

文章编号: 1674-2869(2016)04-0319-05

3-烷基-4-苯基双环硫(氧)化磷酸酯的合成研究

涂纪强, 黄 强, 黄 龙, 巨修练*

武汉工程大学化工与制药学院, 湖北 武汉 430074

摘 要: 研究双环硫化磷酸酯类化合物在大鼠及家蝇神经节结合部位有抗 GABA(γ -氨基丁酸)作用, 并对其进行了放射性配体与大鼠及家蝇 GABA 受体的结合活性测定, 研究其抑制活性和生物选择性. 以 2-苯基丙二酸二乙酯为原料, 经酰化、还原及环合 3 步反应得到 10 个 3-烷基-4-苯基双环笼状磷酸酯类化合物, 所有化合物均通过 ^1H NMR 和 MS 进行了结构确认, 采用放射性配体—受体结合试验, 测定了 10 个化合物抑制 $[^3\text{H}]\text{EBOB}$ (4-乙炔基-4-正丙基原苯甲酸酯)与家蝇及大鼠 GABA 受体的结合活性, 结果表明部分化合物在 10^{-5} mol/L 具有较好的抑制活性, 且在大鼠与家蝇 GABA 受体之间有一定的选择性.

关键词: 双环笼状磷酸酯; γ -氨基丁酸受体; 杀虫剂; 活性; 生物选择性

中图分类号: O626.23 **文献标识码:** A **doi:** 10.3969/j.issn.1674-2869.2016.04.002

Synthesis of 3-alkyl-4-phenyl Bicyclophosphorothionate

TU Jiqiang, HUANG Qiang, HUANG Long, JU Xiulian*

School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China

Abstract: The anti- γ -aminobutyric acid (GABA) effects of the bicyclophosphorothionate compounds on the ganglion sites of rats and houseflies were explored, and the binding activities between the radioligands and GABA receptor were tested to study the inhibitory activities and biological selectivity of the bicyclophosphorothionate compounds. Ten 3-hydroxy-4-phenyl-bicyclophosphate compounds were synthesized by using 2-phenyl-diethylmalonate as a starting material via acylation, reduction and cyclization, and their structures were determined by ^1H nuclear magnetic resonance spectroscopy and mass spectrometry. In addition, the radioligand binding assay was performed to evaluate the potencies of the bicyclophosphorothionate compounds to inhibit the binding of $[^3\text{H}]\text{ethynylbicycloorthobenzoate}$ to GABA receptors of rats and houseflies, and the results show that these compounds have relatively high binding activities and certain selectivity to GABA receptors of rats and houseflies at the concentration of 10^{-5} mol/L.

Keywords: bicyclophosphate; GABA receptor; insecticide; inhibitory activities; biological selectivity

1 引 言

含磷化合物双环笼状磷酸酯是重要的 GABA 受体非竞争性拮抗剂^[1-2], 自 1960 年 Verkade^[3]等第一次合成了具有新颖结构的双环磷酸酯后, 由于其分子呈高度对称的笼状结构, 具有特殊的理化性质, 引起人们的极大兴趣, 化学家、昆虫毒理学

家争相研究已发现它的某些衍生物可用作杀虫剂、杀菌剂, 也有较高的杀螨活性^[4]. 1977 年, Korenaga 等人^[5]报道, 双环硫化磷酸酯类化合物在大鼠神经节结合部位有抗 GABA 作用. 1982 年, 松村等^[6]通过杀虫剂作用机理研究, 首先确认林丹的作用受体为 GABA 受体. 1990 年代中期我国南开大学李玉桂等^[7-10]、邵瑞铤^[4]等报道了大量双环磷酸酯

收稿日期: 2016-04-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20572084)

作者简介: 涂纪强, 硕士研究生. E-mail: 724820253@qq.com.

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

的合成及生物活性研究,部分化合物显示较高的生物活性.

