

◆ 研究与开发 ◆

三氟苯嘧啶的合成与杀虫活性研究

英君伍,雷光月,宋玉泉,杨辉斌,李 斌*

(沈阳中化农药化工研发有限公司, 新农药创制与开发国家重点实验室 沈阳 110021)

摘要:三氟苯嘧啶为杜邦公司开发的新型介离子类杀虫剂。以2-氨基吡啶、间三氟甲基苯乙酸等为起始原料,经过6步反应合成三氟苯嘧啶。目标化合物结构经¹H NMR确证。杀虫活性测试结果表明:三氟苯嘧啶对小菜蛾、黏虫、桃蚜均具有一定的活性。在100 mg/L质量浓度下,三氟苯嘧啶对桃蚜的致死率达到89.1%。

关键词:三氟苯嘧啶;合成;杀虫活性

中图分类号:TQ 453.2 文献标志码:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2017.02.004

Synthesis and Bioactivity of Triflumezopyrim

YING Jun-wu, LEI Guang-yue, SONG Yu-quan, YANG Hui-bin, LI Bin*

(State Key Laboratory of the Discovery and Development of Novel Pesticide, Shenyang Sinochem Agrochemicals Research and Development Co., Ltd., Shenyang 110021, China)

Abstract: Triflumezopyrim was a novel mesoionic insecticide developed by DuPont. Triflumezopyrim was synthesized from 2-aminopyridine and 3-(trifluoromethyl)phenylacetic acid. The structure of the target compound was confirmed by ¹H NMR. The results of insecticidal activity at greenhouse showed that triflumezopyrim had insecticidal activities against diamondback moth, army worm and green peach aphid. At the concentration of 100 mg/L, the mortality of triflumezopyrim against green peach aphid was 89.1%.

Key words: triflumezopyrim; synthesis; insecticidal activity

三氟苯嘧啶(triflumezopyrim)是杜邦研发的新型介离子类杀虫剂。该化合物作用于乙酰胆碱受体,但又有别于新烟碱类杀虫剂,能有效防治鳞翅目和同翅目害虫,具有高效、安全、环境友好等特点^[1]。杜邦正将该产品开发用于水稻,防治水稻飞虱、叶蝉等,特别是褐飞虱。10%三氟苯嘧啶悬浮剂和96%三氟苯嘧啶原药在我国获得临时登记。制剂用于防治水稻稻飞虱,叶面喷雾,有效成分用量为15~22.5 g/hm²。本文对三氟苯嘧啶的合成路线进行了探索,并对其杀虫活性进行了研究。

三氟苯嘧啶开发代号DPX-RAB55,分子式C₂₀H₁₃F₃N₄O₂,CAS号[1263133-33-0],相对分子质量398.34,化学结构式如图1所示。化学名称为3,4-二氢

-2,4-二氧化-1-(嘧啶-5-基甲基)-3-(α,α,α -三氟间甲基)-2H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-1-鎓-3-盐。

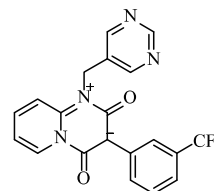


图1 三氟苯嘧啶的化学结构式

1 合成路线

三氟苯嘧啶的合成路线主要有2条,均以N-(5-嘧啶基)甲基-2-吡啶胺、2-[3-(三氟甲基)苯基]丙二酸为关键中间体。

收稿日期:2016-11-07

基金项目:“粮食丰产增效科技创新”专项新型高活性农药化合物筛选研究项目(2016YFD0300708)

作者简介:英君伍(1984—),男,沈阳市人,硕士。研究方向:新农药创制。E-mail:yingjunwu@sinochem.com

通讯作者:李斌(1964—),男,教授级高工,硕士生导师,主要从事新农药创制研究。E-mail:libin1@sinochem.com

路线1^[2]:

路线1中*N*-(5-嘧啶基)甲基-2-吡啶胺以2-氨基吡啶为起始原料,经与5-醛基嘧啶缩合,硼氢化钠还原制得,步骤繁琐。间三氟甲基碘苯与丙二酸二甲酯经偶联制得2-[3-(三氟甲基)苯基]丙二酸二甲酯,再

