重要方法与途径, 其在新农药合成研究中发挥着举足轻重的作用^[29~31]. 因此, 本文以唑啉酯结构中吡唑肟部分为母核, 采用活性亚结构拼接的方法, 将吡啶活性结构单元引入到吡唑肟分子结构中, 设计并合成了 14 个新型含吡啶环的吡唑肟醚衍生物, 期望从中能够发现高效、低毒的农药先导化合物. 目标化合物的合成路线如 Scheme 1 所示.

* E-mail: lyq@nankai.edu.cn, yjshi2001@yahoo.com.cn

Received January 29, 2012; revised March 5, 2012; published online April 11, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21102077), the Science and Technology Projects Fund of Nantong City (Nos. K2010016, AS2010005, AS2011011), and the Science Foundation of Nantong University (Nos. 09Z010, 09C001).

国家自然科学基金(No. 21102077)、南通市科技计划(Nos. K2010016, AS2010005, AS2011011)和南通大学自然科学基金(Nos. 09Z010, 09C001)资助项目.



Scheme 1

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

X-4 型数字显示熔点测定仪(熔点未校正); Yanaco-CHN CORDER MT-3 自动元素分析仪; Bruker AC-P 300 型核磁共振仪(以 CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标). 所用试剂均为市售分析纯或化学纯. 柱层析所用硅胶为青岛海洋化工有限公司生产(200~300 目). 1-苯基-3-甲基-5-吡唑-5-酮(**1**)和 1-苯基-3-甲基-5-氯吡唑-4-甲醛(**2**)按文献[32]方法制备, 中间体 1-苯基-3-甲基-5-芳氧基吡唑-4-甲醛(**3**)按文献[33]方法制备.

1.2 实验过程

1.2.1 1-苯基-3-甲基-5-芳氧基吡唑-4-甲醛肟(**4**)的合成

在圆底烧瓶中, 依次加入 12 mmol 盐酸羟胺、15 mmol 氢氧化钾固体和 25 mL 甲醇, 室温搅拌下, 向其中分批加入 10 mmol 中间体 **3**. 加毕, 加热回流 5~8 h, 减压蒸除溶剂, 向残余物中加入 50 mL 水, 并用乙酸乙酯萃取, 有机层用水洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥. 抽滤、脱溶得吡唑肟中间体 **4**, 产品可直接用于下一步反应.

为了确证中间体 **4** 的结构, 以乙酸乙酯为溶剂, 对部分化合物进行了重结晶, 其物化数据和核磁数据如下:

1-苯基-3-甲基-5-(3-氯苯氧基)吡唑-4-甲醛肟(**4c**):

白色固体, 产率 68.6%. m.p. 120~122 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8.81 (s, 1H, NOH), 7.87 (s, 1H, CH=N), 7.55 (d, *J*=7.8 Hz, 2H, ArH), 7.22~7.38 (m, 4H, ArH), 7.01 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, ArH), 6.75~6.93 (m, 2H, ArH), 2.46 (s, 3H, CH₃). Anal. calcd for C₁₇H₁₄ClN₃O₂: C 62.30, H 4.31, N 12.82; found C 62.17, H 4.49, N 12.70.

1-苯基-3-甲基-5-(4-氟苯氧基)吡唑-4-甲醛肟(**4e**): 土白色固体, 产率 72.2%. m.p. 116~118 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8.20 (s, 1H, NOH), 7.86 (s, 1H, CH=N), 7.57 (d, *J*=7.8 Hz, 2H, ArH), 7.26~7.39 (m, 3H, ArH), 6.83~6.97 (m, 4H, ArH), 2.46 (s, 3H, CH₃). Anal. calcd for C₁₇H₁₄FN₃O₂: C 65.59, H 4.53, N 13.50; found C 65.74, H 4.41, N 13.65.

1-苯基-3-甲基-5-(2-溴苯氧基)吡唑-4-甲醛肟(**4f**): 淡黄色固体, 产率 67.8%. m.p. 163~165 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.84 (s, 1H, CH=N), 7.64 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, ArH), 7.54 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, ArH), 7.10~7.39 (m, 4H, ArH), 6.89~6.95 (m, 1H, ArH), 6.67 (d, *J*=7.2 Hz, 1H, ArH), 2.47 (s, 3H, CH₃). Anal. calcd for C₁₇H₁₄BrN₃O₂: C 54.86, H 3.79, N 11.29; found C 54.93, H 3.73, N 11.18.

