

◆ 创制与生测 ◆

腈吡螨酯(cyenopyrafen)的合成与杀螨活性

程岩,吴鸿飞,罗艳梅,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:腈吡螨酯是由日产化学公司开发的丙烯腈类杀螨剂。以丙酮、草酸二乙酯和对叔丁基苯乙腈等为起始原料经7步反应合成了腈吡螨酯,目标化合物的结构经¹H NMR确证。初步生物活性测试结果表明,腈吡螨酯对朱砂叶螨具有优异的活性。

关键词:腈吡螨酯;杀螨剂;合成;杀螨活性

中图分类号:TQ 454.2 文献标志码:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2019.03.003

Synthesis of Cyenopyrafen and Its Acaricidal Activity

Cheng Yan, Wu Hong-fei, Luo Yan-mei, 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: Cyenopyrafen is a kind of new acrylonitrile acaricides, which is commercialised in 2009 by Nissan Chemicals. Cyenopyrafen was synthesized from acetone, diethyl oxalate and 4-*tert*-butylphenylacetonitrile via seven steps. The structure of the target compound was confirmed by ¹H NMR. The results of preliminary biological activity test showed that cyenopyrafen had excellent activities against *Tetranychus cinnabarinus*.

Key words: cyenopyrafen; acaricide; synthesis; acaricidal activity

螨类,尤其是以植食性为主的农业螨类,在世界各地的农作物上都有发现。其具有个体小、繁殖快、发育历期短、行动范围小、适应性强、突变率高和易产生抗药性等特点,是公认的难防有害生物群落。因此,结构新颖,作用机制独特的新型高效杀螨剂的不断发现是农业生产的需要^[1]。

2000年之后,日产化学、曹达、石原产业等农药公司在大约5年的时间里先后公开了几十篇丙烯腈类化合物的专利。2009年在日本、韩国上市的新型杀螨剂腈吡螨酯(cyenopyrafen),不仅结构新颖,而且作用机制独特。结构中叔丁酯水解后对线粒体呼吸链复合体II表现出优异的抑制作用,与现有杀螨剂无交互抗性,并对非靶标生物安全,是较为理想的杀螨剂。

腈吡螨酯(商品名Starmite)由日产化学工业株式会社开发,主要用于水果和蔬菜。2013年,腈吡螨酯进入哥伦比亚和厄瓜多尔市场,主要用于观赏植物。2016年,腈吡螨酯销售额接近0.2亿美元^[2]。腈吡螨酯IUPAC名称(*E*)-2-(4-*tert*-butylphenyl)-2-cyano-1-(1,3,4-trimethyl-1*H*-pyrazol-5-yl)vinyl 2,2-dimethylpropanoate,分子式C₂₄H₃₁N₃O₂,相对分子质量393.24, CAS登录号560121-52-0。纯品为白色晶体,熔点为93~94℃。化学结构式如图1所示。

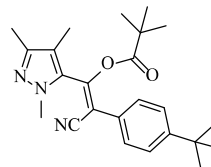


图1 腈吡螨酯的化学结构式

收稿日期:2018-10-08

基金项目:“十三五”国家重点研发计划项目(2016YFD 0300708)

作者简介:程岩(1982—),硕士。研究方向:新农药创制。E-mail: xchengyan02@sinochem.com

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

本文以丙酮、草酸二乙酯和对叔丁基苯乙腈等为起始原料,经7步反应合成腈吡螨酯,合成路线见图2。

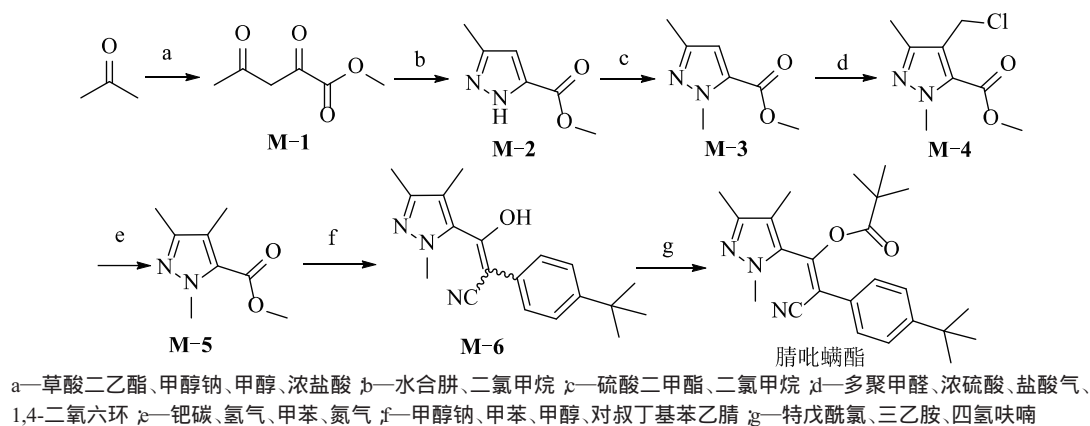


图2 腈吡螨酯的合成路线

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

所用试剂为市售化学纯或分析纯。

Mercury 300(Varian)核磁共振仪(氘代氯仿为溶剂,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。

