

新型含硫间二酰胺类化合物合成路线的设计与探索

吴静文, 魏思琪, 党帅慧, 张燕, 王继芬

(上海第二工业大学 资源与环境工程学院, 上海 201209)

摘要: 具有高效、低毒且与传统杀虫剂无交互抗性的间二酰胺类 GABA 受体杀虫剂——溴虫氟苯双酰胺 (Broflanilide) 于 2020 年获得全球首次登记, 目前关于其结构改造和生物活性研究相对较少, 拥有广阔的研究空间。根据农药分子设计原理拟将生物活性多样和易于衍生化的硫元素引入 Broflanilide 中, 结合文献调研结果和经典的有机反应, 设计了两条合成路线, 通过探索以 2-氟-3-硝基苯甲酸甲酯为起始原料的双线型合成路线 2 实现了目标化合物的制备, 并利用理化数据表征对目标化合物结构进行了确证, 为后期含硫间二酰胺类化合物的合成和生物活性探究工作奠定了坚实的基础。

关键词: 间二酰胺; 硫; 设计; 合成路线

中图分类号: O646

文献标志码: A

Design and Exploration of the Synthetic Routes of Novel M-Diamide Compounds Containing Sulfur

WU Jingwen, WEI Siqi, DANG Shuaihui, ZHANG Yan, WANG Jifen

(School of Resources and Environmental Engineering, Shanghai Polytechnic University, Shanghai 201209, China)

Abstract: Broflanilide which possessed high efficiency, low toxicity, and no cross resistance with traditional insecticides acting on GABA receptor was globally registered in 2020. The research on its structural modification and biological activity was extremely rare, so possessed broad research market. Based on the literature research results and the classic organic reactions, two synthesis routes were designed according to the principle of pesticide designing. The easy derivatization sulfur elements with diverse biological activities were introduced into Broflanilide. The corresponding target compounds were successfully prepared by the second synthesis route for two-line with methyl 2-fluoro-3-nitrobenzoate as the starting material, and the structures were confirmed by combining the physical and chemical data characterization, which provide a solid foundation for the synthesis of m-diamide compounds containing sulfur and their biological activities.

Keywords: m-diamine; sulfur; design; synthesis route

0 引言

随着全球人口的不断增长, 人类对粮食的需求日益增大, 农药能有效提高粮食产量和质量, 因此成

为了各高校及科研院所的攻关对象。杀虫剂作为农药家庭的重要成员, 占领着巨大的市场份额, 但是近年由于化学杀虫剂大规模不合理滥用, 致使害虫抗药性不断攀升。因此, 寻找高效、低毒、环境友好的

收稿日期: 2023-05-08

通信作者: 张燕 (1991-), 女, 河南信阳人, 讲师, 博士, 主要研究方向为药物控释材料的制备及性能。

E-mail: yzhang@sspu.edu.cn

基金项目: 上海市青年科技英才扬帆计划 (21YF1414400), 上海市第二工业大学研究生导师计划 (EGD22DS10), 2023 年上海市大学生创新创业项目 (202312044053) 资助

杀虫剂已成为当下的迫切需求^[1-2]。于2020年上市的作用于 γ -氨基丁酸(GABA)受体的间二酰胺类杀虫剂——溴虫氟苯双酰胺(Broflanilide)作为双酰胺类杀虫剂的新星代表,其与昆虫GABA受体靶标受体结合时,通过调控氯离子通道,抑制神经传递,造成去极化效应,从而影响昆虫的生命活动,进而实现快速杀虫的目的;同时昆虫与哺乳动物的GABA受体对于药物敏感性差异巨大,因此Broflanilide成为高选择性绿色杀虫剂^[3-4]。

目前关于Broflanilide的合成路线主要有3种(见图1~3),文献[5]中曾报道以2-氯-3-硝基苯甲酸

为起始原料,经由酯化、取代、还原、甲基化、酰化等一系列反应,可以得到目标产物,但是此合成路线较长且反应收率较低,不利于工业化生产(见图1)。方法2^[6]以2-氯-3-硝基苯甲酸为起始原料,经由一系列亲核取代、还原、甲基化等常规反应,便可顺利制备,但是其中多步需要在氮气保护下进行,操作不便(见图2)。汪杰等^[7]结合上述合成方法,对Broflanilide的合成路线进行了优化,以2-氟-3-硝基苯甲酸和2-(三氟甲基)苯胺为起始原料,通过直链反应合成目标产物,改进后的反应路线原料价格低廉、反应条件温和、操作简便且收率较高(见图3)。

