

· 研究简报 ·

N-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)苯亚甲基]取代胺类衍生物的合成及除草活性

李元祥^{1,2}

(1. 怀化学院 化学与化学工程系 湖南 怀化 418008;

2. 华中师范大学 农药与化学生物学教育部重点实验室 武汉 430079)

摘要:以水杨醛为原料,经取代、加成和消除反应合成了6个标题化合物(3a~3f),其中4个(3a~3d)为新化合物,其结构经核磁共振氢谱、质谱和元素分析确认。初步的除草活性测试结果表明,在有效成分150 g/hm²的剂量下,除化合物3f对稗草 *Echinochloa crus-galli* 的抑制率为55%外,其余5个化合物对供试杂草的抑制率均在80%以上,部分化合物对稗草、早熟禾 *Poa annua*、反枝苋 *Amaranthus retroflexus* 或小藜 *Chenopodium album* 的抑制率达100%。

关键词:4,6-二甲氧基嘧啶;合成;除草活性

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7303.2011.06.16

中图分类号:S482.49

文献标志码:A

文章编号:1008-7303(2011)06-0645-04

Synthesis and herbicidal activity of *N*-[2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy)benzylidene] substituted amine derivatives

LI Yuan-xiang^{1,2}

(1. Chemistry and Chemical Engineering Department Huaihua University Huaihua 418008 Hunan Province China;

2. Key Laboratory of Pesticide & Chemical Biology Education of Ministry College of Chemistry, Central China Normal University, Wuhan 430079 China)

Abstract: Six title compounds (3a–3f) were synthesized using 2-hydroxybenzaldehyde as starting material by substitute reaction, addition reaction and elimination reaction. Thereinto 3a–3d were new compounds. All of the synthesized compounds were confirmed by ¹H NMR, MS and elemental analysis. The preliminary bioassay results showed that the inhibition rate of synthesized compounds to the *Echinochloa crus-galli*, *Digitaria sanguinalis*, *Bluegrass*, *Amaranthus retroflexus* and *Chenopodium album* reached 80%, except 3f to the *E. crus-galli* was 55% at the application rate of 150 g a. i. /hm². The inhibition rate of some of the compounds to *E. crus-galli*, *Poa annua*, *A. retroflexus* or *C. album* reached 100% at the application rate of 150 g/hm².

Key words: 4,6-dimethoxypyrimidine; synthesis; herbicidal activity

嘧啶水杨酸类除草剂是于20世纪90年代继磺酰脲类除草剂之后发展起来的另一类高效除草剂,属于乙酰羟酸合成酶抑制剂(AHAS)类^[1],具有活性高、用量低(10~70 g/hm²)、杀草谱广、在土壤中

收稿日期:2011-09-16;修回日期:2011-10-11.

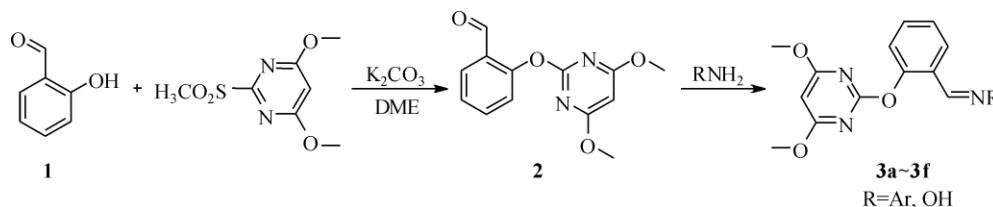
作者简介:李元祥(1968-)男,湖南怀化人,博士,副教授,主要从事药物分子的设计与合成,电话:0745-2851014, E-mail: hxyliyuanjun@163.com

基金项目:湖南省教育厅科学研究重点项目(11A092);湖南省自然科学基金项目(09JJ6023);怀化市科技计划项目(20093109)。

残留期短、不易伤害后茬作物及对动物和环境安全等特点^[2-3]。其代表主要有嘧草硫醚^[4]、双草醚^[5]、嘧草醚^[6]、环酯草醚^[7]和嘧啶肟草醚^[8-9]等商品化品种。

