

杨帅, 江薰垣, 张悦, 等. 苯基吡唑类化合物的合成、杀虫活性及对蜜蜂的毒性 [J]. 华南农业大学学报, 2020, 41(3): 72-79.
 YANG Shuai, JIANG Xunyu, ZHANG Yue, et al. Synthesis, insecticidal activity and toxicity to bees of phenylpyrazoles[J]. Journal of South China Agricultural University, 2020, 41(3): 72-79.

苯基吡唑类化合物的合成、杀虫活性及对蜜蜂的毒性

杨 帅, 江薰垣, 张 悦, 赵 晨, 徐汉虹

(华南农业大学 亚热带农业生物资源保护与利用国家重点实验室/天然农药与化学生物学教育部重点实验室, 广东 广州 510642)

摘要:【目的】以氟虫腈结构为骨架, 寻找具有杀虫活性和对环境友好型的苯基吡唑类化合物。【方法】以不同取代基的苯胺为原料, 经 2 步法合成含有不同取代基的苯基吡唑类化合物 1~21; 产物结构经 ¹H NMR、¹³C NMR 和 ESI-MS 分析确定; 采用浸液法测定目标产物对小菜蛾 *Plutella xylostella* 的生物活性; 测定化合物 1、5、12 和 16 对中华蜂 *Apis cerana* 的急性经口毒性。【结果】化合物 1、5、12 和 16 处理小菜蛾 24 h 的 LC₅₀ 分别为 0.26、0.95、0.33 和 1.10 mg·L⁻¹, 其中化合物 1 和 12 对小菜蛾的活性优于氟虫腈。化合物 5、12 和 16 对中华蜂的急性经口毒性比氟虫腈 (0.05 mg·L⁻¹) 低, 但仍属于剧毒, LC₅₀ 分别为 0.21、0.22 和 0.09 mg·L⁻¹。构效关系表明, 苯环的取代基对苯基吡唑类化合物的活性影响很大, 当苯环邻位存在—Cl 或—Br、对位为—Cl、—CF₃ 或—OCF₃ 时, 化合物对小菜蛾表现出极好的活性。【结论】氟虫腈苯环取代基的替换可以提高对小菜蛾的生物活性、降低对中华蜂的毒性, 研究结果对今后芳基吡唑类杀虫剂开发、结构优化具有一定的指导意义。

关键词: 苯基吡唑; 化学合成; 杀虫活性; 小菜蛾; 中华蜂
 中图分类号: S432.1 文献标志码: A 文章编号: 1001-411X(2020)03-0072-08

Synthesis, insecticidal activity and toxicity to bees of phenylpyrazoles

YANG Shuai, JIANG Xunyu, ZHANG Yue, ZHAO Chen, XU Hanhong

(State Key Laboratory for Conservation and Utilization of Subtropical Agro- Bioresources, South China Agricultural University/Key Laboratory of Natural Pesticide and Chemical Biology, Ministry of Education, Guangzhou 510642, China)

Abstract: 【Objective】To obtain phenylpyrazoles which have insecticidal activities and are eco-friendly based on fipronil framework. 【Method】Using anilines with different substituents as materials, phenylpyrazole compounds 1–21 with different substituents were synthesized in two steps. The product structures were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR and ESI-MS analysis. The biological activities of target products against *Plutella xylostella* were determined by leaf immersion method. Acute oral toxicities of compounds 1, 5, 12, and 16 to *Apis cerana* were determined. 【Result】After 24 h treatment, LC₅₀ of compounds 1, 5, 12, 16 against *P. xylostella* were 0.26, 0.95, 0.33 and 1.10 mg·L⁻¹ respectively. The activities of compounds 1 and 12 against *P. xylostella* were higher than that of fipronil. Compounds 5, 12 and 16 showed lower acute oral toxicities to *A. cerana* compared with fipronil(0.05 mg·L⁻¹), but still were highly toxic with LC₅₀ of 0.21, 0.22 and 0.09 mg·L⁻¹ respectively. The structure-activity relationship indicated that the substituent of the phenyl-ring had a great influence on the activity of the phenylpyrazole compound. When the ortho position of the benzene ring was —Cl or —Br, the para position

was $-\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$ or $-\text{OCF}_3$, the compound had excellent activity against *P. xylostella*. 【Conclusion】 Replacement of substituents on the phenyl-ring of fipronil can improve the biological activity against *P. xylostella*, and reduce the toxicity to *A. cerana*, which has certain guiding significance for the development and structural optimization of arylpyrazole insecticides in the future.

Key words: phenylpyrazole; chemosynthesis; insecticidal activity; *Plutella xylostella*; *Apis cerana*

氟虫腴是一种高效、广谱的苯基吡唑类杀虫剂^[1],能够与昆虫的 γ -氨基丁酸(GABA)受体结合,阻断GABA控制的氯离子通道,干扰中枢神经系统的正常功能,从而导致昆虫死亡^[2-4]。尽管对许多种类的害虫防效突出,但氟虫腴对环境并不友好,尤其是对水生生物和蜜蜂高毒^[5-7]。蜜蜂是生态系统中的重要成员,在维护生态系统平衡中发挥着至关重要的作用,不合理使用农药可能会危及蜜蜂的种群,如果没有蜜蜂及其传粉行为,整个生态系统将面临着崩溃的危险^[8-9]。科研工作者对苯基吡唑类化合物的研究从未间断^[10-11],陶氏化学公司对氟虫腴结构进行了改造,筛选出对甜菜夜蛾 *Spodoptera exigua* 有很高活性的苯基吡唑类化合物 7-pyrazolopyridines^[12],为我们进一步开发 GABA 拮抗剂提供了思路。为了寻找兼顾杀虫活性和对环境友好型的苯基吡唑类化合物,笔者通过修饰苯环取代基,设计并合成了 21 个不同苯环取代基的苯基吡唑类化合物,通过¹H NMR、¹³C NMR 和 MS 对这些化合物进行结构鉴定,并对其杀虫活性和对蜜蜂的毒性进行研究。

