

含4-噻唑啉酮环的新烟碱类化合物的合成及生物活性

孙小军*, 苏娜, 刘幸海, 董卫莉, 李正名, 赵卫光

(南开大学元素有机化学国家重点实验室, 农药国家工程研究中心, 天津 300071)

摘要 根据生物等排原理和新烟碱类化合物与乙酰胆碱酯酶的作用机理, 以4-噻唑啉酮(4)为中间体设计合成了2-取代-3-(2-氯-5-吡啶亚甲基)-4-氰基氨基-1,3-噻唑烷(8a~8c)和5-芳基次甲基-2-芳基-3-(2-氯-5-吡啶亚甲基)-4-噻唑啉酮(5a~5e)两类化合物. 中间体(4)由醛、胺和巯基乙酸缩合得到. 所有化合物的结构均经元素分析和¹H NMR 确证. 初步生物活性试验结果表明, 部分化合物具有一定的杀菌活性和促进黄瓜子叶生根活性, 化合物8b显示出很好的抗 HIV-1 蛋白酶活性.

关键词 新烟碱; 4-噻唑啉酮; 生物活性

中图分类号 O626

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2008)07-1359-04

新烟碱杀虫剂的特点是具有高度的选择性, 主要对昆虫发挥药效而对哺乳动物安全, 且与传统的农药之间不存在交互抗性, 迄今为止, 已有 10 个新烟碱杀虫剂品种已经或正在上市. 对新烟碱类化合物进行结构上的改变和优化也成为近 20 多年来杀虫剂研究的热点. 2003 年, Samaritoni 等^[1]报道了一类不同于上述结构通式的二氢哌嗪类化合物, 其部分化合物对棉蚜和家蝇具有很好的杀虫活性.

本文根据生物等排原理和新烟碱类化合物与乙酰胆碱酯酶的作用机理, 设计合成了含有 4-噻唑啉酮结构的新烟碱类化合物(8), 以期发现新结构的杀虫剂. 当 4-噻唑啉酮环的 5 位为芳基次甲基取代时, 通常具有杀菌^[2]及消炎^[3]等活性. 本文利用上述目标化合物的中间体, 进一步设计合成了 5-芳基次甲基-2-芳基-3-(2-氯-5-吡啶亚甲基)-4-噻唑啉酮类化合物, 共合成了 18 个新的目标化合物和中间体, 并进行了结构表征, 其合成路线见图 1. 初步的生物活性试验结果表明, 部分化合物在试验浓度下具有一定的杀菌活性和促进黄瓜子叶生根活性, 化合物 8b 具有很好的抗 HIV-1 蛋白酶活性.

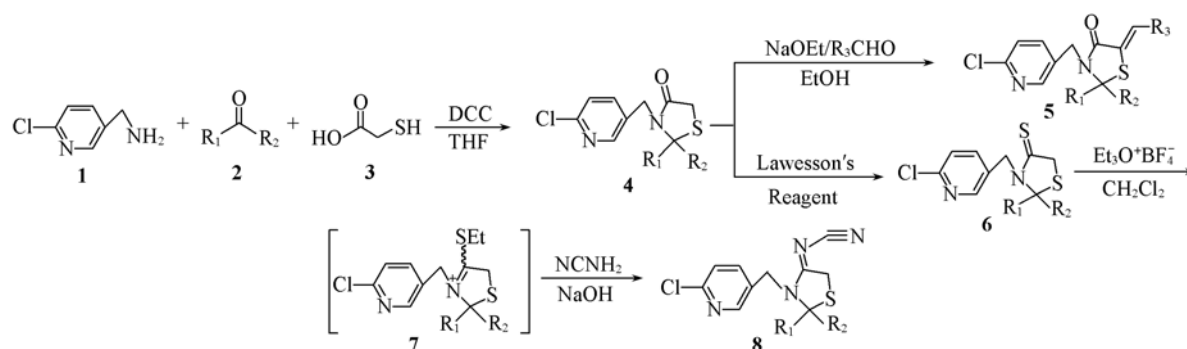


Fig. 1 Synthetic routes of compounds 8

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

X-24 型数字显示显微熔点仪(北京泰克仪器有限公司); Bruker 300 M(溶剂为 CDCl₃)核磁共振

收稿日期: 2007-12-30.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 20772069)和国家“九七三”计划(批准号: 2003CB114406)资助.

