

8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-异噁唑肟类衍生物的合成及其杀线虫活性

陆青 沈巧英 孙璐 王佳毅 宋恭华*

(华东理工大学药学院 上海市化学生物学重点实验室 上海 200237)

摘要 基于具有潜在杀线虫活性的托烷衍生物结构, 通过 1,3-偶极环加成反应, 设计合成了 19 个未见报道的 8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-异噁唑肟类衍生物, 通过 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和高分辨质谱对目标化合物的结构进行表征. 初步的生物活性测试表明: 在浓度 25 mg/L 下, 目标化合物对南方根结线虫表现出良好的抑制活性, 活性最好的化合物 8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮-*O*-((3-(4-硝基苯基)-4,5-二氢异噁唑-5-基)甲基)肟(9e)在 1 mg/L 浓度下对根结线虫的抑制率达 55.6%.

关键词 氮杂双环; 杀线剂; 5-羟色胺; 1,3-偶极环加成反应

Synthesis and Nematicidal Activities of 8-Azabicyclo[3.2.1]-octane-3-isoxazole Oxime Derivatives

Lu, Qing Shen, Qiaoying Sun, Lu Wang, Jiayi Song, Gonghua*

(Shanghai Key Laboratory of Chemical Biology, School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)

Abstract Based on the potential nematicidal activities of tropane derivatives structure, 19 unreported 8-azabicyclo[3.2.1]-octane-3-isoxazole oxime derivatives were designed and synthesized by 1,3-dipolar cycloaddition reaction. Their structures were confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR and HRMS techniques. Preliminary bioassay results showed that targeted compounds exhibited good nematicidal activities against *Meloidogyne incognita* at concentration of 25 mg/L, and 8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-one-*O*-((3-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)oxime (9e) showed the best nematicidal activities with 55.6% at concentration of 1 mg/L.

Keywords 8-azabicyclo; nematicide; serotonin; 1,3-dipolar cycloaddition reaction

植物线虫给全球农业带来了巨大的经济损失, 其中仅南方根结线虫每年就可以造成相当于 118 亿美元的粮食减产^[1]. 然而, 传统的杀线剂, 如卤代烃类(溴甲烷)、氨基甲酸酯类(涕灭威)和有机磷类(噻唑磷、苯线磷)等, 由于对哺乳动物的高毒性和对生态环境严重的负面效应而被限制使用, 甚至被禁止使用^[2~5]. 近年来, 生物源杀线剂阿维菌素和三氟丁烯类杀线剂受到人们较广泛的关注^[6,7], 但前者易被土壤吸附^[8], 后者才在美国登记上市, 生产能力有限, 难以大面积市场推广^[9]. 因此, 发展环境友好、低毒、作用机制新颖的杀线虫剂是新农药创制所亟待解决的重大问题之一.

5-羟色胺(5-HT)是脊椎动物和非脊椎动物体内普遍存在的一种重要的神经递质, 参与并调节中枢神经和外

周神经系统的多种生理活动, 包括记忆、生殖、发育、嗅觉、进食、运动和视觉等^[10~14]. 本课题组^[15,16]曾报道以昆虫 5-HT 受体为潜在作用靶标, 通过对经典的哺乳动物 5-HT 受体的配体的类农药改造寻找杀虫剂活性先导. Trowell 课题组^[17,18]曾报道含托烷基的哺乳动物 5-HT₃ 受体拮抗剂 MDL72222 可与秀丽隐感线虫体内的类 5-HT₃ 受体(5-HT_{3C_c})结合, 继而影响线虫咽泵的收缩频率, 且在一定剂量下对线虫有致死作用. 因此, 线虫体内广泛存在的 5-HT 受体具有成为杀线剂潜在作用靶标的可能. 本工作以与线虫 5-HT_{3C_c} 受体具有较高亲和力的 MDL72222 为先导, 通过引入农药活性基团, 尝试发现以线虫 5-HT 受体为潜在作用靶标的杀线虫活性化合物.

* E-mail: ghsong@ecust.edu.cn

Received January 17, 2016; revised February 29, 2016; published online March 11, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21572060).

国家自然科学基金(No. 21572060)资助项目.

据报道, 作为哺乳动物 5-HT₃ 受体拮抗剂的 MDL72222 由 3 个药效团组成, 即碱性中心(X)、芳杂环(Z)和连接前两者的酯基(Y)(图 1)^[19,20]. 考虑到对作物危害最大的植物根结线虫主要侵入土壤中植物的根部, 因此, 杀线虫活性结构中显然不宜含有易水解的酯基官能团. Swain 等^[21]在发展新颖的吡咯啉二唑类哺乳动物 5-HT₃ 受体拮抗剂时发现, 采用五元芳杂环代替酯基对化合物与 5-HT₃ 受体的作用影响很小. 同时, 鉴于胍类和异噁唑结构^[23,24]作为有效的农药活性结构片段广泛存在于杀虫、除草、杀菌等农药活性结构中, 本工作尝试通过引入胍和异噁唑结构替代 MDL72222 结构中易水解的酯基片段, 设计了具有以下通式结构的杀线虫活性目标化合物.

