

·研究简报·

6-氟-2-嘧啶氧基-N-取代苯基苄胺类化合物的合成及其除草活性

龚启孙¹, 彭伟立², 沈德隆^{1*}, 陈杰²

(1 浙江工业大学 农药研究所, 浙江 杭州 310014; 2 国家南方农药创制中心 浙江基地, 浙江 杭州 310023)

摘要:从起始原料引入氟原子,分别经亚胺化、硼氢化钠还原、嘧啶氧化,及嘧啶氧化、溴化、胺化两条路线合成了 28 个新型的 6-氟-2-嘧啶氧基-N-取代苯基苄胺类化合物;同时测试了该类化合物在温室中对稗草 *Echinochloa crusgalli* 等 3 种禾本科杂草和反枝苋 *Amaranthus retroflexus* 等 3 种阔叶杂草芽前、芽后的抑制率,结果表明,有 12 种目标化合物在有效剂量 75 g/hm² 下其抑制率超过 80%。

关键词: 6-氟-2-嘧啶氧基苄胺;乙酰乳酸合成酶抑制剂;合成;除草活性

中图分类号: O 621. 29

文献标识码: A

文章编号: 1008-7303(2005)02-0176-05

Synthesis and Herbicidal Activity of 6-Fluoro-2-pyrimidinyl-oxy-N-substituted Phenyl Benzylamine Derivatives

GONG Qi-sun¹, PENG Wei-li², SHEN De-long^{1*}, CHEN Jie²

(1. Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China;

2. Zhejiang Branch of National Pesticides R & D South Center, Hangzhou 310023, China)

Abstract: Using fluorine-containing compounds as starting material, 28 novel 6-fluoro-2-pyrimidinyl-oxy-N-substituted phenyl benzylamine derivatives were synthesized by two different routes, which are imination, deoxidation, pyrimidinyl-oxylation and pyrimidinyl-oxylation, bromination and amination. Preliminary bioassay indicates that 12 compounds showed excellent herbicidal activities, the inhibition rate of most compounds was above 80% at 75 g a.i./hm² against both pre- and post-emergence of *Echinochloa crusgalli*, *Amaranthus retroflexus*, etc.

Key words: 6-fluoro-2-pyrimidinyl-oxy-N-substituted phenyl benzylamine; acetolactate synthase inhibitor; synthesis; herbicidal activities

嘧啶水杨酸衍生物是近年来成功开发的新型乙酰乳酸合成酶 (ALS) 抑制剂类除草剂。目前已发现的 ALS 抑制剂的结构主要有四类: 磺酰脲类、咪唑啉酮类、三唑并嘧啶磺酰胺类及嘧啶水杨酸类。这类除草剂具有抑制植物体内 ALS 的作用, 干扰 DNA 合成及细胞分裂与生长, 阻碍了带支链

氨基酸 (如缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸) 的生物合成^[1]。目前嘧啶水杨酸类化合物已成功商品化的品种主要有: 嘧草硫醚^[2] (pyrithiobac-sodium, KH-2031)、双草醚^[3] (bispribac-sodium, KH-2023)、嘧草醚^[4] (pyriminobac-methyl, KH-6127)、嘧啶肟草醚^[5] (pyribenzoxim) 和环

收稿日期: 2004-12-23; 修回日期: 2005-04-04

作者简介: 龚启孙 (1974-), 男, 江西吉安人, 硕士研究生, 主要从事新农药创制; *通讯作者: 沈德隆 (1942-), 男, 浙江鄞县人, 教授, 博士生导师。联系电话: 0571-88320349; E-mail: gdgqs@yahoo.com.cn, dls@zj.com

