

新型吡咯-2-甲酸及其衍生物的设计、合成和杀虫、杀螨活性

光明甲 姜 硕 朱宝玉 张如松

王鲲鹏 王明慧 许良忠*

(青岛科技大学化学与分子工程学院 山东青岛 266042)

摘要 为发现具有良好生物活性的吡咯类新农药候选化合物, 基于高效杀虫杀螨剂虫螨腈(Chlorfenapyr)化学结构, 采用活性亚结构拼接法, 设计并合成了3种关键中间体吡咯-2-甲酸和26种新型吡咯类化合物, 通过改变吡咯环N位取代基, 探究不同取代基对吡咯类化合物生物活性的影响。生物活性测试结果表明, 大部分化合物对小菜蛾(*Plutella xylostella*)和甜菜夜蛾(*Spodoptera exigua* Hiibner)表现出良好的杀虫活性, 部分化合物对朱砂叶螨(*Tetranychus cinnabarinus*)表现出一定程度的杀螨活性。其中 3-溴-1-(丁氧基甲基)-5-(4-氯苯基)-4-氰基-N-(2,4-二甲基苯基)-吡咯-2-甲酰胺(6r)、3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-乙基-N-(2-甲基-4-全氟丙烷苯基)-吡咯-2-甲酰胺(6v)和3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-N-(2,5-二氯-4-(1,1,2,3,3,3-六氟丙氧基)苯基)-1-乙基-吡咯-2-甲酰胺(6z)在浓度为 100 mg·L⁻¹下, 杀虫效果与除虫脲相近, 低于虫螨腈的杀虫杀螨活性, 杀螨效果优于商品化杀螨剂炔螨特。

关键词 吡咯; 虫螨腈; 新农药; 生物活性

Design, Synthesis and Insecticidal, Acaricidal Activities of Novel Pyrrole-2-carboxylic Acid and Their Derivatives

Guang, Mingjia Jiang, Shuo Zhu, Baoyu Zhang, Rusong

Wang, Kunpeng Wang, Minghui Xu, Liangzhong*

(College of Chemistry and Molecular Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao, Shandong 266042)

Abstract To discover new pyrrole pesticide candidates with good biological activity, based on the chemical structure of the highly efficient insecticidal and acaricidal agent chlorfenapyr, three key intermediates pyrrole-2-carboxylic acid and 26 new pyrrole compounds were designed and synthesized by active substructure splicing method. The effects of different substituents on the biological activity of pyrrole compounds were explored by changing the N substituents of pyrrole ring. The bioassay results showed that most of the compounds showed good insecticidal activity against *Plutella xylostella* and *Spodoptera exigua* Hiibner, and some compounds showed a certain degree of acaricidal activity against *Tetranychus cinnabarinus*. 3-Bromo-1-(butoxymethyl)-5-(4-chlorophenyl)-4-cyano-N-(2,4-dimethylphenyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide (6r), 3-bromo-5-(4-chlorophenyl)-4-cyano-1-ethyl-N-(2-methyl-4-(perfluoropropan-2-yl)phenyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide (6v), and 3-bromo-5-(4-chlorophenyl)-4-cyano-N-(2,5-dichloro-4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxy)phenyl)-1-ethyl-1H-pyrrole-2-carboxamide (6z) are insecticidal at a concentration of 100 mg·L⁻¹. The effect is similar to that of diflubenzuron, which was lower than the insecticidal acaricidal activity of chlorfenapyr, and the acaricidal effect was better than that of the commercial acaricide propargite.

Keywords pyrrole; chlorfenapyr; new pesticide; biological activity

吡咯类化合物广泛存在于动物、植物和微生物中^[1], 1987年美国氰胺公司^[2-5]从微生物链霉菌(*Streptomyces fumanus*)的代谢产物中分离出了二噁吡咯霉素(Dioxapyrrolomycin), 并发现其具有一定的杀虫杀螨活性。该公司^[6-7]以此化合物为先导进行了大量化合物的设计、合

成及构效关系研究, 尤其是对芳基吡咯类化合物通过结构优化创制出高活性杀虫杀螨剂“虫螨腈”, 同时期Ciba-Geigy公司^[8-11]通过对芳基吡咯类抗生素系列化合物进行结构优化, 成功开发出两个商品化的杀菌剂拌种咯(Fenpiclonil)和氟咯菌腈(Fludioxonil)。

* Corresponding author. E-mail: 00502@qust.edu.cn

Received November 8, 2022; revised January 8, 2023; published online April 13, 2023.

Project supported by the Key R&D Program of Shandong Province (Public Welfare) (No. 2019GSF107087).

山东省重点研发计划(公益类)基金资助项目。

目前国内外有关研究进展主要集中在虫螨腈结构基团的变换及优化, 2008 年 Wang 课题组^[12]报道了含酯基 2-芳基吡咯化合物 **A** 对蜘蛛螨展现出的杀螨活性为虫螨腈的 2.65 倍, 含 *N*-烷氧基草酰基吡咯衍生物 **B** 与虫螨腈相当^[13]; 2014 年 Wang 课题组^[14]设计合成了基于天然吡咯霉素结构的苄基吡咯化合物 **C**, 其对玉米螟和甜菜黏虫显示出良好的杀虫活性. 2012 年 Liu 课题组^[15-16]基于吡咯类化合物 **D** 的结构, 将三氟甲基甲醇醇解成酯, 通过微波高温合成了 2-吡咯酰胺类和羧酸酯类化合物, 部分化合物在高浓度下具有杀虫杀螨活性.

近年来虫螨腈对害虫害螨展现出一定程度的抗药性^[18], 对作物和蔬菜使用易出现药害以及不具有内吸性等问题. 本研究基于吡咯-2-甲酸甲酯的结构, 通过对吡咯环 *N* 位进行乙基化或甲基化等修饰取代, 经过碱性水解和酸化, 合成出了 3 种关键中间体吡咯-2-甲酸化合物, 采用活性亚结构拼接, 进而衍生出一系列酰胺类化合物和羧酸酯类化合物; 通过在吡咯环 *N* 位引入活性基

团, 探究不同取代基对吡咯-2-甲酸甲酯生物活性的影响(Scheme 1). 对虫螨腈三氟甲基和吡咯 *N* 原子取代基进行改造, 经过生物活性测试研究, 希望合成出可以有效解决上述问题并具有开发价值的候选化合物.

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成

中间体及目标化合物的合成路线如 Scheme 2 所示. 以 2-(4-氯苄基)-1*H*-4-溴-5-三氟甲基吡咯-3-腈(**1**)为原料, 在碱性条件下经过甲醇醇解和酸化合成中间体 **2**, 中间体 **2** 在缚酸剂存在条件下与不同的氯代物反应, 生成 *N*-取代吡咯-2-甲酸甲酯类化合物 **6a~6h**; 中间体 **2** 经过烷基化生成中间体 **3a~3c**, 中间体 **3a~3c** 经过皂化、酸化生成吡咯-2-甲酸化合物中间体 **4a~4c**, 然后与含有活性结构的胺基化合物和含氟醇类拼接, 生成吡咯酰胺类目标化合物和吡咯羧酸酯类目标化合物 **6i~6z**.

