

◆ 创制与生测 ◆

双酯型丙烯腈类化合物的合成及杀螨活性

田朝瑜, 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: 以杀螨剂腈吡螨酯为先导化合物, 将3-[4-(叔丁基)苯基]-3-氰基-2-羟基丙烯酸乙酯与不同酰氯化合物进行酯化反应, 合成了5个具有杀螨活性的新型双酯型丙烯腈类化合物, 其化学结构经过¹H NMR确证。室内生物活性测试结果显示: 目标化合物TM-3和TM-5具有优异的杀螨活性, 化合物TM-5在质量浓度为10 mg/L时, 对朱砂叶螨卵的致死率达到93%, 具有进一步的研究开发价值。

关键词: 双酯型丙烯腈; 杀螨活性; 新化合物

中图分类号: TQ 450.1⁺¹ 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1671-5284.2019.02.003

Synthesis and Acaricidal Activity of Diester Acrylonitrile Compounds

Tian Zhao-yu, Xu Liang-zhong*

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

Abstract: The diester-type acrylonitrile compounds with acaricidal activity were synthesized by using acaricide cyenopyrafen as a lead compound. Five novel diester acrylonitrile compounds were obtained by the reaction of ethyl 3-[4-(tert-butyl) phenyl]-3-cyano-2-hydroxyacrylate with different acyl chlorides. Their chemical structures were confirmed by ¹H NMR. Indoor bioassay showed that the target compounds TM-3 and TM-5 had excellent acaricidal activities. The compound TM-5 exhibited a lethal rate of 93% against *T. cinnabarinus* at the concentration of 10 mg/L, which was valuable for further research.

Key words: diester type acrylonitrile; acaricidal activity; new compound

害螨是棉花、茶叶、蔬菜、水果和观赏性植物等作物上常见的有害生物, 它已成为世界农业生产的主要威胁^[1]。杀螨剂是控制螨害的有效方式, 但由于杀螨剂的频繁使用以及虫螨生命周期短, 世代重叠, 导致害螨对现有杀螨剂大多具有高抗性^[2]。因此, 开发具有新作用机理, 对非靶标生物影响较小的新型杀螨剂具有重要意义^[3]。

丙烯腈类化合物因其结构独特、作用机制新颖、生物活性较高, 且对哺乳动物和鱼类的毒性低, 常作为杀虫剂、杀螨剂、杀菌剂和除草剂等, 在农药领域使用, 且与现有杀虫剂无交叉抗性^[4-5]。由于丙烯腈类化合物双键两端取代基变化范围大, 较容易进行基团修饰, 已成为国内外新农药创制研究的重

要方向之一^[6]。

腈吡螨酯(cyenopyrafen)是日本日产化学工业株式会社开发的新型含吡唑杂环的丙烯腈类杀螨剂, 2009年上市。其可用于防治叶螨等多种害螨, 具有速效性良好、持效期长等特点^[7]。腈吡螨酯结构式见图1。

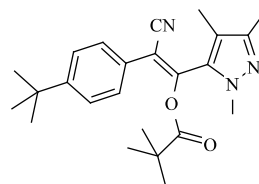


图1 腈吡螨酯结构式

收稿日期: 2018-08-14

作者简介: 田朝瑜(1993—), 男, 山东省临沂市人, 研究生, 主要从事新农药创制及农药剂型研究工作。E-mail: 1102094867@qq.com

通讯作者: 许良忠(1963—), 男, 河南省周口市人, 教授, 博士生导师, 主要从事新型绿色农药创制及制剂研究。E-mail: xlz0725@126.com

