

◆ 创制与开发 ◆

四唑虫酰胺的合成与杀虫活性

英君伍, 宋玉泉, 李斌, 杨辉斌*

(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:四唑虫酰胺是拜耳公司开发的双酰胺类杀虫剂。本研究以2,2-二甲氧基丙烷为起始原料,经11步反应合成了四唑虫酰胺,目标化合物的结构经¹H NMR确证并对其进行杀虫活性测试。试验结果表明,四唑虫酰胺的收率为51%;合成的四唑虫酰胺对小菜蛾、粘虫和桃蚜均具有优异的防效,在10 mg/L浓度下,小菜蛾、粘虫和桃蚜的死亡率均为100%。这为四唑虫酰胺的合成提供新的思路。

关键词:四唑虫酰胺;合成;小菜蛾;粘虫;桃蚜;杀虫活性;防效

中图分类号:TQ 450.2+1 文献标志码:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2021.06.005

Study on Synthesis and Bioactivity of Tetraniliprole

YING Junwu, SONG Yuquan, LI Bin, YANG Huibin*

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

Abstract: Tetraniliprole was a novel diamide insecticide which developed by Bayer. It was synthesized by using 2,2-dimethoxypropane as starting material through an eleven-step reaction. The structure of the target compound was confirmed by ¹H NMR, and its insecticidal activity was tested. The results showed that the yield of tetraniliprole was 51%, and tetraniliprole had excellent control effect against *Plutella xylostella*, *Mythimna separata* and *Myzus persicae*. The efficacy of tetraniliprole on *Plutella xylostella*, *Mythimna separata* and *Myzus persicae* at dose of 10 mg/L were 100%. It provided a new idea for the synthesis of tetraniliprole.

Key words: tetraniliprole; synthesis; *Plutella xylostella*; *Mythimna separata*; *Myzus persicae*; insecticidal activity; efficacy

四唑虫酰胺(Tetraniliprole)是拜耳公司开发的双酰胺类杀虫剂,同时也是抗药性行动委员会(IRAC)第28组中的新加盟成员。其作用于昆虫鱼尼丁受体,对咀嚼式口器害虫有特效,并对一些刺吸式口器害虫有兼治作用。目前已在加拿大、澳大利亚、中国^[1]、新西兰、韩国、柬埔寨和津巴布韦登记,也即将在美国登记。随着其市场的扩展,预计年峰值销售额达3.5亿美元^[2]。本文对四唑虫酰胺的合成路线进行了探索,并对其杀虫活性进行了研究。

四唑虫酰胺,分子式为C₂₂H₁₆ClF₃N₁₀O₂,CAS号为1229654-66-3,相对分子质量为544.11,化学名称为1-(3-氯-2-吡啶基)-4'-氰基-2'-甲基-6'-甲基氨基甲酰

