

N-甲基取代苯基氨基甲酸酯的系列合成 及其对家蝇的生物活性

严炳丽¹, 曾益良^{1*}, 任连奎¹, 王同顺², 解立华³

(1. 中国科学院动物研究所, 农业虫害鼠害综合治理研究国家重点实验室, 北京 100080;

2. 山东省植物保护总站, 济南 250100; 3. 山东德州农药厂, 德州 253023)

摘要: 利用酰氯水相简易工艺合成了 52 个 N-甲基取代苯基氨基甲酸酯类化合物, 并测定了它们对家蝇 *Musca domestica* 的室内毒力。结果表明: 烷基单取代化合物中, 间位取代物的活性大于邻、对位; 单卤素取代物中, 邻位取代活性大于间位和对位, 邻溴代物大于邻氯代物; 对位硫甲基和邻位硫乙基取代物的活性均较高。对于烷基间位苯环取代化合物, 在一定限度内随烷基分子量增大, 化合物对家蝇的毒力增高, 其次序为异丙基 > 乙基 > 甲基 > 未取代基。

关键词: 合成; 氨基甲酸酯; 化学结构; 生物活性

中图分类号: Q965 **文献标识码:** A **文章编号:** 0454-6296 (2001) 04-0439-08

氨基甲酸酯类杀虫剂是一类重要的杀虫剂, 自 20 世纪 50 年代末第一个氨基甲酸酯类杀虫剂——甲萘威 (西维因) 问世以来, 氨基甲酸酯类杀虫剂的发展已有 40 多年的历史, 出现了近百个商品化品种^[1,2]。此类杀虫剂为乙酰胆碱酯酶的抑制剂, 作用迅速, 选择性高, 多数具有内吸性、低残毒等优点, 是今后发展杀虫剂的重要方向之一。我们通过合成一系列 N-甲基取代苯基氨基甲酸酯, 并测定它们对家蝇的生物活性, 旨在寻找化学结构与生物活性的关系, 为筛选新的高效低毒氨基甲酸酯杀虫剂提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 化学原料

所用苯酚和有关一元、二元和三元取代酚均为化学纯, 含量 $\geq 95\%$; 甲氧甲酰氯为无锡惠山农药厂生产的工业品, 含量 $\geq 90\%$ 。

1.2 化学反应

将相应的酚和稀碱水溶液在反应瓶中混合均匀制成酚钠水溶液, 然后在 $-5 \sim 20^\circ\text{C}$ 下慢慢加入酰氯。酰氯与酚钠顺利缩合生成相应的 N-甲基取代苯基氨基甲酸酯。反应过程如下:

基金项目: 国家应急项目 (96-005-01-12) 和中国科学院重点项目 (NK96-05-31)

* 通讯联系人

收稿日期: 2000-02-02; 接受日期: 2000-10-10

表 1（续）

药剂编号	化合物结构	24 h 死亡数 *	24 h 死亡率 (%)	48 h 死亡数 * *	48 h 死亡率 (%)
Number	Molecular structure	(只)	24 h mortality	(只)	48 h mortality
A-1-5		54	54	85	85
A-1-6		16	16	56	56
A-1-7		60	60	90	90
A-1-8		90	90	92	92
A-1-9		80	80	82	82
A-1-10		63	63	84	84
A-1-11		37	37	52	52
A-1-12		40	40	80	80
A-1-13		46	46	78	78
A-1-14		44	44	62	62
A-1-15		50	50	90	90
A-1-16		6	6	11	11
A-1-17		4	4	9	9
A-1-18		12	12	25	25

表 1 (续)

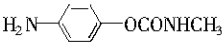
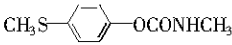
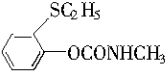
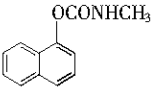
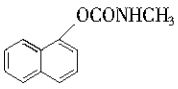
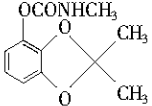
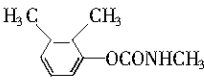
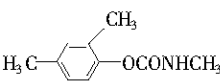
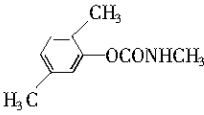
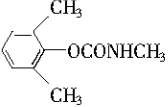
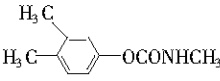
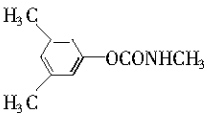
药剂编号 Number	化合物结构 Molecular structure	24 h 死亡数* (只)	24 h 死亡率(%) 24 h mortality	48 h 死亡数** (只)	48 h 死亡率(%) 48 h mortality
A-1-19		6	6	21	21
A-1-20		40	40	78	78
A-1-21		72	72	88	88
A-1-22		50	50	88	88
A-1-23		14	14	76	76
A-1-24		4	4	34	34
A-1-25		6	6	27	27
A-2-1		52	52	80	80
A-2-2		30	30	84	84
A-2-3		22	22	60	60
A-2-4		46	46	70	70
A-2-5		26	26	80	80
A-2-6		36	36	54	54

