

新型含 1,3,4-噁二唑基团的吡唑肟衍生物的合成与生物活性

孙 洋[†] 王 杨[†] 张紫婵 钱 烨 骆桂成 周贝贝
缪丽沙 陈雨蝶 戴 红* 徐宝琳 吴正光*

(南通大学化学化工学院 江苏南通 226019)

摘要 为了探寻新的吡唑肟活性物质,以唑螨酯为农药先导,依据活性片段拼接原理,合成出了 16 个新型含 1,3,4-噁二唑杂环结构的吡唑肟衍生物,并测定了其杀虫活性.初步活性数据显示,所有目标化合物在 500 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下对粘虫均有 100% 的防效,其中 5 种目标化合物在 100 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下对粘虫表现出 80%~100% 的杀虫效果.同时,在 500 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下,9 种目标化合物对蚜虫的致死率都为 100%,3 种化合物在 100 $\mu\text{g/mL}$ 时对蚜虫的防效在 70%~100%.此外,在 500 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下,有 4 种目标化合物对朱砂叶螨也呈现出 80% 以上的杀虫效果.

关键词 1,3,4-噁二唑; 吡唑肟; 合成; 生物活性

Synthesis and Bioactivities of Novel Pyrazole Oxime Derivatives Containing 1,3,4-Oxadiazole Group

Sun, Yang[†] Wang, Yang[†] Zhang, Zichan Qian, Ye Luo, Guicheng Zhou, Beibei
Miao, Lisha Chen, Yudie Dai, Hong* Xu, Baolin Wu, Zhengguang*

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

Abstract In order to explore new pyrazole oxime compounds possessing satisfactory bioactivities, sixteen pyrazole oxime derivatives containing 1,3,4-oxadiazole group were prepared with fenpyroximate selected as lead structure. Their insecticidal activities were determined. Preliminary bioassay demonstrated that all the target compounds displayed 100% insecticidal activities towards *Mythimna separata* at 500 $\mu\text{g/mL}$, of which 5 target compounds possessed 80%~100% insecticidal activities against *Mythimna separata* at 100 $\mu\text{g/mL}$. Moreover, at concentration of 500 $\mu\text{g/mL}$, mortality rates against *Aphis medicaginis* of 9 target compounds were 100%, those of 3 compounds were 70%~100% at 100 $\mu\text{g/mL}$. Additionally, 4 target compounds exhibited more than 80% mortality rates against *Tetranychus cinnabarinus* at 500 $\mu\text{g/mL}$.

Keywords 1,3,4-oxadiazole; pyrazole oxime; synthesis; bioactivity

近年来,含氮杂环衍生物因其具有多种生物活性而引起人们广泛的关注^[1-10].吡唑肟化合物是含氮杂环体系中的重要分支之一,在植物保护及生物医药等领域起到至关重要的作用,常被用于杀菌^[11]、杀虫^[12]、抗植物病毒^[13]和抗癌^[14-15]等活性分子创制中.Kraus 等合成的唑螨酯(Fenpyroximate)常常用于瘿螨或附线螨等害虫的防治,而且该化合物持效期较长^[16];Fu 等^[17]研制的化合物 **A** 表现出较优的杀虫活性,在 200 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对蚜虫的致死率为 93%,在 100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对朱砂叶螨的致死率达 100%;He 等^[18]报道的化合物 **B** 对蚜虫、小菜

蛾及螨虫展现出优异的防治效果,该化合物在 200 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对蚜虫的防效为 100%,在 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对小菜蛾的防效为 86.42%,在 10 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对螨虫的致死率为 100%;Ling 等^[19]合成的化合物 **C** 对人肝癌细胞 SMMC-7721 和人肺癌细胞 H1299 显示出较好的抗肿瘤作用,其 IC_{50} 值分别是 3.09 和 6.18 $\mu\text{mol/L}$.同时,1,3,4-噁二唑衍生物也是一类重要的氮杂环类化合物,因其具备优异的杀虫^[20]、杀菌^[21-22]、除草^[23]、抗病毒^[24]及抗癌^[25-26]等生物活性,在农业生产及医疗保健等方面应用广泛^[27-29].目前已有多种具有广谱生物活性的 1,3,

* Corresponding authors. E-mail: daihong_2015@aliyun.com; wuzhengguang_zy@163.com

Received December 15, 2022; revised January 31, 2023; published online February 6, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22177057) and the Science and Technology Innovation Foundation for the College Students of Jiangsu Province (No. 202210304022Z).

国家自然科学基金(No. 22177057)和江苏省大学生创新训练计划(No. 202210304022Z)资助项目.

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

4-噁二唑类化合物相继被研制出来. Song 等^[30]开发出的化合物 **D** 有显著的杀虫和杀菌活性, 化合物 **D** 对线虫的半数致死浓度(LC₅₀)为 2.89 μg/mL, 且对水稻白叶枯病菌的半数有效浓度(EC₅₀)达 4.82 μg/mL; Yang 等^[31]研发的化合物 **E** 对小菜蛾和蚜虫都表现出优异的杀虫作用, 其 LC₅₀ 值分别是 3.05 和 5.45 μg/mL(图 1). 鉴于此, 本工作以杀螨剂唑螨酯为先导结构, 采用活性基团杂合方法, 将吡唑环 4-位的取代苯环单元用取代的 1,3,4-噁二唑杂环进行替换, 同时将吡唑环 5-位苯环结构片段用取代苯基进行替换, 设计了一类新型含 1,3,4-噁二唑结构单元的吡唑衍生物(Scheme 1), 同时测定了所制备出的目标化合物对朱砂叶螨、粘虫及蚜虫的生物活性.

