

米尔贝霉素类似物的合成及杀螨杀蚜活性

余海涛^{1,2}, 张健³, 胡冠芳^{*2}, 成丕乐³, 张娜³, 刘映前^{*3}

(1. 甘肃农业大学 草业学院, 兰州 730070; 2. 甘肃省农业科学院 植物保护研究所, 兰州 730070;
3. 兰州大学 药学院 药物化学研究所, 兰州 730000)

摘要: 为寻找高活性的米尔贝霉素衍生物, 以伊维菌素为原料, 经脱糖、羟基保护、氧化、还原胺化、脱保护等将其转变为 13-氨基米尔贝霉素类似物, 通过三组分反应设计合成了一系列米尔贝霉素磺酰脒类化合物 (**7a~7i**), 并初步测定了其对朱砂叶螨 *Tetranychus cinnabarinus* 和豆蚜 *Aphis craccivora* 的室内活性。结果表明: 各衍生物对朱砂叶螨和豆蚜均有较好的触杀活性, 其中 **7f**、**7h** 和 **7i** 对朱砂叶螨 24 h 的 LC_{50} 值分别为 1.04×10^{-2} 、 9.60×10^{-4} 和 1.44×10^{-2} mg/L; **7i** 对豆蚜 24 h 的 LC_{50} 值为 7.81 mg/L。米尔贝霉素 13 位氨基上磺酰化的结构修饰有助于提高米尔贝霉素类化合物的杀螨、杀蚜活性。

关键词: 米尔贝霉素类似物; 合成; 杀螨活性; 杀蚜活性

中图分类号: S482 文献标志码: A 文章编号: 1008-7303(2017)05-0648-06

Synthesis and insecticidal and acaricidal activities of milbemycins derivatives

YU Haitao^{1,2}, ZHANG Jian³, HU Guanfang^{*2}, CHENG Peile³, ZHANG Na³, LIU Yingqian^{*3}

(1. Pratacultural College, Gansu Agricultural University, Lanzhou 730070, China;

2. Institute of Plant Protection, Gansu Academy of Agricultural Sciences, Lanzhou 730070, China;

3. Institute of Pharmaceutics Chemistry, School of Pharmaceutics, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract: In order to find the high activity milbemycins derivatives. With ivermectin as the raw material, a series of 13-sulfonyl amidine-milbemycins derivatives (**7a-7i**) were synthesized after deglycosylation, hydroxy protection, oxidizing reaction, reductive amination and deprotection of C-13 of milbemycins. The preliminary bioassay showed that the compounds exhibited high insecticidal activity against *Tetranychus cinnabarinus* and *Aphis craccivora*. Some of them show a higher insecticidal activity, the LC_{50} value of **7g**, **7h** and **7i** against *T. cinnabarinus* were 1.04×10^{-2} , 9.60×10^{-4} , 1.44×10^{-2} mg/L in 24 h, respectively, the LC_{50} value of **7i** against *A. craccivora* were 7.80 mg/L. The results indicate that the structural modification of sulfonylation on the C-13 amine of milbemycins are helpful to improve the activity against spide mite and aphid.

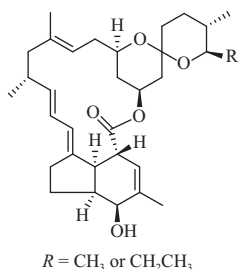
Keywords: milbemycins derivatives; synthesis; acaricidal activity; insecticidal activity

收稿日期: 2017-04-23; 录用日期: 2017-08-10.

基金项目: 国家地区科学基金项目 (31760525).

作者简介: 余海涛, 男, 博士研究生, 主要从事植物源农药和农药环境毒理学研究, E-mail: yuhaitao1202@163.com; *胡冠芳, 共同通信作者 (Co-author for correspondence), 男, 研究员, 主要从事除草剂研究, E-mail: huguanfang@126.com; *刘映前, 通信作者 (Author for correspondence), 男, 博士, 教授, 主要从事药物分子设计与合成和生物有机与药物化学研究, E-mail: yqliu@lzu.edu.cn