联系人简介: 赵卫光, 男, 研究员, 从事农药化学和有机化学研究. E-mail: zwg@nankai.edu.cn

* 现在淮阴师范学院化学系工作.

仪; Shimadzu-435 型红外光谱仪, KBr 压片; Yanaco MT-3CHN 元素分析仪. Lawesson 试剂(LR)按文献[4]方法制备, 2-氯-5-吡啶甲基胺按文献[5]方法制备, 其它试剂均为化学纯或分析纯.

1.2 实验过程

1.2.1 2-取代-3-(2-氯-5-吡啶亚甲基)-4-噻唑啉酮(4a~4e)的合成 将 1.0 mmol 2-氯-5-吡啶甲基胺和 2.0 mmol 醛(酮)加入到盛有 10 mL THF 的烧瓶中, 在冰浴冷却下搅拌 5 min 后, 加入 3.0 mmol 巯基乙酸, 5 min 后再加入 1.2 mmol DCC, 将反应混合物升至室温并搅拌 50 min. 过滤、浓缩, 残液用乙酸乙酯溶解, 有机层分别用质量分数为 5% 的柠檬酸、水、质量分数为 5% 的碳酸氢钠、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 滤液经减压浓缩, 硅胶柱层析, 洗脱剂为乙酸乙酯/石油醚(体积比 1:3), 得到纯品. 其理化数据见表 1 和表 2.

Table 1 Physical data and elemental analysis results of the synthesized compounds

Compd.	R ₁	R ₂	R ₃	m. p. /°C	Yield(%)	Appearance	Elemental analysis(% , Calcd.)		
							C	H	N
4a	H	4-FC ₆ H ₄		95—97	75.6	White crystal	55.68(55.81)	3.95(3.75)	8.72(8.68)
4b	H	C ₆ H ₅		145—147	81.9	White crystal	59.21(59.11)	4.52(4.30)	8.86(9.19)
4c	H	3-Cyclohexenyl		129—132	78.0	White crystal	58.19(58.34)	5.29(5.55)	8.98(9.07)
4d	H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄		95—97	86.4	Yellow crystal	57.46(57.40)	4.66(4.52)	8.20(8.37)
4e		—(CH ₂) ₅ —		146—148	78.1	White crystal	56.92(56.65)	5.68(5.77)	9.28(9.44)
5a	H	4-FC ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	193—195	76.8	Yellow crystal	65.06(65.01)	4.28(4.27)	6.42(6.59)
5b	H	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	168—169	74.5	Yellow crystal	61.75(61.61)	3.38(3.53)	6.40(6.53)
5c	H	4-FC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	142—144	75.4	Yellow crystal	64.49(64.31)	4.08(3.92)	6.79(6.82)
5d	H	4-FC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	170—172	81.8	Yellow crystal	62.53(62.65)	4.01(4.11)	6.29(6.35)
5e	H	4-FC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	200—202	72.7	Yellow crystal	59.55(59.33)	3.22(3.39)	6.21(6.29)
6a	H	4-FC ₆ H ₄		112—114	65.0	White crystal	53.41(53.17)	3.46(3.57)	8.11(8.27)
6b	H	C ₆ H ₅		118—120	64.5	White crystal	55.99(56.15)	3.91(3.91)	8.71(8.73)
6c	H	3-Cyclohexenyl		127—130	49.5	White crystal	55.26(55.45)	5.50(5.27)	8.41(8.62)
6d	H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄		119—121	66.0	White crystal	54.78(54.77)	4.29(4.31)	7.93(7.98)
6e		—(CH ₂) ₅ —		168—170	56.5	White crystal	53.71(53.74)	5.31(5.48)	8.71(8.95)
8a	H	C ₆ H ₅		138—139	28.0	Yellow crystal	58.35(58.44)	4.00(3.98)	17.21(17.04)
8b	H	3-Cyclohexenyl		185—187	24.0	Yellow crystal	57.84(57.73)	5.10(5.15)	16.78(16.83)
8c		—(CH ₂) ₅ —		204—206	30.0	Yellow crystal	56.09(56.15)	5.31(5.34)	17.60(17.46)

