

医药与日化原料

含硫吡唑-4-酰胺类衍生物的设计、合成与生物活性

毛明珍¹, 张晓光¹, 崔哲¹, 张媛媛¹, 卫天琪¹, 李玉新²

(1. 西安近代化学研究所, 氟氮化工资源高效开发与利用国家重点实验室, 陕西 西安 710065; 2. 南开大学, 元素有机化学国家重点实验室, 天津 300071)

摘要: 为寻找高生物活性的吡唑酰胺类化合物, 在氯虫酰胺分子基础上, 经结构优化, 设计、合成一系列含硫结构的 *N*-吡啶基吡唑-4-酰胺类衍生物, 目标化合物经 ¹HNMR、¹³CNMR、有机元素分析仪或高分辨质谱仪确证, 并进行了初步杀虫及杀菌活性测试。结果表明, 在质量浓度为 200 mg/L 时, 目标化合物对东方黏虫具有中等杀虫活性, 其中, 5-溴-*N*-[(4-氯-2-甲基-6-甲酰基)苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-硫甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺杀虫活性为 80%。在质量浓度为 50 mg/L 时, 部分化合物对 5 种病菌表现出中等的离体抑菌活性, *N*-[(4-氯-2-甲基-6-甲酰基)苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-硫甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺和 *N*-[(4-氯-2-甲基-6-环丙基酰基)苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-硫甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺对番茄早疫病菌显示了良好的活性, 分别为 65.2% 和 67.1%, 高于对照药百菌清。

关键词: *N*-吡啶基吡唑-4-酰胺衍生物; 含硫结构; 杀虫活性; 杀菌活性; 合成; 医药原料

中图分类号: TQ453.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214(2022)10-2104-08

Design, synthesis and biological evaluation of novel *N*-pyridylpyrazole-4-carboxamides containing sulfur moiety

MAO Mingzhen¹, ZHANG Xiaoguang¹, CUI Zhe¹, ZHANG Yuanyuan¹, WEI Tianqi¹, LI Yuxin²

(1. State Key Laboratory of Fluorine & Nitrogen Chemicals, Xi'an Modern Chemistry Research Institute, Xi'an 710065, Shaanxi, China; 2. State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China)

Abstract: To explore new compounds with high biological activity, a series of novel *N*-pyridylpyrazole-4-carboxamides containing sulfur moiety were designed and synthesized from commercial insecticide chlorantraniliprole via structural optimization. The compounds obtained were then identified by ¹HNMR, ¹³CNMR, elemental analysis analyzer or HRMS (high resolution mass spectrometer), followed by preliminary evaluations on their insecticidal and bactericidal activities. The results indicated that all the synthesized compounds showed moderate insecticidal activities against oriental armyworm (*Mythimna separata*) at a mass concentration of 200 mg/L, of which 5-bromo-*N*-[4-chloro-2-methyl-6-(methylcarbamoyl)phenyl]-1-(3-chloropyridin-2-yl)-3-(methylsulfanyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamide exhibited 80% insecticidal activity. Meanwhile, some compounds exhibited promising fungicidal activities when tested against five fungi at a mass concentration of 50 mg/L. Specifically, *N*-[4-chloro-2-methyl-6-(methylcarbamoyl)phenyl]-1-(3-chloropyridin-2-yl)-3-(methylsulfanyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamide and *N*-[4-chloro-2-(cyclopropylcarbamoyl)-6-methylphenyl]-1-(3-chloropyridin-2-yl)-3-(methylsulfanyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamide displayed a good fungicidal activity against *Alternaria solani*, with inhibitory rate of 65.2% and 67.1%, respectively, higher than that of positive control compound chlorothalonil.

Key words: *N*-pyridylpyrazole-4-carboxamides; sulfur moiety; insecticidal activity; fungicidal activity; synthesis; drug materials

收稿日期: 2022-05-01; 定用日期: 2022-07-22; DOI: 10.13550/j.jxhg.20220416

基金项目: 陕西省科技厅重点研发计划项目(2121GY-125, 2022GY-167)

作者简介: 毛明珍(1984—), 男, 博士, 副研究员, E-mail: maomingzhen0303@163.com。

随着害虫对现存杀虫剂抗性的快速发展, 寻求并开发具有新型作用机理的杀虫剂无疑是解决抗药性的方法之一。近年来, 双酰胺类杀虫剂表现出高效、广谱、作用机理独特、对非靶标生物安全以及传统的杀虫剂无交互抗性等特点, 为广大农药工作者提供了新思路, 引发了各大科研机构的研究热潮^[1]。氯虫酰胺(图 1a)和氰虫酰胺(图 1b)作为双酰胺类杀虫剂被杜邦公司成功发现, 已应用于杀虫剂市场^[2-3]。

国内外已经有很多学者对氯虫酰胺及衍生物的结构进行了一系列修饰与改造^[4-12], 主要分为 4 部分(图 1c): 苯甲酰胺部分、酰胺桥键部分、吡啶基吡唑部分、苯环部分。众所周知, 含硫结构片段化合物具有高效、广谱的生物活性, 广泛应用于农

药和医药的创制^[13-15]。许忠良等^[16]和吴珊等^[17]在氯虫酰胺分子邻氨基苯甲酰结构中用 C=S 替代 C=O, 成功制得硫虫酰胺(图 1d)并商品化。NATSUHARA 等^[18]报道了一类 3-硫(砒)甲基取代的吡唑酰胺类化合物(图 1e), 其表现出优异的杀虫活性。目前, 文献报道对氯虫酰胺分子结构的修饰都保留了吡唑环 5-羧酸结构, 改变吡唑环羧酸取代位置对生物活性的影响相关研究鲜见报道。

为了进一步寻找和发现高效、低毒、安全的新型杀虫剂, 本文拟以氯虫酰胺为先导化合物, 探究改变吡啶基吡唑部分羧基团位置能否提高其生物活性, 并将含硫结构片段引入吡唑环中, 设计合成吡唑-4-酰胺类化合物, 进行初步的生物活性测试及构效关系研究。目标化合物设计思路如图 1 所示。

