不同杂环取代(*E*)- β -Farnesene 类似物的合成及生物活性研究

秦耀果^a 曲焱焱^b 张景朋^a 谭晓庆^a 宋丽芳^b
 李文浩^a 宋敦伦^{*,b} 杨新玲^{*,a}

(^a 中国农业大学理学院应用化学系 北京 100193)

(^b 中国农业大学农学与生物技术学院昆虫学系 北京 100193)

摘要 为了寻求新型蚜虫控制剂,以蚜虫报警信息素(*E*)- β -farnesene (EBF)为先导,引入不同类型的杂环取代 EBF 结构中不稳定的共轭双键,设计合成了一系列不同杂环取代的 EBF 类似物。所有化合物结构均通过 ¹H NMR、¹³C NMR、IR 及 HRMS 确证。对化合物进行了生物活性测试及初步构效关系分析。结果表明,所有化合物均对桃蚜和大豆蚜表现出一定的生物活性,部分化合物的杀虫活性优于先导 EBF,酯基的引入则对驱避活性有利。

关键词 EBF 类似物; 杂环; 杀虫活性; 驱避活性; 构效关系

Synthesis and Biological Activity of Different Heterocyclic Substituted (*E*)- β -Farnesene Analogues

Qin, Yaoguo^a Qu, Yanyan^b Zhang, Jingpeng^a Tan, Xiaoqing^a Song, Lifang^b
 Li, Wenhao^a Song, Dunlun^{*,b} Yang, Xinling^{*,a}

(^a Department of Applied Chemistry, College of Science, China Agricultural University, Beijing 100193)

(^b Department of Entomology, College of Agriculture and Biotechnology, China Agricultural University, Beijing 100193)

Abstract In order to discover novel aphid control agent, aphid alarm pheromone (*E*)- β -farnesene (EBF) was chosen as lead compound and a series of substituted EBF analogues were designed by replacing unstable conjugated double bond of EBF with different kinds of heterocyclic rings. All the compounds were synthesized and their structures were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR, IR spectra and HRMS analysis. Biological test showed that all the compounds displayed insecticidal or repellency activity to *Myzus persicae* (Sulzer) or *Aphis glycines* (Matsumura). Some of them exhibited higher insecticidal activity than EBF. Introducing ester group was favorable to repellent activity.

Keywords EBF analogues; heterocyclic rings; insecticidal activity; repellency activity; structure-activity relationship

蚜虫是一种微小的软体昆虫,在植物的生长季节,蚜虫几乎随处可见,具有一年多世代、突发性繁殖以及易产生抗药性等特点^[1]。蚜虫吸食植物汁液、分泌蜜露并且传播病毒,是一类危害严重的农业害虫。世界上大约有 5000 种蚜虫以农作物为取食对象并造成危害^[2],每年由蚜虫为害带来的损失达到了数百万美元。随着传统杀虫剂抗性及其残留问题的加重,开发新型蚜虫控制剂迫在眉睫^[3]。

当蚜虫受到天敌攻击或外界干扰时,腹管会分泌出油状液滴,这种液滴中含有蚜虫报警信息素(aphid

alarm pheromone),能对蚜虫产生报警作用而使周围的蚜虫迅速逃离现场,停止对作物的危害^[4]。1972 年, Bower^[5]及 Edwards^[6]等首次分离鉴定出蚜虫报警信息素的主要成分为(反)- β -法尼烯[(*E*)- β -farnesene, 简称 EBF] (图 1)。Francis 等^[7]对 23 种蚜虫的报警信息素研究发现,其中 16 种蚜虫报警信息素中仅含有 EBF 一种物质,5 种蚜虫以 EBF 为报警信息素主要成分。Gut 等^[8]研究发现,EBF 的释放影响蚜虫自身生长发育及繁殖。除报警活性外,EBF 还具有广泛的生物活性。EBF 与商品化药剂混用防治蚜虫时,可以起到增效作用^[9,10]。EBF 还能够调节

* E-mail: yangxl@cau.edu.cn, songdl@cau.edu.cn

Received August 1, 2014; revised October 27, 2014; published online November 20, 2014.

Projects supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21132003) and the National Program on Key Basic Research Project (973 Program, No. 2010CB126104).

国家自然科学基金(No. 21132003)、国家重点基础研究发展规划(973 计划, No. 2010CB126104)资助项目。

蚜虫的生长发育,影响后代有翅蚜的比例^[11],减轻蚜虫的体重^[12]. 剂量为 100 ng/蚜虫时,对蚜虫有明显的毒杀作用^[8]. 由于 EBF 分子结构中含有共轭双键,EBF 易挥发、易氧化,不稳定,很难在田间长时间发挥作用. 因此,国内外众多学者对 EBF 结构进行修饰及改造^[3,13~23],期望发现活性与稳定性兼备的 EBF 类似物.

