



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102060770 A

(43) 申请公布日 2011. 05. 18

(21) 申请号 201010607019. 4

C07D 231/38(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 12. 27

C07D 231/22(2006. 01)

(71) 申请人 浙江工业大学

C07D 231/18(2006. 01)

地址 310014 浙江省杭州市下城区朝晖六区

A01P 7/04(2006. 01)

(72) 发明人 杜晓华 葛前建 徐振元

(74) 专利代理机构 杭州天正专利事务所有限公

司 33201

代理人 黄美娟 王兵

(51) Int. Cl.

C07D 231/14(2006. 01)

C07D 231/16(2006. 01)

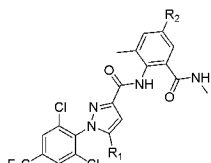
权利要求书 3 页 说明书 10 页

(54) 发明名称

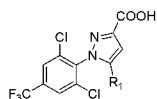
一种邻甲酰胺基苯甲酰胺类化合物及中间体的制备与应用

(57) 摘要

本发明公开了一种式 (I) 所示的邻甲酰胺基苯甲酰胺类化合物及其中间体如式 (II) 所示的化合物及制备与应用,所述方法为:将式 (II) 所示的化合物与式 (III) 所示的化合物、有机碱和有机溶剂混合,缓慢滴加甲基磺酰氯的乙腈溶液,0℃~50℃下搅拌反应2~6h,加水,过滤,滤饼用乙腈洗涤,干燥,制得式 (I) 所示的化合物;所述式 (II) 所示的化合物与式 (III) 所示的化合物、有机碱投料物质的量之比为1:1~1.1:2~2.6;所述有机溶剂的体积用量以式 (II) 所示的化合物的摩尔质量计为1000~3000mL/mol;本发明邻甲酰胺基苯甲酰胺类化合物对鳞翅目害虫具有拒食效果和一定杀虫活性。

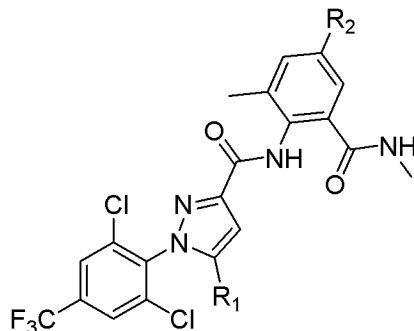


(I)



(II)

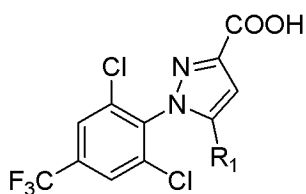
1. 一种如式 (I) 所示的邻甲酰胺基苯甲酰胺化合物,



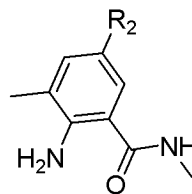
(I)

式 (I) 中, R_1 为 H、F、Cl、Br、I、 NH_2 、 NO_2 、 OCH_3 、 OC_2H_5 或 SCH_3 ; R_2 为 H、F、Cl、Br、I、 NH_2 、 NO_2 、CN、OH 或 CF_3 。

2. 一种制备如式 (I) 所示的邻甲酰胺基苯甲酰胺化合物的方法, 其特征在于所述方法为: 将式 (II) 所示的化合物与式 (III) 所示的甲酰胺化合物, 在有机碱和有机溶剂存在下, 进行酰胺化反应制得式 (I) 所示的化合物, 式 (II) 中, R_1 为 H、F、Cl、Br、I、 NH_2 、 NO_2 、 OCH_3 、 OC_2H_5 或 SCH_3 ; 式 (III) R_2 为 H、F、Cl、Br、I、 NH_2 、 NO_2 、CN、OH 或 CF_3 ;



(II)



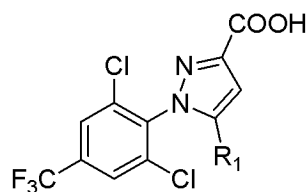
(III)

3. 如权利要求 2 所述的邻甲酰胺基苯甲酰胺化合物的制备方法, 其特征在于所述的酰胺化反应具体按照以下步骤进行: 将式 (II) 所示的化合物与式 (III) 所示的化合物、有机碱和有机溶剂混合, 缓慢滴加甲基磺酰氯的乙腈溶液, $0^\circ C \sim 50^\circ C$ 下搅拌反应 2 ~ 6h, 加水, 过滤, 滤饼用乙腈洗涤, 干燥, 制得式 (I) 所示的化合物; 所述式 (II) 所示的化合物与式 (III) 所示的化合物、有机碱投料物质的量之比为 1 : 1 ~ 1.1 : 2 ~ 2.6; 所述有机溶剂的体积用量以式 (II) 所示的化合物的摩尔质量计为 1000 ~ 3000mL/mol; 所述甲基磺酰氯的乙腈溶液中甲基磺酰氯的质量浓度为 20% ~ 99.5%。

