新型含 *N*-七氟异丙基苯基吡唑的邻甲酰氨基苯甲酰胺类化合物的设计合成以及生物活性研究

谢伟彬 李焕功 孟祥德 李正名* 周 莎*

(南开大学元素有机化学研究所 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

摘要 为了开发出高效、低毒性的新型绿色农药,引入七氟异丙基,设计合成了新型含 *N*-七氟异丙基苯基吡唑的邻甲酰氨基苯甲酰胺类化合物,其结构经过 NMR, HRMS 分析确认。初步的生物活性测定表明,大部分化合物含有较好的杀虫活性,其中化合物 **1c** 在 2.5 mg/L 时抑制率为 20%。本研究结果为后期的农药创制工作奠定了一定的基础。

关键词 七氟异丙基; 邻甲酰氨基苯甲酰胺; 合成; 杀虫活性

Design, Synthesis and Biological Activity Study of Novel *N*-Phenylpyrazole Anthranilic Diamides Containing Heptafluoroisopropyl Moieties

Xie, Weibin Li, Huangong Meng, Xiangde Li, Zhengming* Zhou, Sha*

(State Key Laboratory of Elemento-organic Chemistry, Institute of Elemento-organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 30071)

Abstract In order to develop new green pesticides with high efficiency and low toxicity, *N*-phenylpyrazole anthranilic diamides containing heptafluoroisopropyl moieties were designed, synthesized and evaluated for their insecticidal activity against *Oriental armyworm*. Their structures were confirmed by NMR and HRMS analysis. Preliminary biological activity showed that most of the compounds exhibited good insecticidal activity. In particular, compound **1c** against *Oriental armyworm* was 20% at 2.5 mg/L. This result laid a certain foundation for the innovation of ryanodine receptor insecticides in the future.

Keywords heptafluoroisopropyl; anthranilic diamide; synthesis; insecticidal activity

从历史上看,农药的发展可以分为三个阶段,即天然药物阶段、无机合成阶段以及有机合成阶段^[1]。在其历史的发展中,有些农药因其活性效果良好而被使用,但在之后的几年中发现其难以降解以及选择性差等问题而被禁用。如有机氯因其降解性的问题被禁止使用;有机磷、氨基甲酸酯等农药因其对靶点的选择性差从而退出历史舞台^[2]。随着鱼尼丁受体的发现,新的作用机制、新的靶点以及超高效的生物活性给农药领域带来了一丝曙光。

鱼尼丁存在于南美的一种大风子科的豆科植物内,尤其是 *Ryania speciosa* Vahl 的根与茎中^[3-4]。几千年来,

曾将其粗提取物涂抹于箭头来获取食物^[3]。1946 年, Rogers 等首次提取并且研究了 *Ryania* 提取物对鳞翅目以及半翅目昆虫的杀虫活性,但当时尚未合成出鱼尼丁^[4-5]。1966 年, Wiesner、Valenta 与 Findlay 等^[4,6]解析了鱼尼丁分子结构;同年, Srivastava 与 Przybylska 等^[4,6]利用 X 衍射修正了鱼尼丁分子结构。Deslongchamps 等^[6-7]分别在 1979 年和 1993 年合成了 (+)-鱼尼丁和它的差向异构体。由于鱼尼丁对人畜的毒性很大,容易引起哺乳动物僵直性麻痹,导致其应用受到限制^[8]。随后人们对鱼尼丁受体进行探索,主要着眼于鱼尼丁的结构修饰,深入研究鱼尼丁碱的化学衍生物的合成开发以及构效

* Corresponding author. E-mail: zhousha@nankai.edu.cn; nkzml@vip.163.com

Received December 9, 2020; revised December 31, 2020; published online January 21, 2021.

Project supported by the National Key Research and Development Plan (No. 2018YFD0200100) and the National Natural Science Foundation of China (No. 21602118).

