新型哌啶噻唑类化合物的合成及杀虫活性

丁成荣 潘亚运 殷 许 谭成侠* 张国富*

(浙江工业大学 杭州 310032)

摘要 为了探寻新型的生物活性化合物, 设计并合成了 12 个未见文献报道的新型哌啶噻唑类衍生物. 生物活性测试研究发现, 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 目标化合物对粘虫表现出良好的抑制活性, 而且在 100 $\mu\text{g/mL}$ 下, (4-(5-(3-氯苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(**1f**)、(5-(3-氯苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)(4-硝基-1*H*-吡唑-3-基)甲酮(**1g**)对粘虫的抑制率均达 80% 以上, 另外在 20 $\mu\text{g/mL}$ 下(5-(3-氯苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)(4-硝基-1*H*-吡唑-3-基)甲酮(**1g**)仍具有 50% 的杀虫活性.

关键词 噻唑吡乙酮; 哌啶噻唑类衍生物; 杀虫活性

Synthesis and Insecticidal Activity of Novel Piperidine Thiazole Compounds

Ding, Chengrong Pan, Yayun Yin, Xu Tan, Chengxia* Zhang, Guofu*

(College of Chemical Engineering and Materials Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032)

Abstract Twelve new piperidine thiazole compounds were designed and synthesized in search of new bioactive compounds. The preliminary bioassay showed that at the concentration of 500 $\mu\text{g/mL}$ the lethal rates of the target compounds possessed certain insecticidal activities against armyworm, and at the concentration of 100 $\mu\text{g/mL}$ the lethal rates of (4-(5-(3-chlorophenyl)-4-methylthiazol-2-yl)piperidin-1-yl)(4-methylpiperazin-1-yl)methanone (**1f**) and (4-(5-(4-chlorophenyl)-4-methylthiazol-2-yl)piperidin-1-yl)nitro-1*H*-pyrazol-3-yl)methanone (**1g**) against armyworm were 80% and 100%, respectively. Further screening at concentrations of 20 $\mu\text{g/mL}$, the lethal rate of (4-(5-(4-chlorophenyl)-4-methylthiazol-2-yl)piperidin-1-yl)(4-nitro-1*H*-pyrazol-3-yl)methanone (**1g**) against armyworm was 50%.

Keywords oxathiapiprolin; piperidine-thiazole derivatives; insecticidal activity

哌啶噻唑类化合物^[1~3]是一类重要的药物中间体, 并且是微粒体甘油三酯转移蛋白(MTP)抑制剂^[4,5]. 在新农药创制研究的过程中发现, 此类化合物具有一定的杀菌活性^[6,7], 是农药先导研究的热点. 杜邦公司在农药领域成功开发出哌啶噻唑类农药商品: 增威赢绿(Zorvec Enicade). 该品种具有新型的杀菌作用位点, 低毒、高效, 尤其对卵菌纲病原菌具有优异的杀菌活性. 近几年哌啶噻唑类化合物得到了一定的发展, 对已报道的哌啶噻唑类化合物分析发现(图 1), 该类化合物在结构上继承了噻唑吡乙酮^[8~10]的骨架, 具有不同程度的杀菌活性^[11~19], 但在杀虫、除草方向的研究成果未见报道.

在研究已报道的哌啶噻唑类化合物的结构中发现, 哌啶与噻唑相连的结构未发生变动, 是一种新型的官能

团组, 在对该类化合物结构优化实验研究中发现, 结构 **6** 具有一定的杀虫活性, 因此本课题组在结构 **6** 的基础上设计^[20~26]并合成了 12 个哌啶类噻唑类化合物(其合成路线如 Scheme 1 所示), 所有目标化合物的结构经 ¹H NMR, ¹³C NMR 和 HRMS 确认. 初步生物活性测试表明, 该类化合物具有良好的粘虫杀灭活性, 具有继续深入研究的必要.