米尔贝霉素 (milbemycins, 结构式见图式 1), 也称弥拜菌素, 其结构仅比伊维菌素 (ivermectin) 少了两个糖基, 因此其活性在继承伊维菌素稳定性和长效性的同时, 还具有比伊维菌素较高的脂溶性^[1-2]。对农、林害虫具有广谱活性, 且作用迅速, 活性高, 对人畜安全, 不易污染环境, 也不易产生抗性, 是新型、广谱、无交叉抗性的生物杀虫剂^[3]。米尔贝霉素的作用机理^[4]与 γ -氨基丁酸激动剂阿维菌素不同, 可引起谷氨酸门控氯离子通道 (glutamate-gated chloride) 的开放, 从而使氯离子内流增加, 使正常的动作电位不能释放, 导致昆虫麻痹死亡^[3]。对已产生抗性的害螨仍有非常好的杀灭效果^[5]。



图式 1 米尔贝霉素化学结构式

Scheme 1 The chemical structure of milbemycin

目前, 围绕米尔贝霉素衍生物的研究已有许多相关报道^[6]及专利^[7-8]。本研究组发现, 磺酰脲类基团是一种具有较好杀虫活性的结构^[9]。为了寻找高效、低毒且对抗性害虫具有高活性的米尔贝霉素类衍生物, 笔者以廉价、易得的伊维菌素为原料, 经脱糖后^[10], 以磺酰叠氮为氮源, 氯化亚铜为催化剂, 将其进一步转变为 13-氨基米尔贝霉素类似物^[11], 再通过三组分反应^[12]设计合成了一系列结构新颖的米尔贝霉素磺酰脲类化合物 (其合成路线见图式 2)。以朱砂叶螨和豆蚜为供试目标, 初步测定了目标化合物的杀虫 (螨) 活性。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

X-4 数字显微熔点测定仪 (北京泰克仪器有限公司, 温度未经校正); Bruker AM-400 核磁共振波谱仪 (德国 Bruker 公司, 以氘代氯仿为溶剂, 以四甲基硅烷为内标); Bruker Esquire 6000 液-质联用仪 (德国 Bruker 公司)。

柱层析用硅胶 (筛孔径 48~75 μm , 青岛海洋

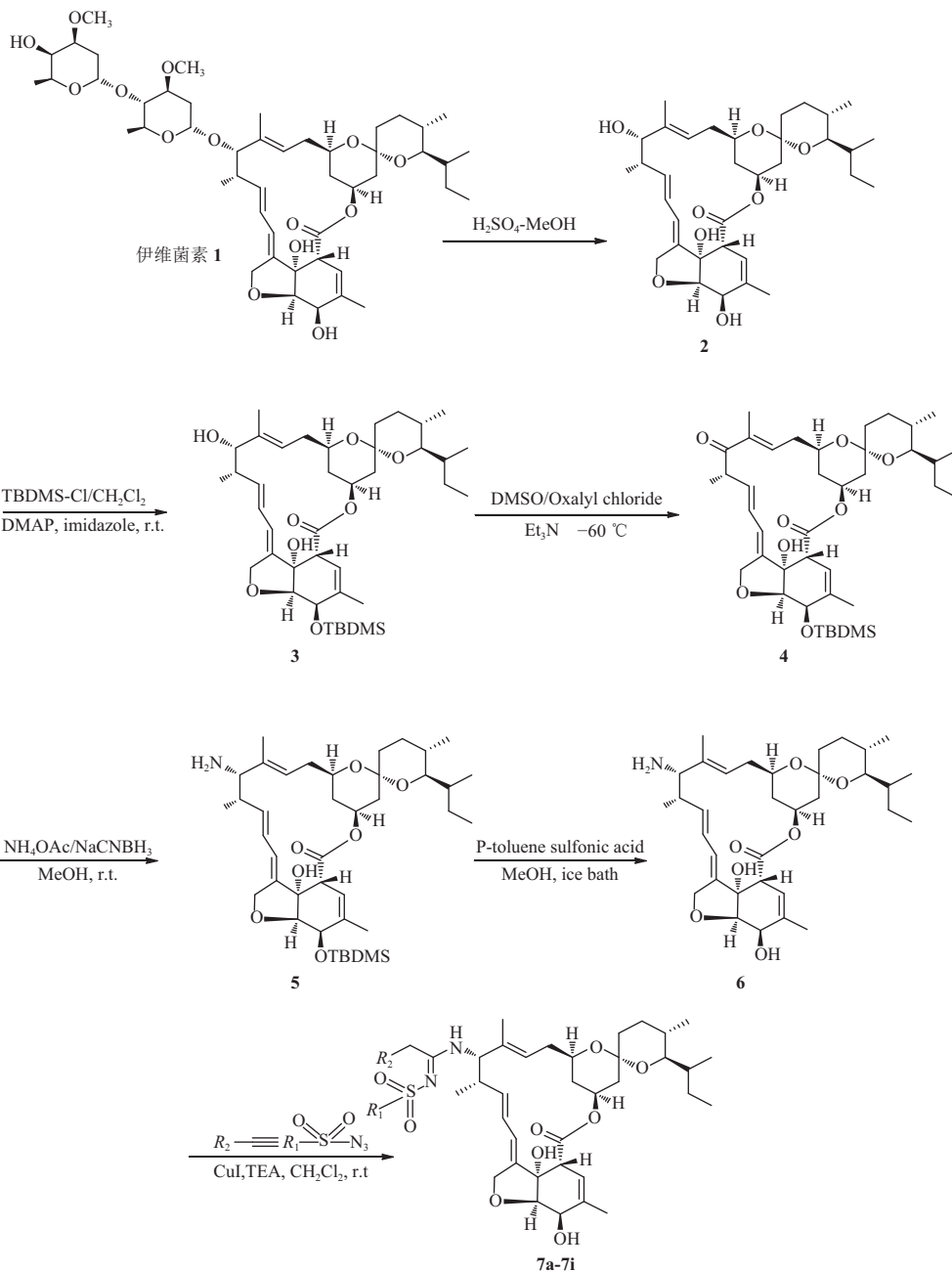
化工有限公司产品); 97% 伊维菌素 (ivermectin) 原药, 四川省江源天然产物有限公司; 其他试剂均为分析纯。

