3-(((3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)亚甲基)氨基)取代苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮类化合物的合成及生物活性

张燕 朱洪伟 尚俊峰 王宝雷* 李正名*

(南开大学化学学院 元素有机化学国家重点实验室 化学化工协同创新中心(天津) 天津 300071)

摘要 以 *N*-吡啶基吡唑甲酸乙酯、取代邻氨基苯甲酸为原料, 经由还原、氧化、亲核加成、缩合、重氮化等多步反应, 合成了一系列 3-(((3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)亚甲基)氨基)取代苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮类目标化合物。初步生物活性测试结果表明, 该系列化合物大多具有一定的杀虫活性, 其中一个化合物在 $200 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度下对东方粘虫(*Mythimna separata* Walker)具有 70% 的致死率; 部分化合物表现出显著的抑菌活性, 有两个化合物在 $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度下对苹果轮纹病菌(*Physalospora piricola*)具有 92.3% 的抑制率, 可作为新型抑菌先导结构, 为后续的深入研究提供重要参考。

关键词 *N*-吡啶基吡唑衍生物; 苯并三嗪酮; 杀虫活性; 抑菌活性; 构效关系

Synthesis and Biological Activities of Novel 3-(((3-Bromo-1-(3-chloropyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)methylene)amino)-substituted-benzo[d][1,2,3]triazin-4(3H)-ones

Zhang, Yan Zhu, Hongwei Shang, Junfeng Wang, Baolei* Li, Zhengming*

(Collaborative Innovation Center of Chemical Science and Engineering (Tianjin), State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract A series of 3-(((3-bromo-1-(3-chloropyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)methylene)amino)substituted-benzo[d][1,2,3]triazin-4(3H)-ones were synthesized successfully with ethyl *N*-pyridylpyrazole carboxylate and substituted aminobenzoic acids as starting materials, via multi-step reactions of reduction, oxidation, nucleophilic addition, condensation and diazotization. The preliminary bioassay tests indicated that most of these compounds have certain insecticidal activities, among which one compound showed a mortality rate of 70% towards *Mythimna separata* Walker at the test concentration of $200 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, some compounds exhibited favorable fungicidal activities at $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, particularly two compounds which possessed 92.3% growth inhibitory rate against *Physalospora piricola*, could be used as new fungicidal leading structures for further investigations on this type of compounds.

Keywords *N*-pyridylpyrazole derivatives; benzotriazinone; insecticidal activity; fungicidal activity; structure-activity relationship

众所周知, 农用化学品的发明和使用对于农作物的丰产增收具有重要意义。近年来, 一些传统农药由于抗药性不断增强以及生态污染等问题相继遭到禁用, 因此对生态环境友好安全的新型绿色农药的研发成为当前农药化学的研究热点之一^[1~3]。杂环化合物在农药研究和开发中占有举足轻重的地位, 据统计, 在近 20 年

进入市场的约 70% 农化品结构中含有至少一个杂环^[4]。*N*-吡啶基吡唑类衍生物作为一类独特的杂环化合物以及其优良的生物活性近年来受到持续关注, 例如, 氯虫酰胺(Chlorantraniliprole)(图 1, I)是杜邦公司开发的含 *N*-吡啶基吡唑杂环结构的邻甲酰氨基苯甲酰胺类代表性杀虫剂, 因其作用于昆虫鱼尼丁受体, 与市场上其它杀

* Corresponding authors. E-mail: nkwb1@nankai.edu.cn; nkzml@vip.163.com

Received August 28, 2018; revised October 22, 2018; published online November 11, 2018.

Project supported by the Natural Science Foundation of Tianjin City (No. 17JCYBJC19900), the National Key Research and Development Program of China (No. 2017YFD0200505), and the National Natural Science Foundation of China (No. 21772103).

