新型含环丙基的间二酰胺类化合物的合成及其杀虫活性

罗春艳^a 马文静^b 吕亮^b 庞怀林^b 相君成^c
周丽琪^c 尹笃林^{*,a} 刘吉永^{*,b}

(^a 湖南师范大学化学化工学院 石化新材料与资源精细利用国家地方联合工程实验室 长沙 410081)

(^b 上海泰禾国际贸易有限公司 上海 200335)

(^c 上海晓明检测技术服务有限公司 上海 200335)

摘要 为了发现结构新颖的高效杀虫剂, 利用活性亚结构拼接的方法, 设计并合成了 11 个未见文献报道的新型含环丙基的间二酰胺类化合物, 其结构经过 ¹H NMR, ¹³C NMR 和 HRMS 确证。初步的生物活性测试结果表明, 部分化合物对小菜蛾和二化螟表现出了较好的杀虫活性。其中 *N*-(2-溴-4-(全氟丙烷-2-基)-6-(三氟甲基)苯基)-3-(*N*-(环丙基甲基)苯甲酰胺基)-2-氟苯甲酰胺(**6d**)和 3-(*N*-(环丙基甲基)苯甲酰胺基)-*N*-(2,6-二溴-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-2-氟苯甲酰胺(**6e**) 在 1 mg/L 测试浓度下对小菜蛾的杀虫活性都为 100%, 化合物 **6d** 在 5 mg/L 测试浓度下对二化螟的杀虫活性为 100%。

关键词 合成; 环丙基; 间二酰胺; 杀虫活性

Synthesis and Insecticidal Activity of Novel *meta*-Diamide Compounds Containing Cyclopropyl Group

Luo, Chunyan^a Ma, Wenjing^b Lv, Liang^b Pang, Huailin^b Xiang, Juncheng^c
Zhou, Liqi^c Yin, Dulin^{*,a} Liu, Jiyong^{*,b}

(^a National & Local Joint Engineering Laboratory for New Petro-chemical Materials and Fine Utilization of Resources, College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan Normal University, Changsha 410081)

(^b CAC Shanghai International Trading Co., Ltd., Shanghai 200335)

(^c Greentech Laboratory Co., Ltd., Shanghai 200335)

Abstract To discover novel insecticide with improved activity, a series of *meta*-diamide compounds containing cyclopropyl moiety were synthesized on the principle of biologically active factor splicing. The structures of synthetic derivatives were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS. Preliminary bioassay data showed that some of the title compounds exhibited good insecticidal activities against *Plutella xylostella* and *Chilo suppressalis*. Among them, the mortality of *N*-(2-bromo-4-(perfluoropropan-2-yl)-6-(trifluoromethyl)phenyl)-3-(*N*-(cyclopropylmethyl)benzamido)-2-fluorobenzamide (**6d**) and 3-(*N*-(cyclopropylmethyl)benzamido)-*N*-(2,6-dibromo-4-(perfluoropropan-2-yl)phenyl)-2-fluorobenzamide (**6e**) was 100% against *Plutella xylostella* at 1 mg/L, and the mortality of compound **6d** was 100% against *Chilo suppressalis* at 5 mg/L.

Keywords synthesis; cyclopropyl; *meta*-diamide; insecticidal activity

21 世纪以来, 杀虫剂的发展进入高效、低毒、环境友好时期。双酰胺类杀虫剂因对鳞翅目害虫高效, 且与其它常用杀虫药剂间无交互抗性, 同时对哺乳动物安全, 因此被广泛使用^[1-4]。双酰胺类杀虫剂的主要品种有氟苯虫酰胺(Flubendiamide, **1**)、氯虫苯甲酰胺(Chlorantraniliprole, **2**)和溴氰虫酰胺(Cyantraniliprole, **3**)^[5-8]。由于氯虫苯甲酰胺等的大量推广使用, 其存在很大的抗性风险, 多种害虫的田间种群已对其产生了抗性^[9-13]。

溴虫苯双酰胺(Broflanilide, **4**)是一种全新的双酰胺类杀虫剂, 由日本三井化学公司开发并于 2014 年公开^[14], 不仅结构上不同于传统的双酰胺类杀虫剂, 结构变化为间二酰胺, 而且具有新颖的作用机制, 作用于昆虫的 γ -氨基丁酸(GABA)受体^[15-19], 目前已经被国际杀虫剂抗性行动委员会(IRAC)划分为第 30 组化合物。

环丙基作为一种重要的活性基团, 是具有高度张力的三元环状结构, 具有增强药物药效, 降低脱靶作用,

* Corresponding authors. E-mail: dulin@126.com and jiyong_liu@cacch.com

Received March 9, 2020; revised May 26, 2020; published online July 15, 2020.

提高代谢稳定性, 增强药物与受体的亲和力以及改善药物解离度等优点^[20-21]. 鉴于此, 环丙基在药物化学中被广泛应用. 2018 年, 全球药品销售 TOP 200 的药物中有 10 种药物含有环丙基结构. 农药杀虫剂领域, 拟除虫菊酯类化合物普遍具有环丙烷结构^[22]. 日本石原产业公司 2013 年申请登记的环境溴虫酰胺(Cyclaniliprole, **5**), 同样具有环丙基结构^[23].

图 1 化合物 1~5 的结构式

Figure 1 Chemical structures of compounds 1~5

为了解决抗性问题和寻找具有高杀虫活性的农药先导化合物, 本工作采用活性亚结构拼接的方法, 以溴虫氟苯双酰胺为先导化合物, 将环丙基结构片段引入溴虫氟苯双酰胺中, 合成了化合物 **6**, 并对其构效关系进行了研究, 分别考察了化合物 **6** 中 Q^1 、 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 部分结构变化对杀虫活性的影响(Scheme 1), 以期发现具有优良杀虫活性的化合物. 对合成的化合物进行了 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 HRMS 表征. 初步杀虫活性测试结果表明, 部分化合物显示出了较好的杀虫活性.

1 结果与讨论

1.1 化合物的合成

采用 Scheme 2 所示的合成路线^[24-26], 经 5 步反应合

图示 1 目标化合物 **6** 的设计策略

Scheme 1 Design strategy of the title compound **6**

成了目标化合物 **6a~6k**. 化合物的合成以 2-氟-3-氨基苯甲酸甲酯为起始原料, 经烷基化、酰胺化和水解化反应得到羧酸中间体 **11a~11k**, 中间体 **11a~11k** 制得酰氯与苯胺反应, 最终得到目标产物 **6a~6k**.