4. 如权利要求 2 所述的邻甲酰胺基苯甲酰胺化合物的制备方法, 其特征在于所述的有机碱为吡啶、2-甲基吡啶或 3-甲基吡啶。

5. 如权利要求 2 所述的邻甲酰胺基苯甲酰胺化合物的制备方法, 其特征在于所述的有机溶剂为乙腈、乙酸乙酯、二氯乙烷、甲苯、氯苯或丙酮。

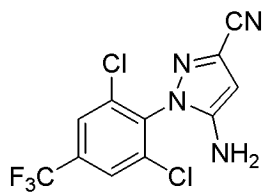
6. 一种用来制备如式 (I) 所示的邻甲酰胺基苯甲酰胺化合物的中间体化合物, 所述的中间体化合物如式 (II) 所示:



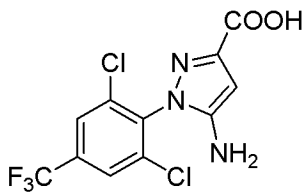
(II)

式 (II) 中 R_1 为 H、F、Cl、Br、I、 NH_2 、 NO_2 、 OCH_3 、 OC_2H_5 或 SCH_3 。

7. 如权利要求 6 所述如式 (II) 所示化合物,其特征在于所述式 (II) 所示的化合物按如下方法制备:(1) 水解反应:将式 (IV) 所示的 5-氨基-1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-腈与氢氧化钾水溶液混合,经水解反应,制得式 (II-1) 所示的 5-氨基-1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸;(2) 重氮化反应:将式 (II-1) 所示的化合物溶于冰醋酸,以亚硝酰硫酸溶液为重氮化试剂进行重氮化反应,制得式 (II) 所示的化合物;



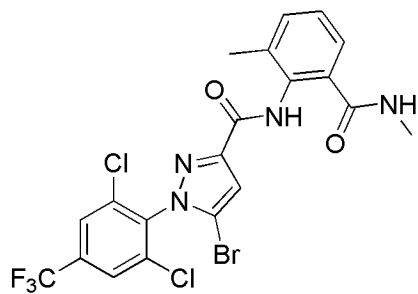
(IV)



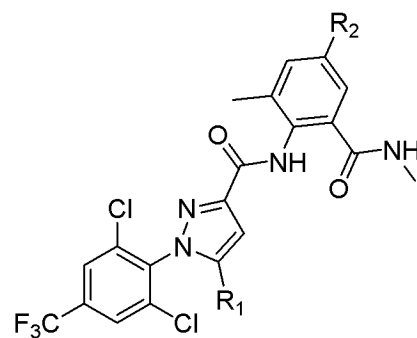
(II-1)

8. 如权利要求 7 所述的如式 (II) 所示的化合物,其特征在于式 (II) 所示的化合物按如下方法制备:(1) 水解反应:将式 (IV) 所示的 5-氨基-1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-腈与氢氧化钾水溶液混合,加热回流反应 4 ~ 8h,反应完全后降至室温,将反应液过滤,滤液用盐酸中和 pH 值至 6 ~ 7,抽滤,滤饼水洗,干燥,制得式 (II-1) 所示的 5-氨基-1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸;所述氢氧化钾水溶液中氢氧化钾的质量浓度为 3% ~ 30%;所述氢氧化钾与式 (IV) 所示化合物物质的量之比为 1 : 1.0 ~ 1.1;(2) 重氮化反应:将亚硝酸钠与 98% 浓硫酸混合,0 ~ 50°C 反应 0.2 ~ 1h,加入冰醋酸稀释,降温至 -10 ~ 25°C,制得亚硝酰硫酸溶液;将步骤 (1) 所制备的式 (II-1) 所示的化合物溶于冰醋酸,-10 ~ 25°C 下缓慢加入所述的亚硝酰硫酸溶液,搅拌反应 0.5 ~ 2h 得反应液,再将反应液加入到溶剂 A 中,0 ~ 70°C 反应 0.5 ~ 4h,降温至 10 ~ 30°C,反应液用二氯乙烷萃取,冰水或硫代硫酸钠溶液洗涤有机相至中性,减压脱除溶剂后干燥,用重结晶溶剂重结晶,制得式 (II) 所示的化合物;所述 98% 浓硫酸的体积用量以亚硝酸钠质量计为 5 ~ 15mL/g,所述冰醋酸的体积用量以亚硝酸钠质量计为 5 ~ 15mL/g;所述溶剂 A 的体积用量以式 (II-1) 所示的化合物质量计为 5 ~ 15mL/g,所述溶剂 A 为下列之一:①水、②氯化铜与质量浓度为 36.5% 浓盐酸的混合溶液,所述氯化铜质量以浓盐酸的体积计为 0.03 ~ 0.15g/mL;③溴化铜与 25% 氢溴酸混合溶液,所述溴化铜质量以氢溴酸的体积计为 0.15 ~ 0.42g/mL;④质量浓度为 10 ~ 25% 碘化钾水溶液;所述重结晶溶剂为甲苯、二氯乙烷或氯苯。

9. 一种如式 (I) 所示的邻甲酰胺基苯甲酰胺化合物的制备方法,其特征在于所述的制备方法:以式 (I-6) 所示化合物为原料,与浓硫酸混合,冷却,缓慢滴入体积比为 1 : 2 ~ 7 的发烟硝酸与浓硫酸的混合溶液,-5 ~ 30°C 搅拌 3 ~ 6h,将反应液加入碎冰结晶,过滤,滤饼水洗干燥制得式 (I) 所示的化合物,与原料混合时所述浓硫酸的体积用量以式 (I-6) 所示的化合物的物质的量计为 1000 ~ 3000mL/mol;