天津市自然科学基金(No. 17JCYBJC19900)、国家重点研发计划(No. 2017YFD0200505)和国家自然科学基金(No. 21772103)资助项目。

虫剂无交互抗性,对鳞翅目害虫有突出的防效,同时对有益昆虫和哺乳动物无害而备受关注^[5]。由于该类杀虫剂的发现,对其结构进行修饰和改造的研究一直是此领域的研究热点^[6-8]。我们曾将此类结构中连接苯环和吡唑环之间的酰胺桥键进行改造,获得了一些新发现,例如,将酰胺桥键以酰基硫脲桥键加以替换,得到的新化合物(图 1, II)对鳞翅目害虫表现出优异的杀虫活性,特别是个别化合物对小菜蛾的活性超过了氯虫酰胺^[9-11]。我们近期的研究还表明,将此类酰胺桥键改造为酰肼桥以及 β -内酰胺环等得到的新结构(图 1, III 和 IV)对番茄早疫病菌、小麦赤霉病菌、花生褐斑病菌具有优良的抑菌活性^[12,13]。受前期研究结果的鼓舞,我们试图对此类酰胺键继续修饰改造,通过引入其它新活性结构片段合成新结构,并评价化合物的杀虫、抑菌活性,研究构效关系。

图 1 具有杀虫、杀菌农药活性的 *N*-吡啶基吡唑衍生物结构
Figure 1 Structures of *N*-pyridylpyrazole derivatives with insecticidal or fungicidal activities

三嗪类化合物作为一种重要的含氮杂环化合物,具有杀虫^[14]、抗炎^[15]和抑菌^[16]等广泛的生物活性,并且活性位点多,可衍生性强^[16]等特点,往往作为增效团被引入到农药分子结构中,例如农药保棉磷、益棉磷含有苯并三嗪酮结构。

基于此,根据含 *N*-吡啶基吡唑的邻甲酰氨基苯甲酰胺类活性结构通过活性片段拼接原理对其酰胺键改造,引入具有农药增效作用的苯并[1,2,3]三嗪基团,合成了一系列 *N*-吡啶基吡唑基亚氨基苯并三嗪酮类新化合物(图 2),以期获得具有高生物活性的新型农药分子。

1 结果与讨论

1.1 化合物的合成

仿照文献^[17-19]所述方法,如 Scheme 1 所示路

图 2 目标化合物 1a~1f 的设计
Figure 2 Design of the title compounds 1a~1f

线,以邻氨基苯甲酸类化合物 1, 2 为原料先进行卤代得到中间体 3a~3f, 再与三光气在四氢呋喃(THF)中回流反应制得苯并噁嗪二酮 4a~4f。进一步在乙醇中 4a~4f 与水合肼直接发生亲核反应,即可顺利获得开环产物邻氨基苯甲酰肼关键中间体 5。中间体 *N*-吡啶基吡唑甲醛(8)(合成路线见 Scheme 2)通过我们前期报道的方法^[13],以 *N*-吡啶基吡唑甲酸乙酯(6)为原料,经由 LiAlH_4 还原,氯铬酸吡啶盐(PCC)氧化而得。

3a ~ 5a: $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$; 3b ~ 5b: $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$
3c ~ 5c: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; 3d ~ 5d: $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Br}$
3e ~ 5e: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$; 3f ~ 5f: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Br}$

图式 1 中间体 5a~5f 的合成路线
Scheme 1 Synthetic route of the intermediates 5a~5f

图式 2 中间体 8 的合成路线

Scheme 2 Synthetic route of the intermediate 8

如 Scheme 3 所示, 由邻氨基苯甲酰肼中间体 **5a~5f** 与吡唑醛 **8** 在无水乙醇中, 冰醋酸催化下发生加成缩合得到新中间体 **9a~9f**. 由于中间体 **5** 芳环上 NH_2 的 $p-\pi$ 共轭效应, 其亲核性理论上应较之酰肼部分的 NH_2 低, 即便如此, 为避免过多副反应发生, 反应中采用冰浴低温加料, 室温反应, 所得亲核加成-缩合产物主要为亚甲基酰肼 **9**. 中间体 **9** 进而与亚硝酸进行环化反应即可高产率(86%~95%)得到新型苯并三嗪酮类目标产物 **1a~1f**.