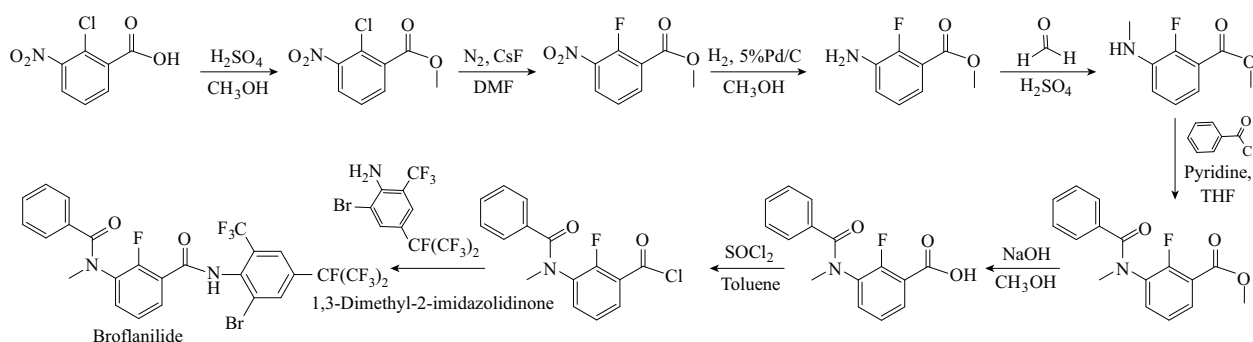


图1 Broflanilide的合成方法1

Fig. 1 The first synthesis route for Broflanilide

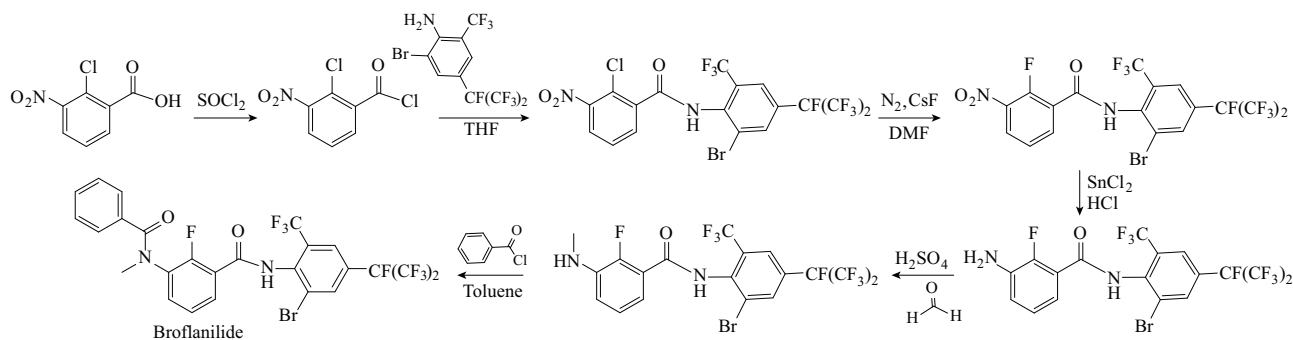


图2 Broflanilide的合成方法2

Fig. 2 The second synthesis route for Broflanilide

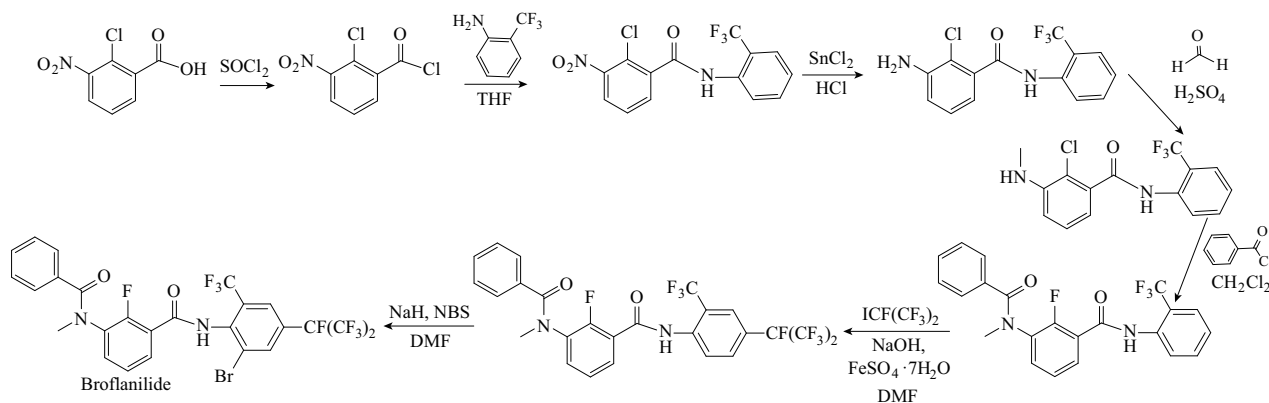


图3 Broflanilide的合成方法3

Fig. 3 The third synthesis route for Broflanilide

目前关于 Broflanilide 的合成路线探索相对较为成熟, 为后期以其为先导结构开发新型农药杀虫剂奠定了坚实的基础。作用于 GABA 受体的 Broflanilide 因其新颖的结构、优异的杀虫活性及广谱性等一系列优点而得到迅速推广和应用, 关于其结构改造和生物活性的研究成为了当下农药研究者关注的焦点 [8-10]。根据文献 [11-12] 中报道, 含氟农药有可能对有益昆虫蜜蜂等产生危害, 经由结构分析可知, Broflanilide 中氟原子含量高达 11 个, 使得其环境友好力存在一定的风险。因此如何在降低其氟含量的同时保证其药效, 成为了一个重要研究方向。硫化物由于其多种多样的生物活性和易于衍生

化的结构特征一直是农药工作者研究的重点, 常被运用在各种农用化学品中, 有机硫化物中的硫原子极易衍生化, 不仅可以使相应化合物拥有广泛的生物活性, 还可为药物的环境降解提供反应位点, 能有效改善化合物的物理性质和生物活性, 因此常被运用在各种农用化学品中 (见图 4), 目前超过 30% 的农药至少含有一个硫原子 [13-15]。文献 [16] 中曾报道, 当将硫原子引入 Broflanilide 先导结构中, 相应化合物表现出了较好的杀虫活性, 但是关于含硫间二酰胺类化合物合成路线的探索却未见报道, 具有较大的研究空间和价值。