1 结果与讨论

1.1 化合物的合成

中间体 **4**、**7** 和目标化合物 **8** 的制备过程如 Scheme 1 所示. 中间体 **4** 是以取代苯酚为原料, 与氯乙酸在氢氧化钠水溶液中进行反应, 再通过稀盐酸酸化形成化合物 **1**^[32], 然后中间体 **1** 与甲醇在浓硫酸催化下发生酯化制得化合物 **2**, 中间体 **2** 与水合肼在甲醇作溶剂条件下进行肼解得到化合物 **3**, 接着中间体 **3** 以二甲苯为溶剂,

与氯乙酸和三氯氧磷发生缩合、环化反应而制备出关键中间体 **4**. 化合物 **7** 通过本课题组前期的制备方法^[33], 以 5-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(**5**)为原料, 经亲核取代、腈化反应制得. 关键中间体 **4** 与中间体 **7** 发生缩合反应制备出目标化合物 **8**. 在合成目标化合物 **8** 时, 以化合物 **8d** 为例, 探究了不同的实验条件对化合物 **8d** 收率的影响. 试验过程中尝试了多种缚酸剂如吡啶、三乙胺、碳酸钠、碳酸钾及碳酸铯, 不同溶剂如丙酮、乙腈和 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)(表 1). 从表 1 中数据看出, 以碳酸铯为缚酸剂, 乙腈为溶剂, 加热回流的条件下, 目标化合物 **8d** 的收率相对较高, 为 68%. 最后选用此方法顺利地制备出其它的含 1,3,4-噁二唑杂环结构的吡唑腈化合物.

1.2 目标化合物 **8** 的谱图解析

以目标化合物 **8d** 为例, 对 ¹H NMR、¹³C NMR 数据进行解析. 从 ¹H NMR 谱可以看出, 吡唑环 4-位的 CH=N 键上一个氢在 δ 7.82 以单峰出现, 在 δ 7.17 和 6.89 出现的双重峰归属于 4-OCF₃ 取代苯环上的四个氢, 在 δ 7.00~6.93 出现的多重峰归属于 4-F 取代苯环上的四个氢, 与 4-F 取代苯氧基相连的亚甲基上两个氢在 δ 5.20 以单峰出现, 与 CH=N—O 键相连的亚甲基上两个

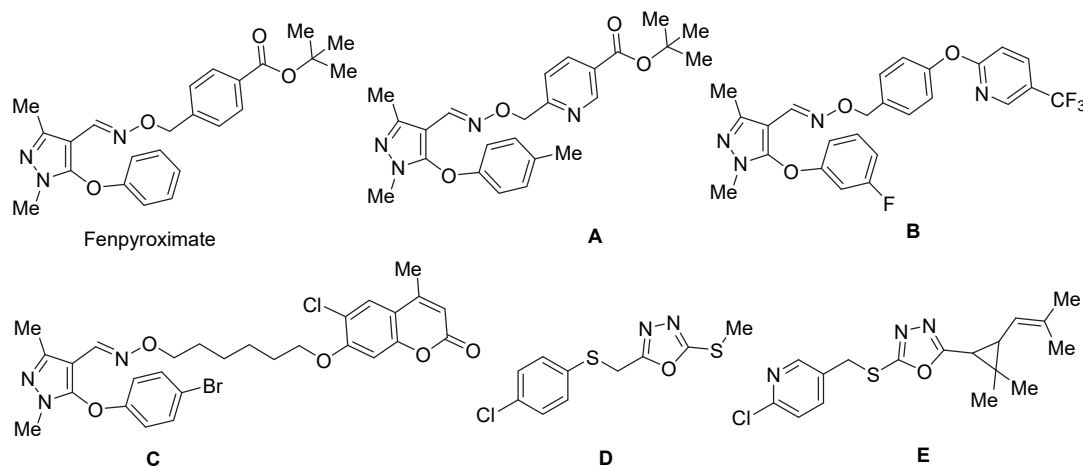
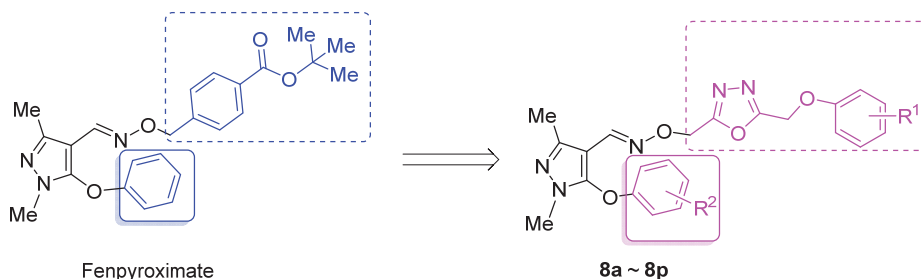


