



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104910093 B

(45)授权公告日 2017.09.29

(21)申请号 201410091120.7

A01P 13/00(2006.01)

(22)申请日 2014.03.12

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104910093 A

CN 1173172 A, 1998.02.11, 第2-3、8、13、28、35-36页.

CN 1498213 A, 2004.05.19, 全文.

(43)申请公布日 2015.09.16

JP 特开2012-51843 A, 2012.03.15, 全文.

(73)专利权人 南开大学

地址 300071 天津市南开区卫津路94号

审查员 赵冬梅

(72)发明人 汪清民 刘玉秀 李永强 李朝杰

马巧巧 韦兴存 郑彦龙 魏朋

(51) Int. Cl.

C07D 263/14(2006.01)

A01N 43/76(2006.01)

A01P 7/04(2006.01)

A01P 7/02(2006.01)

A01P 3/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书17页

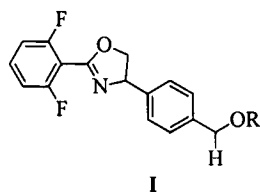
(54)发明名称

4-苯基对位含有醇肟醚结构的噁唑啉类化合物及其制备和在防治虫螨菌草方面的应用

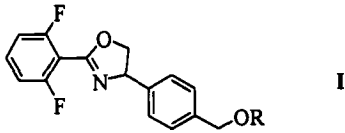
(57)摘要

本发明涉及如通式(I)所示的4-苯基对位含有醇肟醚结构的噁唑啉类化合物及其制备和在农药上的应用,该类化合物代表一种新颖简洁、广谱高效的杀虫杀螨杀菌除草剂结构类型。4-苯基对位含有醇肟醚结构的噁唑啉类化合物用作新型杀虫杀螨杀菌除草剂,能很好地防治东方粘虫、棉铃虫、玉米螟、小菜蛾、甜菜夜蛾、蚊幼虫;能很好地防治朱砂叶螨;能很好地抑制以下十种病原菌:黄瓜枯萎、花生褐斑、苹果轮纹、番茄早疫、小麦赤霉、马铃薯晚疫、油菜菌核、黄瓜灰霉、水稻纹枯、辣椒疫霉;能够防除以下杂草:油菜、苋菜、稗草和马唐。(其中R的意义见说明书)

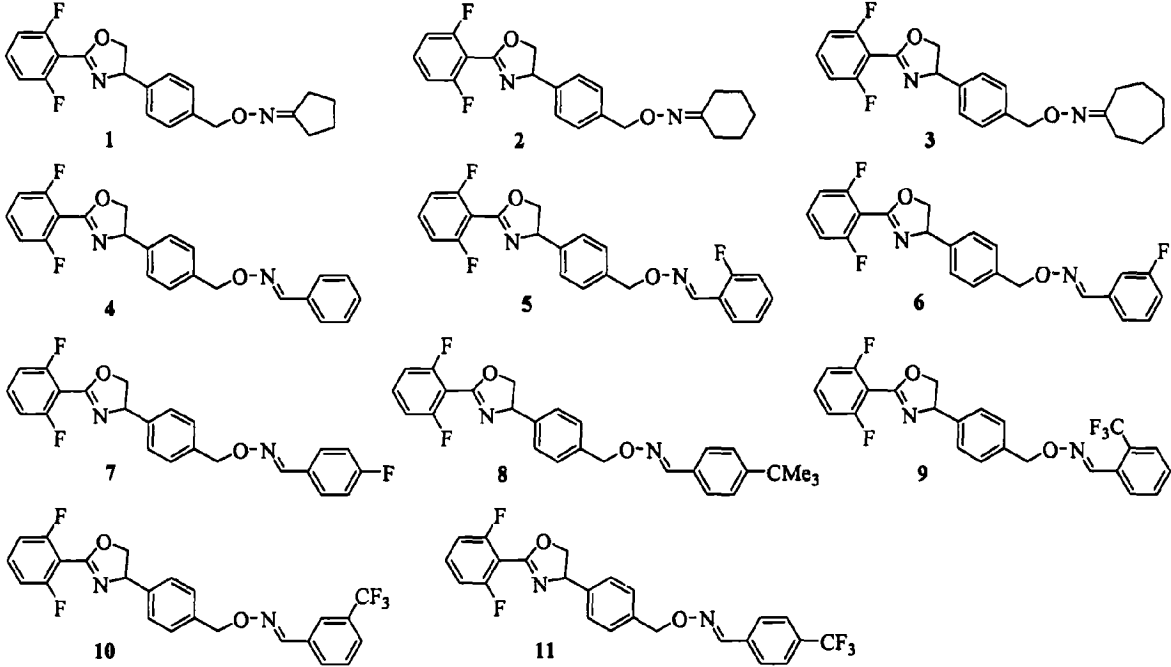
CN 104910093 B



1. 4-苯基对位含有醇肟醚结构的噁唑啉类化合物I,



其特征在于通式I所示的化合物是:



2. 权利要求1所述的4-苯基对位含有醇肟醚结构的噁唑啉类化合物5~11在杀朱砂叶螨幼螨和螨卵中的应用。

3. 权利要求1所述的4-苯基对位含有醇肟醚结构的噁唑啉类化合物1~11在防治以下十种病原菌:黄瓜枯萎、花生褐斑、苹果轮纹、番茄早疫、小麦赤霉、马铃薯晚疫、油菜菌核、黄瓜灰霉、水稻纹枯、辣椒疫霉中的应用。

4. 权利要求1所述的4-苯基对位含有醇肟醚结构的噁唑啉类化合物1~11在防除以下杂草:油菜、苋菜、稗草和马唐中的应用。

4-苯基对位含有醇脞醚结构的噁唑啉类化合物及其制备和在防治虫螨菌草方面的应用

技术领域

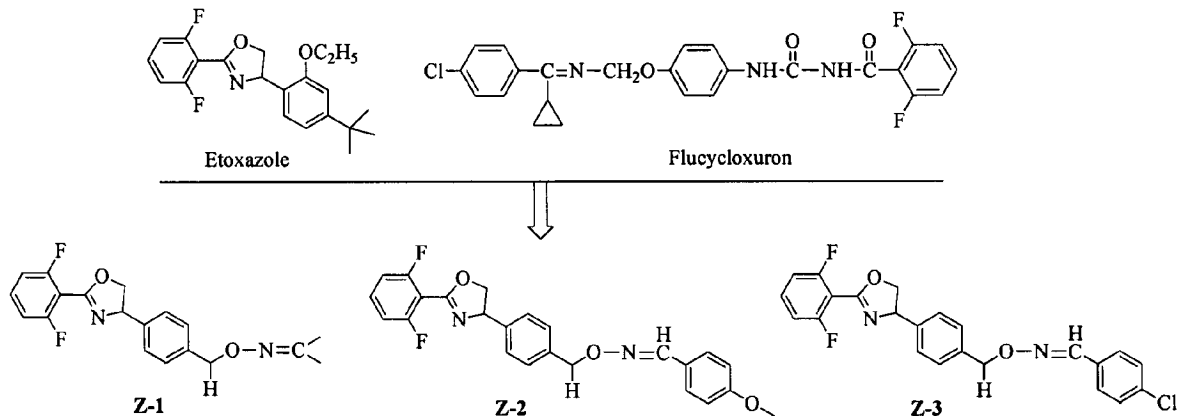
[0001] 本发明涉及一类新型4-苯基对位含有醇脞醚结构的噁唑啉类化合物及其制备和在防治虫、螨、菌、草方面的应用,属农药技术领域。

