新型含甲氨甲酰苯基烟酰脲类化合物的设计、合成及生物活性研究

刘建华^a 李以名^b 毛达杰^a 杜晓华^{*,a}^(a) 浙江工业大学催化加氢中心 浙江省绿色农药清洁生产技术研究重点实验室 杭州 310014)^(b) 嘉兴学院生物与化学工程学院 嘉兴 314001)

摘要 为了寻找新的农药先导化合物,以氯虫苯甲酰胺和 2-氯烟酸结构为基础,依据生物合理设计思想引入酰脲活性基团,设计合成了 12 个结构新颖的烟酰脲类化合物. 其结构经 ¹H NMR, ¹³C NMR, IR 及 HRMS 确认. 初步的生测活性测试结果表明,部分化合物对粘虫(*Mythimna separata*)具有较好的杀虫活性,在浓度为 500 mg/L 时,化合物 **5a**, **5g** 和 **5h** 处理的粘虫死亡率为 100%;此外,部分化合物具有一定的除草活性,其中 100 mg/L 的化合物 **5f** 对稗草(*Echinochloa crusgalli*)根部生长抑制率为 80%.

关键词 氯虫苯甲酰胺; 2-氯烟酸; 合成; 杀虫活性; 除草活性

Design, Synthesis and Bioactivities of Novel N-Methyl-carbamoylphenyl Nicotinoyl Ureas

Liu, Jianhua^a Li, Yiming^b Mao, Dajie^a Du, Xiaohua^{*,a}^(a) Zhejiang Key Laboratory of Green Pesticides and Cleaner Production Technology, Catalytic Hydrogenation Research Center, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)^(b) College of Biological, Chemical Sciences and Engineering, Jiaxing University, Jiaxing 314001)

Abstract In order to look for new pesticidal leading compounds, 12 novel nicotinoyl ureas were designed and synthesized based on the structure fragments of chlorantraniliprole and 2-chloronicotinic acid according to the bio-rational design principle. The structures of all compounds have been confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR, IR and HRMS techniques. The preliminary results of biological screen indicated that some of the title compounds exhibited high insecticidal activities against *Mythimna separate*. At 500 mg/L, compounds **5a**, **5g** and **5h** exhibited an insecticidal activity of 100%. In addition, some compounds showed herbicidal activities, such as 100 mg/L of compounds **5f** inhibited 80% root growth against *Echinochloa crusgalli*.

Keywords chlorantraniliprole; 2-chloronicotinic acid; synthesis; insecticidal activity; herbicidal activity

苯甲酰脲类杀虫剂作用机理是抑制昆虫表皮几丁质的生成,从而干扰昆虫正常的蜕皮过程来控制虫害^[1,2]. 几丁质是昆虫表皮和围食膜的重要组分,但不存在于植物和脊椎动物中^[3,4]. 正是由于这一差异,苯甲酰脲类杀虫剂对人畜及非靶标生物具有高选择性和环境安全性,被誉为“21 世纪的农药”,但也由于其独特的作用特点,使其成为“缓效性型杀虫剂”从而与民众的用药心理相矛盾^[5,6].

氯虫苯甲酰胺作为当前研究热点的鱼尼汀受体类杀虫剂,因其新颖的作用机制、高效的杀虫活性和对哺乳动物的高度安全性,成为近几年最为热门的杀虫剂品种,其销售额逐年攀升^[7~10]. 随着氯虫苯甲酰胺的大量

使用,特别是过度、反复地不当使用,害虫对氯虫苯甲酰胺的抗性已逐渐显现. 有文献报道^[11,12],我国华南小菜蛾田间种群对氯虫苯甲酰胺已产生严重抗性.

为改善苯甲酰脲杀虫剂缓效型的缺点,进一步提高其生物活性,本文根据生物等排原理,设计以 2-氯烟酸 **B** (2-chloronicotinic acid, 图 1)为基础的 2-取代烟酰基(e)替代苯甲酰脲基本骨架 **A** (图 1)中苯甲酰基(a);以氯虫苯甲酰胺 **C** (chlorantraniliprole, 图 1)中含甲氨甲酰基的苯环结构(d)替代苯甲酰脲苯环(c)部分;再根据活性亚结构拼接原理设计合成了 12 个新型含甲氨甲酰苯基烟酰脲化合物 **D** (图 1),以期发现活性更高,作用效率更快的农药先导化合物.

