

文章编号: 1674-2869(2017)02-0108-05

N-甲基邻苯酰胺基苯甲酰胺衍生物的合成

杨存鑫^{1,2}, 刘志强^{1,2}, 巨修练^{1,2*}

1. 武汉工程大学化工与制药学院, 湖北 武汉 430205;

2. 绿色化工过程教育部重点实验室(武汉工程大学), 湖北 武汉 430205

摘要: 为了获得结构简单、合成步骤少、收率高的邻苯酰胺类杀虫剂, 首先以2-氨基苯甲酸甲酯与硫酸二甲酯为起始原料进行*N*-甲基化反应, 再与不同酰氯进行酰胺化反应, 然后在碱性条件下水解得到2-芳酰胺基苯甲酸。将2-芳酰胺基苯甲酸与不同的芳胺反应得到5个邻苯酰胺基苯甲酰胺衍生物。所有化合物经核磁共振氢谱以及质谱表征, 波谱数据与衍生物吻合。结果表明, 这种合成邻苯酰胺基苯甲酰胺衍生物的方法是可行的, 为杀虫剂的进一步筛选研究奠定了基础。

关键词: *N*-甲基邻苯酰胺基苯甲酰胺; 杀虫剂; 合成

中图分类号: O621.25*6.1

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.1674-2869.2017.02.002

Synthesis of *N*-substituted Anthranilic Diamides Derivatives

YANG Cunxin^{1,2}, LIU Zhiqiang^{1,2}, JU Xiulian^{1,2*}

1. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China;

2. Key Laboratory of Green Chemical Process (Wuhan Institute of Technology), Ministry of Education, Wuhan 430205, China

Abstract: To obtain the amide pesticide with simple structures, less synthesis steps and high yield, we synthesized the 2-aromatic amide benzoic acid by *N*-methylation, amidation and ester hydrolysis method using methyl anthranilate and dimethylsulfate as raw materials. Then, the five *N*-substituted anthranilic diamides derivatives were prepared by the reaction of 2-aromatic amide benzoic acid with different aromatic amines. And their structures were confirmed by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy and mass spectrometry. The results show that this synthesis method is feasible, which lays a foundation for further screening of insecticides.

Keywords: *N*-substituted anthranilic diamides; pesticide; synthesis

鱼尼丁受体(RyR)是一种新颖的杀虫剂作用靶标,天然鱼尼丁由于对哺乳动物高毒,而没有商品化为杀虫剂。鱼尼丁受体属于G-蛋白偶联受体家族,亦称钙离子通道受体。机体中钙离子浓度的平衡与机体正常生理活动具有十分密切联系^[1]。钙离子是重要的细胞信号物质之一。正常情况下,细胞内的钙离子浓度处于动态平衡状态,一旦平衡被打破,机体就会出现代谢紊乱的不正常现象。

因此,从某种意义上说,生物的生命活动与参与生物代谢的各种离子浓度息息相关。钙离子浓度平衡对于机体的代谢尤为重要,如能选择性地阻断或破坏昆虫体内钙离子的正常代谢,即可开发安全的杀虫剂^[2-6]。

邻苯二酰胺类化合物的杀虫活性的发现是从研究除草剂开始的,最早报道的是日本大阪府立大学Tsuda博士^[7]。在1989年,Tsuda博士报道了

收稿日期: 2016-09-20

作者简介: 杨存鑫, 硕士研究生。E-mail: yangcunxin@foxmail.com

*通讯作者: 巨修练, 博士, 教授。E-mail: xiulianju2008@aliyun.com

引文格式: 杨存鑫, 刘志强, 巨修练. *N*-甲基邻苯酰胺基苯甲酰胺衍生物的合成[J]. 武汉工程大学学报, 2017, 39(2): 108-112.

YANG C X, LIU Z Q, JU X L. Synthesis of *N*-substituted anthranilic diamides derivatives[J]. Journal of Wuhan Institute of Technology, 2017, 39(2): 108-112.

