新型 *N*-取代苯基-2-吡唑基烟酰胺类化合物的合成及其生物活性

尚俊峰 刘巧霞 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 基于含吡啶基吡唑的邻甲酰氨基苯甲酰胺类农药分子结构, 采用“酰基移位”的策略, 以 2-氯-3-氰基吡啶和 4-溴吡唑或 3,5-二甲基吡唑为起始原料, 简便合成了 14 个结构新颖的 *N*-取代苯基-2-吡唑基烟酰胺类目标化合物. 通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 HRMS 对新化合物进行了结构表征. 初步生物活性测试结果表明, 目标化合物在 200 mg/L 浓度下大多具有明显的杀虫活性, 其中 *N*-[4-氯-2-(乙氨基甲酰基)-6-甲基苯基]-2-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)烟酰胺(**II**)对东方粘虫(*Mythimna separata* Walker)具有 70% 的致死率; 部分化合物在 50 mg/L 浓度下对苹果轮纹病菌(*Physalospora piricola*)和番茄早疫病菌(*Alternaria solani* Sorauer)表现出较好的杀菌活性, 其中 2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-[2-(环丙氨基甲酰基)-4-碘-6-甲基苯基]烟酰胺(**If**)和 2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-[4-氯-2-(乙氨基甲酰基)-6-甲基苯基]烟酰胺(**Ih**)对苹果轮纹病菌的抑制率分别达到 62.9% 和 54.3%, 2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-[4-氯-2-(正丙氨基甲酰基)苯基]烟酰胺(**Id**)对番茄早疫病菌具有 54.5% 的抑制率. 研究结果为今后新型 2-吡唑基烟酰胺类衍生物的深入研究提供了重要参考信息.

关键词 2-吡唑基烟酰胺; 合成; 杀虫活性; 杀菌活性

Synthesis and Biological Activities of Novel *N*-Substitutedphenyl-2-pyrazolynicotinamides

Shang, Junfeng Liu, Qiaoxia Wang, Baolei* Li, Zhengming*

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

Abstract Based on the agrochemical structure of anthranilic diamides, fourteen novel *N*-substitutedphenyl-2-pyrazolynicotinamides were conveniently synthesized with 2-chloro-3-cyanopyridine and 4-bromopyrazole or 3,5-dimethylpyrazole as starting materials, via an “acyl transposing” design strategy. Their structures were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR and HRMS. The preliminary bioassay tests indicated that most of these compounds exhibited obvious insecticidal activity at the test concentration of 200 mg/L, among which *N*-(4-chloro-2-(ethylcarbamoyl)-6-methylphenyl)-2-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)nicotinamide (**II**) possessed a 70% mortality rate against *Mythimna separata* Walker; some of the compounds displayed favorable fungicidal activities at 50 mg/L towards *Physalospora piricola* and *Alternaria solani* Sorauer, especially 2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2-(cyclopropylcarbamoyl)-4-iodo-6-methylphenyl)nicotinamide (**If**) and 2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(4-chloro-2-(ethylcarbamoyl)-6-methylphenyl)nicotinamide (**Ih**) against *Physalospora piricola*, and 2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(4-chloro-2-(propylcarbamoyl)phenyl)nicotinamide (**Id**) against *Alternaria solani* Sorauer had growth inhibitory rates of 62.9%, 54.3% and 54.5%, respectively. These research results provide important reference for the further study of novel 2-pyrazolynicotinamide derivatives.

Keywords 2-pyrazolynicotinamides; synthesis; insecticidal activity; fungicidal activity

在农药研究中, 现有农药对生态环境的污染以及病虫害对农药的抗药性促使研究工作者们致力于性能优良新农药分子的不断探索和研发. 新型的鱼尼丁受体

类杀虫剂自问世以来, 受到了科研工作者的持续关注. 其独特的作用机制与传统农药无交互抗性, 高效、低毒等优点使其成为目前研究的热点之一^[1,2]. 现已开发成

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

Received October 19, 2018; revised December 3, 2018; published online January 18, 2019.

Project supported by the National Key Research and Development Program of China (Nos. 2017YFD0200505, 2018YFD0200100), the National Natural Science Foundation of China (No. 21772103) and the Natural Science Foundation of Tianjin City (No. 17JCYBJC19900).

国家重点研发计划(Nos. 2017YFD0200505, 2018YFD0200100)、国家自然科学基金(No. 21772103)和天津市自然科学基金(No. 17JCYBJC19900)资助项目.