1.2 化合物的杀虫活性

目标化合物 **6a~6k** 对小菜蛾(*Plutella xylostella*)和二化螟(*Chilo suppressalis*)的杀虫活性测试结果见表 1. 初步的生物活性测试结果显示, 部分目标化合物对小菜蛾表现出较好的杀虫活性. 在测试浓度为 1 mg/L 时, 化合物 **6d**、**6e**、**6f** 对小菜蛾的杀虫活性大于或等于 90%. 当 Q^1 为苯基, Y^1 为三氟甲基, Y^2 为七氟异丙基, Y^3 为溴原子时, 化合物 **6d** 在测试浓度为 1 mg/L 时对小菜蛾的死亡率为 100%, 与对照药剂相当; 在测试浓度为 0.1 mg/L 时对小菜蛾的死亡率为 100%, 优于对照药剂, 说明环丙基的引入具有增效作用. 当 Y^1 为三氟甲基, Y^2 为七氟异丙基, Y^3 为溴原子时, Q^1 分别选自噻吩基、异噻唑基、吡唑基、苯基, 对应化合物 **6a**、**6b**、**6c**、**6d** 在测试浓度为 1 mg/L 时对小菜蛾的死亡率分别为 6.67%、3.33%、20.00%、100.00%, 说明 Q^1 选取苯基活性优于五元芳杂环基. 当 Q^1 为苯基, Y^2 为七氟异丙基, Y^3 为溴原子时, Y^1 分别选自三氟甲基、溴原子、甲基, 对应化合物 **6d**、**6e**、**6f** 在测试浓度为 0.1 mg/L 时对小菜蛾的死亡率分别为 100.00%、20.00%、10.00%, 说明在此取代基策略下, Y^1 选取吸电性更强的三氟甲基具有增效作用. 当 Q^1 为苯基, Y^1 为三氟甲基, Y^3 为溴原子时, Y^2 分别选自七氟异丙基、三氟甲基, 对应化合物 **6d**、**6i** 在测试浓度为 1 mg/L 时对小菜蛾的死亡率分别为 100.00%、6.67%, 说明 Y^2 选取亲脂性更强的七氟异丙基具有增效作用. 对比化合物 **6e** 和 **6j**, 1 mg/L 测试浓度下对小菜蛾

Reagents and conditions: (i) K_2CO_3 , DMF, reflux; (ii) Py., THF, r.t. or Et_3N , THF, 80 °C; (iii) MeOH, r.t.; (iv) toluene, reflux; (v) LDA, -70 °C ~ r.t.

图示 2 目标化合物 6a~6k 的合成路线
Scheme 2 Synthetic route of compounds 6a~6k

的杀虫活性分别为 100.00%、0.00%，同样说明 Y^2 选取亲脂性更强的七氟异丙基具有增效作用。当 Q^1 为苯基， Y^1 为甲基， Y^2 为七氟异丙基时， Y^3 分别选自溴原子、甲基，对应化合物 6f、6g 在测试浓度为 1 mg/L 时对小菜蛾的死亡率分别为 90.00%、46.67%，说明 Y^3 选取吸电性更强一些的溴原子活性优于甲基取代。当 Q^1 为苯基， Y^2 为七氟异丙基， Y^1 和 Y^3 由二甲基取代变化为二乙基取代时，对应化合物 6g、6h 在测试浓度为 1 mg/L 时对小菜蛾的死亡率分别为 46.67%、83.33%，说明在此取代基策略下，延长碳链长度具有增效作用。对比化合物 6d 和 6k 在 1 mg/L 测试浓度下对小菜蛾的杀虫活性分别为 100.00%、10.00%，说明苯环与酰胺基团之间插入双键化合物活性下降。此外，部分目标化合物对二化螟均表现出较好的杀虫活性。在测试浓度为 5 mg/L 时，化合物 6d 对二化螟的杀虫活性为 100.00%，与对照药剂相当；在测试浓度为 1 mg/L 时二化螟的死亡率为 80.00%，优于对照药剂，说明环丙甲基的引入具有增效作用。针对 Q^1 部分、 Y^1 部分、 Y^2 部分、 Y^3 部分以及引入双键的变化，二化螟与小菜蛾有类似的构效关系。以溴虫氟苯双酰胺为对照药剂，对化合物 6d 进行了小菜蛾和二化螟的 LD_{50} 值测定，结果见表 2 和表 3。由表 2 和表 3 可知，化合物 6d 对小菜蛾和二化螟的 LD_{50} 值分别为 0.03 和 0.64 mg/L，均优于对照药剂溴虫氟苯双酰胺。这为今后间二酰胺类衍生物的分子设计与生物活性测试研究提供了重要的实验数据与结构选择模式。

小菜蛾的死亡率分别为 46.67%、83.33%，说明在此取代基策略下，延长碳链长度具有增效作用。对比化合物 6d 和 6k 在 1 mg/L 测试浓度下对小菜蛾的杀虫活性分别为 100.00%、10.00%，说明苯环与酰胺基团之间插入双键化合物活性下降。此外，部分目标化合物对二化螟均表现出较好的杀虫活性。在测试浓度为 5 mg/L 时，化合物 6d 对二化螟的杀虫活性为 100.00%，与对照药剂相当；在测试浓度为 1 mg/L 时二化螟的死亡率为 80.00%，优于对照药剂，说明环丙甲基的引入具有增效作用。针对 Q^1 部分、 Y^1 部分、 Y^2 部分、 Y^3 部分以及引入双键的变化，二化螟与小菜蛾有类似的构效关系。以溴虫氟苯双酰胺为对照药剂，对化合物 6d 进行了小菜蛾和二化螟的 LD_{50} 值测定，结果见表 2 和表 3。由表 2 和表 3 可知，化合物 6d 对小菜蛾和二化螟的 LD_{50} 值分别为 0.03 和 0.64 mg/L，均优于对照药剂溴虫氟苯双酰胺。这为今后间二酰胺类衍生物的分子设计与生物活性测试研究提供了重要的实验数据与结构选择模式。

表 1 目标化合物 6a~6k 的杀虫活性(死亡率/%)^a

Table 1 Insecticidal activities of title compounds 6a~6k

Compd.	<i>Plutella xylostella</i>		<i>Chilo suppressalis</i>		
	1 mg/L	0.1 mg/L	10 mg/L	5 mg/L	1 mg/L
6a	6.67	—	0.00	—	—
6b	3.33	—	3.33	—	—
6c	20.00	—	13.33	—	—
6d	100.00	100.00	100.00	100.00	80.00
6e	100.00	20.00	—	16.67	—
6f	90.00	10.00	—	0.00	—
6g	46.67	—	—	0.00	—
6h	83.33	—	—	40.00	—
6i	6.67	—	—	0.00	—
6j	0.00	—	—	0.00	—
6k	10.00	—	—	0.00	—
溴虫氟苯双酰胺	100.00	66.67	100.00	100.00	33.33

^a “—” refers to not tested.

