吡啶联噁唑酰胺类化合物的设计、合成及杀菌活性

陈 澍^a 任朝丽^a 田晓雨^a 张冬林^a 杨 森^a
袁绍顷^b 杜晓华^a 谭成侠^{*,a}

(^a 浙江工业大学化学工程学院 杭州 310014)

(^b 山东同汇生物科技有限公司 济南 250000)

摘要 以吡啶-2-甲醛为起始原料,经环合、氧化、取代、水解、氯化及胺解反应,采用中间体衍生化法合成了13个新型的吡啶联噁唑酰胺类化合物,其结构经¹H NMR和高分辨质谱表征。初步的杀菌活性测试结果显示,在100 mg/L浓度下有7个化合物对黄瓜灰霉病菌(*Botrytis cinerea*)的抑制率为100%,其中N-(4-氟苯基)-2-(吡啶-2-基)-噁唑-4-甲酰胺(7b)对水稻纹枯病菌(*Rhizoctonia solani*)的抑制率也为100%,进一步的杀菌活性测试结果表明,部分目标化合物杀菌活性优于噁唑酯,值得进一步研究。

关键词 噁唑; 酰胺; 吡啶; 杀菌活性

Design, Synthesis and Fungicidal Activities of Pyridyl Oxazoamide Compounds

Chen, Shu^a Ren, Chaoli^a Tian, Xiaoyu^a Zhang, Donglin^a Yang, Sen^a
Yuan, Shaoqing^b Du, Xiaohua^a Tan, Chengxia^{*,a}

(^a College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

(^b Shandong Tonghui Biotechnology Co., Ltd, Jinan 250000)

Abstract Thirteen novel pyridyl oxazoamide compounds were synthesized using pyridine-2-formaldehyde as the starting material through cyclization, oxidation, substitution, hydrolysis, chlorination and ammonolysis reactions via the disclosed intermediate derivatization method (IDM). The structures of title compounds were characterized by ¹H NMR and HRMS. Preliminary bioassay results indicated that at 100 mg/L, 7 compounds exhibited 100% fungicidal activities against *Botrytis cinerea*, and N-(4-fluorophenyl)-2-(pyridin-2-yl)oxazole-4-carboxamide (7b) exhibited 100% fungicidal activities against *Rhizoctonia solani*. Further fungicidal activity test results suggested that some of the target compounds had better fungicidal activity than azoxystrobin, which was worthy of further study.

Keywords oxazole; amide; pyridine; fungicide activity

随着社会的发展,人们对于农药的毒理和环境影响等方面有了更高的要求,因此新型农药的研发必不可少。酰胺类化合物具有理想的生物活性,被广泛应用于杀虫、杀菌以及除草等方面^[1-2]。同时在绿色农药创制过程中,杂环类农药具有活性高及选择性好等特点,成为农药先导化合物开发热点之一^[3-7],并占据着十分重要的地位。自19世纪开始,相继开发出了不少具有高活性的含杂环结构的酰胺类杀菌类药物(图1)^[8-11]。含氮杂环化合物因其结构形式多样以及良好的生物活性在农药

领域中被广泛应用。其中,吡啶类衍生物^[12-17]与噁唑类衍生物^[18-23](图2)作为重要的含氮杂环化合物也备受关注。

本工作以氯虫酰胺为先导化合物,参考噁唑类衍生物的苯环联噁唑结构,利用生物电子等排原理,得到吡啶联噁唑结构,再引入苯甲酰胺结构,最终设计合成一系列吡啶联噁唑酰胺类化合物,设计思路如Scheme 1。并且对合成的目标产物进行了结构表征和杀菌活性测定,活性测定结果表明大部分目标化合物显示出较好的

* Corresponding author. E-mail: tanchengxia@zjut.edu.cn

Received July 3, 2020; revised September 23, 2020; published online October 10, 2020.