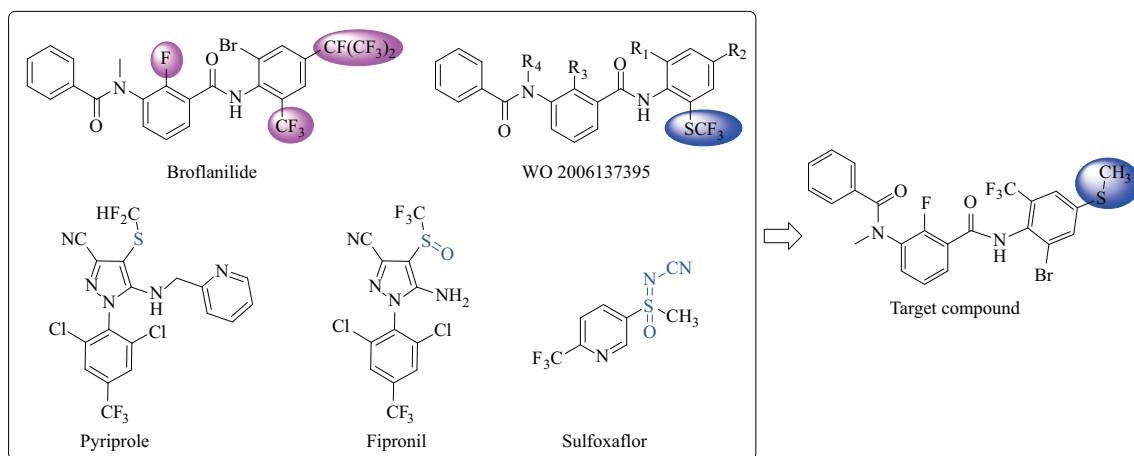


图4 新型含硫间二酰胺类化合物的设计

Fig. 4 The design of novel m-diamide compounds containing sulfur

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

本文所有试剂均为分析纯, 采购于探索科技平台, 未进行再纯化干燥处理。熔点 (m.p.) 由 SGWX-4B 熔点仪 (上海精科仪器有限公司) 测得; 核磁氢谱 (^1H NMR)、核磁碳谱 (^{13}C NMR) 由德国 Bruker Avance NEO 400MHz 型核磁共振仪测定, 用 DMSO- d_6 (TMS 作为 0 点内标) 为溶剂; 液质联用仪 (ESI-MS) 由日本岛津液质联用色谱仪 8040(LC-MS) 测定。

1.2 新型含硫间二酰胺类化合物的设计

鉴于先前的研究基础, 本文以 Broflanilide 为先导化合物, 保持其双酰胺的母核结构, 将具有广泛药理活性的硫元素引入先导化合物的七氟异丙基处, 降低其氟含量, 规避潜在的环境风险, 优化先导化合物, 探索合成路线, 为新型含硫间二酰胺类化合物的

研究提供有价值的借鉴。

1.3 新型含硫间二酰胺类化合物的合成路线的探索

新型含硫间二酰胺类化合物的合成路线 1 如图 5 所示, 以 5-氟-2-硝基三氟甲苯为起始原料, 化合物 1 和化合物 2 的合成方案借鉴文献 [17] 报道的亲核取代反应和还原反应, 顺利制备 2-三氟甲基-4-(甲硫基) 苯胺; 化合物 3~ 化合物 6 的合成方法同 Long 等 [16] 近期的工作相似。图 6 中设计合成路线 2 主要借鉴专利 JP 2011506504^[5] 和文献 [18] 中的工作方案。

(a) 化合物 1 2-硝基-5-(甲硫基) 三氟甲苯的合成。

称取 20.00 g (95.64 mmol) 5-氟-2-硝基三氟甲苯于 500 mL 单口瓶中, 加入 30 mL *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 溶解, 逐滴加入 13.40 g (191.3 mmol) 甲硫

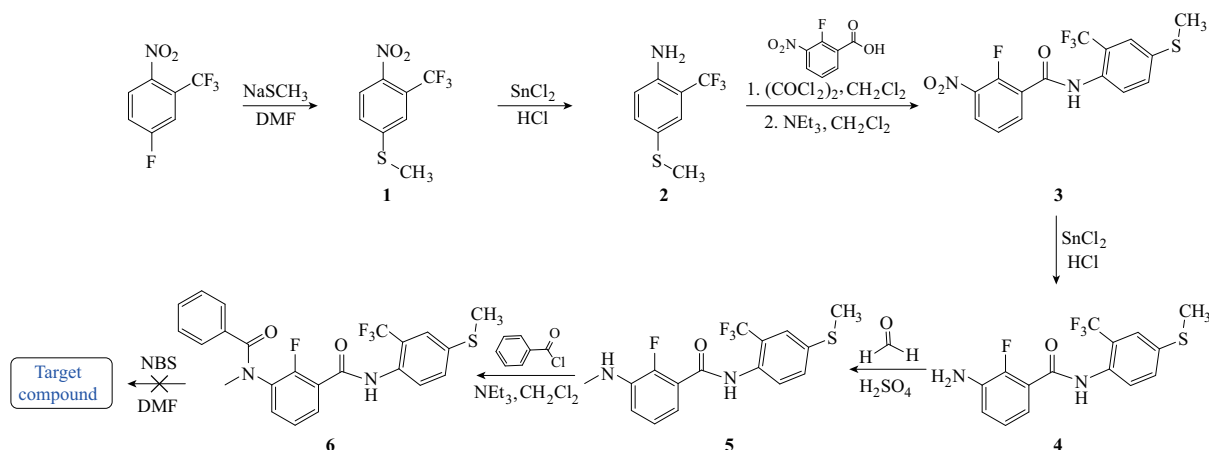


图5 新型含硫间二酰胺类化合物合成路线1

Fig. 5 The first synthesis route for novel m-diamide compounds containing sulfur

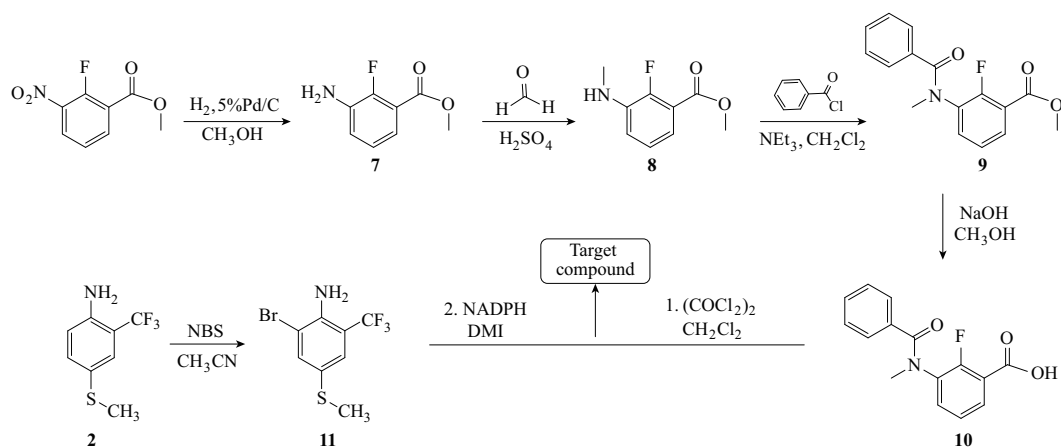


图6 新型含硫间二酰胺类化合物合成路线2

Fig. 6 The second synthesis route for novel m-diamide compounds containing sulfur