表 2 目标化合物 6d 对小菜蛾的 LD_{50} 值

Table 2 LD_{50} value of compound 6d against *Plutella xylostella*

药剂	$LD_{50}/(mg \cdot L^{-1})$	线性回归方程	相关系数	标准误差
6d	0.03	$y = 8.11x + 17.41$	0.94	0.02
溴虫氟苯双酰胺	0.07	$y = 9.51x + 16.08$	0.95	0.03

表 3 目标化合物 6d 对二化螟的 LD_{50} 值

Table 3 LD_{50} value of compound 6d against *Chilo suppressalis*

药剂	$LD_{50}/(mg \cdot L^{-1})$	线性回归方程	相关系数	标准误差
6d	0.64	$y = 9.18x + 6.77$	0.96	0.42
溴虫氟苯双酰胺	1.27	$y = 7.91x + 4.17$	0.98	0.88

2 结论

本工作利用活性亚结构拼接的方法, 设计并合成了 11 个新型含环丙基的间二酰胺类化合物, 并通过 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 HRMS 对目标化合物进行了结构表征. 杀虫活性测试表明, 部分化合物对小菜蛾和二化螟表现出了较好的杀虫活性. 其中化合物 **6d**、**6e** 在 1 mg/L 测试浓度下对小菜蛾的杀虫活性为 100%, 化合物 **6d** 在 5 mg/L 测试浓度下对二化螟的杀虫活性为 100%. 化合物 **6d** 对小菜蛾和二化螟都表现出了优异的杀虫活性, LD_{50} 值分别为 0.03 和 0.64 mg/L, 均优于对照药剂溴虫氟苯双酰胺, 具有一定的应用价值. 目前该类化合物的结构衍生与生物活性研究正在进行中.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Mercury 400 (Varian) 或 Mercury 500 (Varian) 型核磁共振仪, TMS 为内标, DMSO- d_6 或 CDCl_3 为溶剂; Agilent 1290-6230 TOF 高分辨质谱仪 (HRMS); Agilent 1260-6120 Quadrupole 液相-质谱仪 (LRMS); 层析硅胶 (GF245) 薄板 (涤纶片基, 5×10 cm); 快速柱层析用硅胶 (ZCX-II, 粗孔 100~140 目) 为青岛海洋化工厂产品. 所用溶剂和试剂均为市售, 分析纯或化学纯, 必要时经过干燥或蒸馏处理.

3.2 中间体及目标化合物的合成

3.2.1 中间体 **10** 的合成

向装有磁子的反应瓶中依次加 2-氟-3-氨基苯甲酸甲酯 (20 g, 118.23 mmol)、溴甲基环丙烷 (20.75 g, 153.70 mmol)、碳酸钾 (21.24 g, 153.70 mmol)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (200 mL), 在回流条件下搅拌 16 h, 层色谱 (TLC) 监测至反应不再进行时, 关闭加热, 结束反应. 待反应液冷至室温后, 向反应液中加入水 (200 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 有机层经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥后, 减压下浓缩, 残余物经柱色谱提纯 [淋洗液为 $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 10 : 1$] 得 13.00 g 淡黄色液体产物 2-氟-3-[*N*-(环丙甲基)氨基]苯甲酸甲酯 (**8**), 产率 49.39%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.15 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.00 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.17~1.07 (m, 1H), 0.58 (q, $J=5.5$ Hz, 2H), 0.26 (q, $J=4.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 137.8, 137.7, 124.0, 123.9, 117.9, 115.6, 115.6, 52.1, 48.6, 10.6, 3.5. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FNO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 224.1087, found 224.1082.

将 **8** (10.00 g, 44.82 mmol) 溶解在四氢呋喃 (100 mL)

中, 加入吡啶 (4.25 g, 53.78 mmol), 滴加 3-甲基噻吩-2-甲酰胺 (**9a**) (8.60 g, 53.78 mmol), 常温搅拌 4 h. TLC 监测至反应不再进行时, 结束反应. 向反应液中加入乙酸乙酯 (50 mL), 有机层经依次用 2 mol·L $^{-1}$ 盐酸溶液和饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥后, 减压下浓缩, 残余物经柱色谱提纯 [淋洗液为 $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 8 : 1$], 得 13.00 g 无色液体产物 2-氟-3-[*N*-(环丙甲基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺基]苯甲酸甲酯 (**10a**), 产率 83.54%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.08~0.98 (m, 1H), 0.48~0.36 (m, 2H), 0.09 (q, $J=5.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.1, 141.6, 135.4, 131.4, 129.8, 129.3, 123.8, 123.7, 53.9, 52.5, 15.3, 9.6, 3.5. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FNO}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 348.1087, found 348.1063.

采用与中间体 **10a** 类似的合成方法合成了中间体 **10b~10k**.

2-氟-3-[*N*-(环丙甲基)-3,4-二氯异噻唑-5-甲酰胺基]苯甲酸甲酯 (**10b**): 淡黄色液体, 产率 67.24%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89~3.85 (m, 1H), 3.68~3.63 (m, 1H), 1.02 (s, 1H), 0.49 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 0.16 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.6, 159.4, 159.0, 148.3, 134.7, 133.1, 124.3, 124.3, 53.9, 52.7, 9.2, 3.9, 3.3. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 403.0086, found 403.0083.

2-氟-3-[*N*-(环丙甲基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺基]苯甲酸甲酯 (**10c**): 淡黄色液体, 产率 63.53%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.96 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=13.8, 5.8$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J=52.0$ Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (s, 1H), 1.04~0.98 (m, 1H), 0.44 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 0.10 (d, $J=4.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.0, 162.5, 156.4, 146.9, 135.4, 132.1, 130.7, 124.3, 124.3, 120.3, 120.2, 115.4, 115.4, 112.1, 109.8, 107.4, 53.6, 52.6, 39.4, 9.3, 3.8, 3.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 382.1379, found 382.1377.

