含肟醚的松油烯-4-醇衍生物的合成及杀虫活性

雷 鹏[†] 丁新吉[†] 吴远勇 马志卿*

(西北农林科技大学植物保护学院 杨凌 712100)

摘要 为发现具有较高杀虫活性的先导化合物, 结合本课题组前期研究结果, 设计合成了系列含肟醚的松油烯-4-醇衍生物, 并测试了杀虫活性. 结果表明, 目标化合物对粘虫具有较好的触杀作用, 其中化合物 2-甲基-5-异丙烯基-2-环己烯-1-酮肟-*O*-炔丙基醚(**3a**)的 LD₅₀ 值为 0.0054 mg/头, 毒力是松油烯-4-醇的 19.1 倍, 可以作为农药先导化合物进一步优化研究.

关键词 肟醚; 松油烯-4-醇; 天然产物; 生物活性; 粘虫

Synthesis and Insecticidal Activity of Terpinen-4-ol Derivatives Containing Oxime Ether

Lei, Peng[†] Ding, Xinji[†] Wu, Yuanyong Ma, Zhiqing*

(College of Plant Protection, Northwest A & F University, Yangling 712100)

Abstract In order to discover high activity lead compound, based on our previous studies, a series of terpinen-4-ol derivatives containing oxime ether were designed and synthesized. The bioassay results showed that the target compounds displayed good insecticidal activity against *Mythimna separata* (Walker). Especially, compound **3a** exhibited satisfied activity with the LD₅₀ value of 0.0054 mg/insect, which is 19.1 times than terpinen-4-ol. As a high activity compound with simple structure, 2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-en-1-one *O*-prop-2-yn-1-yl oxime (**3a**) could be a lead compound for further study.

Keywords oxime ether; terpinen-4-ol; natural product; biological activity; *Mythimna separata*

粘虫[*Mythimna separata* (Walker)]属鳞翅目(Lepidoptera)夜蛾科(Noctuidae), 具有迁飞、广食、暴食、群聚和爆发等习性^[1]. 在我国, 除新疆地区外, 其它省、市、区均有粘虫危害的报道^[2], 粘虫喜食禾本科植物, 尤其严重威胁我国玉米、小麦、水稻三大主粮的安全生产^[3]. 如 2012 年粘虫在全国爆发, 仅京、津、冀、晋、黑、吉、辽、蒙 8 个省(市)所造成的危害便超过 5000 万亩, 对我国的农业生产及经济造成严重的损失^[4]. 我国对粘虫的防治十分重视, 可以采用农业、生物、物理、化学的综合治理方法^[5]. 当粘虫爆发时, 最有效的方法是化学农药的使用. 然而, 随着长时间以及不合理的使用, 部分现有商品化药剂出现了如抗性和环境安全等问题^[6-8]. 因此, 研发新型、高效、环境友好的绿色农药品

种依旧是一项重要的课题.

从天然产物出发, 进行结构衍生是新型绿色农药创制的重要手段^[9,10]. 松油烯-4-醇(Terpinen-4-ol, 图 1)是一种单萜类天然产物, 广泛存在于如茶树(*Melaleuca alternifolia*)、艳山姜(*Alpinia speciosa* K. Shum)、香桃木(*Myrtus communis*)、月桂树(*Laurus nobilis*)、蓝桉树(*Eucalyptus globulus*)等植物的精油中^[11]. 据报道, 松油烯-4-醇及其衍生物具有多种优良生物活性, 如杀虫^[12]、杀螨^[13]、抗菌^[14]、抗癌^[15]、抗炎^[16]等. 此外, 因松油烯-4-醇具有较好的安全性, 还广泛应用于化妆品与食用香料行业^[17]. 本课题组前期发现松油烯-4-醇是砂地柏(*Sabina vulgaris* Ant)精油的主要杀虫活性成分^[18], 其酯类、卤代、双键改造、醚类衍生物表现出较

* Corresponding author. E-mail: mazhiqing2000@126.com

Received December 21, 2018; revised January 21, 2019; published online March 29, 2019.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31572029) and the Starting Research Fund from the Northwest A&F University (No. 00200-Z109021809).

