

· 研究论文 ·

## 新型除草剂 ZJ0862的研究与开发

徐小燕<sup>1</sup>, 彭伟立<sup>1</sup>, 陈杰<sup>\*1</sup>, 台文俊<sup>2</sup>, 刘燕君<sup>1</sup>, 傅荣幸<sup>1</sup>

(1. 浙江化工科技集团有限公司, 杭州 310023; 2 中国科学院 上海有机化学研究所, 上海 200032)

**摘要:**以水杨醛、3,4-二氯苯胺和4,6-二甲氧基-2-甲磺基嘧啶为原料合成了新型除草剂 ZJ0862 [N-(3,4-二氯苯基)-6-氯-2-(4,6-二甲氧基-2-嘧啶氧基)苄胺], 其结构经<sup>1</sup>H NMR、MS、IR 和元素分析确证。室内生物测定试验表明, ZJ0862在有效成分 60 g/hm<sup>2</sup> 剂量下, 对水田重要杂草稗草和异型莎草的抑制率达 90% 以上; 在 45 g/hm<sup>2</sup> 剂量下, 对看麦娘、野燕麦、狗尾草等 15 种田间常规杂草的抑制率达 85% ~ 100%, 杀草谱较广; 田间试验结果显示, ZJ0862 在 150 g/hm<sup>2</sup> 剂量下对移栽水稻安全, 且在 60~90 g/hm<sup>2</sup> 剂量下对水田主要杂草水苋菜、陌上菜、异型莎草等的防效达 81.3% ~ 98.4%。毒理学评价结果显示, 该药剂为低毒、无刺激、弱致敏和致突变阴性。ZJ0862 具有高效、低毒、安全的特点, 在移栽水田将具有较好的开发前景。

**关键词:**嘧啶苄胺类先导结构; ZJ0862; 研究与开发; 水稻田除草剂

中图分类号: R 392.11

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2007)02-0117-05

## Research and Development of the Novel Herbicide ZJ0862

XU Xiao-yan<sup>1</sup>, PENG Wei-li<sup>1</sup>, CHEN Jie<sup>\*1</sup>, Tai Wen-jun<sup>2</sup>, Liu Yan-jun<sup>1</sup>, Fu Rong-xing<sup>1</sup>

(1. Zhejiang Chem-tech Group Co., Ltd., Hangzhou 310023, China; 2. Shanghai Institute of Organic

Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China)

**Abstract** A novel herbicidal compound ZJ0862 was synthesized from salicylic aldehyde, 3,4-dichloroaniline and 4,6-dimethoxy-2-methylsulfonyl pyrimidine. The chemical structure of the compound was confirmed by <sup>1</sup>H NMR, MS, IR and elemental analysis. The bioassay indicated that ZJ0862 had good herbicidal activity to the important weeds in rice field such as *Echinochloa crus-galli* and *Cyperus difformis* (inhibition rate > 90%). And the inhibition rate for 15 common weeds such as *Alopecurus aequalis*, *Avena fatua*, *Setaria viridis* were 85% ~ 100% at 45 g/hm<sup>2</sup>. It had broad spectrum weed control. The field trial showed that the compound (150 g/hm<sup>2</sup>) was safe to transplanted rice, and had good efficacy (81.3% ~ 98.4%) to the mainly weeds in paddy, such as *A. baccefera* and *L. procumbens*, under the concentration of 60~90 g/hm<sup>2</sup>. Toxicological tests showed it was low toxicity, non irritating, slightly sensitisation and negative mutagenicity. ZJ0862 had good potential to develop in transplanted rice.

**Key words** pyrimidylbenzylamine leading compound ZJ0862, research and development, herbicide in paddy

2-嘧啶氧基-N-芳基苄胺类化合物是由浙江化工科技集团有限公司和中科院上海有机化学研究

所共同开发的新除草剂, 该类化合物已获得国家发明专利<sup>[1]</sup>, 并申报了PCT国际发明专利(申请

收稿日期: 2007-03-01; 修回日期: 2007-05-08.