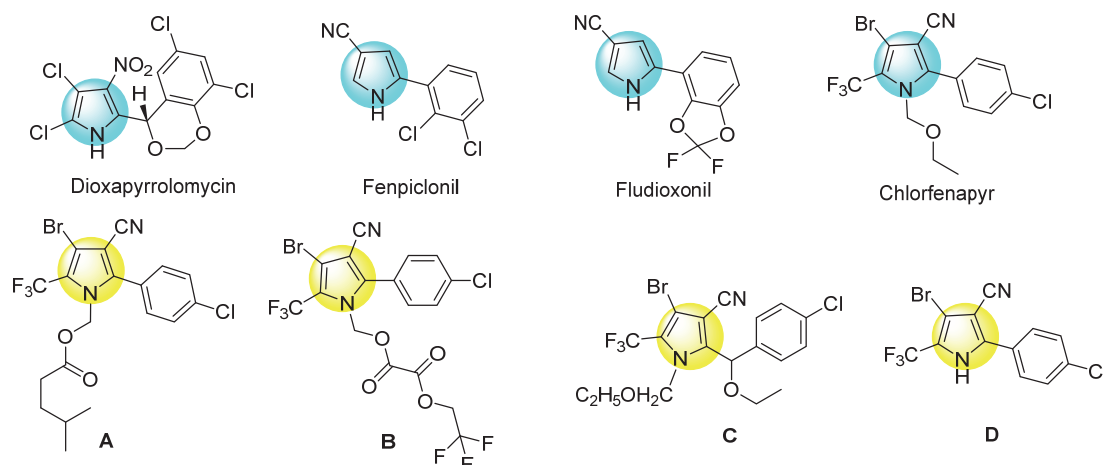
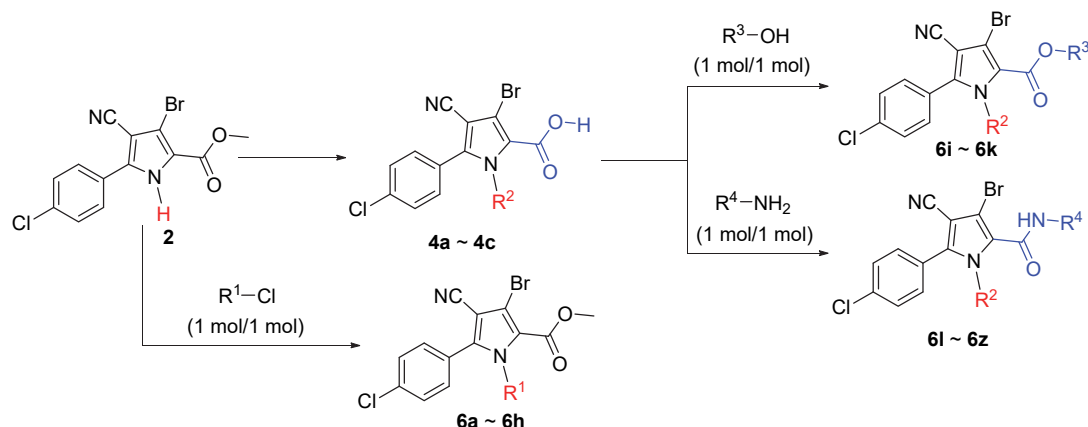


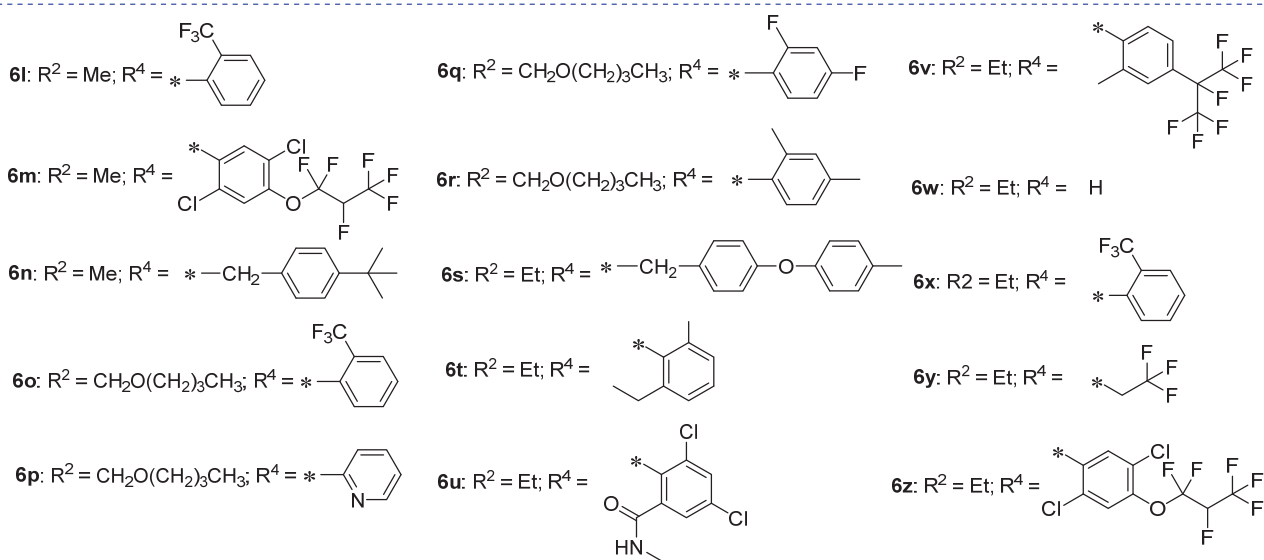
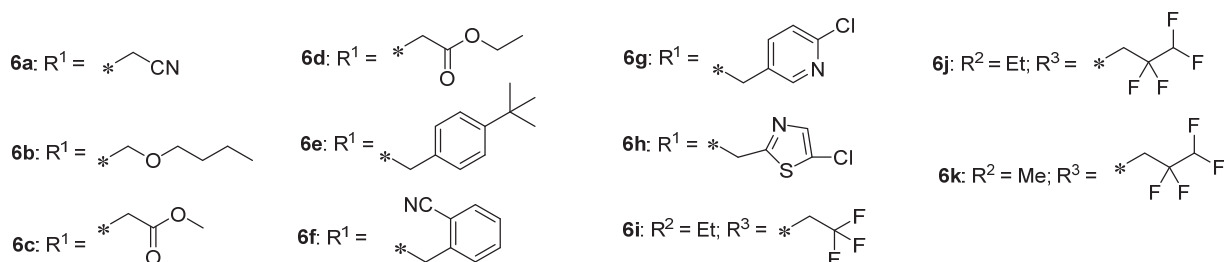
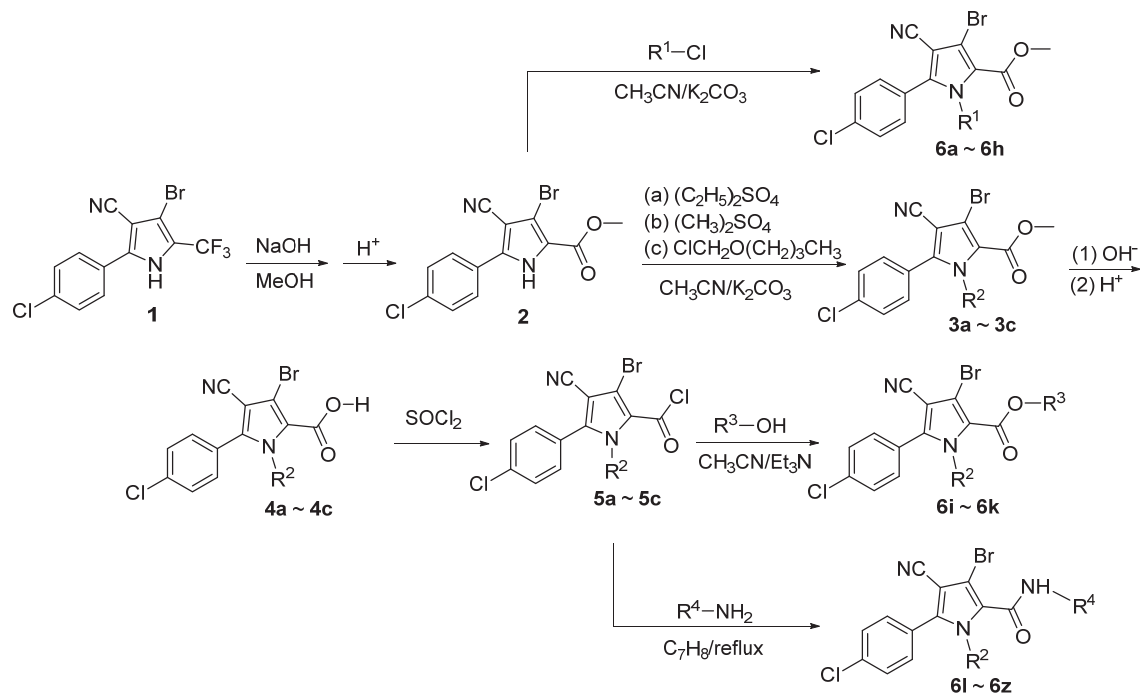
图 1 化合物 A~D 和商品化的吡咯类化合物