杂环化合物由于具有结构可修饰性及多样的生物活性,逐渐成为新农药发展的主流^[24]. 含杂环的蚜虫控制剂,如吡虫啉、噻虫啉、噻虫嗪、氟啶虫胺胍、啉虫脒等,在防治蚜虫上效果显著,杂环在新型蚜虫控制剂的创制中成为热点. 本课题组前期将具有活性的杂环引入到 EBF 结构中,设计合成了具有一定活性与稳定性的 EBF 类似物^[18~23].

为了进一步探究含不同类型杂环的 EBF 类似物结构与活性的关系,本文以 EBF 为先导,将五元、六元含氮、硫等类型的杂环引入到 EBF 结构中,替代不稳定的共轭双键,设计合成了 10 个含不同杂环的 EBF 类似物,并对目标化合物进行了生物活性测试,希望发现具有良好活性与稳定性的新型蚜虫控制剂. 目标化合物的合成路线见图 2.

图式 1 目标化合物的合成路线

Scheme 1 The synthetic route of target compounds

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成

目标化合物的制备路线见 Scheme 1, 以香叶醇为原料, 经过取代、环化、缩合等反应合成了一系列含杂环的 EBF 类似物. 有意思的是杂环同为噁二嗪目标化合物 **6a** 与 **3a** 的合成与 NaH 的投料量有关, 目标化合物 **6a** 与 **3a** 相比, 结构上含有酯基, 当中间体与 NaH 的投料比约为 1:1 时, 产物为 **6a**; 当中间体与 NaH 的投料比为 1:2 及以下时, 产物为 **3a**. 而其他杂环如 2-硝基亚氨基咪唑烷与中间体 **5** 反应时, 无论其与 NaH 的投料比为多少, 分别采用缚酸剂 K_2CO_3 、三乙胺、吡啶等, 所得产物均不含酯基.

1.2 目标化合物的结构表征

以目标化合物 **6a** 为例, 对其进行图谱解析.

1.2.1 红外光谱

在 **6a** 的红外光谱中, 在 $2924, 2856\text{ cm}^{-1}$ 出现了明显的强而尖的吸收峰, 为 $\text{CH}_3, \text{CH}_2, =\text{C}-\text{H}$ 伸缩振动

吸收峰; 在 1747 cm^{-1} 位置有明显的尖峰, 为 $\text{C}=\text{O}$ 的吸收峰; 在 1666 cm^{-1} 位置有明显的 $\text{C}=\text{N}$ 特征吸收峰; 同时, 在 1583 和 1385 cm^{-1} 区域可以观察到硝基的吸收峰。

1.2.2 核磁共振

在 $^1\text{H NMR}$ 中, 1,3,5 噁二嗪杂环上 C-12 和 C-13 均为亚甲基, 因受到 N、O 原子及酯基的作用而向低场移动, 化学位移 δ 分别在 5.28 和 4.90, 为单峰; C-3 与 C-7 上的氢受到相邻的亚甲基及远程偶合作用均裂分为多重峰, C-3 化学位移 δ 在 5.05~5.09 之间, C-7 化学位移 δ 在 5.32~5.37 之间; C-8 上的氢因受到相邻的 C-7 及酯基的影响化学位移 δ 在 4.74 左右, 裂分为双峰, 偶合常数为 7.32 Hz; C-11 为与氮原子相连的甲基, C-11 为单峰化学位移 δ 为 3.10; C-4 和 C-5 两个亚甲基由于裂分叠加在一起, 为多重峰, 化学位移 δ 在 2.03~2.12 之间; C-1, C-2 和 C-6 均为甲基, 它们的氢处于高场, 化学位移 δ 在 1.68 附近, 为单峰。

1.3 目标化合物的稳定性

将适量目标化合物溶于色谱甲醇中, 放置在空气及自然光照下, 采用液相色谱方法测试样品在 0、48 h 后的含量, 具体实验数据见表 1。由于先导 EBF 分子结构含有共轭双键, 使其在空气中极易被氧化, 一般在室温及阳光照射条件下与空气接触 24 h 降解率为 77%, 与空气接触 45 h 降解率高达 94%^[25]。表 1 中先导 EBF 在室

温及阳光照射条件下, 48 h 已完全降解, 这与文献报道基本一致。EBF 类似物稳定性试验结果表明, 48 h 后, 大部分目标化合物的含量几乎没有变化, 只有 **4d** 和 **6a** 的含量略有降低(分别减少了 7.91%和 5.19%)。但与先导 EBF 的稳定性相比, 本文设计合成的不同杂环取代 EBF 类似物具有很好的稳定性。

