

医药与日化原料

新型杀虫剂 Nicofluprole 的合成与杀虫活性

何娟¹, 刘东东^{1,2}, 杨佳欣¹, 高一星¹, 张静^{1,2*}, 张立新^{1,2*}

(1. 沈阳化工大学 功能分子研究所 辽宁省绿色功能分子设计与开发重点实验室 沈阳市靶向农药重点实验室, 辽宁 沈阳 110142; 2. 辽宁科技大学 化学工程学院, 辽宁 鞍山 114051)

摘要: 为了优化新型苯基吡啶烟酰胺类含氟杀虫剂 Nicofluprole 的合成路线, 以苯胺和 5-溴-2-氯烟酸为起始原料, 合成了 Nicofluprole。采用 ¹HNMR、¹³CNMR 和 MS 对其结构进行了确证。测试了 Nicofluprole 对鳞翅目害虫小菜蛾 (*Plutella xylostella*) 和黏虫 (*Mythimna seperata*)、半翅目害虫桃蚜 (*Myzus persicae*) 及蜱螨目害虫朱砂叶螨 (*Tetranychus cinnabarinus*) 的杀虫活性。结果表明, 该合成路线总收率较高, 成本较低, Nicofluprole 显示了较高的杀虫活性。在质量浓度为 2.5 mg/L 时, Nicofluprole 对小菜蛾致死率可达 100%; 在质量浓度为 10 mg/L 下, 对黏虫致死率为 100%; 质量浓度为 5 mg/L 下, 对朱砂叶螨具有 71% 的致死率; 在质量浓度为 10 mg/L 下对桃蚜也具有不错的防治效果。

关键词: Nicofluprole; 合成; 杀虫活性; 医药原料

中图分类号: TQ454; TQ453.2 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214 (2022) 04-0775-08

Synthesis and insecticidal activity of novel insecticide Nicofluprole

HE Juan¹, LIU Dongdong^{1,2}, YANG Jiaxin¹, GAO Yixing¹, ZHANG Jing^{1,2*}, ZHANG Lixin^{1,2*}

(1. Institute of Functional Molecules, Shenyang University of Chemical Technology, Liaoning Province Key Laboratory of Green Functional Molecular Design and Development, Shenyang Key Laboratory of Targeted Pesticides, Shenyang 110142, Liaoning, China; 2. School of Chemical Engineering, University of Science and Technology Liaoning, Anshan 114051, Liaoning, China)

Abstract: In order to optimize the synthetic route of novel fluorinated phenylpyrazole nicotinamide insecticide Nicofluprole, Nicofluprole was synthesized by using aniline and 5-bromo-2-chloronicotinic acid as starting materials and confirmed by ¹HNMR, ¹³CNMR and MS. The insecticidal activities of Nicofluprole for Lepidoptera pest (*Plutella xylostella* and *Mythimna seperata*), Homoptera pest (*Myzus persicae*) and Acarina pest (*Tetranychus cinnabarinus*) were tested. The results showed that this synthetic route had high total yield and lower cost. Nicofluprole exhibited higher insecticidal activity for Lepidoptera. The lethal rate of Nicofluprole against *Plutella xylostella* at 2.5 mg/L could reach 100%, that against *Mythimna seperata* at 10 mg/L could reach 100%, and that against *Tetranychus cinnabarinus* at 5 mg/L could reach 71%. Nicofluprole also had a good control effect on *Myzus persicae* at 10 mg/L.

Key words: Nicofluprole; synthesis; insecticidal activity; drug materials

杀虫剂是农药中品种最多、用量最大的一类药剂, 在解决人类粮食问题方面有着至关重要的作用。最开始发现的是天然杀虫剂及无机化合物, 其用量大、持效期短; 在有机氯、有机磷和氨基甲酸酯等有机杀虫剂中, 有些对哺乳动物急性毒性较高^[1-3]。近年来, 含氟农药开发已经成为新农药的研发热点。氟原子可

以提高化合物的脂溶性, 改变化合物的电子效应和理化性质, 提高生物活性^[4-7]。据不完全统计, 目前上市的含氟农药已超过 170 种。很多含氟杀虫剂由于独特的作用机理、对环境作物具有安全友好和高效广谱的防杀效果, 已成为热门的杀虫剂品种。

Nicofluprole 是由拜耳公司成功开发上市的新

收稿日期: 2021-09-11; 定用日期: 2021-12-11; DOI: 10.13550/j.jxhg.20210916

基金项目: 青岛市科技创新高层次人才团队引进计划项目 (19-9-2-2-wz)

作者简介: 何娟 (1996—), 女, 硕士生, E-mail: 2923116519@qq.com。联系人: 张静 (1985—), 男, 工程师, E-mail: zhang-jing@syuct.edu.cn; 张立新 (1966—), 男, 教授, E-mail: zhanglixin@syuct.edu.cn。

型苯基吡唑烟酰胺类含氟杀虫剂, 其作用机理暂时未见报道^[8]。其中文名称为 *N*-甲基-*N*-环丙基-2-氯-5-[1-(2,6-二氯-4-七氟异丙基苯基)-吡唑-4-基]烟酰胺, 分子式为 $C_{22}H_{14}Cl_3F_7N_4O$, 相对分子质量为 588.01, 氟原子质量分数为 22.55%^[9]。100 mg/L 的质量浓度下, 对家蝇表现出 100% 的致死率; 在施用率 50 mg/m² 下, 对桃蚜、二斑叶螨和草地夜蛾有 100% 的致死率^[10-11], 拜耳公开了 Nicofluprole 的可湿性粉剂专利^[12]。

目前, 只有拜耳公开了其大致 3 条合成路线。路线一^[13]以 4-(2-七氟丙烷)-2,6-二氯苯胺 (II) 为起始原料, 经重氮化、还原、环合和碘代反应得