表 1（续）

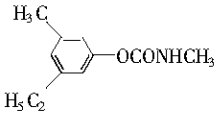
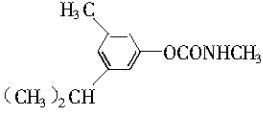
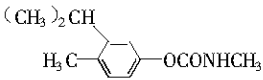
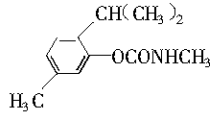
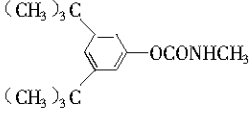
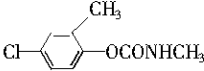
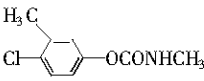
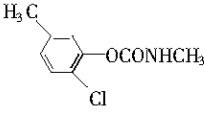
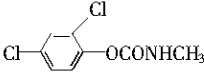
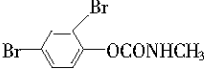
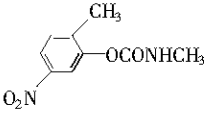
药剂编号	化合物结构	24 h 死亡数 *	24 h 死亡率 (%)	48 h 死亡数 **	48 h 死亡率 (%)
Number	Molecular structure	(只)	24 h mortality	(只)	48 h mortality
A-2-7		42	42	80	80
A-2-8		54	54	75	75
A-2-9		11	11	28	28
A-2-10		44	44	76	76
A-2-11		14	14	74	74
A-2-12		14	14	58	58
A-2-13		16	16	42	42
A-2-14		36	36	52	52
A-2-15		14	14	48	48
A-2-16		14	14	64	64
A-2-17		26	26	50	50

表 1 (续)

药剂编号	化合物结构	24 h 死亡数 *	24 h 死亡率 (%)	48 h 死亡数 **	48 h 死亡率 (%)
Number	Molecular structure	(只)	24 h mortality	(只)	48 h mortality
A-3-1		52	52	84	84
A-3-2		4	4	12	12
A-3-3		34	34	88	88
A-3-4		16	16	74	74
A-3-5		4	4	34	34
A-3-6		52	52	80	80
A-3-7		12	12	68	68
A-3-8		2	2	11	11
A-3-9		26	26	31	31

* 24 h number of dead flies; ** 48 h number of dead flies

2.2 对家蝇的 LD₅₀ 值

根据死亡率的数值选取部分化合物测定其对家蝇的 LD₅₀ 值, 结果见表 2。

3 讨论

3.1 酰氯水相合成法

利用酰氯水相法合成的 52 个 N-甲基取代苯基氨基甲酸酯系列化合物中, 产率在 80% 以

表 2 对家蝇毒力较高的氨基甲酸酯化合物对家蝇的 LD₅₀

Table 2 The median lethal dose (LD ₅₀) of N-methyl substituted carbamates highly toxic to housefly			
编号 Number	毒力回归方程 Regression equation	LD ₅₀ (μg/housefly)	LD ₉₅ (μg/housefly)
A-0-1	- 1.9011 + 1.9820X	3.0213	13.3501
A-1-2	- 1.3704 + 1.9124X	2.1816	10.2016
A-1-5	- 1.1714 + 2.0123X	1.1809	5.1217
A-1-8	1.6309 + 1.2732X	0.4511	4.5630

上有 25 个，产率在 90% 以上的有 12 个。总的说来酚与酰氯缩合水相法操作简单，废水易处理，产率较高适合于化工操作。

3.2 氨基甲酸酯类化合物结构与活性的关系

3.2.1 单烷基取代物：52 个化合物对家蝇死亡率大于 90%（包括 90%）的有 3 个（表 1），分别是 A-1-7（邻位异丙基）、A-1-8（间位异丙基）和 A-1-15（邻位的溴代物）。对于单烷基取代物来说，苯环上引入不同取代基使系列化合物对家蝇的毒力有所变化（表 1）。在相同取代基的情况下，间位取代基即：A-1-2、A-1-5、A-1-8 和 A-1-10 的活性大于其相应的邻位和对位取代物。

