

◆ 创制与生测 ◆

三氟乙基硫醚(亚砜)类化合物的设计、合成及其杀螨活性研究

张 坡,张熹晗,张石鑫,郎钰莹,张 静*,张立新*

(沈阳化工大学 功能分子研究所 辽宁省绿色功能分子设计与开发重点实验室 沈阳 110142)

摘要:为了寻找高效、低毒、低残留的环境友好型杀螨剂,应用“骨架跃迁”策略,设计、合成了一系列结构新颖的三氟乙基硫醚(亚砜)类化合物。其结构经¹H NMR、LC-MS等确证。初步生物活性数据表明,部分化合物对朱砂叶螨具有较好的生物活性,其中化合物FA-6及FA-7在质量浓度6.25 mg/L时防效可达70%,可作为先导化合物进行深入研究。

关键词:三氟乙基硫醚(亚砜)类;骨架跃迁;合成;杀螨活性

中图分类号:TQ 450.1+1 文献标志码:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2019.01.003

Design and Synthesis of Trifluoro Ethyl Thioether (Sulfoxide) Derivatives and Their Acaricidal Activity

Zhang Po, Zhang Xi-han, Zhang Shi-xin, Lang Yu-ying, Zhang Jing*, Zhang Li-xin*

(Institute of Functional Molecules, Shenyang University of Chemical Technology, Liaoning Province Key Laboratory of Green Functional Molecular Design and Development, Shenyang 110142, China)

Abstract: In order to discover new acaricides with high activity, low toxicity and low residue, a series of novel trifluoro ethyl thioether (sulfoxide) derivatives were designed and synthesized utilizing the "scaffold hopping". The targeted compounds were characterized by ¹H NMR, LC-MS. Preliminary bioactivity data indicated that several compounds had good acaricidal activity against *Tetranychus cinnabini*. The mortality rates of compound FA-6 and FA-7 were more than 70% at a dose of 6.25 mg/L, and the two compounds could be used as lead compounds for further research.

Key words: trifluoro ethyl thioether (sulfoxide) derivative; scaffold hopping; synthesis; acaricidal activity

农业害螨属节肢动物,大多数植食性害螨密集于作物叶片背面刺吸为害,使得果树、棉花、蔬菜等大量减产,损失严重^[1-3]。杀螨剂的使用是防治农业害螨的重要手段。然而,由于现有杀螨剂的长期不合理的重复使用,杀螨剂抗性问题的愈加严重,害螨甚至对许多药剂产生交互抗性^[4-8]。因此,不断开发出结构新颖、作用机制独特的新型高效杀螨剂,是农业害螨防治的关键。

近年来,组合化学、住友、巴斯夫、拜耳等农药公司相继报道了一类含三氟乙基硫醚(亚砜)片段

的高活性杀螨化合物^[9-14]。该类化合物结构新颖、杀螨活性较高,且具有良好的内吸性,推测其应具有新作用机理。该类化合物目前无商品化产品,尚处于研发阶段。基于此,本研究采用“骨架跃迁”策略,根据已有活性分子^[13],设计并合成了多个三氟乙基硫醚(亚砜)类化合物。经过室内活性测试、田间试验后成功从中筛选出具有优异杀螨活性的联苯类化合物,其中新化合物ZJ-31169对害螨的各个生长阶段均有优异活性,尤其是对幼螨,且具有良好的内吸作用^[15-16]。图1为应用“骨架跃迁”策略设计新化

收稿日期:2018-10-15

基金项目:沈阳市科技局科技创新“双百工程”项目(Y17-0-001)

作者简介:张坡(1987—)男,山东省济宁市人,硕士在读,主要从事新农药创制与开发。E-mail zb246800@163.com

通讯作者:张静(1985—)男,陕西省安康市人,工程师,博士在读,主要从事新农药创制与开发。E-mail zhang-jing@syuct.edu.cn

张立新(1966—)男,辽宁省锦州市人,教授,博士,主要从事农药、医药等功能分子的设计与开发。E-mail zhanglixin@syuct.edu.cn

合物实例。

应用“骨架跃迁”策略设计新化合物具有众多优点:可有效改善相关化合物的理化性质和生物学性质;增加药物溶解性,用极性骨架替换亲脂性骨架;提高药物稳定性,将容易发生代谢作用的骨架用具有代谢稳定性的骨架代替;改善化合物的药代动力学性质,通过骨架替换,提高生物利用度,延长药物在生物体内的存留时间,改善其在生物体内的组织分布等;降低药物毒性或者不良反应,若不良反应是由于骨架结构所导致,则需要替换成“安全”