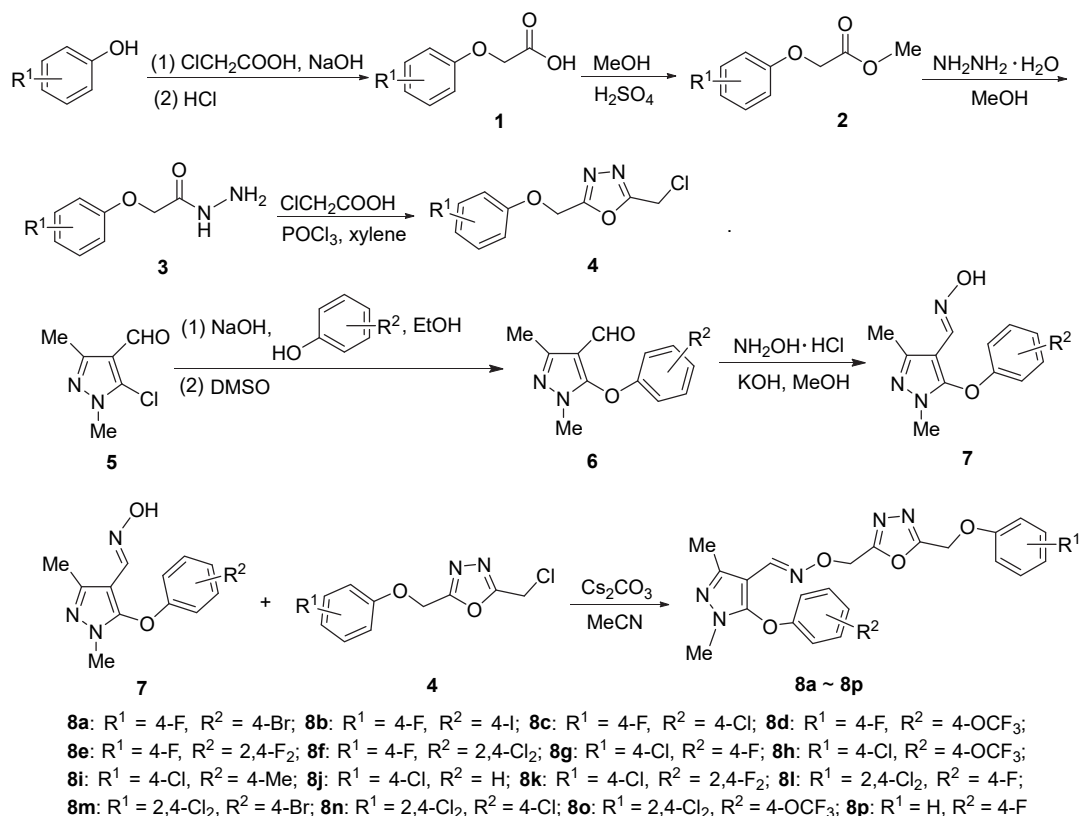
图 1 唑螨酯和化合物 A~E 的结构

Figure 1 Structures of fenpyroximate and compounds A~E



图式 1 目标化合物 **8a~8p** 的分子设计

Scheme 1 Design of title compounds **8a~8p**



图式 2 目标化合物 8a~8p 的合成路线

Scheme 2 Synthetic route of compounds 8a~8p

表 1 目标化合物 8d 合成条件的优化

Table 1 Reaction conditions screening for title compound 8d

Entry	Acid scavenger	Solvent	Temp./°C	Yield/%
1	Pyridine	Acetone	Reflux	0
2	Et ₃ N	Acetone	Reflux	0
3	Na ₂ CO ₃	Acetone	Reflux	23
4	K ₂ CO ₃	Acetone	Reflux	32
5	Cs ₂ CO ₃	Acetone	Reflux	36
6	Pyridine	MeCN	Reflux	20
7	Et ₃ N	MeCN	Reflux	25
8	Na ₂ CO ₃	MeCN	Reflux	41
9	K ₂ CO ₃	MeCN	Reflux	62
10	Cs ₂ CO ₃	MeCN	Reflux	68
11	Na ₂ CO ₃	DMF	80	39
12	K ₂ CO ₃	DMF	80	52
13	Cs ₂ CO ₃	DMF	80	55

氢在 δ 5.14 以单峰出现, 吡唑环 1-位和 3-位甲基上的三个氢分别在 δ 3.62 及 2.31 以单峰出现. 从其 ^{13}C NMR 谱可看出, 与 4-F 取代苯氧基相连的亚甲基碳原子出现在 δ 65.0, 与 $\text{CH}=\text{N}-\text{O}$ 键相连的亚甲基碳原子出现在 δ 60.6, 吡唑环 1-位甲基和 3-位甲基碳原子分别出现在 δ 34.3 和 14.6.

