含氟喹啉酰胺类化合物的合成及杀菌活性

倪芸^a 许天明^{*,b} 钟良坤^a 孔晓燕^a 史建俊^a 刘幸海^a
孔小林^b 姬文娟^b 谭成侠^{*,a}^(a) 浙江工业大学化学工程学院 杭州 310014)^(b) 中化蓝天浙江省化工研究院有限公司 杭州 310023)

摘要 为寻求具有较高生物活性的农药先导化合物, 笔者采用活性亚结构拼接方法设计合成一类含氟喹啉酰胺类化合物. 以 5-氯靛红与 2,6-二氟苯乙酮为起始原料, 经过环合、酰化等多步反应, 得到 13 个未见文献报道的含氟喹啉酰胺类化合物. 其结构均经 ¹H NMR 和 HRMS 确证. 初步生物活性测定结果表明, 在 50 mg/L 质量浓度下, 目标化合物对小麦全蚀病(*Gaeumannomyces graminis*)、小麦赤霉病(*Fusarium graminearum* sehew)、小麦纹枯病(*Rhizoctonia cerealis*)、水稻稻瘟病(*Pyricularia grisea*)均具有杀菌活性. 而部分化合物对小麦全蚀病(*Gaeumannomyces graminis*)的杀菌活性达到 90%以上.

关键词 含氟喹啉; 酰胺类化合物; 合成; 杀菌活性

Synthesis and Fungicidal Activity of a Series of Fluorinated Quinoline Amide Compounds

Ni, Yun^a Xu, Tianming^{*,b} Zhong, Liangkun^a Kong, Xiaoyan^a Shi, Jianjun^a
Liu, Xinghai^a Kong, Xiaolin^b Ji, Wenjuan^b Tan, Chengxia^{*,a}^(a) College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)^(b) Sinochem Lantian Zhejiang Research Institute of Chemical Industry Co. Ltd, Hangzhou 310023)

Abstract To find new fungicidal lead compounds with high bioactivity, novel lead compounds were designed by active group splicing. The synthetic routes are as follows: 6-chloro-2-(2,6-difluorophenyl)quinoline-4-carbonyl chloride (7) was synthesized using 5-chlorine isatin (4) and 2,6-difluoro acetophenone (5) as raw materials by cyclization, acyl chlorination and other step reactions. Then 13 novel title compounds were synthesized by acylation of 6-chloro-2-(2,6-difluorophenyl)-quinoline-4-carbonyl chloride (7) with substituted anilines (8). The structures of the compounds were confirmed by HRMS and ¹H NMR. The preliminary fungicidal activity showed that all the compounds exhibit fungicidal activity against *Gaeumannomyces graminis* and *Fusarium graminearum* sehew, *Rhizoctonia cerealis* and *Pyricularia grisea* at concentration of 50 mg/L, part of compounds against *Gaeumannomyces graminis* were more than 90% at concentration of 50 mg/L.

Keywords fluorinated quinoline; amide compounds; synthesis; fungicidal activity

从 20 世纪 80 年代开始, 开发了许多高效低毒环保的新杂环农药, 而稠杂环化合物作为杂环化合物的重要分支已经引起人们的关注^[1,2]. 尤其是含氟稠杂环类化合物兼具多个杂环的生物活性^[3], 已经成为研究的热点之一. 喹啉衍生物是一类重要的含氮稠杂环化合物, 其在医药和农药方面都有广泛的应用, 并显示出良好的发展前景^[4~6]. 例如, 苯氧喹啉(Quinoxifen, 1)就是一个高

效防治白粉病药剂^[7]. 另外由日本 Hokko 化学开发的化合物 2^[8], 道尔化学开发的化合物 3 具有很好的杀菌活性^[9], 其结构式如图 1 所示. 酰胺类化合物同样表现出优异的生物活性^[10], 有的已经开发成为商品化的农药, 如除草剂甲草胺、杀菌剂啶酰菌胺、杀螨剂吡螨胺等.

