3,7-二甲基辛-2,6-二烯酰胺和 3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰胺的合成及杀菌活性

王卫伟 李益豪 刘鑫磊 赵宇 王明安*

(中国农业大学应用化学系 农药创新研究中心 北京 100193)

摘要 分别以(*Z*)-和(*E*)-香叶醇为原料,设计合成了 22 个新的(*Z*)-和(*E*)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯酰胺及光学活性(6*R* 或 6*S*)-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰胺,它们的结构经过 IR, ¹H NMR, ¹³C NMR 和 HR-ESI-MS 表征。离体杀菌活性测试结果显示,部分化合物在 50 μg/mL 浓度时在水稻纹枯菌和油菜菌核菌等测试植物病原菌显示了一定的杀菌活性,如(*Z*)-*N*-[2-(4-氯苯基)苯基]-3,7-二甲基辛-2,6-二烯酰胺(**5d**)、(6*S*,2*Z*)-*N*-[2-(4-氯苯基)苯基]-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰胺(**7g**)和(6*R*,2*Z*)-*N*-[2-(4-氯苯基)苯基]-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰胺(**7h**)对油菜菌核菌的 EC₅₀ 分别为 46.3, 38.1 和 40.6 μg/mL, (*Z*)-*N*-(4-叔丁基苄基)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯酰胺(**5b**)对水稻纹枯菌的 EC₅₀ 分别为 20.5 μg/mL。活体杀菌活性测试结果显示,在 400 μg/mL 浓度下(*Z*)-*N*-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯酰胺(**5c**)、(*E*)-*N*-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯酰胺(**5g**)和(6*S*,2*E*)-*N*-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰胺(**7m**)对黄瓜霜霉病和小麦白粉病的防效达到 50%~100%,具有进一步优化提高杀菌活性的潜力。

关键词 3,7-二甲基辛-2,6-二烯酰胺; 3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰胺; Sharpless 不对称双羟基化反应; 杀菌活性

Synthesis and Fungicidal Activity of Novel 3,7-Dimethylocta-2,6-dienamides and 3,7-Dimethyl-6,7-dihydroxyoct-2-enamides

Wang, Weiwei Li, Yihao Liu, Xinlei Zhao, Yu Wang, Mingan*

(Innovation Center of Pesticide Research, Department of Applied Chemistry, China Agricultural University, Beijing 100193)

Abstract A series of novel (*Z*)- and (*E*)-3,7-dimethylocta-2,6-dienamides and optical (6*R* or 6*S*)-3,7-dimethyl-6,7-dihydroxyoct-2-enamides were designed and synthesized using (*Z*)- and (*E*)-geraniols as raw materials, respectively. Their structures were characterized by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and HR-ESI-MS spectra. The preliminary bioassay results indicated that some compounds exhibit certain *in vitro* fungicidal activities against *Rhizoctonia solani* and *Sclerotinia sclerotiorum* at the concentration of 50 μg/mL. For example, (*Z*)-*N*-(2-(4-chlorophenyl)phenyl)-3,7-dimethylocta-2,6-dienamide (**5d**), (6*S*,2*Z*)-*N*-(2-(4-chlorophenyl)phenyl)-3,7-dimethyl-6,7-dihydroxyoct-2-enamide (**7g**) and (6*S*,2*Z*)-*N*-(2-(4-chlorophenyl)phenyl)-3,7-dimethyl-6,7-dihydroxyoct-2-enamide (**7h**) have EC₅₀ values of 46.3, 38.1 and 40.6 μg/mL against *S. sclerotiorum*, and (*Z*)-*N*-(4-*tert*-butyl-benzyl)-3,7-dimethylocta-2,6-dienamide (**5b**) has an EC₅₀ value of 20.5 μg/mL against *R. solani*, respectively. The *in vivo* efficacy of (*Z*)-*N*-(2-chloro-4-trifluoromethylphenyl)-3,7-dimethylocta-2,6-dienamide (**5c**), (*E*)-*N*-(2-chloro-4-trifluoromethylphenyl)-3,7-dimethylocta-2,6-dienamide (**5g**) and (6*S*,2*E*)-*N*-(2-chloro-4-trifluoromethylphenyl)-3,7-dimethyl-6,7-dihydroxyoct-2-enamide (**7m**) at the concentration of 400 μg/mL were in the range of 50%~100% against *Pseudoperonospora cubensis* and *Erysiphe graminis*. They have a potential to be optimized for improving the fungicidal activity.

Keywords 3,7-dimethylocta-2,6-dienamide; 3,7-dimethyl-6,7-dihydroxyoct-2-enamide; Sharpless asymmetric dihydroxylation; fungicidal activity

在近年来开发应用的农用杀菌剂中,酰胺类杀菌剂的商品化药物上市数量较多,如烯酰吗啉(Dimetho-

morph)、丁吡吗啉(Pyrimorph)、联苯吡菌胺(Bixafen)和氟唑菌酰胺(Fluxapyroxad)等(Figure 1),同时具备靶标

* Corresponding author. E-mail: wangma@cau.edu.cn

Received May 7, 2021; revised May 31, 2021; published online June 21, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21772229).