9a, 1a: $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{Cl}$; **9b, 1b:** $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}$;
9c, 1c: $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{H}$; **9d, 1d:** $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{Br}$;
9e, 1e: $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Cl}$; **9f, 1f:** $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Br}$

图式 3 目标化合物 **1a~1f** 的合成路线Scheme 3 Synthetic route of the title compounds **1a~1f**

1.2 化合物的波谱分析

目标化合物 **1a~1f** 的 ^1H NMR 中典型的质子共振峰体现在亚胺部分($\text{N}=\text{CH}$), 其化学位移在 δ 9.16~9.19 处, 与中间体 **9a~9f** 该特征峰的化学位移 δ 11.66~11.76 相比, 明显向高场移动, 这可能是该亚胺中的氢受到邻近苯并三嗪基团屏蔽效应的影响所致. 然而,

1a~1f 吡唑环上的质子吸收峰(δ 7.46)的化学位移高于中间体 **9a~9f** 相应位移(δ 7.05), 即向低场移动, 可能是由于该吡唑氢处于苯并三嗪环的去屏蔽区域所致. 目标化合物大多溶解性很差, 除 **1b** 外难以得到效果较好的 ^{13}C NMR 谱, 分析此代表性目标化合物 **1b** 的 ^{13}C NMR 可知, δ 150.99 为苯并三嗪酮中羰基碳的化学位移, 亚胺 $\text{CH}=\text{N}$ 基团中碳的化学位移在 δ 140.36 处. 由化合物 **1a~1f** 红外谱图分析可知, 1707~1717 cm^{-1} 处的强峰为 $\text{C}=\text{O}$ 特征吸收峰, $\text{C}=\text{N}$ 的吸收在 1570~1605 cm^{-1} 处的中等强度峰, 而 $\text{C}-\text{N}$ 的吸收峰则在 1337~1366 cm^{-1} 处.

1.3 生物活性测试结果及构效关系分析

表 1 列出了目标化合物 **1a~1f** 对东方粘虫及 6 种供试植物病菌的生物活性. 结果表明该系列化合物在 200 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 测试浓度下大多对东方粘虫表现出明显的杀虫活性, 最好的化合物 **1f** 致死率为 70%, 低于对照药氯虫酰胺. 由构效关系分析可知, R^1 一定时, R^2 为 Cl 和 Br 的化合物杀虫活性优于 R^2 为 H 的 [**1a, 1d** ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$); **1e, 1f** ($\text{R}^1 = \text{H}$)]. 部分化合物针对个别菌种在 50 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度条件下展示了较好的抑菌活性. 对于黄瓜枯萎病菌, 化合物 **1b** 和 **1d** 的活性分别为 68.4% 和 63.2%, 与对照药三唑酮(69.4%)相当. 通过构效关系分析可知, 当 $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}/\text{Br}$, 或 $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$ 时, 相应化合物对黄瓜枯萎病菌的抑制活性相对较好. **1c, 1e** 和 **1f** ($\text{R}^1 = \text{H} > \text{R}^1 = \text{CH}_3$) 对于花生褐斑病菌的抑制率均大于 50%. 此系列目标化合物对于苹果轮纹病菌的抑菌活性整体相对较好, 在 57.9%~92.3% 之间, 其中化合物 **1b** 和 **1d** 与对照药百菌清活性水平相当(92.3%), 优于三唑酮(57.9%), 可作为针对苹果轮纹病菌的先导结构, 值得进一步深入研究. 此外, 目标化合物对番茄早疫病菌、小麦赤霉病菌和辣椒疫霉病菌的抑菌活性表现一般.

2 结论

以 *N*-吡啶基吡唑甲酸乙酯、邻氨基苯甲酸类化合物等为原料, 经由还原、氧化、亲核加成、缩合、重氮化等多步反应合成了结构新颖的含 *N*-吡啶基吡唑基团的 6 个亚甲基酰肼类中间体和 6 个苯并三嗪酮类目标产物, 通过 ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, 元素分析或 HRMS 对新化合物进行了结构表征, 并对目标化合物进行了杀虫和抑菌活性的测试. 结果表明该系列化合物具有一定的杀虫活性, 对苹果轮纹病菌的抑菌效果较为明显, 部分化合物与对照药相当或较优, 可作为新型抑菌先导结构, 为后续此类型化合物的深入研究提供重要参考信息.

