新型 4-芳氨基嘧啶类衍生物的合成及其杀虫活性

吴宁捷^a 程 龙^b 王 剑^b 郁季平^a
邢家华^a 许天明^a 魏优昌^{*,a,b}

(^a 中化蓝天浙江省化工研究院有限公司 杭州 310023)

(^b 浙江工业大学化学工程学院 杭州 310014)

摘要 以取代苯胺为起始原料,经重氮化、Meerwein 芳基化、异硫氰化、加成、甲基化、环化等多步反应合成一系列结构新颖的 4-芳氨基嘧啶类衍生物,并测试了目标化合物的杀虫活性。初步杀虫活性结果表明,在质量浓度 500 mg/L 时,大部分化合物对粘虫的致死率为 100%;当质量浓度降至 20 mg/L 时,2-甲基-4-[N-(2-氯-4-氟苯基)氨基]-5-[2-三氟甲基-4-(苯氧基)苯基]-6-甲基嘧啶(**6h**)对粘虫和小菜蛾的致死率分别为 80%和 60%。

关键词 4-芳氨基嘧啶;嘧啶胺;合成;杀虫活性

Synthesis and Insecticidal Activity of Novel 4-Arylamino Pyrimidine Derivatives

Wu, Ningjie^a Cheng, Long^b Wang, Jian^b Yu, Jiping^a
Xing, Jiahua^a Xu, Tianming^a Wei, Youchang^{*,a,b}

(^a Sinochem Lantian Zhejiang Research Institute of Chemical Industry Co. Ltd., Hangzhou 310023)

(^b College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract A series of novel 4-arylamino pyrimidine derivatives were synthesized using substituted aniline as starting material via diazotization, Meerwein arylation, isothiocyanation, addition, methylation and cyclization. The preliminary results of insecticidal activities indicated that most of the compounds exhibited 100% insecticidal activity against *Mythimna separata* Walker at 500 mg/L. At 20 mg/L, *N*-(2-chloro-4-fluorophenyl)-2,6-dimethyl-5-(4-phenoxy-2-(trifluoromethyl)phenyl)-pyrimidin-4-amine (**6h**) exhibited 80% and 60% mortality against *Mythimna separata* Walker and *Plutella xylostella* Linnaeus, respectively.

Keywords 4-arylamino pyrimidine; pyrimidinamine; synthesis; insecticidal activity

化学杀虫是现代农业生产中广泛使用的控制虫害方式,但是随着杀虫剂施用量的增加和不科学使用,导致有害生物对现有杀虫剂产生了不同程度的抗性,因此急需开发高效、低毒并且具有新作用机制的农药^[1,2]。嘧啶类化合物作为含氮杂环化合物重要的一员,除具有抗病毒、抗肿瘤等医药活性^[3~6],还表现出了高效、广谱的杀虫、杀菌、除草等活性^[7~12]。其中,对于 4-取代氨基嘧啶类化合物的开发,即在嘧啶 4-位引入含有不同取代基的氨基,一直是新农药创制的热点。迄今为止,已成功开发多个杀虫剂及杀菌剂品种,例如日本宇部兴产

公司开发的杀虫剂嘧啶醚^[13]和嘧啶胺^[14],宇部兴产公司和日产化学公司共同开发的杀菌剂氟嘧啶胺^[15]等(图 1)。Cuccia 等^[16]将芳氨基引入嘧啶 4-位,所得化合物 **A** 在质量浓度为 100 mg/L 时对红蜘蛛具有 100%的致死率。此外,也有在 4-取代氨基嘧啶的 5-位引入芳基的相关报道,如 Schwoegler 等^[17]报道的 4-取代氨基-5-芳基嘧啶化合物 **B** 在质量浓度为 250 mg/L 时对番茄晚疫病具有较高防效,Mueller 等^[18]报道的含吡啶结构的 4-异丙氨基嘧啶化合物 **C**,同时具备杀虫和杀菌活性。

* Corresponding author. E-mail: weiyouchang@sinochem.com

Received July 24, 2018; revised October 22, 2018; published online November 25, 2018.

Project supported by the China Postdoctoral Science Foundation (No. 2016M601971).

中国博士后科学基金(No. 2016M601971)资助项目。

图1 4-取代氨基嘧啶类农药的化学结构

Figure 1 Structures of 4-substituted amino pyrimidine pesticides

为了寻找具有较高活性的嘧啶类农药先导化合物, 本研究在保留嘧啶母核的基础上, 采用活性亚结构拼接方法, 将芳氨基和芳基同时引入嘧啶 4-位和 5-位, 设计合成了 12 个新型 4-芳氨基嘧啶类衍生物, 并对其杀虫活性进行了初步研究. 目标化合物的设计思路如图 2 所示, 合成路线见 Scheme 1.

1 结果与讨论

1.1 合成和谱图分析

以取代苯胺 **1** 为原料, 经过重氮化反应和 Meerwein 芳基化反应, 生成取代苯基甲酮中间体 **2**. 同样以取代苯胺 **1** 为原料, 与硫光气反应生成取代苯基异硫氰酸酯中间体 **3**. 中间体 **2** 与 **3** 再经过加成反应、甲基化反应、环化反应最终获得目标化合物 **6a~6l**. 在合成目标化合物的最后一步反应中发现, 中间体 **5** 与部分取代脒盐或

脒盐发生环化反应的产率偏低. 以中间体 **5a** 与醋酸甲脒的反应为模型反应, 探讨了不同反应条件(碱、溶剂、温度等)对收率的影响, 相关数据列于表 1 中. 当使用醇钠或醇钾作为碱, 沸点较高的醇作为溶剂时, 反应有产物生成(表 1, Entries 3, 4, 6, 7). 降低反应温度会导致产率下降(表 1, Entries 8, 9). 最终确定的最优反应条件为: 叔丁醇钾作为碱, 叔丁醇作为溶剂, 反应温度为溶剂的回流温度. 在最优反应条件下, 我们发现不同的中间体 **5** 上取代基的空间位阻对反应的收率有显著的影响. 当 5-位苯基或 4-位苯胺上有苯氧基等较大位阻的取代基时, 收率下降.

