



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103450170 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 18

(21) 申请号 201310389658. 1

(22) 申请日 2013. 08. 30

(71) 申请人 华南理工大学

地址 510640 广东省广州市天河区五山路
381 号

(72) 发明人 何道航 卢辉雄

(74) 专利代理机构 广州市华学知识产权代理有
限公司 44245

代理人 宫爱鹏

(51) Int. Cl.

C07D 413/10(2006. 01)

A01P 7/04(2006. 01)

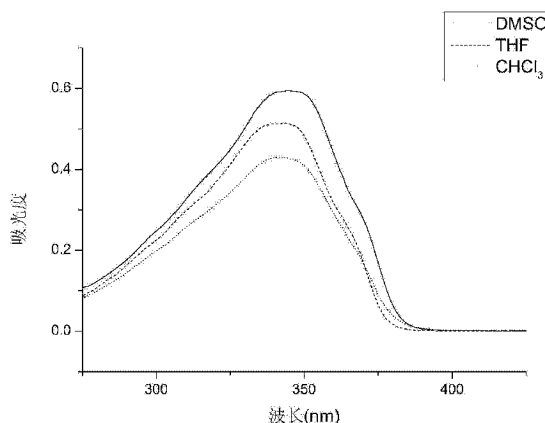
权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54) 发明名称

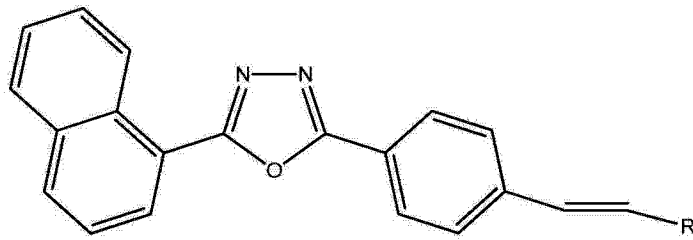
含吡啶的 1, 3, 4- 噁二唑衍生物及其制备方法与应用

(57) 摘要

本发明公开了含吡啶的 1, 3, 4- 噁二唑衍生物及其制备方法与应用。所述的含有含吡啶的 1, 3, 4- 噁二唑衍生物的制备方法具体包括两个步骤: 亚磷酸三乙酯的酯化反应和 Wittig-Horner 反应。本发明公开了含吡啶的 1, 3, 4- 噁二唑衍生物对斜纹夜蛾鳞翅目昆虫具有较为显著的杀虫活性, 对于研制环境友好、高效新型的杀虫剂具有重要的应用价值。



1. 含吡啶的 1, 3, 4- 噁二唑衍生物, 其特征在于, 该衍生物的结构如下:



其中 R 为 4-吡啶或 2-吡啶。

2. 权利要求 1 所述衍生物的制备方法, 其特征在于, 包括以下步骤:

(1) 将摩尔比为 1:(1.1 ~ 1.5) 的 2-萘基-5-(4-(溴甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑和油状液体亚磷酸三乙酯混合溶解后, 在温度为 125 ~ 130°C 条件下搅拌回流 3 ~ 5h, 除去反应体系中过量的亚磷酸三乙酯后, 趁热搅拌加入正己烷析出固体产物, 再用四氢呋喃和正己烷的混合液重结晶, 即制得产物 B;

(2) 分别将等摩尔的产物 B 和 2-吡啶醛或 4-吡啶醛溶于 N,N-二甲基甲酰胺中得溶解液; 向所述溶解液中加入质量百分比为 15 ~ 30% 的叔丁醇钾的无水乙醇溶液, 进行 Wittig-Horner 反应, 反应结束后冷却并过滤所得反应液; 所得滤饼用体积比为 (2 ~ 3):1 的二甲基亚砷和乙醇混合液重结晶, 制得含吡啶的 1,3,4-噁二唑衍生物。

3. 根据权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于, 步骤(2)中 N,N-二甲基甲酰胺与产物 B 的体积质量比为 10 ~ 15ml/g。

4. 根据权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于, 步骤(2)中 Wittig-Horner 反应的条件为: 60 ~ 70°C 搅拌反应 5h。