在相同烷基取代基中，间位取代物的活性大于邻位和对位，从分子模型的角度观察分析，这可能是因为低分子量间位取代烷基苯基氨基甲酸酯化合物分子中，氨基甲酸基和间位烷基取代基的中心距离大约是 5 nm，这可能和家蝇的乙酰胆碱酯酶阴离子部位和酯动部位之间的距离是相似的，有利于两者之间的契合，表现为间位取代物的活性大于相应的邻位和对位取代物。同样是烷基间位苯环取代的情况下，在一定限度内，随着烷基分子量加大，化合物对其毒力增高，次序为异丙基 > 乙基 > 甲基 > 未取代基（表 2）。间位异丙基、乙基、甲基和未取代的 N-甲基苯基氨基甲酸酯化合物 A-1-8、A-1-5、A-1-2 和 A-0-1 对家蝇的 LD₅₀ 分别为 0.4511、1.1809、2.1816 和 3.0213 μg/家蝇（表 2）。因为在一定限度内间位烷基分子量加大，使苯环电子密度增高的电子效应也相应增强。间位取代化合物与胆碱酯酶之间的亲和力加大，增强了化合物对胆碱酯酶的抑制作用，从而表现为对家蝇的毒力增高。

化合物 A-1-8，N-甲基-3-异丙基苯基氨基甲酸酯，在国外已商品化开发，通用名称为间位异丙威^[3,4]，但国内尚未见商品化生产和使用。它对家蝇的 LD₅₀ 为 0.4511 μg/家蝇。而且此化合物的生产工艺简单，毒性也处于中等毒范围，使用起来比较安全并能减少环境污染。有望开发成为卫生杀虫剂。

3.2.2 单卤素取代物：以氯代物为例，其活性的大小顺序为邻位 > 间位 > 对位（表 1）。与低分子量烷基取代基在苯环的间位最为适宜的情况不同，卤素原子在相对于氨基甲酸基苯环邻位时，由于碳—卤键较长，恰恰是邻位而不是间位取代卤素的中心与氨基甲酸基的距离更接近胆碱酯酶的两个部位之间的距离。邻位有利的方位增强了相应化合物对靶标昆虫胆碱酯酶的抑制能力，表现为邻位卤素取代物对家蝇的毒力高于间位和对位异构物^[2,5]。

3.2.3 硫代烷基取代物：作者合成了两个硫代烷基取代物 A-1-21 和 A-1-22，它们对家蝇均有较高的毒力（表 1）。在取代苯基氨基甲酸酯化合物苯环上引入低分子量硫烷基，无论取代基

在何种位置, 均能不同程度地增加对昆虫的杀虫活性。将烷基取代改为烷硫基取代, 这种电负性取代提高了相应氨基甲酸酯分子的反应能力, 因而使乙酰胆碱酯酶的酯动部位上的氨基甲酰化作用会相应提高, 酶抑制能力增强, 表现为对靶标昆虫毒力增高^[2,5]。

致谢 德州农药厂宋健军厂长长期支持本项工作, 特此致谢。

参 考 文 献 (References)

- [1] 雷得漾. 氨基甲酸酯类杀虫剂的发展. 农药译丛, 1992, 14 (5): 37~39
- [2] Kuhl R J, Dorough H W. Carbamates insecticide, chemistry, biochemistry and toxicology. C. R. C. Press Inc. 1976. 64~90
- [3] Gilman H. The synthesis of N-methyl-3-isopropyl phenyl carbamate and some related derivatives. U. S. P. 1966, 3: 250, 673
- [4] Cimwat G H, Mann G S. Evaluation of methomyl alone and in combination with other insecticides for bollworm control on cotton in Punjab. J. Res., (Punjab Agric. Univ.) 1991, 28 (2): 205~217
- [5] 山本出, 深见顺一. 农药的生物活性和作用机制及今后的农药. 尚尔才等译. 北京: 化学工业出版社, 1990. 142~158

Synthesis of N-methyl substituted phenyl carbamates and their activities to housefly

YAN Bing-li¹, ZENG Yi-liang¹, REN Lian-kui¹, WANG Tong-shun², XIE Li-hua³

(1. State Key Laboratory of Integrated Management of Pest Insects and Rodents, Institute of Zoology,
Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China; 2. Shandong Plant Protection Station,
Jinan 250100, China; 3. Shandong Dezhou Pesticide Factory, Dezhou 253023, China)

Abstract: Fifty-two N-methyl substituted phenyl carbamates had been synthesized by reaction of methyl aminocarbonyl chloride (NCC) with appropriate phenols in water-phase. Biological experiments on housefly *Musca domestica* showed that among the monoalkyl substituted phenyl carbamates, the toxicity of meta-alkyl derivative was higher than those of the ortho- and para-alkyl derivatives, and the toxicity of N-methyl-3-isopropyl phenyl carbamate was the highest with the LD₅₀ of 0.4511 $\mu\text{g}/\text{housefly}$. For monohalide derivatives, the toxicity of ortho-chloro was higher than those of meta- and para-chloro derivatives. The methylthio and ethylthio substituted derivatives showed high toxicity. The toxicities of the meta-alkyl substituted phenyl carbamates were increased in some degree with the enhancement of the molecular weight of those compounds in the order isopropyl > ethyl > methyl > H on the phenyl ring.

Key words: synthesis; carbamate; chemical structure; biological activity