1.2 目标化合物 7a~7i 的合成

中间体 2、3、4、5、6 的合成参照相应文献^[14-18]进行。目标化合物的合成以 7a 为例: 将 117 mg (0.2 mmol) 中间体 6 溶于 10 mL 二氯甲烷中, 加入 47.3 mg (0.24 mmol) 对甲基苯基磺酰叠氮和 26.5 mg (0.26 mmol) 苯乙炔, 在氮气保护下, 加入 3.8 mg (0.02 mmol) 碘化亚铜和 0.035 mL (0.25 mmol) 三乙胺, 室温搅拌 1.5 h。反应结束后, 用氯仿稀释, 加入饱和氯化铵溶液, 在室温下搅拌 30 min, 然后用氯仿多次萃取。合并有机层, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂后, 粗产物经硅胶柱层析 (200~300 目) 纯化, 用 V (二氯甲烷): V (甲醇) = 20:1 洗脱, 得目标产物 7a。用相同操作方法制得 7b~7i。

7a: 产率 63%。白色固体, 熔点: 142~144 $^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 7.79~7.82 (m, 2H, Ar-H), 6.97~7.14 (m, 7H, Ar-H), 5.65~5.70 (m, 1H, 10-H), 5.43~5.46 (m, 1H, 9-H), 5.26~5.32 (m, 3H, 3-H, 11-H, 19-H), 4.51~4.64 (m, 3H, 8a-H, 15-H), 4.46~4.49 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{C}=\text{N}-$), 4.30~4.37 (m, 2H, 5-H, $-\text{CH}_2\text{C}=\text{N}-$), 4.29 (s, 1H, 13-H), 3.79 (m, 1H, 6-H), 3.49 (s, 3H, Ar- CH_3), 3.33 (s, 1H, 7-OH), 3.27~3.30 (m, 1H, 17-H), 3.20~3.22 (m, 2H, 2-H, 25-H), 2.59~2.61 (m, 1H, 12-H), 2.18~2.44 (m, 4H, 5-OH, 16-H, 24-H), 1.25~1.99 (m, 17H, 4-Me, 14-Me, 20-H, 26-H, 27-H, 22-H, 23-H, 18-H), 0.69~1.07 (m, 12H, 12-Me, 27-Me, 24-Me, 26-Me)。MS-ESI, m/z : 857.4[M+H] $^+$ 。