背景技术

[0002] 众所周知,化学农药在病虫害综合防治体系中一直占有重要的地位,并且在将来的一段时期仍将继续是病虫害防治中非常有价值的的方法,在人类保健、保证农作物丰产等方面发挥了不可磨灭的作用。然而由化学农药产生的人畜中毒、环境污染、“三R”问题即残留(Residue)、抗性(Resistance)及害虫再猖獗(Resurgence)日益严重(Pestic.Sci.1998,54,300~322.;农药,2009,48(9),625~628.),给哺乳动物等非靶标生物带来了严重危害、造成污染环境甚至破坏了生态平衡,这就要求当今植物保护的方向是对有害生物的调控,并非一味地“杀死(-cide)”。

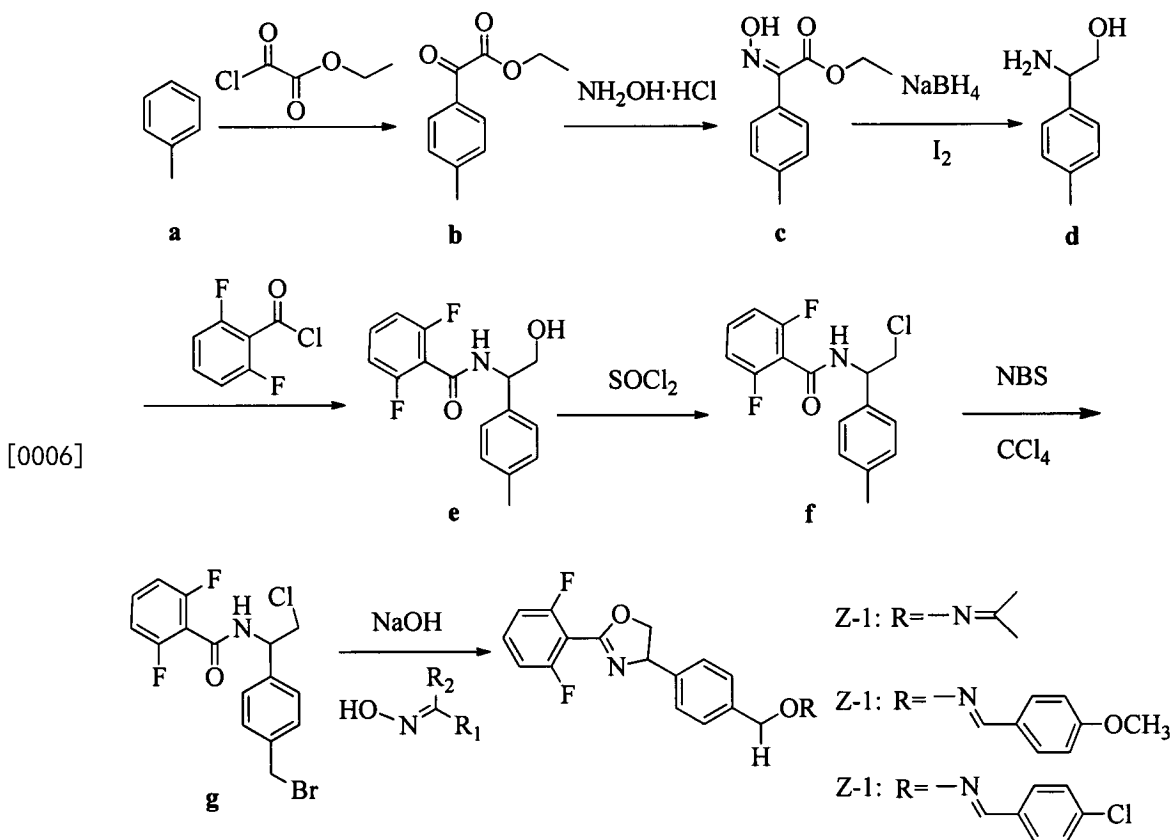
[0003] 几丁质生物合成抑制剂作为一类“昆虫生长调节剂(Insect Growth Regulators,简称IGRs)”,通过干扰昆虫的发育、蜕皮、繁殖等特有的生理过程来控制害虫,开创了第三代杀虫剂的历史;强调对害虫种群进行控制和调节、选择性地有效防治害虫,对人、畜、害虫天敌和生态环境安全,符合当今绿色杀虫剂的要求和目标(Pestic.Biochem.Physiol.1979,12,10~22.;J.Agric.Food Chem.1973,21(3),348~354.)。乙螨唑(Etoxazole,结构式一),目前唯一商品化的2,4-二苯基-1,3-噁唑啉类几丁质生物合成抑制剂,不仅具有其他几丁质合成抑制剂无法比拟的杀螨活性,而且还具有很好的杀虫活性。脞醚结构是一类重要的活性片段,在许多农药分子中得到了广泛的应用,例如,氟螨脲,唑螨酯,脞醚菌胺,烯脞菌酯,脞草安等商品化药剂都含有脞醚结构的活性基团。其中,氟螨脲(Flucycloxuron,结构一)是荷兰的Phillips Duphar公司创制的含有醇脞醚结构的苯甲酰脲类几丁质合成抑制剂,具有非常好的杀虫活性。2006年文献报道2,4-二苯基-1,3-噁唑啉类化合物与苯甲酰脲类化合物具有非常相似的构效关系(J.Pestic.Sci.2006,31(4),409~416.)。

[0004]



结构式一

[0005] 在创制新型、绿色、高效杀虫杀螨剂的过程中,我们同时结合氟螨脲和乙螨唑的构效关系,以及乙螨唑的创制经纬,设计合成了4-苯基对位含有醇脞醚结构的衍生物Z-1~Z-3(结构式一),合成方法如Scheme1所示。生物活性研究发现化合物Z-1~Z-3只对小菜蛾、甜菜夜蛾及朱砂叶螨幼螨和螨卵表现出杀虫杀螨活性(表1)。



Scheme 1

[0007] 表1. 化合物Z-1~Z-3杀虫杀螨活性测试结果

[0008]

