

◆ 创制与生测 ◆

螺螨酯类似物 AC-101 的合成与杀螨活性

鞠光秀,徐姗姗,许良忠*

(青岛科技大学 化学与分子工程学院 山东青岛 266042)

摘要:为寻求高活性的杀螨剂,通过对螺螨酯进行结构改造,合成了新杀螨活性化合物3-(2,4-二氯苯基)-2-氧-1-氧杂螺[4.5]癸-3-烯-4-基-丁基-1-磺酸酯(试验代号:AC-101;暂命名:螺螨丁酯),并开发了24%悬浮剂(SC)和24%可分散油悬浮剂(OD)制剂。室内生物活性测试显示:在1 mg/L质量浓度下,螺螨丁酯对朱砂叶螨卵的防效达95%。田间药效试验显示:24%螺螨丁酯SC和OD药后14 d对山楂叶螨的最高防效分别为95.7%和96.2%,药后21 d对山楂叶螨的防效在73.6%以上。螺螨丁酯具有杀螨活性高、速效性好和持效期长的特点,有一定的应用开发价值。

关键词:螺螨丁酯;螺螨酯;合成;杀螨活性

中图分类号:TQ 450.1⁺1 文献标志码:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2017.02.003

Synthesis and Acaricidal Activities of 3-(2,4-Dichlorophenyl)-2-oxo-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-4-yl Butane-1-sulfonate, an Analogue of Spirodiclofen

JU Guang-xiu, XU Shan-shan, XU Liang-zhong*

(College of Chemistry and Molecular Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Shandong Qingdao 266042, China)

Abstract: In order to find more highly active acaricides, a new acaricidal compound 3-(2,4-dichlorophenyl)-2-oxo-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-4-yl butane-1-sulfonate (AC-101) was synthesized through a structural modification of spirodiclofen. Its formulations 24% SC and 24% OD were developed as well. The laboratory bioassay showed that the control effect of AC-101 was 95% against eggs of *Tetranychus cinnabarinus* at the concentrate of 1 mg/L. The field trials showed that AC-101 24% SC and OD provided the control efficacies 95.7% and 96.2% respectively against *Tetranychus vinnensis* on the 14th day after spraying, and the control efficacies were still more than 73.6% on the 21st day after spraying. As results, AC-101 had a good acaricidal activity with a rapid and persistent effect, and would have potential values for application development.

Key words: 3-(2,4-dichlorophenyl)-2-oxo-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-4-yl butane-1-sulfonate; spirodiclofen; synthesis; acaricidal activity

螨类具有繁殖速度快且发育时间短,个体小且适应性强,活动范围小且突变率高的特点,极易产生抗药性,对农作物产生严重危害,是公认的难以防治的有害生物群体之一^[1]。螺螨酯是拜耳公司开发的螺环季酮酸类杀螨剂,对螨卵、若螨和成螨等都有效。其通过抑制螨体内脂质的合成,阻碍害虫正常的能量代谢致害螨死亡^[2]。近年来,螺螨酯

的大量使用,使害螨对其产生一定的抗性,杀螨功效在逐渐降低,对其结构进行改造是延缓抗药性的有效手段。

丁基磺酰氯是农药合成的重要原料,其活性较高。本文将其与螺螨酯中间体3-(2,4-二氯苯基)-4-羟基-1-氧杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮进行酰化反应,合成了3-(2,4-二氯苯基)-2-氧-1-氧杂螺[4.5]癸-3-烯-4-基-

收稿日期:2016-10-07

作者简介:鞠光秀(1983—),女,山东省潍坊市人,博士,主要从事新农药的创制研究。E-mail: jgx0718@163.com

通讯作者:许良忠(1963—),男,河南省周口市人,教授,博导,主要从事新农药的创制研究。

丁基-1-磺酸酯(代号AC-101,暂命名为螺螨丁酯)^[3]。该合成路线实现了对螺螨酯活性基团的保留和结构的改造,易于工业化生产。对螺螨丁酯适宜剂型悬浮剂(SC)和可分散油悬浮剂(OD)进行了配方开发及制剂杀螨活性测试。结果显示,该新化合物对朱砂叶螨和山楂叶螨具有良好的杀螨活性,可有效解决害螨对螺螨酯的抗性问題。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