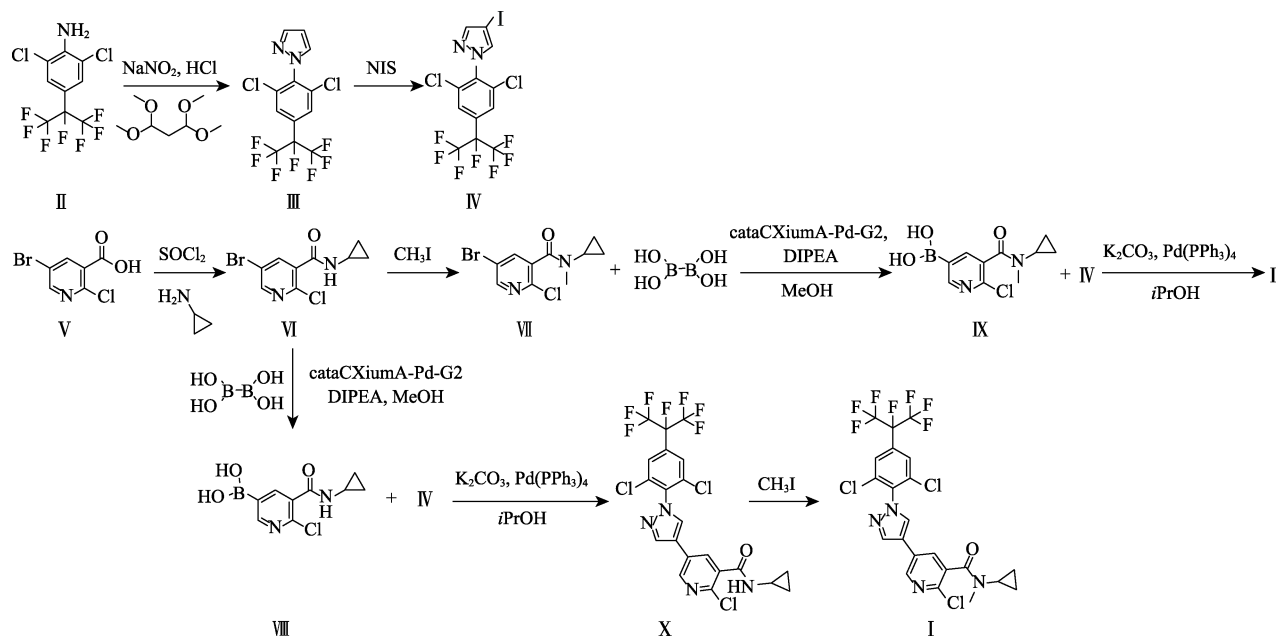


图 1 拜耳报道的 Nicofluprole 合成路线一
Fig. 1 Synthetic route 1 to Nicofluprole by Bayer

路线二^[14]以碘代物 (IV) 为原料, 与中间体 VII 发生 Negishi 反应, 在乙基溴化镁和氯化锌作用下, 在醋酸钯和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (XantPhos) 催化下, 与中间体 VII 偶联合成目标物 Nicofluprole; 或者与 5-溴-2-氯烟酸甲酯 (XI) 发生 Negishi 反应制得中间体 (XII), 经水解、胺化、甲基化反应制得目标物 Nicofluprole (图 2)。

路线三^[10]以 4-(2-七氟丙烷)-2,6-二氯苯胺 (XIV) 为起始原料, 经环合、碘代制得中间体 (IV), 与甲醇频哪醇硼酸酯反应合成芳基硼烷 (XV), 然后, 芳基硼烷 (XV) 再与 5-溴-2-氯烟酸甲酯 (XI) 发生 Suzuki 偶联反应, 制得中间体 (XII), 经水解、胺化、甲基化反应制得目标物 Nicofluprole。合成路线见图 3。

路线一中起始原料 4-(2-七氟丙烷)-2,6-二氯苯胺 (II) 价格昂贵, *N*-碘代丁二酰亚胺 (NIS) 碘代反应收率较低, 芳基硼酸 (VIII) 和 (IX) 制备过程中, 后处理繁琐, 需要采用碱溶酸析, 并用甲基叔丁基醚

到中间体 1-[2,6-二氯-4-(2-七氟丙烷)苯基]-4-碘-1*H*-吡唑 (IV); 以 5-溴-2-氯烟酸 (V) 为原料, 合成了中间体 5-溴-2-氯-*N*-环丙基烟酰胺 (VI) 和 5-溴-2-氯-*N*-环丙基-*N*-甲基烟酰胺 (VII), 在钯催化剂氯{[正丁基二(1-金刚烷基)膦]-2-(2-氨基联苯)}钯 (II) (cataCXiumA-Pd-G2) 催化、*N,N*-二异丙基乙胺 (DIPEA) 作用下, 得到相应的芳基硼酸 (VIII) 和 (IX), 相应的芳基硼酸 (VIII) 和 (IX) 与碘代物 (IV) 在四三苯基磷钯催化下, 发生 Suzuki 偶联制备得到中间体 (X) 或目标物 Nicofluprole (I), 中间体 (X) 经碘甲烷甲基化后也可得到目标物 Nicofluprole。合成路线见图 1, 其中 NIS 为 *N*-碘代丁二酰亚胺。

萃取, 并且收率较低; 路线二 Negishi 反应需要严格无水无氧, 操作繁琐, 条件苛刻, 不利于放大; 路线三 4-(2-七氟丙烷)-2,6-二氯苯胺 (XIV) 价格昂贵, 成本较高, 芳基硼烷 (XV) 的制备过程中, 要使用到格氏试剂异丙基氯化镁, 操作繁琐。为了优化 Nicofluprole 的合成路线, 本文综合文献报告和实验探索, 得出了一条较优的合成路线四 (图 4), 以苯胺和 5-溴-2-氯烟酸为起始原料, 经七氟碘丙烷化、氯代、合环、碘代和 Suzuki 偶联等 7 步反应以较高收率制备得到 Nicofluprole。与文献相比, 本文的优势在于通过改变起始原料, 降低了成本; NIS 碘代过程中, 通过加硫酸催化提高了碘代的收率; 合成芳基硼酸 (VIII) 和 Nicofluprole 时, 采用一锅法, 与路线一相比, 明显提高了 Miyaura 硼酸酯化和 Suzuki 偶联两步反应的总收率。同时为了了解 Nicofluprole 的活性靶标和活性水平, 测试了 Nicofluprole 对小菜蛾、黏虫、桃蚜和朱砂叶螨的杀虫活性。

