

• 专栏 •

5-(羟基亚甲基)-2,4-咪唑啉二酮酯的合成及除草活性

韩金涛, 陈守聪, 刘吉平, 徐志红, 邱立红, 王明安*

(中国农业大学 应用化学系, 北京 100193)

摘要: 在实验室原有的 AdSS 酶抑制剂研究工作基础上, 以丝氨酸为原料设计合成了 9 个未见文献报道的 2,4-咪唑啉二酮酯类化合物, 其结构经核磁共振氢谱、红外光谱、元素分析或质谱等验证。初步生物活性测试结果表明, 化合物 **3g** 在质量浓度 200 $\mu\text{g/mL}$ 下对拟南芥 *Arabidopsis thaliana* 的发芽抑制率达到 70%, 表现出一定的除草活性。

关键词: AdSS 抑制剂; 2,4-咪唑啉二酮酯; 合成; 除草活性

DOI 10.3969/j.issn.1008-7303.2010.03.06

中图分类号: O625.5 文献标志码: A 文章编号: 1008-7303(2010)03-0274-05

Synthesis and herbicidal activity of 5-(4-hydroxyethylene) hydantoin esters

HAN Jin-tao, CHEN Shou-cong, LU Ji-ping, XU Zhi-hong
QU Li-hong, WANG Ming-an*

(Department of Applied Chemistry, China Agricultural University, Beijing 100193 China)

Abstract Nine novel esters containing 2,4-imidazolidinedione (hydantoin) were synthesized using serine as the starting material based on the research of AdSS inhibitors carried out in the laboratory. Their structures were confirmed by IR, ^1H NMR spectral data and elemental analysis. The preliminary bioassay results showed that compound **3g** had 70% germination inhibitory rate against *Arabidopsis thaliana* at the concentration of 200 $\mu\text{g/mL}$, which indicated that this compound has herbicidal activity.

Key words AdSS inhibitor; 2,4-imidazolidinedione ester; synthesis; herbicidal activity

针对特定的靶标酶进行活性分子设计是近年来农药领域研究的热点。腺苷酸琥珀酸合成酶 (AdSS) 是除草剂研究领域的新作用靶标, AdSS 抑制剂通过抑制 AdSS 酶活性使植物体内嘌呤的合成受阻从而导致植株死亡^[1]。Hydantocidin (**1**) 的发现则大大推动了 AdSS 酶抑制剂作为除草剂及其相

互作用方式的研究^[2]。本研究小组运用分子对接等方法, 对 AdSS 酶与 Hydantocidin 等几个天然抑制剂的相互作用形式进行了探讨, 发现 Hydantocidin 核糖 5-磷酸化后的酯基、Hydantoin 环上的 N-H 键以及羰基, 对除草活性起到了至关重要的作用, 这与从 AdSS-Hydantocidin 核糖 5-磷酸酯