国家自然科学基金(No. 31572029)、西北农林科技大学科研启动费(No. 00200-Z109021809)资助项目.

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

好的 Na^+ , K^+ -ATP 酶抑制活性与杀虫活性, 如化合物 **L1** (图 1) 对粘虫幼虫的触杀活性 LD_{50} 值为 0.0728 mg/头,

图 1 松油烯-4-醇及酯类衍生物 **L1** 的化学结构式

Figure 1 Chemical structures of terpinen-4-ol and its ester derivative **L1**

是松油烯-4-醇的 1.3 倍^[19-21].

脞醚类化合物具有广谱、优良的生物活性, 如杀虫^[22]、杀菌^[23]、除草^[24-26]、抗癌^[27]、抗结核^[28]、抗病毒^[29]等. 目前, 含脞醚结构的化合物在已商品化的农药品种中占有重要地位, 如涕灭威、灭多威、啮蛄酯等杀虫杀螨剂; 烯脞菌酯、醚菌酯、脞菌酯等杀菌剂; 环苯草酮、吡喃草酮、烯草酮等除草剂^[30]. 香芹酮(Carvone)与薄荷酮(Menthone)是与松油烯-4-醇结构类似的具有较好杀虫活性的单萜类天然产物^[31,32], Yildirim 等^[33]报道香芹酮与薄荷酮在 10 μL 的剂量下对玉米象的致死率为 100%. 为了获得具有较好杀虫活性的农药先导化合物, 本研究选取松油烯-4-醇的类似物香芹酮与薄荷酮为原料, 合成了含脞醚结构的松油烯-4-醇衍生物, 并测定了对粘虫幼虫的触杀活性, 发现本文设计化合物的杀虫活性较课题组前期设计的酯类衍生物有明显的提高, 可以作为农药先导进一步优化研究.

1 结果与讨论

1.1 化合物的合成

目标化合物的合成路线如 Scheme 1 所示. 以香芹酮(**1**)或薄荷酮(**4**)为起始原料, 首先跟盐酸羟胺发生缩合反应, 生成相应的脞酮中间体 **2** 或 **5**, 再与卤代烃反应, 生成目标化合物 **3** 或 **6**.

图式 1 目标化合物的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of the target compounds

1.2 化合物的波谱分析

以目标化合物 **3a** 的核磁氢谱与核磁碳谱为例进行说明. 为了便于解析, 我们对化合物 **3a** 进行如图 2 所示编号. 在核磁氢谱中, 化学位移值在 δ 6.02 处的峰为环己烯环中 3 位氢的吸收峰, 烯丙基双键上 9 位氢的吸收峰的化学位移值在 δ 4.77, 化学位移值在 δ 4.69 处的峰为化合物中 11 位氢的吸收峰, δ 3.17~3.13 处的峰为环己烯环上 5 位氢的吸收峰, 炔烷基 13 位氢的化学位移值为 δ 2.45, 化学位移值在 δ 2.37~2.02 处的多重峰为 4 位与 6 位两处氢的吸收峰, 7 和 10 位两处甲基氢的吸收峰分别在 δ 1.84 和 1.75 处. 在核磁碳谱中, 化学位移值为 δ 157.25 处的吸收峰为 1 位碳的信号峰, 化学位移值为 δ 133.01 处的吸收峰为 3 位碳的信号峰, 化学位移值在 δ 109.99 处的峰为 9 位碳的吸收峰, 炔烷基 13 位碳的吸收峰在 74.04 处.

