



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105859688 B

(45)授权公告日 2018.07.27

(21)申请号 201610263880.0

A01P 7/04(2006.01)

(22)申请日 2016.04.21

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号

US 4880933 ,1989.11.14,全文.

申请公布号 CN 105859688 A

CN 103172613 A,2013.06.26,全文.

US 4742060 ,1988.05.03,全文.

(43)申请公布日 2016.08.17

刘鹏飞等.基于Ugi 反应的新型鱼尼丁受体杀虫剂的设计、合成及生物活性.《高等学校化学学报》.2012,738-743.

(73)专利权人 南开大学

地址 300071 天津市南开区卫津路94号

龚珍奇等.(反)-β-法尼烯类似物的电子结构及构效关系.《农药》.2009,102-104,15.

(72)发明人 赵毓 周莎 熊丽霞 李永强

童军 王红学

审查员 秦雪

(51)Int.Cl.

C07D 401/14(2006.01)

A01N 51/00(2006.01)

A01N 47/40(2006.01)

A01P 1/00(2006.01)

A01P 3/00(2006.01)

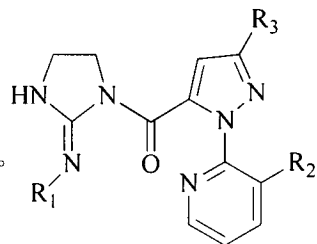
权利要求书1页 说明书7页

(54)发明名称

含咪唑烷环的吡啶基吡唑衍生物的合成及其应用

(57)摘要

本发明涉及如通式(I)所示的含咪唑烷环的吡啶基吡唑衍生物的制备与应用,该类化合物代表一种广谱高效的杀虫杀菌剂结构类型。含咪唑烷环的吡啶基吡唑衍生物用作新型杀虫杀菌剂能很好地防治东方粘虫、小菜蛾、甜菜夜蛾;也很好用于防治黄瓜褐斑病、黄瓜细菌性角斑病、黄瓜枯萎病、黄瓜霜霉病、黄瓜白粉病、番茄细菌性斑点病、水稻纹枯病。式中R₁、R₂、R₃的意义

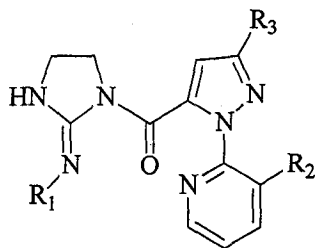


(I)

见说明书。

CN 105859688 B

1. 一种含咪唑烷环的吡啶基吡唑衍生物,其特征在于它具有如下通式(I)所示结构:



(I)

式中,R₁为硝基或氰基;R₂为氢、氯;R₃为氯、溴、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、烯丙氧基、炔丙氧基、三氟乙氧基。

2. 根据权利要求1所述的含咪唑烷环的吡啶基吡唑衍生物的应用,其特征在于它作为杀虫剂,能用于防治鳞翅目类、鞘翅目类、同翅目类、双翅目类及直翅目类害虫。

3. 根据权利要求1所述的含咪唑烷环的吡啶基吡唑衍生物的应用,其特征在于它作为杀菌剂,能用于防治黄瓜褐斑病、黄瓜细菌性角斑病、黄瓜枯萎病、黄瓜霜霉病、黄瓜白粉病、番茄细菌性斑点病、水稻纹枯病。