1.4 生物活性

以大豆蚜和桃蚜为对象, 分别测试了目标化合物对两种蚜虫的杀蚜和驱避生物活性(结果见表 2)。从表 2 可以看出, 部分目标化合物对大豆蚜及桃蚜表现出较好的活性。从杀虫活性看, 目标化合物表现出较好的杀蚜活性, 其中化合物 **3b**、**3d**、**3e** 在两种浓度下的校正死亡率均高于先导 EBF; 有意思的是, 化合物 **3a**、**3b**、**4a** 和 **4b** 在 $300\text{ }\mu\text{g/mL}$ 浓度下的杀蚜活性低于在 $150\text{ }\mu\text{g/mL}$ 浓度下的杀蚜活性, 这一现象在我们前期的研究中亦有报道^[18,22], 这可能是 EBF 类似物与传统农药神经毒剂等的机理不同, 初步的作用机理研究表明, EBF 及其类似物能与蚜虫嗅觉结合蛋白(OBPs)结合, 从而影响蚜虫的行为^[20,21], 进一步的作用机理研究正在进行中。从驱避活性看, 部分目标化合物对桃蚜有比较明显的驱避活性, 其中化合物 **3b**、**4b**、**4c** 和 **6a** 在 $5\text{ }\mu\text{g}$ 剂量下, 校正驱避率在 50%及以上, 虽然不及先导 EBF 的驱避活性, 但它们的稳定性均高于 EBF, 有进一步研究价值。同时,

表 1 目标化合物及 EBF 的稳定性实验结果
Table 1 Stability data of target compounds and EBF

化合物	含量/%		化合物	含量/%	
	0 h	48 h		0 h	48 h
EBF	92.46	0.00	4a	99.18	99.13
3a	99.53	99.06	4b	99.86	99.84
3b	96.69	96.43	4c	99.83	99.20
3c	99.04	98.59	4d	97.83	89.92
3d	97.56	97.51	6a	97.99	92.80
3e	99.32	99.00			

表 2 目标化合物的驱避及杀蚜活性^a
Table 2 Repellent and insecticidal activity of target compounds

化合物	驱避率/%		蚜虫死亡率 ^a /%			
	大豆蚜 $5\text{ }\mu\text{g}$	桃蚜 $5\text{ }\mu\text{g}$	大豆蚜 $300\text{ }\mu\text{g/mL}$	大豆蚜 $150\text{ }\mu\text{g/mL}$	桃蚜 $300\text{ }\mu\text{g/mL}$	桃蚜 $150\text{ }\mu\text{g/mL}$
3a	3.3 ± 1.7	14.2 ± 1.0	5.1 ± 1.6	24.3 ± 3.5	18.1 ± 1.0	64.3 ± 1.5
3b	nt	52.4 ± 2.4	77.7 ± 1.0	38.0 ± 1.8	36.1 ± 3.1	70.3 ± 2.2
3c	nt	0.2 ± 2.9	24.3 ± 2.2	19.0 ± 2.0	60.6 ± 1.5	35.9 ± 3.0
3d	0.0 ± 0.0	18.6 ± 0.7	96.5 ± 1.7	81.2 ± 2.1	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0
3e	nt	4.5 ± 0.1	69.6 ± 3.1	48.8 ± 2.3	66.7 ± 2.8	34.4 ± 4.1
4a	0.0 ± 0.0	6.2 ± 0.5	6.2 ± 1.3	19.0 ± 0.7	31.7 ± 1.4	22.2 ± 2.0
4b	2.5 ± 1.2	57.6 ± 1.3	9.3 ± 1.8	28.2 ± 1.9	38.0 ± 2.7	62.4 ± 3.1
4c	nt	50.0 ± 3.2	28.2 ± 2.6	12.0 ± 1.4	43.9 ± 3.1	34.8 ± 3.5
4d	nt	49.1 ± 1.5	59.1 ± 2.9	13.7 ± 1.5	73.2 ± 2.5	32.6 ± 0.1
6a	12.1 ± 1.6	55.3 ± 1.6	51.9 ± 4.0	17.3 ± 1.1	58.7 ± 3.6	24.7 ± 2.4
EBF	33.4 ± 2.0	90.3 ± 0.4	65.1 ± 3.5	21.5 ± 1.8	61.3 ± 1.0	44.5 ± 2.9

^a 死亡率=平均数±标准误差(Mean±SE); nt=not test.

对部分目标化合物进行了大豆蚜的驱避活性研究, 但测定结果显示先导 EBF 及目标化合物对大豆蚜显示较弱驱避活性或不显示驱避活性. 对目标化合物的结构与活性关系分析发现, 就杀蚜活性而言, 引入高活性杀虫基团对杀蚜活性有利, 如 **3d** 引入具有良好杀蚜活性的吡虫啉结构, 杀蚜活性最优; 从桃蚜驱避活性来看, 含氧杂环的驱避活性优于含硫杂环的活性, 如 **4b** > **4a**. 酯基的引入有利于驱避活性的提高, 如在杂环同为噁二嗪时, 含酯基化合物 **6a** 的驱避活性明显优于不含酯基的化合物 **3a**, 原因可能是引入酯基后, 化合物疏水性增加, 而且外观由固态变为液态, 更有利于化合物挥发, 从而发挥驱避作用.

