

· 研究论文 ·

含 1,4-二氢吡啶环的新烟碱类化合物的合成及杀虫活性

吴宁波¹, 陈卫东¹, 须志平¹, 杨小宝², 徐晓勇^{*1}

(1. 上海市化学生物学重点实验室, 华东理工大学 药学院, 上海 200237;

2 上海东岳生物化工有限公司, 上海 200237)

摘要: 通过 NTN 32692 芳香醛和氰基乙酸乙酯参与的多组份反应合成了 15 个全新的含 1,4-二氢吡啶环的新烟碱类化合物, 其结构均经过核磁共振氢谱、高分辨质谱、红外光谱确证。室内生物测定结果表明, 目标化合物对孑孓 *Culex pipiens pallens*、粘虫 *Pseudaletia separate Walker* 和蚜虫 *Aphis craccivora* 具有较高的杀虫活性, 部分化合物在质量浓度为 500 mg/L 下对粘虫和蚜虫的致死率可达到 100%。

关键词: 新烟碱类; NTN 32692; 1,4-二氢吡啶环; 多组份反应; 杀虫活性

DOI 10.3969/j.issn.1008-7303.2010.02.02

中图分类号: O 626.3 文献标志码: A 文章编号: 1008-7303(2010)02-0119-08

Synthesis and insecticidal activity of neonicotinoids containing 1,4-dihydropyridine ring

WU Ning-bo¹, CHEN Wei-dong¹, XU Zhi-ping, YANG Xiao-bao², XU Xiao-yong^{*1}

(1. Shanghai Key Lab of Chemical Biology, School of Pharmacy,

East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China;

2 Shanghai Dongyue Biochem Co., LTD, Shanghai 200237, China)

Abstract Fifteen new neonicotinoid compounds containing 1,4-dihydropyridine ring have been synthesized via multicomponent reactions of NTN 32692, aromatic aldehydes and ethyl cyanoacetate. All the synthesized compounds were confirmed by ¹H NMR, HRMS and IR spectroscopy. The insecticidal activity tests were determined on *Culex pipiens pallens*, *Pseudaletia separate Walker* and aphid *Aphis craccivora*. The results showed that some of target compounds exhibited significant insecticidal activity on *P. separate* and aphid *Aphis craccivora* at 500 mg/L.

Key words neonicotinoid; NTN 32692; 1,4-dihydropyridine ring; multicomponent reaction; insecticidal activity

新烟碱类杀虫剂作用于昆虫的烟碱乙酰胆碱受体 (nAChR), 具有广谱、高效、低毒、选择性高且

对环境相容性好等优点^[1-3], 2006 年时已占世界杀虫剂市场份额的 18%^[4]。但近年来由于其大量和

收稿日期: 2010-01-29 修回日期: 2010-03-02

作者简介: 吴宁波 (1982-), 男, 山东滕州人, 硕士研究生, E-mail: ningbowu@yahoo.com.cn * 通讯作者 (Author for correspondence): 徐晓勇 (1970-), 女, 甘肃民勤人, 教授, 硕士生导师, 主要从事新农药创制方面的研究, 电话: 021-64252945 E-mail: xyxu@ecust.edu.cn

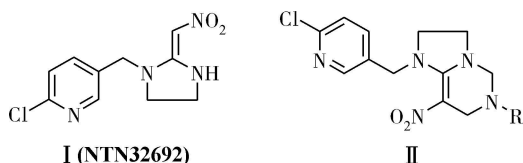
基金项目: 上海市科委和教委资助项目 (09391911800, 073919107, B507)。

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

频繁使用,使得蜂中毒、抗性和交互抗性问题日益严重^[5],因而有必要开发结构新颖、作用位点独特的新型新烟碱类化合物以解决这些问题。

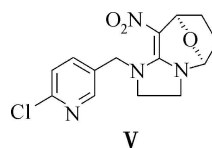
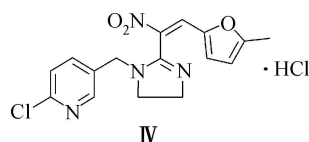
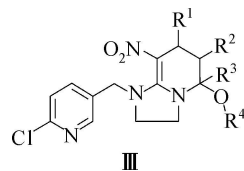
新烟碱类化合物中由于具有 $C=N$ 或 $C=C$ 双键而具有顺、反两种构型,商品化品种均为反式构型。据文献报道,农药中顺反异构体的活性往往有很大差异^[6]。例如:日本武田药业生产的噁菌腈(ferin zone),其顺式结构的杀菌活性远大于反式结构^[7];灭多威顺式结构的杀虫活性也远大于反式结构,对巢修尾蚜的室内测试结果表明,顺式结构的活性为反式结构的 40 倍,且顺式较反式稳定^[8];辛硫磷反式结构对蚊幼虫的活性是顺式结构的 3 倍^[9]。因此选择性合成构型不同的化合物对新烟碱类杀虫剂的创制具有重要意义。

1992年,拜耳公司在光稳定性不好的高活性化合物 NTN32692(I)的基础上开发出了六氢嘧啶硝基类化合物(II),通过引入双环使硝基固定在了顺式位置,具有显著的生物活性^[10]。

