

间二酰胺类化合物 NC-1 的设计、合成及杀虫活性

张 静^{1,2}, 裴鸿艳², 王 锋^{1,2}, 刘东东^{1,2}, 高一星², 张立新^{1,2*}

(1. 辽宁科技大学 化学工程学院, 辽宁 鞍山 114051; 2. 沈阳化工大学 功能分子研究所, 辽宁省绿色功能分子设计与开发重点实验室, 沈阳市靶向农药重点实验室, 辽宁 沈阳 110142)

摘要: 为发现高效杀虫剂, 采用活性药效基团融合策略, 以 2-氟-3-氨基苯甲酸甲酯和 2-三氟甲基苯胺为起始原料, 设计合成了间二酰胺类化合物 *N*-[2-溴-4-(全氟丙烷-2-基)-6-(三氟甲基)苯基]-3-[*N*-(氰甲基)苯甲酰胺基]-2-氟苯甲酰胺 (NC-1), 其结构经 ¹HNMR、¹³CNMR 和 HRMS 确证。初步的室内生物活性测试结果表明, 化合物 NC-1 具有优异的杀虫活性, 在质量浓度 0.05 mg/L 下对小菜蛾的致死率为 96.67%, 在质量浓度 0.625 mg/L 下对二化螟的致死率为 93.33%。化合物 NC-1 可作为先导化合物或候选杀虫剂进行深入研究 with 开发。

关键词: 间二酰胺; 杀虫活性; 小菜蛾; 二化螟; 医药原料

中图分类号: TQ454; TQ453.2

文献标识码: A

文章编号: 1003-5214 (2022) 04-0769-06

开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID):



Design, synthesis and insecticidal activity of meta-diamide compound NC-1

ZHANG Jing^{1,2}, PEI Hongyan², WANG Feng^{1,2}, LIU Dongdong^{1,2}, GAO Yixing¹, ZHANG Lixin^{1,2*}

(1. School of Chemical Engineering, University of Science and Technology Liaoning, Anshan 114051, Liaoning, China; 2. Institute of Functional Molecules, Shenyang University of Chemical Technology, Liaoning Province Key Laboratory of Green Functional Molecular Design and Development, Shenyang Key Laboratory of Targeted Pesticides, Shenyang 110142, Liaoning, China)

Abstract: In order to discover highly effective insecticide, a meta-dicaramide compound *N*-[2-bromo-4-(perfluoropropane-2-yl)-6-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[*N*-(cyanomethyl)benzoylamino]-2-fluorobenzamide (NC-1) was designed and synthesized by an active pharmacophore fusion strategy using methyl 3-amino-2-fluorobenzoate and 2-trifluoromethylaniline as starting materials. The structure of compound NC-1 was confirmed by ¹HNMR, ¹³CNMR and HRMS. The preliminary bioassay results in greenhouse showed that compound NC-1 exhibited excellent insecticidal activity. The mortality of compound NC-1 against *Plutella xylostella* was 96.67% at mass concentration of 0.05 mg/L and that against *Chilo suppressalis* was 93.33% at mass concentration of 0.625 mg/L. Compound NC-1 could be used as a lead compound or a candidate insecticide for further research and development.

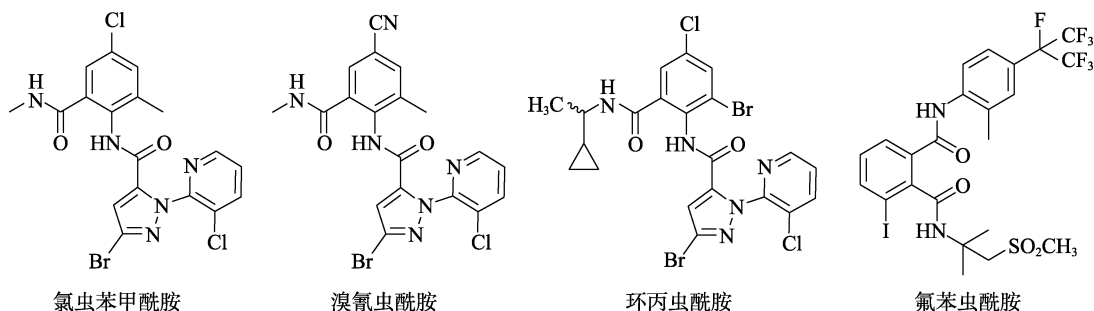
Key words: meta-diamide; insecticidal activity; *Plutella xylostella*; *Chilo suppressalis*; drug materials

害虫是造成作物减产的主要因素之一^[1], 化学防治适用于大面积防治农业害虫, 具有见效快、效果显著、使用方便等优势, 是农业害虫防治的重要手段。双酰胺类杀虫剂自问世以来, 一直是市场的热门产品。传统的双酰胺类杀虫剂为鱼尼丁受体调节剂, 国际杀虫剂抗性行动委员会(IRAC)将其归为