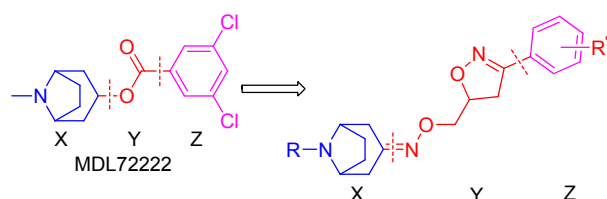


图 1 目标化合物设计

Figure 1 Molecular design of the target compounds

已报道的异噁唑结构的合成方法主要包括: 腈氧化

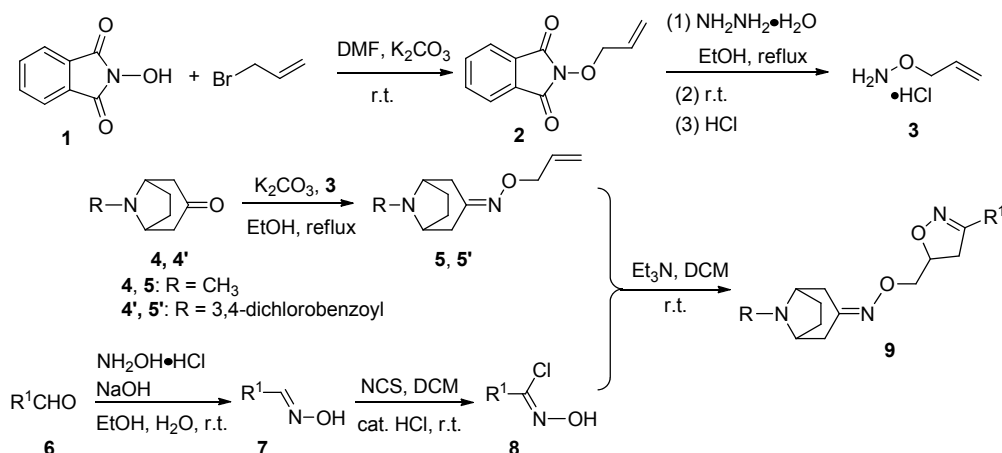
物和烯(炔)化合物的 1,3-偶极环加成反应, 羟胺和 β -不饱和酮(酯)的环加成反应, 分子内羟肟和烯(炔)化合物的加成反应^[25,26]等. 考虑原料的易得性和目标化合物的高产率, 本工作选用 1,3-偶极环加成反应合成一系列 8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-异噁唑类衍生物, 并通过生物活性测试, 初步明晰其作为杀线虫活性先导结构的可能.

目标化合物合成过程为: 以托品酮为起始物料, 通过 1,3-偶极环加成反应引入胍和异噁唑官能团, 设计合成了 19 个未见报道的 8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-异噁唑类衍生物(Scheme 1). 通过 ¹H NMR, ¹³C NMR 和高分辨质谱对目标化合物的结构进行表征. 初步的生物活性测试表明, 目标化合物对南方根结线虫具有良好的抑制活性.

1 结果与讨论

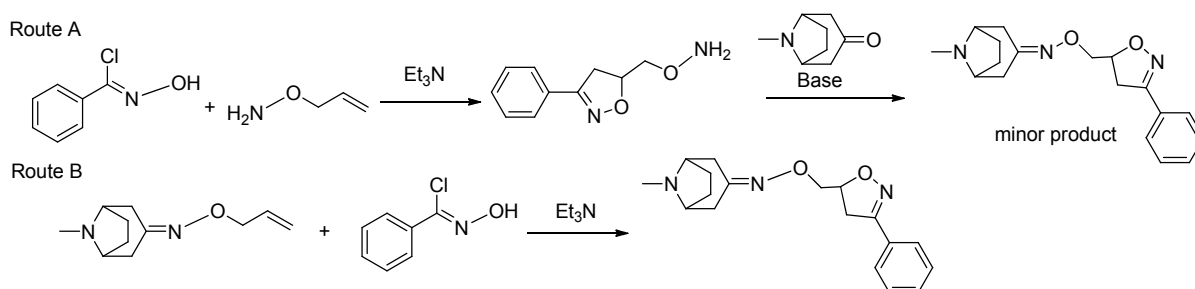
1.1 合成方法讨论

以化合物 9a 的合成为例. 设计合成路线(Scheme 2)时, 首先尝试采用反应路线 A, 但在中间体 O-[(3-苯基-4,5-二氢异噁唑-5-基)甲基]羟胺和托品酮进行缩合反应时发现, 弱碱性条件反应活性不足, 而强碱存在下会生



图式 1 目标化合物 9 的合成路线

Scheme 1 The synthetic route of target compounds 9



图式 2 目标产物的设计路线

Scheme 2 The route of target compound

成大量异噁唑环开环副反应产物. 为了避免异噁唑的开环副反应, 又设计了线路 B, 即将丙烯基羟胺与托品酮缩合反应制备亲偶极体托品酮-*O*-丙烯基肟, 随后利用氰氧化物的 1,3-偶极环加成生成 8-甲基-8-氮杂双环 [3.2.1]辛烷-3-酮-*O*-(3-苯基-4,5-二氢异噁唑-5-基)甲基]肟(**9a**), 其分离产率可达 70%.

1.2 化合物图谱分析

以化合物 **9a** 的核磁氢谱和碳谱数据为例进行核磁共振图谱解析. δ 7.68~7.39 的两组多重峰为苯环上五个氢的吸收峰; δ 5.03~4.96 处的多重峰为异噁唑环上与 O 相邻一个氢的吸收峰; δ 4.24~4.12 处的多重峰为异噁唑环上 C=N 相邻两个氢的吸收峰; δ 3.45~3.20 处的多重峰为 N—O 相邻两个氢的吸收峰; δ 2.37 处的单峰为 *N*-甲基上三个氢的吸收峰; δ 3.29~1.34 处的七组峰分别对应氮杂双环上的十个氢的吸收峰; δ 156.2 处的峰为氮杂双环上的 N=C 碳原子的信号峰; δ 156.1 处的峰为异噁唑环上 N=C 碳原子的信号峰; δ 130.1~126.7 处的四组峰为苯环上的碳原子的信号峰; δ 79.2 和 74.1 处的两组峰分别为 N—O 相邻的两个碳的信号峰; δ 36.7 处的峰为异噁唑环上与 N=C 相邻的碳原子的信号峰; δ 38.9 处的峰为 *N*-甲基的碳原子的信号峰; δ 60.9~26.3 处的六组峰分别对应氮杂双环上的六个碳的信号峰. 高分辨质谱 HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ 313.1790;

found 313.1789.

1.3 化合物生物活性

以南方根结线虫为测试对象, 黄瓜苗为供试寄主, 商品化杀线虫剂苯线磷(Fenamiphos)和阿维菌素(Avermectin)作为阳性对照物, 采用试管种植法测定了目标化合物对南方根结线虫的抑制活性, 结果见表 1. 生物活性试验结果表明, 目标化合物在 25 mg/L 浓度下对南方根结线虫表现出良好的抑制活性, 其中化合物 **9a**, **9e** 和 **9g** 在 25 mg/L 浓度下对南方根结线虫的抑制活性为 100%; 目标化合物结构中苯环上取代基对杀线虫活性有着重要的影响: 在 25 mg/L 浓度下, 苯环上无取代基的目标化合物 **9a** 的杀线虫活性达 100%, 苯环上引入取代基之后, 除取代基为 4-硝基(**9e**)或 2,4-二氯(**9g**)时目标化合物活性与 **9a** 相当之外, 其它苯环上含取代基目标化合物 **9b**~**9d**, **9f**, **9h**~**9l** 的生物活性均低于化合物 **9a**; 引入杂环取代基, 如呋喃(**9m**)、噻吩(**9n**)或吡啶基(**9q**)代替 **9a** 中的苯环, 或者在异噁唑环和苯环之间引入亚甲基(**9o**)、乙基(**9p**), 目标化合物的活性均有所降低. 在氮杂双环 8 位引入 3,4-二氯苯甲酰基所合成的目标化合物 **9r** 和 **9s** 的活性也低于化合物 **9a**, 并表现出一定程度的植物药害. 为了进一步考察目标化合物对根结线虫的抑制作用, 选取初筛活性为 100%的目标化合物 **9a**, **9e** 和 **9g** 进行浓度梯度试验, 当化合物浓度降为 20

