

氟雷拉纳的合成及其杀虫活性测定

孙洪扬, 杨旭, 张静, 高一星*, 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, 沈阳市靶向农药重点实验室, 辽宁 沈阳 110142)

摘要: 为了探索兽药氟雷拉纳在防治农业害虫方面的应用前景, 以 4-溴-2-甲基苯甲酸为起始原料, 经过 7 步反应制备得到氟雷拉纳, 其结构经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 ESI-MS 确证, 反应总收率为 31.11% (以 4-溴-2-甲基苯甲酸计), 产物纯度为 98%。对氟雷拉纳进行杀虫活性测定, 结果表明: 在氟雷拉纳质量浓度 1.25 mg/L 条件下, 其对小菜蛾 (*Plutella xylostella*)、黏虫 (*Mythimna seperata*) 的杀虫活性可达 100%, 明显优于对照药剂四氯虫酰胺。因此, 氟雷拉纳可作为先导化合物进行深入研究。

关键词: 氟雷拉纳; 异噁唑啉; 4-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-2-甲基苯甲酸; 杀虫活性; 精细化工中间体

中图分类号: TQ453 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214 (2020) 05-1075-06

Synthesis and insecticidal activity of fluralaner

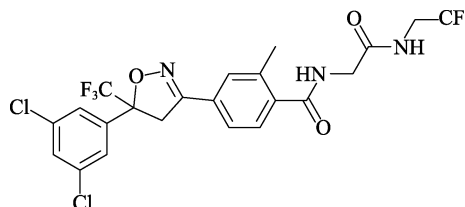
SUN Hongyang, YANG Xu, ZHANG Jing, GAO Yixing*, ZHANG Lixin*

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

Abstract: In order to explore the application prospect of veterinary drug fluralaner in the control of agricultural pests, fluralaner was synthesized *via* seven steps with 4-bromo-2-methylbenzoic acid as starting material. The total yield of the product was 31.11% (calculation based on the 4-bromo-2-methylbenzoic acid) and the purity was 98%. The structure was confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR and ESI-MS. The insecticidal activity of fluralaner was tested. The results indicated that fluralaner had significant contact activity against *Plutella xylostella* and *Mythimna seperata* with insecticidal activity of 100% at 1.25 mg/L. The insecticidal activity of fluralaner was obviously better than that of tetrachlorantraniliprole. Therefore, fluralaner can be used as a lead compound for further research.

Key words: fluralaner; isoxazolidine; 4-[5-(3,5-dichlorophenyl)-4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-3-isoxazolyl]-2-methylbenzoic acid; insecticidal activity; fine chemical intermediates

氟雷拉纳是由日本日产化学工业株式会社研发的异噁唑啉类广谱杀虫剂, 目前作为兽药已登记上市, 商品名称为 BRAVECTOTM[1]。氟雷拉纳的 CAS 登录号为 864731-61-3, CAS 名称为 4-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-2-甲基-N-[2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基]苯甲酰胺, 中文通用名为氟雷拉纳。其化学结构式如下所示。



氟雷拉纳主要用于动物寄生虫的治疗, 与苯基吡唑类、环戊二烯类以及大环内酯类等杀虫剂的作用

收稿日期: 2019-12-18; 定用日期: 2020-02-20; DOI: 10.13550/j.jxhg.20191179

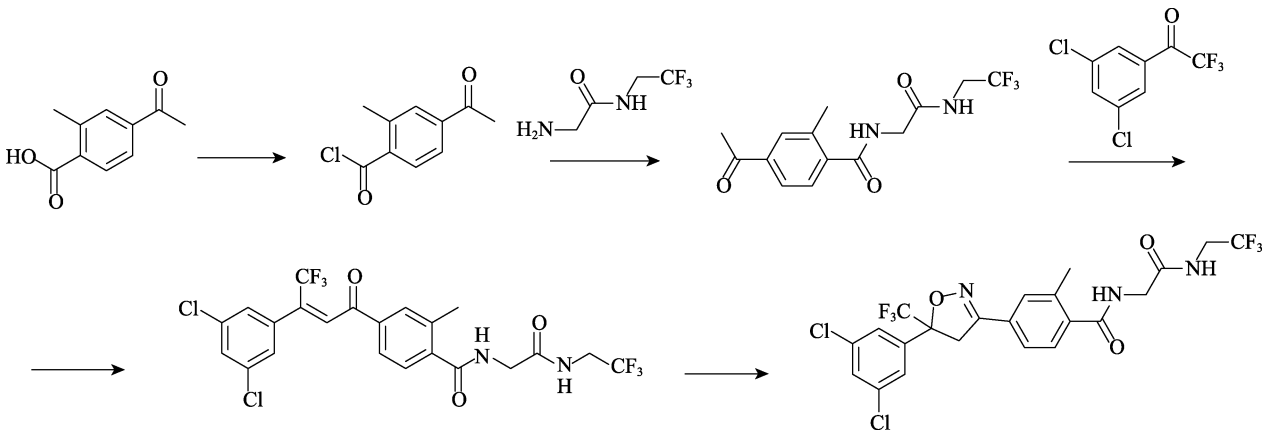
基金项目: 广西重点研发计划项目(桂科 AB1850015); 辽宁省重点研发指导计划项目 (2019JH8/10100069)

