含 1,3,4-噁二唑结构的新型吡唑肟醚类衍生物的合成及杀虫活性

王 杨^a 叶 浩^a 钱 程^a 姚 炜^a 李 宏^b 王 凯^a
 胡兰萍^{*,a} 李 玲^a 吴锦明^a 戴 红^{*,a}

(^a 南通大学化学化工学院 南通 226019)

(^b 南通丰田化工有限公司 南通 226005)

摘要 为了寻找具有较好生物活性的吡唑肟醚类衍生物, 基于唑啉酯的结构, 在吡唑环的 4-位引入 1,3,4-噁二唑结构, 设计合成了 15 个结构新颖的吡唑肟醚类化合物, 它们的结构通过 ¹H NMR、¹³C NMR、元素分析等手段得到表征. 生物测试研究表明, 部分目标化合物在 500 和 100 μg/mL 浓度下对粘虫(*Oriental armyworm*)或蚜虫(*Aphis medicaginis*)都有较好的杀虫效果, 其中 **10a**, **10e**, **10f** 和 **10j** 在 100 μg/mL 时对粘虫有 100% 的死亡率, **10g**, **10j** 和 **10i** 在 100 μg/mL 时对蚜虫有 100% 的杀虫活性. 另外, **10i** 在 500 μg/mL 浓度下对朱砂叶螨(*Tetranychus cinnabarinus*)也具有 100% 的杀灭效果.

关键词 1,3,4-噁二唑; 吡唑肟醚; 合成; 杀虫活性

Synthesis and Insecticidal Activities of Novel Pyrazole Oxime Ethers Carrying 1,3,4-Oxadiazole Unit

Wang, Yang^a Ye, Hao^a Qian, Cheng^a Yao, Wei^a Li, Hong^b Wang, Kai^a
 Hu, Lanping^{*,a} Li, Ling^a Wu, Jinming^a Dai, Hong^{*,a}

(^a College of Chemistry and Chemical Engineering, Nantong University, Nantong 226019)

(^b Nantong Fengtian Chemical Industry Co. Ltd, Nantong 226005)

Abstract In search of novel pyrazole oxime ether derivatives with potent bioactivities, fifteen new pyrazole oxime ethers were designed and synthesized by introducing 1,3,4-oxadiazole moiety into the C-4 position of pyrazole based on the structure of fenpyroximate. Their structures were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR and elemental analysis. Preliminary bioassay data showed that some title compounds possessed good insecticidal activities against *Oriental armyworm* or *Aphis medicaginis* at the concentration of 500 and 100 μg/mL. At 100 μg/mL, compounds **10a**, **10e**, **10f** and **10j** displayed 100% mortality rate against *Oriental armyworm*, and compounds **10g**, **10j** and **10i** showed insecticidal activity against *Aphis medicaginis* with 100%. In addition, compound **10i** had 100% mortality rate against *Tetranychus cinnabarinus* at 500 μg/mL.

Keywords 1,3,4-oxadiazole; pyrazole oxime ether; synthesis; insecticidal activity

1,3,4-噁二唑是含有两个氮原子、一个氧原子的五元芳香杂环化合物, 1,3,4-噁二唑类化合物具有优良的生物活性^[1~5], 在生物学领域有着广泛的应用, 如杀虫^[6]、杀菌^[7]、除草^[8]及抗肿瘤^[9]等活性. 最近, Wu 课题组^[10]开发的化合物 **A** 在浓度为 500 μg/mL 时对粘虫的防治效果为 100%; Zheng 等^[11]开发的化合物 **B** 在 125 mg/L 浓度下对粘虫有 100% 的死亡率; Shi 等^[12]研究发现化合物 **C** 在测试浓度为 1500 g/ha 时对繁缕的茎叶处理防除

效果达 80%(图 1). 另外, 吡唑肟也是一类具有多种生物活性的杂环单元, 因其具有广谱的杀虫、杀菌、抗病毒、抗癌等活性及其广阔的应用前景而倍受人们关注^[13~15]. 近年来, 一些新颖结构的吡唑肟化合物被陆续研发出来, 日本 Nihon Nohyaku 公司研发出的杀螨剂唑啉酯 (Fenpyroximate) 对螨虫显示出优异的防效^[16]; Zou 课题组^[17]开发的化合物 **D** 在浓度为 100 μg/mL 时, 对螨虫和蚜虫的防效分别为 100% 和 95%; Shi 课题组^[18]合成的化