1 材料与方法

1.1 材料

Bruker-600 核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司);Z-III型循环水式真空泵(郑州长城科工贸有限公司);Bruker maxis 4G ESI-Q-TOF 质谱仪德国(Bruker Datonics 公司);旋转蒸发仪(德国 Heidolph 公司);1702-MPS 型万分之一电子天平(德国 Srrtorius Gmbh Gottingen 公司);GF-254 高效薄层层析板

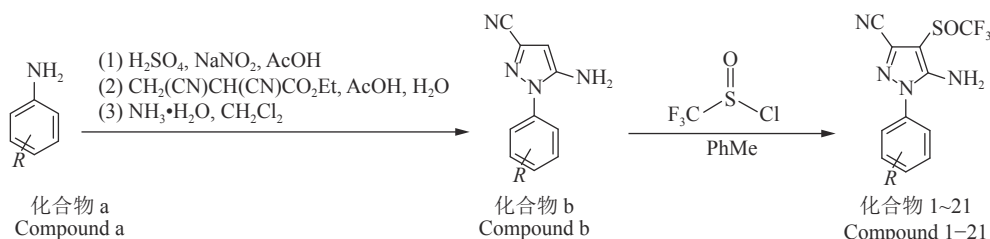
(TLC)及柱层析硅胶(青岛海洋化工厂);97%(w)氟虫腴原药(安耐吉化学有限公司);试剂均为分析纯,购自安耐吉化学或者伊诺凯科技有限公司。

小菜蛾 *Plutella xylostella* 及中华蜂 *Apis cerana* 均由华南农业大学天然农药与化学生物学教育部重点实验室饲养提供。

1.2 方法

化合物合成路线如图 1 所示。中间体 b 的合成参考文献 [13] 的方法。冰浴条件下的混酸(浓硫酸 30 mL,冰乙酸 30 mL)中分批加入 4.14 g 亚硝酸钠并搅拌,然后缓慢滴加 30 mL 含有 0.04 mol 化合物 a 的冰乙酸溶液,20 min 内滴完。反应液加热至 55 °C 并保持 1 h。将反应液加入到冰浴条件下的含有 2,3-二氰基丙酸乙酯(7.30 g)的 ϕ 为 26%的冰乙酸溶液,转移至室温搅拌 4 h。将反应液用 50 mL 二氯甲烷萃取 3 次,合并有机相,有机相用 200 mL H₂O 洗涤 3 次,然后有机相中加入 30 mL 浓氨水,室温搅拌 24 h。反应结束后用 1 mol·L⁻¹的稀盐酸中和反应液,然后用 200 mL H₂O 洗涤反应液 3 次,有机相用无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩,硅胶色谱柱层析纯化所得固体即为中间体 b,回收率为 75%~96%。

目标产物 1~21 的合成参考文献 [14] 的方法。0.01 mol 化合物 b 和 3.47 g 二甲氨基对甲苯磺酸溶于 40 mL 甲苯中,迅速加入 2.13 g 三氟甲基亚磺酰氯,在氮气的保护下加热到 50 °C,搅拌 5 h,反应结束后减压浓缩除去甲苯,然后用 50 mL 乙酸乙酯和 100 mL H₂O 萃取 3 次,有机相用无水硫酸钠干燥、过滤、减



R_1 : 2-Cl, 4-CF₃; R_2 : 2-Cl, 4-Cl; R_3 : 2-Cl, 3-Cl; R_4 : 3-Br, 2-Cl; R_5 : 2-Br, 4-OCF₃, 6-Br; R_6 : 2-Br, 4-Cl, 6-Br; R_7 : 2-Br, 4-NO₂, 6-Br; R_8 : 2-Br, 4-CN, 6-Br; R_9 : 2-Br, 4-F, 6-Br; R_{10} : 2-Cl, 3-CF₃; R_{11} : 2-Cl, 5-Cl; R_{12} : 2-Br, 4-CF₃; R_{13} : 2-Br, 5-OCF₃; R_{14} : 2-Br, 4-Br, 6-Br; R_{15} : 2-Cl, 4-OCF₃, 5-Cl; R_{16} : 2-Cl, 4-Cl, 6-Cl; R_{17} : 2-Cl, 4-Br, 6-Cl; R_{18} : 2-Cl, 4-NO₂, 6-Cl; R_{19} : 2-Cl, 4-CN, 6-Cl; R_{20} : 2-Cl, 4-COCH₃, 6-Cl; R_{21} : 2-Cl, 6-Cl

图 1 目标化合物合成路线
Fig. 1 Synthetic routes of target compounds

压浓缩, 硅胶色谱柱层析纯化, 其中 *V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=10:1~5:1。所得固体即为目标产物 1~21, 产物经¹H NMR 和¹³C NMR 确定, 回收率 61%~91%。

1.2.1 杀虫活性测定 采用浸液法^[15]测定化合物的杀虫活性。初筛试验药液配置方法如下: 将化合物 1~21、氟虫腈分别溶于二甲基亚砜 (DMSO) 配置成质量浓度为 10 000 mg·L⁻¹ 的母液, 然后将母液用含有 0.1%(w) 吐温-80 的脱氯水稀释并配置成 100 和 25 mg·L⁻¹ 的药液。

浓度梯度试验药液配置如下: 将化合物 1、5、12 和 16 及氟虫腈分别溶于二甲基亚砜 (DMSO) 配置成质量浓度为 10 000 mg·L⁻¹ 的母液, 然后将母液用含有 0.1%(w) 吐温-80 的脱氯水稀释并配置成 25.00、12.50、6.25、3.125、1.56、0.78、0.39、0.195 和 0.097 5 mg·L⁻¹ 的药液。

