

• 专栏 •

氟虫腈硫代磷酸酯衍生物的合成及生物活性

胡丽华, 杜晓华*, 徐振元

(浙江工业大学 催化加氢研究中心, 杭州 310014)

摘要:以 5-氨基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氰基吡唑-4-二硫化物 (**1**) 为起始原料, 经过还原和磷酸酯化反应合成了 9 个新型氟虫腈硫代磷酸酯衍生物, 其结构经红外、核磁共振氢谱和质谱确证。初步的生物活性测定结果表明: 在 50 mg/L 浓度下, 所有新化合物对孑孓 *Culex pipiens pallens* 24 h 的致死率均为 100%。

关键词: 吡唑二硫化物; 氟虫腈硫代磷酸酯; 合成; 生物活性

中图分类号: O627.51; TQ453.2

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2009)01-0047-04

Synthesis and Bioactivity of Fipronil Phosphorothioate Derivatives

HU Lihua, DU Xiaohua*, XU Zhenyuan

(Catalytic Hydrogenation Research Center, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014 China)

Abstract 9 novel fipronil phosphorothioate derivatives were synthesized starting from 5-amino-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-3-cyanopyrazole-4-disulfide (**1**) via reduction and phosphorylation. The structures of all compounds were confirmed by IR, ¹H NMR, and MS spectra. Preliminary bioassays showed that all new compounds exhibited 100% lethal efficiency against *Culex pipiens pallens* at 50 mg/L.

Key words pyrazole disulfide; fipronil phosphorothioate; synthesis; bioactivities

氟虫腈^[1]是法国罗纳普朗克公司于 1987 年开发研制, 1993 年开始商业化生产的新型苯基吡唑类杀虫剂。20 年来, 人们从未停止过氟虫腈衍生物的合成研究, 相继报道了数十篇相关专利, 涉及几十种不同结构类型的 6 000 多个化合物^[2,3], 其中不乏高活性化合物, 如: 广谱杀虫杀螨剂 vanilprole^[4], 主要用于棉花、葡萄、柑橘、蔬菜及其他作物的害虫防治; ethiprole(乙虫清)^[5], 可用于棉花、稻谷、玉米、苜蓿、花生和大豆等作物的害虫防治; 丁烯氟虫腈^[6], 大连瑞泽农药股份有限公司开发研制, 对水稻、蔬菜等作物上的害虫表现了与

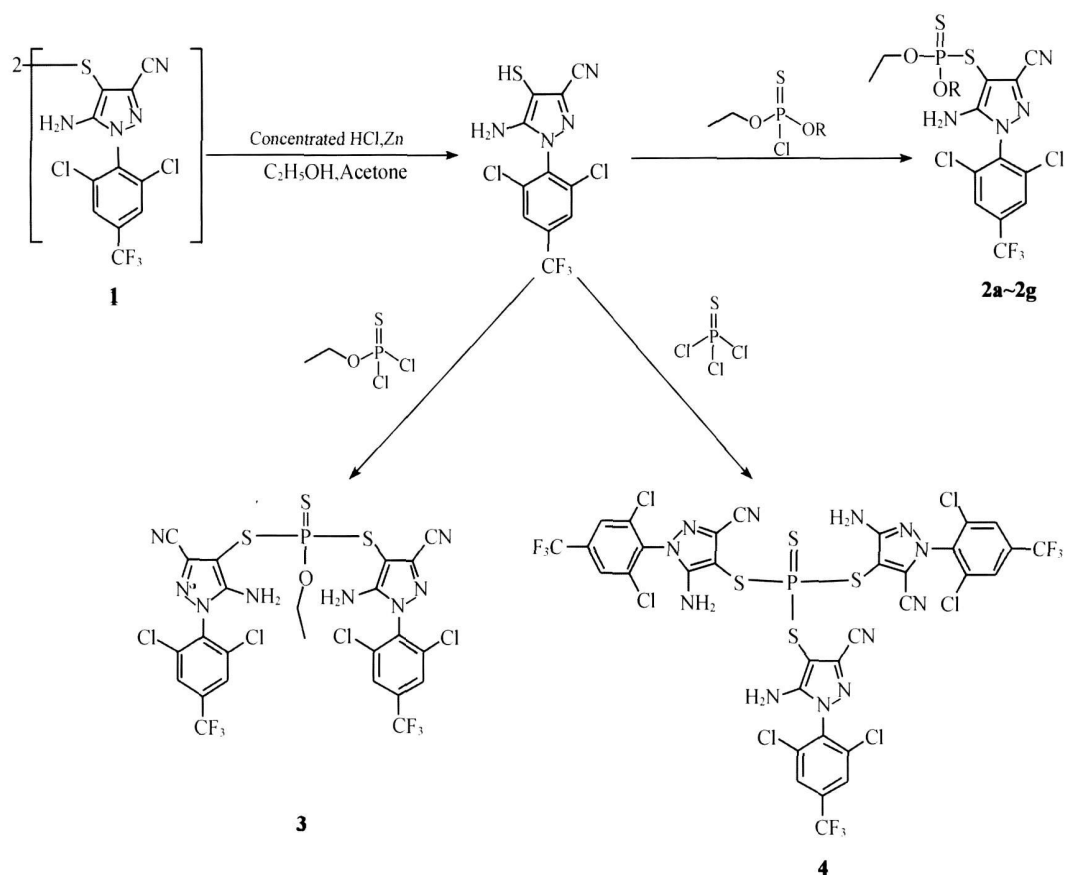
氟虫腈同等的活性, 但对鱼的毒性却只有氟虫腈的千分之一。迄今含有氟虫腈框架的硫代磷酸酯类衍生物还未见文献报道。笔者用硫代磷酸酯基团代替三氟甲基亚磺酰基团, 合成了 9 个新型化合物, 并初步测试了其生物活性。