7b: 产率 61%。白色固体, 熔点: 137~139 $^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 7.85 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 7.43 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 7.18 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 7.01 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 5.67~5.70 (m, 1H, 10-H), 5.52~5.55 (m, 1H, 9-H), 5.30~5.41 (m, 3H, 3-H, 11-H, 19-H), 4.56~4.67 (m, 3H, 8a-H, 15-H), 4.38~4.43 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{C}=\text{N}-$), 4.25~4.30 (m, 2H, 5-H, $-\text{CH}_2\text{C}=\text{N}-$), 4.20 (s, 1H, 13-H), 3.93 (d, 1H, $J=6.0$ Hz, 6-H), 3.89 (s, 3H, Ar- CH_3), 3.78 (s, 1H, 7-OH), 3.51~3.53 (m, 1H, 17-H), 3.20~3.23 (m, 2H, 2-H, 25-H), 2.62~2.63 (m, 1H, 12-H), 2.17~2.31 (m, 4H, 5-OH, 16-H, 24-H), 1.25~1.87



化合物 Compd.	R ¹	R ²
7a	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅
7b	4-Cl-C ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄
7c	CH ₃	C ₆ H ₅
7d	CH ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄
7e	CH ₃	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄
7f	C ₁₀ H ₇	C ₆ H ₅
7g	C ₁₀ H ₇	4-CH ₃ -C ₆ H ₄
7h	2, 4-2F-C ₆ H ₃	C ₆ H ₅
7i	2, 4-2F-C ₆ H ₃	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄

图式 2 米尔贝霉素衍生物 7a~7i 的合成路线

Scheme 2 Synthesis route of milbemycins derivatives 7a-7i

(m, 17H, 4-Me, 14-Me, 20-H, 26-H, 27-H, 22-H, 23-H, 18-H), 0.70~1.19 (m, 12H, 12-Me, 27-Me, 24-Me, 26-Me). MS-ESI, m/z : 891.3[M+H]⁺.

7c: 产率 49%. 白色固体, 熔点: 133~135 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.40~7.49 (m, 2H, Ar-H), 7.32~7.39 (m, 3H, Ar-H), 5.67~5.74 (m, 1H, 10-H), 5.53~5.55 (m, 1H, 9-H), 5.11~5.42 (m, 3H, 3-H, 11-H, 19-H), 4.57~4.67 (m, 3H, 8a-H, 15-H), 4.40~4.48 (m, 1H, -CH₂C=N-), 4.27~4.35 (m, 2H, 5-H, -CH₂C=N-), 4.11~4.13 (m, 1H, 13-H), 3.92~3.98 (m, 1H, 6-H), 3.50 (s, 3H, -SO₂CH₃), 3.20~3.23 (m, 1H, 7-OH), 3.07~3.12 (m, 1H, 17-H), 3.02~3.04 (m, 2H, 2-H, 25-H), 2.64~2.65 (m, 1H, 12-H), 2.19~2.32 (m, 4H, 5-OH, 16-H, 24-H), 1.26~1.90 (m, 17H, 4-Me, 14-Me, 20-H, 26-H, 27-H, 22-H, 23-H, 18-H), 0.70~1.05 (m, 12H, 12-Me, 27-Me, 24-Me, 26-Me). MS-ESI, m/z : 781.6[M+H]⁺.

7d: 产率 52%. 白色固体, 熔点: 136~138 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.13~7.31 (m, 4H, Ar-H), 5.67~5.73 (m, 1H, 10-H), 5.49~5.52 (m, 1H, 9-H), 5.13~5.32 (m, 3H, 3-H, 11-H, 19-H), 4.53~4.67 (m, 3H, 8a-H, 15-H), 4.41~4.50 (m, 1H, -CH₂C=N-), 4.29~4.38 (m, 2H, 5-H, -CH₂C=N-), 4.17~4.24 (m, 1H, 13-H), 3.93~3.97 (m, 1H, 6-H), 3.46~3.56 (m, 3H, Ar-CH₃), 3.23~3.27 (m, 3H, 2-H, 25-H, 17-H), 3.20~3.23 (m, 1H, 7-OH), 3.01~3.07 (m, 3H, -SO₂CH₃), 2.62~2.64 (m, 1H, 12-H), 2.17~2.45 (m, 4H, 5-OH, 16-H, 24-H), 1.26~1.98 (m, 17H, 4-Me, 14-Me, 20-H, 26-H, 27-H, 22-H, 23-H, 18-H), 0.68~1.06 (m, 12H, 12-Me, 27-Me, 24-Me, 26-Me). MS-ESI, m/z : 750.8[M+H]⁺.