2-氟-3-[*N*-(环丙甲基)苯甲酰胺基]苯甲酸甲酯 (**10d~10j**): 淡黄色液体, 产率 70.28%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.78 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.37~7.14 (m, 6H), 7.09~7.01 (m, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.59 (s, 1H), 1.05 (s, 1H), 0.43 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 0.10 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.1, 135.6, 135.3, 131.1, 129.8,

127.9, 127.7, 123.8, 123.8, 53.6, 52.4, 9.5, 3.8, 3.2. HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{19}FNO_3$ $[M+H]^+$ 328.1349, found 328.1344.

2-氟-3-[*N*-(环丙甲基)肉桂酰胺]苯甲酸甲酯(**10k**): 淡黄色液体, 产率 30.33%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.01 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.57~7.49 (m, 2H), 7.42~7.37 (m, 2H), 7.29 (s, 3H), 6.47 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95~3.89 (m, 1H), 3.50 (dd, $J=14.0, 7.3$ Hz, 1H), 0.98 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 0.43 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 0.11 (t, $J=5.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.5, 146.6, 143.4, 135.6, 134.9, 132.1, 130.6, 129.8, 128.9, 128.7, 128.3, 127.9, 124.3, 124.2, 117.5, 53.0, 52.6, 9.6, 3.9, 3.2. HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{21}FNO_3$ $[M+H]^+$ 354.1505, found 354.1497.

3.2.2 中间体 **11** 的合成

将 **10a** (13.00 g, 37.42 mmol)溶解在甲醇(130 mL)中, 加入 10%的氢氧化钠水溶液(5.99 g, 149.68 mmol, 59.9 mL), 常温搅拌 2 h 后, TLC 监测反应完全. 减压下浓缩除去甲醇, 将浓缩后的残渣溶解在水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(50 mL)萃取, 舍弃有机相, 用 2 mol·L⁻¹ 盐酸水溶液调节水相的 pH 为 7, 继续用乙酸乙酯(100 mL)萃取, 有机层经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥后, 减压下浓缩得 10.00 g 白色固体产物 2-氟-3-[*N*-(环丙甲基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺基]苯甲酸(**11a**), 产率 80.16%. m.p. 128~129 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.93 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.12~1.00 (m, 1H), 0.50~0.41 (m, 2H), 0.11 (d, $J=15.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.1, 165.5, 141.8, 136.1, 132.1, 129.9, 129.1, 123.9, 123.9, 54.1, 15.3, 9.5, 3.5. HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{15}FNO_3S$ $[M-H]^-$ 332.0757, found 332.0755.

采用与中间体 **11a** 类似的合成方法合成了 **11b**~**11k**.

2-氟-3-[*N*-(环丙甲基)-3,4-二氯异噻唑-5-甲酰胺基]苯甲酸(**11b**): 白色固体, 产率 75.24%, m.p. 132~133 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.90 (s, 1H), 7.31~7.19 (m, 1H), 7.05 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.13 (tt, $J=12.4, 6.2$ Hz, 1H), 0.67~0.50 (m, 2H), 0.27 (q, $J=5.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 170.3, 137.9, 137.7, 124.1, 118.6, 116.9, 116.8, 116.8, 116.7, 48.7, 10.6, 3.5. HRMS (ESI) calcd for $C_{15}H_{10}Cl_2FN_2O_3S$ $[M-H]^-$ 386.9773, found 386.9769.

2-氟-3-[*N*-(环丙甲基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰胺基]苯甲酸(**11c**): 白色固体, 产率 73.68%, m.p. 131~132 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.16 (s, 1H), 7.92 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.88 (s, 0H), 7.42 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.20~7.12 (m, 2H), 7.00 (t, $J=52.0$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 0.96~0.83 (m, 1H), 0.34 (q, $J=5.1$ Hz, 2H), 0.01 (d, $J=4.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.1, 162.9, 136.0, 132.6, 131.0, 124.4, 115.2, 109.8, 107.4, 53.8, 39.4, 9.3, 3.8, 3.25. HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{15}F_3N_3O_3$ $[M-H]^-$ 366.1066, found 366.1058.

2-氟-3-[*N*-(环丙甲基)-苯甲酰胺基]苯甲酸(**11d**~**11j**): 白色固体, 产率 80.48%, m.p. 107~108 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.09 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.44~7.04 (m, 7H), 3.94 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 1.06 (s, 1H), 0.44 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 0.11 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.5, 167.7, 135.9, 135.3, 131.8, 130.0, 127.9, 127.7, 123.9, 123.9, 119.1, 53.8, 9.4, 3.8, 3.2. HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{15}FNO_3$ $[M-H]^-$ 312.1036, found 312.1034.

2-氟-3-[*N*-(环丙甲基)-肉桂酰胺]苯甲酸甲酯(**11k**): 白色固体, 产率 50.22%, m.p. 165~166 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.11 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=14.0$ Hz, 6H), 6.21 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J=14.0, 7.1$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J=14.0, 7.2$ Hz, 1H), 1.07~0.96 (m, 1H), 0.44 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 0.12 (t, $J=5.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 142.0, 135.2, 131.7, 129.8, 128.8, 127.8, 120.7, 118.0, 52.3, 9.5, 3.4, 2.9. HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{17}FNO_3$ $[M-H]^-$ 338.1192, found 338.1193.

3.2.3 目标化合物 **6** 的合成

向反应瓶中依次加 2-氟-3-(*N*-(环丙甲基)苯甲酰胺基)苯甲酸(0.40 g, 1.28 mmol)、甲苯(6 mL)、二氯亚砷(0.75 g, 6.40 mmol), 在 140 °C 下搅拌反应 2 h, 减压下浓缩, 将浓缩后的残渣溶解在四氢呋喃(3 mL)中待用. 将 2-溴-6-三氟甲基-4-七氟异丙基苯胺(0.52 g, 1.28 mmol)溶解在四氢呋喃(4 mL)中, 在 -70 °C 下滴加二异丙基氨基锂(0.77 mL, 1.54 mmol), 5 min 后滴加上一步合成的 2-氟-3-[*N*-(环丙甲基)苯甲酰胺基]苯甲酰氯的四氢呋喃溶液, 在 -70 °C 下搅拌 30 min, 升至室温继续搅拌 30 min. TLC 监测至反应不再进行时结束反应. 向反应液中加入水(20 mL), 用乙酸乙酯(20 mL)萃取, 有机层经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥后, 减压下浓缩, 残余物经柱色谱提纯[淋洗液为 V (石油醚): V (乙酸乙酯)=3:1]得 0.25 g *N*-[2-溴-4-(1,1,1,2,3,3,3-七氟丙-2-

基)-6-(三氟甲基)苯基]-3-[*N*-(环丙甲基)苯甲酰胺基]-2-氟苯甲酰胺(**6d**), 产率 27.84%.