1 结果与讨论

1.1 化合物的合成及结构表征

以间氯苯胺为底物, 经重氮化、氯化、环化得到中间体 **5**, 中间体 **5** 脱保护后与酰氯反应最终得到目标化合物 **1a~1l**. 其中由中间体 **2** 和中间体 **4** 环化形成中

* Corresponding authors. E-mail: tanchengxia@zjut.edu.cn; gzfzhang@zjut.edu.cn

Received September 5, 2018; revised October 22, 2018; published online November 25, 2018.

Project supported by the Collaborative Innovation Center of Zhejiang Province Green Pesticide.

浙江省绿色农药 2011 协同创新中心开放基金资助项目.

图1 先导化合物设计

Figure 1 Design strategy of lead compound

图式1 目标化合物的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of target compounds

间体 **5** 的实验过程中发现, 往常合成噻唑环的方法^[27,28], 转化率基本在 20% 左右, 有大量的原料剩余, 现只有在冰醋酸作溶剂, 无水醋酸钠为缚酸剂, 80~85 °C 条件下, 才能完全转化得到中间体 **5**^[29], 同时在实验中发现, 如果继续升温中间体 **5** 会直接转化成中间体 **6**.

以目标化合物 **1a** 为例进行谱学分析. ¹H NMR 谱图中 δ 8.33~7.16 为芳环上的质子信号, δ 3.86, 2.88, 2.50, 2.14, 1.93~1.81 为哌啶环上质子信号; δ 2.35 为甲基上的质子信号; 在 HRMS 谱图中, 该化合物分子离子峰计算值为 [M+H]⁺ 447.0952, 测定值 [M+H]⁺ 447.0962, 绝对误差在 0.003 以内.

1.2 化合物的杀虫活性

目标化合物 **1a**~**1l** 对粘虫的杀虫活性数据列于表 1, 在 500 μg/mL 浓度下, 化合物 **1a**~**1l** 对粘虫表现出良好的杀虫活性, 大多数化合物对粘虫的致死率达到 70% 以上, 其中化合物 **1f**、**1g** 对 100 μg/mL 的浓度下对粘虫的致死率达到 80% 以上. 继续对目标化合物 **1f**、**1g** 进行杀虫活性, 数据列于表 2, 在 20 μg/mL 浓度下, 化合物 **1g** 对粘虫仍具有 50% 的杀虫活性. 从 **1d** 与 **1e** 的比较可以发现, 取代基的位置对活性的影响是巨大的; 从 **1f**、**1g**、**1h**、**1j** 的比较可以发现, 芳香杂环种类的变化对目标化合物的生物活性产生明显的影响, 为探究和优化该类化合物提供了思路.

表 1 目标化合物 **1a**~**1l** 的杀虫活性(死亡率/%)
Table 1 Insecticidal activities (mortality/%) of target compounds **1a**~**1l**

Compd.	Armyworm		Aphis medicaginis Koc		Tetranychus cinnabarinus	
	500 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$	500 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$	500 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$
5	80	0	0	0	0	0
6	80	0	0	0	0	0
1a	0	0	0	0	0	0
1b	80	0	0	0	0	0
1c	60	0	0	0	0	0
1d	0	0	0	0	0	0
1e	80	0	0	0	0	0
1f	100	80	0	0	0	0
1g	100	100	0	0	0	0
1h	70	0	0	0	0	0
1i	80	0	0	0	0	0
1j	100	0	0	0	0	0
1k	70	0	0	0	0	0
1l	70	0	0	0	0	0
Abamectin	100	100	100	100	100	100

表 2 进一步筛选 **1f** 和 **1g** 的杀虫活性(死亡率/%)

Table 2 Further screening for insecticidal activities (mortality/%) of target compound **1f** and **1g**

Compd.	Armyworm	
	20 $\mu\text{g/mL}$	4 $\mu\text{g/mL}$
1f	0	0
1g	50	0
Abamectin	100	100

2 结论

以化合物 **6** 为结构骨架, 设计并合成了 12 个含嘧啶噻唑类化合物, 结构经 ^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS 确认, 初步的生物活性测试结果表明, 部分目标化合物对粘虫表现出较好的杀虫活性, 其中 **1g** 在 100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对粘虫具有 100% 的杀虫活性, 在 20 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对粘虫杀虫活性仍有 50%。对于开发一种新型的嘧啶噻唑类杀虫剂具有很重要的研究意义和参考价值, 进一步的结构优化和构效关系仍在进行中。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