* Corresponding authors. E-mail: hlp@ntu.edu.cn; daihong_2015@aliyun.com

Received August 4, 2019; revised August 26, 2019; published online September 5, 2019.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21372135), the Science and Technology Project Fund of Nantong City (No. MS12017022-4, MS12019060), and the Science and Technology Innovation Foundation for the College Students of Jiangsu Province (No. 201810304016Z). 国家自然科学基金(No. 21372135)、南通市科技计划(No. MS12017022-4, MS12019060)和江苏省大学生创新训练计划(No. 201810304016Z)资助项目.

合物 **E** 同时有杀虫和杀菌活性, 在浓度为 500 $\mu\text{g/mL}$ 时对蚜虫和蚜虫有 100% 的防效, 在浓度为 200 $\mu\text{g/mL}$ 时对黄瓜霜霉病菌有 100% 抑菌率; Dai 等^[19]研发的化合物 **F** 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对蚜虫、粘虫都有很高的杀虫活性; Ling 等^[20]研发的化合物 **G** 对人结肠癌细胞 HCT-116 和人胃癌细胞 SGC-7901 呈现出抗肿瘤活性, 其 IC_{50} 值分别为 8.12 和 9.41 $\mu\text{mol/L}$ (图 1). 因此, 本课题组在商品化杀螨剂唑啉酮酯和前期工作^[21~23]的基础上, 将取代的 1,3,4-噁二唑片段通过亚甲基桥引入吡唑啉骨架, 设计合成了一类新颖的吡唑啉醚类化合物(图 2), 同时测定其对蚜虫、粘虫和蚜虫的活性, 希望发现具有更高活性的杀虫先导化合物. 具体合成路线见 Scheme 1.

1 结果与讨论

1.1 目标产物的合成

在制备目标产物 **10** 时, 以 **10b** 为例, 研究了不同的缚酸剂如三乙胺、碳酸钠、碳酸钾和氢氧化钾, 不同的溶剂如丙酮、氯仿、甲醇、乙腈及 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)对 **10b** 单步收率的影响(表 1). 试验过程中发现,

以碳酸钾作为缚酸剂, 乙腈为溶剂, 加热回流条件下反应转化率相对较好, 化合物 **10b** 收率为 46%. 因此, 最终确定通过该方法来制备目标产物 **10**.

1.2 目标产物的核磁数据分析

所合成的目标产物结构均通过核磁共振氢谱、碳谱和元素分析确定. 以化合物 **10h** 为例进行剖析. 从 **10h** 的 ^1H NMR 数据可以看出, 吡唑啉环上 $\text{CH}=\text{N}$ 氢的化学位移在 δ 7.83, 与 1,3,4-噁二唑环相连的苯环上的四个氢分别在 δ 7.96 和 7.39 以双重峰出现, 与氧原子相连的苯环上的五个氢分别在 δ 6.88~7.33 以多重峰出现, 与氧原子相连的亚甲基的两个氢在 δ 5.04 以单峰出现, 吡唑啉环 1-位甲基的三个氢在 δ 3.61 处以单峰出现, 与 1,3,4-噁二唑环相连的甲基的三个氢以单峰在 δ 2.62 处出现, 吡唑啉环 3-位甲基的三个氢在 δ 2.35 处以单峰出现; 从 **10h** 的 ^{13}C NMR 数据可以看出, 吡唑啉环 $\text{CH}=\text{N}$ 上 C 的位移值为 δ 147.71, 与氧原子相连的亚甲基 C 的位移值为 δ 75.23, 吡唑啉环 1-位甲基 C 的位移值为 δ 34.22, 吡唑啉环 3-位甲基 C 的位移值为 δ 14.71, 与 1,3,4-噁二唑环