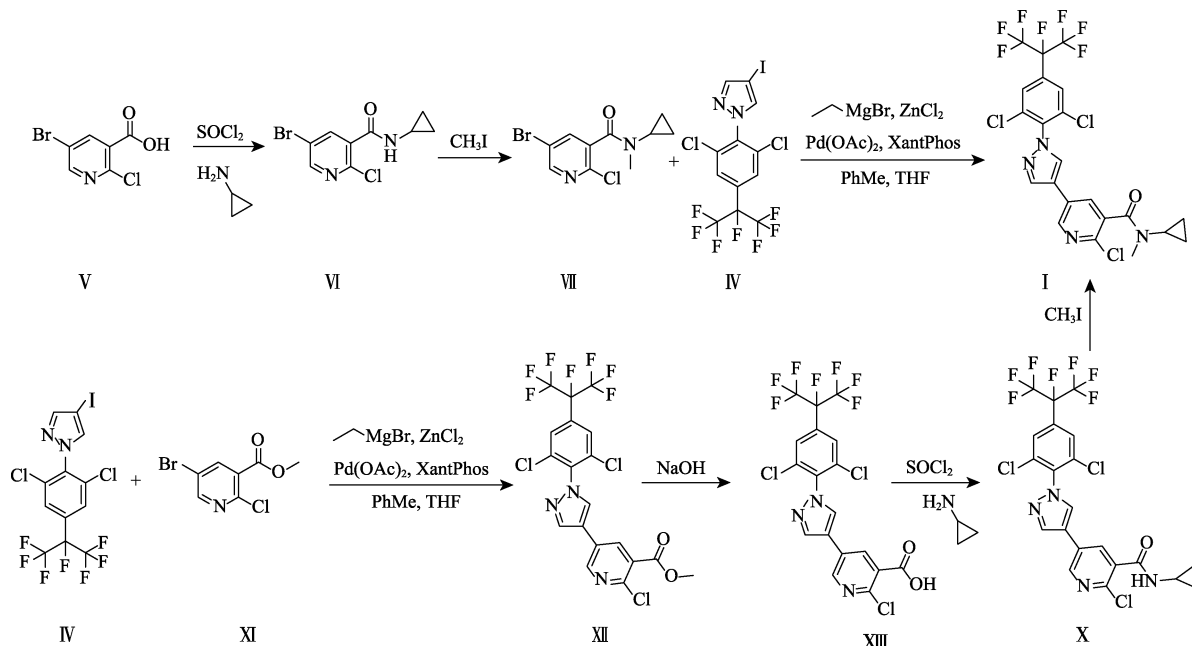


图 2 拜耳报道的 Nicofluprole 合成路线二

Fig. 2 Synthetic route 2 to Nicofluprole by Bayer

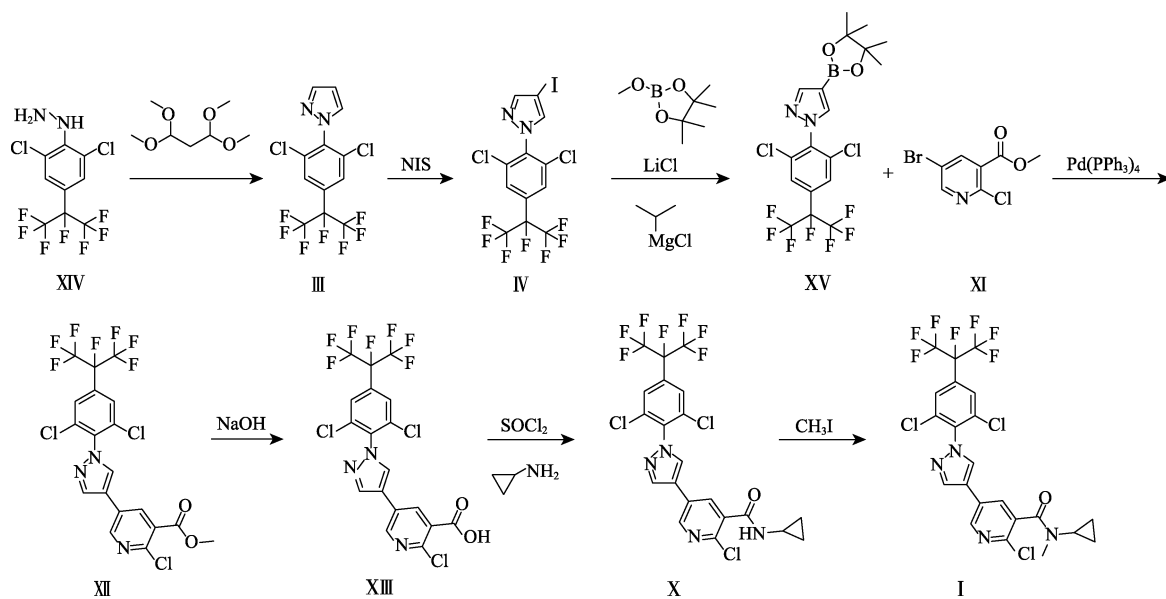


图 3 拜耳报道的 Nicofluprole 合成路线三

Fig. 3 Synthetic route 3 to Nicofluprole by Bayer

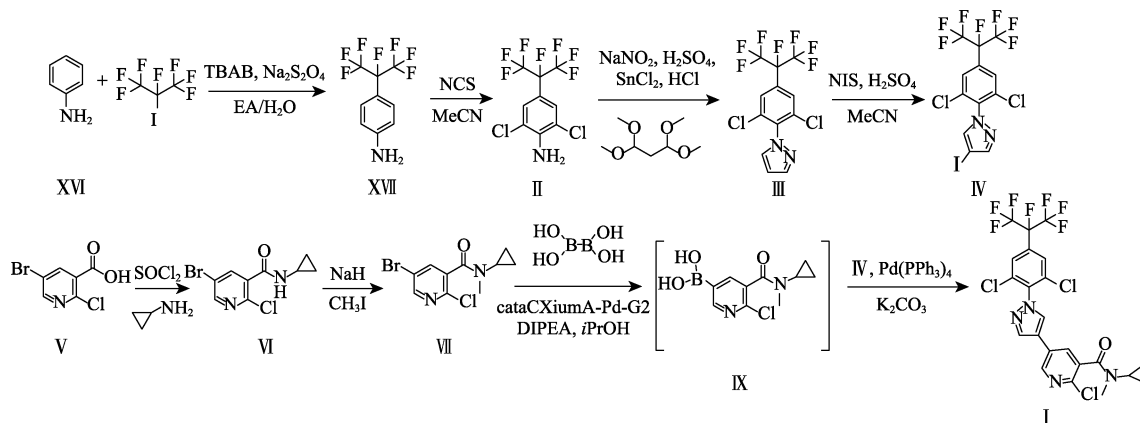


图 4 Nicofluprole 的合成路线四

Fig. 4 Synthetic route 4 of Nicofluprole

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

苯胺, 分析纯, 上海泰坦科技股份有限公司; 七氟 2-碘丙烷, 分析纯, 杭州安嘉睿科技有限公司; 四丁基溴化铵 (TBAB), 分析纯, 厦门市先端科技有限公司; 保险粉, 分析纯, 中化蒙联化工有限公司; 乙酸乙酯 (EA)、甲醇、异丙醇、乙腈, 分析纯, 上海麦克林生化科技有限公司; *N*-氯代丁二酰亚胺 (NCS)、NIS, 分析纯, 上海泽信化工科技有限公司; 亚硝酸钠、氯化亚锡、碳酸钾, 分析纯, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司; 浓硫酸、浓盐酸、醋酸, 分析纯, 天津市恒兴化学试剂制造有限公司; 1,1,3,3-四甲氧基丙烷, 分析纯, 上海海曲化工有限公司; 5-溴-2-氯烟酸, 分析纯, 上海皓鸿生物医药科技有限公司; 氯化亚砷, 分析纯, 国药集团化学试剂有限公司; 环丙胺, 分析纯, 山东钒泰精化生物科技有限公司; 氢化钠 (NaH), 质量分数 60%, 南京协尊化工有限公司; 碘甲烷, 分析纯, 上海嵩爱化工科技有限公司; 四羟基二硼烷, 化学纯, 上海源叶生物科技有限公司; cataCXiumA-Pd-G2, 分析纯, 武汉泰宇凯尚科技有限公司; DIPEA, 分析纯, 苏州昊帆生物股份有限公司; 四(三苯基膦)钯, 分析纯, 陕西瑞科新材料股份有限公司; 阿维菌素 (质量分数 99%), 武汉贝尔卡药业有限公司; 溴虫氟苯双酰胺 (质量分数 96%), 杭州陶瑞生物科技有限公司; 质量分数 20% 氯虫苯甲酰胺悬浮剂, 郑果丰果树农资商城; 吡虫啉 (质量分数 97%), 上海易恩化学技术有限公司; 宝卓 (质量分数 30% 乙唑螨腈悬浮剂), 小豌豆农药专营店。

ACQUITY QDa 质谱检测器, 美国 Waters 公司; AVANCE III 600 MHz 核磁共振波谱仪, 瑞士 Bruker 公司; CHEETAH 中压快速纯化制备色谱, 天津博纳艾杰尔科技有限公司; R-300 旋转蒸发器, 瑞士 Buchi 公司; MP450 全自动熔点仪, 济南海能仪器股份有限公司。

1.2 合成

1.2.1 4-(2-七氟丙烷)苯胺 (X VII) 的合成

参照文献[15-16]方法。向 100 mL 三口瓶中加入苯胺 (2 g, 21.5 mmol)、15 mL 乙酸乙酯和 15 mL 水, 然后加入 TBAB (0.14 g, 0.32 mmol), 1 h 内分批加入保险粉 (4.57 g, 26.2 mmol), 室温滴加七氟 2-碘丙烷 (6.99 g, 23.7 mmol), 2 h 滴毕, TLC [*V* (乙酸乙酯) : *V* (石油醚) = 1 : 15] 监测原料反应完全。将反应液倒入 125 mL 分液漏斗中, 分出乙酸乙酯层, 有机层分别用 10 mL 2 mol/L 盐酸和 10 mL 饱

和氯化钠溶液萃取 1 次, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩得 5.44 g 橙色油状物 4-(2-七氟丙烷)苯胺 (X VII), 收率 97.0%。

1.2.2 2,6-二氯-4-(2-七氟丙烷)苯胺 (II) 的合成