以 5-氨基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氰基吡唑-4-二硫化物 (**1**) 为起始原料, 经锌粉还原, 未分离出中间体, 直接分别与 O-乙基-O-取代硫代磷酸酐、O-乙基硫代磷酸酐二氯和三氯硫磷反应, 得到 **2a**~**2g**、**3** 和 **4** 共 9 个氟虫腈硫代磷酸酯衍生物。目标化合物的合成路线如下。

收稿日期: 2008-12-01; 修回日期: 2009-01-10.

作者简介: 胡丽华 (1983-), 女, 浙江宁海人, 硕士研究生, E-mail: sjb1983@126.com; * 通讯作者 (Author for correspondence): 杜晓华 (1972-), 男, 湖北人, 博士, 副研究员, 从事农药绿色合成技术. 联系电话: 0571-88320430 E-mail: duxiaohua@zjut.edu.cn

基金项目: 浙江省绿色化工重大专项 (2008c01061-2).



R = CH₃, **2a** C₂H₅, **2b** n-C₃H₇, **2c** 2,4-C₆H₃Ph, **2d** 4-AcNHPh, **2e** 2-N₂O₂Ph, **2f** 4-AcPh, **2g**

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

B CHIB-545 熔点测定仪, 温度计未校正; Agilent 6890/5973N 气质联用仪 (GC-MS) (EI 电离源, 70 eV); Bruker EQUINOX 55 红外光谱仪 (KBr 压片); AVANCE III 500 MHz 型核磁共振仪 (TMS 作内标, CDCl₃ 或 DMSO-d₆ 为溶剂); Agilent 6210 TOF 飞行时间质谱仪。所用试剂均为市售分析纯或化学纯。

1.2 化合物的合成

1.2.1 O-乙基硫代磷酰二氯和 O-乙基-O-取代硫代磷酰氯的合成 参照文献 [7]。分别得到了 O-乙基硫代磷酰二氯 (MS: 178[M]⁺), O-乙基-O-甲基硫代磷酰氯 (MS: 174[M]⁺), O, O-二乙基硫代磷酰氯 (MS: 188[M]⁺), O-乙基-O-丙基硫代磷酰氯 (MS: 202[M]⁺), O-乙基-O-2,4-二氯苯基硫代磷酰氯 (MS: 412[M]⁺), O-乙基-O-对乙酰氨基苯基硫代磷酰氯 (MS: 401[M]⁺), O-乙基-O-邻硝基苯基硫代磷酰氯 (MS: 281[M]⁺), O-乙基-O-对乙酰基苯基硫代磷酰氯 (MS: 278