图 1 化合物 A~G 和唑啉酮酯的化学结构式

Figure 1 Chemical structures of compounds A~G and fenpyroximate

图 2 目标产物 **10** 的分子设计图

Figure 2 Design of the aimed compounds **10**

图式 1 目标产物 10 的合成路线
Scheme 1 Synthetic route of target compounds 10

表 1 反应条件对 10b 收率的影响

Table 1 Effect of reaction conditions on the yield of compound 10b

Entry	Base	Solvent	Reaction condition	Yield/%
1	Et ₃ N	CH ₃ COCH ₃	Reflux for 10 h	0
2	Na ₂ CO ₃	CH ₃ COCH ₃	Reflux for 10 h	0
3	K ₂ CO ₃	CH ₃ COCH ₃	Reflux for 10 h	25
4	K ₂ CO ₃	CHCl ₃	Reflux for 10 h	0
5	K ₂ CO ₃	CH ₃ OH	Reflux for 10 h	37
6	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	Reflux for 10 h	46
7	K ₂ CO ₃	DMF	80 °C for 10 h	42
8	KOH	CH ₃ COCH ₃	Reflux for 10 h	0
9	KOH	CH ₃ CN	Reflux for 10 h	0
10	KOH	DMF	80 °C for 10 h	0

相连的甲基 C 的位移值为 δ 11.17.

1.3 杀虫活性

采用喷雾法^[24]对朱砂叶螨(*Tetranychus cinnabarinus*)和蚜虫(*Aphis medicaginis*)进行了杀虫活性测定,同时利用浸叶法^[25]对粘虫(*Oriental armyworm*)进行了杀虫活性评价. 化合物的杀虫活性测试结果列于表 2. 由表 2 可知,所有目标化合物对粘虫均显示出较好的杀虫作用,大多数目标产物对蚜虫呈现出优良的杀虫效果,个别化合物对朱砂叶螨具有不错的防治效果,但无明显的规律. 化合物 10a~10o 在 500 μ g/mL 浓度下对粘虫具有 80%~100% 杀虫活性,与对照药剂阿维菌素杀虫效果接近;在 100 μ g/mL 浓度下,部分化合物对粘虫还表现

出明显的杀虫活性,其中化合物 10a、10e、10f 和 10j 对粘虫的杀死率都为 100%,与对照药剂阿维菌素(100%)相当. 通过构效关系分析可知,当 R=3-F, 4-Cl, 4-Br 或 4-CH₃ 时,相应化合物对粘虫的防治效果优于其它目标化合物. 在 20 μ g/mL 浓度下,化合物 10e (R=4-Cl)和 10f (R=4-Br)对粘虫的杀灭活性分别为 30%和 40%,高于其它目标物的药效. 大部分目标物在 500 μ g/mL 浓度下对蚜虫有着较高的杀虫活性,其中 10a (R=3-F)、10e (R=4-Cl)、10g (R=4-I)、10i (R=3-CH₃)、10j (R=4-CH₃)、10l (R=4-OCH₃)和 10m (R=4-OCF₃)对蚜虫的杀死率均为 100%,与对照药剂吡虫啉活性水平相当(100%)在 100 μ g/mL 浓度时,某些化合物对蚜虫还展示了较好的杀虫效果,其中化合物 10g、10j 和 10l 对蚜虫的杀虫活性都为 100%,与对照药剂吡虫啉相当. 由构效关系分析可知,当 R=4-I, 4-CH₃ 或 4-OCH₃ 时,相应化合物对蚜虫的防效相对较好. 在 20 μ g/mL 浓度下,化合物 10j (R=4-CH₃)对蚜虫的杀死率为 30%,要高于其它目标化合物的杀虫活性. 另外,化合物 10l (R=4-OCH₃)在 500 μ g/mL 浓度下对朱砂叶螨的杀死率为 100%(与对照药啶螨酯活性水平相近),明显高于其它目标物的防治效果. 整体来看,化合物 10l (R=4-OCH₃)杀虫作用谱相对较广,对粘虫、蚜虫和朱砂叶螨均具优异的防效,可作为杀虫先导结构进一步深入研究.