向 100 mL 单口瓶中加入化合物 X VII (1.0 g, 3.83 mmol)、NCS (1.02 g, 7.66 mmol), 20 mL 乙腈溶解, 80 °C 回流反应 1 h。TLC [*V* (乙酸乙酯) : *V* (石油醚) = 1 : 20] 监测反应完全后, 减压蒸除乙腈, 加水 50 mL, 乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 水洗 (50 mL), 饱和氯化钠溶液萃取 1 次 (50 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩得到 0.97 g 油状物 2,6-二氯-4-(2-七氟丙烷)苯胺 (II), 收率 77.1%。

1.2.3 1-[2,6-二氯-4-(2-七氟丙烷)苯基]-1*H*-吡唑 (III) 的合成

冰浴下 (0~15 °C), 向化合物 II (1.30 g, 3.96 mmol) 的 20 mL 醋酸 (质量分数为 98%) 溶液中逐滴滴加 10 mL 浓硫酸 (质量分数为 98%) 溶解的亚硝酸钠 (0.33 g, 4.76 mmol), 60 min 滴毕, 室温反应 3 h, 冷却至 10 °C 以下, 逐滴滴加 20 mL 浓盐酸 (质量分数为 37%) 溶解的氯化亚锡 (2.25 g, 11.9 mmol), 1 h 滴毕, 继续搅拌 1 h 后加入 1,1,3,3-四甲氧基丙烷 (0.65 g, 3.96 mmol), 1 h 后 TLC [展开剂为 *V* (乙酸乙酯) : *V* (石油醚) = 1 : 20] 监测反应完全, 停止反应。加水 40 mL, 乙酸乙酯萃取 (25 mL×4), 合并有机相, 水洗 1 次 (20 mL), 饱和氯化钠溶液萃取 1 次 (20 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩得 0.98 g 棕色油状物 1-[2,6-二氯-4-(2-七氟丙烷)苯基]-1*H*-吡唑 (III), 收率 65.3%。m.p. 96.2~97.2 °C。ESI-MS (*m/z*): [M+H]⁺ 理论值 381.05, 实测值 381.06。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), δ : 7.85 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.57~6.53 (m, 1H)。

1.2.4 1-[2,6-二氯-4-(2-七氟丙烷)苯基]-4-碘-1*H*-吡唑 (IV) 的合成

将化合物 III (0.30 g, 0.79 mmol)、NIS (0.26 g, 1.16 mmol)、浓硫酸 (质量分数 98%, 0.01 g, 0.1 mmol) 和 5 mL 乙腈加入到 100 mL 单口瓶中, 80 °C 回流反应 2 h, TLC [展开剂为 *V* (乙酸乙酯) : *V* (石油醚) = 1 : 4] 监测反应完全后, 停止反应, 减压蒸除溶剂, 加水 40 mL, 乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 合并有机相, 40 mL 质量分数 10% 氢氧化钠溶液萃取一次, 40 mL 饱和硫代硫酸钠溶液洗涤 1 次, 水洗 1 次 (20 mL), 饱和氯化钠萃取 1 次 (20 mL), 无水硫酸镁干燥, 减压过滤浓缩得 0.36 g 褐色固体 1-[2,6-二氯-4-(2-七氟丙烷)苯基]-4-碘-1*H*-吡唑 (IV), 收率 90.2%。m.p. 96.2~98.5 °C。ESI-MS (*m/z*): [M+H]⁺ 理论值 507.28, 实测值 507.18。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ : 7.84 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.65 (s, 1H)。