杀虫剂的离体筛选具有高效、经济、可重复等特点,农药科学工作者在不断开发新的离体筛选方法,美国加州大学 Casida^[11-14]研究小组在合成双环硫化磷酸酯的基础上,成功开发出 $[^{35}\text{S}]$ TBPS(4-叔丁基双环硫化磷酸酯)和 $[^3\text{H}]$ EBOB(4'-乙炔基-4-正丙基原苯甲酸酯)作为同位素示踪试剂,用于研究 GABA 受体的药理作用及放射性配体-受体结合实验,测定作用于 GABA 受体化合物的相对活性. 巨修等^[15]在研究双环硫化磷酸酯类化合物过程中发现在 4-叔丁基双环硫化磷酸酯的 3 位引入合适体积的烃基,可提其化合物的选择性(LC_{50} 大鼠/ LC_{50} 家蝇)50 倍以上,通过计算机模拟,推测哺乳动物(大鼠)与昆虫(家蝇)GABA 受体结构具有一定差异性,这种差异性为开发选择性杀虫剂提供了理论依据.

目前有关研究多限于 3,4 位烃基取代的双环

笼状亚磷酸酯及磷酸酯类衍生物等方面的合成和应用, Ozoe 等^[16]及巨等^[15]研究发现 3 位取代在选择活性上起主要作用. 本文设计、合成了以 3 位为不同烃基 4 位为苯基的一系列化合物,以 2-苯基丙二酸二乙酯为原料,经过酰基化,还原及环合 3 步反应得到 10 个 3-烃基-4-苯基双环硫(氧)化磷酸酯类化合物,并对其进行了离体活性测定.

2 实验部分

2.1 试剂与仪器

Varian 核磁共振仪 400 MHz (TMS 作内标); RY-1 型熔点仪(温度计未校正); FINNIGAN TRACE GC-MS 质谱仪.

实验中所用试剂和溶剂均为化学纯或分析纯, THF 经无水处理.

2.2 化合物的合成

目标化合物的合成路线见图 1:

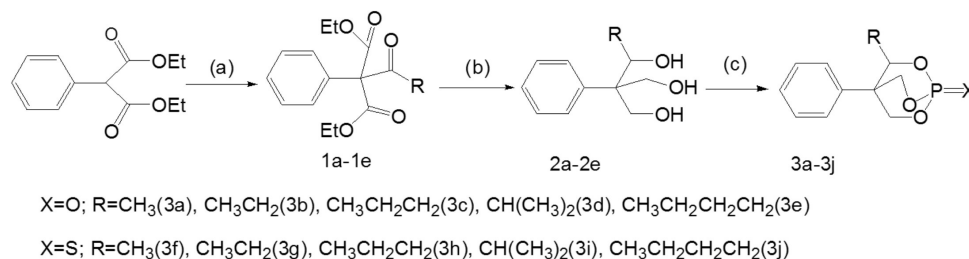


图 1 目标化合物的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of target compounds*

*Reagents and conditions: (a) Carbonyl chloride, Sodium hydride, THF; (b) LiAlH₄, Ether, 0 °C-10 °C, reflux;

(c) POCl₃ or PSCl₃, Py, CH₃CN, 60 °C.

2.2.1 中间体 1 的合成 2-苯基-2-乙酰基丙二酸二乙酯(1a)的制备:将 80 mL 的无水四氢呋喃加到三口烧瓶中,再加入 4.27 g(106.8 mmol)的质量分数 60%的氢化钠,通入氮气保护,冰浴降到 0 °C 搅拌,在 0 °C 滴加用 30 mL 的四氢呋喃稀释的苯基丙二酸二乙酯 18 g(76.3 mmol),滴加完毕,加热回流至 10 h,将反应液冷却,滴加用 20 mL 的四氢呋喃稀释的 7.2 g(91.6 mmol)的乙酰氯,1 h 滴加完毕,滴加完毕后加热回流反应 10 h,三口烧瓶中出现大量的白色固体,将反应液冷却到 10 °C 以下,加 100 mL 的蒸馏水,搅拌 30 min 白色固体溶解,反应液用 pH 试纸检测为酸性,静置分层,分出上层有机层后,水层用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取 3 次,合并有机层,有机层用 100 mL 饱和食盐水洗 2 次,用无水硫酸钠干燥,过滤,将有机液用水泵减压蒸干,得亮黄色油状物 17.4 g,产率 82%,直接进行下一步反应.