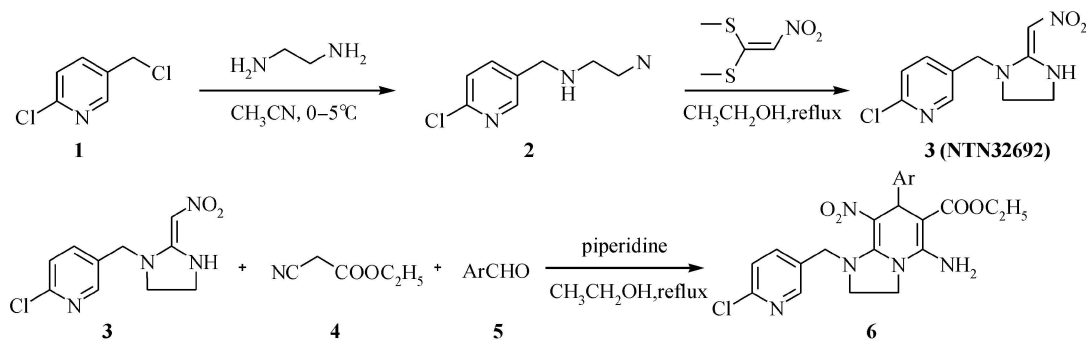


Casida等通过测试这类化合物与果蝇头部 $nAChR$ 的亲合力常数,发现该类化合物表现出较高的亲合力^[11],这与其出色的杀虫活性相符,但最终由于化合物的稳定性和毒性问题而未商品化。本课题组也设计合成了具有顺式构型的硝基亚甲基新烟碱化合物 IPP 系列(III-V),其中:化合物 III^[12]

是通过引入了四氢吡啶环而固定硝基为顺式构型,通过醚化提高了化合物的脂溶性,从而改善了化合物的内吸性而提高了其触杀活性;最近合成的化合物 IV^[13]和 V^[14]对蚜虫和粘虫的活性高于吡虫啉,尤其化合物 V 对抗吡虫啉的褐飞虱的活性是吡虫啉的 32 倍。



在已有研究基础上,结合本研究组的优势,笔者以 NTN32692 为关键中间体,以具有不同取代基的芳香醛和氰基乙酸乙酯为原料,设计将 1,4-二氢吡啶环引入 NTN32692 新烟碱结构^[15],通过二氢吡啶环的引入固定硝基为顺式构型,提高其稳定性,以期得到高活性化合物。采用多组份反应合成方法,具有操作简单、资源利用率高和高原子经济性等特点,在新药设计与合成、组合化学和天然产物合成中具有广泛的应用。化合物的合成路线见 Scheme 1。



Scheme 1

1 实验部分

1.1 主要仪器及试剂

MicroMass GCT CA 055 质谱仪 (EI 源); Bruker

AV-400(400 MHz) 核磁共振仪; Bchi Melting Point B-540(德国产,温度未校正); Nicolet Magna-R 550 型红外光谱仪; HP 6890 气相色谱仪, HP 5973 质谱仪。

实验制备及分离过程中所用的试剂均为分析纯或化学纯。

1.2 化合物的合成

1.2.1 中间体 2 的合成 参照文献 [16] 方法进行。得淡黄色液体 2 产率 90% (文献值 80%)。GC-MS (m/z): 185 (M^+ 5), 155 (49), 126 (100), 99 (9), 90 (12)。

1.2.2 中间体 3 (NTN 32692) 的合成 参照文献 [17–18] 方法进行。得淡黄色粉末状固体 3 产率为 81%, $m.p. = 156.9 \sim 161.8^\circ\text{C}$ (文献值: 收率 75%, $m.p. 165 \sim 166^\circ\text{C}$)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ 3.59 (t 2H, $J = 8.4\text{ Hz}$), 3.81 (t 2H, $J = 8.8\text{ Hz}$), 4.33 (s 2H), 6.66 (s 1H), 7.37 (d 1H, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.59 (d 1H, $J = 8.4\text{ Hz}$), 8.31 (s 1H), 8.72 (br 1H)。

1.2.3 目标化合物 6 的合成通法 参照文献 [15] 方法合成。在室温下将芳香醛 5 (4.5 mmol) 溶解在无水乙醇 (30 mL) 中, 加入氰基乙酸乙酯 (4.5 mmol) 继续搅拌, 滴加吡啶 (0.45 mmol) 后搅拌 2~4 h 加入化合物 3 (3 mmol) 后升温回流 12~24 h 反应过程中有黄色固体析出, 反应结束后冷却、过滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤 3 次, 得粗品, 在无水乙醇中重结晶得纯品, 为黄色固体化合物 6。

1.3 杀虫活性测定

1.3.1 供试昆虫 子子 *Culex pipiens pallens*、豆蚜 *Aphis craccivora*、粘虫 *Pseudaletia separata* Walker 均由国家南方农药创制中心 (上海) 提供。其中: 子子为室内长期继代饲养 (温度 $24 \sim 26^\circ\text{C}$, 相对湿度 65%~80%, 光周期 L:D = 16 h:8 h), 幼虫饲料为上海西普尔公司生产的鼠用高干料, 取 4 龄 2 d (即孵化后第 6 天) 幼虫用于试验; 豆蚜为室内长期采用蚕豆苗在温度 (23 ± 1) $^\circ\text{C}$ 、光照周期 L:D = 16 h:8 h 相对湿度 70%~80% 条件下饲养; 粘虫为室内长期采用玉米叶在温度 (25 ± 1) $^\circ\text{C}$ 、光照周期 L:D = 16 h:8 h 相对湿度 70%~80% 条件下饲养。