表 2 目标产物 **10a**~**10o** 的杀虫活性(死亡率/%)^a
Table 2 Insecticidal activities of compounds **10a**~**10o** (mortality/%)

Compd.	<i>Oriental armyworm</i>				<i>Aphis medicaginis</i>				<i>Tetranychus cinnabarinus</i>	
	500 µg/mL	100 µg/mL	20 µg/mL	4 µg/mL	500 µg/mL	100 µg/mL	20 µg/mL	4 µg/mL	500 µg/mL	100 µg/mL
10a	100	100	0	—	100	0	—	—	0	—
10b	100	0	—	—	90	60	0	—	0	—
10c	80	0	—	—	40	0	—	—	0	—
10d	100	0	—	—	0	—	—	—	0	—
10e	100	100	30	0	100	70	0	—	0	—
10f	100	100	40	0	80	20	0	—	0	—
10g	100	60	0	—	100	100	0	—	0	—
10h	100	0	—	—	80	0	—	—	0	—
10i	100	0	—	—	100	0	—	—	0	—
10j	100	100	0	—	100	100	30	0	0	—
10k	100	0	—	—	80	30	0	—	0	—
10l	80	70	0	—	100	100	0	—	100	0
10m	100	0	—	—	100	30	0	—	0	—
10n	100	0	—	—	0	—	—	—	0	—
10o	100	0	—	—	0	—	—	—	0	—
Avermectin	100	100	100	100	—	—	—	—	—	—
Imidacloprid	—	—	—	—	100	100	100	100	—	—
Fenpyroximate	—	—	—	—	—	—	—	—	100	100

^a — refers to “not tested”.

2 结论

基于唑啉酯的结构, 设计制备了 15 个含取代 1,3,4-噁二唑单元的吡啶酯衍生物. 杀虫活性数据表明, 多数化合物在 500 µg/mL 浓度下对粘虫和蚜虫有着 100% 的杀虫活性, 化合物 **10a**、**10e**、**10f** 和 **10j** 在 100 µg/mL 浓度下对粘虫仍有 100% 的防效, **10b**、**10e**、**10g**、**10j** 和 **10l** 在 100 µg/mL 浓度下对蚜虫有较好的杀虫活性, **10l** 在 500 µg/mL 浓度下对朱砂叶螨具有 100% 死亡率. 本研究为今后新型吡啶酯杀虫剂的创制研究提供了一定的参考.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振氢谱和碳谱由 Bruker AM-400 型核磁共振波谱仪(TMS 为内标)测试; 熔点通过 X-4 型数字显示显微熔点测定仪(温度计未经校正)测定; 化合物的纯度通过 Waters1525 型高效液相色谱仪测定; 元素分析数据通过 Yanaco-CHN CORDER MT-3 自动元素分析仪测定; 本实验快速柱层析采用的 200~300 目硅胶购自于青岛海洋化工厂. 所用的试剂和溶剂购自商业试剂公司, 分析纯. 化合物 **1**~**5** 的合成参照文献[26], 化合物 **7**~**9** 的合成参照文献[27]和[28].

3.2 2-(4-氯甲基苯基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑(6)的合成

将中间体 **5** (8 mmol)溶于盛有二氯甲烷(40 mL)的 100 mL 圆底烧瓶中, 在冷却泵内控制温度在 0 °C 以下,

缓慢滴入二氯亚砷(16 mmol). 滴加完后, 加入 2 滴 *N,N*-二甲基甲酰胺, 继续室温反应 3 h, 薄层色谱(TLC)检测反应进程. 完全反应后, 将混合物倒入水中, 有机相经过一系列碱洗、盐洗、干燥后处理, 过滤浓缩得到 2-(4-氯甲基苯基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑(**6**), 不经进一步分离纯化直接投入下步反应.

3.3 5-芳氧基-1,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰基-*O*-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基]肟(**10a**~**10o**)的合成

将吡啶甲醛肟 **9** (1 mmol)和碳酸钾(2 mmol)置于 50 mL 圆底烧瓶中, 加入乙腈(25 mL), 室温条件下加入 2-(4-氯甲基苯基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑(**6**, 1.2 mmol). 油浴加热至回流, 反应 8~16 h, TLC 跟踪反应进度. 停止反应, 将反应液真空浓缩后, 通过硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, *V*:*V*=4:1)纯化得到目标产物 **10a**~**10o**.

5-(3-氟苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰基-*O*-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基]肟(**10a**): 白色固体, 产率 48%, 纯度 97.0% (HPLC). m.p. 105~107 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.35 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.60~7.26 (m, 4H), 7.39 (d, *J*=8.42 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=8.02 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ: 11.17, 14.48, 34.24, 75.28, 100.24, 103.49 (d, *J*=25.70 Hz), 110.69 (d, *J*=21.60 Hz), 123.24, 126.69, 128.71, 130.80, 140.71, 141.51, 147.00, 157.58, 163.48 (d, *J*=243.80 Hz), 163.61. Anal. calcd for C₂₂H₂₀F-N₅O₃: C 62.70, H 4.78, N 16.62; found C 62.83, H 4.64, N

16.71.