基-3-{[5-(三氟甲基)-2H-四唑-2-基]甲基}-1H-吡唑-5-甲酰胺,化学结构式如图1所示。

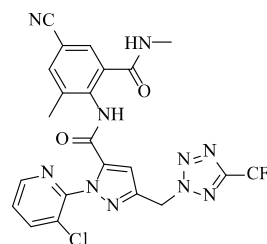


图1 四唑虫酰胺的化学结构式

四唑虫酰胺的合成方法可归纳为3种:胺解法、环化法和缩合法^[3](图2)。胺解法和环化法是分别将小分子的甲胺和3-氯-2-胍基吡啶放在最后1步,这

收稿日期:2021-09-10

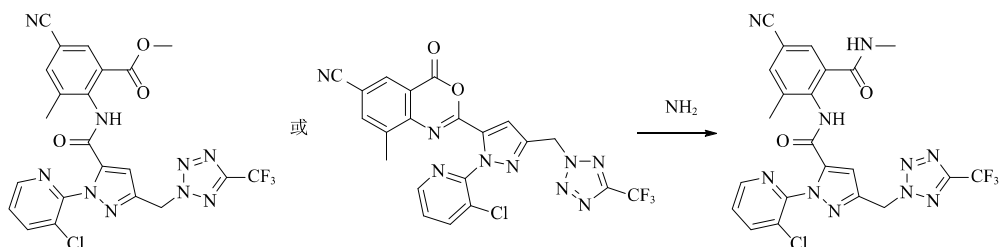
作者简介:英君伍(1984—),男,辽宁沈阳人,硕士,高级工程师,主要从事新农药创制研究。E-mail:yingjunwu@sinochem.com

通信作者:杨辉斌(1981—),男,山东烟台人,博士,高级工程师,主要从事新农药创制研究。E-mail:yanghuibin@sinochem.com

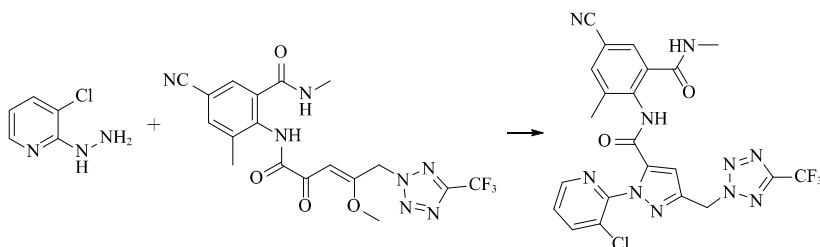
种方式分子利用率低,易造成原料浪费。缩合法是把目标物切断为苯胺和吡唑羧酸2个大小相似的部分,可以最大程度保证产率,其中苯胺部分为溴氰虫酰胺共用的中间体,已有成熟的工艺合成路线,由此可以判断上述的吡唑羧酸片段是四唑虫酰胺的关键中间体。

印度PI工业有限公司和拜耳公司对关键中间体1-(3-氯吡啶-2-基)-3-(5-三氟甲基-2H-四氮唑-2-亚甲基)吡唑-5-甲酸的合成进行了详细的报道。经过筛选,发现其中的2条合成路线可以得到较高收率(图3)。其中的路线一^[4]把不易得的四氮唑中间体放在溴化之后,单步产率为81%,再经一锅法到吡唑酸,产率为89%,四氮唑的利用率为72%;路线二^[5]优先合成1-(3-氯吡啶-2-基)-3-氯甲基-5-甲氧甲酰基-1H-吡唑^[6]将四氮唑的引入放在最后。相比路线一,四氮唑的利用率提高了20%,但路线二的原料不易得。

胺解法:



环化法:



缩合法:

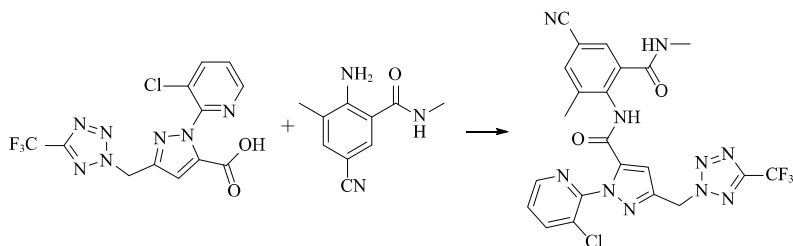
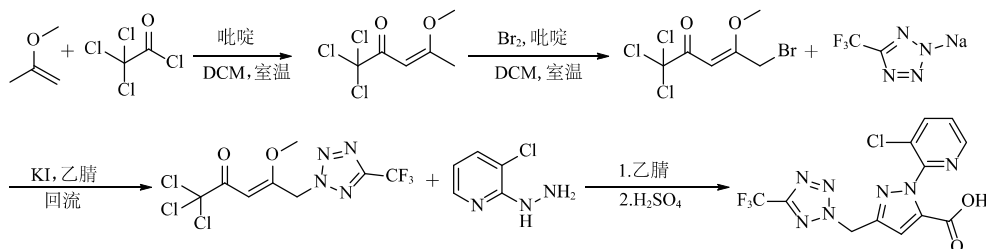