作者简介: 孙洪扬 (1994—), 男, 硕士研究生, E-mail: 1280113712@qq.com。联系人: 高一星 (1990—), 男, E-mail: 603649671@qq.com; 张立新 (1966—), 男, 教授, E-mail: zhanglixin@syuct.edu.cn。

用靶标类似，属于 γ -氨基丁酸 (GABA) 门控氯离子通道干扰剂，其作用机制主要是通过干扰 γ -氨基丁酸门控氯离子通道从而达到杀虫效果^[2-5]。据相关文献报道，氟雷拉纳作为一种广谱型杀虫剂，除动物寄生虫外，对大多数农业害虫同样具有较好的杀虫活性。与市场上其他杀虫剂相比，氟雷拉纳具有与之相当或更高的杀虫活性，尤其是对虱目 (*Anoplura*)、蚤目 (*Siphonaptera*)、半翅目 (*Hemiptera*)、双翅目 (*Diptera*) 以及鳞翅目 (*Lepidoptera*) 等害虫都具有良好的杀虫效果^[6-10]。因此，氟雷拉纳有望作为农药进行研制开发，用于农业害虫的防治。

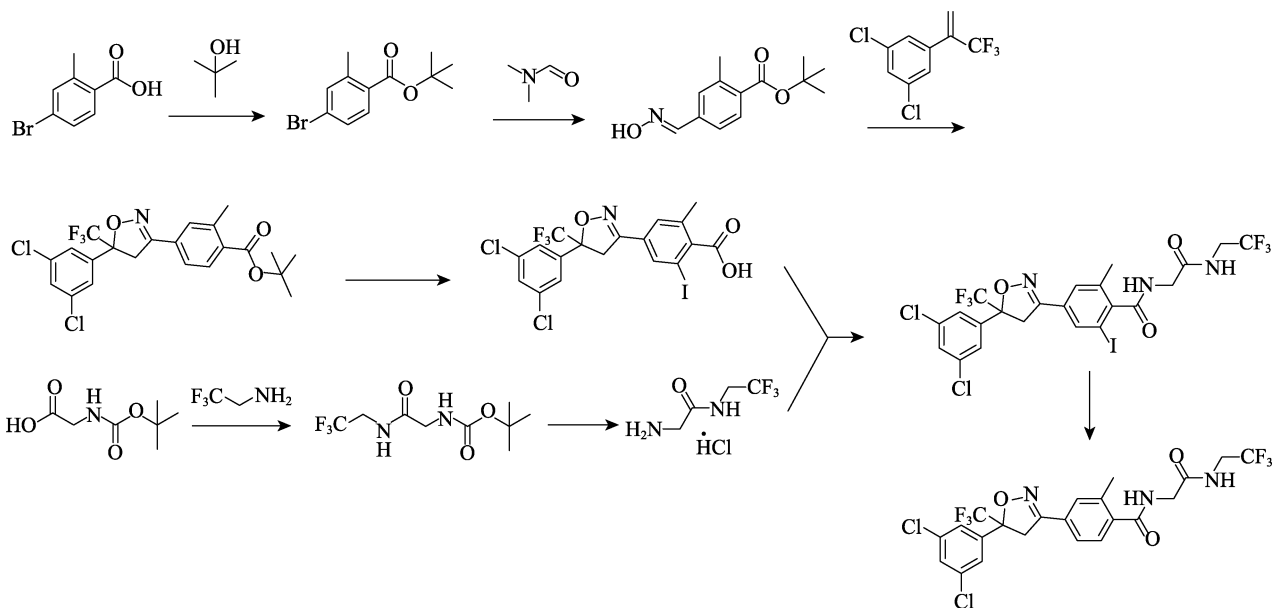
通过查阅相关文献，氟雷拉纳的合成路线主要有以下 3 条：

(1) MORLYAMA 等^[11]以 4-乙酰基-2-甲基苯甲酸为起始原料，首先制成 4-乙酰基-2-甲基苯酰氯，然后与 2-氨基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺进行酰胺化反应得到 4-乙酰基-2-甲基-*N*-[2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基]苯甲酰胺，再与 3',5'-二氯-2,2,2-三氟苯乙酮反应制得 4-[(2*E*)-3-(3,5-二氯苯基)-4,4,4-三氟-1-氧代-2-丁烯-1-基]-2-甲基-*N*-[2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基]苯甲酰胺，最后进行合环得到目标产物氟雷拉纳，合成路线如下所示。