国家重点研发计划(No. 2018YFD0200100)和国家自然科学基金(No. 21602118)资助项目。

关系^[9]. 目前已经商品化的杀虫剂有氯虫酰胺与氟虫酰胺^[4,10]等(图 1), 而氟虫酰胺与氯虫酰胺由于选择性专一、抗虫广谱性好等特点, 引起研究人员广泛关注.

图 1 鱼尼丁碱、氟虫酰胺和氯虫酰胺结构

Figure 1 The Structure of Ryanodine, Flubendiamide and Chlorantraniliprole

此后, 大多数研究人员将氯虫酰胺分为三个部分: (a)吡唑吡啶部分、(b)苯环部分和(c)酰胺键部分, 如图 2 所示, 大多数化合物的结构修饰围绕这三个部分展开且测其生物活性. 在前期调研中发现, 根据电子生物等排原理, 用硝基苯基团替代吡啶环, 同样有利于生物活性保持与提高^[11]. 2013 年, 李正名课题组张秀兰等^[12]用硝基苯基代替吡啶环, 三氟甲基引入吡唑环的 3 位, 发现对小菜蛾活性优于氯虫酰胺的结构分子; 随后刘敬波等^[13-16]用硝基苯基、酰胺苯基或者酯基苯基等替代吡啶环, 也发现活性优异的化合物; 近年来, 赵杨杨等^[17-18]将氟取代的苯环代替吡啶环, 所得化合物也具有较好的生物活性. 基于以上在卤代苯基吡唑类双酰胺结构探索实践, 验证了分子设计试用苯环取代吡啶环的可行性.

由于七氟异丙基具有较强的吸电子性以及良好的脂溶性, 大大改变了分子的化学性质、物理性质和生物性质. 如七氟异丙基引入先导化合物中, 生物活性得到显著的提高, 由此得到了第一个商品化农药氟虫酰胺. 在对氟虫酰胺进行改造的过程中, 从未有能够代替七氟异丙基的基团, 由此证明该基团具有较好的药效活性. 根据以上的研究分析, 将七氟异丙基引入保持高活性的化合物结构 **B** 中, 也是药物分子设计良好的策略, 以期探索其对生物活性的影响.

1 结果与讨论

1.1 合成路线

目标化合物的合成路线如 Scheme 1 所示, 在实验

图 2 目标化合物的设计思路

Figure 2 Design of target compounds

过程存在问题: 第一, 当 2-氯苯胺超过 0.7 mmol 以后产率开始下降, 所以应将原料的量控制在 0.7 mmol 以内; 第二, 由于七氟异丙基碘沸点较低, 在加入碳酸氢钠时会放出大量气体, 此时最好用气球作为缓冲装置; 第三, 中间体 **16** 的合成反应分为两步. 第一步要以浓盐酸为溶剂, 将中间体 **15** 溶解于浓盐酸, 与亚硝酸钠反应制备重氮盐. 由于化合物 **15** 非常难溶于浓盐酸, 通过反复试验发现, 在剧烈搅拌下, 将中间体 **15** 缓慢滴加到浓盐酸中, 反应效果较佳. 待中间体 **15** 溶解完 (或呈均匀的粉末状态), 在冰盐浴下, 控制温度在 $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 左右, 缓慢滴加亚硝酸钠的水溶液, 此时, 反应体系会放出大量的热, 滴加速度保证不让反应体系温度超过 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 同时滴加过程不能中断, 否则重氮盐会发生分解, 影响下一部反应; 第二步将溶解于浓盐酸的二水合氯化亚锡溶液滴加到第一步反应液中, 如果反应出现大量浅黄色粘稠物, 说明反应成功; 第四, 使用高锰酸钾去氧化呋喃环时, 需要在低温下分批加入高锰酸钾; 第六, 当 R^2 基团为环丙胺时, 反应体系需要加热回流才能完全反应, 否则产率较低.