第 28 组(IRAC Group 28), 其代表品种有氯虫苯甲酰胺、溴氰虫酰胺、环丙虫酰胺、氟苯虫酰胺等^[2-3], 结构如下所示。然而, 由于氯虫苯甲酰胺等的大量重复使用, 害虫抗药性愈演愈烈, 多种害虫的田间种群已对传统的双酰胺类杀虫剂产生了严重的抗药性^[4-7]。

收稿日期: 2021-10-18; 定用日期: 2021-12-06; DOI: 10.13550/j.jxhg.20211068

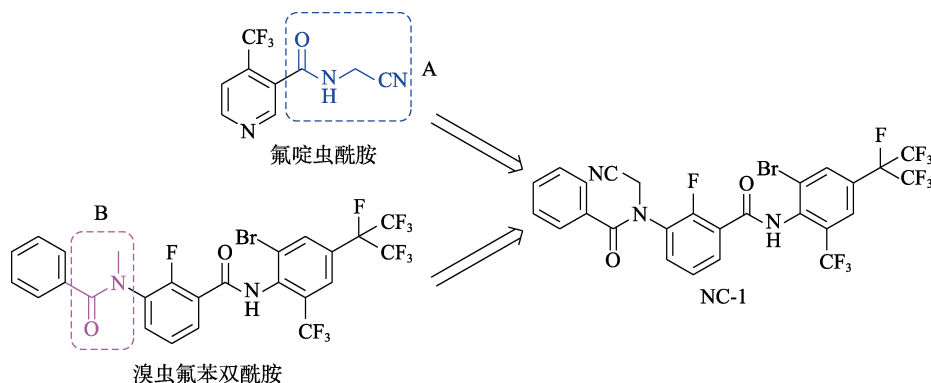
作者简介: 张 静 (1985—), 男, 博士生, 工程师, E-mail: 394059543@qq.com。联系人: 张立新 (1966—), 男, 教授, E-mail: zhanglixin@syuct.edu.cn。



溴虫氟苯双酰胺是由日本三井化学公司研发的全新结构的双酰胺类杀虫剂^[8-10], 化学结构与作用机制均与传统的双酰胺类杀虫剂有所不同, 溴虫氟苯双酰胺的化学结构为间二酰胺类, 作用于昆虫的 γ -氨基丁酸(GABA)受体, 为 GABA 门控氯离子通道别构调节剂, 别构抑制 GABA 激活的氯通道, 引起昆虫过度兴奋和抽搐^[11-16], 国际杀虫剂抗性行动委员会将其归为 30 组(IRAC Group 30)。

氟啉虫酰胺是由日本石原产业株式会社研发的吡啶酰胺类杀虫剂^[17], 其分子结构中的 *N*-(氰甲基)

酰胺片段为关键药效基团。为解决抗性问题 and 寻找具有更高效的杀虫剂, 本工作采用活性药效基团融合策略, 以溴虫氟苯双酰胺为先导化合物, 将氟啉虫酰胺的 *N*-(氰甲基)酰胺片段(A 部分)融合到溴虫氟苯双酰胺的酰胺部分(B 部分), 即在溴虫氟苯双酰胺中引入一个氰基基团, 设计合成了化合物 *N*-[2-溴-4-(全氟丙烷-2-基)-6-(三氟甲基)苯基]-3-[*N*-(氰甲基)苯甲酰胺基]-2-氟苯甲酰胺(NC-1), 并进行了 ¹HNMR、¹³CNMR 和 HRMS 表征及杀虫活性测试。化合物 NC-1 的设计策略如下所示。



1 实验部分

1.1 试剂与仪器

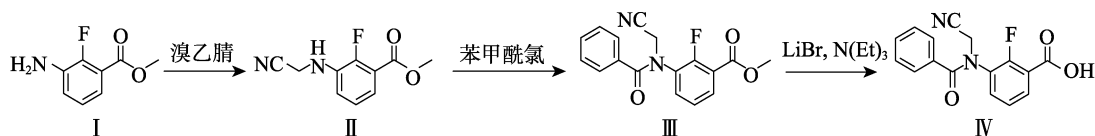
2-氟-3-氨基苯甲酸甲酯, 化学纯, 上海升德医药科技有限公司; 2-三氟甲基苯胺, 分析纯, 上海迈瑞尔化学技术有限公司; 连二亚硫酸钠, 分析纯, 永华化学股份有限公司; 2-溴七氟丙烷, 分析纯, 北京百灵威科技有限公司; 氯化亚砷、溴化锂、溴化钠, 分析纯, 上海麦克林生化科技有限公司; 溴乙腈、*N,N*-二异丙基乙胺, 分析纯, 嘉兴市艾森化工有限公司; 乙酸乙酯、石油醚, 化学纯, 济南远祥化工有限公司; 苯甲酰氯(化学纯)、四氢呋喃(化学纯)、甲苯(化学纯)、*N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)、