功的鱼尼丁受体类杀虫剂主要有邻苯二甲酰胺类和邻甲酰氨基苯甲酰胺两类, 其代表性的商品为氟虫酰胺^[3]和氯虫酰胺^[4], 结构式如图 1 所示. 然而这些杀虫剂也存在结构相对复杂, 合成原料不易得, 制造成本较高等缺点, 尤其是后者——含有吡啶基吡唑部分的邻甲酰氨基苯甲酰胺类分子结构, 仅其杂环中间体合成往往需要 5~6 步才能实现^[5,6]. 鉴于杂环化合物广泛的生物活性和在农药研发中举足轻重的地位^[7~9], 特别是我们前期已发现诸多 *N*-吡啶基吡唑衍生物, 不仅具有高效杀虫活性^[10~12], 而且还具有优良的杀植物真菌活性^[13,14]. 本文试图从保留此类基本活性骨架的基础上, 设计合成系列结构新颖、简便易得的化合物, 具体采用如图 2 所示“酰基移位”的策略, 即将羧基由吡唑环转移到吡啶环上, 通过简便价廉的合成方式得到新的 2-吡啶基烟酸中间体, 进而合成系列新的酰胺类衍生物; 同时也参考氟虫酰胺以及其它农药活性结构具有多氟烷基芳环的特点^[15~17], 合成一些带有甲基或多氟烷基苯基的此类酰胺衍生物. 进而探索合成的新杂环化合物杀虫、杀菌生物活性, 分析构效关系, 以期为此类课题的深入研究提供参考和借鉴.

1 结果与讨论

1.1 化合物的合成

中间体 **4a~4b** 以及目标化合物 **Ia~Ij** 的合成路线

图式 1 中间体 **4a~4b** 和目标化合物 **Ia~Ij** 的合成路线

Scheme 1 Synthetic routes of the intermediates **4a~4b** and the target compounds **Ia~Ij**

图 1 商品化杀虫剂氟虫酰胺和氯虫酰胺的结构式
Figure 1 Structures of commercial insecticides of flubendiamide and chlorantranilprole

图 2 目标化合物 **Ia~In** 的设计
Figure 2 Design of the title compounds **Ia~In**

如 Scheme 1 所示, 以 2-氯-3-氰基吡啶(**1**)和 4-溴吡唑(**2a**)或 3,5-二甲基吡唑(**2b**)为起始原料, *N,N*-二甲基甲酰

胺(DMF)作溶剂, 碳酸钾作碱, 通过亲核取代反应制备得到 2-(取代吡唑-1-基)烟腈 **3a~3b**, 实验发现加入少量碘化钾能够大幅提高产率(可提高 40%左右). 吡唑基烟腈中间体 **3** 在氢氧化钠水溶液中水解, 再以盐酸酸化得到 2-(取代吡唑-1-基)烟酸 **4a~4b**. 中间体 **4a** 与草酰氯通过氯代反应制得酰氯 **5a**, 再与不同取代的苯胺在三乙胺作缚酸剂、二氯甲烷作溶剂的条件下进行酰胺化反应得到目标化合物 **Ia~Ij**.

目标化合物 **Ik~In** 的合成路线如 Scheme 2 所示, 中间体 **4b** 与 2-氨基-5-氯-3-甲基苯甲酸经甲磺酰氯/吡啶/乙腈体系作用, 得到吡唑连吡啶基苯并[d][1,3]噁嗪-4-酮中间体 **7**, 进而通过小分子脂肪胺的亲核取代开环生成相应目标化合物 **Ik~In**. 化合物 **Ia~In** 的结构均经过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 HRMS 进行确证.

1.2 化合物的波谱分析

目标化合物 **Ik~In** 的 ^1H NMR 中典型的吡唑氢为明显的 s 峰, 化学位移一般在 δ 6.05 左右. 目标化合物 **Ia~Ij** 的 ^1H NMR 中典型的吡唑氢为两个明显的 s 峰, 化学位移一般在 δ 8.70 和 7.83 左右. 此外, 该系列化合物 **Ia~In** 吡啶环上的氢由于相互偶合大多表现出典型

的 dd 峰. 除 **Ii** 和 **Ij** 外, 化合物 **Ia~In** 的两个活泼氢(CONH)的化学位移一般在 δ 10.00~10.08 和 8.25~8.41 处. 化合物 **Ia~In** 的 ^{13}C NMR 除 **Ii** 和 **Ij** 外具有两个典型羰基碳(C=O), 化学位移一般在 δ 165.5~167.8 和 164.7 左右, 然而 **Ii** 和 **Ij** 结构中仅有一个羰基(C=O), 对照其它两个羰基空间相互影响的情况, 其碳可能由于受到相对较弱的去屏蔽效应, 化学位移分别位于较高场处, 即 δ 149.6 (**Ii**)和 150.1 (**Ij**).

