新型含氮杂环结构的 1,1-二氯丙烯类化合物的合成及其生物活性

戴红^a 葛书山^a 戴宝江^b 李钰^a
施磊^{*,a} 李阳^a 方源^a 石玉军^{*,a}

(^a 南通大学化学化工学院 南通 226019)

(^b 南通职业大学化学与生物工程学院 南通 226007)

摘要 为了从 1,1-二氯丙烯类化合物中寻找新的活性物质, 本文采用活性基团拼接方法, 制备了一系列未见文献报道的新型含氮杂环结构的 1,1-二氯丙烯衍生物. 通过 ¹H NMR, ¹³C NMR 和元素分析等手段对目标化合物的结构进行了验证. 初步的生物活性测试结果显示, 在测试浓度为 500 μg/mL 时大多数目标化合物表现出良好的杀杀虫活性, 其中化合物 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 6i, 6l, 6m 和 6o 对粘虫的杀死率均为 100%. 此外, 部分目标物还表现出一定的杀蚜虫活性.

关键词 含氮杂环; 1,1-二氯丙烯; 合成; 生物活性

Synthesis and Biological Activity of Novel 1,1-Dichloropropene Derivatives Containing N-Heterocycles

Dai, Hong^a Ge, Shushan^a Dai, Baojiang^b Li, Yu^a Shi, Lei^{*,a}
Li, Yang^a Fang, Yuan^a Shi, Yujun^{*,a}

(^a College of Chemistry and Chemical Engineering, Nantong University, Nantong 226019)

(^b School of Chemical and Biological Engineering, Nantong Vocational University, Nantong 226007)

Abstract In search of novel 1,1-dichloropropene compounds with potent bioactivities, a series of novel 1,1-dichloropropene derivatives containing N-heterocycles were synthesized by the strategy of active substructure combination. The structures of the target compounds were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR and elemental analysis. Preliminary bioassay indicated that most of the title compounds showed good larvicidal activity against *Oriental armyworm* at the concentration of 500 μg/mL. For example, the inhibition rates against *Oriental armyworm* of compounds 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 6i, 6l, 6m and 6o were all 100%. Besides, some target compounds displayed certain insecticidal activity against *Aphis craccivora* at the concentration of 500 μg/mL.

Keywords N-heterocycle; 1,1-dichloropropene; synthesis; bioactivity

目前, 1,1-二氯丙烯类衍生物是由日本 Sumitomo 化学公司于 1996 年首先提出的一类作用机制新颖的杀虫剂, 其中已经商品化的品种有啉虫丙醚(Pyridalyl), 该化合物对棉花、蔬菜和果树上的各种鳞翅目害虫具有较高的生物活性与选择性, 尤其对小菜蛾和烟芽夜蛾表现出显著的防治效果, 并且与现有杀虫剂无交互抗性, 对哺乳动物安全^[1-4]. 鉴于该杀虫剂具有优良的特性, 农药工作者纷纷以啉虫丙醚为先导, 研制与开发出了众多具有良好生物活性的 1,1-二氯丙烯类化合物^[5-8]. 2013

年 Li 等^[9]将吡啶环引入 1,1-二氯丙烯结构中, 所合成化合物对小菜蛾呈现较高的杀虫活性. 2013 年 Guan 等^[10]报道的含苯并噁唑杂环结构的 1,1-二氯丙烯类化合物对甜菜夜蛾显示出优异的杀灭作用. 新烟碱类杀虫剂是近年来人们研究开发的一类重要的乙酰胆碱酯酶受体抑制剂型杀虫剂, 其中以吡虫啉、噻虫啉、噻虫嗪、AKD-1022 等为代表的新烟碱类化合物因具药效快、残留低、对非靶标生物及环境安全等特点, 在农作物保护方面有着广泛的应用^[11-17], 在这些高活性化合物分子中含有

* E-mail: zhanghj2801@163.com, yjshi2015@163.com

Received August 14, 2015; revised September 23, 2015; published online October 8, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21202089, 21372135), and the Science and Technology Project Fund of Nantong City (Nos. AS2013002, AS2014011).

国家自然科学基金(Nos. 21202089, 21372135)和南通市科技计划(Nos. AS2013002, AS2014011)资助项目.