* E-mail: duxiaohua@zjut.edu.cn

Received April 22, 2014; revised May 16, 2014; published online June 11, 2014.

图1 新型含甲氨基苯基烟酰脲化合物的设计

Figure 1 Design of novel *N*-methyl-carbamoylphenyl nicotinoyl ureas

1 结果与讨论

1.2 化合物的合成

本文具体合成路线为: 以 2-氯烟酸(**1a**)为原料, 与甲醇钠、苯酚经 Williamson synthesis 醚化得到中间体 **1b~1d**, 再以 2-取代烟酸 **1a~1d** 为原料, 先后与二(三氯甲基)碳酸酯和氨水经酰化、氨化得到 2-取代烟酰胺 **2a~2d**, 然后与草酰氯反应生成 2-取代烟酰异氰酸酯 **3a~3d**, 最后与 5-取代-2-氨基-*N*,3-二甲基苯甲酰胺 **4a~4c** 反应得到目标化合物 **5a~5l**, 合成路线见 Scheme 1.

在合成目标化合物 **5a~5l** 的过程中, 必须严格按照

2-取代烟酰异氰酸酯 **3a~3d** 溶液缓慢滴加到 5-取代-2-氨基-*N*,3-二甲基苯甲酰胺 **4a~4c** 溶液中的加料顺序操作, 其原因是反应液中过量的 2-取代烟酰异氰酸酯 **3a~3d** 易与生成的脲进一步反应, 还易与 5-取代-2-氨基-*N*,3-二甲基苯甲酰胺 **4a~4c** 的亚胺结构进行反应. 因此, 维持反应液中较低的 2-取代烟酰异氰酸酯 **3a~3d** 浓度, 有利于提高目标化合物的收率. 此外, 必须严格控制反应温度在 20~30 °C, 温度过高, 会使 **5a~5l** 与 **3a~3d** 及 **3a~3d** 与 **4a~4c** 的副反应概率增大; 温度过低, 致使反应液中 **3a~3d** 没有足够能量及时转化而逐渐堆积, 导致收率降低.

1.2 生物活性

采用浸叶法测试了化合物 **5a~5l** 对粘虫(*Mythimna separata*)的杀虫活性, 采用培养皿法测试了化合物 **5a~5l** 对高粱(*Sorghum vulgare*)、稗草(*Echinochloa crusgalli*)和黄瓜(*Cucumis sativus*)的除草活性, 具体的生物活性数据见表 1. 生测结果表明, 浓度为 500 mg/L 时, 大部分化合物对粘虫(*Mythimna separata*)具有一定的杀虫活性, 化合物 **5a**、**5g** 和 **5h** 的杀虫活性均达 100%, 其中, R^1 基团的杀虫活性顺序为: 4-tolyoxy (**5g**) > Cl (**5a**) > phenoxy (**5d**) ≈ 4-methoxyphenoxy (**5l**); R^2 基团的杀虫活性顺序为: H (**5g**) > Cl (**5h**) > Br (**5i**); 浓度为 100 mg/L 时, 所有化合物的杀虫活性均小于 60%, 与对照药氟苯脲(Teflubenzuron)相比, 活性相差较大, 未表现出良好的杀虫活性. 值得一提的是, 在 100 mg/L 剂量下, 大部分化合物对高粱(*Sorghum vulgare*)、稗草(*Echinochloa crusgalli*)和黄瓜(*Cucumis sativus*)的根显示出一定的抑