本文为了寻求具有高活性的农药先导化合物, 采用活性亚结构拼接方法, 将含氟稠杂环喹啉环与酰胺结构

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

Received April 18, 2015; revised June 3, 2015; published online June 9, 2015.

Project supported by the National Key Technologies R&D Program (No. 2011BAE06B02-04).

“十二五”国家科技支撑计划(No. 2011BAE06B02-04)资助项目.

图1 喹啉类化合物

Figure 1 Quinoline compounds

相结合, 设计并合成出一系列具有新颖结构的喹啉酰胺类化合物, 并通过核磁共振、高分辨质谱进行结构表征, 生物活性测试表明部分化合物具有较好的杀菌活性. 目标化合物合成路线如 Scheme 1 所示.

R = 2-Me-4-CF(CF₃)₂C₆H₃, 2,5-Me₂C₆H₃, 2-F-4-*t*-Bu-C₆H₃,
3-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-EtC₆H₄, 2-CNC₆H₄,
3-CNC₆H₄, CH₂C₆H₄, 2-FC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-ClC₆H₄

图式1 喹啉酰胺类化合物合成路线

Scheme 1 Synthetic route of quinoline amide compounds

1 结果与讨论

1.1 合成及波谱数据

中间体 6 的合成参考文献[11]. 以 5-氯靛红与取代苯乙酮反应, 形成喹啉环. 如 Scheme 2 所示为喹啉环形成的机理, 5-氯靛红在碱性条件下发生水解, 生成酮酸中间体, 在与苯乙酮发生缩合反应形成亚胺结构中间体, 经过互变异构, 生成烯胺, 最后, 烯胺分子内关环脱水得到最终产物. 对文献中使用的酸性条件进行改进, 本文使用碱性条件反应, 纯度较高, 产率达到 92.3%. 而且实验过程中使用质子性溶剂水作为反应介质, 无有机溶剂, 清洁环保, 后处理简单.

图式2 喹啉环成环机理

Scheme 2 Mechanism of cyclization of cyclization

中间体 7 的合成参考文献[12]. 该反应为酰化反应, 反应需要加热回流, 以便反应完全, 提高产率. 反应结束后必须蒸馏出剩余的亚砷, 避免二氯亚砷的残留对下一步的反应产生影响, 降低产率.

目标化合物 N1~N13 的合成参考文献[13]. 部分反应物因含有 CN 等强吸电子基团使苯环钝化, 反应收率下降, 又因为 2 位引入 CN 可能存在位阻效应, 产率较其他位置会更低. 并且反应时间不宜过长, 过长会产生副产物, 也会降低反应产率.

在 ¹H NMR 谱中, 目标化合物喹啉环上的四个 H 的 δ 值主要在 7.77~8.40 之间, 其中 7 位上 δ 7.77 左右的 H 峰型是 dd 峰, 此位置上的 H 可能受喹啉环 8 位和 5 位上的 H 耦合的影响. 喹啉环 5 位上的 δ 值主要在 8.40 左右, 峰型为 d 峰, 此位置上的 H 可能受喹啉环 7 位上的 H 耦合的影响. 喹啉环 8 位上的 δ 值主要在 8.20 左右,

峰型为d峰, 此位置上的H可能受喹啉环7位上的H偶合的影响. 与NH直接相连的苯环上的H的 δ 值变化较大, 主要在 δ 7.10和7.60左右, 且为多重峰. 酰胺上的H主要出现在 δ 8.00左右, 峰型为单峰. 此类化合物特殊的立体结构以及构效关系, 有待进一步研究.