1.3.2 供试药剂 准确称量各供试样品, 先分别加入 2 mL 二甲基亚砜 (DM SO) 溶解, 再加入含有质量分数为 0.1% 的乳化剂 2201 的清水 18 mL, 配成质量浓度为 500 mg/L 的药液。以含有等量 DM SO 和相同乳化剂的水溶液为对照。

1.3.3 杀虫活性测试方法

1.3.3.1 对子子的杀虫活性测试 采用国家南方

农药创制中心标准生测方法—浸液法。在 96 孔板中, 每孔加入 3 mL 药液后接入大小一致的 4 龄 2 d 子子约 30 头, 以清水为空白对照, 每个浓度处理 3 组 (包括对照组), 24 h 后在双目解剖镜下检查死、活虫数, 计算死亡率。

1.3.3.2 对豆蚜的杀虫活性测试 将带有 30~60 头无翅成蚜的蚕豆苗在配好的药液中浸渍 5 s 并用吸水纸轻轻吸除多余药液, 每个浓度处理 3 组 (包括对照组)。24 h 后检查死、活虫数, 计算死亡率^[19]。

1.3.3.3 对粘虫的杀虫活性测试 将新鲜的玉米叶片撕成小块, 在药液中浸泡 5 s 左右, 取出凉干, 放入 100 mL 的广口瓶中, 再放入 2 龄幼虫约 20 头, 广口瓶用白纱布及橡皮筋扎紧, 连续喂浸过药液的玉米叶, 5 d 后检查幼虫的死亡情况, 每个浓度处理 3 组 (包括对照组)^[20]。

若所有测试昆虫组的空白死亡率在 3% 以下, 各处理死亡率不用校正; 若对照死亡率在 3%~20%, 用 Abbott 公式 (1) 校正各处理死亡率。

校正死亡率 $\% = [(处理组死亡率 - 对照死亡率) / (100 - 对照死亡率)] \times 100$ (1)

2 结果与讨论

新化合物的理化性质、高分辨质谱数据见表 1, 核磁和红外数据见表 2。

2.1 目标化合物的合成

合成目标化合物时采用多组份反应, 分步投料, 一锅反应。第一次投料后, 反应在室温下进行, 用 GC-MS 跟踪反应, 2 h 后原料基本反应完全; 第二次投料后, 升温, 反应在加热回流下进行, 该系列化合物在乙醇等有机溶剂中的溶解性不太好, 产物直接在沸腾的反应液中析出, 后处理比较简单, 只需抽滤、洗涤即可得粗品, 在乙醇中重结晶后得纯品。

多组份反应具有操作简单、产率高的优点。多组份合成 1,4-二氢吡啶类化合物的反应机理为芳香醛首先和氰基乙酸乙酯在碱性有机小分子催化下发生 Knoevenagel 缩合反应得到化合物 7, 然后与硝基亚甲基化合物发生 Michael 加成反应得到非环中间体化合物 8, NH 亲核进攻氰基碳, 然后进行互变异构得到 1,4-二氢吡啶类骨架结构化合物, 如 Scheme 2 所示。

表 1 新化合物的理化性质和质谱数据

Table 1 Physicochemical and HRMS data of novel compounds

化合物 Compound	Ar	熔点 m. p. / $^{\circ}\text{C}$	产率 Yield /%	分子式 Formula	高分辨质谱 HRMS	
					计算值 Calcd	测得值 Found
6-1	Ph	232.1~232.2	61	$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4\text{Cl}(\text{M}^+)$	455.1360	455.1361
6-2	4- NO_2 - C_6H_4	219.2~219.8	60	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_6\text{Cl} + \text{Na}(\text{M} + \text{Na})^+$	523.1109	523.1113
6-3	3- NO_2 - C_6H_4	247.7~248.2	88	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_6\text{Cl}(\text{M}^+)$	500.1211	500.1178
6-4	3-CN- C_6H_4	219.2~220.0	58	$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_4\text{Cl} + \text{Na}(\text{M} + \text{Na})^+$	503.1211	503.1228
6-5	4- CH_3O - C_6H_4	209.7~210.5	33	$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_5\text{Cl}(\text{M}^+)$	485.1466	485.1467
6-6	2-F-4- CH_3 - C_6H_3	239.8~241.2	58	$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_4\text{FCl}(\text{M}^+)$	507.0876	507.0890
6-7	2-F-5- CF_3 - C_6H_3	220.7~221.1	64	$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_4\text{F}_4\text{Cl}(\text{M}^+)$	541.1140	541.1143
6-8	2-F-4- CH_3 - C_6H_3	175.1~176.0	76	$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{FCl}(\text{M}^+)$	487.1423	487.1434
6-9	4- CH_3 - C_6H_4	227.1~227.3	48	$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{C}_2\text{N}_5\text{O}_4(\text{M}^+)$	469.1517	469.1514
6-10	3- CH_3 -4-OH- C_6H_3	203.3~204.7	33	$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_6\text{Cl}(\text{M} + \text{H})^+$	502.1493	502.1483
6-11	3-C-4- CF_3 -O- C_6H_3	182.9~182.3	28	$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_5\text{F}_3\text{Cl}_2(\text{M}^+)$	573.0794	573.0806
6-12	3-B- C_6H_4	206.5~206.7	75	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4\text{ClBr}(\text{M}^+)$	533.0465	533.0502
6-13	2- CH_3 - C_6H_4	205.7~205.9	14	$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_4\text{FCl}(\text{M}^+)$	469.1517	469.1519
6-14	3- CH_3O - C_6H_4	176.7~178.7	69	$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_4\text{FCl}(\text{M}^+)$	485.1466	485.1477
6-15	2- CH_3 -5-F- C_6H_3	226.1~226.3	50	$\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_3\text{Br}(\text{M}^+)$	453.9888	453.9877