收稿日期: 2010-05-27 修回日期: 2010-06-21

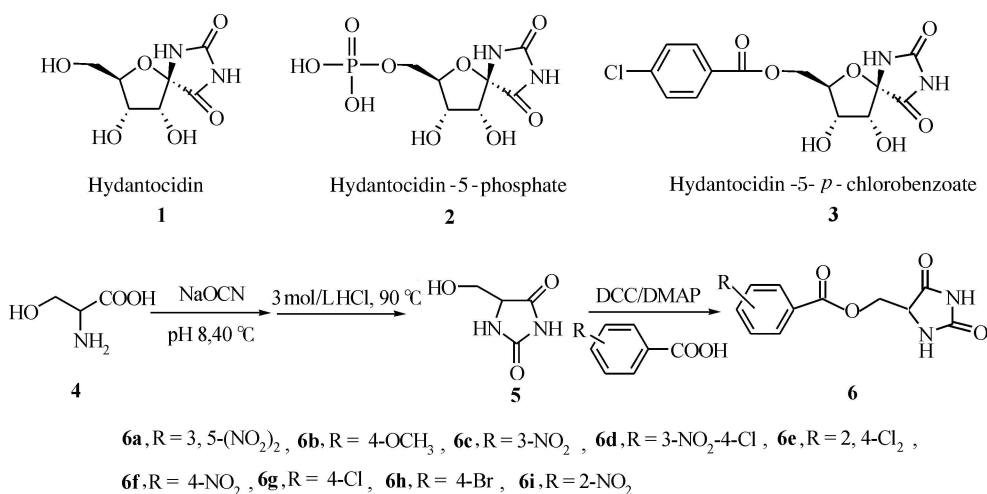
作者简介: 韩金涛 (1983-), 男, 山东潍坊人, 博士研究生; * 通讯作者: 王明安 (1965-), 男, 四川中江人, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事大环化合物及天然产物化学等的研究, 电话: 010-62734093, E-mail: wangma@cau.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金 (20772150); 国家高技术研究发展计划 (“863”计划) 项目 (2006AA10A209); “十一五”国家科技支撑计划资助项目 (2006BAE01A01); 中国农业大学研究生科研创新专项资金资助。

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(2)复合物的晶体结构得到的结论一致,从而建立了基于 AdSS 酶三维结构的虚拟筛选模型^[3-4]。1998年, Crouse 等^[5]模拟 Hydantocidin 的结构设计合成了系列化合物,生物测定结果表明:代表性化合物 **3**对拟南芥生长有明显的抑制作用,其 I_{50} 值为 0.005 mg/L, 优于母体化合物 **1**(I_{50} 值为 0.3 mg/L);温室测试结果表明,化合物 **3**对阔叶杂草的 GR_{50} 值为 16.6 mg/L, 也优于 **1**(29 mg/L)。根据这些研究结果,结合文献中已发现的含有 Hydantoin 环的活性化合物的结构^[6-8],笔者在前文中报道了将 Hydantocidin 中的呋喃糖环用苯环代

替,合成了一系列 C-5位为苯基或苄基取代的 2,4-咪唑啉二酮酯类化合物,初步生物活性测定结果表明,部分化合物显示出一定的除草活性,并且 Hydantoin C-5位为苯基衍生物的活性高于 C-5位苄基的活性^[9-10],但不及对照药剂吡唑草胺。为了进一步研究化合物的构效关系,笔者以丝氨酸为起始原料,设计合成了 9个 5-(羟基亚甲基)-2,4-咪唑啉二酮酯类化合物(合成路线见 Scheme 1),并进行了除草活性测试,以观察中间碳链缩短后对除草活性的影响。



Scheme 1

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Yanagimoto 显微熔点仪(温度计未校正); Bruker DPX 300 MHz 核磁共振仪(以 DM SO-d_6 为溶剂, TMS 为内标); Shimadzu IR-435 红外光谱仪(KBr 压片法); Flash EA 1112 自动元素分析仪。

氰酸钠、二环己基碳二酰亚胺(DCC)、二甲氨基吡啶(DMAP)等试剂均为分析纯;吡唑草胺(metazachlor)原药,有效成分质量分数大于 97%,由江苏蓝丰生物化工股份有限公司提供。

1.2 5-羟甲基-2,4-咪唑啉二酮(5)的合成

在 100 mL 三口瓶中加入 5.3 g (0.05 mol) 丝氨酸、18 mL 水和 6.5 g (0.1 mol) 氰酸钠,搅拌下加热至 40 °C, 2 h 后滴加质量分数为 10% 的盐酸 35 mL, 滴毕加热至回流,反应 4 h。将反应液浓缩至原体积的 1/3 于冰箱中冷却,抽滤,用水重结晶得针状晶

体 4.7 g 收率 72%, m. p. 182~184 °C (文献值^[11] m. p. 187~188 °C)。 $^1\text{H NMR}$ (DM SO-d_6), δ 10.50 (s, 1H, NH), 7.79 (s, 1H, NH), 5.09~5.06 (m, 1H, OH), 3.99~3.97 (m, 1H, CH), 3.65~3.51 (m, 2H, CH_2)。