经水解制得目标中间体2-[3-(三氟甲基)苯基]丙二酸。该中间体再通过大离去基团三氯苯酚的引入和脱去制备三氟苯嘧啶(见图2)。反应条件苛刻,原料不易得,且原子利用率低,同时三氯苯酚废水对环境污染大,应尽量避免。

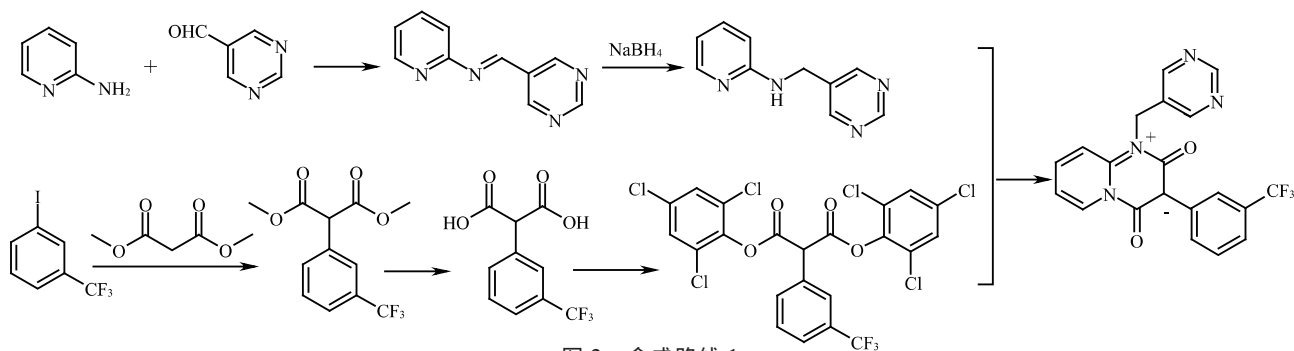


图2 合成路线1

路线2^[3]:

路线2中*N*-(5-嘧啶基)甲基-2-吡啶胺和2-[3-(三氟甲基)苯基]丙二酸二甲酯的制备与路线1中方法相同。区别在于2-[3-(三氟甲基)苯基]丙二酸二甲酯

经由取代的丙二酸二钾盐制得水解产物2-[3-(三氟甲基)苯基]丙二酸(见图3)。虽然此路线省去了大离去基团,但是2-[3-(三氟甲基)苯基]丙二酸二钾盐的制备操作繁琐,对反应装置要求高。

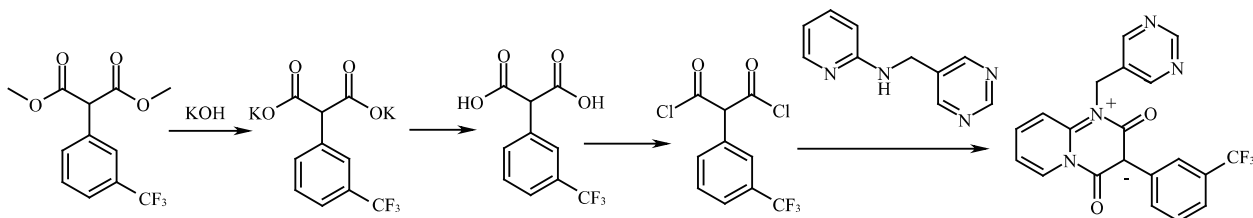


图3 合成路线2

本课题组在研究现有文献的基础上,综合考虑原料、实验操作、反应条件等因素,以2-氨基吡啶和5-醛基嘧啶一步合成*N*-(5-嘧啶基)甲基-2-吡啶胺,操作简便^[4]。2-[3-(三氟甲基)苯基]丙二酸二甲酯的制备以间三氟甲基苯乙酸为起始原料,避免了偶联反应所需要的无水、无氧环境,操作简便,条件温和,原料易得,适宜实验室操作^[5]。合成路线如图4所示。