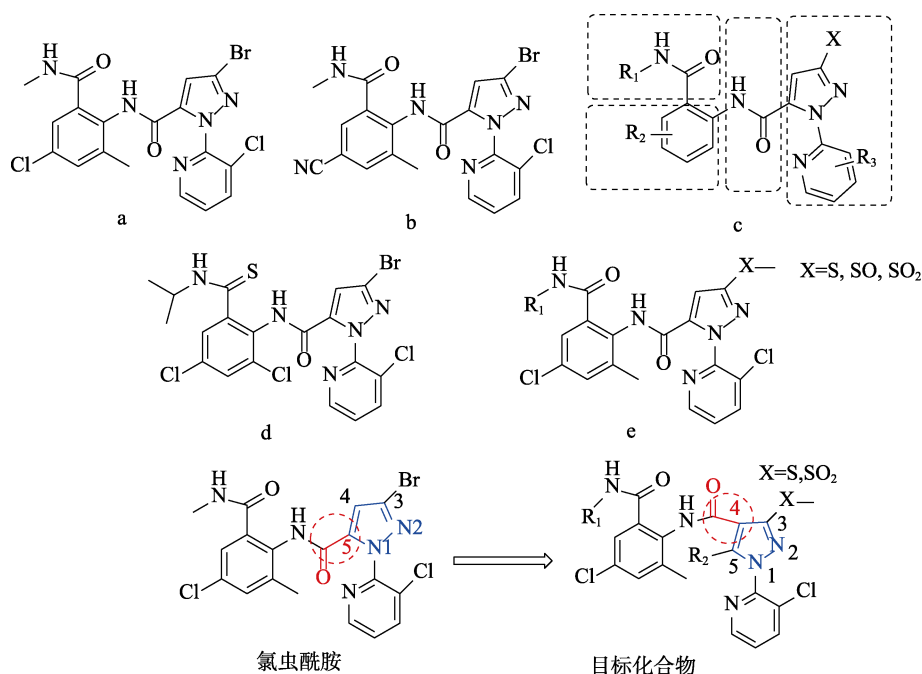


图 1 双酰胺类杀虫剂的结构

Fig. 1 Structures of diamide insecticides

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

中间体化合物 2-胍基-3-氯吡啶(II)、2-氨基-5-氯-3-甲基苯甲酰胺类化合物(Va~e)及氯虫酰胺参照文献^[4]合成; GF254 硅胶薄层板, 200~300 目柱层析硅胶, 青岛海洋化工有限公司; 百菌清、氰基乙酸乙酯、亚硝酸异戊酯(IN)、间氯过氧苯甲酸(MCPBA, 质量分数 85%, 其余 15%为间氯苯甲酸), AR, 阿拉丁试剂(上海)有限公司; 无水碳酸钾、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、无水乙醇(C_2H_5OH)、乙酸乙酯、石油醚、NaOH、四氢呋喃(THF)、二氯甲烷(CH_2Cl_2)、三氯甲烷($CHCl_3$)、液溴、吡啶

(Py)、氯化亚砷($SOCl_2$)、无水硫酸镁、浓盐酸(质量分数 37%), AR, 成都市科隆化工试剂厂。

Avance 500 MHz 核磁共振波谱仪, 瑞士 Bruker 公司; X-6 型显微熔点测定仪, 北京泰克仪器有限公司; Carlo Erba 1106 型有机元素分析仪, 法国 Carlo Erba 公司; Varian QFT-ESI 型高分辨质谱仪, 美国 Varian 公司; Agilent 1260 型高效液相色谱仪, 美国 Agilent 公司。

1.2 方法

1.2.1 2-氨基-3-(二硫甲基)丙烯酸乙酯(I)的合成

化合物 I 的合成参照文献^[19]方法, 具体步骤如下: 向 250 mL 三口瓶中加入 DMF 100 mL 和氰基乙酸乙酯 11.3 g (100 mmol), 无水碳酸钾 13.8 g

(100 mmol) 分批加入, 室温搅拌 2 h 后, 将 CS_2 18.0 mL (300 mmol) 缓慢滴入, 此反应液在室温下搅拌 2 h, 0 °C 下滴加碘甲烷 (CH_3I) 12.5 mL (200 mmol), 滴毕, 室温反应 4 h 后, 搅拌下把反应液倒入 400 mL 冰水中, 大量固体物质析出, 过滤, 经真空干燥箱 40 °C 干燥 4 h, 得黄色固体 18.42 g, 收率 84.9%, 熔点: 58~59 °C (文献值^[19]: 57~58 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 4.25 (q, 2H, CH_2), 2.74 (s, 3H, SCH_3), 2.67 (s, 3H, SCH_3), 1.35 (t, 3H, CH_3)。

1.2.2 5-氨基-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-硫甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸乙酯 (Ⅲ) 的合成

化合物Ⅲ的合成参照文献[20]方法, 具体步骤如下: 将化合物 I 2.17 g (10 mmol) 与 II 1.43 g (10 mmol) 悬浮于 40 mL 无水乙醇中, 反应液缓慢加热至回流, 溶液慢慢变澄清, 薄层色谱法 (TLC) [展开剂为 $V(\text{乙酸乙酯}) : V(\text{石油醚}) = 1 : 3$] 监测反应过程。反应完毕, 溶液浓缩后, 经柱层析 [洗脱液为 $V(\text{乙酸乙酯}) : V(\text{石油醚}) = 1 : 3$, 色谱柱直径 20 mm, 硅胶填料高度 300 mm, 比移值 (R_f) = 0.4], 得 2.64 g 白色固体化合物Ⅲ, 收率 84.6%, 熔点: 81~82 °C。¹HNMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 8.37 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, 吡啶环), 7.92 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, 吡啶环), 7.25 (dd, 1H, 吡啶环), 6.48 (s, 2H, NH_2), 4.34 (q, 2H, OCH_2), 2.55 (s, 3H, SCH_3), 1.41 (t, 3H, CH_3)。HRMS (ESI), m/z : $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 313.0523; 实测值 313.0520。

1.2.3 5-氨基-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-硫甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸 (Ⅳ) 的合成

在 100 mL 圆底烧瓶中, 加入化合物Ⅲ 0.936 g (3 mmol)、甲醇 (CH_3OH) 15 mL, 10 mL 去离子水和 NaOH 0.24 g (6 mmol), 混合物回流反应 4 h, 减压脱去大部分溶剂, 加 50 mL 去离子水稀释, 用浓盐酸将其调至 pH 为 1.5, 析出白色固体, 过滤烘干得 0.85 g 化合物Ⅳ, 收率 99%, 熔点: 157~158 °C。¹HNMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 8.48 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz, 吡啶环), 8.03 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 吡啶环), 7.34 (dd, 1H, 吡啶环), 6.53 (s, 2H, NH_2), 2.53 (s, 3H, SCH_3)。HRMS (ESI), m/z : $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 理论值 283.0064; 实测值 283.0061。