1.3 目标化合物 6a~6i 的合成

在 50 mL 三口烧瓶中加入 0.26 g (2 mmol) 化合物 **5**, 20 mL 丙酮、2 mmol 取代苯甲酸和 0.01 g DMAP, 搅拌下滴加含 0.49 g (2 mmol) DCC 的丙酮溶液, 滴毕, 室温搅拌反应 5 h。抽滤, 除去生成的二环己基脲(DCU), 母液旋干, 将所得固体用重结晶或者柱层析得到目标化合物 **6a~6i** 所有化合物均为白色粉末。

1.4 生物活性测试

采用前文^[9-10]方法测定目标化合物对玉米、小麦和拟南芥的生物活性, 选择吡唑草胺为对照药剂, 质量浓度为 200 $\mu\text{g/mL}$ 。

2 结果与讨论

2 1 化合物的合成及波谱特征

目标化合物的理化数据及元素分析数据见

表 1, 核磁和红外光谱数据见表 2。在目标化合物的合成过程中, 由于中间体容易失去 1 分子水而生成 α , β -不饱和体系, 导致产物收率偏低。实际上 Pham 等人正是利用该脱水产物并通过三丁基磷调

表 1 目标化合物的理化数据及元素分析数据*

Table 1 The physico-chemical and elemental analytical data of target compounds

化合物 Compound	分子式 Formula	熔点 m. p. / $^{\circ}\text{C}$	收率 Yield /%	元素分析 (计算值, %) Elemental analysis (Calcd %)		
				C	H	N
6a	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_8$	> 300	55	40.81(40.75)	2.42(2.49)	17.05(17.28)
6b	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$	> 300	46	54.77(54.55)	4.55(4.58)	10.58(10.60)
6c	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_6$	166~168	42	47.02(47.32)	3.12(3.25)	15.53(15.05)
6d	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{C}_2\text{N}_3\text{O}_6$	196~198	35	42.39(42.12)	2.34(2.57)	13.42(13.40)
6e	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$	196~198	42	43.77(43.59)	2.66(2.66)	9.21(9.24)
6f	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_6$	218~220	31	ESIMS (-) m/z 278[M-H] $^{-}$		
6g	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{C}_2\text{N}_2\text{O}_4$	210~212	30	ESIMS (-) m/z 267[M-H] $^{-}$		
6h	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_4$	> 300	35	ESIMS (-) m/z 311[M-H] $^{-}$		
6i	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_6$	178~180	42	47.27(47.32)	3.43(3.25)	15.01(15.05)

* 化合物除 6h 由柱层析方法纯化外, 其余均由乙醇重结晶纯化。
* All of these compounds were recrystallized by a alcohol while 6h was purified by chromatography.