骨架,降低分子柔性,一些活性分子柔性键过多,构象多样性导致与受体亲和力降低,用刚性骨架替换,可以改善药物对靶标的亲和力,并且改善药代动力学行为;提高药理学活性,有时药物的骨架不单纯是对药效团起支撑作用,而且参与同受体结合。进行“骨架跃迁”时,可以从化合物的多个方面入手改变化合物的理化及生物学性质,比如疏水常数(LogP)、相对分子质量(MW)、氢键给体数目(NHD)、氢键供体数目(NHA)、分子极性表面积(PSA)和毒性等性质。

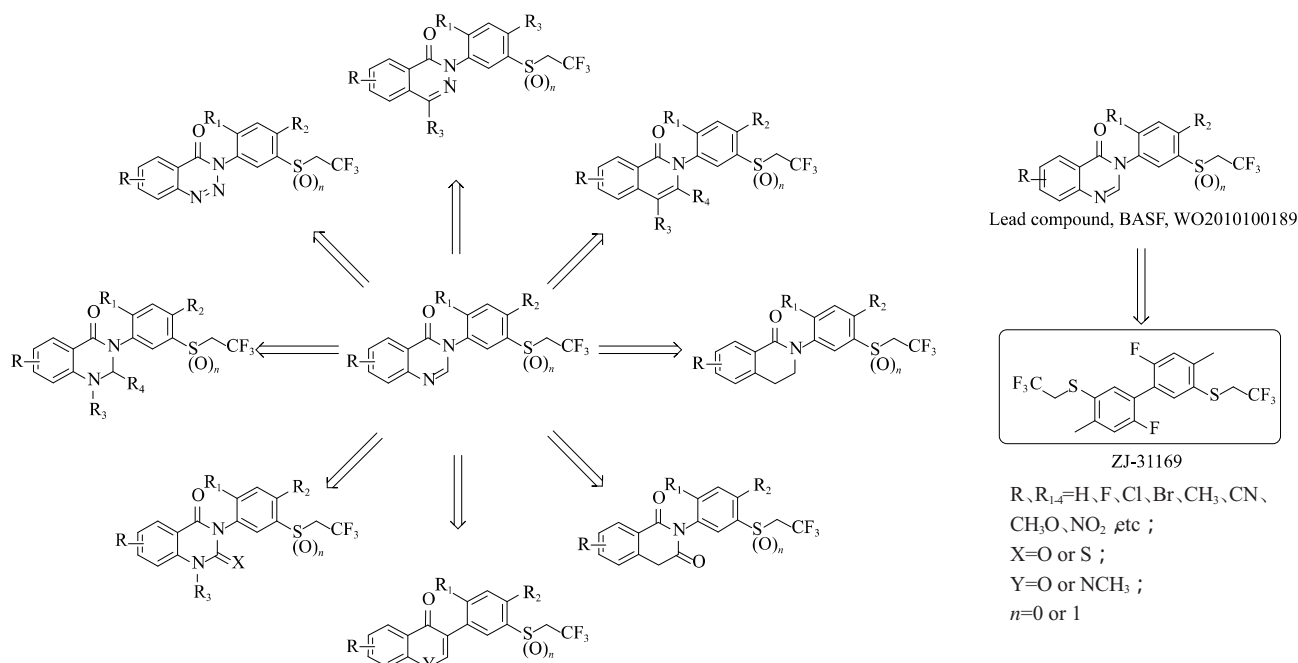


图1 应用“骨架跃迁”策略设计新化合物实例

“骨架跃迁”可有效突破现有专利的技术封锁,最终目的是获得全新结构高活性化合物。

基于以上理念,本文保留Lead compound A(该化合物在质量浓度为100 mg/L下对朱砂叶螨活性可达100%)的A部分(药效基团)不变,将其B部分的苯乙酰基缩短碳链至苯甲酰基(使分子结构更加刚性),并结合天然产物没食子酸(亦称“五倍子酸”,