重要的咪唑烷、噻唑烷、噁二嗪、三嗪杂环药效团^[18,19]。因此, 为了进一步从 1,1-二氯丙烯类化合物中寻找与发现高效、低毒的农药先导化合物, 本文以啉虫丙醚分子结构中 1,1-二氯丙烯部分为母核, 利用活性亚结构拼接原理, 将咪唑烷、噻唑烷、噁二嗪等含氮杂环结构单元引入到 1,1-二氯丙烯类化合物分子结构中, 设计并制备了一系列未见文献报道的新型含氮杂环结构的 1,1-二氯丙烯类衍生物。目标化合物的结构经 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和元素分析等方法确认。初步生物活性测试结果表明, 在测试浓度为 500 $\mu\text{g/mL}$ 时大多数目标产物表现出较好的杀粘虫活性, 部分目标物具有一定的杀蚜虫活性。合成路线如 Scheme 1 所示。

1 结果与讨论

1.1 化合物的合成

目标化合物 **6** 是由中间体 **4** 与不同的含氮杂环反应制备得到。在目标化合物 **6** 的制备过程中, 我们以化合物 **6e** 的合成作为研究对象, 探讨了不同的反应条件对其反应收率的影响。最初选用碳酸氢钠作缚酸剂, 以丙酮或乙腈作溶剂, 加热回流, TLC 跟踪反应, 仍有大部分原料未发生反应, 化合物 **6e** 的收率均较低, 分别为 20% 和 27%; 紧接着尝试了以乙腈作溶剂, 碳酸钠或碳酸钾作缚酸剂, 加热回流的方法, TLC 跟踪反应, 仍有部分原料未发生反应, 化合物 **6e** 的收率分别为 31% 和 46%;

图式 1 目标化合物 **6** 的合成路线

Scheme 1 The synthetic route of title compounds **6**

后来换用沸点较高的 DMF 作溶剂, 碳酸钾作缚酸剂, 加热至 $T=100\text{ }^{\circ}\text{C}$, TLC 跟踪发现有新点产生, 化合物 **6e** 的收率为 39%; 最后选用碳酸钾作缚酸剂, 碳酸铯作催化剂, 以乙腈作溶剂, 加热回流, 化合物 **6e** 的收率达到 61%, 较前面几种方法有了较大的提高. 该法不仅操作简便, 而且后续分离比较容易. 采用该法成功地合成了其它的目标化合物. 中间体 **4** 的合成是制备目标物的关键所在, 试验过程中研究发现, 反应时间对其反应收率有着重要的影响. 合成不同碳链的溴代烷中间体 **4** 时, 反应时间以 5~8 h 为宜, 随着反应时间的延长, 会有部分聚合物产生. 经柱层析分离出了碳链长度 $n=4$ 的聚合物 **7**, 其核磁氢谱、碳谱数据分别如下: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.11~2.14 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4.08 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 4H, $2\times\text{OCH}_2$), 4.60 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 4H, $2\times\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$), 6.14 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H, $2\times\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$), 6.86 (s, 4H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 26.6, 65.5, 73.2, 115.3, 124.6, 124.9, 129.8, 146.1, 153.9. 反应路线如 Eq. 1 所示.

1.2 目标化合物的波谱解析

我们以目标化合物 **6f** 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据为例进行说明. δ 在 6.85 处的单峰对应于苯环上两个氢的吸收峰; δ 6.12 处三重峰对应于 $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$ 上 CH 一个氢的吸收峰; δ 4.59 处双重峰为 $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$ 上 CH_2 两个氢的吸收峰; δ 3.98 处三重峰对应于与苯环相连的 OCH_2 上两个氢的吸收峰; δ 3.93 处三重峰对应于噻唑烷环上与 N 相连的 CH_2 两个氢的吸收峰; δ 3.57 处三重峰为噻唑烷环上与 S 相连的 CH_2 两个氢的吸收峰; δ 3.41 处三重峰对应于与噻唑烷环相连的 CH_2 上两个氢的吸收峰; δ 1.81~1.93 间的多重峰对应于另外两个 CH_2 上四个氢的吸收峰; δ 在 72.6 处的峰为与苯环相连的 OCH_2 碳原子的信号峰; δ 65.6 处的峰对应于 $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$ 上亚甲基碳原子的信号峰; δ 在 52.8 处的峰为噻唑烷环上与 N 相连 CH_2 碳原子的信号峰; δ 在 46.5 处的峰对应于与噻唑烷环相连的 CH_2 碳原子的信号峰; δ 在 27.4 和 27.1 处的峰分别对应于 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$

中间两个亚甲基碳原子的信号峰; δ 在 23.7 处的峰对应于噻唑烷环上与 S 相连 CH_2 碳原子的信号峰.

