

◆ 研究与开发 ◆

氟丙嘧草酯的合成与生物活性

郭正峰^{1,2}, 陈霖², 英君伍², 杨辉斌², 李斌^{2*}

(1. 沈阳化工研究院有限公司 沈阳 110021 2. 沈阳中化农药化工研发有限公司 新农药创制与开发国家重点实验室 沈阳 110021)

摘要: 氟丙嘧草酯是先正达公司开发的非选择性脲嘧啶类除草剂, 2001年上市。以5-氨基-2-氯苯甲酸为起始原料, 经酰氯化并与2-羟基异丁酸烯丙酯的钠盐发生酯化反应, 得到5-氨基-2-氯苯甲酸(1-甲基-1-烯丙氧羰基乙)酯(M-3); 该中间体与3-(3,3-二甲基脲基)-4,4,4-三氟巴豆酸乙酯进行环合后, 进一步经N-甲基化反应得到目标产物。目标化合物和部分中间体的结构经¹H NMR和LC-MS确证。苗后除草活性测试结果表明, 氟丙嘧草酯对百日草和苘麻具有优异的除草活性, 在9.4 g/hm²有效成分用量下对二者的防除效果分别为100%和65%。

关键词: 除草剂; 氟丙嘧草酯; 合成; 除草活性

中图分类号: TQ 457.2+3 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1671-5284.2017.05.004

Synthesis and Bioactivity of Butafenacil

GUO Zheng-feng^{1,2}, CHEN Lin², YING Jun-wu², YANG Hui-bin², LI Bin^{2*}

(1. Shenyang Chemical Industry Research Institute Co., Ltd., Shenyang 110021, China; 2. State Key Laboratory of the Discovery and Development of Novel Pesticide, Shenyang Sinochem Agrochemicals Research and Development Co., Ltd., Shenyang 110021, China)

Abstract: Butafenacil is a kind of non-selective uracil herbicide developed by Syngenta and was marketed in 2001. Based on the prior literatures, the intermediate 5-amino-2-chlorobenzoic acid (1-methyl-1-allyloxycarbonyl ethyl) ester (M-3) was synthesized from 5-amino-2-chlorobenzoic acid by acylation reaction and esterified with the sodium salt of allyl 2-hydroxyisobutyrate. M-3 reacted with 3-(3,3-dimethylureido)-4,4,4-trifluorocrotonic acid ethyl ester, then the N-methylation reaction was carried out to obtain butafenacil. The structures of the target compound and some intermediates were confirmed by ¹H NMR and LC-MS. The results of herbicidal activity at greenhouse showed that butafenacil had excellent herbicidal activities against *Zinnia elegans* and *Abutilon theophrasti*. At the active ingredient dosage of 9.4 g/hm², the herbicidal activities on *Zinnia elegans* and *Abutilon theophrasti* were 100% and 65%.

Key words: herbicide; butafenacil; synthesis; herbicidal activity

氟丙嘧草酯(英文通用名butafenacil, 商品名Inspire)是先正达公司开发的一种非选择性脲嘧啶类除草剂^[1-4]。它于2001年上市, 主要用于葡萄园、棉花及非耕地防除禾本科杂草、阔叶杂草和莎草等, 苗前和苗后除草用量均为75~150 g/hm²。