(I -6)



(I)

式 (I) 中, R_1 为 H、F、Cl、I、 NH_2 、 NO_2 、 OCH_3 、 OC_2H_5 或 SCH_3 ;

R_2 为 F、Cl、Br、I、 NH_2 、 NO_2 、CN、OH 或 CF_3 。

10. 一种如权利要求 1 所述的式 (I) 所示的邻甲酰胺基苯甲酰胺化合物对鳞翅目害虫具有拒食和致死活性。

一种邻甲酰胺基苯甲酰胺类化合物及中间体的制备与应用

(一) 技术领域

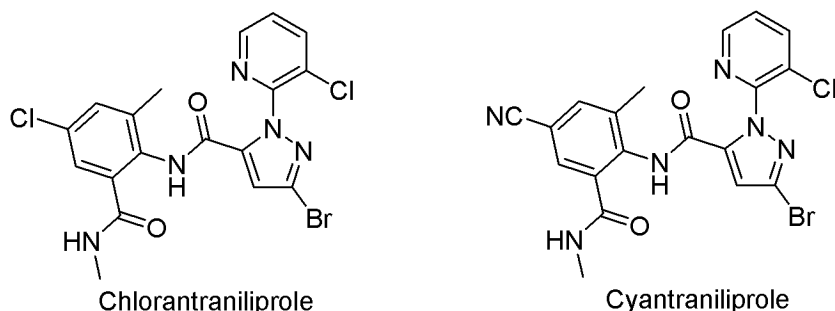
[0001] 本发明涉及一种具有杀虫活性的邻甲酰胺基苯甲酰胺化合物及其制备与应用,特别涉及以 5-氨基-1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸为中间体,制备一种新型邻甲酰胺基苯甲酰胺类化合物,该类化合物对鳞翅目害虫具有拒食效果和一定杀虫活性。

(二) 背景技术

[0002] 化学杀虫剂在使用一段时间后,虫体会产生抗性,因此发明新型作用机制的杀虫化合物显得非常有必要。

[0003] 邻甲酰胺基苯甲酰胺类化合物是杜邦公司最先发现的一类具有杀虫活性的化合物,作用机制独特,从中筛选出了高效、低毒杀虫化合物氯虫酰胺 (Chlorantraniliprole) 和 Cyantraniliprole。研究证实氯虫酰胺作用于鱼尼汀受体 (Ryanodine receptor, RyR), 即主要诱导昆虫鱼尼汀受体活化,使内源钙离子库无限制释放,阻止肌肉收缩,从而使害虫迅速停止取食,出现肌肉麻痹、活力丧失直至彻底死亡。

[0004]



[0005] 邻甲酰胺基苯甲酰胺类化合物作为节肢动物杀虫剂及合成方法在 W02003/015519 和 W02006/062978 等专利中都得到申请。但本发明化合物及合成方法,还未见有专利及文献公开报道。

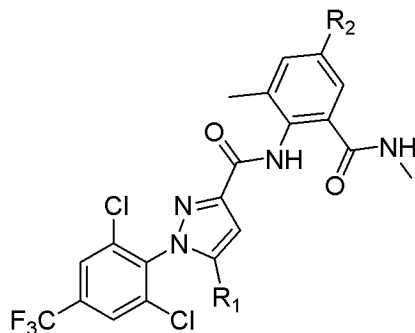
(三) 发明内容

[0006] 本发明目的是提供一种邻甲酰胺基苯甲酰胺类化合物及中间体的制备与应用,该类化合物对鳞翅目害虫具有拒食效果和一定杀虫活性。

[0007] 本发明采用的技术方案是:

[0008] 一种如式 (I) 所示的邻甲酰胺基苯甲酰胺化合物,

[0009]

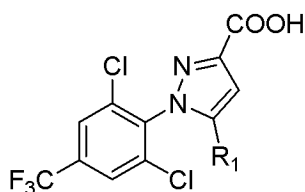


(I)

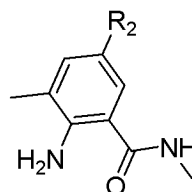
[0010] 式 (I) 中, R_1 为 H、F、Cl、Br、I、 NH_2 、 NO_2 、 OCH_3 、 OC_2H_5 或 SCH_3 ; R_2 为 H、F、Cl、Br、I、 NH_2 、 NO_2 、CN、OH 或 CF_3 ;

[0011] 一种制备如式 (I) 所示的邻甲酰胺基苯甲酰胺化合物的方法,所述方法为:将式 (II) 所示的化合物与式 (III) 所示的甲酰胺化合物,在有机碱和有机溶剂存在下,进行酰胺化反应制得式 (I) 所示的化合物;式 (II) 中, R_1 为 H、F、Cl、Br、I、 NH_2 、 NO_2 、 OCH_3 、 OC_2H_5 或 SCH_3 ;式 (III) R_2 为 H、F、Cl、Br、I、 NH_2 、 NO_2 、CN、OH 或 CF_3 ;

[0012]



(II)