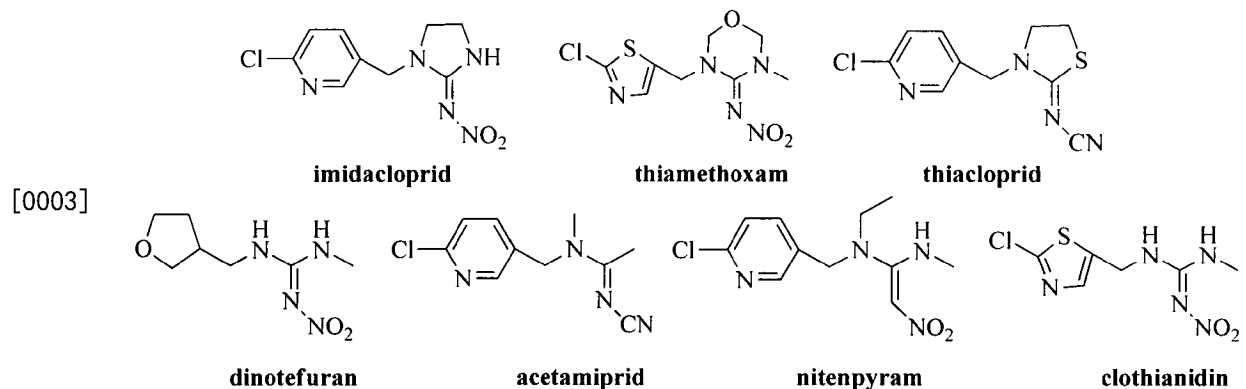
含咪唑烷环的吡啶基吡唑衍生物的合成及其应用

一、技术领域

[0001] 本发明涉及含咪唑烷环的吡啶基吡唑衍生物及其作为杀虫剂和杀菌剂方面的应用,属农药技术领域。

二、背景技术

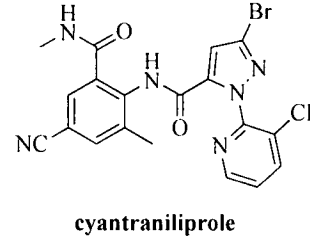
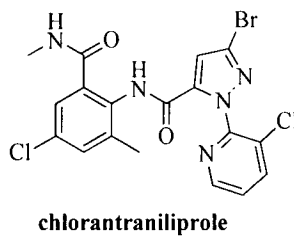
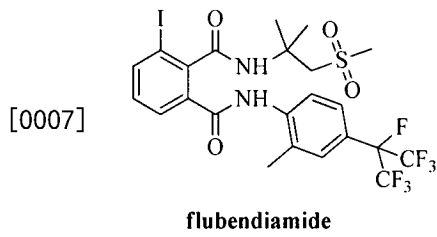
[0002] 新烟碱类杀虫剂是继有机磷、氨基甲酸酯和拟除虫菊酯之后又一大类重要的杀虫剂。其作用于昆虫中枢神经系统,高效、有选择性对哺乳动物安全,且与传统的农药之间不存在交互抗性。20世纪80年代中期,日本农药与拜耳公司开发出了第一个新烟碱类杀虫剂吡虫啉,并于1991年商品化。由于吡虫啉具有新颖的作用方式、高效广谱、选择性好、对环境友好等特点,世界上一些大的农药公司相继将注意力集中到烟碱类似物的研究,成为杀虫剂开发的一大热点。通过对该类化合物官能团变换和构效关系研究,相继开发了一系列具有新型杂环结构的超高效新烟碱类杀虫剂。目前已经商品化的新烟碱类杀虫剂有7个:吡虫啉(imidacloprid)、噻虫嗪(thiamethoxam)、噻虫啉(thiacloprid)、呋虫胺(dinotefuran)、啶虫脒(acetamiprid)、烯啶虫胺(nitenpyram)、噻虫胺(clothianidin)。



[0004] 近年来,农用化学品领域以鱼尼丁受体为靶标杀虫剂的研发取得了突破性进展。日本农药公司、拜耳公司和杜邦公司分别发现了两类高活性杀虫剂-邻苯二甲酰胺类和邻甲酰氨基苯甲酰胺类,这是首次发现作用于靶标鱼尼丁受体的合成杀虫剂,它通过诱导昆虫鱼尼丁受体的活化使内源钙离子库释放,进而导致昆虫死亡。此类杀虫剂表现出高效、广谱、对非靶标生物安全以及与传统杀虫剂无交互抗性等特点。

[0005] 氯虫酰胺(chlorantraniliprole),化学名称3-溴-N-[4-氯-2-甲基-6-[(甲氨基甲酰基)苯]-1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,商品名康宽(Ryanxypyr)。它是美国杜邦公司开发出来的一种新型邻甲酰胺基苯甲酰胺类杀虫剂,属昆虫鱼尼丁受体抑制剂,具有触杀和胃毒作用,表现出高效、广谱、持效和作用机理新颖等特点,可用于防治各种鳞翅目害虫,其防治效果明显优于当前生产中使用的其它商品化杀虫剂品种,对其它杀虫剂不存在交互抗性,且对天敌昆虫安全,可用于蔬菜、甜菜、棉花等作物防治甜菜夜蛾、甘蓝夜蛾、小菜蛾、菜粉蝶、棉铃虫等各种害虫,对各龄期幼虫都有很好的防治效果。目前是鱼尼丁受体类杀虫剂研究的热点。