氟丙嘧草酯, CAS号134605-64-4, 分子式C₂₀H₁₈ClF₃N₂O₆, 相对分子质量474.82。化学名称: 2-

氯-5-[1,2,3,6-四氢-3-甲基-2,6-二氧-4-(三氟甲基)嘧啶-1-基]苯甲酸[1-(烯丙氧基羰基)-1-甲基乙]酯, 化学结构式如图1所示。

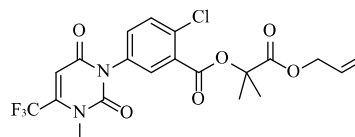


图1 氟丙嘧草酯化学结构式

收稿日期: 2017-05-12

作者简介: 郭正峰(1990—) 男, 辽宁省丹东市人, 硕士研究生。研究方向 新农药创制。E-mail: 18842350864@163.com

通讯作者: 李斌(1964—) 男, 教授。研究方向 新农药创制。E-mail: libin1@sinochem.com

1 合成路线

氟丙嘧草酯文献报道的合成路线主要有如下2种。

路线1^[1]：

以5-硝基-2-氯苯甲酸为起始原料，经酯化、还

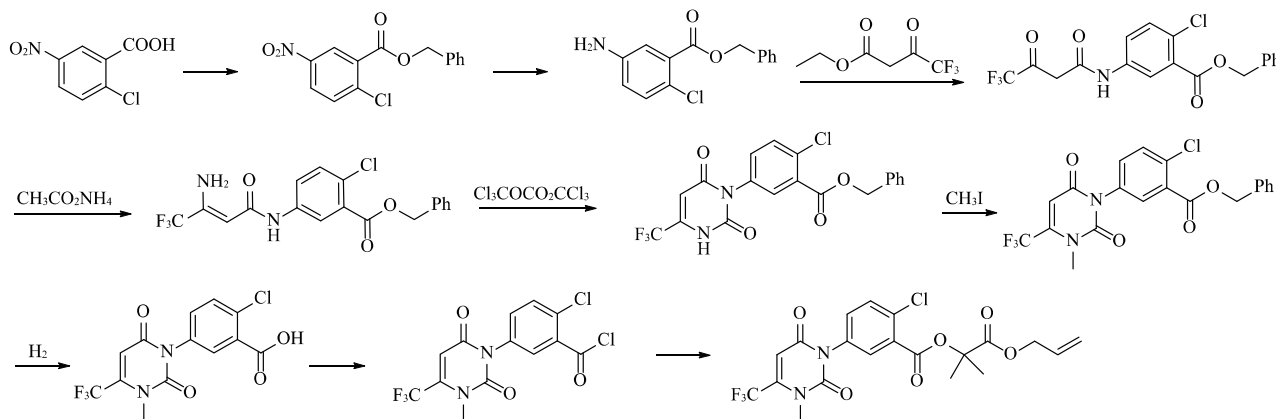


图2 氟丙嘧草酯合成路线1

路线2^[2]：

路线2也以5-硝基-2-氯苯甲酸为起始原料，经酯化、还原、异氰酸化、环合等4步反应制得目标产物氟丙嘧草酯，合成路线见图3。与路线1相比，该合

原、胺解、缩合、环合、甲基化、加氢还原、酰氯化、缩合等9步反应制得目标物(见图2)。该合成路线首先对活性基团羧基进行保护，经一系列反应后再用催化加氢的方法将羧基脱保护，最后与2-羟基异丁酸烯丙酯缩合生成目标物。

成路线利用羧酸与2-羟基异丁酸烯丙酯直接进行酯化反应，省去了羧基的保护和脱保护2步反应，最后与3-氨基-4,4,4-三氟巴豆酸乙酯直接环合即可制得目标物。

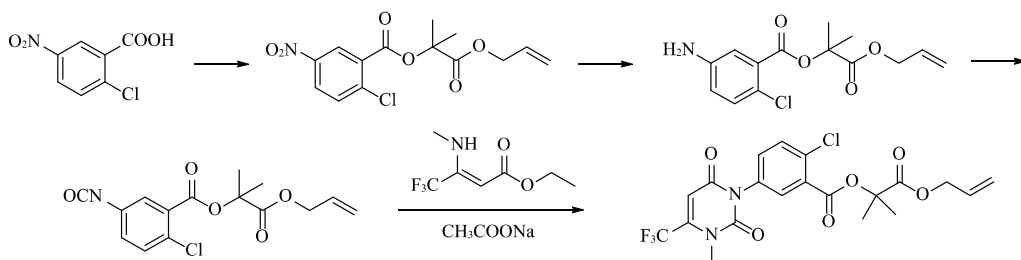


图3 氟丙嘧草酯合成路线2

本研究在现有文献基础上，综合考虑原料成本、实验操作、反应条件等方面内容，以5-氨基-2-氯苯甲酸为起始原料，与氯化亚砷反应制得酰氯(M-1)，再与2-羟基异丁酸烯丙酯的钠盐(M-2)发生酯化反应得到5-氨基-2-氯苯甲酸(1-甲基-1-烯丙氧羰基)酯(M-3)。另将3-氨基-4,4,4-三氟巴豆酸乙酯与*N,N*-二甲氨基甲酰氯反应制成3-(3,3-二甲氨基)-4,4,4-三氟巴豆酸乙酯(M-4)后，与M-3在酸性条件下环合得到M-5，进一步与碘甲烷发生*N*-甲基化得到目标物。该反应路线操作简便，反应条件温和，适宜实验室操作。合成路线如图4所示。