醇钠, 加热回流, TLC 监控反应过程, 10 h 左右反应完毕。冷却至室温, 向反应体系中加入 200 mL 水, 乙酸乙酯萃取, 保留有机相, 减压浓缩, 柱层析纯化 (洗脱剂为 $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}} = 1:15$) 得到的产物 2-硝基-5-(甲硫基)三氟甲苯。

(b) 化合物 2 2-三氟甲基-4-(甲硫基)苯胺的合成。

取 10.16 g (42.16 mmol) 2-硝基-5-(甲硫基)三氟甲苯与 39.97 g (210.88 mmol) 无水氯化亚锡于 250 mL 单口烧瓶中, 加入 1, 4-二氧六环溶液 40 mL, 室温搅拌, 随后向反应体系中逐滴加入浓盐酸 20 mL, 滴毕, 维持体系 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应 6 h 左右, TLC 监控反应进程。减压蒸馏除去有机溶剂, 体系中加入 20 mL 水, 并使用饱和碳酸钠溶液调节体系 pH 至中性。乙酸乙酯萃取体系 3 次, 有机相合并减压浓缩, 将得到的粗产物通过柱层析纯化 (洗脱剂为 $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}} = 1:20$), 得到 2-三氟甲基-4-(甲

硫基)苯胺。

(c) 化合物 3 2-氟-3-硝基-N-(2-(三氟甲基)-4-(甲硫基)苯基)苯甲酰胺的合成。

2-氟-3-硝基苯甲酸 10 g (54.02 mmol) 溶于 50 mL 二氯甲烷, 再加入 20.57 g (162.06 mmol) 草酰氯, 室温搅拌条件下, 逐滴加入 4 滴 DMF, 常温反应 3 h 后, 减压除去溶剂, 制备新鲜酰氯待用。

取 11.20 g (54.02 mmol) 2-三氟甲基-4-(甲硫基)苯胺与 6.56 g (64.82 mmol) 三乙胺溶于 40 mL 二氯甲烷, 在冰浴条件下逐滴加入上一步新制备的酰氯 (溶于 20 mL 二氯甲烷)。随后将反应体系升温至 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, TLC 监控反应进程, 3 h 左右反应结束, 减压下蒸馏除去有机溶剂, 使用水和二氯甲烷萃取, 保留有机层, 减压浓缩, 柱层析纯化 (洗脱剂为 $V_{\text{二氯甲烷}}:V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}} = 1:1:9$) 得到的目标产物。

(d) 化合物 4 2-氟-3-氨基-N-(2-(三氟甲基)-4-

(甲硫基)苯基) 苯甲酰胺的合成。

称取 5.82 g (15.55 mmol) 化合物 3 于 250 mL 圆底烧瓶中, 再加入 8.85 g (46.65 mmol) 氯化亚锡溶于 30 mL 1, 4-二氧六环, 室温搅拌, 逐滴加入浓盐酸 50 mL (607.4 mmol), 滴毕, 体系维持 60 °C 下反应 6 h 左右。反应结束, 减压蒸馏除去有机溶剂, 加入 50 mL 水, 并用饱和碳酸钠溶液中和体系直至 pH = 7, 二氯甲烷萃取体系, 合并有机相, 减压浓缩, 粗产物柱层析纯化 (洗脱剂为 $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}} = 1:5$), 得到 2-氟-3-氨基-*N*-(2-(三氟甲基)-4-(甲硫基)苯基) 苯甲酰胺。

(e) 化合物 5 2-氟-*N*-(2-(三氟甲基)-4-(甲基硫基)苯基)-3-(甲基氨基) 苯甲酰胺的合成。

称取 4.51 g (13.10 mmol) 化合物 4 与浓硫酸 30 mL 投入 100 mL 的三口烧瓶中, 体系控制温度在 30~40 °C 之间, 逐滴滴加 6.29 g (209.6 mmol) 30% 甲醛溶液, 滴加完毕后升温至 40 °C 反应, TLC 监控反应进程, 4 h 左右反应结束。减压蒸馏除去有机溶剂。加入 20 mL 水溶解体系, 使用 10% 氢氧化钠溶液调节 pH 为 9~10, 二氯甲烷萃取, 合并有机相并减压浓缩, 将得到的粗产物通过柱层析纯化 (洗脱剂为 $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_h = 1:6$), 得到 2-氟-*N*-(2-(三氟甲基)-4-(甲基硫基)苯基)-3-(甲基氨基) 苯甲酰胺。

(f) 化合物 6 2-氟-*N*-(2-(三氟甲基)-4-(甲硫基)苯基)-*N*-甲基苯甲酰胺的合成。

取 4.09 g (11.41 mmol) 化合物 5 与 1.27 g (12.55 mmol) 三乙胺溶于 30 mL 二氯甲烷中, 室温搅拌条件下逐滴滴加 2.40 g (17.12 mmol) 苯甲酰氯, 随后体系维持回流状态 3 h 左右 (TLC 监测)。反应结束, 减压蒸馏除去有机溶剂, 体系使用二氯甲烷溶解, 再用饱和食盐水洗涤, 无水氯化钙干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化 (洗脱剂为 $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}} = 1:3$) 得到的产物 2-氟-*N*-(2-(三氟甲基)-4-(甲硫基)苯基)-*N*-甲基苯甲酰胺。

