

新型 1*H*-吡唑-4-甲酰胺类衍生物的合成及杀螨活性

谢 峰^a 刘婷婷^a 杨 果^a 袁 静^b
孔小林^{a,b} 许天明^{*,b} 谭成侠^{*,a}

(^a 浙江工业大学化学工程与材料学院 杭州 310014)

(^b 中化蓝天浙江省化工研究院有限公司 杭州 310023)

摘要 为寻求具有较高生物活性的农药新品种,采用活性基团拼接法,将 1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺结构和二芳基醚结构进行活性亚结构拼接,设计并合成了 10 个未见文献报道的 *N*-烷氧羰基-*N*-芳基取代的 1*H*-吡唑-4-甲酰胺类化合物,其结构均经 ¹H NMR, MS 和元素分析确证,同时对所有化合物进行了初步杀螨活性测试. 活性测试结果表明,在 500 mg/L 质量浓度下,目标化合物对朱砂叶螨均有较强的抑制作用,且大部分化合物对朱砂叶螨的致死率达 90.0% 以上.

关键词 1*H*-吡唑-4-甲酰胺; 合成; 杀螨活性

Synthesis and Acaricidal Activity of New 1*H*-Pyrazole-4-carboxamide Derivatives

Xie, Feng^a Liu, Tingting^a Yang, Guo^a Yuan, Jing^b
Kong, Xiaolin^{a,b} Xu, Tianming^{*,b} Tan, Chengxia^{*,a}

(^a College of Chemical Engineering and Materials Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

(^b Sinochem Lantian Zhejiang Research Institute of Chemical Industry Co. Ltd., Hangzhou 310023)

Abstract To find new lead compounds with high acaricidal bioactivity, ten new 1*H*-pyrazole-4-carboxamide derivatives were designed and synthesized by combining with the 1,3,5-trimethyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide moiety in pyflubumide and diaryl ether moiety in flufenoxuron. Their structures were confirmed by ¹H NMR, MS and elemental analyses. The acaricidal activities of these compounds were evaluated by pesticide bioassay procedure. The results showed that most of title compounds exhibited significant effect against *Tetranychus cinnabarinus* with 90.0% death rate at 500 mg/L.

Keywords 1*H*-pyrazole-4-carboxamide; synthesis; acaricidal activity

杂环化合物一直是有机化学研究的热点之一,其广泛的生物活性及多变的结构类型受到人们的关注^[1~7],其中吡唑类化合物尤为引人注目^[8,9]. 自 20 世纪 40 年代以来,在农药开发领域中不少吡唑类化合物由于其作用机理独特、安全高效、低毒、无交互抗性等优点已被成功开发为新农药品种,如唑虫酰胺、吡螨胺、呋吡菌胺等. 2009 年,日本农药株式会社专利公开的新型吡唑酰胺类杀螨剂 Pyflubumide(如 Scheme 1 中所示),在果树、蔬菜、稻谷以及其他作物上显示出良好的杀螨活性^[10].

此外,二芳基醚由于具有独特的物理化学性质和生

物活性,在新农药创制中得到了广泛的应用^[11]. 引入二芳基醚结构不仅可以增加光稳定性,而且还能提高农药的生物活性. 如德国巴斯夫公司开发的杀虫杀螨剂氟虫脲(flufenoxuron, 如 Scheme 1 中所示),可以有效的防治植物上的害虫、害螨^[12].