在中间体M-3的合成过程中，利用了异硫氰酸酯易水解放出二氧化硫从而还原为氨基的特点，成功合成中间体M-3。与文献合成路线2硝基化合物还

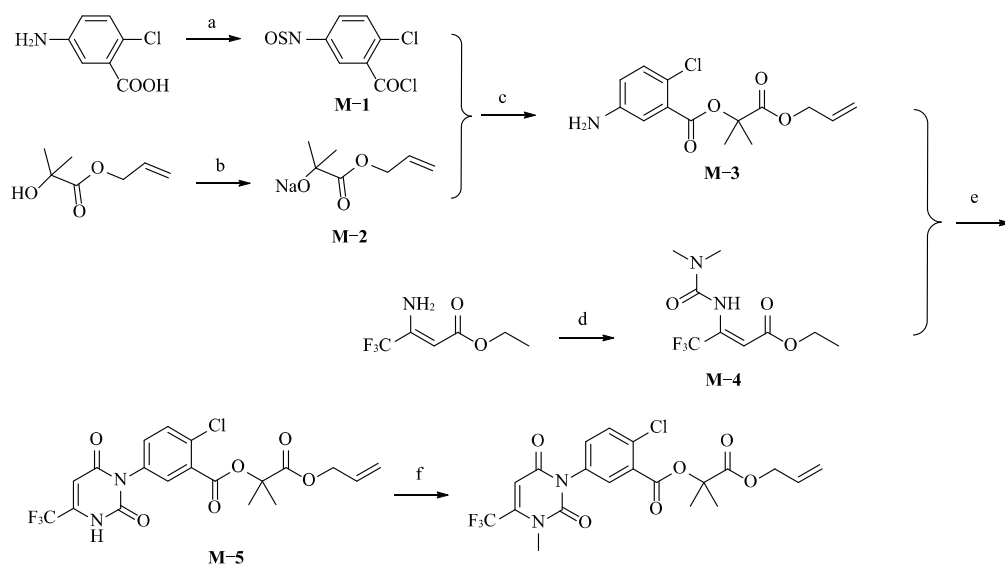
原为氨基化合物相比，简化了操作步骤。产品结构经核磁氢谱、质谱验证。由核磁数据可知：嘧啶5位氢为单峰，化学位移为6.38；亚甲基2个氢为双重峰，化学位移为4.65，耦合常数为5.4 Hz；嘧啶3位的甲基3个氢为单峰，化学位移3.56；2个甲基6个氢为单峰，化学位移为1.70。

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

主要试剂：所用试剂为市售化学纯或分析纯。

主要仪器：Mercury 600 (Varian) 核磁共振仪 (CDCl₃为溶剂，TMS为内标)；天津分析仪器厂生产的RY-1型熔点仪；Agilent 1100系列高效液相色谱仪；LC-MSD-Trap-VL型液质联用仪。



a 氯化亚砷、甲苯,回流;b 氢氧化钠、无水四氢呋喃,冰水浴10 min;c 无水四氢呋喃,室温;d 1) 氢氧化钠、无水四氢呋喃,冰水浴; 2) *N,N*-二甲基甲酰胺,回流;e 冰醋酸,回流;f 碘甲烷、DMF,室温。

图4 本文合成路线

2.2 中间体M-1的合成

向250 mL反应瓶中,依次加入5-氨基-2-氯苯甲酸10.08 g(50.00 mmol)、甲苯70 mL,室温搅拌5 min后逐滴加入氯化亚砷23.79 g(200 mmol),滴加完毕后,加热回流至无氯化氢气体放出为止。减压蒸除甲苯和多余的氯化亚砷,降温冷却,得到黄色油状物,加入50 mL无水四氢呋喃,搅拌溶解,密封。