7e: 产率 56%. 白色固体, 熔点: 135~137 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.22 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 7.01 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, Ar-H), 5.68~5.74 (m, 1H, 10-H), 5.53~5.56 (m, 1H, 9-H), 5.20~5.42 (m, 3H, 3-H, 11-H, 19-H), 4.56~4.68 (m, 3H, 8a-H, 15-H), 4.40~4.44 (m, 1H, -CH₂C=N-), 4.29~4.31 (m, 2H, 5-H, -CH₂C=N-), 4.20~4.22 (m, 1H, 13-H), 3.95~3.97 (m, 1H, 6-H), 3.88 (s, 3H, Ar-CH₃), 3.80 (s, 1H, 7-OH), 3.56~3.66 (m, 1H, 17-H), 3.21~3.23 (m, 2H, 2-H, 25-H), 3.03 (s, 3H, -SO₂CH₃), 2.64~2.65 (m, 1H, 12-H), 2.19~2.32 (m, 4H, 5-OH, 16-H, 24-H), 1.26~1.90 (m, 17H, 4-Me, 14-Me, 20-H,

26-H, 27-H, 22-H, 23-H, 18-H), 0.70~1.05 (m, 12H, 12-Me, 27-Me, 24-Me, 26-Me). MS-ESI, m/z : 811.9[M+H]⁺.

7f: 产率 61%. 白色固体, 熔点: 137~139 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 8.49 (s, 1H, Ar-H), 7.89~7.96 (m, 4H, Ar-H), 7.59~7.64 (m, 2H, Ar-H), 7.57 (s, 2H, Ar-H), 7.48~7.49 (m, 1H, Ar-H), 7.07~7.16 (m, 2H, Ar-H), 5.65~5.71 (m, 1H, 10-H), 5.51~5.53 (m, 1H, 9-H), 5.24~5.40 (m, 3H, 3-H, 11-H, 19-H), 4.55~4.65 (m, 3H, 8a-H, 15-H), 4.47~4.49 (m, 1H, -CH₂C=N-), 4.32~4.40 (m, 2H, 5-H, -CH₂C=N-), 4.28 (s, 1H, 13-H), 3.92 (d, 1H, $J=6.0$ Hz, 6-H), 3.60 (s, 1H, 7-OH), 3.48~3.50 (m, 1H, 17-H), 3.16~3.22 (m, 2H, 2-H, 25-H), 2.61~2.63 (m, 1H, 12-H), 2.15~2.37 (m, 4H, 5-OH, 16-H, 24-H), 1.20~1.91 (m, 17H, 4-Me, 14-Me, 20-H, 26-H, 27-H, 22-H, 23-H, 18-H), 0.71~1.25 (m, 12H, 12-Me, 27-Me, 24-Me, 26-Me). MS-ESI, m/z : 893.3[M+H]⁺.

7g: 产率 67%. 白色固体, 熔点: 140~142 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 8.49 (s, 1H, Ar-H), 7.90~7.96 (m, 5H, Ar-H), 7.59~7.62 (m, 2H, Ar-H), 6.96~7.14 (m, 3H, Ar-H), 5.65~5.71 (m, 1H, 10-H), 5.47~5.50 (m, 1H, 9-H), 5.29~5.31 (m, 3H, 3-H, 11-H, 19-H), 4.54~4.66 (m, 3H, 8a-H, 15-H), 4.44~4.49 (m, 1H, -CH₂C=N-), 4.15~4.19 (m, 2H, 5-H, -CH₂C=N-), 4.04~4.13 (m, 1H, 13-H), 3.92 (d, 1H, $J=6.0$ Hz, 6-H), 3.48~3.49 (m, 4H, 7-OH, Ar-CH₃), 3.17~3.23 (m, 3H, 17-H, 2-H, 25-H), 2.60~2.62 (m, 1H, 12-H), 2.16~2.44 (m, 4H, 5-OH, 16-H, 24-H), 1.28~1.97 (m, 17H, 4-Me, 14-Me, 20-H, 26-H, 27-H, 22-H, 23-H, 18-H), 0.67~1.25 (m, 12H, 12-Me, 27-Me, 24-Me, 26-Me). MS-ESI, m/z : 907.7[M+H]⁺.

