双酰胺类化合物的合成及生物活性研究

杨 森 邹文倩 陶 敏 马天扬 刘幸海
翁建全 谭成侠*

(浙江工业大学化学工程学院 杭州 310014)

摘要 为了寻找高活性农药先导化合物,以甲霜灵为先导,通过活性基团拼接原理,设计合成了一系列未见文献报道的双酰胺类化合物,其结构经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 HRMS 表征。初步的生物活性测试结果表明:在 50 mg/L 测试浓度下,化合物 **5j** 对黄瓜霜霉病显示出 85% 的抑制率;在 500 mg/L 剂量下,多数目标化合物对粘虫表现出较好的杀虫活性,其中化合物 **5b**, **5f**, **5g**, **5h**, **5i**, **5l** 对粘虫的致死率高达 100%,在 250 mg/L 测试浓度下,化合物 **5f**, **5h**, **5l** 对粘虫的致死率为 50%。

关键词 双酰胺类化合物;合成;生物活性

Synthesis and Biological Activity of Diamide Compounds

Yang, Sen Zou, Wenqian, Tao, Min Ma, Tianyang Liu, Xinghai
Weng, Jianquan Tan, Chengxia*

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

Abstract In order to find pesticidal lead compounds with high activity, a series of novel diamide compounds were designed and synthesized by using metalaxyl as a leading compound, as well as the principle of active substructure combination. The structures of the target compounds were confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR and HRMS. The preliminary bioassay showed that compound **5j** showed an 85% inhibition rate against *Pseudoperonospora cubensis* at 50 mg/L, most of the target compounds had good insecticidal activity against *Oriental armyworm* at 500 mg/L, and compounds **5b**, **5f**, **5g**, **5h**, **5i** and **5l** have a mortality rate of 100% against *Oriental armyworm*. At 250 mg/L, the mortality rate of compounds **5f**, **5h** and **5l** against *Oriental armyworm* was 50%.

Keywords diamide compound; synthesize; biological activity

酰胺类化合物因其表现出良好的杀虫^[1~6]、杀菌^[7~11]、除草^[12~14]等生物活性,被广泛应用于农药创制工作中。如甲霜灵(图 1)就是一种典型的内吸性酰胺类杀菌剂,具有热稳定性好、无腐蚀性、低毒等特点^[15]。另外,双酰胺类杀虫剂是近年来杀虫剂领域的研究热点,它是以昆虫的鱼尼汀受体为靶标,具有独特的杀虫机理,表现出广谱、高效、低毒、安全等特点。鉴于此,为了寻找高生物活性的双酰胺类化合物,以甲霜灵为先导化合物^[16,17],依据活性基团拼接原理,将氨基丙酸甲酯结构替换为氨基丙酰胺结构,设计并合成了一系列未见报道的双酰胺类化合物(图 1),以期发现具有更高活性的农药先导化合物。另外,目标化合物经 ^1H NMR、 ^{13}C

NMR 和 HRMS 表征,并进行了杀菌和杀虫活性研究,结果发现目标化合物具有良好的杀虫活性。目标化合物的合成路线如 Scheme 1 所示。

图 1 目标化合物 **5** 的设计策略
Figure 1 Design strategy of target compounds **5**

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

Received September 16, 2019; revised October 18, 2019; published online November 7, 2019.

Project supported by the National Key R&D Program (No. 2017YFD0200507).