国家自然科学基金(No. 21772229)资助项目。

明确, 环境友好等特点, 其中作用于线粒体呼吸链复合物 II 系统的电子传递过程, 并起关键作用的琥珀酸脱氢酶抑制剂类杀菌剂(SDHI)吡唑-4-甲酰胺成为国内外研究热点^[1-9]. (*R*)-3,7-二甲基-7-羟基-2-辛烯-6-内酯(**1**)和(*Z,R*)-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酸(*Z,R*-**2**)是从蜜蜂寄生菌的发酵液中分离得到的, 具有抗氧化和抗植物病原菌活性(Figure 2)^[10]. 本课题组也从西藏产的药用植物草澄茄果实挥发油中分离到化合物 **1**, 并证实具有广谱的抗菌活性^[11]. 陈佳及 Lee 等^[12-13]也曾报道从药用植物豇豆姜和 *Amomum tsao-ko* 中分离得到未知双键构型和手性中心绝对构型的 3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酸(**2**). 近年来, 我们课题组开展了对消旋和光学活性 3,7-二甲基-7-羟基-2-辛烯-6-内酯(**1**)的合成和结构修饰, 发现了部分化合物 **3** 对植物病原菌具有优异的离体杀菌活性, 其苯并类似物 **4** 并未表现出对杀菌活性的显著改善(Figure 2)^[14-18], 同时也完成了 3,7-二甲基辛-2-烯酸(**2**)四个立体异构体的合成, 并发现其(*Z,S*)-**2** 异构体对多种植物病原菌表现出优异的活体杀菌活性^[19]. 在前文中, 我们课题组曾制备了(*Z*)-及(*E*)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯酰胺(**5**)和(*Z*)-及(*E*)-6,7-环氧-3,7-二甲基辛-2-烯酰胺(**6**)两类衍生物, 测试结果发现, 部分酰胺衍生物表现出较优异的离体杀菌活性, 且双键的构型对杀菌活性影响不显著, 但是 6,7-双键环氧化后杀菌活性显著降低^[20]. 根据天然产物结构含有 6,7-二羟基的特点, 本文作者以前文制备的 3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酸(**2**)四个立体异构体为基础, 将 6,7-环氧-3,7-二甲基辛-2-烯酰胺(**6**)中的 6,7-环氧-3,7-二甲基辛-2-烯酸替换为光学活性 3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酸(**2**), 设计合成一类新的光学活性酰胺类化合物 **7** (Scheme 1), 并通过杀菌活性的评价探索这类新型光学活性 3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰胺(**7**)是否具有优异的杀菌活性, 并成为新的先导化合物的可能性. 化合物的合成路线如 Scheme 2 所示.

1 结果与讨论

参照前文^[19-20]方法分别合成中间体(*Z*)-和(*E*)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯酸, 羧酸形成活化酯后分别与吗啉、对叔丁基苄胺、2-氯-4-三氟甲基苯胺和 2-(4-氯苯基)苯胺反应, 顺利地制得(*Z*)-和(*E*)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯酰胺(**5a~5h**). 对反应活性较差的 2-氯-4-三氟甲基苯胺和 2-(4-氯苯基)苯胺, 也可以通过将(*Z*)-和(*E*)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯酸分别制备成酰氯, 然后再与胺反应得到相应的酰胺, 其中 **5a** 和 **5e** 为前文报道的已知化合物^[20]. (*Z*)-和(*E*)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯酰胺(**5a~5h**)再分别与 AD-mix- α 和 AD-mix- β 进行 Sharpless 不对称双羟基化

图 1 代表性酰胺类农用杀菌剂的化学结构

Figure 1 Structures of the representative amide fungicides in agrochemical field

图 2 (*R*)-3,7-二甲基-7-羟基-2-辛烯-6-内酯(**1**)及其衍生物的化学结构

Figure 2 Structures of (*R*)-3,7-dimethyl-7-hydroxy-2-octen-6-olide (**1**) and its derivatives

图式 1 新型光学活性 3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰胺类化合物的分子设计策略

Scheme 1 Molecular design strategy of novel optical 3,7-dimethyl-6,7-dihydroxyoct-2-enamides

反应^[16,19], 以 88%~98%的对映体过量和 43%~97%的收率合成了光学活性 3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰胺

图式2 新型光学活性3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰胺类化合物7a~7p的合成路线

Scheme 2 Synthetic route of novel optical 3,7-dimethyl-6,7-dihydroxyoct-2-enamides 7a~7p

(7a~7p), 它们的化学结构经 IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 HR-ESI-MS 的表征. 如前文所述由 AD-mix- α 双羟基化得到 *S*-构型产物, 而 AD-mix- β 双羟基化得到 *R*-构型产物^[16,19].

采用菌丝生长速率法^[20-22]对目标化合物的离体杀菌活性进行了评价, 结果如表 1 所示. 结果显示在 50 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下, 所有目标化合物对测试的五种植物病原菌显示出一定的离体杀菌活性, 抑制率均小于 75%, 不如对照药剂丁吡吗啉、烯酰吗啉和先导结构七元环内酯(*R*)-1 的杀菌活性, 但是具有 *Z*-构型化合物 5d、7g 和 7h 对油菜菌核菌的抑制率仍达到 65.6%、71.3%和 61.3%, 5b 对水稻纹枯菌的抑制率达到 60.6%, 而对应的 *E*-构型化合物 5h、7o 和 7p 对油菜菌核菌的抑制率仅 0%、12.5%和 34.4%, 5f 对水稻纹枯菌的抑制率仅 41.1%, 说明 *Z*-构型化合物有利于提高其杀菌活性, 即 2,3-双键的构型对杀菌活性有显著的影响, 这与前文^[19]观测到的活体活性结果一致. 另一方面可以看到, 只有联苯胺生成的 *Z*-构型酰胺类化合物 5d、7g 和 7h 具有较好的杀菌活性, 而吗啉、对叔丁基苯胺和 2-氯-4-三氟甲基苯胺生成的酰胺总体杀菌活性都较差, 可能与联苯胺具有更大的空间位阻有关. 进一步的初筛结果显示, 化合物 5d、7g 和 7h 对油菜菌核菌的 EC_{50} 分别为 46.3, 38.1 和 40.6 $\mu\text{g/mL}$, 比丁吡吗啉和七元环内酯(*R*)-1 的 EC_{50} 值 23.0 及 15.8 $\mu\text{g/mL}$ 要大, 说明它们的活性都不如丁吡吗啉和七元环内酯(*R*)-1; 而 5b 对水稻纹枯菌的 EC_{50} 为 20.5 $\mu\text{g/mL}$, 与丁吡吗啉的 EC_{50} 值 21.7 $\mu\text{g/mL}$ 相当, 说

明其活性相近, 好于七元环内酯(*R*)-1 的 EC_{50} 值 44.9 $\mu\text{g/mL}$. 通过对比发现由联苯胺生成的(6*S*)-构型酰胺 7g 和(6*R*)-构型酰胺 7h 对油菜菌核菌的 EC_{50} 基本相当, 说明 6 位手性碳的绝对构型对杀菌活性的影响不明显.