表 1 化合物 **9a**~**9s** 的产率和根结线虫抑制活性
Table 1 Yield and nematicidal activity of compounds **9a**~**9s**

Compd.	R	R ¹	产率 ^a /%	Nematicidal activity/%				
				25 mg/L	20 mg/L	10 mg/L	5 mg/L	1 mg/L
9a	CH ₃	Phenyl	70	100	100	55.6	27.8	24.2
9b	CH ₃	4-Methylphenyl	75	66.7	— ^b	—	—	—
9c	CH ₃	4-Methoxyphenyl	68	66.7	—	—	—	—
9d	CH ₃	4-Chlorophenyl	71	66.7	—	—	—	—
9e	CH ₃	4-Nitrophenyl	60	100	100	94.4	63.9	55.6
9f	CH ₃	3,4-Dichlorophenyl	67	86.8	—	—	—	—
9g	CH ₃	2,4-Dichlorophenyl	72	100	69.4	63.0	22.2	12.1
9h	CH ₃	4-CF ₃ C ₆ H ₄	65	93.4	—	—	—	—
9i	CH ₃	4-Bromophenyl	72	86.8	—	—	—	—
9j	CH ₃	4-Fluorophenyl	66	76.6	—	—	—	—
9k	CH ₃	3,5-Dichlorophenyl	71	91.2	—	—	—	—
9l	CH ₃	4-Cyanophenyl	64	85.9	—	—	—	—
9m	CH ₃	5-Cl-furyl	62	86.7	—	—	—	—
9n	CH ₃	2-Thienyl	63	88.3	—	—	—	—
9o	CH ₃	Benzyl	67	83.3	—	—	—	—
9p	CH ₃	Phenethyl	67	75.9	—	—	—	—
9q	CH ₃	3-Pyridyl	60	82.5	—	—	—	—
9r	3,4-Dichlorobenzoyl	Phenyl	68	79.4 ^c	—	—	—	—
9s	3,4-Dichlorobenzoyl	2,4-Dichlorophenyl	68	65.4 ^c	—	—	—	—
Fenamiphos	—	—	—	—	—	—	100	82
Avermectin	—	—	—	—	—	—	100	91

^a 分离产率; ^b 未测试; ^c 植物药害.

mg/L 时, **9a** 和 **9e** 仍表现出 100% 的活性, 但 **9g** 的活性明显下降; 当浓度降为 10 mg/L 时, 目标化合物 **9e** 仍然表现出 94% 的活性, 但 **9a** 的活性降低至 55.6%, 进一步降低浓度至 5 和 1 mg/L 时, **9e** 仍表现出较好的活性 (63.9% 和 55.6%)。综合生物活性实验结果可以发现, 尽管目标化合物在低浓度下的生物活性低于阳性对照物苯线磷(Fenamiphos)和阿维菌素(Avermectin), 但作为一级先导结构优化以及阳性对照物高毒性或易土壤吸附的缺陷, 该类结构仍显示出良好的发展潜力。

2 结论

以异噁唑环替代哺乳动物 5-HT₃ 受体拮抗剂 MDL 72222 结构中的酯基并引入胍醚结构, 并通过腈氧化物 1,3-偶极环加成反应, 制备了 19 个未见报道的 8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-异噁唑啉类化合物。目标化合物结构经 ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS 确认。针对南方根结线虫的生物活性测试结果表明, 此类化合物具有良好的根结线虫抑制活性, 其中化合物 **9e** 在 1 mg/L 浓度下对线虫的抑制活性为 55.6%, 表明该类结构具有良好的进一步优化潜力。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振分析仪(Bruker Magnet System 400 MHz), 质谱分析仪(Micromass GCT KC317), 熔点仪(Buchi Melting Point B-540), Biotage Isolera™ Spektra Systems 快速制备纯化仪, 气-质联用仪(Hewlett-Packard HP 6890/5973)。实验试剂均为市售分析纯试剂。

3.2 实验方法

3.2.1 2-(烯丙氧基)异吡啶啉-1,3-二酮(**2**)的制备

将 8.1 g (50 mmol) *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺和 6.9 g (50 mmol) 无水碳酸钾溶于 100 mL *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)中, 慢慢滴加 6 g (50 mmol) 烯丙基溴, 室温搅拌。TLC 跟踪, 反应 24 h 后结束, 将反应液倒入冰水中, 析出白色固体, 过滤, 用去离子水洗涤, 干燥, 得到 2-(烯丙氧基)异吡啶啉-1,3-二酮(**2**): 白色固体, 产率 90%。m.p. 55~57 °C(文献值^[27]: 56~57 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.84 (s, 2H), 7.78 (s, 2H), 6.21~6.08 (m, 1H), 5.44~5.32 (m, 2H), 4.75~4.69 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 163.7, 134.4, 131.2, 128.8, 123.5, 122.5, 78.8。

3.2.2 *O*-烯丙基羟胺盐酸盐(**3**)的合成

将 9.1 g (45 mmol) 2-(烯丙氧基)异吡啶啉-1,3-二酮和 2.81 g (45 mmol) 80% 水合肼加入 100 mL 的无水乙醇

中, 加热回流反应 2 h, 之后降到室温继续搅拌反应 12 h, TLC 跟踪。反应结束后, 过滤, 滤液置于冰浴中, 向滤液中滴加 3 mL 浓盐酸, 减压除去溶剂, 得到 *O*-烯丙基羟胺盐酸盐(**3**): 白色固体, 产率 95%。m.p. 168~170 °C(文献值^[28]: 171~171.5 °C); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ: 5.96~5.62 (m, 1H), 5.38 (ddd, *J*=23.9, 17.3, 9.9 Hz, 2H), 4.50~4.24 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ: 129.4, 123.7, 75.9, 9.1。

3.2.3 (1*R*,5*S*)-8-(3,4-二氯苯甲酰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮(**4'**)的合成

