

• 专栏 •

甘氨酸肼二酰基衍生物的合成与生物活性研究

任天瑞*, 吁松瑞, 薛思佳, 卞王东

(上海师范大学 生命与环境科学学院 化学系, 上海 200234)

摘要: 在室温及 DCC(N,N-二环己基碳二亚胺)存在下合成了 18 个未见文献报道的甘氨酸肼二酰基衍生物。其结构经 IR、¹H NMR、MS 和元素分析确证。初步的生物活性测试结果表明, 所合成的化合物对油菜 *Brassica juncea* 和稗草 *Echinochloa crusgalli* 均有一定的抑制作用。初步讨论了其结构与除草活性的关系。

关键词: 甘氨酸; 2,4-二氯苯氧乙酸; 5-取代苯基-2-呋喃甲酸; 酰肼; 除草活性

中图分类号: O625.6

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2008)02-0151-05

Synthesis and Bioactivity Research of Glycine Hydrazides Derivatives

REN Tian-rui*, YU Song-rui, XUE Si-jia, BIAN Wang-dong

(College of Life and Environment Science, Shanghai Normal University, Shanghai 200234, China)

Abstract Eighteen new hydrazides derivatives of glycine hydrazides diacyl derivatives were prepared with the presence of DCC(N,N-dicyclohexylcarbodiimide) at room temperature. Their structures were confirmed by IR, ¹H NMR, MS and elemental analysis. The preliminary bioassay showed that all of them possessed some extent herbicidal activity against *Brassica juncea* and *Echinochloa crusgalli*, and the structure-activity relationship was discussed.

Key words glycine; 2,4-dichlorobenzoxyacetic acid; 5-(substituted phenyl) furan-2-carboxylic acid; hydrazides; herbicidal activities

氨基酸衍生物^[1]因其具有低毒、高效、无公害、易生物降解、原料来源广泛等特点, 在农业上主要用作杀虫剂^[2]、除草剂、植物生长调节剂等。其中以甘氨酸作为起始原料合成的膦制剂草甘膦(glyphosate)^[3]是一种高效低毒除草剂; 而一些不含磷的氨基酸 N-酰基衍生物^[4]通常可作除草剂及植物生长调节剂, 且酰基中常包含苯环或杂环^[5]。

前期研究工作表明, N-[5-(2-氯代苯基)-2-呋喃甲酰基]甘氨酸肼衍生物具有一定的除草活性。鉴于 2,4-二氯苯氧乙酸是广谱的除草剂, 一些含有氟原子有机物具有较高的脂溶性, 引入这些基团有可能拓宽原有分子的生物活性, 笔者在前期

工作的基础上设计合成了 18 个未见文献报道的甘氨酸肼二酰基衍生物, 其结构经 IR、¹H NMR、MS 和元素分析确证。初步生物活性测试结果表明, 该类化合物对油菜和稗草均有一定的生长抑制作用。