1.2 关键中间体的合成步骤

1.2.1 2,4-二酮戊酸甲酯(中间体M-1)的合成

冰盐浴下,将20%甲醇钠溶液300.00 g(1.10 mol)加入到三口瓶中,加入甲醇500 mL,机械搅拌均匀,慢慢滴加丙酮(58.00 g,1.00 mol)和草酸二乙酯(146.50 g,1.00 mol)的混合液,90 min滴完。滴加过程中溶液变浑浊,有大量固体生成,滴加结束升温至35℃反应10 h。反应液过滤,所得固体溶于500 mL冰水混合物,用浓盐酸调节pH值为3~4。用乙酸乙酯(2×500 mL)萃取,有机相用饱和食盐水(2×200 mL)洗涤,无水硫酸镁干燥,减压蒸除溶剂,得100.10 g红色油状物(中间体M-1),收率为69%。

1.2.2 3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(中间体M-2)的合成

反应瓶内加入2,4-二酮戊酸甲酯100.00 g(0.70 mol)和500 mL二氯甲烷,冰水浴中搅拌,将85%水合肼水溶液45.00 g(0.80 mol)滴加到反应瓶中,滴加结束,冰浴保温反应1 h。反应液脱溶后加入500 mL乙酸乙酯溶解,用水(2×200 mL)洗涤,无水硫酸镁干燥,减压蒸除溶剂,得72.03 g红色固体(中间体M-2),收率为74%。

1.2.3 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(中间体M-3)的合成

将3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯3.00 g(0.02

mol)溶于30 mL二氯甲烷中,将硫酸二甲酯4.20 g(0.03 mol)滴入反应液内,升温至回流,反应8 h。反应液脱溶,加入50 mL水,用100 mL乙酸乙酯萃取,有机相分别用50 mL饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,50 mL饱和食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,脱溶得黄色油状物3.54 g,采用色谱柱提纯得黄色油状物(中间体M-3)2.33 g,收率71%。

1.2.4 4-氯甲基-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(中间体M-4)的合成

将1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯5.00 g(0.03 mol)溶于50 mL 1,4-二氧六环,搅拌,将多聚甲醛5.80 g(0.20 mol)投入反应液,缓慢滴加浓硫酸5.00 g(0.03 mol),滴毕升温至90℃,通盐酸气搅拌反应8 h。降温至室温,向反应液加入100 mL水,用150 mL乙酸乙酯萃取,有机相分别用饱和碳酸氢钠水溶液(2×100 mL)、饱和食盐水(2×100 mL)洗涤,无水硫酸镁干燥,脱溶得黄色油状物(中间体M-4)3.29 g,收率51%。

1.2.5 1,3,4-三甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(中间体M-5)的合成

将4-氯甲基-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯2.00 g(0.01 mol)溶于20 mL甲苯,将三乙胺1.00 g(0.01 mol)滴入反应液内,加入5%铯碳0.30 g(0.000 2 mol),用氮气置换反应体系内气体,常温常压通氮气,搅拌反应5 h。反应液过滤,用50 mL乙酸乙酯洗涤滤饼,滤液中加入50 mL乙酸乙酯萃取,有机相分别用50 mL饱和食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,脱溶得黄色油状物,经色谱柱提纯得黄色油状物(中间体M-5)1.53 g,收率92%。

1.2.6 3-(1,3,4-三甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(4-叔丁基苯基)-3-羟基丙烯腈(中间体M-6)的合成

向反应瓶中加入正庚烷20 mL、1,3,4-三甲基-

1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯0.85 g(0.005 mol)、对叔丁基苯乙腈0.99 g(0.006 mol)脱水1 h。回流条件下,缓慢滴加甲醇钠甲醇溶液,脱甲醇反应,溶液逐渐变为棕黄色,并有黄色固体生成。5 h后,将反应液加入冰水(50 mL)中,用乙酸乙酯(10 mL)萃取2次,水相用盐酸酸化至pH值为1~2,再用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取,合并有机相,分别用少量碳酸氢钠水溶液和水洗涤,无水硫酸镁干燥,减压脱溶得黄色固体(中间体M-6)1.27 g,收率81%。