将 0.64 g (4 mmol) 去甲基托品酮盐酸盐, 0.76 g (4 mmol) 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(EDCI), 0.048 g (0.4 mmol) 4-二甲基氨基吡啶(DMAP)和 0.76 g (4 mmol) 3,4-二氯苯甲酸溶于 30 mL 二氯甲烷中, 搅拌反应 12 h, TLC 跟踪。反应结束后, 加入去离子水洗涤(20 mL×3), 有机相减压除去溶剂, 通过快速柱纯化系统制得化合物 **4'**, 白色固体, 产率 60%。m.p. 139~140 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.65 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*=8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.70 (d, *J*=258.5 Hz, 2H), 2.69 (d, *J*=182.0 Hz, 4H), 2.17 (d, *J*=4.3 Hz, 2H), 1.80 (d, *J*=8.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 206.7, 166.4, 135.1, 135.0, 133.2, 130.7, 129.4, 126.4, 56.0, 51.8, 49.5, 48.7, 29.6, 28.0。(GC-MS) *m/z*: 231 (*M*⁺), 297, 240, 173, 145, 124, 109。

3.2.4 8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮-*O*-丙基肟(**5**)的合成

将 4.2 g (30 mmol) 托品酮 **4**, 3.2 g (30 mmol) *O*-烯丙基羟胺盐酸盐(**3**)和 4.1 g (30 mmol) 无水碳酸钾溶于 100 mL 无水乙醇中, 加热回流 12 h, TLC 跟踪。反应结束后, 减压除去溶剂, 反应混合物溶于 20 mL (2.5 mol·L⁻¹) 氢氧化钠水溶液中, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥后, 减压除去溶剂, 脱溶产物通过快速柱色谱纯化制得化合物 **5a**, 黄色液体, 产率 80%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.04~5.88 (m, 1H), 5.33~5.11 (m, 2H), 4.51 (dt, *J*=5.5, 1.4 Hz, 2H), 3.32~3.18 (m, 2H), 2.93 (d, *J*=15.5 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J*=15.0, 3.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (dd, *J*=15.6, 3.7 Hz, 1H), 2.12 (d, *J*=14.8 Hz, 1H), 2.04~1.95 (m, 2H), 1.59 (dd, *J*=9.5, 8.5 Hz, 1H), 1.46 (t, *J*=9.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 155.7, 134.6, 116.8, 74.1, 60.6, 59.9, 39.0, 36.9, 31.8, 27.4, 26.4。

3.2.5 (1*R*,5*S*)-8-(3,4-二氯苯甲酰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮-*O*-丙基肟(**5'**)的合成

方法同上, 无色液体, 产率 75%。¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ : 7.61 (d, J =1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J =8.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J =8.2, 1.7 Hz, 1H), 5.97 (ddt, J =16.2, 10.8, 5.6 Hz, 1H), 5.24 (dd, J =28.2, 13.9 Hz, 2H), 4.92 (d, J =31.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J =32.5 Hz, 2H), 4.19 (d, J =5.5 Hz, 1H), 3.18 (d, J =22.1 Hz, 1H), 2.51 (t, J =84.0 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.79 (t, J =8.8 Hz, 1H), 1.74~1.58 (m, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 173.9, 165.9, 153.5, 135.70, 134.7, 134.3, 133.1, 130.7, 129.3, 126.4, 117.3, 75.3, 74.5, 56.6, 55.6, 53.5, 51.9, 51.2, 39.5, 37.9, 34.0, 32.6, 29.6, 28.5, 28.04, 27.01, 22.4, 20.7, 10.4.

3.2.6 目标化合物 9 的合成

以化合物 9a 为例, 将 1.06 g (10 mmol) 苯甲醛、0.69 g (10 mmol) 盐酸羟胺和 0.4 g (10 mmol) 氢氧化钠溶于 50 mL 50% 乙醇水溶液中, 室温搅拌反应, TLC 跟踪. 反应 4 小时后结束, 减压除去溶剂, 加入 10 mL 去离子水洗涤, 用二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 减压脱除溶剂, 得到白色固体苯甲醛肟, 产率 90%, 产物未经过提纯直接用于下一步反应.

将 0.36 g (3 mmol) 苯甲醛肟和 1 滴浓盐酸溶于 10 mL 二氯甲烷中, 慢慢滴加 0.39 g (3 mmol) *N*-氯代丁二酰亚胺的二氯甲烷溶液, 室温搅拌, TLC 跟踪反应. 反应 6 h 后结束, 将 0.19 g (1 mmol) 中间体 5 加入到反应液中, 慢慢滴加 0.31 g (3 mmol) 三乙胺的二氯甲烷溶液, 室温搅拌, TLC 跟踪. 反应 12 h 后结束, 加入去离子水洗涤 (20 mL $\times$ 3), 减压除去溶剂, 通过快速柱色谱纯化制得 8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮-*O*-((3-苯基-4,5-二氢异噁唑-5-基)甲基)肟 (9a), 黄色液体, 产率 70%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.68~7.66 (m, 2H), 7.40~7.39 (m, 3H), 5.03~4.96 (m, 1H), 4.24~4.12 (m, 2H), 3.45~3.32 (m, 2H), 3.29~3.19 (m, 2H), 2.95~2.89 (m, 1H), 2.59 (d, J =14.9 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.25~2.18 (m, 1H), 2.15~2.09 (m, 1H), 2.02~1.93 (m, 2H), 1.63~1.34 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 156.2, 156.1, 155.9, 130.0, 129.4, 128.6, 128.6, 126.6, 126.6, 79.2, 79.0, 74.2, 74.1, 60.8, 60.7, 60.1, 59.9, 38.9, 38.8, 37.2, 37.1, 36.7, 36.6, 31.6, 27.2, 27.1, 26.3; HRMS (EI⁺) calcd for C₁₈H₂₃N₃O₂ 313.1790, found 313.1789.

8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮-*O*-((3-(4-甲基苯基)-4,5-二氢异噁唑-5-基)甲基)肟 (9b): 黄色液体, 产率 75%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.57 (dd, J =8.2, 2.1 Hz, 2H), 7.21 (d, J =8.4 Hz, 2H), 4.98 (ddq, J =10.9, 6.9, 5.3 Hz, 1H), 4.18 (tdd, J =19.6, 11.7, 5.2 Hz, 2H), 3.43~3.17 (m, 4H), 2.95 (dd, J =15.7, 9.4 Hz, 1H), 2.65 (dd, J =14.8, 3.2 Hz, 1H), 2.41 (d, J =1.4 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.31~2.21 (m, 1H), 2.19~2.10 (m, 1H), 2.07~1.95

(m, 2H), 1.69~1.37 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 156.2, 156.1, 155.8, 155.7, 140.3, 129.4, 129.3, 126.7, 126.6, 126.6, 79.0, 78.9, 74.3, 74.2, 61.0, 60.8, 60.2, 60.0, 38.9, 38.8, 37.5, 37.3, 36.7, 36.6, 31.6, 27.2, 27.1, 26.3, 21.4; HRMS (EI⁺) calcd for C₁₉H₂₅N₃O₂ 327.1947, found 327.1947.