国家重点研发计划(No. 2017YFD0200507)资助项目。

5a: R=4-CH₃, **5b:** R=2-CH₂CH₃, **5c:** R=4-CH₂CH₃, **5d:** R=2-OCH₃, **5e:** R=4-OCH₂CH₃, **5f:** R=2,6-(CH₃)₂, **5g:** R=3-Cl-2-CH₃, **5h:** R=4-F, **5i:** R=2-Cl, **5j:** R=3-Cl, **5k:** R=4-Cl, **5l:** R=3-Br

图式 1 目标化合物 5 的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of target compound 5

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成

目标化合物 5 的合成需以 2,6-二甲基苯胺(**1**)和 2-氯丙酸甲酯为原料, N₂ 保护条件下, 经取代反应生成 (2,6-二甲基苯基)丙氨酸甲酯(**2**). 化合物 **2** 再与甲氧基乙酰氯反应生成 *N*-(2,6-二甲基苯基)-*N*-(2-甲氧基乙酰基)丙氨酸甲酯(**3**), 期间分去分水器中的盐酸水, 以提高产率. 然后 **3** 在碱性条件下水解酸化生成 *N*-(2,6-二甲基苯基)-*N*-(2-甲氧基乙酰基)丙氨酸(**4**), 再通过活性基团拼接原理与取代苯胺生成目标化合物 **5**.

1.2 化合物的波谱分析

以目标化合物 **5a** 为例进行谱学分析: ¹H NMR 谱图中 δ 9.29 处的单峰为酰胺基氢的吸收峰, δ 7.48~7.12 间的多重峰为苯环上氢的吸收峰, δ 5.00 处的四重峰为叔碳上氢的吸收峰, δ 3.64~3.48 处的多重峰为仲碳上氢的吸收峰, δ 3.35 处的单峰为甲氧基上氢的吸收峰, δ 2.31~2.22 处的单峰为苯环上甲基氢的吸收峰, δ 1.22 处的双峰为甲基氢的吸收峰; 化合物 **5a** 的 ¹³C NMR 具有两个典型的羰基碳(C=O), 化学位移分别为 δ 172.02 和 169.58. 在 HRMS 谱图中, 该化合物分子离子峰[M+Na]⁺ 计算值为 377.1836, 测定值为 377.1834, 绝对误差在 0.003 以内.

1.3 化合物的生物活性及构效关系分析

目标化合物的生物活性测试结果见表 1. 从表 1 可以看出: 在 50 mg/L 测试浓度下, 只有化合物 **5j** 对黄瓜霜霉病显示出 85% 的抑制率, 可见该系列化合物的杀菌活性一般. 在 500 mg/L 测试浓度下, 大多数目标化合物对粘虫表现出较好的杀虫活性, 而对苜蓿蚜及朱砂叶螨无杀虫活性. 其中, 化合物 **5b**, **5f**, **5g**, **5h**, **5i**, **5l** 对粘虫的致死率高达 100%, 化合物 **5e** 达到 80%, 化合物 **5c**, **5j**, **5k** 的致死率也在 50% 以上. 另外对化合物 **5b**, **5f**, **5g**, **5h**, **5i**, **5l** 还进行了杀虫活性初筛测试, 测试结果如表 2 所示. 当测试浓度为 250 mg/L 时, 化合物 **5f**, **5h**, **5l** 对虫的致死率仍能达到 50%, 化合物 **5b** 对粘虫的致死率也有 30%, 但相对于对照药阿维菌素(100%)效果一般.

2 结论

以 2,6-二甲基苯胺为原料, 依据活性基团拼接原理, 经取代、酰化、水解、胺解反应, 设计并合成了 12 个新

表 1 目标化合物 **5a**~**5l** 的生物活性^a

Table 1 Biological activities of title compounds **5a**~**5l**

化合物	杀虫活性(致死率/%, 500 mg/L)			杀菌活性(抑制率/%, 50 mg/L)			
	粘虫	苜蓿蚜	朱砂叶螨	黄瓜白粉病	黄瓜霜霉病	黄瓜灰霉病	水稻纹枯病
5a	0	0	0	0	0	0	0
5b	100	0	0	0	0	0	0
5c	60±2	0	0	0	0	0	0
5d	0	0	0	0	0	0	0
5e	80±1	0	0	0	0	0	0
5f	100	0	0	0	0	0	0
5g	100	0	0	0	0	0	0
5h	100	0	0	0	0	0	0
5i	100	0	0	0	0	0	0
5j	60	0	0	0	85±2	0	0
5k	50	0	0	0	0	0	0
5l	100	0	0	0	0	0	0
阿维菌素	100	100	100	nt	nt	nt	nt
噻呋酰胺	nt	nt	nt	100	0	0	100

^a nt=not tested.