1.2.5 5-溴-2-氯-*N*-环丙基烟酰胺 (VI) 的合成

向 100 mL 单口瓶中加入 5-溴-2-氯烟酸 (V) (3.00 g, 12.8 mmol)、氯化亚砷 (4.00 g, 40 mmol) 和甲苯 20 mL, 112 °C 回流反应 3 h 后, 减压蒸除甲苯和氯化亚砷, 残余物用 10 mL 甲苯溶解后, 室温滴加至 10 mL 甲苯溶解的环丙胺 (1.46 g, 25.6 mmol) 中, 滴毕 80 °C 反应 1 h, TLC [展开剂为 V (乙酸乙酯) : V (石油醚) = 1 : 6] 监测反应完成后, 减压蒸除溶剂, 加 40 mL 水, 乙酸乙酯 (100 mL \times 2) 萃取, 合并有机相, 饱和碳酸钠萃取 1 次 (40 mL), 水洗 1 次 (40 mL), 饱和氯化钠萃取 1 次 (40 mL), 无水硫酸镁干燥过滤, 减压浓缩得 3.15 g 白色固体 5-溴-2-氯-*N*-环丙基烟酰胺 (VI), 收率 90.0%。m.p. 168.85~170.21 °C。ESI-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 274.96, 实测值 274.74。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ : 8.51 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 2.93 (dq, $J=7.2$ 、3.5 Hz, 1H), 0.99~0.86 (m, 2H), 0.74~0.62 (m, 2H)。

1.2.6 5-溴-2-氯-*N*-环丙基-*N*-甲基烟酰胺 (VII) 的合成

向 25 mL 单口瓶中加入 5-溴-2-氯-*N*-环丙基烟酰胺 (VI) (0.30 g, 0.96 mmol), 用 10 mL THF 溶解, 降温至 -10~0 °C 以下加入质量分数 60% NaH 溶液 (0.08 g, 2.11 mmol), 搅拌 30 min, 加入碘甲烷 (0.18 g, 1.25 mmol) 冰浴反应 30 min 后移至室温反应 2 h, TLC [展开剂为 V (乙酸乙酯) : V (石油醚) = 1 : 4] 监测反应完成后, 滤液减压蒸馏, 乙酸乙酯 (20 mL \times 2) 萃取, 合并有机相, 水洗 1 次 (20 mL), 饱和氯化钠萃取 1 次, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩得 0.3 g 白色固体 5-溴-2-氯-*N*-环丙基-*N*-甲基烟酰胺 (VII), 收率 95.2%。m.p. 88.64~90.51 °C。ESI-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 288.97, 实测值 288.90。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ : 8.48 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.78~2.75 (m, 1H), 1.26~1.25 (m, 2H), 0.92~0.52 (m, 2H)。

1.2.7 *N*-甲基-*N*-环丙基-2-氯-5-[1-(2,6-二氯-4-七氟异丙基苯基)-吡唑-4-基]烟酰胺 (I) 的合成

向 25 mL 单口瓶中加入化合物 VII (0.88 g, 3.07 mmol)、cataCXium A-Pd-G2 (0.10 g, 0.15 mmol)、四羟基二硼烷 (0.55 g, 6.13 mmol)、DIPEA (1.19 g, 9.21 mmol) 和异丙醇 15 mL, 氮气换气 3 次, 50 °C 反应 2 h, TLC [展开剂为 V (乙酸乙酯) : V (石油醚) = 1 : 4] 监测反应完全后, 待反应液冷却至室温后, 向反应瓶中加入化合物 IV (1.55 g, 3.07 mmol)、碳酸钾 (1.10 g, 7.68 mmol) 水溶液 5 mL 和四(三苯基膦)钯 (0.28 g, 0.24 mmol), 氮气继

续换气 3 次, 65 °C 反应 5 h, TLC [展开剂为 V (乙酸乙酯) : V (石油醚) = 1 : 4] 监测反应完全后, 滤液减压蒸馏, 乙酸乙酯萃取 (20 mL \times 4), 合并有机相, 水洗 1 次, 饱和氯化钠萃取 1 次, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析纯化 [淋洗剂为 V (乙酸乙酯) : V (石油醚) = 1 : 20] 得 1.10 g 淡黄色固体 *N*-甲基-*N*-环丙基-2-氯-5-[1-(2,6-二氯-4-七氟异丙基苯基)-吡唑-4-基]烟酰胺 (I), 收率 61.1%。m.p. 166.75~167.75 °C。ESI-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 589.02, 实测值 589.06; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 理论值 611.00, 实测值 611.06; $[\text{M}-\text{H}]^-$ 理论值 587.00, 实测值 587.03。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 8.63 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.89~2.82 (m, 1H), 0.90~0.61 (m, 4H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3), δ : 168.46, 146.85, 146.59, 145.06, 139.30, 138.37, 135.56, 134.44, 133.67, 130.28, 130.07, 128.74, 126.92, 126.46 (d, $J=11.2$ Hz), 119.52, 36.31, 34.35, 31.70, 30.17。

1.3 生物活性测定

小菜蛾: 室温下, 采用 Airbrush 喷雾法^[17], 取甘蓝叶片制成直径 3 cm 叶碟, 使用丙酮除去表面蜡质层, 将叶碟均匀喷雾, 放入垫有滤纸的培养皿中阴干, 接入 10 头试虫, 另设清水处理为空白对照。3 d 后进行实验调查, 记录试虫的死虫与活虫数。设置 3 次重复, 结果取平均值。致死率按式 (1) 进行计算。以阿维菌素和溴虫氟苯双酰胺为阳性对照。

$$\text{致死率}/\% = \frac{\text{死亡虫数}}{\text{供试虫数}} \times 100 \quad (1)$$

黏虫: 室温下, 采用 Airbrush 喷雾法, 将玉米中部叶片剪成 5 cm 小段, 在叶片双面均匀喷雾, 待叶片自然阴干后, 接入 10 头 3 龄黏虫幼虫, 同时设清水处理为空白对照。处理 72 h 后进行实验调查, 记录试虫的死虫与活虫数。设置 3 次重复, 结果取平均值。致死率按式 (1) 计算。以阿维菌素和质量分数为 20% 的氯虫苯甲酰胺悬浮剂为阳性对照。

桃蚜: 室温下, 采用 Airbrush 喷雾法。取侵染 30~40 头桃蚜的甘蓝叶片, 在叶片双面均匀喷雾, 同时设清水处理为空白对照。待叶片自然阴干后, 移至标准观察室内, 实验设置 3 次重复, 处理后置于标准观察室, 3 d 后记录试虫的死虫与活虫数, 致死率按式 (1) 计算。以吡虫啉为阳性对照。

