

新型含异噁唑环醚菊酯的合成及生物活性研究

张田林 孙达峰 庄昌龙

(淮海工学院精细合成研究所 江苏连云港 222005)

摘 要 以 4-异丙基-3-取代苯基-5-羟基异噁唑和 3-苯氧基苄基溴为原料, 三乙胺为缚酸剂, 设计并合成了 14 个未见报道的 4-异丙基-3-取代苯基-5-异噁唑基-(3'-苯氧基)苄基醚。通过红外光谱、核磁共振、元素分析等手段, 确证了它们的化学结构。初步的试验表明, 其中 9 个异噁唑醚菊酯化合物具有较强的生物活性, 为新型拟除虫菊酯的创制提供了参考依据。

关键词 异噁唑醚菊酯 杀虫剂 合成 生物活性

Synthesis and Bioactivity of New Pyrethroids Containing Isoxazole

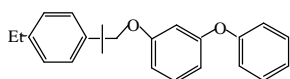
Zhang Tianlin, Shun Dafeng, Zhuang Changlong

(Fine Synthesis Institute, HuaiHai Institute of Technology, Lianyungang Jiangsu, 222005)

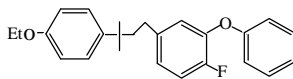
Abstract Fourteen new pyrethroids containing isoxazole were designed and synthesized from 4-isopropyl-3-substituted phenyl-5-hydroxyl isoxazoles as major material, whose structures were also characterized by IR, ¹H NMR and elemental analysis. The experimental data indicated that nine kinds of the above studied pyrethroids containing isoxazole were active against cabbage worm and cotton aphid.

Key words Pyrethroid, Isoxazole, Insecticide, Synthesis, Bioactivity

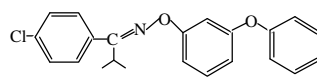
拟除虫菊酯是在研究天然除虫菊素化学结构和药效的基础上, 化学合成的一类高效、广谱、低毒仿生杀虫剂^[1,2]。20 世纪 80 年代后期又开发出苄醚菊酯、烃醚菊酯、肟醚菊酯等一些合成方法简单、光稳定性好的新型醚菊酯杀虫剂^[3-5], 它们的化学结构如下所示:



苄醚菊酯



烃醚菊酯



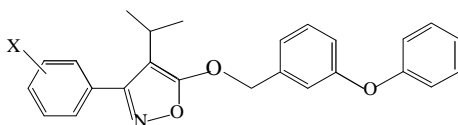
肟醚菊酯

异噁唑衍生物是一类具有杀虫、杀菌、除草等多种活性的杂环有机化合物^[6], 将异噁唑引入拟除虫菊酯分子结构中, 有望获得新型具有生物活性的异噁唑醚菊酯类化合物。为此, 以 14 个 4-异丙基-3-取代苯基-5-羟基异噁唑与 3-苯氧基苄基溴反应, 制得 14 个 4-异丙基-3-取代苯基-5-羟基异噁唑-3'-苯氧基苄基醚 (以下简称为异噁唑醚菊酯) 新化合物, 化学结构如下图所示, 通过红外光谱、核磁共振、元素分析等手段, 确证了它们的化学结构。

张田林 男, 38, 教授, 博士, 主要从事医药中间体合成及有机溴阻燃剂的研制。

江苏省教育委员会资助项目(00JKB530005)

2002-03-07 收稿, 2002-07-04 修回



其中: X= H, 2-F, 4-F, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-Br, 4-NO₂, 3-NO₂, 4-CN, 4-CH₃, 4-Et, 2-OCH₃, 4-OCH₃

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

IR-435 型红外光谱仪(KBr 压片); TEOL-90Q 型核磁共振仪(TMS 作内标,溶剂为 CDCl₃); X4 型显微熔点仪(温度计未经校正); PE-2400 型元素分析仪。

1.2 4-异丙基-3-取代苯基-5-羟基异噁唑的合成

以 4-异丙基-3-苯基-5-羟基异噁唑的合成为例,取 0.2mol 3-甲基-2-苯甲酰基丁酸乙酯, 0.2mol 盐酸羟胺, 40mL 乙酸, 温热使固体溶化, 升温回流反应 6h。结束反应, 将混合物倒入冰水中, 静置析出固体物质。经柱层析纯化(硅胶 G, 淋洗剂为石油醚/乙酸乙酯, V(石油醚):V(乙酸乙酯)=7:3), 得到白色固体 22.6g, 熔点 99~101°C, 收率 46.4%。