1.2 生物活性讨论

目标化合物 **I** 系列对东方粘虫的活性如表 1 所示. 由表 1 可知, 大部分化合物对东方粘虫具有良好的杀虫活性, 特别是化合物 **Ic**, 在 200, 100, 50, 25 mg/L, 10 及 5

图式 1 化合物 I 的合成路线
Scheme 1 Synthesis route of compound I

mg/L 浓度下表现出抑制率为 100% 的杀东方粘虫活性, 且在 2.5 mg/L 浓度下抑制率为 20%。当苯环上 R^1 为溴取代基时, 目标化合物的活性规律顺序为 **Ic** (2.5 mg/L, 20%) >> **Ia** (50 mg/L, 20%) > **Ib** (100 mg/L, 50%), 由此可见, 化合物的杀虫活性与苯甲酰胺键的 N 上的取代基的关系是: $i\text{-Pr}$ >> CH_3 > CH_2CH_3 。但当苯环上的 R^1 为氯或者氰基时, 化合物 **Id** 以及 **If** 的活性远远低于化合物 **Ic** 的活性; 当吡唑 3 位基团与吡唑 5 位基团互换后, 化合物 **If** 的活性远不如化合物 **Ic**。

表 1 目标化合物 I 系列对东方粘虫的杀虫活性

Table 1 Insecticidal activity of target compound I against *Oriental armyworm*

Compd.	larvicidal activity/%						
	200 mg/L	100 mg/L	50 mg/L	25 mg/L	10 mg/L	5 mg/L	2.5 mg/L
Ia	100	100	20				
Ib	100	50					
Ic	100	100	100	100	100	100	20
Id	100	100	5				
Ie	100	100	5				
If	100	100	25				
Chlorantraniliprole	100	100	100	100	100	100	100

如综上所述, 合成的含七氟异丙基苯基吡唑结构的邻甲酰氨基苯甲酰胺类化合物, 苯环 R^1 取代为 Br 时, 化合物对粘虫的杀虫活性明显优于氯取代和氰基取代。值得注意的是, 具有新颖结构的化合物 **Ic** 在 2.5 mg/L

的浓度下, 对东方粘虫的抑制率为 20%。

1.3 分子对接

尽管对鱼尼丁受体进行了广泛研究, 但至今尚无报道昆虫鱼尼丁受体完整的晶体结构。最近, Yuchi 等^[19]成功地从小菜蛾中获得了鱼尼丁受体 N 端晶体结构(PDB ID: 5Y9V), 并明确了两个潜在的特异性杀虫靶向位点。基于这些发现, 为了解释这些含有多取代的苯环支架的 N-苯基吡唑衍生物的杀虫机理, 从 RSCB 蛋白质数据库(PDB)下载了小菜蛾鱼尼丁受体 N 末端域^[19](PDB ID: 5Y9V)的晶体结构, 然后使用 Pymol 软件去除蛋白质结构中的所有水分子和配体分子, Gaussview 6.0 构建氯虫酰胺与化合物 **Ic** 分子, 最后用 Autodock 软件分别将氯虫酰胺和化合物 **Ic** 半柔性对接到鱼尼丁受体的 N 端结构域, 并且在图 3 与图 4 中显示其作用机理。如图 3 所示, 氯虫酰胺整个分子深入蛋白质结构, 且吡唑环与吡啶环几乎呈现垂直结构, 有利于氯虫酰胺与氨基酸结合。同时氯虫酰胺上的氧原子与苏氨酸(Thr-145)形成分子间氢键且距离为 0.23 nm, 有利于氯虫酰胺在蛋白质分子内发挥药效。而化合物 **Ic** 与 N 端结构域拟合结构如图 4 所示, 化合物 **Ic** 中的吡唑环与吡啶环几乎呈现垂直结构, 且整个分子深入蛋白质分子内部, 有利于化合物 **Ic** 与氨基酸分子产生作用从而更好的发挥药效。与氯虫酰胺作用机制不同的是, 氯虫酰胺是与氨基酸形成分子间氢键, 从而发挥药效; 而谷氨酸(Glu-173)、苏氨酸

(Thr-178、Thr-194)以及组氨酸(His-177)形成分子间氢键,距离分别为0.21、0.22、0.23 nm,从而形成一张网状,与化合物 **1c** 通过疏水作用结合发挥药效.从杀虫活性表1可知,氯虫酰胺与氨基酸形成的氢键作用要大于化合物 **1c** 与氨基酸所形成的疏水作用.