同时在温室通过盆栽法^[19,23-24]对该类化合物对四种病原菌的活体杀菌活性进行了测试, 结果如表 2 所示. 结果显示在 400 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下, 只有目标化合物 5c、5g 和 7m 对测试的黄瓜霜霉病和小麦白粉病显示出一定的活体杀菌活性, 防效达到 50%~100%; 所有化合物对玉米锈病和苹果炭疽病没有表现出活体杀菌活性. 总体而言, 与(*Z,S*)-和(*Z,R*)-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酸(2)相比, 活体杀菌活性明显降低^[19]. 化合物 5c、5g 和 7m 是由 2-氯-4-三氟甲基苯胺衍生得到的酰胺, 6,7-双键的双羟基化导致活体杀菌活性的显著下降, 与 6,7-双键的环氧化导致杀菌活性的下降非常相似^[20], 但与前文发现的(*Z,S*)-2 和(*Z,R*)-2 对多种植物病原菌表现出优异的活体杀菌活性结果不一致^[19], 而保留 6,7-双键的(*Z*)-或(*E*)-酰胺 5c 和 5g 均显示出较好的活体杀菌活性, 这一结果说明仍值得对该类化合物进行进一步的结构优化, 有关的结构优化研究工作正在进行之中.

2 结论

本文根据酰胺类杀菌剂的结构特征以及天然产物(*Z,S*)-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酸(2)具有优异活体杀菌剂活性的特点, 设计合成了一系列新颖的(*Z*)-和(*E*)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯酰胺(5)和光学活性(6*R* 或 6*S*)-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰胺(7), 它们的结构经过 IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 HR-ESI-MS 的表征. 生物活性测试结果显示, 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度时部分化合物对水稻纹枯菌和油菜菌核菌等测试植物病原菌显示了一定的离体杀菌活性, 化合物 5b 对水稻纹枯菌的 EC_{50} 为 20.5 $\mu\text{g/mL}$, 化合物 5d、7g 和 7h 对油菜菌核菌的 EC_{50} 分别为 46.3, 38.1 和 40.6 $\mu\text{g/mL}$. 初步的结构-活性关系显示, 2,3-双键的构型对杀菌活性有显著的影响, 而 6 位手性碳的绝对构型对杀菌活性的影响不明显. 活体杀菌活性结果显示, 在 400 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下化合物 5c、5g 和 7m 对测试的黄瓜霜霉病和小麦白粉病显示出一定的活体杀菌活性, 防效达到 50%~100%, 这些结果表明该类化合物具有进一步结构优化的潜力.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

WRS-3 型显微熔点仪(温度计未校正); Bruker DPX 300 MHz 核磁共振仪, TMS 为内标, CDCl_3 为溶剂; Agilent 1100 LC-MSD-Trap 质谱仪(ESI-MS), Thermo Fisher

表 1 化合物 5a~5h 和 7a~7p 的离体杀菌活性(抑制率/%，50 µg/mL)

Table 1 *In vitro* fungicidal activities of compounds 5a~5h and 7a~7p (inhibition rate/%，50 µg/mL)

化合物	构型	R ¹ R ²	水稻纹枯菌	辣椒疫霉菌	油菜菌核菌	黄瓜灰霉菌	棉花立枯菌
5a	2Z	Morpholino	18.3	12.5	6.3	11.3	7.5
5b	2Z	4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄ CH ₂ , H	60.6	10.0	30.6	30.6	10.0
5c	2Z	2-Cl-4-CF ₃ C ₆ H ₄ , H	51.1	2.5	0	15.6	14.4
5d	2Z	2-(4-Cl-C ₆ H ₄)C ₆ H ₄ , H	37.8	6.3	65.6	23.1	8.1
5e	2E	Morpholino	43.3	17.5	0	33.8	8.8
5f	2E	4- <i>t</i> -ButC ₆ H ₄ CH ₂ , H	41.1	9.4	48.8	36.3	11.3
5g	2E	2-Cl-4-CF ₃ C ₆ H ₄ , H	31.1	0	15.6	10.0	11.3
5h	2E	2-(4-Cl-C ₆ H ₄)C ₆ H ₄ , H	35.6	3.8	0	10.0	11.9
7a	2Z,6S	Morpholino	41.1	10.0	8.1	6.3	12.5
7b	2Z,6R	Morpholino	43.3	11.3	49.4	12.5	12.5
7c	2Z,6S	4- <i>t</i> -ButC ₆ H ₄ CH ₂ , H	28.9	14.4	27.5	43.1	9.4
7d	2Z,6R	4- <i>t</i> -ButC ₆ H ₄ CH ₂ , H	23.3	13.8	21.3	34.4	16.3
7e	2Z,6S	2-Cl-4-CF ₃ C ₆ H ₄ , H	41.1	21.3	54.4	35.6	18.8
7f	2Z,6R	2-Cl-4-CF ₃ C ₆ H ₄ , H	29.4	15.0	27.5	11.9	17.5
7g	2Z,6S	2-(4-Cl-C ₆ H ₄)C ₆ H ₄ , H	30.0	28.1	71.3	51.3	8.1
7h	2Z,6R	2-(4-Cl-C ₆ H ₄)C ₆ H ₄ , H	53.9	25.6	61.3	40.6	9.4
7i	2E,6S	Morpholino	23.9	8.1	29.4	36.9	5.0
7j	2E,6R	Morpholino	34.4	8.8	58.8	30.6	0
7k	2E,6S	4- <i>t</i> -ButC ₆ H ₄ CH ₂ , H	25.6	12.5	12.5	30.0	10.0
7l	2E,6R	4- <i>t</i> -ButC ₆ H ₄ CH ₂ , H	39.4	18.8	29.4	27.5	10.0
7m	2E,6S	2-Cl-4-CF ₃ C ₆ H ₄ , H	41.7	27.5	51.3	22.5	23.8
7n	2E,6R	2-Cl-4-CF ₃ C ₆ H ₄ , H	38.9	26.9	54.4	26.3	17.5
7o	2E,6S	2-(4-Cl-C ₆ H ₄)C ₆ H ₄ , H	21.7	10.0	12.5	12.5	0
7p	2E,6R	2-(4-Cl-C ₆ H ₄)C ₆ H ₄ , H	32.2	13.1	34.4	25.6	16.9
R-1			71.8	66.4	81.8	72.0	80.2
丁吡吗啉			61.6	100	74.4	68.1	37.2
烯酰吗啉			14.6	100	15.0	9.4	20.9