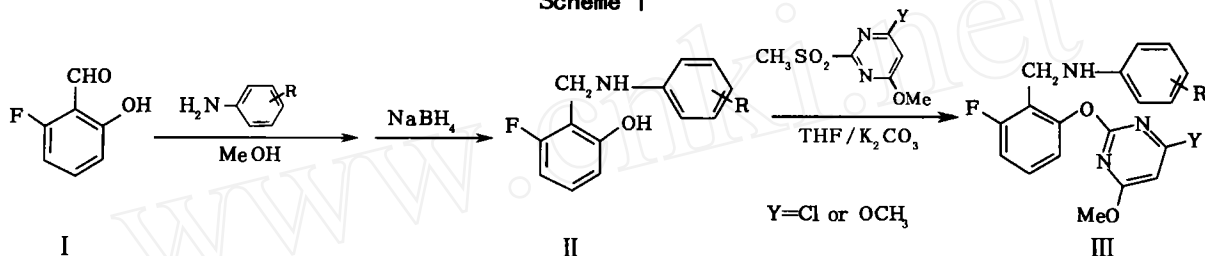
基金项目: 国家“十五”科技攻关项目 (2004BA308A22); 浙江省科技厅重大国际合作项目 (021106401)。

脂草醚 (pyriftalid)^[6], 该类除草剂以其超高效、广谱、低毒、低残留、高选择性和环境兼容性好而备受瞩目。嘧啶水杨酸类除草剂是在嘧啶磺酰脲类化合物的基础上经结构优化而成的, 不仅克服了嘧啶磺酰脲类化合物在土壤中降解慢的缺点, 而且对后茬作物安全。

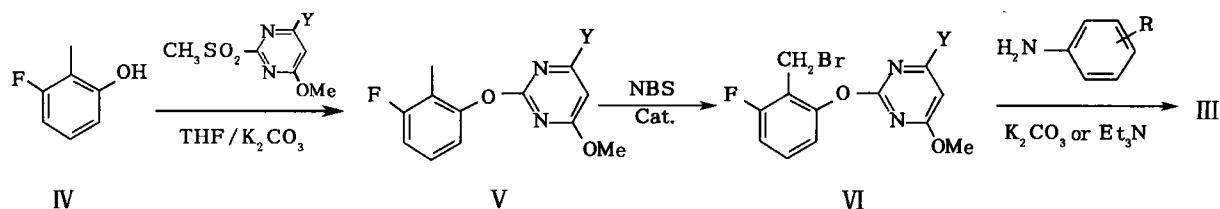
嘧啶水杨酸类化合物目前仅适用于棉花田和

水稻田的除草。已有的研究^[7]指出, 新型的嘧啶水杨酸衍生物 N-芳基嘧啶氧苄胺类化合物可用作油菜、棉花、水稻和大豆等作物的除草剂。笔者结合文献^[8-12], 根据氟原子具有模拟效应、电子效应、渗透效应及阻碍效应^[13], 在起始原料中引入氟原子, 经两条合成路线 (见 Scheme 1, Scheme 2) 共合成了 28 个新型的 6-氟-2-嘧啶氧基-N-取代苯

Scheme 1



Scheme 2



基苄胺类化合物, 以求提高其除草活性。

1 合成试验

1.1 仪器和试剂

Varian INVOA 400 核磁共振仪; Finnigan Trace 2000MS 质谱仪; LC-10AT 高效液相色谱仪; WRS-1A 数字熔点仪 (温度计未校正); 试剂为 AR 或 CP 级, 经常规处理。

1.2 目标化合物的合成

1.2.1 合成通法 1 将 1.62 g (11.54 mmol) 化合物 I 加至 50 mL 单口烧瓶中, 加 15 mL 甲醇摇匀, 随后缓慢滴加 11.54 mmol 取代苯胺, 反应放热, 有固体产生, 冷却, 冰冻过夜后滤出固体, 用 5 mL 甲醇洗涤滤饼, 晾干, 收率 70%~90%。

将上述固体加至 50 mL 单口烧瓶中, 加 20 mL 甲醇搅拌溶解, 分批加入 11.54 mmol 硼氢化钠, 待溶液颜色变为无色或浅黄色时, 减压脱溶。加水 20 mL, 用氯仿 (30 mL ×3) 萃取, 合并萃取液, 加无水硫酸钠干燥过夜后过滤, 减压脱溶, 得产物, 收率 85%~90%。