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 呋吡菌胺、啉酰菌胺和氟唑菌酰胺的化学结构

Figure 1 Chemical structures of furametpyr, boscalid and fluxapyroxad

图2 噁唑类衍生物的化学结构

Figure 2 Chemical structures of oxazole derivatives

杀菌活性, 当浓度为 100 mg/L 时化合物 **7a~7e**、**7g~7m** 对黄瓜灰霉病菌的抑制率达 90%~100%。其合成路线如 Scheme 2 所示。

图式1 目标化合物7的分子设计示意图

Scheme 1 Design strategy of the target compounds **7**

1 结果与讨论

1.1 中间体4的合成

在化合物合成中, 以中间体 **4** 为研究对象, 尝试了

图式2 目标化合物7a~7m的合成路线

Scheme 2 Synthetic route of compounds **7a~7m**

不同的氧化剂对中间体 **4** 收率的影响。由表 1 可以看出, 采用三氯溴甲烷和 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)作为氧化剂在室温反应下是制备中间体 **4** 的较佳方法, 中间体 **4** 的收率为 68%。在氧化过程中, 如果氧化剂用量不足可能导致噁唑烷结构氧化不彻底产生大量副产物, 经过尝试最终氧化剂与中间体 **3** 最佳物质的量之比为 6:1。该方法不仅操作简便, 而且后续分离比较容易。

表1 不同反应条件对中间体4合成收率的影响

Table 1 Effects of reaction conditions on the synthesis of compound **4**

Entry	Oxidant	Yield/%
1	K ₂ S ₂ O ₈ /H ₂ SO ₄	24
2	H ₂ O ₂ /H ₂ SO ₄	12
3	CCl ₃ Br/DBU	68

1.2 化合物的波谱分析

以目标化合物 **7a** 的核磁氢谱为例进行解析。在 δ 9.92 处的单峰为 CONH 上胺基氢的吸收峰, 在 δ 8.98 处的单峰为噁唑环上一个氢的吸收峰, 在 δ 8.77 处的双峰为吡啶环上离氮最近的碳上一个氢的吸收峰, 在 δ 8.22 的双峰为吡啶环上与噁唑最近的碳上一个氢的吸收峰, 在 δ 8.07~7.62 的多重峰为吡啶环上的两个氢的吸收峰, 在 δ 7.81 的三重峰为苯环离酰胺基最近的碳上的一个氢的吸收峰, 在 δ 7.35~7.27 间的多重峰为苯

环上其余三个氢的吸收峰。

1.3 化合物的杀菌活性

目标化合物 **7a**~**7m** 对黄瓜灰霉病菌(*B. cinerea*)与水稻纹枯病菌(*R. solani*)的杀菌活性测试结果如表 2 所示。在 100 mg/L 浓度下, 目标化合物对黄瓜灰霉病菌有较高的抑制效果, 其中化合物 **7a**~**7e**、**7j** 以及 **7k** 对黄瓜灰霉病菌的抑制率为 100%, 化合物 **7g**~**7i**、**7l** 以及 **7m** 对黄瓜灰霉病菌的抑制率为 90%, 化合物 **7f** 对黄瓜灰霉病菌的抑制率为 85%。同时, 大部分目标化合物对水稻纹枯病菌也有较高的抑制效果, 其中化合物 **7b** 对水稻纹枯病菌的抑制率为 100%, 化合物 **7a**、**7e**、**7k** 对水稻纹枯病菌的抑制率为 90%, 化合物 **7c**、**7d**、**7g**、**7h**、**7i**、**7l** 对水稻纹枯病菌的抑制率为 80%, 化合物 **7j**、**7m** 对水稻纹枯病菌的抑制率为 70%。根据表 2 数据分析可以看出, 苯环上被取代时, 氟取代的抑制率高于氯取代以及溴取代的抑制率, 甲基取代的抑制率高于叔丁基取代的抑制率。

因目标化合物 **7a**~**7m** 在 100 mg/L 浓度下表现出理想杀菌的活性, 对其进行了复筛(表 3)。从表 3 可知, 在 50 mg/L 浓度下, 化合物 **7c**、**7d**、**7e**、**7g**、**7k**、**7l** 对黄瓜灰霉病菌的抑制率均为 62.06%~67.35%, 活性均优于噁菌酯, 化合物 **7c**、**7g**、**7h** 对水稻纹枯病菌的抑制率达 66.77%~79.12%, 活性优于噁菌酯。将其中部分目标化合物与噁菌酯进行活性对照得到表 4。根据表 3 数据分析可以看出在 50 mg/L 浓度下, 苯环上取代基为氟和甲基时, 对于黄瓜灰霉病菌, 其二取代的抑制率高于单取代。对于水稻纹枯病菌, 苯环上为二氟取代的化合物的抑制率高于单氟取代的化合物。

