

• 研究论文 •

新的吡啶杂环硫代磷酸酯类化合物的合成及杀虫活性

郑 辉¹, 刘运奎¹, 李艳波², 肖 亮², 徐振元^{* 1}

(1 浙江工业大学 绿色合成技术国家重点实验室培育基地, 杭州 310014)

(2 上海市农药研究所 国家南方农药创制中心 上海基地, 上海 200032)

摘 要: 为了寻找高活性的新化合物, 通过相转移催化反应, 在二氯甲烷/水体系中合成了一系列新的吡啶杂环硫代磷酸酯类化合物, 其结构均经¹H NMR、¹³C NMR、³¹P NMR、IR 和 MS 的表征, 并通过元素分析确证。室内生物活性测试结果表明, 部分化合物表现出较好的杀虫活性, 其中化合物 **3a** 对苜蓿蚜 *Aphis medicaginis* Koch 和化合物 **3c** 对东方粘虫 *Mythimna separata* 的 LC₅₀ 值分别为 1.64 和 0.73 mg/L, 与对照药剂毒死蜱的活性相当。

关键词: 吡啶杂环化合物; 硫代磷酸酯; 合成; 杀虫活性

中图分类号: O626.32; O627.51

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2007)03-0215-05

Synthesis and Insecticidal Activity of a Novel Pyridine-heterocyclic Thiophosphate Compounds

ZHENG Hui¹, LIU Yun-kui¹, LI Yan-bo², XIAO Liang², XU Zhen-yuan^{* 1}

(1 Zhejiang University of Technology, State Key Laboratory Breeding Base of Green Chemistry-synthesis

Technology, Hangzhou 310014; 2 Shanghai Pesticide Research Institute, Shanghai Branch of National Pesticide R & D Center, Shanghai 200032)

Abstract In search of novel compounds with high bioactivities, a series of pyridine-heterocyclic thiophosphate compounds were synthesized in CH₂Cl₂/H₂O system catalyzed by tetrabutyl ammonium bromide. All compounds were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR, ³¹P NMR, IR, MS and elemental analysis. The bioassay results show that the compounds have good insecticidal activity. The LC₅₀ value of compound **3a** against *Aphis medicaginis* Koch and **3c** against *Mythimna separata* were 1.64 and 0.73 mg/L, respectively. The control effects were equal to the treatment of chlorpyrifos.

Key words pyridine-heterocyclic compound; thiophosphate; synthesis; insecticidal activity

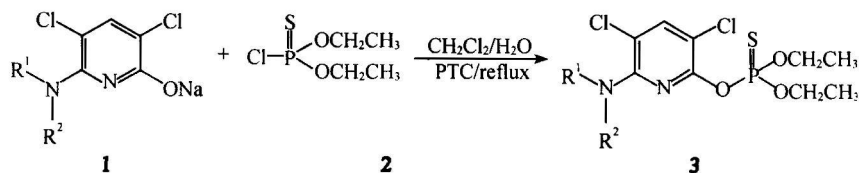
近年来, 杂环化合物成为新农药研究的热点之一^[1-3], 其中含吡啶杂环的研究受到较多关注^[4], 有大量的专利^[5-8]和成功的例子, 如 1991 年 Bayer 日本农药公司推出的含吡啶杂环杀虫剂吡

虫啉、日本曹达公司开发的啉虫脒以及武田公司开发的烯啉虫胺等。另外, 有机磷农药是广泛使用的农药品种, 大部分化合物含有乙基氯化物的分子片段。本实验室在开发杂环农药的过程中, 发

作者简介: 郑辉, 男, 河南正阳人, 在读博士; * 通讯作者 (Author for correspondence): 徐振元, 男, 辽宁人, 教授, 博士生导师, 主要从事绿色有机合成及新农药创制的研究。联系电话: 0571-88320066; E-mail: greensyn@zjut.edu.cn

基金项目: 国家“973”计划 (2003CB114400); 长三角重大科技联合攻关项目 (2004E60056)。

现了一类新的吡啶杂环中间体, 实验证明它们是活性亚结构单元^[9]。为了寻找高活性的新化合物, 作者根据活性亚结构拼接原理, 将 O, O - 二乙基硫代磷酸氯 **2** 与该含吡啶杂环结构拼接设计合成了 9 个未见文献报道的含吡啶杂环硫代磷酸酯



