

◆ 创制与生测 ◆

酞酰亚胺取代的苯氧羧酸酯季铵盐化合物的合成与除草活性研究

梁爽, 刘鹏飞, 程学明, 马宏娟, 颜克成, 李斌*

(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: 季铵盐型化合物具有良好的脂溶性及水溶性。在日本专利报道的2,4-滴季铵盐化合物的基础上进行结构修饰,以2-氯-4-氟-5-硝基苯酚为起始原料,经过酚羟基取代、硝基还原、酰化、酯化、季铵化等反应得到酞酰亚胺取代的苯氧羧酸酯季铵盐衍生物。除草活性测试结果显示,合成的大多数化合物在150 g/hm²有效成分用量下对百日草和苘麻的防效≥85%。

关键词: 季铵盐;新化合物;合成;除草活性

中图分类号:TQ 457.2 文献标志码:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2017.02.002

Synthesis and Herbicidal Activity Research on Phthalein Imide Substituted Phenoxy Carboxylic Acid Ester Quaternary Ammonium Salt Compounds

LIANG Shuang, LIU Peng-fei, CHENG Xue-ming, MA Hong-juan, YAN Ke-cheng, LI Bin*

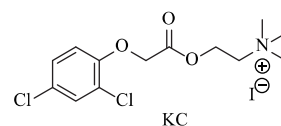
(State Key Laboratory of the Discovery and Development of Novel Pesticide, Shenyang Sinochem Agrochemicals R&D Co., Ltd., Shenyang 110021, China)

Abstract: Quaternary ammonium compounds are generally highly soluble in both lipid and water. Phthalein imide substituted phenoxy carboxylic acid ester quaternary ammonium salt new compounds were synthesized from 2-chloro-4-fluoro-5-nitrophenol via substitution reaction, reduction, acylation, esterification and quaternization to obtain target compounds. The bioassay results showed that all synthesized compounds exhibited herbicidal activity and the inhibition rates of most compounds to *Zinnia* and *Abutilon theophrasti* were over 85% at the dosage of 150 g/hm².

Key words: quaternary ammonium salt; new compound; synthesis; herbicidal activity

传统农药剂型多以乳油、可湿性粉剂和颗粒剂为主,在制剂加工时往往需要加入大量有机溶剂、表面活性剂、助剂及渗透剂以增加农药的水溶性。这带来了生产成本增加、环境污染等问题。若农药分子本身具有良好的脂溶性及水溶性,则可以减少甚至不使用有机溶剂、表面活性剂、助剂及渗透剂。季铵盐型化合物具有良好的脂溶性及水溶性,根据这一特点,对农药分子进行改造修饰,使得药物分子具有良好的生物药剂学特性,既能在细胞液中溶解,也能穿过生物膜脂质层有效进入细胞质,进而到达靶标,发挥生物活性。日本专利JP5408229中报道,

2,4-滴季铵盐化合物可作为除草剂,如化合物KC^[1]。

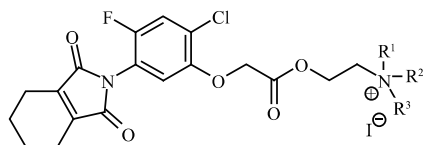


为了寻找具有除草活性,且结构新颖的化合物,在酞酰亚胺类除草剂氟烯草酸的结构基础上,引入季铵盐基团,设计合成一系列新型的酞酰亚胺取代的苯氧羧酸酯季铵盐类化合物,同时考察并研究该类化合物的除草活性,希望对新型除草化合物的设计提供一定指导和借鉴作用。