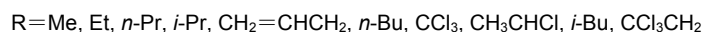
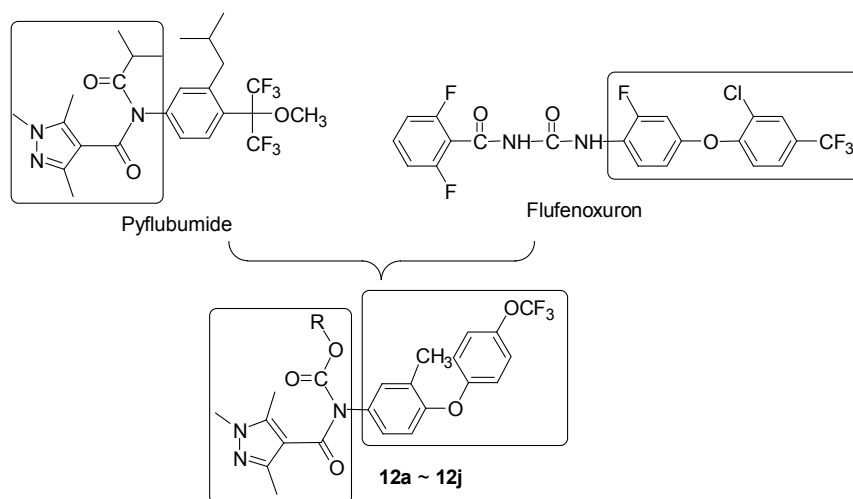
本文以化合物 Pyflubumide 的母体结构为先导,保留化合物 Pyflubumide 中的 1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺基羰基这一活性结构(Scheme 1 中化合物 Pyflubumide 中,虚线框中的亚结构),采用活性亚结构拼接法,在酰胺的 N 原子上连接一分子的二芳基醚结构

* E-mail: tanchengxia@zjut.edu.cn

Received July 4, 2013; revised August 1, 2013; published online August 29, 2013.

Project supported by the National Key Technologies R&D Program (No. 2011BAE06B03-01) and the Key Innovation Team of Science and Technology in Zhejiang Province (No. 2010R50018).

“十二五”国家科技攻关计划项目(No. 2011BAE06B03-01)和浙江省重点科技创新团队(No. 2010R50018)资助项目.



Scheme 1

(Scheme 1 中化合物 Flufenoxuron 中, 虚线框中的亚结构), 同时将酰胺的 N 原子上连接的酰基结构换成烷氧羰基结构, 设计并合成了 10 个未见文献报道的 *N*-烷氧羰基-*N*-芳基取代的 1*H*-吡唑-4-甲酰胺化合物, 所有化合物的结构经 ¹H NMR, MS 以及元素分析确认. 初步的生物活性结果表明在 500 mg/L 浓度下, 部分化合物具有优异的杀螨活性. 目标化合物的演化路线如 Scheme 1 所示.

目标化合物的合成路线如 Scheme 2 所示.

1 结果与讨论

1.1 合成及波谱数据

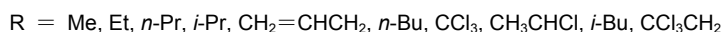
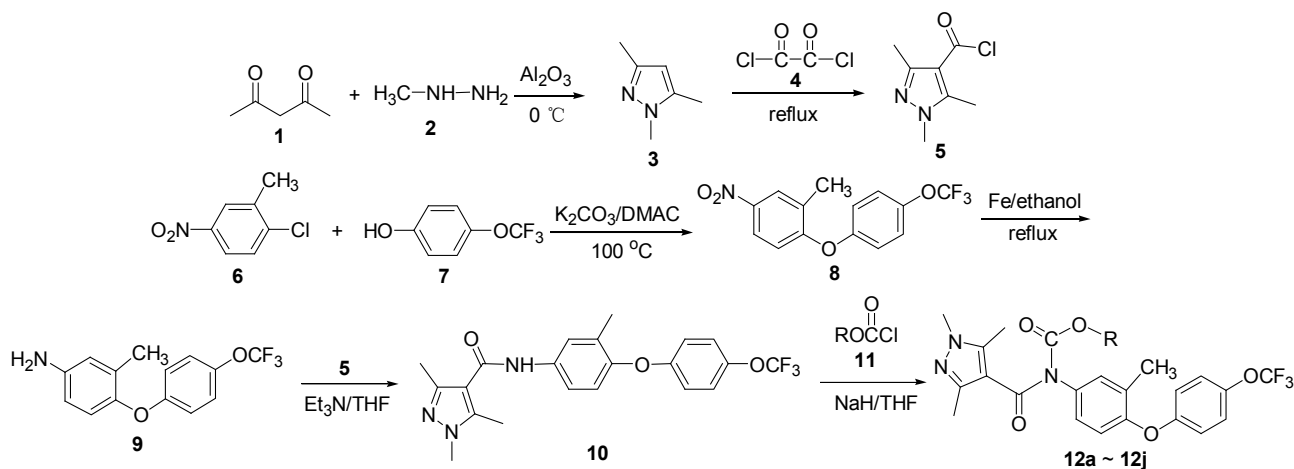
1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰氯(**5**)的制备采用 1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺与草酰氯反应制得, 为