Compd. **3a** $R^1, R^2 = \text{CH}_3$
 3b $R^1, R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$
 3c $R^1, R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
 3d $R^1 = \text{H}; R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$
 3e $R^1 = \text{H}; R^2 = (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$

3f $R^1 = \text{H}; R^2 = \text{cyclohexyl}$
3g $R^1, R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$
3h $R^1, R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$
3i $R^1, R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Bruker AC-400 型核磁共振仪 (以 CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标); Bruker Equinox 55 红外光谱仪; GC/MS (Agilent 6890N GC/5973N MS 色谱-质谱联用仪, 色谱柱为 HP-5MS); 北京泰克 XT-4 双目显微熔点仪 (温度计未校正); Perkin Elmer Series II 2400 元素分析仪; WAY-2S 数字阿贝折射仪 (上海精密科学仪器有限公司)。试剂均为市售分析纯或化学纯。

1.2 化合物的合成

以化合物 **3a** 的合成为例。在 25 mL 单口烧瓶中加入按文献 [9] 方法制备的 1 mmol (0.23 g) 化合物 **1a** 加入 5 mL 水搅拌溶解后加入相转移催化剂四丁基溴化铵 0.05 mmol (0.02 g), 室温下滴加由 1 mmol (0.19 g) 化合物 **2** 溶于 5 mL 二氯甲烷的溶液, 滴毕升温回流约 3 h。GC/MS 跟踪至化合物 **2** 反应完毕。分出有机相, 水相用二氯甲烷 (10 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 硅胶柱层析分离 (淋洗剂为石油醚-二氯甲烷 = 3:1, 体积比) 得到目标化合物。

1.3 杀虫活性测定

采用浸叶法, 按《国家南方农药创制中心生测标准程序》进行。测试对象为苜蓿蚜 *Aphis medicaginis* Koch 和东方粘虫 *Mythimna separata*。

类化合物 (**3a**~**3i**), 并进行了杀虫活性测试。由于这类化合物的分子结构与毒死蜱相近, 故在杀虫活性测定时以毒死蜱为对照药剂。

目标化合物的合成路线如下:

2 结果与讨论

2.1 化合物的合成与表征

在合成目标产物 **3** 时, 由于反应物 **1** 在有机溶剂中的溶解性较差, 而在水中溶解性较好, 所以使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 双溶剂法在相转移催化剂四丁基溴化铵的催化下很好地得到了该产物。化合物 **3a**~**3i** 的理化常数和结构表征数据见表 1~表 3。

核磁共振氢谱中, 吡啶环上的氢原子化学位移在低场 δ 7.48~7.65 之间, 与文献值相符^[10-11]; 碳谱中, 吡啶环上碳原子的化学位移在 105.44~155.44 之间, 与文献值相近^[11], 表明在目标化合物中有吡啶环的存在; 在磷谱中, 由于化合物 **3** 中磷原子周围的化学环境变化不大, 其 δ 值在 60.85~61.20 之间波动, 与文献值相近^[12]; GC/MS 分析结果表明, 所有化合物的分子离子峰都很明显; R 显示在 2970 和 2860 cm^{-1} 左右都出现明显的 C-H 伸缩振动峰, 而在 843~880 cm^{-1} 的振动则表明 P=S 基团的存在。

2.2 杀虫活性测试

室内生物活性测试结果表明, 目标化合物未显示出明显的杀菌和除草活性, 但表现出较好的杀虫活性。部分化合物的 LC_{50} 值及毒力回归方程见表 4。初步从该类化合物的结构-活性关系看, 其结构上的差异在吡啶环的 6 位上, 该位置上的取代基不同, 则杀虫活性也有较大的不同。对于