1.2 杀菌活性

参照《国家南方农药创制中心生测标准程序》^[14], 准确称取(精确至 0.0001 g)一定质量目标化合物, 加入含有 0.1%吐温-80 的 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF), 配制成化合物质量分数为 5%的母液. 称取一定质量的制剂和对照药剂, 分别用蒸馏水稀释成 50 mg/L 质量浓度的药液. 采用菌丝生长法, 在离体条件下测定了目标化合物在 50 mg/L 下对病原菌的杀菌活性. 以三唑酮、苯醚菌酯为对照药剂(用蒸馏水稀释成有效成分质量浓度为 50 mg/L), 同时设置清水对照.

供试靶标选取的是小麦全蚀病(*Gaeumannomyces graminis*)、小麦赤霉病(*Fusarium graminearum* Sehwa)、小麦纹枯病(*Rhizoctonia cerealis*)、水稻稻瘟病(*Pyricularia grisea*). 这四种靶标是南方田间发病较重的, 有代表性的病原菌. 而且这四种靶标是国家南方农药研发中心浙江基地生测测试中心使用较多的病原菌.

本文采用离体活性测试法. 吸取 4 mL 由 5%的制剂配制成的浓度为 500 mg/L 的溶液到灭菌的三角烧瓶中, 加入 36 mL 50 °C 的马铃薯葡萄糖琼脂(PDA)培养基, 将二者混合均匀后倒入至 4 个直径为 9 cm 的培养皿中, 配制成终浓度均为 50 mg/L 的含毒 PDA 培养基. 用直径 5 mm 的打孔器把培养好的菌落边缘打成菌块, 然后将菌块接种至预先配制好的含毒 PDA 培养基中央, 置于 25 °C 的培养箱内培养. 观察菌落生长状况, 采用十字交叉法量取各处菌落的直径, 计算出正抑制百分率, 测试结果见表 1.

从表 1 可以看出, 化合物 **N5**、**N6**、**N8**、**N12** 在 50 mg/L 的剂量下对小麦全蚀病的抑制率分别为 94.29%、92.43%、98.43%、96.14%, **N8** 比 **N5**、**N6**、**N12** 的活性更高, 说明 R 为含强吸电子基团或含卤素原子的苯环时, 其杀菌活性明显优于其它目标化合物, 而且酰胺结构、氟、喹啉等活性基团以及吸电子结构集于同一分子, 可获得更高活性的化合物.

2 结论

本文以 5-氯蒽红(**4**)为起始原料, 与 2,6-二氟苯乙酮(**5**)反应, 得到 6-氯-2-(2,6-二氟苯基)喹啉-4-甲酸(**6**), 再经过酰化后与不同取代的苯胺反应, 制得一系列未见文献报道的目标化合物: 含氟喹啉酰胺类化合物. 并对该系列化合物通过 ¹H NMR 和 HRMS 进行了结构表征. 杀

表 1 目标化合物在 50 mg/L 下的杀菌活性(抑制率/%)

Table 1 Fungicidal activity of N compounds at the concentration of 50 mg/L (Inhibition rate)

Compd.	<i>G. graminis</i>	<i>F. sehw</i>	<i>R. cerealis</i>	<i>P. grisea</i>
N1	61.31	21.12	21.45	46.17
N2	35.45	15.23	19.47	20.78
N3	70.46	12.56	29.14	54.87
N4	26.42	12.89	20.54	36.10
N5	94.29	18.10	32.35	70.92
N6	92.43	25.88	34.47	76.79
N7	84.57	16.69	32.19	61.49
N8	98.43	76.73	31.04	53.54
N9	56.86	20.05	28.16	27.04
N10	69.14	35.82	31.04	60.79
N11	12.86	25.88	21.90	59.67
N12	96.14	59.36	22.16	79.42
N13	20.86	15.54	33.11	21.04
三唑酮 (triadimefon)	100	100	100	
苯醚菌酯 (ZJ0712)				100
空白对照	0	0	0	0

菌活性测试表明, 在 50 mg/L 浓度下, 一些目标化合物对小麦全蚀病有优异的抑制活性, 部分小麦赤霉病、水稻稻瘟表现出中等抑制活性.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

WRS-1A 型数字熔点仪(温度计未校正); Varian-400 型核磁共振仪(以 DMSO 作溶剂, 以 TMS 为内标); LCQ-Advantage 质谱仪(ESI-MS); 5-氯-1*H*-吡啶-2,3-二酮(试剂级, 上海迈瑞尔化学技术有限公司); 2,6-二氟苯乙酮(试剂级, 上海迈瑞尔化学技术有限公司). 其余试剂均为化学纯或试剂纯, 未经处理, 直接使用.