Figure 1 Compounds A~D and commercialized pyrrole derivatives



图式 1 目标化合物的设计策略

Scheme 1 Strategy of target compounds



图式 2 目标化合物 6a~6z 的合成路线

Scheme 2 Synthetic route of target compounds 6a~6z

1.2 化合物的谱图解析

所合成的 26 种新型吡咯类化合物均经过 ¹H NMR、¹³C NMR 和 HRMS 表征确证。根据 ¹H NMR 谱图, 对目

标化合物 6a~6h 进行分析, 苯环氢出现明显的特征峰 (dd), 化学位移 δ 值在 7.4~7.9; 与吡咯环 N 原子相连的亚甲基显示为单峰(s), 化学位移 δ 值在 4.9~5.6, 由于吡咯环 N 原子的去屏蔽效应导致 δ 向低场位移; 与 O 原

子相连的甲基氢显示为单峰(s), 化学位移 δ 值在 3.7~4.0. 对目标化合物 **6i**~**6k** 进行分析, 由于 F 原子的影响, 脂肪链上的氢化学位移明显向低场移动, 峰形表现出多重峰. 对目标化合物 **6l**~**6z** 进行分析, 酰胺氢的化学位移 δ 值在 8.9~11.0, 由于亚甲基上的氢原子受到 O 原子和吡咯环 N 原子的双重影响, 化学位移明显向低场移动. ^{13}C NMR 谱图显示, 羰基碳化学位移 δ 值在 160.0 左右, 氰基碳化学位移 δ 值在 125.0 左右, 芳基碳和吡咯基碳 δ 值在 95.0~145.0, 与 F 原子相连或相邻的碳出现了偶合现象, 以 **6q** 为例, 与 F 原子相连两个碳的偶合常数 $J=195.4$ Hz, 谱图中出现偶合裂分现象也证明了 F 原子的存在.

1.3 杀虫杀螨活性测试结果及构效关系分析

目标化合物 **6a**~**6z** 的杀虫杀螨活性测试结果见表 1.

1. 所合成的大多数化合物对小菜蛾和甜菜夜蛾均有良好的杀虫活性, 对朱砂叶螨成螨也显示较好的杀螨活

性; 在浓度为 $500\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 下, 化合物 **6a**~**6h** 的杀虫致死率为 70%~84%, 化合物 **6i**~**6z** 的杀虫致死率为 100%, 对照药剂虫螨脲的杀虫致死率为 100%; 在浓度为 $100\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 下, 化合物 **6a**~**6h** 的杀虫致死率为 30%~50%, 未显现出杀螨活性, 化合物 **6i**~**6z** 的杀虫致死率为 70%~92%, 杀螨致死率为 70%~95%, 与对照药剂除虫脲的杀虫效果相近, 杀螨活性优于对照药剂杀螨剂炔螨特, 低于对照药剂虫螨脲的杀虫杀螨活性; 在浓度为 $20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 下, 对照药剂虫螨脲的杀虫致死率为 100%, 化合物 **6l**~**6z** 的杀虫致死率为 34%~60%, 其中 **6q**、**6r**、**6v** 和 **6z** 显示出较高的杀虫活性; 在浓度为 $10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 下, 对照药剂虫螨脲的杀螨致死率为 80%, 化合物 **6l**~**6z** 的杀螨致死率为 40%~60%, 其中 **6i**、**6j**、**6r**、**6v** 和 **6z** 显示出较高的杀螨活性. 在所测试的三种质量浓度下, 目标化合物 **6a**~**6z** 的杀虫杀螨活性均低于对照药剂虫螨脲. 进一步研究活性较好的化合物其杀

表 1 目标化合物 **6a**~**6z** 的杀虫杀螨活性测试结果
Table 1 Insecticidal acaricidal activity test results for target compounds **6a**~**6z**