(2) GARCÍA-REYNAGA 等^[12]以 4-溴-2-甲基苯甲酸为起始原料，经过酯化、酰胺化反应得到 2-甲基-4-甲酰肼基苯甲酸叔丁酯，然后与 1,3-二氯-5-(1-三氟甲基-乙烯基)苯进行 1,3-偶极加成环合反应得到 4-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-2-甲基苯甲酸叔丁酯，再经过碘取

代及水解反应最后得到 4-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-三氟甲基-3-异噁唑基]-2-碘-6-甲基苯甲酸中间体，得到的中间体再通过与 2-氨基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺盐酸盐反应以及去碘化反应，最终得到目标产物氟雷拉纳，合成路线如下所示。

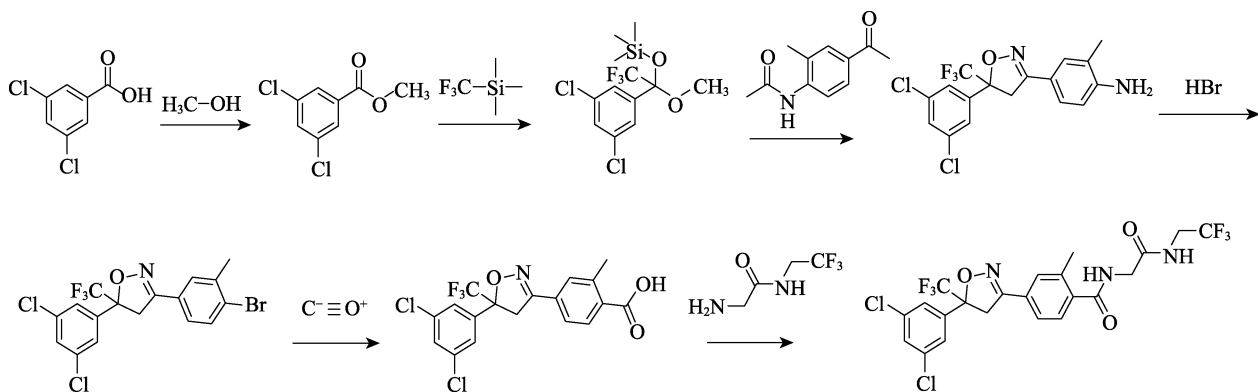


(3) TAKAHIRO^[13]以 3,5-二氯苯甲酸为起始原料，首先与甲醇进行酯化得到 3,5-二氯苯甲酸甲酯，

然后与三甲基(三氟甲基)硅烷反应得到[1-(3,5-二氯苯基)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙氧基]三甲基硅烷，然后

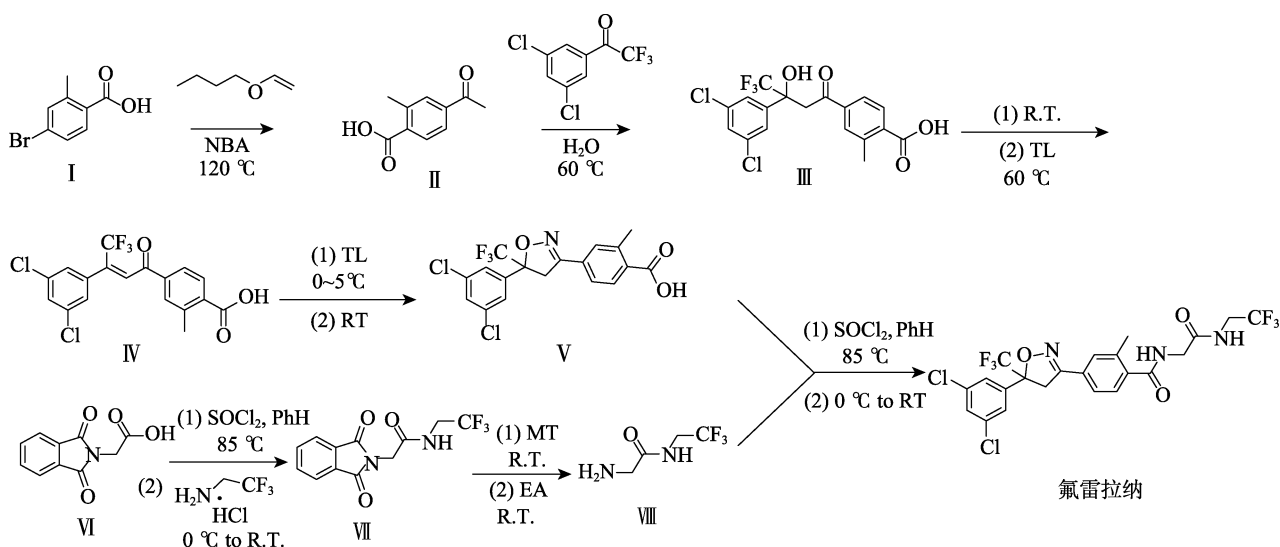
与 *N*-(4-乙酰基-2-甲基苯基)乙酰胺反应得到 4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基]-2-甲基苯胺, 再经过重氮化反应得到 3-(4-溴-3-甲基苯基)-5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异