8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮-*O*-((3-(4-甲基苯基)-4,5-二氢异噁唑-5-基)甲基)肟 (9c): 黄色液体, 产率 68%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.60 (dd, J =9.0, 2.2 Hz, 2H), 6.91 (d, J =8.5 Hz, 2H), 5.01~4.88 (m, 1H), 4.17 (tdd, J =19.0, 11.7, 5.2 Hz, 2H), 3.83 (d, J =0.4 Hz, 3H), 3.38 (ddd, J =16.4, 10.8, 5.6 Hz, 2H), 3.32~3.26 (m, 1H), 3.26~3.14 (m, 1H), 2.95 (dd, J =15.7, 9.1 Hz, 1H), 2.66 (d, J =14.6 Hz, 1H), 2.41 (d, J =2.5 Hz, 3H), 2.28 (dt, J =15.7, 4.7 Hz, 1H), 2.20~2.10 (m, 1H), 2.06~1.95 (m, 2H), 1.69~1.37 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 161.0, 155.8, 155.8, 155.7, 155.6, 128.2, 128.1, 122.0, 122.0, 114.1, 114.1, 78.9, 78.7, 74.3, 74.2, 61.0, 60.8, 60.2, 60.0, 55.4, 38.8, 38.7, 37.6, 37.4, 36.6, 36.5, 31.5, 27.2, 27.0, 26.2; HRMS (EI⁺) calcd for C₁₉H₂₅N₃O₃ 343.1896, found 343.1898.

8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮-*O*-((3-(4-氯苯基)-4,5-二氢异噁唑-5-基)甲基)肟 (9d): 黄色液体, 产率 71%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.60 (dd, J =8.7, 2.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J =8.4 Hz, 2H), 5.06~4.92 (m, 1H), 4.27~4.08 (m, 2H), 3.50~3.31 (m, 3H), 3.20 (ddd, J =16.6, 14.9, 7.1 Hz, 1H), 2.97 (dd, J =15.8, 6.3 Hz, 1H), 2.76 (ddd, J =15.3, 7.7, 3.3 Hz, 1H), 2.46 (d, J =5.5 Hz, 3H), 2.37 (dd, J =15.8, 3.4 Hz, 1H), 2.18 (t, J =15.0 Hz, 1H), 2.10~1.98 (m, 2H), 1.72~1.39 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 155.3, 155.2, 154.9, 154.8, 136.0, 129.0, 128.9, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 79.4, 79.3, 74.2, 74.0, 61.2, 61.1, 60.5, 60.3, 38.8, 38.7, 37.1, 36.9, 36.5, 36.4, 31.4, 26.97, 26.8, 26.0; HRMS (EI⁺) calcd for C₁₈H₂₂N₃O₂³⁵Cl 347.1401, found 347.1401; calcd for C₁₈H₂₂N₃O₂³⁷Cl 349.1371, found 349.1381.

8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮-*O*-((3-(4-硝基苯基)-4,5-二氢异噁唑-5-基)甲基)肟 (9e): 白色固体, 产率 60%. m.p. 154~156 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.32~8.26 (m, 2H), 7.86 (d, J =9.0 Hz, 2H), 5.18~5.03 (m, 1H), 4.31~4.21 (m, 2H), 3.90 (d, J =30.6 Hz, 2H), 3.56~3.40 (m, 1H), 3.32~3.14 (m, 3H), 2.83 (s, 4H), 2.43 (d, J =15.9 Hz, 1H), 2.28 (d, J =5.8 Hz, 2H), 1.85 (dt, J =19.8, 9.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ : 155.3, 154.9, 154.8, 149.9, 148.6, 135.4, 127.5,

127.4, 124.1, 124.07, 80.1, 74.74, 37.1, 36.9, 36.4, 25.8, 25.6, 25.1, 25.0; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ 358.1641, found 358.1638.

8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮-*O*-((3-(3,4-二氯苯基)-4,5-二氢异噁唑-5-基)甲基)脒(**9f**): 黄色液体, 产率 67%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.72 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J=8.4, 4.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.48~7.43 (m, 1H), 5.09~4.95 (m, 1H), 4.26~4.11 (m, 2H), 3.52~3.29 (m, 3H), 3.19 (ddd, $J=16.6, 14.9, 7.2$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J=15.8, 6.1$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J=4.2$ Hz, 3H), 2.33 (dt, $J=15.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J=14.7, 13.2$ Hz, 1H), 2.11~1.96 (m, 2H), 1.70~1.37 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.1, 155.0, 154.5, 154.4, 134.1, 134.0, 133.1, 133.0, 130.8, 129.6, 129.5, 128.3, 125.7, 125.6, 79.8, 79.7, 74.1, 73.9, 61.0, 60.9, 60.2, 60.1, 38.7, 38.6, 36.8, 36.6, 36.5, 36.4, 31.4, 27.0, 26.9, 26.1; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2^{35}\text{Cl}_2$ 381.1011, found 381.1010; calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$ 383.0981, found 383.0987; calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2^{37}\text{Cl}_2$ 385.0952, found 385.0942.

8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮-*O*-((3-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氢异噁唑-5-基)甲基)脒(**9g**): 黄色液体, 产率 72%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.60 (dd, $J=8.4, 6.8$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.32~7.24 (m, 1H), 5.03 (ttd, $J=10.6, 5.2, 1.9$ Hz, 1H), 4.26~4.11 (m, 2H), 3.54 (ddd, $J=17.1, 10.8, 6.3$ Hz, 1H), 3.43~3.20 (m, 3H), 2.94 (t, $J=15.5$ Hz, 1H), 2.59 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J=4.9$ Hz, 3H), 2.31~2.18 (m, 1H), 2.19~2.06 (m, 1H), 2.01 (dd, $J=15.5, 8.8$ Hz, 2H), 1.68~1.35 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 156.5, 156.3, 155.3, 155.3, 136.2, 133.4, 131.3, 131.3, 130.4, 127.5, 127.3, 80.0, 79.9, 73.9, 73.8, 60.8, 60.7, 60.1, 59.9, 39.4, 39.3, 39.0, 38.9, 36.9, 36.7, 31.8, 31.7, 27.3, 27.2, 26.4, 26.3; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2^{35}\text{Cl}_2$ 381.1011, found 381.1009; calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$ 383.0981, found 383.0981; calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2^{37}\text{Cl}_2$ 385.0952, found 385.0967.