一些吡嗪二酰胺类化合物具有较好的杀菌及除草的活性^[8-11]。由于该系列化合物新颖的结构,在日本农药界引起了注意。通过后续的筛选和结构优化,日本农药株式会社发现氟虫双酰胺(图1)对鳞翅目害虫具有广泛的杀虫活性,对幼虫具有更高活性,对暴食性害虫具有更强的抑制作用,对作物具有更加突出的保护作用,并且与现有的杀虫剂无交互抗性、除家蚕外对害昆虫天敌均无影响,是IMP(有害生物综合治理)非常突出的选择性杀虫剂,作用靶标为鱼尼丁受体。此外,研究已显示,该杀虫剂相对哺乳动物而言具有很高的安全性,是划时代的新杀虫剂。美国杜邦公司为了避开日本农药株式会社氟虫双酰胺及其衍生物的专利,将双酰胺的结构变换为邻甲酰胺基苯甲酰胺的母体结构,开发出了氯虫酰胺(图1),在各方面评价的基础上进行了产业化。该化合物和氟虫酰胺相比,不仅具有相似的结构,而且具有相似的作用机制及作用方式,相对哺乳动物而言较安全。经研究推广认为,该化合物(图1)是防治鳞翅目等害虫的有效杀虫剂之一^[10-15]。早在2008年上市的农药(Coragen)就是以氯虫酰胺作为活性成分的混合制剂,随着该产品的推广应用,继氯虫酰胺成功上市后,又相继开发出氰虫酰胺、氯氟氰虫酰胺、四氟虫酰胺等,以该化合物为母体的修饰产品,将不断涌现。

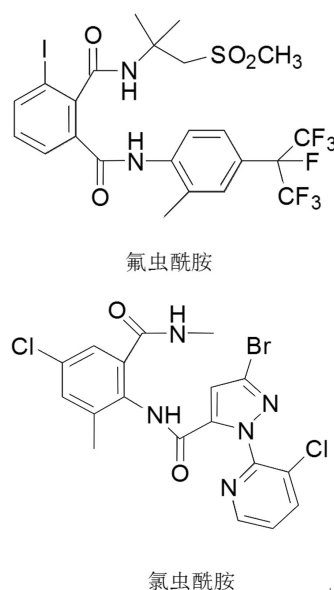
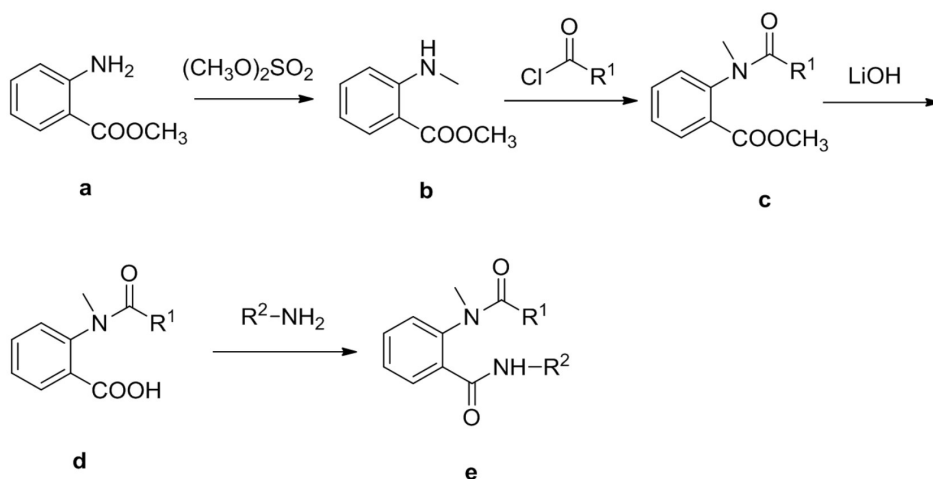


图1 氟虫酰胺与氯虫酰胺的结构

Fig. 1 Structures of flubendiamide and chlorantraniliprole

本研究以2-氨基苯甲酸甲酯为起始原料设计了一条可行的合成路线,2-氨基苯甲酸甲酯经与硫酸二甲酯*N*-甲基化后,与不同酰氯进行酰胺化,然后水解制得中间体2-芳酰胺基苯甲酸,最后在DMAP/DCC作用下与相应的芳胺反应得到5个目标化合物,希望得到结构简单的杀虫候选物。

