

• 研究简报 •

吡啶衍生物研究(X): 2-仲丁氨基-5-(2-芳氧吡啶-4-基)-1,3,4-噻二唑的合成及除草活性

徐彦军¹, 王庆海², 武菊英², 吴厚斌¹
冉兆晋¹, 毛朝姝¹, 覃兆海^{*1}

(1. 中国农业大学 理学院, 北京 100094 2 北京市农林科学院 植物保护研究所, 北京 100081)

摘要: 为了研究 2-仲丁氨基-5-(2-氯吡啶-4-基)-1,3,4-噻二唑(BCPT)的结构-活性关系和开发活性更高的新型除草剂,以 BCPT 为先导化合物,依据活性亚结构连接法,在吡啶环 2-位上引入二芳醚类除草剂的典型结构单元——芳醚,设计并合成了一系列新的芳氧吡啶噻二唑类化合物,其结构经元素分析和¹H NMR 确证。初步除草活性测定结果表明,在 500 mg/L 剂量下,所有化合物的除草活性(抑制率 0~45%)远低于先导化合物(抑制率 72%~87%),说明吡啶环 2-位上的氯原子可能对维持该类化合物的除草活性是必需的。

关键词: 二芳醚; 吡啶衍生物; 1,3,4-噻二唑; 除草活性

中图分类号: Q626.32 0626.25

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2007)02-0189-04

Studies on Pyridine Derivatives(X): Synthesis and Herbicidal Activity of 2-sec-Butylamino-5-(2-arylpyrid-4-yl)-1,3,4-thiadiazoles

XU Yan-jun¹, WANG Qing-hai², WU Ju-ying², WU Hou-bin¹
RAN Zhao-jin¹, MAO Chao-shu¹, QIN Zhao-hai^{*}

(1. College of Science, China Agricultural University, Beijing 100094 China;

2 Plant Protection Institute, Beijing Academy of Agriculture and Forestry Sciences, Beijing 100081, China)

Abstract 2-sec-Butylamino-5-(2-chloropyrid-4-yl)-1,3,4-thiadiazole (BCPT) is a herbicidal leading compound. In order to improve its herbicidal activity and study the relationship between chemical structure and bioactivity, an aryl ether moiety was introduced to the sketch and a new series of compounds were synthesized and the structures were confirmed by ¹H NMR and elementary analysis. Preliminary bioassay showed that all the synthesized compounds just showed a poor inhibition rate (0~45%) at 500 mg/L, much weaker than (BCPT) (72%~87%). The result suggested that chloro-atom on 2-position of pyridine ring may be indispensable for herbicidal activity.

Key words diaryl ether, pyridine derivatives, 1,3,4-thiadiazole, herbicidal activity

本研究小组近年来对吡啶衍生物的合成及农药生物活性进行了系统研究,发现吡啶噻二唑类

化合物具有较好的除草活性,其中 2-仲丁氨基-5-(2-氯吡啶-4-基)-1,3,4-噻二唑(BCPT)在

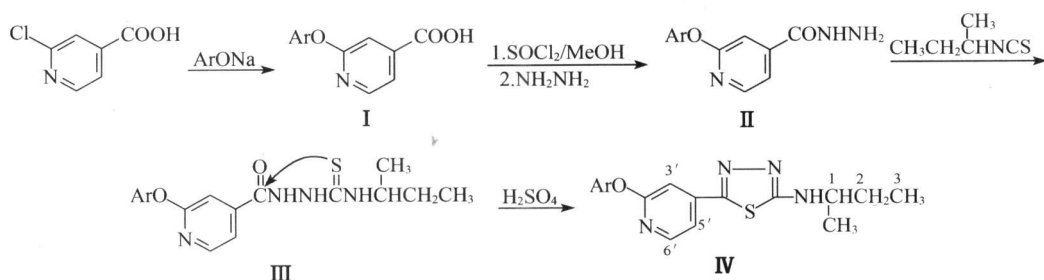
收稿日期: 2007-03-27; 修回日期: 2007-05-20.

作者简介: 徐彦军(1972-),男,山西保德县人,理学硕士; * 通讯作者(Author for correspondence): 覃兆海(1964-),男,湖北公安县人,博士,教授,博士生导师,主要从事新农药创制研究. 联系电话: 010-62732958 E-mail qinzhao-hai@263.net

基金项目: 国家自然科学基金课题(20472112); 国家“十五”科技攻关课题(2004BA308A-22-1).