本研究在嘧啶水杨酸类物质 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)苯甲酸的基础上,以水杨醛为原料,经

取代、加成和消除反应合成了 6 个 *N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)苯亚甲基]取代胺类化合物(3a~3f)(合成路线见 Scheme 1),对其结构进行表征的同时,对其顺反异构体的比例进行了分析,并对其除草活性进行了初筛。



Scheme 1

1 实验部分

1.1 仪器与药剂

Electrothermal 数字熔点仪(温度计未经校正),天津市奥佳科技有限公司;Mercury-PLUS 400 型核磁共振仪[以四甲基硅烷(TMS)为内标,CDCl₃为溶剂]美国 Agilent 公司;Tracems-2000 质谱仪,美国 Finnigan 公司;Vario EL III CHNSO 元素分析仪,德国 Elementar 公司。

GF₂₅₄ 60 型硅胶,青岛海洋化工厂。试剂均为 AR 级国产或进口,使用前经常规处理。对照药剂为 95% 的双草醚(bispyribac-sodium)原药,南通永盛化工有限公司提供。

1.2 化合物的合成

1.2.1 中间体 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)苯甲醛(2)的合成 参照文献[10-12]方法,在 250 mL 烧瓶中加入 2-羟基苯甲醛 6.71 g (0.055 mol)、乙二醇二甲醚(DME) 100 mL 和无水碳酸钾 11.38 g (0.082 mol),回流 30 min 后加入 4,6-二甲氧基-2-甲磺酰嘧啶(DMSP) 10.90 g (0.05 mol),继续回流反应至薄层色谱(TLC, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{丙酮}}=10:1$)监测反应完成(12 h)。用硅藻土进行热过滤,用热的 DME 洗涤滤饼,滤液减压下浓缩得粗品,用乙醇-石油醚($V_{\text{乙醇}}:V_{\text{石油醚}}=4:1$)重结晶,干燥得白色固体 11.5 g,收率 88%(文献值^[13] 94%),熔点:60~62 °C(文献值^[13] 61.5~62.5 °C)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.81 (s, 6H, 2 × OCH₃), 5.82 (s, 1H, PyHet-H), 7.26~7.97 (m, 4H, PhH), 10.24 (s, 1H, CHO)。

1.2.2 目标物的合成和顺反异构体分析 在 25 mL 反应瓶中,加入 1 mmol 中间体 2、8 mL 乙醇、

1.1 mmol 取代苯胺和 2 滴冰醋酸,常温下反应, TLC ($V_{\text{石油醚}}:V_{\text{丙酮}}=8:1$)监测至反应完成(2~6 h),过滤得粗品,乙醇重结晶得目标物。通过测量 ¹H NMR 谱图中两个异构体中同一质子相应吸收峰的积分面积,对顺反异构体进行分析,计算出两种 *Z/E* 比^[14]。

1.3 除草活性测定

参照文献[15]方法进行。双草醚与合成物的施用量分别为有效成分 22.5 及 150 g/hm²。以稗草 *Echinochloa crus-galli*、马唐 *Digitaria sanguinalis*、早熟禾 *Poa annua*、反枝苋 *Amaranthus retroflexus* 和小藜 *Chenopodium album* 为靶标植物。除草活性判断标准^[16]分别为:抑制率 0% 为无除草活性;10%~30% 为活性低,稍有影响;40%~50% 为活性低,对生长有明显影响;60%~70% 为有活性,能抑制生长;80%~90% 为活性好,严重抑制生长;100% 为受害植株完全死亡。