2.2.2 中间体 2 的合成 1-甲基-2-苯基-2-羟甲基-1,3-丙二醇(2a)的制备:将 8.2 g(215.6 mmol)的 LiAlH₄加到干燥的 250 mL 的三口烧瓶中,再将 100 mL 的无水乙醚加到三口烧瓶中,在冰盐浴下搅拌并通入氮气保护,当温度降到 0 °C 时开始滴加用 40 mL 无水乙醚稀释的 2-苯基-2-乙酰基丙二酸二乙酯 15 g(53.9 mmol),控制滴加速度,使温度始终保持在 10 °C 以下,大约 1 h 滴加完毕,滴加完毕后撤掉冰浴,将反应液加热到 37 °C 回流反应至 20 h,停止加热,反应液恢复到室温,配置 200 mL(质量分数 25%)的硫酸溶液,使其冷却到 0 °C,将上述反应液滴加到硫酸溶液中,滴加过程有放热现象,保持温度在 10 °C 以下,约 1 h 滴加完毕,搅拌过夜,将反应液静置至分层,水层用 150 mL(5×30 mL)的乙酸乙酯萃取,合并有机层,有机层用 80 mL(2×40 mL)饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,旋蒸,得到黄色油状物,将油状物进行

柱层析分离(洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯=2:1→1:1)得到亮黄色纯品3.8 g,产率36%。

2.2.3 目标产物3的合成

1) 3-甲基-4-苯基双环磷酸酯(3a)

将10 mL的乙腈加到100 mL三口烧瓶中,再加入1.96 g (10 mmol) 1-甲基-2-苯基-2-羟氧基-1,3-丙二醇,搅拌使其溶解后再加入2.53 g (32 mmol) 的吡啶,在冰盐浴下搅拌使其冷却到0℃,待温度降到0℃后向三口烧瓶中滴加用8 mL乙腈溶解的1.84 g (12 mmol) POCl₃,控制滴加速度使溶液的温度始终保持在10℃以下,约30 min滴加完毕,然后撤掉冰浴,室温反应1 h, TLC检测发现反应结束,将溶剂减压蒸干,加30 mL的CHCl₃溶解固体,再加50 mL的水,静置分层,再用90 mL的CHCl₃(3×30 mL)萃取水层,合并有机层,有机层用饱和食盐水洗2次,用无水硫酸钠干燥,过滤,旋蒸,得暗黄色稠状物,该粗品用乙醇重结晶干燥得到白色固体粉末825 mg,产率34.4%, mp.: 194~195℃, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.34 (d, 3H, J=7.2 Hz), δ: 4.54~4.58 (m, 1H), δ: 4.84~4.97 (m, 2H), δ: 5.16~5.21 (m, 2H), δ: 7.05~7.07 (m, 2H), δ: 7.36~7.44 (m, 3H); MS(EI): m/z 240.

参照3a的合成方法,合成3b~3e。

2) 3-乙基-4-苯基双环磷酸酯(3b)

为白色固体,产率36.7%, mp.: 127~129℃, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.02 (t, 3H, J=7.2 Hz), δ: 1.32~1.34 (m, 1H), δ: 1.80~1.84 (m, 1H), δ: 4.53 (t, 1H, J=8.2 Hz), δ: 4.85~4.97 (m, 3H), δ: 5.10~5.16 (m, 1H), δ: 7.05~7.07 (m, 2H), δ: 7.38~7.44 (m, 3H); MS(EI): m/z 254.