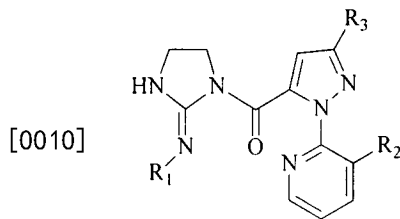
[0006] 目前已经商品化的鱼尼丁受体类杀虫剂有以三个:



三、发明内容

[0008] 本发明的目的是提供一类含咪唑烷环的吡啶基吡唑衍生物及其应用,该类化合物具有优异的杀虫、杀菌活性。

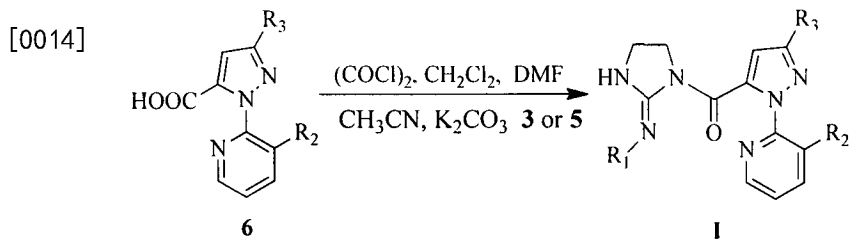
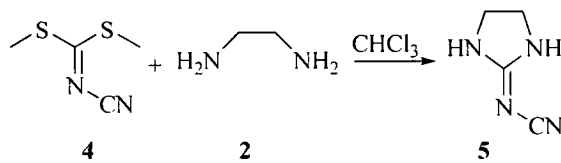
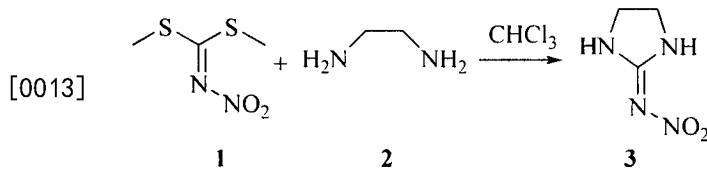
[0009] 本发明是通式(I)所示的含咪唑烷环的吡啶基吡唑衍生物的制备与应用:



(I)

[0011] 式中, R_1 代表硝基或氰基; R_2 代表氢、卤素、1-6碳烷基、一个或一个以上相同或不同的卤素原子取代的烷基; R_3 代表卤素、取代或未取代的烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷氧基。

[0012] 本发明所述的含咪唑烷环的吡啶基吡唑衍生物可以按如下方法制备:中间体3和5由乙二胺和相应的原料1或4反应制备得到。相应取代的中间体6与中间体3或5反应制得目标通式(I)的含咪唑烷环的吡啶基吡唑衍生物。



[0015] 化合物1、4和6是市售的或按已知方法制备的。

[0016] 本发明还可用表1列出的化合物来说明,但并不限定本发明。

[0017] 本发明通式(I)的化合物具有优异的杀虫杀菌活性,作为杀虫剂,能用于防治鳞翅目类、鞘翅目类、同翅目类、双翅目类及直翅目类害虫;作为杀菌剂,能用于防治黄瓜褐斑病、黄瓜细菌性角斑病、黄瓜枯萎病、黄瓜霜霉病、黄瓜白粉病、番茄细菌性斑点病、水稻纹

枯病。

[0018] 本发明通式(I)的化合物可以直接使用,也可以加上农业上接受的载体使用,也可以和其他类型杀虫剂杀菌剂复配使用。

四、具体实施方式

[0019] 以下结合实施例来进一步说明本发明:

[0020] 实施例一:中间体N-硝基亚氨基咪唑烷的合成

[0021] 中间体3的合成:将乙二胺(1.44g,0.024mol)溶于2mL氯仿,滴入化合物1(3.32g,0.02mol)的氯仿溶液中,保持温度在25-27℃,3h后,脱除大部分溶剂,得白色固体,过滤,用乙醚洗涤(2×5mL),干燥得N-硝基亚氨基咪唑烷2.42g,收率93.2%,m.p.215-217℃,¹H NMR(DMSO-d₆,,400MHz) δ:7.66(s,br,2H,NH),3.42~3.49(m,4H,CH₂CH₂) .