表 2 新化合物的核磁及红外数据

Table 2 ^1H NMR and IR data of novel compounds

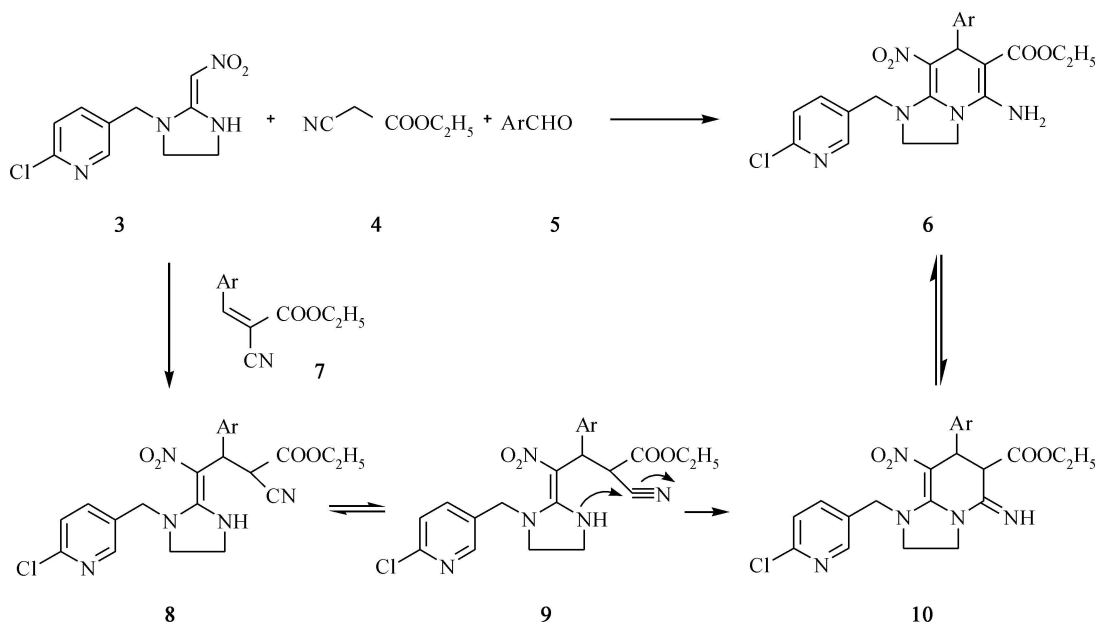
化合物 Compound	^1H NMR (400 MHz, DM SO-d_6), δ	IR, V/cm^{-1}
6-1	1.09 (t, 3H, $J = 6.4$ Hz, OCH_2CH_3), 3.95~4.17 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, OCH_2CH_3), 4.72 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, PyCH_2), 4.77 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, PyCH_2), 5.22 (s, 1H, CH), 6.98 (s, 1H, PhH), 7.00 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz, PhH), 7.11~7.16 (m, 3H, PhH), 7.24 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, PyH), 7.55 (br, 2H, NH_2), 7.58 (dd, 1H, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, PyH), 8.27 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, PyH)	3396, 3283, 1661, 1625, 1587, 1431, 1209, 1104
6-2	1.03 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, OCH_2CH_3), 3.92~4.16 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, OCH_2CH_3), 4.68 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, PyCH_2), 4.80 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, PyCH_2), 5.22 (s, 1H, CH), 7.15 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, PyH), 7.21 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, PhH), 7.55 (dd, 1H, $J_1 = 2.8$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, PyH), 7.66 (br, 2H, NH_2), 8.00 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, PhH), 8.14 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, PyH)	3388, 3280, 1653, 1622, 1513, 1342, 1240, 1170
6-3	1.04 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, OCH_2CH_3), 3.91~4.19 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, OCH_2CH_3), 4.70 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, PyCH_2), 4.78 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, PyCH_2), 5.25 (s, 1H, CH), 7.15 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, PyH), 7.38~7.46 (m, 2H, PhH), 7.58 (dd, 1H, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, PyH), 7.66 (br, 2H, NH_2), 7.85 (s, 1H, PhH), 8.01 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, PhH), 8.17 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, PyH)	3379, 3221, 1663, 1625, 1527, 1347, 1184, 721
6-4	1.03 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, OCH_2CH_3), 3.91~4.16 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, OCH_2CH_3), 4.70 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, PyCH_2), 4.77 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, PyCH_2), 5.15 (s, 1H, CH), 7.20 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, PyH), 7.32~7.39 (m, 3H, PhH), 7.57~7.59 (m, 1H, PhH), 7.61~7.64 (m, 3H, PyH, NH_2), 8.19 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, PyH)	3385, 3216, 2224, 1668, 1630, 1462, 1314, 1244, 1097
6-5	1.10 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, OCH_2CH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.96~4.16 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, OCH_2CH_3), 4.71 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, PyCH_2), 4.78 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, PyCH_2), 5.16 (s, 1H, CH), 6.69 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, PhH), 6.89 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, PhH), 7.26 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, PyH), 7.53 (br, 2H, NH_2), 7.59 (dd, 1H, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, PyH), 8.26 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, PyH)	3369, 2976, 2898, 1661, 1633, 1241, 1094