5. 根据权利要求 2 或 3 或 4 所述的制备方法, 其特征在于, 步骤(1)中所述四氢呋喃和正己烷的体积比为 1:(1 ~ 4)。

6. 根据权利要求 2 或 3 或 4 所述的制备方法, 其特征在于, 步骤(1)中除去反应体系中亚磷酸三乙酯时在减压条件下进行。

7. 根据权利要求 2 或 3 或 4 所述的制备方法, 其特征在于, 步骤(2)中所述叔丁醇钾的无水乙醇溶液与产物 B 的体积质量比为 3 ~ 4ml/g。

8. 根据权利要求 1 所述的衍生物在制备杀虫剂中的应用。

含吡啶的 1, 3, 4- 噁二唑衍生物及其制备方法与应用

技术领域

[0001] 本发明属于农药技术与精细化学领域,具体涉及吡啶的 1, 3, 4- 噁二唑衍生物及其制备方法和其作为杀菌或杀虫剂的应用。

背景技术

[0002] 斜纹夜蛾是我国重要的农业经济害虫,在我国分布较广,对棉花和蔬菜等多种经济农作物造成巨大损失,由于其繁殖能力强,经常在我国引起爆发性灾害。

[0003] 1, 3, 4- 噁二唑衍生物具有多种生物活性:如杀虫、杀菌、抗癌、抗炎等。这类衍生物之所以有如此众多的生物活性,主要取决于分子中具有噁二唑环的基本骨架。2, 5- 二取代 1, 3, 4- 噁二唑类衍生物随着其 2, 5 位取代基的不同而表现出杀虫、除草、杀菌等广泛的生物活性,大量的研究结果显示,某些 2, 5- 二取代 1, 3, 4- 噁二唑衍生物具有昆虫生长抑制活性。国外公司相继开发了含 1, 3, 4- 噁二唑结构的农药如除草剂草酮 (oxadiazon)、杀虫剂虫酮 (metoxadiazone) 等。这类化合物具有独特的生物活性,引起了众的广泛兴趣,并对它们进行了深入研究。

[0004] 含氮杂环化合物已成为当今新农药开发的热点,含吡啶环的新型农药类型繁多,生物活性也多种多样,在除草、杀菌和杀虫等方面均有非常成功的例子,如由拜耳公司研发的杀菌剂氟啶酰菌胺 (fluopicolide)、杜邦公司研发的杀虫剂 chlorantraniliprole (Rynaxypyr, Altacor), 韩国化工研究院研发的除草剂氟啶乙磺隆 (flucetosulfuron) 等优秀的农药新品种。

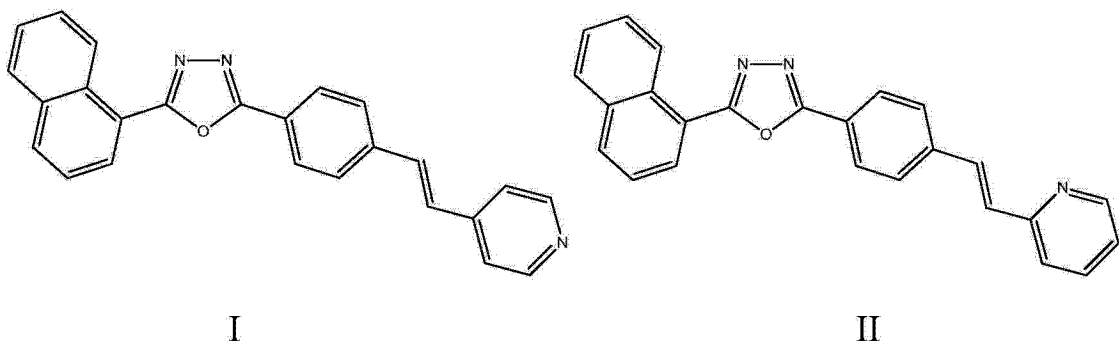
[0005] 宋艳丽等 [赤峰学院学报, 2012] 和李志芬等 [农化新世纪, 2008] 都对含吡啶的 1, 3, 4- 噁二唑衍生物进行了研究,但目前含 1, 3, 4- 噁二唑和吡啶基团的化合物合成过程复杂,产率一般为 40% - 65%,生产过程中要在零下温度进行,反应时间长并且使用大量的碱,合成条件苛刻,对环境造成污染。