广泛存在于山茱萸、大叶桉、掌叶大黄等植物中,是自然界中存在的一种多酚类化合物,在医药、化工、生物、食品等领域有广泛的应用)设计合成了Lead compound B(活性较差,推测应是LogP较低所致),再进一步优化,设计并合成了一系列结构新颖的三氟乙基硫醚(亚砜)类化合物(见图2),并对所合成的化合物进行生物活性测定。

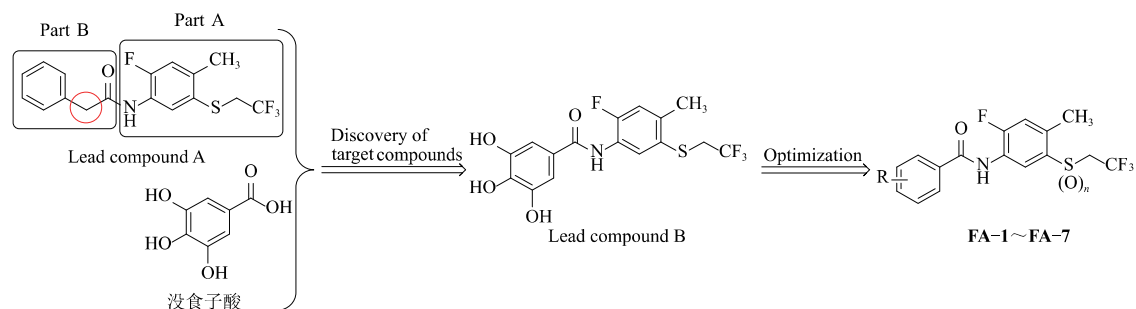


图2 目标化合物 FA-1~FA-7 的设计思路

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

核磁共振仪(Bruker Avance 600 MHz型)、LC-MSD-Trap-VL & Agilent LC-MS 6130、Buchi熔点仪、Buchi R-100型旋转蒸发器、DF-101S集热式恒

温加热磁力搅拌器。

本实验所用试剂均为市售化学纯或分析纯。

1.2 目标化合物的合成

目标化合物FA-1~FA-7的合成路线如图3所示,中间体 2-氟-4-甲基-5-[(2,2,2-三氟乙基)硫基]苯胺的合成方法参考已知文献[9]。

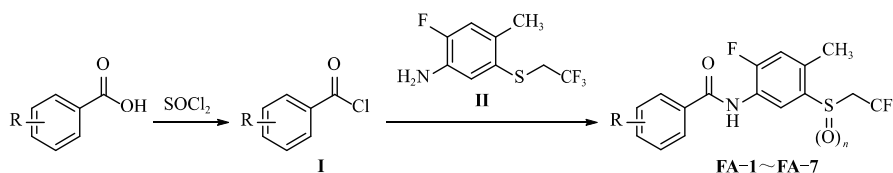


图3 目标化合物FA-1~FA-7的合成路线

1.2.1 中间体(取代苯甲酰氯)的合成

100 mL反应瓶中加入取代苯甲酸0.01 mol、氯化亚砷20 mL和N,N-二甲基甲酰胺0.1 g,搅拌回流8 h。TLC监测反应,反应结束后将反应液冷却至室温,减压蒸馏除去多余的氯化亚砷,得到相应的中间体,直接用于下一步反应。

1.2.2 目标化合物的合成

化合物FA-1~FA-6的合成方法:将中间体2-氟-4-甲基-5-[(2,2,2-三氟乙基)硫基]苯胺239.0 g(1 mol)、三乙胺111.1 g(1.1 mol)及二氯甲烷40 mL,置于250 mL反应瓶中,冰浴下搅拌30 min,并向其中滴加中间体(1.05 mol)。滴加完毕后,加热回流4 h。TLC监测反应至结束。反应液降至室温,加入适量水,用乙酸乙酯萃取(3×60 mL),有机层合并后用

饱和食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,抽滤除去无水硫酸镁,有机相减压浓缩除去溶剂,得粗品目标物,柱层析提纯(乙酸乙酯与石油醚体积比1:6)得目标化合物。