收稿日期:2016-11-07

作者简介:梁爽(1986—)男,沈阳市人,硕士,工程师,主要从事新农药创制工作。E-mail:liangshuang2@sinochem.com

通讯作者:李斌(1964—)男,教授级高工,硕士生导师,主要从事新农药创制研究。E-mail:libin1@sinochem.com



1 实验部分

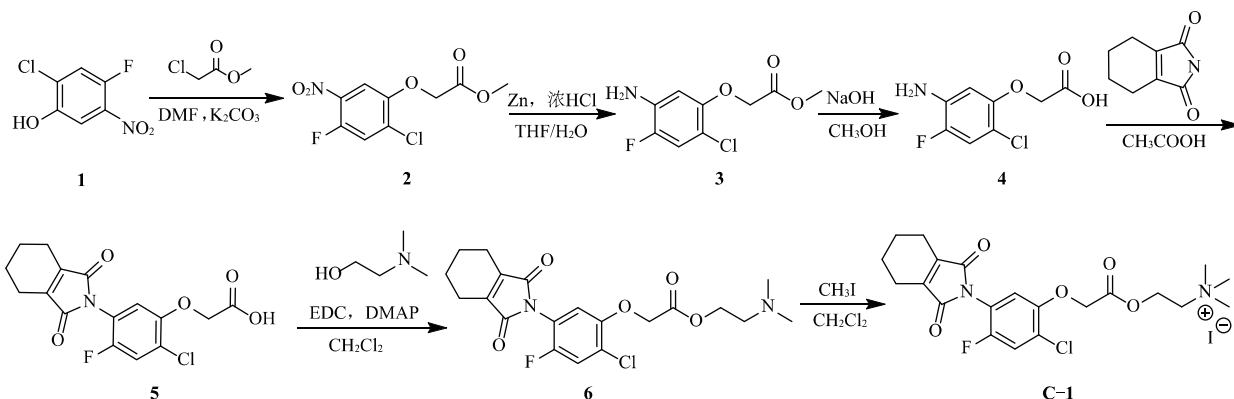
1.1 仪器

Mercury 300 (Varian) 核磁共振仪 (溶剂为

CDCl_3 , 内标为TMS)、LC-MSD-Trap-VL液质联用仪、X4型显微熔点仪(巩义市英峪予华仪器厂)、Agilent 1100高效液相色谱仪。

1.2 目标物的制备

起始原料2-氯-4-氟-5-硝基苯酚参考文献[2]描述的方法制得,中间体及目标物的制备参见文献[3]和专利文献[4-5]。具体合成路线如下(以化合物C-1的合成为例)。



1.2.1 2-氯-4-氟-5-硝基苯氧乙酸甲酯(2)的合成

向三口瓶中加入9.58 g (0.05 mol) 2-氯-4-氟-5-硝基苯酚、200 mL *N,N*-二甲基甲酰胺和6.92 g (0.05 mol) 无水碳酸钾,室温搅拌,向其中滴加5.42 g (0.05 mol) 氯乙酸甲酯,滴毕,80℃反应5 h,反应结束。

将反应液倾倒入500 mL冷水中,充分搅拌后有黄色固体析出,抽滤,滤饼用水(200 mL)洗2次。干燥后得中间体2黄色固体9.38 g,收率71.2%。

1.2.2 2-氯-4-氟-5-氨基苯氧乙酸甲酯(3)的合成

向单口瓶中加入5.27 g (0.02 mol) 2-氯-4-氟-5-硝基苯氧乙酸甲酯、100 mL 四氢呋喃、100 mL 水和13.10 g (0.10 mol) 锌粉,于冰浴下搅拌,最后缓慢滴入35%浓盐酸10.00 g (0.10 mol)。约2 h后,反应液由棕色浑浊液变澄清,薄层色谱跟踪至原料反应完全。

加入200 mL 乙酸乙酯萃取,有机层先用水洗(200 mL),再用饱和碳酸钾水溶液(200 mL)、饱和食盐水(200 mL)洗涤,干燥,蒸干溶剂,加硅胶拌样,柱色谱分离[淋洗液为石油醚+乙酸乙酯(体积比9:1)],得中间体3淡黄色固体2.00 g,收率42.8%。

1.2.3 2-氯-4-氟-5-氨基苯氧乙酸(4)的合成

向单口瓶中加入1.60 g (6.84 mmol) 2-氯-4-氟-5-氨基苯氧乙酸甲酯和50 mL 甲醇,缓慢滴入1 mol/L 氢氧化钠水溶液8.00 g,室温搅拌反应。开始时溶液澄清,随着反应发生逐渐变浑浊。约2 h后,薄层色谱显示反应结束。减压蒸除甲醇,加水100 mL 溶解固体,滴加稀盐酸调pH值至3~4,冰浴下搅拌,析出固

体,抽滤,干燥,得中间体4棕色固体1.26 g,收率82.4%,HPLC归一质量分数95.0%。

1.2.4 2-氯-5-(环己-1-烯-1,2-二甲酰亚氨基)-4-氟苯氧基乙酸(5)的合成

向单口瓶中加入1.00 g (4.55 mmol) 2-氯-4-氟-5-氨基苯氧乙酸、0.70 g (4.55 mmol) 转位四氢苯酐,再加入20 mL 乙酸,回流反应8 h。

减压蒸出乙酸,加入50 mL 水和50 mL 二氯甲烷萃取,有机层水洗(50 mL)、饱和食盐水洗(50 mL),干燥后加硅胶拌样,柱层析分离产品,得中间体5土黄色固体0.95 g,收率59.0%。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.82 (s, 4H), 2.42 (s, 4H), 4.72 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 9.09 (s, 1H)。

1.2.5 中间体6-1的合成

向单口瓶中加入0.39 g (1.1 mmol) 2-氯-5-(环己-1-烯-1,2-二甲酰亚氨基)-4-氟苯氧基乙酸、0.10 g (1.1 mmol) *N,N*-二甲基乙醇胺、20 mL 二氯甲烷,室温搅拌溶解,再加入0.04 g 4-二甲氨基吡啶、0.42 g (2.2 mmol) 1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐。反应6 h后,薄层色谱跟踪至原料反应完全。

加水50 mL和二氯甲烷30 mL萃取,有机层水洗(50 mL)、饱和食盐水洗(50 mL)。干燥,拌样,柱色谱分离[淋洗液为二氯甲烷+甲醇(体积比100:1)],得到中间体6-1黄色油状物0.15 g,收率32.1%。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.82 (s, 4H), 2.20 (s, 6H), 2.42 (s, 4H), 3.24 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 5.13 (d, 2H), 6.78 (d,