加快反应速度, 缩短反应时间, 因此在实验过程中需滴加催化量的 DMF. 此外, 该酰氯化反应中, 涉及脱氯化氢和脱羰基这两个过程, 因此需保证足够的回流时间, 否则脱羰基不完全, 带来副产物.

在合成中间体 3-甲基-4-(4-三氟甲氧基苯氧基)硝基苯(**8**)的醚化反应中, 低于 80 °C 时, 该反应不能进行, 因此需控制反应过程中温度在 100 °C 以上.

在合成中间体 3-甲基-4-(4-三氟甲氧基苯氧基)苯胺(**9**)的还原反应中, 铁粉需分批加入, 不然反应过于剧烈, 易冲料, 此外, 为加快反应速率, 缩短反应时间, 需滴加适量的浓盐酸或氯化铵溶液.

在目标化合物的合成时, 氯甲酸酯的烷基部分 (Scheme 1 中的 R 基团)若含有卤素等吸电子基团时, 反



Scheme 2

应收率会下降, 需延长反应的时间至 10 h 左右, 因为吸电子基团存在时, 易造成 CO 的电子云密度降低, 不易与中间体酰胺反应。

在 ^1H NMR 谱中, 吡唑环上 5 位和 3 位上两个甲基的 δ 值分别在 2.24 和 2.42 左右, 且两个峰都为单峰; 苯环上甲基的 δ 值一般在 2.36 左右, 一个峰为单峰; 连接在吡唑环 N 原子上甲基的 δ 值一般出现在 3.75 左右, 同样也是单峰; 苯环上的氢的 δ 值都在 7.0 左右, 且为多重峰, 位置较难归属。

1.2 生物活性

参照《国家南方农药创制中心生测标准程序》^[13], 准确称取(精确至 0.0001 g)一定质量目标化合物, 加入含有 0.1%吐温-80 的 N,N -二甲基甲酰胺(DMF), 配制成化合物质量分数为 5%的母液, 用蒸馏水分别稀释成 500、200 和 100 mg/L 质量浓度的药液。以阿维菌素和克螨特原药做阳性对照, 以 DMF 做空白对照。

采用活体盆栽法, 测试了目标化合物对朱砂叶螨(*Tetranychus cinnabarinus*)的杀螨活性^[14]。用小盆钵(直径 5 cm), 播种蚕豆后, 待苗高约 5~8 cm 时, 对每株苗接入定量成螨(20 头); 然后采用 Potter 喷雾法, 将接入成螨的蚕豆苗置入喷雾塔, 分别用配好的不同浓度的药液和 DMF 喷雾。观察 5~10 d, 调查活虫数。统计各个处理的死虫数和活虫数, 计算校正死亡率(Abbott's 公式)。测试结果见表 1。

从表 1 可知, 取代基团对于生物活性有一定的影响。初步的构效关系显示, 随着取代基体积增大活性降低。如化合物取代基为甲基、乙基、丙基、烯丙基、异丙基, 其在 100 mg/L 浓度下杀螨活性为 50%左右。但是随着化合物取代基引入卤素或者体积增大, 在 100 mg/L 浓度下杀螨活性基本消失。