图3 氯虫酰胺的 Autodock
Figure 3 Autodock of chlorantraniliprole

图4 化合物 **1c** 的 Autodock
Figure 4 Autodock of compound **1c**

2 结论

本文合成了含 *N*-七氟异丙基苯基吡唑邻甲酰氨基苯甲酰胺类的化合物,采用核磁以及高分辨数据对其结构进行了表征,同时对目标化合物进行了生物活性测试.初步生测结果表明,大部分化合物表现出较好的杀虫活性,而且 **1c** 化合物在2.5 mg/L的浓度下对东方粘虫的抑制率为20%.通过分子对接发现,化合物 **1c** 与谷氨酸、苏氨酸以及组氨酸有疏水作用.虽然该作用小于氯虫酰胺与苏氨酸的氢键作用,但是也能保持药效分子的生物活性.由此可见,*N*-七氟异丙基的引入有利于生物活性分子的保持.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振 ^1H NMR, ^{13}C NMR 用 BRUKER AVANCE-400MHz 核磁共振仪(瑞士)测定, DMSO- d_6 或 CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标;高分辨质谱使用 Agilent 6520 Q-TOF LC/MS 测定(ESI 源为离子源),熔点使用 X-4 数

字显示显微镜熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司)测定.柱色谱使用硅胶(200~300目)为青岛海洋化工厂分厂产品.2-氨基-3-甲基苯甲酸从北京百灵威试剂公司购买.

3.2 实验方法

3.2.1 中间体 4-七氟异丙基-2-氯苯胺(**15**)的合成

中间体 **15** 参照文献[20]方法合成,表征数据与文献一致.在250 mL 单口烧瓶中加入化合物 **14** (5.506 g, 0.7 mmol)和水(60 mL)与甲基叔丁基醚(69 mL)的混合溶液,在0℃搅拌下,分别加入七氟异丙基碘(7.822 g, 0.7 mmol),保险粉(4.599 g, 0.7 mmol),碳酸氢钠(2.22 g, 0.7 mmol),四丁基硫酸氢铵(0.827 g, 0.7 mmol),体系立即产生大量气体.逐渐升至室温反应48 h,减压蒸发除去溶剂,用乙酸乙酯(30 mL×5)萃取,减压蒸馏得到中间体 **15**,黄色液体,产率75.3%.

3.2.2 中间体 *N*-(4-七氟异丙基-2-氯)苯基-3-三氟甲基-5-咪唑吡啶(**17**)的合成

中间体 **16** 参照文献[21]方法合成,表征数据与文献一致.在250 mL 三颈圆底烧瓶中,加入中间体 **15** (5.9 g, 20 mmol)和20 mL 浓盐酸,搅拌溶解,在冰浴下,缓慢滴加溶有亚硝酸钠(1.45 g, 22 mmol)的蒸馏水(5 mL),冰浴下剧烈搅拌30 min,将溶有氯化亚锡(11.28 g, 50 mmol)的浓盐酸(30 mL)缓慢地滴加到上述溶液中,在冰浴下继续搅拌4 h,反应过程中产生大量浅黄色粘稠物.反应结束后,减压抽滤,将得到的固体溶于蒸馏水中,不溶物减压抽滤除去,滤液在搅拌下用6 mol/L 的氢氧化钠溶液碱化至pH=13,搅拌过程中产生大量黄色固体,减压抽滤,烘干得到黄色固体4-七氟异丙基-2-氯苯胺(**16**),收率40%.