化合物FA-7的合成:冰浴下,将1 g(0.002 8 mol)化合物FA-6置于100 mL单口瓶中,加入40 mL氯仿,再分批加入间氯过氧苯甲酸0.35 g(0.001 7 mol),搅拌反应3 h。TLC监测反应至结束。萃取反应液,有机相用适量硫代硫酸钠水溶液洗涤,再用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤并减压蒸馏除去溶剂后得到目标产物。

化合物FA-1~FA-7的化学结构、理化性质及反应收率见表1。

目标化合物的表征数据见表2。

表1 目标化合物的理化性质

化合物	R	n	性状	收率/%	质量分数/%	熔点/°C
FA-1	2-Cl	0	白色固体	83.3	95	75.7~76.6
FA-2	2-Br	0	黄色固体	82.7	95	80.2~82.8
FA-3	2,6-2Cl	0	红褐色固体	80.4	95	136.2~138.1
FA-4	2-CH ₃ O	0	灰色固体	79.6	94	124.1~125.7
FA-5	2,6-2CH ₃ O	0	黄色固体	77.2	96	146.1~147.8
FA-6	2-CH ₂ Cl	0	白色固体	85.7	97	119.7~119.8
FA-7	2-CH ₂ Cl	1	白色固体	65.3	98	158.5~160.3

表2 化合物表征数据

化合物	¹ H NMR(600 MHz, 氯仿-d ₃) δ	LC-MS(m/z)
FA-1	8.70(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 7.83(dd, J=7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.50-7.38(m, 3H), 7.02(d, J=11.5 Hz, 1H), 3.45(q, J=9.6 Hz, 2H), 2.46(s, 3H)	400 [M+23]
FA-2	8.68(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.69(dd, J=7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.66(dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.43(dd, J=7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.39-7.33(m, 1H), 7.02(d, J=11.4 Hz, 1H), 3.45(q, J=9.6 Hz, 2H), 2.46(s, 3H)	444 [M+23]
FA-3	8.64(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.39(d, J=1.5 Hz, 1H), 7.39-7.37(m, 1H), 7.33(dd, J=9.1, 6.9 Hz, 1H), 7.02(d, J=11.4 Hz, 1H), 3.46(q, J=9.7 Hz, 2H), 2.47(s, 3H)	434 [M+23]
FA-4	10.31(s, 1H), 8.82(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.29(dd, J=7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.17-7.13(m, 1H), 7.05(dt, J=8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.02-6.97(m, 1H), 4.07(s, 3H), 3.86(s, 1H), 3.44(q, J=9.7 Hz, 2H), 2.45(s, 3H)	396 [M+23]

(续表)

化合物	¹ H NMR(600 MHz, 氯仿-d) δ	LC-MS(<i>m/z</i>)
FA-5	8.78(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H)、7.75(s, 1H)、7.44-7.30(m, 1H)、7.05-6.91(m, 1H)、6.72-6.57(m, 2H)、4.00-3.81(m, 6H)、3.59-3.42(m, 2H)、2.58-2.35(m, 3H)	404 [M+1]
FA-6	8.65(d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H)、7.86(s, 1H)、7.62(d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H)、7.54(ddd, <i>J</i> =13.8、7.6、1.4 Hz, 2H)、7.45(t, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H)、7.02(d, <i>J</i> =11.5 Hz, 1H)、4.89(s, 2H)、3.44(q, <i>J</i> =9.6 Hz, 2H)、2.46(s, 3H)	414 [M+23]、 392 [M+1]
FA-7	8.98(d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H)、7.96(s, 1H)、7.64-7.60(m, 1H)、7.58-7.51(m, 2H)、7.46(td, <i>J</i> =7.3、1.8 Hz, 1H)、7.07(d, <i>J</i> =11.0 Hz, 1H)、4.94-4.85(m, 2H)、3.69-3.57(m, 1H)、3.53-3.40(m, 1H)、2.43(s, 3H)	430 [M+23]