[M]⁺), 结构经 GC-MS 确证。

1.2.2 目标化合物的合成 在 100 mL 单口烧瓶中加入 1 g (1.4 mmol) 二硫化物 (**1**)、30 mL 无水乙醇和 7.5 mL 丙酮, 搅拌溶解后加入浓盐酸 0.6 mL 和锌粉 1.53 g 室温下反应 2 h 滤去固体, 旋蒸除去溶剂, 加适量乙酸乙酯后水洗至水层呈中性, 无水硫酸镁干燥。过滤后旋蒸除去乙酸乙酯。加 25 mL 乙腈, 搅拌, 再加 0.3 mL 三乙胺、0.5 g (1.4 mmol) O-乙基-O-甲基硫代磷酰氯和 0.1 g (0.82 mmol) 4-二甲氨基吡啶, 室温下反应 6~8 h, 将反应液倒入冷水中, 用 1,2-二氯乙烷 30 mL 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤后脱溶, 硅胶柱层析分离 (石油醚-乙酸乙酯 = 6:1 体积比) 得化合物 **2a**。用类似的方法制得化合物 **2b~2g**、**3** 和 **4**。

2 结果与讨论

目标化合物的理化性质、收率及 MS 数据见表 1, IR 和 ¹H NMR 数据见表 2。

合成反应第一步要断裂 5-氨基-1-(2,6-二氯-

4-三氟甲基苯基)-3-氰基吡唑-4-二硫化物(1)的S-S键, 常见的方法有醋酸-锌还原、催化加氢、三苯基膦还原和浓盐酸-锌粉还原等。笔者曾试过冰醋酸-锌体系, 但原料二硫化物在醋酸中溶解性不好, 加入锌粉后加热回流, 反应体系呈粘稠状, 后处理困难。也尝试过用三苯基膦作还原剂, 甲醇作溶剂, 在酸性条件下反应得到的主要产物为化合物6当溶剂换成1, 4-二氧己烷和水的混合液, 在碱性条件下得到的主要是化合物5, 最后采用浓盐酸-锌粉体系, 以乙醇和丙酮(体积比 4:1)作

溶剂, 于室温下还原二硫化物(1), 经简单处理后进行下一步反应。此法条件温和, 后处理也较方便。

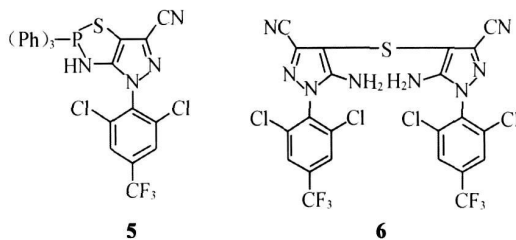


表 1 化合物的理化性质、收率与质谱数据

Table 1 Physical properties, yield and MS data of the title compounds

化合物 Compd	分子式 Formula	相对分子质量 MW	外观 Appearance	熔点 m. p. / $^{\circ}\text{C}$	收率 Yield (%)	MS (APCI/ESI)
2a	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{PS}_2$	490	白色固体 White solid	127~ 133	29.5	491
2b	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{PS}_2$	504	白色固体 White solid	124~ 126	24.5	505
2c	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{PS}_2$	518	白色固体 White solid	134~ 136	29.0	519
2d	$\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{Cl}_4\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{PS}_2$	620	白色固体 White solid	157~ 159	43.5	621
2e	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{PS}_2$	609	白色固体 White solid	199~ 201	57.4	610
2f	$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{PS}_2$	597	白色固体 White solid	178~ 180	38.6	598
2g	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{PS}_2$	594	白色固体 White solid	189~ 132	42.1	617
3	$\text{C}_{24}\text{H}_{13}\text{Cl}_4\text{F}_6\text{N}_8\text{OPS}_3$	810	浅黄色固体 Yellow solid	164~ 166	44.9	811
4	$\text{C}_{33}\text{H}_{12}\text{Cl}_6\text{F}_9\text{N}_{12}\text{OPS}_4$	1 116	浅黄色固体 Yellow solid	291~ 293	32.0	1 117
5	$\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{PS}$	612	白色固体 White solid	310~ 313	50.0	613
6	$\text{C}_{24}\text{H}_8\text{Cl}_4\text{F}_6\text{N}_8\text{PS}$	670	白色固体 White solid	298~ 300	30.0	693

注: * MS电离源为 ESI 离子峰为 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; 其余化合物 MS 电离源为 APCI 离子峰为 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Note * Electro spray ionization (ESI)-MS ion peaks $[\text{M} + \text{Na}]^+$; others of atmospheric pressure chemical ionization (APCI)-MS ion peaks $[\text{M} + \text{H}]^+$.