图 2 化合物 **3a** 的化学结构式

Figure 2 Chemical structure of compound **3a**

1.3 杀虫活性

目标化合物的杀虫活性列于表 1 中, 以松油烯-4-醇、香芹酮、薄荷酮和马拉硫磷(Malathion)为对照. 从表中可以看出, 所合成的 9 个目标化合物对粘虫均表现出一定的杀虫活性, 其中化合物 **3a**、**3b** 和 **6a** 的 LD_{50} 值均小于 0.05 mg/头, 优于松油烯-4-醇、香芹酮和薄荷酮对粘虫的活性. 尤其化合物 **3a** 的 LD_{50} 值为 0.0054 mg/头, 毒力分别是松油烯-4-醇、香芹酮和薄荷酮的 19.1、9.9 和 33.4 倍, 优于松油烯-4-醇的酯类衍生物 **L1** (**L1** 对粘虫的触杀活性是松油烯-4-醇的 1.3 倍^[19]). 此外, 化合物 **3a** 的活性还优于商品化对照药剂马拉硫磷 ($\text{LD}_{50}=0.0105$ mg/头). 首先以香芹酮为原料合成了目标化合物 **3**, 初步构效关系分析表明, 取代基 R 为炔烷基的活性要优于烯烷基及烷基的活性 (**3a**>**3b**>**3c**); 当取代基 R 为苄基时, 苯环上为吸电子取代基的活性优于为斥电子取代基的活性 (**3d**, **3f**>**3e**). 在此基础上进一步以薄荷酮为原料, 取代基选取活性最优时的炔烷基, 以及活性较差时的正戊基与对甲苄基, 合成了目标化合物 **6a**、**6b** 与 **6c**. 结果发现化合物 **6** 与化合物 **3** 表现出同样的活性规律, 取代基为炔烷基时活性最优, **6a** 的 LD_{50} 值为 0.009 mg/头. 当取代基为正戊基与对甲苄基时, 活性相当. 化合物 **3** 与 **6** 相比, 当取代基相同时, **3** 的活性优于 **6** 的活性, 推测可能目标化合物中的双键对

表 1 目标化合物对粘虫 3 龄幼虫的 LD₅₀ 值
Table 1 LD₅₀ values of target compounds against *Mythima separate*

Compd.	R	$y=ax+b$	R^2	χ^2	LD ₅₀ (mg·insect ⁻¹)	LD ₅₀ 95% FL/(mg·insect ⁻¹)
3a	CH ₂ C≡CH	1.8240x+9.1402	0.8617	2.16	0.0054	0.0040~0.0072
3b	CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	2.8554x+9.7458	0.8308	3.12	0.0217	0.0182~0.0259
3c	(CH ₂) ₄ CH ₃	2.9076x+7.1036	0.9243	1.23	0.1890	0.1538~0.2322
3d	CH ₂ -(4-F-Ph)	2.1894x+7.0911	0.9962	0.05	0.1108	0.0874~0.1407
3e	CH ₂ -(4-CH ₃ -Ph)	2.4918x+6.7807	0.9922	0.10	0.1929	0.1520~0.2448
3f	CH ₂ -(4-CN-Ph)	2.0967x+6.8314	0.9896	0.18	0.1338	0.1015~0.1764
6a	CH ₂ C≡CH	1.1075x+7.2650	0.8508	2.37	0.0090	0.0057~0.0141
6b	(CH ₂) ₄ CH ₃	2.2537x+6.4887	0.9859	0.17	0.2184	0.1621~0.2943
6c	CH ₂ -(4-CH ₃ -Ph)	2.9467x+6.9448	0.8737	2.16	0.2187	0.1709~0.2799
Carvone	—	3.2287x+9.1114	0.8872	3.49	0.0533	0.0452~0.0628
Menthone	—	3.9105x+7.9077	0.9845	0.45	0.1804	0.1533~0.2125
Terpinen-4-ol	—	1.8651x+6.8412	0.8453	2.17	0.1029	0.0790~0.1341
Malathion	—	2.1090x+9.1760	0.8864	3.58	0.0105	0.0084~0.0130