合成路线见图2。

图2 *N*-甲基邻苯酰胺基苯甲酰胺衍生物合成路线Fig. 2 Synthesis route of *N*-substituted anthranilic diamides

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Varian核磁共振仪(400 MHz),测定化合物的¹H NMR谱,内标为TMS;RY-1熔点仪(温度计未校正),测定化合物的熔点;质谱用Finnigan公司Tracems 2000色谱-质谱联用仪测定;元素分析通过德国Vario公司EL III型元素分析仪进行测定。

实验中部分溶剂经脱水干燥处理.反应过程采用TLC跟踪,检测反应进展情况。

1.2 化合物的合成

目标化合物的合成路线见图2。

1.2.1 中间体苯甲酸甲酯-2-甲胺(b)的制备过程 将2-氨基苯甲酸甲酯3 g (0.02 mol)在搅拌条件系和硫酸二甲酯20 mL混合于50 mL烧瓶中,室温搅拌反应过夜,TLC检测反应,在原料点消失后,反应溶液在搅拌条件系加入40 mL现配的NaOH(1 mol/L)溶液,水相与有机相分层,有机相用乙酸乙酯(40 mL×2)萃取,蒸出溶剂后,经柱层析[V(乙酸乙酯):V(石油醚)=2:5]分离纯化得到1.65 g无色液体,收率:50%。

1.2.2 中间体2-(N-甲基-芳甲酰胺基)苯甲酸甲酯(c)的合成 在搅拌条件系将926 mg (6 mmol)的1-甲基-3-乙基-吡唑-5-甲酸(按参考文献^[16]介绍的方法合成)和过量的SOCl₂缓慢加入到50 mL三口烧瓶中,回流8 h后,TLC检测反应,在原料点消失后,蒸去过量SOCl₂,得到3-乙基-1-甲基-吡唑-5-甲酰氯备用.随后将脱水的THF 20 mL、三乙胺600 mg (6 mmol)和(5 mmol) 2-甲氨基苯甲酸甲酯(b) 770 mg搅拌下加入到三口烧瓶中混合均匀,在0℃搅拌下将3-乙基-1-甲基-吡唑-5-甲酰氯无水THF溶液缓慢滴加入上述反应液中,随后搅拌反应1.5 h,TLC检测反应,在原料点消失后,用水30 mL加入到上述反应液中,水层用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取,减压旋蒸脱溶,经柱层析分离[V(乙酸乙酯):V(石油醚)=2:3],得到1.13 g固体,mp.:75℃~77℃,MS m/z:302(M+H)⁺。

1.2.3 中间体2-(N-甲基-吡唑甲酰胺基)苯甲酸(c)的合成 在50 mL三口烧瓶中加入10 mL的CH₃OH,0.55 g (13.2 mmol)一水LiOH加20 mL的去离子水溶解及2-(N-甲基-2-甲基-4-乙基吡唑甲酰胺基)苯甲酸甲酯1 g (3.3 mmol)混合均匀,25℃搅拌反应8 h,TLC检测反应,在原料点消失后,用稀盐酸将溶液4 mol/L调至pH 5左右,用乙酸乙

酯(20 mL×2)萃取,减压旋蒸脱溶,得到0.83 g白色固体,mp.:153℃~155℃.MS m/z:288(M+H)⁺。
1.2.4 N-(2-吡啶基)-2-(N-甲基-4-乙基-2-甲基吡唑甲酰胺基)苯甲酰胺(1d)的合成 将250 mg (0.87 mmol) 2-(N-甲基-2-吡啶甲酰胺基)苯甲酸溶解在10 mL无水二氯甲烷中,然后加入50 mL单口烧瓶中,在冰水浴条件下搅拌,将188 mg (0.9 mmol) DCC和25 mg (0.2 mmol) DMAP溶解于10 mL CH₂Cl₂溶液中,然后缓慢滴加入上述反应液中,室温搅拌30 min后,将78 mg (0.83 mmol) 2-氨基吡啶无水CH₂Cl₂溶液加入反应液中,25℃搅拌反应6 h,TLC检测反应,在原料点消失后,减压脱溶,经柱层析分离[V(乙酸乙酯):V(石油醚)=1:1]得到了136 mg胶状固体,产率为45%,¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 9.43 (s, 1H), 7.26~7.72 (8H), 7.03 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 0.98 (m, 3H); MS m/z:364(M+H)⁺. Anal. found C 66.42, H 5.76, N 18.44, calcd for C₂₀H₂₁N₅O₂ C 66.10, H 5.82, N 19.27。