2 结论

本文以蚜虫报警信息素活性成分 EBF 为先导, 以香叶醇为原料, 经过取代、环化、缩合等反应引入不同类型的杂环以取代不稳定的共轭双键, 设计、合成了一系列含杂环的 EBF 类似物. 生测结果表明, 系列目标化合物具有一定的杀蚜及驱避蚜虫活性, 其中驱避桃蚜活性较为明显. 尤其是含酯基的目标化合物 **4b** 和 **6a** 对桃蚜的驱避活性分别达到 57.6% 和 55.3%, 虽不及先导 EBF, 但稳定性高于 EBF, 可作为先导化合物进行进一步优化研究.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Cole-Parmer 熔点仪(温度计未校正); Bruker Advance DPX 300 MHz 核磁共振仪(以 TMS 为内标, CDCl₃ 为溶剂); PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR 红外光谱仪(KBr 压片); APEX IV 傅立叶变换高分辨质谱. 所用试剂均为市售分析纯或化学纯试剂, 除特别注明外, 所用溶剂未经无水处理.

3.2 中间体的制备

3.2.1 香叶基氯(**2**)的制备

以香叶醇和三氯化磷为原料, 参照文献[23]方法制备香叶基氯(**2**), 产率 87.5%(文献产率 84.6%).

3.2.2 氯甲酸香叶酯(**5**)的制备

在 100 mL 三口瓶中加入 12.0 g (0.040 mol) 固体光气和 50 mL 二氯甲烷, -5 °C 下缓慢滴加 8.1 g (0.053 mol) 香叶醇, -10 °C 下缓慢滴加 5 mL 三乙胺, 室温反应 8 h 后, 加入 100 mL 二氯甲烷, 水洗三次. 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸馏, 得黄色液体 6.72 g, 产率 76.8%.

同法制得氯甲酸哌啶胺, 产率 73.7%.

3.2.3 1-(2-氯-5-亚甲基-1,3-噻唑)-4-硝基亚胺基-1,3,5-三嗪的制备

以 2-氯-5-甲氨基-1,3-噻唑、硝基胍和甲醛为原料, 参照文献[23]方法制备 1-(2-氯-5-亚甲基-1,3-噻唑)-4-硝基亚胺基-5-甲基-1,3,5-三嗪, 收率 85.3%.

同法制得 3-甲基-4-硝基亚氨基-1,3,5-噁二嗪, 产率 83.1%.

3.3 目标化合物的制备

3.3.1 3-[(*E*)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯基]-4-硝基亚胺基-5-甲基-1,3,5-噁二嗪(**3a**)的制备

在 50 mL 三口瓶中, 加入 2.0 g (0.012 mol) 3-甲基-4-硝基亚胺基-1,3,5-噁二嗪、3.8 g (0.027 mol) 碳酸钾和 20 mL 乙腈, 室温搅拌 30 min, 然后滴加 1.9 g (0.011 mol) 香叶基氯, 升温至回流, 反应 8 h. 减压脱去溶剂, 加入 50 mL 二氯甲烷, 水洗 3 次, 无水 Na₂SO₄ 干燥. 过滤, 减压浓缩, 经柱层析纯化 [*V*(石油醚) : *V*(乙酸乙酯) = 8 : 1] 得白色固体 **3a** 2.52 g, 纯度 99.5%, 收率 77.3%. m.p. 81~82 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5.16~5.18 (m, 1H, =CH), 5.03~5.04 (m, 1H, =CH), 4.86 (s, 2H, Het-CH₂), 4.80 (s, 2H, Het-CH₂), 4.10 (d, *J* = 7.23 Hz, 2H, CH₂), 3.05 (s, 3H, NCH₃), 2.05~2.11 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.68 (s, 6H, CH₃CH₃), 1.60 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 157.44, 143.04, 131.94, 123.44, 116.83, 79.55, 76.54, 45.76, 39.44, 34.40, 26.07, 25.58, 17.62, 16.14; IR (KBr) ν: 3027, 2966, 2926, 2855, 1615, 1526, 1397, 1138 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₄H₂₅N₄O₃ (M+H)⁺: 297.1921, found 297.1917.

同法制得 **3b**~**3e**.

1-[(*E*)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯基]-2-硝基亚胺基-1,3-咪唑烷(**3b**): 白色固体, 纯度 96.7%, 产率 89.9%. m.p. 40~42 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8.07 (brs, 1H, Het-NH), 5.12~5.17 (m, 1H, =CH), 5.03~5.07 (m, 1H, =CH), 3.97 (d, *J* = 7.26 Hz, 2H, CH₂), 3.72~3.78 (m, 2H, Het-CH₂), 3.50~3.57 (m, 2H, Het-CH₂), 2.03~2.11 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.68 (s, 6H, CH₃CH₃), 1.60 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 161.01, 141.97, 131.75, 123.62, 117.04, 44.92, 42.01, 41.39, 39.42, 26.16, 25.60, 17.61, 16.15; IR (KBr) ν: 3352, 2966, 2909, 2732, 3020, 1671, 1562, 1378, 1260 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₃H₂₃N₄O₂ (M+H)⁺: 267.1816, found 267.1811.