目标化合物及合成路线见 **Scheme 1**。

1 实验部分

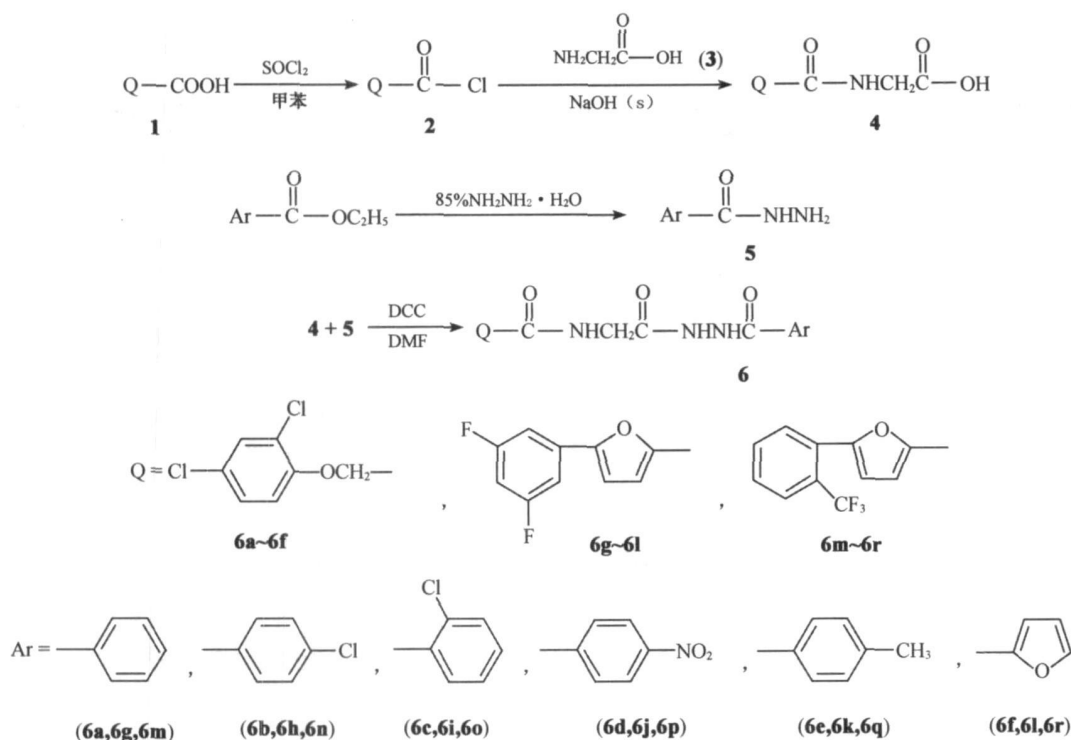
1.1 仪器与药品

XT4A 显微熔点测定仪; 2400 型元素分析仪;

收稿日期: 2008-04-30; 修回日期: 2008-06-10。

作者简介: * 任天瑞 (1964-), 男, 通讯作者 (Author for correspondence), 博士, 教授, 主要从事化学工程、高分子化学及分子模拟与农药学方面的研究。联系电话: 021-64328850; E-mail: tren@shnu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金 (No. 20672073); 上海市重点学科建设项目 (No. T0402) 资助项目。



Scheme 1

Nicolet AVATAR-370DTGS 型红外光谱仪 (KBr 压片); Bruker Avance 400 型超导核磁共振仪 (TMS 为内标, DM SO-d₆ 为溶剂)。温度计和压力计均未经校正。所用试剂均为市售化学纯或分析纯, 二氯亚砷、甲苯用前新蒸。

1.2 标题化合物的合成

1.2.1 取代酸 **1** 的合成 中间体 5-氟代苯基-2-呋喃甲酸 (**1**) 的合成按照文献 [6] 方法, 由氟代苯基重氮盐与 2-呋喃甲酸在氯化铜催化下缩合制得。其中, 5-(3,5-二氟苯基)-2-呋喃甲酸, m. p 174 ~ 176°C; 5-邻三氟甲基苯基-2-呋喃甲酸, m. p 166 ~ 168°C。产率 40% ~ 60%。

1.2.2 取代甲酰氯 **2** 的合成 在 100 mL 烧瓶中加入 2.0 mmol 取代甲酸 (**1**)、10.0 mL 甲苯和 10.0 mL 新蒸二氯亚砷, 加热搅拌回流 3.5 h 蒸除过量的二氯亚砷, 得深红棕色粘稠状液体或深红棕色固体。该液体或固体可以不经纯化直接用于下一步合成。

1.2.3 化合物 **4** 的合成 在 250 mL 圆底烧瓶中加入 1.0 mmol 化合物 **2** 以 20 mL 热石油醚溶解, 取 3.0 mmol 甘氨酸和 4.0 mmol 氢氧化钠以 50 mL 水溶解后加入到前述热石油醚溶液中回流, TLC 跟踪 (展开剂: V_{石油醚}:V_{乙酸乙酯} = 80:1) 至反应完全后趁热分出水层, 水层以盐酸酸化至

pH = 2~3 析出沉淀。沉淀以 50% 乙醇重结晶, 得白色晶体, 收率 81.2%, m. p 193~194°C。

1.2.4 取代芳酰肼 (**5**) 的合成 按照文献 [7] 进行, 其熔点与文献值一致。

1.2.5 甘氨酸酰肼二酰基衍生物 (**6**) 的合成 将化合物 **4** 和 **5** 各 1 mmol 置于 50 mL 圆底烧瓶中, 以 15 mL N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 作溶剂, 加入 2 mmol N,N-二环己基碳二亚胺 (DCC), 立即密封瓶口, 室温下搅拌反应 12 h 反应结束后减压抽除固体杂质, 向液体中加入 2 mL 冰醋酸, 室温下搅拌反应 4 h 抽滤后将液体与水混合静置一夜, 取固体用乙醇重结晶得白色或黄色晶体 (粉末), 即目标化合物。