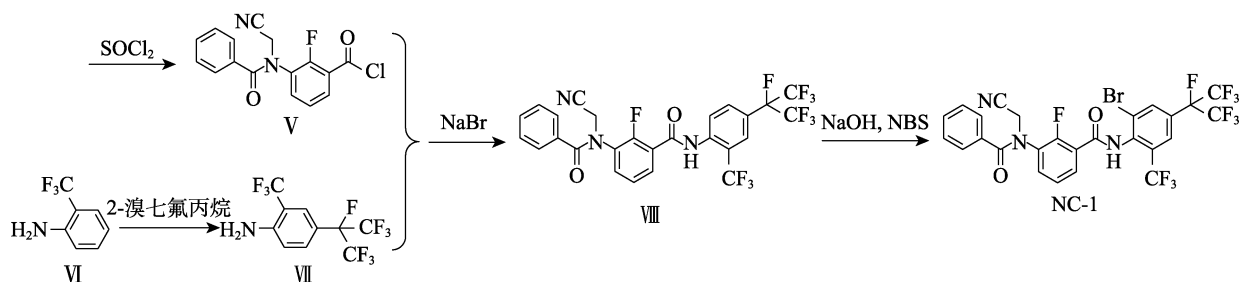
氢氧化钠、氯化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、硫酸氢钠、无水硫酸镁、三乙胺、乙腈、*N,N*-二甲基甲酰胺、浓盐酸, 分析纯, 国药集团化学试剂有限公司。

AVANCE III 600 MHz 核磁共振波谱仪, 瑞士 Bruker 公司; ACQUITY QDa 质谱检测器, 美国 Waters 公司; Accurate-Mass Q-TOF 液相色谱/质谱联用仪, 美国 Agilent 公司; CHEETAH 中压快速纯化制备色谱, 天津博纳艾杰尔科技有限公司; R-300 旋转蒸发器, 瑞士 Buchi 公司; MP450 全自动熔点仪, 济南海能仪器股份有限公司。

1.2 化合物 NC-1 的合成

目标化合物 NC-1 的合成路线如下所示。





1.2.1 中间体 3-[*N*-(氰甲基)苯甲酰胺基]-2-氟苯甲酰氯(V)的合成

1.2.1.1 3-[*N*-(氰甲基)氨基]-2-氟苯甲酸甲酯(II)的合成

向 200 mL 三口圆底烧瓶中加入 2-氟-3-氨基苯甲酸甲酯(I) 5.00 g (29.56 mmol), 加入 50 mL 四氢呋喃溶解, 开启磁力搅拌, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 11.46 g (88.67 mmol) 及溴乙腈 7.09 g (59.11 mmol), 升温回流反应 8 h。TLC 监测〔展开剂为 *V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=1:4) 至反应不再进行时, 关闭加热, 停止反应。待反应液冷却至室温后, 减压浓缩除去四氢呋喃, 浓缩后的残渣加入 60 mL 水, 用乙酸乙酯(50 mL×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相依次用 2 mol/L 稀盐酸溶液、饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压下浓缩, 残余物经中压快速纯化制备色谱提纯〔填料为柱层析用硅胶粒径 37~48 μm, 淋洗剂为 *V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=1:4) 后得 5.53 g 白色固体产物 3-[*N*-(氰甲基)氨基]-2-氟苯甲酸甲酯(II), 产率 89.86%。¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ: 7.40~7.36 (m, 1H), 7.15 (td, *J* = 8.0、1.2 Hz, 1H), 6.97 (td, *J* = 7.8、1.6 Hz, 1H), 4.45 (brs, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H)。ESI-MS(*m/z*): [M+Na]⁺理论值: 231.05, 实测值: 231.07。

1.2.1.2 3-[*N*-(氰甲基)苯甲酰胺基]-2-氟苯甲酸甲酯(III)的合成

向 100 mL 三口圆底烧瓶中加入 3-[*N*-(氰甲基)氨基]-2-氟苯甲酸甲酯(II) 3.00 g (14.41 mmol)、30 mL 甲苯, 开启磁力搅拌, 加入苯甲酰氯 2.83 g (20.13 mmol)。反应液升温至回流, 保持回流反应 2.5 h 后, TLC 监测〔展开剂为 *V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=1:4) 反应完全。将反应液自然冷却至室温, 在此过程中有大量黑色固体析出。将反应液静置 1 h 后抽滤, 得黑色固体粗品, 将得到的黑色固体粗品转移至 250 mL 烧杯中并加入 100 mL 水和 5 mL 乙酸乙酯, 继续搅拌 3 h 后再次抽滤, 将所得固体 50 °C 烘干后得 4.04 g 灰黄色固体 3-[*N*-(氰甲基)苯甲酰胺基]-2-氟苯甲酸甲酯(III), 产率 89.77%。¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ: 7.91~7.86 (m, 1H), 7.39~7.31 (m, 3H), 7.31~7.27 (m, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.14~7.09 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.94 (s, 3H)。ESI-MS(*m/z*):

