

农药及中间体

## 腈吡螨酯及其异构体的合成与生物活性研究

陈小阳<sup>1,2</sup>, 刘兴平<sup>2,3</sup>, 李谦和<sup>1\*</sup>, 曹丽丹<sup>1,2,3</sup>, 高德良<sup>2,3</sup>, 刘民华<sup>2,3</sup>, 孙 炯<sup>2,3</sup>, 柳爱平<sup>2,3\*</sup>

(1. 湖南师范大学 化学化工学院, 湖南 长沙 410081; 2. 湖南化工研究院 国家农药创制工程技术研究中心, 湖南 长沙 410014; 3. 农用化学品湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410014)

**摘要:** 以丙酮和草酸二乙酯为原料, 经 Claisen 缩合, Knorr 法环化等一系列反应合成腈吡螨酯及其异构体, 其结构经 Mass 和 <sup>1</sup>H NMR 等确证。初步生物活性测定结果表明, 腈吡螨酯 (E 体) 在低至 1.0 mg/L 浓度下对红蜘蛛仍表现出 95.11% 的优异活性, 而相同条件下腈吡螨酯的异构体 (Z 体) 对红蜘蛛的活性仅 64.35%。

**关键词:** 腈吡螨酯及其异构体; 合成; 生物活性

中图分类号: S482.5+2 文献标志码: A 文章编号: 1009-9212(2014)06-0017-03

### Synthesis and Biological Activities of Cyenopyrafen and Its Isomer

CHEN Xiao-yang<sup>1,2</sup>, LIU Xing-ping<sup>2,3</sup>, LI Qian-he<sup>1\*</sup>, CAO Li-dan<sup>1,2,3</sup>, GAO De-liang<sup>2,3</sup>, LIU Ming-hua<sup>2,3</sup>, SUN Jiong<sup>2,3</sup>, LIU Ai-ping<sup>2,3\*</sup>

(1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan Normal University, Changsha 410081, China; 2. Hunan Research Institute of Chemical Industry, National Engineering Research Center for Agrochemicals, Changsha 410014, China; 3. Hunan Province Key Laboratory for Agrochemicals, Changsha 410014, China)

**Abstract:** They were synthesized by Claisen condensation, Knorr cyclization and some other reactions by using acetone and diethyl oxalate as raw materials. Their structures were confirmed by MS and <sup>1</sup>H NMR spectra. Preliminary bioassay results showed that cyenopyrafen (E isomer) had 95.11% activity against *Tetranychus Urticae* at a concentration of 1 mg/L, while at the same condition, its isomer (Z isomer) only showed 64.35% activity.

**Key words:** Cyenopyrafen and its isomer; synthesis; biological activity

### 1 前言

腈吡螨酯 [英文通用名称: Cyenopyrafen, 商品名称 Starmite (Nissan)] 是 2009 年由日本日产化学公司<sup>[1]</sup>研制的新型含吡唑杂环的丙烯腈类杀螨剂, 于 2009 年在日本和韩国商品化。腈吡螨酯可用于防治叶螨等多种害螨, 并对非靶标生物如蜜蜂等安全, 且与现有杀螨剂无交互抗性<sup>[2-3]</sup>。

鉴于丙烯腈类化合物的活性特点, 其设计、合成与生物活性研究也是笔者课题组的研究方向之一。通过多年研究, 课题组获得一批具有优异杀

虫/螨活性的化合物<sup>[4-5]</sup>。为比较所获得的具有优异杀虫/螨活性化合物与腈吡螨酯及其异构体的活性特点, 以丙酮和草酸二乙酯为原料, 经 Claisen 缩合, Knorr 法环化等一系列反应合成腈吡螨酯及其异构体, 并比较了本课题组化合物与腈吡螨酯及其异构体的杀螨活性。腈吡螨酯 (E 体) 及其异构体 (Z 体) 的结构式如下。

基金项目: “十二五” 国家科技支撑计划课题 (2011BAE06B01)

