

◆ 创制与开发 ◆

双环磺草酮的合成研究

张帆, 梁爽, 孙冰, 李斌, 杨辉斌*

(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:双环磺草酮是由史迪士生物科学株式会社开发的三酮类对羟基丙酮酸双氧化酶(HPPD)除草剂。笔者以2-氯-4-甲磺酰基苯甲酸为起始原料,经5步反应合成了双环磺草酮,目标化合物的结构经¹H NMR和MS确证。同时,笔者对双环磺草酮关键步骤的反应参数进行了系统优化,并对烯醇酯中间体的重排机理进行了探讨。

关键词:双环磺草酮;合成;除草剂

中图分类号:TQ 457 文献标志码:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2021.01.005

Study on Synthesis of Benzobicyclon

ZHANG Fan, LIANG Shuang, SUN Bing, LI Bin, YANG Huibin*

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

Abstract: Benzobicyclon is a new herbicidal active ingredient developed by SDS Biotech K.K.. Its action is based on the inhibition of the enzyme 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPPD). In this paper, benzobicyclon was synthesized by using 2-chloro-4-benzoic acid as starting material. The structure of the target compound was confirmed by ¹H NMR and MS. The key reaction parameters of benzobicyclon were systematically optimized, and the rearrangement mechanism of enol ester intermediates was also discussed.

Key words: benzobicyclon; synthesis; herbicide

对羟基苯基丙酮酸双氧化酶(HPPD)是植物体醌和生育酚合成过程中的关键酶。抑制HPPD活性可导致质体醌和生育酚的正常合成途径被阻断,进而造成类胡萝卜素的生物合成减少、光合作用链电子传递受阻,最终导致植物中叶绿素被破坏,出现叶片白化症状,甚至死亡。因此,HPPD是理想的除草剂靶点。HPPD抑制剂类除草剂既可在苗前使用,也可在苗后使用,并具有高效、低毒、抗性低、环境友好以及使用安全等特点。自20世纪90年代以来,该类除草剂已成为农药化学研究领域的热点^[1]。目前已开发的HPPD类除草剂主要有硝磺草酮、异噁唑草酮和苯唑草酮等^[2-4]。2018年,在全球作物农药市场,除草剂的销售量为246.08亿美元,同比增长5.9%,占全球作物用农药市场的42.7%,其中HPPD

抑制剂类除草剂增幅达11.1%,是除草剂中同比增速最快的产品类型^[5]。

双环磺草酮属于双环辛烷类HPPD除草剂,其结构中有新颖的苯硫醚和双环结构,化学名称为3-(2-氯-4-甲基磺酰基苯甲酰基)-2-苯硫基双环[3.2.1]辛-2-烯-4-酮。2001年,双环磺草酮在日本登记并投放市场,商品名为Show-Ace,通过茎叶喷雾,用于水稻田和移栽水稻田一年生杂草的去除,有效剂量为168~252 g/hm²。双环磺草酮是内吸传导型除草剂,主要通过植物根茎部的吸收,导致新叶白化,故对萤蔺、异型莎草、扁秆蔗草、鸭舌草、雨久花、陌上菜、泽泻、野慈姑、幼龄稗草、假稻、千金子等都具有较好的防效,尤其对萤蔺、鸭舌草防效突出。双环磺草酮持效期可达30~60 d,具有缓释效果,此外,其还