1-苯基-3-甲基-5-(4-溴苯氧基)吡唑-4-甲醛肟(**4g**): 土白色固体, 产率 76.3%. m.p. 133~135 °C; ¹H NMR

(CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.86 (s, 1H, CH=N), 7.55 (d, J =7.8 Hz, 2H, ArH), 7.24~7.39 (m, 5H, ArH), 6.78 (d, J =8.7 Hz, 2H, ArH), 2.46 (s, 3H, CH₃). Anal. calcd for C₁₇H₁₄BrN₃O₂: C 54.86, H 3.79, N 11.29; found C 54.70, H 3.92, N 11.22.

1-苯基-3-甲基-5-(4-甲氧基苯氧基)吡啶-4-甲醛肟(**4j**): 白色固体, 产率 80.2%. m.p. 125~127 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.84 (s, 1H, CH=N), 7.60 (d, J =7.8 Hz, 2H, ArH), 7.23~7.39 (m, 3H, ArH), 6.85 (d, J =9.0 Hz, 2H, ArH), 6.78 (d, J =9.0 Hz, 2H, ArH), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 2.46 (s, 3H, CH₃). Anal. calcd for C₁₈H₁₇N₃O₃: C 66.86, H 5.30, N 13.00; found C 66.90, H 5.21, N 13.15.

1-苯基-3-甲基-5-(2,4-二氯苯氧基)吡啶-4-甲醛肟(**4n**): 土白色固体, 产率 78.3%. m.p. 150~151 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.01 (s, 1H, NOH), 7.87 (s, 1H, CH=N), 7.60 (d, J =8.1 Hz, 2H, ArH), 7.26~7.40 (m, 4H, ArH), 7.03~7.06 (m, 1H, ArH), 6.61 (d, J =9.0 Hz, 1H, ArH), 2.46 (s, 3H, CH₃). Anal. calcd for C₁₇H₁₃Cl₂N₃O₂: C 56.37, H 3.62, N 11.60; found C 56.24, H 3.78, N 11.52.

1.2.2 目标化合物 5 的合成

在圆底烧瓶中, 依次加入 2.5 mmol 肟中间体 **4**, 7.5 mmol 无水碳酸钾及 35 mL 乙腈, 室温搅拌下, 向其中加入 3 mmol 2-氯-5-氯甲基吡啶. 然后加热回流 10~12 h. 冷却至室温, 减压蒸去溶剂, 向残余物中加入 80 mL 乙酸乙酯, 用饱和食盐水洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥. 抽滤, 脱溶, 柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)]=6:1 得目标化合物.

1-苯基-3-甲基-5-苯氧基吡啶-4-甲醛-*O*-(2-氯吡啶-5-基)甲基]肟(**5a**): 白色固体, 产率 76.9%. m.p. 85~86 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.30 (d, J =2.1 Hz, 1H, PyH), 7.82 (s, 1H, CH=N), 7.58 (d, J =8.1 Hz, 2H, ArH), 7.51~7.55 (m, 1H, PyH), 7.21~7.37 (m, 6H, ArH and PyH), 7.02~7.07 (m, 1H, ArH), 6.87 (d, J =8.4 Hz, 2H, ArH), 4.96 (s, 2H, CH₂), 2.43 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 156.6, 150.9 (CH=N), 149.7, 148.4, 147.3, 141.3, 138.9, 137.5, 132.3, 129.9, 129.1, 127.3, 123.9, 123.7, 122.2, 115.5, 101.7, 72.4 (CH₂), 14.9 (CH₃). Anal. calcd for C₂₃H₁₉ClN₄O₂: C 65.95, H 4.57, N 13.38; found C 65.80, H 4.63, N 13.32.