(III) 。

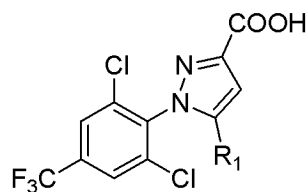
[0013] 进一步,所述的酰胺化反应具体按照以下步骤进行:将式 (II) 所示的化合物与式 (III) 所示的化合物、有机碱和有机溶剂混合,将反应液冷却,缓慢滴加甲基磺酰氯的乙腈溶液, $0^{\circ}C \sim 50^{\circ}C$ 下下搅拌反应 2 ~ 6h,加水,过滤,滤饼用乙腈洗涤,干燥,制得式 (I) 所示的化合物;所述式 (II) 所示的化合物与式 (III) 所示的化合物、有机碱投料物质的量之比为 1 : 1 ~ 1.1 : 2 ~ 2.6;所述有机溶剂的体积用量以式 (II) 所示的化合物的摩尔质量计为 1000 ~ 3000mL/mol;所述甲基磺酰氯的乙腈溶液中甲基磺酰氯的质量分数为 20% ~ 99.5%。

[0014] 再进一步,所述的有机碱为吡啶或取代吡啶,所述取代吡啶优选为 2-甲基吡啶或 3-甲基吡啶。

[0015] 更进一步,所述的有机溶剂为乙腈、乙酸乙酯、二氯乙烷、甲苯、氯苯或丙酮。

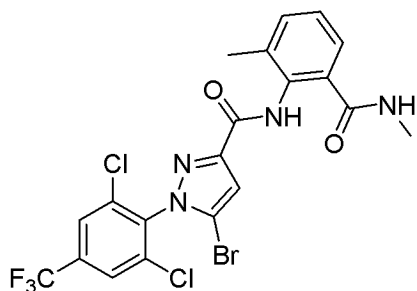
[0016] 一种用来制备如式 (I) 所示的邻甲酰胺基苯甲酰胺化合物的中间体化合物,所述的中间体化合物如式 (II) 所示:

[0017]

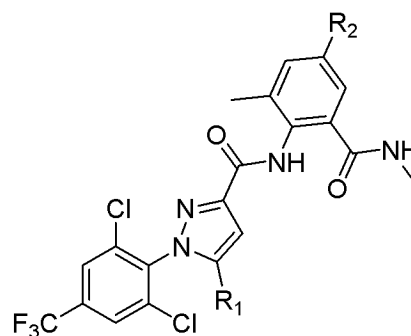


(II)

[0018] 式 (II) 中 R_1 为 H、F、Cl、Br、I、 NH_2 、 NO_2 、 OCH_3 、 OC_2H_5 或 SCH_3 ;



(I -6)



(I)

[0024] 该制备方法中式 (I) 中, R_1 为 H、F、Cl、I、 NH_2 、 NO_2 、 OCH_3 、 OC_2H_5 或 SCH_3 , 且 R_1 不为 Br; R_2 为 F、Cl、Br、I、 NH_2 、 NO_2 、CN、OH 或 CF_3 , 且 R_2 不为 H。

[0025] 本发明邻甲酰胺基苯甲酰胺化合物作为杀虫、杀菌剂的应用: 式 (I) 所示化合物对鳞翅目害虫表现出了较强的拒食和致死活性, 死亡率达 60%~80%。

[0026] 与现有技术相比, 本发明的有益效果主要体现在: 本发明将 GABA 受体抑制剂类农药的活性亚结构和鱼尼汀受体激活剂类农药的活性亚结构拼接起来, 合成了结构新颖的一类新化合物, 并对鳞翅目害虫表现出了拒食和致死活性。

(四) 具体实施方式

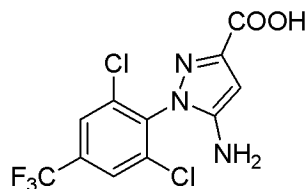
[0027] 下面结合具体实施例对本发明进行进一步描述, 但本发明的保护范围并不仅限于此:

[0028] 实施例 1

[0029] 5-氨基-1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-3-羧酸 (II-1) 制备

[0030] 9.0gKOH(0.136mol) 加入 200mL 水配成溶液, 倒入 500mL 单口烧瓶, 投入 5-氨基-1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-3-羧酸 40g(0.125mol), 加热回流 5 小时, 等固体全部溶解后降至室温, 将反应液过滤除去不溶物质, 滤液用 36% 盐酸调节 pH 值至 6~7, 溶液中逐步析出淡黄色固体, 抽滤, 滤饼水洗、干燥称重, 得淡黄色固体 40.8g, 即化合物 (II-1), 熔点: 222~224°C, 收率 96%, 1H NMR 结构分析见表 1。

[0031]



(II -1)

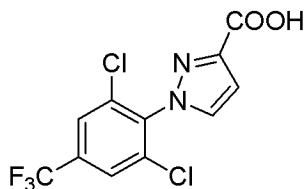
[0032] 实施例 2

[0033] 1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-3-羧酸 (II-2) 的制备

[0034] $NaNO_2$ (0.91g, 13.2mmol) 分批投入 10mL98% 浓硫酸中, 在 50°C 下反应 20 分钟, 直至 $NaNO_2$ 全部溶解, 反应液变澄清, 滴入 5mL 冰醋酸稀释, 降温至 10°C, 制得亚硝酰硫酸溶液。将实施例 1 制备的 5-氨基-1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-3-羧酸