[M+H]⁺理论值: 313.10, 实测值: 313.15。

1.2.1.3 3-[*N*-(氰甲基)苯甲酰胺基]-2-氟苯甲酸(IV)的合成

向 100 mL 三口圆底烧瓶中加入 3-[*N*-(氰甲基)苯甲酰胺基]-2-氟苯甲酸甲酯(III) 2.00 g (6.40 mmol), 加入 40 mL 乙腈溶解, 磁力搅拌下依次加入溴化锂 5.57 g (64.13 mmol)、水 0.58 g (32.20 mmol)、三乙胺 3.24 g (32.02 mmol)。将反应液升温至 50 °C, 搅拌反应 3.5 h。TLC 监测〔展开剂为 *V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=1:2) 反应完全后, 停止反应, 将反应液自然冷却至室温, 加入 100 mL 水, 搅拌下用 2 mol/L 稀盐酸溶液调节反应液的 pH 为 2~3 (pH 试纸监测)。加入乙酸乙酯(50 mL×2 次)萃取, 合并有机相, 有机相依次用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩后得 1.87 g 白色固体 3-[*N*-(氰甲基)苯甲酰胺基]-2-氟苯甲酸(IV), 产率 97.90%。¹HNMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 13.47 (s, 1H), 7.78 (td, *J* = 7.4、6.8、1.8 Hz, 1H), 7.71 (td, *J* = 7.5、1.9 Hz, 1H), 7.41~7.32 (m, 3H), 7.31~7.26 (m, 3H), 4.91 (s, 2H)。ESI-MS(*m/z*): [M-H]⁻理论值: 297.07, 实测值: 297.01。

1.2.1.4 3-[*N*-(氰甲基)苯甲酰胺基]-2-氟苯甲酰氯(V)的合成

向 100 mL 单口烧瓶中加入 3-[*N*-(氰甲基)苯甲酰胺基]-2-氟苯甲酸(IV) 4.29 g (14.39 mmol)、30 mL 甲苯, 再加入氯化亚砷 8.56 g (71.96 mmol)。反应液升温回流反应 3 h。停止加热, 待反应液冷却至室温后, 减压蒸除甲苯和氯化亚砷后得油状物 3-[*N*-(氰甲基)苯甲酰胺基]-2-氟苯甲酰氯(V) 4.36 g, 产率 95.65%。所得产物直接用于下一步反应。

1.2.2 中间体 4-(全氟丙烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯胺(VII)的合成

向装配有温度计(通过橡胶塞插入反应瓶中)的 250 mL 三口圆底烧瓶中依次加入 2-三氟甲基苯胺(VI) 20.00 g (124.12 mmol)、硫酸氢钠 3.42 g (28.49 mmol)、35 mL 乙腈及质量分数为 85% 的连二亚硫酸钠 30.49 g (148.87 mmol)。将另外两个瓶口用橡胶塞密封, 其中一个橡胶塞口插入注射器针头(针头尾部连接实验室用气球)。用注射器注入 54.00 g (216.93 mmol) 2-溴七氟丙烷后将反应液升温至 65 °C

搅拌反应 16 h。TLC 监测〔展开剂为 *V*(乙酸乙酯) : *V*(石油醚)=1 : 10〕反应完全后, 关闭反应, 反应液自然冷却至室温。反应液用 200 mL 饱和氯化钠溶液稀释, 再加入碳酸钠 80.66 g (76.10 mmol), 充分搅拌 10 min。加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯(100 mL×2 次)萃取, 合并有机相, 有机相依次用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物经中压快速纯化制备色谱进行纯化(填料为柱层析用硅胶粒径 37~48 μm, 淋洗剂为纯石油醚)后得 32.23 g 红褐色油状物, 即中间体 4-(全氟丙烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯胺(VII), 产率 78.89%。

1.2.3 中间体 3-[*N*-(氰甲基)苯甲酰胺基]-2-氟-*N*-[4-(全氟丙烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺(VIII)的合成