表 2 在剂量 250 mg/L 下部分化合物杀虫活性(致死率/%)
Table 2 Insecticidal activities (mortality rate/%) of some compounds at 250 mg/L

化合物	粘虫
5b	30 ± 1
5f	50 ± 2
5g	0
5h	50 ± 0
5i	0
5l	50 ± 1
阿维菌素	100

型双酰胺类化合物. 初步的生测结果表明: 在 50 mg/L 测试浓度下, 化合物 **5j** 对黄瓜霜霉病显示出 85% 的抑制率, 具有进一步结构优化的必要. 在 500 mg/L 剂量下, 大多数目标化合物对粘虫表现出较好的杀虫活性. 尤其是化合物 **5b**, **5f**, **5g**, **5h**, **5i**, **5l**, 对粘虫的致死率高达 100%; 在 250 mg/L 测试浓度下, 化合物 **5f**, **5h**, **5l** 对粘虫的致死率为 50%, 有一定的研究价值.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振仪(美国 Varian 600(TMS 内标)); UPLC H-CLASS/QTOF G2-XS 质谱仪; 液相色谱仪(岛津 LC-20AT); X-4 数字显示显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司, 温度计未矫正); N-1200BV 型旋转蒸发仪(杭州嘉维创新科技有限公司); MP200B 型电子天平(上海永亨光学仪器制造有限公司); SHB-III 型台式循环水式多用真空泵(郑州长城仪器有限公司); 高压釜 GSHA-250 mL(山东威海嘉毅化工有限公司). 所用试剂和溶剂均为分析纯.

3.2 (2,6-二甲基苯基)丙氨酸甲酯(2)的合成

在装有搅拌器、冷凝管的 100 mL 的四口烧瓶中加入 2,6-二甲基苯胺(10.0 g, 0.08 mol)、2-氯丙酸甲酯(12.5 g, 0.10 mol)、碳酸钠(7.0 g, 0.07 mol)、NaI (0.6 g, 0.004 mol). N_2 保护下, 开启搅拌并加热至 125 °C 反应 6 h. 反应结束加入 20 mL 水洗涤, 过滤除去不溶性杂质, 得黄褐色滤液. 滤液用乙酸乙酯萃取(20 mL × 3), 干燥脱溶得棕褐色液体, 即为(2,6-二甲基苯基)丙氨酸甲酯(**2**)^[18], 收率 85.1%.

3.3 *N*-(2,6-二甲基苯基)-*N*-(2-甲氧基乙酰基)丙氨酸甲酯(3)的合成

500 mL 四口烧瓶装回流管, 并且在回流管底部装分水器, 氮气保护下加入(2,6-二甲基苯基)丙氨酸甲酯(**2**, 31.0 g, 0.15 mol)、甲苯(200 mL), 升温至回流, 20 min 时间内滴加入甲氧基乙酰氯(18.0 g, 0.17 mol), 回流反

应 2 h, 期间分去分水器中间的盐酸水. 反应结束, 减压脱溶剂得 37.6 g 米白色固体 *N*-(2,6-二甲基苯基)-*N*-(2-甲氧基乙酰基)丙氨酸甲酯(**3**), 收率 93.3%, m.p. 72 ~ 74 °C (Lit.^[19] 70 ~ 72 °C).