表 2 化合物 5a~5h 和 7a~7p 的活体杀菌活性(防效/%，400 µg/mL)

Table 2 *In vivo* fungicidal activities of compounds 5a~5h and 7a~7p (efficacy/%，400 µg/mL)

化合物	黄瓜霜霉病	小麦白粉病	玉米锈病	苹果炭疽病	化合物	黄瓜霜霉病	小麦白粉病	玉米锈病	苹果炭疽病
5a	0	0	0	0	7f	0	0	0	0
5b	0	0	0	0	7g	0	0	0	0
5c	85	80	0	0	7h	0	0	0	0
5d	0	0	0	0	7i	0	0	0	0
5e	0	0	0	0	7j	0	0	0	0
5f	0	0	0	0	7k	0	0	0	0
5g	85	100	0	0	7l	0	0	0	0
5h	0	0	0	0	7m	50	70	0	0
7a	0	0	0	0	7n	0	0	0	0
7b	0	0	0	0	7o	0	0	0	0
7c	0	0	0	0	7p	0	0	0	0
7d	0	0	0	0	(Z,R)-2 ^[19]	100	100	60	65
7e	0	0	0	0	(Z,S)-2 ^[19]	100	100	80	100

MSQ-Plus 型高分辨质谱仪; 对映体过量 *ee* 值由安捷伦 LC 1100 HPLC 分析仪完成, 手性柱为 Chiralpak AD column (250 mm×4.6 mm), 流动相为正己烷/异丙醇 (*V*:*V*=90:10, 80:20), 流速 1.0 mL/min, UV 检测波长为 230 nm. 有机溶液使用旋转蒸发仪浓缩. 实验所用柱层析硅胶为青岛海洋化工有限公司生产(200~300

目). 所用试剂均为国产或进口分析纯, 无水溶剂用常规方法干燥处理.

3.2 化合物的合成

3.2.1 (*Z*)-和(*E*)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯酸的合成

(*Z*)-和(*E*)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯酸的合成参照文献

[19~20], 其 ^1H NMR 和 MS 数据与文献一致。

3.2.2 (Z)-和(E)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯酰胺的合成

在 100 mL 单口瓶中加入二氯甲烷 50 mL, (Z)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯酸 400 mg (2.38 mmol), 搅拌下加入 1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺(EDCI) 641 mg (3.34 mmol), 1-羟基苯并三唑(HOBT) 453 mg (3.36 mmol), 待体系澄清后加入 0.5 mL 吗啉(5.75 mmol)。薄层色谱(TLC)检测原料反应完全后加入 30 mL 蒸馏水, 二氯甲烷萃取(30 mL $\times$ 3), 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱[200~300 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯($V:V=3:1$)洗脱]分离, 浓缩得无色油状液体 **5a** (273 mg, 48%)。采用同样的方法制得 **5b**, **5c**, **5f**。

在冰浴下, 50 mL 单口瓶中加入无水二氯甲烷 25 mL, (E)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯酸 250 mg (1.49 mmol), 搅拌下加入草酰氯 0.5 mL, 再加入一滴 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF), 体系会生成大量气泡, 后撤去冰浴, 室温下反应 1 h。将体系旋干, 少量无水二氯甲烷溶解后加入含有 380 mg (1.87 mmol)联苯胺的二氯甲烷溶液中, 再加入吡啶 150 μL (1.86 mmol), 室温下反应。反应完全后加入 30 mL 蒸馏水, 二氯甲烷萃取(30 mL $\times$ 3), 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱[200~300 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯($V:V=40:1$)分离, 减压脱溶后得黄色油状液体 **5h**, 250 mg, 收率 47%。采用同样的方法制得 **5c**, **5d**, **5g**。

(Z)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯酰吗啉(**5a**)^[20]: 无色液体, 273 mg, 收率 48%。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.73 (s, 1H), 5.10~5.05 (m, 1H), 3.63 (brs, 6H), 3.49 (brs, 2H), 2.31 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.18~2.10 (m, 2H), 1.81 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.73, 149.30, 131.64, 123.35, 117.71, 66.54, 46.34, 41.24, 33.36, 26.11, 25.32, 23.20, 17.32. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 238.1802; found 238.1800.