1.3 生物活性

目标化合物 **6a**~**6o** 对粘虫(*Oriental armyworm*)、蚜虫(*Aphis craccivora*)、朱砂叶螨(*Tetranychus cinnabarinus*)和褐飞虱(*Nilaparvata lugens*)的生物活性结果如表 1 所示. 初步的生测结果表明, 大多数目标化合物对粘虫显示出良好的杀虫活性, 但并无明显的规律. 当含氮杂环部分为五元杂环即 2-硝基亚胺基-1,3-咪唑烷或 2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷时, 化合物 **6a**~**6f** 在测试浓度为 500 $\mu\text{g/mL}$ 时对粘虫的杀死率均为 100%; 当碳链长度 $n=3$ 时, 咪唑烷取代物 **6c** 在测试浓度为 500 $\mu\text{g/mL}$ 时对粘虫的防治效果(100%)要优于噻唑烷取代物 **6g** (80%); 当含氮杂环部分为六元杂环即 2-硝基亚胺基-5-甲基-1,3,5-噁二嗪或 2-硝基亚胺基-5-烷基-3-甲基-1,3,5-三嗪时, 化合物 **6h**~**6m** 和 **6o** 在测试浓度为 500 $\mu\text{g/mL}$ 时对粘虫的杀死率分别为 80%, 100%, 80%, 80%, 100%, 100%和 100%. 当碳链长度 $n=1$, 含氮杂环为三嗪环时, 5-乙基取代物 **6i** 在测试浓度为 500 $\mu\text{g/mL}$ 时对粘虫的防治效果(100%)要优于 5-正丙基取代物 **6k** (80%)和 5-正丁基取代物 **6n** (30%). 当测试浓度降至 100 $\mu\text{g/mL}$ 时, 化合物 **6b** 和 **6f** 对粘虫仍具有一定的杀虫活性, 其杀死率分别为 40%和 30%. 此外, 部分目标物还具有一定的杀蚜虫活性, 其中化合物 **6o** 在测试浓度为 500 $\mu\text{g/mL}$ 时对蚜虫的杀死率为 40%. 以上数据表明, 将咪唑烷、噻唑烷、噁二嗪等含氮杂环结构单元引入到具有不同碳链的 1,1-二氯丙烯类化合物活性片段中, 所得的大部分目标物对粘虫具有良好的防治效果, 某些化合物对蚜虫表现出一定的杀虫活性. 这为今后继续从事 1,1-二氯丙烯类化合物的结构优化与生物活性研究提供了一定的理论依据.

2 结论

本文通过溴代烷中间体 **4** 与不同的含氮杂环的缩合反应, 成功制备出 15 个新型含氮杂环结构的 1,1-二氯丙烯类衍生物. 通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和元素分析等手段对目标产品的结构进行了验证. 初步的生物活性测试结果表明, 在测试浓度为 500 $\mu\text{g/mL}$ 时大多数目标物对粘虫表现出良好的防治效果, 其中化合物 **6a**, **6b**, **6c**, **6d**, **6e**, **6f**, **6i**, **6l**, **6m** 和 **6o** 对粘虫的杀死率均为 100%. 当测试浓度降至 100 $\mu\text{g/mL}$ 时, 化合物 **6b** 和 **6f** 对粘虫仍表现出一定的杀虫活性, 其杀死率分别为 40%和 30%. 此外, 部分目标产物还呈现出一定的杀蚜虫活性. 目前进一步的结构优化与生物活性研究正在进行中.

表 1 目标化合物 6a~6o 的杀虫与杀螨活性(%)^a
Table 1 Insecticidal and acaricidal activities (%) of target compounds 6a~6o

Compd.	<i>Oriental armyworm</i>		<i>Aphis craccivora</i>	<i>Tetranychus cinnabarinus</i>	<i>Nilaparvata lugens</i>
	500 µg/mL	100 µg/mL	500 µg/mL	500 µg/mL	500 µg/mL
6a	100	0	10	0	0
6b	100	40	10	0	0
6c	100	0	0	0	0
6d	100	0	0	0	0
6e	100	0	20	0	0
6f	100	30	0	0	0
6g	80	0	0	0	0
6h	80	0	20	0	0
6i	100	0	0	0	10
6j	80	0	10	0	0
6k	80	0	0	0	0
6l	100	0	0	10	10
6m	100	0	20	0	0
6n	30	0	0	0	0
6o	100	0	40	0	0
Pyridalyl	100	100	—	—	—
Imidacloprid	—	—	100	—	100
Fenpyroximate	—	—	—	100	—

^a “—” refers to “not tested”.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

X-4 型数字显示熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司), 温度计未经校正; Yanaco-CHN CORDER MT-3 自动元素分析仪; Bruker AM-400 型核磁共振仪, 以 CDCl₃ 或 DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 为内标; 柱层析硅胶为 H 型(青岛海洋化工厂, 200~300 目)。

所用试剂均为分析纯。中间体 4-(3,3-二氯烯丙氧基)苯酚(2)和 2,6-二氯-4-(3,3-二氯烯丙氧基)苯酚(3)按文献[20]方法制备。含氮杂环中间体 2-硝基亚胺基-1,3-咪唑烷、2-氰基亚胺基-1,3-咪唑烷按文献[11]方法制备。含氮杂环中间体 3-甲基-4-硝基亚胺基-1,3,5-噁二嗪按文献[21]方法制备。