1-苯基-3-甲基-5-(2-氯苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-(2-氯吡啶-5-基)甲基]肟(**5b**): 黄色固体, 产率 70.4%. m.p. 71~73 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.29 (d, J =2.1 Hz, 1H, PyH), 7.83 (s, 1H, CH=N), 7.63 (d, J =7.8 Hz,

2H, ArH), 7.54 (d, J =7.8 Hz, 1H, PyH), 7.23~7.36 (m, 5H, ArH and PyH), 6.97~7.08 (m, 2H, ArH), 6.65 (d, J =7.8 Hz, 1H, ArH), 4.96 (s, 2H, CH₂), 2.42 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 151.9, 150.9 (CH=N), 149.6, 148.4, 146.4, 140.9, 138.9, 137.3, 132.3, 130.8, 129.2, 127.9, 127.4, 124.5, 124.0, 122.7, 122.1, 115.4, 101.7, 72.4 (CH₂), 14.6 (CH₃). Anal. calcd for C₂₃H₁₈Cl₂N₄O₂: C 60.94, H 4.00, N 12.36; found C 60.98, H 3.91, N 12.24.

1-苯基-3-甲基-5-(3-氯苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-(2-氯吡啶-5-基)甲基]肟(**5c**): 黄色油状物, 收率 74.3%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.30 (d, J =2.1 Hz, 1H, PyH), 7.85 (s, 1H, CH=N), 7.52~7.57 (m, 3H, ArH and PyH), 7.13~7.39 (m, 5H, ArH and PyH), 7.02 (d, J =7.8 Hz, 1H, ArH), 6.89 (s, 1H, ArH), 6.74 (d, J =7.8 Hz, 1H, ArH), 4.97 (s, 2H, CH₂), 2.43 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 156.9, 150.9 (CH=N), 149.6, 148.5, 146.3, 140.9, 138.8, 137.3, 135.4, 132.2, 130.7, 129.2, 127.5, 124.0, 122.2, 116.1, 113.6, 101.8, 72.5 (CH₂), 14.7 (CH₃). Anal. calcd for C₂₃H₁₈Cl₂N₄O₂: C 60.94, H 4.00, N 12.36; found C 60.86, H 4.16, N 12.21.

1-苯基-3-甲基-5-(4-氯苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-(2-氯吡啶-5-基)甲基]肟(**5d**): 淡黄色固体, 收率 82.7%. m.p. 92~94 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.32 (d, J =2.1 Hz, 1H, PyH), 7.84 (s, 1H, CH=N), 7.51~7.57 (m, 3H, ArH and PyH), 7.32~7.38 (m, 2H, ArH), 7.18~7.27 (m, 4H, ArH and PyH), 6.80 (d, J =9.0 Hz, 2H, ArH), 4.97 (s, 2H, CH₂), 2.42 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 155.1, 150.9 (CH=N), 149.6, 148.3, 146.7, 140.9, 138.9, 137.3, 132.2, 129.9, 129.2, 128.8, 127.5, 124.0, 122.2, 116.7, 101.8, 72.5 (CH₂), 14.7 (CH₃). Anal. calcd for C₂₃H₁₈Cl₂N₄O₂: C 60.94, H 4.00, N 12.36; found C 60.99, H 3.85, N 12.30.

1-苯基-3-甲基-5-(4-氟苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-(2-氯吡啶-5-基)甲基]肟(**5e**): 淡黄色固体, 收率 80.1%. m.p. 61~63 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.32 (d, J =1.8 Hz, 1H, PyH), 7.83 (s, 1H, CH=N), 7.54~7.58 (m, 3H, ArH and PyH), 7.23~7.38 (m, 4H, ArH and PyH), 6.80~6.96 (m, 4H, ArH), 4.98 (s, 2H, CH₂), 2.42 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 160.4, 157.1, 152.5, 151.0 (CH=N), 149.7, 148.4, 147.3, 141.1, 138.9, 137.4, 132.2, 131.8, 129.2, 127.4, 124.0, 122.3, 116.8, 116.7, 116.6, 116.3, 101.6, 72.5 (CH₂), 14.8 (CH₃). Anal. calcd for C₂₃H₁₈ClFN₄O₂: C 63.23, H 4.15, N 12.82; found C 63.37, H 4.11, N 12.75.