1a: $R^1 = \text{Cl}$, **1b:** $R^1 = \text{phenoxy}$, **1c:** $R^1 = 4\text{-tolxy}$, **1d:** $R^1 = 4\text{-methoxyphenoxy}$
5a: $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{H}$; **5b:** $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{Cl}$; **5c:** $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{Br}$; **5d:** $R^1 = \text{phenoxy}$, $R^2 = \text{H}$;
5e: $R^1 = \text{phenoxy}$, $R^2 = \text{Cl}$; **5f:** $R^1 = \text{phenoxy}$, $R^2 = \text{Br}$; **5g:** $R^1 = 4\text{-tolxy}$, $R^2 = \text{H}$;
5h: $R^1 = 4\text{-tolxy}$, $R^2 = \text{Cl}$; **5i:** $R^1 = 4\text{-tolxy}$, $R^2 = \text{Br}$; **5j:** $R^1 = 4\text{-methoxyphenoxy}$, $R^2 = \text{H}$;
5k: $R^1 = 4\text{-methoxyphenoxy}$, $R^2 = \text{Cl}$; **5l:** $R^1 = 4\text{-methoxyphenoxy}$, $R^2 = \text{Br}$

Scheme 1

表 1 目标化合物 **5a**~**5l** 的生物活性
Table 1 Biological activities of the compounds **5a**~**5l**

化合物	杀虫活性死亡率/%		除草活性, 100 mg/L 剂量的防效/%					
			高粱		稗草		黄瓜	
	500 mg/L	100 mg/L	根	茎	根	茎	根	茎
5a	100	40	30	0	0	0	50	0
5b	40	0	0	0	0	0	50	0
5c	20	0	30	0	50	0	50	0
5d	50	10	30	0	50	0	30	0
5e	20	0	60	60	30	0	50	0
5f	50	0	50	30	80	0	70	0
5g	100	50	0	0	0	0	50	0
5h	100	40	30	0	0	0	30	0
5i	30	0	0	0	50	0	50	0
5j	30	0	30	0	50	0	50	0
5k	20	0	30	0	30	0	50	0
5l	50	10	50	0	50	0	70	0
Teflubenzuron	100	100						

制作用, 但对高粱、稗草和黄瓜的茎均未表现出活性, 化合物 **5f** 对稗草根部的抑制率为 80%, 高于其他化合物, 其中, R^1 基团对活性影响顺序为: phenoxy (**5f**) > 4-methoxyphenoxy (**5l**) > Cl (**5c**) > 4-tolyoxy (**5i**); R^2 基团的对活性影响顺序为: Br (**5f**) > Cl (**5e**) $\approx$ H (**5d**).

2 结论

根据生物合理设计的思路, 本文以 2-取代烟酸为原料, 经 3 步反应, 设计合成了 12 个未见报道的含甲氧基烟酰胺化合物, 并经 ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR 及 HRMS 确认其结构. 初步的生物活性数据显示, 大部分化合物具有一定的生物活性. 杀虫作用方面: 浓度为 500 mg/L 时, 化合物 **5a**、**5g** 和 **5h** 活性最高, 处理的粘虫死亡率为 100%; 浓度为 100 mg/L 时, 所有化合物均未表现出良好的杀虫活性, 其中 **5g** 活性相对较好, 为 50%, 即 R^1 , R^2 基团分别为 4-tolyoxy, H 时活性最佳. 除草活性方面: 在 100 mg/L 剂量下部分化合物对高粱、稗草和黄瓜根部生长有一定的抑制活性, 其中化合物 **5f** 对高粱、稗草和黄瓜根部的抑制率分别为 50%, 80% 和 70%, 高于其他化合物, 即 R^1 , R^2 基团分别为 phenoxy, Br 活性最佳. 上述结果对烟酰胺类化合物的合成及其构效关系的研究提供了有益数据和思路.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker AVANCE III 500 MHz 核磁共振波谱仪 (CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂, TMS 为内标); Bruker Equinox 55 红外光谱仪; Thermo LCQ fleet ESI 源质谱仪; Büchi Melting Point B-545 熔点仪(温度计未校准);

Thermo Fisher Scientific DSQ II 气质联用仪; Agilent 6210 TOF LC/MS 高分辨 ESI 源质谱仪; 日本岛津 LC-10AT 液相色谱. 5-取代-2-氨基-*N*,3-二甲苯基甲酰胺 (**4a**~**4c**) 由 3-甲基-2-硝基苯甲酸依照文献^[13]合成, 其余试剂均为市售分析纯或化学纯.