5-(4-氟苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰基-*O*-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基]脒(**10b**): 白色固体, 产率 46%, 纯度 97.9% (HPLC). m.p. 82~84 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.34 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.81~7.00 (m, 4H), 7.39 (d, *J*=8.42 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=8.42 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ: 11.13, 14.51, 34.17, 75.21, 99.93, 116.47 (d, *J*=23.60 Hz), 123.12, 126.71, 128.73, 140.92, 141.67, 147.08, 147.69, 152.55, 158.72 (d, *J*=240.70 Hz), 162.74, 163.73, 164.80. Anal. calcd for C₂₂H₂₀FN₅O₃: C 62.70, H 4.78, N 16.62; found C 62.57, H 4.93, N 16.76.

5-(2-氯苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰基-*O*-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基]脒(**10c**): 白色固体, 产率 50%, 纯度 98.6% (HPLC). m.p. 106~108 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.34 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.65~7.16 (m, 3H), 7.38 (d, *J*=8.42 Hz, 2H), 7.41~7.43 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=8.38 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ: 11.17, 14.43, 34.23, 75.25, 100.00, 115.41, 122.68, 123.19, 124.54, 126.68, 127.95, 128.71, 130.91, 140.60, 141.56, 147.00, 152.03, 163.60, 164.75. Anal. calcd for C₂₂H₂₀ClN₅O₃: C 60.34, H 4.60, N 15.99; found C 60.21, H 4.75, N 15.86.

5-(3-氯苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰基-*O*-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基]脒(**10d**): 白色固体, 产率 41%, 纯度 97.5% (HPLC). m.p. 117~119 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.34 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 6.74~7.24 (m, 4H), 7.38 (d, *J*=8.38 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=8.42 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ: 11.19, 14.45, 34.28, 75.29, 100.23, 113.50, 115.90, 123.23, 123.95, 126.72, 128.71, 130.76, 135.41, 140.74, 141.57, 146.80, 147.10, 157.08, 163.64, 164.79. Anal. calcd for C₂₂H₂₀ClN₅O₃: C 60.34, H 4.60, N 15.99; found C 60.49, H 4.47, N 15.90.

5-(4-氯苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰基-*O*-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基]脒(**10e**): 白色固体, 产率 56%, 纯度 97.1% (HPLC). m.p. 81~83 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.34 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 6.80 (d, *J*=9.20 Hz, 2H), 7.24 (d, *J*=9.22 Hz, 2H), 7.38 (d, *J*=8.42 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=8.40 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ: 11.16, 14.43, 34.22, 75.24, 100.08, 116.55, 123.23, 126.68, 128.69, 129.86, 140.76, 141.53, 147.04, 147.10, 155.11, 163.61, 164.75. Anal. calcd for C₂₂H₂₀ClN₅O₃: C 60.34, H

4.60, N 15.99; found C 60.45, H 4.73, N 15.87.

5-(4-溴苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰基-*O*-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基]脒(**10f**): 白色固体, 产率 57%, 纯度 98.0% (HPLC). m.p. 90~92 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.33 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 6.76 (d, *J*=8.82 Hz, 2H), 7.37~7.40 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=8.38 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ: 11.17, 14.42, 34.23, 75.26, 100.10, 116.08, 117.01, 123.24, 126.69, 128.70, 132.81, 140.74, 141.52, 146.99, 147.05, 155.67, 163.61, 164.74. Anal. calcd for C₂₂H₂₀BrN₅O₃: C 54.78, H 4.18, N 14.52; found C 54.91, H 4.05, N 14.65.

5-(4-碘苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰基-*O*-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基]脒(**10g**): 白色固体, 产率 42%, 纯度 97.2% (HPLC). m.p. 90~91 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.34 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.65 (d, *J*=8.38 Hz, 2H), 7.38 (d, *J*=8.02 Hz, 2H), 7.58 (d, *J*=8.82 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=8.42 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ: 11.21, 14.44, 34.27, 75.28, 86.42, 100.16, 117.50, 123.26, 126.72, 128.73, 138.79, 140.69, 141.49, 146.92, 147.03, 156.51, 163.61, 164.75. Anal. calcd for C₂₂H₂₀IN₅O₃: C 49.92, H 3.81, N 13.23; found C 49.81, H 3.95, N 13.09.