表 2 目标化合物的核磁共振氢谱及红外光谱数据

Table 2 ^1H NMR and infrared spectral data of target compounds

化合物 Compound	^1H NMR (DM-SO- d_6 , 300 MHz), δ	IR , cm^{-1}
6a	10.93 (s, 1H, NH), 9.07~8.92 (m, 3H, ArH), 8.33 (s, 1H, NH), 4.70~4.55 (m, 2H, CH ₂), 4.52~4.46 (m, 1H, CH)	3349, 3212 (NH), 1775, 1735, 1710 (C=O)
6b	10.84 (s, 1H, NH), 8.12 (s, 1H, NH), 7.86 (d, J=6.9 Hz, 2H, ArH), 7.06 (d, J=6.9 Hz, 2H, ArH), 4.53~4.44 (m, 2H, CH ₂), 4.35~4.30 (m, 1H, CH), 3.84 (s, 3H, OCH ₃)	3328, 3215 (NH), 1776, 1713 (C=O)
6c	10.89 (s, 1H, NH), 8.63~8.31 (m, 3H, ArH), 8.23 (s, 1H, NH), 7.90~7.85 (m, 1H, ArH), 4.65~4.51 (m, 2H, CH ₂), 4.47~4.42 (m, 1H, CH)	3356, 3223 (NH), 1775, 1725, 1705 (C=O)
6d	10.88 (s, 1H, NH), 8.53 (d, J=2.0 Hz, 1H, ArH), 8.23 (s, 1H, NH), 8.16 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.99 (d, J=8.4 Hz, 1H, ArH), 4.64~4.50 (m, 2H, CH ₂), 4.43~4.37 (m, 1H, CH)	3407, 3145 (NH), 1776, 1725, 1710 (C=O)
6e	10.82 (s, 1H, NH), 8.10 (s, 1H, NH), 7.84~7.59 (m, 3H, ArH), 4.57~4.46 (m, 2H, CH ₂), 4.43~4.38 (m, 1H, CH)	3371, 3224 (NH), 1775, 1723, 1720 (C=O)
6f	10.87 (s, 1H, NH), 8.40~8.37 (m, 2H, ArH), 8.19 (s, 1H, NH), 8.17~8.14 (m, 2H, ArH), 4.63~4.50 (m, 2H, CH ₂), 4.47~4.43 (m, 1H, CH)	3340, 3121 (NH), 1774, 1730, 1703 (C=O)
6g	10.85 (s, 1H, NH), 8.15 (s, 1H, NH), 7.93~7.90 (m, 2H, ArH), 7.66~7.62 (m, 2H, ArH), 4.58~4.47 (m, 2H, CH ₂), 4.40~4.35 (m, 1H, CH)	3355, 3210 (NH), 1776, 1725, 1720 (C=O)
6h	10.86 (s, 1H, NH), 8.15 (s, 1H, NH), 7.86~7.76 (m, 4H, ArH), 4.58~4.47 (m, 2H, CH ₂), 4.40~4.35 (m, 1H, CH)	3450, 3224 (NH), 1775, 1718 (C=O)
6i	10.80 (s, 1H, NH), 8.10~8.07 (m, 2H, NH+ArH), 7.90~7.79 (m, 3H, ArH), 4.56~4.44 (m, 2H, CH ₂), 4.43~4.38 (m, 1H, CH)	3379, 3195 (NH), 1776, 1730, 1728 (C=O)

控的区域和对映选择性 [3+ 2] 环加成反应进行了 Hydan toci d i n 碳环类似物的合成^[11]。在目标化合物合成过程中, 参照前文^[9-10]实验, 选取 DCC /DMAP 体系作为反应试剂, 反应完毕滤去不溶物 DCU, 脱溶后重结晶即可得产品, 合成路线短, 后处理比较简单, 但是由于中间体在反应过程中仍有部分失去 1 分子水而生成 α β-不饱和体系, 所以产物收率有待进一步提高。在目标化合物的 ¹H NMR 中, 在 δ 10. 80~ 10. 93 和 8. 12~ 8. 93 左右有明显的五元环上两个氮原子上质子的信号峰, 而中间体在 δ 5. 09~ 5. 06 之间的羟基峰完全消失, 说明反应发生在羟基而不是在氮上, 这与前文用 X-射线衍射和 NMR 分析得到的结果是一致的^[9-10], 酯化后亚甲基和次甲基的化学位移由于酯羰基的诱导效应向低场移动至 δ 4. 65~ 4. 40 和 4. 45~ 4. 35 之间。在目标化合物的红外图谱中, 3 400~ 3 100 cm⁻¹ 左右有明显的 N—H 伸缩振动, 1 775~ 1 700 cm⁻¹ 左右有明显的