(Z)-*N*-(4-叔丁基苄基)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯酰胺(**5b**): 无色液体, 316 mg, 收率 51%。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.39~7.33 (m, 2H), 7.26~7.21 (m, 2H), 5.66 (brs, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.13~5.03 (m, 1H), 4.44 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.18 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 2.16~2.07 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.31 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.18, 153.33, 149.97, 135.29, 131.75, 127.32, 125.19, 123.60, 118.79, 42.64, 34.13, 32.77, 31.01, 26.37, 25.29, 24.36, 17.31. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 314.2478; found 314.2475.

(Z)-*N*-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯酰胺(**5c**): 白色固体, 275 mg, 收率 50%, m.p. 58~60 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.66 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.66 (brs, 1H), 7.62 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=8.7, 1.6$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.22~5.12 (m, 1H), 2.72 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.26~2.18 (m, 2H), 1.95 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.63 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 163.95, 159.63, 137.85, 132.00, 125.72 (q, $^3J_{\text{FC}}=3.8$ Hz), 125.27, 124.85, 124.53, 124.48, 123.22, 121.76, 120.41, 117.89, 33.05, 26.46, 25.31, 25.09, 17.33. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 346.1180; found 346.1178.

(Z)-*N*-[2-(4-氯苄基)苄基]-3,7-二甲基辛-2,6-二烯酰胺(**5d**): 白色固体, 230 mg, 收率 27%。m.p. 115~116 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.30 (brs, 1H), 7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.41~7.28 (m, 3H), 7.24~7.13 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.16 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.22~2.14 (m, 2H), 1.85 (d, $J=2.0$ Hz, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.63 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 164.17, 157.15, 136.50, 134.70, 133.66, 131.69, 130.33, 129.61, 128.93, 128.34, 123.87, 123.51, 121.66, 118.23, 32.84, 26.50, 25.32, 24.84, 17.35; IR (KBr) ν : 3235, 2974, 2911, 1655, 1629, 1443, 1264, 831, 757, 737 cm^{-1} . HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 354.1619; found 354.1621.

(E)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯酰吗啉(**5e**)^[20]: 无色液体, 306 mg, 收率 43%。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.72 (s, 1H), 5.07 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.69~3.42 (m, 8H), 2.29 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.15~2.07 (m, 2H), 1.80 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.58 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.73, 149.30, 131.64, 123.35, 117.71, 66.53, 46.33, 41.24, 33.36, 26.10, 25.31, 23.19, 17.32. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 238.1802; found 238.1805.

(E)-*N*-(4-叔丁基苄基)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯酰胺(**5f**): 无色液体, 320 mg, 收率 52%。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.64 (brs, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.15 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.22~2.14 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.31 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.13, 153.37, 150.05, 135.23, 131.81, 127.35, 125.22, 123.56, 118.76, 42.69, 34.15, 32.78, 31.00, 26.35, 25.28, 24.34, 17.30. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 314.2478; found 314.2475.

(*E*)-*N*-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯酰胺(**5g**): 白色固体, 275 mg, 收率 50%. m.p. 86~87 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.73~7.60 (m, 2H), 7.51 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.22~5.04 (m, 1H), 2.81~2.67 (m, 1H), 2.29~2.15 (m, 4H), 1.95 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 1.69 (d, *J*=8.7 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 164.49, 163.98, 159.62, 159.22, 137.84, 132.39, 132.00, 125.73 (d, ³*J*_{FC}=3.1 Hz), 125.07, 124.52, 123.21, 122.50, 121.78, 121.24, 120.42, 120.36, 117.89, 117.29, 40.79, 33.04, 26.45, 25.76, 25.31, 25.09, 18.46, 17.38, 17.33. HR-MS (ESI) calcd for C₁₇H₂₀ClF₃NO [M+H]⁺: 346.1180; found 346.1180.

(*E*)-*N*-[2-(4-氯苯基)苯基]-3,7-二甲基辛-2,6-二烯酰胺(**5h**): 白色固体, 250 mg, 收率 47%. m.p. 130~132 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.33 (brs, 1H), 7.46 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.38~7.16 (m, 5H), 6.95 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (brs, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 156.67, 136.47, 134.69, 133.70, 132.10, 130.35, 129.61, 128.92, 128.35, 123.87, 122.70, 117.66, 40.58, 25.74, 25.28, 18.16, 17.35. HR-MS (ESI) calcd for C₂₂H₂₅ClNO [M+H]⁺: 354.1619; found 354.1622.

3.2.3 光学活性(*Z*)-和(*E*)-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰胺的合成

在 50 mL 单口瓶中加入蒸馏水 7.5 mL, 叔丁醇 7.5 mL, 手性催化剂 AD-mix-α 1.398 g, 在室温下搅拌, 至溶液澄清透明, 加入甲基磺酰胺(66 mg, 0.69 mmol)后, 在冰浴下搅拌 0.5 h, 加入酰胺 **5a** (150 mg, 0.63 mmol), 继续搅拌反应, TLC 监测至原料点消失. 向反应体系中加入饱和硫代硫酸钠溶液 15 mL, 并在冰浴下搅拌 0.5 h. 分液, 乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用硅胶色谱[200~300 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯(*V*:*V*=3:1)洗脱]分离, 减压脱溶后得无色油状液体 **7a** 136 mg, 收率 79%. 采用同样的方法制得 **7b**~**7p**.

(6*S*,2*Z*)-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰吗啉(**7a**): 无色液体, 136 mg, 收率 79%, *ee* 89.4%. [α]_D²⁰+49.3 (*c* 0.3, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.97 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.74~3.46 (m, 8H), 3.29 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 2.96~2.81 (m, 2H), 2.11~2.04 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.76~1.66 (m, 1H), 1.60~1.54 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H). HR-MS (ESI) calcd for C₁₄H₂₆NO₄ [M+H]⁺: 272.1856; found 272.1852.