向 50 mL 三口圆底烧瓶中加入 3-[*N*-(氰甲基)苯甲酰胺基]-2-氟苯甲酰氯(V) 1.92 g (6.06 mmol)、20 mL 乙腈, 磁力搅拌下加入溴化钠 0.63 g (6.12 mmol)、4-(全氟丙烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯胺(VII) 2.00 g (6.08 mmol)。反应液升温至回流, 保持回流反应 5 h。TLC 监测〔展开剂为 *V*(乙酸乙酯) : *V*(石油醚)=1 : 4〕反应完毕后, 关闭反应, 反应液自然冷却至室温。加入 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯(40 mL×2 次)萃取, 合并有机相, 有机相依次用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩后将粗产物用中压快速纯化制备色谱进行纯化〔填料为柱层析用硅胶粒径 37~48 μm, 淋洗剂为 *V*(乙酸乙酯) : *V*(石油醚)=1 : 4〕, 得油状物 3.04 g, 即中间体 3-[*N*-(氰甲基)苯甲酰胺基]-2-氟-*N*-[4-(全氟丙烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺(VIII), 产率 82.29%。¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ: 8.75 (d, *J*=15.2 Hz, 1H), 8.66 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.11 (td, *J*=7.7、1.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.86~7.82 (m, 1H), 7.52 (td, *J*=7.7、1.8 Hz, 1H), 7.42~7.31 (m, 4H), 7.25 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.55 (s, 1H)。ESI-MS(*m/z*): [M+H]⁺理论值: 610.10, 实测值: 610.18。

1.2.4 化合物 NC-1 的合成

向 100 mL 三口圆底烧瓶中加入 3-[*N*-(氰甲基)苯甲酰胺基]-2-氟-*N*-[4-(全氟丙烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺(VIII) 2.00 g (3.28 mmol)、20 mL *N,N*-二甲基甲酰胺, 冰浴搅拌下加入氢氧化钠 0.20 g (5.00 mmol), 反应液保持 0~5 °C 搅拌 10 min。向此反应液中加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 0.61 g (3.43 mmol), 室温下继续搅拌反应 3 h。TLC 监测〔展开剂为 *V*(乙酸乙酯) : *V*(石油醚)=1 : 5〕反应完毕后, 加入 60 mL 水, 用乙酸乙酯(60 mL×2 次)萃取, 合并有机相, 有机相依次用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥,

过滤, 减压浓缩后, 将粗产物用中压快速纯化制备色谱进行纯化〔填料为柱层析用硅胶, 粒径 37~48 μm, 淋洗剂为 *V*(乙酸乙酯) : *V*(石油醚)=1 : 5〕, 得白色固体 1.94 g, 即目标化合物 *N*-[2-溴-4-(全氟丙烷-2-基)-6-(三氟甲基)苯基]-3-[*N*-(氰甲基)苯甲酰胺基]-2-氟苯甲酰胺(NC-1), 产率 85.88%。熔点: 84.0~85.0 °C; ¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ: 8.13 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.08 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.02 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.53 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.39~7.30 (m, 4H), 7.25 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.62 (s, 1H); ¹³CNMR (151 MHz, CDCl₃), δ: 170.68, 160.37, 155.62, 136.43, 134.57, 134.06, 132.92, 132.76, 131.41, 130.82, 130.25, 128.31, 128.17, 127.34, 125.98, 123.38, 121.45, 121.11, 120.93, 119.11, 114.87, 91.85~89.19, 37.42; HRMS (ESI), *m/z*: [M-H]⁻理论值: 685.9937, 实测值: 685.9952。

1.3 生物活性测试方法

1.3.1 小菜蛾(*Plutella xylostella*)室内杀虫活性测试

取待测化合物 10 mg 溶解于 10 mL 丙酮/甲醇(体积比 1 : 1)的混合溶剂中, 制成质量浓度为 1000 mg/L 的母液, 然后用含有质量分数 0.1%吐温 80 的静置自来水稀释成 10、5、0.5、0.05 mg/L 4 个质量浓度。

取直径 6 cm 培养皿, 底部铺自来水润湿滤纸。取新鲜甘蓝叶片, 用打孔器打出直径 3 cm 的叶碟, 用卫生纸擦除表面蜡质层, 使用 Airbrush 喷雾器正反两面处理甘蓝叶, 喷雾处理的压力为 68947.57 Pa, 待测化合物的喷液量为 0.5 mL。待叶片干燥后叶背向上置于培养皿中, 每次处理接入 10 头 3 龄幼虫, 每次处理重复 3 次。处理后放入 25 °C、相对湿度 60%~70%观察室内培养, 处理 3 d 后进行实验调查, 记录试虫的死虫与活虫数, 计算致死率, 结果取平均值。本实验以溴虫氟苯双酰胺为阳性对照。

1.3.2 二化螟(*Chilo suppressalis*)室内杀虫活性测试

取待测化合物 10 mg 溶解于 10 mL 丙酮/甲醇(体积比 1 : 1)的混合溶剂中, 制成质量浓度为 1000 mg/L 的母液, 然后用含有质量分数 0.1%吐温 80 的静置自来水稀释成 5、2.5、1.25、0.625 mg/L 4 个质量浓度。

稻苗准备: 在恒温室(温度 26~28 °C、相对湿度 60%~80%, 光照 16 h, 黑暗 8 h)内用直径为 4.5 cm、高 4 cm 塑料小杯培养水稻, 待水稻长至 4~5 叶期时, 选择健壮的、长势一致的水稻幼苗进行药剂处理, 每次处理设 3 次重复。试虫准备: 室内连续饲养的二化螟, 3 龄幼虫。采用喷雾法, 手持喷雾器对稻苗进行全株均匀喷雾处理, 每处理用药 15 mL。稻苗喷雾处理后, 放置阴凉处将药液晾干,