杀虫活性起重要作用。

2 结论

以香芹酮及薄荷酮为原料,合成了系列含脲醚结构的松油烯-4-醇衍生物。杀虫活性结果表明,目标化合物对粘虫幼虫表现出较好的触杀活性。初步构效关系分析表明,当取代基 R 为炔烃基时活性较好,其中化合物 **3a** 对粘虫的 LD₅₀ 值为 0.0054 mg/头,是松油烯-4-醇活性的 19.1 倍,优于前期报道的松油烯-4-醇的酯类衍生物 **L1**(活性是松油烯-4-醇的 1.3 倍)与商品化对照药剂马拉硫磷(LD₅₀=0.0105 mg/头)。化合物 **3a** 具有结构简单、活性较高、易于合成等优点,可以作为农药先导化合物。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker AVANCE III 500 MHz 核磁共振仪(以 CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标); Thermo Q Exactive 高分辨质谱仪; X-6 型数字熔点仪(北京泰克仪器有限公司); 柱层析硅胶(200~300 目)和薄层层析硅胶板(GF254 型)均购自青岛海洋化工厂; 所用试剂均为市售分析纯或化学纯所用试剂,除特别注明外,所用溶剂未经无水处理。

3.2 化合物的合成

3.2.1 中间体香芹酮脲(2)的合成

参考文献[34]方法,取 1.60 g 盐酸羟胺,用少量水溶解于烧杯中,再用氢氧化钠调节 pH 值,使其达到中性。称取 0.28 g 磷酸氢二钠和 1.20 g 磷酸二氢钠溶于少量水中,将其与盐酸羟胺溶液合并,并用蒸馏水定容至 13 mL,将此混合溶液转入到 100 mL 的三口反应瓶中,同时用注射器将 2.22 g 香芹酮缓慢滴加到反应瓶中,边滴加边搅拌,温度保持在 55 °C 左右。薄层色谱(TLC)监

测反应终点,反应完毕后,冰浴冷却,有白色晶体析出,过滤,得香芹酮脲粗产品,用无水乙醇重结晶,得中间体 **2**,用于下一步反应。

3.2.2 中间体薄荷酮脲(5)的合成

参考文献[35]方法,称取 1.2 g 盐酸羟胺,用少量水溶解于烧杯中,取 1.4 g 无水碳酸钠,将其缓慢加入到溶有盐酸羟胺的溶液中,加热搅拌直至溶解完全,用水定容至 7 mL,将溶有盐酸羟胺和碳酸钠的混合溶液转到恒压滴液漏斗中;量取 2.0 g 薄荷酮加入到 100 mL 的三口反应瓶中,加热至 55 °C;再将混合溶液自恒压滴液漏斗缓慢滴加到三口反应瓶中,在 55 °C 下搅拌反应, TLC 监测反应终点,反应完全后,冷却,得薄荷酮脲粗产品,用无水乙醇重结晶,得中间体 **5**,用于下一步反应。

3.2.3 目标化合物 3 的合成

参考文献[36]方法,取香芹酮脲 0.4 g (2.4 mmol) 和相应的卤代烃 (2.6 mmol),溶于 2 mL 水和 5 mL 甲苯的混合溶剂中,再加入 0.24 g 氢氧化钠, 0.1 g 四丁基溴化胺(TBAB),在 55 °C 下搅拌反应。TLC 监测反应终点,反应完全后冷却,甲苯和水分层,水层用甲苯提取三次,合并甲苯溶液,甲苯层再用水洗至中性,用无水硫酸镁干燥,浓缩,得粗产物。通过硅胶柱层析对粗产物进行分离纯化,得目标产物 **3**。

2-甲基-5-异丙烯基-2-环己烯-1-酮脲-*O*-炔丙基醚 (**3a**): 黄色液体,产率 81%。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.02 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.69 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 3.17~3.13 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.37~2.02 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 1.75 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 157.25, 147.86, 133.01, 130.39, 109.99, 80.13, 74.04, 61.41, 40.33, 30.33, 27.99, 20.64, 17.60; HRMS calcd for C₁₃H₁₈NO [M+H]⁺ 204.1383, found 204.1385。

2-甲基-5-异丙烯基-2-环己烯-1-酮肟-*O*-烯丁基醚 (**3b**): 无色液体, 产率 57%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.98 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 5.89~5.81 (m, 1H), 5.11~5.03 (m, 2H), 4.76 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.13 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.15~3.11 (m, 1H), 2.46~2.42 (m, 2H), 2.35~1.99 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 1.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 156.03, 148.12, 135.12, 131.93, 130.70, 116.36, 109.82, 73.04, 40.43, 33.80, 30.33, 27.96, 20.69, 17.65; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 220.1696, found 220.1698.