1.3 生物活性测定

生物活性测定方法参考文献[15-16]。

化合物FA-1~FA-7对朱砂叶螨(2龄幼螨)生物活性测试结果见表3。

表3 目标化合物对朱砂叶螨的杀螨活性

化合物	死亡率/%		
	100 mg/L	25 mg/L	6.25 mg/L
FA-1	85.0	40.0	0
FA-2	80.0	30.0	0
FA-3	76.0	25.0	0
FA-4	70.0	15.0	0
FA-5	60.0	0	0
FA-6	100.0	100.0	80.0
FA-7	100.0	95.6	70.0
阿维菌素	100.0	100.0	100.0

2 结果与讨论

2.1 目标化合物的合成

目标化合物FA-1~FA-7收率为65.3%~85.7%。新化合物结构经¹H NMR及LC-MS确证,所有表征数据与相应的化合物基本一致。

2.2 目标化合物的杀螨活性

生物活性测试结果表明:在质量浓度为100 mg/L时,7个目标化合物对朱砂叶螨均有一定的杀螨活性,其中,化合物FA-6、FA-7对朱砂叶螨的活性可达100%;在质量浓度为6.25 mg/L时,化合物FA-1~FA-5基本无杀螨活性,化合物FA-6、FA-7仍具有70%以上的杀螨活性。据推测,可能是取代基-CH₂Cl起到了关键作用。化合物FA-6、FA-7可作为先导化合物进行下一步研究。

参考文献

- [1] 范志金,李永强,刘秀峰,等. 农业害螨的抗药性 [J]. 现代农药, 2004, 3 (1): 1-4.
- [2] 匡海源. 我国重要农业害螨的发生与防治 [J]. 农药, 1996, 35 (8): 6-11.
- [3] 杨国璋. 杀虫杀螨剂——丁氟螨酯 [J]. 世界农药, 2013, 35 (6):

59-60.

- [4] 陈万义,王龙根,李钟华. 新农药的研发——方法·进展 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2007.
- [5] 吴志兵,何雪峰,蔡桦,等. *N*-(1,4-二取代吡唑基)-杂环酰胺类化合物的合成及抗植病真菌生物活性 [J]. 农药, 2013, 52 (1): 11-12.
- [6] 柏再苏,王大翔. 杂环、基因工程和二十一世纪的农药 [J]. 农药, 1998 (6): 2-6.
- [7] 郭丽琴,马海军,沈晓霞,等. *N*-取代芳基四氢苯甲酰胺类化合物的合成与生物活性研究 [J]. 现代农药, 2004, 3 (1): 15-16; 23.
- [8] 吴志兵,何雪峰,蔡桦,等. 1, 2, 3-噁二唑酰胺类化合物的合成与生物活性研究 [J]. 化学研究与应用, 2013, 25 (8): 1165-1166.
- [9] Toriyabe K, Takefuji N, Minoru I, et al. 3-Arylphenyl Sulfide Derivative and Insecticide and Miticide: WO, 9955668 [P]. 1998-04-27.
- [10] Toriyabe K, Tetsya A, Tarutani M, et al. Biphenyl Sulfide Compounds and Insecticides and Miticides: WO, 2007034755 [P]. 2005-09-21.
- [11] Satoru O, Katsuya K, Keiji K, et al. 3-Alkoxy-1-phenylpyrazole Derivative and Pest Control Agent: WO, 2009051245 [P]. 2007-10-18.
- [12] Toriyabe K J, Yamaguchi M, Ltous Y S, et al. 3-Triazolylphenyl Sulfide Derivative and Insecticide Acaricide Nematicide Containing the Same as Active in Gradient: WO, 2006043635 [P]. 2004-10-02.
- [13] Gross S, Koerber K, Von D W, et al. 3-Arylquinazolin-4-one Compounds for Combating Invertebrate Pests, WO, 2010100189 [P]. 2010-09-10.
- [14] Alig B, Cerezo-Galvez S, Fischer R, et al. Aryl Sulfide Derivatives and Aryl Sulfoxide Derivatives as Acaricides and Insecticides: WO, 2014095979 [P]. 2014-06-26.
- [15] 张立新,张静,班兰凤,等. 一种苯基硫醚类化合物及其用途: CN, 201510697757.5 [P]. 2015-10-23.
- [16] 张立新,张静,班兰凤,等. 一种联苯类化合物及其用途: WO, 2017067500 [P]. 2017-04-27.

(责任编辑:顾林玲)