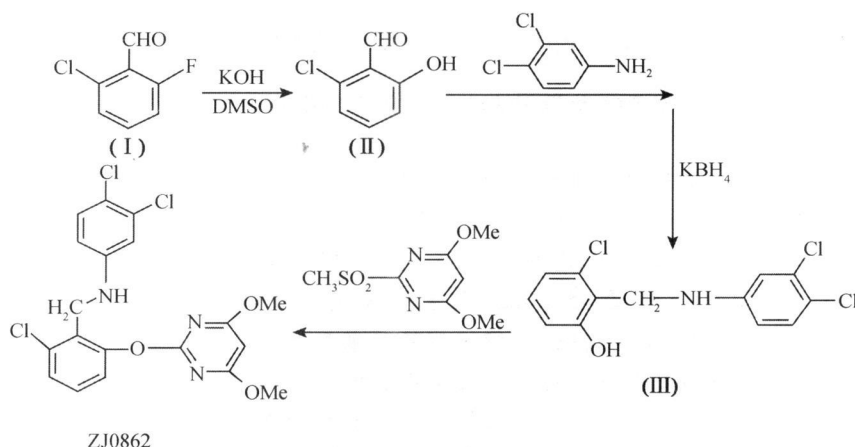
作者简介: 徐小燕(1979-), 女, 农艺师, 从事除草剂生测和新农药创制研究, E-mail: nyaoxu@126.com; \* 通讯作者(Author for correspondence): 陈杰, 女, 研究员, 联系电话: 0571-85224293; E-mail: ginal965@163.com

基金项目: 国家“十五”科技攻关项目(2004BA308A23-1).

号: CN01/01395, 国际公开号 WO 02/34724 A 1), 同时已获得美国<sup>[2]</sup>、韩国 (0511489) 和墨西哥 (234202) 发明专利的授权。笔者对该先导结构进行了优化, 经除草活性筛选研究发现, 在 6 位用卤

素取代的新化合物 ZJ0862 表现出较高的除草活性和对水稻的安全性。本文报道 ZJ0862 的化学合成、生物活性和毒理学评价等研究结果。

化合物的合成路线如下:



## 1 材料与方 法

### 1.1 仪器和试剂

Varian INVOA 400 核磁共振仪; Finnigan Trace 2000M S 质谱仪; LC-AT 高效液相色谱仪; WRS-1A 数字熔点仪 (温度计未校正); 所用试剂为 AR 或 CP 级。

99% ZJ0862 原药, 丙酮溶解后加入质量分数为 0.1% 的吐温-80 配制成 10% EC 备用; 对照药剂为 60% 丁草胺 (butachlor) EC (江苏如东农药厂生产) 和 10% 苄嘧磺隆 (农得时, bensulfuron-methyl) WP (杜邦公司生产)。

### 1.2 化合物的合成

1.2.1 6-氯水杨醛 (II) 的合成 在搅拌及冰浴条件下, 将 189.6 g (1.2 mol) 化合物 (I) 溶于 720 mL DMSO 中, 分 4 次滴加氢氧化钾水溶液 (2.4 mol, 134.8 g/120 mL H<sub>2</sub>O), 每次 0.5 h, 间隔 15 min, 滴毕继续反应 0.5 h。将反应液倒入冰水中, 浓盐酸调 pH 为 3~4 有白色固体析出。静置过滤, 将滤饼溶于 800 mL 乙醚中, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 脱溶, 得化合物 ( ) 167.6 g 收率 89.5%。

1.2.2 N-(3,4-二氯苯基)-6-氯-2-羟基苯胺 ( ) 的合成 参照文献 [3] 方法合成。将 3,4-二氯苯胺 162 g 和甲醇 500 mL 混合后加热至 60℃, 加入 156.5 g 6-氯水杨醛, 搅拌约 2 h, 产生黄色固体, 冷却, 抽滤, 干燥后得中间体亚胺。将其加

入甲醇中, 分批加入硼氢化钾, 搅拌反应约 2 h, 反应体系颜色由橙变为无色。减压脱溶得白色固体, 加水搅拌过夜, 抽滤, 水洗, 烘干, 得 271 g 化合物 ( ), 收率 90.1%。