收稿日期:2020-09-29

作者简介:张帆(1987—)男,辽宁营口人,博士,主要从事新农药创制研究。E-mail:zhangfan07@sinochem.com

通信作者:杨辉斌(1981—)男,山东烟台人,高级工程师,主要从事新农药创制研究。E-mail:yanghuibin@sinochem.com

具有处理适期宽和持效性长的特点^[6-9]。

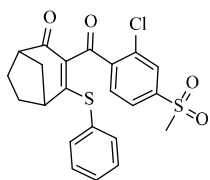


图1 双环磺草酮的化学结构式

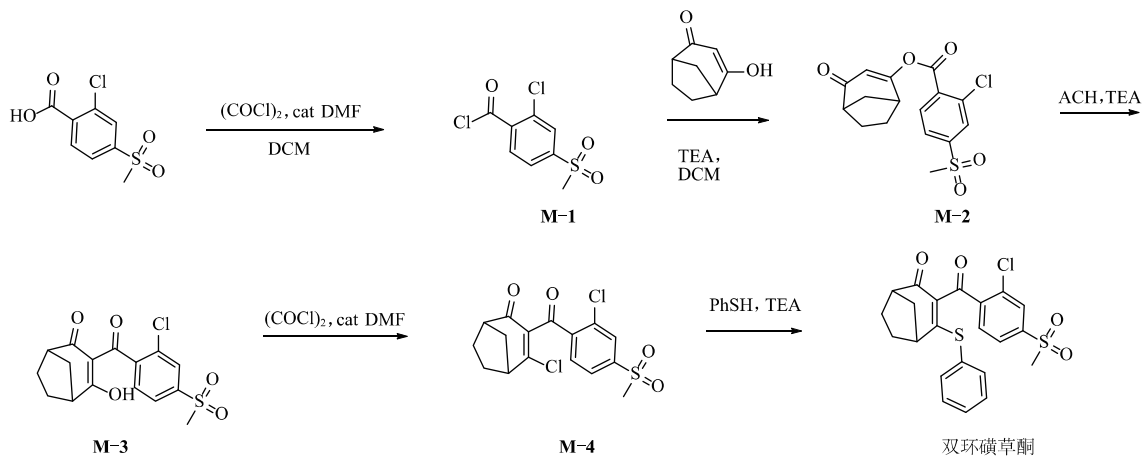


图2 双环磺草酮的合成

1 反应条件及合成研究

1.1 2-氯-4-甲磺酰基苯甲酰氯(M-1)的合成

文献中关于2-氯-4-甲磺酰基苯甲酰氯的合成方法主要有2种。分别采用二氯亚砷或草酰氯作为酰氯化试剂^[11-12],在不同的溶剂及温度条件下制备酰氯,得到的酰氯经浓缩后直接用于酯化反应。结果见表1。

表1 2-氯-4-甲磺酰基苯甲酰氯反应条件

序号	酰化试剂(当量)	DMF	溶剂	反应温度/°C	反应时间/h
1	二氯亚砷(20 eq)	无	无	80	2
2	二氯亚砷(2 eq)	催化量	二氯甲烷	40	>18
3	二氯亚砷(2 eq)	催化量	二氯乙烷	80	2
4	草酰氯(2 eq)	催化量	二氯甲烷	室温	0.5

注:DMF为二甲基甲酰胺。

首先,尝试以二氯亚砷为溶剂的酰化条件(序号1),但原料2-氯-4-甲磺酰基苯甲酸在二氯亚砷中的溶解度较小,随着反应温度升高和反应的进行,原料逐渐溶解,反应时间约为2 h;其次尝试以二氯甲烷为溶剂,采用二氯亚砷为酰化剂,DMF为催化剂的体系进行反应。该体系反应进程十分缓慢,40°C过夜后仍有大量原料剩余(序号2);然后尝试以二氯乙烷代替二氯甲烷为溶剂,二氯亚砷-DMF体

系进行反应的效果也不太理想(序号3);最后尝试以活性更高的草酰氯为酰化试剂,DMF为催化剂,二氯甲烷为溶剂的酰氯化体系。该体系具有极高的反应能力,在0.5 h左右,原料即可完全转化成酰氯,经减压脱溶后得到酰氯粗品,直接用于酯化反应。

1.2 中间体M-2的合成
该酯化反应采用经典的酰氯-二酮-三乙胺体系,以二氯甲烷为溶剂,考察了底物投料比对反应的影响,结果见表2。

当苯甲酰氯过量时(序号1),以三乙胺做碱化,室温条件下反应4 h,双环[3.2.1]辛烷-2,4-二酮转化率可超过90%,但酰氯剩余较多,剩余的酰氯及苯甲酸需多次以饱和碳酸氢钠溶液洗涤方可去除,操作繁琐;将酰氯与二酮当量比变为1:1时,即使过夜反应,2个原料仍有较多剩余(序号2);当二酮稍过量时,在相同的条件下,约3 h,酰氯即可实现较高的