质谱采用 Bruker Daltonics Bio-TOF-Q III 型质谱仪 (ESIMS) 测定; 天津光学仪器厂 Ry-1G 熔点仪, 温度计未经校正; 核磁共振波谱使用 Bruker Avance 300 型核磁共振仪测定。所有试剂为国产市售分析纯。

3.2 实验方法

3.2.1 *N*-*boc*-4-硫代酰胺嘧啶(**2**)的合成

在带机械搅拌的 250 mL 的四口烧瓶中加入 70% NaSH (14.2 g, 0.18 mol), NH_4Cl (10.0 g, 0.18 mol), N,N -二甲基甲酰胺(DMF, 120 mL), 4-氰基嘧啶-1-甲酸叔丁

酯(8.6 g, 0.04 mol), 在室温下搅拌 72 h, 反应完全后, 在 1 L 的烧杯中加入 600 g 冰水, 在搅拌过程中将 250 mL 四口瓶中的料液慢慢加入到冰水中, 搅拌 1 h 后, 出现大量白色固体, 抽滤, 滤液用乙酸乙酯萃取(100 mL $\times$ 3), 旋蒸, 与滤饼合并烘干, 得中间体 **2**, 收率 95.2%。

3.2.2 1-(间氯苯基)-2-丙酮(**3**)和 1-(间氯苯基)-2-氯-丙酮(**4**)的合成

中间体 **3** 和中间体 **4** 分别参照文献[30]和[31]方法合成。

3.2.3 4-(4-(3-氯苯基)-5-甲基噻唑-2-基)嘧啶-1-甲酸叔丁酯(**5**)的合成

在 250 mL 三口瓶中加入中间体 **2** (10.0 g, 0.05 mol) 和化合物 **4** (12.2 g, 0.05 mol), 100 mL 冰醋酸, 20 g 无水醋酸钠, 在 85 $^\circ\text{C}$ 搅拌条件下, 反应过夜, 用饱和 NaHCO_3 的水溶液调 $\text{pH}=8\sim 9$, 用乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 3), 旋蒸, 经纯化得到中间体 **5**, 收率 72.4%。白色固体, m.p. 145~147 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.44~7.31 (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 3.13 (tt, $J=11.7, 3.7$ Hz, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.20~2.04 (m, 2H), 1.74 (qd, $J=12.2, 4.3$ Hz, 2H), 1.48 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 172.26, 154.71, 147.35, 133.73, 130.72, 130.37 (2C), 129.64, 128.90 (2C), 79.65, 43.71, 40.81 (2C), 32.47 (2C), 28.477(3C), 16.04. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{SNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 415.1395, found 415.1403。

3.2.4 4-(4-(3-氯苯基)-5-甲基噻唑-2-基)嘧啶-1-盐酸盐(**6**)的合成

在 100 mL 三口瓶中加入化合物 **5** (10.0 g, 255

mmol), 5 mol/L HCl 二氧六环溶液 20 mL, 在室温下反应 4 h, 减压抽滤, 得到中间体 **6**, 收率为 88.6%。白色固体, m.p. 126~128 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.38 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 9.24 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.56~7.46 (m, 4H), 3.41~3.25 (m, 3H), 3.07~2.95 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.22~2.13 (m, 2H), 2.05~1.90 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.23, 151.71, 134.32, 134.09, 131.81, 131.25, 130.04, 129.72, 128.72, 43.17 (2C), 37.00, 29.00 (2C), 17.35. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293.0874, found 293.0882.