(g) Target compound *N*-(2-溴-4-甲硫基)-6-三氟甲基苯基-2-氟-3-(*N*-甲基苯甲酰胺基) 苯甲酰胺的合成。

取 0.3 g (0.62 mmol) 化合物 6 与 0.12 g (0.68 mmol) *N*-溴代丁二酰亚胺 (NBS) 溶于 10 mL 乙腈中, 室温搅拌, TLC 监控反应进程, 6 h 反应结束后。减压蒸馏除去有机溶剂, 柱层析纯化 (洗脱剂为 $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}} = 2:1$) 得到预期目标产物。

(h) 化合物 7 3-氨基-2-氟苯甲酸甲酯的合成。

在 250 mL 单口烧瓶中依次加入 16.00 g (80.35 mmol) 3-硝基-2-氟苯甲酸甲酯, 100 mL 甲醇和 1.66 g (2.51 mmol) Pd(C), 通入氢气, 维持体系 50~60 °C 之间, 反应 7 h 左右。过滤, 柱层析 (洗脱剂为 $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}} = 1:3$) 即得 3-氨基-2-氟苯甲酸甲酯。

(i) 化合物 8 2-氟-3-甲氨基苯甲酸甲酯的合成。

2-氟-3-甲氨基苯甲酸甲酯的合成方法类似于化合物 5。

(j) 化合物 9 2-氟-3-(*N*-甲基苯甲酰胺基) 苯甲酸甲酯的合成。

2-氟-3-(*N*-甲基苯甲酰胺基) 苯甲酸甲酯的合成方法类似于化合物 6。

(k) 化合物 10 2-氟-3-(*N*-甲基苯甲酰胺基) 苯甲酸的合成。

向 100 mL 单口烧瓶中加入 8.00 g (27.8 mmol) 化合物 9, 搅拌使之溶于 30 mL 甲醇中, 然后再加入 1.67 g NaOH, 加热回流, 反应 2~3 h 左右 (TLC 监控)。减压蒸馏除去有机溶剂, 加水溶解体系, 再用盐酸酸化 pH 为 6~7 左右, 二氯甲烷萃取, 干燥, 柱层析纯化 (洗脱剂为 $V_{\text{甲醇}}:V_{\text{二氯甲烷}} = 1:1$) 得到 2-氟-3-(*N*-甲基苯甲酰胺基) 苯甲酸。

(l) 化合物 11 2-(三氟甲基)-4-(甲硫基)-6-溴苯胺的合成。

取 0.3 g (0.62 mmol) 化合物 6 与 0.12 g (0.68 mmol) *N*-溴代丁二酰亚胺 (NBS) 溶于 10 mL 乙腈中, 室温搅拌, TLC 监控反应进程, 6 h 反应结束后。减压蒸馏除去有机溶剂, 柱层析纯化 (洗脱剂为 $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}} = 1:8$) 得到目标产物。

(m) Target compound *N*-(2-溴-4-甲硫基)-6-三氟甲基苯基-2-氟-3-(*N*-甲基苯甲酰胺基) 苯甲酰胺的合成。

2-氟-3-(*N*-甲基苯甲酰胺基) 苯甲酸 0.3 g (1.10 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷, 再加入 0.42 g (3.29 mmol) 草酰氯后室温搅拌, 同时向反应液里逐滴加入 2 滴 DMF, 常温搅拌反应 3 h 后, 减压蒸发溶剂制备酰氯待用。

将上述制备的酰氯溶于 6 mL 乙腈中, 再依次加入 0.29 g (2.20 mmol) *N,N*-二异丙基乙胺 (NADPH), 6 mL 1, 3-二甲基-2-咪唑啉酮 (DMI) 和

0.32 g (1.10 mmol) 化合物 11, 油浴升温至 105 °C, 6 h 左右反应完毕 (TLC 监测)。减压浓缩反应体系, 柱层析纯化 (洗脱剂为 $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}} = 1:1$) 即得目标产物。

2 结果与讨论

2.1 目标化合物的理化数据

图 7~图 9 所示为目标化合物的 $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 以及 ESI-MS。