1.2.3 目标化合物 ZJ0862 的合成 参照文献 [4] 方法。在 150 g 中间体 ( ) 中, 加入 600 mL 四氢呋喃、190 g 4,6-二甲氧基-2-甲磺基嘧啶及 190 g 碳酸钾, 回流搅拌 12 h。抽滤, 滤液经脱溶得 ZJ0862 208 g 收率 95.0% (纯度经 HPLC 检测)。

HPLC 检测条件: 150 mm C<sub>18</sub> 柱, 流动相为 甲醇-水 = 85:15, 流速 1.0 mL/min, 检测波长 254 nm, 进样体积 20 μL。产物相对保留时间 7.5 min。

### 1.3 室内生物活性测定

#### 1.3.1 温室内模拟水稻移栽田的选择性试验

在温室内采用毒土法。以水稻 *Oryza sativa*、稗草 *Echinochloa crusgalli* 和异型莎草 *Cyperus difformis* 为试验靶标。水稻长至 2 叶期时移栽至盆钵内, 3~4 叶期左右用于处理; 杂草种子催芽露白后播入塑料碗内, 保持 1 cm 左右水层, 24 h 后进行处理。测量水稻和杂草水层表面积, 将单位面积内相应的各剂量药剂用移液管点入碗内, 并摇动使药液混合均匀。定期观察植株生长症状, 于 20~30 d 后称量杂草和水稻地上部分鲜重, 计算抑制率。用 DPS 统计分析软件进行剂量-活性回归分析, 求出 ED<sub>10</sub> 值和 ED<sub>90</sub> 值。然后

计算 ZJ0862在水稻和稗草、异型莎草之间的选择性系数, 即目标作物的  $ED_{10}$  值/敏感靶标的  $ED_{90}$  值。

1.3.2 温室杀草谱试验 采用温室盆栽法<sup>[5]</sup>。将供试的 32 种杂草均匀播入内径为 9 cm 的盆钵中, 于温室中培养。待单子叶杂草长到 1~1.5 叶期、双子叶杂草真叶期时, 在自动喷雾装置上进行药剂喷雾处理。每处理 3 次重复, 处理后静置 4~5 h 待叶片上药液挥发干后, 移入温室内进行常规培养。每天观察植株生长情况, 定期记录植株反应症状, 于药后 25 d 采用目测法调查试验结果, 0% 为无除草活性, 100% 为完全杀死杂草。

#### 1.4 田间药效试验<sup>[6]</sup>

2005 年在上海市农科院和中国水稻研究所实验基地进行, 处理剂量为 ZJ0862 有效成分(下同) 15、30、60、90 和 120 g/hm<sup>2</sup>, 或 30、45、60、90 和 120 g/hm<sup>2</sup>, 对照药剂 60% 丁草胺 EC 为 900 g/hm<sup>2</sup>, 10% 苄嘧磺隆 WP 为 30 g/hm<sup>2</sup>。施药时水稻秧龄 28 d 水稻 4~5 叶期, 杂草 1~2 叶期。试验小区单向随机区组排列, 面积 20 m<sup>2</sup>, 3 次重复。采用毒土法施药, 处理时田间保持水层 3~5 cm, 保水 5~7 d 进行正常排灌。处理后定期观察目标作物水稻是否有药害, 记录药害症状和等级及恢复情况。药后 5 d 开始观察杂草受害表现, 45 d 采取随机取样计数法, 即每小区取 4 个点调查各杂草鲜重。并计算各处理鲜重防效%, 并用 DPS 统计软件进行方差分析。

#### 1.5 毒理学评价

按照国家 GB15670-1995 农药登记毒理学试验方法进行原药的大鼠急性经口和经皮试验、家兔眼睛刺激和皮肤刺激试验; 豚鼠皮肤致敏性试验; 以及三项致突变试验, 包括细菌恢复突变试验 (Ames)、小鼠嗜多染红细胞微核试验和小鼠睾丸精母细胞染色体畸变试验。

## 2 结果与分析

### 2.1 化合物的合成和结构表征

ZJ0862 的合成路线中包括三步反应, 总收率为 76.9% (以 2-氯-6-氟苯甲醛计), 纯度达 99.0%。反应原料成本较低, 后处理简单, 反应收率较高, 三废少, 能满足开展中试研究的要求。