噁唑, 再与一氧化碳反应, 得到 4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基]-2-甲基苯甲酸, 最后与 2-氨基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺反应得到最终产物氟雷拉纳, 合成路线如下所示。



以上 3 条路线中, 路线 (1) 虽然步骤较少, 但 4-乙酰基-2-甲基苯甲酸与 2-氨基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺价格较贵, 制取成本较高; 路线 (2) 中, 1,3-二氯-5-(1-三氟甲基-乙炔基)苯价格昂贵且关键步骤 1,3-偶极加成环合反应的收率极低; 路线 (3) 中, 有气体 CO 参与反应, 反应条件需要在 5.07×10^5 Pa 的压强下进行反应, 条件较为苛刻, 实验操作要求相对较高。以上路线均有一定局限性, 不适合大规

模生产。通过查阅相关文献^[14-17], 本文对氟雷拉纳的合成方法采用汇聚式合成方式, 通过对目标产物的分子结构进行分析, 将其拆分成两个片段, 即中间体 V 和中间体 VIII, 两个中间体再进行反应, 合成得到目标产物。该路线反应条件温和, 且使用价格低廉的原料, 达到降低成本, 易于制备的目的。本文氟雷拉纳的合成路线如下所示。



其中: NBA—正丁醇; TL—甲苯; pH—苯; MT—甲醇; EA—乙酸乙酯。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

4-溴-2-甲基苯甲酸、邻苯二甲酰甘氨酸、1,3-双(二苯基膦)丙烷, 化学纯, 上海津蓝生物科技有限公司; 正丁基乙烯基醚, AR, 上海麦克林生化科技有限公司; 醋酸酐, 化学纯, 陕西瑞科新材料股

份有限公司; 3',5'-二氯-2,2,2-三氟苯乙酮、三氟乙胺盐酸盐, AR, 台州市嘉康化工有限公司; 月桂酸钠、盐酸羟胺, AR, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司; 柱层析用硅胶 (37~48 μm), 青岛海洋化工有限公司; 层析硅胶薄板 (GF 254), 台州市路桥四甲生化塑料厂; 其他试剂均为国药分析纯。

AVANCE III 600 MHz 核磁共振波谱仪, 瑞士

Bruker 公司; ACQUITY QDa 质谱检测器, 美国 Waters 公司; CHEETAH 中压快速纯化制备色谱, 天津博纳艾杰尔科技有限公司; R-300 旋转蒸发器, 瑞士 BUCHI 公司; MP450 全自动熔点仪, 济南海能仪器股份有限公司。

1.2 步骤

1.2.1 4-乙酰基-2-甲基苯甲酸 (II) 的合成

将 10.00 g (46.74 mmol) 对 4-溴-2-甲基苯甲酸、23.39 g (233.69 mmol) 正丁基乙烯基醚、0.96 g (2.34 mmol) 1,3-双(二苯基膦)丙烷、0.26 g (1.17 mmol) 醋酸钨、7.75 g (56.09 mmol) 碳酸钾和适量正丁醇加入到反应瓶中, 将反应体系用氮气置换 3 次, 氮气保护下回流反应 10 h, TLC 显示反应完全, 将反应溶液冷却至室温, 加入水和浓盐酸调 pH 至 1~2, 用乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤、浓缩, 得 7.85 g 4-乙酰基-2-甲基苯甲酸, 收率为 94.3%。ESI-MS, m/z : 177.04 [M-H]⁻。¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ : 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85~7.82 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.64 (s, 3H); ¹³CNMR (600 MHz, CDCl₃), δ : 197.8, 171.8, 141.5, 139.9, 132.4, 131.7, 131.4, 125.5, 26.9, 22.0。