中间体 **17** 参照文献[22]方法合成,表征数据与文献一致.在100 mL 三颈烧瓶中将中间体 **16** (3.1 g, 10 mmol)、**18** (2.09 g, 10 mmol)加入到20 mL 的冰乙酸中,加热回流,薄层色谱(TLC)监测,反应完毕后,减压除去溶剂,加入饱和碳酸钠水溶液,用乙酸乙酯萃(20 mL×3).用饱和氯化钠溶液洗涤,将水相弃去,合并有机相,然后加入无水硫酸钠进行干燥.减压过滤,浓缩溶剂,经乙酸乙酯和石油醚重结晶得黄色固体 **17** 和 **17'**,收率3.4%.

3.2.3 目标化合物 **1a**~**1f** 的合成

中间体 **19** 参照文献[23]方法合成,表征数据与文献一致.在250 mL 三颈烧瓶中,将化合物 **17** (4.82 g, 10 mmol)溶于丙酮/水(40 mL, $V(\text{丙酮}):V(\text{水})=3:1$)中.分数次缓慢加入高锰酸钾(20 mmol),反应体系加热回流30 min,趁热过滤,滤液用1 mol/L 盐酸调节至pH<7,用乙酸乙酯萃取(20 mL×3),饱和氯化钠水溶液洗

涤, 合并有机相, 加入无水硫酸钠进行干燥. 过滤, 减压浓缩, 得到中间体 *N*-(4-七氟异丙基-2-氯)苯基-3-三氟甲基-5-吡啶甲酸(**19**), 直接用于下一步反应.

I 系列化合物参照文献[24-26]方法合成: 在 150 mL 三颈烧瓶中加入中间体 **19** (6.28 mmol) 和乙腈(30 mL), 再加入中间体 **20** (按照文献[27]方法合成, 6.28 mmol) 搅拌溶解. 室温下加入吡啶(2.74 mL) 搅拌 5 min, 冰盐浴控制温度在 -5°C 下, 缓慢滴加甲磺酰氯(2 mL), 反应 5 h 后向反应体系加入冰水(60 mL) 搅拌 30 min, 有固体析出, 抽滤, 干燥后得 **I** 系列化合物.

(4-溴-2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)苯基)-1-(2-氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-5-羧酰胺(**1a**): 白色固体, 产率 61.0%, m.p. $131\sim 132^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.43 (s, 1H, Ph-NH-CO), 8.34 (d, $J=4.4$ Hz, 1H, Ph-CO-NH), 7.97 (s, 1H, Ph-H), 7.94 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, Ph-H), 7.85 (s, 1H, Ph-H), 7.80 (s, 1H, Ph-H), 7.63 (s, 1H, Ph-H), 7.48 (s, 1H, Pyrazole-H), 2.62 (d, $J=4.3$ Hz, 3H, NCH_3), 2.17 (s, 3H, Ph- CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 166.0, 155.5, 142.2, 140.6, 139.5, 139.0, 136.2, 134.1, 132.0, 131.8, 131.5, 130.4, 128.6, 128.3, 127.3, 127.5, 126.9, 126.7, 125.3, 122.1, 119.4, 118.5, 106.8, 65.0, 30.0, 26.0, 17.5, 13.5. HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{BrClF}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 682.9907; found 682.9903.