3.2 化合物的合成

3.2.1 6-氯-2-(2,6-二氟苯基)喹啉-4-甲酸(**6**)的合成

参考文献[11]方法. 向 500 mL 三口烧瓶中加入 47.04 g (0.84 mol)氢氧化钾, 加入 150 mL 去离子水, 室温下搅拌. 向反应瓶中再加入 25.41 g (0.14 mol) 5-氯-1*H*-吡啶-2,3-二酮(**4**), 补加 30 mL 去离子水后, 接着向反应瓶中加入 21.84 g (0.14 mol) 2,6-二氟苯乙酮(**5**), 加热回流 3 h, 薄层层析(TLC)检测无原料点. 将反应液倒入 800 mL 水中, 搅拌, 加入稀盐酸, 调节 pH 值至 5, 过滤, 滤饼用去离子水洗涤 2 次, 烘干, 得到 41.3 g 黄色固体 **6**, 产率 92.3%. m.p. 251~256 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.33 (t, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.61~

7.67 (m, 1H, ArH), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, quinoline-H), 7.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, quinoline-H), 8.19~8.21 (m, 2H, quinoline-H), 8.88 (s, 1H, quinoline-H).

3.2.2 6-氯-2-(2,6-二氟苯基)喹啉-4-酰氯(7)的合成

参考文献[12]方法进行. 将 35.16 g (0.11 mol)化合物 6 加入 500 mL 单口烧瓶中, 再加入 200 mL 二氯亚砷, 加热回流 5 h, TLC 检测反应进度, 反应结束后, 常压蒸馏出多余二氯亚砷, 得到黄色固体 7. m.p. 124~129 °C. 不经提纯直接用于下一步的反应.

3.2.3 目标化合物 N1~N13 的合成通法

参考文献[13]的方法, 向 50 mL 单口烧瓶中加入 0.42 g (0.01 mol)化合物 7, 加入 15 mL 四氢呋喃溶解, 再加入 0.01 mol 的取代芳基胺和 0.02 mol 的三乙胺. 室温搅拌反应 5 h. TLC 检测反应进度, 反应结束后, 过滤, 脱溶得固体, 无水乙醇重结晶即得目标化合物 N1~N13.

6-氯-2-(2,6-二氟苯基)-N-[2-甲基-4-(全氟丙烷-2-基)苯基]喹啉-4-甲酰胺(N1): 淡黄色晶体, 收率 68%. m.p. 201~205 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.40 (s, 3H, ArCH_3), 7.09 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.43~7.59 (m, 3H, ArH), 7.75 (s, 1H, quinoline-H), 7.78 (dd, $J=8.0$, 1.2 Hz, 1H, quinoline-H), 8.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, quinoline-H), 8.36 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, ArH), 8.40 (d, $J=1.2$ Hz, 1H, quinoline-H), 7.81 (s, 1H, CONH); HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{ClF}_9\text{N}_2\text{O}$ 577.0724, found 577.0765.

6-氯-2-(2,6-二氟苯基)-N-(2,5-二甲苯基)喹啉-4-甲酰胺(N2): 淡黄色晶体, 收率 80%. m.p. 236~240 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.30 (s, 3H, ArCH_3), 2.40 (s, 3H, ArCH_3), 7.00~7.16 (m, 4H, ArH), 7.42~7.47 (m, 1H, ArH), 7.58 (s, 1H, ArH), 7.77 (dd, $J=8.0$, 1.2 Hz, 1H, quinoline-H), 7.81 (s, 1H, quinoline-H), 8.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, quinoline-H), 8.45 (d, $J=1.2$ Hz, 1H, quinoline-H), 7.88 (s, 1H, CONH); HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}$ 423.1070, found 423.1112.