1.2.2 4-[3-(3,5-二氯苯基)-4,4,4-三氟-3-羟基-1-氧代丁基]-2-甲基苯甲酸 (III) 的合成

向反应瓶中加入 5.00 g (28.08 mmol) II、6.79 g (28.08 mmol) 3',5'-二氯-2,2,2-三氟苯乙酮、4.66 g (33.70 mmol) 碳酸钾、0.31 g (1.40 mmol) 月桂酸钠和 9.10 g (505.45 mmol) 水, 将混合物在 60 °C 下搅拌 24 h, TLC 显示反应完全, 向反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤、浓缩, 柱层析纯化〔洗脱剂为 V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1:2〕得 8.95 g 4-[3-(3,5-二氯苯基)-4,4,4-三氟-3-羟基-1-氧代丁基]-2-甲基苯甲酸, 收率为 75.9%。ESI-MS, m/z : 419.1 [M-H]⁻。¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ : 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84~7.79 (m, 2H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.87 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H); ¹³CNMR (600 MHz, CDCl₃), δ : 198.8, 171.9, 142.0, 141.0, 138.6, 135.4, 133.7, 132.0, 131.4, 129.2, 125.4, 125.1, 123.1, 76.0, 40.7, 22.0。

1.2.3 4-[3-(3,5-二氯苯基)-4,4,4-三氟-1-氧代-2-丁烯-1-基]-2-甲基苯甲酸 (IV) 的合成

向装有二氯甲烷的单口瓶中加入 5.00 g (11.90 mmol) III, 搅拌下加入 6.02 g (59.52 mmol) 三乙胺, 室温搅拌 1 h 后, 减压浓缩得 III 的三乙胺盐, 向三乙胺盐中加入适量甲苯和 0.15 g (1.19 mmol) 4-二甲氨基吡啶, 并将混合物加热至 60 °C。然后逐滴加入 2.43 g (23.81 mmol) 乙酸酐, 滴加完

毕后, 混合物在 60 °C 下搅拌 8 h, TLC 显示反应完全, 冷却至室温, 加入水和浓盐酸调 pH 至 1~2, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤、浓缩, 得 3.96 g 4-[3-(3,5-二氯苯基)-4,4,4-三氟-1-氧代-2-丁烯-1-基]-2-甲基苯甲酸, 收率为 82.7%。ESI-MS, m/z : 401.1 [M-H]⁻。¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ : 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71~7.68 (m, 2H), 7.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H); ¹³CNMR (600 MHz, CDCl₃), δ : 190.1, 171.8, 141.8, 136.6, 135.2, 133.2, 131.9, 131.8, 131.5, 131.0, 131.1, 129.8, 127.5, 125.9, 125.5, 21.9。

1.2.4 4-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-2-甲基苯甲酸 (V) 的合成

将 1.19 g (29.85 mmol) 氢氧化钠、1.04 g (14.93 mmol) 盐酸羟胺分别配成质量分数为 50% 水溶液, 冷却至室温后, 将二者混合待用。向三口瓶中加入 3.00 g (7.46 mmol) IV、0.72 g (2.24 mmol) 四丁基溴化铵, 加入适量甲苯后将反应瓶置于冰水浴中搅拌, 控温 0~5 °C, 缓慢滴加已经备好的羟胺溶液, 滴加完毕后缓慢升至室温反应 6 h, TLC 显示反应完全, 向反应液中加入水和浓盐酸, 调 pH 至 1~2, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤、浓缩, 柱层析纯化〔洗脱剂为 V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1:2〕得 2.23 g 4-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-2-甲基苯甲酸, 收率为 71.7%。ESI-MS, m/z : 418.11 [M+H]⁺。¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ : 8.13~8.08 (m, 1H), 7.58~7.52 (m, 4H), 7.44 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H); ¹³CNMR (600 MHz, CDCl₃), δ : 172.2, 155.4, 142.1, 138.8, 135.7, 132.2, 131.5, 130.4, 130.2, 129.8, 125.3, 124.3, 122.7, 87.4, 43.9, 22.0。

1.2.5 2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异噁唑-2-基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)-乙酰胺(VII)的合成

向单口瓶中加入 5.00 g (24.50 mmol) 邻苯二甲酰甘氨酸, 加入适量苯溶解后加入 5.83 g (48.98 mmol) 氯化亚砷, 回流反应 5 h, 反应完全后减压浓缩得邻苯二甲酰甘氨酸。向三口瓶中加入 3.30 g (24.39 mmol) 三氟乙胺盐酸盐、适量二氯甲烷, 搅拌下加入 2.96 g (29.26 mmol) 三乙胺后将三口瓶置于冰水浴中搅拌, 控温 0~5 °C, 缓慢滴加邻苯二甲酰甘氨酸, 滴毕, 缓慢升至室温搅拌反应 3 h。抽滤, 除去固体, 滤液浓缩, 柱层析纯化〔洗脱剂为 V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1:6〕得 6.40 g 2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异噁唑-2-基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)-乙酰胺, 收率为 91.7%。ESI-MS, m/z : 287.09 [M+H]⁺。¹HNMR (600 MHz, DMSO), δ : 8.93 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 5.5、3.1 Hz, 2H), 7.88 (dd,