表 2 化合物的红外和核磁共振氢谱数据

Table 2 IR and ^1H NMR data of the title compounds

Compd	IR (KBr), ν/cm^{-1}	^1H NMR (CDCl ₃ 或 DM SO-d ₆ , 500 MHz), δ
2a	3 429, 3 332, 3 232, 2 947, 1 629, 1 561, 1 462, 1 397, 1 174, 968, 887	1.38 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 3.89 (d, 3H, J = 14.5 Hz, CH ₃), 4.28 (dq, 2H, J _{H-H} = 7.0 Hz, J _{P-H} = 10.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 4.28 (s, 2H, NH ₂), 7.80 (s, 2H, ArH)
2b	3 439, 3 337, 3 223, 2 980, 2 251, 1 621, 1 560, 1 460, 1 397, 1 174, 971, 887	1.39 (t, 6H, J = 7.0 Hz, 2CH ₂ CH ₃), 4.28 (dq, 4H, J _{H-H} = 7.0 Hz, J _{P-H} = 9.5 Hz, 2CH ₂ CH ₃), 4.28 (s, 2H, NH ₂), 7.80 (s, 2H, ArH)
2c	3 441, 3 337, 3 224, 2 976, 2 251, 1 623, 1 559, 1 459, 1 397, 1 174, 989, 887	0.98 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.39 (dq, 3H, J _{H-H} = 7.0 Hz, J _{P-H} = 0.5 Hz, CH ₂ CH ₃), 1.76 (tq, 2H, J _{H-H} = 7.5 Hz, J _{P-H} = 6.5 Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 4.16 (dt, 2H, J _{H-H} = 6.5 Hz, J _{P-H} = 9.5 Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 4.28 (dq, 2H, J _{H-H} = 7.0 Hz, J _{P-H} = 9.5 Hz, CH ₂ CH ₃), 4.28 (s, 2H, NH ₂), 7.80 (s, 2H, ArH)
2d	3 440, 3 320, 3 230, 3 074, 2 253, 1 627, 1 562, 1 475, 1 397, 1 176, 970, 887	1.44 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 4.29 (s, 2H, NH ₂), 4.44 (dq, 2H, J _{H-H} = 7.0 Hz, J _{P-H} = 11.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 7.24~ 7.26 (m, 1H, ArH), 7.40~ 7.42 (m, 1H, ArH), 7.45~ 7.45 (m, 1H, ArH), 7.79 (s, 1H, ArH), 7.80 (s, 1H, ArH)

续表 Continued

Compound	R (KBr), ν / cm^{-1}	$^1\text{H NMR}$ (CDCl ₃ 或 DM SO-d ₆ , 500 MHz), δ
2e	3 409, 3 336, 3 242, 2 982, 2 252, 1 683, 1 569, 1 460, 1 394, 1 192, 961, 885	1.29 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 2.04 (s, 3H, COCH ₃), 4.27 (dq, 2H, J _{H-H} = 7.0 Hz, J _{P-H} = 12.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 6.86 (s, 2H, NH ₂), 7.13 (d, 2H, J = 9.0 Hz, ArH), 7.58 (d, 2H, J = 9.0 Hz, ArH), 8.25 (s, 1H, ArH), 8.26 (s, 1H, ArH), 10.00 (s, 1H, NHC(=O)CH ₃)
2f	3 470, 3 335, 3 238, 29 242, 2 253, 1 747, 1 560, 1 478, 1 396, 1 213, 967, 881	1.45 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 4.39 (s, 2H, NH ₂), 4.43 (dq, 2H, J _{H-H} = 7.0 Hz, J _{P-H} = 19.3 Hz, CH ₂ CH ₃), 4.43 (s, 2H, NH ₂), 7.35~7.39 (m, 1H, ArH), 7.56~7.58 (m, 1H, ArH), 7.62~7.66 (m, 1H, ArH), 7.79 (s, 1H, ArH), 7.79 (s, 1H, ArH), 7.98 (d, 1H, J = 4.25 Hz, ArH)
2g	3 448, 3 322, 3 228, 2 982, 2 245, 1 676, 1 599, 1 459, 1 394, 1 179, 947, 882	1.32 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 2.57 (s, 3H, COCH ₃), 4.43 (dq, 2H, J _{H-H} = 7.0 Hz, J _{P-H} = 9.5 Hz, CH ₂ CH ₃), 6.91 (s, 2H, NH ₂), 7.35 (d, 2H, J = 9.0 Hz, ArH), 8.01 (d, 2H, J = 9.0 Hz, ArH), 8.25 (s, 1H, ArH), 8.26 (s, 1H, ArH)
3	3 464, 3 332, 3 178, 2 929, 2 251, 1 626, 1 560, 1 460, 1 394, 1 181, 947, 881	1.30 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 4.22 (dq, 2H, J _{H-H} = 7.0 Hz, J _{P-H} = 10.0 Hz, CH ₂ CH ₃), 6.80 (s, 4H, 2NH ₂), 8.27 (s, 4H, 2ArH)
4	3 454, 3 342, 3 228, 3 088, 2 247, 1 623, 1 556, 1 458, 1 394, 1 180, 1 045, 881	6.68 (s, 6H, 3NH ₂), 8.27 (s, 6H, 3ArH)
5	3 059, 2 239, 1 819, 1 547, 1 437, 1 365, 1 177, 1 081, 976, 820, 692, 508	7.39~7.43 (m, 12H, 3ArH), 7.57~7.60 (m, 3H, 3ArH), 8.30 (s, 2H, ArH)
6	3 460, 3 338, 3 234, 3 086, 2 249, 1 617, 1 556, 1 460, 1 396, 1 178, 1 049, 636	4.56 (s, 4H, 2NH ₂), 7.80 (s, 4H, 2ArH)