2-甲基-5-异丙烯基-2-环己烯-1-酮肟-*O*-正戊基醚 (**3c**): 微黄色液体, 产率 62%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.96 (s, 1H), 4.77 (d, $J=4.5$ Hz, 2H), 4.07 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.15~3.11 (m, 1H), 2.35~2.03 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.69~1.66 (m, 2H), 1.35~1.25 (m, 4H), 0.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 155.70, 148.21, 131.71, 130.76, 109.78, 74.08, 40.47, 30.34, 28.90, 28.24, 27.95, 22.55, 20.69, 17.67, 14.05; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236.2009, found 236.2005.

2-甲基-5-异丙烯基-2-环己烯-1-酮肟-*O*-(4-氟苄基)醚 (**3d**): 浅黄色液体, 产率 82%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.35 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 7.02 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.98 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.75 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 3.15~3.12 (m, 1H), 2.34~2.21 (m, 2H), 2.07~2.02 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.73 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 162.44 (d, $J=245.7$ Hz), 156.54, 148.05, 134.02 (d, $J=3.1$ Hz), 132.45, 130.58, 130.15 (d, $J=8.1$ Hz), 115.15 (d, $J=21.3$ Hz), 109.95, 75.26, 40.42, 30.34, 28.09, 20.68, 17.69; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274.1602, found 274.1600.

2-甲基-5-异丙烯基-2-环己烯-1-酮肟-*O*-(4-甲基苄基)醚 (**3e**): 无色液体, 产率 67%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.28 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 5.96 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.73 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.17~3.13 (m, 1H), 2.33~2.22 (m, 5H), 2.14~2.00 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.71 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 156.27, 148.11, 137.44, 135.17, 132.16, 130.74, 129.02, 128.51, 109.94, 75.99, 40.49, 30.39, 28.14, 21.27, 20.68, 17.74; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270.1852, found 270.1853.

2-甲基-5-异丙烯基-2-环己烯-1-酮肟-*O*-(4-氰苄基)醚 (**3f**): 白色结晶; 产率 81%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.63 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.02 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.77 (d, $J=$

6.5 Hz, 2H), 3.18~3.15 (m, 1H), 2.37~2.31 (m, 2H), 2.11~2.04 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 157.08, 147.88, 144.01, 132.94, 132.13, 130.34, 128.28, 118.93, 111.30, 110.03, 74.77, 40.33, 30.31, 28.07, 20.69, 17.57; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281.1648, found 281.1649.

3.2.4 目标化合物 6 的合成

参考文献[37]方法, 取薄荷酮肟 0.34 g (2.0 mmol) 溶解在 6 mL 的二甲基亚砜溶剂中, 加入相应的卤代烃 (2.2 mmol), 氢氧化钾 0.14 g (2.5 mmol), 磁力搅拌. TLC 监控反应终点, 反应完全后, 加水 3 mL, 然后用乙酸乙酯提取 3 次, 有机层用水洗至中性, 然后用无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 得粗产品. 粗产品经硅胶柱层析提纯得目标产物 6.

5-甲基-2-异丙基环己烷-1-酮肟-*O*-炔丙基醚 (**6a**): 黄色液体, 产率 84%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.65 (d, $J=1.5$ Hz, 2H), 2.89~2.86 (m, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.19~2.15 (m, 1H), 1.93~1.77 (m, 5H), 1.48~1.41 (m, 1H), 1.21~1.15 (m, 1H), 0.99~0.98 (m, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 162.32, 80.60, 73.60, 60.67, 48.60, 32.35, 32.18, 32.16, 26.73, 26.48, 21.49, 21.08, 19.31; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 208.1696, found 208.1696.