3.2 中间体 2,6-二氯-4-(3,3-二氯烯丙氧基)苯氧基烷基溴(4)的合成

以碳链长度 $n=4$ 的溴代物的合成为例: 在一 50 mL 单口瓶中, 加入 5 mmol 中间体 2, 6-二氯-4-(3,3-二氯烯丙氧基)苯酚(3), 5.5 mmol 无水碳酸钾及 20 mL DMF, 冰浴条件下, 向其中慢慢滴加 5 mmol 1,4-二溴丁烷的 DMF 溶液(20 mL), 滴毕, 冰浴搅拌 1 h, 然后室温搅拌 6 h。停止反应, 将反应液倒入盛有适量水的烧杯中, 用乙酸乙酯萃取数次, 合并有机层, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 脱溶, 所得残余物经柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=20:1] 分离得到淡黄色液体, 产率 52%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.96~2.03

(m, 2H, OCH₂CH₂), 2.16~2.23 (m, 2H, CH₂CH₂Br), 3.56 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, CH₂CH₂Br), 4.01 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, OCH₂CH₂), 4.60 (d, $J=4.0$ Hz, 2H, OCH₂CH=C), 6.14 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, C=CHCH₂O), 6.86 (s, 2H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 28.6, 29.3, 33.6, 65.6, 72.5, 115.3, 124.5, 125.0, 129.8, 145.9, 154.0。

采用类似的方法合成了其它的 2,6-二氯-4-(3,3-二氯烯丙氧基)苯氧基烷基溴代物中间体。

3.3 中间体 5-烷基-3-甲基-*N*-硝基-1*H*-1,3,5-三嗪-2-亚胺(5)的合成

以化合物 5a 的合成为例: 在一 250 mL 反应瓶中, 加入 25 mmol 中间体 *N*-甲基-*N'*-硝基胍、35 mmol 37% 甲醛溶液及 80 mL 乙醇, 在搅拌下向其中加入 70 mmol 37% 乙胺水溶液, 加毕, 将反应混合物缓慢升温至回流。TLC 跟踪, 待原料点消失后停止加热。静置, 析出大量固体, 抽滤, 所得固体用乙酸乙酯重结晶得白色固体, 产率 43%, m.p. 105~107 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.07 (t, $J=6.8$ Hz, 3H, CH₃), 2.71 (q, $J=6.8$ Hz, 2H, CH₂), 2.90 (s, 3H, NCH₃), 4.24 (s, 2H, CH₂), 4.33 (s, 2H, CH₂), 9.31 (s, 1H, NH). Anal. calcd for C₆H₁₃N₅O₂: C 38.50, H 7.00, N 37.41; found C 38.68, H 6.89, N 37.28。

采用类似的方法合成了中间体 5b 和 5c。

3.4 目标化合物 6 的合成

在 100 mL 四口瓶中, 加入 5 mmol 中间体 4、5 mmol 含氮杂环、6 mmol 无水碳酸钾及 30 mL 乙腈, 室温搅拌

下,向其中加入 1 mmol 碳酸铯.加毕,将反应混合物缓慢升温至回流.TLC 跟踪,待原料点消失后停止加热.抽滤,减压蒸去溶剂,所得残余物以石油醚/乙酸乙酯($V:V=15:1$)为洗脱剂进行柱层析分离,得到目标化合物 **6a~6o**.

1-{3-[4-(3,3-二氯烯丙氧基)-2,6-二氯苯氧基]丙基}-*N*-硝基咪唑烷-2-亚胺(**6a**): 淡黄色油状物,产率 53%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.10~2.14 (m, 2H, CH_2), 3.66 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.74~3.80 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4.01 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, CH_2), 4.59 (d, $J=6.4$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$), 6.11 (t, $J=6.4$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$), 6.84 (s, 2H, ArH), 8.10 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 29.7, 41.5, 42.2, 46.2, 65.6, 70.9, 115.4, 124.5, 125.1, 129.6, 145.7, 154.2, 161.5. Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_4$: C 39.33, H 3.52, N 12.23; found C 39.52, H 3.38, N 12.05.

1-{4-[4-(3,3-二氯烯丙氧基)-2,6-二氯苯氧基]正丁基}-*N*-硝基咪唑烷-2-亚胺(**6b**): 淡黄色固体,产率 38%. m.p. 85~87 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.82~1.89 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.46 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.65~3.69 (m, 2H, CH_2), 3.76~3.82 (m, 2H, CH_2), 3.97 (t, $J=5.6$ Hz, 2H, CH_2), 4.59 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$), 6.12 (t, $J=6.4$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$), 6.84 (s, 2H, ArH), 8.09 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 23.8, 27.1, 41.5, 44.5, 45.7, 65.6, 72.8, 115.3, 124.6, 125.0, 129.7, 145.8, 154.0, 161.5. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_4$: C 40.70, H 3.84, N 11.87; found C 40.86, H 3.72, N 11.69.