采用与目标化合物 **6d** 类似的方法合成 **6a**~**6c**、**6e**~**6k**.

N-[2-溴-4-(1,1,1,2,3,3,3-七氟丙-2-基)-6-(三氟甲基)苯基]-3-[*N*-(环丙甲基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺基]-2-氟苯甲酰胺(**6a**): 黄色固体, 产率 30.14%, m.p. 159~160 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.66 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.63 (dt, $J=15.2$, 6.9 Hz, 2H), 7.46 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.03 (s, 1H), 0.42 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 0.15~0.05 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.2, 161.0, 156.8 (d, $^1J_{\text{C-F}}=248.1$ Hz), 141.5, 137.3, 136.7, 135.9 (d, $^2J_{\text{C-F}}=40.4$ Hz), 135.0, 134.5 (d, $^2J_{\text{C-F}}=10.9$ Hz), 131.7, 131.6 (d, $^2J_{\text{C-F}}=14.5$ Hz), 130.7 (q, $^2J_{\text{C-F}}=31.0$ Hz), 129.8, 129.2, 127.9 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.4$ Hz), 127.1 (d, $^2J_{\text{C-F}}=38.4$ Hz), 125.0 (d, $^3J_{\text{C-F}}=4.2$ Hz), 123.3, 122.0 (q, $^1J_{\text{C-F}}=271.6$ Hz), 120.6 (d, $^2J_{\text{C-F}}=11.4$ Hz), 120.0 (qd, $^1J_{\text{C-F}}=283.6$, $^2J_{\text{C-F}}=25.9$ Hz), 94.3~87.0 (m), 54.2, 15.2, 9.7, 3.5. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{BrF}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} [\text{M}-\text{H}]^-$ 721.0018, found 721.0007.

N-[2-溴-4-(1,1,1,2,3,3,3-七氟丙-2-基)-6-(三氟甲基)苯基]-3-[*N*-(环丙甲基)-3,4-二氯异噻唑-5-甲酰胺基]-2-氟苯甲酰胺(**6b**): 黄色固体, 产率 35.20%, m.p. 81~82 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.70 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.75~3.65 (m, 1H), 1.09~0.95 (m, 1H), 0.44 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.15 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 160.3, 159.6, 156.6 (d, $^1J_{\text{C-F}}=248.6$ Hz), 154.0, 148.5, 136.4, 134.7, 134.5 (d, $^2J_{\text{C-F}}=11.0$ Hz), 133.4, 130.8 (q, $^2J_{\text{C-F}}=29.5$ Hz), 129.1 (d, $^2J_{\text{C-F}}=15.2$ Hz), 128.2 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.4$ Hz), 127.3, 125.6 (d, $^3J_{\text{C-F}}=4.3$ Hz), 123.3, 122.0 (q, $^1J_{\text{C-F}}=271.8$ Hz), 121.3, 121.0 (d, $^2J_{\text{C-F}}=11.1$ Hz), 120.0 (qd, $^1J_{\text{C-F}}=283.1$, $^2J_{\text{C-F}}=26.5$ Hz), 97.5~84.7 (m), 54.1, 9.3, 3.7 (d, $^2J_{\text{C-F}}=39.3$ Hz). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{12}\text{BrCl}_2\text{F}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} [\text{M}-\text{H}]^-$ 775.9035, found 775.9031.

N-[2-溴-4-(1,1,1,2,3,3,3-七氟丙-2-基)-6-(三氟甲基)苯基]-3-[*N*-(环丙甲基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺基]-2-氟苯甲酰胺(**6c**): 黄色固体, 产率 25.20%, m.p. 80~81 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.65 (s, 1H), 8.43 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.83~7.60 (m, 2H), 7.44 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.12 (td, $J=54.1$, 10.7 Hz, 2H), 3.89~3.54 (m, 5H), 1.06~0.99 (m, 1H), 0.41 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 0.07 (s, 2H); ^{13}C NMR (100

MHz, CDCl_3) δ : 162.6 (d, $^2J_{\text{C-F}}=15.1$ Hz), 160.8, 156.6 (d, $^1J_{\text{C-F}}=248.8$ Hz), 139.3, 136.6, 135.0, 134.5 (d, $^2J_{\text{C-F}}=10.8$ Hz), 132.1 (d, $^2J_{\text{C-F}}=39.6$ Hz), 130.7 (q, $^2J_{\text{C-F}}=29.9$ Hz), 130.5, 128.1 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.1$ Hz), 127.3 (d, $^3J_{\text{C-F}}=2.3$ Hz), 125.5 (d, $^3J_{\text{C-F}}=4.2$ Hz), 123.3, 122.0 (q, $^1J_{\text{C-F}}=271.5$ Hz), 121.5 (d, $^2J_{\text{C-F}}=12.2$ Hz), 121.2 (d, $^2J_{\text{C-F}}=11.2$ Hz), 120.0 (qd, $^1J_{\text{C-F}}=258.5$, $^2J_{\text{C-F}}=27.3$ Hz), 115.2, 109.8 (t, $^1J_{\text{C-F}}=234.5$ Hz), 100.5~85.1 (m), 53.6 (d, $J=38.7$ Hz), 39.4 (d, $J=43.9$ Hz), 39.4, 9.4, 3.3 (d, $^2J_{\text{C-F}}=39.4$ Hz). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{BrF}_{13}\text{N}_4\text{O}_2 [\text{M}-\text{H}]^-$ 755.0327, found 755.0316.