表 1 化合物 3 的理化常数、质谱、³¹P NMR 及元素分析数据

Table 1 Physicochemical constants, MS, ³¹ P NMR and elemental analysis data of compounds 3								
化合物 Compound	熔点 M p / °C	n _D	收率 Y ield(%)	³¹ P NMR, δ	GC/MS (70 eV)	元素分析 (计算值, %) E l e m e n t a l a n a l y s i s (C a l c d . %)		
						C	H	N
3a	27~ 29	—	84	60.98	358(M ⁺)	36.65(36.78)	4.90(4.77)	7.87(7.80)
3b	—	n _D ^{17.1} : 1.5414	81	60.92	386(M ⁺)	39.99(40.32)	5.52(5.47)	7.11(7.23)
3c	—	n _D ^{18.5} : 1.5403	78	60.82	414(M ⁺)	43.51(43.38)	6.30(6.07)	6.82(6.75)
3d	—	n _D ^{18.1} : 1.4736	76	61.14	372(M ⁺)	38.41(38.62)	5.36(5.13)	7.82(7.51)
3e	—	n _D ^{18.8} : 1.5005	76	61.20	386(M ⁺)	39.97(40.32)	5.16(5.47)	7.54(7.23)
3f	—	n _D ^{18.5} : 1.5263	75	61.28	412(M ⁺)	43.59(44.01)	5.61(5.94)	6.78(6.56)
3g	30~ 32	—	74	60.88	384(M ⁺)	40.53(41.02)	4.97(5.10)	7.27(7.40)
3h	—	n _D ^{18.3} : 1.5505	72	61.10	398(M ⁺)	42.11(43.01)	5.30(5.42)	7.02(7.31)
3i	46~ 48	—	70	60.85	400(M ⁺)	38.91(40.00)	4.77(4.91)	6.98(7.04)

表 2 化合物 3 的红外光谱和 ¹H NMR 数据
Table 2 IR and ¹H NMR data of compounds 3

化合物 Compound	IR, ν /cm ⁻¹	¹ H NMR (CDCl ₃ /TMS), δ
3a	2 982, 2 927, 2 855, 2 651, 1 588, 1 543, 1 496, 1 411, 1 264, 1 174, 1 059, 1 028, 972, 857	1.41(t, J = 7.2 Hz, 6H, 2OCH ₂ CH ₃), 3.03(s, 6H, 2NCH ₃), 4.32~ 4.40(m, 4H, 2OCH ₂ CH ₃), 7.57(s, 1H, Py-H)
3b	2 982, 2 934, 2 873, 1 589, 1 541, 1 492, 1 433, 1 405, 1 286, 1 248, 1 162, 1 027, 969, 843	1.19(t, J = 7.2 Hz, 6H, 2NCH ₂ CH ₃), 1.39(t, J = 7.0 Hz, 6H, 2OCH ₂ CH ₃), 3.45(q, J = 7.2 Hz, 4H, 2NCH ₂), 4.29~ 4.42(m, 4H, 2OCH ₂ CH ₃), 7.55(s, 1H, Py-H)
3c	2 965, 2 933, 2 874, 1 588, 1 541, 1 481, 1 466, 1 430, 1 399, 1 238, 1 183, 1 097, 956, 857	0.88(t, J = 7.6 Hz, 6H, 2CH ₂ CH ₃), 1.40(t, J = 6.8 Hz, 6H, 2OCH ₂ CH ₃), 1.59~ 1.65(m, 4H, 2CH ₂ CH ₃), 3.33~ 3.37(m, 4H, 2NCH ₂), 4.29~ 4.37(m, 4H, 2OCH ₂ CH ₃), 7.54(s, 1H, Py-H)