1-{5-[4-(3,3-二氯烯丙氧基)-2,6-二氯苯氧基]正戊基}-*N*-硝基咪唑烷-2-亚胺(**6c**): 淡黄色油状物,产率 48%; ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.44~1.79 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 3.22~3.26 (m, 2H, CH_2), 3.56~3.61 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.90 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, CH_2), 4.68 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$), 6.47 (t, $J=6.4$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$), 7.13 (s, 2H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 22.6, 26.2, 29.1, 41.8, 43.9, 45.1, 65.2, 73.2, 115.5, 123.5, 125.9, 128.8, 145.1, 154.0, 160.4, 163.1. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_4$: C 42.00, H 4.15, N 11.52; found C 42.19, H 4.02, N 11.33.

1-{6-[4-(3,3-二氯烯丙氧基)-2,6-二氯苯氧基]正己基}-*N*-硝基咪唑烷-2-亚胺(**6d**): 淡黄色油状物,产率 46%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39~1.45 (m, 2H, CH_2), 1.54~1.66 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1.79~1.86 (m, 2H, CH_2), 3.37 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.60~3.65 (m, 2H, CH_2), 3.76~3.80 (m, 2H, CH_2), 3.95 (t, $J=6.4$ Hz, 2H,

CH_2), 4.58 (d, $J=6.4$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$), 6.12 (t, $J=6.4$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$), 6.84 (s, 2H, ArH), 8.08 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 25.6, 26.4, 27.1, 29.8, 41.4, 44.7, 45.7, 65.6, 73.5, 115.3, 124.6, 125.0, 129.7, 146.1, 153.9, 161.5. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_4$: C 43.22, H 4.43, N 11.20; found C 43.03, H 4.61, N 11.39.

1-{3-[4-(3,3-二氯烯丙氧基)-2,6-二氯苯氧基]丙基}-*N*-氟基咪唑烷-2-亚胺(**6e**): 淡黄色油状物,产率 61%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.03~2.09 (m, 2H, CH_2), 3.34 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.68 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.91~3.96 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4.52 (d, $J=6.4$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$), 6.04 (t, $J=6.4$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$), 6.78 (s, 2H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 26.5, 28.7, 43.4, 52.3, 64.6, 69.8, 114.4, 116.4, 123.5, 124.1, 128.6, 144.6, 153.2, 173.1. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C 42.22, H 3.32, N 9.23; found C 42.10, H 3.50, N 9.41.

1-{4-[4-(3,3-二氯烯丙氧基)-2,6-二氯苯氧基]正丁基}-*N*-氟基咪唑烷-2-亚胺(**6f**): 淡黄色油状物,产率 45%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.81~1.93 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.41 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.57 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.93 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.98 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, CH_2), 4.59 (d, $J=6.4$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$), 6.12 (t, $J=6.4$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$), 6.85 (s, 2H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 23.7, 27.1, 27.4, 46.5, 52.8, 65.6, 72.6, 115.4, 124.5, 125.0, 129.7, 145.7, 154.1, 174.0. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C 43.52, H 3.65, N 8.96; found C 43.39, H 3.81, N 9.09.

1-{5-[4-(3,3-二氯烯丙氧基)-2,6-二氯苯氧基]正戊基}-*N*-氟基咪唑烷-2-亚胺(**6g**): 淡黄色油状物,产率 51%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44~1.80 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 3.42 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.47 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.90 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, CH_2), 3.95 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 4.68 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$), 6.48 (t, $J=6.4$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$), 7.14 (s, 2H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 22.6, 25.9, 27.3, 29.0, 46.0, 52.8, 65.2, 73.1, 115.5, 117.6, 123.5, 125.9, 128.8, 145.0, 154.0, 173.6. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C 44.74, H 3.96, N 8.70; found C 44.56, H 4.13, N 8.83.

1-{4-[4-(3,3-二氯烯丙氧基)-2,6-二氯苯氧基]正丁基}-5-甲基-*N*-硝基-1,3,5-噁二嗪-4-亚胺(**6h**): 淡黄色固体,产率 48%, m.p. 68~70 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.82~1.95 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.03 (s, 3H, N- CH_3), 3.61 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.96 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, CH_2), 4.58 (d, $J=6.4$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$), 4.90 (s,

2H, CH₂), 4.94 (s, 2H, CH₂), 6.12 (t, $J=6.4$ Hz, 1H, C=CHCH₂O), 6.84 (s, 2H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 25.2, 26.8, 34.3, 48.7, 65.6, 72.7, 77.7, 79.7, 115.4, 124.5, 125.0, 129.7, 145.7, 154.1, 157.8. Anal. calcd for C₁₇H₂₀Cl₄N₄O₅: C 40.66, H 4.01, N 11.16; found C 40.53, H 4.17, N 11.32.