C=O 伸缩振动吸收峰。
 2.2 生物活性
 初步生物活性测试结果 (见表 3) 表明: 在 200 μg/mL 时化合物 **6c** 对玉米根长和株高生长有明显的抑制作用, **6a**, **6b**, **6d**, **6e** 对玉米的抑制作用也比较明显, 但对玉米株高的抑制率略低于对照药剂吡唑草胺; 该类化合物对小麦生长抑制作用不明显; 对拟南芥发芽有明显抑制作用的只有化合物 **6g** 其抑制率与吡唑草胺相当, 对于已发芽植株也呈现明显枯萎发黄症状, 但 **6g** 对玉米和小麦均无明显抑制作用, 说明该化合物具有良好的选择性。与前文^[9-10]的结果相比较, 发现中间碳链缩短后, 化合物对玉米和小麦由原有的促进生长作用变成了抑制作用, 而除 **6g** 对拟南芥发芽有明显的抑制作用外, 其余化合物的抑制作用则明显降低, 说明中间碳链缩短并不利于提高该类化合物的生物活性。进一步的优化设计工作正在进行中^[12]。

表 3 化合物 **6** 在 200 μg/mL 下对玉米、小麦和拟南芥的生物活性 (抑制率 %)
 Table 3 Inhibition rate of compounds **6** against Zea mays, Triticum aestivum and Arabidopsis thaliana at 200 μg/mL

Compound	玉米 Z. mays		小麦 T. aestivum		拟南芥 A. Thaliana	
	株高 Height	根长 Root	株高 Height	根长 Root	发芽 Germination	综合效果 Effect
6a	69.9	78.2	22.7	38.9	0	-
6b	77.6	88.6	11.3	7.4	20	-
6c	94.7	98.7	22.6	44.5	40	+
6d	64.1	83.6	10.2	7.3	0	-
6e	73.3	74.7	18.7	51.1	10	-
6f	47.4	44.6	15.4	25.3	0	-
6g	10.5	59.2	2.1	29.5	70	+++
6h	55.2	55.7	16.3	46.4	30	+
6i	18.1	58.2	16.5	35.8	30	+
吡唑草胺 metazachlor	79.0	83.0	78.6	77.7	70	+++
CK	-	-	-	-	0	-

注: “+++”表示化合物对拟南芥的发芽抑制率大于 70%; “++”表示化合物对拟南芥的发芽抑制率在于 50%~ 70%; “+”表示化合物对拟南芥的发芽抑制率大于 20%~ 50%; “-”表示化合物对拟南芥的发芽抑制率低于 20%。
 Note “+++” indicated that the inhibition ratio is more than 70% against A. thaliana, “++” is at the 50% - 70%, “+” is at 20% - 50%, “-” is less than 20%.

谨以此文敬贺钱传范教授八十华诞!

参考文献:

[1] SIEHL D L, SUBRAMANIAN M V, WATERS E W, et al. Adenylsuccinate Synthetase: Site of action of hydan toci d i n, a microbial phytotoxin[J]. Plant Physiol, 1996 110: 753- 758.

[2] NAKA JM A M, ITO I K, TAKAMATSU K, et al. Hydan toci d i n a new compound with herbicidal activity from Streptomyces

hygroscopicus[J]. J Antibiot, 1991, 44: 293- 300

[3] WANG Yue-peng (汪月鹏), WANG Ming-an (王明安), DU Feng-pe (杜凤沛), et al. 腺苷酸琥珀酸合成酶 (AdSS) 与其抑制剂的分子机制理论研究 [J]. Chem J Chin Univ (高等学校化学学报), 2010 31: 336- 342

[4] FONNE-PFISTER R, CHEMLA P, WARD E, et al. The mode of action and the structure of a herbicide in complex with its target: binding of activated hydan toci d i n to the feedback regulation site of adenylsuccinate synthetase [J]. Proc Natl Acad Sci U S A,