用叶碟器将新鲜菜心叶片制成大小一致的叶碟, 浸入药液 10 s, 取出叶片自然晾干后放入装有 10 头 3 龄小菜蛾的培养皿中, 每个处理浓度重复 3 次, 设置含有 0.1%(w) 吐温-80 的脱氯水作为阴性对照, 氟虫腈作为阳性对照药剂, 置于 26 ℃、相对湿度 85%、光周期为 16 h 光:8 h 暗的条件下培养。24 h 后记录结果并计算死亡率:

$$\text{死亡率} = \frac{\text{死虫数}}{\text{供试虫数}} \times 100\%,$$
$$\text{校正死亡率} = \frac{\text{处理组死亡率} - \text{对照组死亡率}}{100 - \text{对照组死亡率}} \times 100\%。$$

1.2.2 中华蜂急性经口毒性测定 按照《化学农药环境安全评价试验准则 (报批稿)》: 蜜蜂急性毒性试验^[16]的要求进行试验, 分别设置供试目标化合物药剂组、空白对照组、溶剂组和对照药剂组, 每处理重复 3 次 (每次重复使用 30 只蜜蜂), 用丙酮配置 10 000 mg·L⁻¹ 的母液, 用 50%(w) 蔗糖溶液稀释至所需浓度的药剂饲喂成年工蜂。置于温度为 (30±2) ℃、相对湿度为 50%~70% 的微光环境下, 处理 24、48 h 后观察蜜蜂有无中毒症状及死亡现象, 记录结果并对试验数据进行统计, 得出 48 h 的致死中浓度 (LC₅₀) 及 95% 置信区间。

1.3 数据处理

所有数据经 Excel 整理, 处理方法参照文献^[17], 并求出化合物毒力回归方程、LC₅₀、相关系数 (*r*) 及 LC₅₀ 的 95% 置信区间, 使用 SPSS 21.0 软件进行单因素方差分析, 采用 HSD 法进行多重比较。

2 结果与分析

2.1 目标化合物的鉴定

目标化合物经¹H NMR 和¹³C NMR 进行结构确

定, 结构式见图 2, 其表征数据如下:

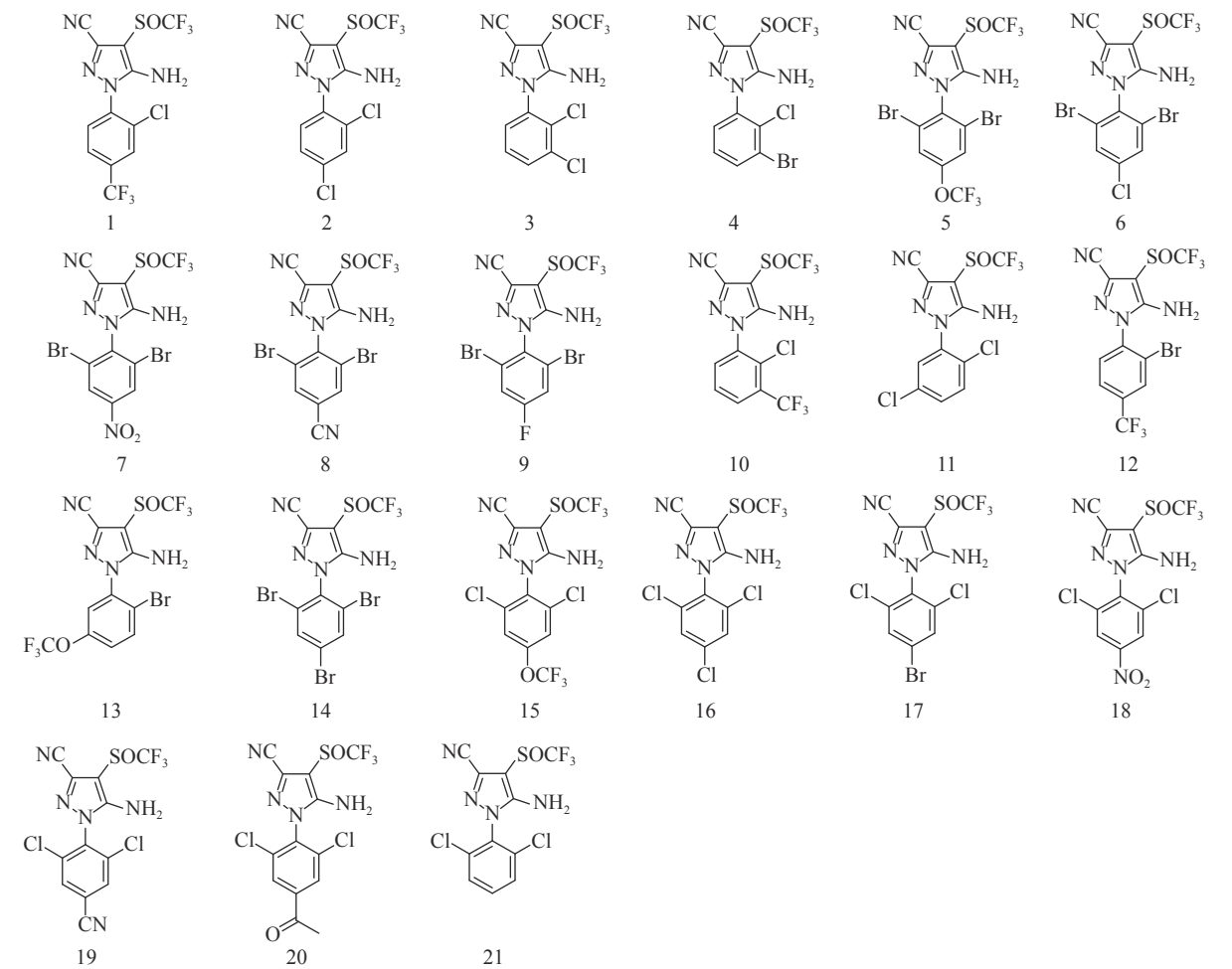
化合物 1 为 5-氨基-1-(2-氯-4 三氟甲基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡啶-3-腈, 淡黄色固体, 回收率 61%。¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.93 (d, *J*=1.9 Hz, 1*H*, Ph—H), 7.79 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1*H*), 7.68 (d, *J*=8.2 Hz, 1*H*, Ph—H), 5.18 (s, 2*H*, —NH₂); ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 150.21, 135.64, 135.04 (q, *J*=34.1 Hz), 133.32, 130.72, 128.70 (q, *J*=3.8 Hz, Ph—C), 125.82 (q, *J*=3.7 Hz, Ph—C), 125.66 (q, *J*=335.8 Hz, —CF₃), 125.55, 122.53 (q, *J*=273.5 Hz, —CF₃), 110.44, 93.87 (d, *J*=2.6 Hz); C₁₂H₅ClF₆N₄OS [M+H]⁺ ESI-MS *m/z* 理论值: 402.98, 测量值: 402.97。