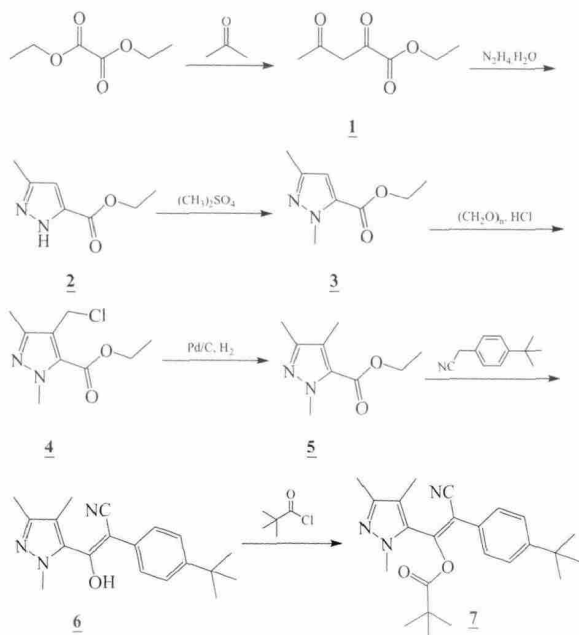
作者简介: 陈小阳 (1988-), 男, 湖南永州人, 硕士研究生, 主要从事有机化学合成 (E-mail: chendayang120@sina.com)。

联系人: 柳爱平, 研究员, 博士, 主要从事新药物的设计、合成和药物的研究与开发 (E-mail: aipliu@yahoo.com.cn); 李谦和, 教授, 主要从事有机合成研究 (E-mail: liqianhe@hunnuedu.cn)。

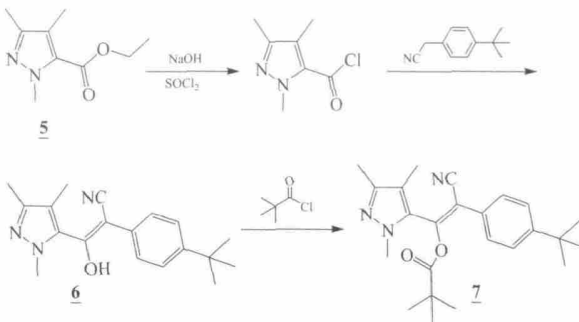
收稿日期: 2014-10-29

脞吡嗪酯的合成路线主要有如下 2 条<sup>[6]</sup>。

#### 路线一



#### 路线二



路线一以 1,3,4-三甲基吡唑-5-羧酸乙酯为原料，在甲醇钠存在的条件下直接与对叔丁基苯乙脞发生缩合反应，制得羟基丙烯脞中间体 **6**，文献<sup>[6-8]</sup>报道收率达 81%。

路线二以 1,3,4-三甲基吡唑-5-羧酸乙酯为原料，先经过水解制成酸，再经酰氯化制成酰氯与对叔丁基苯乙脞发生反应，制得羟基丙烯脞中间体 **6**，文献<sup>[6-8]</sup>报道收率仅为 16%。

综合比较文献报道方法，根据笔者前期工作基础，选择路线一合成脞吡嗪酯，此路线具有原料易得且价格便宜、操作简单等优点。

## 2 实验部分

### 2.1 仪器和试剂

仪器：Vairian INOVA-300 型核磁共振仪（以氘代氯仿为溶剂，四甲基硅烷为内标，美国 Vairian

公司）、Agilent 1100 Series 高效液相色谱（美国 Agilent 公司）、HP6890-5973 型气相-质谱联用仪（美国 HP 公司）。

试剂：所有试剂均为 AR 或 CP。

### 2.2 实验步骤

#### 2.2.1 乙酰丙酮酸乙酯 (**1**) 的合成<sup>[9]</sup>

低温浴槽温度设定为  $-10^{\circ}\text{C}$ ，在配有温度计、机械搅拌和恒压滴液漏斗的 500 mL 三口烧瓶中，加入 32 g (0.450 mol) 96% 的乙醇钠固体和 300 mL 乙醇，搅拌条件下，于 1.5 h 内自恒压滴液漏斗滴入 17.40 g (0.300 mol) 丙酮和 46 g (0.32 mol) 草酸二乙酯的混合溶液，滴加完毕后，控制温度不超过  $-5^{\circ}\text{C}$ ，继续反应 3 h，得到橙黄色液体。将反应液倒入冰水中，用稀盐酸调节其  $\text{pH}=4$ ，乙酸乙酯萃取 (250 mL $\times$ 2)，水洗 2 次，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得粗产品 **1**，不经纯化，直接用于下步合成。