1.2.4 1-(3-氯-2-吡啶基)-3-硫甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸乙酯 (Ⅵ) 的合成

化合物Ⅵ的合成参照文献[21]的方法, 具体合成步骤如下: 将化合物Ⅲ 0.624 g (2 mmol) 溶于 20 mL THF 中, 滴入亚硝酸异戊酯 0.468 g (4 mmol), 反应液升温至回流, TLC [展开剂为 $V(\text{乙酸乙酯}) : V(\text{石油醚}) = 1 : 3$] 监测反应过程。反应完毕, 溶液浓缩后, 经柱层析 [洗脱液为 $V(\text{乙酸乙酯}) : V(\text{石油醚}) = 1 : 3$, 色谱柱直径 20 mm, 硅胶填料高度 300

mm, $R_f = 0.5$], 得 0.48 g 黄色固体Ⅵ, 收率 80.0%, 熔点: 84~85 °C。¹HNMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 8.59 (s, 1H, 吡啶环), 8.45 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz, 吡啶环), 7.92 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, 吡啶环), 7.25 (dd, 1H, 吡啶环), 4.34 (q, 2H, OCH_2), 2.62 (s, 3H, SCH_3), 1.37 (t, 3H, CH_3)。HRMS (ESI), m/z : $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 298.0415; 实测值 298.0418。

1.2.5 5-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-硫甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸乙酯 (Ⅷ) 的合成

化合物Ⅷ的合成参照文献[22]的方法, 具体步骤如下: 将化合物Ⅲ 0.624 g (2 mmol) 溶于 20 mL CH_3Cl 中, 滴加液溴 0.64 g (4 mmol) 后, 反应液搅拌均匀, 之后加入亚硝酸异戊酯 0.351 g (3 mmol), 室温搅拌, TLC [展开剂为 $V(\text{乙酸乙酯}) : V(\text{石油醚}) = 1 : 3$] 监测反应进程。反应完毕, 倒入冰水中, 乙酸乙酯提取 (3×30 mL), 用饱和亚硫酸氢钠溶液、去离子水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥。浓缩溶剂, 经柱层析 [洗脱液为 $V(\text{乙酸乙酯}) : V(\text{石油醚}) = 1 : 3$, 色谱柱直径 20 mm, 硅胶填料高度 300 mm, $R_f = 0.5$], 得 0.62 g 黄色油状液体Ⅷ, 收率 86.2%。¹HNMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 8.51 (d, 1H, $J = 3.8$ Hz, 吡啶环), 7.92 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, 吡啶环), 7.25 (dd, 1H, 吡啶环), 4.34 (q, 2H, OCH_2), 2.99 (s, 3H, SCH_3), 1.37 (t, 3H, CH_3)。HRMS (ESI), m/z : $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrClN}_3\text{O}_2\text{S}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 375.9515; 实测值 375.9511。

1.2.6 1-(3-氯-2-吡啶基)-3-砒甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸乙酯 (Ⅹa) 的合成

将化合物Ⅵ 0.538 g (2.0 mmol) 溶于 20 mL CH_2Cl_2 中, 加入 MCPBA 0.852 g (4.2 mmol), 室温搅拌, TLC [展开剂为 $V(\text{乙酸乙酯}) : V(\text{石油醚}) = 1 : 3$] 监测反应进程。反应完毕后, 反应液用饱和亚硫酸氢钠溶液、去离子水和饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥。浓缩溶剂, 经柱层析 [洗脱液为 $V(\text{乙酸乙酯}) : V(\text{石油醚}) = 1 : 3$, 色谱柱直径 20 mm, 硅胶填料高度 300 mm, $R_f = 0.4$], 得 0.5 g 白色固体Ⅹa, 收率 75.9%, 熔点: 95~96 °C。¹HNMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 8.59 (s, 1H, 吡啶环), 8.45 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz, 吡啶环), 7.92 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, 吡啶环), 7.25 (dd, 1H, 吡啶环), 4.34 (q, 2H, OCH_2), 3.51 (s, 3H, SCH_3), 1.37 (t, 3H, CH_3)。HRMS (ESI), m/z : $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 330.0310; 实测值 330.0307。

1.2.7 中间体Ⅶ、Ⅸ、ⅩI 的合成

中间体Ⅶ、Ⅸ、ⅩI的合成按照 1.2.3 节实验方法进行。

1-(3-氯-2-吡啶基)-3-硫甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸 (VII), 白色固体, 收率 99.0%, 熔点: 173~174 °C。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 8.68 (s, 1H, 吡啶环), 8.52 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, 吡啶环), 7.98 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, 吡啶环), 7.35 (dd, 1H, 吡啶环), 2.63 (s, 3H, SCH₃)。HRMS (ESI), *m/z*: C₁₀H₈ClN₃O₂S, [M-H]⁻理论值 267.9550; 实测值 267.9553。

5-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-硫甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸 (IX), 白色固体, 收率 99.0%, 熔点: 192~193 °C。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 8.60 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz, 吡啶环), 7.98 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, 吡啶环), 7.51 (dd, 1H, 吡啶环), 2.54 (s, 3H, SCH₃)。HRMS (ESI), *m/z*: C₁₀H₇BrClN₃O₂S, [M-H]⁻理论值 345.9051; 实测值 345.9050。

1-(3-氯-2-吡啶基)-3-砒甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸 (XI), 白色固体, 收率 99.0%, 熔点: 209~210 °C。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 9.02 (s, 1H, 吡啶环), 8.63 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz, 吡啶环), 8.34 (dd, 1H, 吡啶环), 7.35 (dd, 1H, 吡啶环), 3.51 (s, 3H, SCH₃)。HRMS (ESI), *m/z*: C₁₀H₈ClN₃O₄S, [M-H]⁻理论值 299.9845; 实测值 299.9848。

1.2.8 目标化合物 (XIIa~k) 的合成

以 5-氨基-*N*-[(4-氯-2-甲基-6-甲酰胺基)苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-硫甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰胺 (XIIa) 的合成为例。