Compd.	Insecticidal activity (fatality rate)/%						Acaricidal activity (fatality rate)/%	
	<i>Plutella xylostella</i>			<i>Spodoptera exigua</i> Hiibner			<i>Tetranychus cinnabarinus</i>	
	$500\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$	$100\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$	$20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$	$500\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$	$100\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$	$20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$	$100\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$	$10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$
6a	80	36	—	78	30	—	0	—
6b	83	39	—	75	32	—	0	—
6c	71	43	—	80	37	—	0	—
6d	70	47	—	81	30	—	0	—
6e	82	34	—	73	35	—	0	—
6f	84	30	—	70	31	—	0	—
6g	73	47	—	78	40	—	0	—
6h	80	50	—	82	43	—	0	—
6i	100	78	37	100	80	47	87	59
6j	100	76	46	100	77	41	89	60
6k	100	70	42	95	70	46	80	40
6l	100	86	40	90	81	50	80	45
6m	100	70	34	100	80	42	85	50
6n	100	75	39	100	68	30	85	55
6o	100	81	50	100	82	46	70	50
6p	100	86	57	100	78	41	75	40
6q	100	90	63	100	90	59	70	40
6r	100	92	61	100	92	60	89	60
6s	100	73	37	100	68	30	80	50
6t	100	79	35	100	69	31	85	55
6u	100	82	40	100	70	40	80	45
6v	100	90	60	100	92	61	90	60
6w	100	86	52	100	79	49	70	55
6x	100	73	54	100	70	41	80	50
6y	100	80	50	100	86	50	85	53
6z	100	91	59	100	91	59	95	65
C-1 ^b	—	—	—	—	—	—	67	34
C-2 ^c	100	95	63	100	97	67	—	—
C-3 ^d	100	100	100	100	100	100	97	80

^a — refers to "not tested"; ^b C-1=Propargite; ^c C-2=Diflubenzuron; ^d C-3=Chlorfenapyr.

虫杀螨活性, 并计算其 LC_{50} 值. 结果显示(表 2~4), 化合物 **6q**、**6r**、**6v** 和 **6z** 杀虫活性略低于对照药剂除虫脲(LC_{50} 值为 12.27 和 9.86 $mg \cdot L^{-1}$), 远低于对照药剂虫螨腈(LC_{50} 值为 2.15 和 2.21 $mg \cdot L^{-1}$), 化合物 **6i**、**6j**、**6r**、**6v** 和 **6z** 杀虫活性高于对照药剂吡啶特(LC_{50} 值为 16.19 $mg \cdot L^{-1}$), 远低于对照药剂虫螨腈(LC_{50} 值为 1.85 $mg \cdot L^{-1}$). 由构效关系分析可知, 当吡咯 2 位取代基为甲酸甲酯时, 吡咯 N 原子取代基的变化未对生物活性产生显著影响, 化合物 **6a**~**6h** 无明显杀虫活性, 杀虫活性低于吡咯 2 位取代基为含氟羧酸酯类和酰胺类化合物; 对于吡咯酰胺类化合物吡咯 N 原子取代基变化相对应化合物的活性顺序为 *N*-丁氧基甲基 > *N*-乙基 > *N*-甲基; 苯胺的苯环取代基上含有氟原子或多氟基团所合成吡咯酰胺类化合物杀虫杀螨活性相对显著.

表 2 化合物 **6q**, **6r**, **6v**, **6z**, C-2 和 C-3 对小菜蛾的 LC_{50} 值
Table 2 LC_{50} Values of compounds **6q**, **6r**, **6v**, **6z**, C-2 and C-3 against *Diamondback Moth*

Compd.	$y=ax+b$	$LC_{50}/(mg \cdot L^{-1})$	<i>R</i>
6q	$y=1.86x+2.65$	18.34	0.97
6r	$y=1.62x+2.97$	17.91	0.97
6v	$y=1.52x+3.01$	20.38	0.96
6z	$y=1.69x+2.83$	19.23	0.98
C-2	$y=1.80x+3.04$	12.27	0.98
C-3	$y=2.37x+4.21$	2.15	0.97

表 3 化合物 **6q**, **6r**, **6v**, **6z**, C-2 和 C-3 对甜菜夜蛾的 LC_{50} 值
Table 3 LC_{50} Values of compounds **6q**, **6r**, **6v**, **6z**, C-2 and C-3 against *Beet armyworm*

Compd.	$y=ax+b$	$LC_{50}/(mg \cdot L^{-1})$	<i>R</i>
6q	$y=1.51x+3.24$	14.64	0.98
6r	$y=1.54x+3.18$	15.20	0.97
6v	$y=1.74x+2.96$	14.87	0.97
6z	$y=1.61x+3.09$	15.36	0.98
C-2	$y=1.72x+3.29$	9.86	0.97
C-3	$y=2.11x+4.27$	2.21	0.96

表 4 化合物 **6i**, **6j**, **6r**, **6v**, **6z**, C-2 和 C-3 对朱砂叶螨的 LC_{50} 值
Table 4 LC_{50} Values of compounds **6i**, **6j**, **6r**, **6v**, **6z**, C-1 and C-3 against *Tetranychus cinnabarinus*

Compd.	$y=ax+b$	$LC_{50}/(mg \cdot L^{-1})$	<i>R</i>
6i	$y=1.30x+3.76$	8.99	0.95
6j	$y=1.20x+3.92$	7.94	0.97
6r	$y=1.29x+3.83$	8.07	0.96
6v	$y=1.31x+3.80$	8.24	0.97
6z	$y=1.20x+4.05$	6.19	0.96
C-1	$y=1.29x+3.44$	16.19	0.96
C-3	$y=1.01x+4.73$	1.85	0.96

2 结论

以活性中间体 4-溴-5-三氟甲基-2-(4-氯苯基)-1*H*-吡

咯-3-腈为起始原料, 经过水解、取代等多步反应设计合成了 26 种未见文献报道的新型吡咯类化合物, 其结构均经过 1H NMR、 ^{13}C NMR 和 HRMS 表征确证. 由杀虫杀螨活性测试结果可得, 所合成的大多数化合物对小菜蛾、甜菜夜蛾及朱砂叶螨展示出良好的杀虫杀螨活性, 化合物 **6r**、**6v**、**6z** 表现出相对较好的生物活性; 通过构效关系分析可得, 当酯基为三氟乙基、四氟丙基时化合物生物活性明显优于 *N*-取代的吡咯-2-甲酸甲酯类化合物; 酰胺类化合物苯环的取代基具有含氟基团时, 氟原子数量的增加同样提高目标化合物的生物活性, 但并未超过含三氟甲基的吡咯类化合物虫螨腈的杀虫杀螨活性, 可推测三氟甲基是虫螨腈结构不可缺少的活性基团. 本工作为今后新型吡咯类杀虫杀螨剂的研究提供了一定的思路参考.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

海能 MP-420 全自动视频熔点仪, 上海力晶科学仪器有限公司; 核磁共振仪(Bruker Avance 500 MHz 型), 瑞士布鲁克公司; 高分辨质谱仪(HRMS), 沃特世(上海)科技有限公司; 旋转蒸发仪(RE-52C 型), 上海亚荣盛华仪器厂; 循环水式真空泵(SHB-D 型), 郑州慧工仪器设备有限公司; 实验柱层析分离提纯采用的 200~300 目硅胶采购于青岛海洋化工厂, 所用实验药品均为市售分析纯.