$J = 5.5$ 、 3.0 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.93 (td, $J = 9.8$ 、 6.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR [600 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$], δ : 168.2, 167.8, 135.2, 133.1, 126.8, 123.9, 41.0, 40.8。

1.2.6 2-氨基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺 (VIII) 的合成

向反应瓶中加入 5.00 g (17.48 mmol) VII、150 mL 甲醇和 1.90 g (22.72 mmol) 质量分数 60% 的水合肼, 25 °C 下搅拌 6 h, 过滤除去固体, 滤液减压浓缩得白色固体, 向白色固体中加入 100 mL 乙酸乙酯, 室温搅拌 1 h, 过滤除去不溶物, 向滤液中通入氯化氢气体, 析出白色絮状晶体, 过滤。将白色晶体溶于 15 mL 水中, 用饱和碳酸钠水溶液调节 pH 至 9~10, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤、浓缩得 1.94 g 2-氨基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺, 收率 71.1%。ESI-MS, m/z : 157.04 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ : 7.84~7.73 (m, 1H), 3.94 (qd, $J = 9.1$ 、 6.6 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.55 (brs, 2H); ^{13}C NMR (600 MHz, CDCl_3), δ : 172.9, 123.0, 44.2, 40.0。

1.2.7 氟雷拉纳的合成

向单口瓶中加入 0.80 g (1.92 mmol) V, 加入适量苯溶解后再加入 0.46 g (3.84 mmol) 氯化亚砷, 回流反应 5 h, 反应完全后减压浓缩得 4-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-2-甲基苯甲酰氯。向三口瓶中加入 0.36 g (2.30 mmol) VIII、适量二氯甲烷, 搅拌下加入 0.23 g (2.30 mmol) 三乙胺后将三口瓶置于冰水浴中搅拌, 控温 0~5 °C, 缓慢滴加 4-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-2-甲基苯甲酰氯, 滴毕, 缓慢升至室温反应 3 h。浓缩, 柱层析纯化 [洗脱剂为 V (乙酸乙酯) : V (石油醚) = 1 : 5] 得 0.78 g 氟雷拉纳, 收率为 73.3%, 产物纯度为 98%。m.p. 136.1~136.8 °C。ESI-MS, m/z : 556.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO), δ : 8.60~8.58 (m, 2H), 7.78 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.62~7.56 (m, 4H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.93 (dt, $J = 9.8$ 、 4.9 Hz, 2H), 3.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (600 MHz, DMSO), δ : 169.9, 169.4, 155.5, 138.8, 137.3, 137.1, 135.6, 129.8, 129.4, 127.7, 125.3, 124.7, 124.3, 122.9, 87.4, 43.9, 40.8, 19.7, 19.6。

2 杀虫活性测定

2.1 测定方法

2.1.1 小菜蛾的筛选方法

取 3 mg 原药氟雷拉纳 (质量分数以 95% 计) 用 3 mL 丙酮+甲醇 (体积比 1 : 1) 溶解, 然后按照实验设计用含有 2‰ (质量分数, 下同) 吐温 80 的静置自来水稀释成系列浓度。按同样方法设置对照药

剂实验组。以丙酮+甲醇+含 2‰ 吐温 80 的静置自来水 (体积比 1 : 1 : 10) 为空白对照实验组。

采用 airbrush 喷雾法, 取温室栽培的甘蓝叶片, 制成直径 3 cm 的叶碟, 按照实验设计剂量从低到高的顺序, 用 airbrush 喷雾机 [压力为 10 psi (约 0.7 kg/cm^2)] 对叶片正反面进行均匀喷雾后, 放入垫有滤纸的直径为 6 cm 培养皿中自然阴干后接入标准供试小菜蛾, 每次处理接虫 10 头, 放置培养箱中饲养, 处理后 48 h 进行统计, 记录死虫数与活虫数。实验设置 3 次重复, 结果取平均值, 按下式计算校正死亡率。

$$\text{死亡率}/\% = \text{死虫数}/\text{供试虫数} \times 100 \quad (1)$$

$$\text{校正死亡率}/\% = (\text{处理死亡率} - \text{对照死亡率}) / (1 - \text{对照死亡率}) \times 100 \quad (2)$$