朱砂叶螨: 室温下, 摘取两片温室真叶菜豆苗, 接种朱砂叶螨成螨并调查基数后, 用手持喷雾器进行整株喷雾处理, 实验设置 3 次重复, 处理后置于标准观察室, 3 d 后调查存活螨数, 致死率按式 (1) 计算。以阿维菌素和质量分数为 30% 的乙唑螨腈悬浮剂为阳性对照。

2 结果与讨论

2.1 Nicofluprole 的合成

专利(拜耳公司公布的专利,下同)对 Nicofluprole 的合成并未写出整个路线的实施例,本文重新探索了实验方法,对专利的路线做了考察,最终合成 Nicofluprole 并进行了优化。

通过改变起始原料,降低了成本;从化合物 II 闭环形成吡唑环 III 的过程中,本文采用一锅法,避免了繁琐的后处理;此外,经实验探索,加入催化量的硫酸催化,可以大大提高碘代反应的速率和收率;在通过 Miyaura 硼酸酯化反应制备芳基硼酸 VIII 和 IX 时,文献[13]后处理采用碱溶酸析,并用甲基叔丁基醚萃取,虽然可以更好地除去多余的四羟基二硼烷,但收率较低,操作繁琐,本文发现将 Miyaura 硼酸酯化反应的溶剂甲醇改为异丙醇,可以一锅法完成 Miyaura 硼酸酯化和 Suzuki 偶联反应。与专利相比,不仅操作简单,而且收率明显提高,两步反应的总收率由 41.0% 提高到 61.1%;本文最后一步也用到了柱层析,但相比专利来说,已报道路线多处使用了柱层析纯化,目前 Nicofluprole 还未工业化放生产,后续优化可以使用重结晶等后处理操作来代替柱层析。

2.2 Nicofluprole 的 NMR 和 ESI-MS 谱图

Nicofluprole 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图如图 5 所示。

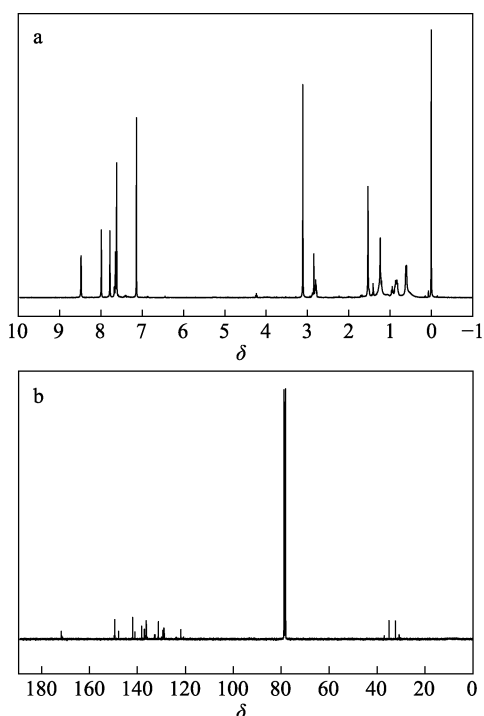


图 5 Nicofluprole 的 ^1H NMR (a) 和 ^{13}C NMR (b) 谱图
Fig. 5 ^1H NMR (a) and ^{13}C NMR (b) spectra of Nicofluprole

文献报道的 Nicofluprole 氢谱数据如下^[4]: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 8.63 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.13 (brs, 1H), 7.91 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.75 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.80~2.95 (m, 1H), 0.55~1.00 (m, 4H)。Nicofluprole 的 ^1H NMR 谱图(图 5a)显示,该样品分子中有 14 个 H 原子。其中, δ 8.63~7.75 归属于芳环上的 6 个 H; δ 3.16 归属于甲基的 3 个 H; δ 2.89~2.82 归属于环丙胺次甲基的 1 个 H; δ 0.98~0.61 归属于环丙胺两个亚甲基的 4 个 H。综上可知,本文制备产物的 ^1H NMR 数据与文献报道^[4]数据一致。

Nicofluprole 的 ^{13}C NMR 谱图(图 5b)显示,分子中有 22 个碳原子。 δ 168.60 归属于羰基碳; δ 146.85~119.52 归属于芳环上的 14 个碳和七氟丙基的 3 个碳。其中,由于分子对称,146.85、139.30、133.67 分别包含两个碳; δ 36.31~30.17 归属于甲基和环丙基的 4 个碳。根据碳谱理论,本文制备产物的 ^{13}C NMR 数据与实际情况相符。

图 6 为 Nicofluprole 的质谱图, Nicofluprole 的相对分子质量为 588.01,分子式为 $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{F}_7\text{N}_4\text{O}$ 。由图 6 可知,质荷比 (m/z) 为 589.06 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 与 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 理论值 589.01 一致;质荷比 (m/z) 为 611.06 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 与 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 理论值 611.00 一致;质荷比 (m/z) 为 587.03 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$, 与 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ 理论值 587.00 一致。根据质谱理论,本文制备产物的质谱数据与实际情况相符。

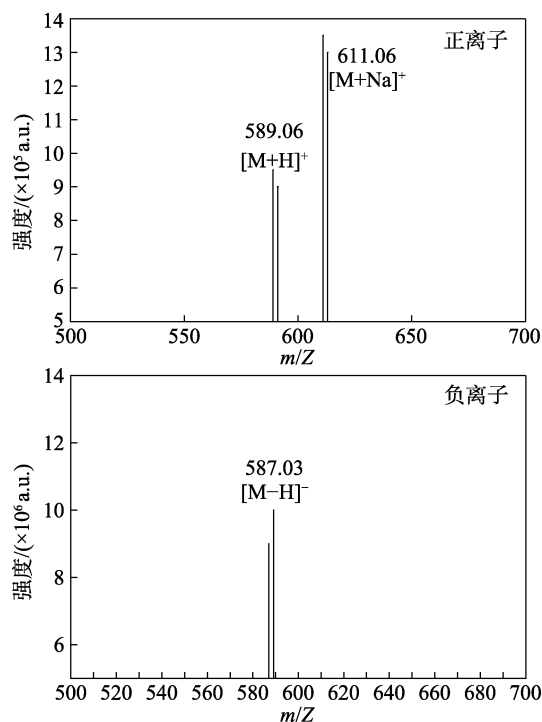


图 6 Nicofluprole 的 ESI-MS 谱图
Fig. 6 ESI-MS spectra of Nicofluprole

2.3 活性实验结果

Nicofluprole 的杀虫活性实验结果见表 1。由表 1 可知, 在 2.5、1.25、0.625、0.3125 mg/L 的质量浓度下, Nicofluprole 对小菜蛾的致死率分别为 100%、93.3%、86.7% 和 60.0%, 与对照药溴虫氟苯双酰胺相当; 在 10 mg/L 的质量浓度下, 对黏虫和朱砂叶螨致死率仍然可以达到 100%, 对桃蚜的致死率为 87.2%; 在 5、2.5、1.25、0.625 mg/L 的质量浓度下, 对朱砂叶螨的致死率分别为 71.0%、44.0%、