图 2 四唑虫酰胺的 3 种合成方法

路线一:



路线二:

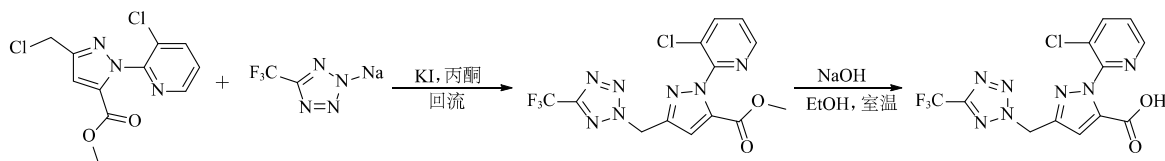


图 3 中间体1-(3-氯吡啶-2-基)-3-(5-三氟甲基-2H-四氮唑-2-亚甲基)吡唑-5-甲酸的合成路线

本课题组在研究现有文献的基础上,从原料易得、实验操作简便、反应条件温和等方面的综合考

考虑选择以廉价的2,2-二甲氧基丙烷为起始原料^[7]经酰基化、溴化、酯化、合环、氧化、水解等共计11步制

得目标化合物。其结构经核磁、质谱确证。合成路线如图4所示。

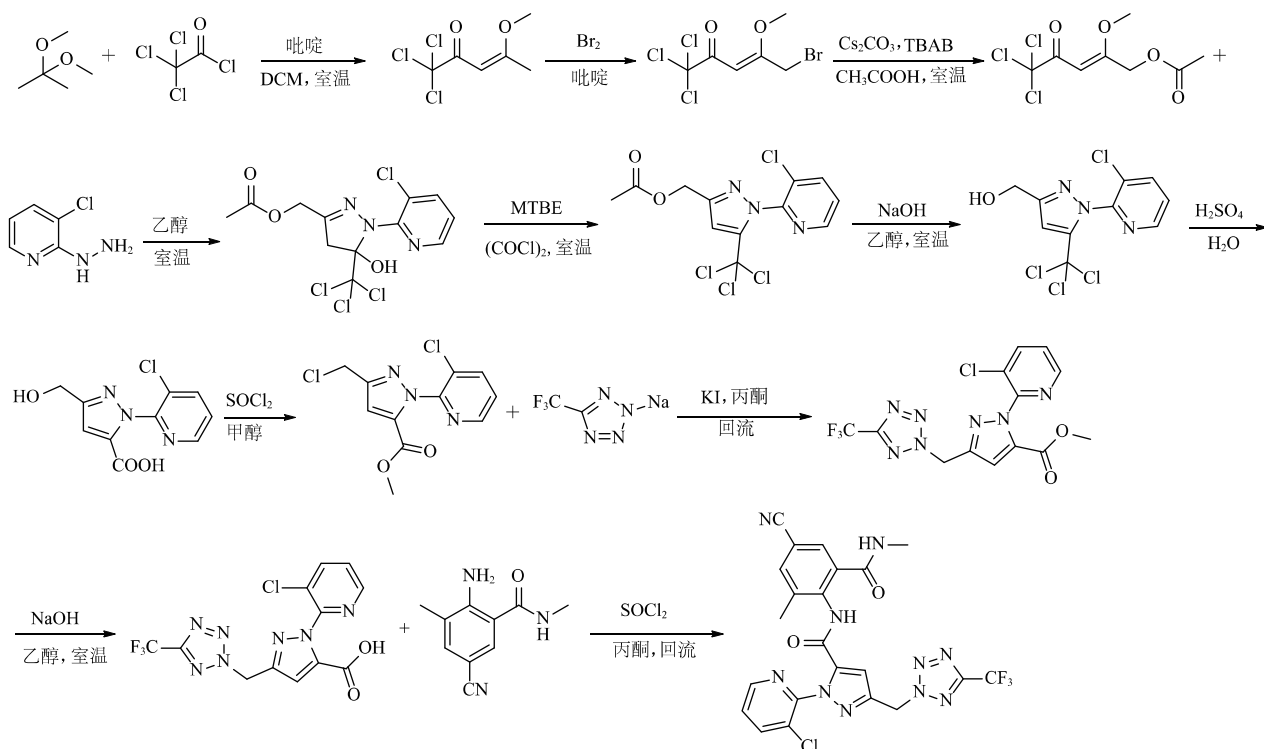


图4 四唑虫酰胺的合成路线

1 材料与amp;方法

1.1 试剂与仪器

供试试剂:吡啶、二氯甲烷、盐酸、无水硫酸镁、氯仿、液溴、碳酸铯、乙酸、四丁基溴化铵、乙腈、乙醇、甲基叔丁基醚、草酰氯、氢氧化钠、硫酸、甲苯、二氯亚砷、甲醇、碘化钾、丙酮(以上均为分析纯)、乙酸乙酯(工业级,96%)、石油醚(工业级,96%)、国药集团化学试剂有限公司;三氯乙酰氯(纯度98%),东京化成工业株式会社;2,2-二甲氧基丙烷(纯度98%),上海沃凯化学试剂有限公司;3-氯-2-胍基吡啶(纯度98%),上海阿达玛斯有限公司;硅胶(300~400目),青岛海洋化工厂。

供试仪器:超导核磁共振波谱仪,日本电子株式会社;RY-1型熔点仪,天津分析仪器厂;超高效液相色谱-静电场轨道阱质谱仪,美国赛默飞世尔公司。

1.2 关键中间体的合成步骤

1.2.1 2-甲氧基-5,5,5-三氯-2-戊烯-4-酮(M-1)的合成