3.2 实验方法

3.2.1 中间体 **1b**~**1d** 的合成

中间体 **1b**~**1d** 的合成参考文献^[14]的方法制得, 具体操作步骤以 2-苯氧基烟酸(**1b**)合成为例: 向 250 mL 三口瓶中加入金属钠 9.2 g (0.4 mol), 缓慢滴加 100 mL 无水甲醇, 加入苯酚 47.0 g (0.5 mol) 和 2-氯烟酸 (**1a**) 31.4 g (0.2 mol), 回流反应 1 h, 回收溶剂, 继续升温至 170 $^{\circ}\text{C}$ 反应 2 h, 降至室温, 加入 100 mL 水, 滴加盐酸调节反应液 pH 为 7~8, 加入甲苯(40 mL $\times$ 2)萃取两次, 水相用盐酸调节 pH 至 3 析出大量固体, 经过滤、洗涤、烘干后得白色固体 39.8 g, 纯度 98.7% (HPLC), 收率 92.5%. m.p. 177~178 $^{\circ}\text{C}$ (lit.^[14] 176.5~178 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.53 (dd, $J=7.6$, 2.0 Hz, 1H), 8.35 (dd, $J=4.8$, 2.0 Hz, 1H), 7.51~7.45 (m, 2H), 7.35~7.30 (m, 1H), 7.24~7.17 (m, 3H); LC-MS (ESI) m/z : 216 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

1c 和 **1d** 的合成方法同 **1b**.

2-(4-甲氧基)烟酸(**1c**): 白色固体, 收率 96.4%. m.p. 211~213 $^{\circ}\text{C}$ (lit.^[15] 211~212 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.53 (dd, $J=7.6$, 1.9 Hz, 1H), 8.34 (dd, $J=4.8$, 2.0 Hz, 1H), (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J=7.6$, 4.8 Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z : 230 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

2-(4-甲氧基苯氧基)烟酸(**1d**): 白色固体, 收率

94.0%. m.p. 171~173 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.54 (dd, $J=7.6$, 2.0 Hz, 1H), 8.34 (dd, $J=4.8$, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=7.6$, 4.8 Hz, 1H), 6.18 (dd, $J=6.8$, 2.3 Hz, 2H), 6.99 (dd, $J=4.8$, 2.0 Hz, 1H 2H), 3.85 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z : 246 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

3.2.2 中间体 2 的合成

2-氯烟酰胺(**2a**)的合成: 向 250 mL 三口瓶中加入 2-氯烟酸(**1a**) 15.7 g (0.1 mol)、二(三氯甲基)碳酸酯 14.9 g (0.05 mol)和 1, 2-二氯乙烷 150 mL, 加热至 50 °C, 缓慢滴加 0.73 g (0.01 mol) DMF, 30 min 滴加完毕后保温反应 5 h, 减压脱溶, 得淡黄色液体, 加入 1, 2-二氯乙烷 100 mL 得 2-氯烟酰氯溶液. 向另一 250 mL 三口瓶中, 加入 25%氨水 68.0 g (0.8 mol), 冰水浴条件下, 缓慢滴加 2-氯烟酰氯溶液, 控制反应温度在 0~10 °C, 滴毕, 保温反应 1 h, 静置分层, 有机相脱溶得浅棕色固体, 用环己烷/异丙醇($V:V=2:1$)重结晶得白色固体 12.6 g, 纯度 99.5% (HPLC), 收率为 80.4%. m.p. 167~169 °C (lit.^[16] 165~167 °C); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.46 (dd, $J=4.8$, 1.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (dd, $J=7.5$, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 (dd, $J=7.5$, 4.8 Hz, 1H); LC-MS (ESI) m/z : 157 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物 **2b**~**2d** 的合成与 **2a** 相同.

2-苯氧基烟酰胺(**2b**): 浅棕色固体, 收率 89.0%. m.p. 163~165 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.18 (dd, $J=10.4$, 3.1 Hz, 1H), 7.79 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.27~7.15 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z : 215 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(4-甲氧基)烟酰胺(**2c**): 浅棕色固体, 收率 85.5%. m.p. 153~154 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.21~8.12 (m, 2H), 7.77 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.24~7.17 (m, 3H), 7.11~7.01 (m, 2H), 2.33 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z : 229 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(4-甲氧基苯氧基)烟酰胺(**2d**): 白色固体, 收率 79.7%. m.p. 182~184 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.18~8.14 (m, 2H), 7.78 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J=7.0$, 5.3 Hz, 1H), 7.15~7.10 (m, 2H), 7.00~6.95 (m, 2H), 3.77 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z : 245 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