[0006] 本发明旨在利用活性基团拼合原理将吡啶基团引入 1, 3, 4- 噁二唑类衍生物中得到目标化合物,并测定了其杀虫活性。

发明内容

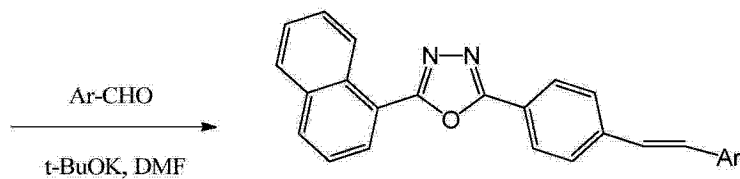
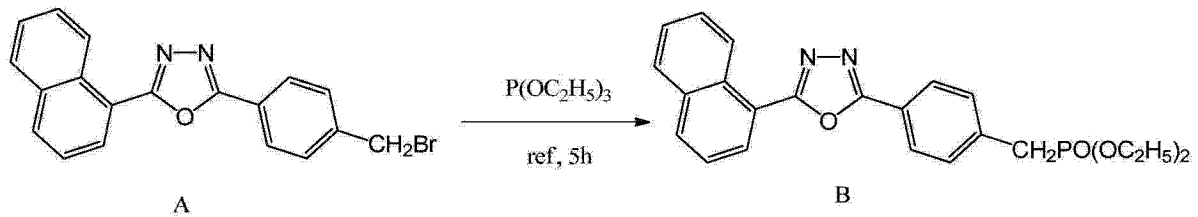
[0007] 本发明的目的在于提供含吡啶的 1, 3, 4- 噁二唑衍生物,具体结构式如下:

[0008]



[0009] 本发明的另一目的在于提供含吡啶的 1, 3, 4- 噁二唑衍生物的制备方法, 其合成路线如下:

[0010]



[0011] 上述衍生物的制备方法, 具体包括以下步骤:

[0012] (1) 酯化反应

[0013] 将摩尔比为 1:(1.1 ~ 1.5) 的 2-萘基-5-(4-(溴甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑和油状液体亚磷酸三乙酯混合溶解后, 在温度为 125 ~ 130°C 条件下搅拌回流 3 ~ 5h, 除去反应体系中过量的亚磷酸三乙酯后, 趁热搅拌加入正己烷析出固体产物, 再用四氢呋喃和正己烷混合液重结晶得产物 B。

[0014] (2) Wittig-Horner 反应

[0015] 分别将等摩尔的产物 B 和 2-吡啶醛或 4-吡啶醛溶于 N,N-二甲基甲酰胺中得溶解液; 向所述溶解液中加入质量百分比为 15 ~ 30% 的叔丁醇钾的无水乙醇溶液, 进行 Wittig-Horner 反应, 反应结束后冷却并过滤所得反应液; 所得滤饼用体积比为 (2 ~ 3):1 的二甲基亚砷和乙醇混合液重结晶, 制得含吡啶的 1, 3, 4-噁二唑衍生物。

[0016] 步骤(2)中 N,N-二甲基甲酰胺与产物 B 的体积质量比为 10 ~ 15ml/g。

[0017] 步骤(2)中 Wittig-Horner 反应的条件为: 60 ~ 70°C 搅拌反应 5h。

[0018] 步骤(1)中所述四氢呋喃和正己烷的体积比为 1:(1 ~ 4)。

[0019] 步骤(1)中除去反应体系中亚磷酸三乙酯时在减压条件下进行。

[0020] 步骤(2)中所述叔丁醇钾的无水乙醇溶液与产物 B 的体积质量比为 3 ~ 4ml/g。

[0021] 本发明的目的是提供了含吡啶的 1, 3, 4-噁二唑衍生物具有良好的光学活性。

[0022] 本发明的目的是提供了化学结构式 I 和 II 所示的 2-萘基-5-(4-(2-(4-吡啶基)乙烯基)苯基)-1,3,4-噁二唑和 2-萘基-5-(4-(2-(2-吡啶基)乙烯基)苯基)-1,3,4-噁二唑在制备杀虫剂中的应用。