ZJ0862 的化学结构鉴定数据如下:  $M S^+$  = 439; m. p 120, 2~120, 9°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCI<sub>3</sub>,

TM S), δ 3.78 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 4.11 (b, 1H, NH), 4.40~4.42 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.77 (s, 1H, ArH) 和 6.38~7.32 (m, 6H, ArH)。元素分析 (计算值, %): C 51.80 (51.78)、H 3.67 (3.66) 和 N 9.50 (9.53)。

### 2.2 室内生物活性测定

2.2.1 模拟移栽水稻田选择性试验 ZJ0862 在 7.5~120 g/hm<sup>2</sup> 剂量下, 对稗草和异型莎草的鲜重抑制率在 75.46%~96.55% 和 68.70%~99.79% (见表 1)。用 DPS 统计分析软件进行剂量-活性回归分析, 结果显示, ZJ0862 对稗草的  $ED_{90}$  值为 37.58 g/hm<sup>2</sup>; 对异型莎草的  $ED_{90}$  值为 38.34 g/hm<sup>2</sup>。各处理对水稻的鲜重抑制率为 0, 可见, ZJ0862 对水稻的  $ED_{10}$  值 > 120 g/hm<sup>2</sup>。计算该药剂在水稻和稗草、异型莎草之间的选择性系数 > 3 可见, 该化合物在水稻和水田主要杂草稗草和异型莎草之间具有较高选择性, 具备在水稻田除草剂开发的基本条件。

2.2.2 杀草谱评价试验 ZJ0862 在 45 g/hm<sup>2</sup> 剂量处理下, 温室内对 32 种田间常规发生杂草除草活性试验结果见图 1 和图 2。结果表明, 看麦娘、野燕麦、日本看麦娘、牛筋草、早熟禾、狗尾草、金狗尾草、异型莎草、芥菜、毛茛、碎米荠、反枝苋、卷耳、决明和辣蓼共 15 种杂草对 ZJ0862 高度敏感 (抑制率 85%~100%), 而碎米莎草、稗草、千金子、棒头草、茵草、老鹳草、酸模、牛繁缕和空心莲子草共 9 种杂草对其中度敏感 (抑制率 75%~80%); 该药剂对其他 8 种杂草的抑制率为 30%~70%, 属一般敏感或不敏感。可见, ZJ0862 杀草谱较广。

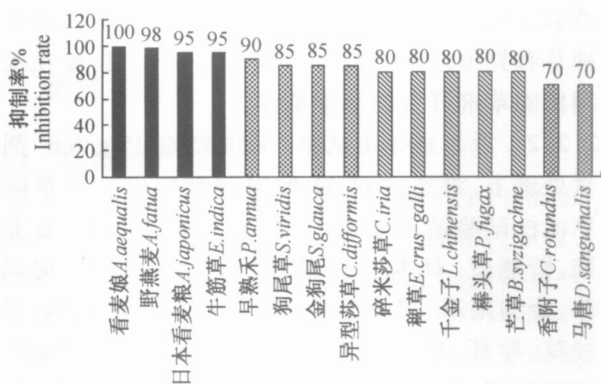
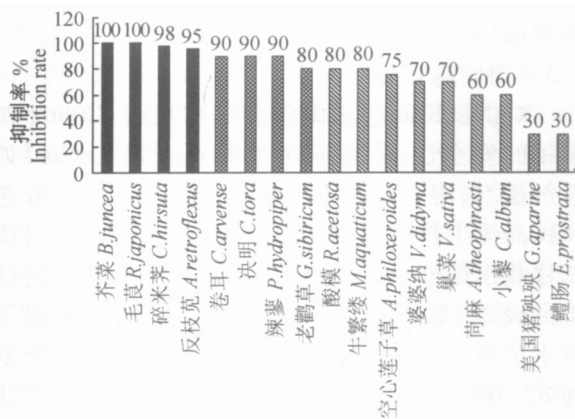
### 2.3 田间药效试验