3.2.3 中间体 3 的合成

参考文献[17]的方法合成中间体 **3**, 具体操作以 2-氯烟酰异氰酸酯(**3a**)合成为例: 向 100 mL 三口瓶中加入 2-氯烟酰胺(**2a**) 3.12 g (20 mmol)和 1, 2-二氯乙烷 30 mL, 室温下缓慢滴加草酰氯 4.48 g (40 mmol), 1 h 滴毕, 保持室温反应 2 h 后升温至回流, 气相 (GC) 跟踪反应, 完毕后减压脱溶得 3.15 g 棕色油状物, 纯度 92.0% (GC), 产率 80.0%. 异氰酸酯性质较为活泼, 故不经提纯直接

进行下一步反应.

以相同的方法合成化合物 **3b**~**3d**, 2-苯氧基烟酰异氰酸酯(**3b**): 棕色液体; 产率 83.3%; 2-(4-甲氧基)烟酰异氰酸酯(**3c**): 棕色液体; 产率 82.7%; 2-(4-甲氧基苯氧基)烟酰胺(**3d**): 棕色液体; 产率 84.5%.

3.2.3 目标化合物 5 的合成

参考文献[18]的方法合成目标化合物, 向 100 mL 三口瓶中加入 5-取代-2-氨基-*N*,3-二甲苯基甲酰胺(**4a**~**4c**) (5 mmol) 和 1, 2-二氯乙烷 30 mL, 20~30 °C 条件下缓慢滴加 20 mL 异氰酸酯(**3a**~**3d**) (5 mmol) 1,2-二氯乙烷溶液, 滴毕, 保温反应至完全, 过滤, 滤饼用水(20 mL $\times$ 2)洗涤两次, 用环己烷/异丙醇($V:V=1:4$)重结晶得到目标化合物 **5a**~**5l**.

1-(2-甲氧基甲酰基-6-甲基)-3-(2-氯烟酰基)脲(**5a**): 白色固体, 收率 82%. m.p. 242~243 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.23 (s, 1H), 10.24 (brs, 1H), 8.54 (dd, $J=4.8$, 1.8 Hz, 1H), 8.36 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J=7.5$, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=7.6$, 4.8 Hz, 1H), 7.38 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=7.6$, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 2.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 167.81, 166.69, 150.99, 150.29, 146.04, 138.19, 135.42, 133.15, 132.74, 131.71, 131.49, 125.97, 125.30, 122.99, 26.00, 18.30; IR (KBr) ν : 3268, 3110, 2935, 1718, 1631, 1518, 1400, 1195, 1142, 1065, 917, 740, 690 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 347.0911, found 347.0917.

1-(4-氯-2-甲氧基甲酰基-6-甲基)-3-(2-氯烟酰基)脲(**5b**): 白色固体, 收率 82%. m.p. 264~266 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.29 (s, 1H), 10.20 (brs, 1H), 8.54 (dd, $J=4.8$, 1.7 Hz, 1H), 8.48 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=7.5$, 4.9 Hz, 1H), 7.50 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 2.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 166.39, 166.01, 150.68, 149.93, 145.67, 137.85, 137.68, 134.31, 131.52, 131.01, 130.92, 129.73, 124.70, 122.62, 25.66, 17.76; IR (KBr) ν : 3354, 3274, 3158, 2940, 1703, 1659, 1587, 1479, 1405, 1250, 1148, 1074, 929, 878, 758, 665 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 381.0521, found 381.0517.

1-(4-溴-2-甲氧基甲酰基-6-甲基)-3-(2-氯烟酰基)脲(**5c**): 白色固体, 收率 77%. m.p. 245~247 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.29 (s, 1H), 10.21 (brs, 1H), 8.54 (dd, $J=4.8$, 1.8 Hz, 1H), 8.48 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J=7.5$, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=7.6$, 4.8 Hz, 1H), 7.50 (d, $J=2.3$ Hz, 1H),

2.74 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 166.77, 166.29, 151.07, 150.24, 146.06, 138.32, 138.25, 134.90, 134.25, 132.36, 131.38, 127.94, 123.01, 118.43, 26.06, 18.06; IR (KBr) ν : 3361, 3237, 3154, 2938, 1701, 1658, 1580, 1478, 1403, 1284, 1250, 1147, 1073, 924, 875, 759, 658 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrClN}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425.0016, found 425.0012.