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 **Ia~In** 对东方粘虫及 5 种供试植物病菌的生物活性. 结果表明在 200 mg/L 测试浓度下, 该系列大多数化合物表现出一定的杀虫活性, 其中化合物 **II** 对东方粘虫的杀虫活性为 70%. 由构效关系分析可知, R^1 、 R^2 及 X 一定时, 吡唑环为双甲基取代的化合物杀虫活性优于 Br 为取代基的化合物(**In**>**Ie**; **II**>**Ih**); R^2 和 X 一定时, R^1 为小位阻取代基的化合物活性优于 R^1 为大位阻取代基的化合物(**Ia**>**Ih**; **Ib**=**Ic**=**Ie**=0). 值得关注的是, 苯环带有简单氟烷基的化合物 **Ij** [3,5-(CF_3) $_2$]也表现出显著的杀虫活性. 而在 50 mg/L 测试浓度下, 该系列化合物 **Ia~In** 除 **Ii** (25.7%)外, 对

图式 2 目标化合物 **Ik~In** 的合成路线

Scheme 2 Synthetic route of the target compounds **Ik~In**

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(致死率/%，200 mg/L)		离体杀菌活性(抑制率/%，50 mg/L)			
	东方粘虫	黄瓜枯萎病菌	苹果轮纹病菌	花生褐斑病菌	小麦赤霉病菌	番茄早疫病菌
Ia	45	26.1	51.4	25.0	12.5	50.0
Ib	0	21.7	45.7	25.0	18.8	31.8
Ic	0	26.1	48.6	31.3	15.6	40.9
Id	25	21.7	40.0	31.3	14.1	54.5
Ie	0	17.4	40.0	31.3	12.5	27.3
If	10	13.0	62.9	25.0	12.5	36.4
Ig	55	17.4	48.6	18.8	15.6	40.9
Ih	20	13.0	54.3	31.3	15.6	45.5
Ii	10	47.8	25.7	31.3	15.6	40.9
Ij	55	30.4	45.7	25.0	12.5	45.5
Ik	40	21.7	48.6	25.0	14.1	36.4
Il	70	17.4	45.7	12.5	15.6	50.0
Im	0	21.7	45.7	18.8	18.8	31.8
In	45	21.7	48.6	31.3	17.2	36.4
氯虫酰胺	100	nt ^a	nt	nt	nt	nt
百菌清	nt	84.0	63.6	88.5	73.1	58.8

^a nt = not tested.

苹果轮纹病菌的杀菌活性都很好, 在 40.0%~62.9%之间, 其中 **If** 和 **Ih** 分别达到 62.9%和 54.3%, 与对照药百菌清(63.6%)活性接近; 化合物 **Ia**、**Ic**、**Id**、**Ig**、**Ih**、**Ii**、**Ij** 和 **II** 对番茄早疫病菌的抑制率在 40.9%~50%之间, 略低于对照药百菌清(58.8%)的杀菌效果。另外, 该系列化合物整体对黄瓜枯萎、花生褐斑和小麦赤霉三种病菌都表现出较差的抑制活性。

2 结论

基于含吡啶基吡唑的邻甲酰氨基苯甲酰胺类农药分子结构, 采用“酰基移位”的策略, 通过简便价廉的合成方式得到新的 2-吡唑基烟酸中间体, 进而制备了 14 个结构新颖的 *N*-取代苯基-2-吡唑基烟酰胺类目标化合物。通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 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杀菌活性测试。结果表明, 在 200 mg/L 浓度下, 目标化合物大多具有明显的杀粘虫活性。在 50 mg/L 测试浓度下, 部分化合物对苹果轮纹病菌和番茄早疫病菌表现出较好的杀菌活性。这些研究结果为今后新型 2-吡唑基烟酰胺类衍生物的深入研究提供了重要参考信息。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点测定用 X-4 数字显示显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司), 温度计未校正; 核磁共振波谱测定用 BRUKER AVANCE-400 MHz 型核磁共振仪(BRUKER 公司), DMSO- d_6 为溶剂, TMS 为内标; 高分辨质谱测定用 Varion 7.0T FTICR-MS, ESI-FTICR 型质谱仪(美国 IONSPEC 公司); 柱层析硅胶为 H 型(200~300 目)。所用试剂均为国产分析纯, 使用前未经处理。中间体 **6a**~**6h** 按照文献[18]方法合成。

3.2 实验方法

3.2.1 中间体 **3** 的合成

在 250 mL 的圆底烧瓶中加入 4-溴吡唑(0.1 mol)或 3,5-二甲基吡唑(0.1 mol)和 2-氯-3-氰基吡啶(0.15 mol, 20.8 g), 再加入 80 mL DMF 作溶剂, 搅拌下加入碳酸钾(0.2 mol, 27.6 g)、碘化钾(0.15 g)。将反应混合物加热回流 7 h, 冷却, 旋蒸除去大部分 DMF, 得棕黑色油状粘稠物, 加入 150 mL 二氯甲烷分散后用水洗涤 2~3 次, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压脱除溶剂后得到的残余物, 用乙酸乙酯-石油醚重结晶得到 **3a** 或经石油醚-乙酸乙酯(*V*:*V*=8:1)柱层析得 **3b**。