表 2 100 mg/L 浓度下目标化合物 **7a**~**7m** 的杀菌活性(抑制率/%)

Table 2 Fungicidal activities (inhibition rate/%) of compounds **7a**~**7m** at 100 mg/L

Compd.	R	黄瓜灰霉病菌 (<i>B. cinerea</i>)	水稻纹枯病菌 (<i>R. solani</i>)
7a	2-F	100	90
7b	4-F	100	100
7c	2,4-F ₂	100	80
7d	2,6-F ₂	100	80
7e	3-Cl	100	90
7f	3,5-Cl ₂	85	60
7g	3-Cl-2-CH ₃	90	80
7h	3-Br	90	80
7i	3-CF ₃	90	80
7j	4-CH ₃	100	70
7k	2,4-(CH ₃) ₂	100	90
7l	4-OC ₂ H ₅	90	80
7m	4- <i>tert</i> -C ₄ H ₉	90	70
噁菌酯		100	100

2 结论

以吡啶-2-甲醛为起始原料, 经环合、氧化、取代、水解、氯化及胺解反应合成了 13 个新型的吡啶联噁唑酰胺类化合物。其初步的杀菌活性测试结果显示, 部分目标化合物在 100 mg/L 下对黄瓜灰霉病菌的抑制率为 100%, 大部分目标化合物在 100 mg/L 下对黄瓜灰霉病菌和水稻纹枯病菌的抑制率较高, 其中目标化合物 **7b** 对黄瓜灰霉病菌和水稻纹枯病菌的抑制率均为 100%。进一步复筛后在 50 mg/L 浓度下, 化合物 **7c**、**7d**、**7e**、**7g**、**7k**、**7l** 对黄瓜灰霉病菌的抑制率均为 62.06%~

表 3 目标化合物 **7a**~**7m** 的杀菌活性(抑制率/%)^a

Table 3 Fungicidal activities (inhibition rate/%) of compounds **7a**~**7m**

Compd.	黄瓜灰霉病菌(<i>B. cinerea</i>)			水稻纹枯病菌(<i>R. solani</i>)		
	50 mg•L ⁻¹	25 mg•L ⁻¹	12.5 mg•L ⁻¹	50 mg•L ⁻¹	25 mg•L ⁻¹	12.5 mg•L ⁻¹
7a	45.88	12.36	—	47.06	29.31	17.69
7b	52.06	41.18	30.08	51.77	41.71	31.77
7c	63.83	40.30	29.71	79.12	18.24	16.77
7d	62.06	49.41	32.94	50.00	42.06	20.06
7e	66.47	14.71	—	57.90	18.83	11.77
7f	42.06	14.41	6.77	—	—	—
7g	65.00	44.71	17.36	66.77	36.77	6.18
7h	50.59	11.76	0.88	68.83	8.82	1.47
7i	51.77	27.06	24.12	—	—	—
7j	41.76	7.65	3.83	—	—	—
7k	64.41	28.83	7.06	55.30	34.41	4.41
7l	67.35	38.21	29.71	49.12	25.30	19.12
7m	47.65	30.30	9.71	—	—	—
噁菌酯	40	20	0	60	20	0

^a — refers to “not tested”.

表4 部分目标化合物与噁唑酮的杀菌活性(抑制率/%)对照^a
Table 4 Comparison of fungicidal activities (inhibition rate/%) of some compounds and azoxystrobin

Compd.	黄瓜灰霉病菌(<i>B. cinerea</i>)			水稻纹枯病菌(<i>R. solani</i>)		
	50 mg·L ⁻¹	25 mg·L ⁻¹	12.5 mg·L ⁻¹	50 mg·L ⁻¹	25 mg·L ⁻¹	12.5 mg·L ⁻¹
7c	+23.83	+20.30	+29.71	+19.12	-1.76	+16.77
7d	+22.06	+29.41	+32.94	-10.00	+22.06	+20.06
7e	+26.47	-5.29	—	-2.10	-1.17	+11.77
7g	+25.00	+24.71	+17.36	+6.77	+16.77	+6.18
7h	+10.59	-8.24	+0.88	+8.83	-11.18	+1.47
7k	+24.41	+8.83	+7.06	-4.7	+14.41	+4.41
7l	+27.35	+18.21	+29.71	-10.88	+5.30	+19.12
噁唑酮	40	20	0	60	20	0

^a— refers to “not tested”.