3.2.5 目标化合物 **1a~1l** 的合成

在封管中加入中间体 **6** (0.10 g, 0.26 mmol)、三乙胺 (0.10 g, 0.99 mmol), 1 mL 二氯甲烷和不同的酰氯或磺酰氯, 反应 2 h, 水洗, 酸洗后, 用二氯甲烷萃取 (10 mL $\times$ 3), 旋蒸, 得到目标化合物 **1a~1l**。

5-(3-氯苯基)-4-甲基-2-(1-甲磺酰基哌啶-4-基)噻唑 (**1a**): 收率 90%。白色固体, m.p. 197~199 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.70~7.62 (m, 2H), 7.41~7.30 (m, 5H), 7.30~7.24 (m, 1H), 3.89 (d, $J=12.5$ Hz, 2H), 2.91 (tt, $J=11.7, 3.8$ Hz, 1H), 2.48~2.38 (m, 8H), 2.24~2.12 (m, 2H), 1.92 (dtd, $J=13.4, 11.8, 4.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 171.50, 147.61, 143.62, 134.52, 133.76, 133.15, 129.90, 129.69 (2C), 129.57, 129.01, 127.84, 127.65 (2C), 127.24, 45.93 (2C), 39.72, 31.78 (2C), 21.50, 15.95; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.0952, found 447.0962.

5-(3-氯苯基)-4-甲基-2-(1-((4-硝基苯基)磺酰基)哌啶-4-基)噻唑 (**1b**): 收率 92%。白色固体, m.p. 210~211 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.33 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.34~7.21 (m, 3H), 7.21~7.16 (m, 1H), 3.86 (d, $J=11.8$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J=11.6$ Hz, 1H), 2.50 (t, $J=11.6$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.14 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.93~1.81 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 170.68, 150.15, 147.82, 142.53, 134.50, 133.69, 129.90, 129.65, 128.99, 128.70 (2C), 127.84, 127.22, 124.38 (2C), 45.82 (2C), 39.41, 31.60 (2C), 16.01; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 500.0479, found 500.0476.

5-(3-氯苯基)-2-(1-((4-氯苯基)磺酰基)哌啶-4-基)-4-甲基噻唑 (**1c**): 收率 95%。白色固体, m.p. 178~180 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.73 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.41~7.32 (m, 3H), 7.32~7.25 (m, 1H), 3.90 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.00 (tt, $J=11.7, 3.9$ Hz, 1H), 2.55~2.41 (m, 5H), 2.22 (d, $J=13.8$ Hz, 2H), 1.93 (qd, $J=12.5, 4.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz,

CDCl_3) δ : 171.51, 147.33, 139.43, 134.84, 134.63, 133.47, 129.97, 129.80, 129.45 (2C), 129.04, 129.01 (2C), 128.04, 127.26, 45.85 (2C), 39.44, 31.70 (2C), 15.81; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 489.025, found 489.0235.

4-甲基-5-(3-氯苯基)-2-(α -萘甲酰哌啶基)噻唑 (**1d**): 收率 90%。白色固体, m.p. 197~199 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.98~7.76 (m, 3H), 7.62~7.35 (m, 6H), 7.28 (dd, $J=8.5, 2.4$ Hz, 2H), 5.04 (dt, $J=8.5, 4.3$ Hz, 1H), 3.55 (td, $J=9.0, 8.2, 3.8$ Hz, 1H), 3.33 (q, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.22~3.01 (m, 2H), 2.47 (d, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.13~1.85 (m, 2H), 1.68 (dtd, $J=59.2, 12.0, 7.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 171.83, 169.43, 146.91, 134.20, 133.41, 131.92 (2C), 130.60 (2C), 130.02, 129.65, 129.46, 129.10, 128.41, 127.03, 126.43, 125.17, 124.71, 123.62, 122.16, 47.08, 41.47, 40.32, 33.28, 32.30, 15.73; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{OSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 469.1128, found 469.1112.

4-甲基-5-(间氯苯基)-2-(β -萘甲酰哌啶基)噻唑 (**1e**): 收率 92%。白色固体, m.p. 193~195 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.96~7.64 (m, 4H), 7.58~7.02 (m, 7H), 4.78 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.31~2.78 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.31~1.59 (m, 4H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 171.76, 170.53, 147.73, 134.57, 133.83, 133.68, 133.22, 132.73, 129.96, 129.57, 129.09, 128.42, 128.38, 127.89, 127.81, 127.31, 127.09, 126.74 (2C), 124.21, 47.60, 42.17, 40.66, 32.82, 32.41, 16.06; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{OSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 469.1128, found 469.1112.