(4-溴-2-(乙基氨基甲酰基)-6-甲基苯基)-1-(2-氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-5-羧酰胺(**1b**): 白色固体, 产率 59.9%, m.p. $159\sim 160^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.58 (s, 1H, Ph-NH-CO), 8.01 (d, $J=5.4$ Hz, 1H, Ph-H), 7.73 (s, 1H, Ph, Ph-H), 7.64 (d, $J=5.5$ Hz, 1H, Ph-CO-NH), 7.53 (s, 1H, Ph-H), 7.45 (s, 1H, Ph-H), 7.32 (s, 1H, Pyrazole-H), 7.29 (s, 1H, Ph-H), 2.31 (dd, $J=9.5, 2.5$ Hz, 3H, NCH_2), 2.18 (s, 3H, Ph- CH_3), 1.25~1.15 (m, 3H, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 167.5, 166.3, 147.5, 139.7, 137.0, 135.27, 134.4, 134.0, 128.9, 128.7, 126.5, 119.2, 116.5, 105.6, 43.0, 42.5, 34.5, 34.4, 18.3, 17.8, 14.9, 12.9, 11.5. HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{BrClF}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 697.0064; found 697.0058.

N-(4-溴-2-(异丙基氨基甲酰基)-6-甲基丙基)-1-(2-氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-5-羧酰胺(**1c**): 白色固体, 产率 70.0%, m.p. $193\sim 194^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.27 (s, 1H, Ph-NH-CO), 8.19 (s, 1H), 7.73 (s, 1H, Ph-H), 7.63 (s, 1H, Ph-H), 7.61 (s, 1H, Pyrazole-H), 7.56 (d, $J=15.1$ Hz, 1H, Ph-CO-NH), 7.53~7.42 (m, 2H, Ph-H), 3.95~3.89 (m, 1H, NHCH),

2.17 (s, 3H, Ph- CH_3), 1.18 (d, $J=51.9$ Hz, 6H, 2CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 165.2, 156.0, 141.9, 139.8, 139.4, 138.0, 137.1, 134.4, 132.3, 131.6, 130.7, 130.0, 129.5, 128.9, 128.8, 128.3, 119.8, 107.0, 100.0, 83.2, 80.7, 41.4, 29.5, 22.5, 18.0. HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{BrClF}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 711.0220; found 711.0225.

1-(2-氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-*N*-(4-氰基-2-(环丙基氨基甲酰基)-6-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-5-羧酰胺(**1d**): 白色固体, 产率 64.2%, m.p. $146\sim 147^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.63 (s, 1H, Ph-NH-CO), 8.86 (d, $J=5.4$ Hz, 1H, Ph-H), 8.58 (s, 1H, Ph-H), 8.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H, Ph-H), 8.08 (s, 1H, Ph-H), 7.74 (s, 1H, Ph-H), 7.67 (s, 1H, Ph-CO-NH), 7.44 (s, 1H, Pyrazole-H), 2.83 (s, 3H, Ph- CH_3), 2.68 (m, 1H, NCH), 1.67 (m, 2H, CHCH_2CH_2), 1.38 (m, 2H, CHCH_2CH_2); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 169.5, 153.4, 151.8, 150.1, 138.1, 137.3, 135.7, 135.6, 135.4, 134.8, 131.7, 130.2, 126.8, 124.5, 120.5, 118.5, 114.2, 109.8, 100.0, 95.4, 30.5, 23.4, 23.1, 17.69, 14.0, 6.1. HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{ClF}_{10}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 656.0911; found 656.0919.

N-(4-氯-2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)苯基)-1-(2-氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-5-羧酰胺(**1e**): 白色固体, 产率 67.2%, m.p. $162\sim 163^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.23 (s, 1H, Ph-NH-CO), 7.72 (s, 1H, Ph-H), 7.65 (s, 2H, Ph-H), 7.42 (s, 1H, Pyrazole-H), 7.24 (d, $J=1.5$ Hz, 1H, Ph-H), 7.20 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Ph-H), 6.20~6.15 (m, 1H, Ph-CO-NH), 2.92 (d, $J=4.9$ Hz, 3H, Ph- CH_3), 2.16 (s, 3H, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 166.6, 156.1, 142.7, 142.3, 141.0, 140.0, 139.2, 136.5, 132.5, 131.9, 131.7, 131.5, 130.9, 128.2, 128.0, 127.3, 127.2, 126.0, 125.7, 122.6, 107.3, 26.5, 18.1. HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 639.0412; found 639.0417.