3.4 *N*-(2,6-二甲基苯基)-*N*-(2-甲氧基乙酰基)丙氨酸(4)的合成

在装有回流管的 250 mL 四口烧瓶中, 氮气保护下加入水(60 mL)、氢氧化钠(17.0 g, 0.41 mol), 搅拌均匀后加入 *N*-(2,6-二甲基苯基)-*N*-(2-甲氧基乙酰基)丙氨酸甲酯(**3**, 28.0 g, 0.1 mol), 回流反应 2.5 h. 降温至 10 °C 后用浓盐酸中和至 pH ≈ 3, 析出米白色固体, 干燥, 得 23.4 g *N*-(2,6-二甲基苯基)-*N*-(2-甲氧基乙酰基)丙氨酸(**4**), 收率 88.5%, m.p. 152 ~ 153 °C (Lit.^[20] 152 ~ 153 °C).

3.5 目标化合物 5 的合成

在 250 mL 四口烧瓶内加入化合物 **4** (0.11 mol)、0 mL 二氯甲烷, 搅拌全溶后降温至 0 °C, 分别加入(取代)苯胺(0.12 mol)、三乙胺(1.9 g)、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDCI, 2.58 g), 5 ~ 8 °C 反应 1 h, 再室温反应 6 h. 加入水(20 mL), 搅拌均匀下调 pH ≈ 1 后静置分层, 取有机相. 再加入水(20 mL), 搅拌均匀下调 pH ≈ 10 后静置分层, 取有机相. 最后加入水(10 mL)萃取, 分层得到有机相, 减压脱溶得目标化合物 **5a** ~ **5l**^[21].

2-(*N*-(2,6-二甲基苯基)-2-甲氧基乙酰氨基)-*N*-(对甲苯基)丙酰胺(**5a**): 米白色固体, 产率 63.7%. m.p. 122 ~ 124 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 9.56 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.14 ~ 7.12 (m, 4H), 5.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.64 ~ 3.48 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 172.02, 169.58, 137.63, 136.86, 135.57, 135.54, 133.74, 129.65, 129.44, 129.20, 129.08, 120.03, 71.09, 59.36, 57.37, 20.89, 18.42, 13.23; HRMS calcd for C₂₀H₁₇ClF-N₂O₃Na [M+Na]⁺ 377.1836, found 377.1834.

2-(*N*-(2,6-二甲基苯基)-2-甲氧基乙酰氨基)-*N*-(2-乙基甲基苯基)丙酰胺(**5b**): 米白色固体, 产率 77.4%. m.p. 116 ~ 118 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 9.42 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 ~ 7.19 (m, 3H), 7.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.99 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.66 ~ 3.47 (m, 2H), 2.76 (qd, *J* = 10.2, 3.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 171.92, 170.09, 137.59, 136.86, 135.85, 135.55, 134.68, 129.62, 129.19, 129.10, 128.58, 126.44, 124.91, 122.52, 71.08, 59.46, 57.68, 24.51, 18.55, 18.44, 14.20, 13.57; HRMS

calcd for $C_{21}H_{26}N_2O_3Na$ $[M+Na]^+$ 391.1992, found 391.1992.

2-(*N*-(2,6-二甲基苯基)-2-甲氧基乙酰氨基)-*N*-(4-乙基甲基苯基)丙酰胺(**5c**): 米白色固体, 产率 74.3%. m.p. 103~105 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.42 (s, 1H), 7.96 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.23~7.19 (m, 3H), 7.14 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.99 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.65~3.46 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.76 (qd, $J=10.2$, 3.0 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.30 (t, $J=7.8$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.92, 170.09, 137.58, 136.86, 135.85, 135.55, 134.68, 129.62, 129.19, 129.10, 128.58, 126.44, 124.90, 122.51, 71.08, 59.46, 57.68, 24.51, 18.55, 18.44, 14.20, 13.56; HRMS calcd for $C_{21}H_{26}N_2O_3Na$ $[M+Na]^+$ 377.1836, found 377.1833.