在 ^1H NMR 谱中, 由于化合物 **6i** 嘧啶 2-位为苯胺, 核磁比较特殊, 嘧啶 6-位甲基在 δ 1.66 以单峰出现, 两个氮上的氢在 δ 5.46 以宽单峰出现, 芳环上的氢在 δ 6.21~7.54 之间以多峰出现. 其余目标化合物嘧啶环上

图2 目标化合物的设计思路

Figure 2 Design of the target compounds

图式 1 目标化合物的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of the target compounds

表 1 化合物 6a 合成条件优化

Table 1 Optimization of reaction conditions for synthesizing compound 6a

Entry	Base	Solvent	Temperature	Yield/%
1	AcONa	AcOH	90 °C	0
2	Et ₃ N	EtOH	Reflux	0
3	EtONa	EtOH	Reflux	20
4	<i>t</i> -BuOK	EtOH	Reflux	22
5	<i>t</i> -BuOK	DMF	90 °C	0
6	<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -AmylOH	90 °C	31
7	<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -BuOH	Reflux	33
8	<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -BuOH	60 °C	28
9	<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -BuOH	r.t.	0

2-位氢在 δ 8.63~8.71 之间以单峰出现, 2-位甲基在 δ 2.55~2.65 之间以单峰出现, 2-位苯基上的氢主要在 δ 7.50 和 8.50 左右, 且为两组多重峰。嘧啶环上 4-位苯胺的 NH 主要在 δ 6.22~6.46 以单峰出现, 6-位甲基主要在 δ 2.14~2.29 以单峰出现。以化合物 6a 的 ¹H NMR 谱图为例, 嘧啶 2-位氢在 δ 8.71 以单峰出现, 6-位甲基在 δ 2.18 以单峰出现, 4-位 NH 在 δ 6.38 以单峰出现, 苯胺上 3-位、5-位和 6-位上的氢由于受到氟原子偶合的影响分别以 dd 峰和多重峰形式出现在 δ 8.38, 7.10 和 7.03, 嘧啶 5-位苯环两个氢在 δ 7.58 以单峰出现。在 ¹³C NMR 谱中, 所有化合物嘧啶 6-位甲基碳原子的化学位移位于 δ 22.0~23.1, 嘧啶 2-位、4-位和 6-位上的碳原子化学位移位于 δ 153.8~167.5, 苯环上与氟原子相连的碳原子在 156.6~163.1 之间以偶合常数为 244.5 Hz 左右的双峰出现, 苯环上三氟甲基碳原子在 δ 123.0~123.8 之间以偶合常数为 273.0 Hz 左右的双峰出现。

1.2 杀虫活性结果

测定结果(表 2)显示: 在质量浓度为 500 mg/L 时,

表 2 目标化合物对粘虫和小菜蛾的杀虫活性(死亡率/%)^aTable 2 Insecticidal activity of the target compounds against *Mythimna separata* Walker and *Plutella xylostella* Linnaeus (mortality/%)

Compd.	粘虫(<i>Mythimna separata</i> Walker)				小菜蛾(<i>Plutella xylostella</i> Linnaeus)	
	500 mg/L	100 mg/L	20 mg/L	4 mg/L	20 mg/L	4 mg/L
6a	100	20	0	0	—	—
6b	80	0	0	0	—	—
6c	60	0	0	0	—	—
6d	100	50	30	0	20	0
6e	80	0	0	0	—	—
6f	100	40	0	0	—	—
6g	80	0	0	0	—	—
6h	100	100	80	40	60	30
6i	0	—	—	—	—	—
6j	80	0	0	0	—	—
6k	80	40	0	0	—	—
6l	100	50	30	0	30	0
噻虫胺	100	100	100	0	100	70
CK	0	0	0	0	0	0

^a “—” = not tested, CK = control check.

大部分化合物对粘虫的致死率达到 80% 以上, 其中化合物 6a、6d、6f、6h、6l 对粘虫的致死率为 100%; 当质量浓度为 100 mg/L 时, 只有化合物 6h 保持了对粘虫 100% 的致死率, 其余化合物均降至 50% 以下; 当质量浓度降为 20 mg/L 时, 化合物 6h 对粘虫的致死率为 80%, 活性略低于对照药剂噻虫胺; 当质量浓度降为 4 mg/L 时, 噻虫胺对粘虫已无活性, 而化合物 6h 对粘虫仍有 40% 的致死率. 对化合物 6d、6h 和 6l 进行进一步生物测试, 结果当质量浓度为 20 和 4 mg/L 时, 化合物 6h 对小菜蛾的致死率分别为 60% 和 30%, 活性均低于噻虫胺.

从化合物结构上来看, 只有当噻啉 2-位 R¹ 为氢、苯基或甲基的部分化合物才具有杀虫活性, R¹ 为苯氨基的化合物对粘虫的致死率为零; R² 或 R³ 引入大位阻的取代苯氧基团, 能有效提高其杀虫活性, 特别是 R² 为 2-三氟甲基-4-苯氧基时(6h), 对粘虫和小菜蛾表现出相对较高的活性.

2 结论

以取代苯胺为起始原料, 经重氮化、Meerwein 芳基化、异硫氰化、加成、甲基化、环化等多步反应合成一系列结构新颖的 4-芳氨基噻啉类衍生物. 初步杀虫活性结果表明, 在质量浓度 500 mg/L 时, 大部分化合物对粘虫的致死率为 100%; 当质量浓度降至 20 mg/L 时, 化合物 6h 对粘虫和小菜蛾的致死率分别为 80% 和 60%, 活性略低于噻虫胺; 当质量浓度降至 4 mg/L 时, 化合物 6h 对粘虫仍有 40% 的致死率. 从化合物结构上来看, R² 引入大位阻的取代苯氧基团, 能有效提高该类化合物的杀虫活性. 目前进一步的结构优化与生物活性研究工作

正在进行中.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

上海精密科学仪器有限公司 X-4 型数字显微熔点仪 (温度计未校正); Bruker AVANCE III HD 600 MHz 核磁共振波谱仪 (溶剂选用 CDCl₃, TMS 为内标); Waters UPLC/Xevo G2-XS Q-TOF LC/MS 高分辨 ESI 源质谱仪; 上海上自仪转速表仪表电机有限公司 LOOYE ZX98-1 旋转蒸发仪. 2,4,6-三氯苯胺(1a)(试剂级, 上海萨恩化学技术有限公司); 2-氯-4-氟苯胺(1d)(试剂级, 上海海曲化工有限公司); 其余试剂和溶剂均为市售分析纯或化学纯.

3.2 化合物的合成

3.2.1 部分取代苯胺 1 的合成

参照文献[19]方法, 以对甲苯酚或苯酚和 2-三氟甲基-4-氯硝基苯为原料, 经亲核取代、铁粉还原反应制得相应的 2-三氟甲基-4-(对甲苯氧基)苯胺(1b)和 2-三氟甲基-4-(苯氧基)苯胺(1c).