N-[2-溴-4-(1,1,1,2,3,3,3-七氟丙-2-基)-6-(三氟甲基)苯基]-3-[*N*-(环丙甲基)苯甲酰胺基]-2-氟苯甲酰胺(**6d**): 白色固体, 产率 27.84%, m.p. 172~173 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.60 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (d, $J=22.2$ Hz, 2H), 7.31 (brs, 6H), 3.70 (d, $J=20.0$ Hz, 2H), 1.03 (brs, 1H), 0.41 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 0.09 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.0, 162.6, 154.8 (d, $^1J_{\text{C-F}}=253.6$ Hz), 138.7, 135.8, 134.0 (d, $^2J_{\text{C-F}}=10.5$ Hz), 133.7, 131.8~131.6 (m), 131.0 (q, $^2J_{\text{C-F}}=30.3$ Hz), 129.7, 128.7 (d, $^3J_{\text{C-F}}=5.5$ Hz), 127.9, 127.3, 126.3 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.3$ Hz), 124.6 (d, $^3J_{\text{C-F}}=4.4$ Hz), 123.6 (d, $^2J_{\text{C-F}}=13.3$ Hz), 122.7, 122.2 (q, $^1J_{\text{C-F}}=273.0$ Hz), 119.5 (td, $^1J_{\text{C-F}}=286.0$ Hz, $^2J_{\text{C-F}}=27.8$ Hz), 90.8 (dt, $^1J_{\text{C-F}}=203.6$ Hz, $^2J_{\text{C-F}}=33.67$ Hz), 53.0, 9.4, 3.3, 3.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{17}\text{BrF}_{11}\text{N}_2\text{O}_2 [\text{M}-\text{H}]^-$ 701.0298, found 701.0310.

N-[2,6-二溴-4-(1,1,1,2,3,3,3-七氟丙-2-基)苯基]-3-[*N*-(环丙甲基)苯甲酰胺基]-2-氟苯甲酰胺(**6e**): 白色固体, 产率 27.40%, m.p. 76~77 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.15~7.85 (m, 4H), 7.63~7.49 (m, 1H), 7.48~7.15 (m, 6H), 3.86 (d, $J=65.5$ Hz, 2H), 1.15 (brs, 1H), 0.57~0.39 (m, 2H), 0.20 (d, $J=30.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.0, 161.7, 154.8 (d, $^1J_{\text{C-F}}=258.2$ Hz), 139.4, 135.7, 133.7, 131.8~131.2 (m), 129.7, 129.0, 128.9, 128.5, 127.9, 127.8, 127.4, 126.6 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.3$ Hz), 128.8 (d, $^3J_{\text{C-F}}=1.79$ Hz), 124.6 (d, $^3J_{\text{C-F}}=4.2$ Hz), 118.5 (td, $^1J_{\text{C-F}}=285.4$ Hz, $^2J_{\text{C-F}}=27.68$ Hz), 89.6 (dt, $^1J_{\text{C-F}}=177.8$ Hz, $^2J_{\text{C-F}}=28.7$ Hz), 53.0, 9.4, 3.4, 3.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{F}_8\text{N}_2\text{O}_2 [\text{M}-\text{H}]^-$ 710.9529, found 710.9545.

N-[2-甲基-4-(1,1,1,2,3,3,3-七氟丙-2-基)-6-溴苯基]-3-[*N*-(环丙甲基)苯甲酰胺基]-2-氟苯甲酰胺(**6f**): 黄色固体, 产率 26.99%, m.p. 87~88 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 (d, $J=37.9$ Hz, 2H), 7.72 (s, 1H),

7.55~7.49 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35~7.20 (m, 6H), 3.83 (d, $J=55.0$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.12 (brs, 1H), 0.55~0.41 (m, 2H), 0.18 (d, $J=25.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.0, 161.8, 154.6 (d, $^1J_{\text{C-F}}=251.1$ Hz), 140.3, 138.6, 135.8, 133.4, 131.8~131.2 (m), 129.7, 128.8, 127.9, 127.4, 126.8 (d, $^2J_{\text{C-F}}=11.8$ Hz), 126.5 (d, $^2J_{\text{C-F}}=9.5$ Hz), 125.1 (d, $^2J_{\text{C-F}}=20.7$ Hz), 124.6 (d, $^3J_{\text{C-F}}=4.3$ Hz), 124.3, 124.1, 118.6 (td, $^1J_{\text{C-F}}=285$ Hz, $^2J_{\text{C-F}}=28.0$ Hz), 90.4 (dt, $^1J_{\text{C-F}}=201.8$ Hz, $^2J_{\text{C-F}}=33.8$ Hz), 53.0, 18.6, 9.4, 3.4, 3.1. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{BrF}_8\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 647.0580, found 647.0597.

N-[2,6-二甲基-4-(1,1,1,2,3,3,3-七氟丙-2-基)苯基]-3-[*N*-(环丙甲基)苯甲酰胺基]-2-氟苯甲酰胺(**6g**): 白色固体, 产率 40.13%, m.p. 82~83 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.07~7.91 (m, 1H), 7.51 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.42~7.15 (m, 8H), 3.83 (d, $J=58.7$ Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.12 (s, 1H), 0.69~0.41 (m, 2H), 0.36~0.06 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform- d) δ : 171.0, 160.7, 155.8 (d, $^1J_{\text{C-F}}=249.7$ Hz), 136.3 (d, $^2J_{\text{C-F}}=10.7$ Hz), 135.6, 133.7, 131.3, 130.0, 127.8, 125.7, 125.5 (d, $^2J_{\text{C-F}}=10.4$ Hz), 125.1 (d, $^3J_{\text{C-F}}=4.3$ Hz), 120.5 (qd, $^1J_{\text{C-F}}=284.0$, $^2J_{\text{C-F}}=27.9$ Hz), 104.4~86.0 (m), 54.0, 18.8, 9.7, 3.6. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_8\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 583.1632, found 583.1622.

N-[2,6-二乙基-4-(1,1,1,2,3,3,3-七氟丙-2-基)苯基]-3-[*N*-(环丙甲基)苯甲酰胺基]-2-氟苯甲酰胺(**6h**): 白色固体, 产率 50.13%, m.p. 68~69 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.45~7.24 (m, 6H), 7.19 (d, $J=10.2$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J=89.7$ Hz, 2H), 2.59 (q, $J=7.7$ Hz, 4H), 1.35~1.24 (m, 1H), 1.17 (t, $J=7.6$ Hz, 6H), 0.49 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.19 (d, $J=36.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.9, 161.4, 142.3, 135.6, 135.0, 133.7, 131.4 (d, $^3J_{\text{C-F}}=2.2$ Hz), 129.9, 127.8, 126.4 (d, $^2J_{\text{C-F}}=20.1$ Hz), 125.2 (d, $^3J_{\text{C-F}}=4.2$ Hz), 123.7 (d, $^2J_{\text{C-F}}=10.2$ Hz), 120.5 (dd, $^1J_{\text{C-F}}=284.0$, $^2J_{\text{C-F}}=27.8$ Hz), 95.6~88.5 (m), 54.0, 25.1, 14.0, 9.7, 3.6. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{F}_8\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 611.1945, found 611.1930.