在 50 mL 圆底烧瓶中加入化合物 IV 0.284 g (1 mmol)、二氯亚砒 5 mL, 回流 2 h, 蒸馏脱去溶剂, 所得的酰氯溶于 10 mL CH₂Cl₂ 中, 0 °C 下滴加到含有 5-氯-2-氨基-*N*,3-二甲基苯甲酰胺 (Va) 0.464 g (1 mmol) 和吡啶 0.1 g (1.2 mmol) 的 20 mL CH₂Cl₂ 溶液中, 滴毕, 室温反应 2 h, TLC [展开剂为 *V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=1:3] 监测反应进程, 反应完毕脱去大部分溶剂, 加入 40 mL 乙酸乙酯。混合物经过 1 mol/L 盐酸、饱和碳酸氢钠溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥。浓缩溶剂, 经柱层析 [洗脱液为 *V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=1:3, 色谱柱直径 20 mm, 硅胶填料高度 300 mm, *R*_f=0.4], 得 0.32 g 白色固体 (XIIa), 化合物 (XIIb~k) 的合成方法同上。

化合物 XIIa, 白色固体, 收率 67.4%, HPLC 含量 98.5%, 熔点: 232~233 °C。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 9.19 (s, 1H, CONH), 8.37 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, 吡啶环), 7.94 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, 吡啶环), 7.34 (s, 2H, Ar-H), 7.28 (dd, 1H, 吡啶环), 6.65 (s, 2H, NH₂), 6.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, CONH), 2.93 (d, 3H, *J* = 4.6 Hz, CH₃), 2.67 (s, 3H, SCH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 166.5, 158.8, 150.8,

147.5, 146.3, 141.2, 140.9, 138.7, 135.6, 135.4, 132.2, 131.2, 130.6, 126.9, 125.3, 117.8, 26.1, 17.8, 13.5。HRMS (ESI), *m/z*: C₁₉H₁₈Cl₂N₆O₂S, [M-H]⁻理论值 463.0511; 实测值 463.0510。

5-氨基-*N*-[(4-氯-2-甲基-6-环丙基酰胺基)苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-硫甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰胺 (XIIb), 白色固体, 收率 70.8%, HPLC 含量 98.2%, 熔点: 234~235 °C。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 8.95 (s, 1H, CONH), 8.39 (dd, 1H, 吡啶环), 7.94 (dd, 1H, 吡啶环), 7.33 (s, 2H, Ar-H), 7.28 (dd, 1H, 吡啶环), 6.66 (s, 2H, NH₂), 6.35 (s, 1H, CONH), 2.83 (m, 1H, 环丙基), 2.67 (s, 3H, SCH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 0.79 (m, 2H, 环丙基), 0.53 (m, 2H, 环丙基)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 165.9, 160.2, 151.8, 147.2, 146.2, 140.1, 137.6, 135.8, 133.3, 132.1, 131.2, 130.4, 125.6, 123.7, 115.2, 22.6, 17.8, 13.5, 5.9。HRMS (ESI), *m/z*: C₂₁H₂₀Cl₂N₆O₂S, [M-H]⁻理论值 489.0677; 实测值 489.0675。

5-氨基-*N*-[(4-氯-2-甲基-6-叔丁基酰胺基)苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-硫甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰胺 (XIIc), 白色固体, 收率 61.3%, HPLC 含量 98.2%, 熔点: 195~196 °C。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 8.69 (s, 1H, CONH), 8.39 (dd, 1H, 吡啶环), 7.95 (dd, 1H, 吡啶环), 7.35 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, Ar-H), 7.31 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, Ar-H), 7.28 (dd, 1H, 吡啶环), 6.68 (s, 2H, NH₂), 6.29 (s, 1H, CONH), 2.67 (s, 3H, SCH₃), 2.29 (s, 3H, CH₃), 1.35 (s, 9H, 叔丁基)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 166.7, 159.8, 152.5, 148.3, 145.6, 142.2, 139.4, 138.1, 135.4, 131.6, 130.7, 130.5, 127.4, 126.4, 126.1, 118.8, 50.8, 28.2, 17.7, 13.2。C₂₂H₂₄Cl₂N₆O₂S 元素分析理论值 C (52.07%), H (4.77%), N (16.56%); 实测值 C (52.41%), H (5.23%), N (16.87%)。

5-氨基-*N*-[(4-氯-2-甲基-6-异丙基酰胺基)苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-硫甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰胺 (XII d), 白色固体, 收率 65.9%, HPLC 含量 98.5%, 熔点: 193~194 °C。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 8.90 (s, 1H, CONH), 8.39 (dd, 1H, 吡啶环), 7.95 (dd, 1H, 吡啶环), 7.34 (dd, 2H, Ar-H), 7.28 (dd, 1H, 吡啶环), 6.66 (s, 2H, NH₂), 6.28 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, CONH), 4.17 (m, 1H, 异丙基), 2.67 (s, 3H, SCH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.16 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H, 异丙基)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 166.9, 159.3, 151.8, 147.4, 146.2, 140.7, 138.0, 136.0, 134.2, 133.0, 132.1, 131.2, 125.4, 123.9, 116.8, 45.5, 23.7, 17.6, 13.4。HRMS (ESI), *m/z*: C₂₁H₂₂Cl₂N₆O₂S, [M-H]⁻理论值 491.0824; 实测值 491.0825。

5-氨基-*N*-[(4-氯-2-甲基-6-甲氧基酰胺基)苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-硫甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰胺

(XIIe), 白色固体, 收率 53.1%, HPLC 含量 98.7%, 熔点: 235~236 °C。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 9.10 (s, 1H, CONH), 8.38 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, 吡啶环), 7.94 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, 吡啶环), 7.33 (s, 2H, Ar-H), 7.26 (dd, 1H, 吡啶环), 6.65 (s, 2H, NH₂), 6.35 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, CONH), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 2.67 (s, 3H, SCH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃)。 ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 166.3, 159.3, 151.2, 148.1, 146.8, 142.3, 140.5, 139.1, 134.9, 133.1, 132.0, 130.5, 130.0, 127.3, 125.5, 118.4, 63.0, 26.1, 17.7。 C₁₉H₁₈Cl₂N₆O₃S 元素分析理论值 C (47.41%), H (3.77%), N (17.46%); 实测值 C (47.85%), H (3.52%), N (17.19%)。