将2,2-二甲氧基丙烷10.5 g(0.1 mol)、吡啶16 mL(0.2 mol)、二氯甲烷300 mL加入反应瓶中,冰水浴冷却,缓慢滴入三氯乙酰氯22.5 mL(0.2 mol),于室温搅拌24 h。用稀盐酸调节pH值至2~3,50 mL水洗

3次,有机相用无水硫酸镁干燥,减压脱溶,残余物经柱色谱提纯得到黄色油(M-1)17 g,收率为77%。¹H NMR(300 Hz, CDCl₃)δ(ppm) 6.01(s, 1H, CH-H)、3.80(s, 3H, OCH₃-H)、2.41(s, 3H, CH₃-H)。

1.2.2 1-溴-2-甲氧基-5,5,5-三氯-2-戊烯-4-酮(M-2)的合成

将M-1 27.2 g(0.13 mmol)、氯仿100 mL加入反应瓶中,在1.5 h内缓慢滴入液溴6.4 mL(0.13 mol)的氯仿溶液50 mL。滴毕,用冰水浴冷却至0℃,缓慢滴入吡啶10 mL(0.13 mol)的氯仿溶液25 mL,保温反应1 h。反应液经50 mL水洗3次,有机相用无水硫酸镁干燥,减压脱溶,残余物经柱色谱提纯得到黄色油(M-2)19 g,收率为71%。

1.2.3 乙酸(5,5,5-三氯-2-甲氧基-4-氧代戊-2-烯-1-基)酯(M-3)的合成

将M-2 23.3 g(0.08 mol)、碳酸铯15.4 g(0.05 mol)、乙酸6 mL(0.1 mol)、四丁基溴化铵3.8 g(0.01 mol)、乙腈200 mL加入反应瓶中,于室温反应8 h。移除溶剂,加入水100 mL、乙酸乙酯300 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黄色油(M-3)6 g,收率为28%。¹H NMR(300 Hz, CDCl₃)δ