4-甲基-5-(间氯苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-甲酰哌啶基)噻唑 (**1f**): 收率 93%。黄色油状物; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.37 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.35~7.23 (m, 3H), 3.78 (d, $J=13.3$ Hz, 2H), 3.36~3.22 (m, 4H), 3.14~3.05 (m, 1H), 2.94~2.85 (m, 2H), 2.48~2.35 (m, 7H), 2.29 (d, $J=4.4$ Hz, 3H), 2.10 (d, $J=10.7$ Hz, 2H), 1.79 (qd, $J=12.5, 3.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 172.20, 163.89, 147.74, 134.48, 134.05, 129.86, 129.29, 129.04, 127.69, 127.25, 54.74 (2C), 46.84 (2C), 46.62 (2C), 46.07, 40.93, 32.35 (2C), 16.11; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClN}_4\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.1659, found 419.1667.

(4-(5-(3-氯苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)(4-硝基-1H-吡唑-3-基)甲酮 (**1g**): 收率 93%。褐色油状物; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.87 (s, 1H), 7.52~7.37 (m, 4H), 4.59 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 3.31 (tq, $J=10.9, 3.5$ Hz, 1H), 3.26~3.16 (m, 1H), 3.09~2.99 (m, 2H), 2.39 (d, $J=2.2$ Hz, 3H), 2.22~2.10

(m, 1H), 1.99 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 1.63 (dq, $J=41.0$, 12.2, 4.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 171.26, 160.03, 147.60, 141.50, 133.70, 133.51, 131.78, 131.15, 130.70, 128.56, 128.23, 127.67, 127.54, 45.86, 45.58, 40.84, 32.21, 31.56, 16.01; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 454.0700, found 454.0711.

(4-(5-(3-氯苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)-(4-甲基-2-(三氟甲基)噻唑-5-基)甲酮(**1h**): 收率 91%, 白色固体, m.p. 176~178 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.45~7.25 (m, 4H), 4.75 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J=22.8$, 10.6 Hz, 2H), 3.05 (t, $J=11.8$ Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.26 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.15 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 1.95~1.70 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 171.10, 167.72, 159.11, 147.66, 139.44 (q, $J=36.6$ Hz), 134.59, 133.62, 131.98, 129.94, 129.76, 129.06, 127.96, 127.28, 120.20 (q, $J=271.7$ Hz), 47.13, 41.99, 40.10, 32.21, 31.68, 19.08, 15.96; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{OS}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 508.0522, found 508.0502.

(4-(5-(3-氯苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)-(4-碘苯基)甲酮(**1i**): 收率 88%, 白色固体, m.p. 176~178 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.77~7.69 (m, 2H), 7.57~7.49 (m, 2H), 7.41~7.32 (m, 3H), 7.28 (dt, $J=6.9$, 1.8 Hz, 1H), 3.91 (dt, $J=12.7$, 3.8 Hz, 2H), 3.13~3.04 (m, 1H), 2.54~2.44 (m, 5H), 2.24 (dt, $J=13.4$, 2.3 Hz, 2H), 1.99~1.87 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 172.07, 146.67, 139.51, 134.75, 133.02, 130.09, 129.59, 129.49 (2C), 129.41, 129.06, 129.02 (2C), 128.32, 128.27, 127.27, 45.84 (2C), 39.21, 31.73 (2C), 15.55; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClIN}_2\text{OSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 544.9901, found 544.9922.

(4-氯苯基)-(4-(5-(3-氯苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮(**1j**): 收率 86%, 白色固体, m.p. 174~176 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.44~7.32 (m, 7H), 7.30 (dt, $J=7.2$, 1.7 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.36~2.87 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 1.80 (d, $J=30.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 171.50, 169.40, 147.81, 135.80, 134.60, 134.30, 133.84, 129.94, 129.58 (2C), 129.11, 128.80, 128.48 (2C), 127.89, 127.30, 47.54, 42.24, 40.58, 32.46, 29.69, 16.06; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 453.0571, found 453.0566.