3.2.2 2,4,6-三氯苄基甲酮(2a)的合成

参照文献[20]方法, 向 250 mL 三口瓶中, 加入 20.0 g (101.8 mmol) 2,4,6-三氯苯胺、27 mL 浓盐酸和 15 mL 蒸馏水, 室温下搅拌 15 min. 冰水浴冷却至 0 °C, 缓慢滴加 12 mL 含 7.0 g (101.4 mmol) 亚硝酸钠的水溶液, 约 50 min 滴加完毕. 冰水浴下继续滴加 28.4 g 质量分数为 40% 氟硼酸(11.4 g, 129.4 mmol)的水溶液, 15 min 滴加完毕, 保温反应 30 min. 过滤, 所得 2,4,6-三氯苄基氟硼酸重氮盐固体分别用稀氟硼酸水溶液和乙醚洗涤, 干燥.

向 250 mL 三口瓶中加入 33.0 g (330.0 mmol) 醋酸异丙酯、14.4 g (175.6 mmol) 醋酸钠和 1.8 g (18.2 mmol) 氯化亚铜, 分批加入上述所得氟硼酸重氮盐, 室温下继续搅拌 5 h. 过滤, 滤渣用乙醚洗涤, 滤液脱溶后经柱层析 [$V(\text{乙酸乙酯}) : V(\text{石油醚}) = 1 : 100$] 分离得到 11.8 g 橙黄色固体, 两步总收率 48.7%. m.p. 60~63 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 2.26 (s, 3H, CH_3), 4.06 (s, 2H, CH_2), 7.35 (s, 2H, Ar-H).

采用与 **2a** 相同的方法, 合成其他取代苄基甲酮 **2b~2d**.

2-三氟甲基-4-(对甲苯氧基)苄基甲酮(**2b**): 橙黄色液体, 两步总收率 37.5%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 2.21 (s, 3H, CH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3), 3.86 (s, 2H, CH_2), 6.94 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.07 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.16~7.19 (m, 3H, Ar-H), 7.26 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 20.9, 29.7, 46.7, 115.8 (q, $J_{\text{C-F}}=6.0$ Hz), 119.7, 120.9, 124.0 (d, $J_{\text{C-F}}=271.5$ Hz), 126.5, 130.2 (q, $J_{\text{C-F}}=30.0$ Hz), 130.6, 134.1, 134.3, 153.6, 157.3, 205.0; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309.1102, found 309.1106.

2-三氟甲基-4-(苯氧基)苄基甲酮(**2c**): 橙黄色液体, 两步总收率 39.1%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 2.22 (s, 3H, CH_3), 3.88 (s, 2H, CH_2), 7.04 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.11 (dd, $J=8.4$, 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.17 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.31 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.38 (t, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 29.7, 46.7, 116.3 (q, $J_{\text{C-F}}=6.0$ Hz), 119.6, 121.4, 123.9 (d, $J_{\text{C-F}}=273.0$ Hz), 124.3, 127.0, 130.1, 130.3 (q, $J_{\text{C-F}}=30.0$ Hz), 134.4, 156.1, 156.7, 204.9; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295.0946, found 295.0942.

2-氯-4-氟苄基甲酮(**2d**): 橙黄色液体, 两步总收率 45.6%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 2.21 (s, 3H, CH_3), 3.80 (s, 2H, CH_2), 6.97 (td, $J=8.4$ Hz, 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.16 (dd, $J=8.4$ Hz, 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (dd, $J=8.4$ Hz, 6.0 Hz, 1H, Ar-H). ^1H NMR 数据与文献一致.

3.2.3 2-氯-4-氟苄基异硫氰酸酯(**3a**)的合成

参照文献[21]方法, 以 2-氯-4-氟苯胺为原料, 合成 2-氯-4-氟苄基异硫氰酸酯(**3a**). 浅褐色液体, 收率 87.8%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 6.96~6.99 (m, 1H, Ar-H), 7.18 (dd, $J=7.8$ Hz, 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.22 (dd, $J=9.0$ Hz, 5.4 Hz, 1H, Ar-H).

2-三氟甲基-4-(对甲苯氧基)苄基异硫氰酸酯(**3b**): 采用与 **3a** 相同的方法合成, 浅黄色液体, 收率 81.6%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 2.36 (s, 3H, CH_3), 6.92 (d,

$J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.07 (dd, $J=8.4$, 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.21 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.30 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 20.9, 116.0 (q, $J_{\text{C-F}}=4.5$ Hz), 119.9, 121.5, 122.4 (d, $J_{\text{C-F}}=271.5$ Hz), 127.1 (q, $J_{\text{C-F}}=31.5$ Hz), 129.8, 130.9, 134.9, 137.1, 153.0, 156.9; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310.0513, found 310.0510.

3.2.4 *N*-(2-氯-4-氟苄基)-2-羰基-3-(2,4,6-三氯苄基)硫代丁酰胺(**4a**)的合成

参照文献[22]方法, 将 0.84 g (7.5 mmol) 叔丁醇钾和 15 mL 四氢呋喃加入 100 mL 三口烧瓶中, 冰浴下加入 1.5 g (6.3 mmol) 化合物 **2a**, 继续搅拌 20 min. 维持温度在 0 °C 左右, 缓慢滴加 15 mL 含有 1.0 g (5.3 mmol) 化合物 **3a** 的四氢呋喃溶液. 滴加完毕后升至室温, 继续反应 2 h. 反应结束后, 减压移除溶剂, 加入 30 mL 水, 并用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液脱溶, 得到 2.1 g 橙黄色液体, 所得粗产品不经纯化直接用于下一步反应.

采用与 **4a** 相同的方法, 合成 *N*-(取代苄基)-2-羰基-3-(取代苄基)硫代丁酰胺 **4b~4d**.

3.2.5 3-(2,4,6-三氯苄基)-4-甲硫基-4-[*N*-(2-氯-4-氟苄基)氨基]-3-丁烯-2-酮(**5a**)的合成

参照文献[22]方法, 将 2.1 g (4.9 mmol) 化合物 **4a**、1.4 g (9.8 mmol) 碳酸钾和 30 mL 丙酮加入 100 mL 三口烧瓶中, 缓慢滴加 0.74 g (5.9 mmol) 硫酸二甲酯. 滴加完毕后, 室温搅拌 1 h. 过滤除去无机盐, 滤液脱溶后再用乙酸乙酯溶解, 并分别用 1 mol/L 氢氧化钠水溶液、饱和食盐水洗涤, 有机相经无水硫酸镁干燥后过滤, 滤液脱溶, 所得粗产品于少量石油醚中捣碎洗涤, 过滤得到 1.7 g 淡黄色固体 **5a**, 两步总收率 73.1%. m.p. 180~182 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 1.85 (s, 3H, CH_3), 1.88 (s, 3H, CH_3), 6.99 (td, $J=8.4$, 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.19 (dd, $J=7.8$, 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.45 (s, 2H, Ar-H), 7.57 (dd, $J=9.0$, 6.0 Hz, 1H, Ar-H), 12.69 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 16.2, 28.5, 111.8, 114.7 (d, $J_{\text{C-F}}=22.5$ Hz), 117.2 (d, $J_{\text{C-F}}=25.5$ Hz), 126.9 (d, $J_{\text{C-F}}=9.0$ Hz), 128.3, 129.8 (d, $J_{\text{C-F}}=10.5$ Hz), 133.8 (d, $J_{\text{C-F}}=3.0$ Hz), 134.6, 135.8, 138.5, 159.9 (d, $J_{\text{C-F}}=247.5$ Hz), 161.0, 194.9; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_4\text{FNOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 439.9426, found 439.9428.