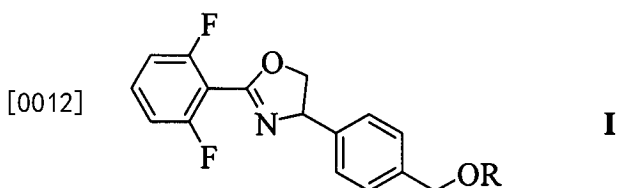
	小菜蛾		甜菜夜蛾		朱砂叶螨 (幼螨)		朱砂叶螨 (卵螨)	
	浓度 (ppm)	死亡率 (%)	浓度 (ppm)	死亡率 (%)	浓度 (ppm)	死亡率 (%)	浓度 (ppm)	死亡率 (%)
Z-1	200	0	200	0	100	100	100	100
					50	100	50	96
					25	100	25	100
					2.5	-	2.5	-
Z-2	200	0	200	0	100	100	100	100
					50	100	50	100
					25	86	25	95
					2.5	-	2.5	-
Z-3	200	91	200	100	100	100	100	100
					50	100	50	100
					25	100	25	100
					2.5	-	2.5	-
乙螨唑	200	100	200	100	100	100	100	100
					50	100	50	100
					25	100	25	100
					2.5	96	2.5	100

[0009] 注:-表示未测定

发明内容

[0010] 本发明目的在于提供一类新型4-苯基对位含有醇肟醚结构的噁唑啉类化合物及其制备和在病虫草害防治方面的应用。本发明在前期发现2,4-二苯基-1,3-噁唑啉的4-苯基对位连有醇肟醚结构的衍生物Z-1~Z-3具有杀小菜蛾、甜菜夜蛾和朱砂叶螨的基础上,突破传统局限,进行骨架创新,优选出一批结构性能稳定,杀小菜蛾、甜菜夜蛾和朱砂叶螨的效果优于Z-1~Z-3的化合物,并首次发现对4-苯基对位含有醇肟醚结构的噁唑啉类化合物还具有很好的杀棉铃虫、玉米螟、蚜虫、蚊幼虫及杀菌、除草活性。本发明为创制新型、广谱、高效的农用病虫草害防治药剂奠定了基础,具备很好的创造性。

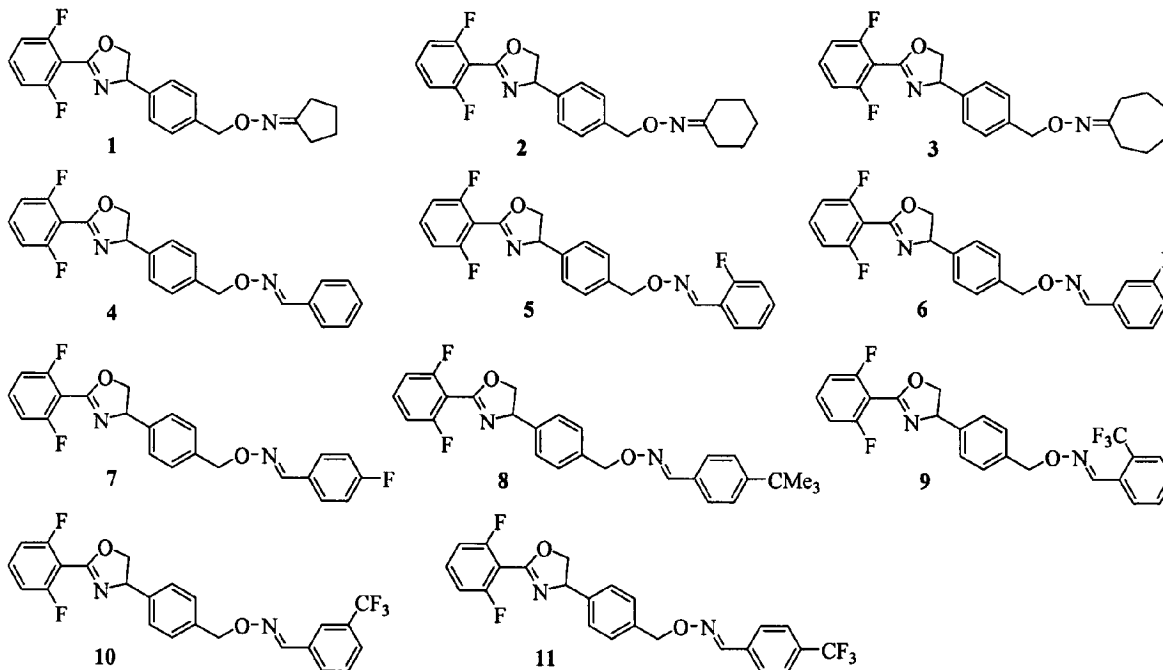
[0011] 本发明新型4-苯基对位含有醇肟醚结构的噁唑啉类化合物为结构通式为(I)所示结构的化合物:



[0013] 式中,OR代表环烷酮肟、苯甲醛肟、取代苯甲醛肟等。

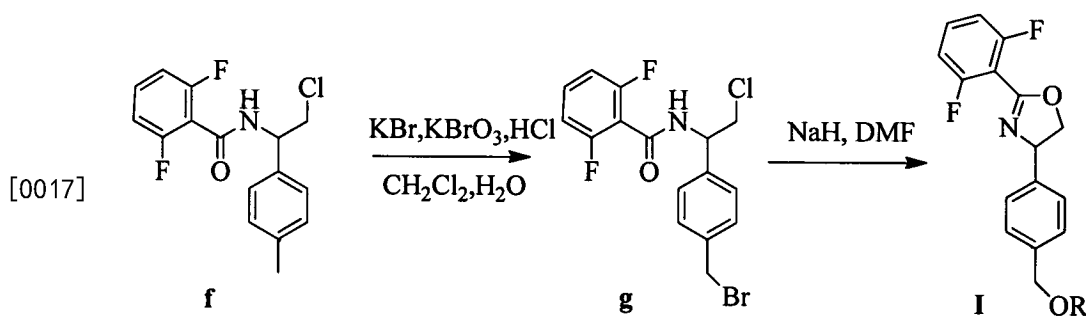
[0014] 本发明所述的4-苯基对位含有醇肟醚结构的噁唑啉类化合物(通式I)是如下结构式二中所示结构1-11为代表的化合物。

[0015]



结构式二

[0016] 本发明通式(I)的化合物可以通过Scheme2所示的方法制备。将f加入到二氯甲烷中,再加入溴化钾,溴酸钾和水,在0℃滴加盐酸,反应25小时,有机相用碳酸钠溶液、碳酸氢钠溶液洗涤洗至无色,再用二氯甲烷萃取水相,合并有机相用氯化钠溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥,抽滤,旋干得白色固体,用甲苯和石油醚重结晶得中间体g。然后,将氢化钠加入到二甲基甲酰胺,再加入酮肟,反应40分钟,加入中间体g、冰浴下反应完毕,用TLC监测,加入乙酸乙酯,用大量饱和食盐水洗涤,水相合并用乙酸乙酯萃取,合并有机相用无水硫酸镁干燥,抽滤,旋干,用石油醚/乙酸乙酯=10/1 (v/v) 作洗脱剂硅胶柱层析分离,得产品I。



Scheme 2

[0018] 本发明通式(I)的化合物具有优异杀朱砂叶螨活性。对朱砂叶螨幼螨,化合物9、10、11活性效果最佳,在测试浓度为10⁻⁴mg/L时,死亡率为100%,而乙螨唑在10⁻³mg/L浓度下的死亡率为40%,高于已知化合物Z-1~Z-3;对朱砂叶螨螨卵,化合物9、10活性效果为在测试浓度为10⁻⁴mg/L时,死亡率为100%,好于乙螨唑在10⁻³mg/L浓度下的死亡率为30%,对幼螨活性高于已知化合物Z-1~Z-3;化合物1-10对幼螨和螨卵活性都高于乙螨唑。