2 结果与讨论

2.1 化合物的合成及结构表征

在合成的目标化合物中,除 3e^[17]与 3f^[18]外,其余 4 个化合物均为新化合物,其理化及质谱数据见表 1,¹H NMR 及元素分析数据见表 2。

在中间体 2 的合成过程中,应注意在反应完成后趁热过滤并用热的 DME 洗涤滤饼,以减少化合物的损失。所使用的 DME 可以通过减压蒸馏回收再利用。

2.2 顺反异构体分析

目标化合物存在两种异构体——*Z* 式和 *E* 式。由 ¹H NMR 数据分析可知,除化合物 3b 和 3e 均为 *E* 式外,其余 *Z/E* 比为 1:10 或 1:5(表 1)。*E* 式所

占比例较大,主要是由于其空间位阻较小,分子处于稳定状态。

2.3 除草活性

与对照药剂双草醚相比,目标化合物在有效剂量 150 g/hm² 下具有良好的除草效果(见表 3)。其

中已知物 **3f** 未见有除草活性的报道。**3e** 的除草活性与报道的结果^[17] 基本一致。由表 3 可以看出,除化合物 **3f** 对稗草的抑制率为 55% 外,其余化合物对 5 种供试杂草的抑制率均在 80% 以上。其中 **3a** 对早熟禾、反枝苋及小藜、**3b** 对反枝苋及小藜的抑

表 1 目标化合物 **3a** ~ **3f** 的理化及质谱数据

Table 1 Physical and MS data of compounds **3a** – **3f**

化合物 Compd.	R	颜色状态 Color state	熔点 m. p. / °C	收率 Yield / %	Z:E	EI-MS m/z
3a	4-Br-C ₆ H ₄	浅黄色固体 Light yellow solid	103 ~ 105	86	1:10	415 [M + 1] ⁺
3b	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	白色固体 White solid	176 ~ 178	78	0:100	381 [M + 1] ⁺
3c	2-Br-4-F-C ₆ H ₃	白色固体 White solid	114 ~ 116	85	1:5	433 [M + 1] ⁺
3d	2-F-4-Br-C ₆ H ₃	白色固体 White solid	111 ~ 113	92	1:5	433 [M + 1] ⁺
3e	-OH	白色固体 White solid	129 ~ 130 ^a	90	0:100	275 [M + 1] ⁺
3f	4-Cl-C ₆ H ₄	白色固体 White solid	77 ~ 79 ^b	89	1:10	371 [M + 1] ⁺

注(Note): ^a 文献值(Ref) ^[16]: 124 ~ 127 °C; ^b 文献值(Ref) ^[17]: 76 ~ 78 °C。

表 2 目标化合物 **3a** ~ **3f** 的核磁共振氢谱和元素分析数据

Table 2 ¹H NMR and elemental analytical data of compounds **3a** – **3f**

化合物 Compd.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , TMS) δ	元素分析 Elemental analysis(计算值 Calcd.) / %		
		C	H	N
3a	3.81(s, 6H, 2 × OCH ₃), 5.79(s, 1H, PyHet-H), 6.56 ~ 8.25 (m, 8H, PhH), 10.24(s, 1H, N=CH)	55.09(54.86)	3.89(3.66)	10.14(10.03)
3b	3.80(s, 6H, 2 × OCH ₃), 5.81(s, 1H, PyHet-H), 6.61 ~ 8.09 (m, 8H, PhH), 10.24(s, 1H, N=CH)	60.00(59.87)	4.24(4.15)	14.73(14.42)
3c	3.81(s, 6H, 2 × OCH ₃), 5.79(s, 1H, PyHet-H), 6.87 ~ 8.55 (m, 7H, PhH), 10.24(s, 1H, N=CH)	52.80(52.62)	3.50(3.30)	9.72(9.55)
3d	3.81(s, 6H, 2 × OCH ₃), 5.79(s, 1H, PyHet-H), 6.87 ~ 8.69 (m, 7H, PhH), 10.24(s, 1H, N=CH)	52.80(52.58)	3.50(3.43)	9.72(9.54)
3e	3.80(s, 6H, 2 × OCH ₃), 5.78(s, 1H, PyHet-H), 7.17 ~ 7.86 (m, 4H, PhH), 8.31(s, 1H, N=CH), 10.95(s, 1H, OH)	56.72(56.70)	4.76(4.73)	15.27(14.99)
3f	3.79 (s, 6H, 2 × OCH ₃), 5.79 (s, 1H, PyHet-H), 6.62 ~ 8.26 (m, 8H, PhH), 10.24 (s, 1H, N=CH)	61.71(61.65)	4.36(4.32)	11.36(11.30)