采用与 **5a** 相同的方法, 合成其他 3-(取代苄基)-4-甲硫基-4-[*N*-(取代苄基)氨基]-3-丁烯-2-酮 **5b~5d**. 其中 **5d** 粗产品需经柱层析 [$V(\text{乙酸乙酯}) : V(\text{石油醚}) = 1 : 30$] 分离纯化.

3-[2-三氟甲基-4-(对甲苯氧基)苄基]-4-甲硫基-

4-[*N*-(2-氯-4-氟苯基)氨基]-3-丁烯-2-酮(**5b**): 淡黄色固体, 两步总收率 69.5%. m.p. 123~125 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 1.79 (s, 3H, CH_3), 1.88 (s, 3H, CH_3), 2.37 (s, 3H, CH_3), 6.96~7.01 (m, 3H, Ar-H), 7.13 (dd, $J=8.4$, 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (dd, $J=7.8$, 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.21 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.27 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.35 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.59 (dd, $J=9.0$, 5.4 Hz, 1H, Ar-H), 12.72 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 16.1, 20.9, 29.4, 113.3, 114.6 (d, $J_{\text{C-F}}=22.5$ Hz), 116.0 (q, $J_{\text{C-F}}=6.0$ Hz), 117.1 (d, $J_{\text{C-F}}=25.5$ Hz), 120.0, 120.6, 123.8 (d, $J_{\text{C-F}}=273.0$ Hz), 126.2 (d, $J_{\text{C-F}}=7.5$ Hz), 129.3 (d, $J_{\text{C-F}}=10.5$ Hz), 130.7, 131.56 (d, $J_{\text{C-F}}=28.5$ Hz), 131.59 (d, $J_{\text{C-F}}=1.5$ Hz), 134.1 (d, $J_{\text{C-F}}=3.0$ Hz), 134.4, 135.9, 153.4, 158.1, 159.6 (d, $J_{\text{C-F}}=246.0$ Hz), 160.8, 195.8; HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClF}_4\text{NO}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 510.0918, found 510.0915.

3-[2-三氟甲基-4-(苯氧基)苯基]-4-甲硫基-4-[*N*-(2-氯-4-氟苯基)氨基]-3-丁烯-2-酮(**5c**): 淡黄色固体, 两步总收率 72.3%. m.p. 152~154 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 1.79 (s, 3H, CH_3), 1.89 (s, 3H, CH_3), 6.98 (td, $J=8.4$, 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.15~7.22 (m, 3H, Ar-H), 7.29 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.38 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.41 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.59 (dd, $J=9.0$, 5.4 Hz, 1H, Ar-H), 12.73 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 16.1, 29.4, 113.3, 114.6 (d, $J_{\text{C-F}}=22.5$ Hz), 116.5 (q, $J_{\text{C-F}}=4.5$ Hz), 117.1 (d, $J_{\text{C-F}}=25.5$ Hz), 119.9, 121.1, 123.8 (d, $J_{\text{C-F}}=273.0$ Hz), 124.6, 126.2 (d, $J_{\text{C-F}}=7.5$ Hz), 129.3 (d, $J_{\text{C-F}}=10.5$ Hz), 130.3, 131.7 (d, $J_{\text{C-F}}=30.0$ Hz), 132.0 (d, $J_{\text{C-F}}=1.5$ Hz), 134.1 (d, $J_{\text{C-F}}=3.0$ Hz), 136.0, 155.9, 157.5, 159.7 (d, $J_{\text{C-F}}=247.5$ Hz), 160.8, 195.7; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClF}_4\text{NO}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 496.0761, found 496.0768.

3-(2-氯-4-氟苯基)-4-甲硫基-4-{*N*-(2-三氟甲基-4-(对甲苯氧基)苯基)氨基}-3-丁烯-2-酮(**5d**): 淡黄色液体, 两步总收率 65.6%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 1.74 (s, 3H, CH_3), 1.81 (s, 3H, CH_3), 2.28 (s, 3H, CH_3), 6.84 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 6.97 (td, $J=8.4$, 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.03 (dd, $J=9.0$, 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.16~7.19 (m, 2H, Ar-H), 7.23 (dd, $J=8.4$, 6.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.51 (t, $J=9.0$ Hz, 1H, Ar-H), 12.98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 15.1, 19.9, 28.0, 112.9, 113.6 (d, $J_{\text{C-F}}=21.0$ Hz), 115.1 (q, $J_{\text{C-F}}=4.5$ Hz), 116.1 (d, $J_{\text{C-F}}=24.0$ Hz), 118.5, 120.8, 122.3 (d, $J_{\text{C-F}}=271.5$ Hz), 123.8 (q, $J_{\text{C-F}}=30.0$ Hz), 126.4, 129.7, 132.2, 132.9 (d, $J_{\text{C-F}}=4.5$ Hz), 133.2, 133.6 (d, $J_{\text{C-F}}=9.0$

Hz), 136.3 (d, $J_{\text{C-F}}=10.5$ Hz), 154.2, 152.8, 161.3 (d, $J_{\text{C-F}}=249.0$ Hz), 194.5; HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClF}_4\text{NO}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 510.0918, found 510.0917.