化合物 2 为 5-氨基-1-(2,4-二氯苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡啶-3-腈, 淡黄色固体, 产率 70%。¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.65 (d, *J*=2.2 Hz, 1*H*, Ph—H), 7.50~7.43 (m, 2*H*, Ph—H), 4.84 (s, 2*H*, —NH₂); ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 150.29, 138.69, 133.42, 131.31, 131.09, 130.69, 129.19, 125.67 (q, *J*=335.9 Hz, —CF₃), 125.20, 110.54, 93.65; C₁₁H₅Cl₂F₃N₄OS [M+H]⁺ ESI-MS *m/z* 理论值: 368.95, 测量值: 368.99。

化合物 3 为 5-氨基-1-(2,3-二氯苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡啶-3-腈, 淡黄色固体, 产率 79%。¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.75~7.72 (m, 1*H*, Ph—H), 7.46 (t, *J*=7.7 Hz, 2*H*, Ph—H), 5.17 (s, 2*H*, —NH₂); ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 150.16, 135.55, 134.04, 133.55, 131.72, 128.72, 128.14, 125.67 (q, *J*=335.8 Hz, —CF₃), 125.14, 110.58, 93.60; C₁₁H₅Cl₂F₃N₄OS [M+H]⁺ ESI-MS *m/z* 理论值: 368.95, 测量值: 368.98。

化合物 4 为 5-氨基-1-(3-溴-2-氯苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡啶-3-腈, 淡黄色固体, 产率 82%。¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.90 (d, *J*=8.1 Hz, 1*H*, Ph—H), 7.47 (d, *J*=23.0 Hz, 1*H*, Ph—H), 7.38 (t, *J*=8.0 Hz, 1*H*, Ph—H), 5.18 (s, 2*H*, —NH₂); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 151.06, 136.25, 134.47, 132.62 (d, *J*=27.8 Hz), 129.93, 129.63, 125.40 (q, *J*=336.9 Hz), 123.57, 123.32, 111.64, 93.38; C₁₁H₅BrClF₃N₄OS [M+H]⁺ ESI-MS *m/z* 理论值: 412.90, 测量值: 412.93。

化合物 5 为 5-氨基-1-(2,6-二溴-4-三氟甲氧基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡啶-3-腈, 淡黄色固体, 产率 64%; ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.64~7.63 (m, 2*H*, Ph—H), 5.14 (s, 2*H*, —NH₂);



1: 5-氨基-1-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈; 2: 5-氨基-1-(2,4-二氯苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈; 3: 5-氨基-1-(2,3-二氯苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈; 4: 5-氨基-1-(3-溴-2-氯苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈; 5: 5-氨基-1-(2,6-二溴-4-三氟甲氧基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈; 6: 5-氨基-1-(2,6-二溴-4-硝基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈; 7: 5-氨基-1-(2,6-二溴-4-氯苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈; 8: 5-氨基-1-(2,6-二溴-4-苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈; 9: 5-氨基-1-(2,6-二溴-4-氟苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈; 10: 5-氨基-1-(2-氯-3-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈; 11: 5-氨基-1-(2,5-二氯苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈; 12: 5-氨基-1-(2-溴-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈; 13: 5-氨基-1-(2-溴-5-三氟甲氧基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈; 14: 5-氨基-1-(2,4,6-三溴苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈; 15: 5-氨基-1-(2,5-二氯-4-三氟甲氧基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈; 16: 5-氨基-1-(2,4,6-三氯苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈; 17: 5-氨基-1-(4-溴-2,6-二氯苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈; 18: 5-氨基-1-(2,6-二氯-4-硝基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈; 19: 5-氨基-1-(2,6-二氯-4-氰基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈; 20: 1-(4-乙酰基-2,6-二氯苯基)-5-氨基-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈; 21: 5-氨基-1-(2,6-二氯苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈

1: 5-amino-1-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; 2: 5-amino-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; 3: 5-amino-1-(2,3-dichlorophenyl)-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; 4: 5-amino-1-(3-bromo-2-chlorophenyl)-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; 5: 5-amino-1-[2,6-dibromo-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; 6: 5-amino-1-(2,6-dibromo-4-chlorophenyl)-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; 7: 5-amino-1-(2,6-dibromo-4-nitrophenyl)-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; 8: 5-amino-1-(2,6-dibromo-4-cyanophenyl)-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; 9: 5-amino-1-(2,6-dibromo-4-fluorophenyl)-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; 10: 5-amino-1-[2-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; 11: 5-amino-1-(2,5-dichlorophenyl)-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; 12: 5-amino-1-[2-bromo-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; 13: 5-amino-1-[2-bromo-5-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; 14: 5-amino-1-(2,4,6-tribromophenyl)-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; 15: 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; 16: 5-amino-1-(2,4,6-trichlorophenyl)-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; 17: 5-amino-1-(4-bromo-2,6-dichlorophenyl)-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; 18: 5-amino-1-(2,6-dichloro-4-nitrophenyl)-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; 19: 5-amino-1-(2,6-dichloro-4-cyanophenyl)-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; 20: 1-(4-acetyl-2,6-dichlorophenyl)-5-amino-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; 21: 5-amino-1-(2,6-dichlorophenyl)-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile

图 2 目标化合物 1~21 结构式

Fig. 2 Structures of target compounds 1~21

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 151.46 (d, *J*=2.0 Hz, Ph—C), 150.23, 132.05, 125.75 (q, *J*=336.2 Hz, —CF₃), 125.6, 125.57, 125.38 (Ph—C, 2C),