#### 2.2.2 3-甲基吡唑-5-甲酸乙酯 (**2**) 的合成

低温浴槽温度设定为  $-5^{\circ}\text{C}$ ，在配有温度计、机械搅拌和恒压滴液漏斗的 500 mL 三口烧瓶中，加入 300 mL 乙醇和 47.4 g (0.300 mol) **1**，搅拌条件下，于 1.5 h 内滴加 23.5 g (0.375 mol) 80% 水合肼，滴加完毕后，继续保温反应 1 h。减压脱溶，乙酸乙酯萃取 (250 mL $\times$ 2)，水洗 2 次，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得粗产品 **2**，不经纯化，直接用于下步合成。

#### 2.2.3 1,3-二甲基吡唑-5-甲酸乙酯 (**3**) 的合成

250 mL 单口烧瓶中加入 10.0 g (0.065 mol) **2**、9.83 g (0.078 mol) 硫酸二甲酯和 120 mL *N,N*-二甲基甲酰胺。60 $^{\circ}\text{C}$  条件下搅拌反应 3 h，TLC 跟踪分析，反应完毕后，乙酸乙酯萃取 2 次，水洗 2 次，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得粗产品 **3**，不经纯化，直接用于下步合成。

#### 2.2.4 1,3-二甲基-4-氯甲基吡唑-5-甲酸乙酯 (**4**) 的合成

250 mL 单口烧瓶中依次加入 3.6 g (0.120 mol) 多聚甲醛，12.0 g (12.000 mol) 浓盐酸，0.6 g (0.006 mol) 浓硫酸和 100 mL 1,4-二氧六环，搅拌条件下，加入 10.0 g (0.060 mol) **3**，90 $^{\circ}\text{C}$  回流反应 5 h 后，冷却至室温，减压脱除部分溶剂后倒入冰水中，乙酸乙酯萃取 (100 mL $\times$ 2)，水洗 1 次，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得粗产品 **4**，不经纯化，直接用于下步合成。

### 2.2.5 1,3,4-三甲基吡唑-5-甲酸乙酯(5)的合成

氮气保护下, 耐压瓶中加入 50 mL 甲醇, 10 mL 水, 10.8 g (0.050 mol) 4 和 0.54 g 5% Pd/C 催化剂 (50%水分, 5%, *m/m*) 搅拌均匀后, 通入氢气并置换 5 次后, 室温下反应 8 h, 反应完毕后过滤除去催化剂, 倒入 100 mL 水中, 乙酸乙酯萃取 (100 mL ×2), 水洗 1 次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗产品 5, 不经纯化, 直接用于下步合成。

### 2.2.6 羟基丙烯腈中间体(6)的合成<sup>[10-11]</sup>

在配有磁力搅拌器、温度计、分水器和冷凝管的 100 mL 三口反应瓶中加入 3.70 g (0.022 mol) (5), 对叔丁基苯乙腈 3.80 g (0.022 mol), 2 mL 乙二醇乙醚和 50 mL 正庚烷, 室温下搅拌 0.5 h, 升温至回流条件继续反应 1 h 后滴加 6.20 g (0.030 mol) 30% 甲醇钠溶液, 滴加完毕后继续回流 5 h。将反应液冷却至室温, 倒入 100 mL 冰水中, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL ×2), 水相用 30% 的盐酸调节至弱酸性, 乙酸乙酯萃取 (100 mL ×2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗产品 6, 不经纯化, 直接用于下步合成。

### 2.2.6 腈吡螨酯及其异构体的合成

在配有磁力搅拌器、温度计、干燥管的 100 mL 三口瓶中加入 1.7 g (0.005 mol) 羟基丙烯腈中间体 6, 30 mL 四氢呋喃和 0.5 g (0.005 mol) 三乙胺, 冰浴冷却并搅拌条件下滴加 1.2 g (0.010 mol) 特戊酰氯。滴毕后继续保温反应 4 h。倒入 100 mL 冰水中, 乙酸乙酯萃取 (150 mL ×2), 水洗 2 次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得腈吡螨酯及其异构体粗品。粗品经减压柱层析 [*v*(石油醚):*v*(乙酸乙酯)=30:1] 纯化得 0.4 g 腈吡螨酯, 收率 66%, 同时得其异构体 0.15 g, 收率 25%。