3.2 实验方法

3.2.1 3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯(**2**)的合成

3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯(**2**)的参考文献[15]方法合成.

3.2.2 中间体 **4a**~**4c** 的合成

以 3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-乙基-吡咯-2-甲酸(**4a**)为例进行合成通用方法描述. 将 3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯(33.9 g, 0.1 mol)、硫酸二乙酯(18.5 g, 0.12 mol)、碳酸钾(16.58 g, 0.12 mol)和乙腈(80 mL, 作溶剂)加入到 250 mL 三口瓶中, 升温到 80 °C 回流 2 h, 薄层色谱跟踪检测至反应完成. 反应物冷却至室温, 加水不断搅拌使产物完全析出, 减压抽滤, 用少量水洗滤饼, 得到白色固体 **3a**, 烘干, 产率为 91%. 中间体 **3b**、**3c** 的合成采用 **3a** 的合成通用方法.

3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-乙基-吡咯-2-甲酸甲酯(**3a**): 白色固体, 产率 90%. m.p. 151~152 °C; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.65 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.20 (d, $J=9.4$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.13

(t, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 159.1, 143.8, 135.5, 131.6, 129.2, 126.2, 121.2, 113.9, 106.8, 99.5, 97.8, 51.9, 42.9, 16.1; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366.9849, found 366.9846.

溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-甲基-吡咯-2-甲酸甲酯(3b): 白色固体, 产率 93%. m.p. 143~144 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.67 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 159.3, 144.0, 135.4, 131.7, 129.1, 126.0, 122.6, 114.2, 106.3, 97.0, 51.9, 36.1; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 352.9692, found 352.9695.

3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-丁氧基甲基-吡咯-2-甲酸甲酯(3c): 白色固体, 产率 77%. m.p. 110~112 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.69 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.18 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.29 (dt, $J=12.5$, 6.6 Hz, 2H), 1.15 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 0.76 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 159.5, 145.4, 136.1, 132.3, 132.2, 129.7, 126.2, 122.7, 114.4, 108.0, 98.4, 76.0, 68.0, 52.7, 31.0, 18.9, 13.9; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrClN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425.0268, found 425.0269.

将 3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-乙基-吡咯-2-甲酸甲酯(3a) (18.35 g, 0.05 mol)、质量分数为 20% 的氢氧化钠水溶液(20 g)和甲醇(60 mL)加入到 250 mL 三口瓶中, 缓慢升温到 50 °C, 反应液逐渐变为黄色透明, 薄层色谱跟踪, 4 h 反应完成, 冷却至室温, 加盐酸(质量分数为 37%)调节 pH 到 2~3, 逐渐析出白色固体, 搅拌 0.5 h, 减压抽滤, 得到白色固体 4a, 烘干, 产率为 95%. 化合物 4b、4c 采用相同的方法制备.

3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-乙基-吡咯-2-甲酸(4a): 白色固体, 产率 95%. m.p. 240~241 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.70 (s, 1H), 7.68 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.24 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.14 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.1, 143.4, 135.3, 131.7, 129.1, 126.4, 122.1, 114.2, 106.4, 97.4, 42.7, 16.2; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrClN}_2\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 374.9512, found 374.9518.

3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-甲基-吡咯-2-甲酸(4b): 白色固体, 产率 90%. m.p. 168~170 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.49 (s, 1H), 7.68 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.3, 143.5, 135.2, 131.7, 129.1, 126.2, 123.6, 114.4, 105.9, 96.6, 36.1; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BrClN}_2\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 338.9536, found 338.9520.

3-溴-1-(丁氧基甲基)-5-(4-氯苯基)-4-氰基-吡咯-2-

甲酸(4c): 白色固体, 产率 87%. m.p. 203~204 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.84 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.55 (s, 2H), 3.19 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 1.32 (dd, $J=13.8$, 7.3 Hz, 2H), 1.16 (dt, $J=14.5$, 7.4 Hz, 2H), 0.77 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.0, 144.4, 135.4, 131.6, 129.1, 125.9, 123.4, 114.0, 106.8, 97.6, 75.1, 67.5, 30.5, 18.4, 13.3; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrClN}_2\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 432.9931, found 432.9919.

3.2.3 中间体 5a~5c 的合成

以 3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-乙基-吡咯-2-甲酰氯(5a)为例进行合成通用方法描述. 将 3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-乙基吡咯-2-甲酸(4a, 14.12 g, 0.04 mol)、二氯亚砷(9.52 g, 0.08 mol)和二氯乙烷 60 mL 加到 250 mL 单口瓶中, 升温回流 3.5 h, 薄层色谱跟踪反应完成, 降温旋蒸除去溶剂和剩余二氯亚砷, 得到浅黄色固体 5a, 产率为 87%.

3.2.4 目标化合物 6a~6z 的合成

目标化合物 6a~6h 的合成采用 3a 的合成通用方法.

3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-氧甲基-吡咯-2-甲酸甲酯(6a): 白色固体, 产率 73%. m.p. 203~206 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.76 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.92 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 158.9, 144.8, 136.1, 131.6, 129.6, 124.8, 122.2, 115.5, 113.6, 107.8, 98.7, 52.4, 36.7; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrClN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.9645, found 377.7636.

3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-丁氧基甲基-吡咯-2-甲酸甲酯(6b): 白色固体, 产率 77%. m.p. 110~112 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.69 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.18 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.29 (dt, $J=12.5$, 6.6 Hz, 2H), 1.15 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 0.76 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 159.5, 145.4, 136.1, 132.3, 132.2, 129.7, 126.2, 122.7, 114.4, 108.0, 98.4, 76.0, 68.0, 52.7, 31.0, 18.9, 13.9; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrClN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425.0268, found 425.0269.

3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-吡咯-2-甲酸甲酯(6c): 白色固体, 产率 72%. m.p. 169~171 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.69 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.2, 159.1, 144.7, 135.8, 131.4, 129.5, 125.2, 122.1, 113.8, 107.1, 97.9, 52.5, 52.1, 49.5; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrClN}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410.9747, found 410.9740.

3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-吡咯-2-甲酸甲酯(**6d**): 白色固体, 产率 76%. m.p. 178~181 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.69 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.16 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.19 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 167.7, 159.1, 144.6, 135.8, 131.4, 129.4, 125.3, 122.1, 113.8, 107.0, 97.8, 61.4, 52.1, 49.6, 13.8; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrClN}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 446.9723, found 446.9716.