((5-(3-氯苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-羰基)苯甲腈(**1k**): 收率 90%, 褐色固体, m.p. 184~186 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.66 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.38~7.07 (m, 4H), 4.84~4.62 (m,

1H), 3.69 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.46~3.30 (m, 1H), 3.07 (d, $J=17.3$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.23 (s, 2H); 1.97~1.64 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 172.21, 168.27, 146.41, 140.09, 134.73, 132.42 (2C), 130.10 (2C), 129.01, 128.41 (2C), 127.58, 127.23 (2C), 117.97, 113.49, 47.26, 41.92, 39.81, 32.68, 31.90, 15.39; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.1072, found 422.1088.

4-甲基-5-(3-氯苯基)-2-(对三氟甲基苯甲酰哌啶基)噻唑(**1l**): 收率 91%, 白色固体, m.p. 201~203 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.31 (q, $J=7.9$, 6.9 Hz, 3H), 7.23 (s, 1H), 4.86~4.63 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.00 (d, $J=37.0$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.19 (d, $J=35.3$ Hz, 2H), 1.78 (d, $J=58.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 145.87, 136.47, 134.80, 132.38, 131.04 (q, $J=32.4$ Hz), 130.27, 130.17 (2C), 129.13, 128.99, 128.57, 127.22, 126.58~126.41 (m, 2C), 123.90 (q, $J=3.8$ Hz, 2C), 123.56 (q, $J=272.5$ Hz), 47.42, 41.86, 39.67, 32.70, 31.89, 15.13; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{OSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 487.084, found 487.0829.

3.3 生物活性测试

3.3.1 目标化合物对粘虫的杀虫活性

采用浸渍法测定目标化合物对蚜虫的杀虫活性. 对于目标化合物用分析天平(0.0001 g)称取一定质量的原药, 用含 1%吐温-80 乳化剂的 DMF 溶解配制成 1%母液, 然后用蒸馏水稀释备用, 每个处理三个重复, 设空白对照, 阿维菌素作为对照药剂.

将适量玉米叶在配好的药液中充分浸润后自然阴干, 放入垫有滤纸的培养皿中, 接粘虫 3 龄中期幼虫 10 头/皿, 置于 24~27 °C 观察室内培养, 3 d 后调查结果. 以毛笔触动虫体, 无反应视为死虫, 并进行统计分析.

3.3.2 目标化合物对苜蓿蚜和朱砂叶螨的杀虫活性

采用浸渍法测定目标化合物对苜蓿蚜和朱砂叶螨的杀虫活性^[32]. 对于目标化合物用分析天平(0.0001 g)称取一定质量的原药, 用含 1%吐温-80 乳化剂的 DMF 溶解配制成 1%母液, 然后用蒸馏水稀释备用, 每个处理三个重复, 设空白对照, 阿维菌素作为对照药剂.

分别将接有朱砂叶螨和苜蓿蚜的蚕豆叶片于 Potter 喷雾塔下喷雾处理, 处理后朱砂叶螨置于 24~27 °C 观察室内培养, 苜蓿蚜置于 20~22 °C 观察室内培养, 48 h 后调查结果. 以毛笔触动虫体, 无反应视为死虫, 并进行统计分析.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **1a**~**1l** 的 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 HRMS 图谱. 这些材料可以免费