将化合物 2.70 mmol 加至 50 mL 单口烧瓶中, 再依次加入 30 mL 四氢呋喃, 2.70 mmol 4-

取代-6-甲氧基-2-甲磺酰基嘧啶和 0.75 g (5.42 mmol) 碳酸钾, 室温下搅拌 12 h, 经 TLC 检测 (展开剂: $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}}=1:3$) 至原料消失时过滤, 滤渣用四氢呋喃 (15 mL ×2) 洗涤, 母液减压脱溶后, 加 2 mL 甲醇冰冻过夜, 过滤, 得目标产物, 收率 80%~85%, 纯度大于 98% [经高效液相色谱 (HPLC) 法测定]。

1.2.2 合成通法 2 将 20.0 g (0.16 mol) 化合物 IV, 0.16 mol 4-取代-6-甲氧基-2-甲磺酰基嘧啶, 33.0 g (0.24 mmol) 碳酸钾和 350 mL 四氢呋喃加至 500 mL 烧瓶中, 回流 6 h, 用 TLC ($V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}}=1:3$) 监测反应。反应结束后, 冷却, 过滤, 母液脱溶后加入 30 mL 甲醇, 冰冻过夜析出固体, 过滤, 以少量甲醇洗涤得固体 V, 收率 85%~90%。

将 0.14 mol 化合物 V、25.68 g (0.14 mol) 溴代丁二酰亚胺 (NBS)、1.0 g 偶氮二异丁腈 (催化剂) 及 400 mL 四氯化碳置于 500 mL 三口烧瓶中回流 3 h, 用 TLC ($V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}}=1:8$) 监测至反应完成。冷却, 过滤, 母液脱溶后加入 30 mL 甲醇冷冻过夜, 析出固体。过滤, 再用 40 mL 乙醇 + 2 mL 氯仿重结晶, 得中间体 VI, 收率 85%~90%。

将 2.91 mmol 产物 VI、2.91 mmol 取代苯胺、1.0 g 三乙胺、15 mL 四氢呋喃置于 50 mL 单口烧

瓶中于室温下搅拌过夜,经过滤,母液脱溶后,用大板层析 ($V_{\text{乙酸乙酯}}/V_{\text{石油醚}} = 3/10$),刮取目标色带,于乙酸乙酯中搅碎过夜,过滤,减压脱溶,真空干燥后得目标产物,收率 70%~80%,纯度大于 96% (HPLC)。

1.3 结果与讨论

通法 1 首先亚胺化,经硼氢化钠还原后再嘧啶化,嘧啶化时,加热回流可缩短 4~5 h,其操作较

通法 2 简单,目标产物的纯度相对较高,但每一个目标产物的合成都是独立的步骤;通法 2 的中间体 V 经溴化后生成重要中间体 VI,可以一次性地与多个不同的取代苯胺反应,可节省总操作步骤,此外还可以和仲胺反应,但目标产物的纯度略低于通法 1。本试验中 ZJ2176、ZJ2183、ZJ2184 由通法 2 合成,其余化合物用通法 1 合成,其结构、熔点、核磁氢谱及质谱数据见表 1。