375 g/hm² 剂量下茎叶处理, 对单双子叶杂草的平均生长抑制率可达 84%^[1,2]。该化合物对杂草植株作用的现象与原卞嗪原氧化酶抑制剂相似, 推断它们可能具有相似的作用方式。为此依据活性

亚结构拼接原理, 作者在吡啶环上引入原卞嗪原氧化酶抑制剂的经典结构单元——芳醚, 期望能得到活性更好的化合物。目标化合物()的合成线路如下:



1 实验部分

1.1 仪器及试剂

Yanagimoto 熔点测定仪 (温度计未校正); Bruker Avance DPX 300 超导核磁共振仪 (CDCl₃ 作溶剂, TMS 作内标); ST-2 型元素分析仪。试剂均为市售 CR 和 AR。

1.2 化合物的合成

1.2.1 2-芳氧基异烟酸()的制备 参考文献 [3] 合成。

1.2.2 2-芳氧基异烟酰肼()的制备 参考文献 [4] 方法合成。

1.2.3 异硫氰酸仲丁酯的制备 按文献 [5] 方法合成, 收率 77%。

1.2.4 2-芳氧基异烟酰氨基硫脲()的制备^[5]

在 100 mL 三口瓶中加入 12 mmol 化合物、20 mL 无水乙醇和 12 mmol 异硫氰酸仲丁酯, 回流 4 h, 冷却得到白色粒状晶体。

1.2.5 目标化合物的合成^[6] 以 -6 的合成为例。冰浴下在 50 mL 单口瓶中加入浓硫酸 3.8 g 分批加入化合物 -6 3.0 g 搅拌直至固体溶解, 冰浴下搅拌 2 h, 再在室温下搅拌 3 h, 将混合物倾入 100 g 碎冰中, 浓氨水中和至出现淡黄色沉淀 (pH 值约 7~8), 过滤, 干燥, 95% 乙醇重结晶, 得白色粒状晶体 3.8 g 熔点 141~142℃, 收率 76%。

同法制得其他目标化合物。

1.3 除草活性测定

采用盆栽法。取田间土过筛后与蛭石、草炭土按质量比 1:1:1 的比例混匀, 装入底部带有小孔的塑料杯中, 将其置入塑料筐中浸水, 待湿透后

播草种, 覆土并轻压。将其置于 25~35℃, 湿度约为 60% 的温室中, 待杂草长至三叶期时进行茎叶喷药处理, 每浓度重复 4 次, 并以空白和先导化合物为对照。10 d 后调查结果, 以地上部分鲜重减少百分数计算抑制率。

2 结果与讨论

2.1 合成实验

化合物、的物理常数见表 1; 化合物的理化数据和元素分析数据见表 2。

在目标化合物的制备中, 采用浓硫酸关环, 实验中出现了苯环磺化的问题, 尤其当苯环上有给电子基团时更容易发生磺化反应, 其产物由 ¹H NMR 谱和元素分析数据得到证实。若控制浓硫酸的用量为硫脲的 7~8 倍, 则基本上能得到较纯的目标产物。

化合物的 ¹H NMR 数据见表 3。结果显示, 吡啶环上 6' 质子受环上 3' 质子对位偶合和 5' 质子的邻位偶合, 产生了一个 dd 峰, 化学位移 δ 在最低场 8.20~8.24 左右, 而其他两个质子夹在苯环质子中间, δ 在 6.95~7.44 之间。仲丁基上的峰很特征, 1-H 受氮原子的诱导, 化学位移移向低场, δ 在 3.48~3.61 之间。2-H 的 δ 在 1.59~1.79 之间, 受邻位甲基和 CH 不等性质子的偶合裂分, 为多重峰。3-H 受邻位亚甲基的影响, 裂分为典型的三重峰, δ 在 0.98~1.03 之间。而 1-CH₃ 受 CH 质子的影响, 裂分为二重峰, δ 在 1.32~1.39 之间。氨基质子峰受噻二唑环的影响, δ 移向低场, 在 5.55~6.63 之间, 为单峰或双峰, 经重水交换以后, 活泼氢消失。

表 1 化合物 和 的物理常数
Table 1 Physical constants of compound and

编号 No	Ar	熔点 Mp/℃	产率 Yield (%)	编号 No.	熔点 Mp/℃	产率 Yield (%)
-01	4-CH ₃ C ₆ H ₄	206~ 208	83	-01	156~ 158	79
-02	3-CH ₃ C ₆ H ₄	161~ 164	71	-02	142~ 144	80
-03	2-CH ₃ C ₆ H ₄	140~ 142	90	-03	167~ 170	86
-04	3, 4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	136~ 138	79	-04	165~ 168	87
-05	4-ClC ₆ H ₄	79~ 82	50	-05	160~ 162	50
-06	C ₆ H ₅	134~ 136	77	-06	160~ 161	70
-07	(1, 2)-C ₆ H ₄ -	179~ 182	84	-07	189~ 192	88
-08	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	128~ 131	72	-08	128~ 131	83
-09	4-CH ₃ (CH ₂) ₄ C ₆ H ₄	110~ 113	74	-09	138~ 141	79
-10	2, 3-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	148~ 151	76	-10	167~ 170	69