67.35%, 活性均优于噁唑酮; 化合物 7c、7g、7h 对水稻纹枯病菌的抑制率达 66.77%~79.12%, 活性优于噁唑酮, 值得进一步进行结构优化有望成为良好的杀菌剂先导化合物。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker AVANC III 500 MHz 核磁共振仪; 上海精密科学仪器有限公司 X-4 型数字显示熔点测定仪(温度计未校正); UPLC H-CLASS/QTOF G2-XS 质谱仪; 上海上自仪转速表电机有限公司 LOOYEZX98-1 旋转蒸发器; 柱层析分离纯化(柱层析硅胶为 H 型, 青岛海洋化工厂, 200~300 目)。所用试剂和溶剂均为分析纯。

3.2 中间体 L-丝氨酸甲酯盐酸盐(2)的合成

参考文献[24], 在 -10 °C 下将 20 mL 氯化亚砷缓慢滴入 100 mL 无水甲醇, 控制流速 30 min 滴完后, 继续反应 1 h。随后加入 10.5 g L-丝氨酸, 在 38 °C 条件下反应 7 h 后反应结束, 加入 20 mL 无水甲醇控制温度在 40 °C 下进行抽滤, 用无水乙醚与石油醚进行重结晶, 最终得到 8.7 g 白色固体。m.p. 157~158 °C (Lit.^[24] 157.8~158.6 °C)。

3.3 中间体(4S)-2-(吡啶-2-基)-噁唑烷-4-羧酸甲酯和(4R)-2-(吡啶-2-基)-噁唑烷-4-羧酸甲酯(3)的合成

参考文献[25, 26], 向 100 mL 圆底烧瓶中加入 2.1 g (0.02 mol) 吡啶-2-甲醛、3.1 g (0.02 mol) 的 L-丝氨酸甲酯盐酸盐、2.9 g (0.02 mol) 无水硫酸钠、4.1 g (0.04 mol) 三乙胺和 25 mL 二氯甲烷, 室温下搅拌反应 10 h, 薄层色谱(TLC) [V(石油醚): V(乙酸乙酯)=1:1] 监测反应。反应结束后, 反应液抽滤分离, 滤液旋蒸得到 1.8 g 黄色油状物, 粗收率 83%。

3.4 中间体 2-(吡啶-2-基)-噁唑-4-甲酸甲酯(4)的合成

参考文献[25], 向 100 mL 圆底烧瓶中加入 2.1 g

(0.01 mol) 中间体 3 和 25 mL 二氯甲烷, 在冰水浴下加入 11.9 g (0.06 mol) 三氯溴甲烷, 搅拌下缓慢滴加 9.1 g (0.06 mol) 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU), 反应 12 h。结束反应后用柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=1:1] 纯化得到 1.4 g 淡黄色固体, 收率 68%。m.p. 134~135 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.77 (d, J=5.0 Hz, 1H, Py-H), 8.41 (s, 1H, CH), 8.31 (d, J=8.0 Hz, 1H, Py-H), 7.88 (t, J=8.0 Hz, 1H, Py-H), 7.45 (dd, J=7.5, 4.5 Hz, 1H, Py-H), 3.98 (s, 3H, CH₃)。

3.5 中间体 2-(吡啶-2-基)-噁唑-4-甲酸(5)的合成

向 100 mL 圆底烧瓶中加入 2.1 g (0.01 mol) 中间体 4, 常温下用 16 mL 甲醇水溶液[V(MeOH): V(H₂O)=1:1] 溶解, 再加入 0.8 g (0.02 mol) 氢氧化钠, 充分反应 2 h。将反应液进行旋蒸后滴加盐酸, 析出固体, 减压抽滤得到 1.7 g 墨绿色固体, 收率 92%。m.p. 173~175 °C。

3.6 中间体 2-(吡啶-2-基)-噁唑-4-甲酰氯(6)的合成

在干燥的 50 mL 圆底烧瓶中加入 0.4 g (2.0 mmol) 中间体 5 和 20 mL 氯化亚砷, 加热回流反应 2 h, 蒸馏除去过量氯化亚砷, 得到中间体 6, 产品不经纯化直接用于下一步反应。