5-苯氧基-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰基-*O*-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基]脒(**10h**): 白色固体, 产率 48%, 纯度 98.3% (HPLC). m.p. 106~108 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.35 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.88~7.33 (m, 5H), 7.39 (d, *J*=8.02 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=8.42 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ: 11.17, 14.71, 34.22, 75.23, 100.09, 115.23, 123.20, 123.68, 126.68, 128.78, 129.98, 141.07, 141.56, 146.87, 147.71, 156.63, 163.60, 164.75. Anal. calcd for C₂₂H₂₁N₅O₃: C 65.50, H 5.25, N 17.36; found C 65.65, H 5.12, N 17.22.

5-(3-甲基苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰基-*O*-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基]脒(**10i**): 白色固体, 产率 49%, 纯度 97.4% (HPLC). m.p. 96~98 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.31 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 6.66~7.20 (m, 4H), 7.41 (d, *J*=8.02 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=8.00 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ: 11.16, 14.79, 21.42, 34.21, 75.24, 100.14, 112.22, 115.80, 123.22, 124.51, 126.68, 128.78, 129.69, 140.35, 141.16, 141.59, 146.81, 147.92, 156.67, 163.59, 164.75. Anal. calcd for C₂₃H₂₃N₅O₃: C 66.17, H 5.55, N 16.78; found C 66.02, H

5.43, N 16.92.

5-(4-甲基苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰基-*O*-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基]脒(**10j**): 无色油状物, 产率 45%, 纯度 98.5% (HPLC). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.31 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 6.76~7.10 (m, 4H), 7.41 (d, $J=8.40$ Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.38$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 11.15, 14.78, 20.57, 34.18, 75.21, 99.98, 115.05, 123.20, 126.66, 128.77, 130.38, 133.19, 141.20, 141.63, 146.82, 148.10, 154.63, 163.58, 164.76. Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$: C 66.17, H 5.55, N 16.78; found C 66.32, H 5.69, N 16.65.

5-(4-叔丁基苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰基-*O*-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基]脒(**10k**): 无色油状物, 产率 46%, 纯度 97.6% (HPLC). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.30 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 6.79~7.32 (m, 4H), 7.43 (d, $J=8.02$ Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.98 (d, $J=8.00$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 11.17, 14.91, 31.41, 34.24, 34.29, 75.24, 100.03, 114.68, 123.24, 126.70, 126.77, 128.82, 141.25, 141.56, 146.57, 146.80, 148.16, 154.49, 163.60, 164.74. Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$: C 67.95, H 6.36, N 15.24; found C 67.80, H 6.49, N 15.10.

5-(4-甲氧基苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰基-*O*-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基]脒(**10l**): 白色固体, 产率 39%, 纯度 96.9% (HPLC). m.p. 105~107 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.35 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 6.82 (s, 4H), 7.41 (d, $J=8.38$ Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.02$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 11.16, 14.84, 34.19, 56.02, 75.15, 99.50, 112.66, 114.85, 115.76, 116.29, 120.90, 123.17, 124.60, 126.67, 128.70, 141.15, 145.63, 146.73, 148.89, 150.56, 155.71, 163.59, 164.75. Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$: C 63.73, H 5.35, N 16.16; found C 63.60, H 5.49, N 16.03.

5-(4-三氟甲氧基苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰基-*O*-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基]脒(**10m**): 白色固体, 产率 49%, 纯度 97.8% (HPLC). m.p. 59~61 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.35 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 6.86~7.15 (m, 4H), 7.38 (d, $J=8.00$ Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.02$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 11.13, 14.38, 34.25, 75.23, 100.12, 116.28, 122.80 (q, $J=171.70$ Hz), 126.68, 128.64, 140.67, 141.48, 144.70, 147.08, 154.79, 163.64, 164.73. Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$: C 56.67, H

4.14, N 14.37; found C 56.81, H 4.02, N 14.28.