Table 1 Melting point and ^1H NMR data of compounds

Compd	Y	R	M. p. /	^1H NMR (CDCl_3), δ	MS [$\text{M} + \text{H}$] ⁺
ZJ2167	OMe	3-NO ₂	122.0~127.6	3.77 (s, 6H), 4.42 (d, 3H), 5.77 (s, 1H), 7.48~6.80 (m, 7H)	401
ZJ2168	OMe	2-Me-4-NO ₂	139.6~140.5	1.96 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 4.53 (d, 2H), 4.64 (br, 1H), 5.78 (s, 1H), 8.02~6.67 (m, 6H)	415
ZJ2169	OMe	4-OPh	112.4~112.9	3.78 (s, 6H), 3.99 (br, 1H), 4.35 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 7.30~6.55 (m, 12H)	448
ZJ2170	OMe	4-CN	106.3~108.9	3.76 (s, 6H), 4.40 (d, 2H), 4.59 (br, 1H), 5.79 (s, 1H), 7.36~6.49 (m, 7H)	381
ZJ2171	Cl	3-NO ₂	105.2~110.1	3.52 (s, 3H), 4.41 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 7.49~6.82 (m, 7H)	405
ZJ2172	Cl	3-CF ₃	68.3~69.0	3.73 (s, 3H), 4.18 (br, 1H), 4.33 (d, 2H), 6.43 (s, 1H), 7.31~6.65 (m, 7H)	428
ZJ2173	Cl	2-Me-4-NO ₂	122.3~124.8	2.01 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.53 (br, 3H), 6.49 (s, 1H), 8.03~6.66 (m, 6H)	419
ZJ2174	Cl	3-CN	110.2~110.9	3.82 (s, 3H), 4.27 (br, 1H), 4.35 (d, 2H), 6.50 (s, 1H), 7.36~6.73 (m, 7H)	385
ZJ2175	OMe	3-CF ₃	53.4~54.3	3.76 (s, 6H), 4.27 (br, 1H), 4.39 (d, 2H), 5.77 (s, 1H), 7.32~6.68 (m, 7H)	424
ZJ2176 [*]	OMe	3-OMe	106.1~107.8	3.74 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 4.08 (br, 1H), 4.35 (d, 2H), 5.77 (s, 1H), 7.27~6.15 (m, 7H)	386
ZJ2177	Cl	2,4-Cl ₂	86.2~86.8	3.71 (s, 3H), 4.43 (d, 2), 4.52 (br, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.35~6.58 (m, 6H)	428
ZJ2178	Cl	3,5-Cl ₂	91.1~93.8	3.83 (s, 3H), 4.18 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.36~6.40 (m, 6H)	428
ZJ2179	Cl	4-OPh	77.9~80.0	3.82 (s, 3H), 4.10 (br, 1H), 4.34 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.34~6.56 (m, 12H)	452
ZJ2180	Cl	3-OMe	69.6~77.1	3.74 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.09 (br, 1H), 4.34 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.32~6.15 (m, 7H)	390
ZJ2181	Cl	2-OMe	109.9~110.0	3.62 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (br, 3H), 6.42 (s, 1H), 7.32~6.57 (m, 7H)	390
ZJ2183 [*]	OMe	2,4-Me ₂	85.7~87.6	1.92 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 4.38 (br, 3H), 5.76 (s, 1H), 7.29~6.64 (m, 6H)	384
ZJ2184 [*]	OMe	3-Me	73.2~73.8	2.21 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.97 (br, 1H), 4.34 (d, 2H), 5.77 (s, 1H), 7.28~6.37 (m, 7H)	370
ZJ2185	Cl	2,4-Me ₂	91.5~92.5	1.94 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.67 (br, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.32~6.62 (m, 6H)	388
ZJ2186	Cl	3-F-2-Me	74.4~75.2	1.885 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.89 (br, 1H), 4.40 (d, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.35~6.38 (m, 7H)	392
ZJ2187	Cl	3-Me	68.2~68.8	2.22 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.94 (br, 1H), 4.33 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.32~6.38 (m, 7H)	274

						Continued
Compd	Y	R	M. p. /	¹ H NMR (CDCl ₃), δ	MS (M + H) ⁺	
ZJ2188	OMe	4-CF ₃	95.0~96.8	3.74 (s, 6H), 4.40 (br, 3H), 5.77 (s, 1H), 7.32~6.52 (m, 7H)	424	
ZJ2189	Cl	4-CF ₃	91.4~93.3	3.75 (s, 3H), 4.35 (br, 1H), 4.39 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.34~6.54 (m, 7H)	428	
ZJ2190	OMe	2-CF ₃	47.3~50.7	3.76 (s, 6H), 4.44 (d, 2H), 4.67 (br, 1H), 5.76 (s, 1H), 7.36~6.65 (m, 7H)	424	
ZJ2191	Cl	2-CF ₃	71.8~75.6	3.77 (s, 3H), 4.44 (d, 2H), 4.62 (br, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.36~6.66 (m, 7H)	428	
ZJ2193	OMe	3-COOCH ₃	102.5~104.0	2.00 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 4.23 (br, 1H), 4.45 (d, 2H), 5.78 (s, 1H), 7.34~6.89 (m, 7H)	414	
ZJ2194	Cl	3-COOCH ₃	139.3~140.7	2.03 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.15 (br, 1H), 4.44 (d, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.37~6.88 (m, 7H)	418	
ZJ2195	OMe	2-[4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl]-	126.9~127.7	3.72 (s, 6H), 3.73 (s, 6H), 4.35 (br, 1H), 4.40 (d, 2H), 5.67 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 7.26~6.60 (m, 7H)	510	
ZJ2196	OMe	2-Me-3-NO ₂	106.8~110.3	3.76 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 4.16 (br, 1H), 4.40 (t, 2H), 5.75 (s, 1H), 7.32~6.73 (m, 6H)	415	