[0022] 实施例二:中间体N-氰基亚氨基咪唑烷的合成

[0023] 中间体5的合成:将乙二胺(1.44g,0.024mol)溶于2mL氯仿,滴入化合物4(2.92g,0.02mol)的氯仿溶液中,保持温度在25-27℃,3h后,脱除大部分溶剂,得白色固体,过滤,用乙醚洗涤(2×5mL),干燥得N-氰基亚氨基咪唑烷2.17g,收率98.9%,m.p.205-206℃,¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ:7.68(s,br,2H,NH),3.46(m,4H,CH₂CH₂) .

[0024] 实施例三:通式(I)化合物合成

[0025] 将酸6(1.0mmol)溶于20mL二氯甲烷,加入草酰氯(0.38g,3mmol)和两滴DMF。反应混合物在室温反应3h,减压蒸除溶剂得酰氯粗品。将中间体3或5(1.0mmol)溶于20mL乙腈,加入无水碳酸钾1.5mmol,室温下搅拌10min。将酰氯粗品溶于10mL乙腈,缓慢滴入上液,滴毕,升温至回流,5h后反应结束,冷却,脱除乙腈,加入二氯甲烷(80mL),然后分别用饱和氯化钠水溶液(20mL)和水(50mL)洗涤有机层,无水Na₂SO₄干燥,过滤,滤液浓缩,剩余物经硅胶色谱柱减压柱层析,洗脱液为乙酸乙酯和石油醚混合溶剂,得通式(I)的化合物,具体化合物见表1。

[0026] 表1含咪唑烷环的吡啶基吡唑衍生物(I)列表

| Compd. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | mp (°C) | Yield (%) | Elemental Analysis (%) calcd. | | |
|------------|-----------------|----------------|--------------------------------------|------------|--------------|----------------------------------|----------------|------------------|
| | | | | | | (found) | | |
| | | | | | | C | H | N |
| I-1 | NO ₂ | Cl | Cl | 142-143 | 47.1 | 38.94 (38.69) | 2.45 (2.21) | 26.49 (26.70) |
| I-2 | NO ₂ | Cl | Br | 203-205 | 39.5 | 34.76 (34.45) | 2.19 (1.98) | 23.65 (23.51) |
| I-3 | NO ₂ | Cl | CH ₃ O | oil | 45.7 | 42.69 (42.57) | 3.31 (3.22) | 26.81 (26.67) |
| I-4 | NO ₂ | Cl | (CH ₃) ₂ CHO | 192-193 | 36.9 | 416.0844 (416.0845) ^a | | |
| I-5 | NO ₂ | Cl | CH ₂ =CHCH ₂ O | 124-125 | 48.6 | 414.0688 (414.0694) ^a | | |
| I-6 | NO ₂ | Cl | CH≡CCH ₂ O | oil | 44.1 | 46.22 (46.03) | 3.10 (3.25) | 25.16 (25.29) |
| I-7 | NO ₂ | Cl | CF ₃ CH ₂ O | 129-131 | 45.3 | 48.06 (48.01) | 3.07 (2.85) | 10.68 (10.91) |
| [0027] I-8 | NO ₂ | H | Cl | 171-173 | 51.8 | 42.93 (42.81) | 3.00 (3.24) | 29.21 (29.35) |
| I-9 | NO ₂ | H | Br | 169-171 | 54.7 | 37.91 (37.71) | 2.65 (2.78) | 25.79 (25.99) |
| I-10 | NO ₂ | H | CH ₃ O | 145-147 | 42.0 | 47.13 (47.11) | 3.96 (3.89) | 29.60 (29.61) |
| I-11 | NO ₂ | H | (CH ₃) ₂ CHO | 131-133 | 51.7 | 50.14 (50.23) | 4.77 (4.85) | 27.29 (27.57) |
| I-12 | NO ₂ | H | CH ₂ =CHCH ₂ O | oil | 50.8 | 50.42 (50.38) | 4.23 (4.14) | 27.44 (27.19) |
| I-13 | NO ₂ | H | CH≡CCH ₂ O | 180-181 | 46.7 | 50.71 (50.82) | 3.69 (3.61) | 27.59 (27.81) |
| I-14 | NO ₂ | H | CF ₃ CH ₂ O | 144-146 | 49.4 | 42.11 (42.32) | 3.03 (3.11) | 24.56 (24.75) |
| I-15 | CN | Cl | Cl | 149-153 | 57.2 | 44.59 (44.69) | 2.59 (2.37) | 28.00 (27.89) |
| I-16 | CN | Cl | Br | 178-180 | 49.5 | 39.57 (39.42) | 2.30 (2.47) | 24.85 (24.55) |