3.2.6 4-[*N*-(2-氯-4-氟苯基)氨基]-5-(2,4,6-三氯苯基)-6-甲基嘧啶(**6a**)的合成

在 25 mL 单口烧瓶中加入 0.31 g (2.8 mmol)叔丁醇钾、0.24 g (2.3 mmol)醋酸甲脒和 10 mL 叔丁醇, 室温下搅拌 15 min. 再加入 0.20 g (0.46 mmol)化合物 **5a**, 加热回流反应 5 h. 将反应溶剂蒸干, 滤液脱溶后经柱层析 [V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1:5] 分离得到 0.063 g 白色固体 **6a**, 收率 32.8%. m.p. 187~190 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 2.18 (s, 3H, CH_3), 6.38 (s, 1H, NH), 7.01~7.05 (m, 1H, Ar-H), 7.10 (dd, $J=7.8$, 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.58 (s, 2H, Ar-H), 8.38 (dd, $J=9.0$, 6.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.71 (s, 1H, Pym-H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 22.0, 113.9, 114.6 (d, $J_{\text{C-F}}=22.5$ Hz), 116.5 (d, $J_{\text{C-F}}=25.5$ Hz), 124.3 (d, $J_{\text{C-F}}=7.5$ Hz), 125.2 (d, $J_{\text{C-F}}=10.5$ Hz), 129.3, 129.9, 131.6 (d, $J_{\text{C-F}}=3.0$ Hz), 136.6, 136.9, 157.0, 157.9, 158.4 (d, $J_{\text{C-F}}=246.0$ Hz), 164.0; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_4\text{FN}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 415.9691, found 415.9696.

采用与 **6a** 相同的方法, 合成其他 4-[*N*-(取代苯基)氨基]-5-(取代苯基)-6-甲基嘧啶 **6d**、**6f** 和 **6j**.

4-[*N*-(2-氯-4-氟苯基)氨基]-5-[2-三氟甲基-4-(对甲苯氧基)苯基]-6-甲基嘧啶(**6d**): 白色固体, 收率 36.0%. m.p. 135~139 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 2.17 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 6.35 (s, 1H, NH), 7.00~7.03 (m, 3H, Ar-H), 7.07 (dd, $J=8.4$, 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.23 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.28 (d, $J=1.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.50 (s, 1H, Ar-H), 8.42 (dd, $J=9.0$, 5.4 Hz, 1H, Ar-H), 8.67 (s, 1H, Pym-H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 20.9, 22.6, 114.5 (d, $J_{\text{C-F}}=22.5$ Hz), 116.2, 116.4 (d, $J_{\text{C-F}}=25.5$ Hz), 116.9 (q, $J_{\text{C-F}}=4.5$ Hz), 120.1, 121.7, 123.2 (d, $J_{\text{C-F}}=273.0$ Hz), 123.6 (d, $J_{\text{C-F}}=9.0$ Hz), 124.7 (d, $J_{\text{C-F}}=10.5$ Hz), 125.0 (d, $J_{\text{C-F}}=1.5$ Hz), 130.9, 131.6 (d, $J_{\text{C-F}}=30.0$ Hz), 132.0 (d, $J_{\text{C-F}}=3.0$ Hz), 133.7, 134.9, 153.0, 157.2, 158.1 (d, $J_{\text{C-F}}=244.5$ Hz), 158.2, 159.4, 163.7; HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 488.1153, found 488.1142.

4-[*N*-(2-氯-4-氟苯基)氨基]-5-[2-三氟甲基-4-(苯氧基)苯基]-6-甲基嘧啶(**6f**): 白色固体, 收率 31.2%. m.p. 105~109 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 2.18 (s, 3H, CH_3), 6.33 (s, 1H, NH), 7.01~7.04 (m, 1H, Ar-H), 7.08 (dd, $J=7.8$, 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.10~7.12 (m, 2H, Ar-H), 7.25 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.40 (d, $J=1.2$ Hz, 2H,

Ar-H), 7.43~7.46 (m, 2H, Ar-H), 7.53 (s, 1H, Ar-H), 8.43 (dd, $J=9.0, 6.0$ Hz, 1H, Ar-H), 8.68 (s, 1H, Pym-H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 22.7, 114.6 (d, $J_{\text{C-F}}=21.0$ Hz), 116.1, 116.4 (d, $J_{\text{C-F}}=25.5$ Hz), 117.3 (q, $J_{\text{C-F}}=4.5$ Hz), 120.0, 122.2, 123.1 (d, $J_{\text{C-F}}=273.0$ Hz), 123.5 (d, $J_{\text{C-F}}=7.5$ Hz), 124.6 (d, $J_{\text{C-F}}=10.5$ Hz), 125.1, 125.5 (d, $J_{\text{C-F}}=1.5$ Hz), 130.5, 131.8 (d, $J_{\text{C-F}}=15.0$ Hz), 132.0 (d, $J_{\text{C-F}}=3.0$ Hz), 133.8, 155.5, 157.3, 157.6 (d, $J_{\text{C-F}}=244.5$ Hz), 158.2, 158.9, 163.8; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 474.0996, found 474.0989.

4- $\{N$ -[2-三氟甲基-4-(对甲苯氧基)苯基]氨基}-5-(2-氯-4-氟苯基)-6-甲基嘧啶(**6j**): 无色液体, 收率 18.0%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 2.18 (s, 3H, CH_3), 2.33 (s, 3H, CH_3), 6.22 (s, 1H, NH), 6.89~6.91 (m, 2H, Ar-H), 7.14~7.17 (m, 4H, Ar-H), 7.20 (td, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.32 (dd, $J=8.4, 6.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.38 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 8.07 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, Ar-H), 8.63 (s, 1H, Pym-H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 20.8, 22.3, 115.7 (d, $J_{\text{C-F}}=10.5$ Hz), 115.90 (q, $J_{\text{C-F}}=6.0$ Hz), 115.92, 118.4 (d, $J_{\text{C-F}}=25.5$ Hz), 119.4, 121.9, 123.3 (q, $J_{\text{C-F}}=30.0$ Hz), 123.5 (d, $J_{\text{C-F}}=271.5$ Hz), 127.8, 128.0 (d, $J_{\text{C-F}}=4.5$ Hz), 130.6, 130.7 (d, $J_{\text{C-F}}=1.5$ Hz), 132.8 (d, $J_{\text{C-F}}=9.0$ Hz), 133.9, 136.0 (d, $J_{\text{C-F}}=10.5$ Hz), 136.0 (d, $J_{\text{C-F}}=10.5$ Hz), 154.2 (d, $J_{\text{C-F}}=81.0$ Hz), 157.4, 158.3, 163.1 (d, $J_{\text{C-F}}=252.0$ Hz), 163.8; HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 488.1153, found 488.1142.