1-[(*E*)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯基]-邻苯二甲酰亚胺(**3c**): 白色固体, 纯度 99.0%, 产率 65.3%. m.p. 50~52 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.82~7.85 (m, 2H, Ar-H), 7.68~7.71 (m, 2H, Ar-H), 5.24~5.27 (m, 1H, =CH), 5.02~5.06 (m, 1H, =CH), 4.28 (d, *J* = 7.11 Hz, 2H,

CH₂), 1.96~2.07 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.83 (s, 3H, CH₃), 1.68 (s, 3H, CH₃), 1.60 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 168.02, 140.52, 133.70, 132.31, 131.59, 123.77, 123.04, 117.99, 39.42, 35.75, 26.27, 25.53, 17.57, 16.28; IR (KBr) ν : 3458, 2966, 2914, 2843, 1614, 1471, 1432, 1767, 1716, 1317 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₈H₂₂NO₂ (M+H)⁺: 284.1645, found 284.1643.

1-[(*E*)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯基]-3-(6-氯吡啶-3-基甲基)-*N*-硝基亚咪唑烷-2-基胺(**3d**): 黄色液体, 纯度 97.6%, 产率 48.2%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.31 (d, *J*=2.15 Hz, 1H, Ar-H), 7.70~7.74 (m, 1H, Ar-H), 7.36 (d, *J*=8.24 Hz, 1H, Ar-H), 5.15~5.20 (m, 2H, =CH), 5.01~5.05 (m, 2H, =CH), 4.48 (s, 2H, CH₂), 3.93 (d, *J*=7.34 Hz, 2H, CH₂), 3.63~3.70 (m, 2H, Het-H), 3.50~3.57 (m, 2H, Het-H), 2.03~2.12 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.68 (s, 3H, CH₃), 1.66 (s, 3H, CH₃), 1.59 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 160.81, 151.63, 149.32, 143.44, 139.11, 131.90, 129.22, 124.75, 123.49, 116.01, 47.12, 44.89, 44.31, 39.47, 26.13, 25.62, 17.64, 16.16; IR (KBr) ν : 2967, 2922, 2856, 1670, 1537, 1463, 1369, 1271 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₉H₂₇ClN₅O₂ (M+H)⁺: 392.1848, found 392.1842.

1-(2-氯-5-亚甲基-1,3-噻唑)-3-[(*E*)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯基]-4-硝基亚胺基-5-甲基-1,3,5-三嗪(**3e**): 浅黄色粘稠状液体, 纯度 99.3%, 产率 39.4%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 9.57 (brs, 1H, Het-NH), 7.43 (s, 1H, ArH), 5.14~5.18 (m, 1H, =CH), 5.02~5.04 (m, 1H, =CH), 4.46 (s, 2H, Het-H), 4.26 (s, 2H, Het-H), 4.03~4.05 (m, 4H, CH₂), 2.02~2.11 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.66 (s, 3H, CH₃), 1.65 (s, 3H, CH₃), 1.59 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 155.12, 152.78, 142.13, 140.21, 137.44, 131.98, 123.47, 117.47, 64.13, 59.86, 47.85, 43.98, 39.54, 26.21, 25.64, 17.65, 16.25; IR (KBr) ν : 3280, 2967, 2925, 2856, 1712, 1575, 1557, 1434, 1392, 1243, 782 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₇H₂₆ClN₆O₂S (M+H)⁺: 413.1521, found 413.1521.

3.3.2 (*E*)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯基噻吩-2-羧酸酯(**4a**)的制备

在 50 mL 三口瓶中加入 1.00 g (0.008 mol) 2-噻吩甲酸、4 mL 氯化亚砷和 20 mL 无水甲苯, 回流反应 5 h. 常压蒸馏出去氯化亚砷和甲苯, 冷却到室温. 在另一 50 mL 三口瓶中加入 1.20 g (0.008 mol) 香叶醇、1 mL 吡啶和 20 mL 无水乙腈, 缓慢滴加噻吩甲酰氯, 室温反应 10 h. 加入 100 mL 二氯甲烷, 水洗 2 次, 饱和 Na₂CO₃ 洗 2 次, 无水 Na₂SO₄ 干燥. 减压浓缩, 经柱层析纯化[*V*(石油醚,