125.34, 120.25 (q, *J*=261.8 Hz, —CF₃), 110.45, 94.05; C₁₂H₄Br₂F₆N₄O₂S [M+H]⁺ ESI-MS *m/z* 理论值: 540.83, 测量值: 540.85。

化合物 6 为 5-氨基-1-(2,6-二溴-4-硝基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡啶-3-腈, 淡黄色固体, 产率 78%。¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.77 (s, 2H, Ph—H), 5.14 (s, 2H, —NH₂); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 150.81, 137.59, 132.82, 132.60 (d, *J*=3.0 Hz), 125.37 (q, *J*=336.5 Hz, —CF₃), 124.97, 124.82, 124.09, 111.46, 93.24, 79.13; C₁₁H₄Br₂ClF₃N₄OS [M+H]⁺ ESI-MS *m/z* 理论值: 490.81, 测量值: 490.85。

化合物 7 为 5-氨基-1-(2,6-二溴-4-氯苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡啶-3-腈, 淡黄色固体, 产率 78%。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (d, *J*=5.7 Hz, 2H, Ph—H), 7.53 (s, 2H, —NH₂); ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 150.71, 149.88, 137.56, 137.34, 135.77, 126.52, 125.97 (q, *J*=336.8 Hz, —CF₃), 125.78, 125.38, 111.23, 93.07; C₁₁H₄Br₂F₃N₅O₃S [M+H]⁺ ESI-MS *m/z* 理论值: 501.83, 测量值: 501.86。

化合物 8 为 5-氨基-1-(2,6-二溴-4-苯腈)-4-三氟甲基亚磺酰基吡啶-3-腈, 淡黄色固体, 产率 65%。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.58 (d, *J*=4.4 Hz, 2H, Ph—H), 7.49 (s, 2H, —NH₂); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 150.58, 137.71, 136.55, 136.53, 125.35 (q, *J*=336.9 Hz, —CF₃), 125.27, 125.11, 124.4, 116.65, 115.48, 111.31, 93.44; C₁₂H₄Br₂F₃N₅OS [M+H]⁺ ESI-MS *m/z* 理论值: 481.85, 测量值: 481.87。

化合物 9 为 5-氨基-1-(2,6-二溴-4-氟苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡啶-3-腈, 棕色固体, 产率 62%。¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.53 (d, *J*=7.2 Hz, 2H, Ph—H), 5.14 (s, 2H, —NH₂); ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 161.04 (d, *J*=125.7 Hz, Ph—C), 137.03, 136.79, 132.42, 127.35, 125.44 (q, *J*=335.8 Hz, —CF₃), 125.31, 125.23, 125.06, 110.32, 92.83; C₁₁H₄Br₂F₄N₄OS [M+H]⁺ ESI-MS *m/z* 理论值: 474.84, 测量值: 474.86。

化合物 10 为 5-氨基-1-(2-氯-3-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡啶-3-腈, 淡黄色固体, 产率 61%。¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.99 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, Ph—H), 7.72 (dd, *J*=26.2, 7.2 Hz, 1H, Ph—H), 7.65 (t, *J*=7.9 Hz, 1H, Ph—H), 5.18 (s, 2H, —NH₂); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 151.80, 135.57, 135.30, 135.22, 131.05 (d, *J*=28.0 Hz), 130.80, 129.78, 125.82 (q, *J*=336.6 Hz, —CF₃), 124.34, 122.88 (q, *J*=273.4 Hz, —CF₃), 112.05, 93.93; C₁₂H₅ClF₆N₄OS [M+H]⁺ ESI-MS *m/z* 理论值:

402.98, 测量值: 403.00。

化合物 11 为 5-氨基-1-(2,5-二氯苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡啶-3-腈, 黄色固体, 产率 68%。¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.58 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, Ph—H), 7.56 (d, *J*=2.3 Hz, 1H, Ph—H), 7.54 (d, *J*=6.7 Hz, 1H, Ph—H), 5.20 (s, 2H, —NH₂); ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 150.25 (d, *J*=3.2 Hz), 134.50 (d, *J*=2.6 Hz), 133.36 (d, *J*=9.2 Hz), 132.98 (d, *J*=6.6 Hz), 132.17 (d, *J*=2.9 Hz), 130.75, 130.08 (d, *J*=2.9 Hz), 125.67 (qd, *J*=336.0, 2.3 Hz, —CF₃), 125.30 (d, *J*=6.4 Hz), 110.51 (d, *J*=8.3 Hz), 93.68 (d, *J*=20.1 Hz); C₁₁H₅Cl₂F₃N₄OS [M+H]⁺ ESI-MS *m/z* 理论值: 368.95, 测量值: 368.97。

化合物 12 为 5-氨基-1-(2-溴-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡啶-3-腈, 黄色固体, 产率 68%。¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.09 (d, *J*=1.9 Hz, 1H, Ph—H), 7.83 (dd, *J*=8.3, 1.9 Hz, 1H, Ph—H), 7.65 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, Ph—H), 5.17 (s, 2H, —NH₂); ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 150.11, 137.43, 135.24 (q, *J*=34.0 Hz, Ph—C), 131.86 (q, *J*=3.8 Hz, Ph—C), 130.75, 126.49 (q, *J*=3.5 Hz, Ph—C), 125.74 (q, *J*=336.1 Hz, —CF₃), 125.49, 122.81, 122.45 (q, *J*=273.7 Hz, —CF₃), 110.45, 94.18; C₁₂H₅BrF₆N₄OS [M+H]⁺ ESI-MS *m/z* 理论值: 446.93, 测量值: 446.95。

化合物 13 为 5-氨基-1-(2-溴-5-三氟甲氧基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡啶-3-腈, 黄色固体, 产率 71%。¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.84 (dd, *J*=14.1, 8.9 Hz, 1H, Ph—H), 7.39 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, Ph—H), 5.19 (s, 2H, —NH₂); ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 149.89, 149.06, 135.50, 135.07, 125.74 (q, *J*=336.1 Hz, —CF₃), 125.23, 125.12, 122.68, 122.45 (q, *J*=273.7 Hz, —CF₃), 119.69, 110.33, 93.71; C₁₂H₅BrF₆N₄O₂S [M+H]⁺ ESI-MS *m/z* 理论值: 462.92, 测量值: 462.94。