续表 (Continued)

化合物 Com pd	¹ H NMR (400 MHz DM SO-d ₆), δ	IR, ν/cm ⁻¹
6- 6	(CDCl ₃): 1. 20 (t 3H, J = 7. 2 Hz, OCH ₂ CH ₃), 3. 84~ 4. 08 (m, 6H, NCH ₂ CH ₂ N, OCH ₂ CH ₃), 4. 73 (d, 1H, J = 15. 2 Hz, PyCH ₂), 4. 78 (d, 1H, J = 15. 6 Hz, PyCH ₂), 5. 32 (s 1H, CH), 6. 35 (br 2H, NH ₂), 6. 91 (dd 1H, J ₁ = 2. 0 Hz, J ₂ = 11. 2 Hz, PhH), 7. 03 (dd 1H, J ₁ = 2. 0 Hz, J ₂ = 8. 0 Hz, PhH), 7. 16 (d, 1H, J = 8. 4 Hz, PyH), 7. 37 (t 1H, J = 8. 4 Hz, PhH), 7. 53 (dd 1H, J ₁ = 8. 0 Hz, J ₂ = 2. 4 Hz, PyH), 8. 33 (d 1H, J = 2. 0 Hz, PyH)	3 365, 3 280, 2 984, 2 898, 1 660, 1 330, 1 248, 1 096, 816
6- 7	1. 04 (t 3H, J = 4. 8 Hz, OCH ₂ CH ₃), 3. 84~ 4. 38 (m, 6H, NCH ₂ CH ₂ N, OCH ₂ CH ₃), 4. 72 (d, 1H, J = 15. 6 Hz, PyCH ₂), 4. 80 (d 1H, J = 15. 6 Hz, PyCH ₂), 5. 16 (s 1H, CH ₃), 7. 15 (t 1H, J = 9. 6 Hz, PhH), 7. 28 (d, 1H, J = 8. 0 Hz, PyH), 7. 51 (d 1H, J = 6. 8 Hz, PhH), 7. 57 (t 1H, J = 3. 6 Hz, PhH), 7. 63~ 7. 65 (m, 3H, PyH, NH ₂), 8. 22 (d, 1H, J = 2. 0 Hz, PyH)	3 325, 3 151, 2 988, 2 902, 1 668, 1 589, 1 329
6- 8	1. 07 (t 3H, J = 7. 2 Hz, OCH ₂ CH ₃), 2. 24 (s 3H, PhCH ₃), 3. 87~ 4. 24 (m, 6H, NCH ₂ CH ₂ N, OCH ₂ CH ₃), 4. 68 (d 1H, J = 7. 6 Hz, PyCH ₂), 4. 72 (d 1H, J = 7. 6 Hz, PyCH ₂), 5. 17 (s 1H, CH), 6. 70 (d, 1H, J = 11. 6 Hz, PhH), 6. 71 (d 1H, J = 7. 6 Hz, PhH), 6. 96 (t 1H, J = 8. 0 Hz, PhH), 7. 27 (d 1H, J = 8. 0 Hz, PyH), 7. 51 (br 2H, NH ₂), 7. 62 (dd 1H, J ₁ = 2. 0 Hz, J ₂ = 8. 0 Hz, PyH), 8. 23 (d 1H, J = 2. 0 Hz, PyH)	3 350, 3 221, 2 976, 2 921, 1 664, 1 625, 1 318
6- 9	1. 08 (t 3H, J = 6. 8 Hz, OCH ₂ CH ₃), 2. 23 (s 3H, PhCH ₃), 3. 93~ 4. 16 (m, 6H, NCH ₂ CH ₂ N, OCH ₂ CH ₃), 4. 69 (d 1H, J = 16. 0 Hz, PyCH ₂), 4. 76 (d 1H, J = 15. 6 Hz, PyCH ₂), 5. 17 (s 1H, CH), 6. 84 (d 2H, J = 8. 0 Hz, PhH), 6. 92 (d 2H, J = 8. 0 Hz, PhH), 7. 20 (d 1H, J = 8. 0 Hz, PyH), 7. 54~ 7. 56 (m, 3H, PyH, NH ₂), 8. 23 (d 1H, J = 2. 4 Hz, PyH)	3 350, 3 272, 2 972, 1 658, 1 629, 1 345
6- 10	1. 13 (t 3H, J = 7. 2 Hz, OCH ₂ CH ₃), 3. 67 (s 3H, OCH ₃), 3. 82~ 4. 18 (m, 6H, NCH ₂ CH ₂ N, OCH ₂ CH ₃), 4. 71 (d 1H, J = 16. 0 Hz, PyCH ₂), 4. 76 (d 1H, J = 16. 0 Hz, PyCH ₂), 5. 19 (s 1H, CH), 6. 34 (dd 1H, J ₁ = 2. 0 Hz, J ₂ = 8. 0 Hz, PhH), 6. 57 (d 1H, J = 8. 4 Hz, PhH), 6. 68 (d 1H, J = 6. 0 Hz, PhH), 7. 27 (d 1H, J = 8. 4 Hz, PyH), 7. 51 (br 2H, NH ₂), 7. 57 (dd 1H, J ₁ = 2. 4 Hz, J ₂ = 8. 4 Hz, PyH), 8. 31 (d 1H, J = 2. 4 Hz, PyH), 8. 66 (s 1H, OH)	3 434, 3 291, 2 976, 2 929, 1 644, 1 376, 1 213, 1 125
6- 11	1. 04 (t 3H, J = 5. 2 Hz, OCH ₂ CH ₃), 3. 91~ 4. 15 (m, 6H, NCH ₂ CH ₂ N, OCH ₂ CH ₃), 4. 72 (d 1H, J = 16. 0 Hz, PyCH ₂), 4. 79 (d 1H, J = 16. 0 Hz, PyCH ₂), 5. 16 (s 1H, CH), 7. 05 (d 1H, J = 8. 4 Hz, PyH), 7. 23~ 7. 31 (m, 3H, PhH), 7. 63~ 7. 65 (m, 3H, PyH, NH ₂), 8. 23 (s 1H, PyH)	3 307, 3 159, 2 172, 1 330, 1 244, 1 030, 761
6- 12	(CDCl ₃): 1. 18 (t 3H, J = 7. 2 Hz, OCH ₂ CH ₃), 3. 72~ 4. 11 (m, 6H, NCH ₂ CH ₂ N, OCH ₂ CH ₃), 4. 70 (d 1H, J = 7. 2 Hz, PyCH ₂), 4. 77 (d 1H, J = 7. 2 Hz, PyCH ₂), 5. 45 (s 1H, CH), 6. 40 (br 2H, NH ₂), 7. 07~ 7. 16 (m, 3H, PhH, PyH), 7. 32~ 7. 37 (m, 3H, PhH, PyH), 8. 25 (s 1H, PyH)	3 357, 3 264, 1 656, 1 625, 563
6- 13	1. 09 (t 3H, J = 7. 2 Hz, OCH ₂ CH ₃), 2. 57 (s 3H, PhCH ₃), 3. 88~ 4. 25 (m, 6H, NCH ₂ CH ₂ N, OCH ₂ CH ₃), 4. 69 (s 2H, PyCH ₂), 5. 33 (s 1H, CH), 6. 88 (d 1H, J = 6. 8 Hz, PhH), 6. 94~ 6. 99 (m, 3H, PhH), 7. 25 (d 1H, J = 8. 4 Hz, PyH), 7. 59 (br 2H, NH ₂), 7. 62 (dd 1H, J ₁ = 2. 4 Hz, J ₂ = 8. 4 Hz, PyH), 8. 28 (d 1H, J = 2. 0 Hz, PyH)	3 410, 3 291, 3 241, 2 976, 2 906, 1 666, 1 629, 1 376