5-甲基-2-异丙基环己烷-1-酮肟-*O*-正戊基醚 (**6b**): 微黄色液体, 产率 61%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.04~4.01 (m, 2H), 2.83~2.79 (m, 1H), 2.16~2.14 (m, 1H), 1.89~1.82 (m, 5H), 1.68~1.64 (m, 2H), 1.39~1.34 (m, 5H), 1.18~1.16 (m, 1H), 0.98~0.93 (m, 12H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 160.38, 73.17, 48.57, 28.98, 28.21, 26.55, 26.50, 22.56, 21.53, 20.98, 19.44, 14.07; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 240.2322, found 240.2323.

5-甲基-2-异丙基环己烷-1-酮肟-*O*-(4-甲基苄基)醚 (**6c**): 无色液体, 产率 78%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.25 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 2.88~2.84 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.15~2.11 (m, 1H), 1.87~1.70 (m, 5H), 1.40~1.33 (m, 1H), 1.18~1.11 (m, 1H), 0.94~0.87 (m, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 161.14, 137.11, 135.66, 128.90, 128.24, 75.12, 48.61, 32.36, 32.23, 32.13, 26.70, 26.49, 21.57, 21.22, 21.15, 19.35; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274.2165, found 274.2169.

3.3 生物活性测试

供试昆虫: 粘虫 *Mythimna separata* (Walker) 由西北农林科技大学无公害农药研究服务中心养虫室提供, 试

验时挑选生长发育状态一致的3龄幼虫供试。

杀虫活性测定：采用毛细管点滴法^[38]测定化合物的触杀活性。根据预试结果将供试药剂以丙酮为溶剂设置成5~7个浓度梯度，用微量点滴器将稀释好的药液定量点滴到试虫的前胸背板处，每处理10头试虫，重复3次，对等量的丙酮为空白对照，松油烯-4-醇、香芹酮、薄荷酮和马拉硫磷为阳性对照，将处理过的试虫置于养虫室 $[t=(25\pm 1)^\circ\text{C}$ ；相对湿度(RH) $=(75\pm 5)\%$ ；光照/黑暗(L/D) $=12\text{ h}/12\text{ h}]$ 饲养，24 h后统计死虫数，按以下公式计算死亡率，求出毒力回归方程和致死中量(LD₅₀)及95%置信限。

$$\text{死亡率}(\%) = \frac{\text{死亡虫数}}{\text{总虫数}} \times 100\%$$

$$\text{校正死亡率}(\%) = \frac{\text{处理死亡率} - \text{对照死亡率}}{1 - \text{对照死亡率}} \times 100\%$$

辅助材料(Supporting Information) 中间体**2**、**5**和目标化合物**3a~3f**、**6a~6c**的¹H NMR, ¹³C 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