8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮-*O*-((3-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢异噁唑-5-基)甲基)脒(**9h**): 黄色液体, 产率 65%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.82~7.74 (m, 2H), 7.65 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.12~4.98 (m, 1H), 4.26~4.11 (m, 2H), 3.41 (ddd, $J=16.6, 10.9, 5.7$ Hz, 1H), 3.33~3.20 (m, 3H), 2.89 (dd, $J=15.5, 10.1$ Hz, 1H), 2.64~2.50 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.27~1.87 (m, 4H), 1.64~1.24 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 156.5, 156.3, 155.2, 155.1, 132.9, 131.8, 131.5, 126.9,

126.8, 125.6, 125.6, 125.1, 122.4, 79.9, 79.8, 74.0, 73.9, 60.8, 60.7, 60.0, 59.8, 39.0, 38.9, 36.8, 36.8, 36.7, 31.7, 27.3, 27.2, 26.4, 26.3; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_3$ 381.1664, found 381.1662.

8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮-*O*-((3-(4-溴苯基)-4,5-二氢异噁唑-5-基)甲基)脒(**9i**): 黄色液体, 产率 72%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (s, 4H), 5.05~4.95 (m, 1H), 4.30~4.10 (m, 2H), 3.73 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.40 (ddd, $J=17.6, 10.9, 6.9$ Hz, 1H), 3.27~2.92 (m, 3H), 2.63 (dd, $J=20.6, 11.2$ Hz, 4H), 2.30 (t, $J=16.5$ Hz, 1H), 2.20~2.06 (m, 2H), 1.89~1.51 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.4, 155.3, 152.2, 132.0, 131.9, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 124.4, 124.4, 79.4, 79.2, 74.5, 74.2, 62.2, 62.0, 61.4, 61.2, 38.8, 38.7, 37.1, 36.8, 36.1, 36.0, 30.9, 26.3, 26.1, 25.4; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2^{79}\text{Br}$ 391.0895, found 391.0894; calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2^{81}\text{Br}$ 393.0875, found 393.0875.

8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮-*O*-((3-(4-氟苯基)-4,5-二氢异噁唑-5-基)甲基)脒(**9j**): 黄色液体, 产率 66%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.72~7.62 (m, 2H), 7.10 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.99 (td, $J=11.9, 6.2$ Hz, 1H), 4.28~4.11 (m, 2H), 3.68~3.47 (m, 2H), 3.46~3.33 (m, 1H), 3.29~3.13 (m, 1H), 3.02 (dd, $J=36.5, 16.1$ Hz, 2H), 2.58 (d, $J=7.5$ Hz, 4H), 2.26 (t, $J=16.6$ Hz, 1H), 2.21~2.04 (m, 2H), 1.84~1.49 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 165.0, 162.5, 155.3, 155.2, 152.9, 128.6, 128.5, 125.6, 116.0, 115.9, 115.8, 115.7, 79.2, 79.0, 74.5, 74.2, 61.9, 61.7, 61.1, 60.9, 38.7, 38.6, 37.4, 37.1, 36.2, 36.1, 31.0, 29.6, 26.5, 26.3, 25.6, 25.6; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}$ 331.1696, found 331.1698.

8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮-*O*-((3-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢异噁唑-5-基)甲基)脒(**9k**): 无色液体, 产率 71%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (dd, $J=2.6, 1.9$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.13~4.96 (m, 1H), 4.28~4.09 (m, 2H), 3.42~3.14 (m, 4H), 2.92 (dd, $J=15.6, 7.7$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J=14.9, 3.1$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J=3.0$ Hz, 3H), 2.30~2.20 (m, 1H), 2.20~2.08 (m, 1H), 2.01 (ddd, $J=15.0, 7.8, 3.7$ Hz, 2H), 1.68~1.31 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 156.0, 154.3, 154.2, 135.4, 132.4, 132.4, 129.7, 124.9, 80.0, 79.8, 73.9, 73.8, 60.8, 60.7, 60.1, 59.9, 38.9, 38.8, 36.7, 36.6, 36.5, 31.6, 27.2, 27.1, 26.2; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2^{35}\text{Cl}_2$ 381.1011, found 381.1010; calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$ 383.0981, found 383.0983; calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2^{37}\text{Cl}_2$ 385.0952, found 385.0952.

8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮-*O*-[(3-(4-氰基苯基)-4,5-二氢异噁唑-5-基)甲基]脒(**9l**): 黄色液体, 产率 64%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80~7.74 (m, 2H), 7.73~7.66 (m, 2H), 5.12~5.01 (m, 1H), 4.28~4.11 (m, 2H), 3.46~3.16 (m, 4H), 2.90 (dd, $J=15.6$, 8.7 Hz, 1H), 2.59 (dt, $J=14.9$, 3.8 Hz, 1H), 2.38 (d, $J=2.2$ Hz, 3H), 2.26~2.16 (m, 1H), 2.17~2.07 (m, 1H), 2.06~1.93 (m, 2H), 1.65~1.30 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 156.4, 156.3, 155.0, 154.9, 133.86, 132.4, 132.4, 127.0, 118.3, 113.3, 80.2, 80.1, 73.9, 73.8, 60.8, 60.7, 60.1, 59.9, 39.0, 39.0, 36.8, 36.7, 36.5, 36.4, 31.7, 27.2, 27.1, 26.3; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ 338.1743, found 338.1744.

8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮-*O*-[(3-(5-氯呋喃-2-基)-4,5-二氢异噁唑-5-基)甲基]脒(**9m**): 黄色液体, 产率 62%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.70 (t, $J=3.7$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 5.02~4.89 (m, 1H), 4.15 (tdd, $J=18.7$, 11.8, 5.1 Hz, 2H), 3.38~3.24 (m, 4H), 2.92 (dd, $J=15.6$, 7.3 Hz, 1H), 2.62 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 2.39 (d, $J=3.6$ Hz, 3H), 2.25 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 2.20~2.07 (m, 1H), 2.02 (ddd, $J=15.2$, 9.6, 5.2 Hz, 2H), 1.51 (ddt, $J=42.5$, 18.2, 9.8 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 156.1, 156.0, 147.7, 147.7, 144.4, 144.4, 138.8, 138.7, 113.4, 113.4, 108.5, 79.2, 79.1, 73.8, 73.7, 60.9, 60.7, 60.1, 60.0, 38.9, 38.8, 36.8, 36.7, 36.6, 36.6, 31.6, 27.2, 27.1, 26.3, 26.2; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3^{35}\text{Cl}$ 337.1193, found 337.1191; calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3^{37}\text{Cl}$ 339.1164, found 339.1165.