3) 3-丙基-4-苯基双环磷酸酯(3c)

为白色固体,产率33%, mp.: 168~170℃, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.84 (t, 3H, J=7.6 Hz), δ: 1.21~1.36 (m, 2H), δ: 1.69~1.82 (m, 2H), δ: 4.52 (t, 1H, J=8.4 Hz), δ: 4.82~4.99 (m, 3H), δ: 5.13~5.18 (m, 1H), δ: 7.04~7.05 (m, 2H), δ: 7.38~7.45 (m, 3H); MS(EI): m/z 268.

4) 3-异丙基-4-苯基双环磷酸酯(3d)

为白色固体,产率30%, mp.: 168~170℃, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.66 (d, 3H, J=6.8 Hz), δ: 0.78 (d, 3H, J=6.8 Hz), δ: 1.50~1.54 (m, 1H), δ: 3.60 (d, 1H, J=2.8 Hz), δ: 4.76~4.87 (m, 1H), δ: 4.94~4.98 (m, 2H), δ: 5.01~5.21 (m, 1H), δ: 7.25~7.51 (m, 5H); MS(EI): m/z 268.

5) 3-丁基-4-苯基双环磷酸酯(3e)

为白色固体,产率28%, mp.: 109~110℃, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.82 (t, 3H, J=7.2 Hz), δ: 1.22~1.29 (m, 4H), δ: 1.60~1.82 (m, 2H), δ: 4.52 (t, 1H, J=4.4 Hz), δ: 4.82~4.86 (m, 1H), δ: 4.84~4.96 (m, 2H), δ: 5.14~5.18 (m, 1H), δ: 7.04~7.06 (m, 2H), δ: 7.41~7.44 (m, 3H); MS(EI): m/z 282.

参照3a的合成方法,将合环试剂POCl₃替换为PSCl₃合成3f~3j。

6) 3-甲基-4-苯基双环硫化磷酸酯(3f)

为白色固体,产率28.5%, mp.: 207~209℃, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.34 (d, 3H, J=6.0 Hz), δ: 4.52~4.55 (m, 1H), δ: 4.82~4.97 (m, 2H), δ: 5.12~5.18 (m, 2H), δ: 7.05~7.15 (m, 2H), δ: 7.37~7.38 (m, 3H); MS(EI): m/z 256.

7) 3-乙基-4-苯基双环硫化磷酸酯(3g)

为白色固体,产率27%, mp.: 142~144℃, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.02 (t, 3H, J=8.0 Hz), δ: 1.32~1.34 (m, 1H), δ: 1.80~1.85 (m, 1H), δ: 4.49 (t, 1H, J=8.0 Hz), δ: 4.48~4.92 (m, 3H), δ: 5.09~5.15 (m, 1H), δ: 7.04~7.07 (m, 2H), δ: 7.37~7.44 (m, 3H); MS(EI): m/z 270.

8) 3-丙基-4-苯基双环硫化磷酸酯(3h)

为白色固体,产率24.5%, mp.: 153~155℃, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.85 (t, 3H, J=7.2 Hz), δ: 1.20~1.34 (m, 2H), δ: 1.68~1.84 (m, 2H), δ: 4.50 (t, 1H, J=7.6 Hz), δ: 4.52~4.95 (m, 3H), δ: 5.09~5.14 (m, 1H), δ: 7.04~7.06 (m, 2H), δ: 7.26~7.44 (m, 3H); MS(EI): m/z 284.

9) 3-异丙基-4-苯基双环硫化磷酸酯(3i)

为白色固体,产率27%, mp.: 120~121℃, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.57 (d, 3H, J=6.6 Hz), δ: 1.11 (d, 3H, J=6.6 Hz), δ: 2.04 (m, 1H), δ: 4.35 (t, 1H), δ: 4.77~4.95 (m, 4H), δ: 5.21 (d, 1H, J=9.8), δ: 7.06~7.43 (m, 5H); MS(EI): m/z 284.