1.3 除草活性测定

采用国家“十·五”新农药创制生测标准方法 (平皿法) 测定了标题化合物在浓度分别为 100 mg/L 和 10 mg/L 时对单子叶植物 (如稗草 *Echinochloa crusgalli*) 和双子叶植物 (如油菜 *Brassica juncea*) 的茎长和根长的抑制率 (%)。

2 结果与讨论

2.1 化合物的结构鉴定

化合物 **6a~6r** 的理化数据及光谱分析数据见表 1 和表 2。

表 1 目标化合物 6a~ 6r 的物理性质及元素分析数据

Table 1 Physical properties and elemental analysis of compounds 6a~ 6r

化合物 Compound	产率 Yield /%	熔点 m. p /°C	分子式 Formula	元素分析 (计算值%)		
				Elemental analysis(Calc., %)		
				C	H	N
6a	80	228~ 230	C ₁₇ H ₁₅ C ₁ N ₃ O ₄	51. 40 (51. 53)	3. 72 (3. 82)	10. 55 (10. 61)
6b	85	238~ 240	C ₁₇ H ₁₅ C ₁ N ₃ O ₄	47. 32 (47. 41)	3. 16 (3. 28)	9. 81 (9. 76)
6c	87	235~ 237	C ₁₇ H ₁₅ C ₁ N ₃ O ₄	47. 32 (47. 41)	3. 22 (3. 28)	9. 69 (9. 76)
6d	88	153~ 154	C ₁₇ H ₁₅ C ₁ N ₄ O ₆	46. 22 (46. 28)	3. 15 (3. 20)	12. 85 (12. 70)
6e	86	221~ 223	C ₁₈ H ₁₈ C ₁ N ₃ O ₄	52. 74 (52. 70)	4. 22 (4. 18)	10. 26(10. 24)
6f	87	218~ 220	C ₁₅ H ₁₃ C ₁ N ₃ O ₅	46. 55 (46. 65)	3. 28 (3. 39)	10. 79 (10. 88)
6g	85	210~ 211	C ₂₁ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₄	61. 08 (61. 02)	4. 19 (4. 15)	10. 22 (10. 17)
6h	85	197~ 199	C ₂₁ H ₁₆ C ₁ F ₂ N ₃ O ₄	56. 24 (56. 32)	3. 57 (3. 60)	9. 34 (9. 38)
6i	85	198~ 200	C ₂₁ H ₁₆ C ₁ F ₂ N ₃ O ₄	56. 41 (56. 32)	3. 64 (3. 60)	9. 39 (9. 38)
6j	85	212~ 214	C ₂₁ H ₁₆ F ₂ N ₄ O ₆	55. 12 (55. 03)	3. 57 (3. 52)	12. 30 (12. 22)
6k	85	216~ 218	C ₂₂ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₄	61. 81 (61. 82)	4. 46 (4. 48)	9. 81 (9. 83)
6l	86	198~ 199	C ₁₉ H ₁₅ F ₂ N ₃ O ₅	56. 66 (56. 58)	3. 79 (3. 75)	10. 45 (10. 42)
6m	87	195~ 197	C ₂₂ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₄	58. 39 (58. 47)	3. 69 (3. 74)	9. 70 (9. 74)
6n	80	196~ 198	C ₂₂ H ₁₇ C ₁ F ₃ N ₃ O ₄	54. 12 (54. 15)	3. 19 (3. 25)	9. 00 (9. 02)
6o	85	177~ 179	C ₂₂ H ₁₇ C ₁ F ₃ N ₃ O ₄	54. 18 (54. 15)	3. 28 (3. 25)	9. 07 (9. 02)
6p	82	206~ 208	C ₂₂ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₆	52. 94 (52. 95)	3. 12 (3. 17)	11. 71 (11. 76)
6q	85	194~ 196	C ₂₃ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₄	59. 39 (59. 33)	4. 11 (4. 07)	9. 47 (9. 43)
6r	85	186~ 188	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₅	54. 18 (54. 16)	3. 38 (3. 35)	9. 98 (9. 97)