2-[3-(三氟甲基)苯基]丙二酸二甲酯经水解直接制备2-[3-(三氟甲基)苯基]丙二酸,省去了引入离去基团或者制备丙二酸二钾盐过程,缩短了反应步骤。产品结构经核磁、质谱确证。由核磁数据可知:亚甲基2个氢为单峰,化学位移为5.56;嘧啶2位氢为单峰,化学位移为9.16;嘧啶4、6位2个氢为单峰,化学位移为8.78。

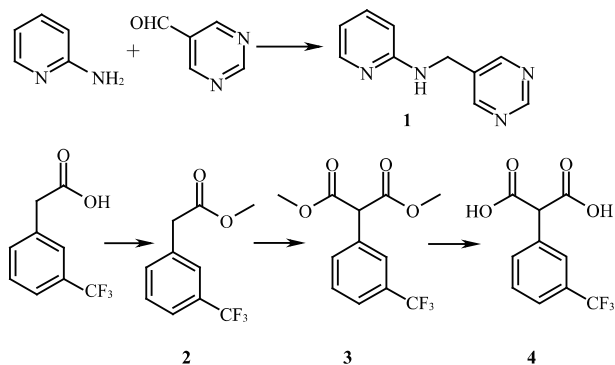


图4 本文合成方法

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

所用试剂为市售化学纯或分析纯。

主要仪器:Mercury 300(Varian)核磁共振仪(TMS为内标)、天津分析仪器厂生产的RY-1型熔点仪、Agilent 1100系列高效液相色谱。

2.2 *N*-(5-嘧啶基)甲基-2-吡啶胺(中间体1)的合成

向单口瓶中加入2-氨基吡啶0.9 g(9.25 mmol)、

5-醛基嘧啶1 g(9.25 mmol)、20 mL乙腈,再依次滴入三乙基硅烷5.92 g(50.9 mmol)、三氟乙酸5.91 g(51.8 mmol)。滴毕,回流8 h,TLC显示反应完全。蒸除溶剂,用20%碳酸钾水溶液调节pH值大于7,乙酸乙酯(200 mL)分液萃取,有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤、无水硫酸镁干燥,减压脱溶,残余物经柱色谱提纯得到1.5 g黄色固体(中间体1),粗收率92%,熔点65~66℃。

$^1\text{H NMR}$ (300 Hz, CDCl_3) δ 9.13 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.11 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.61 (d, 2H)。

2.3 间三氟甲基苯乙酸甲酯(中间体2)的合成

向反应瓶中依次加入间三氟甲基苯乙酸10 g(49 mmol)、甲苯20 mL,缓慢加入氯化亚砷17.5 g(147 mmol),回流反应4 h,脱溶。将所得酰氯缓慢滴入装有50 mL甲醇的反应瓶中,回流反应2 h,TLC显示反应完全。蒸除溶剂,加入乙酸乙酯150 mL、水100 mL分液萃取,有机层用饱和氯化钠溶液洗涤、无水硫酸镁干燥,减压蒸尽溶剂,残余物柱色谱提纯得10.3 g无色油状物(中间体2),收率96.3%。

$^1\text{H NMR}$ (300 Hz, CDCl_3) δ 7.54-7.42 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.68 (s, 3H)。

2.4 2-[3-(三氟甲基)苯基]丙二酸二甲酯(中间体3)的合成

向单口瓶中加入碳酸二甲酯20 mL、间三氟甲基苯乙酸甲酯10.3 g(47.2 mmol),将钠1.1 g(47.2 mmol)切成小块,缓慢加入反应瓶中,回流反应4 h,TLC显示反应完全,脱溶。缓慢滴入醋酸5 mL,搅拌0.5 h,加入乙酸乙酯200 mL、水100 mL分液萃取2次,有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤、无水硫酸镁干燥,减压蒸尽溶剂,残余物柱色谱提纯得7.5 g中间体3无色油状物,收率57.5%,质量分数98%。

LC-MS(m/z) 276.06($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_4$,计算值) 299.0($[\text{M} + \text{Na}]^+$,实验值)。

$^1\text{H NMR}$ (300 Hz, CDCl_3) δ 7.67-7.46 (m, 4H), 4.72 (s, 1H), 3.78 (s, 6H)。