1.3 生物活性

通过浸叶法^[34]评价了目标化合物对粘虫(*Mythimna*

separata)的杀虫活性, 另外利用喷雾法^[35]测试了目标化合物对蚜虫(*Aphis medicaginis*)和朱砂叶螨(*Tetranychus cinnabarinus*)的防治效果(表 2). 从表 2 中数据可以看出, 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下, 化合物 8a~8p 对粘虫都表现出优良的杀虫作用, 对粘虫的致死率均达 100%, 与对照药剂唑虫酰胺的药效相近; 其中化合物 8a、8c、8f、8g、8k、8l、8n 和 8p 在 100 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下对粘虫还显示出较好的杀虫效果, 其致死率分别为 80%, 100%, 60%, 100%, 80%, 70%, 60% 和 100%, 好于唑虫酰胺对粘虫的致死率; 在 20 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下, 8c、8g 和 8p 对粘虫仍呈现出 40%~50% 的杀灭作用, 与唑虫酰胺相当. 经构效关系分析可以看出, 当 $R^1=4\text{-F}$ 时, R^2 为 4-Br (8a)、4-Cl (8c) 和 2,4-Cl₂ (8f) 的化合物对粘虫的防效要好于化合物 8b、8d 和 8e; 当 $R^1=4\text{-Cl}$ 时, R^2 为 4-F (8g) 和 2,4-F₂ (8k) 的化合物对粘虫的致死率要优于化合物 8h、8i 和 8j 对粘虫的致死率; 当 $R^1=2,4\text{-Cl}_2$ 时, R^2 为 4-F (8l) 和 4-Cl (8n) 的化合物对粘虫的致死率高于化合物 8m 和 8o. 同时, 部分目标化合物对蚜虫也显示出良好的杀虫效果, 其中化合物 8a~8d、8f、8g、8j、8m 和 8p 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对蚜虫的致死率都为 100%, 与对照药剂吡虫啉相当; 化合物 8a、8c、8g 和 8p 在 100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对蚜虫的防效分别为 60%, 70%, 100% 和 90%, 其中化合

表 2 目标化合物 **8a**~**8p** 的杀虫活性(%)^a
Table 2 Insecticidal activity (%) of compounds **8a**~**8p**

Compd.	<i>Mythimna separata</i>			<i>Aphis medicaginis</i>			<i>Tetranychus cinnabarinus</i>	
	500 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$	20 $\mu\text{g/mL}$	500 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$	20 $\mu\text{g/mL}$	500 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$
8a	100	80	0	100	60	0	0	—
8b	100	0	—	100	0	—	0	—
8c	100	100	50	100	70	0	80	0
8d	100	0	—	100	0	—	0	—
8e	100	0	—	0	—	—	0	—
8f	100	60	0	100	0	—	0	—
8g	100	100	50	100	100	40	90	0
8h	100	0	—	0	—	—	0	—
8i	100	0	—	0	—	—	0	—
8j	100	0	—	100	0	—	0	—
8k	100	80	0	0	—	—	0	—
8l	100	70	0	0	—	—	100	0
8m	100	0	—	100	0	—	0	—
8n	100	60	0	0	—	—	0	—
8o	100	0	—	0	—	—	0	—
8p	100	100	40	100	90	30	100	0
Tolfenpyrad	100	50	40	—	—	—	—	—
Imidacloprid	—	—	—	100	100	100	—	—
Fenpyroximate	—	—	—	—	—	—	100	100

^a — refers to “not tested”.

物 **8g** 和 **8p** 与对照药剂吡虫啉的杀虫效果相接近; 当浓度降低至 20 $\mu\text{g/mL}$ 时, 化合物 **8g** 和 **8p** 对蚜虫还表现出 30%~40% 的杀虫作用. 由构效关系研究得知, 当 $R^1=4\text{-F}$ 时, R^2 为 4-Br (**8a**) 和 4-Cl (**8c**) 的化合物对蚜虫的杀虫效果优于化合物 **8b**、**8d**、**8e** 和 **8f**; 当 $R^1=4\text{-Cl}$ 时, R^2 为 4-F (**8g**) 的化合物对蚜虫的致死率要高于其余化合物对蚜虫的致死率. 另外, 部分化合物如 **8c**、**8g**、**8l** 和 **8p** 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 下对朱砂叶螨展现出 80%~100% 的杀死率, 其中化合物 **8g**、**8l** 和 **8p** 与对照药剂唑啉酯的防效相近. 从总体构效关系可看出, 化合物 **8c** ($R^1=4\text{-F}$, $R^2=4\text{-Cl}$)、**8g** ($R^1=4\text{-Cl}$, $R^2=4\text{-F}$) 和 **8p** ($R^1=\text{H}$, $R^2=4\text{-F}$) 对粘虫、蚜虫和朱砂叶螨的杀虫作用较为突出, 可进行深入的结构修饰和活性探究.

2 结论

以杀螨剂唑啉酯为先导结构, 制备了 16 个含 1,3,4-噁二唑基团的吡啶衍生物, 同时对所制备的目标化合物进行了生物活性评价. 结果显示, 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下, 目标化合物 **8a**~**8p** 对粘虫的防效都为 100%, 在 100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 目标化合物 **8a**、**8c**、**8g**、**8k** 和 **8p** 对粘虫具有 80%~100% 的杀虫活性, **8c**、**8g** 和 **8p** 在 20 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下对粘虫仍表现出一定的杀灭活性, 其致死率分别为 50%、50% 和 40%; 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 化合物 **8a**~**8d**、**8f**、**8g**、**8j**、**8m** 和 **8p** 对蚜虫的防效均为 100%, 当浓度降低至 100 $\mu\text{g/mL}$ 时, 化合物 **8a**、**8c**、**8g** 和 **8p** 对蚜虫还呈现出较好的杀虫效果, 其杀死率分别

为 60%、70%、100% 和 90%; 此外, 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 目标化合物 **8c**、**8g**、**8l** 和 **8p** 对朱砂叶螨也显示出较好的杀虫作用, 其致死率分别为 80%、90%、100% 和 100%. 这对后续开展新型吡啶的衍生研究具有一定的借鉴意义.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker 400 MHz 核磁共振仪测试核磁共振谱; X-4 显微熔点仪检测熔点(温度计未校正); Waters Xevo G2-XS QToF 高分辨质谱仪检测高分辨质谱. 实验用试剂都是分析纯级别. 化合物 **1** 依照文献[32]的方法合成, 化合物 **5**~**7** 依照文献[33]的方法合成.