[0023] 本发明与现有技术相比具有如下优点:

[0024] (1) 本发明的含吡啶的 1, 3, 4-噁二唑衍生物的制备条件温和、合成操作简便;

[0025] (2) 本发明含吡啶的 1, 3, 4-噁二唑衍生物同时含有吡啶和 1, 3, 4-噁二唑含氮杂环结构, 对斜纹夜蛾具有显著的杀虫活性, 可用于制备新型杀虫剂。

附图说明

[0026] 图 1 为本发明衍生物(I)在不同溶剂中的紫外-可见吸收光谱图。

[0027] 图 2 为本发明衍生物(I)在不同溶剂中的荧光发射光谱图。

具体实施方式

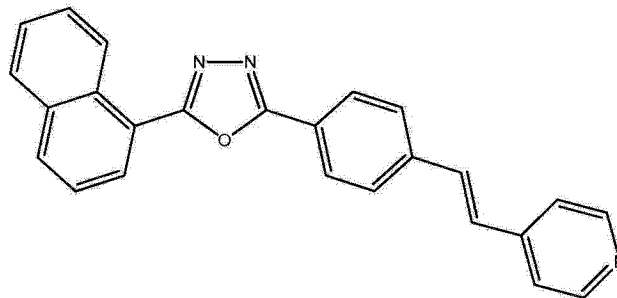
[0028] 以下结合实施例对本发明作进一步说明,但本发明要求保护的范围并不局限于此。

[0029] 实施例所制得的最终产物的熔点和核磁共振数据分别由 RY-1 熔点仪(天津分析仪器厂)和 Bruker AVANCE-400NMR 核磁共振仪(瑞士布鲁克公司)测得。本发明所用原料 2-萘基-5-(4-(溴甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑已由 Parul Rungta 等人发表在 Soft Matter 杂志上,按照 Li Xinwei 等人发表在 Dys and Pigments 杂志上的合成方法制备。

[0030] 实施例 1

[0031] 2-萘基-5-(4-(2-(4-吡啶基)乙烯基)苯基)-1,3,4-噁二唑(I)的合成

[0032]



I

[0033] (1)将 0.0088mol 2-萘基-5-(4-(溴甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑溶于 0.0132mol 亚磷酸三乙酯中,加热至 130℃,搅拌回流反应 5h,蒸去反应体系中过量的亚磷酸三乙酯后,趁热搅拌加入 5ml 正己烷析出固体产物,再用 1:1 的四氢呋喃和正己烷混合液重结晶得 3.32g 4-(5-萘基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基膦酸酯,产率:89.4%。熔点:139-140℃。核磁共振氢谱结构表征数据:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.30(d, J=8.6Hz, 1H, naphthalene-H), 8.29(d, J=7.2Hz, 1H, naphthalene-H), 8.18(d, J=7.9Hz, 2H, C₆H₄, 2, 6-H), 8.07(d, J=8.2Hz, 1H, naphthalene-H), 7.97(d, J=8.1Hz, 1H, naphthalene-H), 7.73(t, J=7.7Hz, 1H, naphthalene-H), 7.63(t, J=7.6Hz, 2H, naphthalene-H), 7.53(d, J=7.9Hz, 2H, C₆H₄, 3, 5-H), 4.08(q, J=7.2Hz, 4H, CH₂), 3.27(d, J=22.1Hz, 2H, CH₂), 1.30(t, J=7.0Hz, 6H, CH₃)。