3-溴-1-(4-叔丁基苄基)-5-(4-氯苯基)-4-氰基-吡咯-2-甲酸甲酯(**6e**): 白色固体, 产率 83%. m.p. 127~128 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.63 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.20 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 158.9, 144.7, 135.5, 133.7, 131.7, 129.2, 125.9, 125.4, 125.3, 121.8, 114.0, 107.4, 98.1, 51.9, 50.1, 34.1, 30.9; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{BrClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485.0631, found 485.0627.

3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-(2-氰基苄基)-吡咯-2-甲酸甲酯(**6f**): 白色固体, 产率 81%. m.p. 182~184 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.81 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.65~7.56 (m, 5H), 7.44 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.72 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 158.8, 145.2, 140.3, 135.7, 133.8, 133.0, 131.6, 129.3, 128.2, 125.8, 125.5, 121.6, 116.7, 114.0, 109.3, 107.9, 98.6, 52.0, 49.3; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{BrClN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453.9958, found 453.9951.

3-溴-5-(4-氯苯基)-1-(6-氯吡啶-3-基)甲基-4-氰基-吡咯-2-甲酸甲酯(**6g**): 浅黄绿色固体, 产率 79%. m.p. 158~160 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.99 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.42~7.37 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 3.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 158.9, 149.2, 147.5, 147.5, 144.8, 137.3, 137.3, 135.7, 132.2, 131.7, 131.6, 129.3, 129.2, 125.7, 124.1, 121.7, 113.9, 107.7, 98.7, 52.0, 47.9; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463.9568, found 463.9566.

3-溴-5-(4-氯苯基)-1-(2-氯噻唑-5-基)甲基-4-氰基-吡咯-2-甲酸甲酯(**6h**): 白色固体, 产率 81%. m.p. 170~172 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.89 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 159.3, 150.9, 144.4, 140.1, 136.0, 135.9, 131.8, 129.4, 125.4, 121.3, 113.7, 107.7, 98.8, 52.3, 43.5; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 469.9132, found

469.9130.

6i~6k 的合成以 **6j** 为例进行合成方法描述, 将 2,2,3,3-四氟丙醇(1.58 g, 0.012 mol)、三乙胺(1.2 g, 0.012 mol)和乙腈(30 mL, 作溶剂)加到 100 mL 三口瓶中, 中间体 **5a** (3.69 g, 0.01 mol)用 10 mL 乙腈稀释后缓慢滴加, 控制温度在 25 °C, 薄层色谱跟踪, 1.5 h 反应完成, 加水不断搅拌使产物完全析出, 减压抽滤, 得到浅黄色固体, 粗产物经柱层析(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=8:1$)纯化, 得到目标化合物 **6j**.

2,2,2-三氟乙基 3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-乙基-吡咯-2-甲酸酯(**6i**): 白色固体, 产率 91%. m.p. 142~143 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.68 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.03 (q, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.20 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.15 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 156.9, 144.8, 135.6, 131.7, 129.2, 126.0, 122.3, 119.6, 113.9, 108.4, 99.4, 98.4, 60.3, 60.1, 43.2, 15.9; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.9723, found 434.9717.

2,2,3,3-四氟丙基 3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-乙基-吡咯-2-甲酸酯(**6j**): 白色固体, 产率 90%. m.p. 159~160 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.71 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.69 (tt, $J=51.9, 5.1$ Hz, 1H), 4.91 (t, $J=14.2$ Hz, 2H), 4.22 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.17 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 157.2, 144.7, 135.6, 131.7, 129.2, 126.0, 119.8, 114.4, 113.9, 111.1, 109.2, 107.2, 98.3, 59.7, 43.1, 15.9; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrClF}_4\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466.9785, found 466.9787.

2,2,3,3-四氟丙基 3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-甲基-吡咯-2-甲酸酯(**6k**): 白色固体, 产率 87%. m.p. 130~131 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.71 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.69 (tt, $J=52.0, 5.2$ Hz, 1H), 4.89 (t, $J=14.1$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 157.9, 145.4, 136.0, 132.2, 129.6, 129.6, 126.3, 121.8, 114.6, 109.7, 108.4, 98.0, 60.2, 52.4, 36.8; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrClF}_4\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 452.9629, found 452.9624.

6l~6z 的合成以 **6l** 为例进行通用方法描述, 将中间体 **5a** (3.72 g, 0.01 mol)、2-乙基-6-甲基苯胺(1.35 g, 0.01 mol)和甲苯(30 mL)加到 250 mL 单口瓶中, 升温至回流, 反应过程中用 pH 试纸在球形冷凝管上口检测是否由 HCl 气体放出, 现象为 pH 试纸变红, 薄层色谱跟踪, 4 h 反应完成, 降温旋蒸除去溶剂, 得到浅红棕色油状物, 粗产物经柱层析(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=10:1$)纯化, 得到目标化合物 **6l**.

3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-*N*-(2-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲酰胺(**6l**): 白色固体, 产率 81%. m.p. 179~181 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.32 (s, 1H), 7.84 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.67~7.62 (m, 3H), 7.58 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 159.5, 142.2, 135.6, 134.7, 133.8, 132.2, 132.0, 130.6, 129.7, 129.6, 129.0, 128.2, 127.1, 127.0, 126.7, 126.0, 115.0, 100.2, 95.5, 35.3; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{BrClF}_3\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 481.9883, found 481.9881.

3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-*N*-(2,5-二氯-4-(1,1,2,3,3,3-六氟丙氧基)苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲酰胺(**6m**): 白色固体, 产率 80%. m.p. 198~200 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.57 (dq, $J=41.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 157.8, 142.3, 141.0, 135.2, 134.2, 131.6, 129.2, 127.9, 127.1, 126.6, 126.1, 125.4, 124.8, 114.4, 101.0, 95.3, 84.3, 83.0, 35.1; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{BrCl}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 647.9083, found 647.9083.

3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-*N*-(4-叔丁基)苄基)-1-甲基-吡咯-2-甲酰胺(**6n**): 白色固体, 产率 84%. m.p. 186~189 °C; ^1H NMR (500 MHz, Ethanol- d_6) δ : 8.98 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.46 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 157.6, 147.9, 139.9, 134.1, 133.6, 130.1, 127.7, 125.6, 124.9, 123.6, 113.3, 97.5, 93.3, 41.0, 33.3, 32.7, 29.7; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{BrClN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 484.0791, found 484.0784.