[0019] 本发明通式(I)的化合物还能很好地防治棉铃虫、玉米螟、小菜蛾、甜菜夜蛾、蚜

虫、蚊幼虫；其中化合物8在浓度为600mg/L时，对棉铃虫表现出83.3%的致死率，在浓度为600mg/L时，化合物7对棉铃虫表现出80%的致死率，而乙螨唑在浓度为600mg/L时，对棉铃虫表现出50%的致死率；化合物1、6、7、8、9、10在测试浓度为100mg/L时，对小菜蛾分别表现出49%，70%，50%，85%，60%，70%的致死率，高于已知化合物Z-1~Z-3，化合物4在600mg/L时对小菜蛾表现出100%的致死率，高于已知化合物Z-1和Z-2。化合物10在测试浓度为5mg/L时，对蚊幼虫分别表现出80%的致死率，与乙螨唑在5mg/L浓度下的杀虫效果相当。化合物11在测试浓度为25mg/L时，对粘虫表现出60%的致死率，乙螨唑在测试浓度为100mg/L时，对粘虫表现出40%的致死率。

[0020] 本发明通式(I)的化合物能很好地抑制以下十种病原菌：黄瓜枯萎、花生褐斑、苹果轮纹、番茄早疫、小麦赤霉、马铃薯晚疫、油菜菌核、黄瓜灰霉、水稻纹枯、辣椒疫霉、小麦白粉、棒孢叶斑。

[0021] 本发明通式(I)的化合物对油菜、稗草、苋菜等具有一定的抑制效果。

[0022] 本发明通式(I)的化合物作为杀虫杀螨杀菌剂可以直接使用，也可以加上农业上接受的载体使用，也可以和其他杀虫杀螨杀菌剂如甲氨基阿维菌素苯甲酸盐、吡螨胺、溴虫腈、乙螨唑、唑螨酯等组合使用，这些组合物有的表现增效作用，有的表现相加作用。

[0023] 本发明的4-苯基对位含有醇酐醚结构的噁唑啉类化合物较现有使用的农用虫菌草防治剂，具有很大的优势：化学结构简单，化学性质稳定，生物谱广、杀虫杀螨杀菌活性显著；毒性低，环境兼容性好，对非靶标生物安全。本发明为创制新型、广谱、高效的农用病虫害防治剂奠定了基础，具备很好的创造性。

具体实施方式

[0024] 以下通过实施例对本发明作进一步的详细说明，但本发明不限于这些实施例。

[0025] 实施例1：化合物1的合成：

[0026] 在250mL单口瓶中依次加入5.0g (16.1mmol) 化合物f、40mL二氯甲烷、40mL水、1.9g (16.1mmol) 溴化钾和1.33g (8.05mmol) 溴酸钾。冰水浴控温0℃，滴加含浓盐酸6.1mL的溶液20mL，反应25小时，TLC监测反应完毕，分液，有机相依次用碳酸钠溶液、碳酸氢钠溶液洗涤至接近无色，再用二氯甲烷萃取水相，合并有机相用氯化钠溶液洗涤，无水MgSO₄干燥，抽滤，旋干得白色固体，用甲苯和石油醚重结晶得产品g，共3.5g，收率55.9%。熔点：127-128℃。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.36 (m, 5H), 6.97 (t, J=8.0Hz, 2H), 6.62 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.61-5.57 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.04-3.91 (m, 2H)。

[0027] 在100mL单口瓶中加入0.49g (20.59mmol) 氢化钠，50mL二甲基甲酰胺和0.51g (5.15mmol) 环戊酮肟，反应40分钟，加入1.0g (2.57mmol) 中间体g，冰浴条件下反应至TLC监测反应完毕，加入乙酸乙酯，用大量饱和食盐水洗涤，水相合并用乙酸乙酯萃取，合并有机相用无水硫酸镁干燥，抽滤，旋出溶剂得红棕色液体，以石油醚/乙酸乙酯=10/1柱层析，得黄色油状物0.65g。收率68.8%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.31 (m, 1H, H-13), 7.38 (d, J=8.0Hz, 2H, H-7, H-8), 7.32 (d, J=8.0Hz, 2H, H-6, H-9), 7.00 (t, J=8.0Hz, 2H, H-12, H-14), 5.47 (dd, J=10.0, 8.4Hz, 1H, H-11), 5.07 (s, 2H, H-5), 4.81 (dd, J=10.0, 8.4Hz, 1H, H-10), 4.30 (t, J=8.4Hz, 1H, H-10), 2.44 (t, J=6.8Hz, 2H, H-1), 2.36 (t, J=6.8Hz, 2H, H-4), 1.77-1.71 (m, 4H, H-2, H-3)。 ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) 6167.4, 167.2, 162.54, 162.48, 160.0,

159.9, 157.5, 141.1, 138.0, 132.5, 132.4, 132.3, 128.4, 126.6, 112.1, 111.8, 75.1, 74.8, 70.1, 31.0, 30.9, 28.0, 27.1, 25.2, 25.2, 24.7, 24.6. HRMS (MALDI): Calcd. for $C_{21}H_{20}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 371.1566; found 371.1570.

[0028] 实施例2: 化合物2~11的合成:

[0029] 采用实施例1所示方法合成化合物2~11。

[0030] 化合物2

[0031] 黄色稠状液体, 收率为40%。 1H NMR (400M, $CDCl_3$) 7.46-7.41 (m, 1H), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.00 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.52-5.42 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.85-4.78 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 2.50 (t, $J=6.2$, 2H), 2.24-2.15 (m, 2H), 1.64-1.66 (m, 4H), 1.59-1.61 (m, 2H). HRMS (ESI): Calcd. for $C_{22}H_{22}F_2N_2O_2H$ $[M+H]^+$ 385.1722; found 385.1722.

[0032] 化合物3

[0033] 浅黄色液体, 收率为46.4%。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.41 (m, 1H), 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.00 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.47 (dd, $J=10.4, 8.0$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.81 (dd, $J=10.4, 8.4$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 2H), 1.73-1.56 (m, 8H). HRMS (MALDI): Calcd. for $C_{21}H_{20}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 399.1879; found 399.1875.

[0034] 化合物4

[0035] 黄色稠状液体, 收率为68%。 1H NMR (400M, $CDCl_3$) 8.13 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.41-7.30 (m, 5H), 7.00 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.53-5.42 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.88-4.76 (m, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H). HRMS (ESI): Calcd. for $C_{23}H_{18}F_2N_2O_2H$ $[M+H]^+$ 398.1409; found 398.1408.