- Jiang, Y.-Y.; Li, C.-G.; Zeng, J.; Liu, J. *Chin. J. Appl. Entomol.* **2014**, *51*, 890 (in Chinese). (姜玉英, 李春广, 曾娟, 刘杰, *应用昆虫学报*, **2014**, *51*, 890.)
- Bian, H.-X.; Ma, H.-F.; Zheng, X.-X.; Peng, M.-H.; Li, Y.-P.; Su, J.-F.; Wang, H.; Li, Q.; Xia, R.-X.; Liu, Y.-Q.; Jiang, X.-F. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 2324.
- Huang, Q.; Jiang, T.; Jiang, X.-B.; Ling, Y.; Chen, Y.-C.; Long, L.-P. *J. Environ. Entomol.* **2017**, *39*, 1363 (in Chinese). (黄芊, 蒋婷, 蒋显斌, 凌炎, 陈玉冲, 龙丽萍, *环境昆虫学报*, **2017**, *39*, 1363.)
- Nie, J.-D.; Wang, H.-W. *Plant Protect.* **2017**, *8*, 84 (in Chinese). (聂继东, 汪宏伟, *植物保护*, **2017**, *8*, 84.)
- Li, L.-C.; Shi, T.; Su, N.-N. *Plant Protect.* **2016**, *4*, 100 (in Chinese). (李璐存, 石谭, 苏南南, *植物保护*, **2016**, *4*, 100.)
- Wang, J.-D.; Wang, Y.-R.; Wang, Y.-Z.; Wang, W.-Z.; Wang, R.; Gao, S.-J. *Gene* **2018**, *670*, 1.
- Kim, K.-N.; Yun, C.-N.; Sin, U.-C.; Huang, Z.-J.; Huang, Q.-Y.; Lei, C.-L. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2018**, *25*, 35176.
- Yasooob, H.; Abbas, N.; Li, Y.-F.; Zhang, Y.-L. *Phytoparasitica* **2018**, *46*, 627.
- Zhang, X.-M.; Lei, P.; Li, X.-L.; Yang, X.-L.; Zhang, X.-B.; Sun, T.-D.; Ling, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 3197 (in Chinese). (张晓鸣, 雷鹏, 李欣璐, 杨新玲, 张学博, 孙腾达, 凌云, *有机化学*, **2019**, *39*, 3197.)
- Lei, P.; Xu, Y.; Du, J.; Yang, X.-L.; Yuan, H.-Z.; Xu, G.-F.; Ling, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 2544.
- Nascimento, N. R. F.; Leal-Cardoso, J. H.; Lessa, L. M. A.; Roriz-Filho, J. S.; Cunha K. M. A.; Fonteles, M. C. *J. Pharm. Pharmacol.* **2005**, *57*, 467.
- Liu, Y.-C.; Hei, Y.-R. *Shaanxi J. Agric. Sci.* **2013**, *4*, 92 (in Chinese). (刘彦超, 黑育荣, *陕西农业科学*, **2013**, *4*, 92.)
- Tighe, S.; Gao, Y.-Y.; Tseng, S. C. G. *Transl. Vis. Sci. Technol.* **2013**, *2*, 1.
- Sharifi-Rad, J.; Salehi, B.; Varoni, E. M.; Sharopov, F.; Yousaf, Z.; Ayatollahi, S. A.; Kobarfard, F.; Sharifi-Rad, M.; Afdjei, M. H.; Sharifi-Rad, M.; Iriti, M. *Phytother. Res.* **2017**, *31*, 1475.
- Shapira, S.; Pleban, S.; Kazanov, D.; Tirosh, P.; Arber, N. *PLoS One* **2016**, *11*, e0156540.
- Zhang, Z.; Shen, P.; Lu, X.; Li, Y.; Liu, J.; Liu, B.; Fu, Y.; Cao, Y.; Zhang, N. *Front. Immunol.* **2017**, *8*, 558.
- Li, L.; Xiong, X.; Ma, S.-J.; Ma, Z.-Q.; Zhang, X. *Acta Entomol. Sinica* **2015**, *58*, 761 (in Chinese). (李琳, 熊鑫, 马树杰, 马志卿, 张兴, *昆虫学报*, **2015**, *58*, 761.)
- Chen, G.-Q.; Li, G.-Z.; Feng, J.-T.; Chen, A.-L.; Zhang, X. *J. Northwest A & F Univ. (Nat. Sci. Ed.)* **2003**, *31*, 67 (in Chinese). (陈根强, 李广泽, 冯俊涛, 陈安良, 张兴, *西北农林科技大学学报(自然科学版)*, **2003**, *31*, 67.)
- Hei, Y.-R.; Ma, Z.-Q.; Zhang, X. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2011**, *13*, 133 (in Chinese). (黑育荣, 马志卿, 张兴, *农药学报*, **2011**, *13*, 133.)