Table 2 ¹H NMR data of the synthesized compounds(CDCl₃)

Compd.	¹ H NMR, δ
4a	7.47—8.02(m, 3H, pyridine), 7.06—7.3(m, 4H, PhH), 5.38(s, 1H, CH), 4.93(d, J=15.00 Hz, 2H, CH ₂ N), 3.85(d, J=14.2 Hz, 1H, CH ₂ S), 3.71(d, J=14.2 Hz, 1H, CH ₂ S)
4b	7.38—8.00(m, 3H, pyridine), 7.23—7.29(m, 4H, PhH), 4.89—4.94(d, J=14.9 Hz, 2H, CH ₂ N), 5.38(s, 1H, CH), 3.91(d, J=15.8 Hz, 1H, CH ₂ S), 3.74(d, J=15.8 Hz, 1H, CH ₂ S)
4c	7.32—8.32(m, 3H, pyridine), 5.69(s, 1H, CHS), 3.98(d, J=15.3 Hz, 2H, CH ₂ N), 3.62(d, J=16.2 Hz, 1H, CH ₂ S), 3.54(d, J=16.2 Hz, 1H, CH ₂ S), 5.12(d, J=15.3 Hz, 2H, 2CH, cyclohexene), 2.13—2.17(d, 1H, CH, cyclohexene), 1.43—1.74(m, 6H, 3CH ₂ , cyclohexene)
4d	7.47—8.00(m, 3H, pyridine), 6.88—7.29(m, 4H, ArH), 5.36(s, 1H, CH), 4.87(d, J=14.9 Hz, 2H, CH ₂ N), 3.86(d, J=15.3 Hz, 1H, CH ₂ S), 3.74(d, J=15.3 Hz, 1H, CH ₂ S), 3.81(s, 3H, CH ₃)
4e	7.27—8.32(m, 3H, pyridine), 4.53(s, 2H, CH ₂ N), 3.59(s, 2H, CH ₂), 1.56—1.76(m, 10H, 5CH ₂ , cyclohexane)
5a	8.08(s, 1H, alkene), 7.10—7.63(m, 11H, pyridine, ArH), 5.54(s, 1H, CH), 5.15(d, J=14.9 Hz, 1H, CH ₂ N), 3.86(d, J=14.9 Hz, 1H, CH ₂ N), 2.38(s, 3H, CH ₃)
5b	8.08(s, 1H, alkene), 7.12—7.62(m, 11H, pyridine, ArH), 5.56(s, 1H, CH), 5.15(d, J=15.2 Hz, 1H, CH ₂ N), 3.87(d, J=15.2 Hz, 1H, CH ₂ N)
5c	8.09(s, 1H, alkene), 7.11—7.66(m, 12H, pyridine, ArH), 5.55(s, 1H, CH), 5.15(d, J=14.9 Hz, 1H, CH ₂ N), 3.87(d, J=14.9 Hz, 1H, CH ₂ N)
5d	6.94—7.61(m, 11H, pyridine, ArH), 8.07(s, 1H, alkene), 5.54(s, 1H, CH), 5.14(d, J=14.8 Hz, 1H, CH ₂ N), 3.81(d, J=14.8 Hz, 1H, CH ₂ N), 3.84(s, 3H, OCH ₃)
5e	8.08(s, 1H, alkene), 7.11—7.59(m, 11H, pyridine, ArH), 5.56(s, 1H, CH), 5.14(d, J=14.8 Hz, 1H, CH ₂ N), 3.87(d, J=14.8 Hz, 1H, CH ₂ N)
6a	7.61—8.08(m, 3H, pyridine), 7.07—7.31(m, 4H, ArH), 5.76(s, 1H, CH), 5.70(d, J=14.9 Hz, 2H, CH ₂ N), 4.51(d,