N-[(4-氯-2-甲基-6-甲酰胺基)苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-硫甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰胺 (XII f), 白色固体, 收率 85.7%, HPLC 含量 98.3%, 熔点: 238~239 °C。 ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 9.69 (s, 1H, CONH), 8.73 (s, 1H, 吡啶环), 8.45 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, 吡啶环), 7.94 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, 吡啶环), 7.33 (m, 3H, Ar-H, 吡啶环), 6.35 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, CONH), 2.91 (d, 3H, $J = 4.6$ Hz, CH₃), 2.67 (s, 3H, SCH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃)。 ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 166.4, 158.6, 150.9, 148.4, 147.5, 141.2, 140.9, 138.7, 135.6, 135.4, 132.2, 131.2, 126.9, 125.8, 110.8, 26.1, 17.8, 13.4。 HRMS (ESI), m/z : C₁₉H₁₇Cl₂N₅O₂S, [M-H]⁻ 理论值 448.0402; 实测值 448.0413。

N-[(4-氯-2-甲基-6-环丙基酰胺基)苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-硫甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰胺 (XII g), 白色固体, 收率 83.2%, HPLC 含量 98.6%, 熔点: 261~262 °C。 ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 9.64 (s, 1H, CONH), 8.79 (s, 1H, 吡啶环), 8.45 (dd, 1H, 吡啶环), 7.92 (dd, 1H, 吡啶环), 7.33 (dd, 1H, 吡啶环), 7.29 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, Ar-H), 7.22 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, Ar-H), 6.35 (s, 1H, CONH), 2.83 (m, 1H, 环丙基), 2.67 (s, 3H, SCH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 0.78 (m, 2H, 环丙基), 0.58 (m, 2H, 环丙基)。 ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 167.3, 160.1, 151.4, 147.2, 146.7, 141.3, 138.5, 135.8, 133.3, 132.4, 131.0, 130.1, 125.2, 123.7, 115.4, 22.7, 17.8, 13.4, 5.9。 HRMS (ESI), m/z : C₂₁H₁₉Cl₂N₅O₂S, [M-H]⁻ 理论值 474.0560; 实测值 474.0558。

5-溴-*N*-[(4-氯-2-甲基-6-甲酰胺基)苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-硫甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰胺 (XII h), 白色固体, 收率 71.0%, HPLC 含量 98.3%, 熔点: 241~242 °C。 ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 9.62 (s, 1H, CONH), 8.60 (dd, 1H, 吡啶环), 8.03 (dd, 1H, 吡啶环), 7.52 (dd, 1H, 吡啶环), 7.35 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, Ar-H), 7.30 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, Ar-H), 6.35 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz, CONH), 2.91 (d, 3H, $J = 4.9$ Hz, CH₃), 2.67 (s, 3H, SCH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃)。 ¹³CNMR (100 MHz,

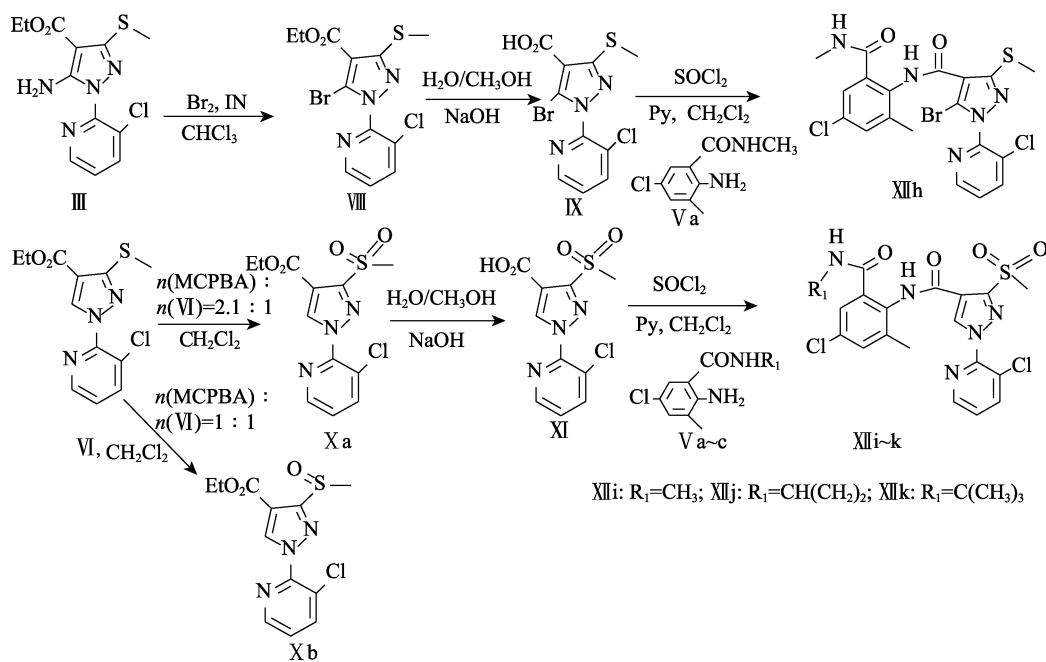
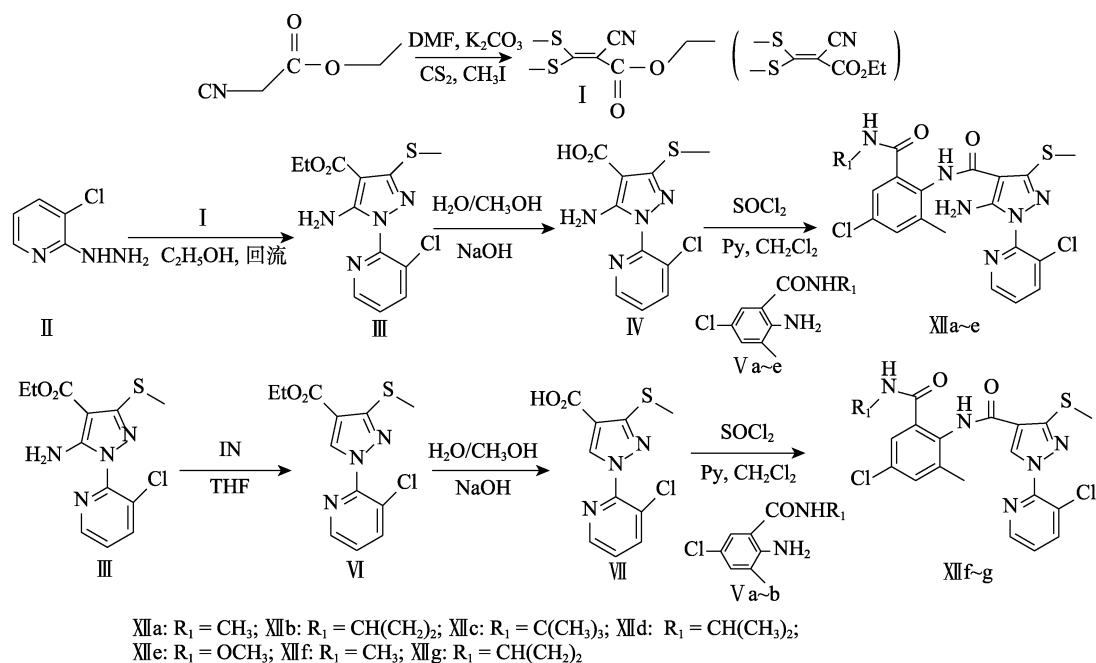
CDCl₃), δ : 166.5, 158.6, 150.8, 148.5, 147.2, 141.2, 140.9, 138.3, 135.4, 135.0, 132.8, 131.0, 126.4, 125.7, 110.3, 26.1, 17.8, 13.4。 C₁₉H₁₆BrCl₂N₅O₂S 元素分析理论值 C (43.12%), H (3.05%), N (13.23%); 实测值 C (43.40%), H (2.68%), N (3.61%)。