酸 (3.0g, 8.82mmol) 溶于 15mL 冰醋酸, 慢慢滴到上述制备的亚硝酰硫酸溶液中, 保持温度 10 ~ 15°C, 因为 15°C 以上可能会增大重氮盐分解的几率, 滴完继续搅拌 2 小时, 随后将反应液滴入 30mL 水中, 60°C 反应 1 小时, 降温至 25°C, 反应液用 35mL 二氯乙烷萃取, 100mL 冰水洗涤有机相至中性, 减压脱出溶剂后干燥得黄色固体, 用 10mL 甲苯重结晶得白色固体 2.15g, 即化合物 (II-2), 熔点: 184-187°C, 收率 75%, ¹HNMR 结构分析见表 1。

[0035]



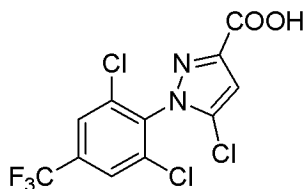
(II - 2)

[0036] 实施例 3

[0037] 5-氯-1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸 (II-3) 的制备

[0038] NaNO_2 (1.22g, 17.64mmol) 分批投入 15mL 98% 浓硫酸中, 在 50°C 下反应 20 分钟, 直至 NaNO_2 全部溶解, 反应液变澄清, 滴入 5mL 冰醋酸稀释, 降温至 10°C, 制得亚硝酰硫酸溶液, 将实施例 1 制备的 5-氨基-1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸 (3.0g, 8.82mmol) 溶于 15mL 冰醋酸, 慢慢滴到上述制备的亚硝酰硫酸溶液中, 保持温度 10 ~ 15°C, 滴完继续搅拌 2 小时, 随后将反应液滴入 4g CuCl 和 30mL 36% 的浓盐酸混合溶液中, 60°C 反应 2 小时, 降温至 25°C, 反应液用 35mL 二氯乙烷萃取, 100mL 冰水洗涤有机相至中性, 减压脱出溶剂后干燥得黄色固体, 用 10mL 甲苯重结晶得白色固体 2.21g, 即化合物 (II-3), 熔点: 172-176°C, 收率 70%, ¹HNMR 结构分析见表 1。

[0039]



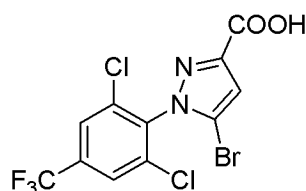
(II - 3)

[0040] 实施例 4

[0041] 5-溴-1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸 (II-4) 的制备

[0042] NaNO_2 (1.22g, 17.64mmol) 分批投入 15mL 浓硫酸中, 在 50°C 下反应 20 分钟, 直至 NaNO_2 全部溶解, 反应液变澄清, 滴入 5mL 冰醋酸稀释, 降温至 10°C, 制得亚硝酰硫酸溶液, 将实施例 1 所制备的 5-氨基-1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸 (3.0g, 8.82mmol) 溶于 15mL 冰醋酸, 慢慢滴到上述制备的亚硝酰硫酸溶液中, 保持温度 10 ~ 15°C, 滴完继续搅拌 2 小时。随后将反应液滴入 6g CuBr 和 30mL 氢溴酸 (25%) 混合溶液中, 60°C 反应 2 小时, 降温至 25°C, 反应液用 35mL 二氯乙烷萃取, 100mL 冰水洗涤有机相至中性, 减压脱出溶剂后干燥得黄色固体, 用 10mL 二氯乙烷重结晶得白色固体 2.38g, 即 (II-4) 熔点: 156-159°C, 收率 67%, ¹HNMR 结构分析见表 1。

[0043]



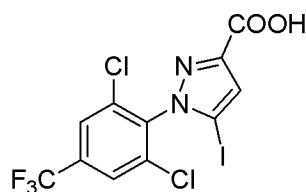
(II -4)

[0044] 实施例 5

[0045] 5-碘-1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸 (II-5) 的制备

[0046] NaNO_2 (1.22g, 17.64mmol) 分批投入 15mL 浓硫酸中, 在 50°C 下反应 20 分钟, 直至 NaNO_2 全部溶解, 反应液变澄清, 滴入 5mL 冰醋酸稀释, 降温至 10°C , 制得亚硝酰硫酸溶液。将实施例 1 所制备的 5-氨基-1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸 (3.0g, 8.82mmol) 溶于 15mL 冰醋酸, 慢慢滴到上述亚硝酰硫酸溶液中, 保持温度 $10 \sim 15^\circ\text{C}$, 滴完继续搅拌 2 小时。随后在 N_2 保护氛围下将反应液滴入 4.4gKI 和 30mL 水配成的溶液中, 50°C 反应 2 小时, 降温至 25°C , 反应液用 40mL 二氯乙烷萃取, 30mL 质量浓度 10% 硫代硫酸钠溶液洗涤, 减压脱出溶剂后干燥得棕色固体, 用 8mL 二氯乙烷重结晶得灰褐色固体 1.94g, 即化合物 (II-5) 熔点: $184\text{--}187^\circ\text{C}$, 收率 49%, $^1\text{H NMR}$ 结构分析见表 1。