3d	3 429, 2 978, 2 928, 2 870, 1 601, 1 496, 1 391, 1 326, 1 234, 1 166, 1 026, 968, 880	1.27(d, J = 6.4 Hz, 6H, CH(CH ₃) ₂), 1.41(t, J = 6.8 Hz, 6H, 2OCH ₂ CH ₃), 4.02~ 4.15(m, 1H, CH), 4.34~ 4.42(m, 4H, 2OCH ₂ CH ₃), 4.81(d, J = 7.2 Hz, 1H, NH), 7.48(s, 1H, Py-H)
3e	3 381, 2 960, 2 932, 2 871, 1 601, 1 505, 1 392, 1 324, 1 213, 1 161, 1 092, 1 027, 956, 877	0.92(t, J = 7.6 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 1.31~ 1.34(m, 2H, CH ₂ CH ₃), 1.39~ 1.43(m, 2H, CH ₂), 1.47(t, J = 6.8 Hz, 6H, 2OCH ₂ CH ₃), 2.91~ 2.97(m, 2H, NHCH ₂), 4.13~ 4.40(m, 4H, 2OCH ₂ CH ₃), 5.03(s, 1H, NH), 7.48(s, 1H, Py-H)
3f	3 425, 2 982, 2 931, 2 855, 1 600, 1 563, 1 496, 1 450, 1 425, 1 394, 1 213, 1 160, 1 027, 960, 880	1.42(t, J = 6.8 Hz, 6H, 2OCH ₂ CH ₃), 1.55~ 1.71(m, 6H, 3CH ₂), 1.91(d, J = 7.8 Hz, 2H, CHCH ₂), 2.08(d, J = 7.4 Hz, 2H, CHCH ₂), 3.76~ 3.83(m, 1H, CH), 3.97~ 4.12(m, 4H, 2OCH ₂ CH ₃), 4.86(d, J = 6.8 Hz, 1H, NH), 7.65(s, 1H, Py-H)
3g	2 978, 2 874, 1 593, 1 541, 1 452, 1 401, 1 349, 1 262, 1 241, 1 150, 1 025, 973, 865	1.40(t, J = 6.8 Hz, 6H, 2OCH ₂ CH ₃), 1.89~ 1.92(m, 4H, 2CH ₂), 3.68(t, J = 6.4 Hz, 4H, 2NCH ₂), 4.30~ 4.38(m, 4H, 2OCH ₂ CH ₃), 7.48(s, 1H, Py-H)
3h	2 982, 2 937, 2 854, 1 583, 1 542, 1 475, 1 440, 1 353, 1 278, 1 206, 1 138, 1 026, 971, 858	1.46(t, J = 6.8 Hz, 6H, 2OCH ₂ CH ₃), 1.65~ 1.69(m, 6H, 3CH ₂), 3.38(t, J = 5.6 Hz, 4H, 2NCH ₂), 4.33~ 4.47(m, 4H, 2OCH ₂ CH ₃), 7.65(s, 1H, Py-H)
3i	3 058, 2 980, 2 906, 2 855, 1 582, 1 545, 1 460, 1 390, 1 264, 1 241, 1 118, 1 024, 970, 860	1.41(t, J = 7.2 Hz, 6H, 2OCH ₂ CH ₃), 3.41(t, J = 5.2 Hz, 4H, 2NCH ₂), 3.82(t, J = 5.2 Hz, 4H, 2OCH ₂), 4.31~ 4.39(m, 4H, 2OCH ₂ CH ₃), 7.65(s, 1H, Py-H)