8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮-*O*-[(3-(噻吩-2-基)-4,5-二氢异噁唑-5-基)甲基]脒(**9n**): 黄色液体, 产率 63%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.39 (dd, $J=5.1$, 0.9 Hz, 1H), 7.21 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.07 (dt, $J=5.1$, 3.4 Hz, 1H), 5.24 (ddd, $J=13.9$, 11.8, 1.5 Hz, 1H), 5.08~4.89 (m, 1H), 4.27~4.13 (m, 2H), 3.66 (d, $J=23.3$ Hz, 1H), 3.44 (td, $J=10.9$, 5.4 Hz, 1H), 3.33~3.14 (m, 1H), 3.15~2.98 (m, 2H), 2.70~2.54 (m, 4H), 2.34~2.25 (m, 1H), 2.16 (ddd, $J=24.4$, 15.7, 6.7 Hz, 2H), 1.88~1.52 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 156.0, 155.9, 154.8, 152.0, 151.9, 134.5, 131.9, 128.3, 128.3, 128.2, 128.2, 127.3, 127.2, 117.0, 79.4, 79.3, 74.2, 74.0, 73.9, 60.9, 60.7, 60.1, 60.0, 38.9, 38.8, 38.1, 37.9, 36.7, 36.6, 36.5, 31.6, 31.5, 27.2, 27.2, 27.1, 26.3, 26.2; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 319.1354, found 319.1353.

8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮-*O*-[(3-苄基-4,5-二氢异噁唑-5-基)甲基]脒(**9o**): 黄色液体, 产率 67%. ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34~7.27 (m, 3H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.83~4.71 (m, 1H), 4.04 (dtd, $J=16.4$, 11.4, 5.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.42 (dd, $J=29.9$, 3.4 Hz, 2H), 2.91 (ddd, $J=28.8$, 17.1, 13.7 Hz, 2H), 2.82~2.70 (m, 1H), 2.66 (dd, $J=17.1$, 7.3 Hz, 1H), 2.47 (d, $J=5.3$ Hz, 3H), 2.36 (dd, $J=15.8$, 3.3 Hz, 1H), 2.16 (dd, $J=15.1$, 6.6 Hz, 1H), 2.07 (dd, $J=14.2$, 7.1 Hz, 2H), 1.72~1.44 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 157.5, 157.5, 154.5, 154.4, 135.6, 129.3, 128.8, 128.7, 128.5, 128.2, 127.1, 127.1, 126.1, 78.2, 78.1, 74.2, 74.2, 61.2, 61.0, 60.4, 60.2, 38.7, 38.5, 36.4, 36.2, 34.0, 34.0, 31.2, 31.2, 26.9, 26.7, 26.0, 25.9; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ 327.1947, found 327.1945.

8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮-*O*-[(3-苄乙基-4,5-二氢异噁唑-5-基)甲基]脒(**9p**): 黄色液体, 产率 67%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.33~7.27 (m, 2H), 7.21 (dd, $J=7.0$, 4.7 Hz, 3H), 4.85~4.70 (m, 1H), 4.03 (dddd, $J=16.8$, 13.9, 11.5, 5.6 Hz, 2H), 3.35 (d, $J=28.7$ Hz, 2H), 3.01~2.86 (m, 4H), 2.77~2.60 (m, 4H), 2.42 (d, $J=1.9$ Hz, 3H), 2.29 (dd, $J=15.7$, 3.6 Hz, 1H), 2.15 (dd, $J=14.9$, 6.6 Hz, 1H), 2.10~1.98 (m, 2H), 1.56 (ddt, $J=45.1$, 26.9, 9.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 157.9, 157.9, 155.7, 155.6, 140.4, 128.5, 128.3, 128.3, 128.2, 126.3, 77.8, 77.7, 74.1, 60.9, 60.8, 60.2, 60.0, 39.7, 39.5, 38.9, 38.8, 36.7, 36.6, 32.6, 32.6, 31.6, 31.6, 29.4, 29.4, 27.2, 27.0, 26.3, 26.2; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ 341.2103, found 341.2104.

8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮-*O*-[(3-(吡啶-3-基)-4,5-二氢异噁唑-5-基)甲基]脒(**9q**): 黄色液体, 产率 60%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.83 (dd, $J=5.2$, 1.8 Hz, 1H), 8.65 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 8.06 (ddt, $J=10.1$, 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.38~7.32 (m, 1H), 5.12~4.98 (m, 1H), 4.33~4.14 (m, 2H), 3.55 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 3.44 (ddd, $J=16.7$, 11.0, 5.8 Hz, 2H), 3.27 (ddd, $J=16.7$, 13.5, 7.2 Hz, 1H), 3.02 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.88 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.51 (t, $J=12.8$ Hz, 4H), 2.23 (t, $J=15.1$ Hz, 1H), 2.15~2.01 (m, 2H), 1.79~1.45 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 153.9, 153.8, 151.0, 147.7, 133.7, 123.6, 79.6, 79.4, 74.3, 74.0, 61.6, 61.4, 60.8, 60.6, 38.7, 36.7, 36.4, 36.3, 36.2, 31.2, 26.7, 26.5, 25.7; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ 314.1743, found 314.1741.

8-(3,4-二氯苯甲酰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮-*O*-[(3-苄基-4,5-二氢异噁唑-5-基)甲基]脒(**9r**): 黄色液体, 产率 68%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.70~7.61 (m, 2H), 7.56 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.2$ Hz, 1H),

7.39 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 7.29 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.98 (dt, $J=10.6, 5.9$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=45.3$ Hz, 1H), 4.30~4.01 (m, 3H), 3.41 (ddd, $J=17.7, 10.8, 7.1$ Hz, 1H), 3.29~3.16 (m, 1H), 3.10 (d, $J=21.8$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 2.31 (d, $J=16.6$ Hz, 2H), 2.01~1.88 (m, 2H), 1.80~1.43 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 165.9, 156.1, 156.1, 135.6, 134.6, 133.0, 130.6, 130.1, 129.4, 129.3, 128.7, 126.6, 126.3, 79.1, 79.0, 74.6, 74.4, 60.3, 56.5, 55.5, 51.8, 51.1, 39.4, 37.7, 37.2, 37.0, 33.9, 32.5, 29.6, 28.4, 27.9, 26.9, 21.0, 14.2; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3^{35}\text{Cl}_2$ 471.1116, found 471.1118; calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$ 473.1117, found 473.1114; calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3^{37}\text{Cl}_2$ 475.1120, found 475.1125.