[0047]



(II -5)

[0048] 表 1 吡唑羧酸衍生物理化性质

[0049]

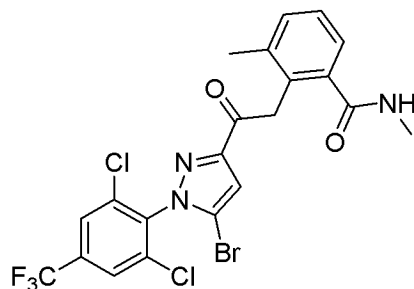
实施例	R_1	熔点	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3/TMS , ppm), δ
1	NH_2	$222\text{--}224^\circ\text{C}$	3.77(dr, 2H), 6.28(s, 1H), 7.78(s, 2H)
2	H	$184\text{--}187^\circ\text{C}$	7.14(d, 1H, 2.5Hz), 7.65(d, 1H, 2.5Hz), 7.76(s, 2H)
3	Cl	$172\text{--}176^\circ\text{C}$	7.05(s, 1H), 7.77(s, 2H)
4	Br	$156\text{--}159^\circ\text{C}$	7.15(s, 1H), 7.77(s, 2H)
5	I	$175\text{--}179^\circ\text{C}$	7.28(s, 1H), 7.79(s, 2H)

[0050] 实施例 6

[0051] 5-溴-1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-N-(2-甲基-6-(甲氨基羰基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺 (I-6) 的制备

[0052] 将实施例 4 所制备的 5-溴-1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸 (7.6g, 19.0mmol) 和 2-氨基-N,3-二甲基苯甲酰胺 (3.1g, 19.0mmol), 吡啶 (3.3g, 41.8mmol) 溶于 40mL 乙腈, 把混合物冷却至 0°C 后, 慢慢滴加甲基磺酰氯 (2.4g, 20.9mmol) 的乙腈 (10mL) 溶液, 滴完在 27°C 搅拌 4 小时, 加入 20mL 水, 过滤, 滤饼用 30mL 70% 乙腈洗涤, 干燥后得白色粉末 9.58g, 即化合物 (I-6) 收率 92%, 熔点: $164\text{--}166^\circ\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ 结构分析见表 2。

[0053]



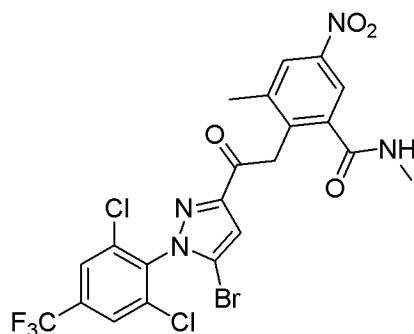
(I -6)

[0054] 实施例 7

[0055] 5-溴-1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-N-(2-甲基-6-(甲氨基羰基)-4-硝基苯基)-1H-吡啶-3-甲酰胺 (I-7) 的制备

[0056] 将实施例 6 所制备的 5-溴-1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-N-(2-甲基-6-(甲氨基羰基)苯基)-1H-吡啶-3-甲酰胺 (12g, 21.9mmol) 与 98% 浓硫酸 (30mL) 混合, 冷却至 10℃ 后, 缓慢滴入 98% 发烟硝酸 0.9mL (1.4g, 21.9mmol) 与 98% 浓硫酸 (5mL) 混合溶液。在 10℃ 搅拌 1 小时, 然后 27℃ 搅拌 3 小时。将反应液倒入 200g 碎冰中, 析出白色固体, 过滤后滤饼水洗干燥后得白色粉末 11.7g, 即化合物 (I-7), 收率 90%, 熔点: 242-246℃, ¹HNMR 结构分析见表 2。

[0057]



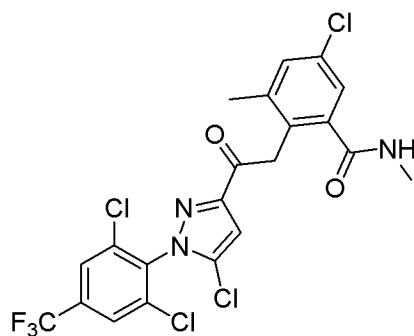
(I -7)

[0058] 实施例 8

[0059] 5-氯-N-(4-氯-2-甲基-6-(甲氨基羰基)苯基)-1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-3-甲酰胺 (I-8) 的制备

[0060] 将实施例 3 所制备的 5-氯-1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-3-羧酸 (4.9g, 13.7mmol) 和 2-氨基-5-氯-N,3-二甲基酰胺 (2.7g, 13.7mmol), 2-甲基吡啶 (2.8g, 30.4mmol) 溶于 30mL 乙腈。把混合液冷却至 10℃ 后, 慢慢滴加甲基磺酰氯 (1.73g, 15.1mmol) 的乙腈 (5mL) 溶液, 滴完在 25℃ 搅拌 4 小时, 加入 20mL 水, 过滤, 滤饼用 30mL 乙腈洗涤, 干燥后得白色粉末 6.7g, 即化合物 (I-8), 收率 91%, 熔点: 218-220℃, ¹HNMR 结构分析见表 2。

[0061]