油醚): *V*(乙酸乙酯)=8:1], 得浅黄色液体 **4a** 1.65 g, 纯度 99.2%, 收率 79.8%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.79~7.81 (m, 1H, Thiophene-H), 7.53~7.55 (m, 1H, Thiophene-H), 7.07~7.10 (m, 1H, Thiophene-H), 5.41~5.47 (m, 1H, =CH), 5.06~5.12 (m, 1H, =CH), 4.80~4.83 (m, 2H, CH₂), 2.04~2.13 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.76 (s, 3H, CH₃), 1.67 (s, 3H, CH₃), 1.60 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 162.19, 142.45, 134.13, 133.18, 132.08, 131.73, 127.58, 123.71, 118.25, 61.95, 39.49, 26.25, 25.59, 17.63, 16.49; IR (KBr) ν : 3104, 2967, 2923, 2856, 1710 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₅H₂₁O₂S (M+H)⁺: 265.1257, found 265.1262.

同法制得 **4b**~**4c**.

(*E*)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯基呋喃-2-羧酸酯(**4b**): 浅黄色液体, 纯度 99.9%, 收率 83.7%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.56~7.57 (m, 1H, Furan-H), 7.17~7.19 (m, 1H, Furan-H), 6.49~6.51 (m, 1H, Furan-H), 5.42~5.47 (m, 1H, =CH), 5.06~5.11 (m, 1H, =CH), 4.83 (d, *J*=7.15 Hz, 2H, CH₂), 2.04~2.15 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.76 (s, 3H, CH₃), 1.67 (s, 3H, CH₃), 1.60 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 158.66, 146.04, 144.88, 142.72, 131.71, 123.66, 117.99, 117.63, 111.67, 61.69, 39.48, 26.20, 25.54, 17.57, 16.44; IR (KBr) ν : 2968, 2917, 2855, 1755, 1255, 1067 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₅H₂₁O₃ (M+H)⁺: 249.1485, found 249.1479.

(*E*)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯基吡嗪-2-羧酸酯(**4c**): 浅黄色液体, 纯度 99.8%, 收率 73.0%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 9.33 (d, *J*=1.44 Hz, 1H, Het-H), 8.73~8.77 (m, 2H, Het-H), 5.49~5.52 (m, 1H, =CH), 5.08~5.10 (m, 1H, =CH), 4.98 (d, *J*=7.23 Hz, 2H, CH₂), 2.10~2.14 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.79 (s, 3H, CH₃), 1.67 (s, 3H, CH₃), 1.60 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 163.76, 147.40, 146.13, 144.24, 143.59, 143.34, 131.65, 123.53, 117.49, 62.96, 39.42, 26.09, 25.48, 17.51, 16.45; IR (KBr) ν : 2967, 2929, 2857, 1745, 1722 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₅H₂₁N₂O₂ (M+H)⁺: 261.1598, found 261.1593.

3.3.3 (*E*)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯基哌啶-1-羧酸酯(**4d**)的制备

在 100 mL 三口瓶中加入 1.5 g (0.010 mol) 香叶醇、30 mL *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)和 1 mL 吡啶, 搅拌, 溶解. 冰浴冷却至 -10 °C, 慢慢滴加 1.6 g (0.011 mol) 氯甲酸哌啶胺, 维持温度在 0 °C 以下. 滴加完毕后室温反应 4 h. 二氯甲烷提取(30 mL×3), 再水洗(50 mL×3), 无水 Na₂SO₄, 过滤, 浓缩, 柱层析分离[*V*(石油醚, 60~

90 °C): $V(\text{乙酸乙酯})=20:1$, 得淡黄色油状液体 0.96 g, 纯度 97.8%, 收率 36.9%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5.33~5.35 (m, 1H, =CH), 5.08~5.09 (m, 1H, =CH), 4.59 (d, $J=6.84$ Hz, 2H, CH_2), 3.41 (t, $J=5.61$ Hz, 4H, Het-H), 2.02~2.11 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.70 (s, 3H, CH_3), 1.68 (s, 3H, CH_3), 152~1.60 (m, 9H, CH_3 , Het-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 155.67, 140.94, 131.63, 123.83, 119.86, 119.39, 62.08, 44.73, 39.49, 26.30, 25.63, 24.37, 17.62, 16.41; IR (KBr) ν : 2935, 2856, 1698, 1434, 1264 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 266.2115, found 266.2113.