1.2 中间体M-2的合成

该酯化反应采用经典的酰氯-二酮-三乙胺体系,以二氯甲烷为溶剂,考察了底物投料比对反应的影响,结果见表2。

表2 酯化条件

序号	酰氯:二酮:三乙胺(当量比)	反应时间/h	苯甲酰氯转化率/%
1	1:0.8:1	4	70
2	1:1:1	18	85
3	1:1.1:1.1	3	95
4	1:1.5:1.5	3	95

当苯甲酰氯过量时(序号1),以三乙胺做碱化,室温条件下反应4 h,双环[3.2.1]辛烷-2,4-二酮转化率可超过90%,但酰氯剩余较多,剩余的酰氯及苯甲酸需多次以饱和碳酸氢钠溶液洗涤方可去除,操作繁琐;将酰氯与二酮当量比变为1:1时,即使过夜反应,2个原料仍有较多剩余(序号2);当二酮稍过量时,在相同的条件下,约3 h,酰氯即可实现较高的

转化率,过量的二酮经10% NaOH溶液洗涤1次即可去除(序号3),进一步地提高二酮当量对酰氯转化率的提升无显著影响(序号4)。最终笔者采用酰氯:二酮:三乙胺当量比1:1.1:1.1的条件,以极高的转化率制备得到烯醇酯(M-2)。

1.3 中间体M-3的合成

文献报道的烯醇酯重排条件为三乙胺-丙酮-氰化氢体系^[6]。该体系由于需要通入氰化氢气体,操作不便且危险性较大。三乙胺-丙酮氰醇体系是进行该重排反应常用方法。经实验发现,重排反应的主要

副反应是烯醇酯分解为2-氯-4-甲磺酰基苯甲酸与双环[3.2.1]辛烷-2,4-二酮,结果见表3。

表3 烯醇酯重排反应条件

序号	溶剂	反应温度/°C	反应时间/h	原料转化率/%	苯甲酸含量/%
1	乙腈	室温	18	90	40
2	二氯甲烷	室温	18	90	65
3	二氯乙烷	80	1	90	85
4	二氯甲烷	10~25	18	90	<10