2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)烟腈(**3a**): 棕黄色固体, 产率 75%, m.p. 160~162 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)

δ : 8.83 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 8.77 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.53 (dd, *J*=8.0, 1.0 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.12 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 7.62 (dd, *J*=8.0, 4.8 Hz, 1H, Pyridyl-H); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrN}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 248.9776, found 248.9776。

2-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)烟腈(**3b**): 白色固体, 产率 53%。m.p. 122~124 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.76 (dd, *J*=4.8, 2.0 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.50 (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.59 (dd, *J*=7.6, 4.8 Hz, 1H, Pyridyl-H), 6.21 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 2.46 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.22 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 199.0984, found 199.0982。

3.2.2 中间体 **4** 的合成

在 250 mL 的圆底烧瓶中加入烟腈中间体 **3** (48.2 mmol)、氢氧化钠(60 mmol, 2.4 g)和 90 mL 水。将反应混合物于 80~90 °C 搅拌反应 5 h, 此时固体完全溶解, 待其冷却至室温后, 用乙酸乙酯萃取一次分出水层, 用浓盐酸酸化至 pH 1~2, 抽滤析出的固体, 水洗, 干燥, 得中间体 **4**。

2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)烟酸(**4a**): 土黄色固体, 产率 85%。m.p. 204~206 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.33 (s, 1H, COOH), 8.69 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 8.57~8.63 (m, 1H, Pyridyl-H), 8.10~8.16 (m, 1H, Pyridyl-H), 7.91 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 7.54 (dd, *J*=7.6, 4.8 Hz, 1H, Pyridyl-H); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrN}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 267.9722, found 267.9719。

2-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)烟酸(**4b**): 淡黄色晶体, 产率 82%。m.p. 158~160 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.11 (s, 1H, COOH), 8.61 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.15 (dd, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.52 (dd, *J*=7.6, 4.8 Hz, 1H, Pyridyl-H), 6.07 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 2.35 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.13 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 218.0930, found 218.0927。

3.2.3 中间体 **5a** 的合成

在 100 mL 的圆底烧瓶中加入中间体 **4a** (1.5 mmol)、20 mL 干燥二氯甲烷及草酰氯(3 mmol)。混合物搅拌 5 min 后, 再加入 3 滴 DMF, 进而继续于室温下搅拌反应 4 h。减压脱除溶剂及过量的草酰氯, 得酰氯 **5a** 的粗产品(棕色固体), 直接用于下步反应。

3.2.4 目标化合物 **Ia**~**Ij** 的合成

中间体 **6a**~**6h** 或 2-甲基-4-(2-七氟丙基)苯胺或 3,5-二(三氟甲基)苯胺(1.5 mmol)和三乙胺(1.5 mmol)溶解于 30 mL 干燥二氯甲烷中, 冰浴搅拌下向其中滴加酰氯粗

品(**5a**)溶解于 7 mL 干燥二氯甲烷的溶液. 滴加完毕后, 先在冰浴下继续搅拌 30 min, 自然升至室温再继续搅拌 4 h, 进而进行如下处理: 有固体生成的直接抽滤, 用二氯甲烷(10 mL $\times$ 3)洗涤即得目标化合物(此处理方法得到的化合物有 **1a**、**1b**、**1e**、**1f**、**1g** 和 **1h**); 无固体析出的则依次用稀盐酸溶液、饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤, 再用无水硫酸钠干燥, 脱溶, 残余物经柱层析纯化得目标化合物(用此处理方法得到的化合物有 **1c**、**1d**、**1i** 和 **1j**).

2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(4-氯-2-甲基-6-(甲氨基甲酰基)苯基)烟酰胺(**1a**): 白色固体, 产率 81%, m.p. 265~266 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.08 (s, 1H, CONH), 8.69 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 8.60 (d, $J=4.4$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.31 (d, $J=4.4$ Hz, 1H, CONH), 8.14 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.83 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 7.61 (dd, $J=7.6$, 4.8 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.48 (s, 1H, Ph-H), 7.36 (s, 1H, Ph-H), 2.71 (d, $J=4.4$ Hz, 3H, NH-CH₃), 2.32 (s, 3H, Ph-CH₃); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 167.1 (C=O), 164.9 (C=O), 149.6, 147.1, 142.3, 139.6, 139.4, 136.2, 133.1, 131.5, 130.8, 129.7, 125.8, 125.6, 123.2, 96.1, 26.7, 18.3; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₄BrClN₅O₂ [M-H]⁻ 446.0019, found 446.0025.