10) 3-丁基-4-苯基双环硫化磷酸酯(3j)

为白色固体,产率18%, mp.: 97~99℃, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.82 (t, 3H, J=6.0 Hz), δ: 1.20~1.30 (m, 4H), δ: 1.56~1.71 (m, 2H), δ: 4.49 (t, 1H, J=10 Hz), δ: 4.79~4.95 (m, 3H), δ: 5.09~5.13 (m, 1H), δ: 7.04~7.06 (m, 2H), δ: 7.36~7.45 (m, 3H); MS(EI): m/z 298.

2.2.4 生物活性测定 采用离体测定方法,测定了所合成化合物的相对活性及初步选择性,实验

操作过程参照文献[15]的方法进行。

3 结果与讨论

3.1 合成

3.1.1 酰基化反应 苯基丙二酸二乙酯的 α 碳原子由于受到三个吸电子基团的吸电子作用,在碱性条件下非常容易形成碳负离子,该碳负离子亲核进攻酰氯上的羰基碳原子,氯负离子离去,生成目标产物。本实验文献报道有以下几种碱,主要是醇钠,无水碳酸钾,钠氢,氨基钠,笔者都分别进行了尝试,用乙醇钠作碱,乙醇为溶剂时,酰氯会与乙醇发生反应,生成酯,影响反应。用碳酸钾作碱会生成水,能够与酰氯发生反应。氨基钠碱性太强,反应条件不好控制,副反应较多,最终我们选用氯化钠作强碱,在无水 THF 中反应,得到较好的反应效果。

3.1.2 还原反应 将含两个酯基和一个羰基的化合物 1 还原成三羟基化合物,选用 LiAlH_4 在 THF 中还原化合物 1, LiAlH_4 极不稳定,遇水、酸,含羟基化合物都会分解放出氢而形成相应的铝盐,因此反应需要在无水的非质子性溶剂中进行,在反应过程中为了防止空气中的水,还需要进行 N_2 保护, LiAlH_4 反应是一个强放热的反应,因此本实验采用在冰浴条件下滴加反应物,在反应结束时,加入计算量的酸,用以分解没有反应完的 LiAlH_4 ,由于二个酯基的空间位置不对等,在还原过程中会出现只有一个酯基被还原的情况,所以影响收率。

3.1.3 合成条件的选择 环合反应的本质是磷酸酯化反应,中间体 2 三个羟基同时参与关环,每个羟基反应活性不同,故收率较低,考虑到分子间的反应,可能有 4 种反应形式(如图 2),为避免副反应,应加大环合试剂的浓度。另外,反应时间及温度的控制也较为重要,控制反应时间在 0.5~1 h 之间,温度 $<30\text{ }^\circ\text{C}$,反应效果相对较好。

3.2 结构表征

从目标化合物(3a, 3f)、(3b, 3g)、(3c, 3h)、(3d, 3i)、(3e, 3j)的 ^1H NMR 谱中可以看出,每组化合物氧化产物比硫代产物同一位置 δ_{H} 值要大,是由于氧的吸电子诱导效应比硫强,降低了氢核周围的电子云密度,影响其共振吸收向低场移动, δ 值增大。