1H), 7.28 (d, 1H)。

1.2.6 目标物C-1的合成

向单口瓶中加入0.21 g(0.5 mmol)2-氯-5-(环己-1-烯-1,2-二甲酰亚氨基)-4-氟苯氧基乙酸2-(*N,N*-二甲氨基)乙酯(中间体6-1)和10 mL二氯甲烷,于冰盐浴下搅拌,缓慢滴入0.35 g(2.5 mmol)碘甲烷,滴完继续搅拌约2 h,出现不溶于二氯甲烷的黄色油状物。

减压蒸出二氯甲烷,黄色油状物加乙醚5 mL,超声分散后,油状液逐渐变成黄色固体,过滤,得黄色固体(目标物C-1)0.13 g,熔点158~160℃,HPLC归一质量分数为95%,收率44.1%。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: 1.83 (s, 4H), 2.41 (s, 4H), 3.04 (m, 2H), 3.11 (t, 9H), 3.36 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 6.78 (d, 1H, *J*=6.3), 7.28 (d, 1H, *J*=9.0)。

MS(*m/z*) 439.1 [M-I]。

其他化合物参照C-1方法合成,化合物结构见表1。

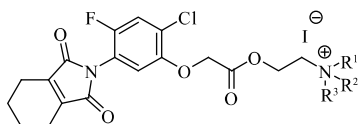


表1 部分化合物的理化性质

化合物	R ¹	R ²	R ³	外观	熔点/℃
C-2	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	黄色固体	111~112
C-3	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	黄色固体	114~115
C-4	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	黄色固体	120~122

化合物C-2核磁和质谱数据如下。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: 1.36 (t, 3H), 1.83 (s, 4H), 2.41 (s, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.48 (q, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 6.80 (d, 1H, *J*=6.3), 7.30 (d, 1H, *J*=9.0)。

MS(*m/z*) 453.1 [M-I]。

化合物C-3核磁和质谱数据如下。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: 0.99 (t, 3H), 1.63 (s, 2H), 1.83 (s, 4H), 2.41 (s, 4H), 3.25 (d, 6H), 3.48 (q, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.76 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 7.00 (d, 1H, *J*=6.3), 7.30 (d, 1H, *J*=9.0)。

MS(*m/z*) 467.1 [M-I]。

化合物C-4核磁数据如下。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: 0.98 (t, 6H), 1.83 (s, 4H), 2.43 (s, 4H), 2.55 (q, 4H), 2.72 (t, 2H), 4.27 (t, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.78 (d, 1H, *J*=6.6), 7.30 (d, 1H, *J*=9.0)。

2 除草活性测定

将定量的阔叶杂草(百日草、苘麻)种子分别播

于直径为7 cm的装有营养土的纸杯中,播后覆土1 cm,镇压,淋水后在温室按常规方法培养。阔叶杂草长至2~4叶期,按试验设计剂量,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,喷液量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,放于温室内按常规方法管理,处理后定期目测调查供试药剂对杂草的防除效果。

化合物对百日草、苘麻的活性结果见表2。

表2 化合物对百日草、苘麻的活性

化合物	对百日草活性/%		对苘麻活性/%	
	600 g/hm ²	150 g/hm ²	600 g/hm ²	150 g/hm ²
C-1	100	100	100	90
C-2	100	85	90	50
C-3	100	100	100	90
C-4	98	90	70	60

新化合物对百日草、苘麻具有较高防效,大多数化合物在600 g/hm²有效成分用量下对杂草的防效达90%,且在150 g/hm²用量下也有较高防效。

3 结果与讨论

本文设计合成了一系列新型酞酰亚胺取代的苯氧羧酸酯季铵盐化合物,且一些化合物的除草活性较好。在150 g/hm²有效成分用量下,化合物C-1、C-2、C-3、C-4对百日草的防效大于等于85%;化合物C-1和C-3对苘麻的防效为90%。通过实验发现,季铵盐3个取代基为甲基时,活性较好,随着基团的增大,除草活性有降低的趋势。

参考文献

- [1] Igarashi K, Yoshimoto T, Ura M, et al. Naphthylacetyl- and Naphthoxypropionylcholine Halides: JP, 5488229 [P]. 1979-07-13.
- [2] 张李勇,王敏. 氟胺草酯的合成[J]. 农药, 2007, 46 (5): 307-309.
- [3] 陆阳,陶京朝,周志莲. 除草剂氟烯草酸(戊酯)的合成研究[J]. 农药科学与管理, 2009, 30 (6): 33-35.
- [4] Miura Y, Mabuchi T, Kajioka M, et al. 3-(Substituted Phenyl)pyrazole Derivatives, Salts Thereof, Herbicides Therefrom, and Process for Producing Said Derivatives or Salts: EP, 0443059 [P]. 1991-08-28.
- [5] Mito N. Herbicidal Composition: WO, 9835559 [P]. 1998-08-20.

(责任编辑:柏亚罗)