2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(4-氯-2-(异丙氨基甲酰基)-6-甲基苯基)烟酰胺(**1b**): 白色固体, 产率 86%, m.p. >280 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.04 (s, 1H, CONH), 8.68 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 8.59 (dd, $J=4.8$, 1.6 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.25 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, CONH), 8.15 (dd, $J=7.6$, 0.8 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.83 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 7.61 (dd, $J=7.6$, 4.8 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.47 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Ph-H), 7.32 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, Ph-H), 3.90~4.05 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.32 (s, 3H, Ph-CH₃), 1.10 (d, $J=6.4$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 165.8 (C=O), 164.7 (C=O), 149.4, 147.1, 142.2, 139.5, 139.2, 136.4, 133.0, 131.4, 130.6, 129.5, 125.9, 125.7, 123.3, 95.9, 41.4, 22.6, 18.3; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₈BrClN₅O₂ [M-H]⁻ 474.0332, found 474.0335.

2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2-(叔丁氨基甲酰基)-4-氯-6-甲基苯基)烟酰胺(**1c**): 白色固体, 产率 83%, m.p. 249~251 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.00 (s, 1H, CONH), 8.68 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 8.59 (dd, $J=4.8$, 1.6 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.14 (dd, $J=7.6$, 2.0 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.91 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 7.83 (s, 1H, CONH), 7.60 (dd, $J=7.6$, 4.8 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.44 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Ph-H), 7.28 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, Ph-H), 2.32 (s, 3H, Ph-CH₃), 1.32 (s, 9H, C(CH₃)₃); ^{13}C NMR (101

MHz, DMSO- d_6) δ : 166.5 (C=O), 164.7 (C=O), 149.4, 147.2, 142.2, 139.3, 139.1, 137.6, 132.7, 131.0, 130.5, 129.5, 126.1, 125.8, 123.2, 95.9, 51.2, 28.9, 18.3; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₀BrClN₅O₂ [M-H]⁻ 488.0489, found 488.0490.

2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(4-氯-2-(正丙氨基甲酰基)苯基)烟酰胺(**1d**): 白色固体, 产率 88%, m.p. 203~205 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.60 (s, 1H, CONH), 8.83 (t, $J=5.2$ Hz, 1H, CONH), 8.76 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 8.65 (dd, $J=4.8$, 1.6 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.44 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, Ph-H), 8.19 (dd, $J=7.6$, 1.6 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.80 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Ph-H), 7.78 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 7.58~7.63 (m, 2H, Ph-H, Pyridyl-H), 3.11 (dd, $J=12.8$, 6.4 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.43~1.52 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 0.85 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH₂CH₂CH₃); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 167.0 (C=O), 164.6 (C=O), 150.2, 146.8, 142.8, 139.6, 138.0, 132.0, 129.7, 128.2, 127.4, 124.9, 123.6, 123.5, 123.1, 96.2, 41.6, 22.4, 11.9; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₆BrClN₅O₂ [M-H]⁻ 460.0176, found 460.0175.

2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2-(正丁氨基甲酰基)-4-氯-6-甲基苯基)烟酰胺(**1e**): 白色固体, 产率 89%, m.p. 267~268 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.06 (s, 1H, CONH), 8.69 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 8.59 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, CONH), 8.38 (t, $J=5.2$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.13 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.82 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 7.61 (dd, $J=7.6$, 5.2 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.48 (s, 1H, Ph-H), 7.33 (s, 1H, Ph-H), 3.17 (dd, $J=12.8$, 6.8 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃), 1.40~1.48 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.20~1.35 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.83 (t, $J=7.2$ Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 166.6 (C=O), 164.8 (C=O), 149.4, 147.1, 142.3, 139.6, 139.4, 136.4, 133.0, 131.5, 130.7, 129.5, 125.8, 125.6, 95.9, 59.3, 31.4, 20.0, 18.4, 14.2; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₀BrClN₅O₂ [M-H]⁻ 488.0489, found 488.0490.

2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2-(环丙氨基甲酰基)-4-碘-6-甲基苯基)烟酰胺(**1f**): 白色固体, 产率 83%, m.p. >280 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.03 (s, 1H, CONH), 8.69 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 8.60 (dd, $J=4.4$, 1.2 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.41 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, CONH), 8.17 (dd, $J=7.6$, 1.6 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.83 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 7.76 (s, 1H, Ph-H), 7.62 (dd, $J=7.6$, 4.8 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.57 (s, 1H, Ph-H), 2.68~2.78 (m, 1H, CH(CH₂)₂), 2.27 (s, 3H, Ph-CH₃), 0.61~0.68 (m, 2H,

CH(CH₂)₂), 0.49~0.56 (m, 2H, CH(CH₂)₂); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 167.8 (C=O), 164.7 (C=O), 149.4, 147.0, 142.3, 140.3, 139.6, 139.3, 136.5, 134.3, 133.8, 129.5, 125.7, 123.2, 95.9, 91.9, 46.0, 23.3, 18.0, 6.1; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₆BrIN₅O₂ [M - H]⁻ 563.9532, found 563.9532.