5-(2,3-二氟苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰基-*O*-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基]脒(**10n**): 白色固体, 产率 43%, 纯度 96.7% (HPLC). m.p. 121~122 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.33 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 6.48~6.93 (m, 3H), 7.37 (d, $J=8.38$ Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.42$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 11.18, 14.19, 34.27, 75.23, 99.86, 111.36, 112.17 (d, $J=17.40$ Hz), 123.20, 126.68, 128.55, 139.72, 140.42, 141.54, 142.36, 145.65, 146.57, 147.11, 151.51 (d, $J=247.40$ Hz), 163.63, 164.75. Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$: C 60.13, H 4.36, N 15.94; found C 60.25, H 4.22, N 15.80.

5-(2,4-二氯苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰基-*O*-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基]脒(**10o**): 白色固体, 产率 55%, 纯度 97.2% (HPLC). m.p. 102~103 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.33 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.57~7.09 (m, 2H), 7.36 (d, $J=8.38$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=2.42$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.02$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 11.18, 14.11, 34.26, 75.23, 99.97, 116.11, 123.23, 123.52, 126.68, 127.82, 128.55, 128.97, 130.48, 140.35, 141.54, 146.47, 147.16, 150.78, 163.59, 164.74. Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$: C 55.94, H 4.05, N 14.83; found C 55.81, H 4.20, N 14.96.

辅助材料(Supporting Information) 目标产物 **10a**~**10o** 的核磁共振氢谱和碳谱图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- Li, Y.; Zhang, H. Q.; Liu, J.; Yang, X. P.; Liu, Z. J. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 3636.
- Dai, H.; Li, H.; Jin, Z. C.; Liu, W. Y.; Xiao, Y.; He, H. B.; Wang, Q. M.; Shi, Y. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 185 (in Chinese). (戴红, 李宏, 金智超, 刘文永, 肖瑶, 何海兵, 汪清民, 石玉军, 有机化学, **2016**, *36*, 185.)
- Liu, X. H.; Zhao, W.; Shen, Z. H.; Xing, J. H.; Yuan, J.; Yang, G.; Xu, T. M.; Peng, W. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3626.
- Zhai, Z. W.; Wang, Q.; Shen, Z. H.; Tan, C. X.; Weng, J. Q.; Liu, X. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 232 (in Chinese). (翟志文, 汪乔, 沈钟华, 谭成侠, 翁建全, 刘幸海, 有机化学, **2017**, *37*, 232.)
- Liu, X. H.; Zhao, W.; Shen, Z. H.; Xing, J. H.; Xu, T. M.; Peng, W. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 881.
- Huang, Q. C.; Qian, X. H.; Song, G. H.; Cao, S. *Pest Manage. Sci.* **2003**, *59*, 933.
- Wang, B. L.; Li, Z. M.; Li, Y. H.; Wang, S. H. *Chem. J. Chin. Univ.* **2008**, *29*, 90 (in Chinese). (王宝雷, 李正名, 李永红, 王素华, 高等学校化学学报, **2008**, *29*, 90.)
- Ruan, L. L.; Fan, R. J.; Liu, X. H.; Chen, J.; Weng, J. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 1166 (in Chinese).