8-(3,4-二氯苯甲酰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮-*O*-((3-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氢异噻唑-5-基)甲基)脒(**9s**): 黄色液体, 产率 68%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.63~7.56 (m, 2H), 7.50 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.02 (ddd, $J=16.5, 8.3, 3.6$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J=40.6$ Hz, 1H), 4.27~4.07 (m, 3H), 3.53 (ddd, $J=17.0, 10.6, 6.5$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J=17.1, 7.1$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J=22.8$ Hz, 1H), 2.34 (d, $J=31.2$ Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.84~1.52 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 165.9, 155.2, 155.2, 136.3, 135.5, 134.6, 133.4, 133.3, 133.0, 131.3, 131.2, 130.6, 130.4, 130.4, 129.3, 127.4, 126.3, 79.9, 79.7, 74.2, 74.1, 60.3, 56.5, 55.5, 51.8, 51.1, 39.3, 39.2, 37.8, 34.0, 32.5, 29.6, 28.5, 27.9, 26.9, 21.0, 14.2; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3^{35}\text{Cl}_4$ 539.0037, found 539.0040; calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3^{35}\text{Cl}_3^{37}\text{Cl}$ 541.0031, found 541.0035; calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}_2$ 543.0029, found 543.0036; calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}_3$ 545.0019, found 545.0016; calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3^{37}\text{Cl}_4$ 547.0015, found 547.0012.

3.2 生物活性测试

根结线虫测试方法: 将待试样品按所需浓度配好, 并准备好足量的根结线虫二龄幼虫. 将一周龄的黄瓜苗种植到试管中后, 向试管中加入适量配好的药液, 并向每支试管中接入约 2000 条幼虫. 试管置于 20~25 $^{\circ}\text{C}$, 10 小时光照下培养, 20 d 后调查结果. 计数每株植株根系上的根结数, 按根结数量进行分级、统计抑制率. 以蒸馏水为空白对照, 蒸馏水加根结线虫为阴性对照, 以苯线磷和阿维菌素溶液为阳性对照. 抑制率(%)=(对照分级得分-处理得分)/对照分级得分 $\times$ 100%

辅助材料(Supporting Information) 目标化合物的 ^1H

NMR, ^{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] Atkinson, H. J.; Lilley, C. J.; Urwin, P. E. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2012**, *23*, 251.
- [2] Arnot, L. F.; Veale, D. J. H.; Steyl, J. C. A.; Myburgh, J. G. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* **2011**, *82*, 232.
- [3] Souza, A. D.; Narvencar, K. P. S.; Sindhoora, K. V. *J. Neurol. Sci.* **2013**, *335*, 36.
- [4] Qin, S. J.; Gan, J. Y.; Liu, W. P.; Becker, J. O. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 6239.
- [5] Sánchez-Moreno, S.; Alonso-Prados, E.; Alonso-Prados, J. L.; García-Baudin, J. M. *Pest Manage. Sci.* **2009**, *65*, 82.
- [6] Pitterna, T.; Cassayre, J.; Hüter, O. F.; Jung, P. M. J.; Maienfisch, P.; Kessabi, F. M.; Quaranta, L.; Tobler, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4085.
- [7] Kearn, J.; Ludlow, E.; Dillon, J.; O'Connor, V.; Holden-Dye, L. *Pestic. Biochem. Phys.* **2014**, *109*, 44.
- [8] Mushtaq, M.; Feely, W. F.; Syntasakos, L. R.; Wislocki, P. G. *J. Agric. Food Chem.* **1996**, *44*, 940.
- [9] Liu, Q. S.; Ma, X. G.; Shen, B. Y. *New Cen. Agrochem.* **2014**, *4*, 54 (in Chinese).
(刘钦胜, 马新刚, 申宝玉, 今日农化, **2014**, *4*, 54.)
- [10] Tierney, A. J. *Comp. Biochem. Physiol., Part A: Mol. Integr. Physiol.* **2001**, *128*, 791.
- [11] Nassel, D. R. *Prog. Neurobiol.* **1996**, *48*, 325.
- [12] Nassel, D. R. *Prog. Neurobiol.* **1988**, *30*, 1.
- [13] Osborne, R. H. *Pharmacol. Ther.* **1996**, *69*, 117.
- [14] Lange, A. B. *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **2004**, *56*, 179.
- [15] Cai, M. Y.; Li, Z.; Fan, F.; Huang, Q. C.; Shao, X. S.; Song, G. H. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *58*, 2624.
- [16] Shen, Y.; Wang, J. Y.; Song, G. H. *Mol. Diversity* **2014**, *18*, 195.
- [17] Trowell, S. C.; Saubern, S.; Liao, C. Y. *US 20050054680*, **2005** [*Chem. Abstr.* **2003**, *138*, 200330].
- [18] Trowell, S. C.; Dumancic, M.; Liao, C. Y.; Easr, P. *US 20030186370*, **2003** [*Chem. Abstr.* **2001**, *135*, 191974].
- [19] Thompson, A. J.; Lummis, S. C. *Curr. Pharm. Des.* **2006**, *12*, 3615.
- [20] Hibert, M. F.; Hoffmann, R.; Miller, R. C.; Carr, A. A. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1594.
- [21] Swain, C. J.; Baker, R.; Kneen, C.; Moseley, J.; Saunders, J.; Seward, E. M.; Stevenson, G.; Beer, M.; Stanton, J.; Watling, K. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 140.
- [22] Song, B. A.; Liu, X. H.; Yang, S.; Hu, D. Y.; Jin, L. H.; Zhang, Y. T. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 507 (in Chinese).
(宋宝安, 刘新华, 杨松, 胡德禹, 金林红, 张玉涛, 有机化学 **2005**, *25*, 507.)
- [23] He, H. W.; Li, M. Q.; Huang, G. L. *Pesticides* **2000**, *8*, 4 (in Chinese).
(贺红武, 李美强, 黄刚良, 农药, **2000**, *8*, 4.)
- [24] Mihara, J.; Murata, T.; Yamazaki, D.; Yoneta, Y.; Shibuya, K.; Shimojo, E.; Görgens, U. *WO 2008019760*, **2008** [*Chem. Abstr.* **2008**, *148*, 262594].
- [25] Li, M. Q.; He, H. W. *Chem. Reag.* **2001**, *23*, 271 (in Chinese).
(李美强, 贺红武, 化学试剂, **2001**, *23*, 271.)
- [26] Lu, T. J.; Tzeng, G. M. *J. Chin. Chem. Soc.* **2000**, *47*, 189.
- [27] Koyama, J.; Sugita, T.; Suzuta, Y.; Irie, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2601.
- [28] Kleinschmidt, R. F.; Cope, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1929.

(Zhao, C.)