表 2 目标化合物的理化常数及元素分析数据
Table 2 Physico-chemical constants and elemental analysis data of compounds

化合物 Compound	熔点 Mp/℃	产率 Yield (%)	元素分析 Elemental analysis (计算值 Calcd., %)		
			C	H	N
-01	143~ 145	72	63.50(63.67)	5.92(5.99)	16.46(16.62)
-02	155~ 157	75	63.50(63.44)	5.92(5.92)	16.46(16.44)
-03	154~ 157	72	63.50(62.95)	5.92(5.86)	16.46(16.30)
-04	154~ 156	71	64.38(64.04)	6.26(6.21)	15.81(15.73)
-05	148~ 150	70	56.58(56.82)	4.75(4.75)	15.53(15.44)
-06	141~ 142	75	62.56(61.94)	5.56(5.53)	17.16(16.95)
-07	219~ 220	68	58.52(58.30)	5.26(5.22)	19.50(19.45)
-08	123~ 124	78	60.65(60.16)	5.66(5.61)	15.72(15.64)
-09	158~ 160	62	66.63(66.46)	7.12(7.14)	14.13(14.13)
-10	293~ 296	78	52.52(52.41)	5.10(5.10)	12.89(12.79)

表 3 目标化合物的 ¹H NMR 数据 (DM SO-d₆)
Table 3 ¹H NMR data of compounds (DM SO-d₆)

化合物 Compound	化学位移, δ
-01	1.00(t 3H), 1.34(d 3H), 1.61~ 1.78(m, 2H), 2.36(s 3H), 3.48~ 3.54(m, 1H), 6.63(s 1H), 7.04(dd, 2H), 7.22(dd 2H), 7.26(dd 1H), 7.38(dd 1H), 8.21(dd 1H)
-02	1.00(t 3H), 1.33(d 3H), 1.59~ 1.73(m, 2H), 2.37(s 3H), 3.52~ 3.61(m, 1H), 5.57(d, 1H), 6.96(d, 1H), 7.03(dd 1H), 7.24(dd 2H), 7.29(dd 1H), 7.40(dd 1H), 8.23(dd 1H)
-03	1.01(t 3H), 1.34(d 3H), 1.61~ 1.78(m, 2H), 2.20(d 3H), 3.49~ 3.55(m, 1H), 6.36(s 1H), 7.08(dd 1H), 7.16(dd 1H), 7.23(dd 2H), 7.27(dd 1H), 7.36(dd 1H), 8.20(dd 1H)
-04	1.00(t 3H), 1.33(d 3H), 1.62~ 1.74(m, 2H), 2.26(d, 6H), 3.55(s 1H), 5.83(s 1H), 7.15(d 1H), 6.88(dd, 1H), 6.93(d, 1H), 7.24(dd 1H), 7.37(dd 1H), 8.21(dd 1H)
-05	1.02(t 3H), 1.34(d 3H), 1.63~ 1.79(m, 2H), 3.53(s 1H), 6.18(d, 1H), 7.11(dd 2H), 7.28(dd 1H), 7.35(dd, 2H), 7.42(dd 1H), 8.21(d 1H)
-06	1.01(t 3H), 1.33(d 3H), 1.63~ 1.75(m, 2H), 3.50~ 3.56(m, 1H), 6.23(s 1H), 7.15~ 7.21(m, 3H), 7.25(dd, 1H), 7.39(dd, 2H), 7.44(dd 1H), 8.23(d, 1H)
-07	0.98(t 6H), 1.32~ 1.31(m, 6H), 1.58~ 1.75(m, 4H), 3.46(dd 2H), 6.45(s 2H), 6.99(d, 2H), 7.27(dd 2H), 7.32(d 2H), 7.37(dd 2H), 8.12(dd, 2H)
-08	1.01(t 3H), 1.36(d 3H), 1.63~ 1.75(m, 2H), 3.53~ 3.55(m, 1H), 3.83(s 3H), 6.03(s 1H), 7.00(s 1H), 7.11(dd 2H), 7.25(dd 1H), 7.42(dd 1H), 7.44(dd 1H), 8.21(d 1H)
-09	0.91(t 3H), 1.01(t 3H), 1.32~ 1.39(m, 7H), 1.59~ 1.75(m, 4H), 2.61(t 2H), 3.53(s 1H), 6.18(s 1H), 7.06(dd 2H), 7.23(dd 1H), 7.25(dd 2H), 7.38(dd 1H), 8.22(dd 1H)
-10	0.92(t 3H), 1.21(d 3H), 1.52~ 1.61(m, 2H), 2.01(s 3H), 2.51(s 3H), 3.70~ 3.74(m, 1H), 5.59(s 1H), 6.85(d 1H), 7.28(dd 1H), 7.45(dd 1H), 7.69(d 1H), 8.16(d 1H)