N-[(4-氯-2-甲基-6-甲酰胺基)苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-砒甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰胺 (XII i), 白色固体, 收率 87.4%, HPLC 含量 98.2%, 熔点: 231~232 °C。 ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 9.88 (s, 1H, CONH), 8.83 (s, 1H, 吡啶环), 8.50 (dd, 1H, 吡啶环), 8.00 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 吡啶环), 7.44 (dd, 1H, 吡啶环), 7.33 (s, 1H, Ar-H), 7.32 (s, 1H, Ar-H), 6.39 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, CONH), 3.35 (s, 3H, SO₂CH₃), 2.91 (d, 3H, $J = 4.8$ Hz, CH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃)。 ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 166.4, 158.6, 150.9, 147.5, 146.3, 141.2, 140.9, 138.7, 135.6, 135.4, 132.2, 131.2, 130.6, 126.9, 125.3, 117.8, 43.1, 26.1, 17.8。 C₁₉H₁₇Cl₂N₅O₄S 元素分析理论值 C (47.31%), H (3.55%), N (14.52%); 实测值 C (47.44%), H (4.04%), N (14.00%)。

N-[(4-氯-2-甲基-6-环丙基酰胺基)苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-砒甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰胺 (XII j), 白色固体, 收率 81.6%, HPLC 含量 98.4%, 熔点: 202~203 °C。 ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 9.87 (s, 1H, CONH), 8.83 (s, 1H, 吡啶环), 8.53 (dd, 1H, 吡啶环), 8.02 (dd, 1H, 吡啶环), 7.47 (dd, 1H, 吡啶环), 7.34 (s, 1H, Ar-H), 7.33 (s, 1H, Ar-H), 6.41 (s, 1H, CONH), 3.55 (s, 3H, SO₂CH₃), 2.83 (m, 1H, 环丙基), 2.35 (s, 3H, CH₃), 0.79 (m, 2H, 环丙基), 0.53 (m, 2H, 环丙基)。 ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 167.1, 158.4, 150.9, 147.5, 146.4, 141.2, 138.6, 135.6, 135.4, 132.1, 131.1, 130.5, 125.4, 125.1, 117.8, 43.1, 22.7, 17.8, 5.64。 C₂₁H₁₉Cl₂N₅O₄S 元素分析理论值 C (49.62%), H (3.77%), N (13.78%); 实测值 C (49.47%), H (4.18%), N (13.78%)。

N-[(4-氯-2-甲基-6-叔丁基酰胺基)苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-砒甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰胺 (XII k), 白色固体, 收率 78.5%, HPLC 含量 98.6%, 熔点: 217~218 °C。 ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 9.80 (s, 1H, CONH), 8.86 (s, 1H, 吡啶环), 8.54 (dd, 1H, 吡啶环), 8.03 (dd, 1H, 吡啶环), 7.32 (s, 1H, Ar-H), 7.28 (dd, 1H, 吡啶环), 6.11 (s, 1H, CONH), 3.54 (s, 3H, SO₂CH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃), 1.35 (s, 9H, CH₃)。 ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 165.6, 158.6, 151.0, 147.5, 146.3, 141.2, 138.7, 137.6, 135.4, 131.6, 130.7, 130.5, 126.9, 125.4, 125.0, 117.6, 50.8, 43.1, 28.2, 17.7。 C₂₂H₂₃Cl₂N₅O₄S 元素分析理论值 C (50.39%), H (4.42%), N (13.35%); 实测值 C (50.62%), H (3.87%), N (12.93%)。

具体反应如下所示。



1.3 表征方法、生物活性测试

1.3.1 表征方法

目标化合物 XII a~k 含量采用高效液相色谱仪进行分析, 测试条件为: 毛细管柱 WondaSil C18 (4.6 mm×250 mm×0.5 μm), 流动相采用乙腈和去离子水的混合物 (体积流量比为 80 : 20), 总流量为 1 mL/min, 通过面积归一法计算产物含量。

1.3.2 生物活性测试

1.3.2.1 杀虫活性测试

以东方黏虫 (*Mythimna separate*) 为供试昆虫 (是在室内用玉米叶饲养的正常群体), 采用浸叶法^[23-24]进行杀虫活性测试。将样品用丙酮配制成质量浓度 200 mg/L 的溶液, 浸渍苗期玉米叶, 晾干后放入 7 cm

培养皿中, 接入 4 龄幼虫, 重复 2~4 次。对照用丙酮溶液浸渍玉米叶饲养幼虫。24 h 随时添加新鲜的玉米叶片。在 48、72 h 观察实验结果, 以黏虫幼虫完全死亡, 即触之不动为幼虫的死亡标准, 重复 3 次, 取平均值。杀虫活性用式 (1) 计算:

$$A/\% = (N - N_1) / N \times 100 \quad (1)$$

式中: A 为杀虫活性, %; N 为幼虫总数量, 头; N_1 为存活幼虫数量, 头。

1.3.2.2 抑菌活性测试

抑菌活性测试使用菌丝生长速率法^[25], 在质量浓度为 50 mg/L 时, 对油菜菌核病菌 (*Sclerotinia sclerotiorum*)、苹果轮纹病菌 (*Physalospora piricola*)、番茄早疫病菌 (*Alternaria solani*)、马铃薯