[0036] 化合物5

[0037] 浅黄色液体, 收率为61.2%。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 1H), 7.81 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.45-7.32 (m, 6H), 7.15-6.96 (m, 4H), 5.48 (dd, $J=10.2, 8.1$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.82 (dd, $J=10.2, 8.4$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J=8.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 164.1, 162.6, 162.5, 161.7, 160.0, 157.6, 147.93, 147.90, 141.6, 136.8, 134.5, 134.4, 132.5, 132.4, 132.33, 130.28, 130.2, 129.0, 126.8, 123.2, 123.2, 116.9, 116.7, 113.4, 113.2, 112.1, 112.1, 111.8, 76.3, 74.8, 70.1. HRMS (MALDI): Calcd. for $C_{23}H_{17}F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$ 411.1315; found 411.1307.

[0038] 化合物6

[0039] 黄色稠状液体, 收率为32.0%。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 7.47-7.26 (m, 8H), 7.09-6.93 (m, 3H), 5.47 (dd, $J=10.2, 8.1$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.80 (dd, $J=10.2, 8.4$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J=8.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 164.1, 162.6, 162.5, 161.7, 160.0, 157.6, 147.93, 147.90, 141.6, 136.8, 134.5, 134.4, 132.5, 132.4, 132.33, 130.28, 130.2, 129.0, 126.8, 123.25, 123.22, 116.9, 116.7, 113.4, 113.2, 112.1, 112.1, 111.8, 76.3, 74.8, 70.1. HRMS (MALDI): Calcd. for $C_{23}H_{17}F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$ 411.1315; found 411.1315.

[0040] 化合物7

[0041] 浅黄色固体, 熔点85-87 $^{\circ}C$, 收率为33.3%。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H),

7.60-7.52 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 3H), 7.35 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.07-6.98 (m, 4H), 5.48 (dd, $J=10.4, 8.0\text{Hz}$, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.82 (dd, $J=10.4, 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.29 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 147.9, 141.6, 137.0, 132.5, 132.4, 132.3, 128.9, 126.8, 115.9, 115.7, 112.1, 111.8, 76.1, 74.8, 70.1. HRMS (MALDI): Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411.1315; found 411.1313.

[0042] 化合物8

[0043] 黄色稠状液体, 收率为32.0%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 7.50 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.43-7.36 (m, 5H), 7.33 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.97 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.45 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.79 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.27 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 1.31 (s, 9H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 162.6, 162.5, 160.02, 159.96, 157.6, 153.2, 149.0, 141.5, 137.2, 132.5, 132.4, 132.3, 129.4, 128.9, 126.9, 126.7, 125.7, 112.1, 111.8, 107.5, 107.3, 107.1, 75.9, 74.8, 70.1, 34.8, 31.2. HRMS (MALDI): Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449.2035; found 449.2032.

[0044] 化合物9

[0045] 浅黄色液体, 收率为70.4%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.51 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.31 (m, 7H), 6.94 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.46 (dd, $J=10.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.78 (dd, $J=10.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.26 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 164.1, 162.6, 162.5, 161.7, 160.0, 157.6, 147.93, 147.90, 141.6, 136.8, 134.5, 134.4, 132.5, 132.4, 132.33, 130.28, 130.2, 129.0, 126.8, 123.25, 123.22, 116.9, 116.7, 113.4, 113.2, 112.1, 112.1, 111.8, 76.3, 74.8, 70.1. HRMS (MALDI): Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461.1283; found 461.1287.

[0046] 化合物10

[0047] 黄色稠状液体, 收率为53.9%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.39 (m, 4H), 7.36 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.00 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 5.48 (dd, $J=10.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.82 (dd, $J=10.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.30 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 164.1, 162.6, 162.5, 161.7, 160.0, 157.6, 147.93, 147.90, 141.6, 136.8, 134.5, 134.4, 132.5, 132.4, 132.33, 130.28, 130.2, 129.0, 126.8, 123.25, 123.22, 116.9, 116.7, 113.4, 113.2, 112.1, 112.1, 111.8, 76.3, 74.8, 70.1. HRMS (MALDI): Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461.1283; found 461.1282.

[0048] 化合物11

[0049] 黄色稠状液体, 收率52.6%。 ^1H NMR (400M, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.44-7.42 (m, 3H), 7.36 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.00 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 5.52-5.44 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.87-4.78 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H). HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461.1283; found 461.1285.

[0050] 实施例3: 4-苯基对位含有醇肟醚结构的噁唑啉类化合物1-11对粘虫 (*M. separate*), 尖音库蚊 (*C. pipiens*), 棉铃虫 (*H. armigera*) 和玉米螟 (*P. nubilalis*) 的杀虫活性:

[0051] 测定程序如下:

[0052] 东方粘虫的活性测试

[0053] 东方粘虫的实验方法:浸叶法,配置成所需浓度后,把直径约为5-6cm的叶片浸入药液中5-6秒,取出,放在吸水纸上晾干,放在指定的培养皿中,接入10头3龄幼虫,放入 $27 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 的养虫室中观察3-4天后检查结果。

[0054] 蚊幼虫的活性测试

[0055] 蚊幼虫的实验方法:尖音库蚊淡色亚种,室内饲养的正常群体。称取供试化合物约5mg于盘尼西林药瓶中,加5mL丙酮(或适宜溶剂),振荡溶解,即为1000mg/kg母液。移取0.5mL母液,加入盛有89.5mL水的100mL烧杯中,选取10头4龄初蚊子幼虫,连同10mL饲养液一并倒入烧杯中,其药液的浓度即为5mg/kg。放入标准处理室内,24h检查结果。以含有0.5mL试验溶剂的水溶液为空白对照。

[0056] 棉铃虫的活性测试

[0057] 棉铃虫的实验方法:饲料混药法,从配置好的溶液中移取3mL加入约27g的刚配置好的饲料中,从而得到稀释十倍的所需浓度。药剂混匀后均匀地倒入干净的24孔板中,晾凉后接入24头3龄棉铃虫,观察3-4天后检查结果。

[0058] 玉米螟的活性测试

[0059] 玉米螟的试验方法:浸叶法,配置成所需浓度后,把直径约为5-6cm叶片浸入药液中5-6秒,取出,放在吸水纸上晾干,放在指定的培养皿中,接入10头3龄幼虫,放入 $27 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 的养虫室中观察3-4天后检查结果。

[0060] 表2化合物对东方粘虫、蚊幼虫、棉铃虫、玉米螟的活性测定

[0061]

编号	粘虫		蚊幼虫		棉铃虫		玉米螟	
	浓度 mg/L	死亡率(%)	浓度 mg/L	死亡率(%)	浓度 mg/L	死亡率%	浓度 mg/L	死亡率(%)
1	600	10	5	20	600	80	600	66.7
2	600	10	5	55	600	20	600	20
3	600	20	5	65	600	40	600	30
4	600	10	5	45	600	40	600	40
5	600	20	5	75	600	56.7	600	43.3
6	600	10	5	65	600	40	600	46.7
7	600	100	5	75	600	80	600	43.3
	200	100						
	100	60						
8	600	100	5	55	600	83.3	600	73.3
	200	100						
	100	40						
9	600	40	5	60	600	66.7	600	80
10	600	50	5	80	600	40	600	50
11	600	100	5	60	600	50	600	20
	200	100						
	100	100						
	50	100						
	25	60						
	10	0						
ET	600	100	5	80	600	50	600	50
	200	100						
	100	40						