1-(2-甲氨甲酰基-6-甲基)-3-(2-苯氧基烟酰基)脲(**5d**): 白色固体, 收率 83%. m.p. 211~212 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.81 (s, 1H), 10.49 (brs, 1H), 8.34 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J=4.9$, 2.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=7.5$, 1.9 Hz, 1H), 7.45 (td, $J=7.5$, 2.0 Hz, 2H), 7.37 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=7.5$, 1.3 Hz, 1H), 7.30~7.20 (m, 5H), 2.71 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 167.79, 166.19, 159.28, 153.04, 150.42, 149.93, 140.14, 135.38, 132.99, 132.85, 131.96, 129.48, 125.87, 125.33, 124.99, 121.86, 118.89, 118.52, 25.97, 18.36; IR (KBr) ν : 3371, 3338, 3225, 3063, 2931, 1710, 1638, 1590, 1486, 1420, 1295, 1241, 924, 762, 653 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.1563, found 405.1565.

1-(4-氯-2-甲氨甲酰基-6-甲基)-3-(2-苯氧基烟酰基)脲(**5e**): 白色固体, 收率 77%. m.p. 240~241 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.88 (s, 1H), 10.44 (brs, 1H), 8.47 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J=4.8$, 1.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=7.5$, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.29~7.21 (m, 4H), 2.71 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 166.35, 159.27, 153.04, 150.43, 149.97, 140.13, 137.99, 134.50, 131.99, 131.32, 129.98, 129.54, 129.48, 125.07, 124.99, 121.84, 118.88, 11.46, 25.98, 18.16; IR (KBr) ν : 3378, 3302, 3076, 2946, 1722, 1653, 1587, 1547, 1485, 1421, 1300, 1241, 1063, 921, 878, 762, 693, 646 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 439.1173, found 439.1174.

1-(4-溴-2-甲氨甲酰基-6-甲基)-3-(2-苯氧基烟酰基)脲(**5f**): 白色固体, 收率 74%. m.p. 261~262 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.88 (s, 1H), 10.44 (brs, 1H), 8.47 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J=4.9$, 1.9 Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=7.5$, 1.9 Hz, 1H), 7.63 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.48~7.40 (m, 2H), 7.31~7.21 (m, 4H), 2.70 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 2.23 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 166.31, 166.25, 159.28, 153.04, 150.36, 149.98, 140.14, 138.27, 134.73, 134.25, 132.45, 129.49, 127.93, 125.00, 121.84, 118.89, 118.45,

118.30, 26.00, 18.08; IR (KBr) ν : 3378, 3303, 3078, 2946, 1721, 1647, 1583, 1546, 1487, 1422, 1296, 1234, 1203, 1096, 1024, 922, 881, 768, 728, 695, 643 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483.0668, found 483.0666.

1-(4-溴-2-甲氨甲酰基-6-甲基)-3-[2-(4-甲氧基烟酰基)脲(**5g**): 白色固体, 收率 84%. m.p. 230~231 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.77 (s, 1H), 10.49 (brs, 1H), 8.34 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J=4.9$, 1.9 Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=7.5$, 1.9 Hz, 1H), 7.37 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=7.6$, 1.1 Hz, 1H), 7.28~7.22 (m, 4H), 7.13 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.71 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 167.81, 166.20, 159.50, 150.75, 150.44, 149.97, 140.14, 135.40, 134.15, 132.99, 132.86, 131.98, 129.85, 125.89, 125.34, 121.67, 118.76, 118.31, 25.99, 20.38, 18.37; IR (KBr) ν : 3377, 3300, 3080, 2940, 1720, 1646, 1550, 1487, 1422, 1298, 1239, 845, 757, 692, 639 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.1719, found 419.1721.