(6*R*,2*Z*)-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰吗啉(**7b**):

无色液体, 122 mg, 收率 71%, *ee* 96.8%. [α]_D²⁰-50.8 (*c* 0.4, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.97 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.75~3.46 (m, 8H), 3.29 (d, *J*=11.1 Hz, 1H), 2.95~2.82 (m, 2H), 2.11~2.05 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.76~1.67 (m, 1H), 1.60~1.50 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H). HR-MS (ESI) calcd for C₁₄H₂₆NO₄ [M+H]⁺: 272.1856; found 272.1852.

(6*S*,2*Z*)-*N*-(4-叔丁基苄基)-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰胺(**7c**): 无色液体, 117 mg, 收率 73%, *ee* 96.2%. [α]_D²⁰+90.1 (*c* 0.5, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.37 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 5.80 (brs, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.64 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 4.43 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.40~3.26 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.22~2.08 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.70~1.60 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.82, 154.02, 150.37, 134.58, 127.42, 125.34, 119.55, 74.71, 71.77, 42.96, 34.19, 30.98, 28.83, 28.37, 25.85, 23.89, 23.22. HR-MS (ESI) calcd for C₂₁H₃₄NO₃ [M+H]⁺: 348.2533; found 348.2536.

(6*R*,2*Z*)-*N*-(4-叔丁基苄基)-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰胺(**7d**): 无色液体, 110 mg, 收率 70%, *ee* 97.6%. [α]_D²⁰-92.2 (*c* 0.7, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.37 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.64 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 4.44 (d, *J*=5.4 Hz, 2H), 3.43~3.30 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.18~2.10 (m, 1H), 1.83 (d, *J*=1.0 Hz, 3H), 1.75~1.65 (m, 1H), 1.64~1.50 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.83, 154.00, 150.36, 134.59, 127.43, 125.34, 119.56, 74.70, 71.77, 42.96, 34.19, 30.98, 28.83, 28.36, 25.85, 23.89, 23.22. HR-MS (ESI) calcd for C₂₁H₃₄NO₃ [M+H]⁺: 348.2533; found 348.2536.

(6*S*,2*Z*)-*N*-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰胺(**7e**): 无色液体, 58 mg, 收率 43%, *ee* 93.1%. [α]_D²⁰+39.3 (*c* 0.6, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.60 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.36~3.24 (m, 2H), 2.70 (brs, 1H), 2.35~2.25 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.80~1.60 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.09, 159.20, 137.23, 125.85, 125.80, 124.63, 124.58, 124.53, 124.48, 122.24, 120.94, 119.14, 75.43, 71.92, 29.23, 28.75, 25.79, 24.45, 23.32. HR-MS (ESI) calcd for C₁₇H₂₂ClF₃NO₃ [M+H]⁺: 380.1235; found 380.1230.

(6*R*,2*Z*)-*N*-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-3,7-二甲基-6,7-

二羟基辛-2-烯酰胺(**7f**): 无色液体, 73 mg, 收率 53%, *ee* 93.1%. $[\alpha]_D^{20} - 39.5$ (*c* 0.6, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.58 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.35~3.24 (m, 2H), 2.70 (brs, 1H), 2.36~2.25 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.83~1.56 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 165.09, 159.18, 137.25, 125.84, 125.80, 125.74, 124.55, 124.50, 122.29, 119.12, 75.48, 71.95, 29.30, 28.76, 25.78, 24.44, 23.32. HR-MS (ESI) calcd for C₁₇H₂₂ClF₃NO₃ [M + H]⁺: 380.1235; found 380.1230.

(6*S*,2*Z*)-*N*-[2-(4-氯苯基)苯基]-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰胺(**7g**): 无色液体, 100 mg, 收率 79%, *ee* 93.2%. $[\alpha]_D^{20} + 85.6$ (*c* 1.4, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.40~7.27 (m, 3H), 7.24~7.11 (m, 3H), 5.59 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.42~3.21 (m, 2H), 2.82 (brs, 1H), 2.18 (d, *J*=12.4 Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.78~1.56 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 165.16, 156.39, 136.28, 134.03, 133.74, 131.17, 130.30, 129.70, 128.98, 128.38, 124.50, 121.99, 119.69, 75.02, 71.83, 28.95, 28.49, 25.81, 24.09, 23.24. HR-MS (ESI) calcd for C₂₂H₂₇ClNO₃ [M + H]⁺: 388.1674; found 388.1670.

(6*R*,2*Z*)-*N*-[2-(4-氯苯基)苯基]-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰胺(**7h**): 无色液体, 95 mg, 收率 75%, *ee* 92.8%. $[\alpha]_D^{20} - 87.3$ (*c* 2.0, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.25 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.40~7.28 (m, 3H), 7.25~7.12 (m, 3H), 5.59 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.41~3.22 (m, 2H), 2.82 (brs, 1H), 2.18 (d, *J*=12.4 Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.78~1.56 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 165.16, 156.41, 136.29, 134.04, 133.80, 131.12, 130.30, 129.70, 128.98, 128.38, 124.50, 121.98, 119.68, 75.03, 71.83, 28.96, 28.50, 25.81, 24.09, 23.24. HR-MS (ESI) calcd for C₂₂H₂₇ClNO₃ [M + H]⁺: 388.1674; found 388.1670.

(6*S*,2*E*)-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰吗啉(**7i**): 无色液体, 90 mg, 收率 66%, *ee* 89.4%. $[\alpha]_D^{20} - 14.2$ (*c* 2.4, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 5.75 (s, 1H), 3.65~3.60 (m, 6H), 3.50~3.45 (m, 2H), 3.29 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.45~2.08 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.67~1.40 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.12 (s, 3H). HR-MS (ESI) calcd for C₁₄H₂₆NO₄ [M + H]⁺: 272.1856; found 272.1851.