对供试田间小区施药后定期观察 ZJ0862 对水稻的安全性, 发现两个试验点在 120 g/hm<sup>2</sup> 处理剂量下, 均未对移栽水稻的长势、分蘖数、叶色和株高等生长指标有明显影响, 说明该药剂对供试移栽水稻安全。药后 45 d 调查除草效果的结果见表 2。数据显示, ZJ0862 在 15 g/hm<sup>2</sup> 剂量下对水苋菜、陌上菜、异型莎草的鲜重抑制率分别为 82.6%、81.2% 和 94.8%, 总草防效高达 88.9%; 在 30 g/hm<sup>2</sup> 剂量处理下对丁香蓼的鲜重抑制率为 90.1%; 在 60 g/hm<sup>2</sup> 下对稗草和水莎草的鲜重抑制率为 81.3% 和 87.1%; 但对鸭舌草无效。

表 1 ZJ0862在移栽水稻田的选择性试验(鲜重抑制率,%)

Table 1 The selectivity test of ZJ0862 in transplanted rice( inhibition rate of fresh weight %)

剂量 Dosages (g ai/hm <sup>2</sup> )	鲜重抑制率(%)		
	稗草 <i>E. crusgalli</i>	异型莎草 <i>C. difformis</i>	水稻 <i>O. sativa</i>
7.5	75.46	68.70	0
15	87.68	86.56	0
30	87.79	88.16	0
60	95.20	94.32	0
90	95.60	98.63	0
120	96.55	99.79	0
回归方程 Regression equation	$Y = 64.47 + 7.04 \ln x$	$Y = 53.17 + 10.10 \ln x$	-
相关系数, R	0.9454	0.9506	-
ED <sub>90</sub> /(g/hm <sup>2</sup> )	37.58	38.34	-
ED <sub>10</sub> /(g/hm <sup>2</sup> )	-	-	> 120

图 1 ZJ0862在 45 g/hm<sup>2</sup>下对 15种单子叶杂草的除草活性Fig 1 Herbicidal activity of ZJ0862(45 g/hm<sup>2</sup>) to 15 monocotyledonous weeds图 2 ZJ0862(45 g/hm<sup>2</sup>)对 17种双子叶杂草的除草活性Fig 2 Herbicidal activity of ZJ0862 (45 g/hm<sup>2</sup>) to 17 dicotyledonous weeds

与目前田间普遍使用的除草剂丁草胺和苄嘧磺隆相比,该药剂在 90 g/hm<sup>2</sup> 剂量处理下对水苋菜、陌上菜和异型莎草的防效与丁草胺相当,对水莎草和丁香蓼的防效与苄嘧磺隆相当,对稗草的防效优于苄嘧磺隆,对鸭舌草的防效低于苄嘧磺隆。可见, ZJ0862在 90~ 120 g/hm<sup>2</sup> 剂量处理下,对供试水稻品种安全性好,对水田主要杂草水苋菜、陌上菜、异型莎草、稗草、水莎草和丁香蓼等重要杂草具有较高的防效,该药剂在移栽水稻田具有一定应用前景。

#### 2.4 毒理学评价

ZJ0862原药的急性毒性试验、皮肤致敏性试验和三项致突变试验结果见表 3。结果表明 ZJ0862低毒、无刺激、弱致敏性以及三项致突变试验阴性。ZJ0862为低毒绿色农药。

### 3 结论

ZJ0862结构新颖,合成方法简单,原料易得,成本低,工业化可行;室内和田间生测评价结果表明,该化合物除草活性高,对水稻安全性好,杀草谱较广。在移栽水稻田采用毒土法处理,在 90~ 120 g/hm<sup>2</sup> 剂量处理下,能有效防治稗草、异型莎草、水苋菜、陌上菜和丁香蓼等主要的单双子叶杂草,杂草防效与丁草胺和苄嘧磺隆基本相当。可见, ZJ0862符合国家新农药开发高效、低毒、安全的基本原则,在移栽水田具有较好的开发前景。

表 2 ZJ0862在移栽稻田药后 45 d对杂草鲜重的抑制作用

Table 2 Weeds fresh weight efficacy of ZJ0862 in transplanted rice after treatment 45 days