1.2.5 化合物2e~5e参照1e的方法合成 2e~5e的相关表征数据见表1。

2 结果与讨论

2.1 合成方法讨论

在合成2-氨基苯甲酸甲酯氨基上N-甲基化操作过程中,按照文献进行了3种方法尝试:1)先将原料溶解在DMF中形成悬浊液或将NaH在THF中回流4 h使其成为盐,然后加入足量的CH₃I,最终形成甲基化产物,明显问题是产率低(<40%)。2)先将对邻氨基苯甲酸甲酯的氨基与芳酰氯反应进行酰胺化后,由于氨基N上的反应活性降低,其明显缺点为:反应时间较长,反应过程中需要补加CH₃I,成本较高。3)将原料与硫酸二甲酯按一定比例在常温下搅拌反应4 h得到产物,反应时间短,处理简单,收率高,因此,在该研究中采用以上方法3。

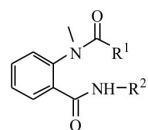
2.2 目标化合物的结构确证讨论

¹H NMR谱解析:在目标化合物1e~5e的¹H NMR图谱中,所有化合物化学位移δ3~4之间的一个单峰解析为N-甲基取代酰胺中的甲基质子(—CONCH₃—)共振峰,化学位移δ9附近出现的单峰为酰胺质子(—CONH—)的共振峰;结合质谱及元素分析结果,确认化合物为设计的目标化合物。

表1 化合物 1e~5e 的结构和相关表征数据

Tab. 1 Structures and related characterization data of compounds 1e~5e

化合物 compound	基团 R ¹	基团 R ²	颜色 color	产率 yield / %	熔点 m.p. / °C	计算值 calculated	测定值 found	核磁共振氢谱 ¹ H NMR	质谱 MS
1e			白色	44.8	148~150	C 66.10 H 5.82 N 19.27	C 66.42 H 5.76 N 18.44	δ: 0.98(m, 3H), 2.37(m, 2H), 3.48(s, 3H), 3.76 (s, 3H), 7.03(s, 1H), 7.26~7.72(8H), 9.43(s, 1H)	364 (M+H) ⁺
2e			淡黄色	32	143~147	C 61.39 H 4.92 N 13.02	C 61.80 H 4.67 N 12.03	δ: 1.01(m, 3H), 2.42(m, 2H), 3.52(s, 3H), 3.74(s, 3H), 7.03(s, 1H), 7.26~7.62(8H), 8.73(s, 1H)	431 (M+H) ⁺
3e			白色	50.1	172~174	C 68.66 H 4.85 N 16.86	C 67.33 H 4.60 N 16.51	δ: 3.51(s, 3H), 7.09~7.77(10H), 8.66(m, 2H), 9.43 (s, 1H)	33 (M+H) ⁺
4e			淡黄色	37	228~230	C 66.33 H 4.30 N 7.03	C 66.16 H 4.12 N 7.30	δ: 3.29(s, 3H), 7.07~7.80(13H), 9.08(s, 1H)	399 (M+H) ⁺
5e			淡黄色	31	137~138	C 72.49 H 5.17 N 2.68	C 72.16 H 4.74 N 12.81	δ: 3.35(s, 3H), 7.03(m, 3H), 7.18~7.76(8H), 8.11(s, 1H), 8.36(m, 2H)	332 (M+1) ⁺

备注: *N*-甲基邻苯酰胺基苯甲酰胺衍生物

3 结 语

本研究以邻氨基苯甲酸甲酯为原料,经4步反应成功合成了未见报道的5个新的 *N*-甲基取代苯甲酰胺基苯甲酰胺基苯甲酰胺,其化学结构经过¹H NMR及MS及元素分析表征.下一步将研究以上化合物杀虫活性,希望得到结构简单、合成步骤少、具有产业化前景的杀虫先导化合物.