表 2 目标化合物 6a~ 6r 的 IR 及¹H NMR 数据

Table 2 IR and¹H NMR spectral data of compounds 6a~ 6r

化合物 Compound	IR, $\nu_{\max}$ / cm^{-1} (KBr)		¹ H NMR, δ
	N—H	C=O	
6a	3 225, 3 130 3 230	1 686, 1 610, 1 586	3. 90(d 2H, CH ₂), 4. 70(s 2H, CH ₂), 7. 09~ 7. 78(m, 8H, Ar-H), 8. 29(t 1H, N-H), 10. 00(s 1H, N-H), 10. 28(s 1H, N-H)
6b	3 423, 3 232 3 032	1 654, 1 610, 1 558	4. 01(d 2H, CH ₂), 4. 70(s 2H, CH ₂), 7. 20~ 7. 88(m, 7H, Ar-H), 8. 29(t 1H, N-H), 10. 10(s 1H, N-H), 10. 38(s 1H, N-H)
6c	3 440, 3 166 3 085	1 667, 1 587, 1 545	4. 10(d 2H, CH ₂), 4. 80(s 2H, CH ₂), 7. 10~ 7. 80(m, 7H, Ar-H), 8. 32(t 1H, N-H), 10. 12(s 1H, N-H), 10. 16(s 1H, N-H)
6d	3 430, 3 235 3054	1 687, 1 601, 1 560	3. 90(d 2H, CH ₂), 4. 70(s 2H, CH ₂), 7. 12~ 7. 76(m, 7H, Ar-H), 8. 25(t 1H, N-H), 10. 04(s 1H, N-H), 10. 30(s 1H, N-H)
6e	3 407, 3 231 3 034	1 650, 1 585, 1 544	2. 35(s 3H, CH ₃), 3. 91(d 2H, CH ₂), 4. 70(s 2H, CH ₂), 7. 10~ 7. 78(m, 8H, Ar-H), 8. 29(t 1H, N-H), 10. 10(s 1H, N-H), 10. 29(s 1H, N-H)
6f	3 325, 3 150 3 260	1 656, 1 610, 1 586	4. 10(d 2H, CH ₂), 4. 70(s 2H, CH ₂), 7. 00~ 7. 58(m, 6H, Ar-H), 8. 29(t 1H, N-H), 10. 00(s 1H, N-H), 10. 28(s 1H, N-H)
6g	3 325, 3 150 3 260	1 656, 1 610, 1 586	3. 91(d 2H, CH ₂), 7. 08~ 7. 78(m, 10H, Ar-H), 8. 29(t 1H, N-H), 10. 05(s 1H, N-H), 10. 29(s 1H, N-H)
6h	3 425, 3 150 3 280	1 656, 1 610, 1 586	3. 91(d 2H, CH ₂), 7. 08~ 7. 78(m, 9H, Ar-H), 8. 29(t 1H, N-H), 10. 05(s 1H, N-H), 10. 29(s 1H, N-H)
6i	3 425, 3 250 3 280	1 658, 1 610, 1 586	3. 92(d 2H, CH ₂), 7. 08~ 7. 78(m, 9H, Ar-H), 8. 29(t 1H, N-H), 10. 00(s 1H, N-H), 10. 30(s 1H, N-H)