苜蓿蚜,当取代基为二甲氨基 (3a)、二乙氨基 (3b) 和二丙氨基 (3c) 时化合物活性较好,与对照药剂毒死蜱相当或略低;当取代基是异丙氨基 (3d) 和吡咯烷基 (3g) 时,LC₅₀值则下降一个数量级。对于东方粘虫,化合物 3a ~ 3d 的活性变化不大,LC₅₀值在 0.73~ 6.70 mg/L 之间,与对照药剂相当或活性略低;当取代基为吡咯烷基 (3g) 时,活性则下降到 78.55 mg/L。可见吡啶环上 6 位取代基的变化对杀虫活性的影响比较显著,进一步的构效关系与优化研究工作正在进行中。

表 3 化合物 3 的 ¹³C NMR 数据
Table 3 ¹³C NMR data of compounds 3

化合物 Compound	¹³ C NMR (CDCl ₃ /TMS), δ
3a	15.78(d, ³ J _{PC} = 7.6 Hz), 41.05, 64.92(d, ² J _{PC} = 5.3 Hz), 109.35(d, ³ J _{PC} = 6.9 Hz), 114.71, 141.33, 149.13 (d, ² J _{PC} = 6.0 Hz), 154.63
3b	13.29, 15.75(d, ³ J _{PC} = 8.3 Hz), 44.32, 64.78(d, ² J _{PC} = 6.0 Hz), 108.55(d, ³ J _{PC} = 7.5 Hz), 114.52, 141.46, 149.06(d, ² J _{PC} = 6.1 Hz), 153.29
3c	11.28, 15.85(d, ³ J _{PC} = 7.5 Hz), 21.32, 52.60, 64.89(d, ² J _{PC} = 5.3 Hz), 108.67, 114.78, 141.61, 149.15, 153.56
3d	15.78(d, ³ J _{PC} = 7.6 Hz), 22.67, 43.29, 64.81(d, ² J _{PC} = 5.3 Hz), 105.44(d, ² J _{PC} = 7.6 Hz), 110.40, 127.31, 138.33, 150.41
3e	13.55, 15.78(d, ³ J _{PC} = 8.3 Hz), 19.62, 20.01, 33.48, 64.86(d, ² J _{PC} = 5.3 Hz), 105.51(d, ² J _{PC} = 7.6 Hz), 110.44, 138.33, 150.38, 151.12
3f	15.74(d, ³ J _{PC} = 7.6 Hz), 25.31, 25.64, 32.99, 50.24, 64.89(d, ² J _{PC} = 5.3 Hz), 111.91(d, ³ J _{PC} = 6.8 Hz), 117.03, 141.31, 149.65(d, ² J _{PC} = 6.1 Hz), 153.95
3g	15.86(d, ³ J _{PC} = 7.6 Hz), 25.52, 49.76, 64.89(d, ² J _{PC} = 5.3 Hz), 105.92(d, ³ J _{PC} = 7.6 Hz), 110.88, 141.17, 149.18(d, ² J _{PC} = 6.0 Hz), 151.35
3h	16.15(d, ³ J _{PC} = 7.6 Hz), 24.61, 25.97, 50.28, 65.27, 111.12, 117.46, 141.44, 149.84, 155.44
3i	15.74(d, ³ J _{PC} = 7.6 Hz), 49.00, 64.90, 66.42, 111.91(d, ³ J _{PC} = 6.8 Hz), 117.03, 141.31, 149.65(d, ² J _{PC} = 6.1 Hz), 153.95

表 4 化合物 3a~ 3b 以及 3g 的 LC₅₀ 值及毒力回归方程
Table 4 The LC₅₀ values and linear regression equations of compounds 3a~ 3b and 3g

试虫 Insects	化合物 Compound	LC ₅₀ /(mg/L)	95% 置信限 95% FL/(mg/L)	回归方程 Regression equation	相关系数 r
蚜虫 Aphis medicae Koch	3a	1.64	1.34~ 2.01	Y = 4.672 0 + 1.529 6 x	0.990 4
	3b	4.70	3.56~ 5.10	Y = 3.988 6 + 1.606 2 x	0.992 8
	3c	9.82	8.80~ 11.0	Y = 2.253 9 + 2.768 3 x	0.991 3
	3d	100	85.8~ 118	Y = 1.412 0 + 1.792 3 x	0.996 0
	3g	182	159~ 207	Y = 0.073 0 + 2.245 6 x	0.999 5
	毒死蜱	2.31	2.10~ 2.54	Y = 3.889 9 + 3.056 8 x	0.983 8
Chlorpyrifos					
粘虫 Mythimna separata	3a	5.64	4.98~ 6.40	Y = 3.198 2 + 2.398 1 x	0.991 9
	3b	2.05	1.91~ 2.13	Y = 3.307 4 + 5.560 0 x	0.992 1
	3c	0.73	0.67~ 0.81	Y = 5.445 3 + 3.324 1 x	0.972 3
	3d	6.70	5.49~ 8.19	Y = 3.731 0 + 1.535 8 x	0.992 4
	3g	78.6	67.1~ 91.9	Y = 1.343 6 + 1.929 3 x	0.999 0
	毒死蜱	0.41	0.37~ 0.45	Y = 6.186 9 + 3.085 6 x	0.980 5
Chlorpyrifos					

参考文献:

- [1] DACH M R, FRANK S, THOMAS G, et al Method for the Production of 2, 4, 5, 6-Substituted Pyridines and Use Thereof for Combating Parasitic Fungi WO 2006000358 [P]. 2006-01-05.
- [2] KYOTO T, TSUTSUI Y, TANAKA T, et al Preparation of Novel Nitrogenous Heterocyclic Compounds and Salts Thereof as Antibacterial Agents WO 2006046552 [P]. 2006-05-04.
- [3] XU Shang-cheng(徐尚成). 杂环杀虫剂的研究开发新进展 [J]. Jiangsu Chemical Industry (江苏化工), 1999, 27(6): 4-7.
- [4] JIN Jian-ping(金建平), CHEN Long(陈龙), QIU Yong-sheng(邱甬生). 含吡啶杂环杀虫剂的合成进展 [J]. Anhui Chemical Industry (安徽化工), 2000 (4): 7-10.
- [5] TAKAOKA Y, SHIBAYAMA S, NISHIZAWA R. Preparation of N-Containing Heterocyclic Compound as CCR5 Antagonists WO 2006030925 [P]. 2006-03-23.
- [6] GOEBEL T, HUMBERT E, SCHWARZENBACH M. Preparation of Pyridin-3-yl Methylamine Derivatives as Pesticides US 2002028806 [P]. 2002-03-07.
- [7] GOEBEL T, HUMBERT E, SCHWARZENBACH M. Preparation of Pyridin-3-yl Methylamine Derivatives as Pesticides WO 2000029378 [P]. 2000-5-25.
- [8] HAMAMOTO I, TAKAHASHI J, YANO M, et al. Preparation of N-(2-Pyridyl) Cycloamine Derivatives as Pest Control Agents WO 2005095380 [P]. 2005-10-13.
- [9] XU Zhen-yuan(徐振元), ZHENG Hui(郑辉), LIU Yun-kui(刘运奎), et al 一种 6-取代胺基-3, 5-二卤代-2-吡啶酚碱金属盐及其制备与应用: CN 0510060778. 2 [P]. 2005-09-15.
- [10] MANCLU J J, PRIMO J, MONTOLYA A. Development of Enzyme-linked Immunosorbent Assays for the Insecticide Chlorpyrifos 1. Monoclonal Antibody Production and Immunoassay Design [J]. J Agric Food Chem, 1996, (44): 4052-4062.
- [11] VITAL R B, MANJULA A, RAMESH C, et al Ester Derivatives of (Pyridin-3-yl-phenyl) Methanol and Process of Preparation Thereof PCT Appl WO 2004087667 [P]. 2004-10-14.
- [12] FAKHRIAN H, MOGHMI A, GHADRI H, et al Rein-vestigation of Phase-transfer-catalyzed Chlorpyrifos Synthesis [J]. Org Process Res Dev, 2004 (8): 680-684.

(Ed. JN SH)

《昆虫知识》2008年征订启事

《昆虫知识》为通报类学术期刊,是中国生物类和植保类中文核心期刊,国内外公开发行人。刊登内容包括昆虫学及其相关领域的国内外最新研究进展,报道原始性、创新性科研成果,介绍基础知识,转载有关刊物最新科学发现。读者对象主要是从事昆虫学和植物保护研究和教学的科研人员和大学师生,以及昆虫爱好者。

据《2006年中国学术期刊综合引证报告》2005年本刊的影响因子为 0.839, 现已被美国化学文摘 (CA)、动物学记录 (RZ)、昆虫学文摘 (EA)、剑桥大学: 生物学文摘和昆虫文摘、俄罗斯文摘杂志 (AJ)、CAB Abstracts、应用昆虫学 (AE)、应用昆虫学年评 (RAE) 等 20 多种国内外重要检索机构和数据库收录。

《昆虫知识》(双月刊) 2008年页码 160页, 全铜板纸彩插印刷。单册定价: 25元, 全年 150元。凡在编辑部订阅 2008年期刊 1卷的个人或单位可获赠 2005年前过刊 1卷; 中国昆虫学会会员可享受 8折优惠价 (120元/年)。编辑部尚存 1999~ 2007年各卷, 3~ 5折优惠 (卷价分别为 1999, 2000年 20元; 2001, 2002年 25元; 2003, 2004年 30元, 2005年 45元, 2006, 2007年 75元)。邮购创刊 50周年全文检索数据光盘 A款 300元 (1955~ 2003年), B款 200元 (1991~ 2005年)。需要者请直接汇款至编辑部 (以上邮购过刊均含邮费), 并说明需要哪年的期刊。

地址: 北京市朝阳区大屯路, 中国科学院动物研究所《昆虫知识》编辑部

邮编: 100101

电话、传真: (010) 64807137

电子信箱: entom@ibz.ac.cn