3.3.4 [(E)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯基]-5-甲基-4-硝基亚氨基-1,3,5-噁二嗪-3-羧酸酯(6a)的制备

在 50 mL 三口烧瓶中加入 1.3 g (0.008 mol) 3-甲基-4-硝基亚氨基-1,3,5-噁二嗪和 15 mL N,N -二甲基甲酰胺(DMF), 搅拌, 溶解. 分批加入 0.24 g (0.006 mol) NaH (60%), 搅拌至 H_2 完全释放. 冰浴冷却至 -10 °C, 慢慢滴加 1.3 g (0.006 mol) 氯甲酸香叶酯, 维持温度在 0 °C 以下. 滴加完毕后, 室温反应 4 h. 二氯甲烷提取(30 mL $\times$ 3), 再水洗(50 mL $\times$ 3), 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离($V(\text{石油醚}, 60\sim 90$ °C): $V(\text{乙酸乙酯})=1:1$), 得淡黄色油状液体 0.73 g, 纯度 98.0%, 产率 35.6%; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5.32~5.37 (m, 1H, =CH), 5.28 (s, 2H, Het- CH_2), 5.05~5.09 (m, 1H, =CH), 4.90 (s, 2H, Het- CH_2), 4.74 (d, $J=7.32$ Hz, 2H, CH_2), 3.10 (s, 3H, Het- CH_3), 2.03~2.12 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.71 (s, 3H, CH_3), 1.68 (s, 3H, CH_3), 1.60 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 154.55, 150.73, 144.16, 131.78, 123.66, 116.73, 71.13, 65.33, 48.76, 39.52, 26.17, 25.60, 20.12, 17.64, 16.46; IR (KBr) ν : 2967, 2924, 2856, 1747, 1666, 1583, 1350, 1099 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 341.1820, found 341.1816.

3.4 目标化合物稳定性测定

将适量目标化合物溶于色谱甲醇中, 置于空气及自然光下, 采用液相色谱方法分析测试样品在 0、48 h 时的含量. 实验条件: 安捷伦 1200 高效液相色谱仪, C18 反相色谱柱(150 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm), 柱温为 25 °C, 流动相为 $V(\text{色谱甲醇}):V(\text{水})=70:30$, 流速为 0.7 mL/min, 检测波长为 254 nm, 进样量为 5 μL . 含量计算方法采用液谱面积归一法. 具体实验数据见表 1.

3.5 目标化合物生物活性测定

3.5.1 目标化合物的杀虫活性测定

目标化合物杀蚜虫活性测定所用供试昆虫为大豆蚜(*Aphis glycines*)及桃蚜(*Myzus persicae*), 采用浸叶

法^[26]对供试昆虫进行初筛, 测定浓度标准参考文献[3]及《农药生物活性测定标准操作规范(SOP)》, 48 h 后观察记录蚜虫的死亡情况.

校正死亡率(%)=(样品死亡率-空白对照死亡率)/(1-空白对照死亡率) $\times$ 100%

空白对照死亡率小于 5%可不必校正, 大于 20%为无效试验.

3.5.2 目标化合物的驱避活性测定

目标化合物驱避活性测定所用供试昆虫为大豆蚜(*Aphis glycines*)及桃蚜(*Myzus persicae*).

测定方法及测定浓度参照文献[23]进行, 以桃蚜为例阐述试验方法. 由释放口释放 20 头以上桃蚜无翅成蚜, 每臂经抽气泵以 0.2 L/min 通入经活性炭及蒸馏水的潮湿空气. 导入的潮湿空气先经过 5 μg 样品味源物(吸附于 1 cm^2 滤纸片上的 2.5 μL 样品, 5 min 自然烘干溶剂, 得 5 μg 样品), 另一臂作为对照臂, 导入的潮湿空气先经过溶剂(吸附于 1 cm^2 滤纸片上的 2.5 μL 正己烷, 5 min 自然烘干溶剂). 记录导入样品 15 min 时蚜虫在各臂的数目. 每重复一次均用无水乙醇清洗嗅觉仪及皮管、更换滤纸片、且对调两臂使用, 每个样品实验重复三次. 以越过嗅觉仪中心 2 cm 为准计入处理组或对照组, 未越过的蚜虫记为未反应组.

驱避率(%)=(对照组虫数-处理组虫数)/(对照组虫数+处理组虫数) $\times$ 100%

辅助材料(Supporting Information) 目标物的 $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$, IR 及 HRMS 的谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Liu, J.-Y. M. S. Thesis, Capital Normal University, Beijing, 2008 (in Chinese). (刘金艳, 硕士论文, 首都师范大学, 北京, 2008.)
- [2] Bushraa S.; Tariqa, M. *Arch. Phytopathol. Plant Prot.* **2014**, *47*, 1563.
- [3] Sun, L.; Ling Y.; Wang, C.; Sun, Y.-F.; Rui, C.-H.; Yang, X.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 2061 (in Chinese). (孙亮, 凌云, 王灿, 孙玉凤, 芮昌辉, 杨新玲, 有机化学, **2011**, *31*, 2061.)
- [4] Kislow, C. J.; Edwards, L. *Nature* **1972**, *235*, 108.
- [5] Bower, W. *Science* **1972**, *177*, 1121.
- [6] Edwards, L.; Siddall, J.; Dunham, L. *Nature* **1973**, *241*, 126.
- [7] Francis, F.; Vandermoten, S.; Verheggen, F.; Lognay, G.; Haubruge, E. *J. Appl. Entomol.* **2005**, *129*, 6.
- [8] Van, O. A. M.; Gut, J.; Harrewifn, P. *Acta Phytopathol. Entomol. Hung.* **1990**, *25*, 331.
- [9] Zhang, Z.-N.; Fang, Y.-L.; Tu, M.-H. *CN 1227054*, **1999** [*Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 54878].
- [10] Zhang, Z.-N.; Liu, X.; Mei, X. Q.; Meng, X. Y.; Pan, Y. C.; Zhao, J. X.; Li, W. X. *Sinozoologia* **1993**, *10*, 1 (in Chinese).