3-溴-1-(丁氧基甲基)-5-(4-氯苯基)-4-氰基-*N*-(2-三氟甲基)苯基)-吡咯-2-甲酰胺(**6o**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 141~142 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.41 (s, 1H), 7.84 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.25 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.37 (p, $J=6.7$ Hz, 2H), 1.21 (h, $J=7.4$ Hz, 2H), 0.80 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 159.5, 143.0, 135.8, 134.8, 133.7, 132.1, 130.3, 129.7, 128.5, 128.1, 127.1, 126.5, 114.7, 101.4, 96.6, 75.5, 68.3, 31.1, 18.9, 14.0; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BrClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 554.0458, found 554.0462.

3-溴-1-(丁氧基甲基)-5-(4-氯苯基)-4-氰基-*N*-(2-吡啶基)-吡咯-2-甲酰胺(**6p**): 白色固体, 产率 79%. m.p. 137~140 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.02 (s,

1H), 8.40 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.87 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.24~7.14 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.23 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.30 (dt, $J=13.3, 7.1$ Hz, 2H), 1.12 (hept, $J=7.4$ Hz, 2H), 0.70 (t, $J=7.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 158.0, 151.2, 148.1, 142.4, 138.3, 135.3, 131.5, 129.2, 128.0, 125.9, 120.2, 114.2, 114.1, 101.9, 96.0, 75.0, 67.8, 30.4, 18.4, 13.4; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrClN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 487.0536, found 487.0534.

3-溴-1-(丁氧基甲基)-5-(4-氯苯基)-4-氰基-*N*-(2,4-二氟苯基)-吡咯-2-甲酰胺(**6q**): 白色固体, 产率 80%. m.p. 127~129 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.58 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.56 (dp, $J=41.0, 6.0$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.26 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.35 (p, $J=6.7$ Hz, 2H), 1.18 (h, $J=7.4$ Hz, 2H), 0.77 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 157.9, 142.8, 141.1, 135.4, 134.2, 131.5, 129.2, 127.4, 127.0, 126.8, 125.9, 125.4, 125.0, 114.1, 102.0, 96.2, 83.6 (dd, $J=195.4, 34.4$ Hz), 75.1, 67.8, 30.6, 18.5, 13.4; HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{BrClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 522.0395, found 522.0382.

3-溴-1-(丁氧基甲基)-5-(4-氯苯基)-4-氰基-*N*-(2,4-二甲基苯基)-吡咯-2-甲酰胺(**6r**): 白色固体, 产率 82%. m.p. 167~170 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.11 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.28 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.37 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.24~1.19 (m, 2H), 0.80 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 157.6, 142.2, 135.4, 135.2, 132.8, 132.7, 131.5, 131.0, 129.2, 128.9, 126.5, 126.0, 125.3, 114.3, 100.5, 95.8, 74.7, 67.9, 30.6, 20.4, 18.5, 18.0, 13.5; HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BrClN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 514.0897, found 514.0898.

3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-乙基-*N*-(4-对甲苯氧基)苄基)-吡咯-2-甲酰胺(**6s**): 白色固体, 产率 78%. m.p. 130~131 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.13 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.46 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.04 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.02 (d, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 159.2, 156.1, 154.3, 140.9, 135.1, 133.3, 132.5, 131.5, 130.3, 129.2, 129.0, 128.1, 126.4, 118.6, 118.0, 114.5, 99.1, 95.1, 42.2, 41.5, 20.2, 15.9; HRMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{BrClN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 548.0740, found 548.0740.

3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-乙基-*N*-(2-乙基-6-甲基苯基)-吡咯-2-甲酰胺(**6t**): 白色固体, 产率 87%. m.p. 260~261 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.03 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.25~7.19 (m, 1H), 7.17 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.15 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.68 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.19~1.11 (m, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 158.2, 141.3, 141.2, 135.5, 135.2, 133.5, 131.5, 129.3, 128.4, 127.9, 127.4, 126.5, 126.3, 114.5, 99.5, 95.6, 41.5, 24.3, 18.6, 16.3, 15.0; HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BrClN}_3\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 470.0635, found 470.0633.

3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-*N*-(2,4-二氯-6-(甲基氨基甲酰基)苯基)-1-乙基-吡咯-2-甲酰胺(**6u**): 白色固体, 产率 83%. m.p. 270~271 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.39 (s, 1H), 8.48 (q, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.72 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 165.3, 158.0, 141.6, 137.6, 135.2, 133.1, 131.8, 131.5, 130.7, 130.2, 129.3, 127.3, 126.8, 126.4, 114.4, 100.2, 95.8, 41.8, 26.1, 16.1; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{BrCl}_3\text{N}_4\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 552.9600, found 552.9604.

3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-乙基-*N*-(2-甲基-4-全氟丙烷苯基)-吡咯-2-甲酰胺(**6v**): 浅黄色固体, 产率 86%. m.p. 164~167 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.42 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.66~7.60 (m, 3H), 7.58 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.18 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 158.1, 141.5, 138.7, 135.3, 133.3, 133.3, 131.5, 129.2, 127.8, 127.4, 127.3, 126.3, 125.1, 125.1, 123.4, 123.3, 122.2, 122.0, 121.5, 121.2, 119.2, 118.9, 114.3, 100.4, 95.5, 91.7 (d, $J=32.7$ Hz), 90.4 (d, $J=32.9$ Hz), 41.6, 18.2, 16.1; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{BrClF}_7\text{N}_3\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 610.0132, found 610.0138.

3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-乙基-吡咯-2-甲酰胺(**6w**): 白色固体, 产率 73%. m.p. 189~191 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.10 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.09 (d, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.8, 141.0, 135.1, 131.5, 129.2, 128.1, 126.5, 114.5, 99.2, 95.2, 41.5, 16.0; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrClN}_3\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 351.9852, found 351.9850.

3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-乙基-*N*-(2-三氟甲基苯基)-吡咯-2-甲酰胺(**6x**): 白色固体, 产率 80%. m.p.

181~184 °C; ^1H NMR (500 MHz, Ethanol- d_6) δ : 10.43 (s, 1H), 7.83 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.80~7.76 (m, 1H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 4.11 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.15 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 157.9, 140.0, 133.8, 132.9, 132.0, 130.2, 128.7, 127.9, 126.4, 126.2, 125.2, 125.0, 124.2, 113.0, 98.5, 94.1, 40.3, 14.6; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{BrClF}_3\text{N}_3\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 496.0039, found 496.0044.

3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-乙基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯-2-甲酰胺(**6y**): 白色固体, 产率 75%. m.p. 180~183 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.28 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.20~4.10 (m, 2H), 4.06 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.08 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.4, 141.9, 135.7, 132.0, 129.7, 127.6, 126.8, 123.9, 114.8, 100.5, 96.0, 42.1, 16.4; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrClF}_3\text{N}_3\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 433.9883, found 433.9854.