3.2 化合物 **2** 的合成

将 0.10 mol 中间体 **1** 及 50 mL 无水甲醇加到反应瓶中, 室温搅拌下缓慢滴入 2 mL 浓硫酸, 接着升温回流反应 6~8 h. 停止加热, 减压除去溶剂后, 加入 60 mL 水, 乙酸乙酯萃取数次, 有机相经饱和碳酸氢钠溶液洗涤和无水硫酸钠干燥, 除去溶剂后得化合物 **2**, 未经分离提纯直接投入后面的反应. 为验证中间体 **2** 的结构, 选取 R^1 为 4-F 的化合物为代表, 经柱层析 [$V(\text{乙酸乙酯}) : V(\text{石油醚}) = 1 : 15$] 分离得到无色油状物, 产率 83%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.93~6.88 (m, 2H), 6.81~6.78 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.70 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.2, 158.9, 156.5, 154.0, 116.0,

115.8, 65.7, 52.0; HRMS calcd for $C_9H_{10}FO_3$ $[M+H]^+$ 185.0614, found 185.0595.

3.3 化合物 3 的合成

将 0.06 mol 中间体 2、30 mL 无水甲醇加入反应瓶中, 室温下向其中滴加 0.18 mol 质量分数为 80% 的水合肼, 然后升温回流 6~9 h. 将反应液冷却至室温, 静置, 析出固体, 过滤得到中间体 3, 中间体 3 未经纯化直接用于后面的反应. 为了验证其结构, 选择 R^1 为 4-F 的化合物为代表, 通过甲醇重结晶得白色固体, 产率 78%. m.p. 123~125 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.36 (s, 1H), 7.15~7.11 (m, 2H), 6.99~6.96 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.35 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 167.0, 158.4, 156.1, 154.6, 116.5, 116.4, 116.1, 67.2; HRMS calcd for $C_8H_{10}FN_2O_2$ $[M+H]^+$ 185.0726, found 185.0705.

3.4 化合物 4 的合成

将 0.03 mol 中间体 3、0.06 mol 氯乙酸及 60 mL 二甲苯加入反应瓶中, 室温下向其中滴加 20 mL 三氯氧磷, 然后升温回流 8~10 h. 停止加热, 减压除溶后, 加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取数次, 乙酸乙酯层通过饱和碳酸氢钠溶液洗涤、无水硫酸钠干燥、除溶后得化合物 4, 未经提纯直接投入下一步反应. 为了验证其结构, 选择其中 R_1 为 4-F 的化合物为代表, 经柱层析 [V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1:10] 分离得到黄色油状物, 产率 72%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.01~6.97 (m, 4H), 5.25 (s, 2H), 4.73 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.7, 163.5, 159.4, 157.0, 153.5, 116.4, 116.3, 116.1, 60.6, 32.7; HRMS calcd for $C_{10}H_9ClFN_2O_2$ $[M+H]^+$ 243.0337, found 243.0317.

3.5 目标物 8a~8p 的合成

将 2 mmol 中间体 7、4 mmol 碳酸铯及 35 mL 乙腈加入反应瓶中, 室温下向其中加入 2.4 mmol 中间体 4. 加毕, 将混合物体系升温回流反应 9~13 h. 停止加热, 反应液冷却至室温后, 过滤, 减压除去溶剂后所得粗产物通过柱层析 [V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1:15] 分离得到目标物 8a~8p.

O-{[5-(4-氟苯氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5-(4-溴苯氧基)-3-甲基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛肟 (8a): 红棕色固体, 产率 63%. m.p. 71~73 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.80 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.80$ Hz, 2H), 6.98~6.92 (m, 4H), 6.76 (d, $J=8.80$ Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.6, 163.0, 159.2, 156.8, 155.6, 153.5, 147.5, 147.3, 142.2, 132.9, 117.1, 116.3, 116.2,

116.1, 116.0, 99.4, 65.0, 60.6, 34.3, 14.6; HRMS calcd for $C_{22}H_{20}BrFN_5O_4$ $[M+H]^+$ 516.0683, found 516.0681.

O-{[5-(4-氟苯氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5-(4-碘苯氧基)-3-甲基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛肟 (8b): 白色固体, 产率 58%. m.p. 74~76 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.80 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.80$ Hz, 2H), 7.00~6.94 (m, 4H), 6.65 (d, $J=9.20$ Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.6, 163.0, 159.2, 156.8, 156.5, 153.5, 147.8, 147.3, 142.2, 138.9, 117.6, 116.3, 116.2, 116.1, 116.0, 99.4, 86.6, 65.0, 60.6, 34.3, 14.6; HRMS calcd for $C_{22}H_{20}FIN_5O_4$ $[M+H]^+$ 564.0544, found 564.0547.