腈吡螨酯 (E 体) 淡黄色粘性固体 GC/Mass *m/z* (%): 393; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ: 1.162 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 1.336 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 2.099 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.211 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.911 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.429~7.511 (m, 4H, Ph H)。

腈吡螨酯异构体 (Z 体) 淡黄色粘性固体 GC/Mass *m/z* (%): 393; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ: 1.276 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 1.349 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 1.910 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.184 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.413 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.019 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, Ph H), 7.290 (t, *J*=8.7 Hz, 2H, PhH)。

### 2.3 生物活性测定方法

供试靶标: 红蜘蛛 (*Tetranychus Urticae*) 系室内以蚕豆常年饲养的敏感品系。室内条件: 温度 25±5°C, 相对湿度 65±5% 及光照周期 12/12 h (L/D)。

实验方法: 浸渍法。

## 3 结果与讨论

### 3.1 目标化合物的杀螨活性

按生物活性测定 SOP 操作程序, 采用浸渍法, 测试了所合成腈吡螨酯及其异构体对红蜘蛛的杀螨活性, 结果如表 1。

表 1 腈吡螨酯及其异构体对红蜘蛛的杀螨活性  
Table 1 Acaricidal activities of cyenopyrafen and its isomer against *Tetranychus Urticae*

浓度/(mg/L)	杀螨活性/%	
	腈吡螨酯 (E 体)	腈吡螨酯异构体 (Z 体)
8.0	100.00	100.00
4.0	100.00	99.29
2.0	100.00	93.20
1.0	95.11	64.35
0.5	53.49	65.49

杀螨活性测试结果表明: 腈吡螨酯及其异构体在 ≥2.0 mg/L 测试浓度下, 对红蜘蛛均具有 90% 以上的优异活性; 随着测试浓度降低至 1.0 mg/L, 腈吡螨酯仍保持 95% 以上的活性, 而其异构体在同样测试条件下, 对红蜘蛛的活性已明显下降至 64%; 随着测试浓度继续降低至 0.5 mg/L, 腈吡螨酯及其异构体的活性均在 55%~65% 之间。

## 4 结论

以丙酮和草酸二乙酯为原料, 经 Claisen 缩合, Knorr 法环化等一系列反应合成腈吡螨酯及其异构体。测试结果初步表明: 腈吡螨酯 (E 体) 对红蜘蛛的活性略高于其异构体 (Z 体) 的活性。

### 参考文献:

- [1] 刘长令. 2006 年公开的新农药品种[J]. 农药, 2007, 46(2): 127-128.
- [2] 柴宝山, 刘远雄, 杨吉春, 等. 杀虫杀螨剂研究开发的新进展[J]. 农药, 2007, 46(12): 803.
- [3] 翁建全, 高宗锦, 丁成荣, 等. 具有农药生物活性的杂(芳)环丙腈类化合物的研究进展[J]. 农药, 2010, 49(8): 553.

表 6 反应时间对反应收率的影响  
Table 6 Effect of time on the yield

序号	时间/h	收率/%
1	0.5	7.33
2	1.0	14.12
3	1.5	10.11
4	2.0	6.51

注: 反应条件: 原料 1 mmol, 溶剂 DMF, 碱 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 温度 50℃。

#### 4 结 论

综上所述, 卢立康唑的 Z 构型向 E 构型转化无论是在酸性条件还是碱性条件下都可以发生转化, 但是在碱性条件下进行转化, 部分 Z 构型原料直接发生消旋, 失去了构型转化的意义, 而在酸性条件下, Z 构型消旋相对较少, 收率相对更高, 故选择在酸性条件下进行构型的转化。