1.2.7 腈吡螨酯的合成

将3-(1,3,4-三甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-(4-叔丁基苯基)-3-羟基丙烯腈2.02 g(0.006 mol)溶于20 mL无水二氯甲烷中,冰浴降温,加入2,2-二甲基丙酸0.76 g(0.006 mol)、4-二甲氨基吡啶1.52 g(0.007 mol),将二环己基碳二亚胺0.85 g(0.007 mol)溶于10 mL无水二氯甲烷,滴加到反应容器内,滴毕升温至室温反应30 min。反应液过滤,所得滤液脱溶,加入100 mL乙酸乙酯、50 mL水,有机相分别用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩得黄色油状物,经柱色谱提纯得目标物腈吡螨酯白色固体0.73 g。HPLC归一质量分数99%,收率28%,熔点93~94℃。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃)δ: 1.17(s, 9H, C(CH₃)₃), 1.34(s, 9H, C(CH₃)₃), 2.10(s, 3H, CH₃), 2.21(s, 3H, CH₃), 3.91(s, 3H, NCH₃), 7.47(q, 4H, Ph-H)。

2 杀螨活性的测定

2.1 对朱砂叶螨成螨活性的测定

根据待测化合物的溶解性,腈吡螨酯原药用丙酮或二甲亚砜溶解,然后用1%吐温80溶液配制成所需浓度的待测液50 mL,丙酮或二甲亚砜在溶液中的含量不超过10%。

取2片真叶菜豆苗,接种朱砂叶螨成螨并调查

基数后,用手持喷雾器进行整株喷雾处理,每处理3次重复,处理后置于标准观察室,72 h后调查存活螨数,计算死亡率。结果见表1。

表1 腈吡螨酯的杀螨活性

原药	死亡率/%		
	5.00 mg/kg	2.50 mg/kg	1.25 mg/kg
腈吡螨酯	100.0	99.5	85.0

2.2 杀卵活性的测定

称取一定量腈吡螨酯,用丙酮制成母液,按试验设计用含有0.1%吐温80的静置自来水稀释成系列浓度。取2片真叶盆栽菜豆苗,去除1片真叶,然后将健康朱砂叶螨雌成螨10头接种到叶片上,24 h后去除成螨,调查卵数并进行喷雾处理。5 d后待空白对照卵全部孵化,调查各处理未孵化卵数,计算孵化抑制率。结果见表2。

表2 腈吡螨酯的杀螨卵活性

原药	孵化率/%		
	10.0 mg/kg	5.0 mg/kg	2.5 mg/kg
腈吡螨酯	100	84	7

3 结果与讨论

本文以丙酮、草酸二乙酯和对叔丁基苯乙腈等为起始原料经7步反应合成目标化合物腈吡螨酯,目标化合物的结构经¹H NMR确证。初步生物活性测试结果表明,腈吡螨酯对朱砂叶螨具有优异的活性。本文对腈吡螨酯类似化合物的研究具有重要意义。

参考文献

- [1] 王大翔. 谈谈新农药的创制[J]. 上海化工, 2004, (2): 7-12.
- [2] Phillips McDougall. AgriService Products Section—2015 Market [R]. Phillips McDougall, 293-300. (责任编辑:陈晨)

加拿大批准登记基于联苯吡菌胺(+戊唑醇)的杀菌剂

加拿大害虫管理监管机构(PMRA)已批准登记富美实杀菌剂F9651-2(联苯吡菌胺+戊唑醇),用于防治小麦、大麦、燕麦和大豆的叶面病害。这是联苯吡菌胺首次在加拿大获得登记。

戊唑醇于2016年首获加拿大登记,用于小麦、大麦、燕麦和大豆的叶面病害和种子处理,以及用于草坪和木材防腐剂。

PMRA指出,联苯吡菌胺和戊唑醇对某些病害防效显著,其复配药剂可以防治同时发生的不同病害,同时减少了对桶混药剂的需求。

美国曾于2018年批准登记富美实4种基于联苯吡菌胺的复配杀菌剂,包括F9651-2(联苯吡菌胺+戊唑醇),用于谷类、大豆、花生和某些蔬菜。2019年初,富美实在美国推出了复配组合Lucento(联苯吡菌胺+粉唑醇),登记用于玉米、大豆、小麦、花生和甜菜。

(王晓岚译自《AGROW》)