图 7 目标化合物的 $^1\text{H NMR}$

Fig. 7 $^1\text{H NMR}$ spectrum of the target compound

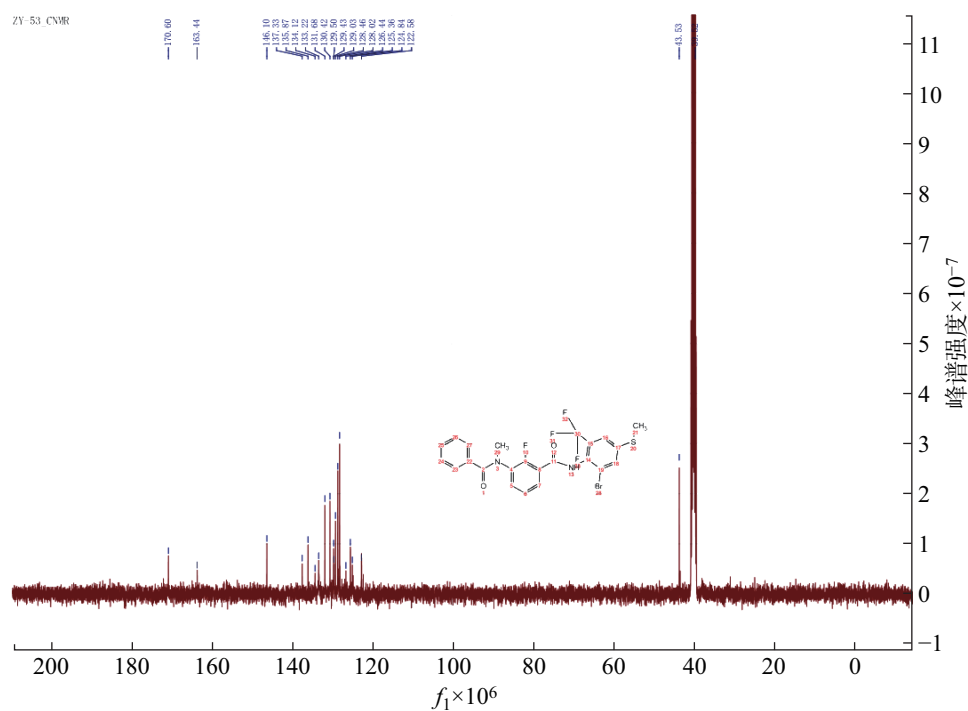


图 8 目标化合物的 $^{13}\text{C NMR}$

Fig. 8 $^{13}\text{C NMR}$ spectrum of the target compound

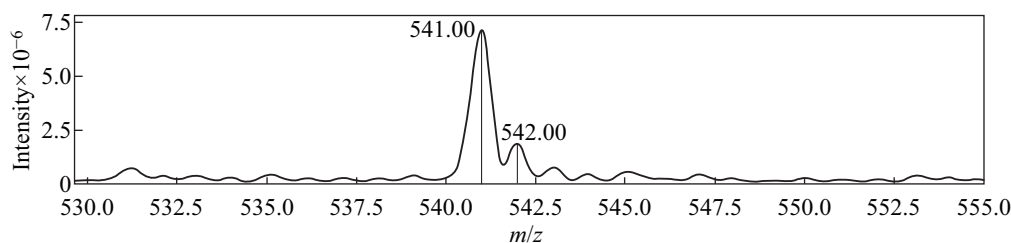


图9 目标化合物的ESI-MS

Fig. 9 ESI-MS for the target compound

a. 2-硝基-5-(甲硫基) 三氟甲苯的合成 (化合物 **1**): 黄色油状, 产率 51%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO, ppm) δ 8.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ph-H), 7.78 (s, 1H, Ph-H), 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ph-H), 2.64 (s, 3H, CH_3)。 ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 148.2, 143.9, 129.7, 126.8, 124.3 (q, $J = 6.1$ Hz, Ph-C), 122.7 (q, $J = 32.3$ Hz, C- CF_3), 122.4 (q, $J = 273.7$ Hz, CF_3), 14.6。 EI-MS (M+H) $^+$: 240.00 (cal. 240.01)。

b. 2-三氟甲基-4-(甲硫基) 苯胺的合成 (化合物 **2**): 黄色油状, 产率 58%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ph-H), 7.28 (s, 1H, Ph-H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ph-H), 5.64 (s, 2H, NH_2), 2.38 (s, 3H, CH_3)。 ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 145.4, 135.0, 127.2 (q, $J = 6.1$ Hz, Ph-C), 125.2 (q, $J = 272.7$ Hz, CF_3), 122.4, 118.4, 111.6 (q, $J = 29.2$ Hz, C- CF_3), 18.3。 EI-MS (M+H) $^+$: 208.05 (cal. 208.04)。

c. 2-氟-3-硝基-*N*-(2-(三氟甲基)-4-(甲硫基) 苯基) 苯甲酰胺的合成 (化合物 **3**): 白色固体, 产率 89%。 m.p.: 123~126 $^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.40 (s, 1H, CO-NH), 8.31 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ph-H), 8.03 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, Ph-H), 7.65~7.53 (m, 4H, Ph-H), 2.58 (s, 3H, CH_3)。 ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 162.8, 139.2, 137.9, 135.9, 131.7, 131.4, 130.6, 128.6, 127.1, 126.7, 125.7 (d, $J = 4.6$ Hz, Ph-C), 124.9, 123.6 (q, $J = 273.7$ Hz, CF_3), 122.3, 15.1。 EI-MS (M+H) $^+$: 376.90 (cal. 376.05)。

d. 2-氟-3-氨基-*N*-(2-(三氟甲基)-4-(甲硫基) 苯基) 苯甲酰胺的合成 (化合物 **4**): 白色固体, 产率 67%。 m.p.: 94~98 $^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.84 (s, 1H, CO-NH), 7.62~7.51 (m, 3H, Ph-H), 7.00~6.89 (m, 2H, Ph-H), 6.80 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, Ph-H), 5.36 (s, 2H, NH_2), 2.56 (s, 3H, CH_3)。 ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 164.7, 149.3, 146.9, 138.3, 137.6, 137.5, 132.4, 131.3, 130.5, 126.5 (q, $J = 30.3$ Hz, Ph-

C), 123.9, 123.7 (q, $J = 273.7$ Hz, CF_3), 118.7 (d, $J = 5.2$ Hz, Ph-C), 116.1, 15.2。 EI-MS (M+H) $^+$: 345.15 (cal. 345.17)。

e. 2-氟-*N*-(2-三氟甲基-4-(甲硫基) 苯基)-3-(甲氨基) 苯甲酰胺的合成 (化合物 **5**): 白色固体, 产率 40%。 m.p.: 102~105 $^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.86 (s, 1H, CO-NH), 7.62~7.51 (m, 3H, Ph-H), 7.09 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ph-H), 6.80 (m, 2H, Ph-H), 5.80~5.76 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{-NH}$), 2.75 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.56 (s, 3H, CH_3)。 ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 164.7, 149.6, 147.1, 138.9, 138.3, 132.3, 131.4, 130.5, 126.5 (q, $J = 30.3$ Hz, Ph-C), 125.0, 123.6 (q, $J = 273.7$ Hz, CF_3), 122.4 (d, $J = 5.1$ Hz, Ph-C), 115.2, 113.7, 30.1, 15.2。 EI-MS (M+H) $^+$: 359.00 (cal. 359.08)。

f. 2-氟-*N*-(2-三氟甲基-4-(甲硫基) 苯基)-*N*-甲基苯甲酰胺的合成 (化合物 **6**): 白色固体, 产率 86%。 m.p.: 118~120 $^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H, CO-NH), 7.62 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, Ph-H), 7.61~7.58 (m, 2H, Ph-H), 7.50~7.55 (m, 3H, Ph-H), 7.35~7.20 (m, 6H, Ph-H), 3.34 (s, 3H, CH_3), 2.56 (s, 3H, CH_3)。 ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170.6, 163.5, 155.9, 153.5, 138.9, 135.9, 133.0, 131.8, 131.6, 130.4 (d, $J = 7.5$ Hz), 129.0, 128.4, 126.9, 126.7 (q, $J = 273.7$ Hz, CF_3), 123.6 (d, $J = 5.2$ Hz, Ph-C), 122.3, 39.6, 15.1。 EI-MS (M+H) $^+$: 463.00 (cal. 463.11)。