续表 Continued

化合物 Compound	IR, $\nu_{\max}$ / cm^{-1} (KBr)		^1H NMR, δ
	N—H	C=O	
6j	3 415, 3 180 3 280	1 667, 1 610, 1 586	3. 95(d 2H, CH_2), 7. 08~ 7. 80(m, 9H, ArH), 8. 29(t 1H, N—H), 10. 01(s 1H, N—H), 10. 30(s 1H, N—H)
6k	3 415, 3 170 3 290	1 667, 1 610, 1 586	2. 35(s 3H, CH_3), 3. 91(d 2H, CH_2), 7. 08~ 7. 78(m, 9H, ArH), 8. 29(t 1H, N—H), 10. 05(s 1H, N—H), 10. 29(s 1H, N—H)
6l	3 420, 3 180 3 290	1 687, 1 610, 1 586	3. 91(d 2H, CH_2), 7. 08~ 7. 78(m, 7H, ArH), 8. 29(t 1H, N—H), 10. 02(s 1H, N—H), 10. 29(s 1H, N—H)
6m	3 415, 3 170 3 280	1 647, 1 610, 1 586	3. 91(d 2H, CH_2), 7. 10~ 7. 78(m, 11H, ArH), 8. 29(t 1H, N—H), 10. 02(s 1H, N—H), 10. 30(s 1H, N—H)
6n	3 525, 3 170 3 280	1 669, 1 620, 1 590	4. 02(d 2H, CH_2), 7. 10~ 7. 88(m, 10H, ArH), 8. 29(t 1H, N—H), 10. 00(s 1H, N—H), 10. 30(s 1H, N—H)
6o	3 415, 3 180 3 280	1 667, 1 610, 1 586	4. 02(d 2H, CH_2), 7. 10~ 7. 78(m, 10H, ArH), 8. 29(t 1H, N—H), 10. 02(s 1H, N—H), 10. 30(s 1H, N—H)
6p	3 415, 3 170 3 280	1 647, 1 610, 1 586	3. 95(d 2H, CH_2), 7. 10~ 7. 88(m, 10H, ArH), 8. 24(t 1H, N—H), 10. 02(s 1H, N—H), 10. 30(s 1H, N—H)
6q	3 415, 3 178 3 280	1 656, 1 621, 1 590	2. 39(s 3H, CH_3), 4. 05(d 2H, CH_2), 7. 20~ 7. 90(m, 10H, ArH), 8. 29(t 1H, N—H), 10. 02(s 1H, N—H), 10. 28(s 1H, N—H)
6r	3 415, 3 188 3 290	1 664, 1 621, 1 580	4. 05(d 2H, CH_2), 7. 12~ 7. 88(m, 8H, ArH), 8. 29(t 1H, N—H), 10. 03(s 1H, N—H), 10. 28(s 1H, N—H)

2.2 生物活性

初步的除草活性测定结果(见表 3)表明, 目标化合物对单双子叶杂草均有不同程度的防除能力。当 Q 为 2,4-二氯苯氧亚甲基时的一系列化合物对稗草、油菜根 茎的抑制率明显高于 Q 为 5-取

代苯基-2-呋喃基的化合物,如在 100 mg/L 浓度时 Ar 为对氯苯基即化合物 6b 对油菜根、茎的抑制率均为 100%, 而 6h、6n 对油菜根 茎的抑制率分别为 69. 5% /50. 0%、47. 6% /40. 9%, 这可能是由于 Q 取代基中引入呋喃环使化合物分子体积增大,

表 3 部分目标化合物 6b~ 6r 的除草活性
Table 3 The herbicidal activities of the compounds (6b~ 6r)

化合物 Compound	抑制率(根 茎) (%) Inhibition rate(root/stem) (%)			
	油菜 Brassica juncea		稗草 Echinochloa crusgalli	
	100 mg/L	10 mg/L	100 mg/L	10 mg/L
6b	100/100	96. 8/71. 4	96. 1/53. 8	82. 4/15. 4
6c	100/92. 9	95. 2/85. 7	94. 1/21. 2	70. 6/11. 5
6d	100/92. 9	98. 4/89. 3	98. 0/21. 2	84. 3/1. 9
6e	100/96. 4	98. 4/89. 3	94. 1/46. 2	88. 2/15. 4
6f	100/100	98. 4/89. 3	100/42. 3	98. 0/36. 5
6g	42. 7/68. 2	29. 3/13. 6	67. 5/52. 9	40. 0/8. 8
6h	69. 5/50. 0	25. 6/36. 4	57. 5/14. 7	32. 5/14. 7
6i	39. 0/40. 9	31. 7/22. 7	32. 5/0	22. 0/0
6l	43. 9/40. 9	24. 4/36. 4	75. 0/58. 8	52. 5/50. 0
6m	75. 6/36. 4	46. 3/13. 6	55. 0/14. 7	37. 5/8. 8
6n	47. 6/40. 9	26. 8/31. 8	60. 0/20. 6	32. 5/14. 7
6o	32. 9/50. 0	12. 2/45. 5	52. 5/38. 2	45. 0/29. 0
6p	35. 4/36. 4	3. 7/13. 6	45. 0/38. 0	22. 0/32. 0
6q	26. 8/31. 8	18. 3/18. 2	45. 0/32. 4	22. 0/26. 5
6r	41. 5/54. 5	29. 3/36. 4	70. 0/47. 0	60. 0/44. 0