续表 (Continued)

化合物 Compound	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz DM SO-d_6), δ	IR, V/cm^{-1}
6-14	1.11 (t 3H, $J = 6.8 \text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 3.70 (s 3H, OCH_3), 3.93 ~ 4.20 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, OCH_2CH_3), 4.72 (d 1H, $J = 15.6 \text{ Hz}$, PyCH_2), 4.78 (d 1H, $J = 16.0 \text{ Hz}$, PyCH_2), 5.24 (s 1H, CH), 6.57 (d 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$, PhH), 6.61 (s 1H, PhH), 6.71 (dt 1H, $J_1 = 2.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 8.0 \text{ Hz}$, PhH), 7.07 (t 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, PhH), 7.23 (d 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, PyH), 7.57 ~ 7.60 (m, 3H, PyH, NH_2), 8.27 (d 1H, $J = 2.0 \text{ Hz}$, PyH)	3388, 3295, 2988, 1672, 1240, 758
6-15	1.06 (t 3H, $J = 6.8 \text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 2.50 (s 3H, PhCH_3), 3.91 ~ 4.19 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, OCH_2CH_3), 4.68 (d 1H, $J = 15.6 \text{ Hz}$, PyCH_2), 4.75 (d 1H, $J = 16.0 \text{ Hz}$, PyCH_2), 5.28 (s 1H, CH), 6.54 (dd 1H, $J_1 = 2.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 10.4 \text{ Hz}$, PhH), 6.79 (dt 1H, $J_1 = 2.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 8.4 \text{ Hz}$, PhH), 6.99 ~ 7.02 (m, 1H, PhH), 7.23 (d 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, PyH), 7.61 (br 2H, NH_2), 7.65 (dd 1H, $J_1 = 2.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 8.4 \text{ Hz}$, PyH), 8.22 (d 1H, $J = 2.0 \text{ Hz}$, PyH)	3396, 3338, 2906, 1664, 1625, 1248, 1184