2.2 除草活性

目标化合物对单、双子叶杂草盆栽苗后茎叶处理试验结果(见表4)表明:在500 mg/L剂量下,所有化合物活性均很低,有的甚至无活性。所有目标化合物的除草活性均低于先导化合物BCPT。

表4 化合物 (500 mg/L)的除草活性(抑制率,%)
Table 4 Herbicidal activity of compounds (inhibition rate %)

草种 Herbs	-01	-02	-03	-04	-05	-06	-07	-08	-09	-10	BCPT*
马唐 D. sanguinalis	13	12	13	30	26	18	20	17	45	25	
稗草 E. crusgalli	25	41	15	16	25	31	23	0	12	20	72
藜 C. album	15	15	17	15	12	22	12	9	13	17	
反枝苋 A. retroflexus	14	15	11	5	7	10	28	7	33	21	87

* 用量 (Dosage) 375 g/hm².

对先导化合物吡啶环上的氯原子用芳氧基取代后并没有得到预期的活性,表明这个氯原子对维持其除草活性是很重要的。但由于所合成的化合物数量较少,这一结论还有待于进一步证实。

致谢:在化合物的生物测定中,得到中国科学院植物保护研究所曹勘程研究员的大力帮助,在此表示衷心的感谢!

参考文献:

[1] Q N Zhao-hai(覃兆海), WU Hou-bin(吴厚斌), JIN Shu-hui(金淑惠), et al. 吡啶衍生物研究(V): 2-[(2-氯吡啶)-4-基]-5-芳胺基-1, 3, 4-噻二唑的合成及杀菌活性[J]. Chin J Pestic Sci(农药学报), 2000, 2(3): 8-12.

[2] WU Hou-bin(吴厚斌), JIN Shu-hui(金淑惠), MAO Shu-fen(毛淑芬), et al. 吡啶衍生物研究(V): 2-[(2-氯吡啶)-4-基]-5-烷氨基-1, 3, 4-噻二唑的合成及其除草活性[J]. J China Agric Univ (中国农业大学学报), 2004, 9(1): 63-66.

[3] CRAMP M C, GILMOUR J O, HATTON L R, et al. New Herbicidal Nicotinanide Derivatives[J]. Pestic Sci, 1987, 18: 15-28.

[4] DOMANSKA H, CUDNOCH S, APONOW IZ B, et al. Correlation entre les structures chimiques et l'activite biologique de certains aniles derives d'acides phenoxyacetiques [J]. Mededel Riksfac. Landbouwwetenschap Gent, 1969, 34(3S): 990-1001.

[5] Q N Zhao-hai(覃兆海), LIM ing-kei(李明磊), WANG Ming-an(王明安). 吡啶衍生物研究(V): 3-(4-吡啶基)-4-烷(芳)基-1, 2, 4-三唑啉-5-硫酮的合成及生物活性[J]. Chin J Pestic Sci(农药学报), 1999, 1(1): 25-29.

[6] PAUL B K, BASU U P. Synthesis of Fungicidal 1-Aryloxyacetyl- and 1-Aryloxy-4-arylthiosenicarbazoles and Related Compounds [J]. J Indian Chem Soc, 1969, 46: 112-1.

(Ed. JN SH)

有关《农药学学报》新增“相关信息”栏目的启事

为了增加期刊的信息量,本刊特采用专栏或补白的形式开辟“相关信息”栏目,内容主要包括与农药学相关的国内外新书评论或简介;最新热点文章的点评或简介;新近发布的重要政策法规介绍或点评;相关会议预告或纪要;国内外最新重要专利简介等。

欢迎各位尊敬的编委和读者踊跃提供相关信息。

联系电话: 010-62733003; 010-62732223 E-mail yangx@cau.edu.cn nyxuebao@263.net