化合物 14 为 5-氨基-1-(2,4,6-三溴苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡啶-3-腈, 淡黄色固体, 产率 65%。¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.92 (s, 2H, Ph—H), 5.12 (s, 2H, —NH₂); ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 150.04, 136.03, 135.99, 132.46, 127.30, 125.69 (q, *J*=335.8 Hz, —CF₃), 125.51, 125.25, 125.08, 110.52, 93.81; C₁₁H₄Br₃F₃N₄OS [M+H]⁺ ESI-MS *m/z* 理论值: 534.76, 测量值: 534.78。

化合物 15 为 5-氨基-1-(2,5-二氯-4-三氟甲氧基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡啶-3-腈, 棕色

固体,产率 73%。 ^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.44 (s, 2H, Ph—H), 5.16 (s, 2H, —NH₂); ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 151.26 (d, $J=2.2$ Hz), 150.65, 136.91, 136.81, 128.91, 125.83, 125.67 (q, $J=335.9$ Hz, —CF₃), 121.67 (Ph—C, 2C), 120.17 (q, $J=261.7$ Hz, —CF₃), 110.42, 93.61 (d, $J=2.5$ Hz); C₁₂H₄Cl₂F₆N₄O₂S [M+H]⁺ ESI-MS m/z 理论值: 452.93, 测量值: 452.95。

化合物 16 为 5-氨基-1-(2,4,6-三氯苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈, 棕色固体, 产率 71%。 ^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.58 (s, 2H, Ph—H), 5.13 (s, 2H, —NH₂); ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 150.61 (d, $J=2.9$ Hz), 139.15 (d, $J=2.3$ Hz), 136.28, 136.17, 129.72, 129.71, 129.15, 125.79 (d, $J=4.9$ Hz), 125.71 (q, $J=336.3$ Hz, —CF₃), 110.45, 93.76; C₁₁H₄Cl₃F₃N₄OS [M+H]⁺ ESI-MS m/z 理论值: 402.91, 测量值: 402.93。

化合物 17 为 5-氨基-1-(4-溴-2,6-二氯苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈, 淡黄色固体, 产率 76%。 ^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.73 (s, 2H, Ph—H), 5.15 (s, 2H, —NH₂); ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 150.34, 136.15, 136.05, 132.37, 132.22, 129.34, 126.54, 125.60, 125.51 (q, $J=336.1$ Hz, —CF₃), 110.31, 93.45; C₁₁H₄BrCl₂F₃N₄OS [M+H]⁺ ESI-MS m/z 理论值: 446.86, 测量值: 446.88。

化合物 18 为 5-氨基-1-(2,6-二氯-4-硝基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈, 淡黄色固体, 产率 65%。 ^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.42 (s, 2H, Ph—H), 5.22 (s, 2H, —NH₂); ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 150.46, 149.57, 137.27, 137.20, 135.66, 126.41, 125.65 (q, $J=335.8$ Hz, —CF₃), 124.58, 124.47, 110.20, 94.09; C₁₁H₄Cl₂F₃N₅O₃S [M+H]⁺ ESI-MS m/z 理论值: 413.94, 测量值: 413.95。

化合物 19 为 5-氨基-1-(2,6-二氯-4-氰基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈, 淡黄色固体, 产率 60%。 ^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.86 (s, 2H, Ph—H), 5.18 (s, 2H, —NH₂); ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 151.12, 135.72, 135.57, 134.83, 133.31, 133.26, 125.41 (q, $J=336.6$ Hz, —CF₃), 124.94, 116.21, 115.78, 111.26, 93.36; C₁₂H₄Cl₂F₃N₅OS [M+H]⁺ ESI-MS m/z 理论值: 393.95, 测量值: 393.97。

化合物 20 为 1-(4-乙酰基-2,6-二氯苯基)-5-氨基-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈, 淡黄色固体, 产率 59%。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ

8.20 (s, 2H, Ph—H), 7.16 (s, 2H, —NH₂), 2.69 (s, 3H, —CH₃); ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 195.62, 153.54, 140.17, 134.98 (2C), 134.88, 131.44, 128.68 (q, $J=312.3$ Hz, —CF₃), 128.49 (2C), 112.09, 79.59, 26.98; C₁₃H₇Cl₂F₃N₄O₂S [M+H]⁺ ESI-MS m/z 理论值: 410.96, 测量值: 410.98。

化合物 21 为 5-氨基-1-(2,6-二氯苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑-3-腈, 淡黄色固体, 产率 91%。 ^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.58–7.51 (m, 3H, Ph—H), 5.11 (s, 2H, —NH₂); ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 150.35, 135.45, 135.31, 133.15, 130.18, 129.44, 129.43, 125.53 (q, $J=336.0$ Hz, —CF₃), 125.31, 110.46, 93.32; C₁₁H₅Cl₂F₃N₄OS [M+H]⁺ ESI-MS m/z 理论值: 368.95, 测量值: 368.99。

2.2 目标化合物的杀虫活性

以 3 龄小菜蛾为供试昆虫, 对化合物 1~21 活性进行初步筛选, 化合物质量浓度为 25、100 mg·L⁻¹, 处理 24 h 后初筛结果见表 1。由表 1 可以看出, 化合物 3 在 25、100 mg·L⁻¹ 处理下对小菜蛾均无活性; 化合物 4、6、7、9、10、11、13、20 和 21 在 25 mg·L⁻¹ 处理下对小菜蛾无活性, 在 100 mg·L⁻¹ 处理下对小菜蛾有活性, 但效果不佳; 化合物 2、15、17 在 25 mg·L⁻¹ 下对小菜蛾均表现出微弱的活性, 但在 100 mg·L⁻¹ 处理下对小菜蛾表现出较好的活性; 化合物 1、5、12、16 在低浓度和高浓度对小菜蛾均表现出极好的活性, 死亡率均达到 100%。