2.5 2-[3-(三氟甲基)苯基]丙二酸(中间体4)的合成

将2-[3-(三氟甲基)苯基]丙二酸二甲酯7.6 g(27.5 mmol)加入反应瓶中,缓慢滴入20%氢氧化钠水溶液8.8 g(220 mmol),70℃反应20 min,TLC显示反应完全。加入15 g冰水,用30%盐酸调节pH值小于3,过滤,干燥得到白色固体(中间体4)5.6 g,粗收率82%。

2.6 三氟苯嘧啶的合成

将2-[3-(三氟甲基)苯基]丙二酸2.1 g(8.48 mmol)、二氯甲烷80 mL加入单口瓶中,然后缓慢加入草酰氯14.57 mL(170 mmol),搅拌1 h,滴入2滴DMF,室温搅拌过夜,蒸除溶剂,加入10 mL二氯甲烷备用。

将 N -(5-嘧啶基)甲基-2-吡啶胺1.5 g(8.48 mmol)、二氯甲烷50 mL、三乙胺4.3 g(42.4 mmol)加入单口瓶中,冰浴下滴入上述备用试剂,室温搅拌过夜,TLC显示反应完全。减压蒸尽溶剂,残余物柱色谱提纯得1.1 g黄色固体(三氟苯嘧啶),收率31.2%,质量分数95%,熔点185~187℃(文献值183~185℃^[2])。

LC-MS(m/z): 398.1($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$,计算值); 399.0($[\text{M} + \text{H}]^+$,实验值)。

$^1\text{H NMR}$ (300 Hz, CDCl_3) δ 9.49 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.09-7.99 (m, 3H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 5.56 (s, 2H)。

3 生物活性测定

3.1 室内杀虫活性筛选试验材料与方法

量取2.5 mL丙酮+甲醇混合溶剂(体积比1:1)加入到盛有3 mg三氟苯嘧啶(质量分数以100%计)的称量瓶中,搅拌使其充分溶解,加入2.5 mL含有2‰吐温80的静置自来水,搅拌均匀后得600 mg/L三氟苯嘧啶溶液5 mL。依此法配制100 mg/L三氟苯嘧啶溶液。并以丙酮+甲醇+1‰吐温80水(体积比1:1:2)做空白对照。

新化合物杀虫活性普筛依照杀虫剂微量筛选标准操作程序采用Airbrush喷雾法,鳞翅目幼虫小菜蛾、黏虫和桃蚜处理后逐日观察取食和死亡情况,若试虫将药剂处理的饲料食尽,补充未处理的新鲜饲料。根据试虫死亡率对化合物的杀虫活性进行记录。按0~100分级,0表示无活性,100表示试虫全部死亡。

3.2 生物活性测定结果

三氟苯嘧啶对小菜蛾、黏虫和桃蚜的室内活性结果见表1。三氟苯嘧啶在100 mg/L剂量下对桃蚜的防效达到89.1%。

表1 生物活性数据表

剂量/(mg·L ⁻¹)	杀虫活性/%		
	小菜蛾	黏虫	桃蚜
600	71.4	57.1	91.6
100			89.1

(下转第20页)

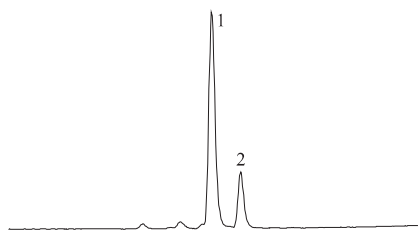


图 2 产品的高效液相色谱图

3 结论与讨论

以槐糖脂水溶液(200 mg/L)为分散介质,7.5%多杀霉素SC最佳制备条件为分散剂Well-301和Well-303(质量比2:1)用量6.0%,黄原胶0.25%,尿素4.5%,研磨时间2.0 h(铅珠体积为制剂体积的2倍)。所得产品外观呈乳白色(54 ± 2)℃热贮14 d无沉淀和絮凝现象,产品粒径小,析水率低,分散性和倾倒性好,有效成分分解率低,符合悬浮剂的要求。