2 结论

本文分别以乙酰丙酮和甲基肼、2-甲基-4-硝基氯苯和对三氟甲氧基苯酚为起始原料, 经环化、酰氯化、醚化、还原、酰胺化等多步反应制得关键中间体 1,3,5-三甲基- N -(3-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯氧)苯基)-1 H -吡唑-4-甲酰胺, 进一步与氯甲酸酯反应, 得到了一系列 10 个未见文献报道的 N -烷氧羰基- N -芳基取代的 1 H -吡唑-4-甲酰胺化合物。并对该系列化合物测试了熔点, 通过 ^1H NMR 和 MS 进行了结构表征。杀螨活性测试表明, 大部分化合物对朱砂叶螨表现出了优良的抑制活性, 表明设计具有一定的合理性。其中化合物 **12b**, **12d**, **12e**, **12f** 和 **12g** 在 500 mg/L 的剂量下对朱砂叶螨的致死率都达到了 100%, 尤其是化合物 **12b** 和 **12d**, 在 200 mg/L 的质量浓度下对朱砂叶螨的致死率达 85%以上。因此可将该系列

表 1 目标化合物对朱砂叶螨的杀螨活性(死亡率/%)

Table 1 The acaricidal activity of title compounds against *Tetranychus cinnabarinus*

Compd.	Mass concentration/(mg·L ⁻¹)	Mortality/%
12a	500	90
	200	70
	100	45
12b	500	100
	200	85
	100	50
12c	500	90
	200	75
	100	30
12d	500	100
	200	85
	100	45
12e	500	100
	200	75
	100	50
12f	500	100
	200	60
	100	0
12g	500	100
	200	65
	100	35
12h	500	90
	200	60
	100	20
12i	500	75
	200	45
	100	0
12j	500	60
	200	20
	100	0
阿维菌素	50	100
(Avermectins)	0.5	55
克螨特	100	100
(Propargite)	50	60
CK		0

化合物作为先导化合物进行进一步的优化研究。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

WRS-1A 型数字熔点仪(温度计未校正); Varian-400 型核磁共振仪(以 CDCl_3 做溶剂, 以 TMS 为内标); LCQ-Advantage 质谱仪(ESI-MS); Yanaco MT-3CHN 元素分析仪。97%阿维菌素原药(浙江一帆化工有限公司); 98%克螨特原药(南京仁信化工有限公司); 其余试剂均为化学纯或试剂纯, 未经处理, 直接使用。

3.2 化合物的合成

3.2.1 1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑(3)的合成

参考文献[15]的方法,称取 10.0 g (0.1 mol)乙酰丙酮于 250 mL 烧瓶中,室温下加入 30.6 g (0.3 mol)的氧化铝,搅拌混合后,于 0 °C 下慢慢滴加 40%甲基胍水溶液 11.5 g (0.1 mol),然后室温搅拌反应 4.5 h 后, TLC 跟踪[展开剂: *V*(乙酸乙酯):*V*(石油醚)=1:4]反应结束,反应液用二氯甲烷萃取(25 mL×2),脱溶后得橙黄色液体 10.9 g,收率 99.0%. m.p. 34.0~36.0 °C (文献值^[14]: 35.0~37.0 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.21 (s, 3H, pyrazolyl-5-CH₃), 2.42 (s, 3H, pyrazolyl-3-CH₃), 3.69 (s, 3H, NCH₃), 5.78 (s, 1H, pyrazolyl-H).

3.2.2 1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰氯(5)的合成

参考文献[16]的方法,向上一部制得的 10.9 g (0.1 mol)中间体 3 中加入 33.3 mL (0.4 mol)的草酰氯和 2 mL 的 *N,N*-二甲基甲酰胺,搅拌回流反应 4 h 后,于室温下保温 24 h,次日蒸除过量的草酰氯,得酰氯粗品 15.5 g,收率 89.9%,不经提纯直接用于下一步的反应。