[0062] (注:ET为乙螨唑)

[0063] 以广谱性杀虫杀螨剂乙螨唑为对照,进行了对东方粘虫、尖音库蚊、棉铃虫和玉米螟活性测试,测试结果表明部分化合物表现出较高活性,部分化合物高于乙螨唑的效果或者相当。化合物11表现出更高的杀粘虫活性,远远高于乙螨唑杀粘虫活性,部分化合物表现出一定杀棉铃虫和玉米螟活性。

[0064] 实施例4:4-苯基对位含有醇肟醚结构的噁唑啉类化合物1~11对朱砂叶螨幼螨、螨卵、小菜蛾、甜菜夜蛾的杀螨杀虫活性:

[0065] 测定程序如下:

[0066] 朱砂叶螨幼螨的活性测试

[0067] 对幼螨的选择

[0068] 首先要获得产卵期一致的卵,可用24小时内产的卵,在卵孵化前(25℃条件下产卵后的第5天)取下有卵叶片,剪成小块放在具两片真叶的叶片上面,在温室中日光照射下,一天后新孵化的幼螨可转移到新叶上。可根据试验要求,选择幼螨发育阶段进行药剂处理,每个被测植株的虫量应不少于60头。

[0069] 试验方法:浸渍法

[0070] 用直头眼科镊子将接种过朱砂叶螨幼螨的豌豆苗叶片放入配好的药液中,确保全部浸染,时间2-3秒,甩掉余液。每次一株,每株2个叶片。待药液干后,放入具有标记的直径10cm长的培养皿中,96小时检查结果每个化合物重复3次。对照只向蒸馏水中加入乳化剂和溶剂,搅拌均匀。

[0071] 朱砂叶螨螨卵的活性测试

[0072] 对卵的选择

[0073] 用细毛笔将朱砂叶螨成雌螨接种在具有两片真叶豆苗的叶片上,每株接14头成螨,即每个叶片接7头,放置在25℃恒温室中。产卵24小时后去掉成螨,一般可产100粒卵左右。在同样条件下继续放置24小时后即可进行药剂处理。

[0074] 试验方法:浸渍法

[0075] 用直头眼科镊子将接种过朱砂叶螨卵的豌豆苗叶片放入配好的药液中,确保全部浸染,时间2-3秒,甩掉余液。每次一株,每株2个叶片。待药液干后,放入具有标记的直径10cm的培养皿中,96小时后检查结果。

[0076] 小菜蛾及甜菜夜蛾的活性测试

[0077] 小菜蛾(*Plutella xylostella*)为南开大学生测室长期用人工饲料饲养的昆虫。饲养条件:T,24~26℃;RH,70%~80%;L/D,14h/10h。试验时选取个体大小和生理状态一致的二龄幼虫供试。

[0078] 甜菜夜蛾(*Spodoptera exigua*)为南开大学生测室长期用人工饲料饲养的昆虫。饲养条件:T,27±1℃;RH,50%~75%;L/D,14h/10h。试验时选取个体大小和生理状态一致的三龄龄 幼虫供试。

[0079] 采用国际抗性行动委员会(IRAC)提出的浸叶法。在分析天平上称取2mg药样于10mL小烧杯中,加50uL二甲基甲酰胺(分析纯)溶解,加10mL水制成200mg/kg药液。用直头眼科镊子浸渍甘蓝叶片,时间2~3秒,甩掉余液。每次1片,每个样品共3片。按样品标记顺序依次放在处理纸上。待药液干后,放入具有标记的10cm长的直型管内,接入2龄小菜蛾幼虫,用纱布盖好管口。将试验处理置于标准处理室内,96h后检查结果。每个化合物重复3次。对照只向蒸馏水中加入乳化剂和溶剂,搅拌均匀。

[0080] 表3化合物对朱砂叶螨幼螨、螨卵、小菜蛾和甜菜夜蛾活性测定(浓度mg/L)

[0081]

编号	幼螨		螨卵		小菜蛾		甜菜夜蛾	
	浓度	死亡率(%)	浓度	死亡率(%)	浓度	死亡率(%)	浓度	死亡率(%)
1	10	100	10	100	600	82	600	0
	1	100	1	100	200	71	-	-
	0.1	100	0.1	100	100	49	-	-
	0.01	100	0.01	100	10	29	-	-
	0.001	100	0.001	100	1	0	-	-
	0.0001	90	0.0001	0	-	-	-	-
2	10	100	10	100	600	0	600	0
	1	100	1	100	-	-	-	-
	0.1	100	0.1	100	-	-	-	-
	0.01	100	0.01	100	-	-	-	-
	0.001	100	0.001	97	-	-	-	-
	0.0001	80	0.0001	75	-	-	-	-
3	10	100	10	100	600	85	600	0
	1	100	1	100	200	71	-	-
	0.1	100	0.1	100	100	45	-	-
	0.01	100	0.01	100	10	0	-	-
	0.001	100	0.001	100	-	-	-	-
	0.0001	95	0.0001	0	-	-	-	-
4	10	100	10	100	600	100	600	0
	1	100	1	100	300	57	-	-
	0.1	100	0.1	100	200	29	-	-
	0.01	100	0.01	100	100	0	-	-
	0.001	100	0.001	100	-	-	-	-
	0.0001	96	0.0001	90	-	-	-	-
5	10	100	10	100	600	100	600	0

[0082]

编号	幼螨		螨卵		小菜蛾		甜菜夜蛾	
	浓度	死亡率(%)	浓度	死亡率(%)	浓度	死亡率(%)	浓度	死亡率(%)
	1	100	1	100	200	100	-	-
	0.1	100	0.1	100	100	70	-	-
	0.01	100	0.01	100	10	0	-	-
	0.001	100	0.001	100	-	-	-	-
	0.0001	100	0.0001	100	-	-	-	-
	6	10	100	10	100	600	100	600
1		100	1	100	200	100	-	-
0.1		100	0.1	100	100	70	-	-
0.01		100	0.01	100	10	0	-	-
0.001		100	0.001	100	-	-	-	-
0.0001		100	0.0001	90	-	-	-	-
7	10	100	10	100	600	95	600	0
	1	100	1	100	200	86	-	-
	0.1	100	0.1	100	100	50	-	-
	0.01	100	0.01	100	10	29	-	-
	0.001	100	0.001	100	-	-	-	-
	0.0001	100	0.0001	85	-	-	-	-
8	10	100	10	100	600	100	600	0
	1	100	1	100	200	100	-	-
	0.1	100	0.1	100	100	85	-	-
	0.01	100	0.01	100	10	43	-	-
	0.001	100	0.001	100	-	-	-	-
	0.0001	100	0.0001	75	-	-	-	-
9	10	100	10	100	600	100	600	0
	1	100	1	100	200	71	-	-
	0.1	100	0.1	100	100	60	-	-
	0.01	100	0.01	100	10	43	-	-
	0.001	100	0.001	100	1	0	-	-
	0.0001	100	0.0001	100	-	-	-	-
10	10	100	10	100	600	100	600	0
	1	100	1	100	200	86	-	-
	0.1	100	0.1	100	100	70	-	-
	0.01	100	0.01	100	10	14	-	-
	0.001	100	0.001	100	-	-	-	-