3.2.7 2-苯基-4-[N -(2-氯-4-氟苯基)氨基]-5-(2,4,6-三氯苯基)-6-甲基嘧啶(**6b**)的合成

在 25 mL 单口烧瓶中, 加入 0.12 g (1.1 mmol)叔丁醇钾、0.12 g (0.77 mmol)盐酸苄脒和 10 mL 叔丁醇, 室温下搅拌 15 min. 再加入 0.23 g (0.52 mmol)化合物 **5a**, 加热回流反应 2 h. 将反应溶剂蒸干, 滤液脱溶后经柱层析 [V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1:15] 分离 0.22 g 白色固体, 收率 87.0%. m.p. 173~176 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 2.27 (s, 3H, CH_3), 6.46 (s, 1H, NH), 7.11~7.14 (m, 2H, Ar-H), 7.49~7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.60 (s, 2H, Ar-H), 8.45~8.46 (m, 2H, Ar-H), 8.64 (dd, $J=8.4, 5.4$ Hz, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 22.4, 111.9, 114.5 (d, $J_{\text{C-F}}=21.0$ Hz), 116.4 (d, $J_{\text{C-F}}=25.5$ Hz), 123.7 (d, $J_{\text{C-F}}=7.5$ Hz), 124.5 (d, $J_{\text{C-F}}=10.5$ Hz), 128.4, 128.6, 129.2, 130.5, 130.9, 132.1 (d, $J_{\text{C-F}}=3.0$ Hz), 136.4, 137.2, 137.8, 157.0, 158.0 (d, $J_{\text{C-F}}=244.5$ Hz), 163.7, 164.5; HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{Cl}_4\text{FN}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 493.9975, found 493.9981.

采用与 **6b** 相同的方法, 合成其他 2-苯基-4-[N -(取

代苯基)氨基]-5-(取代苯基)-6-甲基嘧啶 **6e**、**6g** 和 **6k**.

2-苯基-4-[N -(2-氯-4-氟苯基)氨基]-5-[2-三氟甲基-4-(对甲苯氧基)苯基]-6-甲基嘧啶(**6e**): 白色固体, 收率 36.8%. m.p. 114~116 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 2.27 (s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3), 6.43 (s, 1H, NH), 7.03 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.11 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.25 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.29~7.34 (m, 2H, Ar-H), 7.49~7.53 (m, 4H, Ar-H), 8.44~8.46 (m, 2H, Ar-H), 8.68~8.70 (m, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 20.9, 23.1, 114.2, 114.5 (d, $J_{\text{C-F}}=21.0$ Hz), 116.3 (d, $J_{\text{C-F}}=25.5$ Hz), 116.9 (q, $J_{\text{C-F}}=6.0$ Hz), 120.0, 121.8, 122.9 (d, $J_{\text{C-F}}=9.0$ Hz), 123.0 (d, $J_{\text{C-F}}=273.0$ Hz), 123.9 (d, $J_{\text{C-F}}=10.5$ Hz), 125.8 (d, $J_{\text{C-F}}=1.5$ Hz), 128.3, 128.6, 130.7, 130.9, 131.9 (q, $J_{\text{C-F}}=30.0$ Hz), 132.4 (d, $J_{\text{C-F}}=3.0$ Hz), 134.0, 134.8, 138.1, 153.2, 157.8 (d, $J_{\text{C-F}}=244.5$ Hz), 158.2, 159.2, 163.0, 164.3; HRMS calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 564.1466, found 564.1472.

2-苯基-4-[N -(2-氯-4-氟苯基)氨基]-5-[2-三氟甲基-4-(苯氧基)苯基]-6-甲基嘧啶(**6g**): 白色固体, 收率 36.1%. m.p. 165~168 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 2.27 (s, 3H, CH_3), 6.43 (s, 1H, NH), 7.10~7.14 (m, 4H, Ar-H), 7.25 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.32~7.36 (m, 2H, Ar-H), 7.44~7.47 (m, 2H, Ar-H), 7.49~7.50 (m, 3H, Ar-H), 7.55 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.44~8.45 (m, 2H, Ar-H), 8.68~8.70 (m, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 23.1, 114.1, 114.5 (d, $J_{\text{C-F}}=22.5$ Hz), 116.3 (d, $J_{\text{C-F}}=25.5$ Hz), 117.4 (q, $J_{\text{C-F}}=4.5$ Hz), 120.0, 122.3, 123.0 (d, $J_{\text{C-F}}=7.5$ Hz), 123.2 (d, $J_{\text{C-F}}=273.0$ Hz), 123.9 (d, $J_{\text{C-F}}=10.5$ Hz), 125.0, 126.2 (d, $J_{\text{C-F}}=1.5$ Hz), 128.3, 128.6, 130.4, 130.7, 132.0 (d, $J_{\text{C-F}}=31.5$ Hz), 132.4 (d, $J_{\text{C-F}}=3.0$ Hz), 134.1, 138.0, 155.6, 157.8 (d, $J_{\text{C-F}}=244.5$ Hz), 158.2, 158.7, 163.1, 164.3; HRMS calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 550.1309, found 550.1310.

2-苯基-4-[N -(2-三氟甲基-4-(对甲苯氧基)苯基)氨基]-5-(2-氯-4-氟苯基)-6-甲基嘧啶(**6k**): 无色液体, 收率 18.0%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.36 (s, 3H, CH_3), 6.39 (s, 1H, NH), 6.95 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.21~7.24 (m, 2H, Ar-H), 7.26~7.28 (m, 1H, Ar-H), 7.36 (dd, $J=8.4, 6.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.41 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.47 (t, $J=3.0$ Hz, 3H, Ar-H), 8.41~8.43 (m, 2H, Ar-H), 8.49 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 20.8, 22.7, 113.8, 115.7 (d, $J_{\text{C-F}}=21.0$ Hz), 116.0 (q, $J_{\text{C-F}}=6.0$ Hz), 118.3 (d, $J_{\text{C-F}}=25.5$ Hz), 119.2, 121.8 (d, $J_{\text{C-F}}=30.0$ Hz), 122.1, 123.7 (d, $J_{\text{C-F}}=271.5$ Hz),

126.7, 128.3, 128.5, 128.6, 130.6, 130.7, 131.7 (d, $J_{\text{C-F}}=1.5$ Hz), 133.1 (d, $J_{\text{C-F}}=9.0$ Hz), 133.7, 136.2 (d, $J_{\text{C-F}}=10.5$ Hz), 138.0, 153.5, 154.4, 158.0, 163.0, 163.1 (d, $J_{\text{C-F}}=252.0$ Hz), 164.4; HRMS calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 564.1466, found 564.1470.