N-(4-氯-2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)苯基)-1-(2-氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-3-羧酰胺(**1f**): 白色固体, 产率 20.0%, m.p. $174\sim 175^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.83 (s, 1H, Ph-NH-CO), 7.89 (s, 1H, Ph-H), 7.73 (s, 1H, Ph-H), 7.69~7.68 (s, 1H, Ph-H), 7.45 (s, 1H, Pyrazole-H), 7.38~7.37 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, Ph-H), 7.32~7.31 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, Ph-H), 6.24 (d, $J=4.2$ Hz, 1H, Ph-CO-NH), 2.93~2.91 (d, $J=4.9$ Hz, 3H, Ph- CH_3), 2.32 (s, 3H, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 167.0, 158.2, 147.9, 138.9, 138.7, 135.0, 134.5, 134.0, 132.9, 132.1, 132.0, 130.9, 130.0, 129.8, 129.1, 128.1, 128.0, 126.4, 125.9, 110.2, 65.5, 26.6, 18.7.

HRMS calcd for $C_{23}H_{15}Cl_2F_{10}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 639.0412; found 639.0420.

3.3 生物测试的方法

杀东方粘虫活性的测定程序是^[28]: 用丙酮溶剂将供测试的样品溶解后, 配制成不同浓度梯度的溶液, 对苗期的玉米叶浸润并晾干, 然后放入直径为 7 cm 的培养皿中, 接入 4 龄的粘虫幼虫, 重复 2~4 次, 24 h 后随时添加新鲜苗期玉米叶。在 48、72 h 观察幼虫的死亡情况, 以粘虫幼虫完全死亡, 触之不动为标准。在对照实验中, 用等体积的丙酮替代供试溶液。