2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(4-溴-2-(异丙氨基甲酰基)-6-甲基苯基)烟酰胺(**Ig**): 白色固体, 产率 90%, m.p. >280 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.03 (s, 1H, CONH), 8.68 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 8.59 (d, *J*=3.6 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, CONH), 8.14 (d, *J*=7.2, 1H, Pyridyl-H), 7.83 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 7.57~7.64 (m, 2H, Pyridyl-H, Ph-H), 7.43 (s, 1H, Ph-H), 3.90~4.05 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.31 (s, 3H, Ph-CH₃), 1.09 (d, *J*=6.4 Hz, 6H, CH(CH₃)₂); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 165.7 (C=O), 164.7 (C=O), 149.4, 147.1, 142.2, 140.3, 139.5, 139.4, 136.8, 134.3, 133.4, 129.5, 128.7, 125.6, 123.3, 118.9, 95.9, 41.3, 22.6, 18.1; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₈Br₂N₅O₂ [M - H]⁻ 519.9807, found 519.9809.

2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(4-氯-2-(乙氨基甲酰基)-6-甲基苯基)烟酰胺(**Ih**): 白色固体, 产率 85%, m.p. 274~275 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.07 (s, 1H, CONH), 8.69 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 8.60 (d, *J*=4.8 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.38 (t, *J*=5.4 Hz, 1H, CONH), 8.15 (dd, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.83 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 7.62 (dd, *J*=7.6, 4.8 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.48 (d, *J*=1.6 Hz, 1H, Ph-H), 7.34 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, Ph-H), 3.10~3.24 (m, 2H, NHCH₂CH₃), 2.32 (s, 3H, Ph-CH₃), 1.06 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, NHCH₂CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 166.5 (C=O), 164.8 (C=O), 149.4, 147.1, 142.2, 139.5, 139.3, 136.3, 132.9, 131.5, 130.7, 129.5, 125.8, 125.7, 123.3, 95.9, 34.5, 18.4, 15.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₆BrClN₅O₂ [M - H]⁻ 460.0176, found 460.0183.

2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2-甲基-4-(2-七氟丙基)苯基)烟酰胺(**Ii**): 白色固体, 产率 86%, m.p. 191~192 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.01 (s, 1H, CONH), 8.75 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 8.63 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.16 (dd, *J*=7.6, 1.6 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.93 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 7.91 (s, 1H, Ph-H), 7.59 (dd, *J*=7.6, 4.8 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.48~7.56 (m, 2H, Ph-H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 166.5 (C=O), 149.6, 147.0, 142.6, 139.8, 133.1, 129.6, 127.6, 127.5, 125.8, 125.1, 123.6 (d, *J*=10.1 Hz, CF(CF₃)₂), 123.2, 121.7, 121.5, 120.6 (q, *J*=292.9 Hz, CF₃), 96.1, 18.2; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₁BrF₇N₄O [M - H]⁻ 523.0004, found

523.0003.

N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)烟酰胺(**Ij**): 白色固体, 产率 90%, m.p. 217~218 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.09 (s, 1H, CONH), 8.78 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 8.66 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.25 (s, 2H, Ph-H), 8.20 (dd, *J*=7.6, 2.0 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.83 (d, *J*=0.4 Hz, 1H, Ph-H), 7.81 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 7.60 (dd, *J*=7.6, 4.8 Hz, 1H, Pyridyl-H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 165.9 (C=O), 150.1, 146.9, 142.9, 141.4, 139.8, 131.3 (q, *J*=30.3 Hz, Ph-C(CF₃)₂), 129.6, 124.2, 123.6 (q, *J*=273.7 Hz, CF₃), 123.2, 119.4, 116.9, 96.3; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₈BrF₆N₄O [M - H]⁻ 476.9786, found 476.9790.