通过改变模型生物活性分子的药效团,可以提高其生物活性^[8]。为了寻找具有高效杀螨活性的丙烯腈类化合物,本文以腈吡螨酯为先导化合物,利

用前药理论、类同合成^[9]等方法设计合成了尚未报道的5个新型双酯型丙烯腈类化合物,并进行了室内生物活性测试。目标化合物合成路线见图2。

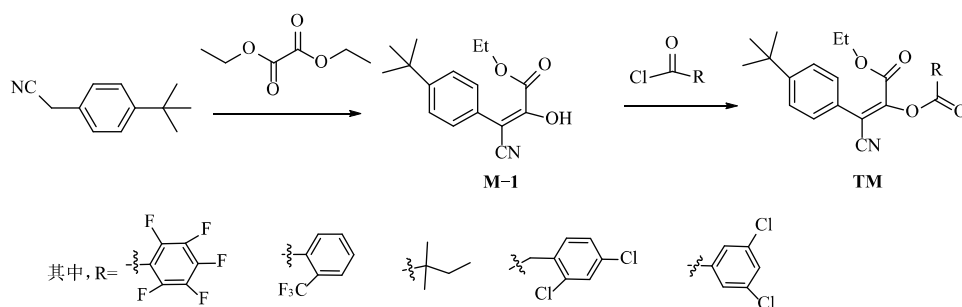


图2 目标化合物合成路线

1 实验部分

1.1 实验仪器

X-4显微熔点仪(上海精密科学仪器有限公司)、核磁共振仪(Bruker Avance 500 MHz型,德国布鲁克公司)、旋转蒸发仪(RE-52C型,上海亚荣生化仪器厂)、循环水式真空泵(SHB-D型,郑州予华仪器制造有限公司)。

1.2 实验药品

对叔丁基苯乙腈、草酸二乙酯、氯化亚砷、乙醇、金属钠、2,3,4,5,6-五氟苯甲酸、邻三氟甲基苯甲酸、2,2-二甲基丁酰氯、2,4-二氯苯乙酸、3,5-二氯苯甲酸、乙腈、三乙胺,以上药品均为分析纯。

1.3 目标化合物的合成步骤

1.3.1 3-[4-(叔丁基)苯基]-3-氰基-2-羟基丙烯酸乙酯(M-1)的合成

向250 mL反应瓶中加入100 mL乙醇,分批加入2.76 g(0.12 mol)金属钠,待金属钠完全溶解后,加入17.30 g(0.10 mol)对叔丁基苯乙腈,搅拌下滴入17.52 g(0.12 mol)草酸二乙酯,室温反应4 h,薄层色谱(TLC)检测原料消失。加水稀释,稀盐酸调节pH值4~5。乙酸乙酯萃取,有机相用清水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到黄色油状液体。用石油醚+乙酸乙酯混合液(体积比为15:1)重结晶,得到淡黄色固体(中间体M-1)23.4 g,收率85%。

¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆)δ: 7.68-7.61(m, 2H)、7.50-7.43(m, 2H)、4.36(q, J=7.1 Hz, 2H)、1.34(t, J=7.1 Hz, 3H)、1.29(s, 9H)。

1.3.2 目标化合物(TM)的合成通法

向反应瓶中加入2.75 g(0.01 mol)3-[4-(叔丁基)苯基]-3-氰基-2-羟基丙烯酸乙酯(M-1)、10 mL乙

腈,滴入1.11 g(0.011 mol)三乙胺,冰浴下搅拌滴加0.011 mol相应的酰氯,冰浴条件下反应,TLC监测至原料消失。加水稀释,搅拌过夜。抽滤得白色固体,即为目标产物。

各化合物的理化数据及结构表征如下。

3-[4-(叔丁基)苯基]-3-氰基-2-[2,3,4,5,6-(五氟)苯甲酰氧基]丙烯酸乙酯(TM-1)为白色固体,熔点为116.0~118.4℃。

¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆)δ: 7.68-7.60(m, 2H)、7.44-7.34(m, 2H)、4.32(q, J=7.1 Hz, 2H)、1.30(t, J=7.1 Hz, 3H)、1.28(s, 9H)。