表 1 目标化合物 I 的生物活性^a
Table 1 Biological activities of the title compounds I

Compd.	杀虫活性/%	离体抑菌活性/%					
	东方粘虫	黄瓜枯萎病菌	花生褐斑病菌	苹果轮纹病菌	番茄早疫病菌	小麦赤霉病菌	辣椒疫霉病菌
Ia	40	21.1	38.5	84.6	35.3	33.4	33.3
Ib	0	68.4	46.2	92.3	35.3	20.7	14.3
Ic	30	38.9	69.2	78.9	18.2	23.5	27.8
Id	35	63.2	23.1	92.3	29.4	10.3	28.6
Ie	35	55.6	57.7	84.2	13.6	23.5	33.3
If	70	41.7	61.5	57.9	27.3	11.8	38.9
C-1 ^b	100	NT	NT	NT	NT	NT	NT
C-2 ^c	NT	84.0	75.0	92.3	73.9	73.1	82.6
C-3 ^d	NT	100	8.3	97.4	43.5	100	26.1
C-4 ^e	NT	69.4	80.8	57.9	40.9	64.7	38.9

^a 200 mg·L⁻¹ for insecticidal test, 50 mg·L⁻¹ for fungicidal tests; NT=not tested; ^b C-1=chlorantraniliprole; ^c C-2=chlorothalonil; ^d C-3=carbendazim; ^e C-4=triadimefon.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

X-4 型数字显示显微熔点仪; Bruker Avance 400(或 300)型核磁共振仪(以 TMS 为内标); Nicolet 380 型傅里叶变换红外光谱仪(KBr 压片法); Elementar Vario EL III 型元素分析仪; Varian 7.0T FTMS 型傅立叶变换高分辨质谱仪. 所用试剂均为国产分析纯, 使用前未经处理. 取代氨基苯甲酸 **3a**~**3f** 按照文献[17]合成, 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-5-甲醛(**8**)按照文献[13]合成.

3.2 实验方法

3.2.1 取代苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮 **4a**~**4f** 的合成

仿照文献[18]方法, 向 100 mL 圆底烧瓶中加入中间体 **3** (10 mmol)和 30 mL 四氢呋喃, 磁力搅拌使固体溶解, 于室温下向其滴加三光气(10 mmol)溶于 20 mL 四氢呋喃的溶液, 加料完毕后将体系升温至回流, 反应 7 h 后冷却至常温, 过滤出固体并用四氢呋喃洗涤, 干燥, 得白色固体 **4a**~**4f**, 产率 77%~86%, 经熔点对照和核磁氢谱测试确认.

3.2.2 3,5-二取代-2-氨基苯甲酰肼 **5a**~**5f** 的合成

在 100 mL 圆底烧瓶中将中间体 **4** (5 mmol)和 20 mL 无水乙醇混匀, 在冰浴、磁力搅拌下缓慢滴加 80%水合肼(15 mmol), 滴加过程中反应体系中不溶物逐渐溶解, 随后又析出固体. 将反应物于室温搅拌过夜, 抽滤, 固体用水充分洗涤, 干燥, 得中间体 **5**. **5a**: 浅黄色固体, 产率 91%, m.p. 121~122 °C (lit.^[19] m.p. 121~122 °C). **5b**: 白色固体, 产率 79%, m.p. 156~158 °C (lit.^[20] m.p. 155~158 °C). **5c**: 浅黄色固体, 产率 77%, m.p. 123~124 °C (lit.^[21] m.p. 119~122 °C). **5d**: 白色固体, 产率 85%, m.p. 118~119 °C (lit.^[19] m.p. 118~119 °C). **5e**: 浅黄色固体, 产率 78%, m.p. 148~149 °C. **5f**: 白色固

体, 产率 71%, m.p. 141~143 °C (lit.^[18] m.p. 142~143 °C).