薯晚疫病菌 (*Phytophthora infestans*) 和小麦赤霉病菌 (*Gibberella sanbinetti*) 5 种常见病害进行了测试, 百菌清作为对照药。抑制率按式 (2) 进行计算:

$$\text{抑制率}/\% = (D_1 - D_2)/D_1 \times 100 \quad (2)$$

式中: D_1 为对照菌落生长直径, mm; D_2 为处理菌落生长直径, mm。

2 结果与讨论

2.1 化合物的合成

关键中间体 III 水解时, 采用甲醇和去离子水混合液为溶剂, 以 NaOH 为碱, 室温下几乎不反应, 可能由于邻位氨基的供电子作用导致水解速率较慢, 反应温度提升至回流温度时, 反应则很快进行完毕。化合物 VI、VIII 和 Xa 的水解反应在室温进行顺利。合成中间体 VI 和 VIII 时, 采用了亚硝酸异戊酯

作为重氮化试剂来替代亚硝酸钠和浓盐酸, 操作简便。合成目标化合物 XIIa~k 时, 以三乙胺为敷酸剂, 反应产物杂质多、收率低, 将敷酸剂更换为碱性较弱的吡啶后, 高收率得到单一的目标产物。以 CH_2Cl_2 为溶剂, MCPBA 为氧化剂, 其中, $n(\text{VI}) : n(\text{MCPBA}) = 1 : 2.1$ 时, 反应生成化合物 Xa, 当以 CH_2Cl_2 为溶剂, 0 °C 下将等物质的量的化合物 VI 和 MCPBA 的 CH_2Cl_2 溶液慢慢加入, 则生成亚砷类化合物 Xb, $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 8.62 (s, 1H, 吡啶环), 8.48 (dd, 1H, 吡啶环), 7.98 (dd, 1H, 吡啶环), 7.42 (dd, 1H, 吡啶环), 4.37 (q, 2H, OCH_2), 3.11 (s, 3H, SCH_3), 1.37 (t, 3H, CH_3)。

2.2 生物活性

生物活性测试结果如表 1 所示。

表 1 目标化合物杀虫与抑菌活性测试
Table 1 Insecticidal activity and fungicidal activities of the title compounds

化合物	A/%	抑制率/%				
		番茄早疫病菌	小麦赤霉病菌	马铃薯晚疫病菌	油菜菌核病菌	苹果轮纹病菌
XIIa	60	33.3	50.0	18.2	44.4	30.2
XIIb	40	33.3	12.5	31.8	33.3	39.6
XIIc	30	33.3	0	18.2	38.9	39.6
XIId	20	28.6	18.8	18.2	41.7	43.4
XIIe	10	28.6	18.8	31.8	50.0	32.1
XII f	50	65.2	38.9	18.2	43.8	25.0
XII g	30	67.1	6.3	27.3	41.7	24.5
XII h	80	33.3	6.3	22.7	33.3	13.2
XII i	40	28.6	25.0	18.2	38.9	34.0
XII j	60	33.3	12.5	27.3	27.8	24.5
XII k	70	9.5	25.0	18.2	36.1	28.3
氯虫酰胺	100	—	—	—	—	—
百菌清	—	63.6	73.1	84.0	79.3	88.5

注: “—” 表示未测。

此类化合物在质量浓度为 200 mg/L 时, 对东方黏虫显示中等杀虫活性, 杀虫活性都 < 100%。当吡啶环 5-取代基为氨基, 3-取代基为硫甲基, 目标化合物苯甲酰胺不同取代基 (R_1) 的活性顺序为甲基 > 环丙基 > 叔丁基 > 异丙基 > 甲氧基; 当吡啶环 5-取代基为 H, 3-取代基为硫甲基, 目标化合物苯甲酰胺不同取代基 (R_1) 的活性顺序为甲基 > 环丙基; 当吡啶环 5-取代基为 H, 3-取代基为砷甲基, 目标化合物苯甲酰胺不同取代基 (R_1) 的活性顺序为甲基 < 环丙基 < 叔丁基。当吡啶环 5-取代基为 Br, 3-取代基为硫甲基, 即化合物 XIIh, 对东方黏虫的杀虫活性为 80%, 在该系列化合物中活性最高, 通过 XIIh 与 XIIa、XII f 杀虫活性对比, 吡啶环上引入 Br 目标化合

物杀虫活性提高。从表 1 可以看出, 在测试的目标化合物中, 当吡啶环 3-取代基为硫甲基, 目标化合物苯甲酰胺不同取代基中甲基取代杀虫活性最高, 而将硫甲基氧化为砷甲基后, 甲基取代目标化合物杀虫活性最差。

氯虫酰胺是作用靶标为昆虫鱼尼丁受体的一种杀虫剂, 能够引起昆虫体内 Ca^{2+} 的释放, 使细胞中钙库内的 Ca^{2+} 耗竭, 导致瘫痪和死亡。将氯虫酰胺分子骨架结构中吡啶上的羧基由 5 位改变为 4 位, 推测目标化合物与昆虫鱼尼丁受体结合强度下降或结合位点改变, 调解昆虫鱼尼丁受体的能力下降, 引起杀虫活性降低, 可见吡啶环上羧基的位置 (5 位) 对杀虫活性保持很重要。

目标化合物 XIIa~k 的离体抑菌活性测试结果表明, 在质量浓度为 50 mg/L 时, 部分目标化合物对油菜菌核、苹果轮纹、番茄早疫、小麦赤霉等病菌表现出中等的抑菌活性。其中, 化合物 XII f 和 XII g 对番茄早疫病病菌的抑菌率分别为 65.2% 和 67.1%, 高于对照药百菌清。可见, 对于番茄早疫病病菌抑菌活性, 目标化合物吡唑环 5-取代基为 H 的活性高于氨基和 Br。目标化合物 XII a 对小麦赤霉病菌和 XII e 对油菜菌核病菌抑菌率均为 50.0%, 但低于对照药百菌清。目标化合物对马铃薯晚疫病病菌表现出较差的抑菌活性, 抑菌率均 \leq 31.8%。将吡唑 3-硫甲基氧化为 3-砜甲基, 并没有提高目标化合物的抑菌活性。