3.7 目标化合物 N-2-(2-吡啶基)-噁唑酰胺类化合物 7a~7m 的制备

在 100 mL 圆底烧瓶加入 3.0 mmol 对应含取代基的苯胺、0.6 g 三乙胺和 20 mL 二氯甲烷, 再缓慢加入中间体 6, 冰浴反应 2 h。反应液抽滤除去溶剂, 再经过柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=1:1] 分离得到目标化合物 7a~7m。

N-2-氟苯基-2-(吡啶-2-基)-噁唑-4-甲酰胺(7a): 淡黄色固体, 收率 81%。m.p. 123~124 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.92 (s, 1H, NH), 8.98 (s, 1H, oxazole-H), 8.77 (d, J=4.8 Hz, 1H, Py-H), 8.22 (d, J=7.8 Hz, 1H, Py-H), 8.04~8.07 (m, 1H, Py-H), 7.81~7.82 (m, 1H, Ar-H), 7.62~7.63 (m, 1H, Py-H), 7.34~7.35 (m, 1H,

Ar-H), 7.27~7.28 (m, 2H, Ar-H); ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.4, 158.9, 156.3, 154.6, 150.6, 145.1, 144.5, 138.2, 137.3, 127.2 (d, $J=7.6$ Hz), 126.3 (d, $J=26.0$ Hz), 125.5 (d, $J=11.9$ Hz), 125.0 (d, $J=3.3$ Hz), 123.1, 116.2 (d, $J=19.6$ Hz); HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}-\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284.0830, found 284.0822.

N-4-氟苯基-2-(吡啶-2-基)-噁唑-4-甲酰胺(7b): 淡黄色固体, 收率 77%. m.p. 147~149 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.32 (s, 1H, NH), 8.95 (s, 1H, oxazole-H), 8.77 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Py-H), 8.07 (td, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H, Py-H), 7.84~7.87 (m, 2H, Ar-H), 7.61~7.62 (m, 1H, Py-H), 7.21 (t, $J=9.0$ Hz, 2H, Ar-H); ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.3, 159.8, 159.0, 158.2, 150.6, 145.3, 144.4, 138.2, 137.9, 135.1, 126.3, 123.0 (t, $J=123.1, 123.0, 122.9$ Hz), 115.7 (d, $J=22.1$ Hz); HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284.0830, found 284.0820.

N-2,4-二氟苯基-2-(吡啶-2-基)-噁唑-4-甲酰胺(7c): 淡黄色固体, 收率 76%. m.p. 137~139 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.06 (s, 1H, NH), 8.97 (s, 1H, oxazole-H), 8.77 (d, $J=5.0$, 1H, Py-H), 8.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Py-H), 8.06~8.07 (m, 1H, Py-H), 7.71~7.72 (m, 1H, Ar-H), 7.61 (q, $J=3.0$ Hz, 1H, Py-H), 7.39~7.40 (m, 1H, Ar-H), 7.14 (t, $J=4.5$ Hz, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 159.9, 158.6, 150.1, 144.7, 144.0, 137.7, 136.7, 127.6 (d, $J=11.0$ Hz), 125.8, 122.6, 111.3 (d, $J=3.4$ Hz), 111.2 (d, $J=3.4$ Hz), 104.5, 104.3 (d, $J=2.8$ Hz), 104.1; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.0736, found 302.0731.

N-2,6-二氟苯基-2-(吡啶-2-基)-噁唑-4-甲酰胺(7d): 淡黄色固体, 收率 74%. m.p. 127~129 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.03 (s, 1H, NH), 8.97 (s, 1H, oxazole-H), 8.77~8.79 (m, 1H, Py-H), 8.21 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.06~8.07 (m, 1H, Py-H), 7.72~7.73 (m, 1H, Ar-H), 7.61~7.63 (m, 1H, Py-H), 7.39~7.41 (m, 1H, Ar-H), 7.15~7.16 (m, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.4, 159.1, 150.6, 145.2, 144.5, 138.2, 137.2, 128.2 (d, $J=9.5$ Hz), 126.3, 123.1, 111.7 (dd, $J=22.1, 3.5$ Hz), 104.8 (dd, $J=26.6, 24.2$ Hz); HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.0736, found 302.0726.