仪器:磁力搅拌器(上海志威电器有限公司)、

BRUKER Avance 500 MHz型核磁共振仪(德国布鲁克公司)、WRS-1A型数字熔点仪(上海精密科学仪器有限公司)、RE-52C型旋转蒸发仪(上海亚荣盛华仪器厂)、SHB-D型循环水式真空泵(郑州英裕予华仪器厂)。

试剂:环己酮、氰化钠、盐酸、乙醇、对甲基苯磺酸、氯化亚砷、2,4-二氯苯乙酸、丁基磺酰氯、三乙胺、丙酮、氢氧化钠、二氯甲烷、乙酸乙酯,所用试剂为分析纯。

1.2 合成路线

新化合物合成路线如图1。

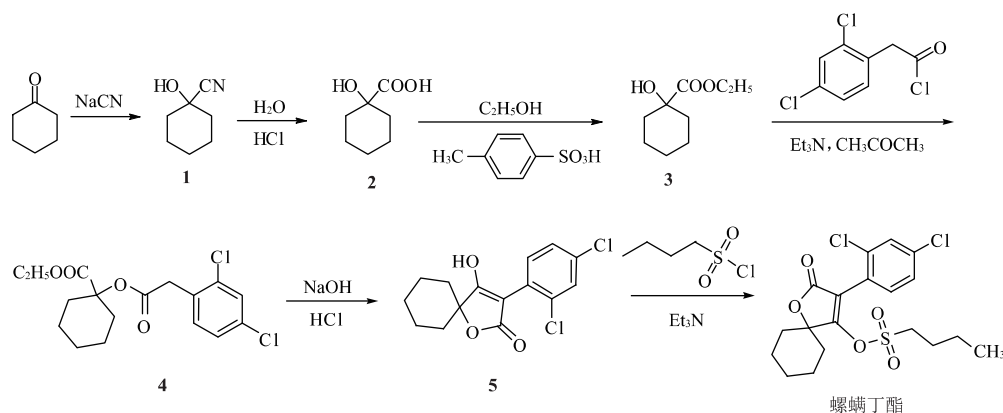


图1 螺螨丁酯的合成路线

1.2.1 3-(2,4-二氯苯基)-4-羟基-1-氧杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(螺螨酯中间体)的合成

查阅相关资料^[4]并结合课题组前期大量实验基础^[5-7]。以环己酮和2,4-二氯苯乙酸为主要原料,具体路线如图1所示。环己酮与氰化钠经加成合成1-氰基环己醇(中间体1),水解得到1-羟基环己甲酸(中间体2),酯化合成1-羟基环己甲酸乙酯(中间体3),酰化合成1-[2-(2,4-二氯苯基)乙酰氧基]环己基甲酸乙酯(中间体4),最后经环合反应制备螺螨酯中间体3-(2,4-二氯苯基)-4-羟基-1-氧杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(中间体5)。以环己酮计,收率为52.8%。中间体5为白色固体,熔点为254~258℃。

1.2.2 3-(2,4-二氯苯基)-2-氧-1-氧杂螺[4.5]癸-3-烯-4-基-丁基-1-磺酸酯(螺螨丁酯)的合成

向250 mL反应瓶中加入15.7 g(0.05 mol)中间体5、100 mL乙酸乙酯、6.1 g(0.06 mol)三乙胺,搅拌溶解,冰水浴下滴加9.4 g(0.06 mol)丁基磺酰氯与15 mL乙酸乙酯的混合溶液,30 min滴完,在60~80℃下保持1 h,TLC监测反应。反应结束后将反应液倒入饱和NaHCO₃水溶液中(pH值8左右),搅拌10 min,分液,用40~60 mL水洗涤有机层,有机相用无

水Na₂SO₄干燥,减压旋蒸除去溶剂乙酸乙酯,得红棕色黏稠状液体。

待红棕色黏稠状液体冷却后加入一定量的甲醇将其溶解,再加入少量水,充分搅拌。期间大量固体析出,抽滤。用50 mL异丙醇重结晶,得到19.6 g白色晶体(螺螨丁酯),收率90.3%,熔点85~87℃。

¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆)δ: 0.81-0.84 (m, 3H, CH₃), 1.27-1.33 (m, 2H, CH₂), 1.56-1.62 (m, 6H, 3CH₂), 1.72-1.79 (m, 4H, 2CH₂), 1.85-1.94 (m, 2H, CH₂), 3.51-3.54 (t, 2H, CH₂), 7.44-7.45 (d, 1H, Ar-H), 7.51-7.53 (d, 1H, Ar-H), 7.75 (s, 1H, Ar-H)。

元素分析(理论值/实测值) % C 52.66/52.64、H 5.12/5.13、O 18.46/18.45。

1.3 SC和OD的研制

采用常规的湿法研磨工艺开发螺螨丁酯SC和OD,并考察制剂对山楂叶螨的田间防效。具体工艺如下:将称量后的原药、助剂、分散介质加入烧杯中,用高剪切分散乳化机进行粗分散,转入立式砂磨机中,通入冷凝水,加入约粗分散液质量1.5倍的氧化锆珠砂磨2~3 h,粒度小于5 μm的悬浮体系即为24%SC和OD制剂。

1.4 生物活性测试

1.4.1 生测材料

供试靶标 朱砂叶螨(*Tetranychus cinnabarinus*)、山楂叶螨(*Tetranychus vinnensis*)。供试药剂 24%螺螨酯SC(深圳诺普信农化股份有限公司) 24%螺螨丁酯SC、24%螺螨丁酯OD(自制)。

1.4.2 室内活性测定

采用浸渍法和统计校正害虫死亡率的方法测定螺螨丁酯对朱砂叶螨的杀螨卵活性^[8]。供试药剂稀释至所需浓度,将载有朱砂叶螨卵(螨卵按室内标准化方法正常饲养)的叶片浸入药液中,轻轻振荡5 s后取出。吸去叶片上多余的药液,置于铺有湿润滤纸的培养皿内,用保鲜膜覆盖,将培养皿放在(25±1)℃恒温培养箱内饲养和观察,以不含药剂的处理做空白对照。待对照卵孵化并发育至若螨阶段时调查孵化数,统计死亡率。每处理3次重复,结果取平均值。

1.4.3 田间药效试验

试验设在青岛市平度苹果园内。试验前未使用过螺螨酯和螺螨丁酯产品,发现有山楂叶螨时进行试验。试验设8个处理 24%螺螨丁酯SC 2 000, 3 000, 4 000倍稀释液、24%螺螨丁酯OD 2 000, 3 000, 4 000倍稀释液、24%螺螨酯SC 3 000倍稀释液、清水空白对照(CK)。每处理3次重复,小区间有1行苹果树的距离作为隔离带,小区随机排列。喷药时,按照设计好的稀释倍数,由低浓度向高浓度依次喷雾,使其能够均匀覆盖在苹果枝叶和果实表面。试验期间的其他管理正常进行,不喷洒其它杀虫杀螨药剂^[9]。

药前在每个小区内选择30片有山楂叶螨发生的叶片,每棵苹果树上所选择的叶片覆盖东南西北4个方向,并在叶柄处做好标记,记录虫口基数。药后1, 3, 7, 14, 21 d调查山楂叶螨数量。计算虫口减退率和防治效果。

$$\text{防治效果}/\% = \frac{\text{处理区虫口减退率} - \text{对照区虫口减退率}}{100 - \text{对照区虫口减退率}} \times 100$$

2 结果与分析

2.1 目标化合物结构表征及制剂配方

以环己酮和2,4-二氯苯乙酸为起始原料,通过图1所示的一系列反应过程制备螺螨酯中间体3-(2,4-二氯苯基)-4-羟基-1-氧杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮,进而与丁基磺酰氯反应得到目标产物,其结构经过元素分析和¹H NMR验证。该技术路线虽然步骤相对较多,但是工业生产较容易实现,收率也较高。