O-{[5-(4-氟苯氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5-(4-氯苯氧基)-3-甲基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛肟 (8c): 白色固体, 产率 61%. m.p. 66~68 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.80 (s, 1H), 7.28~7.26 (m, 2H), 7.00~6.92 (m, 4H), 6.81 (d, $J=8.80$ Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.6, 162.0, 158.2, 155.8, 154.1, 152.5, 146.6, 146.3, 141.2, 128.9, 127.9, 115.6, 115.3, 115.2, 115.1, 115.0, 98.3, 64.0, 59.5, 33.2, 13.5; HRMS calcd for $C_{22}H_{19}ClFN_5O_4Na$ $[M+Na]^+$ 494.1007, found 494.0999.

O-{[5-(4-氟苯氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)-3-甲基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛肟 (8d): 红棕色固体, 产率 68%. m.p. 90~92 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.82 (s, 1H), 7.17 (d, $J=8.40$ Hz, 2H), 7.00~6.93 (m, 4H), 6.89 (d, $J=9.20$ Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.6, 163.1, 159.3, 156.9, 154.8, 153.6, 147.6, 147.3, 144.8, 142.2, 138.8, 124.2, 122.9, 121.7, 119.1, 116.4, 116.3, 116.0, 99.4, 65.0, 60.6, 34.3, 14.6; HRMS calcd for $C_{23}H_{20}F_4N_5O_5$ $[M+H]^+$ 522.1401, found 522.1406.

O-{[5-(4-氟苯氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5-(2,4-二氟苯氧基)-3-甲基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛肟 (8e): 黄色油状物, 产率 56%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.79 (s, 1H), 7.00~6.92 (m, 5H), 6.79~6.76 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.6, 163.0, 159.3, 156.9, 153.6, 147.8, 147.3, 142.1, 117.8, 117.7, 116.2, 116.1, 111.3, 111.0, 105.9, 105.5, 98.7, 65.0, 60.6, 34.3, 14.4; HRMS calcd for $C_{22}H_{19}F_3N_5O_4$ $[M+H]^+$ 474.1389, found 474.1388.

O-{[5-(4-氟苯氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5-(2,4-二氯苯氧基)-3-甲基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛肟(**8f**): 白色固体, 产率 54%. m.p. 93~95 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.80 (s, 1H), 7.45 (d, *J*=2.40 Hz, 1H), 7.13~6.92 (m, 5H), 6.62~6.59 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.5, 163.0, 159.3, 156.9, 153.6, 150.8, 147.4, 147.1, 142.0, 130.7, 129.3, 128.0, 123.7, 116.3, 116.1, 116.0, 99.3, 65.1, 60.6, 34.3, 14.4; HRMS calcd for C₂₂H₁₈Cl₂FN₅O₄Na [M+Na]⁺ 528.0618, found 528.0624.

O-{[5-(4-氯苯氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5-(4-氟苯氧基)-3-甲基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛肟(**8g**): 白色固体, 产率 65%. m.p. 59~61 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.79 (s, 1H), 7.24 (d, *J*=9.20 Hz, 2H), 7.02~6.98 (m, 2H), 6.92 (d, *J*=9.20 Hz, 2H), 6.85~6.82 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.7, 162.8, 160.0, 157.6, 156.0, 152.5, 148.2, 147.3, 142.4, 129.6, 127.3, 116.7, 116.6, 116.4, 116.2, 99.1, 65.0, 60.1, 34.2, 14.6; HRMS calcd for C₂₂H₂₀ClFN₅O₄ [M+H]⁺ 472.1188, found 472.1183.

O-{[5-(4-氯苯氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)-3-甲基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛肟(**8h**): 白色固体, 产率 70%. m.p. 94~96 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.82 (s, 1H), 7.24 (d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.17 (d, *J*=8.40 Hz, 2H), 6.94~6.87 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.7, 162.9, 156.0, 154.8, 147.6, 147.4, 144.8, 142.2, 129.6, 127.3, 122.9, 121.7, 119.1, 116.4, 116.2, 99.4, 65.0, 60.1, 34.3, 14.6; HRMS calcd for C₂₃H₂₀ClF₃N₅O₅ [M+H]⁺ 538.1105, found 538.1106.

O-{[5-(4-氯苯氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5-(4-甲基苯氧基)-3-甲基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛肟(**8i**): 黄色油状物, 产率 73%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.78 (s, 1H), 7.24 (d, *J*=9.20 Hz, 2H), 7.11~6.75 (m, 6H), 5.21 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.31 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.1, 164.7, 155.5, 154.5, 148.8, 147.2, 143.5, 133.5, 130.5, 129.7, 127.5, 116.0, 115.2, 99.0, 72.2, 67.0, 34.3, 20.5, 14.9; HRMS calcd for C₂₃H₂₃ClN₅O₄ [M+H]⁺ 468.1439, found 468.1448.

O-{[5-(4-氯苯氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5-苯氧基-3-甲基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛肟(**8j**): 黄

色油状物, 产率 66%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.80 (s, 1H), 7.33~7.29 (m, 2H), 7.26~7.08 (m, 3H), 6.94~6.86 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.7, 162.8, 156.6, 156.0, 148.3, 147.1, 142.6, 130.0, 129.6, 127.3, 123.8, 116.2, 115.3, 99.4, 64.9, 60.1, 34.3, 14.8; HRMS calcd for C₂₂H₂₁ClN₅O₄ [M+H]⁺ 454.1282, found 454.1287.