3.2.3 化合物 **9a**~**9f** 的合成

向 50 mL 圆底烧瓶中加入中间体 **5** (1.5 mmol)以及 20 mL 无水乙醇, 磁力搅拌使固体溶解, 再加入 4~5 滴冰醋酸. 在冰浴冷却、搅拌下缓慢滴加中间体 **8** (1.5 mmol)溶于 20 mL 无水乙醇的溶液, 滴加完毕后, 于室温下搅拌过夜, 减压旋蒸去约一半溶剂, 将析出的固体过滤, 乙醇-水混合溶剂洗涤, 干燥, 得中间体 **9**.

2-氨基-*N'*-((3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-5-基)亚甲基)-3-甲基-5-氯苯甲酰肼(**9a**): 浅黄色固体, 产率 79%. m.p. 266~268 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.75 (s, 1H, NH), 8.63 (d, *J*=3.7 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.32 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.15 (s, 1H, N=CH), 7.73 (t, *J*=6.0 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.40 (s, 1H, PhH), 7.19 (s, 1H, PhH), 7.05 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 6.33 (br, 2H, NH₂), 2.10 (s, 3H, PhCH₃); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 148.2, 148.1, 148.0, 147.4, 141.7, 140.9, 135.8, 135.0, 134.9, 128.6, 128.4, 127.5, 126.7, 114.2, 108.6, 105.4, 17.8. Anal. calcd for C₁₇H₁₃BrCl₂N₆O: C 43.62, H 2.80, N 17.95; found C 43.82, H 2.93, N 17.75.

2-氨基-*N'*-((3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-5-基)亚甲基)-3-甲基苯甲酰肼(**9b**): 浅黄色固体, 产率 76%. m.p. 232~234 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.69 (s, 1H, NH), 8.64 (d, *J*=3.8 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.33 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.16 (s, 1H, N=CH), 7.74 (d, *J*=4.9 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.34 (d, *J*=6.5 Hz, 1H, PhH), 7.13 (d, *J*=7.0 Hz, 1H, PhH), 7.05 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 6.49 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, PhH), 6.23 (s, 2H, NH₂), 2.09 (s, 3H, PhCH₃); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 148.7, 148.2, 147.4, 141.9, 140.9, 134.3, 133.9,

128.6, 128.5, 128.4, 127.6, 126.6, 123.7, 114.9, 112.9, 108.5, 18.1. HRMS calcd for $C_{17}H_{15}BrClN_6O$ $[M+H]^+$ 433.0179, found 433.0179.

2-氨基-*N'*-((3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)亚甲基)苯甲酰肼(**9c**): 白色固体, 产率 74%. m.p. 237~239 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.67 (s, 1H, NH), 8.64 (s, 1H, Pyridyl-H), 8.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.16 (s, 1H, N=CH), 7.73 (s, 1H, Pyridyl-H), 7.44 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, PhH), 7.19 (t, $J=7.7$ Hz, 1H, PhH), 7.05 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 6.73 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, PhH), 6.52 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, PhH), 6.40 (br, 2H, NH₂); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 150.3, 147.8, 147.7, 141.4, 140.5, 133.7, 132.5, 128.2, 127.1, 116.5, 116.4, 114.5, 112.5, 108.0, 99.5, 97.0. Anal. calcd for $C_{16}H_{12}BrClN_6O$: C 45.79, H 2.88, N 20.03; found C 45.68, H 3.09, N 19.82.

2-氨基-*N'*-((3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)亚甲基)-3-甲基-5-溴苯甲酰肼(**9d**): 浅黄色固体, 产率 80%. m.p. 247~249 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.76 (s, 1H, NH), 8.64 (d, $J=3.8$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.33 (d, $J=7.4$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.15 (s, 1H, N=CH), 7.73 (s, 1H, Pyridyl-H), 7.52 (s, 1H, PhH), 7.30 (s, 1H, PhH), 7.06 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 6.37 (s, 2H, NH₂), 2.10 (s, 3H, PhCH₃); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 147.7, 147.2, 146.9, 141.2, 140.4, 134.5, 133.4, 132.6, 128.1, 127.9, 127.1, 125.8, 125.0, 117.6, 114.4, 108.2, 17.4. Anal. calcd for $C_{17}H_{13}Br_2ClN_6O$: C 39.83, H 2.56, N 16.40; found C 40.09, H 2.65, N 16.33.