结合目标化合物的理化性质,对其进行了SC和OD的配方研究。24%螺螨丁酯SC具体配方组成:螺螨丁酯24%、Morwet D-500 5%、吐温80 7%、白炭黑2%、黄原胶0.15%、乙二醇4%,水补足至100%。24%螺螨丁酯OD组成为:螺螨丁酯24%、通用型乳化分散剂SP-OF3404 15%、蓖麻油聚氧乙烯醚EL-40 5%、有机膨润土2%,油酸甲酯补足至100%。对2个制剂进行了理化性能的检测,其结果如表1所示。各项性能均符合相关标准要求。

表1 螺螨丁酯SC和OD的理化性能

项目	性能指标	检测结果	
		SC	OD
制剂外观	均匀可流动	均匀可流动	均匀可流动
螺螨丁酯质量分数/%	24	24.0	24.1
pH值	6~8	6.8	7.5
悬浮率/%	≥90	98	96
分散稳定性	合格		合格
湿筛试验(过75 μm筛)/%	≥99	100	100
持久起泡性(1 min后)/mL	≤40	23	32
倾倒性	倾倒后残余物/%	≤5	4.1
	洗涤后残余物/%	≤0.5	0.3
低温稳定性	合格	合格	合格
热贮稳定性	合格	合格	合格

2.2 室内活性

以螺螨酯为对照,考察了螺螨丁酯对朱砂叶螨的室内活性,结果如表2所示。螺螨丁酯在1 mg/L、0.1 mg/L时对朱砂叶螨螨卵的活性分别为95%和75%,好于对照药剂螺螨酯对螨卵的活性88%和33%。在同等实验条件下,螺螨丁酯对朱砂叶螨螨卵的活性均高于参照药剂螺螨酯。

表2 螺螨丁酯对朱砂叶螨螨卵的室内活性

化合物	处理剂量/(mg·L ⁻¹)	校正死亡率/%
螺螨丁酯	10.0	100
	1.0	95
	0.1	75
螺螨酯	10.0	100
	1.0	88
	0.1	33

2.3 田间防效

参照1.4.3的方法,考察了24%螺螨丁酯SC和OD对山楂叶螨的田间防效,结果如表3所示。

24%螺螨丁酯SC和OD对田间山楂叶螨表现出较高的防效。药后1 d,二者2 000倍和3 000倍稀释液的防效相当于或略高于对照药剂24%螺螨酯SC 3 000倍液的防效,表现出良好的速效性;药后3 d,

各处理的防效逐渐提高,药后7 d,所有处理的防效皆在80%以上,24%螺螨丁酯SC和OD各处理与对照药剂差异不明显,药后14 d,螺螨丁酯所有处理的防效均达到最高,其中螺螨丁酯SC和OD 2 000倍液的防效分别为95.7%和96.2%,二者3 000倍液的防效分别为91.6%和92.9%,皆高于对照药剂螺螨酯的防效91.2%,药后21 d,防效均有所下降,螺螨丁酯的防效与螺螨酯防效相当,表现出优异的持效性。

表 3 24%螺螨丁酯 SC 和 OD 对山楂叶螨的田间防效

药剂	稀释 倍数	防效/%				
		药后1 d	药后3 d	药后7 d	药后14 d	药后21 d
24%螺螨丁酯 SC	2 000	74.7	80.9	87.6	95.7	84.4
	3 000	69.3	76.2	84.5	91.6	76.9
	4 000	65.9	73.1	80.2	88.6	73.6
24%螺螨丁酯 OD	2 000	75.9	82.7	88.9	96.2	86.4
	3 000	71.3	77.2	85.9	92.9	82.1
	4 000	67.8	75.1	83.7	89.6	79.7
24%螺螨酯SC	3 000	69.6	75.7	85.1	91.2	77.5

同等稀释倍数下,24%螺螨丁酯OD的防效略高于SC,处理间差异不显著。OD药效并未明显好于SC,这可能与该制剂配方不是非常完善有关。

随着螺螨丁酯SC和OD稀释倍数的增大,其防效逐渐下降,但下降并不明显,所以其推荐稀释倍数在3 000倍左右。螺螨丁酯具有持效期长的优点,田间使用时可以适当延长用药时间。更加详细的使用说明和规律,还需进行大量的后续田间试验。