在 $^1\text{H NMR}$ 谱图中,不同的氘代试剂,吡啶环上5位的氨基氢化学位移变化较大。化合物2e、2g、3和4溶于DM SO-d₆中,其氨基氢的化学位移在6.80~6.91之间;而化合物2a、2b、2c、2d和2f溶于CDCl₃中,其氨基氢的化学位移范围为4.28~4.43。其中,2a、2b、2c和2f氨基氢的化学位移与氧乙基中亚甲基氢的化学位移重合,难于辨认出准确的 δ 值。另外,目标化合物中三氟甲基的两个邻位氢的化学环境通常是一样的,在 $^1\text{H NMR}$ 中显示为1个单峰。但是,化合物2d、2e、2f和2g的两个三氟甲基邻位氢却显示为两个单峰,这可以解释为这些化合物的磷原子具有手性,对应体的氢原子化学环境略有差别导致化学位移不同。虽然化合物2a、2b和2c的磷原子也具有手性,但两个三氟甲基邻位氢在谱图中却只显示一个单峰,这可以由取代基团的体积大小来解释:化合物2a、2b、2c的O-取代基为含C1~C3的烷基,体积小,对三氟甲基邻位氢的影响不明显,显示为一个单峰;而化合物2d、2e、2f和2g含有1个O-取代苯基,体积较大,对不同对应体的三氟甲基邻位氢的影响有明显差异,因而显示为两个单峰。

对所合成的新化合物进行了杀虫、杀菌和除草活性初筛,结果显示在50 mg/L浓度下,所有新化合物对孑孓Culex pipiens pallens的24 h致死率

均为100%,但对粘虫、苜蓿蚜和朱砂叶螨,未表现出预期的活性。进一步的结构优化还在进行中。

致谢:感谢上海市农药研究所生测组的帮助。

谨以此文敬贺陈万义教授八十华诞!

参考文献:

- [1] BUNTAN L G, HATTON L R, HAWKINS D W. N-Phenylpyrazole Derivatives as Pesticides for Plants Animals and Man, and their Preparation, Compositions and Use EP 295117 [P]. 1988-12-14
- [2] LI Jian (李建). Preparation of Fipronil Derivatives as Insecticides CN 1915977 [P]. 2007-02-21.
- [3] KLEMMENSEN P D. Process for the Preparation of a Trifluoromethylthio pyrazole from a Thiocyanatopyrazole and Trifluoromethylhalides in the Presence of a Reducing System: WO 2005044806 [P]. 2005-05-19.
- [4] JAMN H, MANNING D T. Pesticidal 1-Aryl-5-(substituted N-cinnamylidene-imino)pyrazole US 5321040 [P]. 1994-06-14
- [5] WU T T. Preparation of Insecticidal 5-Amino-4-allylthio-1-arylpiprazoles US 5814652 [P]. 1996-12-17.
- [6] WANG Zheng-quan (王正权), LI Yan-bing (李彦龙), GUO Tong-juan (郭同娟), et al. Synthesis of Insecticidal N-Phenylpyrazole Derivative CN 1398515 [P]. 2003-02-26.
- [7] LI Zai-guo (李在国), JIANG Qing-ming (江清明), DONG Jun-min (董君珉). Preparation of Organic Intermediate (the Second Edition) [有机中间体制备(第二版)] [M]. Beijing (北京): Chemical Industry Press (化学工业出版社), 2002 218-223.

(Ed. JIN SH)