从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Huang, G.; Yang, J. -C.; Li, H.-C. *Agrochemicals* **2011**, 50, 79 (in Chinese).
(黄光, 杨吉春, 李慧超, 农药, **2011**, 50, 79.)
- [2] Yang, Z.-H.; Tian, H.; Zhang, L. *World Pestic.* **2017**, 39, 43 (in Chinese).
(杨子辉, 田昊, 张莉, 世界农药, **2017**, 39, 43.)
- [3] Tan, Y.; Zhang, B.-H. *J. Math. Med.* **2012**, 25, 89 (in Chinese).
(覃宇, 张宝徽, 数理医药学杂志, **2012**, 25, 89.)
- [4] Biller, S. A. *US 5739135*, **1998** [*Chem. Abstr.* **1998**, 128, 282780].
- [5] Guedat, P. *US 20070054939*, **2007** [*Chem. Abstr.* **2007**, 142, 93809].
- [6] Li, Y. *CN 106588911*, **2017** [*Chem. Abstr.* **2017**, 166, 515724].
- [7] Fan, Z. J. *CN 104650060*, **2015** [*Chem. Abstr.* **2015**, 163, 65937].
- [8] Gu, L.-L.; Bai, Y.-L. *Mod. Agrochem.* **2017**, 16, 42 (in Chinese).
(顾林玲, 柏亚罗, 现代农药, **2017**, 16, 42.)
- [9] He, X.-L. *World Pestic.* **2015**, 37, 57 (in Chinese).
(何秀玲, 世界农药, **2015**, 37, 57.)
- [10] Cederbaum, F. *WO 2014118142*, **2014** [*Chem. Abstr.* **2014**, 161, 320959].
- [11] Lamberth, C. *WO 2014154530*, **2014** [*Chem. Abstr.* **2014**, 161, 640429].
- [12] Tomoki, T. *US 20130296272*, **2013** [*Chem. Abstr.* **2012**, 156, 337332].
- [13] Gregory, V. *WO 2009055514*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2009**, 150, 578441].
- [14] Stefan, H. *US 20160198713*, **2016** [*Chem. Abstr.* **2016**, 162, 400022].
- [15] Pierre, C. *US 20110312999*, **2011** [*Chem. Abstr.* **2011**, 155, 615369].
- [16] Hanagan, M. A. *WO 2009094407*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2009**, 151, 234956].
- [17] Kamireddy, B. *WO 2009094445*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2009**, 151, 173451].
- [18] Pasteris, R. J. *WO 2008013925*, **2008** [*Chem. Abstr.* **2008**, 148, 185163].
- [19] Yi, A.-Q.; Xue, S.-J.; Fang, Z.-K. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 454 (in Chinese).
(尹安琴, 薛思佳, 方治坤, 有机化学, **2009**, 29, 454.)
- [20] Hong, Y.; Dai, H.; Ye, Y.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 3006 (in Chinese).
(洪宇, 戴红, 叶林玉, 有机化学, **2017**, 37, 3006.)
- [21] Gao, H.; Zheng, X.; Zhu, P. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 684 (in Chinese).
(高慧, 郑喜, 朱萍, 有机化学, **2018**, 38, 684.)
- [22] Zhang, Z.-H.; Chen, Y.; Cai, B.-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 2377 (in Chinese).
(张志华, 陈羽, 柴宝山, 有机化学, **2017**, 37, 2377.)
- [23] Cao, L.; Sun, J.-W.; Liu, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 3031 (in Chinese).
(曹蕾, 孙景伟, 刘强, 有机化学, **2017**, 37, 3031.)
- [24] Ma, H.-L.; Yan, X.-J.; Xiao, Y.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 158 (in Chinese).
(麻红利, 闫晓静, 肖玉梅, 有机化学, **2016**, 36, 158.)
- [25] Sun, N.; Wang, X.; Ding, Z.-B. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 2489 (in Chinese).
(孙楠, 王欣, 丁志彬, 有机化学, **2016**, 36, 2489.)
- [26] Li, R.; Nakashima, T.; Galangau, O. *Chem. Asian J.* **2015**, 10, 1725.
- [27] Khillare, L. D.; Pratap, U. R.; Bhosle, M. R. *Chem. Intermed.* **2017**, 12, 1.
- [28] Tong, D.; Duan, H.; Wang, J. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2014**, 30, 4.
- [29] Hantzsch, A.; Weber, J. H. *Chem. Ber.* **1887**, 20, 3118.
- [30] Parsons P. J.; Johnathan. B.; Waters A. J. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 985.
- [31] Srivatsavati, Jagapathi, R.; Pothukuchi, S.; Rani, S.-S. *WO 2012143933*, **2012** [*Chem. Abstr.* **2012**, 167, 481902].
- [32] Dai, H.; Ye, L. Y.; Zhuang, H. Y.; Dai, B. J.; Fang, Y.; Shi, Y. J. *Molecules* **2015**, 20, 21870.

(Cheng, F.)