(ppm) 6.06(s, 1H, CH-H)、5.23(s, 2H, CH₂-H)、3.84(s, 3H, OCH₃-H)、2.12(s, 3H, CH₃-H)。

1.2.4 乙酸(1-(3-氯吡啶-2-基)-5-羟基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)甲酯(M-4)的合成

将M-3 6 g(0.022 mol)、乙醇30 mL、3-氯-2-胍基吡啶3.5 g(0.024 mol)加入到反应瓶中,于室温反应2 h,减压脱溶,残余物经柱色谱提纯得到黄色油(M-4)6.4 g,纯度为97%,收率为73%。¹H NMR(300 Hz, CDCl₃)δ(ppm) 8.14-8.12(d, 1H, Py-H)、7.84-7.81(d, 1H, Py-H)、7.12-7.08(m, 1H, Py-H)、4.89(s, 2H, CH₂-H)、3.82-3.75(d, 1H, CH₂-H)、3.37-3.31(d, 1H, CH₂-H)、2.04(s, 3H, CH₃-H)。

1.2.5 乙酸(1-(3-氯吡啶-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)甲酯(M-5)的合成

将M-4 6.4 g(0.016 mol)、甲基叔丁基醚50 mL加入反应瓶中,加草酰氯4.2 g(0.033 mol),于室温搅拌5 h,减压脱溶,经柱色谱提纯得到黄色油(M-5)5.7 g,纯度为85%,收率为80%。¹H NMR(300 Hz, CDCl₃) (ppm) 8.54-8.52(d, 1H, Py-H)、7.93-7.90(d, 1H, Py-H)、7.47-7.44(m, 1H, Py-H)、6.93(s, 1H, pyrazol-H)、5.16(s, 2H, CH₂-H)、2.13(s, 3H, CH₃-H)。

1.2.6 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羟甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑(M-6)的合成

将M-5 5.7 g(0.015 mol)、乙醇50 mL加入反应瓶中,缓慢滴入40%氢氧化钠水溶液3 g(0.03 mol),于室温搅拌1 h,减压脱溶,残余物经柱色谱提纯得到白色固体(M-6)4 g,纯度为99%,收率为79%,熔点121~123℃。¹H NMR(300 Hz, CDCl₃)δ(ppm) : 8.54-8.52(d, 1H, Py-H)、7.94-7.91(d, 1H, Py-H)、7.48-7.44(m, 1H, Py-H)、6.93(s, 1H, pyrazol-H)、4.74-4.72(d, 2H, CH₂-H)、2.37(brs, 1H, OH-H)。

1.2.7 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羟甲基-5-羧基-1H-吡唑(M-7)的合成

将M-6 1 g(3.1 mmol)加入反应瓶中,缓慢滴入5%硫酸水溶液6.7 g(3.4 mmol),于80℃反应3 h,用乙酸乙酯50 mL萃取2次,有机相用饱和食盐水30 mL洗涤,无水硫酸镁干燥,减压脱溶,得到白色固体(M-7)0.75 g,收率为97%,熔点198~200℃。

1.2.8 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-氯甲基-5-甲氧甲酰基-1H-吡唑(M-8)的合成

将M-7 2.5 g(9.9 mmol)、甲苯10 mL加入反应瓶中,于80℃下缓慢滴入二氯亚砷4.7 g(39.4 mmol),于70℃反应3 h。降至室温,滴加甲醇2.9 g(91 mmol),搅拌1 h,减压脱溶,残余物经柱色谱提纯得到无色

油(M-8)2.7 g,纯度为99%,收率为95%。¹H NMR(300 Hz, CDCl₃)δ(ppm) 8.51-8.49(d, 1H, Py-H)、7.92-7.89(d, 1H, Py-H)、7.45-7.42(m, 1H, Py-H)、7.10(s, 1H, pyrazol-H)、4.68(s, 2H, CH₂-H)、3.78(s, 3H, OCH₃-H)。