6-氯-2-(2,6-二氟苯基)-N-(2-氟-4-叔丁基苯基)喹啉-4-甲酰胺(N3): 淡黄色晶体, 收率 79%. m.p. 166~170 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.34 (s, 9H, CH_3), 7.06~7.20 (m, 3H, ArH), 7.26 (s, 1H, ArH), 7.43~7.45 (m, 1H, ArH), 7.76 (dd, $J=8.0$, 1.6 Hz, 1H, quinoline-H), 7.79 (s, 1H, quinoline-H), 7.96 (s, 1H, CONH), 8.18 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, quinoline-H), 8.34~8.37 (m, 1H, ArH), 8.40 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, quinoline-H); HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$ 469.1289, found 469.1318.

6-氯-2-(2,6-二氟苯基)-N-(3-甲氧苯基)喹啉-4-甲酰胺(N4): 淡黄色晶体, 收率 68%. m.p. 219~224 °C; ^1H

NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.79 (dd, $J=4.0$, 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.07 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.16 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, ArH), 7.31 (t, $J=12.0$ Hz, 1H, ArH), 7.41~7.46 (m, 2H, ArH), 7.76~7.77 (m, 2H, quinoline-H), 7.88 (s, 1H, CONH), 8.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, quinoline-H), 8.37 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, quinoline-H); HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 425.0863, found 425.0895.

6-氯-2-(2,6-二氟苯基)-N-(4-溴苯基)喹啉-4-甲酰胺(N5): 淡黄色晶体, 收率 62%. m.p. 207~212 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.00~7.04 (m, 2H, ArH), 7.39~7.44 (m, 1H, ArH), 7.52 (d, $J=4.0$ Hz, 2H, ArH), 7.60 (d, $J=4.0$ Hz, 2H, ArH), 7.70 (s, 1H, quinoline-H), 7.74 (dd, $J=8.0$, 1.2 Hz, 1H, quinoline-H), 8.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, quinoline-H), 8.15 (s, 1H, CONH), 8.30 (d, $J=1.2$ Hz, 1H, quinoline-H); HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{OBr}$ 473.6099, found 474.9872.

6-氯-2-(2,6-二氟苯基)-N-(4-甲基苯基)喹啉-4-甲酰胺(N6): 淡黄色晶体, 收率 55%. m.p. 229~233 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.37 (s, 3H, ArCH_3), 7.04 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.40~7.43 (m, 1H, ArH), 7.56 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, quinoline-H), 7.73~7.75 (m, 2H, quinoline-H and ArH), 7.92 (s, 1H, CONH), 8.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, quinoline-H), 8.36 (s, 1H, quinoline-H); HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}$ 409.0914, found 409.0951.

6-氯-2-(2,6-二氟苯基)-N-(4-乙苯基)喹啉-4-甲酰胺(N7): 白色晶体, 收率 78%. m.p. 163~168 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.26 (t, $J=8.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.68 (q, $J=8.0$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 7.07 (t, $J=12.0$ Hz, 2H, ArH), 7.25 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.41~7.46 (m, 1H, ArH), 7.60 (d, $J=1.6$ Hz, 2H, quinoline-H), 7.75~7.77 (m, 2H, quinoline-H and ArH), 7.80 (s, 1H, CONH), 8.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, quinoline-H), 8.39 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, quinoline-H); HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}$ 423.1070, found 423.1109.