HPLC-MS分析法已广泛用于检测蔬菜、食品中多杀霉素的残留量^[3-4,7],但多杀霉素制剂的质量检测目前仍以高效液相色谱法为主^[8-9],HPLC-MS法应用较少。本研究采用HPLC-MS法对多杀霉素制剂进行了检测,利用MS灵敏度高、定性能力强的特点定性确定了产品的有效成分,利用HPLC分离多组分混合物高效和定量分析简便的特点定量确定了产品有效成分的质量分数,取得了良好的效果。随着HPLC-MS的普及,HPLC-MS法必将成为多杀霉素

类多组分混合物制剂质量检测的有效手段^[10]。

参考文献

- [1] 王娟,牛悦,张保华,等.槐糖脂为助剂的多杀霉素悬浮剂的润湿分散剂筛选[J].现代农药,2016,15(5):18-21.
- [2] 黄亚雄,张博,关策,等.阴离子、非离子表面活性剂的复配及在35%啮菌酯悬浮剂中的应用研究[J].现代农药,2016,15(3):15-19.
- [3] 孙敏,曹赵云,刘慧,等.PSA分散固相萃取和高效液相色谱-质谱法测定蔬菜中多杀霉素的残留[J].分析试验室,2010,29(8):70-74.
- [4] 张缙,杨黎忠,林立毅,等.高效液相色谱-串联质谱法测定食品中多杀霉素A和D的残留量[J].色谱,2011,29(7):637-642.
- [5] 吴霞.多杀菌素——害物综合治理的一个有力武器[J].世界农药,2005,27(6):21-24.
- [6] 华乃震.绿色环保生物杀虫剂多杀霉素和乙基多杀菌素的述评[J].农药,2015,54(1):1-5.
- [7] 雷琪,于福利,王素琴,等.多杀霉素在花椰菜中的残留量分析与评价[J].农药,2016,55(5):374-376.
- [8] 王旭,于福利,雷琪,等.16%多杀·吡虫啉悬浮剂高效液相色谱分析方法研究[J].现代农药,2012,11(3):30-31,43.
- [9] 刘德坤,张翠,杨石有,等.多杀菌素·毒死蜱微球高效液相色谱分析[J].农药,2012,51(8):581-583.
- [10] 李炬,汪清民,黄润秋.多杀菌素的研究进展[J].农药学报,2003,5(2):1-12.

(责任编辑:顾林玲)

(上接第 16 页)

4 结果与讨论

本文简要阐述了三氟苯嘧啶的合成,并对其生物活性进行了研究。三氟苯嘧啶的制备以2-氨基吡啶和间三氟甲基苯乙酸为起始原料,经过6步反应制得,并通过核磁、质谱验证了其结构。此路线一步制得仲胺中间体,操作简便;以间三氟甲基苯乙酸制备取代丙二酸二甲酯,避免了偶联反应所需要的苛刻条件,条件温和、原料易得;取代丙二酸的制备,省去了引入大离去基团或者制备取代丙二酸二钾盐过程,简化反应步骤,适宜于实验室操作。对目标化合物进行的初步生物活性测定结果表明,该化合物对小菜蛾、黏虫和桃蚜均具有一定的防治效果,在100 mg/L剂量下对桃蚜的防效达到89.1%。本文对介离子类化合物的研究具有重要意义。

参考文献

- [1] Holyoke C W, Zhang W M, Pahutski T F, et al. Triflumezopyrim: Discovery and Optimization of a Mesoionic Insecticide for Rice [C] // Maiendisch P, Stevenson T M. Discovery and Synthesis of Crop Protection Products. Washington: DC Oxford University Press, 2015: 365-378.
- [2] Pahutski T F. Mesoionic Pyrido[1,2-a]pyrimidine Pesticides: WO, 2012092115 [P]. 2012-07-05.
- [3] Zhang W M, Annis G D. Malonic Acid Di-salts and a Method for Preparing Malonyl Dihalides: WO, 2013090547 [P]. 2013-06-20.
- [4] Zhang J Z, Ibrahim P N, Bremer R, et al. Compounds and Methods for Kinase Modulation, and Indications Therefor: WO, 2011057022 [P]. 2011-05-12.
- [5] Oliva A, De C G, Grams F, et al. Barbituric Acid Derivatives with Antimetastatic and Antitumor Activity: WO, 9858925 [P]. 1998-12-30.

(责任编辑:柏亚罗)