3-溴-5-(4-氯苯基)-4-氰基-*N*-(2,5-二氯-4-(1,1,2,3,3,3-六氟丙氧基)苯基)-1-乙基-吡咯-2-甲酰胺(**6z**): 白色固体, 产率 86%. m.p. 139~141 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.53 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.56 (dp, $J=41.3$, 6.1 Hz, 1H), 4.17 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.16 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 158.1, 142.0, 141.1, 135.3, 134.1, 131.5, 129.3, 128.9, 126.9, 126.8, 126.7, 126.3, 125.5, 124.9, 121.1, 118.0, 114.2, 101.2, 95.9, 84.3, 83.0, 41.9, 16.1; HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{BrCl}_3\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 661.9239, found 661.9636.

3.3 目标化合物的杀虫杀螨活性测试

3.3.1 杀虫活性测试

以小菜蛾、甜菜夜蛾为测试对象, 采用浸叶喂食法^[19]. 将实验化合物用 *N,N*-二甲基甲酰胺溶解, 配制成浓度为 500 mg·L $^{-1}$ 的药液, 然后用含质量分数为 10% 的 TW-20(一种乳化剂)的水稀释至所需浓度(500、100、20 mg·L $^{-1}$). 将新鲜的甘蓝叶片(或玉米叶片)切下半径为 2 cm 的圆形叶盘, 放进配制好的药液中浸泡 5~10 s 取出晾干, 放入处理过的培养皿中, 放入 3 龄小菜蛾、甜菜夜蛾幼虫 30 头, 用塑料保鲜膜将培养皿封住, 用毛细管在保鲜膜表面戳开 20 个小洞, 在 24 h 后观察记录实验幼虫的死亡情况. 以虫螨腈(Chlorfenapyr)和除虫脲(Diflubenzuron)为阳性对照, 清水为空白对照, 每组试验药液设 3 次重复试验, 1 次空白试验, 并计算小菜蛾、甜菜夜蛾的致死率.

致死率(%) = (药剂处理死亡率 - 空白对照死亡

率)/(1-空白对照死亡率)×100%

3.3.2 杀螨活性测试

对朱砂叶螨的杀螨活性测试试验参照 NY/T 1154.9-2008《农药室内生物测定试验准则杀虫剂》第9部分:喷雾法^[20]进行。以虫螨腈(Chlorfenapyr)和炔螨特(Propargite)为阳性对照,清水空白对照,每组试验药液设3次重复试验,1次空白试验,并计算朱砂叶螨的致死率。

辅助材料(Supporting Information) 中间体化合物 **4a~4c** 的 ¹H NMR 和 HRMS 以及目标化合物 **6a~6z** 的 ¹H NMR、¹³C NMR、HRMS。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Xu, S.-C.; Wan, Q.; Jing, M.-G. *World Pestic.* **2003**, 25, 1 (in Chinese). (徐尚成, 万琴, 蒋木庚, 世界农药, **2003**, 25, 1.)
- [2] Xu, S.-C.; Jiang, M.-G. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2002**, 4, 1 (in Chinese). (徐尚成, 蒋木庚, 农药学学报, **2002**, 4, 1.)
- [3] Addor, R. W.; Babcock, T. J.; Black, B. C. *Environ. Sci. Nano.* **1992**, 283.
- [4] Li, Y.-Q.; Wang, Z.-W.; Zhang, P.-X.; Liu, Y.-X.; Xiong, L.-X.; Wang, Q.-M. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51, 1410.
- [5] Abdelhamid, A. A.; Salama, K. S. M.; Elsayed, A. M.; Gad, M. A.; El-Remaily, M. A. E. A. *ACS Omega.* **2022**, 7, 3990.
- [6] Cater, G. T.; Nietzsche, J. N.; Goodman, J. J.; Torrey, M. J.; Dunne, T. S.; Borders, D. B.; Testa, R. T. *J. Antibiot.* **1987**, 40, 233.
- [7] Nevil, D.; Nyfeler, R.; Sozzi, D. *Brighton Crop Protection Conference—Pests and Diseases-1988*, Vol. 1, British Crop Protection Council, **1988**, pp. 65~72.
- [8] Zhang, Z.-Z.; Zhang, Y.-B. *Shanghai Chem. Ind.* **2001**, 26, 19. (in Chinese). (张仲贞, 张一宾, 上海化工, **2001**, 26, 19.)
- [9] Gehmann, K.; Nyfeler, R.; Leadbeater, A. J.; Nevill, D.; Sozzi, D. *Brighton Crop Protection Conference—Pests and Diseases-1990*, Vol. 2, British Crop Protection Council, **1990**, pp. 399~406.
- [10] Liu, A.-P.; Tang, M.; Yu, S.-Y.; Liu, X.-P.; Wang, X.-G.; Pei, H.; Wu, D.-X.; Hu, L.; Ou, X.-M.; Huang, M.-Z. *Sci. China: Chem.* **2013**, 56, 117.
- [11] Charan, R. D.; Schlingmann, G.; Bernan, V. S.; Feng, X.; Carter, G. T. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 29.
- [12] Zhao, Y.; Li, Y.-Q.; Ou, X.-M.; Zhang, P.-X.; Huang, Z.-Q.; Bi, F.-C.; Huang, R.-Q.; Wang, Q.-M. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 10176.
- [13] Zhao, Y.; Mao, C.-H.; Li, Y.-Q.; Zhang, P.-X.; Huang, Z.-Q.; Bi, F.-C.; Huang, R.-Q.; Wang, Q.-M. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 7326.
- [14] Ma, Q.-Q.; Liu, Y.-X.; Zhang, P.-X.; Li, Y.-Q.; Xiong, L.-X.; Wang, Q.-M. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, 62, 6072.
- [15] Li, Y.-Q.; Zhang, P.-X.; Ma, Q.-Q.; Song, H.-B.; Liu, Y.-X.; Wang, Q.-M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 6858.
- [16] Ramig, K.; Englander, M.; Kallashi, F.; Livchits, L.; Zhou, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7731.
- [17] David, G.; Kuhn-f, V. M.; Kamhi, J. A.; Furch, R. E.; Diehl, G. T.; Lowent, V. K. *Pestic. Sci.* **1994**, 41, 279.
- [18] Herron, G. A.; Rophail, J. E. *Exp. Appl. Acarol.* **2003**, 31, 131.
- [19] Yu, X.-L.; Liu, Y.-X.; Li, Y.-Q.; Wang, Q.-M. *J. Agric. Food Chem.* **2016**, 64, 3034.
- [20] *Guidelines for In-house Bioassay Testing of Pesticides, Part 9 of Pesticides: Spray method*, NY/T 1154.9-2008, **2008**, 07, 01 (in Chinese). (农药室内生物测定试验准则杀虫剂第9部分:喷雾法, NY/T 1154.9-2008, **2008**, 07, 01.)

(Zhao, C.)