3.2.8 2-甲基-4-[*N*-(2-氯-4-氟苯基)氨基]-5-(2,4,6-三氯苯基)-6-甲基嘧啶(**6c**)的合成

在 25 mL 单口烧瓶中, 加入 0.54 g (4.8 mmol)叔丁醇钾、0.38 g (4.0 mmol)盐酸乙脒和 12 mL 叔丁醇, 室温下搅拌 15 min. 再加入 0.35 g (0.80 mmol)化合物 **5a**, 加热回流反应 4 h. 将反应溶剂蒸干, 滤液脱溶后经柱层析 [$V(\text{乙酸乙酯}) : V(\text{石油醚}) = 1 : 5$] 分离得到 0.33 g 白色固体, 收率 94.8%. m.p. 126~128 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 2.15 (s, 3H, CH_3), 2.64 (s, 3H, CH_3), 6.40 (s, 1H, NH), 7.01~7.04 (m, 1H, Ar-H), 7.07 (dd, $J=8.4$, 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.57 (s, 2H, Ar-H), 8.57 (dd, $J=9.0$, 6.0 Hz, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 22.0, 26.3, 111.1, 114.5 (d, $J_{\text{C-F}}=21.0$ Hz), 116.3 (d, $J_{\text{C-F}}=25.5$ Hz), 123.3 (d, $J_{\text{C-F}}=9.0$ Hz), 124.1 (d, $J_{\text{C-F}}=10.5$ Hz), 129.2, 130.4, 132.1, 136.4, 137.1, 156.8, 157.9 (d, $J_{\text{C-F}}=244.5$ Hz), 163.8, 167.5; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_4\text{FN}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429.9848, found 429.9854.

采用与 **6c** 相同的方法, 合成其他 2-甲基-4-[*N*-(取代苯基)氨基]-5-(取代苯基)-6-甲基嘧啶 **6h** 和 **6l**.

2-甲基-4-[*N*-(2-氯-4-氟苯基)氨基]-5-[2-三氟甲基-4-(苯氧基)苯基]-6-甲基嘧啶(**6h**): 白色固体, 收率 29.1%. m.p. 162~165 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 2.14 (s, 3H, CH_3), 2.63 (s, 3H, CH_3), 6.36 (s, 1H, NH), 7.00~7.03 (m, 1H, Ar-H), 7.05 (dd, $J=8.4$, 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.09~7.11 (m, 2H, Ar-H), 7.23 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.27~7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.42~7.45 (m, 2H, Ar-H), 7.52 (t, $J=2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 8.61 (dd, $J=9.0$, 5.4 Hz, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 22.7, 26.2, 113.2, 114.5 (d, $J_{\text{C-F}}=21.0$ Hz), 116.2 (d, $J_{\text{C-F}}=25.5$ Hz), 117.4 (q, $J_{\text{C-F}}=4.5$ Hz), 119.9, 122.3, 122.6 (d, $J_{\text{C-F}}=7.5$ Hz), 123.1 (d, $J_{\text{C-F}}=273.0$ Hz), 123.5 (d, $J_{\text{C-F}}=9.0$ Hz), 125.0, 126.0 (d, $J_{\text{C-F}}=1.5$ Hz), 130.4, 132.0 (d, $J_{\text{C-F}}=31.5$ Hz), 132.3 (d, $J_{\text{C-F}}=3.0$ Hz), 134.2, 155.6, 157.7 (d, $J_{\text{C-F}}=244.5$ Hz), 158.0, 158.7, 163.6, 166.7; HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488.1153, found 488.1145.

2-甲基-4-[*N*-(2-三氟甲基-4-(对甲苯氧基)苯基)氨基]-5-(2-氯-4-氟苯基)-6-甲基嘧啶(**6l**): 无色液体, 收率 19.0%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 2.16 (s, 3H, CH_3), 2.33 (s, 3H, CH_3), 2.59 (s, 3H, CH_3), 6.28 (s, 1H, NH), 6.90 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.14~7.15 (m, 4H, Ar-H),

7.18 (td, $J=8.4$, 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.29 (dd, $J=8.4$ Hz, 6.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.36 (dd, $J=8.4$, 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.33 (d, $J=9.6$ Hz, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 20.8, 22.2, 26.2, 112.9, 115.7 (d, $J_{\text{C-F}}=21.0$ Hz), 116.0 (q, $J_{\text{C-F}}=6.0$ Hz), 118.2 (d, $J_{\text{C-F}}=24.0$ Hz), 119.2, 121.7 (d, $J_{\text{C-F}}=30.0$ Hz), 122.0, 123.6 (d, $J_{\text{C-F}}=271.5$ Hz), 126.4, 128.4 (d, $J_{\text{C-F}}=3.0$ Hz), 130.6, 131.5, 133.1 (d, $J_{\text{C-F}}=9.0$ Hz), 136.2 (d, $J_{\text{C-F}}=10.5$ Hz), 153.6, 154.3, 157.8, 163.0 (d, $J_{\text{C-F}}=252.0$ Hz), 163.7, 166.7; HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 502.1309, found 502.1311.

3.2.9 2-(*N*-苯氨基)-4-[*N*-(2-氯-4-氟苯基)氨基]-5-[2-三氟甲基-4-(苯氧基)苯基]-6-甲基嘧啶(**6i**)的合成

在 25 mL 单口烧瓶中, 加入 0.58 g (5.2 mmol)叔丁醇钾、0.79 g (4.0 mmol)苯基胍碳酸盐和 12 mL 叔丁醇, 室温下搅拌 15 min. 再加入 0.20 g (0.40 mmol)化合物 **5c**, 加热回流反应 10 h. 将反应溶剂蒸干, 滤液脱溶后经柱层析 [$V(\text{乙酸乙酯}) : V(\text{石油醚}) = 1 : 2$] 分离得到 0.046 g 白色固体, 收率 20.3%. m.p. 218~220 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 1.66 (s, 3H, CH_3), 5.46 (br. s, 2H, NH), 6.22 (dd, $J=9.0$, 6.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.45 (td, $J=8.4$, 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.66 (dd, $J=8.4$, 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.69 (dd, $J=8.4$, 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.91 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.08 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.15~7.18 (m, 2H, Ar-H), 7.34 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.37~7.40 (m, 2H, Ar-H), 7.42~7.45 (m, 2H, Ar-H), 7.55 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, Ar-H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 22.0, 113.2 (d, $J_{\text{C-F}}=22.5$ Hz), 115.3 (d, $J_{\text{C-F}}=25.5$ Hz), 116.3 (q, $J_{\text{C-F}}=4.5$ Hz), 119.5, 120.7, 123.1 (d, $J_{\text{C-F}}=9.0$ Hz), 123.8 (d, $J_{\text{C-F}}=273.0$ Hz), 124.3, 125.3 (d, $J_{\text{C-F}}=10.5$ Hz), 128.3, 128.9, 129.3, 129.5, 130.2, 130.6 (d, $J_{\text{C-F}}=16.5$ Hz), 131.1 (q, $J_{\text{C-F}}=28.5$ Hz), 134.7, 137.3, 143.4, 149.1, 153.8, 156.2, 156.6 (d, $J_{\text{C-F}}=238.5$ Hz), 157.1; HRMS calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 565.1418, found 565.1423.