2.3 中间体M-2的合成

冰水浴下,向500 mL反应瓶中加入120 mL无水四氢呋喃,降温30 min后分批加入60%氢氧化钠2.00 g(50 mmol),搅拌10 min后逐滴加入2-羟基异丁酸烯丙酯5.77 g(40.00 mmol),滴加完毕后,室温搅拌4 h后停止反应。

2.4 中间体M-3的合成

将上述M-1的四氢呋喃溶液逐滴加入到M-2溶液中,反应体系逐渐由白色变为黄色,滴加完毕后室温搅拌2 h,TLC显示反应无原料剩余。

将混合物倒入100 mL乙醇中,搅拌30 min后减压蒸除溶剂,向剩余物中加入100 mL水,用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取,合并有机相。有机相用水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸镁干燥,减压脱溶,柱色谱提纯得到2.52 g黄色油状物M-3,质量分数86%,收率18%(以2-羟基异丁酸烯丙酯计)。黄色油状物直接用于下一步反应。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, Ph-H), 7.08 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, Ph-H), 6.70 (dd, $J_1=2.4$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, 1H, Ph-H), 5.95-5.88 (m, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$), 5.33(dq, $J_1=1.2$

Hz, $J_2=2.4$ Hz, $J_3=16.8$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$), 5.23 (dq, $J_1=1.2$ Hz, $J_2=2.4$ Hz, $J_3=12$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$), 4.66 (dt, $J_1=1.2$ Hz, $J_2=6.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.77 (brs, 2H, NH_2), 1.70 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)。

LC-MS(m/z): $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$, 297.08(计算值); $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 320.0(实验值)。

2.5 中间体M-4的合成

向500 mL反应瓶中加入3-氨基-4,4,4-三氟巴豆酸乙酯9.16 g(50.00 mmol)和150 mL无水四氢呋喃,冰水浴下向上述溶液中分批加入氢氧化钠6.00 g(150 mmol)。保温反应1 h后,逐滴加入*N,N*-二甲基甲酰胺,滴加完毕后加热回流1 h,TLC显示无原料剩余。然后将混合物缓慢倒入乙醇中,室温搅拌10 min后,减压脱溶,剩余物经柱色谱提纯得6.2 g红色油状物M-4,粗收率49%,直接用于下一步反应。

2.6 中间体M-5的合成^[4]

向100 mL反应瓶中加入1.49 g(5.00 mmol) M-3、1.90 g(7.50 mmol) M-4和30 mL冰醋酸,加热回流4 h后TLC显示反应完全。

减压蒸除乙酸后,将剩余物倒入20 mL水中,然后加入乙酸乙酯(30 mL×2)萃取,合并有机相。有机相用水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸镁干燥,减压脱溶,经过柱色谱提纯得到1.21 g白色固体,质量分数98.5%,收率51.7%,熔点176~178℃。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 9.57 (brs, 1H, NH), 7.74 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, Ph-H), 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ph-H), 7.30 (dd, $J_1=3.0$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, 1H, Ph-H), 6.25 (s, 1H, Pyrimidine-H), 5.94-5.87 (m, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$), 5.32 (dd, $J_1=1.2$ Hz, $J_2=17.4$ Hz,

1H, =CH₂), 5.24 (dd, $J_1=1.2$ Hz, $J_2=10.8$ Hz, 1H, =CH₂), 4.66 (d, 2H, $J=5.4$ Hz, OCH₂), 1.70 (s, 6H, C(CH₃)₂).

LC-MS(m/z) C₁₉H₁₆ClF₃N₂O₆ 460.06(计算值) [M+Na]⁺, 483.1(实验值)。

2.7 氟丙嘧草酯的合成

向100 mL反应瓶中加入1.21 g(2.63 mmol)M-5、20 mL DMF, 室温搅拌5 min后加入碳酸钾0.44 g(3.15 mmol) 继续室温搅拌10 min后加入碘甲烷0.50 g(3.15 mmol) 室温搅拌2 h后TLC显示反应完全。