2-氨基-*N'*-((3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)亚甲基)-5-氯苯甲酰肼(**9e**): 浅黄色固体, 产率 80%. m.p. 240~241 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.72 (s, 1H, NH), 8.64 (d, $J=3.7$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.32 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.15 (s, 1H, N=CH), 7.74 (d, $J=4.6$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.51 (s, 1H, PhH), 7.22 (t, $J=4.0$ Hz, 1H, PhH), 7.05 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 6.77 (d, $J=8.9$ Hz, 1H, PhH), 6.54 (br, 2H, NH₂); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 150.0, 149.9, 148.2, 147.4, 141.8, 140.9, 135.5, 134.9, 130.7, 128.6, 128.4, 127.5, 119.1, 114.6, 108.7, 105.4. HRMS calcd for $C_{16}H_{12}BrCl_2N_6O$ $[M+Na]^+$ 474.9452, found 474.9453.

2-氨基-*N'*-((3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)亚甲基)-5-溴苯甲酰肼(**9f**): 浅黄色固体, 产率 93%. m.p. 242~244 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.73 (s, 1H, NH), 8.64 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.32 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.15 (s, 1H, N=CH), 7.73 (dd,

$J=7.3, 4.8$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.61 (s, 1H, PhH), 7.31 (dd, $J=8.8, 1.5$ Hz, 1H, PhH), 7.05 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 6.72 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, PhH), 6.55 (br, 2H, NH₂); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 149.1, 147.7, 146.9, 141.2, 140.4, 134.5, 134.4, 132.3, 128.1, 127.9, 127.3, 127.1, 118.2, 117.7, 113.3, 108.2. Anal. calcd for $C_{16}H_{11}Br_2ClN_6O$: C 38.55, H 2.22, N 16.86; found C 38.71, H 2.06, N 16.63.

3.2.4 目标化合物 **1a**~**1f** 的合成

向 50 mL 圆底烧瓶中加入中间体 **9** (1 mmol), 30 mL 水和 5 mL 浓盐酸. 在冰盐浴下缓慢滴加亚硝酸钠(1.5 g, 20 mmol)溶于 10 mL 水的溶液. 滴加完毕后, 反应物室温搅拌 2 h. 将固体抽滤, 用水充分洗涤, 得到目标化合物 **1**.

3-(((3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)亚甲基)氨基)-6-氯-8-甲基苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3*H*)-酮(**1a**): 黄色固体, 产率 90%. m.p. 217~220 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.16 (s, 1H, N=CH), 8.61 (s, 1H, Pyridyl-H), 8.32 (s, 1H, Pyridyl-H), 8.02 (s, 2H, Pyridyl-H, PhH), 7.74 (s, 1H, PhH), 7.46 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 2.73 (s, 3H, PhCH₃); IR (KBr) ν : 3054 (s, ArH), 1717 (vs, C=O), 1577 (s, C=N), 1457 (vs, Ar), 1337 (s, C—N) cm^{-1} . HRMS calcd for $C_{17}H_{11}BrCl_2N_7O$ $[M+H]^+$ 477.9586, found 477.9577.

3-(((3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)亚甲基)氨基)-8-甲基苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3*H*)-酮(**1b**): 黄色固体, 产率 95%. m.p. 201~202 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.17 (s, 1H, N=CH), 8.61 (s, 1H, Pyridyl-H), 8.32 (d, $J=6.5$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.08 (s, 1H, Pyridyl-H), 7.92 (s, 1H, PhH), 7.74~7.81 (m, 2H, PhH), 7.45 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 2.76 (s, 3H, PhCH₃); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 151.0, 147.6, 147.3, 142.6, 141.1, 140.4, 139.4, 138.0, 136.3, 133.1, 128.0, 127.1, 123.1, 121.0, 112.7, 99.5, 16.6; IR (KBr) ν : 3061 (s, ArH), 1713 (vs, C=O), 1578 (s, C=N), 1461 (vs, Ar), 1366 (s, C—N) cm^{-1} . HRMS calcd for $C_{17}H_{11}BrClN_7O$ $[M+H]^+$ 443.9975, found 443.9965.