O-{[5-(4-氯苯氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5-(2,4-二氟苯氧基)-3-甲基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛肟(**8k**): 黄色油状物, 产率 61%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.79 (s, 1H), 7.25 (d, *J*=8.80 Hz, 2H), 6.97~6.92 (m, 3H), 6.78~6.75 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.6, 162.8, 156.0, 147.8, 147.3, 142.1, 129.6, 127.3, 117.7, 117.6, 116.2, 111.2, 111.0, 105.9, 105.7, 105.5, 98.7, 65.0, 60.1, 34.3, 14.4; HRMS calcd for C₂₂H₁₉ClF₂N₅O₄ [M+H]⁺ 490.1094, found 490.1085.

O-{[5-(2,4-二氯苯氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5-(4-氟苯氧基)-3-甲基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛肟(**8l**): 黄色油状物, 产率 53%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.79 (s, 1H), 7.38 (d, *J*=2.80 Hz, 1H), 7.19~7.16 (m, 1H), 7.03~6.98 (m, 3H), 6.86~6.82 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.9, 162.4, 160.0, 157.5, 152.5, 151.9, 148.2, 147.3, 142.4, 130.4, 127.8, 124.6, 116.7, 116.4, 115.7, 99.1, 65.0, 61.2, 34.3, 14.6; HRMS calcd for C₂₂H₁₉Cl₂FN₅O₄ [M+H]⁺ 506.0798, found 506.0800.

O-{[5-(2,4-二氯苯氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5-(4-溴苯氧基)-3-甲基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛肟(**8m**): 黄色油状物, 产率 60%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.81 (s, 1H), 7.42~7.37 (m, 3H), 7.19~7.01 (m, 2H), 6.75 (d, *J*=9.20 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.9, 162.4, 155.6, 151.9, 147.5, 147.3, 142.3, 132.9, 130.4, 127.8, 124.6, 117.1, 116.2, 115.7, 99.4, 65.0, 61.3, 34.2, 14.5; HRMS calcd for C₂₂H₁₉Br-Cl₂N₅O₄ [M+H]⁺ 565.9997, found 565.9996.

O-{[5-(2,4-二氯苯氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5-(4-氯苯氧基)-3-甲基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛肟(**8n**): 黄色油状物, 产率 56%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.81 (s, 1H), 7.37 (d, *J*=2.40 Hz, 1H), 7.28~7.26 (m, 2H), 7.19~7.16 (m, 1H), 7.02 (d, *J*=8.80 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=9.20 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.15 (s, 2H),

3.62 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.9, 162.4, 155.1, 151.9, 147.6, 147.3, 142.3, 130.4, 129.9, 128.8, 127.9, 127.8, 124.6, 116.7, 115.7, 99.3, 65.0, 61.2, 34.2, 14.5; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 522.0503, found 522.0507.

O- $\{[5-(2,4\text{-二氯苯氧基甲基})-1,3,4\text{-噁二唑-2-基}]$ 甲基 $\}$ -5-(4-三氟甲氧基苯氧基)-3-甲基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛肟(**8o**): 白色固体, 产率 62%. m.p. 68~70 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (s, 1H), 7.37 (d, $J=2.40$ Hz, 1H), 7.19~7.16 (m, 3H), 7.02 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=9.20$ Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.9, 162.4, 154.8, 151.9, 147.6, 147.4, 144.8, 142.2, 130.4, 128.0, 127.8, 124.7, 122.9, 121.7, 119.1, 116.4, 115.7, 99.4, 65.0, 61.2, 34.3, 14.6; HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 572.0715, found 572.0712.

O- $\{[5-(\text{苯氧基甲基})-1,3,4\text{-噁二唑-2-基}]$ 甲基 $\}$ -5-(4-氟苯氧基)-3-甲基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛肟(**8p**): 黄色油状物, 产率 66%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.79 (s, 1H), 7.32~7.28 (m, 2H), 7.04~6.98 (m, 5H), 6.86~6.82 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.5, 164.8, 156.8, 152.4, 148.3, 147.3, 143.0, 129.8, 122.5, 116.8, 116.7, 116.5, 114.7, 98.9, 72.2, 66.7, 34.3, 14.5; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_5\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438.1578, found 438.1582.