N-3-氯苯基-2-(吡啶-2-基)-噁唑-4-甲酰胺(7e): 淡黄色固体, 收率 80%. m.p. 121~122 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.44 (s, 1H, NH), 8.98 (s, 1H, oxazole-H), 8.77 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.24 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.07~8.08 (m, 1H, Py-H), 8.03~8.04 (m,

1H, Ar-H), 7.80 (d, $J=8.2, 2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.62~7.63 (m, 1H, Py-H), 7.40 (t, $J=8.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.19~7.20 (m, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ : 159.8, 158.8, 150.1, 144.7, 144.2, 139.8, 137.7, 137.2, 132.9, 130.3, 125.8, 123.0, 122.6, 120.0, 118.9; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 300.0534, found 300.0522.

N-3,5-二氯苯基-2-(吡啶-2-基)-噁唑-4-甲酰胺(7f): 淡黄色固体, 收率 72%. m.p. 112~113 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.61 (s, 1H, NH), 9.00 (s, 1H, oxazole-H), 8.77 (d, $J=4.6$ Hz, 1H, Py-H), 8.23 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.07~8.08 (m, 1H, Py-H), 7.99 (d, $J=1.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.62~7.63 (m, 1H, Py-H), 7.36 (t, $J=1.8$ Hz, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.4, 159.5, 150.6, 145.1, 141.2, 140.7, 138.2, 137.4, 134.4, 126.4, 123.7, 123.1, 119.1; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 334.0145, found 334.0135.

N-3-氯-2-甲基苯基-2-(吡啶-2-基)-噁唑-4-甲酰胺(7g): 淡黄色固体, 收率 77%. m.p. 132~133 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.15 (s, 1H, NH), 8.95 (s, 1H, oxazole-H), 8.77 (d, $J=5.0$ Hz, 1H, Py-H), 8.22 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.07~8.08 (m, 1H, Py-H), 7.62~7.63 (m, 1H, Py-H), 7.43 (dd, $J=7.8, 1.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.38~7.39 (m, 1H, Ar-H), 7.26 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 2.28 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ : 160.3, 159.1, 150.6, 145.2, 144.4, 138.2, 137.6, 137.6, 134.2, 132.0, 127.4, 127.2, 126.3, 125.7, 123.0, 15.7; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314.0691, found 314.0690.

N-3-溴苯基-2-(吡啶-2-基)-噁唑-4-甲酰胺(7h): 淡黄色固体, 收率 70%. m.p. 161~162 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.42 (s, 1H, NH), 8.97 (s, 1H, oxazole-H), 8.77 (d, $J=4.2$ Hz, 1H, Py-H), 8.24 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.16 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.07~8.08 (m, 1H, Py-H), 7.84 (dt, $J=7.4, 1.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.62~7.64 (m, 1H, Py-H), 7.34~7.35 (m, 2H, Ar-H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ : 159.8, 158.8, 150.1, 144.7, 144.2, 139.9, 137.7, 137.2, 130.6, 126.6, 125.8, 122.8, 122.6, 121.4, 119.3; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344.0029, found 344.0033.

N-3-三氟甲基苯基-2-(吡啶-2-基)-噁唑-4-甲酰胺(7i): 淡黄色固体, 收率 71%. m.p. 133~134 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.60 (s, 1H, NH), 8.99 (t, $J=3.2$ Hz, 1H, oxazole-H), 8.77~8.78 (m, 1H, Py-H), 8.31~8.32 (m, 1H, Ar-H), 8.24~8.25 (m, 1H, Py-H), 8.14 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, Ar-H), 8.08~8.09 (m, 1H, Py-H), 7.62

(t, $J=7.0$ Hz, 2H, Py-H), 7.49 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 159.9, 159.0, 150.1, 144.7, 144.3, 139.1, 137.7, 137.1, 129.8, 129.4 (d, $J=31.7$ Hz), 125.8, 124.1, 122.6, 120.3 (d, $J=4.0$ Hz), 116.7 (d, $J=4.0$ Hz); HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 334.0798, found 334.0794.

N-4-甲基苯基-2-(吡啶-2-基)-噁唑-4-甲酰胺(7j): 淡黄色固体, 收率 80%. m.p. 149~150 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.12 (s, 1H, NH), 8.92 (s, 1H, oxazole-H), 8.76 (d, $J=4.2$ Hz, 1H, Py-H), 8.24 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.06~8.07 (m, 1H, Py-H), 7.70 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.60~7.61 (m, 1H, Py-H), 7.17 (d, $J=17.2$ Hz, 2H, Ar-H), 2.29 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.2, 158.8, 150.6, 145.3, 144.2, 138.2, 138.0, 136.2, 133.5, 129.5, 126.3, 123.1, 121.0, 21.0; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 280.1081, found 280.1065.

