

DOI:CNKI:61-1390/S.20110711.1722.016

网络出版时间:2011-07-11 17:22:00

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/61.1390.S.20110711.1722.016.html>

2-(2-(1-取代-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-4,6-二甲氧基嘧啶类化合物的合成及其生物活性

李元祥^{1,2}

(1 怀化学院 化学与化学工程系, 湖南 怀化 418008; 2 华中师范大学 农药与化学生物学教育部重点实验室, 湖北 武汉 430079)

【摘要】【目的】寻找具有除草活性及抑菌活性的新型化合物。【方法】以 2-羟基苯乙酮为原料, 经缩合、环化、选择性氮烷基化、氧取代 4 步反应合成了 2-(2-(1-取代-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-4,6-二甲氧基嘧啶类化合物, 其结构运用¹H NMR、MS 和元素分析进行确认, 并分别测定了合成化合物的除草活性及抑菌活性。【结果】经¹H NMR、MS 和元素分析确认, 成功合成了 5 种新型的 2-(2-(1-取代-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-4,6-二甲氧基嘧啶类化合物。在 150 g/hm² 的剂量条件下, 新合成化合物没有表现出除草活性; 在 200 mg/L 的质量浓度条件下, 化合物 4,6-二甲氧基-2-(2-(1-丙基-1H-吡唑-3-基)苯氧基)嘧啶对黄瓜白粉病菌与水稻纹枯病菌的抑菌活性分别为 78% 和 90%。【结论】2-(2-(1-取代-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-4,6-二甲氧基嘧啶类化合物具有一定的抑菌活性, 该类化合物的结构改造与修饰值得进一步研究。

【关键词】 4,6-二甲氧基嘧啶; 有机合成; 生物活性

【中图分类号】 S482.2⁺7; S482.4⁺9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-9387(2011)08-0119-06

Synthesis and bioactivity of 2-(2-(1-substitued-1H-pyrazol-3-yl)phenoxy)-4,6-dimethoxypyrimidine derivatives

LI Yuan-xiang^{1,2}

(1 Chemistry and Chemical Engineering Department, Huaihua University, Huaihua, Hunan 418008, China; 2 Key Laboratory of Pesticide&Chemical Biology, Education of Ministry, College of Chemistry, Central China Normal University, Wuhan, Hubei 430079, China)

Abstract: 【Objective】The purpose of the study was looking for the novel compounds with herbicidal activities and fungicidal activities. 【Method】Novel 2-(2-(1-substitued-1H-pyrazol-3-yl)phenoxy)-4,6-dimethoxypyrimidine derivative compounds were synthesized using 1-(2-hydroxyphenyl)ethanone as starting material by condensation reaction, cyclization reaction, selective N-alkylate reaction and O-substitute reaction. All synthesized compounds were confirmed by ¹H NMR, MS and elemental analysis techniques. Herbicidal activities and fungicidal activities of the new compounds were determined. 【Result】Five novel 2-(2-(1-substitued-1H-pyrazol-3-yl)phenoxy)-4,6-dimethoxypyrimidine derivative compounds were synthesized. Synthetical compounds did not show herbicidal activities at 150 g/hm². The antibacterial activity test indicated that 4,6-dimethoxy-2-(2-(1-propyl-1H-pyrazol-3-yl)phenoxy)pyrimidine (5 d) showed 78% and 90% inhibitory activities against *Sphaerotheca fuliginea* and *Rhizoctonia solani* respectively at 200 mg/L. 【Conclusion】2-(2-(1-substitued-1H-pyrazol-3-yl)phenoxy)-4,6-dimethoxypyrimidine derivative com-

* [收稿日期] 2011-01-09

[基金项目] 湖南省自然科学基金项目(09JJ6023); 湖南师范大学化学生物学及中药分析教育部重点实验室开放基金项目(KLCBTCMR2008-05); 怀化市科技计划项目(20093109)

[作者简介] 李元祥(1968—), 男, 侗族, 湖南怀化人, 副教授, 博士, 主要从事新型农药分子的设计与合成研究。

E-mail: hxyliyuanjun@163.com

pounds showed certain fungicidal activities. Therefore the structure's modification of 4,6-dimethoxypyrimidine derivative compounds was worth further research.

Key words: 4,6-dimethoxypyrimidine; organic synthesis; bioactivity

磺酰脲类及嘧啶水杨酸类除草剂主要是 20 世纪 80~90 年代开发出来的高效除草剂品种,这 2 类除草剂均通过抑制乙酰羟酸合成酶的生物活性,阻碍支链氨基酸的生物合成而达到除草的目的^[1-3]。4,6-二甲氧基嘧啶是这 2 类除草剂的活性结构单元,如磺酰磺隆^[4]、乙氧嘧磺隆^[5]、双草醚^[6]、嘧啶脒草醚^[7]等除草剂品种的结构都含有该活性亚结构。由于许多含 4,6-二甲氧基嘧啶的除草剂品种具有除草活性高、毒性低、杀草谱广的特点,近年来,新型 4,6-二甲氧基嘧啶类除草剂的开发成为除草剂创制研究中的一个重要领域^[8]。另外,吡唑类化合物具有广泛的生物活性,特别是关于吡唑类化合物杀菌活性的研究至今已得到广泛深入的开展^[9-10]。Stefan 等^[11]设计了吡唑酮杂环连接 2 个 4,6-二甲氧基嘧啶的化合物,其对野燕麦等杂草具有良好的抑制作用。为了寻求具有良好生物活性的新型先导结构,本研究利用活性亚结构拼接的方法,将具有广泛生物活性的取代吡唑与除草活性药效团结构单元 4,6-二甲氧基嘧啶通过苯环相连,设计合成了一类