表 3 化合物 **3a** ~ **3f** 在 150 g/hm² 剂量下的除草活性(抑制率 / %)

Table 3 Herbicidal activity of **3a** – **3f** at 150 g/ha(Inhibition rate / %)

化合物 Compd.	剂量 Dosage / (g / hm ²)	稗草 <i>Echinochloa</i> <i>crus-galli</i>	马唐 <i>Digitaria</i> <i>sanguinalis</i>	早熟禾 <i>Poa annua</i>	反枝苋 <i>Amaranthus</i> <i>retroflexus</i>	小藜 <i>Chenopodium</i> <i>album</i>
3a	150	85	85	100	100	100
3b	150	85	80	90	100	100
3c	150	100	95	95	100	95
3d	150	100	95	100	98	100
3e	150	80	90	100	100	90
3f	150	55	80	85	80	85
双草醚 bispyribac-sodium	22.5	80	75	ND ^a	90	70

^a 未检测(Not determined)。

制率均为 100%。可以初步认为,新化合物 3a~3d 的除草活性表现出高效性与广谱性。后续有待降低化合物的剂量继续进行除草活性试验,并进行作物安全性试验。相关的化合物结构-活性关系研究也在进行中。

参考文献:

- [1] FAN Zhi-jin(范志金), QIAN Chuan-fan(钱传范), YU Wei-qiang(于维强) *et al.* 氯磺隆和苯磺隆对玉米乙酰乳酸合成酶抑制作用的研究[J]. *Scientia Agricultura Sinica*(中国农业科学) 2003 36(2): 173-178.
- [2] XUE Si-jia(薛思佳), ZOU Jin-shan(邹金山). 新型乙酰乳酸合成酶(ALS)抑制剂的研究进展[J]. *Chemical World*(化学世界) 2000 8: 399-403.
- [3] YANG Guang-fu(杨光富), YANG Hua-zheng(杨华铮). Research of Herbicides Targeted ALS(以 ALS 为作用靶标的超高效除草剂研究)[M]. Wuhan(武汉): Central China Normal University Press(华中师范大学出版社) 2002: 18.
- [4] SAITO Y, WADA N, KUSANO S *et al.* Pyrimidine derivatives, processes for their production, and herbicidal method and composition: EP 0315889[P]. 1989-05-17.
- [5] WADA N, KUSANO S, TOYOKAWA Y. Pyrimidine derivatives and herbicidal method and compositions: US 4906285[P]. 1990-03-06.
- [6] TAMARU M, KAWAMURA N, SATO M. Pyrimidine or triazine derivatives and herbicidal composition containing the same: EP 0435170[P]. 1991-07-03.
- [7] LUTHY C, OBRECHT J P. Pyrimidine and triazine derivatives with herbicidal and plant growthregulating properties: WO 05781[P]. 1991-08-01.
- [8] KIM K T, LEE B B, JOE G H. Process for preparing 2,6-di(4 β -dimethoxypyrimidin-2-yl) oxybenzoic acid oxime ester derivatives: CA 2194080[P]. 1997-06-29.
- [9] KOO S J, AHN S C, LIM J S. *et al.* Biological activity of the new herbicide LGC-40863 [benzophenone-[2,6-bis[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)oxy]benzoyl]oxime][J]. *Pestic Sci*, 1997 51: 109-114.
- [10] BESSARD I, STUCKY G. Process for the preparation of substituted pyrimidines: EP 0802193[P]. 1996-04-09.
- [11] WEN Y Z, FANG Z H, LIU W P. Cleaner and convenient preparation of 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxy-2-methylphenol[J]. *J Zhejiang Univ* 2004 5(8): 956-959.
- [12] YVES B, ROGER C. Rate acceleration of nucleophilic substitution of 2-chloro-4,6-dimethoxypyrimidine by sulfinate catalysis[J]. *Tetrahedron* 2000 56: 4739-4745.
- [13] SONG H, MAO H Y, SHI D Q. Synthesis and herbicidal activity of α -hydroxy phosphonate derivatives containing pyrimidine moiety[J]. *Chin J Chem* 2010 28: 2020-2024.
- [14] LUO Yan-ping(骆焱平), GONG Qing(龚青), CHEN Qiong(陈琼). 含胂醚的新型四唑啉酮衍生物的合成及除草活性研究[J]. *Chin J Org Chem*(有机化学) 2008 28(9): 1561-1565.
- [15] LI Yuan-xiang(李元祥), LIN Long(林龙), CHEN Qiong(陈琼). 2-[3-(2-取代苯基)-4H-吡唑-1-基]-4 β -二甲氧基嘧啶类化合物的合成及除草活性研究[J]. *Chin J Org Chem*(有机化学) 2011 31(3): 306-311.
- [16] XU Yong-hua(许勇华), TAI Wen-jun(台文俊), CHEN Jie(陈杰). 新农药创制中除草活性评价程序及方法概述[J]. *Modern Agrochemicals*(现代农药) 2009 8(5): 17-20.
- [17] NEZU Y, MIYAZAKI M, SUGIYAMA K. *et al.* Dimethoxypyrimidines as novel herbicides. Part 2. Synthesis and herbicidal activity of *O*-pyrimidinylsalicylates and analogs[J]. *Pestic Sci* 1996 47: 115-124.
- [18] LÜ THY C, FISHER R. Preparation of 2-(2-pyrimidyloxy) benzaldehyde hydrazones and analogs as herbicides: WO 9213846[P]. 1992-08-20.