* Synthesized by Route 1, others by Route 2

2 除草活性

2.1 生测试验

参照文献 [7], 在有效剂量 75 g/hm² (剂型为用质量分数 10% 的吐温-80 作分散剂配成目标化合物 5% EC) 下对 6 种靶标杂草进行芽前、芽后喷雾处理。靶标杂草为 3 种禾本科杂草: 稗草 *Echinochloa crusgalli* (abbr Ech)、马唐 *Digitaria sanguinalis* (abbr Dig)、早熟禾 *Poa annua* (abbr Poa); 3 种阔叶杂草: 芥菜 *Brassica juncea* (abbr Bra)、反枝苋 *Amaranthus retroflexus* (abbr Ama)、藜 *Chenopodium album* (abbr Che)。芽后处理时间: 禾本科杂草 2~2.5 叶期, 阔叶杂草为真叶期; 芽前处理时间在播种 (播种约 20 粒) 后 10~12 h。

每处理设一次重复, 另设空白对照实验。喷雾处理后, 分别于 10、15、20、30 d 观察记录芽前处理表现症状; 于 3、10、15、20、30 d 观察记录芽后处理表现症状。目测法评价综合除草活性, 评价标准见表 2, 除草活性测试结果见表 3。

Table 2 Evaluation scale for observing herbicidal activities

Inhibition rate (%)	Growth inhibition, deformity, bleaching, necrosis
10~20	Very slight activity
30~40	Slight activity
50~60	Moderate activity
70	Good activity
80	Very good activity
90	Excellent activity
100	Complete activity

Table 3 Test for herbicidal activities* (Inhibition rate, %)

Compd	Ech		Dig		Poa		Bra		Ama		Che	
	PE*	PO*	PE	PO	PE	PO	PE	PO	PE	PO	PE	PO
ZJ2167	30	80	80	70	80	80	85	85	95	80	50	50
ZJ2168	30	85	85	80	85	75	85	80	95	95	80	75
ZJ2169	70	85	90	80	90	90	85	95	90	100	90	80
ZJ2170	60	85	90	85	90	95	85	95	85	100	85	80
ZJ2171	0	60	60	75	70	75	80	70	80	70	30	70
ZJ2172	0	50	30	65	30	40	75	60	50	50	20	70
ZJ2173	0	30	50	70	40	50	85	50	90	20	20	65
ZJ2174	0	40	20	50	30	50	70	60	80	40	40	60
ZJ2175	80	85	80	80	85	85	95	100	95	100	95	95