3-[4-(叔丁基)苯基]-3-氰基-2-[2-(三氟甲基)苯甲酰氧基]丙烯酸乙酯(TM-2)为白色固体,熔点为107.3~110.0℃。

¹H NMR(500 MHz, CDCl₃)δ: 7.95(d, J=7.7 Hz, 1H)、7.83(d, J=7.8 Hz, 1H)、7.71(t, J=7.7 Hz, 1H)、7.65(t, J=7.6 Hz, 1H)、7.54(d, J=8.3 Hz, 2H)、7.42(d, J=8.3 Hz, 2H)、4.46(q, J=7.1 Hz, 2H)、1.41(t, J=7.1 Hz, 3H)、1.31(s, 9H)。

3-[4-(叔丁基)苯基]-3-氰基-2-(2,2-二甲基丁酰氧基)丙烯酸乙酯(TM-3)为白色固体,熔点为40~43℃。

¹H NMR(500 MHz, CDCl₃)δ: 7.49(d, J=8.6 Hz, 2H)、7.46-7.40(m, 2H)、4.40(q, J=7.1 Hz, 2H)、1.40(t, J=7.1 Hz, 3H)、1.32(s, 9H)、1.18(s, 6H)、0.75(t, J=7.5 Hz, 3H)。

3-[4-(叔丁基)苯基]-3-氰基-2-(2,4-二氯苯甲酰氧基)丙烯酸乙酯(TM-4)为白色固体,熔点为89.0~91.5℃。

¹H NMR(500 MHz, CDCl₃)δ: 7.43-7.40(m, 3H)、7.37(d, J=8.7 Hz, 2H)、7.24-7.22(m, 2H)、4.41(q, J=7.1 Hz, 2H)、3.91(s, 2H)、1.39(t, J=7.1 Hz, 3H)、1.34(s, 9H)。

3-[4-(叔丁基)苯基]-3-氰基-2-(3,5-二氯苯甲酰

氧基)丙烯酸乙酯(TM-5)为白色固体,熔点为113~115℃。

¹H NMR(500 MHz, CDCl₃)δ: 7.94(d, *J*=1.9 Hz, 2H)、7.68(t, *J*=1.9 Hz, 1H)、7.58(d, *J*=8.6 Hz, 2H)、7.50-7.44(m, 2H)、4.46(q, *J*=7.1 Hz, 2H)、1.42(t, *J*=7.1 Hz, 3H)、1.34(s, 9H)。

1.4 生物活性测试

将目标化合物用丙酮溶解,配制成质量浓度为1 g/L的溶液,再用质量分数为0.1%的吐温-80水溶液稀释至待测浓度。

将5头朱砂叶螨(*Tetranychus cinnabarinus*)成虫接种到蚕豆叶碟中,产卵24 h后去除成螨。将附有螨卵的叶碟在药液中浸渍5 s,取出轻轻甩干,用吸水纸将叶碟表面的药液吸干,置于恒温条件下保湿培养。并以质量分数为0.1%的吐温-80水溶液作空白对照,定时统计空白对照的螨卵孵化率,待其超过70%时,对所有药剂处理进行调查统计,计算死亡率。每组3次重复,取平均值^[10]。

$$\text{校正死亡率}/\% = \frac{\text{药剂处理死亡率} - \text{空白对照死亡率}}{1 - \text{空白对照死亡率}} \times 100$$

2 结果与讨论

2.1 对朱砂叶螨的杀螨活性结果

目标化合物对朱砂叶螨的生物活性结果见表1。

表1 目标化合物对朱砂叶螨的杀螨活性

化合物	死亡率/%		
	100 mg/L	50 mg/L	10 mg/L
TM-1	100.0	100.0	71.4
TM-2	100.0	95.0	60.0
TM-3	100.0	100.0	85.4
TM-4	100.0	100.0	75.8
TM-5	100.0	100.0	93.0