[0083]

编号	幼螨		螨卵		小菜蛾		甜菜夜蛾	
	浓度	死亡率(%)	浓度	死亡率(%)	浓度	死亡率(%)	浓度	死亡率(%)
	0.0001	100	0.0001	100	-	-	-	-
11	10	100	10	100	600	98	600	20
	1	100	1	100	200	80	-	-
	0.1	100	0.1	100	100	65	-	-
	0.01	100	0.01	100	10	35	-	-
	0.001	100	0.001	100	1	0	-	-
	0.0001	100	0.0001	95	-	-	-	-
ET	10	100	10	100	600	100	600	100
	1	100	1	100	200	100	200	100
	0.1	80	0.1	78	100	100	100	100
	0.01	65	0.01	56	25	81	25	87
	0.001	40	0.001	30	12.5	74	12.5	78
	0.0001	0	0.0001	0	1	30	1	42

[0084] (注:-表示未测试,ET为乙螨唑)

[0085] 以广谱性杀虫杀螨剂乙螨唑为对照,进行了对杀朱砂叶螨幼螨和螨卵的活性测试,结果表明4-苯基对位含有醇酐醚结构的噁唑啉类化合物1~11都表现很好的杀朱砂叶螨幼螨和螨卵活性,并且都表现出远高于乙螨唑的杀朱砂叶螨幼螨和螨卵活性,化合物5-11对幼螨活性在0.0001mg/L的浓度下都表现出100%的致死率,化合物5、9、10对螨卵的活性在0.0001mg/L的浓度下都为100%,并且化合物5、8、9远远高于化合物Z-1~Z-1的杀幼螨和螨卵活性;进行了对小菜蛾和甜菜夜蛾活性测试,测试结果显示,4-苯基对位含有醇酐醚结构的噁唑啉类化合物1~11对小菜蛾具有一定的生物活性,其中化合物1、5、6、8、9活性远远高于化合物Z-1~Z-1,在测试浓度为100mg/L仍表现出45%以上的致死率。部分化合物表现出杀甜菜夜蛾活性。

[0086] 实施例5:部分4-苯基对位含有醇酐醚结构的噁唑啉类化合物杀菌活性:

[0087] 测定程序如下:

[0088] A. 离体杀菌测试,菌体生长速率测定法(平皿法):

[0089] 准确称量待测化合物,在无菌条件下,根据化合物的性质选择二甲亚砜、N,N-二甲基亚胺、丙酮等溶剂溶解,并用水稀释成系列浓度备用。吸取1mL药液转移到9cm的培养皿中,然后加入9mL的培养基摇匀使之与药液混合均匀,放置成含有平板,而将含1mL无菌水和9mL培养基的平板作为对照处理组。使用直径为4mm的打孔器取菌盘转移到培养基平板上。每个处理重复3次,放置在恒温培养箱中温度设置为 24 ± 1 ,72小时以后调查各菌盘扩展的直径,杀菌活性抑制率按如下公式求得:

[0090] $I = (D1 - D2) / D1 * 100\%$

[0091] I为抑菌率,D1表示空白对照组扩展菌盘的直径,D2为药剂处理组扩展菌盘的直

径。

[0092] B.活体杀菌测试:

[0093] 灰霉病:首先将灰霉菌转至PDA平板上活化3天,再转到PD液体培养液中,每瓶转移5块,需要培养6天,打菌丝,测量透光率(透光率:9.8%)喷雾接种,然后保湿培养至发病。

[0094] 油菜菌核:首先将油菜菌核菌转至PDA平板上活化3天后,再转至PD液体培养液中,每瓶转移5块,需培养6天,打菌丝,测量透光率(透光率:1.1%)喷雾接种,然后保湿培养至发病。

[0095] 小麦白粉:首先收集发病小麦叶片上24h产生的白粉病菌新鲜孢子,然后将新鲜孢子均匀接种于2-3叶期的盆栽小麦苗上。

[0096] 依据空白对照发病的情况,对接种植物感染情况进行分级调查,采用如下方法:无病斑为0级;病斑的面积占整个叶面积5%以下为1级;病斑面积占整个叶面积6%-10%以下为3级;斑面积占整个叶面积11%-25%以下为5级;病斑面积占整个叶面积26%-50%以下为7级;病斑面积占整个叶面积50%以上为9级;

[0097] 病情指数和防治效果的计算方法为:

[0098] 病情指数 = $[\sum (\text{各级病叶片数} \times \text{相对级数的代表值数}) \div (\text{总叶片数} \times \text{最高级数的代表值})] \times 100$;

[0099] 防效 = $[(\text{对照组平均病情指数} - \text{处理平均病情指数}) \div \text{对照组平均病情指数}] \times 100$ 。

[0100] 辣椒疫霉病:首先将辣椒疫霉病菌转至PDA平板活化3天,然后转移到燕麦平板培养基上光照培养7d左右,最后刷下孢子囊悬浮液,存放在4℃的条件下持续1个小时备用。使用移液枪吸取配制好的药液1mL接种于幼苗根茎1cm左右处;采用灌根法接菌,把孢子浓度配制为1制为根5个/ml,用移液枪幼苗根茎1cm左右处接种,保湿12h。灌根接种法的分级标准为:

[0101] 无任何染病症状定为0级;幼苗根茎部位稍有变黑,而叶片出现不萎蔫或可恢复性萎蔫定为1级;幼苗根茎部位变黑达1~2cm,而叶片出现不可恢复性萎蔫,植株下部的叶片偶有脱落定为2级;幼苗根茎部出现变黑超过1~2cm,叶片发生明显萎蔫或落叶较多定为3级;幼苗根茎部发生变黑、皱缩,生长点外部发生叶脱落或整株萎蔫定为4级;植株完全枯死定为5级。

[0102] 病情指数和防治效果的计算方法为:

[0103] 病情指数(DI) = $[\sum (\text{病级数值} \times \text{该病级病的株数}) \times 100] \div (\text{病级的最高值} \times \text{调查株数})$;

[0104] 防效 = $[(\text{对照平均的病情指数} - \text{处理平均病情指数}) \div \text{对照平均的病情指数}] \times 100$ 。

[0105] 表4离体杀菌活性测定结果

[0106]

编号	番茄早疫	小麦赤霉	马铃薯晚疫	辣椒疫霉	黄瓜灰霉	油菜菌核	水稻纹枯	黄瓜枯萎	花生褐斑	苹果轮纹
	浓度(50mg/L), 抑制率(%)									
1	37.5	30.0	23.7	23.5	24.6	29.1	44.2	31.8	0.0	68.4

[0107]