3.3 杀虫活性测试

杀虫活性测试采用浸叶法^[23], 所用昆虫分别为粘虫 (*Mythimna separata* Walker) 和小菜蛾 (*Plutella xylostella* Linnaeus). 测试化合物用 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 溶解后加入乳化剂 Tween-80, 再用适量蒸馏水稀释到所需浓度后备用. 选用蒸馏水为空白对照, 嘧虫胺为对照药剂.

粘虫: 从玉米叶上剪下直径 2 cm 叶片, 将其浸入到药液中 10 s, 拿出后自然阴干, 放入垫有吸水纸的培养皿中, 每皿中接粘虫 3 龄幼虫 10 头. 每个浓度重复 4 次, 置于 24~27 °C 观察室内培养, 72 h 后调查结果. 以毛笔

触动虫体, 无反应视为死虫。

小菜蛾: 将直径 2 cm 的甘蓝叶片在不同浓度的药液中浸渍 15 s, 自然阴干, 每个培养皿(直径 9 cm)中放入 10 片叶片, 接 10 头 2 龄中期幼虫。每个浓度重复 4 次, 72 h 后检查结果。

辅助材料(Supporting Information) 中间体 **2a**, **2d**, **3a** 的 ^1H NMR 谱图、中间体 **2b**, **2c**, **3b** 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图、中间体 **5a**~**5d** 及目标化合物 **6a**~**6l** 的 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 HRMS 谱图。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Oerke, E. C. *J. Agric. Sci.* **2006**, *144*, 31.
- [2] Wang, B. L.; Zhu, H. W.; Ma, Y.; Xiong, L. X.; Li, Y. Q.; Zhao, Y.; Zhang, J. F.; Chen, Y. W.; Zhou, S.; Li, Z. M. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 5483.
- [3] Keen, N.; Taylor, S. *Nat. Rev. Cancer* **2004**, *4*, 927.
- [4] Chu, X.-J.; DePinto, W.; Bartkovitz, D.; So, S.-S.; Vu, B. T.; Packman, K.; Lukacs, C.; Ding, Q.; Jiang, N.; Wang, K.; Goelzer, P.; Yin, X.; Smith, M. A.; Higgins, B. X.; Chen, Y.; Xiang, Q.; Moliterni, J.; Kaplan, G.; Graves, B.; Lovey, A.; Fotouhi, N. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6549.
- [5] Cha, M. Y.; Lee, K.-O.; Kang, S.-J.; Jung, Y. H.; Song, J. Y.; Choi, K. J.; Byun, J. Y.; Lee, H.-J.; Lee, G. S.; Park, S. B.; Kim, M. S. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2846.
- [6] Odell, L. R.; Abdel-Hamid, M. K.; Hill, T. A.; Chau, N.; Young, K. A.; Deane, F. M.; Sakoff, J. A.; Andersson, S.; Daniel, J. A.; Robinson, P. J.; McCluskey, A. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 349.
- [7] Xu, Y.; Yang, J. C.; Ren, L. H.; Hao, S. L.; Liu, C. L. *Agrochemicals* **2011**, *50*, 474 (in Chinese).
(徐英, 杨吉春, 任兰会, 郝树林, 刘长令, 农药, **2011**, *50*, 474.)
- [8] Chen, M. H.; Wu, W. N.; Chen, L. J.; Shu, H. *Agrochemicals* **2017**, *56*, 474 (in Chinese).
(陈美航, 吴文能, 陈丽娟, 舒华, 农药, **2017**, *56*, 474.)
- [9] Wang, B.-L.; Shi, Y.-X.; Ma, Y.; Liu, X.-H.; Li, Y.-H.; Song, H.-B.; Li, B.-J.; Li, Z.-M. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 5515.
- [10] Zhang, Y.; Zhan, Y.-Z.; Ma, Y.; Hua, X.-W.; Wei, W.; Zhang, X.; Song, H.-B.; Li, Z.-M.; Wang, B.-L. *Chin. Chem. Lett.* **2018**, *29*, 441.
- [11] Zhang, Y.; Li, Z.; Song, H.; Wang, B. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 635.
- [12] Dai, H.; Ye, L.; Li, Y.; Fang, Y.; Shi, Y.; Liang, Z.; Shi, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 1020 (in Chinese).
(戴红, 叶林玉, 李阳, 方源, 石玉军, 梁志鹏, 石健, 有机化学, **2017**, *37*, 1020.)
- [13] Matsumoto, K.; Yokoi, S.; Fujii, K.; Akiyoshi, Y. *EP 0196524*, **1987** [*Chem. Abstr.* **1987**, *106*, 14736].
- [14] Obata, T.; Fujii, K.; Ooka, A.; Yamanaka, Y. *EP 0665225*, **1995** [*Chem. Abstr.* **1995**, *123*, 314007].
- [15] Fujii, K.; Tanaka, T.; Fukuda, Y. *EP 0370704*, **1990** [*Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 212005].
- [16] Cuccia, S. J.; Wood, W. W.; Buckwalter, B. L.; Chiarello, J. F.; Fleming, L. B. *US 6281219*, **2001** [*Chem. Abstr.* **2001**, *135*, 195573].
- [17] Schwoegler, A.; Gewehr, M.; Mueller, B.; Grote, T.; Grammenos, W.; Tormo, I.; Blasco, J.; Gypser, A.; Rheinheimer, J.; Blettner, C.; Schaefer, P.; Schieweck, F.; Wagner, O.; Stierl, R.; Schofl, U.; Strathmann, S.; Scherer, M. *WO 2005012261*, **2005** [*Chem. Abstr.* **2005**, *142*, 198096].
- [18] Mueller, M.; Schwarz, H.-G.; Wiese, W. B.; Wroblowsky, H.-J.; Arnold, C.; Dahmen, P.; Franken, E.-M.; Malsam, O.; Voerste, A. *EP 2092824*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2009**, *151*, 281672].
- [19] Liu, Q.; Huang, F.; Yuan, X.; Wang, K.; Zou, Y.; Shen, J.; Xu, Y. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 10231.
- [20] Li, L.; Liu, Z. P.; Lin, Y. B. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 1244 (in Chinese).
(李丽, 刘展鹏, 林原斌, 有机化学, **2007**, *27*, 1244.)
- [21] Gharat, L. A.; Muthukaman, N.; Narayana, L.; Khairatkar-Joshi, N.; Kattige, V. G. *WO 2012055995*, **2012** [*Chem. Abstr.* **2012**, *156*, 613397].
- [22] Long, J. K.; Gregory, V.; Gutteridge, S.; Taggi, A. E.; Berezna, J. F. *WO 2012031061*, **2012** [*Chem. Abstr.* **2012**, *156*, 378885].
- [23] 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.)

(Zhao, C.)