3.2.5 中间体 7 的合成

仿照文献[19]方法, 在 250 mL 圆底烧瓶中将甲磺酰氯(11.04 mmol, 1.9 g)溶于 15 mL 乙腈中, 将反应体系降到 -5 °C, 向其中滴加中间体 **4b** (7.36 mmol, 1.6 g)和吡啶(14.72 mmol, 1.164 g)溶于乙腈(15 mL)的溶液. 滴毕, 在此温度下搅拌反应 15 min, 然后将 2-氨基-5-氯-3-甲基苯甲酸(7.36 mmol, 1.367 g)和吡啶(22.08 mmol, 1.745 g)溶于乙腈(15 mL)的溶液滴加到上述反应体系中, 继续搅拌 15 min, 再滴入甲磺酰氯(14.72 mmol, 2.531 g)与 15 mL 乙腈的混合液. 滴加完毕后, 体系先于 -5 °C 反应 30 min, 进而升至室温反应 5 h. 向体系中加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 脱溶, 残余物经石油醚-乙酸乙酯(*V*:*V*=6:1)柱层析纯化, 得白色固体, 产率 49%, m.p. 146~148 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.74 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.40 (dd, *J*=7.6, 1.6 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.92 (s, 1H, Ph-H), 7.90 (s, 1H, Ph-H), 7.65 (dd, *J*=8.0, 4.8 Hz, 1H, Pyridyl-H), 6.10 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 2.46 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.40 (s, 3H, Ph-CH₃), 1.85 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃).

3.2.6 目标化合物 **Ik**~**In** 的合成

向中间体 **7** (1 mmol)和 20 mL 乙腈混合得到的悬浮液中, 加入相应的脂肪胺(4 mmol), 室温搅拌 2 h 后抽滤, 固体经石油醚-乙酸乙酯(*V*:*V*=5:1)混合液洗涤即得目标化合物 **Ik**~**In**.

N-(4-氯-2-甲基-6-(甲氨基甲酰基)苯基)-2-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)烟酰胺(**Ik**): 白色固体, 产率 94%. m.p. 281~282 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.04 (s, 1H, CONH), 8.60 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.31 (d, *J*=4.4 Hz, 1H, CONH), 8.16 (dd, *J*=7.6, 2.0 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.58 (dd, *J*=7.6, 4.8 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.46 (d, *J*=2.4 Hz, 1H, Ph-H), 7.36 (d, *J*=2.4 Hz, 1H,

Ph-H), 6.05 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 2.72 (d, $J=4.8$ Hz, 3H, NHCH₃), 2.38 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.27 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.09 (s, 3H, Ph-CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 167.1 (C=O), 164.8 (C=O), 149.6, 149.2, 148.8, 140.9, 139.5, 139.0, 135.8, 133.1, 131.6, 130.7, 128.9, 125.8, 122.9, 108.1, 26.7, 18.3, 13.6, 12.9; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₉ClN₅O₂ [M-H]⁻ 396.1237, found 396.1239.

N-(4-氯-2-(乙氨基甲酰基)-6-甲基-苯基)-2-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)烟酰胺(II): 白色固体, 产率 94%, m.p. 284~285 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.98 (s, 1H, CONH), 8.60 (dd, $J=4.8, 2.0$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.37 (t, $J=5.4$ Hz, 1H, CONH), 8.15 (dd, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.58 (dd, $J=7.6, 4.8$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.46 (s, 1H, Ph-H), 7.34 (s, 1H, Ph-H), 6.05 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 3.17~3.24 (m, NHCH₂CH₃), 2.39 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.27 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.09 (s, 3H, Ph-CH₃), 1.07 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, NHCH₂CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 166.4 (C=O), 164.7 (C=O), 149.5, 149.2, 148.8, 140.9, 139.5, 138.9, 136.1, 133.1, 131.4, 130.6, 128.8, 125.7, 122.8, 108.0, 34.6, 18.2, 15.0, 13.6, 12.7; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₁ClN₅O₂ [M-H]⁻ 410.1384, found 410.1386.

N-(4-氯-2-甲基-6-(正丙氨基甲酰基)苯基)-2-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)烟酰胺(Im): 白色固体, 产率 96%, m.p. 256~267 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.94 (s, 1H, CONH), 8.59 (dd, $J=4.8, 2.0$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.37 (t, $J=5.6$ Hz, 1H, CONH), 8.14 (dd, $J=7.6, 2.0$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.57 (dd, $J=7.6, 4.8$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.45 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Ph-H), 7.33 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, Ph-H), 6.04 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 3.11~3.17 (m, 2H, NHCH₂CH₂CH₃), 2.38 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.26 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.09 (s, 3H, Ph-CH₃), 1.40~1.53 (m, 2H, NHCH₂CH₂CH₃), 0.85 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, NHCH₂CH₂CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 166.6 (C=O), 164.7 (C=O), 149.5, 149.2, 148.7, 140.9, 139.5, 139.0, 136.2, 133.1, 131.4, 130.6, 128.9, 125.7, 122.9, 108.0, 41.4, 22.8, 18.2, 13.7, 12.7, 11.9; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₃ClN₅O₂ [M-H]⁻ 424.1540, found 424.1542.