| | | | | | | | | | |
|--------|------|----|----|--------------------------------------|---------|------|----------------------------------|----------------|------------------|
| | I-17 | CN | Cl | CH ₃ O | 160-162 | 46.8 | 48.63 (48.55) | 3.50 (3.29) | 28.36 (28.12) |
| | I-18 | CN | Cl | (CH ₃) ₂ CHO | 192-193 | 36.9 | 396.0946 (396.0953) ^a | | |
| | I-19 | CN | Cl | CH ₂ =CHCH ₂ O | 156-158 | 51.8 | 51.69 (51.48) | 3.80 (4.05) | 26.37 (26.22) |
| | I-20 | CN | Cl | CH≡CCH ₂ O | oil | 48.8 | 51.97 (51.88) | 3.27 (3.05) | 26.52 (26.22) |
| | I-21 | CN | Cl | CF ₃ CH ₂ O | oil | 54.4 | 43.54 (43.69) | 2.68 (2.43) | 23.70 (23.51) |
| | I-22 | CN | H | Cl | 145-147 | 50.1 | 49.46 (49.69) | 3.19 (3.37) | 31.06 (30.89) |
| [0028] | I-23 | CN | H | Br | 159-161 | 44.7 | 43.35 (43.42) | 2.80 (2.67) | 27.22 (27.45) |
| | I-24 | CN | H | CH ₃ O | 132-135 | 46.5 | 54.02 (53.95) | 4.21 (4.23) | 31.50 (31.68) |
| | I-25 | CN | H | (CH ₃) ₂ CHO | 139-141 | 41.9 | 56.63 (56.49) | 5.05 (5.14) | 28.89 (28.94) |
| | I-26 | CN | H | CH ₂ =CHCH ₂ O | oil | 60.1 | 56.97 (56.77) | 4.48 (4.35) | 29.07 (29.26) |
| | I-27 | CN | H | CH≡CCH ₂ O | 160-161 | 56.2 | 57.31 (57.48) | 3.91 (4.05) | 29.24 (29.22) |
| | I-28 | CN | H | CF ₃ CH ₂ O | 148-150 | 49.8 | 47.50 (47.64) | 3.19 (3.44) | 25.85 (25.68) |

[0029] ^aThe value of HRMS[M+Na]⁺.

[0030] 实施例四:生物活性测试

[0031] 利用本发明提供的衍生物(I-1~I-28)进行测试,验证对害虫生物活性评价:

[0032] 将本发明提供的任一种衍生物(I-1~I-28)溶于溶剂、水和表面活性剂,混合成为均一水相,使用时可用水稀释至任何所需的浓度,测试对象和测试方法如下:

[0033] 1) 对东方粘虫的生物活性评价:供试昆虫是东方粘虫(*Mythimna separata* Walker),室内用玉米叶饲养的正常群体。采用浸叶法,浸渍苗期玉米叶于已配置好的溶液中,晾干后放入直径7cm培养皿中,接入4龄幼虫,每个浓度重复3次;对照用丙酮溶液浸渍玉米叶饲养幼虫;24小时、48小时、72小时后观察试验结果;

[0034] 2) 对小菜蛾的生物活性评价:供试昆虫是小菜蛾2龄幼虫(*Plutella xylostella* (L.)),为室内正常饲养的正常群体;采用浸叶法,用镊子浸渍甘蓝叶片于已配置好的溶液中,时间2--3秒,甩掉余液;每次1片,每个样品共3片;待药液干后,放入10cm长的直型试管内,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,24小时、48小时、72小时后观察试验结果;

[0035] 3) 对甜菜夜蛾的生物活性评价:供试昆虫是甜菜夜蛾3龄幼虫(*Laphygma exigua* Hubner),为室内正常饲养的正常群体;采用浸叶法,用镊子浸渍甘蓝叶片于已配置好的溶液中,时间2--3秒,甩掉余液;每次1片,每个样品共3片;待药液干后,放入直径7cm培养皿中,接入甜菜夜蛾3龄幼虫,将试验处理置于标准处理室内,24小时、48小时、72小时后观察试验结果;