(6*R*,2*E*)-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰吗啉(**7j**): 无色液体, 92 mg, 收率 67%, *ee* 96.8%. $[\alpha]_D^{20} + 16.7$ (*c* 2.1, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 5.79 (s, 1H), 3.66~3.60 (m, 6H), 3.50~3.45 (m, 2H), 3.33 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.48~2.10 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.67~1.40 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.16 (s, 3H). HR-MS (ESI) calcd for C₁₄H₂₆NO₄ [M + H]⁺: 272.1856; found 272.1852.

(6*S*,2*E*)-*N*-(4-叔丁基苄基)-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰胺(**7k**): 无色液体, 130 mg, 收率 78%, *ee* 89.4%. $[\alpha]_D^{20} - 21.8$ (*c* 0.5, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.35 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, *J*=8.2, 2H), 5.76 (brs, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.51~4.35 (m, 2H), 3.32 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 2.43~2.31 (m, 1H), 2.17 (d, *J*=3.0 Hz, 3H), 2.16~2.10 (m, 1H), 1.73~1.56 (m, 2H), 1.54~1.37 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.20 (s, 3H), 1.15 (s, 3H). HR-MS (ESI) calcd for C₂₁H₃₄NO₃ [M + H]⁺: 348.2533; found 348.2531.

(6*R*,2*E*)-*N*-(4-叔丁基苄基)-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰胺(**7l**): 无色液体, 140 mg, 收率 84%, *ee* 97.8%. $[\alpha]_D^{20} + 20.3$ (*c* 0.7, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.35 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.22 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 5.81 (brs, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.42 (d, *J*=5.3 Hz, 2H), 3.31 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.44~2.32 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.16~2.10 (m, 1H), 1.72~1.54 (m, 2H), 1.54~1.38 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (s, 3H); IR (film) ν : 3402, 3290, 2960, 2921, 1660, 1629, 1514, 1260, 1078, 803, 735 cm⁻¹. HR-MS (ESI) calcd for C₂₁H₃₄NO₃ [M + H]⁺: 348.2533; found 348.2531.

(6*S*,2*E*)-*N*-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰胺(**7m**): 无色液体, 86 mg, 收率 52%, *ee* 93.1%. $[\alpha]_D^{20} - 26.5$ (*c* 0.6, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.62 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.08 (brs, 1H), 3.36 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.50~2.46 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.70~1.46 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 164.48, 158.84, 137.74, 125.79, 125.12, 124.50, 121.94, 120.48, 117.72, 77.30, 72.81, 43.07, 37.80, 29.02, 26.26, 23.03, 18.40. HR-MS (ESI) calcd for C₁₇H₂₂ClF₃NO₃ [M + H]⁺: 380.1235; found 380.1230.

(6*R*,2*E*)-*N*-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰胺(**7n**): 无色液体, 77 mg, 收率 47%, *ee* 93.1%. $[\alpha]_D^{20} + 26.9$ (*c* 0.6, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.63 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (s,

1H), 7.51 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.03 (brs, 1H), 3.36 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.55~2.45 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.70~1.36 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 164.48, 158.79, 137.73, 125.79, 125.12, 124.50, 121.93, 120.47, 117.75, 77.30, 72.83, 43.07, 37.79, 29.01, 26.27, 23.02, 18.39. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 380.1235; found 380.1234.

(6*S*,2*E*)-*N*-[2-(4-氯苯基)苯基]-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰胺(**7o**): 白色固体, 125 mg, 收率 95%, *ee* 86.6%. m.p. 126~128 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -13.1$ (c 0.8, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.26 (brs, 1H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.40~7.13 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.30 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.50~2.31 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.62~1.40 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.15 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 164.79, 156.19, 136.42, 134.54, 133.71, 130.33, 129.66, 128.94, 128.33, 124.06, 121.74, 118.17, 77.30, 72.74, 43.05, 37.60, 29.04, 26.22, 22.98, 18.06. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 388.1674; found 388.1676.

(6*R*,2*E*)-*N*-[2-(4-氯苯基)苯基]-3,7-二甲基-6,7-二羟基辛-2-烯酰胺(**7p**): 白色固体, 127 mg, 收率 97%, *ee* 90.8%. m.p. 130~132 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +12.7$ (c 1.7, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.25 (s, 1H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.40~7.12 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.29 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.58 (brs, 1H), 2.50~2.30 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.64~1.40 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 164.78, 156.16, 136.43, 134.51, 133.69, 130.33, 129.67, 128.92, 128.31, 124.10, 121.83, 118.17, 77.29, 72.73, 43.02, 37.59, 29.02, 26.19, 22.98, 18.06. IR (KBr) ν : 3417, 3232, 2968, 2923, 1660, 1622, 1514, 1475, 1153, 1085, 830, 755, 734 cm^{-1} . HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 388.1674; found 388.1679.

3.3 化合物 5 和 7 的离体和活体杀菌活性

所用植物病原菌水稻纹枯菌(*Rhizoctonia solani*)、辣椒疫霉菌(*Phytophthora capsici*)、油菜菌核菌(*Sclerotinia sclerotiorum*)、番茄灰霉菌(*Botrytis cinerea*)和棉花立枯菌(*Thanatephorus cucumeris*)由中国农业大学植物保护学院植物病理系分离并保存, 活性测试时需要进一步活化. 化合物 5 和 7 的离体杀菌活性测试按照前文采用菌丝生长速率法^[20-22]进行测定: 用分析天平称取一定量的原药, 加 DMSO 溶解, 定容制备成浓度为 5000 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液, 然后再制备成 50 $\mu\text{g/mL}$ 的含毒马铃薯葡萄糖琼脂培养基(PDA)平板供试验用. 将培养好的各种病原