笔者摸索了一条卢立康唑构型转化的方法, 该方法有利于降低卢立康唑的生产成本, 具有工业化

应用价值。

#### 参考文献:

- [1] 李储君, 盛建伟, 任怡, 等. 抗真菌药兰诺康唑的合成[J]. 中国药物化学杂志, 16(2): 88-90.
- [2] 施佩君. 抗真菌药 Lanconazole[J]. 国外医药: 合成药、生化药、制剂分册, 1994, 15(5): 294-295.
- [3] 候方, 肖永红. 新型抗真菌药物研究与临床应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2005, 3(5): 8-13.
- [4] 张志平. 抗真菌药物研究进展[J]. 中国新药杂志, 2004, 13(11): 106-111.
- [5] 周林芳. 氯吡格雷的合成研究[D]. 杭州: 浙江大学材料与化工学院, 2005.
- [6] Detsi A, Koufaki M, Calogeropoulou T. Synthesis of (Z)-4-hydroxytamoxifen and (Z)-2-(4-[1-(p-hydroxyphenyl)-2-phenyl]-1-butenyl)phenoxyacetic acid [J]. J Org Chem, 2002, 67(13): 4 608-4 611.
- [7] Andrews D R. Process for the preparation of triazolones: WO, 9633178[P]. 1995-10-24.
- [8] 李志华. 一锅法合成 2-(3-乙氧基-4-正癸氧基氨基)亚甲基丙二酸二乙酯[J]. 精细化工中间体, 2013, 43(2): 55-57.

(上接第 16 页)

#### 参考文献:

- [1] Juro K. Antifungal phenylcarbamates: JP, 58192858 [J]. 1983-11-10.
- [2] 沈阳化工研究院. 乙霉威杀菌剂 [J]. 技术与市场, 2000, 21(8): 21-22.
- [3] 宋宝安, 胡德禹. 杀菌剂乙霉威合成方法的研究[J]. 农药, 1990, 29(5): 9-10.
- [4] 徐淑飞, 孙磊, 费小亮, 等. 杀菌剂乙霉威合成方法的研究[J]. 应用化工, 2010, 39(1): 30-32.
- [5] 朱卫刚, 陈定花, 邢家华. 国内杀菌剂混剂概况及展望[J]. 浙江化工, 2001, 32(2): 52-54.
- [6] 王克勤. 灰霉病菌抗药性研究进展及防治对策[J]. 黑龙江农业科学 2000, 23(5): 40-41.
- [7] 张智, 李君明, 宋燕. 番茄灰霉病及其防治研究进展[J]. 内蒙古农业大学学报, 2005, 26(2): 125-128.
- [8] 陈治芳, 王文桥, 韩秀英. 灰霉病化学防治及抗药性研究进展[J]. 河北农业科学, 2010, 14(8): 19-23.
- [9] 韩君, 范怀峰, 王海娜, 等. 防治灰霉病药剂的开发进展[J]. 农药研究与应用, 2011, 15(3): 5-10.
- [10] Zaidlewicz M, Tafelska-Kaczmarek A, Prewysz-Kwinto A, et al. Asymmetric synthesis of (S)-bufuralol and a propafenone analogue [J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2003, 14: 1 659-1 664.

(上接第 19 页)

- [4] Liu A P, Wang X G, Cen C, et al. The discovery of HNPC-A3066: a novel strobilurin acaricide [J]. Pest Management Science, 2009, 65(3): 229-234.
- [5] Liu A P, Ou X M, Huang M Z, et al. Synthesis and insecticidal activities of novel oxime ether pyrethroids [J]. Pest Management Science, 2005, 61(2): 166-170
- [6] 许曼, 于海波, 程岩, 等. Cyenopyrafen 的合成与杀螨活性研究 [C]. 中国化工学会农药专业委员会第十四届年会论文集, 2010-06-18: 234-235.
- [7] 于海波, 许曼, 程岩, 等. Cyenopyrafen 类似物的合成及杀螨活性研究 [C]. “第九届全国新农药创制学术交流会”论文集, 2011: 100-101.
- [8] 赵平, 严秋旭, 李新. 新型杀螨剂 Cyenopyrafen[J]. 农药, 2012, 51(10): 750-751.
- [9] 刘倩春, 吡嗪胺与唑虫酰胺的合成工艺研究 [D]. 石家庄: 河北科技大学, 2011: 21-22.
- [10] 李斌. 吡嗪基丙烯晴类化合物及其应用: 中国, WO2010/124617 A1[P]. 2010-11-04.
- [11] Yu H B, Xu M, Cheng Y, et al. Synthesis and acaricidal activity of cyenopyrafen and its geometric isomer[J]. Arkivoc, 2012(vi)26-34, 27-29.