3-(((3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)亚甲基)氨基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3*H*)-酮(**1c**): 白色固体, 产率 98%. m.p. 202~204 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.19 (s, 1H, N=CH), 8.60 (s, 1H, Pyridyl-H), 8.20~8.35 (m, 3H, Pyridyl-H, PhH), 8.09 (s, 1H, PhH), 7.94 (s, 1H, PhH), 7.73 (s, 1H, Pyridyl-H), 7.45 (s, 1H, Pyrazolyl-H); IR (KBr) ν : 3067 (s, ArH), 1711 (vs, C=O), 1605 (s, C=N), 1571, 1538, 1461 (vs, Ar), 1359 (s, C—N) cm^{-1} .

Anal. calcd for $C_{16}H_9BrClN_7O$: C 45.92, H 2.49, N 22.05; found C 45.65, H 2.65, N 22.11.

3-(((3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)亚甲基)氨基)-6-溴-8-甲基苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3*H*)-酮(**Id**): 黄色固体, 产率 86%. m.p. 227~229 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.16 (s, 1H, N=CH), 8.61 (s, 1H, Pyridyl-H), 8.32 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.16 (d, $J=5.8$ Hz, 2H, PhH), 7.74 (s, 1H, PhH), 7.46 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 2.73 (s, 3H, PhCH₃); IR (KBr) ν : 3062 (s, ArH), 1715 (vs, C=O), 1576 (s, C=N), 1461 (vs, Ar), 1365 (s, C—N) cm^{-1} . HRMS calcd for $C_{17}H_{10}Br_2ClN_7O$ [M+H]⁺ 521.9080, found 521.9066.

3-(((3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)亚甲基)氨基)-6-氯苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3*H*)-酮(**Ie**): 黄色固体, 产率 87%. m.p. 265~267 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.18 (s, 1H, N=CH), 8.59 (d, $J=4.7$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.36 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, PhH), 8.31 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.24 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, PhH), 8.18 (s, 1H, PhH), 7.72 (dd, $J=8.1, 4.7$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.46 (s, 1H, Pyrazolyl-H); IR (KBr) ν : 3070 (s, ArH), 1707 (vs, C=O), 1570 (s, C=N), 1539, 1459 (vs, Ar), 1358 (s, C—N) cm^{-1} . Anal. calcd for $C_{16}H_8BrCl_2N_7O$: C 41.32, H 1.73, N 21.08; found C 41.50, H 1.57, N 20.92.

3-(((3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)亚甲基)氨基)-6-溴苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3*H*)-酮(**If**): 黄色固体, 产率 89%. m.p. 261~263 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.18 (s, 1H, N=CH), 8.59 (d, $J=3.7$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.22~8.33 (m, 3H, Pyridyl-H, PhH), 8.12 (d, $J=6.5$ Hz, 1H, PhH), 7.73 (dd, $J=8.0, 4.7$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.46 (s, 1H, Pyrazolyl-H); IR (KBr) ν : 3072 (s, ArH), 1707 (vs, C=O), 1570 (s, C=N), 1537, 1459 (vs, Ar), 1359 (s, C—N) cm^{-1} . Anal. calcd for $C_{16}H_8Br_2ClN_7O$: C 37.71, H 1.58, N 19.24; found C 37.74, H 1.57, N 19.17.

3.2.5 目标化合物 **Ia~If** 的生物活性测试

杀虫活性参照文献[11]方法对 3~4 龄东方粘虫 (*Mythimna separata* Walker) 进行测试。抑菌测试采用离体平皿法^[13,22], 在 50 mg·L⁻¹ 浓度下, 分别对黄瓜枯萎病菌 (*Fusarium omysporum*)、花生褐斑病菌 (*Cercospora arachidicola*)、苹果轮纹病菌 (*Physalospora piricola*)、番茄早疫病菌 (*Alternaria solani* Sorauer)、小麦赤霉病菌 (*Gibberella sanbinetti*) 和辣椒疫霉病菌 (*Phytophthora*