Continued

Compl.	¹ H NMR, δ
	$J = 17.1$ Hz, 1H, CH ₂ S), 4.36(d, $J = 17.1$ Hz, 1H, CH ₂ S)
6b	7.64—8.08(m, 3H, pyridine), 7.22—7.42(m, 4H, PhH), 5.78(s, 1H, CH), 5.69(d, $J = 14.7$ Hz, 2H, CH ₂ N), 4.50(d, $J = 17.1$ Hz, 1H, CH ₂ S), 4.36(d, $J = 17.1$ Hz, 1H, CH ₂ S)
6c	7.52—8.44(m, 3H, pyridine), 5.67(s, 1H, CHS), 5.52(d, $J = 13.5$ Hz, 2H, 2CH, cyclohexene), 4.73(d, $J = 15.3$ Hz, 2H, CH ₂ N), 4.24(d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CH ₂ S), 4.20(d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CH ₂ S), 2.50(m, 1H, CH, cyclohexene), 1.28—1.50(m, 6H, 3CH ₂ , cyclohexene)
6d	7.62—8.07(m, 3H, pyridine), 6.89—7.29(m, 4H, ArH), 5.69(s, 1H, CH), 4.51(d, $J = 15.8$ Hz, 1H, CH ₂ S), 4.35(d, $J = 15.8$ Hz, 1H, CH ₂ S), 4.07(d, $J = 14.7$ Hz, 2H, CH ₂ N), 3.84(s, 3H, CH ₃)
6e	7.26—8.33(m, 3H, pyridine), 5.11(s, 2H, CH ₂ N), 4.19(s, 2H, CH ₂ S), 1.57—1.80(m, 10H, 5CH ₂ , cyclohexane)
8a	7.23—8.00(m, 8H, pyridine, ArH), 5.39(s, 1H, CH), 4.92(d, $J = 14.9$ Hz, 2H, CH ₂ N), 3.88(d, $J = 15.7$ Hz, 1H, CH ₂ S), 3.73(d, $J = 15.7$ Hz, 1H, CH ₂ S)
8b	7.26—7.64(m, 3H, pyridine), 5.74(s, 1H, CHS), 5.05(d, $J = 13.8$ Hz, 2H, 2CH, cyclohexene), 4.35(d, $J = 15.2$ Hz, 2H, CH ₂ N), 4.14(d, $J = 19.2$ Hz, 1H, CH ₂ S), 4.12(d, $J = 19.2$ Hz, 1H, CH ₂ S), 2.17(m, 1H, CH, cyclohexene), 1.37—1.63(m, 6H, 3CH ₂ , cyclohexene)
8c	7.28—8.33(m, 3H, pyridine), 4.66(s, 2H, CH ₂ N), 4.12(s, 2H, CH ₂ S), 1.07—1.87(m, 10H, 5CH ₂ , cyclohexane)

1.2.2 5-芳基次甲基-2-芳基-3-(2-氯-5-吡啶亚甲基)-4-噻唑啉酮(**5a~5e**)的合成 将5 mmol 化合物**4**及6 mmol 芳香醛混合于50 mL 绝对无水乙醇中,加入10 mmol 金属钠与10 mL 绝对无水乙醇组成的溶液,将混合物加热回流20 min 后冷却,析出大量黄色晶体.过滤,并用稀冷的甲醇液洗涤,苯/水重结晶,得到纯品.其理化数据见表1和表2.