[0036] 上述试验的部分测试结果如表2所示。

[0037] 表2

| No. | 东方粘虫 (500 ppm) | 小菜蛾 (500 ppm) | 甜菜夜蛾 (500 ppm) |
|------|-------------------|------------------|-------------------|
| I-1 | A | A | B |
| I-2 | B | A | A |
| I-3 | A | A | A |
| I-4 | B | B | A |
| I-5 | A | A | A |
| I-6 | A | A | B |
| I-7 | A | A | A |
| I-8 | B | A | C |
| I-9 | A | A | A |
| I-10 | C | C | C |
| I-11 | B | A | C |
| I-12 | B | B | C |
| I-13 | B | A | B |
| I-14 | B | B | C |
| I-15 | A | B | B |
| I-16 | A | A | A |
| I-17 | B | B | B |
| I-18 | B | A | C |
| I-19 | B | A | C |
| I-20 | A | A | C |
| I-21 | B | B | C |
| I-22 | A | A | B |
| I-23 | B | B | B |
| I-24 | C | B | C |
| I-25 | D | C | D |
| I-26 | C | B | C |
| I-27 | C | C | D |
| I-28 | D | B | B |

[0038] [0039] 表中死亡率等级:A级为100%-90%;B级为90%-70%;C级为70%-50%;D级为50%-0%。

[0040] 实施例七:防治蔬菜病害活体微量筛选试验

[0041] 选用2片子叶期黄瓜苗,黄瓜褐斑病、白粉病、霜霉病采用孢子悬浮液喷雾接种,黄瓜细菌性角斑病、番茄细菌性斑点病采用菌悬液喷雾接种,黄瓜枯萎病病采用胚根浸种接种方法,水稻纹枯病采用菌丝喷雾接种法。于晴天上午将供试药剂及对照药剂均匀喷施于黄瓜子叶上,2小时后接种病原菌,保湿培养。待对照充分发病后按照分级标准,调查病情,计算病情指数和防效。表3为部分化合物的测试结果。

[0042] 表3部分化合物防治蔬菜病害活体微量筛选试验结果(500mg kg⁻¹)

| Compd. | 黄 瓜 霜 | 黄 瓜 细 菌 | 黄 瓜 褐 斑 | 黄 瓜 枯 萎 | 黄 瓜 白 粉 | 番 茄 细 菌 | 水 稻 纹 枯 |
|-------------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 霉病 | 性角斑病 | 病 | 病 | 病 | 性斑点病 | 病 |
| I-1 | 47.75 | 48.67 | 51.24 | 49.38 | 42.88 | 38.37 | 25.37 |
| I-3 | 51.98 | 52.77 | 57.74 | 60.21 | 27.59 | 44.60 | 28.37 |
| I-4 | 67.16 | 36.11 | 40.62 | 64.03 | 60.50 | 38.93 | 14.55 |
| I-6 | 54.60 | 47.97 | 51.35 | 60.80 | 42.57 | 17.47 | 18.40 |
| I-7 | 33.44 | 48.54 | 46.20 | 61.70 | 18.30 | 50.25 | 19.90 |
| I-8 | 71.14 | 63.76 | 28.82 | 48.13 | 46.92 | 47.29 | 16.12 |
| [0043] I-12 | 43.98 | 54.74 | 51.36 | 68.65 | 57.79 | 34.60 | 29.37 |
| I-14 | 54.18 | 28.11 | 46.62 | 62.21 | 57.58 | 33.97 | 14.97 |
| I-15 | 38.60 | 38.97 | 47.16 | 50.17 | 22.47 | 29.41 | 16.42 |
| I-16 | 37.68 | 45.14 | 53.28 | 57.10 | 42.32 | 35.25 | 13.92 |
| I-21 | 39.85 | 47.05 | 51.02 | 42.41 | 38.40 | 35.75 | 14.84 |
| I-22 | 43.03 | 54.98 | 25.63 | 55.87 | 42.26 | 36.70 | 24.15 |
| 百菌清 | | | 63.96 | 63.64 | 95.78 | | |
| 井冈霉素 | | | | | | | 93.84 |
| 中生菌素 | | 75.19 | | | 65.08 | 87.86 | |