capsici) 6 种常见病菌进行了测试。

辅助材料(Supporting Information) 中间体 **9a~9f** 的核磁共振谱、高分辨质谱以及目标化合物 **Ia~If** 的核磁共振谱、红外光谱和高分辨质谱。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Oerke, E. C.; Dehne, H. W. *Crop Prot.* **2004**, 23, 275.
- [2] Liu, X.-H.; Fang, Y.-M.; Xie, F.; Zhang, R.-R.; Shen, Z.-H.; Tan, C.-X.; Weng, J.-Q.; Xu, T.-M.; Huang, H.-Y. *Pest Manage. Sci.* **2017**, 73, 1900.
- [3] Dai, H.; Ding, Y.; Du, X.; Yao, W.; Chen, Q.; Wang, X.; Zhong, S.; Cao, X.; Shi, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 1755 (in Chinese). (戴红, 丁颖, 杜显超, 姚炜, 陈庆文, 王祥龙, 仲苏林, 曹雄飞, 石玉军, 有机化学, **2018**, 38, 1755.)
- [4] Lamberth, C.; Dinges, J. In *Bioactive Heterocyclic Compound Classes—Agrochemicals*, Eds.: Lamberth, C.; Dinges, J., Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, pp. 3~20.
- [5] Lahm, G. P.; Cordova, D.; Barry, J. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 4127.
- [6] Wu, Z.-B.; Zhou, X.; Ye, Y.-Q.; Wang, P.-Y.; Yang, S. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, 28, 121.
- [7] Selby, T. P.; Lahm, G. P.; Stevenson, T. M. *Pest Manage. Sci.* **2017**, 73, 658.
- [8] Wu, J.; Song, B.-A.; Hu, D.-Y.; Yue, M.; Yang, S. *Pest Manage. Sci.* **2012**, 68, 801.
- [9] 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.
- [10] Wang, B.; Ma, Y.; Xiong, L.; Li, Z. *Chin. J. Chem.* **2012**, 30, 815.
- [11] 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.
- [12] Yan, T.; Yu, S.; Liu, P.; Liu, Z.; Wang, B.; Xiong, L.; Li, Z. *Chin. J. Chem.* **2012**, 30, 919.
- [13] Wang, B.-L.; Zhu, H.-W.; Li, Z.-M.; Wang, L.-Z.; Zhang, X.; Xiong, L.-X.; Song, H.-B. *Pest Manage. Sci.* **2018**, 74, 726.
- [14] Wang, G. L.; Chen, X.; Chang, Y. N.; Du, D.; Li, Z.; Xu, X. Y. *Chin. Chem. Lett.* **2015**, 26, 1502.
- [15] Ibrahim, T. S.; Rashad, A. A.; Abdel-Samii, Z. K.; El-Feky, S. A.; Abdel-Hamid, M. K.; Barakat, W. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 4369.
- [16] Zhang, J.; Li, P.; Wang, Y.; Zhang, C.; Chen, L.; Tang, X.; He, M.; Xue, W. *Chem. J. Chin. Univ.* **2018**, 39, 1455 (in Chinese). (张菊平, 李普, 王一会, 张橙, 陈丽娟, 汤旭, 贺鸣, 薛伟, 高等学校化学学报, **2018**, 39, 1455.)
- [17] Dong, W.; Xu, J.; Xiong, L.; Liu, X.; Li, Z. *Chin. J. Chem.* **2009**, 27, 579.
- [18] Leiby, R. W. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 1825.
- [19] Zhou, Y.; Wang, B.; Di, F.; Xiong, L.; Yang, N.; Li, Y.; Li, Y.; Li, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 2295.
- [20] Sircar, J. C.; Capiris, T.; Kesten, S. J.; Herzig, D. J. *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 735.
- [21] Benhammadi, S.; Iraten, S.; Othman, A. A. *Orient. J. Chem.* **2016**, 32, 2567.
- [22] Sun, N.; Shen, Z.; Zhai, Z.; Han, L.; Weng, J.; Tan, C.; Liu, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 2705 (in Chinese). (孙娜波, 沈钟华, 翟志文, 韩亮, 翁建全, 谭成侠, 刘幸海, 有机化学, **2017**, 37, 2705.)

(Zhao, X.)