化合物 1、5、12、16 对小菜蛾处理 24 h, LC₅₀ 值见表 2。由表 2 可以看出化合物 1 的活性最高, LC₅₀ 为 0.26 mg·L⁻¹, 95% 置信区间为 0.20~0.34 mg·L⁻¹, 优于对照氟虫腈; 化合物 12 对小菜蛾的 LC₅₀ 为 0.33 mg·L⁻¹, 95% 置信区间为 0.21~0.49 mg·L⁻¹, 与氟虫腈相当; 化合物 5、16 对小菜蛾的 LC₅₀ 分别为 0.95 和 1.10 mg·L⁻¹, 其 95% 置信区间分别为 0.78~1.17 和 0.82~1.47 mg·L⁻¹, 较氟虫腈稍弱。初步构效关系表明, 当苯环对位不存在取代基或取代基为 —COCH₃、—F、—Br、—CN、—NO₂ 时, 化合物对小菜蛾基本无活性或者活性较差; 当苯环邻位存在 —Cl 或 —Br、对位为 —Cl、—CF₃ 或 —OCF₃ 时, 化合物对小菜蛾表现出极好的活性, 如氟虫腈、1、5、12、16, 尤其是当苯环对位存在 —CF₃ 而苯环只有 2 位存在 —Br 或 —Cl 时, 化合物对小菜蛾的毒性优于氟虫腈。

2.3 目标化合物对中华蜂的毒性

由表 3 可知, 对中华蜂急性经口毒性试验中, 化合物 1、5、12、16 和氟虫腈处理 48 h 的 LC₅₀ 分别

表 1 化合物处理 24 h 后小菜蛾的校正死亡率¹⁾

Table 1 Corrected mortality rates of *Plutella xylostella* after 24 h treatment of compounds

%

化合物 Compound	R 基团 R group	$\rho/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	
		25	100
1	2—Cl, 4—CF ₃	100.00±0.00a	100.00±0.00a
2	2—Cl, 4—Cl	77.33±4.04b	100.00±0.00a
3	2—Cl, 3—Cl	0.00±0.00f	0.00±0.00h
4	3—Br, 2—Cl	0.00±0.00f	61.00±5.20b
5	2—Br, 6—Br, 4—OCF ₃	100.00±0.00a	100.00±0.00a
6	2—Br, 6—Br, 4—NO ₂	0.00±0.00f	31.00±4.58cde
7	2—Br, 6—Br, 4—Cl	0.00±0.00f	31.33±7.51cde
8	2—Br, 6—Br, 4—CN	9.33±0.58e	47.00±9.85bc
9	2—Br, 6—Br, 4—F	0.00±0.00f	48.33±2.89bc
10	2—Cl, 3—CF ₃	0.00±0.00f	8.67±8.51fgh
11	2—Cl, 5—Cl	0.00±0.00f	5.67±4.93gh
12	2—Br, 4—CF ₃	100.00±0.00f	100.00±0.00a
13	2—Br, 5—OCF ₃	0.00±0.00f	25.67±5.13def
14	2—Br, 4—Br, 6—Br	6.00±5.20ef	20.00±4.36efg
15	2—Cl, 5—Cl, 4—OCF ₃	42.00±5.20d	88.00±10.39a
16	2—Cl, 4—Cl, 6—Cl	100.00±0.00a	100.00±0.00a
17	4—Br, 2—Cl, 6—Cl	67.00±5.20c	94.00±5.20a
18	2—Cl, 6—Cl, 4—NO ₂	13.33±5.77e	43.33±5.77bcd
19	2—Cl, 6—Cl, 4—CN	9.33±0.58e	42.00±5.20cd
20	4—COCH ₃ , 2—Cl, 6—Cl	0.00±0.00f	12.00±5.20fgh
21	2—Cl, 6—Cl	0.00±0.00f	20.67±13.87efg
氟虫腈 Fipronil		100.00±0.00a	100.00±0.00a

1)表中数据为平均值±标准差, 同列数据的不同小写字母表示差异显著($P<0.05$, HSD法)

1)The values in the table are means ± standard deviations, different lowercase letters in the same column indicate significant difference ($P<0.05$, HSD test)

表 2 化合物处理 24 h 对小菜蛾的生物活性

Table 2 Biological activities of compounds against *Plutella xylostella* after 24 h treatment

化合物 Compound	毒力回归方程 ¹⁾ Regression equation	$\text{LC}_{50}/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	95%置信区间/ $(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	相关系数(r)
			95% confidence interval	Correlation coefficient
1	$Y=6.217\ 4+2.094\ 9X$	0.26	0.20~0.34	0.980\ 0
5	$Y=5.061\ 6+2.967\ 8X$	0.95	0.78~1.17	0.985\ 5
12	$Y=5.833\ 0+1.710\ 9X$	0.33	0.21~0.49	0.982\ 6
16	$Y=4.928\ 0+1.815\ 5X$	1.10	0.82~1.47	0.986\ 9
氟虫腈 Fipronil	$Y=5.461\ 2+1.023\ 5X$	0.36	0.25~0.48	0.973\ 0

1) X 表示药剂浓度对数值, Y 表示死亡几率值

1) X indicates the logarithm of the drug concentration and Y indicates the probability of death

表 3 化合物处理 48 h 对中华蜂的急性经口毒性

Table 3 Acute oral toxicities test of compounds to *Apis cerana* after 48 h treatment

化合物 Compound	毒力回归方程 ¹⁾ Regression equation	$\text{LC}_{50}/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	95%置信区间/ $(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	相关系数(r)
			95% confidence interval	Correlation coefficient
1	$Y=7.782\ 5+2.053\ 2X$	0.04	0.05~0.05	0.937\ 4
5	$Y=7.330\ 8+3.583\ 1X$	0.21	0.19~0.24	0.970\ 8
12	$Y=7.926\ 0+4.419\ 7X$	0.22	0.20~0.24	0.951\ 3
16	$Y=6.528\ 0+1.481\ 1X$	0.09	0.08~0.11	0.937\ 1
氟虫腈 Fipronil	$Y=9.252\ 2+3.352\ 6X$	0.05	0.05~0.06	0.994\ 0