N-2-(正丁氨基甲酰基)-4-氯-6-甲基-苯基)-2-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)烟酰胺(In): 白色固体, 产率 96%, m.p. 241~242 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.95 (s, 1H, CONH), 8.60 (dd, $J=4.8, 1.6$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 8.35 (t, $J=5.4$ Hz, 1H, CONH), 8.14 (dd, $J=$

7.6, 1.6 Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.58 (dd, $J=7.6, 4.8$ Hz, 1H, Pyridyl-H), 7.45 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, Ph-H), 7.32 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Ph-H), 6.05 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 3.11~3.27 (m, 2H, NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 2.38 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.27 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.09 (s, 3H, Ph-CH₃), 1.40~1.48 (m, 2H, NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.21~1.34 (m, 2H, NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.82 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, NHCH₂CH₂CH₂CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 166.6 (C=O), 164.7 (C=O), 149.5, 149.2, 148.7, 140.9, 139.5, 138.9, 136.2, 133.1, 131.4, 130.6, 128.9, 125.7, 122.8, 108.0, 59.3, 31.4, 20.0, 18.2, 14.2, 13.7, 12.7; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₅ClN₅O₂ [M-H]⁻ 438.1697, found 438.1704.

3.2.7 目标化合物 Ia~In 的生物活性测试

杀虫活性参照文献[10]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], 在 50 mg/L 浓度下, 分别对黄瓜枯萎病菌 (*Fusarium omysporum*)、苹果轮纹病菌 (*Physalospora piricola*)、花生褐斑病菌 (*Cercospora arachidicola*)、番茄早疫病菌 (*Alternaria solani* Sorauer) 和小麦赤霉病菌 (*Gibberella sanbinetti*) 5 种常见病菌进行了测试.

致谢 感谢南开大学生物活性测试中心工作人员对化合物生物活性测试给予的帮助.

辅助材料(Supporting Information) 中间体 3, 4, 7 的核磁共振氢谱, 以及化合物 Ia~In 的核磁共振氢谱和碳谱以及高分辨质谱. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] Selby, T. P.; Lahm, G. P.; Senvenson, T. M. *Pest Manage. Sci.* **2017**, 73, 658.
- [2] Lahm, G. P.; Cordova, D.; Barry, J. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 4127.
- [3] Tohnishi, M.; Nakao, H.; Furuya, T.; Seo, A.; Kodama, H.; Tsubata, K.; Fujioka, S.; Kodama, H.; Hirooka, T.; Nishimatsu, T. *J. Pestic. Sci.* **2005**, 30, 354.
- [4] Chai, B.; Peng Y.; Li, H.; Zhang, H.; Liu, C. *Agrochemicals* **2009**, 48, 13 (in Chinese). (柴宝山, 彭永武, 李慧超, 张弘, 刘长令, 农药, **2009**, 48, 13.)
- [5] Lahm, G. P.; Selby, T. P.; Freudenberger, J. H.; Stevenson, T. M.; Myers, B. J.; Seburyamo, G.; Smith, B. K.; Flexner, L.; Clark, C. E.; Cordova, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4898.
- [6] Dong, W.; Xu, J.; Xiong, L.; Liu, X.; Li, Z. *Chin. J. Chem.* **2009**, 27, 579.
- [7] 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.)
- [8] Lamberth, C.; Dinges, J. In *Bioactive Heterocyclic Compound Classes—Agrochemicals*, Eds.: Lamberth, C.; Dinges, J., Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, pp. 3~20.

- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Wang, B.; Ma, Y.; Xiong, L.; Li, Z. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 815.
- [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] Yan, T.; Yu, S.; Liu, P.; Liu, Z.; Wang, B.; Xiong, L.; Li, Z. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 919.
- [15] Clark, D. A.; Lahm, G. P.; Smith, B. K.; Barry, J. D.; Clagg, D. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3163.
- [16] Cheng, L.; Zhang, R.-R.; Han, L.; Tan, C.-X.; Weng, J.-Q.; Xu, T.-M.; Liu, X.-H. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 2585.
- [17] Shi, J.-J.; Ren, G.-H.; Wu, N.-J.; Weng, J.-Q.; Xu, T.-M.; Liu, X.-H.; Tan, C.-X. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, *28*, 1727.
- [18] Dong, W.-L.; Liu, X.-H.; Xu, J.-Y.; Li, Z.-M. *J. Chem. Res.* **2008**, *9*, 530.
- [19] Wu, C.-C.; Wang, B.-L.; Liu, J.-B.; Wei, W.; Li, Y.-X.; Liu, Y.; Chen, M.-G.; Xiong, L.-X.; Yang, N.; Li, Z.-M. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, *28*, 1248.

(Lu, Y.)