菌, 在无菌操作条件下用直径 5 mm 的灭菌打孔器, 自菌落边缘切取菌饼, 用接种器将菌饼接种于含药平板中央, 菌丝面向下, 盖上皿盖, 置于 25 °C 培养箱中培养, 根据空白对照培养皿中菌落的生长情况调查病原菌菌丝生长情况, 待空白对照中的菌落充分生长后, 以十字交叉法测量各处理的菌落直径, 每个样品平行测定 3 次, 取其平均值. 以空白对照菌落增长直径和药剂处理的菌落增长直径的差值与空白对照菌落增长直径的比值来计算各药剂处理对各种病原菌的菌丝生长抑制率. 活体活性测试所用病原菌黄瓜霜霉病(*Pseudoperonospora cubensis*)、小麦白粉病(*Erysiphe graminis*)、玉米锈病(*Puccinia sorghi*)和苹果炭疽病(*Colletotrichum gloeosporioides*)及活性评价由沈阳中化化工有限公司新农药创制国家重点实验室提供并参照前文方法^[23-24]协助完成.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 5a~5h 和 7a~7p 的原始核磁谱图, 以及化合物 7a~7p 的 HPLC 分析谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Zhang, Y.; Chen, Z.; Nie, J.; Zhang, F. G.; Ma, J. A. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7148.
- [2] Zhang, A.; Yue, Y.; Yang, J.; Shi, J.; Tao, K.; Jin, H.; Hou, T. *J. Agric. Food Chem.* **2019**, *67*, 5008.
- [3] Zhang, A.; Zhou, J.; Tao, K.; Hou, T.; Jin, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 3042.
- [4] Walter, H.; Lamberth, C.; Corsi, C. *Monatsh. Chem.* **2018**, *149*, 791.
- [5] Yan, Z.; Liu, A.; Huang, M.; Liu, M.; Pei, H.; Huang, L.; Yi, H.; Liu, W.; Hu, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *149*, 170.
- [6] Mu, J. X.; Shi, Y. X.; Yang, M. Y.; Sun, Z. H.; Liu, X. H.; Li, B. J.; Sun N. B. *Molecules* **2016**, *21*, 68.
- [7] Du, S.; Tian, Z.; Yang, D.; Li, X.; Li, H.; Jia, C.; Che, C.; Wang, M.; Qin Z. *Molecules* **2015**, *20*, 8395.
- [8] Sun, J.; Zhou, Y. *Molecules* **2015**, *20*, 4383.
- [9] Wu, J.; Wang, J.; Hu, D.; He, M.; Jin, L.; Song, B. *Chem. Cent. J.* **2012**, *6*, 51.
- [10] Gabriela, L.; Gallardo, N. I. P.; Cabrera, G. M. *Phytochem. Lett.* **2008**, *1*, 155.
- [11] Yang, Y.; Jiang, J. Z.; Qimei, L. B.; Yan, X. J.; Zhao, J. X.; Yuan, H. Z.; Qin, Z. H.; Wang, M. A. *Molecules* **2010**, *15*, 7075.
- [12] Chen, J.; Zhu, C. L.; Xu, H. Y.; Ni, X.; Yang, P. M. *Chin. J. Pharm.* **2010**, *41*, 504 (in Chinese). (陈佳, 朱超兰, 许海燕, 倪翔, 杨培明, 中国医药工业杂志, **2010**, *41*, 504.)
- [13] Lee, K. Y.; Kim, S. H.; Sung, S. H. *Planta Med.* **2008**, *74*, 867.
- [14] Dong, H. B.; Yang, M. Y.; Jiang, J. Z.; Wang, M. A. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2013**, *15*, 880.
- [15] Dong, H. B.; Yang, M. Y.; Tang, B.; Wang, M. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 2350 (in Chinese). (董宏波, 杨明艳, 汤博, 王明安, 有机化学, **2014**, *34*, 2350.)
- [16] Dong, H. B.; Wang, W. W.; Zhao, Y.; Liu, X. L.; Wang, M. A. *Chin.*

- J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 1646 (in Chinese).
(董宏波, 王卫伟, 赵宇, 刘鑫磊, 王明安, 有机化学, **2021**, *41*, 1646.)
- [17] Wang, W. W.; Zhao, Y.; Liu, X. L.; Jiang, J. Z.; Wang, M. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 2343 (in Chinese).
(王卫伟, 赵宇, 刘鑫磊, 蒋家珍, 王明安, 有机化学, **2021**, *41*, 2343.)
- [18] Zhao, J.; Dong, H. B.; Yang, M. Y.; Du, J.; Jiang, J. Z.; Wang, M. A. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2014**, *16*, 312.
- [19] Wang, W. W.; Zhang, X. T.; Zhao, Y.; Liu, X. L.; Zhang, Z. H.; Wang, M. A. *Chin. Chem. Lett.* **2018**, *29*, 1872.
- [20] Yang, M. Y.; Dong, H. B.; Jiang, J. Z.; Wang, M. A. *Molecules* **2015**, *20*, 21023.
- [21] Zhao, Y.; Tang, B.; Guan, A. Y.; Wang, W. W.; Zhang, Z. H.; Wang, M. A. *Synthesis* **2017**, *49*, 4663.
- [22] Tang, B.; Guan, A. Y.; Zhao, Y.; Jiang, J. Z.; Wang, M. A.; Zhou, L. G. *Chin. J. Chem.* **2017**, *35*, 1133.
- [23] Guan, A. Y.; Liu, C. L.; Chen, W.; Yang, F.; Xie, Y.; Zhang, J. B.; Li, Z. N.; Wang, M. A. *J. Agric. Food Chem.* **2017**, *65*, 1272.
- [24] Guan, A. Y.; Wang, M. A.; Yang, J. L.; Wang, L. Z.; Xie, Y.; Lan, J.; Liu, C. L. *J. Agric. Food Chem.* **2017**, *65*, 10829.

(Fan, Y.)