1-{3-[4-(3,3-二氯烯丙氧基)-2,6-二氯苯氧基]丙基}-5-乙基-3-甲基-*N*-硝基-1,3,5-三嗪-2-亚胺(**6i**): 淡黄色油状物, 产率 49%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.13 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH₃), 2.04~2.13 (m, 2H, CH₂), 2.78~2.85 (m, 2H, CH₂), 2.97 (s, 3H, NCH₃), 3.67 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH₂), 3.92 (t, $J=5.2$ Hz, 2H, CH₂), 4.29 (s, 2H, CH₂), 4.41 (s, 2H, CH₂), 4.52 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, OCH₂CH=C), 6.04 (t, $J=6.4$ Hz, 1H, C=CHCH₂O), 6.77 (s, 2H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 12.2, 28.2, 34.3, 44.7, 45.6, 64.5, 65.5, 67.2, 69.6, 114.4, 123.4, 124.1, 128.5, 144.5, 153.2, 156.7. Anal. calcd for C₁₈H₂₃Cl₄N₅O₄: C 41.96, H 4.50, N 13.59; found C 41.82, H 4.69, N 13.72.

1-{5-[4-(3,3-二氯烯丙氧基)-2,6-二氯苯氧基]正戊基}-5-乙基-3-甲基-*N*-硝基-1,3,5-三嗪-2-亚胺(**6j**): 淡黄色油状物, 产率 50%. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ : 1.10 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH₃), 1.44~1.76 (m, 6H, 3×CH₂), 2.70~2.75 (m, 2H, CH₂), 2.86 (s, 3H, N-CH₃), 3.29~3.33 (m, 2H, CH₂), 3.89 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, CH₂), 4.41 (s, 2H, CH₂), 4.45 (s, 2H, CH₂), 4.68 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, OCH₂CH=C), 6.47 (t, $J=6.4$ Hz, 1H, C=CHCH₂O), 7.14 (s, 2H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 13.0, 22.4, 27.4, 29.1, 34.4, 44.5, 47.7, 65.1, 65.2, 67.2, 73.2, 115.5, 123.5, 125.9, 128.8, 145.1, 154.0, 156.4. Anal. calcd for C₂₀H₂₇Cl₄N₅O₄: C 44.22, H 5.01, N 12.89; found C 44.03, H 5.20, N 13.07.

1-{3-[4-(3,3-二氯烯丙氧基)-2,6-二氯苯氧基]丙基}-5-丙基-3-甲基-*N*-硝基-1,3,5-三嗪-2-亚胺(**6k**): 淡黄色固体, 产率 42%. m.p. 127~129 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH₃), 1.48~1.53 (m, 2H, CH₂), 2.01~2.06 (m, 2H, CH₂), 2.70 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH₂), 2.97 (s, 3H, NCH₃), 3.66 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH₂), 3.92 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, CH₂), 4.28 (s, 2H, CH₂), 4.39 (s, 2H, CH₂), 4.52 (d, $J=6.4$ Hz, 2H, OCH₂CH=C), 6.04 (t, $J=6.4$ Hz, 1H, C=CHCH₂O), 6.77 (s, 2H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 10.4, 20.1, 28.2, 34.3, 45.6, 52.3, 64.5, 65.9, 67.6, 69.7, 114.4, 123.5, 124.1, 128.5, 144.5, 153.2, 156.7. Anal. calcd for C₁₉H₂₅Cl₄N₅O₄: C 43.12, H 4.76, N 13.23; found C 43.28, H 4.61, N 13.05.

1-{4-[4-(3,3-二氯烯丙氧基)-2,6-二氯苯氧基]正丁

基}-5-丙基-3-甲基-*N*-硝基-1,3,5-三嗪-2-亚胺(**6l**): 淡黄色油状物, 产率 46%. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ : 0.88 (t, $J=8.0$ Hz, 3H, CH₃), 1.49~1.93 (m, 8H, 4×CH₂), 2.64 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, CH₂), 2.85 (s, 3H, NCH₃), 3.89 (s, 2H, CH₂), 4.41 (s, 2H, CH₂), 4.45 (s, 2H, CH₂), 4.69 (d, $J=4.0$ Hz, 2H, OCH₂CH=C), 6.48 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, C=CHCH₂O), 7.14 (s, 2H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 11.5, 20.5, 24.4, 26.5, 30.9, 34.4, 47.5, 52.1, 65.3, 67.8, 72.9, 115.5, 123.5, 125.9, 128.8, 144.9, 154.0, 156.5. Anal. calcd for C₂₀H₂₇Cl₄N₅O₄: C 44.22, H 5.01, N 12.89; found C 44.37, H 4.88, N 12.76.