1-苯基-3-甲基-5-(2-溴苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-[(2-氯吡啶-5-基)甲基]脒(**5f**): 淡黄色固体, 收率 72.6%. m.p. 92~94 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.30 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, PyH), 7.83 (s, 1H, CH=N), 7.64 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.53 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, ArH and PyH), 7.26~7.40 (m, 4H, ArH and PyH), 6.92~7.11 (m, 2H, ArH), 6.62 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, ArH), 4.97 (s, 2H, CH_2), 2.42 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 152.8, 151.1 (CH=N), 149.6, 148.4, 145.6, 140.9, 138.9, 137.3, 133.9, 132.3, 129.2, 128.6, 127.4, 124.9, 124.0, 122.1, 115.1, 111.3, 101.7, 72.5 (CH_2), 14.7 (CH_3). Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrClN}_4\text{O}_2$: C 55.50, H 3.64, N 11.26; found C 55.36, H 3.60, N 11.40.

1-苯基-3-甲基-5-(4-溴苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-[(2-氯吡啶-5-基)甲基]脒(**5g**): 淡黄色固体, 收率 83.5%. m.p. 95~97 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.32 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, PyH), 7.83 (s, 1H, CH=N), 7.51~7.56 (m, 3H, ArH and PyH), 7.33~7.38 (m, 4H, ArH), 7.23~7.28 (m, 2H, ArH and PyH), 6.75 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, ArH), 4.97 (s, 2H, CH_2), 2.42 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 155.6, 151.0 (CH=N), 149.6, 148.4, 146.6, 140.9, 138.9, 137.3, 132.8, 132.2, 129.2, 127.5, 124.0, 122.2, 117.2, 116.2, 101.8, 72.5 (CH_2), 14.7 (CH_3). Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrClN}_4\text{O}_2$: C 55.50, H 3.64, N 11.26; found C 55.59, H 3.50, N 11.35.

1-苯基-3-甲基-5-(4-甲基苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-[(2-氯吡啶-5-基)甲基]脒(**5h**): 淡黄色固体, 收率 83.2%. m.p. 93~95 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.31 (d, $J=1.5$ Hz, 1H, PyH), 7.82 (s, 1H, CH=N), 7.53~7.60 (m, 3H, ArH and PyH), 7.23~7.36 (m, 4H, ArH and PyH), 7.03 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, ArH), 6.77 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 4.98 (s, 2H, CH_2), 2.67 (s, 3H, ArCH₃), 2.43 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 154.6, 150.9 (CH=N), 149.7, 148.3, 147.7, 141.4, 138.9, 137.6, 133.3, 132.3, 130.4, 129.1, 127.2, 123.9, 122.2, 115.3, 101.6, 72.4 (CH_2), 20.5 (ArCH₃), 15.0 (CH_3). Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2$: C 66.59, H 4.89, N 12.94; found C 66.54, H 4.72, N 12.79.

1-苯基-3-甲基-5-(4-叔丁基苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-[(2-氯吡啶-5-基)甲基]脒(**5i**): 淡黄色固体, 收率 80.1%. m.p. 107~109 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.34 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, PyH), 7.81 (s, 1H, CH=N), 7.61 (d, $J=7.8$ Hz, 3H, ArH and PyH), 7.24~7.38 (m, 6H, ArH and PyH), 6.81 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, ArH), 4.98 (s, 2H, CH_2), 2.43 [s, 3H, CH_3], 1.27 [s, 9H, C(CH₃)₃]; ^{13}C NMR

(CDCl_3 , 75 MHz) δ : 153.1, 151.6 (CH=N), 150.0, 149.7, 144.8, 142.4, 140.9, 139.0, 135.6, 132.4, 130.1, 127.3, 125.5, 122.2, 118.3, 115.0, 104.9, 75.8 (CH_2), 37.6, 31.4, 15.1 (CH_3). Anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2$: C 68.27, H 5.73, N 11.80; found C 68.42, H 5.60, N 11.93.

1-苯基-3-甲基-5-(4-甲氧基苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-[(2-氯吡啶-5-基)甲基]脒(**5j**): 淡黄色固体, 收率 80.8%. m.p. 93~95 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.32 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, PyH), 7.81 (s, 1H, CH=N), 7.54~7.61 (m, 3H, ArH and PyH), 7.33~7.38 (m, 2H, ArH), 7.26 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, ArH and PyH), 6.75~6.84 (m, 4H, ArH), 4.99 (s, 2H, CH_2), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 2.42 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 155.8, 150.8 (CH=N), 150.5, 149.6, 148.3, 148.0, 141.4, 139.1, 137.5, 132.4, 129.1, 127.2, 124.0, 122.2, 116.5, 114.9, 101.3, 72.4 (CH_2), 55.6, 15.0 (CH_3). Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3$: C 64.21, H 4.72, N 12.48; found C 64.27, H 4.58, N 12.31.