1-(4-溴-2-甲氨甲酰基-6-甲基)-3-[2-(4-甲氧基烟酰基)脲(**5h**): 白色固体, 收率 84%. m.p. 230~231 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.84 (s, 1H), 10.45 (brs, 1H), 8.47 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J=4.8$, 1.9 Hz, 1H), 8.17 (dd, $J=7.5$, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.30~7.20 (m, 3H), 7.13 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.71 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 166.34, 166.29, 159.47, 150.73, 150.42, 149.98, 140.10, 137.99, 134.49, 134.13, 131.99, 131.32, 129.97, 129.82, 125.07, 121.64, 118.72, 118.24, 25.99, 20.37, 18.16; IR (KBr) ν : 3369, 3307, 3080, 2941, 1720, 1650, 1586, 1545, 1481, 1421, 1302, 1199, 876, 765, 671, 629 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453.1330, found 453.1332.

1-(4-溴-2-甲氨甲酰基-6-甲基)-3-[2-(4-甲氧基烟酰基)脲(**5i**): 白色固体, 收率 71%. m.p. 234~236 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.84 (s, 1H), 10.45 (brs, 1H), 8.47 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J=4.9$, 1.9 Hz, 1H), 8.17 (dd, $J=7.5$, 1.9 Hz, 1H), 7.63 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.31~7.19 (m, 3H), 7.13 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.70 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 166.29, 166.23, 159.47, 150.73, 150.34, 149.98, 140.10, 138.25, 134.71, 134.24, 134.12, 132.45, 129.83, 127.92, 121.64, 118.72, 118.28, 118.24, 25.99, 20.37, 18.08; IR (KBr) ν : 3368, 3310, 3078, 2942, 1720, 1648, 1584, 1545, 1479, 1420,

1304, 1240, 1199, 854, 764, 665 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497.0824, found 497.0828.

1-(4-溴-2-甲氧基-6-甲氧基)-3-[2-(4-甲氧基苯氧基)烟酰基]脲(**5j**): 白色固体, 收率 81%. m.p. 224~225 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.69 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.70 (dd, $J=7.6, 1.7$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J=4.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.26~7.17 (m, 2H), 7.14 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.22 (brs, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.96 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 167.82, 166.22, 159.74, 156.49, 150.44, 149.99, 146.20, 140.17, 135.41, 132.93, 132.89, 132.00, 125.90, 125.36, 122.97, 118.64, 118.07, 114.49, 55.42, 26.01, 18.40; IR (KBr) ν : 3381, 3317, 3204, 3075, 2956, 1712, 1638, 1484, 1296, 1227, 848, 763, 638 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435.1668, found 435.1672.

1-(4-溴-2-甲氧基-6-甲氧基)-3-[2-(4-甲氧基苯氧基)烟酰基]脲(**5k**): 白色固体, 收率 81%. m.p. 235~237 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.82 (s, 1H), 10.46 (brs, 1H), 8.47 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J=4.9, 1.9$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J=7.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=7.5, 4.9$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.02~6.95 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.71 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 166.37, 166.32, 159.72, 156.48, 150.44, 150.02, 146.18, 140.15, 138.01, 134.49, 132.02, 131.35, 130.00, 125.10, 122.94, 118.61, 118.00, 114.48, 55.41, 26.02, 18.19; IR (KBr) ν : 3368, 3340, 3243, 3077, 2944, 1712, 1635, 1578, 1480, 1423, 1303, 1233, 1026, 855, 767, 671 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 469.1279, found 469.1271.

1-(4-溴-2-甲氧基-6-甲氧基)-3-[2-(4-甲氧基苯氧基)烟酰基]脲(**5l**): 白色固体, 收率 81%. m.p. 230~233 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.82 (s, 1H), 10.46 (brs, 1H), 8.47 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J=4.9, 1.9$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J=7.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=7.5, 4.9$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.03~6.96 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.71 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 2.23 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 166.32, 166.26, 159.72, 156.48, 150.37, 150.02, 146.19, 140.15, 138.28, 134.72, 134.27, 132.47, 127.95, 126.00, 122.94, 118.62, 118.31, 114.48,

55.42, 26.02, 18.10; IR (KBr) ν : 3381, 3317, 3204, 2956, 1712, 1638, 1484, 1296, 1227, 1027, 848, 763, 703, 638 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 513.0774, found 513.0775.