6-氯-2-(2,6-二氟苯基)-N-(2-氰基苯基)喹啉-4-甲酰胺(N8): 淡黄色晶体, 收率 54%. m.p. 236~240 °C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 7.27 (t, $J=12.0$ Hz, 3H, ArH), 7.61~7.73 (m, 2H, ArH), 7.86 (dd, $J=8.0$, 4.0 Hz, 1H, quinoline-H), 7.93~7.96 (m, 1H, ArH), 8.02 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, quinoline-H), 8.13 (d, $J=4.0$ Hz, 2H, quinoline-H and CONH), 8.22 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, quinoline-H), 8.37 (s, 1H, ArH); HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}$ 420.0710, found 420.0746.

6-氯-2-(2,6-二氟苯基)-*N*-(3-氰基苯基)喹啉-4-甲酰胺(**N9**): 白色晶体, 收率 79%. m.p. 276~279 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.35 (t, $J=12.0$ Hz, 2H, ArH), 7.62~7.67 (m, 3H, ArH), 7.96 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H, quinoline-H), 7.99~8.01 (m, 1H, ArH), 8.07 (s, 1H, quinoline-H), 8.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, quinoline-H), 8.29 (t, $J=2.0$ Hz, 1H, ArH), 8.30 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, quinoline-H), 11.20 (s, 1H, CONH); HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}$ 420.0710, found 420.0745.

6-氯-2-(2,6-二氟苯基)-*N*-苄基喹啉-4-甲酰胺(**N10**): 白色晶体, 收率 60%. m.p. 177~181 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4.74 (d, $J=4.0$ Hz, 2H, CH_2), 6.48 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.04 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.32~7.40 (m, 6H, ArH and CONH), 7.63 (s, 1H, quinoline-H), 7.73 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H, quinoline-H), 8.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, quinoline-H), 8.36 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, quinoline-H); HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}$ 409.0914, found 409.0958.

6-氯-2-(2,6-二氟苯基)-*N*-(2-氟苯基)喹啉-4-甲酰胺(**N11**): 淡黄色晶体, 收率 58%. m.p. 193~198 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.07 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.15~7.25 (m, 3H, ArH), 7.42~7.47 (m, 1H, ArH), 7.77 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H, quinoline-H), 7.80 (s, 1H, quinoline-H), 8.04 (s, 1H, CONH), 8.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, quinoline-H), 8.40 (d, $J=1.2$ Hz, 1H, quinoline-H), 8.50 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH); HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$ 413.0663, found 413.0710.

6-氯-2-(2,6-二氟苯基)-*N*-(4-氟苯基)喹啉-4-甲酰胺(**N12**): 黄色晶体, 收率 53%. m.p. 177~183 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.02 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.07~7.10 (m, 2H, ArH), 7.38~7.43 (m, 1H, ArH), 7.64~7.67 (m, 2H, ArH), 7.69 (s, 1H, quinoline-H), 7.73 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H, quinoline-H), 8.12 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, quinoline-H), 8.22 (s, 1H, CONH), 8.29 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, quinoline-H); HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$ 413.0663, found 413.0705.

6-氯-2-(2,6-二氟苯基)-*N*-(2-氯苯基)喹啉-4-甲酰胺(**N13**): 白色晶体, 收率 61%. m.p. 207~212 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.10 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.18 (td, $J=12.0$ Hz, 1H, ArH), 7.40~7.47 (m, 3H, ArH), 7.78 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H, quinoline-H), 7.85 (s, 1H, quinoline-H), 8.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, quinoline-H), 8.30 (d, $J=1.2$ Hz, 1H, CONH), 8.46 (d, $J=1.6$ Hz, 1H,

quinoline-H), 8.60 (d, $J=4.0$ Hz, 3H, ArH); HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ 429.0368, found 429.0410.