Scheme 2

在合成目标产物时, 分别选用了盐酸和哌啶作催化剂, 当用盐酸催化时没有生成目标产物, 而是生成了 Knoevenagel 产物。选择溶剂时曾尝试过乙腈和乙醇, 在两种溶剂中都可以得到目标产物, 但是在乙腈中产率较低, 只有 10% 左右, 在乙醇中则可以得到较高的产率。因而我们选择乙醇作溶剂, 哌啶作催化剂。薄层层析 (TLC) 跟踪反应发现, 该反应并不完全, 当反应进行 24 h 后, 原料点和产物点的比例不再变化, 为此, 进行了投料比的优化, 经过多次尝试确定芳香醛、氰基乙酸乙酯和 NTN 32692 (3) 投料摩尔比为 1.5 : 1.5 : 1。

当芳香醛的苯环上有吸电子基时, 反应较容易进行, 产率较高, 如 6-3 的产率达到了 88%; 当苯环上有供电子基时反应则不易进行, 产率较低, 如 6-5 和 6-10 的产率只有 33%, 6-13 的产率更低, 只有 14%; 当邻位被较大基团取代时, 反应不易进行, 可能是较大的空间位阻阻碍了反应的顺利进行, 如生成 6-2 和 6-3 的反应很容易进行, 产率也很高, 但当用邻硝基苯甲醛为原料时则反应很难进行。

2.2 杀虫活性

15 个目标化合物的杀虫活性数据见表 3。

表 3 新化合物的杀虫活性
Table 3 Insecticidal activity of novel compounds

化合物 Compound	Ar	死亡率 Mortality %		
		蚊子 Culex pipiens pallens (500 mg/L)	蚜虫 Aphis craccivora (500 mg/L)	粘虫 Pseudaleia separate (500 mg/L)
6- 1	Ph	100	0	30 0
6- 2	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	100	0	0
6- 3	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	36 0	0	0
6- 4	3-CN-C ₆ H ₄	100	0	23 3
6- 5	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	100	100	86 7
6- 6	2-F-4-Cl-C ₆ H ₃	100	87. 2	43 3
6- 7	2-F-4-CF ₃ -C ₆ H ₃	100	74. 9	28 3
6- 8	2-F-4-CH ₃ -C ₆ H ₃	100	95. 1	0
6- 9	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	100	100	73 3
6- 10	3-CH ₃ -4OH-C ₆ H ₃	100	72. 9	100
6- 11	3-Cl-4-CF ₃ O-C ₆ H ₃	100	78. 4	33 3
6- 12	3-Br-C ₆ H ₄	100	69. 4	0
6- 13	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	/	50. 4	/
6- 14	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	/	92. 34	/
6- 15	2-CH ₃ -5-F-C ₆ H ₃	/	86. 54	/

杀虫活性测试结果表明: 所设计的化合物具有一定的杀虫活性, 在 50 mg/L 下, 除 6- 3外, 其他化合物对蚊子的致死率均达 100%; 6- 5和 6- 9对蚜虫具有较好的杀虫活性, 在 500 mg/L 质量浓度下致死率达到了 100%, 6- 10在 500 mg/L 下对粘虫的致死率也达 100%。通过对活性数据的分析, 初步推测: 当芳香醛的苯环上有供电子基尤其是对位有供电子基时杀虫活性较好, 如 6- 5 6- 9和 6- 10 当芳香醛苯环的对位或间位有吸电子基时杀虫活性会下降很多。关于取代基对活性的影响方面的研究还在进行中。

参考文献:

[1] TOM IZARA M, CASIDA J E. Selective toxicity of neonicotinoi ds attribution to specificity of insect and mammalian nicotinic receptors[J]. Ann Rev Entomol, 2003, 48: 339- 364
[2] MATSUDA K, BUCKINGHAM S D, KLEIER D, et al. Neonicotinoi ds insecticides acting on insect nicotinic acetylcholine receptors: trends pharmacol[J]. Science, 2001, 22 (11): 573- 580.
[3] TOMIZAWA M, CASIDA J E. Neonicotinoi d insecticide toxicology: mechanisms of selective action [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2005, 45: 247- 268.
[4] NAUEN R, DENHOLM J, DENNEHY T, et al. News from the front line: reports from the global workshop on the stewardship of neonicotinoi d insecticides. Honolulu, Hawaii, 5-6 June 2008[J].