- (张钟宁, 刘珣, 梅雪琴, 孟晓云, 潘永成, 赵金霞, 李文秀, 动物学集刊, **1993**, 10, 1.)
- [11] Kunnert, G.; Trautsch, J.; Weisser, W. W. *Eur. J. Entomol.* **2007**, 104, 47.
- [12] Su, J.-W.; Zhu, S.-R.; Zhang, Z.-N. *J. Econ. Entomol.* **2006**, 99, 1636.
- [13] Dawson, G. W.; Gibson, R. W.; Griffiths, D. C.; Pickett, J. A.; Rice, A. D.; Woodcock, C. M. *J. Chem. Ecol.* **1982**, 8, 1377.
- [14] Dawson, G. W.; Giffiths, D. C.; Pickett, J. A.; Plumb, R. T.; Woodcock, C. M.; Zhang, Z.-N. *Pestic. Sci.* **1988**, 22, 17.
- [15] Li, Z.-M.; Wang, T.-S.; Me, E.-Y.; Chen, X.-R.; Zhu, L.-H.; Wang, S.-H. *Acta Chim. Sinica* **1987**, 45, 1124 (in Chinese).
(李正名, 王天生, 么恩云, 陈学仁, 朱兰蕙, 王素华, 化学学报, **1987**, 45, 1124.)
- [16] Zhang, Z.-N.; Liu, X.; Pickett, J. A. *Acta Entomol. Sinica* **1988**, 31, 435 (in Chinese).
(张钟宁, 刘珣, Pickett, J. A., 昆虫学报, **1988**, 31, 435.)
- [17] Bowers, W. S.; Nishino, C.; Montgomery, M. E.; Nault, L. R. *Insect Physiol.* **1977**, 23, 697.
- [18] Yang, X.-L.; Huang, W.-Y.; Ling, Y.; Kan, W.; Fang, Y.-L.; Zhang, Z.-N. *Chem. J. Chin. Univ.* **2004**, 25, 1657 (in Chinese).
(杨新玲, 黄文耀, 凌云, 阚伟, 方宇凌, 张钟宁, 高等学校化学学报, **2004**, 25, 1657.)
- [19] Sun, Y.-F.; Li, Y.-Q.; Ling, Y.; Yu, H.-L.; Yang, S.-X.; Yang, X.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 1425 (in Chinese).
(孙玉凤, 李永强, 凌云, 宇红莲, 杨绍祥, 杨新玲, 有机化学, **2011**, 31, 1425.)
- [20] Sun, Y. F.; De Biasio, F.; Qiao, H. L.; Immacolata Iovinella; Yang, S. X.; Ling, Y.; Riviello, L.; Battaglia, D.; Falabella, P.; Yang, X. L.; Pelosi, P. *Plos One.* **2012**, 7, e32759.
- [21] Sun, Y.-F.; Qiao, H.-L.; Ling, Y.; Yang, S.-X.; Rui, C.-H.; Pelosi, P.; Yang, X. L. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, 59, 2456.
- [22] Kang, T.-N.; Ling, Y.; Rui, C.-H.; Yang, X.-L.; Fan, X.-L.; Chen, F.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 617 (in Chinese).
(康铁牛, 凌云, 芮昌辉, 杨新玲, 范贤林, 陈馥衡, 有机化学, **2008**, 28, 617.)
- [23] Sun, L. *Ph. D. Dissertation*, China Agricultural University, Beijing, **2013** (in Chinese).
(孙亮, 博士论文, 中国农业大学, 北京, **2013**.)
- [24] Sun, C.-W.; Wang, H.-F.; Zhu, J.; Yang, D.-R.; Jin, J.; Xing, J.-H. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, 48, 829.
- [25] Griffiths, D. C.; Pickett, J. A. *Entomol. Exp. Appl.* **1980**, 27, 199.
- [26] Lu, Y.-R.; Lv, M.; Zhang, C.-M.; Liu, J.-F.; Ji, C.-M.; Zhu, J.-L.; Liu, H.-A.; Su, J.-K. *J. Anhui Agric. Sci.* **2013**, 41, 7818 (in Chinese).
(陆玉荣, 吕敏, 张春梅, 刘建凤, 吉春明, 朱锦磊, 刘怀阿, 苏建坤, 安徽农业科学, **2013**, 41, 7818.)

(Li, L.; Lu, Z.)