N-2,4-二甲基苯基-2-(吡啶-2-基)-噁唑-4-甲酰胺(7k): 淡黄色固体, 收率 78%. m.p. 155~157 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.73 (s, 1H, NH), 8.91 (s, 1H, oxazole-H), 8.76~8.78 (m, 1H, Py-H), 8.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Py-H), 8.06~8.08 (m, 1H, Py-H), 7.61~7.63 (m, 1H, Py-H), 7.36~7.37 (m, 1H, Ar-H), 7.10 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.23 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 159.8, 158.3, 150.1, 144.8, 143.4, 137.6, 137.4, 134.9, 132.9, 132.2, 130.9, 126.6, 125.7, 125.3, 20.5, 17.6; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 294.1237, found 294.1226.

N-4-乙氧基苯基-2-(吡啶-2-基)-噁唑-4-甲酰胺(7l): 淡黄色固体, 收率 69%. m.p. 154~155 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.09 (s, 1H, NH), 8.91 (s, 1H, oxazole-H), 8.76 (d, $J=4.5$ Hz, 1H, Py-H), 8.23 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.06~8.09 (m, 1H, Py-H), 7.71 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.60~7.61 (m, 1H, Py-H), 6.93 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, Ar-H), 4.02 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, CH_2), 1.33 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.2, 158.6, 155.5, 150.6, 145.3, 144.1, 138.2, 138.1, 126.3, 123.1, 122.6, 114.8, 63.6, 15.2; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310.1186, found 310.1174.

N-4-叔丁基苯基-2-(吡啶-2-基)-噁唑-4-甲酰胺(7m): 淡黄色固体, 收率 67%. m.p. 14~143 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.13 (s, 1H, NH), 8.93 (s, 1H, oxazole-H), 8.76 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.24 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.06~8.08 (m, 1H, Py-H), 7.73 (d, $J=8.8$

Hz, 2H, Ar-H), 7.61 (q, $J=7.2$, 1H, Py-H), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 1.29 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.2, 158.8, 150.6, 146.9, 145.3, 144.2, 138.2, 138.0, 136.1, 126.3, 125.8, 123.1, 120.9, 34.6, 31.7; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322.1550, found 322.1540.

3.8 杀菌活性测试

实验方法: 将溶化好的马铃薯葡萄糖琼脂培养基(PDA)冷却至 60~70 °C, 按设计浓度加入定量药剂, 配制成含有不同药量的含毒培养基. 待其充分冷却后, 接种直径为 5 mm 的香蕉叶斑病菌的菌饼, 然后放置于培养箱中培养. 按上述方法, 每个浓度做 3 组重复实验, 并设立一组空白对照组. 在 96 h 后(不同的病菌, 调查时间不同), 采用十字交叉法进行结果调查.

药效计算: 分别测量每个样品的菌落直径, 然后计算抑菌率.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **7a~7m** 的 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 EI-MS 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Yang, J. C.; Guan, A. Y.; Yang, F.; Liu, C. L. *Modern Agrochem.* **2015**, *14*, 1 (in Chinese).
(杨吉春, 关爱莹, 杨帆, 刘长令, 现代农药, **2015**, *14*, 1.)
- [2] Wu, Z. B.; Kuang, J. Q.; Yin, J.; Wu, S. X.; Cai, H. *Guizhou Agric. Sci.* **2013**, *41*, 93 (in Chinese).
(吴志兵, 邝继清, 尹娟, 吴世喜, 蔡桦, 贵州农业科学, **2013**, *41*, 93.)
- [3] Kaspady, M.; Narayanaswamy, V. K.; Raju, M.; Rao, G. K. *Lett. Drug Des. Discovery* **2009**, *6*, 21.
- [4] Li, Y.; Zhang, H. Q.; Liu, J.; Yang, X. P.; Liu, Z. J. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 3636.
- [5] Dai, H.; Zhuang, H. Y.; Shi, L.; Li, G.; Zhang, H. J.; Fang, Y.; Dai, B. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 2399 (in Chinese).
(戴红, 庄辉阳, 施磊, 李刚, 张海军, 方源, 戴宝江, 有机化学, **2015**, *35*, 2399.)
- [6] Dai, H.; Li, Y. Q.; Du, D.; Qin, X.; Zhang, X.; Yu, H. B.; Fang, J. X. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 10805.
- [7] 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.)
- [8] Yang, Y. G.; Meng, S. Q.; Qi, Z. Q.; Ji, M. S.; Li, X. H. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2018**, *20*, 287 (in Chinese).
(杨永贵, 孟司奇, 祁之秋, 纪明山, 李兴海, 农药学报, **2018**, *20*, 287.)
- [9] Wu, J.; Song, B. A.; Kang, S. D.; Yang, S.; Hu, D. Y. *Pesticides* **2012**, *51*, 625 (in Chinese).
(吴剑, 宋宝安, 康圣鸿, 杨松, 胡德禹, 农药, **2012**, *51*, 625.)
- [10] 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.
- [11] Liu, X. H.; Zhao, W.; Shen, Z. H.; Xing, J. H.; Xu, T. M.; Peng, W. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 881.
- [12] Lahm, G. P.; Cordova, D.; Barry, J. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**,