3.2.3 3-甲基-4-(4-三氟甲氧基苯氧基)硝基苯(8)的合成

参考文献[17]的方法,称取 17.8 g (0.1 mol) 7 于 250 mL 烧瓶中,加 70.0 mL *N,N*-二甲基乙酰胺溶解,接着加入 17.2 g (0.1 mol) 6 和 20.7 g (0.15 mol)的碳酸钾,然后升温至 100 °C 搅拌反应 5 h, TLC 跟踪[展开剂: *V*(乙酸乙酯):*V*(石油醚)=1:3]反应结束,最后将反应液倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取(50 mL×2),干燥脱溶后得棕黄色液体 8 26.6 g,收率 85.0%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.11 (s, 3H, ArCH₃), 6.56 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 6.62 (s, 1H, ArH), 6.78~6.84 (m, 3H, ArH), 7.10 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH).

3.2.4 3-甲基-4-(4-三氟甲氧基苯氧基)苯胺(9)的合成

参考文献[18]的方法,称取 25.04 g (0.08 mol)中间体 8 于 250 mL 烧瓶中,加乙醇(100 mL)和水(50 mL), 12.6 mL 的氯化铵溶液,回流搅拌,然后分批加入 8.96 g (0.16 mol)的还原铁粉,反应 3 h 后, TLC 跟踪[展开剂: *V*(乙酸乙酯):*V*(石油醚)=1:4]反应结束,趁热过滤,滤液用乙酸乙酯萃取(45 mL×2),干燥脱溶后得红褐色液体 18.56 g,收率 82.2%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.09 (s, 3H, ArCH₃), 3.58 (s, 2H, NH₂), 6.55 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 6.61 (s, 1H, ArH), 6.77~6.83 (m, 3H, ArH), 7.10 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH).

3.2.5 1,3,5-三甲基-*N*-(3-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺(10)的合成

参考文献[19]的方法,室温下,称取 13.8 g (0.08

mol)中间体 5 于烧瓶中,加 120 mL 四氢呋喃溶解,接着加入 22.6 g (0.08 mol)中间体 9 和 12.1 g (0.12 mol)的三乙胺,搅拌反应 5 h 后, TLC 跟踪[展开剂: *V*(乙酸乙酯):*V*(石油醚)=1:2]反应结束,过滤,脱溶后得灰白色固体粗品,再用乙醇重结晶后得白色固体 26.6 g,收率 79.4%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 2.12 (s, 3H, pyrazolyl-5-CH₃), 2.26 (s, 3H, ArH), 2.36 (s, 3H, pyrazolyl-3-CH₃), 3.69 (s, 3H, NCH₃), 6.94~7.66 (m, 7H, Ar-H), 9.51 (s, 1H, CONH).

3.2.6 目标化合物 12a~12j 的合成通法

参考文献[20]的方法,室温下称取 0.5 g (1.2 mmol)化合物 10 搅拌溶解到 20.0 mL 四氢呋喃中,加入 1.8 mmol 的氯甲酸酯 11 和 0.14 g (6 mmol)的氢化钠,室温搅拌, TLC 检测反应进度,反应完毕后,将反应液倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取,旋除溶剂后,纯化得固体,即为目标化合物 12a~12j.

1,3,5-三甲基-*N*-甲氧羰基-*N*-(3-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺(12a): 白色晶体,产率 96.0%. m.p. 86~89 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.23 (s, 3H, pyrazolyl-5-CH₃), 2.36 (s, 3H, ArCH₃), 2.42 (s, 3H, pyrazolyl-3-CH₃), 3.75 (s, 3H, NCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 6.90~6.97 (m, 3H, ArH), 7.08 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 7.13~7.17 (m, 3H, Ar-H); MS (ESI) *m/z*: 478 [M+H]⁺. Anal. calcd for C 57.86, H 4.64, N 8.80; found C 57.92, H 4.65, N 8.78.