1.2.3 2-取代-3-(2-氯-5-吡啶亚甲基)-4-噻唑啉酮(**6a~6e**)的合成 在装有20 mL 干燥甲苯的烧瓶中加入化合物**4**(1.6 mmol)和1 mmol LR,于80 °C 下搅拌反应3 h.冷却后,将反应混合物倒入50 mL 冷水中,并用CH₂Cl₂萃取(15 mL × 2).合并有机相,用无水硫酸镁干燥,滤液经减压浓缩,硅胶柱层析,洗脱剂为乙酸乙酯/石油醚(体积比1:12),得到纯品.其理化数据见表1和表2.

1.2.4 2-取代-3-(2-氯-5-吡啶亚甲基)-4-氨基亚胺基-1,3-噻唑烷(**8a~8c**)的合成 将6 mL 1 mol/L Et₃O⁺BF₄⁻的CH₂Cl₂溶液加入到盛5 mmol 化合物**6**的烧瓶中,在干燥N₂气流下回流4 d.冷却,浓缩,得深红色油状物,用无水乙醚处理并弃去乙醚层,残余物加入20 mL 无水乙醇及20 mmol 氰胺,搅拌下滴入NaHCO₃饱和液5 mL,用体积分数20% NaOH 溶液调节溶液pH = 8~9,于室温搅拌1 h,浓缩,以硅胶柱层析,洗脱剂为乙酸乙酯/石油醚(体积比1:12),得到纯品.其理化数据见表1和表2.

2 结果与讨论

2.1 化合物的合成

酰胺羰基与胺的缩合通常是酰胺硫代后与氨基直接缩合,或硫代酰胺烷基化生成亚胺硫代酯后再用氨基取代得到.由于氰胺的反应活性较差,目标化合物无法通过硫代酰胺与氰胺直接缩合得到;而且硫代酰胺的氮原子上有两个取代基,也无法通过硫代酰胺烷基化后用氰胺取代的方法得到目标化合物.因此采用Et₃O⁺BF₄⁻作为烷基化试剂得到中间体**7**,然后用一锅法与NCNH₂反应得到目标产物.中间体**7**的合成对H₂O非常敏感,试剂需要绝对无水处理并用干燥N₂气保护,此中间体没有被分离.

2.2 物化性质及波谱性质

双杂环化合物(a~d)噻唑烷环中潜手性碳原子C(2)上的两个质子H_A和H_B出现在 δ 3.51~3.95附近,相互偶合裂分为双重峰属于典型的AB体系, J_{AB} 值在15.8 Hz左右,而螺杂环化合物**4e**,**6e**和**8c**噻唑烷环中亚甲基的两个质子是化学等价的,因此为单峰.

2.3 生物活性

从本文设计的化合物结构来看,应该能够满足新烟碱类化合物作用机制的要求,但是所合成的目标化合物经过杀虫活性的测试后,并没有表现出明显的杀虫活性.因此我们对化合物**8a**、文献[1]报道的高活性二氢哌嗪新烟碱类化合物*N*-{1-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-4-甲基-3-氧哌嗪-2-甲叉基}氰胺、噻虫啉以及设计的2位无取代的化合物**8d**(R₁, R₂ = H)的最低能量构象进行了计算.

采用 Tripos 力场对以上 3 个化合物进行优化, 优化时采用 Powell 方法, 加载 Gasteiger-Marsili 电荷优化, 直至达到能量差值的收敛标准, 用分子力学进行优化. 优化后的构象作为活性构象, 以噻虫啉为模板分子, 叠合时选取图 2 中 * 标记的原子用 Fit atoms 操作对所有化合物进行叠合, 结果示于图 2.