对该类反应的机制进行推测,如图3所示。

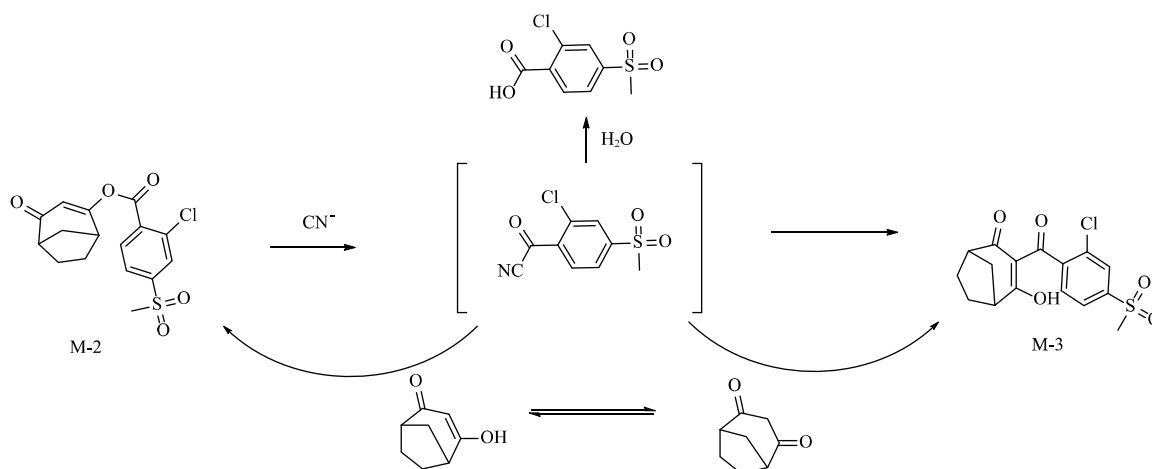


图3 中间体M-3的合成

由于氰离子极强的亲核性,烯醇酯M-2很容易被氰离子进攻,形成高活性的苯酰腈中间体,若该中间体与体系中的水反应则生成苯甲酸副产物,若二酮以酮式进攻苯酰腈中间体则会形成稳定的重排产物M-3,若二酮的烯醇式进攻苯酰腈中间体则形成烯醇酯M-2,该M-2会继续被氰离子进攻,进入新一轮催化循环,直至形成稳定的苯甲酸或重排产物。由反应机理可知,重排与水解为1对竞争反应,虽然二酮的亲核性高于水,但在较高的温度下,反应选择性会降低。因此采用2种方案以避免副产物的形成:其一,降低体系中的水含量;其二,降低反应温度以提高选择性。最后采用无水硫酸镁干燥二氯甲烷作为溶剂,在10~15°C条件下滴加丙酮氰醇,再缓慢升温至室温,搅拌过夜,获得了较为满意的反应效果。

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 300(Varian)核磁共振仪

(TMS为内标),美国瓦里安有限公司;RY-1型熔点仪,天津分析仪器厂;Agilent 1100系列高效液相色谱,美国安捷伦公司。

2.2 关键中间体的合成步骤

2.2.1 2-氯-4-甲磺酰基苯甲酰氯(M-1)的合成

将2-氯-4-甲磺酰基苯甲酸1.30 g(5.55 mmol)、二氯甲烷30 mL加入到100 mL反应瓶中,加入1滴DMF,降温至0°C,缓慢加入草酰氯1.41 g(11.1 mmol),滴毕,室温搅拌0.5 h,减压蒸除溶剂及过量的草酰氯,得白色固体(M-1)1.3 g,直接用于下一步反应。

2.2.2 4-氧代双环[3.2.1]辛-2-烯-2-基-2-氯-4-(甲磺酰基)苯甲酸酯(M-2)的合成

在250 mL反应瓶中加入双环[3.2.1]辛烷-2,4-二酮0.84 g(6.08 mmol)、三乙胺0.62 g(6.12 mmol)以及二氯甲烷40 mL降温至0°C,将上步制得的1.3 g M-1溶解在20 mL二氯甲烷中,缓慢滴加到反应瓶,加料完毕,室温下搅拌3 h,减压蒸除二氯甲烷,加入150 mL乙酸乙酯,以10% NaOH溶液洗涤,有机相以饱和食盐水洗涤至中性,干燥,浓缩,得白色固体(M-2)1.85 g,直接用于下一步反应。

2.2.3 3-(2-氯-4-甲基磺酰基苯甲酰基)-4-羟基-双环[3.2.1]-2-辛烯-4-酮(M-3)的合成

往上步制得的1.85 g M-2中加入二氯甲烷40 mL、三乙胺0.85 g(8.40 mmol),降温至10℃,搅拌下加入2~3滴丙酮氰醇,体系在3 h内缓慢升温至室温,室温下搅拌15 h,反应液中加入1 mol/L HCl溶液,用饱和食盐水洗涤、干燥、减压脱溶,残余物经柱色谱提纯(淋洗液为PE:EA=1:1)得到白色固体(M-3) 1.12 g(3.16 mmol),三步收率为57%。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.12-8.10(m, 2H)、7.98-7.96(m, 1H)、5.91(s, 1H)、3.13(s, 3H)、3.06-3.03(m, 2H)、2.27(d, 1H)、2.19-2.11(m, 3H)、1.77-1.72(m, 2H)。

2.2.4 3-(2-氯-4-甲基磺酰基苯甲酰基)-4-氯代双环[3.2.1]-2-辛烯-4-酮(M-4)的合成

在100 mL的单口瓶中加入1.12 g M-3(3.16 mmol)和二氯甲烷30 mL,搅拌下加入草酰氯0.62 g(4.88 mmol)和2滴DMF,加料完毕,室温搅拌4 h。减压蒸出有机溶剂,残余物加入50 mL乙酸乙酯,有机层依次用50 mL饱和碳酸氢钠溶液、50 mL饱和食盐水洗涤、无水硫酸镁干燥,减压脱溶,残余物经柱色谱提纯(淋洗液为PE:EA=1:1)得到白色固体(M-4) 1.00 g,收率为89%。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.78(m, 3H)、3.06(s, 3H)、2.35-1.72(m, 8H)。