3.3 生物活性

目标化合物抑制 EBOB 与家蝇及大鼠的 GABA 受体的结合活性数据见表 1。

表 1 的结果显示,除化合物 3d 以外,其它化合

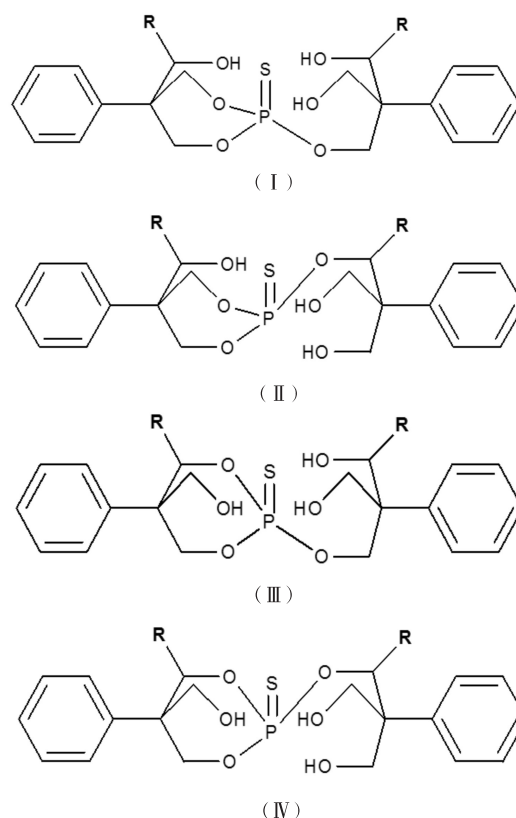


图 2 4 种磷酸酯的副产物

Fig. 2 Four kinds of byproduct of phosphates

表 1 10^{-5} mol/L 3-羟基-4-苯基双环状磷酸酯类化合物抑制 EBOB 与大鼠及家蝇 GABA 受体结合相对活性

Tab. 1 Activities of compounds inhibiting ^3H EBOB binding to rat and housefly GABA receptor at the concentration of 10^{-5} mol/L

compounds	inhibiting activity / %	
	housefly	rat
3a	65.9	87.7
3b	72.3	82.0
3c	56.0	7.90
3d	24.0	-3.50
3e	57.0	-2.40
3f	72.7	95.6
3g	74.4	78.8
3h	57.2	16.5
3i	86.5	67.3
3j	51.7	49.6

物均都有一定抑制 EBOB 与家蝇 GABA 受体结合的活性, 3a, 3b, 3f, 3g 对大鼠 GABA 受体活性大于其对家蝇的活性, 3 位相同取代基的化合物, 除 3e, 3j 外, 硫化磷酸酯比其磷酸酯对家蝇 GABA 受体的活性高于对大鼠 GABA 受体的活性。从 3h, 3i 可以看出, 硫化磷酸酯中 3 位相同碳原子取代的情

况下,支链取代比直链取代活性高.

4 结 语

本研究合成的双环硫(氧)化磷酸酯类化合物作为GABA受体拮抗剂在 10^{-5} mol/L的浓度下,其中9个化合物对家蝇GABA受体的抑制率 $>50\%$,具有一定活性,5个化合物对大鼠GABA受体抑制率 $>50\%$,具有一定活性.化合物对家蝇GABA受体的活性 $>$ 其对大鼠GABA受体的活性可认为具有选择性,其中化合物3c, 3e, 3h的选择性比较好.本研究所合成的化合物3i对家蝇GABA受体的活性最高且具有一定的选择性,可以作为先导化合物继续研究.

参考文献:

- [1] BELLET E M, CASIDA J E. Bicyclic phosphorus esters: high toxicity without cholinesterase inhibition [J]. Science, 1973, 182(4117): 1135-1136.
- [2] BOWERY N G, COLLINS J F, HILL R G. Bicyclic phosphorus esters that are potent convulsants and GABA antagonists [J]. Nature, 1976, 261 (5561): 601-603.
- [3] VERKADE J G, REYNOLDS L L. The synthesis of a novel ester of phosphorus and of arsenic [J]. Journal of organic chemistry, 1960, 25(2): 663-665.
- [4] 邵瑞链,王水平,王达左. 笼状双环磷酸酯类化合物的合成与生物活性研究 [J]. 高等学校化学学报 1991, 12(8): 1063-1065.
SHAO R L, WANG S P, WANG D Z. Biological activity of caged bicyclopophosphate compounds [J]. Chemical journal of Chinese universities, 1991, 12 (8): 1063-1065.
- [5] KORENAGA S, ITO Y, OZOE Y. The effects of bicyclic phosphate esters on the invertebrate and vertebrate neuromuscular junctions [J]. Comparative biochemistry and physiology, 1977, 57(2): 95-100.
- [6] GHASUDDIN S M, MATSUMURA F. Inhibition of gamma-aminobutyric acid (GABA) -induced chloride uptake by gamma-BHC and heptachlor epoxide [J]. Comparative biochemistry and physiology, 1982, 73 (1): 141-144.
- [7] 李玉桂,朱雪峰,黄芹. N-(1-氧代-1-磷杂-2,6,7-三氧杂双环[2,2,2]-辛烷-4-羰基)-N-芳(烷)基硫脲的合成及结构研究 [J]. 高等学校化学学报, 1996, 17(9): 1394-1398.
LI Y G, ZHU X F, HUANG Q. Studies on synthesis of N-(1-oxo-1-phospha-2, 6, 7-trioxabicyclo [2, 2, 2] -octane-4-carbonyl) -N-aryle (alkane) group thiourea [J]. Chemical journal of Chinese universities, 1996, 17(9): 1394-1398.
- [8] 李玉桂,李建敏,任海兰. 1-氧代-1-磷杂-2,6,7-三氧杂双环[2,2,2]-4-取代酰基辛烷的合成 [J]. 高等学校化学学报, 1992, 13(2): 204-208.
LI Y G, LI J M, REN H L. Studies on synthesis of 1-oxo-1-phospha-2, 6, 7-trioxabicyclo [2, 2, 2] -4- substituted carbonyl octane [J]. Chemical journal of Chinese universities, 1992, 13(2): 204-208.
- [9] 李玉桂,包建春,李建敏. 1-氯代-1-磷杂-2,6,7-三氧杂[2,2,2]-4-含硫取代基辛烷的合成 [J]. 有机化学, 1993, 13(5): 527-532.
LI Y G, BAO J C, LI J M. Studies on synthesis of 1-chloro-1-phospha-2, 6, 7-trioxabicyclo [2, 2, 2] -4- substituted sulfur octane [J]. Chinese journal of organic chemistry, 1993, 13(5): 527-532.
- [10] 李玉桂,王新龙,朱雪峰. 1-硫代-1-磷杂-2,6,7-三氧杂双环[2,2,2]辛烷基-4-亚甲基硫醚及其亚砷的合成 [J]. 有机化学, 1995, 15(1): 57-60.
LI Y G, WANG X L, ZHU X F. Studies on synthesis of 1-sulfur-1-phospha-2, 6, 7-trioxabicyclo [2, 2, 2] octyl-4-methyl thioethers and its sulfoxides [J]. Chinese journal of organic chemistry, 1995, 15 (1): 57-60.
- [11] SQUIRES R F, CASIDA J E, RECHARDSON M, et al. [35 S] t-butylbicyclopophosphorothionate binds with high affinity to brain-specific sites coupled to γ -aminobutyric acid-A and ion recognition sites [J]. Molecular pharmacology, 1983, 23(2): 326-336.
- [12] DENG Y, PALMER C J, CASIDA J E. House fly brain γ -aminobutyric acid-gated chloride channel: target for multiple classes of insecticides [J]. Pesticide biochemistry and physiology, 1991, 41(1): 60-65.
- [13] COLE L M, CASIDA J E. GABA-gated chloride channel: binding site for 4'-ethynyl-4-n-[2,3- 3 H]propylbicycloorthobenzoate ([3 H] EBOB) in vertebrate brain and insect head [J]. Pesticide biochemistry and physiology, 1992, 44(1): 1-8.
- [14] RATRA G S, KAMITA S G, CASIDA J E. Role of human GABAA receptor $\beta 3$ subunit in insecticide toxicity [J]. Toxicology and applied pharmacology, 2001, 172(3): 233-240.
- [15] JU X L, OZOE Y. Bicyclopophosphorothionate antagonists exhibiting selectivity for housefly GABA receptors [J]. Pesticide science, 1999, 55(10): 971-982.
- [16] OZOE Y, AKAMATSA M, HIGATA T. Picodendrin and related terpenoid antagonists reveal structural differences between ionotropic GABA receptors of mammals and insects [J]. Bioorganic & medicinal chemistry, 1998, 6(4): 481-492.