3 结论

(1) 本文报道了一种合成 *N*-吡啶基吡唑结构新方法, 在此基础上设计、合成一系列含硫结构的 *N*-吡啶基吡唑-4-酰胺类衍生物, 目标化合物结构经 $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 、有机元素分析仪或高分辨质谱仪确证。

(2) 生物活性测试结果表明, 目标化合物在质量浓度 200 mg/L 时, 对东方黏虫具有中等杀虫活性, 但低于氯虫酰胺。将吡唑环上羧基的位置由 5 位改变为 4 位, 目标化合物对东方黏虫杀虫活性大幅下降, 因此, 吡唑环上 5 位取代羧基结构对杀虫活性保持很重要。

(3) 测试了目标化合物在质量浓度 50 mg/L 时对 5 种真菌的离体杀菌活性。其中, 化合物 XII f 和 XII g (吡唑环 5-取代基为 H) 对番茄早疫病病菌显示了良好的抑菌活性, 高于对照药百菌清。进一步的结构优化还在进行中。

参考文献:

- [1] JEANGUENAT A. The story of a new insecticidal chemistry class: The diamides[J]. *Pest Management Science*, 2013, 69(1): 7-14.
- [2] LAHM G P, CORDOVA D, BARRY J D. New and selective ryanodine receptor activators for insect control[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2009, 17(12): 4127-4133.
- [3] HUGHES K A, LAHM G P, SELBY T P, *et al.* Cyano anthranilamide insecticides: WO2004067528A1[P]. 2004-01-21.
- [4] ZHAO Y, LI Y Q, XIONG L X, *et al.* Design, synthesis and biological activities of novel anthranilic diamide insecticide containing trifluoroethyl ether[J]. *Chinese Journal of Chemistry*, 2012, 30(8): 1748-1758.
- [5] FENG Q, LIU Z L, XIONG L X, *et al.* Synthesis and insecticidal activities of novel anthranilic diamides containing modified *N*-pyridylpyrazoles[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2010, 58(23): 12327-12336.
- [6] MAO M Z, LI Y X, LIU Q X, *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel *N*-pyridylpyrazole derivatives containing 1,2,3-triazole moieties[J]. *Journal of Pesticide Science*, 2015, 40(3): 138-142.
- [7] MAO M Z, LI Y X, ZHOU Y Y, *et al.* Synthesis and insecticidal evaluation of novel *N*-pyridylpyrazolecarboxamides containing amino acid methyl ester and their analogues[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2014, 62(7): 1536-1542.
- [8] WU J, SONG B A, HU D Y, *et al.* Design, synthesis and insecticidal activities of novel pyrazole amides containing hydrazone substructures [J]. *Pest Management Science*, 2012, 68(5): 801-810.
- [9] WU C C, YU X B, WANG B L, *et al.* Synthesis, insecticidal evaluation, and 3D-QASR of novel anthranilic diamide derivatives containing *N*-arylpyrrole as potential ryanodine receptor activators[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(35): 9319-9328.
- [10] LI F Y, WANG Y H, LIU J B, *et al.* Synthesis, insecticidal evaluation and mode of action of novel anthranilic diamide derivatives containing sulfur moiety as potential ryanodine receptor activators[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2019, 27(5): 769-776.
- [11] WANG B L, ZHU H W, LI Z M, *et al.* One-pot synthesis, structure and structure-activity relationship of novel bioactive diphenyl/diethyl [3-bromo-1-(3-chloropyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl](arylamino) methylphosphonates[J]. *Pest Management Science*, 2019, 75(12): 7273-7281.
- [12] ZHAO Y Y, LI G, LI H G, *et al.* Synthesis, insecticidal activities, and structure-activity relationship of phenylpyrazole derivatives containing a fluoro-substituted benzene moiety[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(40): 11282-11289.
- [13] ZHAO Q Q, SUN R F, LIU Y X, *et al.* Synthesis and insecticidal activity studies of novel phenylpyrazole derivatives containing arylimine or carbimide moiety[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2019, 27(21): 115092-115098.
- [14] LOSO M R, NUGENT B M, HUANG J X, *et al.* Preparation of insecticidal *N*-substituted (6-haloalkylpyridin-3-yl)alkyl sulfoximines: WO2007095229A2[P]. 2007-08-23.
- [15] FENG M H, TANG B Q, LIANG S H, *et al.* Sulfur containing scaffolds in drugs: Synthesis and application in medicinal chemistry[J]. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2016, 16(11): 1200-1216.
- [16] XU Z L (许忠良), TIAN S (田帅), LIU C F (刘春风), *et al.* Preparation of 3,5-dihalobenzenecarbothioamides as pesticides: CN103130770A[P]. 2013-06-05.
- [17] WU S (吴珊), LIU Y (刘莹), SHEN H (沈浩), *et al.* Agricultural insecticidal composition containing thiotraniliprole and cyhalothrin and application thereof in preventing and treating vegetable lepidopteran pests: CN 112715559A[P]. 2021-04-30.
- [18] NATSUHARA K, NISHIMURA S. Harmful organism control composition: WO2008129967A1[P]. 2008-10-30.
- [19] OUYANG G P, SONG B A, ZHANG H P, *et al.* Novel synthesis of (*E*)-3-methylthio-3-substituted arylamino-2-cyanoacrylates under microwave irradiation[J]. *Molecules*, 2005, 10(10): 1351-1357.
- [20] LI J F, ZHU Y Q, WANG X, *et al.* Synthesis and herbicidal activities of a series of di(aminopyrazolyl)ketone derivatives[J]. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2007, 44(4): 749-755.
- [21] SUTHERLAND H S, BLASERI A, KMENTOVA I, *et al.* Synthesis and structure-activity relationships of antitubercular 2-nitroimidazooxazines bearing heterocyclic side chains[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 53(2): 855-866.
- [22] RECK J R, GAJEWSKI R P, LYNCH M P, *et al.* Noaqueous diazotization of 5-amino-1-aryl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate esters[J]. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1987, 24(1): 267-270.
- [23] ABBOTT W S. A method of computing the effectiveness of an insecticide[J]. *Journal of Economic Entomology*, 1925, 18: 265-267.
- [24] CHEN L, HUANG Z Q, WANG Q M. Insecticidal benzoylphenylurea-*S*-carbamate: A new propesticide with two effects of both benzoylphenylureas and carbamates[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2007, 55(7): 2659-2663.
- [25] CHEN N C (陈年春). The bioassay technologies for pesticides[M]. Beijing: Beijing Agricultural University Press (北京农业大学出版社), 1991.