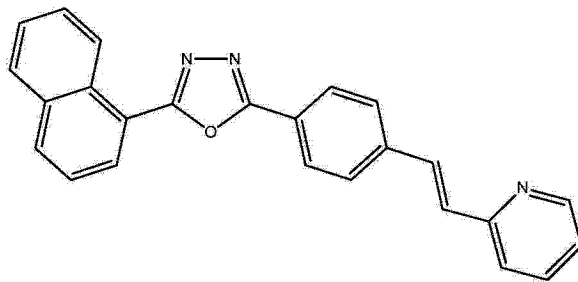
[0034] (2)将 0.002mol 4-(5-萘基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基膦酸酯和 0.002mol 4-吡啶醛溶于 15ml N,N-二甲基甲酰胺中,然后向溶液中滴加质量比为 25% 的叔丁醇钾的无水乙醇溶液 3ml,在 70℃ 下搅拌反应 5h 得反应液,冷却并过滤,所得固体用体积比为 3:1 的二甲基亚砷和乙醇混合液重结晶得 0.70g,产率:93.3%。熔点:204-206℃。核磁共振氢谱结构表征数据:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.30(d, J=8.5Hz, 1H, naphthalene-H), 8.64-8.59(m, 2H, C₅H₄N, 3, 5-H), 8.29(dd, J=7.3, 0.9Hz, 1H, naphthalene-H), 8.22(d, J=8.4Hz, 2H, C₆H₄, 2, 6-H), 8.07(d, J=8.2Hz, 1H, naphthalene-H), 7.96(d, J=8.1Hz, 1H, naphthalene-H), 7.75-7.69(m, 3H, naphthalene-H, C₆H₄, 3, 5-H), 7.62(t, J=7.8Hz, 2H, naphthalene-H), 7.41(d, J=6.0Hz, 2H, C₆H₄, 2, 6-H), 7.35(d, J=16.4Hz, 1H, CH=CH), 7.15(d, J=16.4Hz, 1H, CH=

CH)。

[0035] 实施例 2

[0036] 2-萘基-5-(4-(2-(2-吡啶基)乙烯基)苯基)-1,3,4-噁二唑(II)的合成

[0037]



II

[0038] (1)将 0.0088mol 2-萘基-5-(4-(溴甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑溶于 0.0097mol 亚磷酸三乙酯中,加热至 125°C,搅拌回流反应 3h,减压蒸去反应体系中过量的亚磷酸三乙酯后,趁热搅拌加入 5ml 正己烷析出固体产物,再用 1:4 的四氢呋喃和正己烷混合液重结晶得 2.98g 4-(5-萘基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基膦酸酯,产率:80.2%。

[0039] (2)将 0.0020mol 4-(5-萘基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基膦酸酯和 0.0020mol 2-吡啶醛溶于 10ml N,N-二甲基甲酰胺中,然后向溶液中滴加质量比为 15% 的叔丁醇钾的无水乙醇溶液 4ml,在 60°C 下搅拌反应 5h 得反应液,冷却并过滤,所得固体用体积比为 2:1 的二甲基亚砷和乙醇混合液重结晶得 0.60g,产率:79.9%。熔点:187-188°C。核磁共振氢谱结构表征数据:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.30(d, J=8.6Hz, 1H, naphthalen-H), 8.64(d, J=4.2Hz, 1H, C₅H₄N, 3-H), 8.29(d, J=7.2Hz, 1H, naphthalen-H), 8.20(d, J=8.2Hz, 2H, C₆H₄, 2,6-H), 8.06(d, J=8.2Hz, 1H, naphthalene-H), 7.95(d, J=8.1Hz, 1H, naphthalene-H), 7.73(dd, J=19.1, 7.3Hz, 5H, CH=CH, naphthalene-H, C₆H₄, 3,5-H, C₅H₄N, 6-H), 7.62(dd, J=10.7, 4.8Hz, 2H, naphthalene-H), 7.44(d, J=7.8Hz, 1H, C₅H₄N, 5-H), 7.30(d, J=16.1Hz, 1H, CH=CH), 7.23-7.17(m, 1H, C₅H₄N, 4-H)。

[0040] 实施例 3

[0041] 2-萘基-5-(4-(2-(4-吡啶基)乙烯基)苯基)-1,3,4-噁二唑(I)光学活性的测定

[0042] (1)将化合物(I)用不同极性的溶液(DMSO、THF、CHCl₃)配成相同浓度 1×10⁻⁵mol/L 的溶液,在紫外-可见分光光度计上取波长区间为 200-500nm 测定紫外吸收,得到其紫外-可见吸收光谱(图 1)。