N-[2-溴-4,6-二(三氟甲基)苯基]-3-[*N*-(环丙甲基)苯甲酰胺基]-2-氟苯甲酰胺(**6i**): 白色固体, 产率 48.97%, m.p. 83~84 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.15 (s, 1H), 8.06~7.96 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.52 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.38~7.15 (m, 6H), 3.82 (d, $J=61.3$ Hz, 2H), 1.11 (s, 1H), 0.49 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 0.17 (d, $J=26.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.0, 162.5, 154.8 (d,

$^1J_{\text{C-F}}=255.7$ Hz), 138.8, 135.7, 134.2 (d, $^3J_{\text{C-F}}=3.9$ Hz), 133.6, 131.9~131.1 (m), 130.6 (q, $^2J_{\text{C-F}}=30.64$ Hz), 130.0 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33.66$ Hz), 129.7, 128.8, 127.8, 127.4, 124.6 (d, $^3J_{\text{C-F}}=4.5$ Hz), 123.7 (d, $^2J_{\text{C-F}}=13.5$ Hz), 123.3, 122.3 (q, $^1J_{\text{C-F}}=271.69$ Hz), 121.9 (q, $^1J_{\text{C-F}}=272.72$ Hz), 53.0, 9.4, 3.3, 3.1. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{BrF}_7\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 601.0362, found 601.0374.

N-[2,6-二溴-4-三氟甲氧基苯基]-3-[*N*-(环丙甲基)苯甲酰胺基]-2-氟苯甲酰胺(**6j**): 白色固体, 产率 38.23%, m.p. 98~99 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.36 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.42~7.18 (m, 6H), 3.69 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 1.1~0.95 (m, 1H), 0.48~0.35 (m, 2H), 0.18~0.05 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.0, 160.6, 156.1 (d, $^1J_{\text{C-F}}=247.4$ Hz), 148.1, 138.5, 135.5, 134.3, 133.5, 132.3, 131.5, 130.0, 127.9, 125.0 (d, $^3J_{\text{C-F}}=4.3$ Hz), 124.8, 124.1, 124.0 (d, $^3J_{\text{C-F}}=6.8$ Hz), 121.0, 120.1 (q, $^1J_{\text{C-F}}=257.3$ Hz), 119.0, 53.9, 30.2, 9.7, 3.6. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 626.9542, found 626.9536.

N-[2-溴-4-(1,1,1,2,3,3,3-七氟丙-2-基)-6-(三氟甲基)苯基]-3-[*N*-(环丙甲基)肉桂酰胺]-2-氟苯甲酰胺(**6k**): 白色固体, 产率 18.23%, m.p. 121~122 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.78 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.75~7.67 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.48~7.38 (m, 2H), 7.38~7.30 (m, 3H), 6.35 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 0.97 (s, 1H), 0.41 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 0.11 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.8, 165.7, 160.8 (d, $^3J_{\text{C-F}}=3.3$ Hz), 156.6 (d, $^1J_{\text{C-F}}=249.1$ Hz), 146.1, 143.4, 136.5, 135.3, 134.5, 134.3 (d, $^2J_{\text{C-F}}=10.6$ Hz), 132.1, 130.7 (q, $^2J_{\text{C-F}}=30.4$), 130.5 (d, $^2J_{\text{C-F}}=15.1$ Hz), 130.3 (d, $^2J_{\text{C-F}}=12.4$ Hz), 129.7, 128.6 (d, $^2J_{\text{C-F}}=14.5$ Hz), 128.0 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.5$ Hz), 127.4 (d, $^2J_{\text{C-F}}=51.4$ Hz), 125.3 (d, $^3J_{\text{C-F}}=4.2$ Hz), 123.1, 122.0 (q, $^1J_{\text{C-F}}=271.6$ Hz), 120.9 (d, $^2J_{\text{C-F}}=11.4$ Hz), 120.0 (qd, $^1J_{\text{C-F}}=284.4$, $^2J_{\text{C-F}}=27.2$ Hz), 117.1 (d, $^2J_{\text{C-F}}=15.8$ Hz), 97.3~83.6 (m), 53.0, 9.4, 3.3 (d, $^2J_{\text{C-F}}=37.4$ Hz). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{19}\text{BrF}_{11}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 727.0454, found 727.0443.

3.3 生物活性测试

试虫小菜蛾 *Plutella xylostella* 和二化螟 *Chilo suppressalis* 由上海晓明检测技术服务有限公司提供, 为室内连续化饲养 3 龄幼虫. 称取 10 mg 目标化合物, 用 1 mL *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)溶解, 配制成 10 g/L 母液. 用 0.05%的吐温水稀释, 配制成所需浓度待测液.

小菜蛾杀虫活性测试采用浸叶碟饲喂法: 将甘蓝叶

碟浸入药液中 10 s, 晾干后置于培养皿中, 每皿 4 碟, 培养皿内放滤纸保湿。每皿接小菜蛾试虫 10 头, 3 次重复。置于光照培养箱内, 温度 25 °C, 光照 14 h, 黑暗 10 h 培养。药后 3 d 调查死活虫数, 并进行统计分析。

二化螟杀虫活性测试采用稻茎浸渍法: 温室内用直径为 9 cm、高 10 cm 的塑料盆钵培养水稻, 待水稻长至株高约 25 cm 时, 选择健壮的、长势一致的水稻幼苗, 剪取地上部分, 去叶, 保留稻茎, 约 8 cm 长, 备用。将药液倒入培养皿中(药液量约 40 mL), 将稻茎浸入药液。浸渍 10 s 后取出, 放置于阴凉处晾干。玻璃指形管底部放保湿棉球, 每管放入 5 根处理后稻茎, 接三龄二化螟幼虫 10 头, 每处理重复 3 次, 用棉黑布封管口, 橡皮筋扎紧, 置于光照培养箱, 温度 28 °C, 黑暗培养。药后 3 天调查二化螟活虫数, 药后 3 d 同时调查总虫数, 计算各药剂处理的死亡率。