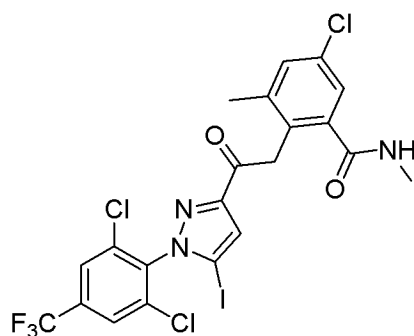
(I -8)

[0062] 实施例 9

[0063] N-(4-氯-2-甲基-6-(甲氨基羰基)苯基)-1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-5-碘-1H-吡啶-3-甲酰胺 (I-9) 的制备

[0064] 将实施例 5 所制备的 1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-5-碘-1H-吡啶-3-羧酸 (3.0g, 6.7mmol) 和 2-氨基-5-氯-N,3-二甲基酰胺 (1.3g, 6.7mmol), 3-甲基吡啶 (1.37g, 14.7mmol) 溶于 30mL 乙腈, 慢慢滴加甲基磺酰氯 (0.84g, 7.4mmol) 的乙腈溶液 (5mL), 反应 4 小时, 加入 40mL 水, 过滤, 滤饼用 20mL 50% 乙腈水溶液洗涤, 干燥后得白色粉末 3.9g, 即化合物 (I-9), 收率 92%, 熔点 232-235°C, ¹HNMR 结构分析见表 2。

[0065]



(I -9)

[0066] 实施例 10 ~ 21

[0067] 实施例 10 ~ 12、20, 式 (II) 所示的化合物为 II-2, 其他操作同实施例 6; 实施例 13 ~ 14、21, 式 (II) 所示的化合物为 II-3, 其他操作同实施例 8, 实施例 15 ~ 16, 式 (II) 所示的化合物为 II-4, 其他操作同实施例 6, 实施例 17 ~ 19, 式 (II) 所示的化合物为 II-5, 其他操作同实施例 9, 所制备化合物 I-10 ~ I-21, ¹HNMR 结构分析见表 2。

[0068] 表 2 邻甲酰胺基苯甲酰胺化合物性能分析

[0069]

实施 例	R ₁	R ₂	熔点	¹ H NMR (CDCl ₃ /TMS, ppm), δ
6	Br	H	164-166℃	2.34(s, 3H), 2.89(d, 3H, J=5.0Hz), 6.28(d, 1H, 3.5Hz), 7.13(s, 1H), 7.19(t, 1H, J=7.5Hz), 7.30(d, 1H, J=7.5Hz), 7.35(d, 1H, J=7.5Hz), 7.79(s, 2H), 9.76(s, 1H)
7	Br	NO ₂	242-246℃	2.45(s, 3H), 2.95(d, 3H, J=5.0Hz), 6.41(d, 1H, J=4.5Hz), 7.14(s, 1H), 7.79(s, 2H), 8.19(d, 1H, J=3.0Hz), 8.23(d, 1H, J=2.5Hz), 10.43(s, 1H)
8	Cl	Cl	218-220℃	2.32(s, 3H), 2.86(d, 3H, J=5.0Hz), 6.39(d, 1H, J=4.5Hz), 7.03(s, 1H), 7.27(d, 1H, J=2.5Hz), 7.32(d, 1H, J=2.0Hz), 7.79(s, 2H), 9.77(s, 1H)
9	I	Cl	232-235℃	2.39(s, 3H), 2.95(d, 3H, J=5.0Hz), 6.35(d, 1H, J=4.5Hz), 7.33(s, 1H), 7.36(d, 1H, J=2.5Hz), 7.41(d, 1H, J=2.0Hz), 7.87(s, 2H), 9.68(s, 1H)
10	H	H	239-243℃	2.36(s, 3H), 2.88(d, 3H, J=5.0Hz), 6.39(d, 1H, 4.0Hz), 7.13(d, 1H, J=2.5Hz), 7.18(t, 1H, J=7.5Hz), 7.29(d, 1H, J=7.5Hz), 7.35(d, 1H, J=7.5Hz), 7.78(s, 2H), 9.74(s, 1H)
11	H	Cl	243-246℃	2.34(s, 3H), 2.88(d, 3H, J=5.0Hz), 6.39(d, 1H, 4.0Hz), 7.13(d, 1H, J=2.5Hz), 7.31(d, 1H, J=2.5Hz), 7.34(d, 1H, J=2.0Hz), 7.65(d, 1H, J=2.5Hz), 7.78(s, 1H), 9.66(s, 1H)
12	H	Br	241-245℃	2.34(s, 3H), 2.88(d, 3H, J=5.0Hz), 6.42(d, 1H, 5.0Hz), 7.13(d, 1H, J=2.0Hz), 7.45(d, 1H, J=2.0Hz), 7.49(d, 1H, J=2.0Hz), 7.65(d, 1H, J=2.5Hz), 7.78(s, 1H), 9.71(s, 1H)
13	Cl	H	219-220℃	2.34(s, 3H), 2.89(d, 3H, J=5.0Hz), 6.24(d, 1H, 4.5Hz), 7.03(s, 1H), 7.18(t, 1H, J=7.5Hz), 7.30(d, 1H, J=1.0Hz), 7.35(d, 1H, J=7.5Hz), 7.79(s, 2H), 9.76(s, 1H)
14	Cl	Br	228-231℃	2.32(s, 3H), 2.86(d, 3H, J=5.0Hz), 6.33(d, 1H, J=4.5Hz), 7.03(s, 1H), 7.42(d, 1H, J=2.0Hz), 7.48(d, 1H, J=2.0Hz), 7.79(s, 2H), 9.78(s, 1H)
15	Br	Cl	224-226℃	2.32(s, 3H), 2.87(d, 3H, J=5.0Hz), 6.37(d, 1H, J=4.0Hz), 7.12(s, 1H), 7.28(d, 1H, J=2.0Hz), 7.32(d, 1H, J=2.0Hz), 7.79(s, 2H), 9.72(s, 1H)
16	Br	Br	221-223℃	2.32(s, 3H), 2.87(d, 3H, J=4.5Hz), 6.33(d, 1H, J=4.0Hz), 7.12(s, 1H), 7.43(d, 1H, J=2.0Hz), 7.48(d, 1H, J=1.5Hz), 7.79(s, 2H), 9.72(s, 1H)
17	I	H	211-213℃	2.34(s, 3H), 2.88(d, 3H, J=5.0Hz), 6.23(d, 1H, J=4.0Hz), 7.18(t, 1H, J=7.5Hz), 7.26(s, 1H), 7.30(d, 1H, J=7.0Hz), 7.34(d, 1H, J=7.5Hz), 7.79(s, 2H), 9.68(s, 1H)
18	I	Br	247-250℃	2.31(s, 3H), 2.87(d, 3H, J=5.0Hz), 6.28(d, 1H, J=4.5Hz), 7.25(s, 1H), 7.42(d, 1H, J=2.0Hz), 7.49(d, 1H, J=2.0Hz), 7.79(s, 2H), 9.64(s, 1H)
19	I	NO ₂	203-207℃	2.45(s, 3H), 2.96(d, 3H, J=5.0Hz), 6.34(d, 1H, J=5.0Hz), 7.27(s, 1H), 7.80(s, 2H), 8.19(d, 1H, J=2.5Hz), 8.23(d, 1H, J=2.5Hz), 10.36(s, 1H)
20	H	NO ₂	229-231℃	2.74(s, 3H), 4.02(s, 3H), 6.41(d, 1H, J=4.5Hz), 7.35(d, 1H, J=2.5Hz), 7.72(d, 1H, J=2.5Hz), 7.81(s, 2H), 8.40(d, 1H, J=2.0Hz), 10.41(s, 1H)
21	Cl	NO ₂	185-188℃	2.44(s, 3H), 2.95(d, 3H, J=5.0Hz), 6.1H), 50(d, 1H, J=4.5Hz), 7.05(s, 1H), 7.79(s, 2H), 8.18(d, 1H, J=2.0Hz), 8.22(d, 1H, J=2.5Hz), 10.47(s, 1H)