辅助材料(Supporting Information) 目标化合物 **8a**~**8p** 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Bansal, S.; Bala, M.; Suthar, S. K.; Choudhary, S.; Bhattacharya, S.; Bhardwaj, V.; Singla, S.; Joseph, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 167.
- [2] Yu, X. L.; Wei, P.; Wang, Z. W.; Liu, Y. X.; Wang, L. Z.; Wang, Q. M. *Pest Manage. Sci.* **2016**, *72*, 371.
- [3] Devendar, P.; Qu, R. Y.; Kang, W. M.; He, B.; Yang, G. F. *J. Agric. Food Chem.* **2018**, *66*, 8914.
- [4] Hu, Z.; Wang, Z. W.; Liu, Y. X.; Wang, Q. M. *Pest Manage. Sci.* **2018**, *74*, 2783.
- [5] Tian, P. Y.; Liu, D. Y.; Liu, Z. J.; Shi, J.; He, W. J.; Qi, P. Y.; Chen, J. X.; Song, B. A. *Pest Manage. Sci.* **2019**, *75*, 427.
- [6] Zhang, Y.; Shang, J. F.; Li, H.; Liu, H.; Song, H. B.; Wang, B. L.; Li, Z. M. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 1276.
- [7] Yu, B.; Zhou, S.; Cao, L. X.; Hao, Z. S.; Yang, D. Y.; Guo, X. F.; Zhang, N. L.; Bakulev, V. A.; Fan, Z. J. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, *68*, 7093.
- [8] Chen, S. L.; Zhang, Y.; Liu, Y. X.; Wang, Q. M. *J. Agric. Food Chem.* **2021**, *69*, 3601.
- [9] Bian, Q.; Zhao, R. Q.; Peng, X. J.; Gao, L. J.; Zhou, G. N.; Yu, S. J.; Zhao, W. G. *J. Agric. Food Chem.* **2021**, *69*, 3848.
- [10] Wang, X. B.; Wang, M. Q.; Han, L.; Jin, F.; Jiao, J.; Chen, M.; Yang, C. L.; Xue, W. *J. Agric. Food Chem.* **2021**, *69*, 9557.
- [11] Yao, M. M.; Chen, W. T.; Min, L. J.; Han, L.; Sun, N. B.; Liu, X. H. *J. Mol. Struct.* **2022**, *1265*, 133405.
- [12] 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.)
- [13] 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.
- [14] Zheng, L. W.; Li, Y.; Ge, D.; Zhao, B. X.; Liu, Y. R.; Lü, H. S.; Ding, J.; Miao, J. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4766.
- [15] Lü, X. H.; Li, Q. S.; Ren, Z. L.; Chu, M. J.; Sun, J.; Zhang, X.; Xing, M.; Zhu, H. L.; Cao, H. Q. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *108*, 586.
- [16] Nauen, R.; Stumpf, N.; Elbert, A.; Zebitz, C. P.; Kraus, W. *Pest Manage. Sci.* **2001**, *57*, 253.
- [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] Dai, H.; Chen, J.; Li, H.; Dai, B. J.; He, H. B.; Fang, Y.; Shi, Y. J. *Molecules* **2016**, *21*, 276.
- [19] Dai, H.; Huang, M. L.; Qian, J. Q.; Liu, J.; Meng, C.; Li, Y. Y.; Ming, G. X.; Zhang, T.; Wang, S. L.; Shi, Y. J.; Yao, Y.; Ge, S. S.; Zhang, Y. A.; Ling, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *166*, 470.
- [20] Chen, J. X.; Chen, Y. Z.; Gan, X. H.; Song, B. J.; Hu, D. Y.; Song, B. A. *J. Agric. Food Chem.* **2018**, *66*, 9616.
- [21] Chen, B.; Long, Q. S.; Zhao, Y. L.; Wu, Y. Y.; Ge, S. S.; Wang, P. Y.; Yang, C. G.; Chi, Y. G.; Song, B. A.; Yang, S. J. *J. Agric. Food Chem.* **2019**, *67*, 6962.
- [22] Song, Z. L.; Zhu, Y.; Liu, J. R.; Guo, S. K.; Gu, Y. C.; Han, X. Y.; Dong, H. Q.; Sun, Q.; Zhang, W. H.; Zhang, M. Z. *Mol. Diversity* **2021**, *25*, 205.
- [23] Yu, W.; Zhai, Z. W.; Wedge, D. E.; Duke, S. O.; Wu, H. K.; Weng, J. Q.; Tan, C. X.; Zhang, Y. G.; Liu, X. H. *Res. Chem. Intermed.* **2019**, *45*, 5989.
- [24] Wu, W. N.; Chen, Q.; Tai, A. Q.; Jiang, G. Q.; Ouyang, G. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2243.
- [25] Rayam, P.; Polkam, N.; Kummari, B.; Banothu, V.; Gandamilla, D.; Yella, N. R.; Anireddy, J. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, *56*, 296.
- [26] Kashid, B. B.; Salunkhe, P. H.; Dongare, B. B.; More, K. R.; Khedkar, V. M.; Ghanwat, A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127136.
- [27] Thakkar, S. S.; Thakor, P.; Doshi, H.; Ray, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 4064.
- [28] Wu, Y. Y.; Shao, W. B.; Zhu, J. J.; Long, Z. Q.; Liu, L. W.; Wang, P. Y.; Li, Z.; Yang, S. J. *J. Agric. Food Chem.* **2019**, *67*, 13892.
- [29] Zheng, X. J.; Li, C. S.; Cui, M. Y.; Song, Z. W.; Bai, X. Q.; Liang, C. W.; Wang, H. Y.; Zhang, T. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127237.
- [30] Li, P.; Tian, P. Y.; Chen, Y. Z.; Song, X. P.; Xue, W.; Jin, L. H.; Hu, D. Y.; Yang, S.; Song, B. A. *Pest Manage. Sci.* **2018**, *74*, 844.
- [31] Yang, Z. B.; Li, P.; He, Y. J.; Luo, J.; Zhou, J.; Wu, Y. H.; Chen, L. T. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 81.
- [32] Meng, Q. Z.; Dong, Y. H. *Chin. J. Synth. Chem.* **2004**, *12*, 201 (in Chinese). (孟庆朝, 董玉环, 合成化学, **2004**, *12*, 201.)
- [33] 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.
- [34] Yu, X. L.; Liu, Y. X.; Li, Y. Q.; Wang, Q. M. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*, 9690.
- [35] Xu, R. B.; Xia, R.; Luo, M.; Xu, X. Y.; Cheng, J. G.; Shao, X. S.; Li, Z. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 381.

(Zhao, C.)