致使活性降低;当 Q 为 2,4-二氯苯氧亚甲基时,苯环对氯取代的化合物 **6b** 对油菜、稗草的抑制率均高于邻氯取代的化合物 **6c**。在 Q 为 5-取代苯基-2-呋喃基的一系列化合物中,当 Ar 为呋喃时,化合物对稗草的抑制率优于对油菜的抑制率,如浓度为 100 mg/L 时 **6l** 和 **6r** 对稗草根 茎的抑制率分别为 75.0% / 58.8%、70.0% / 47.0%。这为今后的构效关系研究,优化该类化合物的结构提供了较好的参考数据。进一步的结构修饰与生物测定工作正在进行中。

致谢: 本论文的生物测定工作委托华东师范大学大学生测室完成,在此致谢!

谨以此文敬贺陈馥衡教授八十华诞!

参考文献:

- [1] WANG Guo-liang(王国亮). 新型生化农药——氨基酸农药 [J]. Hubei Chem (湖北化工), 1989 (3): 45-46
- [2] XIONG Guo-hua(熊国华), HOU Lu(侯鹿). 甘氨酸及其衍生物的抗菌作用 [J]. Amino Acid (氨基酸), 1994 17: 31-34.
- [3] SONG Yan-mei(宋彦梅), YIN Qi-xiang(尹秋响), WANG Jing-kang(王静康). 甘氨酸的应用及生产技术 [J]. Am ino

Acid and Biotic Resources(氨基酸和生物资源), 2003 25: 55-60.

- [4] TANAKA T, HIGUCHI N, SAITO M, et al. New Herbicidal Glutamic Acids and Ester(s)-N-Substituted by an Aryloxy or Thio-alkyl-carbonyl or -Thio-carbonyl gp. Eur Pat Appl EP 207690 [P]. 1987-01-07.
- [5] LUETHY C, RISHER R. Pyrimidinyl and Triazinyl-salicylamides and their Use and Preparation. Brit UK Pat Appl GB 2250985 [P]. 1992-06-24
- [6] XUE Si-jia(薛思佳), KE Sao-yong(柯少勇), DUAN Li-ping(段李平), et al. 超声辐射合成 5,7-二取代-2-(5-芳基-2-呋喃甲酰亚胺)-[1,2,4]-噻二唑并[2,3-a]嘧啶衍生物及其生物活性研究 [J]. Chin J Org Chem (有机化学), 2004, 24 (12): 1610-1613.
- [7] ZHANG Li-xue(张力学), ZHANG Zi-yi(张自义), ZENG Fu-li(曾福礼). 酰氨基硫脲及其相关杂环衍生物的研究 (VII)-1-(3-吡啶甲酰基)-4-芳基氨基硫脲取代 1,2,4-三唑的合成及其波谱性质研究 [J]. Chem J Chin Univ(高等学校化学学报), 1990, 11: 148-153.

(Ed JIN SH)

• 会 讯 •

《中国植物保护学会学术年会 —— 全国植保科技创新与发展大会》第一轮通知

由中国植物保护学会主办, 重庆市植物保护学会、西南大学、重庆市农技总站 (重庆市植保植检站)、中国农业科学院植物保护研究所、植物病虫害生物学国家重点实验室和佳多科工贸有限责任公司协办的“全国植物保护科技创新与发展大会”将于 2008 年 10 月 28~31 日在重庆市皇嘉大酒店召开。会议将围绕增强植保科技自主创新能力、提高生物灾害防控技术水平的主题邀请专家、学者作大会专题报告。会议将作为纪念中国科协成立 50 周年的活动之一。会前将正式出版《植保科技创新与发展》文集, 现正征集会议论文, 有关详情请查看网址: <http://www.ipmchina.net>; 论文征集将于 2008 年 8 月 31 日截止。

联系人: 文丽萍

电话(传真): 010-62815913 / 62811917

地址: 北京圆明园西路 2 号中国农科院植保所转植保学会办公室

邮编: 100193

电子信箱: cspp62@163.com

网址: www.ipmchina.net