[0043] (2)将化合物(I)用不同极性的溶液(DMSO、THF、CHCl₃)配成相同浓度 1×10⁻⁵mol/L 的溶液,用荧光分析仪测定其荧光,得荧光发射光谱(图 2)。

[0044] (3)从图 1 和图 2 可以看出化合物(I)具有良好的光学活性。

[0045] 实施例 4

[0046] 2-萘基-5-(4-(2-(4-吡啶基)乙烯基)苯基)-1,3,4-噁二唑(I)和 2-萘基-5-(4-(2-(2-吡啶基)乙烯基)苯基)-1,3,4-噁二唑(II)的杀虫活性测定。

[0047] 1. 试验目的

[0048] 在室内测试新化合物在供试浓度下对斜纹夜蛾昆虫的毒力,评价其杀虫活性。

[0049] 2. 试验条件

[0050] 2.1 供试靶标

[0051] 斜纹夜蛾 2 龄幼虫。

[0052] 2.2 培养条件

[0053] 于 $25 \pm 1^\circ\text{C}$, RH75%, L:D = 14:10 条件下的培养箱育养。

[0054] 2.3 药剂配制

[0055] 用分析天平称取(I)和(II)所需量;溶剂:DMF, 0.2%;乳化剂:Tween80, 0.1%;加入清水稀释到所需浓度;与现有杀虫剂啶硫磷为对照。

[0056] 3. 试验方法

[0057] 浸叶法:参照 IRAC (1990)7 号方法,将(I)、(II)和啶硫磷配成 5 个系列浓度,以清水和溶剂作为对照,把新鲜的叶片依次按清水,溶剂、低浓度至高浓度的顺序在配好的药剂中浸渍 5s,取出后晾干,再放入培养板中,然后接入 2 龄斜纹夜蛾幼虫,每板 1 头,每个浓度重复 3 次,置于 $25 \pm 1^\circ\text{C}$, RH75%, L:D = 14:10 条件下的培养箱育养,处理后 48h 观察记载死亡数。数据处理用 SPSS 软件。

[0058] 4. 测试结果

[0059] 表一 2 龄斜纹夜蛾幼虫对目标产物的相对敏感毒力基线

[0060]

化合物	LC ₅₀ mg/L(95%F.L.)		斜率
RTI*			
(I)	2.49(2.23~2.72)	2.668	2.1
(II)	3.48(3.01~3.98)	2.436	1.5
啶硫磷	5.23(4.56~6.02)	2.455	1.0

[0061] *RTI 相对毒力系数以啶硫磷为 1 计算。

[0062] 从表一可以看出,2-萘基-5-(4-(2-(4-吡啶基)乙烯基)苯基)-1,3,4-噁二唑(I)和 2-萘基-5-(4-(2-(2-吡啶基)乙烯基)苯基)-1,3,4-噁二唑(II)对斜纹夜蛾具有良好的杀虫活性,优于杀虫剂啶硫磷,而且 2-萘基-5-(4-(2-(4-吡啶基)乙烯基)苯基)-1,3,4-噁二唑(I)的杀虫活性比 2-萘基-5-(4-(2-(2-吡啶基)乙烯基)苯基)-1,3,4-噁二唑(II)强,因此合成的化合物可作为制备杀虫剂的应用。