2-(*N*-(2,6-二甲基苯基)-2-甲氧基乙酰氨基)-*N*-(2-甲氧基甲基苯基)丙酰胺(**5d**): 米白色固体, 产率 68.4%. m.p. 114~116 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.38 (s, 1H), 8.32 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.16~7.10 (m, 2H), 7.05 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.00 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.63~3.45 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.17 (d, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.26, 169.97, 148.67, 138.12, 137.15, 135.55, 129.57, 129.07, 128.93, 127.87, 123.85, 120.85, 120.34, 110.14, 70.97, 59.27, 57.03, 55.80, 18.42, 13.76; HRMS calcd for $C_{21}H_{26}N_2O_4Na$ $[M+Na]^+$ 393.1785, found 393.1790.

2-(*N*-(2,6-二甲基苯基)-2-甲氧基乙酰氨基)-*N*-(4-乙氧基甲基苯基)丙酰胺(**5e**): 米白色固体, 产率 69.2%. m.p. 119~121 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.48 (s, 1H), 7.48 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.16~7.11 (m, 2H), 6.85 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.97 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.01 (q, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.71~3.47 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.40 (t, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.95, 169.50, 155.64, 137.66, 136.86, 135.56, 131.20, 129.64, 129.18, 129.07, 121.62, 114.73, 71.08, 63.68, 59.35, 57.33, 18.41, 14.87, 13.33; HRMS calcd for $C_{22}H_{28}N_2O_4Na$ $[M+Na]^+$ 407.1941, found 407.1976.

2-(*N*-(2,6-二甲基苯基)-2-甲氧基乙酰氨基)-*N*-(2,6-二甲基甲基苯基)丙酰胺(**5f**): 米白色固体, 产率 76.8%. m.p. 129~132 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.53 (s, 1H), 7.22 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.17~7.11 (m, 2H), 7.09~7.05 (m, 3H), 4.87 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.66~3.49 (m,

2H), 3.35 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.22 (d, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.50, 170.24, 138.32, 137.02, 135.99, 135.14, 134.06, 129.52, 129.15, 128.88, 128.20, 127.00, 71.04, 59.41, 57.31, 18.93, 18.74, 18.46, 14.78; HRMS calcd for $C_{22}H_{28}N_2O_3Na$ $[M+Na]^+$ 391.1992, found 391.1997.

2-(*N*-(2,6-二甲基苯基)-2-甲氧基乙酰氨基)-*N*-(3-氯-2-甲基甲基苯基)丙酰胺(**5g**): 黄色液体, 产率 59.7%. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.44 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.23 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.19~7.10 (m, 4H), 5.00 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.65~3.48 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.25 (d, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 172.02, 170.16, 137.57, 137.44, 136.84, 135.62, 134.83, 129.66, 129.27, 129.13, 127.59, 126.80, 125.69, 121.07, 71.05, 59.47, 57.49, 18.49, 18.42, 14.81, 13.53; HRMS calcd for $C_{21}H_{25}ClN_2O_3Na$ $[M+Na]^+$ 411.1446, found 411.1468.

2-(*N*-(2,6-二甲基苯基)-2-甲氧基乙酰氨基)-*N*-(4-氟甲基苯基)丙酰胺(**5h**): 米白色固体, 产率 59.7%. m.p. 150~153 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.64 (s, 1H), 7.55 (dd, $J=9.0$, 4.8 Hz, 2H), 7.22 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.00 (t, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.98 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.66~3.48 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.21 (d, $J=7.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 172.09, 169.74, 160.08, 158.47, 137.61, 136.82, 135.43, 134.15, 129.68, 129.28, 129.11, 121.67 (d, $J=8.0$ Hz), 115.61, 115.47, 71.06, 59.36, 57.36, 18.37, 13.33; HRMS calcd for $C_{20}H_{23}FN_2O_3Na$ $[M+Na]^+$ 381.1585, found 381.1584.