由图 2 可见, 3 个分子的骨架结构都能够很好地结合, 说明所涉及化合物分子中氢原子受体位置与阳离子位置的间距可以满足与乙酰胆碱酯酶受体结合的要求. 化合物 **8a** 与其它分子的区别是 **8a** 的最低能量构象是 *Z* 式, 其它分子构象均为 *E* 式, 这主要是由于 **8a** 的 2 位取代基较大所致. 由于已有文献报道^[6] 可知 *Z* 式构象的新烟碱类化合物的杀虫活性同样很高. 据此可推断化合物 **8a** ~ **8c** 没有杀虫活性主要是由于其 2 位取代基的位阻效应较大, 阻碍了化合物与受体作用位点的结合. 文献[7]报道带桥烟碱与乙酰胆碱酯酶亲和性很低, 可能是吡啶 4 位上的取代基的位阻效应使之无法与受体很好的结合, 这也间接证明了我们的推测. 当 2 位无取代基时, 化合物 **8d** 与其它活性化合物可以非常好的叠合, 也呈 *E* 式构象. 因此, 我们将进一步合成 2 位无取代基或小位阻取代基的化合物, 以期发现高活性的化合物. 在 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度下, 化合物 **5a**, **5b** 和 **5e** 对苹果轮纹的抑制率在 50% 左右. 在 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度下, 化合物 **4e** 的黄瓜子叶生根活性可达到 75%. 化合物 **8b** 的抗 HIV-1 蛋白酶活性较好, 其 IC_{50} 达到 0.67 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

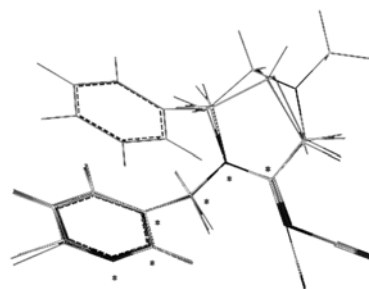


Fig. 2 Alignment of the target compounds

参 考 文 献

- [1] Samaritoni J. G., Demeter D. A., Gifford J. M., *et al.*. Journal of Agricultural and Food Chemistry[J], 2003, **51**(10): 3035—3042
- [2] WANG Zhong-Yi(王忠义), SHI Hai-Jian(史海健), ZHENG He-Gen(郑和根). Chin. J. Org. Chem. (有机化学)[J], 1994, **14**: 190—194
- [3] Rosaria O., Rosanna M., Maria L. B., *et al.*. Bioorg. Med. Chem. [J], 2005, **13**: 4243—4252
- [4] Jay W., Joseph M. K.. J. Med. Chem. [J], 1989, **32**: 2493—2500
- [5] LIU Xin(刘昕), HUANG Run-Qiu(黄润秋), CHENG Mu-Ru(程募如). Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J], 1999, **20**(9): 1404—1408
- [6] LI Zhong(李忠), QIAN Xu-Hong(钱旭红), SHAO Xu-Sheng(邵旭升), *et al.*. Compound with High Insecticidal Activity, Its Preparation and Application(一类具有高杀虫活性化合物的制备方法及应用), CN 200610025138. 2[P], 2006
- [7] Glassco W., Nauen R., Beene D. L., *et al.*. J. Med. Chem. [J], 1993, **36**: 3381—3385

Synthesis and Biological Activities of New Neonicotinoids Containing 4-Thiazolidinone

SUN Xiao-Jun, SU Na, LIU Xing-Hai, DONG Wei-Li, LI Zheng-Ming, ZHAO Wei-Guang*

(State Key Laboratory of Elemento-organic Chemistry, Pesticide National Engineering Research Center, Nankai University, Tianjin 300071, China)

Abstract According to bioisosteric relationship and the mode of action between Neonicotinoid compounds and acetylcholin esterase, two series of Neonicotinoid compounds 2-substituted-3-(2-chloro-5-pyridinemethylene)-4-cyanoimino-1,3-thiazolidine (**8a**—**8c**) and 5-arylidene-2-aryl-3-(2-chloro-5-pyridinemethylene)-4-thiazolidinones (**5a**—**5e**) were designed and synthesized from 4-thiazolidinones (**4**). Intermediates **4** were synthesized by the condensation of amine, aldehyde and mercapto acetic acid. Their structures were characterized via elemental analysis, ^1H NMR spectra. The preliminary bioassay results show that some title compounds exhibited certain fungicidal activities, promoting cucumber cotyledon root-formation activities and compound **8b** showed favourable anti-HIV PR.

Keywords Neonicotinoid; 4-Thiazolidinone; Biological activity

(Ed.: H, J, Z)