剪取茎基部上 5 cm 左右茎秆饲喂试虫。准备直径 90 mm 的玻璃培养皿, 皿底垫滤纸, 加水保湿, 每皿放入约 20 根稻茎, 接幼虫 10 头, 用无纺布密闭培养皿, 置于恒温房间培养。处理后 3 d 调查残留活虫数, 计算致死率, 结果取平均值。本实验以溴虫氟苯双酰胺为阳性对照。

1.3.3 朱砂叶螨(*Tetranychus cinnabarinus*)室内杀螨活性测试

取待测化合物 10 mg 溶解于 10 mL 丙酮中制成质量浓度为 1000 mg/L 的母液, 然后用含有质量分数 0.1%吐温 80 的静置自来水稀释成 50、10、5 mg/L 3 个实验质量浓度, 丙酮在溶液中的含量不超过 10%。

摘取两片真叶菜豆苗, 接种朱砂叶螨成螨并调查基数后, 用手持喷雾器进行整株喷雾处理, 每次处理重复 3 次, 处理后置于标准观察室, 处理后 3 d 进行实验调查, 记录存活螨数, 计算致死率, 结果取平均值。本实验以阿维菌素(Avermectins)和溴虫氟苯双酰胺为阳性对照。

2 结果与讨论

化合物 NC-1、溴虫氟苯双酰胺及阿维菌素的杀虫活性测试结果如表 1 所示。

表 1 化合物 NC-1、溴虫氟苯双酰胺及阿维菌素的杀虫活性^①

Table 1 Insecticidal activities of compound NC-1, broflanilide and avermectins^①

测试靶标	质量浓度 (mg/L)	致死率/%		
		NC-1	溴虫氟苯双酰胺	阿维菌素
小菜蛾	10	100	100	— ^②
	5	100	100	—
	0.5	100	100	—
	0.05	96.67	33.33	—
二化螟	5	100	100	—
	2.5	100	83.33	—
	1.25	100	60	—
	0.625	93.33	10	—
朱砂叶螨	50	60	10	100
	10	10.9	0	100
	5	6.4	0	100

注: ①未发现药害现象; ②“—”表示未测。

在测试质量浓度为 10、5、0.5 mg/L 时, 化合物 NC-1 与对照药剂溴虫氟苯双酰胺对小菜蛾的致死率均为 100%, 在测试质量浓度为 0.05 mg/L 时, 化合物 NC-1 对小菜蛾的致死率高达 96.67%, 显著优于对照药剂溴虫氟苯双酰胺, 在相同测试质量浓度下, 溴虫氟苯双酰胺对小菜蛾的致死率仅为 33.33%。在测试质量浓度为 5、2.5、1.25、0.625 mg/L 时, 化合物 NC-1 对二化螟的致死率分别为 100%、

100%、100%、93.33%, 而相同测试浓度下, 对照药剂溴虫氟苯双酰胺对二化螟的致死率分别为 100%、83.33%、60%、10%, 这表明化合物 NC-1 对二化螟的活性显著优于对照药剂溴虫氟苯双酰胺。化合物 NC-1 与对照药剂溴虫氟苯双酰胺对朱砂叶螨的生物活性均不理想, 明显低于对照药剂阿维菌素; 相比而言, 化合物 NC-1 对朱砂叶螨的活性优于对照药剂溴虫氟苯双酰胺, 在测试质量浓度为 50 mg/L 时, 化合物 NC-1 对朱砂叶螨的致死率为 60%, 而在相同测试质量浓度下, 溴虫氟苯双酰胺对朱砂叶螨的致死率仅为 10%。

通过对小菜蛾、二化螟、朱砂叶螨的室内杀虫活性测试可知, 化合物 NC-1 在先导化合物溴虫氟苯双酰胺的分子结构中引入了氰基, 从而导致了化合物 NC-1 相对于溴虫氟苯双酰胺的杀虫活性有了显著提升, 这说明氰基的引入具有明显的增效作用。据相关文献^[12]报道, 溴虫氟苯双酰胺进入生物体后, 其酰胺结构氮原子上的甲基将会代谢掉(—N—CH₃ 基团代谢为—N—H 基团), 即溴虫氟苯双酰胺转变为去甲基溴虫氟苯双酰胺, 进而发挥药效; 换言之, 在生物体内真正起作用的活性结构为去甲基溴虫氟苯双酰胺, 而不是溴虫氟苯双酰胺。另一方面, 由于氰基具有极强的吸电子能力, 氰基的引入极有可能增强了上述代谢作用(—N—CH₂CN 基团代谢为—N—H 基团), 从而导致了化合物 NC-1 的杀虫活性显著优于溴虫氟苯双酰胺。