7h: 产率 40%. 白色固体, 熔点: 142~144 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.98~8.06 (m, 1H, Ar-H), 7.50~7.52 (m, 2H, Ar-H), 7.32~7.38 (m, 2H, Ar-H), 6.89~7.20 (m, 3H, Ar-H), 5.65~5.71 (m, 1H, 10-H), 5.51~5.54 (m, 1H, 9-H), 5.24~5.33 (m, 3H, 3-H, 11-H, 19-H), 4.51~4.63 (m, 3H, 8a-H, 15-H), 4.33~4.39 (m, 1H, -CH₂C=N-), 4.26~4.28 (m, 2H, 5-H, -CH₂C=N-), 4.11~4.13 (m, 1H, 13-H), 3.95~3.97 (m, 1H, 6-H), 3.64 (s, 1H, 7-OH), 3.19~3.22 (m, 3H, 17-H, 2-H, 25-H), 2.58~2.60 (m, 1H, 12-H), 2.13~2.30 (m, 4H, 5-OH, 16-H, 24-H), 1.21~1.98 (m,

17H, 4-Me, 14-Me, 20-H, 26-H, 27-H, 22-H, 23-H, 18-H), 0.67~1.15 (m, 12H, 12-Me, 27-Me, 24-Me, 26-Me). MS-ESI, m/z : 879.8[M+H]⁺.

7i: 产率 43%. 白色固体, 熔点: 144~146 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.97~8.03 (m, 1H, Ar-H), 7.21~7.23 (m, 2H, Ar-H), 6.88~7.04 (m, 4H, Ar-H), 5.65~5.72 (m, 1H, 10-H), 5.51~5.54 (m, 1H, 9-H), 5.23~5.31 (m, 3H, 3-H, 11-H, 19-H), 4.56~4.63 (m, 3H, 8a-H, 15-H), 4.44~4.49 (m, 1H, -CH₂C=N-), 4.18~4.28 (m, 2H, 5-H, -CH₂C=N-), 4.11~4.13 (m, 1H, 13-H), 3.95 (m, 1H, 6-H), 3.81 (s, 3H, Ar-CH₃), 3.66 (s, 1H, 7-OH), 3.21~3.23 (m, 3H, 17-H, 2-H, 25-H), 2.60~2.62 (m, 1H, 12-H), 2.14~2.31 (m, 4H, 5-OH, 16-H, 24-H), 1.25~1.97 (m, 17H, 4-Me, 14-Me, 20-H, 26-H, 27-H, 22-H, 23-H, 18-H), 0.68~1.19 (m, 12H, 12-Me, 27-Me, 24-Me, 26-Me). MS-ESI, m/z : 909.2[M+H]⁺.

1.3 生物活性测定

1.3.1 杀螨活性测定 朱砂叶螨 *Tetranychus cinnabarinus* 雌成螨, 采自甘肃省农业科学院田间的黄豆苗上, 参照 FAO (联合国粮农组织) 推荐的玻片浸渍法^[19]并加以改进。将米尔贝霉素衍生物 **7a~7i** 在预试验的基础上用水稀释成 5 个不同浓度药液, 滴加质量分数为 0.1% 的吐温-80 作为乳化剂。以伊维菌素为药剂对照, 以不含伊维菌素及目标化合物的溶液为空白对照。挑选大小一致、体色鲜艳、行动活泼的雌成螨, 将其背部粘在双面胶玻璃片一端, 每片 3 行, 每行 10 头。在温度 (25 ± 1) °C、相对湿度 85% 左右的生化培养箱中放置 4 h 后用双目镜观察。除掉死亡或不活泼个体, 将每板补充至 30 头。每个玻璃片记为 1 次重复, 每次处理重复 3 次。将带螨玻璃片的一端浸入溶液中, 轻轻摇动 5 s 后取出, 迅速用三角形小滤纸吸干螨体及其周围多余的药液。置于上述生化培养箱中, 24 h 后用双目镜检查统计结果。

1.3.2 杀蚜活性测定 豆蚜 *Aphis craccivora* 成虫, 采自甘肃省农业科学院试验田的龙葵上。采用点滴法^[20]测定。将目标化合物溶解在质量分数为 10% 的丙酮水溶液中配成 1 g/L 的药液, 加入质量分数为 0.1% 的吐温-80 为乳化剂, 在预试验的基础上, 用水将配制好的药液稀释成不同浓度供试。每浓度设 3 次重复。用微量点滴器吸取药液点滴在豆蚜前胸背板上, 每虫点滴 0.03 μ L。以

10% 丙酮水溶液加 0.1% 吐温-80 为对照。各处理分别放入温度为 (25 ± 1) °C、相对湿度 85% 左右的生化培养箱中, 24 h 后检查统计结果。