PestManag Sci, 2008, 64: 1082- 1083
[5] NAUEN R, DENHOLM J. Resistance of insect pests to neonicotinoi d insecticides: current status and future prospects[J]. Arch Insect Biochem Physiol, 2005, 58: 200- 215.
[6] FU Ding-yi(傅定一). 烯啶醇的合成研究 [J]. Pesticides (农药), 2002, 41: 10- 12.
[7] KOMISHI K, MATSUURA K. Pyrimidine derivatives and agricultural uses EP 19450[P]. 1980-11-26
[8] LI Feng(李锋), BIAN Qing-hua(边庆花), QIAO Zhen(乔振), et al. 农药分子中顺反异构现象 [J]. Chinese J Pestic (农药), 2004, 43(5): 201- 208
[9] WANG Wen-li(王文丽), BIFu-chun(毕富春), HUANG Run-qiu(黄润秋). 辛硫磷顺反异构体杀虫活性的立体选择性 [J]. Pesticides(农药), 1998, 37: 20- 21.
[10] HOM EYER B D R, WOLF H D R, BECKER B D R, et al. 1, 2, 3, 6-Tetrahydro-5-nitro-pyrimidine derivatives EP 0247477[P]. 1987-12-02.
[11] LATLIB, TOMIZAWA M, CASIDA J E. Synthesis of a novel [¹²⁵ I] neonicotinoi d photoaffinity probe for the drosophila nicotinic acetylcholine receptor[J]. Bioconjugate Chem, 1997, 8: 7- 14
[12] SHAO X S, ZHANG W W, PENG Y Q, et al. C-is-Nitromethylene neonicotinoi ds as new nicotinic family: synthesis, structural diversity, and insecticidal evaluation of hexahydroimidazo[1, 2a] pyridine[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, 18: 6513- 6516
[13] SHAO X S, LI Z, QIAN X H, et al. Design, synthesis and insecticidal activities of novel analogues of neonicotinoi ds replacement of nitromethylene with nitroconjugated system[J].

Agric Food Chem, 2009, 57: 951- 957.

- [14] SHAO X S, FU H, XU X Y, et al Divalent and oxabridged neonicotinoids constructed by dialdehydes and nitromethylene analogues of imidacloprid design, synthesis crystal structure and insecticidal activities [J]. J Agric Food Chem, 2010, 58: 2696- 2702
- [15] HAMMOUDA M, ABAU ZED Z M, METWALLY M A. New simple and one-pot synthetic routes to polyfunctionally substituted in idazo-[1, 2-a] pyridines pyrido [1, 2-a] pyrimidines pyrido-[1, 2-a]-1, 3-diazepines and in idazo[1, 2-a] pyrimidines[J]. Chem Heterocyclic Compds, 2005 41(12): 1525- 1528
- [16] KAGABU S, MORIYA K, SHIBUYA K, et al 1-(6-Halobionicotinyl)-2-nitromethylene-imidazolidines as potential new insecticides[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 1992, 56 362- 363
- [17] KAGABU S, YOKOAMA K, IWAYA K, et al Chloronicotinyl insecticides Part X. Imidacloprid and related compounds structure and water solubility of N-alkyl derivatives of imidacloprid [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 1998 62 1216- 1224
- [18] SHIOKAWA K, TSUBOIS, KAGABU S et al Nitromethylene derivatives intermediates and their preparation as insecticides EP 163855 [P]. 1985-12-11
- [19] TIAN Z Z, SHAO X S, LIZ, et al. Synthesis, insecticidal activity, and QSAR of novel nitromethylene neonicotinoids with tetrahydropyridine fixed cis-configuration and exo-ring ether modification[J]. J Agric Food Chem, 2007, 55 2288- 2292
- [20] HSU A C, ALLER H E, MURPHY R A, et al Insecticidal N-substituted-N, N-disubstituted-hydrazines US5117057 [P]. 1992-05-26

(责任编辑: 金淑惠)

• 书讯 •

《蛋白质生物农药》

邱德文 主编, “十一五”国家重点图书出版规划项目

978-7-03-027524-0 ' 50 00 2010年 5月出版

内容简介

本书内容为现代生物技术前沿之一, 是在生物技术快速发展、生物农药备受关注的背景下, 在分析了国内外蛋白质生物农药研究进展及其研制经验的基础上编著而成的。全书共分 14章, 包括蛋白质生物农药的概念及类型, Bt晶体蛋白的杀虫作用及应用, 细菌源蛋白质生物农药, 真菌源蛋白质生物农药, 蛋白质生物农药对植物的免疫增产功能, 蛋白质生物农药的作用机理, 农药的毒理学评价, 蛋白质生物农药的筛选和评价模型, 蛋白质生物农药的发酵、制备和检测, 蛋白质生物农药的制剂技术和应用, 蛋白质药物的分子生物学研究技术, 蛋白质药物的结构解析与分子设计, 蛋白激发子转基因植物研究, 蛋白质生物农药的发展前景等。

本书适合于农林院校的农学和植物保护类专业及综合性院校的生命科学相关专业的教师、研究生使用, 也可供相关研究领域的科研人员参考。

(科学出版社科学销售中心周文字提供, 电话: 010-64031535 E-mail: zhouwenyu@mail.sciencep.com)

“十一五”国家重点图书出版规划项目
应用生物技术大系
Comprehensive Series of Applied Biotechnology



蛋白质生物农药

邱德文 主编

科学出版社
www.sciencep.com