1) X 表示药剂浓度对数值, Y 表示死亡几率值

1) X indicates the logarithm of the drug concentration and Y indicates the probability of death

为 0.04、0.21、0.22、0.09 和 0.05 mg·L⁻¹。化合物 5、12、16 对中华蜂的毒性比氟虫腈弱, 化合物 1 对中华蜂的毒性较氟虫腈有所升高。根据毒性评价标准, 可得出结论: 化合物 1、5、12、16 和氟虫腈对中华蜂均表现为剧毒。

3 结论

为了寻找兼顾杀虫活性和对环境友好型的苯基吡唑类化合物, 基于氟虫腈的结构, 以不同取代基的苯胺为原料, 我们设计合成了 21 个不同苯环取代基的苯基吡唑类化合物, 苯环 4 位取代基对化合物 **b** 与三氟甲基亚磺酰氯的反应产率有很大影响, 当苯环 4 位不存在取代基时反应产率最高。在吡唑环上引入三氟甲基亚磺酰基的路线选择上, 我们选用了试剂 CF₃SOCl, 该方法毒性小、操作简便、反应副产物少, 是该系列化合物合成的首选。

从生物活性测定结果来看, 苯环的取代基对苯基吡唑类化合物的活性影响很大。该系列化合物的毒力测定结果表明化合物 1、5、12、16(处理 24 h 的 LC₅₀ 分别为 0.26、0.95、0.33 和 1.10 mg·L⁻¹) 对小菜蛾均有很好的杀灭效果, 对比氟虫腈的结构, 苯环邻位和对位取代基进行了替换, 其中化合物 1、12 对小菜蛾活性较氟虫腈有所增强, 化合物 1 活性最好, 其处理 24 h 的 LC₅₀ 达到了 0.26 mg·L⁻¹, 遗憾的是, 化合物 1、5、12、16 对中华蜂均表现为剧毒, 其中化合物 1 处理 48 h 对中华蜂经口毒性的 LC₅₀ 为 0.04 mg·L⁻¹。氟虫腈苯环取代基的替换一方面可以提高对小菜蛾的生物活性, 另一方面在保留杀虫活性的基础上可降低对中华蜂的毒性, 对今后芳基吡唑类杀虫剂开发、结构优化具有一定的指导意义。

参考文献:

[1] SIMON-DELSON N, AMARAL-ROGERS V, BELZUNCES L P, et al. Systemic insecticides (neonicotinoids and fipronil): Trends, uses, mode of action and metabolites[J]. *Environ Sci Pollut R*, 2015, 22(1): 5-34.

[2] HOSIE A M, BAYLIS H A, BUCKINGHAM S D, et al. Actions of the insecticide fipronil, on dieldrin sensitive and-resistant GABA receptors of *Drosophila melanogaster*[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 115(6): 909-912.

[3] BLOOMQUIST J R. Chloride channels as tools for developing selective insecticides[J]. *Arch Insect Biochem Physiol*, 2010, 54(4): 145-156.

[4] ZHAO X L, YEH J Z, SALGADO V L, et al. Fipronil is

a potent open channel blocker of glutamate-activated chloride channels in cockroach neurons[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 310(1): 192-201.

[5] LEBLANC G A. Crustacean endocrine toxicology: A review[J]. *Ecotoxicol*, 2007, 16(1): 61-81.

[6] KI Y W, LEE J E, PARK J H, et al. Reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase induce apoptotic death of SH-SY5Y cells in response to fipronil[J]. *Toxicol Lett*, 2012, 211(1): 18-28.

[7] ZALUSKI R, KADRI S M, ALONSO D P, et al. Fipronil promotes motor and behavioral changes in honey bees (*Apis mellifera*) and affects the development of colonies exposed to sublethal doses[J]. *Environ Toxicol Chem*, 2015, 34(5): 1062-1069.

[8] 褚亚芳, 胡福良. 蜜蜂与生态平衡[J]. *蜜蜂杂志*, 2009, 29(3): 8-10.

[9] ERIKA C. From hive minds to humans[J]. *Nature*, 2006, 443(7114): 893.

[10] KASIMOĞULLARI R, BÜLBÜL M, ARSLAN B S, et al. Synthesis, characterization and antiglaucoma activity of some novel pyrazole derivatives of 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide[J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(11): 4769-4773.

[11] BRAULIO I, ALEXIS T, FABIÁN O, et al. Synthesis of novel pyrazolic analogues of chalcones and their 3-aryl-4-(3-aryl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-1-phenyl-1H-pyrazole derivatives as potential antitumor agents[J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(14): 4965-4974.

[12] RD D W, POBANZ M A, GENG C, et al. Discovery of the aryl heterocyclic amine insecticides: Synthesis, insecticidal activity, field results, mode of action and bioavailability of a leading field candidate[J]. *Pest Manag Sci*, 2017, 73(4): 774-781.

[13] ZHAO Q, LI Y, XIONG L. Design, synthesis and insecticidal activity of novel phenylpyrazoles containing a 2,2,2-trichloro-1-alkoxyethyl moiety[J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(8): 4992-4998.

[14] 任青云, 贺红武, 冯新民. 氟虫腈及其中间体的合成研究进展[J]. *农药*, 2004, 43(12): 529-531.

[15] XIA Q, WEN Y J, WANG H, et al. β -Glucosidase involvement in the bioactivation of glycosyl conjugates in plants: Synthesis and metabolism of four glycosidic bond conjugates *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(46): 11037.

[16] 中华人民共和国农业部. 化学农药环境安全评价试验准则[M]. 北京: 中国标准出版社, 2014.

[17] 张志祥, 徐汉虹, 程东美. EXCEL 在毒力回归计算中的应用[J]. *昆虫知识*, 2002, 39(1): 67-70.

【责任编辑 霍 欢】