1.2.9 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-(5-三氟甲基-2H-四氮唑-2-亚甲基)吡唑-5-甲酸甲酯(M-9)的合成

将M-8 2.8 g(9.8 mmol)、5-(三氟甲基)-2H-四氮唑钠1.57 g(9.8 mmol)、碘化钾0.16 g(0.98 mmol)、丙酮50 mL加入反应瓶中,回流反应16 h,减压脱溶,残余物经柱色谱提纯得到黄色油(M-9)3.2 g,纯度为98.4%,收率为83%。¹H NMR(300 Hz, CDCl₃)δ(ppm) : 8.52-8.51(d, 1H, Py-H)、7.94-7.91(d, 1H, Py-H)、7.48-7.44(m, 1H, Py-H)、7.09(s, 1H, pyrazol-H)、6.01(s, 2H, CH₂-H)、3.78(s, 3H, OCH₃-H)。

1.2.10 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-(5-三氟甲基-2H-四氮唑-2-亚甲基)吡唑-5-甲酸(M-10)的合成

将M-9 3.2 g(8.3 mmol)、甲醇60 mL加入反应瓶中,缓慢滴入10%氢氧化钠水溶液6.6 g(16.6 mmol),于室温反应1 h。移除溶剂,加入水20 mL,用稀盐酸调节pH值在2~3,用乙酸乙酯50 mL萃取2次,有机相用饱和食盐水30 mL洗涤,无水硫酸镁干燥,减压脱溶,得到红色油(M-10)3.1 g,收率为99%。

1.3 室内杀虫活性筛选试验

取2.5 mL丙酮-甲醇(1:1, V/V)的混合溶剂加入到盛有3 mg四唑虫酰胺原药(纯度以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的新化合物溶液5 mL。依上述方法配制100、10 mg/L的四唑虫酰胺溶液。

杀虫活性的测试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,则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,并按式(1)计算^[8]。

$$\text{死亡率}/\% = \frac{\text{死亡虫数}}{\text{处理总虫数}} \times 100 \quad (1)$$

2 结果与分析

2.1 四唑虫酰胺的合成

将M-10 3 g(8 mmol)、甲苯15 mL加入反应瓶中,缓慢滴入二氯亚砷6.5 g(55 mmol),回流反应3 h。移除溶剂,加入乙腈10 mL备用。

将2-氨基-3-甲基-5-氰基-N-甲基苯甲酰胺1.2 g

(6 mmol)、乙腈20 mL加入反应瓶中,缓慢滴入上述酰氯的乙腈溶液,回流反应1 h,减压脱溶,残余物经柱色谱提纯得到白色固体2.5 g,经甲苯重结晶得到白色固体即产物四唑虫酰胺2.25 g,纯度为98.8%,收率为51%,熔点为165~167°C, $C_{22}H_{16}ClF_3N_{10}O_2$ 。 1H NMR(300 Hz, DMSO) δ (ppm): 10.53(s, 1H, NH-H)、8.48-8.47(d, 1H, Py-H)、8.38-8.31(m, 1H, NH-H)、8.16-8.15(d, 1H, Py-H)、7.86(s, 1H, benzene-H)、7.75(s, 1H, benzene-H)、7.61-7.58(m, 1H, Py-H)、7.39(s, 1H, pyrazol-H)、6.33(s, 2H, CH₂-H)、2.66-2.65(d, 3H, NCH₃-H)、2.20(s, 3H, OCH₃-H)。