1,3,5-三甲基-*N*-乙氧羰基-*N*-(3-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺(12b): 白色晶体,产率 95.0%. m.p. 92~95 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.18 (t, *J*=8.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.24 (s, 3H, pyrazolyl-5-CH₃), 2.36 (s, 3H, ArCH₃), 2.43 (s, 3H, pyrazolyl-3-CH₃), 3.75 (s, 3H, NCH₃), 4.18 (q, *J*=8.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 6.89~6.96 (m, 3H, ArH), 7.03 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 7.12~7.18 (m, 3H, ArH); MS (ESI) *m/z*: 492 [M+H]⁺. Anal. calcd for C 58.65, H 4.92, N 8.55; found C 58.57, H 4.93, N 8.53.

1,3,5-三甲基-*N*-丙氧羰基-*N*-(3-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺(12c): 白色晶体,产率 94.0%. m.p. 113~116 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.77 (t, *J*=8.0 Hz, 3H, OCH₂CH₂CH₃), 1.54~1.58 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₃), 2.24 (s, 3H, pyrazolyl-5-CH₃), 2.37 (s, 3H, ArCH₃), 2.42 (s, 3H, pyrazolyl-3-CH₃), 3.75 (s, 3H, NCH₃), 4.09 (t, *J*=8.0 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₃), 5.90~5.96 (m, 3H, Ar-H), 7.04 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 7.13~7.18 (m, 3H, Ar-H); MS (ESI) *m/z*: 506 [M+H]⁺. Anal. calcd for C 59.40, H 5.18, N 8.31; found C 59.52, H 5.19,

N 8.29.

1,3,5-三甲基-*N*-异丙氧羰基-*N*-(3-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯氧)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺(**12d**): 白色晶体, 产率 92.0%. m.p. 113~116 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.17 (d, $J=4.0$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 2.24 (s, 3H, pyrazolyl-5-CH₃), 2.37 (s, 3H, ArCH₃), 2.43 (s, 3H, pyrazolyl-3-CH₃), 3.75 (s, 3H, NCH₃), 4.93~4.99 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 6.89~6.96 (m, 3H, ArH), 7.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.11~7.18 (m, 3H, ArH); MS (ESI) m/z : 506 [M+H]⁺. Anal. calcd for C 59.40, H 5.18, N 8.31; found C 59.60, H 5.19, N 8.28.

1,3,5-三甲基-*N*-烯丙氧羰基-*N*-(3-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯氧)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺(**12e**): 白色晶体, 产率 97.0%. m.p. 84~87 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.25 (s, 3H, pyrazolyl-5-CH₃), 2.37 (s, 3H, ArCH₃), 2.42 (s, 3H, pyrazolyl-3-CH₃), 3.75 (s, 3H, NCH₃), 4.63 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, OCH₂CH=CH₂), 5.20 (d, $J=12.0$ Hz, 2H, OCH₂), 5.77~5.82 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂), 6.90~6.96 (m, 3H, ArH), 7.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.14~7.18 (m, 3H, ArH); MS (ESI) m/z : 504 [M+H]⁺. Anal. calcd for C 59.64, H 4.80, N 8.35; found C 59.52, H 4.81, N 8.32.

1,3,5-三甲基-*N*-丁氧羰基-*N*-(3-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯氧)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺(**12f**): 白色晶体, 产率 92.0%. m.p. 121~124 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.85 (t, $J=8.0$ Hz, 3H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.15~1.21 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.49~1.52 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂-CH₃), 2.24 (s, 3H, pyrazolyl-5-CH₃), 2.36 (s, 3H, ArCH₃), 2.43 (s, 3H, pyrazolyl-3-CH₃), 3.75 (s, 3H, NCH₃), 4.13 (t, $J=4.0$ Hz, 2H, OCH₂), 6.90~6.95 (m, 3H, ArH), 7.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.13~7.17 (m, 3H, ArH); MS (ESI) m/z : 520 [M+H]⁺. Anal. calcd for C 60.11, H 5.43, N 8.09; found C 59.93, H 5.44, N 8.06.