辅助材料(Supporting Information) 所有化合物化合物 **Ia~If** 的 NMR ($DMSO-d_6$) 和 HRMS 谱图数据。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Pengfei, L.; Sha, Z.; Lixia, X.; Shujing, Y.; Xiao, Z.; Zhengming, L. *Chem. J. Chin. Univ.* **2012**, 33, 738 (in Chinese). (李鹏飞, 周莎, 熊丽霞, 于淑晶, 张晓, 李正名, 高等学校化学学报, **2012**, 33, 738.)
- [2] Xuhong, Q.; Xiaoyong, X.; Gonghua, S.; Zhong, L. *J. Guizhou Univ.* **2003**, 20, 83 (in Chinese). (钱旭红, 徐晓勇, 宋恭华, 李忠, 贵州大学学报, **2003**, 20, 83.)
- [3] Yibin, Z. *World Pestic.* **2007**, 29, 1 (in Chinese). (张一宾, 世界农药, **2007**, 29, 1.)
- [4] George, P. L.; Daniel, C.; James, D. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 4127.
- [5] Rogers, E. F.; Koniuszy, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3086.
- [6] Ruest, L.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **1993**, 71, 634.
- [7] Nagatomo, M.; Koshimizu, M.; Masuda, K.; Tabuchi, T.; Urabe, D.; Inoue, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 5916.
- [8] Changlin, L. *Chin. J. Pest.* **2005**, 44, 522 (in Chinese). (刘长令, 农药, **2005**, 44, 522.)
- [9] Lehmborg, E.; Casida, J. E. *Pestic. Biochem. Physiol.* **1994**, 48, 145.
- [10] Masanori, T.; Hayami, N.; Takashi, F.; Akiral, S.; Hiroki, K.; Kenji, T.; Shinsuke, F.; Hiroshi, K.; Takashi, H.; Tetsuyoshi, N. *J. Pestic. Sci.* **2005**, 30, 354.
- [11] Zhu, Y.; Loso, M. *US 7709649*, **2010**.
- [12] Xiulan, Z.; Yuxin, L.; Jinlong, M.; Hongwei, Z.; Baolei, W.; Mingzhen, M.; Lixia, X.; Yongqiang, L.; Zhengming, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 22, 186.
- [13] Jingbo, L.; Yuxin, L.; Xiulan, Z.; Xuewen, H.; Changchun, W.; Wei, W.; Yingying, W.; Dandan, C.; Lixia, X.; Na, Y.; Haibin, S.; Zhengming, L. *J. Agric. Food Chem.* **2016**, 64, 3697.
- [14] Jingbo, L.; Yuxin, L.; Xiulan, Z.; Dandan, C.; Wei, W.; Changchun, W.; Yongtao, X.; Lixia, X.; Zhengming, L. *Chin. J. Chem.* **2017**, 35, 368.
- [15] Jingbo, L.; Fengyun, L.; Jingyue, D.; Yuxin, L.; Xiulan, Z.; Yuanhong, W.; Lixia, X.; Zhengming, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 3541.
- [16] Jingbo, L.; Fengyun, L.; Yuxin, L.; Xiulan, Z.; Xuewen, H.; Lixia, X.; Zhengming, L. *Pest. Manage. Sci.* **2019**, 75, 1034.
- [17] Yangyang, Z.; Li, G.; Huangong, L.; Pengwei, S.; Fanfei, M.; Yan, Z.; Yongtao, X.; Binqiao, S.; Sha, Z.; Y. M.; Lixia, X.; Na, Y.; Yuxin, L.; Zheng-Ming, L. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, 68, 11282.
- [18] Yangyang, Z.; Huangong, L.; Pengwei, S.; Li, G.; Jingbo, L.; Sha, Z.; Lixia, X.; Na, Y.; Yuxin, L.; Zhengming, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, 30, 1.
- [19] Lin, L.; Liu, C.; Qin, J.; Wang, J.; Dong, S.; Chen, W.; He, W.; Gao, Q.; You, M.; Yuchi, Z. *Insect. Biochem. Mol. Biol.* **2018**, 92, 73.
- [20] Jian, Z.; Xiuhong, T.; Isaac, I.; Song, C.; Jingjing, W.; Jinlong, Y.; Hui, L.; Xuhong, Q. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, 58, 2736.
- [21] Gribkov, D.; EL Qacemi, M.; Stoller, A.; Jeanguenat, A.; Bigot, A. *WO 2019/30357*, **2019**.
- [22] Jifeng, Z.; Junying, X.; Baolei, W.; Yuxin, L.; Lixia, X.; Yongqiang, L.; Y. M.; Zhengming, L. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, 60, 7565.
- [23] Weili, D.; Junying, X.; Lixia, X.; Xinghai, L.; Zhengming, L. *Chin. J. Chem.* **2009**, 27, 579.
- [24] Christian, G.; André, J.; Ana C. D.; Christoph, G.; Daniel, P. K.; Andrew, J. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 3800.
- [25] Xuewen, H.; Wutao, M.; Zhijin, F.; Xiaotian, J.; Fengyun, L.; Guangning, Z.; Haibin, S.; Juanjuan, L.; Like, Z.; Lifeng, Z.; Xiaowen, L.; Genhao, W.; Xiaoyan, C. *Aust. J. Chem.* **2014**, 67, 1491.
- [26] Mingzhen, M.; Yuxin, L.; Yunyun, Z.; Xiulan, Z.; Qiaoxia, L.; Fengjuan, D.; Haibin, S.; Lixia, X.; Yongqiang, L.; Zhengming, L. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, 62, 1536.
- [27] Shapiro, R.; Taylor, E. G.; Zimmerman, W. T. *WO 2006062978*, **2006**.
- [28] Sha, Z.; Yucheng, G.; Ming, L.; Changchun, W.; Sha, Z.; Yu, Z.; Zhehui, J.; Baolei, W.; Lixia, X.; Na, Y.; Zhengming, L. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, 62, 11054.

(Fan, Y.)