3 结论

(1) 以 2-氟-3-氨基苯甲酸甲酯为起始原料, 经烷基化、酰化、水解、酰氯化 4 步反应制得中间体 V。以 2-三氟甲基苯胺制得中间体 VII。V 与 VII 在溴化钠的催化下经缩合反应得到中间体 VIII, 最后再经溴化反应最终得到目标化合物 NC-1。化合物 NC-1 的合成共经 7 步反应, 总收率 53.38%。反应原料易得、条件温和, 适合大规模制备。

(2) 通过对小菜蛾、二化螟、朱砂叶螨的室内杀虫活性测试可知, 化合物 NC-1 的杀虫活性显著优于其先导化合物溴虫氟苯双酰胺, 这说明在间二酰胺的分子结构中引入氰基具有明显的增效作用, 这为今后间二酰胺类衍生物的分子设计提供了新的思路。

(3) 化合物 NC-1 在质量浓度 0.05 mg/L 下对小菜蛾的致死率高达 96.67%, 在质量浓度 0.625 mg/L 下对二化螟的致死率高达 93.33%, 其表现出优异的杀虫活性, 具有一定的应用价值, 可作为先导化合物或候选杀虫剂进行深入研究与开发。

参考文献:

- [1] ZHANG Y X (张懿熙), LIU Z W (刘泽文). Mechanisms of insecticide resistance and selectivity[J]. Bulletin of National Natural Science Foundation of China (中国科学基金), 2020, 34(4): 511-518.
- [2] CHEN J (陈娟), BAI Y L (柏亚罗). Market overview and product R&D on five hot pesticide sectors including diamide class[J]. World Pesticides (世界农药), 2021, 43(3): 22-34.
- [3] YIN C (殷畅), BI Y Y (毕莹莹), HAN L J (韩丽君), et al. Research progress on action mechanism and lead optimization of diamide insecticides[J]. World Pesticides (世界农药), 2021, 43(2): 15-33.
- [4] LIU Y D (刘宴弟), SUN L N (孙丽娜), ZHANG H J (张怀江), et al. Advances in research on the mechanism of action and resistance of diamide insecticides[J]. China Plant Protection (中国植保导刊), 2020, 40(11): 65-68, 79.
- [5] GUO L, WANG Y, ZHOU X G, et al. Functional analysis of a pointmutation in the ryanodine receptor of *Plutella xylostella*(L.) associated with resistance to chlorantraniliprole[J]. Pest Management Science, 2014, 70(7): 1083-1089.
- [6] XU J L (徐巨龙), LI J J (李静静), WANG N M (王念猛), et al. Resistance detection of diamond back moth from different field populations to eight insecticides in some areas of China[J]. Plant Protection (植物保护), 2021, 47(2): 239-242.
- [7] WEI Y B, YAN R, ZHOU Q L, et al. Monitoring and mechanisms of chlorantraniliprole resistance in *Chilo suppressalis* (lepidoptera: crambidae) in China[J]. Journal of Economic Entomology, 2019, 112(3): 1348-1353.
- [8] ZHANG X H (张熹晗), ZHANG P (张坡), ZHANG S X (张石鑫), et al. Research progress of broflanilide and its analogues[J]. Agrochemicals (农药), 2019, 58(2): 79-85.
- [9] YOSHIDA K, WAKITA T, KATSUTA H, et al. Amide derivatives, process for production of the same, and method for application thereof as insecticide: WO2005073165[P]. 2005-08-11.
- [10] KOBAYASHI Y, KATSUTA H, NOMURA M, et al. Amide derivative, pest control agent containing the amide derivative and pest controlling method: WO2010013567[P]. 2010-02-04.
- [11] KATSUTA H, NOMURA M, WAKITA T, et al. Discovery of broflanilide, a novel insecticide[J]. Journal of Pesticide Science, 2019, 44(2): 120-128.
- [12] NAKAO T, BANBA S. Broflanilide: A meta-diamide insecticide with a novel mode of action[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2016, 24(3): 372-377.
- [13] NAKAO T, HIRASE K. Effects of novel meta-diamide insecticides on GABA type A receptors $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ and $\alpha 1\beta 3\gamma 2$ and on glycine receptor $\alpha 1\beta$ [J]. Journal of Pesticide Science, 2014, 39(3): 144-151.
- [14] NAKAO T, HIRASE K, NOMURA M, et al. Meta-diamide insecticides acting on distinct sites of RDL GABA receptor from those for conventional noncompetitive antagonists[J]. Insect Biochemistry and Molecular Biology, 2013, 43(4): 366-375.
- [15] NAKAO T, HIRASE K. A comparison of the modes of action of novel meta-diamide insecticides and conventional noncompetitive antagonists on the *Spodopteralitura* RDL GABA receptor[J]. Journal of Pesticide Science, 2013, 38(3): 123-128.
- [16] OZOE Y, KITA T, OZOE F, et al. Insecticidal 3-benzamido-N-phenylbenzamides specifically bind with high affinity to a novel allosteric site in housefly GABA receptors[J]. Pesticide Biochemistry and Physiology, 2013, 107(3): 285-292.
- [17] QIU S S (仇是胜), BAI Y L (柏亚罗), GU L L (顾林玲). Research, development and market prospect of flonicamid[J]. Modern Agrochemicals (现代农药), 2014, 13(5): 6-11.