- Feng, J.-T.; Li, Z.-Y.; Ma, Z.-Q.; Chen, G.-Q.; Zhang, X. *J. Northwest A & F Univ. (Nat. Sci. Ed.)* **2009**, *37*, 156 (in Chinese). (冯俊涛, 李忠煜, 马志卿, 陈根强, 张兴, *西北农林科技大学学报(自然科学版)*, **2009**, *37*, 156.)
- Ma, Z.-Q.; Hei, Y.-R.; Chen, G.-Q.; Cai, C.-L.; Zhang, X. *J. Northwest A & F Univ. (Nat. Sci. Ed.)* **2009**, *37*, 147 (in Chinese). (马志卿, 黑育荣, 陈根强, 蔡崇林, 张兴, *西北农林科技大学学报(自然科学版)*, **2009**, *37*, 147.)
- Dai, H.; Yao, W.; Sun, S.-Y.; Li, L.; Shi, L.; Qian, H.-W.; Li, C.-J.; Shi, J.; Shi, Y.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 3155 (in Chinese). (戴红, 姚炜, 孙思宇, 李玲, 施磊, 钱宏伟, 李春建, 石健, 石玉军, *有机化学*, **2017**, *37*, 3155.)
- Zan, N.-N.; Wan, F.-X.; Wang, S.-C.; Zhang, J.-H.; Jiang, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 1537 (in Chinese). (曾宁宁, 万福贤, 王士春, 张君辉, 姜林, *有机化学*, **2017**, *37*, 1537.)
- Wei, W.; Cheng, D.-D.; Chen, W.; Liu, J.-B.; Wan, Y.-Y.; Li, Y.-X.; Li, Y.-H.; Yu, S.-J.; Li, Z.-M. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2016**, *32*, 195.
- Luo, Y.-P.; Gong, Q.; Chen, Q.; Yang, G.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1561 (in Chinese). (骆焱平, 龚青, 陈琼, 杨光富, *有机化学*, **2008**, *28*, 1561.)
- Jiang, L.-L.; Chen, C.-N.; Zhou, Y.-F.; Chen, Q.; Yang, G.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 1392 (in Chinese). (江黎黎, 陈超南, 周延菲, 陈琼, 杨光富, *有机化学*, **2009**, *29*, 1392.)
- Qin, H.-L.; Leng, J.; Zhang, C.-P.; Jantan, I.; Amjad, M. W.; Sher, M.; Naeem-ul-Hassan, M.; Hussain, M. A.; Bukhari, S. N. A. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 3549.
- Reddy, D. S.; Kongot, M.; Nettekari, S. P.; Kurjogi, M. M.; Kumar, R.; AVECILLA, F.; Kumar, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *150*, 864.
- Tan, J.; Zhou, M.; Cui, X.-H.; Wei, Z.-C.; Wei, W.-X. *Molecules* **2018**, *23*, 637.
- Liu, A.-P.; Yao, J.-R. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2004**, *43*, 196 (in Chinese). (柳爱平, 姚建仁, *农药*, **2004**, *43*, 196.)
- Yang, J.-Y.; Kim, M.-G.; Lee, S.-E.; Lee, H.-S. *Planta Med.* **2014**, *80*, 165.
- Saad, M. M. G.; Abou-Taleb, H. K.; Abdelgaleil, S. A. M. *Appl. Entomol. Zool.* **2018**, *53*, 173.
- Yildirim, E.; Emsen, B.; Kordali, S. *J. Appl. Bot. Food Qual.* **2013**, *86*, 198.
- Shen, L.-Q. *M.S. Thesis*, Hunan Normal University, Changsha, **2004** (in Chinese). (申利群, 硕士论文, 湖南师范大学, 长沙, **2004**.)
- Li, Q.-H.; Yin, D.-L.; Xiao, Y.; Duan, C.-S. *Chin. J. Appl. Chem.* **2000**, *17*, 536 (in Chinese). (李谦和, 尹笃林, 肖毅, 段春生, *应用化学*, **2000**, *17*, 536.)
- Yu, M.-X. *Chin. J. Pestic. Sci.* **1994**, *33*, 14 (in Chinese). (俞明兴, *农药*, **1994**, *33*, 14.)
- Obata, T.; Fujii, K.; Fukuda, Y.; Tsutsumiuchi, K. *EP 0391685*, **1990**.
- Wu, W.-J. *Experimental Technique Introduction of Plant Chemical Protection*, Shaanxi Science and Technology Press, Xi'an, **1988**, p. 72 (in Chinese). (吴文君, *植物化学保护实验技术导论*, 陕西科学技术出版社, 西安, **1988**, p. 72.)

(Lu, Y.)