将混合物倒入40 mL水中, 加入乙酸乙酯(30 mL×2)萃取, 合并有机相。有机相用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 减压脱溶, 柱色谱提纯得到0.62 g粗产品。用乙酸乙酯和石油醚进行重结晶, 得到0.54 g白色固体, 质量分数99.2%, 收率43%, 熔点111~112°C(文献值113°C^[2])。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, Ph-H), 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ph-H), 7.29 (dd, $J_1=3.0$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, 1H, Ph-H), 6.38 (s, 1H, Pyrimidine-H), 5.94-5.87 (m, 1H, -CH₂-CH=), 5.32 (dd, $J_1=1.2$ Hz, $J_2=17.4$ Hz, 1H, =CH₂), 5.22 (dd, $J_1=1.2$ Hz, $J_2=10.8$ Hz, 1H, =CH₂), 4.65 (d, $J=5.4$ Hz, 2H, OCH₂), 3.56 (s, 3H, N-CH₃), 1.70 (s, 6H, C(CH₃)₂).

LC-MS(m/z) C₂₀H₁₈ClF₃N₂O₆ 474.08(计算值) [M+Na]⁺, 497.1(实验值)。

3 除草活性测定

将定量的阔叶杂草(百日草和苘麻)种子分别播于直径7 cm装有营养土的纸杯中, 播后覆土1 cm, 镇压, 淋水后在室温条件下按常规方法培养。阔叶杂草长至2~4叶期, 按照试验设计剂量, 在履带式作物喷雾机(英国Engineer Research Ltd.)上进行茎叶喷雾处理, 喷雾压力1.95 kg/cm², 喷雾量500 L/hm², 履带速度1.48 km/h。试验设3次重复。试材处理后置于操作大厅, 待药液自然阴干后, 放于温室按常规方法管理, 处理后定期目测调查供试药剂对杂草的防除效果。

氟丙嘧草酯对百日草、苘麻的除草活性见表1。

表1 氟丙嘧草酯生物活性结果

供试药剂	用量/(g·hm ⁻²)	防效/%	
		百日草	苘麻
	75.0	100	100
氟丙嘧草酯	18.8	100	100
	9.4	100	65

4 结果与讨论

本文探索了氟丙嘧草酯的一种新的合成途径。该方法以5-氨基-2-氯苯甲酸为起始原料, 经酰氯化并与2-羟基异丁酸烯丙酯的钠盐发生酯化反应, 得到5-氨基-2-氯苯甲酸(1-甲基-1-烯丙氧羰基乙)酯(M-3), M-3与3-(3,3-二甲基脒基)-4,4,4-三氟巴豆酸乙酯(M-4)进行环合后, 进一步经N-甲基化反应得到目标产物。目标化合物结构通过核磁氢谱、质谱验证。此路线具有原料成本低廉, 操作简便, 反应条件温和等特点, 适宜在实验室中操作。在中间体M-3的合成过程中, 利用了异硫氰酸酯易水解放出二氧化硫从而还原为氨基的特点, 成功合成中间体M-3。与文献合成路线2硝基化合物还原为氨基化合物相比, 简化了操作步骤。但目前各步反应收率明显偏低, 有待进一步研究。文中还对目标化合物进行了生物活性测定。结果表明, 该化合物对百日草及苘麻具有优异的防除效果, 在9.4 g/hm²有效成分用量下, 对苘麻的防除效果达到65%, 对百日草的防除效果达到100%。

参考文献

- [1] 李斌, 杨华铮, 刘斌, 等. 用作除草剂的1-嘧啶酮基-4-氯-5-苯甲酸酯类化合物及其制备方法: ZL, 200510013324.X [P]. 2005-10-26.
- [2] Sting A R. Process for the Production of 3-Aryl-uracils: EP, 0831091 [P]. 1998-03-25.
- [3] Sting A R, Siegrist U, Studer M, et al. Preparation of 3-Aryl-uracil Derivative Useful as Herbicide: DE, 19741411 [P]. 1998-03-26.
- [4] Kameswaran V. Process for the Preparation of 6-(Perfluoroalkyl)-uracil Compounds from Urea Compounds: WO, 0049004 [P]. 2000-08-24. (责任编辑: 柏亚罗)

欢迎订阅《现代农药》(双月刊) 定价:120元/年

欢迎订阅 欢迎投稿 欢迎广告惠顾

编辑部电话:025-86581148 传真:025-86581147 联系人:柏亚罗 顾林玲 靳红华