Continued

Compd	Ech		Dig		Poa		Bra		Ama		Che	
	PE*	PO*	PE	PO	PE	PO	PE	PO	PE	PO	PE	PO
ZJ2177	20	50	70	50	30	60	85	50	80	50	20	70
ZJ2176	90	85	90	75	90	85	95	100	90	95	90	85
ZJ2178	0	65	30	50	60	60	85	50	70	60	40	70
ZJ2179	30	60	30	50	40	50	80	50	80	0	20	70
ZJ2180	0	50	40	40	40	40	85	30	75	40	40	75
ZJ2181	20	50	40	60	30	50	75	20	80	60	30	75
ZJ2183	90	90	90	85	90	90	95	98	95	100	98	90
ZJ2184	90	85	90	85	90	90	95	98	95	95	98	95
ZJ2185	20	50	0	30	0	70	80	60	75	50	50	75
ZJ2186	0	50	0	40	0	70	80	60	75	70	60	75
ZJ2187	0	40	0	40	0	60	80	60	75	65	50	75
ZJ2188	40	80	85	80	80	80	90	80	95	95	80	80
ZJ2189	0	50	80	30	0	40	80	60	70	40	40	60
ZJ2190	50	85	90	85	90	95	95	100	95	100	95	80
ZJ2191	30	75	0	50	20	60	85	95	90	90	50	80
ZJ2193	80	85	90	90	90	95	90	100	95	100	90	85
ZJ2194	0	70	30	50	30	70	85	85	85	95	70	80
ZJ2195	80	80	85	85	85	98	95	98	95	100	100	85

* Dose: 75 g a i/hm². PE: application pre-emergence PO: application post-emergence.

2 2 综合评价

在温室筛选试验中,对禾本科杂草和阔叶杂草的芽后和芽前除草活性总体表现很好(抑制率≥80%)的有 ZJ2168、ZJ2169、ZJ2170、ZJ2175、ZJ2176、ZJ2183、ZJ2184、ZJ2188、ZJ2190、ZJ2193、ZJ2195、ZJ2196;而 ZJ2167、ZJ2191、ZJ2194 表现较好。

参考文献:

[1] L IU Chang-ling(刘长令). 除草剂研究开发的新进展与发展趋势[J]. Fine and Speciality Chemicals(精细与专用化学品), 2000, (17): 7-8

[2] Toyokawa Y, Kajiwara I, Wada N. Pyrimidine derivatives, processes for their production, and herbicidal method and compositions [P]. EP 315889, 1989-05-17.

[3] Toyokawa Y, Wada N, Kusano S. Pyrimidine derivatives, processes for their production, and herbicidal method and compositions [P]. EP 321846, 1989-06-28.

[4] Toyokawa Y, Wada N, Kusano S. 6-[1-(N-alkoxyimino) ethyl] salicylic acid derivative and its production [P]. JP 4368361, 1992-12-21.

[5] L in Y H, R in J S, Chae S H. Pyrimidine derivatives, process

for their preparation and their use as herbicide [P]. EP 658549, 1995-06-21.

[6] A llard J L, Hudetz M. Herbicidal synergistic composition, and method of controlling weeds [P]. EP 768034, 2000-05-23.

[7] L Ü L, Chen J, Wu J, et al New 2-pyrimidinyloxy-N-arylbenzylamine derivatives, their processes and use [P]. EP 1327629, 2001-09-13.

[8] L Ü Long(吕龙), CHEN Jie(陈杰), WU Yong(吴勇), et al 2嘧啶氧基-N脲基苯基苯胺类化合物、制备方法及其用途 [P]. CN 1488626, 2004-04-14.

[9] L Ü Long(吕龙), CHEN Jie(陈杰), CA I Xian(蔡娴), et al 2嘧啶氧基-N酰胺基苯基苯胺类化合物、制备方法及其用途 [P]. CN 1323788, 2001-11-28.

[10] PENG Wei-li(彭伟立), WU Jun(吴军), CHEN Jie(陈杰), et al 2嘧啶氧基苯基取代吡啶胺类衍生物 [P]. CN 1120836, 2003-09-10.

[11] L Ü Long(吕龙), WU Jun(吴军), CHEN Jie(陈杰), et al 2嘧啶氧基苯基取代苯基胺类衍生物 [P]. CN 1127293, 2003-11-12.

[12] WU Jun(吴军), L Ü Long(吕龙), CHEN Jie(陈杰), et al 2嘧啶氧基苯基取代苯胺类衍生物, 合成方法和用途 [P]. CN 1347876, 2002-05-08.

[13] ZHANG Yi-bin(张一宾), Q IAN Yue-yan(钱跃言). 含氟农药的结构、特性及研究开发概况 [J]. Jiangsu Chemical Industry (江苏化工), 2002, 30(2): 13-15; 30(3): 5-10.

(Ed J N S H)