试验地点 Trial field	处理 Treatments	剂量 Dosages (g /hm <sup>2</sup> )	抑制率 Inhibition rate(%)			
			水苋菜 A. baccifera	陌上菜 L. pycnobens	异型莎草 C. difformis	总草 Total weeds
1	ZJ0862	15	82.6 b	81.2 b	94.8 a	88.9 b
		30	85.2 b	82.5 b	94.5 a	89.7 b
		60	88.3 b	88.8 a	96.5 a	92.8 a
		90	88.1 b	89.9 a	96.7 a	93.0 a
		120	85.5 b	89.6 a	97.2 a	92.5 a
	丁草胺 Butachlor	900	93.3 a	92.1 a	97.6 a	95.4 a

	剂量 Dosages (g /hm <sup>2</sup> )	抑制率 Inhibition rate(%)				
		稗草 E. crusgalli	水莎草 J. serotinus	丁香蓼 L. prostrata	鸭舌草 M. vaginalis	
2	ZJ0862	30	36.0 c	33.0 d	90.1 a	0 b
		45	78.4 b	75.0 c	93.3 a	0 b
		60	81.3 a	87.1 b	95.1 a	0 b
		90	81.9 a	87.8 b	98.4 a	0 b
		120	85.4 a	100.0 a	100.0 a	0 b
	苄嘧黄隆 Bensulfuron-methyl	30	20.1 c	100.0 a	100.0 a	100.0 a

注: 1. 上海市农科院; 2 中国水稻研究所。数据后不同字母表示其差异显著 (P = 0.05)。

Note 1. Shanghai Academy of Agricultural Sciences 2 China National Rice Research Institute. The different letters after data are significantly different at 5% level

表 3 ZJ0826的毒理学试验

Table 3 Toxicology test of ZJ0862

毒理学 Toxicology	试验 Test	毒性评价 Toxicity evaluation
急性试验 Acute Experiments	经口 Oral LD <sub>50</sub> (雄性大鼠 rat or 雌性大鼠 mice)	> 4 640 mg/kg, 低毒 Low toxicity
	经皮 Dermal LD <sub>50</sub> (雄性大鼠 rat or 雌性大鼠 mice)	> 2 150 mg/kg, 低毒 Low toxicity
	皮肤刺激 Skin irritation (家兔 rabbit)	无刺激 Non irritating
	皮肤致敏性 Skin sensitization (豚鼠 guinea pig)	弱致敏 Slightly sensitization
	眼睛刺激 Eye irritation (家兔 rabbit)	轻度刺激 Minimal irritation
Mutagenicity	Ames试验 Ames test	阴性 Negative
三项致突变试验 Three mutagenicity tests	骨髓微核畸变 Chromosome aberration	阴性 Negative
	染色体畸变 Teratogenicity	阴性 Negative

## 参考文献:

- Zhejiang Univ (浙江大学学报), 2005, 9(5): 567-569.
- [1] LÜ Long (吕龙), WU Jun (吴军), CHEN Jie (陈杰), et al 2-噁啉氧基苄基取代苯基胺类衍生物: CN (中国), ZL 00130735. 5 [P]. 2003-11-12.
- [2] LÜ Long, CHEN Jie, WU Jun, et al 2-Pyrimidinyl oxy-N-arybenzylamine Derivatives Their Preparation Processed and Uses US 6 800 590 B2 [P]. 2004-10-5.
- [3] GONG Qishun (龚启孙), PENG Weili (彭伟立), SHEN Delong (沈德隆), et al 6-氟-2-噁啉氧基-N-取代苯基苄胺类化合物的合成及其除草活性 [J]. Chin J Pestic Sci (农药学报), 2005, 7(2): 176-180.
- [4] HE Qiankun (何乾坤), WU Jun (吴军), CHEN Jie (陈杰), et al 新型除草剂 ZJ0777 的合成和生物活性研究 [J]. J Zhejiang Univ (浙江大学学报), 2005, 9(5): 567-569.
- [5] STREIBIG J.C. Herbicide Bioassay [M]. London: CRC Press Inc, 1993: 7-28.
- [6] GB/T 17980.1-17980.53. Pesticide Guidelines for the Field Efficacy Trials ( ) [农药田间药效试验准则 (一)] [S]. Beijing (北京): Standards Press of China (中国标准出版社), 2000 191-196.

(Ed JN SH)