1-{5-[4-(3,3-二氯烯丙氧基)-2,6-二氯苯氧基]正戊基}-5-丙基-3-甲基-*N*-硝基-1,3,5-三嗪-2-亚胺(**6m**): 淡黄色固体, 产率 48%. m.p. 97~99 °C; ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ : 0.87 (t, $J=6.0$ Hz, 3H, CH₃), 1.45~1.58 (m, 6H, 3×CH₂), 1.71~1.78 (m, 2H, CH₂), 2.64 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, CH₂), 2.85 (s, 3H, NCH₃), 3.29~3.33 (m, 2H, CH₂), 3.89 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, CH₂), 4.40 (s, 2H, CH₂), 4.43 (s, 2H, CH₂), 4.68 (d, $J=4.0$ Hz, 2H, OCH₂CH=C), 6.47 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, C=CHCH₂O), 7.14 (s, 2H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 11.4, 20.5, 22.4, 27.4, 29.1, 34.4, 47.7, 52.1, 65.2, 65.4, 67.7, 73.2, 115.5, 123.5, 125.9, 128.8, 145.1, 154.0, 156.4. Anal. calcd for C₂₁H₂₉Cl₄N₅O₄: C 45.26, H 5.24, N 12.57; found C 45.41, H 5.06, N 12.43.

1-{3-[4-(3,3-二氯烯丙氧基)-2,6-二氯苯氧基]丙基}-5-正丁基-3-甲基-*N*-硝基-1,3,5-三嗪-2-亚胺(**6n**): 淡黄色固体, 产率 40%. m.p. 69~71 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.87 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH₃), 1.29~1.49 (m, 4H, 2×CH₂), 2.03~2.06 (m, 2H, CH₂), 2.73 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH₂), 2.98 (s, 3H, NCH₃), 3.67 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH₂), 3.92 (t, $J=5.2$ Hz, 2H, CH₂), 4.28 (s, 2H, CH₂), 4.39 (s, 2H, CH₂), 4.52 (d, $J=6.4$ Hz, 2H, OCH₂CH=C), 6.04 (t, $J=6.4$ Hz, 1H, C=CHCH₂O), 6.77 (s, 2H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 12.8, 19.1, 28.2, 28.9, 34.3, 45.6, 50.2, 64.5, 65.9, 67.7, 69.7, 111.4, 123.4, 124.1, 128.5, 144.5, 153.2, 156.7. Anal. calcd for C₂₀H₂₇Cl₄N₅O₄: C 44.22, H 5.01, N 12.89; found C 44.06, H 5.18, N 13.08.

1-{4-[4-(3,3-二氯烯丙氧基)-2,6-二氯苯氧基]正丁基}-5-正丁基-3-甲基-*N*-硝基-1,3,5-三嗪-2-亚胺(**6o**): 淡黄色油状物, 产率 44%; ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ : 0.89 (t, $J=8.0$ Hz, 3H, CH₃), 1.28~1.72 (m, 8H, 4×CH₂), 2.68 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, CH₂), 2.85 (s, 3H, N-CH₃), 3.38 (s, 2H, CH₂), 3.89 (s, 2H, CH₂), 4.41 (s, 2H, CH₂), 4.45 (s, 2H, CH₂), 4.69 (d, $J=4.0$ Hz, 2H, OCH₂-CH=C), 6.48 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, C=CHCH₂O), 7.15 (s,

2H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.7, 19.7, 24.5, 26.5, 29.2, 34.4, 47.5, 49.8, 65.2, 67.8, 72.9, 115.5, 123.5, 125.9, 128.8, 144.9, 154.0, 156.5. Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{Cl}_4\text{N}_5\text{O}_4$: C 45.26, H 5.24, N 12.57; found C 45.08, H 5.41, N 12.70.

3.4 生物活性测试

杀虫活性测试所用昆虫分别为:粘虫(*Oriental armyworm*)、蚜虫(*Aphis craccivora*)、朱砂叶螨(*Tetranychus cinnabarinus*)和褐飞虱(*Nilaparvata lugens*)。

药剂配置: 对于化合物, 用分析天平称取一定质量的原药, 用含吐温-80 乳化剂的 DMF 溶解配制成 1% 母液, 然后用蒸馏水稀释即得到 500 $\mu\text{g/mL}$ 的药液, 其它浓度的药液可由此进行稀释. 每个处理 3 次重复, 设空白对照。

粘虫: 采用浸叶碟法. 首先, 将适量玉米叶在配好的药液中充分浸润后自然阴干, 放入垫有滤纸的培养皿中, 接粘虫 3 龄中期幼虫 10 头/皿, 置于 24~27 $^{\circ}\text{C}$ 观察室内培养, 调查药后 2 d 的死活虫数, 并进行统计。

蚜虫、螨虫和褐飞虱: 采用喷雾法. 首先, 分别将接有蚜虫、朱砂叶螨的蚕豆叶片和接有褐飞虱的水稻苗于 Potter 喷雾塔下喷雾处理, 处理后朱砂叶螨和褐飞虱置于 24~27 $^{\circ}\text{C}$ 观察室内培养, 蚜虫置于 20~22 $^{\circ}\text{C}$ 观察室内培养, 2 d 后观察结果, 检查死活虫数, 并进行统计分析。