辅助材料(Supporting Information) 提供了核磁共振氢谱(^1H NMR)和高分辨质谱(HRMS). 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Liu, X. H.; Xu, X. Y.; Tan, C. X.; Weng, J. Q.; Xin, J. H.; Chen, J. *Pest Manage Sci.* **2015**, *71*, 292.
- [2] Liu, X. H.; Sun, Z. H.; Yang, M. Y.; Tan, C. X.; Weng, J. Q.; Zhang, Y. G.; Ma, Y. *Chem. Biol. Drug Des.* **2014**, *84*, 342.
- [3] Nicholson, A. N.; Stone, B. M.; Clarke, C. H. *J. Clin. Pharmacol.* **1977**, *4*, 567.
- [4] Zayed, M. E. M.; El-Shishtawy, R. M.; Elroby, S. A.; Obaid, A. Y.; Al-amshany, Z. M. *Int. J. Mol. Sci.* **2015**, *16*, 3804.
- [5] Wang, L.; Świtalska, M.; Wang, N.; Du, Z.-J.; Fukumoto, Y.; Diep, N. K.; Kiguchi, R.; Nokami, J.; Wietrzyk, J.; Inokuchi, T. *Molecules* **2014**, *19*, 19021.
- [6] Fragoulis, G.; Merli, A.; Reeves, G.; Meregallo, G.; Stenberg, K.; Tanaka, T.; Capri, E. *Pest Manage. Sci.* **2011**, *67*, 656.
- [7] Liu, C. L. *World Pesticide: Fungicide*, Chemical Industry Press, Beijing, **2006**, p. 251 (in Chinese). (刘长令, 世界农药大全杀菌剂卷, 化学工业出版社, 北京, **2006**, p. 251.)
- [8] Nakano, H.; Masumizu, T. *JP 2009091320*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2010**, *150*, 472698].
- [9] Hackler, R. E.; Jourdan, G. P.; Johnson, P. L.; Thoreen, B. R.; Samaritoni, J. G. *WO 9304580*, **1993** [*Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 139111].
- [10] (a) Liu, X. H.; Weng, J. Q.; Wang, B. L.; Li, Y. H.; Tan, C. X.; Li, Z. M. *Chem. Res. Intermed.* **2014**, *40*, 2605.
(b) Yang, M. Y.; Zhao, W.; Sun, Z. H.; Tan, C. X.; Weng, J. Q.; Liu, X. H. *Lett. Drug Des. Discovery* **2015**, *12*, 314.
(c) Xie, F.; Liu, T. T.; Yang, G.; Yuan, J.; Kong, X. L.; Xu, T. M.; Tan, C. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 2596 (in Chinese). (谢峰, 刘婷婷, 杨果, 袁静, 孔小林, 许天明, 谭成侠, 有机化学, **2013**, *33*, 2596.)
(d) Yan, S. L.; Yang, M. Y.; Sun, Z. H.; Min, L. J.; Tan, C. X.; Weng, J. Q.; Wu, H. K.; Liu, X. H. *Lett. Drug Des. Discov.* **2014**, *11*, 940.
(e) Sun, G.-X.; Sun, Z.-H.; Yang, M.-Y.; Liu, X.-H.; Ma, Y.; Wei, Y.-Y. *Molecules* **2013**, *18*, 14876.
- [11] Karen, L.; Daniel, D. S. *Synthesis* **1993**, 993.
- [12] Yu, M. Q.; Liu, G. Y.; Y. X. R.; Chen, Q. Y.; Di, N. *Fine Chem. Intermed.* **2011**, *41*, 1 (in Chinese). (喻名强, 刘广义, 伊兴荣, 陈秦豫, 狄宁, 精细化工中间体, **2011**, *41*, 1.)
- [13] (a) Liu, X. H.; Pan, L.; Tan, C. X.; Weng, J. Q.; Wang, B. L.; Li, Z. M. *Pest. Biochem. Physiol.* **2011**, *101*, 143.
(b) Wu, R.; Zhu, C.; Du, X. J.; Xiong, L. X.; Yu, S. J.; Liu, X. H.; Li, Z. M.; Zhao, W. G. *Chem. Cent. J.* **2012**, *6*, 99.
- [14] Liu, X. H.; Tan, C. X.; Weng, J. Q. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2011**, *186*, 558.

(Zhao, X.)