- 17, 4127.
- [13] Ji, W. J.; Xu, T. M.; Zheng, Z. W.; Zhu, B. C.; Li, J.; Hu, W. Q.; Kong, X. L. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2013**, *15*, 393 (in Chinese). (姬文娟, 许天明, 郑志文, 朱冰春, 李姣, 胡伟群, 孔小林, 农药学报, **2013**, *15*, 393.)
- [14] Eryılmaz, S.; Çelikoğlu, E. T.; İdil, Ö.; İnkaya, E.; Kozak, Z.; Mısırlı, E.; Gül, M. *Bioorg. Chem.* **2020**, *95*, 103476.
- [15] Zhong, B.; Liu, C. L.; Zhao, W. G.; Li, Z. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 204 (in Chinese). (钟滨, 刘长令, 赵卫光, 李正名, 有机化学, **2004**, *24*, 204.)
- [16] 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.
- [17] Wang, X.; Wang, C. Q.; Fu, C. R.; Zou, X. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 92 (in Chinese). (王鑫, 王朝强, 傅翠蓉, 邹小毛, 有机化学, **2015**, *35*, 92.)
- [18] Wang, M. M.; Zhang, Q. Q.; Yue, K.; Li, Q. S.; Xu, F. B. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 1774 (in Chinese). (王梦梦, 张青青, 岳凯, 李庆山, 徐凤波, 有机化学, **2017**, *37*, 1774.)
- [19] Gideens, A. C.; Boshoff, H. I. M.; Franzblau, S. G.; Barry III, C. E.; Coppa, B. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7355.
- [20] Prakash, T. B.; Reddy, G. D.; Padmaja, A.; Padmavathi, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *82*, 347.
- [21] Lin, J.; Chen, J. W.; Cai, X. Y.; Qiao, X. L.; Huang, L. P.; Wang, D. G.; Wang, Z. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 7626.
- [22] Shi, Y. J.; Du, X. C.; Wang, X. L.; Chen, Q. W.; Li, L.; Dai, H.; Xu, C. Q.; Zhang, J. Y.; Ling, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 1772 (in Chinese). (石玉军, 杜显超, 王祥龙, 陈庆文, 李玲, 戴红, 徐蔡芹, 张敬远, 凌勇, 有机化学, **2018**, *38*, 1772.)
- [23] Liu, T. T.; Ni, Y.; Zhong, L. K.; Huang, H. Y.; Hu, W. Q.; Xu, T. M.; Tan, C. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 422 (in Chinese). (刘婷婷, 倪芸, 钟良坤, 黄红英, 胡伟群, 许天明, 谭成侠, 有机化学, **2015**, *35*, 422.)
- [24] Ji, J.; Lu, E. B.; Wan, W. T.; Li, M.; Lei, H.; Ding, Y. G.; Xiong, J. L. *Chem. Bioeng.* **2008**, *25*, 51 (in Chinese). (戢峻, 鲁尔贝, 万雯婷, 黎明, 雷昊, 丁一刚, 熊家林, 化学与生物工程, **2008**, *25*, 51.)
- [25] Graham, T. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3614.
- [26] Credico, B. D.; Reginato, G.; Gonsalvi, L.; Peruzzini, M.; Rossin, A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 267.

(Lu, Y.)