辅助材料(Supporting Information) 化合物 6a~6o 和化合物 7 的 ^1H NMR, ^{13}C NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Sakamoto, N.; Saito, S.; Hirose, T.; Suzuki, M.; Matsuo, S.; Izumi, K.; Nagatomi, T.; Ikegami, H.; Umeda, K.; Tsushima, K.; Matsuo, N. *Pest Manage. Sci.* **2003**, *60*, 25.
- [2] Saito, S.; Isayama, S.; Sakamoto, N.; Umeda, K. *J. Pestic. Sci.* **2004**, *29*, 372.
- [3] Isayama, S.; Saito, S.; Kuroda, K.; Umeda, K.; Kasamatsu, K. *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **2005**, *58*, 226.
- [4] Saito, S.; Ysoshioka, T.; Umeda, K. *J. Pestic. Sci.* **2006**, *31*, 335.
- [5] Tian, H. K.; Shi, F. X.; Liu, T.; Ni, J. P.; Ma, H. J.; Yang, C. L. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2009**, *11*, 421 (in Chinese). (田辉凯, 时凤霞, 刘婷, 倪玉萍, 马海军, 杨春龙, 农药学报, **2009**, *11*, 421.)
- [6] Wu, T. W.; Ma, H. J.; Tian, H. K.; Ni, J. P.; Yun, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 713 (in Chinese). (吴同文, 马海军, 田辉凯, 倪玉萍, 云志, 有机化学, **2010**, *30*, 713.)
- [7] Feng, M. L.; Li, Y. F.; Zhu, H. J.; Ni, J. P.; Xi, B. B.; Zhao, L. *Pest Manage. Sci.* **2012**, *68*, 986.
- [8] Li, J.; Wang, Z. Y.; Wu, Q. Y.; Yang, G. F. *Pest Manage. Sci.* **2015**, *71*, 694.
- [9] Li, M.; Liu, C. L.; Zhang, J.; Wu, Q.; Hao, S. L.; Song, Y. Q. *Pest Manage. Sci.* **2013**, *69*, 635.
- [10] Guan, A. Y.; Qin, Y. K.; Wang, J. F.; Li, B. J. *Fluorine Chem.* **2013**, *156*, 120.
- [11] Zhang, A. G.; Kayser, H.; Maienfisch, P.; Casida, J. E. *J. Neurochem.* **2000**, *75*, 1294.
- [12] Yokota, T.; Mikata, K.; Nagasaki, H.; Ohta, K. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 7066.
- [13] Zhang, G. S.; Hou, G. X. *Pestic. Sci. Admin.* **2004**, *25*, 22 (in Chinese). (张国生, 侯广新, 农药科学与管理, **2004**, *25*, 22.)
- [14] Kagabu, S.; Ishihara, R.; Hieda, Y.; Nishimura, K.; Naruse, Y. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 812.
- [15] Shao, X. S.; Tian, Z. Z.; Li, Z.; Xu, X. Y.; Huang, Q. C.; Qian, X. H. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2008**, *10*, 117 (in Chinese). (邵旭升, 田忠贞, 李忠, 徐晓勇, 黄青春, 钱旭红, 农药学报, **2008**, *10*, 117.)
- [16] Khalema, T. D. L.; Shi, D. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1925 (in Chinese). (Khalema, Thandiwe D. L., 石德清, 有机化学, **2010**, *30*, 1925.)
- [17] Dai, H.; Liu, J. B.; Miao, W. K.; Wu, S. S.; Qin, X.; Zhang, X.; Wang, T. T.; Fang, J. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1662 (in Chinese). (戴红, 刘建兵, 苗文科, 吴珊珊, 秦雪, 张欣, 王婷婷, 方建新, 有机化学, **2011**, *31*, 1662.)
- [18] Maienfisch, P. L.; Huerlimann, H.; Rindlisbacher, A.; Gsell, L.; Dettwiler, H.; Haettenschwiler, J.; Sieger, E.; Walti, M. *Pest Manage. Sci.* **2001**, *57*, 165.
- [19] Dai, B. J. *World Pestic.* **2005**, *27*, 46 (in Chinese). (戴宝江, 世界农药, **2005**, *27*, 46.)
- [20] Li, Q.; Yu, H. B.; Guan, A. Y.; Liang, S. J.; Song, Y. Q.; Li, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1736 (in Chinese). (李琴, 于海波, 关爱莹, 梁松军, 宋玉泉, 李斌, 有机化学, **2012**, *32*, 1736.)
- [21] Kim, H. J.; Liu, S. Z.; Keum, Y. S.; Li, Q. X. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 1823.

(Lu, Y.)