- (上接第 656 页)
- [49] ZHAO D L, DU Z K, LIU S S, et al. UV light curable self-healing superamphiphobic coatings by photopromoted disulfide exchange reaction[J]. ACS Applied Polymer Materials, 2019, 1(11): 2951-2960.
- [50] NEVEJANS S, BALLARD N, FERAÁNDEZ M, et al. Flexible aromatic disulfide monomers for high-performance self-healable linear and cross-linked poly(urethane-urea) coatings[J]. Polymer, 2019, 166: 229-238.
- [51] LIU M C, ZHONG J, LI Z J, et al. A high stiffness and self-healable polyurethane based on disulfide bonds and hydrogen bonding[J]. European Polymer Journal, 2020, 124: 109475.
- [52] WANG W, LU P P, FAN Y, et al. A facile antifogging/frost-resistant coating with self-healing ability[J]. Chemical Engineering Journal, 2019, 378: 122173.
- [53] LIU T, ZHAO H C, ZHANG D W, et al. Ultrafast and high-efficient self-healing epoxy coatings with active multiple hydrogen bonds for corrosion protection[J]. Corrosion Science, 2021, 187: 109485.
- [54] LIU J C, CAO J C, ZHOU Z, et al. Stiff self-healing coating based on UV-curable polyurethane with a "hard core, flexible arm" structure[J]. ACS Omega, 2018, 3(9): 11128-11135.
- [55] YANG S W, WANG S, DU X S, et al. Mechanically robust self-healing and recyclable flame-retarded polyurethane elastomer based on thermoreversible crosslinking network and multiple hydrogen bonds[J]. Chemical Engineering Journal, 2020, 391: 123544.
- [56] XIAO L Q, SHI J, WU K, et al. Self-healing supramolecular waterborne polyurethane based on host-guest interactions and multiple hydrogen bonds[J]. Reactive and Functional Polymers, 2020, 148: 104482.
- [57] FAN W H, JIN Y, SHI L J, et al. Transparent, eco-friendly, super-tough "living" supramolecular polymers with fast room-temperature self-healability and reprocessability under visible light[J]. Polymer, 2020, 190: 122199.
- [58] SUN H B, LIU X Y, LIU S T, et al. Silicone dielectric elastomer with improved actuated strain at low electric field and high self-healing efficiency by constructing supramolecular network[J]. Chemical Engineering Journal, 2020, 384: 123242.
- [59] WANG Y, LIU Q, LI J H, et al. UV-triggered self-healing polyurethane with enhanced stretchability and elasticity[J]. Polymer, 2019, 172: 187-195.
- [60] YANG S W, DU X S, DU Z L, et al. Robust, stretchable and photothermal self-healing polyurethane elastomer based on furan-modified polydopamine nanoparticles[J]. Polymer, 2020, 190: 122219.
- [61] BAI Y K, ZHANG J W, WEN D D, et al. A reconfigurable, self-healing and near infrared light responsive thermoset shape memory polymer[J]. Composites Science and Technology, 2020, 187: 107940.
- [62] HUANG L, LI J, YUAN W, et al. Near-infrared light controlled fast self-healing protective coating on magnesium alloy[J]. Corrosion Science, 2020, 163: 108257.
- [63] LI W, ZHANG X H, YU X F, et al. Near infrared light responsive self-healing superhydrophobic coating based on solid wastes[J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2020, 560: 198-207.
- [64] WANG J, CHEN X C, XUE Y F, et al. Thermo-triggered ultrafast self-healing of microporous coating for on-demand encapsulation of biomacromolecules[J]. Biomaterials, 2019, 192: 15-25.
- [65] WANG X P, LIANG D, CHENG B K. Preparation and research of intrinsic self-healing elastomers based on hydrogen and ionic bond[J]. Composites Science and Technology, 2020, 193: 108127.
- [66] ZHANG L Z, LIU Z H, WU X L, et al. A highly efficient self-healing elastomer with unprecedented mechanical properties[J]. Advanced Materials, 2019, 31(23): 1901402.
- [67] JI F, LI J H, ZHANG G P, et al. Alkaline monomer for mechanical enhanced and self-healing hydrogels based on dynamic borate ester bonds[J]. Polymer, 2019, 184: 121882.
- [68] URBAN M W, DAVYDOVICH D, YANG Y, et al. Key-and-lock commodity self-healing copolymers[J]. Science, 2018, 362(6411): 220-225.