2.3 目标化合物双环磺草酮的合成

在100 mL反应瓶中加入0.80 g M-4(2.15 mmol)和二氯甲烷50 mL,依次加入苯硫酚0.26 g(2.36 mmol)和三乙胺0.25 g(2.47 mmol),室温搅拌4 h。反应液依次用50 mL饱和碳酸钠溶液、50 mL饱和食盐水洗涤、无水硫酸镁干燥,减压脱溶得黄色油液。向粗品中加入10 mL丙酮后,冷却至0℃,保温2 h,过滤,滤饼以丙酮洗涤,得到淡黄色固体(目标化合物) 0.59 g,收率为61%。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ : 7.92-7.49(m, 8H)、3.09(s, 3H)、2.18-2.06(m, 2H)、1.87-1.78(m, 4H)、1.59-1.56(m, 2H)。¹³C NMR(75 MHz, CDCl₃) δ : 197.0、192.0、184.5、145.8、142.0、135.5、131.2、130.5、129.8、129.7、129.6、128.4、127.2、125.8、50.2、44.6、44.5、42.8、37.5、31.5、26.2。ESI-MS(*m/z*): 447.0([M+H]⁺)、468.9([M+Na]⁺)。

3 结论

笔者以2-氯-4-甲磺酰基苯甲酸为起始原料,经5步反应合成了双环磺草酮,对关键中间体的合成参数进行了优化,缩短了反应时间,简化操作,避免了副产物的生成。目标化合物的结构经¹H NMR和MS确证。本研究对双环磺草酮类衍生物的结构改造具有重要意义。

参考文献

- [1] WANG H, HUANG Y Z, ZHAO K P, et al. Greenhouse and field evaluation of the novel herbicide QYC101 for weed control in maize (*Zea mays* L.) in China[J]. Crop Protection, 2019(124): 104788.
- [2] 吴彦超, 胡方中, 杨华铮. HPPD抑制剂的研究进展[J]. 农药学报, 2001(3): 1-10.
- [3] 华乃震. 三酮类除草剂产品及其应[J]. 世界农药, 2015, 37(6): 7-13.
- [4] GERALD S, SARAHT L, GABE T, et al. Role of sorption and degradation in the herbicidal function of isoxaflutole[J]. Pest management science, 2009 (65): 805-810.
- [5] 苏农协, 柏亚罗. HPPD抑制剂类除草剂增长最快, 除草剂占全球农药市场的42%[EB/OL]. (2020-09-16) [2020-09-28]. <https://mp.weixin.qq.com/s/L1rNJSIUqdsDRy4MKLJNqg>.
- [6] 张一宾. 除草剂双环磺草酮的研究开发[J]. 世界农药, 2006(2): 9-14.
- [7] 刘洋. 未来水稻田除草剂登记的热点产品之双环磺草酮[J]. 农药市场信息, 2017(17): 37-39.
- [8] 闵祥芬. 新型除草剂双环磺草酮的分析总结与试验研究[J]. 今日农药, 2019(2): 13-14.
- [9] 毕亚玲, 戴玲玲, 王曹阳, 等. 双环磺草酮与氯氟吡啶酯复配的组合除草活性及对水稻的安全性评价[J]. 农药学报, 2020(1): 68-75.
- [10] 葛发祥. 水稻田用芽后除草剂双环磺草酮的合成研究[J]. 安徽化工, 2013(6): 41-43.
- [11] WILLIAMS, KATRYN L. Dissipation of the herbicide benzobicyclon hydrolytate in a model california rice field soil[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2017(42): 9200-9207.
- [12] ANGELAUD R. Manufacturing development and genotoxic impurity control strategy of the hedgehog pathway inhibitor vismodegib [J]. Organic Process Research and Development, 2016(8): 1509-1519.

(责任编辑:徐娟)

欢迎订阅 2021 年《现代农药》和《农药快讯》