1,3,5-三甲基-*N*-三氯甲氧羰基-*N*-(3-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯氧)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺(**12g**): 黄色晶体, 产率 88.0%. m.p. 117~120 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.29 (s, 3H, pyrazolyl-5-CH₃), 2.46 (s, 3H, ArCH₃), 2.50 (s, 3H, pyrazolyl-3-CH₃), 3.77 (s, 3H, NCH₃), 6.88~6.98 (m, 3H, ArH), 7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.17~7.22 (m, 3H, ArH); MS (ESI) m/z : 581 [M+H]⁺. Anal. calcd for C 47.57, H 3.30, N 7.24; found C 47.69, H 3.30, N 7.21.

1,3,5-三甲基-*N*-(1-氯乙氧羰基)-*N*-(3-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯氧)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺(**12h**): 黄色晶体, 产率 86.0%. m.p. 108~111 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400

MHz) δ : 1.67 (d, $J=8.0$ Hz, 3H, OCHClCH₃), 2.26 (s, 3H, pyrazolyl-5-CH₃), 2.39 (s, 3H, ArCH₃), 2.46 (s, 3H, pyrazolyl-3-CH₃), 3.76 (s, 3H, NCH₃), 6.53 (q, $J=4.0$ Hz, 1H, OCHClCH₃), 6.89~6.96 (m, 3H, ArH), 7.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.14~7.19 (m, 3H, ArH); MS (ESI) m/z : 526 [M+H]⁺. Anal. calcd for C 54.81, H 4.41, N 7.99; found C 54.65, H 4.42, N 7.96.

1,3,5-三甲基-*N*-异丁氧羰基-*N*-(3-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯氧)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺(**12i**): 白色晶体, 产率 90.0%. m.p. 115~118 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.77 (d, $J=4.0$ Hz, 6H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.79~1.84 (m, 1H, CH₂CH(CH₃)₂), 2.24 (s, 3H, pyrazolyl-5-CH₃), 2.37 (s, 3H, ArCH₃), 2.43 (s, 3H, pyrazolyl-3-CH₃), 3.75 (s, 3H, NCH₃), 3.91 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, OCH₂CH(CH₃)₂), 6.91~6.95 (m, 3H, ArH), 7.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.15~7.19 (m, 3H, ArH); MS (ESI) m/z : 520 [M+H]⁺. Anal. calcd for C 60.11, H 5.43, N 8.09; found C 60.23, H 5.44, N 8.06.

1,3,5-三甲基-*N*-(三氯乙氧羰基)-*N*-(3-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯氧)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺(**12j**): 黄色晶体, 产率 85.0%. m.p. 120~123 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.25 (s, 3H, pyrazolyl-5-CH₃), 2.40 (s, 3H, ArCH₃), 2.46 (s, 3H, pyrazolyl-3-CH₃), 3.75 (s, 3H, NCH₃), 4.76 (s, 2H, OCH₂CCl₃), 6.91~6.94 (m, 3H, ArH), 7.11 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.12~7.22 (m, 3H, ArH); MS (ESI) m/z : 595 [M+H]⁺. Anal. calcd for C 48.46, H 3.56, N 7.06; found C 48.32, H 3.57, N 7.04.

References

- [1] Weng, J. Q.; Wang, L.; Liu, X. H. *J. Chem. Soc. Pak.* **2012**, *34*, 1248.
- [2] Liu, X. F.; Liu, X. H. *Acta Crystallogr.* **2011**, *E67*, O202.
- [3] Liu, X. H.; Zhao, W. G.; Wang, B. L.; Li, Z. M. *Res. Chem. Intermed.* **2012**, *38*(8), 1999.
- [4] Tong, J. Y.; Shi, Y. X.; Liu, X. H.; Sun, N. B.; Li, B. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 2373 (in Chinese). (童建颖, 石延霞, 刘幸海, 孙娜波, 李宝聚, 有机化学, **2012**, *32*, 2373.)
- [5] Lu, L. G.; Wang, X.; Yang, S. S.; Dong, X. L.; Tang, K.; Yu, H. J. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 192 (in Chinese). (卢林刚, 王晓, 杨守生, 董希琳, 唐凯, 余厚珺, 化学学报, **2012**, *70*, 192.)
- [6] Yan, T.; Yu, S. J.; Liu, P. F.; Liu, Z.; Wang, B. L.; Xiong, L. X.; Li, Z. M. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 919.
- [7] Yang, X. H.; Zhang, P. H.; Zhou, Y. H.; Wang, J. S.; Liu, H. J. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 672.
- [8] Zhang, X. Y.; Li, Y. S.; Weng, J. Q.; Tan, C. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1295 (in Chinese). (张向阳, 李永曙, 翁建全, 谭成侠, 有机化学, **2011**, *31*, 1295.)
- [9] Liu, X. H.; Tan, C. X.; Weng, J. Q. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2011**, *186*(3), 558.