2.2 生物活性测定结果

本研究主要对小菜蛾、粘虫和桃蚜进行初步的室内活性筛选(表1)。四唑虫酰胺在10、100 mg/L剂量下,小菜蛾、粘虫和桃蚜的死亡率均达到了100%。

表1 生物活性数据表

剂量/(mg·L ⁻¹)	防治靶标与死亡率/%		
	小菜蛾	粘虫	桃蚜
100	100	100	100
10	100	100	100

3 讨论

本文以2,2-二甲氧基丙烷为起始原料,经酰基化、溴化、酯化、合环、氧化、水解等共计11步制得目标物四唑虫酰胺,产品结构经核磁、质谱确证。对目

标化合物进行了初步的生物活性测定,结果表明该化合物对小菜蛾、粘虫和桃蚜均具有优异的防治效果,即使在10 mg/L剂量下,对小菜蛾、粘虫和桃蚜具有优异的防效,死亡率均为100%。该研究对四唑虫酰胺的合成提供新的思路。

参考文献

- [1] 陈鹤,柏亚罗.双酰胺类杀虫剂的研发概况及在中国的登记情况[J].世界农药,2021,43(3):22-34.
- [2] 李洋.2020年农药登记及新农药品种[J].世界农药,2021,43(3):10-15.
- [3] 党铭铭.四唑虫酰胺及其关键中间体的合成方法综述[J].化学试剂,2021,43(8):1070-1076.
- [4] KARRI P. A novel process for the preparation of anthranilic diamides: WO, 2019224678A1[P]. 2019-11-28.
- [5] PAZENOK, S. Process for preparing tetrazole-substituted anthranilamide derivatives and novel crystal polymorph of these derivatives: WO, 2011157664A1[P]. 2011-12-22.
- [6] PAZENOK S. Process for producing aryl-substituted pyrazoles: WO, 2011009551A1[P]. 2011-1-27.
- [7] Marcos A P M. Regiospecific acylation of acetals. A convenient method to obtain β -methoxyvinyl trichloromethyl ketones [J]. Tetrahedron Letters, 1999, 4(23): 4309-4312.
- [8] 张强艳.16种杀虫剂对草地贪夜蛾的室内活性[J].现代农药,2021,20(4):48-51;55.

(责任编辑:高蕾)

2021年全球作物保护市场增长了5%

根据IHSMarkit的作物科学市场分析的初步分析,2021年全球化学品作物保护市场预计增长5%,达651.3亿美元。据估计,包括非作物产品在内的所有农药的销售额都增长了5.6%,达到738.01亿美元。非农作物农药的收入预计为86.71亿美元,增长10.5%。

据估计,亚太地区的市场在今年已经增长了约10%,达到近212亿美元。在该地区,中国大陆受益于强劲的水稻市场,其优越的降水和土壤水分条件有利于种植早双季作物和单季作物。此外,有利的作物条件为虫害和病害提供了理想的条件,增加了对作物保护投入的需求。该地区的秋季粘虫的发生水平仍然很高,增加了杀虫剂的需求。在澳大利亚,近年来严重的干旱影响了这些作物的产量,2020/2021季节的降雨量恢复到正常水平,如此有利的条件促进了全年的市场增长。

与其他地区市场相比,拉丁美洲预计将出现显著下降,下降约5.4%,约至152亿美元。据估计,在2020/2021季节,尽管作物面积有所扩大,但大豆和玉米的除草剂、杀虫剂和杀菌剂分别下降了11.3%和11.7%。

近年来,欧洲逆势出现下滑趋势,预计经济增长率将达到9.2%,达到近140亿美元。这种增长来自多种因素,包括谷物和油菜等关键作物的上升,以及天气有利于产量和害虫发生。谷物和油菜的除草剂、杀虫剂和杀菌剂的组合市场估计分别增加了13.5%和2.4%。

在北美,尽管太平洋西北部地区经历了一些严重的干旱,但美国和加拿大的市场似乎普遍利好。

在不同产品类别中,预计增长最高的是除草剂,约占全球作物保护销售额的45%。除草剂的销售额估计增长了6.5%,达到292亿美元,杀虫剂预计将增长4%,至163亿美元,而杀菌剂将增长3.8%,至175亿美元。(金兰译于《AGROW》)