参考文献:

- [1] 唐振华,陶黎明. 新型二酰胺类杀虫剂对鱼尼丁受体作用的分子机理[J]. 昆虫学报, 2008, 51(6):

646~651.

TANG Z H, TAO L M. Molecular mechanism of action of novel diamide insecticides on ryanodine receptor [J]. Acta Entomologica Sinica, 2008, 51(6): 646~651.

- [2] OGAWA Y. Role of ryanodine receptors [J]. Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology, 1994, 29(4): 229~274.

- [3] BERRIDGE M J. Inositol trisphosphate and calcium signaling mechanisms [J]. Biochimica Et Biophysica Acta, 2009, 1793(6): 927~933.

- [4] HAMILTON S L. Ryanodine receptors [J]. Cell Calcium, 2005, 38(38): 253~260.

- [5] 柴宝山,林丹,刘远雄,等. 新型邻甲酰胺基苯甲酰胺

- 类杀虫剂的研究进展[J]. 农药, 2007, 46(3): 148-153.
- CHAI B S, LIN D, LIU Y X, et al. Recent advance on novel insecticidal anthranilic diamides [J]. Agrochemicals, 2007, 46(3): 148-153.
- [6] 毛明珍, 李玉新, 李正名. 鱼尼丁受体抑制剂及其作用机制研究进展[J]. 精细化工中间体, 2014, 44(6): 5-13.
- MAO M Z, LI Y X, LI Z M. Progress of the research on ryanodine receptor inhibitor and its mode of action [J]. Fine Chemical Intermediates, 2014, 44(6): 5-13.
- [7] TSUDA T, YASUI H, UEDA H. Synthesis of esters and amides of 2,3-Dimethyl-5-(substituted phenylaminocarbonyl)-6-pyrazinecarboxylic acid and their phytotoxicity [J]. Journal of Pesticide Science, 1989, 14(2): 241-243.
- [8] TAKAISHI H, KATSUHIRA T, YAMAGUCHI H, et al. Fused-heterocycle dicarboxylic acid diamide derivatives or salts thereof, herbicide and usage thereof; US, 6444617 [P]. 2002-06-25.
- [9] LAHM G P, SELBY T P, FREUDENBERGER J H, et al. Insecticidal anthranilic diamides: a new class of potent ryanodine receptor activators [J]. Cheminform, 2005, 37(6): 4898-4906.
- [10] LAHM G P, STEVENSON T M, SELBY T P, et al. Rynaxypyr: a new insecticidal anthranilic diamide that acts as a potent and selective ryanodine receptor activator [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, 17(22): 6274-6279.
- [11] CLARK D A, LAHM G P, SMITH B K, et al. Synthesis of insecticidal fluorinated anthranilic diamides [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2008, 16(6): 3163-3170.
- [12] LAHM G P, MCCANN S F, SELBY T P, et al. Method for controlling particular insect pests by applying anthranilamide compounds: US, 8697734 [P]. 2014-01-04.
- [13] HUGHES K A, LAHM G P, SELBY T P. Novel anthranilamide insecticides: EP, 1812421 [P]. 2010-08-20.
- [14] LAHM G P, SELBY T P, FREUDENBERGER J H, et al. Insecticidal anthranilic diamides: a new class of potent ryanodine receptor activators [J]. Cheminform, 2005, 37(6): 4898-4906.
- [15] 朱莉莉. 防治鳞翅目类害虫新颖杀虫剂-环虫酰肼[J]. 世界农药, 2000(6): 53-55.
- ZU L L. The novel insecticide to prevent and control the lepidoptera pests-chromafenozide[J]. World Pesticides, 2000(6): 53-55.
- [16] 孙日圣, 陈心勇, 肖鉴谋. 1-甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酸的合成[J]. 化学世界, 2005, 46(10): 611-613.
- SUN R S, CHEN X Y, XIAO J M. Synthesis of 1-methyl-3-n-propylpyrazole-5-carboxylic acid [J]. Chemical World, 2005, 46(10): 611-613.

本文编辑: 张 瑞