辅助材料(Supporting Information) 中间体 **8**, **10a**~**10k**, **11a**~**11k** 及目标产物 **6a**~**6k** 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] Zhou, S.; Gu, Y. C.; Liu, M.; Wu, C. C.; Zhou, S.; Zhao, Y.; Jia, Z. H.; Wang, B. L.; Xiong, L. X.; Yang, N.; Li, Z. M. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 11054.
- [2] Zhou, S.; Yan, T.; Li, Y. X.; Jia, Z. H.; Wang, B. L.; Zhao, Y.; Qiao, Y. Y.; Xiong, L. X.; Li, Y. Q.; Li, Z. M. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6643.
- [3] Li, Y. H.; Zhu, H. J.; Chen, K.; Liu, R.; Khallaf, A.; Zhang, X. J.; Ni, J. P. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3979.
- [4] Meng, X. D.; Zhou, S.; Xie, Y. T.; Zhao, Y.; Xiong, L. X.; Zhou, S.; Li, Z. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 908 (in Chinese). (孟祥德, 周沙, 解永涛, 赵毓, 熊丽霞, 周莎, 李正名, 有机化学, **2017**, *37*, 908.)
- [5] Li, Y.; Li, M.; Chai, B. S.; Liu, C. L. *Agrochemicals* **2005**, *45*, 697 (in Chinese). (李洋, 李淼, 柴宝山, 刘长令, 农药, **2005**, *45*, 697.)
- [6] Qu, J. J.; Zhu, X. K.; Wang, L.; Xu, C.; Liu, F.; Ren, L.; Xu, X. B.; Xiong, L. X.; Wang, Y.; Rui, C. H.; Liu, S. D. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 10942.
- [7] Zhou, Y. Y.; Wang, B. L.; Di, F. J.; Xu, C.; Xiong, L. X.; Yang, N.; Li, Y. Q.; Li, Y. X.; Li, Z. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2295.
- [8] Kang, S. H.; Song, B. A.; Wu, J.; He, M.; Hu, D. Y.; Jin, L. H.; Zeng, S.; Xue, W.; Yang, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *67*, 14.
- [9] Guo, L.; Wang, Y.; Zhou, X. G.; Li, Z. Y.; Liu, S. Z.; Liang, P.; Gao, X. W. *Pest Manage. Sci.* **2014**, *70*, 1083.
- [10] Guo, L.; Liang, P.; Zhou, X. G.; Gao, X. W. *Sci. Rep.* **2014**, *4*, 6924.
- [11] Hu, Z. D.; Chen, H. Y.; Li, Z. Y.; Zhang, D. Y.; Yin, F.; Lin, Q. S.; Bao, H. L.; Zhou, X. M.; Feng, X. *Guangdong Agric. Sci.* **2012**, (1), 79 (in Chinese). (胡珍娣, 陈焕瑜, 李振宇, 张德雍, 尹飞, 林庆胜, 包华理, 周小毛, 冯夏, 广东农业科学, **2012**, (1), 79.)
- [12] Hu, Z. D.; Feng, X.; Li, Z. Y.; Zhang, D. Y.; Chen, H. Y. *Agrochem. Res. Appl.* **2010**, *14*, 25 (in Chinese). (胡珍娣, 冯夏, 李振宇, 张德雍, 陈焕瑜, 农药研究与应用, **2010**, *14*, 25.)
- [13] Li, X. X.; Liang, P.; Gao, X. W. *J. Plant Protect.* **2015**, *42*, 481 (in Chinese). (李秀霞, 梁沛, 高希武, 植物保护学报, **2015**, *42*, 481.)
- [14] Yang, J. C.; Wu, Q.; Wang, X. L. *Agrochemicals* **2014**, *53*, 215 (in Chinese). (杨吉春, 吴峭, 王秀丽, 农药, **2014**, *53*, 215.)
- [15] Nakao, T.; Banba, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 372.
- [16] Nakao, T.; Banba, S.; Nomura, M.; Hirase, K. *Insect Biochem. Mol. Biol.* **2013**, *43*, 366.
- [17] Ozoe, Y.; Kita, T.; Ozoe, F.; Nakao, T.; Sato, K.; Hirase, K. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2013**, *107*, 285.
- [18] Katsuta, H.; Nomura, M.; Wakita, T.; Daido, H.; Kobayashi, Y.; Kawahara, A.; Banba, S. *J. Pestic. Sci.* **2019**, *44*, 120.
- [19] Qi, H. L.; Cui, L.; Wang, Q. Q.; Liu, F.; Bing, C. H. *Plant Protect.* **2017**, *43*, 112 (in Chinese). (齐浩亮, 崔丽, 王芹芹, 刘峰, 芮昌辉, 植物保护, **2017**, *43*, 112.)
- [20] Muriel, B.; Gagnebin, A.; Waser, J. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 10716.
- [21] Menear, K. A.; Adcock, C.; Boulter, R.; Cockcroft, X.; Copsey, L.; Cranston, A.; Dillon, K. J.; Drzewiecki, J.; Garman, S.; Gomez, S.; Javaid, H.; Kerrigan, F.; Knights, C.; Lau, A.; Vincent, M.; Jr, Moore, S.; Smith, J. C.; Martin, N. M. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6581.
- [22] Chang, F.; Dutta, S.; Becnel, J. J.; Estep, A. S.; Mascal, M. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 476.
- [23] Liu, A. C.; He, X. L.; Feng, J. L.; Yu, C. H.; Zhang, S. K. *Agrochemicals* **2015**, *54*, 790 (in Chinese). (刘安昌, 贺晓璐, 冯佳丽, 余彩虹, 张树康, 农药, **2015**, *54*, 790.)
- [24] Dai, H.; Hong, Y.; Ye, L. Y.; Zhong, S. L.; Cao, X. F.; Shi, Y. J.; Li, C. J.; Shi, J.; Shi, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 3006 (in Chinese). (戴红, 洪宇, 叶林玉, 仲苏林, 曹雄飞, 石玉军, 李春建, 石健, 施磊, 有机化学, **2017**, *37*, 3006.)
- [25] Zhu, B. C.; Xu, T. M.; Kong, X. L.; Wei, W.; Li, X. N. *Agrochemicals* **2009**, *48*, 712 (in Chinese). (朱冰春, 许天明, 孔小林, 韦伟, 李小年, 农药, **2009**, *48*, 712.)
- [26] Zhang, H. M.; Feng, Q.; Weng, J. Q.; Kong, X. L.; Wei, Y. C.; Yuan, J.; Xing, J. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 32 (in Chinese). (张红敏, 冯启, 翁建全, 孔小林, 魏优昌, 袁静, 邢家华, 有机化学, **2013**, *33*, 32.)

(Fan, Y.)