由表1结果可知,在质量浓度为100 mg/L时,5个新化合物对朱砂叶螨螨卵致死率均为100%。在质量浓度为50 mg/L时,除化合物TM-2外,其他4个新化合物对朱砂叶螨螨卵致死率均为100%。在质量浓度为10 mg/L时,化合物TM-3、TM-5对朱砂叶螨螨卵致死率在85%以上,其中化合物TM-5对朱砂叶螨螨卵致死率达到93%。由化合物TM-5和TM-4活性可知,芳环上卤原子的取代位置对目标化合物的活性影响较大,需要进一步研究。化合物TM-3的拼接部分为杀螨剂螺螨酯的活性基团,该化合物表现出较高的杀螨活性。

3 结论

本文以腈吡螨酯为先导化合物,对叔丁基苯乙

腈和草酸二乙酯先反应得到3-[4-(叔丁基)苯基]-3-氰基-2-羟基丙烯酸乙酯,进而与常用的酰氯化物进行酯化反应,得到5种未见报道的双酯型丙烯酸酯类化合物。合成路线简便、原料易得。

室内生物活性测试结果表明,目标化合物TM-5和TM-3均表现出较好的杀螨活性,化合物TM-5在质量浓度为10 mg/L时,对朱砂叶螨螨卵的致死率达到93%。当式中R为苯环取代基时,其卤原子的取代位置对目标化合物的生物活性具有重要影响。后续将会对R取代基上卤素原子的位置以及种类进行系统研究,并基于目标化合物TM-5室内生物活性测试的优异活性,在合成工艺、制剂、复配和田间药效等方面进行深入研究。

参考文献

- [1] Yu H B, Cheng Y, Xu M, et al. Synthesis, Acaricidal Activity, and Structure-Activity Relationships of Pyrazolyl Acrylonitrile Derivatives [J]. Journal of Agricultural & Food Chemistry, 2016, 64 (51): 9586-9591.
- [2] Sugimoto N, Osakabe M. Cross-Resistance Between Cyenopyrafen and Pyridaben in the Twospotted Spider Mite *Tetranychus Urticae* (Acari: Tetranychidae) [J]. Pest Management Science, 2014, 70 (7): 1090-1096.
- [3] Takahashi N, Nakagawa H, Sasama Y, et al. Development of a New Acaricide, Cyflumetofen [J]. J Pestic Sci, 2012, 37 (3): 263-264.
- [4] Huang D L, Huang M Z, Liu A P, et al. Design, Synthesis, and Acaricidal Activities of Novel Pyrazole Acrylonitrile Compounds [J]. Journal of Heterocyclic Chemistry, 2017, 54 (2): 1121-1128.
- [5] 孔晓燕, 黄红英, 朱冰春, 等. 丙烯酸酯类化合物的合成及除草活性 [J]. 农药, 2016, 55 (1): 17-21.
- [6] 刘丽, 曾霞, 马海军, 等. 3-酰氧基丙烯酸酯类化合物的合成和生物活性研究 [C]//刘尚忠. 第八届全国新农药创制学术交流会议论文集, 上海: 上海远东出版社, 2009.
- [7] 翁建全, 高宗锦, 丁成荣, 等. 具有农药生物活性的杂(芳)环丙烯酸酯类化合物的研究进展 [J]. 农药, 2010, 49 (8): 552-554; 559.
- [8] Fustero S, Román R, Sanz-Cervera J F, et al. Synthesis of New Fluorinated Tebufenpyrad Analogs with Acaricidal Activity Through Regioselective Pyrazole Formation [J]. The Journal of Organic Chemistry, 2008, 73 (21): 8545-8552.
- [9] 马洪菊. 利用簇合效应与类同法合成新农药活性化合物的研究 [D]. 北京: 中国农业科学院, 2010.
- [10] 李玉峰, 卜洪忠, 倪钰萍, 等. 酰胺类乙炔唑新化合物的合成及杀螨活性 [J]. 农药, 2013, 52 (11): 800-802; 817.

(责任编辑:陈晨)