2-(*N*-(2,6-二甲基苯基)-2-甲氧基乙酰氨基)-*N*-(2-氯甲基苯基)丙酰胺(**5i**): 黄色固体, 产率 71.6%. m.p. 134~136 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.75 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.98 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.63~3.47 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.21 (d, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 172.23, 169.89, 139.27, 137.58, 136.81, 135.35, 134.59, 129.91, 129.70, 129.32, 129.14, 124.17, 120.01, 117.97, 71.06, 59.39, 57.45, 18.39, 13.27; HRMS calcd for $C_{20}H_{23}ClN_2O_3Na$ $[M+Na]^+$ 397.1289, found 397.1288.

2-(*N*-(2,6-二甲基苯基)-2-甲氧基乙酰氨基)-*N*-(3-氯甲基苯基)丙酰胺(**5j**): 黄色固体, 产率 66.8%. m.p. 111~114 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.75 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.25~7.20 (m, 2H), 7.14

(t, $J=6.6$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.97 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.67~3.45 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.21 (d, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 169.91, 139.28, 137.59, 136.81, 135.34, 134.59, 129.91, 129.70, 129.32, 129.13, 124.16, 120.00, 117.96, 71.05, 59.38, 57.44, 18.39, 13.29; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Cl-N}_2\text{O}_3\text{Na} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 397.1289, found 397.1286.

2-(*N*-(2,6-二甲基苯基)-2-甲氧基乙酰氨基)-*N*-(4-氯甲基苯基)丙酰胺(**5k**): 米白色固体, 产率 63.0%. m.p. 137~138 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.30 (s, 1H), 8.18 (dd, $J=10.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.88 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 1.56 (d, $J=6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 172.22, 169.90, 139.28, 137.59, 136.81, 135.35, 134.59, 129.91, 129.70, 129.32, 129.13, 124.16, 120.01, 117.97, 71.05, 59.38, 57.44, 18.39, 13.27; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{Na} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 397.1289, found 397.1288.

2-(*N*-(2,6-二甲基苯基)-2-甲氧基乙酰氨基)-*N*-(3-溴甲基苯基)丙酰胺(**5l**): 米白色固体, 产率 60.4%. m.p. 155~158 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.75 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.25~7.20 (m, 2H), 7.19~7.12 (m, 3H), 4.97 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.66~3.48 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.21 (d, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 172.23, 169.87, 139.41, 137.58, 136.81, 135.34, 130.22, 129.71, 129.33, 129.14, 127.11, 122.81, 122.61, 118.43, 71.06, 59.39, 57.45, 18.40, 13.26; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Br-N}_2\text{O}_3\text{Na} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 441.0784, found 441.0826.

3.8 生物活性测试

生物活性测试在浙江省化工研究院国家南方农药基地安评中心按照《国家南方农药创制中心生测标准程序》^[22]进行, 其活性结果列于表 1 和表 2 中.

杀虫活性测试: 采用浸叶法, 将适量玉米叶在配好的药液中充分浸润后自然阴干, 放入垫有滤纸的培养皿中, 接粘虫、苜蓿蚜、朱砂叶螨等中期幼虫, 置于 24~27 °C 观察室内培养, 3 d 后调查结果. 以毛笔触动虫体, 无反应视为死虫. 选用蒸馏水为空白对照, 阿维菌素为对照药剂.