1-苯基-3-甲基-5-(3-甲基-4-氯苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-[(2-氯吡啶-5-基)甲基]脒(**5k**): 土白色固体, 收率 75.1%. m.p. 85~87 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.33 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, PyH), 7.83 (s, 1H, CH=N), 7.18~7.55 (m, 8H, ArH and PyH), 6.64~6.76 (m, 2H, ArH), 4.98 (s, 2H, CH_2), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.27 (s, 3H, ArCH₃); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 155.0, 151.0 (CH=N), 149.7, 148.4, 146.9, 141.0, 138.9, 138.0, 137.4, 132.2, 130.1, 129.2, 129.0, 127.4, 123.9, 122.1, 117.7, 114.0, 101.7, 72.5 (CH_2), 20.3, 14.9 (CH_3). Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$: C 61.68, H 4.31, N 11.99; found C 61.82, H 4.26, N 11.84.

1-苯基-3-甲基-5-(3,4-二甲基苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-[(2-氯吡啶-5-基)甲基]脒(**5l**): 淡黄色固体, 收率 74.8%. m.p. 94~96 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.32 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, PyH), 7.81 (s, 1H, CH=N), 7.54~7.61 (m, 3H, ArH and PyH), 7.20~7.36 (m, 4H, ArH and PyH), 6.97 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, ArH), 6.69 (s, 1H, ArH), 6.60 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, ArH), 4.99 (s, 2H, CH_2), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.17 (s, 6H, 2 $\times$ CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 154.8, 150.9 (CH=N), 149.7, 148.3, 147.8, 141.5, 138.9, 138.5, 137.6, 132.3, 131.9, 130.7, 129.1, 127.1, 123.9, 122.1, 116.6, 112.5, 101.6, 72.4 (CH_2), 19.9, 18.9, 15.1 (CH_3). Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2$: C 67.18, H 5.19, N 12.54; found C 67.37, H 5.05, N 12.37.

1-苯基-3-甲基-5-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-[(2-氯吡啶-5-基)甲基]脒(**5m**): 白色固体, 收率

72.4%. m.p. 95~97 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.29 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, PyH), 7.76 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, ArH and CH=N), 7.41~7.56 (m, 3H, ArH and PyH), 7.26~7.33 (m, 2H, ArH and PyH), 7.03~7.08 (m, 3H, ArH), 6.86 (s, 1H, ArH), 4.91 (s, 2H, CH_2), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.14 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 151.5, 150.7 (CH=N), 149.6, 148.4, 141.5, 138.8, 138.0, 132.6, 129.7, 129.5, 129.0, 126.9, 126.3, 123.9, 122.7, 122.6, 112.5, 96.6, 72.1 (CH_2), 16.3, 15.6 (CH_3). Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2$: C 67.18, H 5.19, N 12.54; found C 67.04, H 5.23, N 12.43.

1-苯基-3-甲基-5-(2,4-二氯苯氧基)吡啶-4-甲醛-*O*-(2-氯吡啶-5-基)甲基]脒(**5n**): 黄色油状物, 收率 81.2%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.32 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, PyH), 7.84 (s, 1H, CH=N), 7.53~7.62 (m, 3H, ArH and PyH), 7.27~7.38 (m, 5H, ArH and PyH), 7.02 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, ArH), 6.57 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, ArH), 4.97 (s, 2H, CH_2), 2.42 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 151.0, 150.7 (CH=N), 149.5, 148.5, 145.9, 140.6, 138.8, 137.1, 132.2, 130.5, 129.3, 129.1, 127.8, 127.6, 124.0, 123.5, 122.1, 116.0, 101.8, 72.5 (CH_2), 14.5 (CH_3). Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_2$: C 56.64, H 3.51, N 11.49; found C 56.53, H 3.68, N 11.36.