3 结论

本文以环己酮和2,4-二氯苯乙酸为起始原料,通过加成、水解、酯化、酰化、环合等反应制备螺螨酯中间体3-(2,4-二氯苯基)-4-羟基-1-氧杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮,进而与农药合成中重要的原料丁基磺酰氯反应得到目标产物3-(2,4-二氯苯基)-2-氧-1-氧杂螺[4.5]癸-3-烯-4-基-丁基-1-磺酸酯(AC-101、螺螨丁酯)。反应总收率为47.7%。文中还介绍了24%螺螨

丁酯悬浮剂和24%可分散油悬浮剂开发情况。

室内生物活性测试显示:在1 mg/L质量浓度下,螺螨丁酯对朱砂叶螨螨卵的防效达95%,优于对照药剂螺螨酯(88%)。田间药效试验显示:稀释2 000倍后,24%螺螨丁酯SC和OD药后14 d对山楂叶螨的最高防效分别为95.7%和96.2%;稀释4 000倍后,对山楂叶螨的药后21 d防效达73.6%,与螺螨酯药效相当。实际使用中,推荐稀释倍数为3 000倍。值得一提的是,同等稀释倍数下24%螺螨丁酯OD的防效略高于SC,但并未表现出显著差异,可能与该制剂配方有待进一步完善有关。

螺螨丁酯具有速效性好和持效期长的优点,有一定的开发和应用价值。

参考文献

- [1] 张金勇,陈汉杰,涂洪涛,等.杀螨剂对螨类不同螨态四种毒力室内测定标准的建议[J].昆虫知识,2010,47(5):1021-1024.
- [2] 仇是胜,柏亚罗.螺环季酮酸类杀虫杀螨剂的研究与开发(I)[J].现代农药,2013,12(3):1-5;17.
- [3] 许良忠,吴华龙,王明慧,等.一种含螺环的磺酸酯类杀螨剂:ZL,201610102604.6[P].2016-06-08.
- [4] 赵金浩,王宗成,周勇,等.螺环季酮酸衍生物的合成及生物活性研究[J].有机化学,2011,31(10):1631-1638.
- [5] 高聪杰.螺环季酮酸衍生物的合成及生物活性研究[J].现代农药,2012,11(1):15-21.
- [6] 高树坤,石莹,韩宗岭,等.螺环季酮酸的羧酸酯衍生物的合成及其杀螨活性[J].应用化学,2012,29(8):885-891.
- [7] 安光伟.螺螨酯合成工艺研究及几种季酮酸类新化合物的合成、生物活性研究[D].山东青岛:青岛科技大学,2009.
- [8] 中华人民共和国农业部.NY/T 1154.5—2006 农药室内生物测定试验准则 杀虫剂第5部分:杀卵活性试验 浸渍法[S].北京:中国农业出版社,2006.
- [9] 孙瑞红,王贵芳,李爱华,等.螺螨酯对山楂叶螨的生物活性和防治效果[J].昆虫知识,2010,47(5):968-973.

(责任编辑:顾林玲)

(上接第6页)

的影响[J].农药,2010,49(11):804-806.

[46] 苏峻峰,任丽,王立新.相变储热微胶囊储热调温效果的研究[J].太阳能学报,2005,26(3):327-331.

[47] 栗乃庆,宋福干,崔七泽,等.脲醛树脂包裹噻虫嗪微胶囊的制备及其释放性能研究[J].广州化工,2016,44(2):50-53.

[48] 卢向阳,刘伟成,卢彩鸽,等.那他霉素微胶囊层层组装体系优化及释放行为[J].农药,2013,52(5):340-343.

[49] Hermosin M C, Celis R, Facenda G, et al. Bioavailability of the Herbicide 2,4-D Formulated with Organoclayes[J]. Soil Biology and Biochemistry, 2006, 38(8): 2117-2124.

[50] Carvalho L B, Pinto L M A. Formation of Inclusion Complexes and Controlled Release of Atrazine Using Free or Silica-anchored β -cyclodextrin [J]. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2012, 74(1/2/3/4): 375-381.

(责任编辑:顾林玲)