- (阮铃莉, 范人杰, 刘幸海, 陈杰, 翁建全, 有机化学, **2015**, *35*, 1166.)
- [9] Formagio, A. S. N.; Tonin, L. T. D.; Foglio, M. A.; Madjarof, C.; Carvalho, J. E. D.; Costa, W. F. D.; Cardoso, F. P.; Sarragiotto, M. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9660.
- [10] Shi, Y. J.; Ye, L. Y.; Zhong, S. L.; Cao, X. F.; Dai, H.; Hong, Y.; Li, C. J.; Shi, J.; Wu, J. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 1844 (in Chinese).
(石玉军, 叶林玉, 仲苏林, 曹雄飞, 戴红, 洪宇, 李春建, 石健, 吴锦明, 有机化学, **2017**, *37*, 1844.)
- [11] Zheng, X. M.; Zhong, L.; Wang, Y. L.; Chen, W. D.; Huang, Q. C.; Liu, C. X.; Song, G. H. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 163.
- [12] Shi, Y. J.; Li, Y.; Fang, Y.; Chen, J.; Ye, L. Y.; Ge, S. S.; Dai, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 2472 (in Chinese).
(石玉军, 李阳, 方源, 陈佳, 叶林玉, 葛书山, 戴红, 有机化学, **2016**, *36*, 2472.)
- [13] Li, Y.; Zhang, H. Q.; Liu, J.; Yang, X. P.; Liu, Z. J. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 3636.
- [14] Ouyang, G. P.; Cai, X. J.; Chen, Z.; Song, B. A.; Bhadury, P. S.; Yang, S.; Jin, L. H.; Xue, W.; Hu, D. Y.; Zeng, S. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 10160.
- [15] Dai, H.; Ge, S. S.; Guo, J.; Chen, S.; Huang, M. L.; Yang, J. Y.; Sun, S. Y.; Ling, Y.; Shi, Y. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1066.
- [16] Hamaguchi, H.; Kajihara, O.; Katoh, M. *J. Pestic. Sci.* **1995**, *20*, 173.
- [17] Fu, C. R.; Peng, J.; Ning, Y.; Liu, M.; Shan, P. C.; Liu, J.; Li, Y. Q.; Hu, F. Z.; Zhu, Y. Q.; Yang, H. Z.; Zou, X. M. *Pest. Manage. Sci.* **2014**, *70*, 1207.
- [18] Wang, S. L.; Shi, Y. J.; He, H. B.; Li, Y.; Li, Y.; Dai, H. *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 672.
- [19] Dai, H.; Yao, W.; Sun, S. Y.; Li, L.; Shi, L.; Qian, H. W.; Li, C. J.; Shi, J.; Shi, Y. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 3155 (in Chinese).
(戴红, 姚炜, 孙思宇, 李玲, 施磊, 钱宏炜, 李春建, 石健, 石玉军, 有机化学, **2017**, *37*, 3155.)
- [20] Dai, H.; Ge, S. S.; Li, G.; Chen, J.; Shi, Y. J.; Ye, L. Y.; Ling, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 4504.
- [21] Dai, H.; Ye, L. Y.; Li, Y.; Fang, Y.; Shi, Y. J.; Liang, Z. P.; Shi, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 1020 (in Chinese).
(戴红, 叶林玉, 李阳, 方源, 石玉军, 梁志鹏, 石健, 有机化学, **2017**, *37*, 1020.)
- [22] Dai, H.; Yao, W.; Du, X. C.; Wang, X. L.; Wu, J. M.; Chen, Q. W.; Li, C. J.; Shi, J.; Zhang, H. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 3267 (in Chinese).
(戴红, 姚炜, 杜显超, 王祥龙, 吴锦明, 陈庆文, 李春建, 石健, 张海军, 有机化学, **2017**, *37*, 3267.)
- [23] Zhou, Q.; Zheng, D. D.; Shi, Y. J.; Yao, W.; Qian, H. W.; Ding, Y.; Wei, Z. H.; Shen, A. B.; Feng, X.; Shi, J.; Dai, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 3318 (in Chinese).
(周钱, 郑丹丹, 石玉军, 姚炜, 钱宏炜, 丁颖, 魏中昊, 沈爱宝, 冯霞, 石健, 戴红, 有机化学, **2018**, *38*, 3318.)
- [24] Dai, H.; Yao, W.; Ye, L. Y.; Fang, Y.; Shi, Y. J.; Song, C.; Li, C. J.; Shi, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2165 (in Chinese).
(戴红, 姚炜, 叶林玉, 方源, 石玉军, 宋婵, 李春建, 石健, 有机化学, **2017**, *37*, 2165.)
- [25] Dai, H.; Huang, M. L.; Ge, S. S.; Sun, S. Y.; Shen, A. B.; Cheng, X. Y.; Li, C. J.; Shi, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 3289 (in Chinese).
(戴红, 黄美岭, 葛书山, 孙思宇, 沈爱宝, 成晓燕, 李春建, 石健, 有机化学, **2017**, *37*, 3289.)
- [26] Tanaka, A.; Terasawa, T.; Hagihara, H.; Sakuma, Y.; Ishibe, N.; Sawada, M.; Takasugi, H.; Tanaka, H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2390.
- [27] Park, H. J.; Lee, K.; Park, S. J.; Ahn, B.; Lee, J. C.; Cho, H. Y.; Lee, K. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3307.
- [28] Dai, H.; Chen, J.; Li, H.; Dai, B. J.; He, H. B.; Fang, Y.; Shi, Y. J. *Molecules* **2016**, *21*, 276.

(Cheng, F.)