1.3 4-异丙基-3-苯基-5-异噁唑-3'-苯氧基苄基醚的合成

取 3.8g(0.019mol)4-异丙基-3-苯基-5-羟基异噁唑, 溶解在 15mL DMF 中, 加入 4.8mL 三乙胺, 加热控温 2h, 再加入 5.8g(0.020mol)3-苯氧基苄基溴, 继续搅拌控温反应 5h。冷却倒入 20mL 水中, 析出固体。甲苯重结晶后的物质, 再经柱层析纯化(硅胶 G, 淋洗剂为石油醚/甲苯/乙酸乙酯, V(石油醚):V(甲苯):V(乙酸乙酯)=7:2:1), 得异噁唑醚菊酯 1 的白色固体 5.76g, 熔点 110~113°C, 收率 75.4%。同法制得其它 13 个异噁唑醚菊酯化合物, 它们的 IR、¹H NMR、EA 分析数据分别列入表 1。

表 1 14 个异噁唑醚菊酯化合物的性质及部分分析数据
Tab.1 Physical and analytic data of pyrethroids containing isoxazole

| NO. | X | 外观及 m.p./ °C | 产率/% | ¹ H NMR | 实测值(计算值)/% | | |
|-----|--------------------|-----------------|------|---|--------------|------------|------------|
| | | | | | C | H | N |
| 1 | H | 白色粉末 110~113 | 75.4 | 0.9(6H,s), 1.93(1H,m), 3.43(2H,s), 7.09~7.51(14H,m) | 77.88(77.90) | 5.93(6.01) | 3.61(3.63) |
| 2 | 2-F | 白色粉末 122~123 | 64.3 | 1.04(6H,s), 2.29(1H,m), 3.42(2H,s), 7.09~7.47(13H,m) | | | |
| 3 | 2-Cl | 白色粉末 163~163 | 75.2 | 1.03(6H,s), 2.27(1H,m), 3.35(2H,s), 7.09~7.51(13H,m) | 74.01(74.42) | 5.19(5.47) | 3.43(3.47) |
| 4 | 3-Cl | 白色粉末 132~135 | 63.6 | 0.9(6H,s), 2.19(1H,m), 3.35(2H,s), 7.03~7.46(13H,m) | | | |
| 5 | 4-Cl | 白色粉末 119~123 | 64.6 | 1.01(6H,s), 2.23(1H,m), 3.45(2H,s), 7.09~7.51(13H,m) | | | |
| 6 | 4-Cl | 白色粉末 144~146 | 75.4 | 0.89(6H,s), 2.24(1H,m), 3.43(2H,s), 7.09~7.51(14H,m) | 71.32(71.51) | 5.21(5.26) | 3.31(3.34) |
| 7 | 4-Br | 白色粉末 172~174 | 74.9 | 0.89(6H,s), 2.24(1H,m), 3.44(2H,s), 7.09~7.50(13H,m) | 64.62(64.66) | 4.51(4.75) | 3.00(3.02) |
| 8 | 4-NO ₂ | 白色粉末 163~165 | 72.3 | 1.05(6H,s), 2.69(1H,m), 3.52(2H,s), 7.09~7.44(13H,m) | 69.70(69.75) | 5.08(5.13) | 6.33(6.51) |
| 9 | 3-O ₂ N | 白色粉末 138~141 | 61.4 | 1.04(6H,s), 2.47(1H,m), 3.48(2H,s), 7.12~7.46(14H,m) | | | |

| NO. | X | 外观及 m.p./ °C | 产率/% | ¹ H NMR | 实测值(计算值)/% | | |
|-----|--------------------|-----------------|------|---|--------------|------------|------------|
| | | | | | C | H | N |
| 10 | 4-CN | 白色粉末 143~135 | 70.1 | 0.9(6H,s),2.27(1H,m),3.45(2H,s), 7.09~7.54(13H,m) | 76.09(76.10) | 5.13(5.38) | 6.79(6.83) |
| 11 | 4-CH ₃ | 白色粉末 113~118 | 56.8 | 0.87(6H,s),2.23~2.35(4H,m), 3.45(2H,s) 7.09~7.51(13H,m) | 78.15(78.19) | 6.01(6.31) | 3.52(3.51) |
| 12 | 4-Et | 白色粉末 114~116 | 60.6 | 0.87~1.21(9H,m),2.25(2H,t),2.33(1H,m), 3.45(2H,s),7.09~7.52(13H,m) | 78.21(78.44) | 6.38(6.58) | 3.40(3.39) |
| 13 | 2-OCH ₃ | 白色粉末 128~130 | 62.9 | 0.78(6H,s), 2.23(1H,m), 2.82(3H,s), 3.47(1H,s),7.09~7.60(13H,m) | | | |
| 14 | 4-OCH ₃ | 白色粉末 146~147 | 68.7 | 0.78(6H,s),2.23(1H,m),2.91(3H,s), 3.45(1H,s),7.09~7.60(13H,m) | 77.21(77.39) | 6.19(6.22) | 3.45(3.47) |