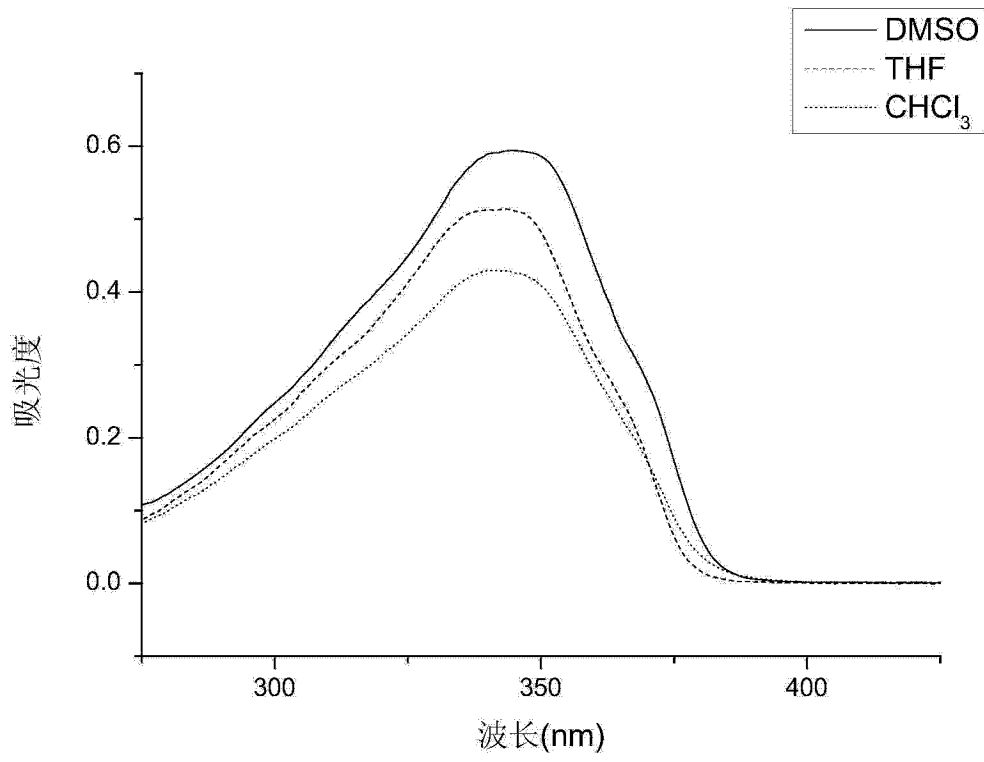


图 1

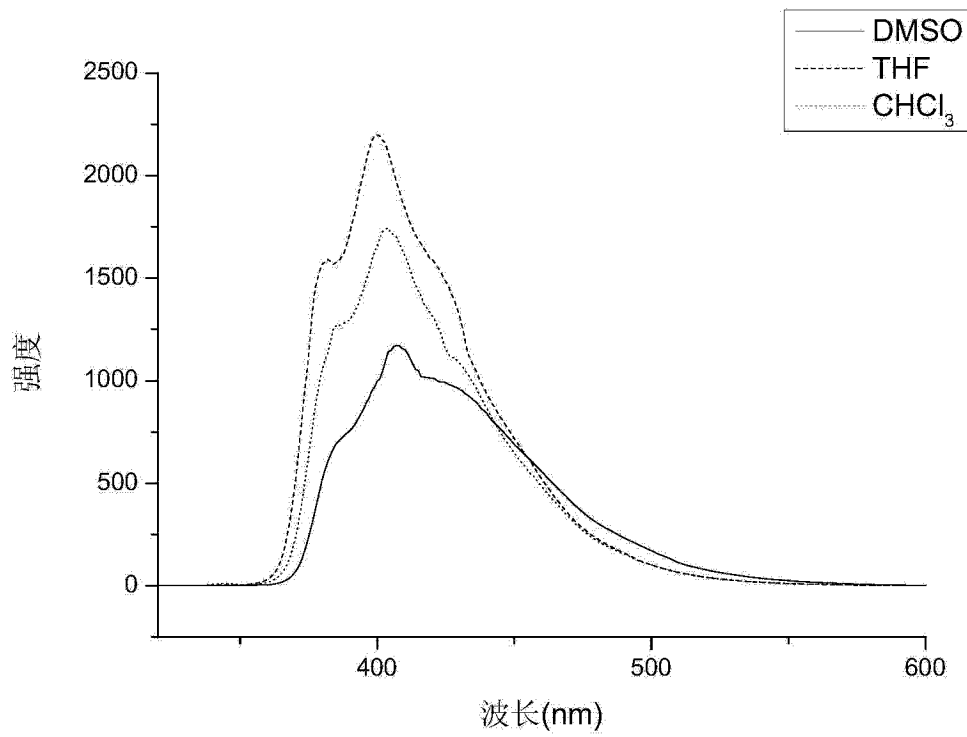


图 2