致谢 感谢浙江化工研究院为本文提供生物活性测试数据.

References

- [1] Wang, S.; Allan R.-D.; Skerritt, J.-H.; Kennedy, I.-R. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 3330.
- [2] Cohen, E. *Annu. Rev. Entomol.* **1987**, *2*(3), 71.
- [3] Barbakadze, N.; Enders, S.; Gorb, S.; Arzt, E. *J. Exp. Biol.* **2006**, *209*(4), 722.
- [4] Andersen, S.-O. *Annu. Rev. Entomol.* **1979**, *24*, 29.
- [5] Blair, A.-M.; Martin, T.-D. *Pestic. Sci.* **1988**, *22*(3), 195.
- [6] Yu, H.-B. *Ph.D. Dissertation*, Nankai University, Tianjin, **2009** (in Chinese).
(于海波, 学位论文, 南开大学, 天津, **2009**.)
- [7] Lahm, G.-P.; Stevenson, T.-M.; Selby, T.-P.; Freudenberger, J.-H.; Cordova, D.; Flexner, L.; Bellin, C.-A.; Dubas, C.-M.; Smith, B.-K.; Hughes, K.-A.; Hollingshaus, J.-G.; Clark, C.-E.; Benner, E.-A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6274.
- [8] Lahm, G.-P.; Stevenson, T.-M. *WO 03015519*, **2003** [*Chem. Abstr.* **2003**, *138*, 200332].
- [9] Zhang, Y.-B. *World Pestic.* **2011**, *Z1*, 43 (in Chinese).
(张一宾, 中国农药, **2011**, *Z1*, 43.)
- [10] Hu, X.-X. *Fine Spec. Chem.* **2013**, *21*(6), 1 (in Chinese).
(胡笑彤, 精细与专用化学品, **2013**, *21*(6), 1.)
- [11] Wang, X.-L. *Ph.D. Dissertation*, Nanjing Agricultural University, Nanjing, **2012** (in Chinese).
(王兴亮, 学位论文, 南京农业大学农学院, 南京, **2012**.)
- [12] Hu, Z.-D.; Chen, H.-Y.; Li, Z.-Y.; Zhang, D.-Y.; Yin, F.; Lin, Q.-S.; Bao H.-L.; Zhou X.-M.; Feng, X. *Guangdong Agric. Sci.* **2012**, *(1)*, 79 (in Chinese).
(胡珍娣, 陈焕瑜, 李振宇, 张德雍, 尹飞, 林庆胜, 包华理, 周小毛, 冯夏, 广东农业科学, **2012**, *(1)*, 79.)
- [13] Liu, J.-H.; Du, X.-H. *Agrochemicals* **2013**, *52*(11), 793 (in Chinese).
(刘建华, 杜晓华, 农药, **2013**, *52*(11), 793.)
- [14] Chen, N.-G.; Liu, X.-Y.; Ren, Z.-P. *West China J. Pharm. Sci.* **2008**, *23*(2), 166 (in Chinese).
(陈年根, 刘新泳, 任兆平, 华西医药杂志, **2008**, *23*(2), 166.)
- [15] Ran, Z. J.; Fu, B.; Xiao, Y.-M.; Qin, Z.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*(10), 1539 (in Chinese).
(冉兆晋, 付滨, 肖玉梅, 覃兆海, 有机化学, **2010**, *30*(10), 1539.)
- [16] Liu, Y.-S.; Li, H.; Zhao, Q.-Q.; Wang, Q.-M.; Huang, R.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*(9), 1232 (in Chinese).
(刘玉秀, 李姮, 赵奇奇, 汪清民, 黄润秋, 有机化学, **2006**, *26*(9), 1232.)
- [17] Lee, J.-G.; Woo, J.-W.; Kim, S.-H.; Shin, Y.-W.; Whang, K.-H. *WO 9533711*, **1995** [*Chem. Abstr.* **1995**, *124*, 232068].
- [18] Kim, J.-H.; Shin, Y.-W.; Heo, J.-N.; Kim, E.-D.; Park, J.-S.; Song, H.-S. *WO 9800394*, **1998** [*Chem. Abstr.* **1998**, *128*, 114792].

(Li, L.; Fan, Y.)