杀菌活性测试: 准确称取一定质量目标化合物, 加入含有 0.1%吐温-80 的 DMF 溶液, 配制成化合物的质量分数为 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 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 下对黄瓜白粉病、黄瓜霜霉病、黄瓜灰霉病、水稻纹枯病的杀菌活性. 选用蒸馏水为空白对照, 噁唑酰胺为对照药剂.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **5a~5m** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 HRMS 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Zhao, W.; Xing, J. H.; Xu, T. M.; Peng, W. L.; Liu, X. H. *Front. Chem. Sci. Eng.* **2017**, *11*, 363.
- [2] Zhao, W.; Shen, Z. H.; Xu, T. M.; Peng, W. L.; Liu, X. H. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 1751.
- [3] Cheng, L.; Shen, Z. H.; Xu, T. M.; Tan, C. X.; Weng, J. Q.; Han, L.; Peng, W. L.; Liu, X. H. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 946.
- [4] Zhong, L. K.; Jiang, T.; Zhang, F.; Fu, Q.; Liu, X. H.; Xu, T. M.; Ding, C. R.; Chen, J.; Yuan, J.; Tan, C. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 2655 (in Chinese). (钟良坤, 江涛, 张帆, 付庆, 刘幸海, 许天明, 丁成荣, 陈杰, 袁静, 谭成侠, 有机化学, **2019**, *39*, 2655.)
- [5] Zhao, W.; Shen, Z. H.; Xing, J. H.; Yang, G.; Xu, T. M.; Peng, W. L.; Liu, X. H. *Chem. Pap.* **2017**, *71*, 921.
- [6] Yang, Z. B.; Hu, D. Y.; Zeng, S.; Song, B. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1161.
- [7] Ding, C. R.; Pan, Y. Y.; Yin, X.; Tan, C. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 2099 (in Chinese). (丁成荣, 潘亚运, 殷许, 谭成侠, 有机化学, **2019**, *39*, 2099.)
- [8] Zhao, W.; Shen, Z. H.; Xing, J. H.; Xu, T. M.; Peng, W. L.; Liu, X. H. *Chin. J. Struct. Chem.* **2017**, *36*, 423.
- [9] Liu, X. H.; Qiao, L.; Zhai, Z. W.; Cai, P. P.; Cantrell, C. L.; Tan, C. X.; Weng, J. Q.; Han, L.; Wu, H. K. *Pest Manage. Sci.* **2019**, *75*, 2892.
- [10] Xu, L. Y. *CN 108516955*, **2018** [*Chem. Abstr.* **2018**, *169*, 428795].
- [11] Sun, N. B.; Shi, Y. X.; Liu, X. H.; Ma, Y.; Tan, C. X.; Weng, J. Q.; Jin, J. Z.; Li, B. J. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14*, 21741.
- [12] Duan, L. P.; Zhao, Q. F.; Zhang, H. B. *Arabian J. Chem.* **2010**, *3*, 225.
- [13] Liu, D. W.; Cheng, L. Z.; Chang, Q.; Dong, H. L.; Zhu, R. Y.; Gu, J. K. *CN 106632122*, **2017** [*Chem. Abstr.* **2017**, *167*, 30990].
- [14] Vishnoi, S.; Agrawal, V.; Kasana, V. K. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 3261.
- [15] Liu, M.; Wang, Y.; Liu, F.; Cui, Y. L.; Duan, Y. S. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 6858.
- [16] Easton, G. D.; Nagle, M. E. *Am. Potato J.* **1984**, *61*, 83.
- [17] Zheng, L. Y.; Zhang, S. Q.; Xie, Y. C.; Ding, Z. Y.; Zhu, X. F. *CN 101088986*, **2007** [*Chem. Abstr.* **2007**, *148*, 121450].
- [18] Grieder, A.; Coers, K. J.; Labuhn, P. *US 4267356*, **1981** [*Chem. Abstr.* **1981**, *95*, 81542].
- [19] Nagy, L.; Pelyva, J.; Agocs, P.; Soptei, C.; Kolonics, Z.; Benczik, J.; Balini, S.; Sebok, D.; Cseke, J. *WO 9320041*, **1994** [*Chem. Abstr.* **1994**, *120*, 134058].
- [20] Molchanov, L. V.; Aripov, K. N.; Khalikov, S.-S.; Gorovits, T. T. *Uzb. Khim. Zh.* **1990**, *1*, 27.
- [21] Yang, S.; Ding, C. R.; Liu, X. H.; Weng, J. Q.; Yuan, J.; Tang, C. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 3588 (in Chinese). (杨森, 丁成荣, 刘幸海, 翁建全, 袁静, 谭成侠, 有机化学, **2019**, *39*, 3588.)
- [22] Liu, X. H.; Tan, C. X.; Weng, J. Q. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2011**, *186*, 558.

(Cheng, F.)