2.1.2 黏虫的筛选方法

取 3 mg 原药氟雷拉纳 (质量分数以 95% 计) 用 3 mL 丙酮+甲醇 (体积比 1 : 1) 溶解, 然后按照实验设计用含有 2‰ 吐温 80 的静置自来水稀释成系列浓度。按同样方法设置对照药剂实验组。空白对照组以丙酮+甲醇+含 2‰ 吐温 80 的静置自来水 (体积比 1 : 1 : 10) 为空白对照实验组。

采用 airbrush 喷雾法, 将温室栽培的新鲜玉米中部叶片剪成 5 cm 小段, 按照实验设计剂量从低到高的顺序, 用 airbrush 喷雾机 [压力为 10 psi (约 0.7 kg/cm^2)] 将配制好的药液均匀喷于叶片正反面, 置于放有滤纸的直径为 6 cm 的培养皿中, 自然阴干后接入整齐健康的黏虫 3 龄幼虫 10 头, 放置培养箱中饲养, 处理后 72 h 进行统计, 记录死虫数与活虫数。实验设置 3 次重复, 结果取平均值, 按式 (1)、(2) 计算校正死亡率。

2.2 杀虫活性实验结果

按照本文所述杀虫活性实验方法, 进行杀虫活性实验, 结果见表 1。

表 1 氟雷拉纳的杀虫活性实验结果
Table 1 Insecticide test results of fluralaner

药剂	靶标	虫体死亡率/%			
		10.00 mg/L	5.00 mg/L	2.50 mg/L	1.25 mg/L
氟雷拉纳	小菜蛾	100.0	100.0	100.0	100.0
	黏虫	100.0	100.0	100.0	100.0
四氯虫酰胺	小菜蛾	100.0	100.0	100.0	68.8
	黏虫	100.0	100.0	75.0	60.0

本文测试了氟雷拉纳及对照药剂四氯虫酰胺对小菜蛾、黏虫的杀虫活性。结果显示, 氟雷拉纳对小菜蛾、黏虫具有较高的杀虫活性, 在质量浓度为 1.25 mg/L 时, 杀虫活性均为 100%, 明显优于对照药剂四氯虫酰胺。

3 结论

本文以 4-溴-2-甲基苯甲酸和乙烯基正丁醚为起始原料经 7 步反应制备氟雷拉纳, 其结构经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 ESI-MS 确证, 并对氟雷拉纳进行杀虫活性测定。结果表明: 氟雷拉纳室内杀虫效果显著, 在 1.25 mg/L 剂量下对小菜蛾、黏虫的杀虫效果依然可达到 100%, 杀虫活性明显优于对照药剂四氯虫酰胺, 兽药氟雷拉纳可作为先导化合物在防治农业害虫领域进行深入研究, 氟雷拉纳及异噁唑啉类化合物具有较大的开发应用前景, 将会被更多的农药研发者们所关注。

参考文献:

- MITA T, KIKUCHI T, MIZUKOSHI T, *et al.* Isoxazoline-substituted benzamide compound and noxious organism control agent: WO, 2005085216[P]. 2005-03-04.
- WEI Q (魏琪), WU S F (吴顺凡), GAO C F (高聪芬). Advances in the molecular target for insecticides of ionotropic γ -aminobutyric acid receptors[J]. *Agrochemicals (农药)*, 2014, 53(12): 859-863, 899.
- ZHENG X J (郑小娇), LI H G (李华光), LIU G Y (刘根炎), *et al.* Research progress of insect γ -aminobutyric acid receptor competitive antagonists[J]. *Chinese Journal of Pesticide Science (农药学报)*, 2017, 19(6): 665-671.
- GASSEL M, WOLF C, NOACK S, *et al.* The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: Selective inhibition of arthropod γ -aminobutyric acid and L-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity[J]. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2014, 45: 111-124.
- LING H (凌汉), LI C (李创), TANG T (唐涛), *et al.* Activity of fluralaner with three insecticides and joint action of their mixtures against *laodelphax striatellus*[J]. *Journal of Environmental Entomology (环境昆虫学报)*, 2019, 41(4): 875-881.
- ZHAO C Q (赵春青), HAN Z J (韩召军), TANG T (唐涛). Research progress on bioeffect and toxicology of insecticide fluralaner and its derivatives[J]. *Chinese Journal of Pesticide Science (农药学报)*, 2015, 17(3): 251-256.
- ASAHI M, KOBAYASHI M, MATSUI H, *et al.* Differential mechanisms of action of the novel γ -aminobutyric acid receptor antagonist ectoparasiticide fluralaner (A1443) and fipronil[J]. *Pest Management Science*, 2015, 71(1): 91-95.
- JIANG J (蒋洁), ZHANG Y (张莹), TANG T (唐涛), *et al.* Advances in the study of ionotropic GABA receptor targeted insecticide of fluralaner[J]. *Chinese Journal of Hygienic Insecticides & Equipments (中华卫生杀虫药械)*, 2019, 25(5): 492-498.
- SHENG C W, JIA Z Q, WU H Z, *et al.* Insecticidal spectrum of fluralaner to agricultural and sanitary pests[J]. *Journal of Asia-Pacific Entomology*, 2017, 20(4): 1213-1218.
- OZOE Y, ASAHI M, OZOE F, *et al.* The antiparasitic isoxazoline A1443 is a potent blocker of insect ligand-gated chloride channels[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2010, 391: 744-749.
- MORLYAMA Y, MATOBA K, YAOSAKA M, *et al.* Method for producing substituted 4,4-difluoro-2-buten-1-one compound and compound and method for producing substituted isoxazoline compound: WO 2013021949[P]. 2011-08-05.
- GARCIA-REYNAGA P, ZHAO Chunqing, SARPONG R, *et al.* New GABA/Glutamate receptor target for [3H] isoxazoline insecticide[J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2013, 26(4): 514-516.
- KAGAMI, TAKAHIRO. Insecticidal, miticidal, nematocidal, molluscicidal, microbicidal, or bactericidal composition and method for controlling pest: WO2016002790[P]. 2014-06-30.
- YAOSAKA, MANABU, UTSUNOMIYA, *et al.* Method for production of 3-hydroxypropan-1-one compound, method for production of 2-propen-1-one compound, and method for production of isoxazoline compound: EP2172462[P]. 2010-12-15.
- KOUSAHA, HIROYUKI, FUKUYA, *et al.* Process for production of isoxazoline-substituted benzoic acid amide compound: EP2308857[P]. 2016-04-27.
- HUANG D Y (黄道友). Study on the synthetic technology of new veterinary drug fluralaner[D]. Wuhan: Hubei University of Technology (湖北工业大学), 2017.
- LI Q (李强), GU D Y (古冬云), LI L W (李立威), *et al.* Method for preparing 2-amino-N-(2,2,2-trifluoroethyl) acetamide: CN107353222A[P]. 2017-11-17.
- HERMAN G A, BERGMAN A, LIU F, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of the oral DPP-4 inhibitor sitagliptin in middle-aged obese subjects[J]. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2006, 46(8): 876-886.
- MU J, PETROV A, EIERMANN G J, *et al.* Inhibition of DPP-4 with sitagliptin improves glycemic control and restores islet cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2009, 623(1/2/3): 148-154.
- DESAI A A. Sitagliptin manufacture: A compelling tale of green chemistry, process intensification, and industrial asymmetric catalysis[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2011, 50(9): 1974-1976.
- HANSEN K B, HSIAO Y, XU F *et al.* Highly efficient asymmetric synthesis of sitagliptin[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2009, 131(25): 8798-8804.
- MOWAKA S, MOHAMED D. Novel contribution to the simultaneous analysis of certain hypoglycemic drugs in the presence of their impurities and degradation products utilizing UPLC-MS/MS[J]. *RSC Advances*, 2015, 5(74): 60467-60481.
- SONUNE D P, MONE M K. Isolation, characterization of degradation products of sitagliptin and development of validated stability-indicating HPLC assay method for sitagliptin API and tablets[J]. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2013, 4(9): 3494-3503.
- METIL D S, SAMPATH A, REDDY J R, *et al.* Efficient and convenient synthetic routes for sitagliptin impurities[J]. *Chemistry Select*, 2018, 3(10): 2723-2729.

(上接第 1074 页)

- ROSENSTOCK J, BRAZG R, ANDRYUK P J, *et al.* Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study[J]. *Clinical Therapeutics*, 2006, 28(10): 1556-1568.
- PRATLEY R E, NAUCK M, BAILEY T, *et al.* Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: A 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial[J]. *The Lancet*, 2010, 375(9724): 1447-1456.
- MA Yuanyuan (马圆圆), WANG Song (王松). Effects of sitagliptin on serum paraoxonase and oxidative stress in patients with type 2 diabetes[J]. *Journal of practical diabetes (实用糖尿病杂志)*, 2019, 15(5): 12.
- LI Jinyan (李金燕). Cardioprotective effect of sitagliptin on type 2 diabetes patients[J]. *Capital Food and Medicine (首都食品与医药)*, 2019, 26(20): 52.
- HUANG Huanxian (黄焕贤), DENG Xiujuan (邓秀娟). Clinical observation of sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Capital Food and Medicine*, 2019, 26(16): 46-47.
- SHI Xiaojuan (石晓娟). Therapeutic effect of T₂DM sitagliptin on newly diagnosed elderly patients with type 2 diabetes and its effect on blood pressure[J]. *Journal of Practical Diabetes (实用糖尿病杂志)*, 2019, 15(4): 17-18.