2 结果与讨论

2.1 目标化合物合成

在目标化合物的合成中, 我们以化合物 **5a** 的合成作为研究对象, 探讨了不同的溶剂(如丙酮、乙腈、*N,N*-二甲基甲酰胺等)及缚酸剂(如碳酸钠、碳酸钾等)对 **5a** 收率的影响. 通过研究发现, 选用乙腈为溶剂, 以碳酸钾作缚酸剂, 加热回流 10 h, 不仅能使反应顺利进行, 而且后续分离比较容易, 化合物 **5a** 的反应收率为 76.9%. 采用该法共合成了 14 个新型吡啶脒类化合物.

2.2 目标化合物波谱解析

以目标化合物 **5g** 的 ^1H NMR, ^{13}C NMR 数据为例进行说明. δ 在 8.32 处双重峰为吡啶环上一个氢的质子信号峰; δ 7.83 处的单峰是 CH=N 上氢的质子信号峰; δ 7.51~7.56 间的多重峰为苯环和吡啶环上氢的质子信号峰; δ 7.33~7.38 间的多重峰为苯环上四个氢的质子信号峰; δ 7.23~7.28 间的多重峰为苯环和吡啶环上氢的质子信号峰; δ 6.75 处的双重峰为苯环上两个氢的质子信号峰; δ 4.97 处的单峰为与吡啶环相连的亚甲基上两个氢的质子信号峰; δ 2.42 处的单峰为吡啶环 3-位甲基上三个氢的质子信号峰; δ 在 151.0 处的峰为 CH=N 上碳原子的吸收峰; δ 72.5 处的峰为与吡啶环相连的亚甲基上碳原子的吸收峰; δ 14.7 处的峰为吡啶环 3-位甲基碳原子的吸收峰.

2.3 生物活性

根据文献[34]中试验方法, 对所合成的目标化合物进行了杀菌活性试验. 试验菌体为小麦赤霉(*G. zeae*)、番茄早疫(*A. solani*)、花生褐斑(*C. arachidicola*)、苹果轮纹(*P. piricola*)和黄瓜枯萎(*C. cucumerium*)五种菌体. 此外, 参照文献[35]中试验方法, 测试了目标化合物的植物生长调节活性. 初步试验结果表明, 当化合物苯环的 4-位被 F, Br 取代(**5e** 和 **5g**)或苯环的 3,4-位同时被 CH_3 取代(**5l**)时, 对所有供试菌种均表现出一定的抑制活性(表 1). 在浓度为 50 $\mu\text{g/mL}$ 时, 化合物 **5e**, **5g** 和 **5l** 对小麦赤霉(*G. zeae*)的抑制率分别为 70.6%, 62.6%和 56.4%; **5l** 对花生褐斑(*C. ara*)的抑制率为 65.1%; **5g** 和 **5l** 对黄瓜枯萎(*C. cucum*)的抑制率分别为 67.6%和 58.7%. 在浓度为 10 $\mu\text{g/mL}$ 时, 某些化合物对黄瓜子叶生根具有一定的促进作用, 在单取代物中, 当苯环的 2-位被 Cl (**5b**)或 4-位被 F, Br 取代(**5e** 和 **5g**)时, 活性相对较高(与对照药 Triadimefon 相比), 其促进率分别为 70.8%, 72.7%和 95.2%; 在双取代物中, 当苯环的 3-位被 CH_3 且 4-位被 Cl 取代(**5k**)时促进作用相对较明显, 其促进率为 63.5%.

表 1 目标化合物 **5** 的杀菌活性和植物生长调节活性
Table 1 Fungicidal and plant growth regulatory activities of target compounds **5a**~**5n**

Compd.	Fungicidal activity ^a /%					Plant growth regulatory activity ^b /%
	<i>G. zeae</i>	<i>A. solani</i>	<i>C. ara</i>	<i>P. piricola</i>	<i>C. cucum</i>	
5a	0	20.8	23.1	30.2	0	+50.3
5b	20.0	21.7	15.6	24.2	32.1	+70.8
5c	20.6	0	0	19.8	0	+24.3
5d	67.5	12.3	30.9	12.5	11.9	+53.2
5e	70.6	57.3	50.1	40.2	32.1	+72.7
5f	12.5	0	14.2	0	33.8	-32.7
5g	62.6	20.1	38.3	54.2	67.6	+95.2
5h	56.2	12.6	23.5	0	18.3	+32.6
5i	34.7	15.6	12.4	33.2	43.2	+23.4