20.4% 和 3.2%, 明显低于对照药质量分数为 30% 的乙唑螨腈悬浮剂。总体来看, Nicofluprole 具有广谱的杀虫活性, 对产生抗性的害虫可能也具有较好的活性。从结构来看, Nicofluprole 中氟以七氟异丙基的形式存在于分子结构中, 是含氟杀虫剂的常见基团, 可能对活性有重要的促进作用。目前, 对蚜虫的防治缺乏有效的杀虫剂, Nicofluprole 对蚜虫的防治效果良好, 有较好的发展前景。

表 1 Nicofluprole 的杀虫活性
Table 1 Insecticidal activity of Nicofluprole

测试靶标	剂量 / (mg/L)	致死率/%					
		Nicofluprole	30% (质量分数) 乙唑螨腈悬浮剂	阿维菌素	20% (质量分数) 氯虫苯甲酰胺悬浮剂	吡虫啉	溴虫氟苯双酰胺
小菜蛾	100	100	—	—	—	—	—
	10	100	—	100	—	—	—
	5	100	—	—	—	—	100
	2.5	100	—	—	—	—	100
	1.25	93.3	—	—	—	—	100
	0.625	86.7	—	—	—	—	96.7
	0.3125	60.0	—	—	—	—	63.3
黏虫	100	100	—	—	—	—	—
	10	100	—	100	100	—	—
桃蚜	100	100	—	—	—	—	—
	10	87.2	—	—	—	100	—
朱砂叶螨	100	100	—	—	—	—	—
	50	100	—	—	—	—	—
	10	100	—	—	—	—	—
	5	71.0	—	—	—	—	—
	2.5	44.0	100	100	—	—	—
	1.25	20.4	90.6	100	—	—	—
	0.625	3.2	69.5	—	—	—	—

注: “—”表示未测试。

3 结论

(1) 通过对 Nicofluprole 相关专利的总结和实验探索, 以苯胺为起始原料, 经烷基化、氯代、重氮化、还原、合环和碘代反应制得关键中间体 (IV); 以 5-溴-2-氯烟酸为起始原料, 经胺化、甲基化后制得 5-溴-2-氯-N-环丙基-N-甲基烟酰胺 (VII), 最后中间体 (IV) 与 5-溴-2-氯-N-环丙基-N-甲基烟酰胺 (VII) 一锅法完成 Miyaura 硼酸酯化和 Suzuki 偶联反应, 制得目标产物 Nicofluprole, 总路线的收率为 23.0%, 反应原料易得、条件温和, 适合大规模制备。

(2) 初步室温杀虫活性结果表明, Nicofluprole 对鳞翅目害虫小菜蛾、黏虫和鞘翅目害虫朱砂叶螨均表现出优异的杀虫效果, 在 2.5 mg/L 的低质量浓

度下, Nicofluprole 对小菜蛾致死率仍然可以达到 100%; 在 10 mg/L 的质量浓度下, 仍然可以全部杀死黏虫; 在 5 mg/L 质量浓度下, 对朱砂叶螨仍然具有 71% 的致死率; Nicofluprole 在 10 mg/L 质量浓度下对半翅目害虫桃蚜表现出一定的杀虫活性。本文为后续 Nicofluprole 类化合物设计及活性研究奠定了理论基础。

参考文献

- [1] HUANG H (黄会), LIU H H (刘慧慧), WANG G M (王共明), *et al.* Study progress of the toxicity, detection methods and residues of carbamate insecticides in aquatic environment[J]. Chinese Fishery Quality and Standards (中国渔业质量与标准), 2016, 6(4): 23-30.
- [2] ZHANG J J (张静静), LEI X (雷忻), TIAN P F (田鹏飞), *et al.* Research progress of organic pesticides impact on animals toxic function[J]. Journal of Yan'an University (Natural Sciences Edition)

- (延安大学学报: 自然科学版), 2015, 34(4): 88-91.
- [3] PROPHIRO J S, SILVA M, OLIVEIRA J, *et al.* Change in susceptibility response of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) to organophosphate insecticide and copafiera oleoresin[J]. Acta Tropica, 2021, 221(23): 123-135.
- [4] LIU C L (刘长令), LI Z M (李正名). Pesticide varieties developed with natural products as lead compounds (I)—Fungicide[J]. Agrochemicals (农药), 2003, 42(11): 1-4.
- [5] HAO G F, WANG F, LI H, *et al.* Computational discovery of picomolar Qo site inhibitors of cytochrome bc1 complex[J]. Journal of the American Chemical Society, 2012, 134(27): 11168-11176.
- [6] HUANG H J (黄海金), ZHOU Y C (周裔程). Application of fluorine-containing compounds in pesticide[J]. Jiangxi Chemical Industry (江西化工), 2015, 1(6): 44-49.
- [7] CHEN Y (陈越), MENG Z F (孟章富), BI Z W (毕作伟). Application of difluoromethyl in biologically active molecules and research progress on difluoromethylation[J]. Organo-Fluorine Industry (有机氟工业), 2015, 23(4): 20-26.
- [8] ARLT A, HORSTMANN S, VELTEN R, *et al.* Active compound combinations having insecticidal/acaricidal properties: EP3586630A1[P]. 2020-01-01.
- [9] DANG M M (党铭铭), GUO Y Y (郭永艳), TIAN Y F (田雁飞), *et al.* The latest fluorine-containing pesticides published in 2020[J]. Agrochemicals (农药), 2021, 60(3): 157-161.
- [10] HALLENBACH W, SCHWARTZ H G, ILGER K, *et al.* New compounds for the prevention and treatment of arthropods: CN105873906A[P]. 2016-08-17.
- [11] HALLENBACH W, SCHWARTZ H G, ILGER K, *et al.* Substituted benzamides for arthropod treatment: CN106103414A[P]. 2016-11-09.
- [12] VERMEER A, HERTLEIN P, HORSTMANN S, *et al.* Insecticidal formulation for vector and pest control with increased contact efficacy: WO2020126649A1[P]. 2020-06-25.
- [13] ERVER F, MEMMEL F, ARLT A, *et al.* Method for producing 5-(1-phenyl-1H-pyrazole-4-yl)-nicotinamide derivatives and similar compounds without isolating or purifying the phenylhydrazine intermediate: WO2018104214A1[P]. 2018-06-14.
- [14] FORD M J, HEIL K, REMBIAK A, *et al.* Process for preparing tricyclic compounds: WO2019243243A1[P]. 2019-12-26.
- [15] XU T M (许天明), XING J H (邢家华), ZHAO L J (赵灵杰), *et al.* A class of polyfluoroalkyl isoindolinone benzamide derivatives, preparation method and application thereof: CN112778192A[P]. 2021-05-11.
- [16] ERVER F, HÖMBERGER G, REMBIAK A, *et al.* Process for preparing substituted anilines: WO2020126819A1[P]. 2020-06-25.
- [17] GUO C X (郭春晓), XU J B (徐靖博), CHANG X H (常秀辉), *et al.* The synthesis and insecticidal activity of fluxametamide[J]. Agrochemicals (农药), 2020, 59(10): 711-714.