- 1996, 93: 9431–9436
- [5] CROUSE G D, JOHNSTON R D, HEM D R, et al. Investigation of 5'-Phosphohydantoin Analogs and Adenylsuccinate Synthetase Inhibitors. Synthesis and Chemistry of Agrochemicals V [M]. Washington DC: American Chemical Society, 1998: 120–133
- [6] SANO H, SUGI S. Synthesis of (+)-carbocyclic analogue of spirohydantoin nucleoside [J]. Tetrahedron, 1995, 51: 4635–4646
- [7] ADAMS E J, DRAUZ K, HONG W, et al. Herbicidal N-(heterocyclophenyl) sulfonamides as herbicides WO 9715576 [P]. 1997-05-01
- [8] HANESSIAN S, LU P P, SANCEAU J Y, et al. An enzyme-bound bisubstrate hybrid inhibitor of adenylsuccinate synthetase [J]. Angew Chem Int Ed, 1999, 38: 3160–3162
- [9] WANG Jin-min (王进敏), HAN Jin-tao (韩金涛), ZHANG Chun-yan (张春艳), et al. 5-(4-羟基苄基)-2,4-咪唑啉二酮酯类化合物合成及生物活性 [J]. Chin J Org Chem (有机化学), 2010, 30: 72–78
- [10] HAN Jin-tao (韩金涛), WANG Jin-min (王进敏), CHEN Shou-cong (陈守聪), et al. 5-(4-羟基苄基)-2,4-咪唑啉二酮酯类化合物合成及生物活性 [J]. Chin J Org Chem (有机化学), 2010, 30: 691–697
- [11] HAM T Q, PYNE S G, SKELTON B W, et al. Synthesis of carbocyclic hydantoin derivatives via regioselective and diastereoselective phosphine-catalyzed [3+2]-cycloadditions to 5-methylenehydantoins [J]. J Org Chem, 2005, 70: 6369–6377
- [12] HUANG Z X, OUGH C S. Determination of amino acid hydantoins by HPLC with diode array [J]. J Agric Food Chem, 1991, 39: 2218–2222
- [12] LI K, SHI D Q. Synthesis and herbicidal activity of 3-aryl-1-[2-(aryloxy)propanoyl]imidazolidine-2,4-diones [J]. J Heterocyclic Chem, 2009, 46: 544–547

(责任编辑: 金淑惠)

欢迎订阅《农药学学报》增刊 ——《中国农药学学科发展史料汇编》

《农药学学报》是由中国农业大学主办、国内外公开发行的农药学综合性学术期刊,于1999年6月创刊。在本刊创刊十周年之际,为了及时收集整理农药学学科发展历程中的相关历史资料,特编辑出版了《中国农药学学科发展史料汇编》增刊,从94岁高龄的老先生到意气风发的年轻才俊、业界专家,纷纷踊跃赐稿,叙说中国农药学学科曾经的艰辛与成功的喜悦,展示我国农药科学工作者的风采,畅想对农药生产强国、创新强国的不懈追求。《汇编》共刊登了来自中国农药工业协会、石油和化学工业规划院、农业部农药检定所、中化化工科学技术研究总院、环境保护部南京环境科学研究所、中国农业科学院植物保护研究所、上海市农药研究所、广西化工研究院、江苏省农药研究所、南开大学、华东师范大学、中国农业大学、华南农业大学、东北农业大学等单位的农药学专家所撰写的23篇文章,内容主要包括论述我国农药工业的发展、农药管理工作的发展、部分代表性农药的研发历史、重要历史人物的生平事迹、相关机构及学科的创建过程等。《汇编》中的文章之间,有对同一事件的不同叙述,也有不同观点的交锋、碰撞,这一切将有利于我们梳理、反思和总结过去的经验、教训,更好地把握今后前进的方向。

该增刊现已正式出版,特面向全国农药及植保行业工作者广泛征订。

增刊正文共计113页,全部采用彩色铜版纸印刷,配彩色图片和珍贵历史照片,定价50元/本。

订户可直接汇款到本刊编辑部订阅。

汇款地址:北京市海淀区圆明园西路2号 中国农业大学西校区理学院《农药学学报》编辑部

邮 编: 100193 联系人: 唐 静 电话: 010-62733003 E-mail: nyxuebao@263.net

欢迎单位和 个人踊跃订阅!

《农药学学报》编辑部

2010年9月