[0070] 实施例 22 邻甲酰胺基苯甲酰胺对茶尺蠖的生物活性测定

[0071] 样品溶液配制：取实施例 7、8、13、14、15、16、21 所制备的样品 I-7、I-8、I-13、I-14、I-15、I-16 和 I-21，以丙酮为溶剂，分别配制成 100mg·L⁻¹ 的溶液，记为样品 I-7、I-8、I-13、I-14、I-15、I-16 和 I-21，备用。

[0072] 供试虫源：茶尺蠖幼虫，高龄虫于 2010 年采自杭州农科院茶园，在室内 [(26±1)℃、RH 为 60%~70%、光照周期 L:D=14:10] 不接触任何杀虫剂，用新鲜茶叶饲养至下一代幼虫，取下一代 2 龄幼虫供测定。

[0073] 生物测定方法：参照 Ismail 叶片药膜法，取新鲜无农药污染的茶叶片，剪取 3×2cm，分别在上述制备的样品溶液 I-7、I-8、I-13、I-14、I-15、I-16 和 I-21 中浸 10s，以丙酮作空白对照，室内晾干后置于 10cm 培养皿中，接入发育一致的 2 龄幼虫 10 头，置于人工气候室内（饲养条件同上）。每个样品重复 2 次。24、48 和 72h 后分别统计取食面积和死亡率，结果如表 3 所示。

[0074] 表 3 邻甲酰胺基苯甲酰胺对茶尺蠖的生物活性测定

样品	24h		48h		72h (48h 换叶子)	
	取食面积 (%)	死虫率 (%)	取食面积 (%)	死虫率 (%)	取食面积 (%)	死虫率 (%)
对照	30	0	100	0	50	0
I-7	10	0	40	20	20	40
[0075] I-8	0	0	35	20	16	40
I-13	10	0	20	20	25	20
I-14	0	0	35	20	25	20
I-15	0	0	20	10	40	80
I-16	10	0	20	25	10	40
I-21	10	20	70	0	25	0

[0076] 由表 3 看出, 在 100mg/L 浓度下, 部分化合物对茶尺蠖表现出了较强的拒食和杀虫活性, 其中以化合物 I-15 的活性最好, 48h 取食面积仅 9% (对照组取食面积 100%), 死亡率达 60%, 72h 死亡率达 80%。