(责任编辑:金淑惠)

· 会 讯 ·

第四届“农药与环境安全”等国际研讨会会讯及征稿通知

第四届“农药与环境安全”国际学术研讨会、第五届泛太平洋农药科学会议暨第八届“IUPAC 植物化学保护和全球法规一体化”国际研讨会将于 2012 年 9 月 15 日-20 日在北京国际会议中心召开。

本次会议由北京农药学会、国际纯粹与应用化学联合会、日本农药科学学会、中国农业大学、中国农业部农药检定所联合举办,由中国农业大学承办。大会将云集世界范围内的农药学及相关学科科学家和企业家代表,就农药学及相关学科全球关注的、与会代表共同感兴趣的问题进行大会报告和专题交流,并给相关公司、企业提供一个展示实力的国际平台。

会议共涉及 6 个专题:农药管理的全球展望;食品农药残留及国际贸易标准;农药毒理与环境安全评估;农药质量、生产及规范;新农药创制与合成;制剂、施药技术与标准。

现特围绕研讨会主题征集原始研究论文或综述性文章,将由学术委员会对所有稿件认真进行审阅,入选论文摘要收入会议论文摘要集,优秀论文全文将推荐到 SCI 收录刊物《Pure and Applied Chemistry》或国内精品核心期刊《农药学报》正式发表。会议拟同时组织评选优秀墙报,设立一、二、三等奖,并颁发获奖证书及一定的物质奖励。

参会者注册或提交论文可在会议网页 <http://www.2012iupac.com> 上在线进行,或以电子邮件发送至 iupac2012@yahoo.cn,请在邮件或信件中注明“国际研讨会”字样。摘要截稿日期:2012 年 6 月 1 日,正式论文截稿日期:2012 年 7 月 1 日。

(杨新玲 供稿)