1.3.3 数据处理 用 Abbott 公式对处理组死亡率进行校正, 试验结果采用 SPSS 统计软件 (22.0 版) 进行分析, 计算致死中浓度 (LC₅₀ 值)。以各衍生物与伊维菌素的 LC₅₀ 比值作相对毒力值。

2 结果与分析

毒力测定结果 (表 1) 表明: 所有米尔贝霉素磺酰脲类化合物对朱砂叶螨和豆蚜均有较强的活性, 其中化合物 **7f**、**7h** 和 **7i** 对朱砂叶螨 24 h 的 LC₅₀ 值分别为 1.04×10^{-2} 、 9.60×10^{-3} 和 1.44×10^{-2} mg/L, 低于伊维菌素的 LC₅₀ 值 (2.76×10^{-2} mg/L); 化合物 **7i** 对豆蚜 24 h 的 LC₅₀ 值为 7.81 mg/L, 也低于伊维菌素的 LC₅₀ 值 (20.8 mg/L), 表现出较强的杀蚜活性。

表 1 化合物 **7a~7i** 对朱砂叶螨和豆蚜的毒力

Table 1 The activities of **7a~7i** against *T. cinnabarinus* and *A. craccivora*

化合物 Compound	朱砂叶螨 <i>T. cinnabarinus</i>		豆蚜 <i>A. craccivora</i>	
	致死中浓度 LC ₅₀ / (mg/L)	相对毒力 Relative toxicity	致死中浓度 LC ₅₀ / (mg/L)	相对毒力 Relative toxicity
7a	1.18	0.02	54.3	0.38
7b	2.15×10^{-2}	1.28	15.6	1.34
7c	2.46×10^{-2}	1.12	15.9	1.31
7d	9.44×10^{-2}	0.29	22.4	0.93
7e	12.2×10^{-2}	0.23	22.2	0.94
7f	1.04×10^{-2}	2.65	26.6	0.78
7g	9.99×10^{-2}	0.28	16.2	1.29
7h	9.60×10^{-3}	2.88	12.8	1.62
7i	1.44×10^{-2}	1.92	7.81	2.66
伊维菌素 ivermectin	2.76×10^{-2}	1.00	20.8	1.00

本研究以廉价易得的伊维菌素为起始原料, 以磺酰叠氮为氮源, 氯化亚铜为催化剂, 经胺化后合成了一系列米尔贝霉素磺酰脲类化合物 (**7a~7i**), 具有原料成本低廉、催化剂价廉、操作简单和产率高等优点。

虽然目前围绕米尔贝霉素衍生物的研究已经取得了很多进展^[6], 尤其是 Takeshiba 等^[20]研制的 lepimectin[13-(α -甲氧亚氨基) 苯乙酰基米尔贝霉素]的成功上市, 更加展现出米尔贝霉素类化合物的杀虫前景, 但到目前为止, 还未见米尔贝霉素磺

酰胺类化合物的合成及此类化合物作为农药进行农业虫害防治的应用。本课题组通过三组分反应设计合成了一系列结构新颖的米尔贝霉素磺酰胺类化合物, 初步生物活性测定结果表明其杀虫活性比伊维菌素有显著提高。本研究结果可为米尔贝霉素衍生物杀虫活性构效关系研究奠定基础。

参考文献 (Reference):