g. 3-氨基-2-氟苯甲酸甲酯 (化合物 **7**): 黑色油状, 产率 81%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.99 (7.05~6.97, m, 3H), 5.39 (s, 2H, NH_2), 3.84 (s, 3H, CH_3)。 ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 165.1, 150.9, 148.4, 138.1 (d, $J = 12.9$ Hz), 124.5 (d, $J = 4.1$ Hz), 120.6 (d, $J = 5.8$ Hz), 117.6, 52.5。 EI-MS (M+H) $^+$: 170.00 (cal. 170.06)。

h. 2-氟-3-甲氨基苯甲酸甲酯 (化合物 **8**): 黄

色油状, 产率 54%。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.98~6.95 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.74 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 164.0, 149.9, 148.0, 138.4, 125.5, 121.5, 117.3, 52.8, 39.8。EI-MS (M+H)⁺: 184.05 (cal. 184.08)。

i. 2-氟-3-(N-甲基苯甲酰胺基) 苯甲酸甲酯 (化合物 9): 白色固体, 产率 98%。m.p.: 99~101 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.79~7.63 (m, 2H, Ph-H), 7.30~7.23 (m, 6H, Ph-H), 3.82 (s, 3H, CH₃), 3.31 (s, 3H, CH₃)。 ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170.5, 163.8, 157.7, 155.1, 135.8, 135.2, 131.1, 130.4, 128.4, 128.0, 125.3, 119.5, 53.0, 39.9。EI-MS (M+H)⁺: 288.00 (cal. 288.10)。

j. 2-氟-3-(N-甲基苯甲酰胺基) 苯甲酸 (化合物 10): 白色固体, 产率 90%。m.p.: 149~151 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.61 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, Ph-H), 7.45 (dd, $J = 14.7, 7.5$ Hz, 1H, Ph-H), 7.35-7.24 (m, 4H, Ph-H), 7.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ph-H), 3.98 (s, 3H, CH₃)。 ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170.6, 166.7, 157.3, 154.7, 136.1, 132.4, 131.1, 130.3, 128.7, 128.3, 128.0, 124.5, 39.7。EI-MS (M+H)⁺: 274.10 (cal. 274.09)。

k. 2-三氟甲基-4-(甲硫基)-6-溴苯胺 (化合物 11) 无色液体, 产率 85%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (s, 1H, Ph-H), 7.28 (s, 1H, Ph-H), 5.51 (s, 2H, -NH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃)。 ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 141.5, 137.0, 126.8 (q, $J = 5.4$ Hz, Ph-C), 124.7, 124.3 (d, $J = 274.7$ Hz, CF₃), 113.4 (q, $J = 30.0$ Hz, Ph-C), 111.1, 17.8。EI-MS (M+H)⁺: 285.90 (cal. 285.95)。

h. *N*-(2-溴-4-甲硫基)-6-三氟甲基苯基-2-氟-3-(*N*-甲基苯甲酰胺基) 苯甲酰胺 (Target compound) 白色固体, 产率 62%。m.p.: 182~183 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H, -NH), 8.08 (s, 1H, Ph-H), 8.04 (s, 1H, Ph-H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ph-H), 7.57 (s, 2H, Ph-H), 7.30 (m, 5H, Ph-H), 3.32 (s, 3H, CH₃), 2.85 (s, 3H, CH₃)。 ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170.6, 163.4, 146.1, 137.3, 135.9, 134.1, 133.2, 131.7, 130.4, 129.5, 129.4, 129.0, 128.5, 128.0, 126.4, 125.4, 124.8, 122.6, 43.5, 39.5。EI-MS (M+H)⁺: 541.00 (cal. 541.02)。

化合物通过熔点、¹H NMR、¹³C NMR 和质

谱等理化数据共同确认了其结构。通过数据分析发现, 酰胺键基团的构建明显使化合物的熔点升高, 化合物从液体状态转变成固体状态, 使其结构更加稳定且容易保存。核磁结果表明, S—CH₃、N—CH₃、O—CH₃ 的氢谱化学位移分别是 2.35~2.85、2.75~3.34、3.82~3.84, 这是由于甲基邻位 S、N、O 原子电负性差异所致, 电负性越大 (S < N < O), 吸电子能力越强, 使得甲基电子云密度降低, 屏蔽效应减小, 化学位移向低场高位移处移动, 所以 δ S—CH₃ < δ N—CH₃ < δ O—CH₃。CH₃—NH 的特征峰化学位移 δ 5.36~5.80, CO—NH 酰胺键中由于羰基的强烈吸电子作用, 其 NH 的化学位移 9.84~10.40。化合物 1~6、化合物 11 和 Target compound 中均含有 CF₃ 官能团, 化合物 1~6 和化合物 11 ¹³C NMR 上呈现出的明显的 CF₃ 四重峰 (化学位移范围 δ 122.4~126.7, 耦合常数 $J = 272.7\sim 273.7$ Hz), 并且与 CF₃ 相连的苯环上的 β -C (化学位移范围 δ 122.7~126.5, 耦合常数 $J = 29.2\sim 32.3$ Hz) 和 γ -C (化学位移范围 δ 118.7~127.2, 耦合常数 $J = 4.6\sim 6.1$ Hz) 均被耦合裂分。但是由于目标化合物在 DMSO 中溶解度较低, 导致 ¹³C NMR 中并未出现明显的 CF₃ 响应四重峰, 但是结合氢谱和质谱可以多方面验证目标化合物的正确性。