编号	番茄早疫	小麦赤霉	马铃薯晚疫	辣椒疫霉	黄瓜灰霉	油菜菌核	水稻纹枯	黄瓜枯萎	花生褐斑	苹果轮纹
	浓度(50mg/L), 抑制率(%)									
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	18.8	30.0	18.4	19.6	31.1	67.4	58.1	45.5	23.1	61.4
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	28.1	46.7	15.8	39.2	32.8	46.5	69.8	50.0	0.0	70.2
6	15.6	13.3	5.3	25.5	21.3	5.8	5.8	4.5	0.0	68.4
7	21.9	36.7	5.3	29.4	41.0	37.2	31.4	27.3	0.0	63.2
8	18.8	13.3	5.3	23.5	16.4	23.3	11.6	31.8	0.0	68.4
9	15.6	20.0	5.3	17.6	27.9	23.3	29.1	50.0	0.0	89.5
10	3.1	13.3	10.5	9.8	24.6	5.8	5.8	22.7	0.0	50.9
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ET	53.1	0.0	31.6	23.5	8.2	29.1	5.8	50.0	23.1	54.4

[0108] (注:-表示未测试,ET为乙螨唑)

[0109] 表5部分化合物活体抑菌活性测试结果

[0110]

编号	灰霉病	油菜菌核病	棒孢叶斑病	水稻纹枯病	辣椒疫霉病	小麦白粉病
	浓度(200mg/L), 抑制率(%)					
1	0.0	8.0	23.8	28.3	2.1	60
2	-	-	-	-	-	-
3	60.9	53.7	28.6	42.2	6.4	40
4	-	-	-	-	-	-
5	21.8	28.0	23.8	53.4	48.9	60
6	13.9	20.8	48.6	21.8	2.1	20
7	12.4	19.4	16.4	31.5	19.2	40
8	3.5	11.2	34.3	21.8	48.9	40
9	47.8	29.7	28.6	34.8	2.1	20
10	39.1	22.9	45.7	8.7	31.9	20
11	-	-	-	-	-	-
ET	40.0	28.0	22.9	16.2	6.4	80
X	91.9	90.0	96.4	89.6	100.0*	40

[0111] (注:-表示未测试,ET为乙螨唑,X代表嘧菌酯,*代表烯酰吗啉在12.5mg/L浓度下的抑制率。)

[0112] 以乙螨唑和商品化杀菌剂嘧菌酯、烯酰吗啉为对照,对通式为I的化合物进行了离体和活体杀菌活性测试,结果表明通式为I的部分化合物在浓度50 μ g/mL下对黄瓜枯萎、花生褐斑、苹果轮纹、番茄早疫、小麦赤霉、马铃薯晚疫、油菜菌核、黄瓜灰霉、水稻纹枯、辣椒疫霉有很好离体杀菌活性,其中对苹果轮纹和油菜菌核效果明显,部分化合物对苹果轮纹的抑制活性达到89%以上;在浓度200 μ g/mL下,通式为I的部分化合物对油菜菌核、水稻纹枯、小麦白粉、黄瓜棒孢叶斑、疫霉活体、黄瓜灰霉有很好活体杀菌活性。

[0113] 实施例6:部分4-苯基对位含有醇酐醚结构的噁唑啉类化合物除草活性:

[0114] 测定程序如下:

[0115] A. 离体活性测定:

[0116] 油菜平皿法,在直径为6cm的培养皿中铺好直径为5.6cm的原形滤纸,在培养皿的滤纸上加入2ml目标浓度的待测化合物溶液,将油菜种子在实验开始6小时前浸种,每个重复放置15粒油菜种子,然后放置在黑暗的条件下保持在 $30 \pm 1^\circ\text{C}$,66小时后测量油菜胚根长度,与空白对照对比求得生长抑制率。

[0117] 稗草小杯法,在50mL的烧杯中先在底部加入一层玻璃珠,然后在玻璃珠上铺上合适大小的滤纸,用移液器移取5mL待测化合物溶液,在实验时将稗草种子催芽至露白,每个烧杯播种10粒稗草,然后放置在生长灯下连续照射72小时,保持在 $28 \pm 1^\circ\text{C}$,通过与空白对照组稗草比较的生长情况评价待测化合物的除草活性。

[0118] B. 盆栽试验

[0119] 在直径为7cm的纸杯中放入合适量的营养土,然后加入一定量的水,播种前将种子催芽,播种后覆盖一定厚度的土壤,在培养条件室中培养,注意保持水分、光照和温度适宜植物生长。处理分为土壤处理和茎叶处理,土壤处理时在播种后将待测化合物喷雾在土壤表面的处理方式,茎叶处理是在种子发芽并生长,在处理前具有一定生长茎叶的试材,选择大小一致、生长阶段同步,对禾本科杂草一般在1.5叶期,阔叶杂草在2-3叶期进行处理。

[0120] 表6离体除草活性测定结果

[0121]

编号	油菜, 抑制率%		稗草, 抑制率%	
	10mg/L	100mg/L	10mg/L	100mg/L
1	24.0	36.5	0	2.8
2	-	-	-	-
3	88.8	94.4	18.6	20.0
4	-	-	-	-
5	61.3	62.4	0	2.8
6	73.8	87.1	0	4.3

[0122]

编号	油菜, 抑制率%		稗草, 抑制率%	
	10mg/L	100mg/L	10mg/L	100mg/L
7	0	0	0	5.7
8	0	74.5	5.7	22.8
9	63.0	64.0	0	0
10	61.4	63.3	0	0
11	-	-	-	-
ET	52.0	72.2	2.8	5.7

[0123] (注:-表示未测试,ET为乙螨唑)

[0124] 表6盆栽试验除草活性测定结果

[0125]

编号	除草(%): 土壤处理				除草(%): 茎叶处理			
	油菜	苋菜	稗草	马唐	油菜	苋菜	稗草	马唐
	浓度(100 克/亩), 抑制率(%)							
1	0	5.0	5.0	0	5.0	15.0	5.0	18.0
2	-	-	-	-	-	-	-	-
3	0	0	0	0	40.0	15.0*	10.0	20.0
4	-	-	-	-	-	-	-	-
5	0	15.0	5.0	0	10.0	15.0	0	20.0
6	0	40.0	10.0	0	10.0	35.0*	0	25.0
7	0	15.0	0	5.0	5.0	10.0*	5.0	20.0
8	5.0	10.0	5.0	0	0	35.0*	0	15.0
9	0	10.0	0	0	20.0	10.0	25.0	0
10	0	5.0	0	0	5.0	10.0	0	0
11	-	-	-	-	-	-	-	-
ET	0	10.0	0	0	15.0	10.0	5.0	30.0

[0126] (注:-表示未测试,ET为乙螨唑,*叶缘局部白化)

[0127] 以乙螨唑为对照,对通式为I的化合物进行了离体油菜平皿法、稗草小杯法和活体盆栽试验,结果表明通式为I的化合物在浓度100 μ g/mL下对油菜和稗草有很好抑制活性,其中化合物6效果明显;在浓度100克/亩下,通式为I的部分化合物对油菜、苋菜、稗草和马唐土壤处理和茎叶处理都表现出有一定除草活性和白化作用。