(上接第 745 页)

- [4] YANG F K (杨富凯), ZHANG Y D (张玉迪), DENG Y Y (邓玉媛), *et al.* Overview of properties of polyimide foam materials[J]. Chinese Plastics (中国塑料), 2020, 34(11): 94-101.
- [5] XI E X (习恩晓), LI F (李帆), SHU S (舒适), *et al.* Progress in polyimide films for two-layer type flexible copper clad laminate[J]. Insulating Materials (绝缘材料), 2015, 48(3): 1-7.
- [6] PAN X D (潘晓娣), QIAN M Q (钱明球), YU X H (虞鑫海), *et al.* Study on imide film and fiber[J]. Synthesis Technology and Application (合成技术及应用), 2015, 30(5): 12-15,43.
- [7] ABEDINI A, CRABTREE E, BARA J E, *et al.* Molecular analysis of selective gas adsorption within composites of ionic polyimides and ionic liquids as gas separation membranes[J]. Chemical Physics, 2019, 516: 71-83.
- [8] RAO K V, HALDAR R, MAJI T K, *et al.* Porous polyimides from polycyclic aromatic linkers: Selective CO₂ capture and hydrogen storage[J]. Polymer, 2014, 55: 1452-1458.
- [9] SHI K X, YAO H Y, ZOU Y C, *et al.* Crosslinked porphyrin-based polyimides: Tunable porosity parameters and carbon dioxide adsorption[J]. Microporous and Mesoporous Materials, 2019, 287: 246-253.
- [10] ROY A, MU L W, SHI Y J. Tribological properties of polyimide-graphene composite coatings at elevated temperatures[J]. Progress in Organic Coatings, 2020, 142:105162.
- [11] ZHOU S G, LI W T, ZHAO W J, *et al.* Tribological behaviors of polyimide composite coatings containing carbon nanotubes and fluorinated graphene with hybrid phase or blend phase[J]. Progress in Organic Coatings, 2020, 147: 105800.
- [12] OBA M. Effect of curing accelerators on thermal imidization of polyamic acids at low temperature[J]. Journal of Polymer Science Part A-Polymer Chemistry, 1996, 34(4): 651-658.
- [13] ZHAO A L (赵安鲁), XU Y (徐勇), WANG X L (王新龙), *et al.* Progress in preparation of polyimide by chemical imidization[J]. New Chemical Materials (化工新材料), 2014, 42(12): 22-24,34.
- [14] NELSON A, GUERRA G, WILLIAMS D J, *et al.* Catalytic activity of benzimidazole in the imidization of polyamic acids[J]. Journal of Applied Polymer Science, 1988, 38(1): 243-248.
- [15] TANG N (唐娜), LI Y (李彦), XIANG J (项军), *et al.* Preparation and characterization of polyimide ultrafiltration membrane by chemical imidization[J]. Membrane Science and Technology (膜科学与技术), 2016, 36(6): 61-69.
- [16] YANG X J (杨小进), CHEN W Q (陈文求), YI C F (易昌凤), *et al.* Synthesis of hyperbranched polyimide by chemical imidization and thermal imidization[J]. Polymer Materials Science & Engineering (高分子材料科学与工程), 2010, 26(4): 25-28.
- [17] LIU Y J (刘勇军), ZHOU L Y (周丽云), HONG H M (洪慧铭), *et al.* Synthesis and properties of diamine monomer diketo anhydride polyimide[J]. Polymer Materials Science & Engineering (高分子材料科学与工程), 2018, 34(11): 27-31,36.
- [18] YAN S Y (颜善银), CHEN C (陈川), XU Z S (徐祖顺), *et al.* Synthesis of ternary copolyimide by chemical imidization[J]. China Synthetic Resin and Plastics (合成树脂及塑料), 2010, 27(2): 23-27.
- [19] FU M F (付梅芳), FAN H P (范和平). Preparation and application of chemically imidized polyimides[J]. Insulating Materials (绝缘材料), 2009, 42(1): 15-18.
- [20] WANG Y, YANG Y, JIA Z X, *et al.* Effect of pre-imidization on the aggregation structure and properties of polyimide films[J]. Polymer, 2012, 53(19): 4157-4163.
- [21] ZHU D Y (朱丹阳), JIN R (金锐), WU Z L (吴作林), *et al.* Effect of chemical imidization degree on positive photosensitive polyimide[J]. Chinese Journal of Applied Chemistry (应用化学), 2017, 34(3): 276-281.
- [22] AKBARIAN M, SANCHOOLIE, OVEISI A R, *et al.* Choline chloride-coated UiO-66-Urea MOF: A novel multifunctional heterogeneous catalyst for efficient one-pot three-component synthesis of 2-amino-4H-chromenes[J]. Journal of Molecular Liquids, 2021, 325: 115228.
- [23] HUANG C, LI J H, SUN D L, *et al.* Comprehensive properties study of low-temperature imidized polyimide with curing accelerators[J]. Journal of Materials Chemistry C, 2020, 8(42): 14886-14894.
- [24] PRYDE C A. FTIR studies of polyimides. II. Factors affecting quantitative measurement[J]. Journal of Polymer Science Part A-Polymer Chemistry, 1993, 31: 1045-1052.
- [25] JIN Y (金盈), ZENG G F (曾广斌), ZHU D Y (朱丹阳), *et al.* Infrared spectroscopic analysis of the structure and imidization of polyamide acid[J]. Chinese Journal of Applied Chemistry (应用化学), 2011, 28(3): 258-262.