续表

Compd.	Fungicidal activity ^a /%					Plant growth regulatory activity ^b /%
	<i>G. zeae</i>	<i>A. solani</i>	<i>C. ara</i>	<i>P. piricola</i>	<i>C. cucum</i>	
5j	34.2	13.7	35.6	9.2	32.4	+43.5
5k	24.5	53.2	17.3	34.2	27.8	+63.5
5l	56.4	22.5	65.1	17.2	58.7	+27.4
5m	14.7	12.2	25.3	11.7	23.4	-13.2
5n	32.7	22.0	63.2	10.9	21.8	+33.2
Triadimefon	—	—	—	—	—	+80.7

^a c=50 µg/mL; ^b c=10 µg/mL.

3 结论

1-苯基-3-甲基-5-芳氧基吡唑-4-甲醛肟与 2-氯-5-氯甲基吡啶在以乙腈为溶剂, 碳酸钾作缚酸剂, 加热回流条件下反应, 以较高收率得到 14 个新型含吡啶环取代的吡唑肟醚类化合物. 生物活性测试结果表明: 部分目标化合物显示出一定的杀菌和植物生长调节活性. 这为今后继续从事吡唑肟衍生物的结构优化与研究提供了一定的实验数据.

References

- [1] Liu, C. L. *Chin. J. Pestic.* **2009**, 48(1), 60 (in Chinese). (刘长令, 农药, **2009**, 48(1), 60.)
- [2] Ge, Q. J.; Chen, L. Z.; Du, X. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 1510 (in Chinese). (葛前建, 陈列忠, 杜晓华, 有机化学, **2011**, 31, 1510.)
- [3] Zhao, P. L.; Wang, F.; Zhang, M. Z.; Liu, Z. M.; Huang, W.; Yang, G. F. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 10767.
- [4] Sun, Y. F.; Li, Y. Q.; Ling, Y.; Yu, H. L.; Yang, S. X.; Yang, X. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 1425 (in Chinese). (孙玉凤, 李永强, 凌云, 宇红莲, 杨绍祥, 杨新玲, 有机化学, **2011**, 31, 1425.)
- [5] Zhao, P. L.; Wang, L.; Zhu, X. L.; Huang, X. Q.; Zhan, C. G.; Wu, J. W.; Yang, G. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 185.
- [6] Gao, Y. L.; Lin, X. F.; Han, F. F.; Bao, X. P. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 1648 (in Chinese). (高元磊, 林选福, 韩菲菲, 鲍小平, 有机化学, **2011**, 31, 1648.)
- [7] An, Y.; Wei, W.; Mou, P. P.; Jia, Jin. Y.; Lü, J. Z.; Chen, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 1726 (in Chinese). (安悦, 魏魏, 牟萍萍, 贾金英, 吕建州, 陈欣, 有机化学, **2010**, 30, 1726.)
- [8] Raphy, G.; Gingrill, M.; Hawkins, D. W. *WO 93/25535*, **1993** [*Chem. Abstr.* **1993**, 121, 280635c].
- [9] Li, Y. X.; Ling, L.; Chen, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 306 (in Chinese). (李元祥, 林龙, 陈琼, 有机化学, **2011**, 31, 306.)
- [10] Rizk, H. F.; El-Badawi, M. A.; Ibrahim, S. A.; El-Borai, M. A. *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 1451.
- [11] Rashad, A. E.; Hegab, M. I.; Abdel-Megeid, R. E.; Micky, J. A.; Abdel-Megeid, F. M. *E. Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 7102.
- [12] Lang, Y. C.; Bai, Y. L. *Modern Agrochem.* **2006**, 5(5), 6 (in Chinese). (郎玉成, 柏亚罗, 现代农药, **2006**, 5(5), 6.)
- [13] Caboni, P.; Sammelson, R. E.; Casida, J. E. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, 51, 7055.
- [14] Philip, L. G.; Paul, S. T. *WO 2003015519*, **2003** [*Chem. Abstr.* **2003**, 138, 200332].
- [15] Hughes, K. A.; Lahm, G. P. *WO 2004067528*, **2004** [*Chem. Abstr.* **2004**, 141, 190786].