- [1] CAMPBELL W C, BURG R W, FISHER M H, et al. The discovery of ivermectin and other avermectins[M]. Washington, DC: American Chemical Society, 1984.
- [2] BANKS B J, BISHOP B F, EVANS N A, et al. Avermectins and flea control: structure-activity relationships and the selection of selamectin for development as an endectocide for companion animals[J]. *Bioorg Med Chem*, 2000, 8(8): 2017-2025.
- [3] 刘琳琳, 刘翠翠, 王相晶, 等. 阿维菌素类和米尔贝霉素类杀虫剂的特性[J]. *世界农药*, 2012, 34(5): 34-39.
LIU L L, LIU C C, WANG X J, et al. The characteristics of biological insecticide avermectins and milbemycins[J]. *World Pestic*, 2012, 34(5): 34-39.
- [4] LUDMERER S W, WARREN V A, WILLIAMS B S, et al. Ivermectin and nodulisporic acid receptors in *Drosophila melanogaster* contain both γ -aminobutyric acid-gated rdl and glutamate-gated GluCl α chloride channel subunits[J]. *Biochemistry*, 2002, 41(20): 6548-6560.
- [5] 刘翠翠, 刘重喜, 王相晶, 等. 微生物农药米尔贝霉素特性[J]. *世界农药*, 2012, 34(1): 35-38.
LIU C C, LIU C X, WANG X J, et al. The characteristics of biological pesticide milbemycin[J]. *World Pestic*, 2012, 34(1): 35-38.
- [6] 陈小龙, 郑裕国, 沈寅初. 生物农药米尔贝霉素的研究进展[J]. *农药*, 2003, 42(4): 5-9.
CHEN X L, ZHENG Y G, SHEN Y C. Advances on biological pesticide: milbemycins[J]. *Pesticides*, 2003, 42(4): 5-9.
- [7] SHOOP W L, MROZIK H, FISHER M H. Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health[J]. *Vet Parasitol*, 1995, 59(2): 139-156.
- [8] CHABALA J C, FISHER M H. Selective hydrogenation products of C-076 compounds and derivatives thereof: US4199569A[P]. 1980-04-22.
- [9] WANG M J, ZHAO X B, WU D, et al. Design, synthesis, crystal structure, insecticidal activity, molecular docking, and QSAR studies of novel N_3 -substituted imidacloprid derivatives[J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(24): 5429-5442.
- [10] MROZIK H, LINN B O, ESKOLA P, et al. Syntheses and biological activities of 13-substituted avermectin aglycons[J]. *J Med Chem*, 1989, 32(2): 375-381.
- [11] MANDAL S, GAUNIYAL H M, PRAMANIK K, et al. ChemInform abstract: glycosylated *N*-sulfonylamidines: highly efficient copper-catalyzed multicomponent reaction with sugar alkynes, sulfonyl azides, and amines[J]. *J Org Chem*, 2007, 72(25): 9753-9756.
- [12] TSUKAMOTO Y, SATO K T, KINOTO T, et al. Syntheses of 8,9-epoxy-and 5-*O*-acyl-8, 9-epoxymilbemycin A₄ and their activity against *Tetranychus urticae*[J]. *Biosci, Biotechnol, Biochem*, 1995, 59(2): 226-230.
- [13] MROZIK H, CHABALA J C, ESKOLA P, et al. Synthesis of milbemycins from avermectins[J]. *Tetrahedron Lett*, 1983, 24(48): 5333-5336.
- [14] CVETOVICH R J, SENANAYAKE C H S, AMATO J S, et al. Practical syntheses of 13-*O*-[(2-methoxyethoxy)methyl]-22,23-dihydroavermectin B₁ aglycon [dimelectin isopropanol, MK-324] and 13-*epi-O*-(methoxymethyl)-22,23-dihydroavermectin B₁ aglycon [L-694, 554], flea active ivermectin analogues[J]. *J Org Chem*, 1997, 62(12): 3989-3993.
- [15] FREI B, HUXLEY P, MAIENFISCH P, et al. Synthesis and configuration of some hydroxymilbemycin derivatives including 22,23-dihydroavermectin B_{1b} aglycone[J]. *Helv Chim Acta*, 1990, 73(7): 1905-1917.
- [16] LOEWE M F, CVETOVICH R J, DIMICHELE L M, et al. Glycosidation route to 4''-*epi*-(methylamino)-4''-deoxyavermectin B1 (MK-244, Emamectin Benzoate)[J]. *J Org Chem*, 1994, 59(25): 7870-7875.
- [17] CVETOVICH R J, AMATO J S, DIMICHELE L, et al. Novel electrochemical reductive amination of 4''-oxo-5-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl) avermectin B₁[J]. *J Org Chem*, 1997, 62(19): 6697-6698.
- [18] KIM J, STAHL S S. Cu-catalyzed aerobic oxidative three-component coupling route to *N*-sulfonyl amidines via an ynamine intermediate[J]. *J Org Chem*, 2015, 80(4): 2448-2454.
- [19] 师超, 涂锡茂, 冯雪春, 等. 6种杀螨剂对朱砂叶螨不同生测方法的毒力比较[J]. *农药*, 2012, 51(3): 223-224.
SHI C, TU X M, FENG X C, et al. Comparison of six acaricides by different bioassay methods to *Tetranychus cinnabarinus* toxicity[J]. *Agrochemicals*, 2012, 51(3): 223-224.
- [20] HIDEO T, KAZUO S, TOSHIKI Y, et al. 13-Substituted milbemycin derivatives, their preparation and their use: US5614470A[P]. 1997-03-25.

(责任编辑: 金淑惠)