2.2 合成路线分析讨论

合成路线 1 以 4-氟-2-三氟甲基硝基苯为起始原料, 经由亲核取代、还原、加成等 7 步常规反应, 制备目标化合物。合成路线 1 为单线型反应, 其中化合物 2 和化合物 4 的合成, 需要在二氯亚锡的作用下, 由硝基还原至氨基, 由于无机盐的吸附, 造成反应后处理时出现严重乳化现象, 产率低于 70%, 使得反应路线工艺产业化难以实现。并且在 Target compound 的合成过程中 (步骤 g), 根据合成路线设计, 化合物 6 与 NBS 在常温条件下通过取代反应即可得到预期目标产物, 但是通过对核磁数据和质谱的分析并未顺利得到预期的目标产物, 因此合成路线 1 并不适用于合成预期的 Target compound 结构。合成路线 2 则是以 2-氟-3-硝基苯甲酸甲酯为起始原料, 经由还原、亲核加成、取代 6 步常规反应, 顺利制备目标化合物, 化学反应工艺流程较为成熟。其为双线型反应, 路线 2 中涉及的化合物产率大部分都在 62% 以上, 整体产率较好, 但是甲基化产物化合物 8, 收率仅有 54%, 导致合成路线 2 整体产率略差。通过对含

硫间二酰胺类化合物合成路线的探索, 以 2-氟-3-硝基苯甲酸甲酯为起始原料的合成路线 2 凭借优异的收率和成熟的合成工艺路径, 更利于实现目标化合物产业化。

3 结 论

作用于 GABA 受体的间二酰胺类杀虫剂—溴虫氟苯双酰胺 (Broflanilide) 的结构改造和生物活性研究工作是当前农药工作者研究的重心。本文根据农药分子设计原理将生物活性多样和易于衍生化的硫元素引入 Broflanilide 中, 结合文献调研结果, 设计了两条合成路线, 通过经典的有机反应, 探索制备相应的目标化合物, 目标化合物经由熔点、 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 确认了目标化合物的结构。通过合成路线比较分析可知, 以 4-氟-2-三氟甲基硝基苯为起始原料的单线型合成路线 1, 由于反应过程中极易出现严重乳化现象, 导致合成产率较低, 且在最终目标产物的溴代获取过程中, 理化数据分析表明与预期目标化合物不符, 因此不适宜用于合成预期的目标产物。双线型的合成路线 2 则是以 2-氟-3-硝基苯甲酸甲酯为起始原料, 合成方法简便, 更利于实现目标化合物产业化。但是合成路线 2 中的甲基化产物化合物 8, 收率仅有 54%, 导致合成路线 2 整体产率略差, 值得进一步探索和研究。

参考文献:

- [1] 成升魁, 董纪昌, 刘秀丽, 等. 新时代中国国民营养与粮食安全研究中的关键科学问题: 第 249 期“双清论坛”综述 [J]. 中国科学基金, 2021, 35(3): 426-434.
- [2] JESCHKE P. Status and outlook for acaricide and insecticide discovery [J]. *Pest Manag Sci*, 2021, 77(1): 64-76.
- [3] GAO Y, ZHANG Y C, WU F S, et al. Exploring the interaction mechanism of desmethyl-broflanilide in insect GABA receptors and screening potential antagonists by in silico simulations [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(50): 14768-14780.
- [4] 艾大朋, 巨修练, 刘根炎. 作用于离子型 γ -氨基丁酸受体的异噁唑啉类杀寄生虫剂 [J]. *化学通报*, 2020, 83(11): 986-996.
- [5] GOERGENS U, YANAGI A, WADA K, et al. Aminobenzamide derivatives as agents useful for controlling animal parasites [P]. 2011-03-03.
- [6] YOSHIDA K, KOBAYASHI Y, NOMURA M, et al. Amide derivative, pesticide containing such compound and use thereof [P]. 2009-01-22.
- [7] 汪杰, 张静, 张立新, 等. 新型杀虫剂 broflanilide 的合成及其杀虫活性测定 [J]. *现代农药*, 2020, 19(3): 20-24.
- [8] CASIDA J. Golden Age of RyR and GABA-R diamide and isoxazoline insecticides: common genesis, serendipity, surprises, selectivity, and safety [J]. *Chem Res Toxicol*, 2015, 28(4): 560-566.
- [9] HIRABAYASHI A, BANBA S, WAKITA T, et al. Amide derivative and harmful organism-controlling agent containing the amide derivative [P]. 2011-03-31.
- [10] NAKAO T, BANBA S. Broflanilide: a meta-diamide insecticide with a novel mode of action [J]. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24(3): 372-377.
- [11] HAN J L, KISS L, MEI H B, et al. Chemical aspects of human and environmental overload with fluorine [J]. *Chem Rev*, 2021, 121(8): 4678-4742.
- [12] KEY B D, HOWELL R D, CRIDDLE C S. Fluorinated organics in the biosphere [J]. *Environ Sci Technol*, 1997, 31(9): 2445-2454.
- [13] DEVENDAR P, YANG G F. Sulfur-containing agrochemicals [J]. *Top Curr Chem*, 2017, 375: 82.
- [14] ANDO W. Photooxidation of organosulfur compounds [J]. *Sulfur Rep*, 1981, 1(3): 147-207.
- [15] NUGENT B M, BUYASSE A M, LOSO M R, et al. Expanding the structure-activity relationship of sulfoxaflo: the synthesis and biological activity of N-heterocyclic sulfoximines [J]. *Pest Manag Sci*, 2015, 71(7): 928-936.
- [16] LONG H Y, WU D X, WANG J X, et al. Design, synthesis, and insecticidal activities of novel meta-diamide compounds containing sulfide, sulfoxide and sulfone [J]. *Tetrahedron Lett*, 2023, 118: 154388.
- [17] 凌青云, 蒋仲良. 一种制备 4-三氟甲硫基苯胺的方法 [P]. 2008-09-17.
- [18] 罗春艳, 马文静, 吕亮, 等. 新型含环丙基的间二酰胺类化合物的合成及其杀虫活性 [J]. *有机化学*, 2020, 40(9): 2963-2970.