表 2 部分异噁唑醚菊酯的杀虫活性数据

Tab.2 Insecticidal activity data of some pyrethroids containing isoxazole

| No. | X | 浓度/(g · L ⁻¹) | | | | | |
|-----|--------------------|---------------------------|-------|------|----------|-------|------|
| | | 500 | 100 | 5 | 500 | 100 | 5 |
| | | 菜青虫死亡率/% | | | 棉铃虫死亡率/% | | |
| 2 | 2-F | 100.0 | 100.0 | 82.3 | 100.0 | 100.0 | 88.1 |
| 3 | 4-F | 100.0 | 100.0 | 89.7 | 100.0 | 100.0 | 90.4 |
| 6 | 4-Cl | 87.3 | 54.0 | 29.7 | 87.8 | 66.0 | 49.9 |
| 7 | 4-Br | 53.0 | 32.8 | 0.0 | | | |
| 8 | 4-NO ₂ | 93.7 | 84.0 | 49.7 | 95.3 | | |
| 9 | 3-NO ₂ | 90.7 | 81.1 | 58.2 | | | |
| 10 | 4-CN | 100.0 | 100.0 | 79.3 | 100.0 | 100.0 | 79.3 |
| 13 | 2-OCH ₃ | 66.3 | 45.4 | 0.0 | | | |
| 14 | 4-OCH ₃ | 60.7 | 43.7 | 0.0 | | | |

2 实验结果讨论

2.1 异噁唑醚菊酯化合物的制备

在 4-异丙基-3-取代苯基-5-羟基异噁唑与 3-苯氧基苄基溴的反应过程中, 实验操作方式的选择比较重要。将缚酸剂三乙胺和 4-异丙基-3-取代苯基-5-羟基异噁唑以及 3-苯氧基苄基溴, 一次性加入溶剂中, 恒温反应 6h。用 TCL 检测时, 希望的目标产物点比较小(R_f=0.62), 而 R_f 为 1.9 的新产物点比较大, 这可能是因为大部分三乙胺与 3-苯氧基苄基溴反应生成季铵盐, 阻止了 4-异丙基-3-取代苯基-5-羟基异噁唑与 3-苯氧基苄基溴的亲核取代反应。调整加料顺序和反应控制过程, 将缚酸剂三乙胺和 4-异丙基-3-苯基-5-羟基异噁唑在溶剂中, 预先反应一段时间, 而后再加 3-苯氧基苄基溴, 继续恒温反应, 结果用 TCL 检测 R_f 等于 0.62 的点变大, R_f 值为 1.9 的点基本消失。

另外, DMF 作为溶剂是适宜的。一方面 DMF 能很好地溶解 4-异丙基-3-取代苯基-5-羟基异噁唑与三乙胺反应生成的盐, 使亲核取代反应在均相中进行; 其二是 DMF 的沸点较高, 亲核取代反应可以在较高的温度下进行, 从而加快了反应速度, 缩短了反应时间。

2.2 异噁唑醚菊酯化合物的波谱性质

在异噁唑醚菊酯化合物的 IR 谱中, 大都在 1600cm⁻¹ 左右有 C=N 的吸收峰, 在 1380 cm⁻¹ 和 1372cm⁻¹ 附近, 有偕二甲基的中强吸收峰, 在 1100~1136cm⁻¹ 之间有醚键的强吸收峰, 而原

料异噁唑环上的羟基 $3300\sim 3100\text{cm}^{-1}$ 的吸收峰消失。 ^1H NMR 图谱比较简单, 三个苯环上的氢都出现在 $\delta 7.08\sim 7.60$, 难以区分。

2.3 异噁唑醚菊酯化合物与杀虫活性的关系

室内杀虫活性测定方法: 先将各异噁唑醚菊酯化合物溶解在甲苯中, 然后用清水稀释成浓度为 500×10^{-6} 、 100×10^{-6} 、 $5\times 10^{-6}\text{g/L}$ 试验溶液, 分别对大田采集的虫子进行喷药处理, 每批处理 10 头, 重复三次。分别纪录室温 20°C 下处理后的虫子在 24、48、72h 三个时间段的死亡数, 计算杀虫结果。初步的试验结果说明表 2 中各异噁唑醚菊酯化合物对菜青虫和棉蚜虫都具有较高的杀死效果, 表 1 中其余异噁唑醚菊酯化合物生物活性较低。从表 2 的试验数据可以得知, 取代基的负电荷密度愈高, 相对应异噁唑醚菊酯化合物的生物活性愈高。

参考文献

- [1] 王正元. 拟除虫菊酯的分子设计. 农药译丛, 1997,(3): 30.
- [2] 唐除痴, 李煜永, 陈 斌 等. 农药化学. 天津:南开大学出版社, 1998: 174~182.
- [3] 刘尚钟, 周荣灿, 陈馥衡. 化学通报, 1998,(2): 40.
- [4] 刘尚钟, 周荣灿, 陈馥衡 等. 化学通报, 1999, (1):26.
- [5] H Theobald, C Kuenast. Hofmeister. Eur. Pat. Appl. EP: 287959,1987.
- [6] 涂君俐. 合成化学, 1995, 3(2): 121~125.