- [16] Liu, J.; Xie, H. P.; Song, B. A.; Hu, D. Y.; Yang, S.; Jin, L. H.; Xue, W.; Wu, J.; Xu, W. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 1347 (in Chinese). (刘杰, 谢化鹏, 宋宝安, 胡德禹, 杨松, 金林红, 薛伟, 吴剑, 徐维明, 有机化学, **2010**, 30, 1347.)
- [17] Xiao, L. X.; Shi, D. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 85 (in Chinese). (肖琳霞, 石德清, 有机化学, **2010**, 30, 85.)
- [18] Liu, J. B.; Tao, W. F.; Hu, Y.; Dai, H.; Fang, J. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, 26, 1566 (in Chinese). (刘建兵, 陶伟峰, 胡燕, 戴红, 方建新, 有机化学, **2006**, 26, 1566.)
- [19] Jo, Y. W.; Im, W. B.; Rhee, J. K.; Shim, M. J.; Kim, W. B.; Choi, E. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 5909.
- [20] Singh, P.; Kaur, P.; Luxami, V.; Kaur, S.; Kumar, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 2386.
- [21] Tian, Z. Z.; Shao, X. S.; Li, Z.; Qian, X. H.; Huang, Q. C. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, 55, 2288.
- [22] Finkelstein, B. L.; Martz, M. A.; Strock, C. J. *Pestic. Sci.* **1997**, 50, 319.
- [23] Kiriya, K.; Itazu, Y.; Kagabu, S. *J. Pest. Sci.* **2003**, 28, 8.
- [24] Mu, C.-W.; Qin, Z.-H. *Modern Agrochem.* **2003**, 2(2), 1 (in Chinese). (慕长伟, 覃兆海, 现代农药, **2003**, 2(2), 1.)
- [25] Mu, C.-W.; Qin, Z.-H. *Modern Agrochem.* **2003**, 2(3), 4 (in Chinese). (慕长伟, 覃兆海, 现代农药, **2003**, 2(3), 4.)
- [26] Sun R. F.; Lü, M. Y.; Chen, L.; Li, Q. S.; Song, H. B.; Bi, F. C.; Huang, R. Q.; Wang, Q. M. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 11376.
- [27] Luo, Y. P.; Gong, Q.; Chen, Q.; Yang, G. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 1561 (in Chinese). (骆炎平, 龚青, 陈琼, 杨光富, 有机化学, **2008**, 28, 1561.)
- [28] Jiang, L. L.; Chen, C. N.; Zhou, Y. F.; Chen, Q.; Yang, G. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 1392 (in Chinese). (江黎黎, 陈超南, 周延菲, 陈琼, 杨光富, 有机化学, **2009**, 29, 1392.)
- [29] Sun, N. B.; Shen, D. L.; Tan, C. X.; Weng, J. Q.; Cong, S.; Fu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 713 (in Chinese). (孙娜波, 沈德隆, 谭成侠, 翁建全, 丛杉, 傅昊, 有机化学, **2008**, 28, 713.)
- [30] Yan, M.; Shi, D. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 736 (in Chinese). (严曼, 石德清, 有机化学, **2008**, 28, 736.)
- [31] Bai, K.; Yao, C. P.; Chen, Q.; Shen, C.; Pei, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 1255 (in Chinese). (拜堃, 姚彩萍, 陈青, 沈忱, 裴文, 有机化学, **2010**, 30, 1255.)
- [32] Lee, L. F.; Schleppnik, F. M.; Schneider, R. W.; Campbell, D. H. *J.*

- Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 243.
- [33] Takaishi, H.; Hamaguchi, H.; Nishimura, A.; Yanaka, K. *JP* 62053969, **1987** [*Chem. Abstr.* **1987**, 107, 115585].
- [34] Liu, J. B.; Li, L. C.; Dai, H.; Liu, Z.; Fang, J. X. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 2686.
- [35] Jin, Z.; Hu, Y.; Huo, A. H.; Tao, W. F.; Shao, L.; Liu, J. B.; Fang, J. X. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 2340.

(Qin, X.)