- [10] Takashi, F.; Hideo, K.; Kozo, M.; Akiyuki, S.; Noriaki, Y.; Shinsuke, F. *US 20090105325*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2009**, 146, 274360].
- [11] Wang, M.-H.; Yang, C.-L.; Jiang, M.-G. *World Pestic.* **2002**, 24(2), 13 (in Chinese).
(王鸣华, 杨春龙, 蒋木庚, 世界农药, **2002**, 24(2), 13.)
- [12] Gon, G.-J.; Luo, G.-H. *Pesticide* **1990**, 29(6), 4 (in Chinese).
(龚国玘, 罗光宏, 农药, **1990**, 29(6), 4.)
- [13] Hu, W.-Q.; Zhu, W.-G.; Chen, D.-H. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2007**, 9(3), 240 (in Chinese).
(胡伟群, 朱卫刚, 陈定花, 农药学报, **2007**, 9(3), 240.)
- [14] Luo, Y. P.; Yang, G. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 1716.
- [15] Texier-Boullet, F.; Klein, B.; Hamlin, J. *Synthesis* **1986**, 409.
- [16] Chiriac, C. I. *Synthesis* **1986**, 753.
- [17] Hotta, H.; Kato, Y.; Kurihara, H.; Minowa, N.; Morikawa, A.; Nakanishi, N.; Shimano, S.; Yamamoto, K.; Kato, Y.; Kato, Y.; Shimano, S.; Morikawa, A.; Hotta, H.; Yamamoto, K.; Nakanishi, N. M. N.; Nakanishi, N.; Minowa, N.; Kurihara, H.; Kazumi, Y.; Hiroshi, K. *EP 2305649*, **2011** [*Chem. Abstr.* **2011**, 152, 168815].
- [18] Prime, M. E.; Andersen, O. A.; Barker, J. J.; Brooks, M. A.; Cheng, R. K. Y.; Toogood-Johnson, I.; Courtney, S. M.; Brookfield, F. A.; Yarnold, C. J.; Marston, R. W.; Johnson, P. D.; Johnsen, S. F.; Palfrey, J. J.; Vaidya, D.; Erfan, S.; Ichihara, O.; Felicetti, B.; Palan, S.; Pedret-Dunn, A.; Schaertl, S.; Sternberger, I.; Ebnet, A.; Scheel, A.; Winkler, D.; Toledo-Sherman, L.; Beconi, M.; Macdonald, D.; Munoz-Sanjuan, I.; Dominguez, C.; Wityak, J. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 1021.
- [19] (a) Xue, Y. L.; Liu, X. H.; Zhang, Y. G. *Asian J. Chem.* **2012**, 24, 1571.
(b) Xue, Y. L.; Zhang, Y. G.; Liu, X. H. *Asian J. Chem.* **2012**, 24, 3016.
(c) Xue, Y. L.; Zhang, Y. G.; Liu, X. H. *Asian J. Chem.* **2012**, 24, 5087.
(d) Wu, R.; Zhu, C.; Du, X. J.; Xiong, L. X.; Yu, S. J.; Liu, X. H.; Li, Z. M.; Zhao, W. G. *Chem. Cent. J.* **2012**, 6, 99.
- [20] Hideaki, M.; Koichi, R. *US 20100286427*, **2010** [*Chem. Abstr.* **2010**, 150, 514885].

(Cheng, F.)