新的 2-(2-(1-取代-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-4,6-二甲氧基嘧啶类化合物 5a~5e,对其结构进行了 ¹H NMR、MS 及元素分析确认,并对其生物活性进行了研究,以期 for 新型除草剂及杀菌剂的研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 仪器和试剂

所用的主要仪器有:Electrothermal 数字熔点仪用于熔点测定,温度计未经校正,天津市奥佳科技有限公司;Mercury-PLUS 400 型核磁共振仪用于 ¹H NMR 测定,TMS 为内标,CDCl₃ 为溶剂,美国 Agilent 公司;Tracems-2000 质谱仪用于 MS 测定,美国 Finnigan 公司;Vario EL III CHNSO 元素分析仪用于元素分析,德国 Elementar 公司。薄层层析硅胶使用 GF25460 型,青岛海洋化工厂。所用试剂均为 AR 级国产或进口试剂,使用前经常规处理。

1.2 合成路线

目标化合物的合成路线如图 1 所示。

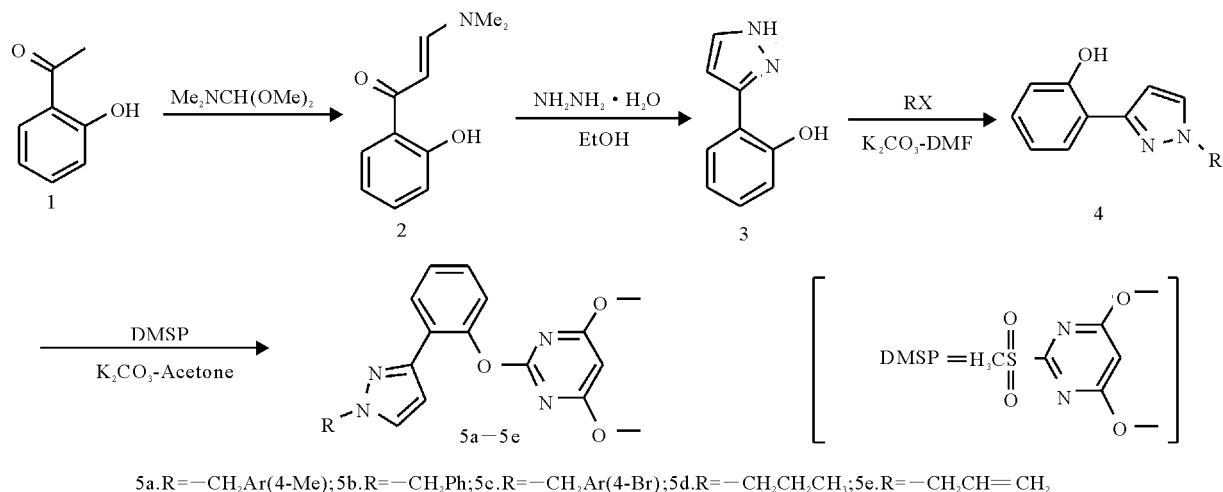


图 1 2-(2-(1-取代-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-4,6-二甲氧基嘧啶类化合物的合成路线

Fig. 1 Process of synthesis of 2-(2-(1-substituted-1H-pyrazol-3-yl)phenoxy)-4,6-dimethoxypyrimidine derivatives

1.3 中间体(E)-3-二甲氨基-1-(2-羟基苯基)丙二烯-1-酮(2)的合成^[12]

将 13.6 g (0.1 mol) 2-羟基苯乙酮和 35.7 g (0.3 mol) N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛,置于 250 mL 反应瓶中回流反应 1 h 后,将反应液倒入 700 mL 水中,析出黄色固体。过滤,乙醇重结晶,得黄

色针状晶体 17.6 g。

1.4 中间体 2-(1H-吡唑-2-基)苯酚(3)的合成^[12]

在 50 mL 反应瓶中加入中间体(2) 1.0 g (0.005 mol)、水合肼 1.25 g (0.020 mol)和乙醇 20 mL,回流反应。反应完成后,以石油醚与丙酮的混合溶液(V(石油醚):V(丙酮)=20:1)为洗脱液,

经硅胶柱层析,得白色固体 0.83 g。

1.5 中间体 2-(1-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯酚(4a-4e)的合成

在 50 mL 反应瓶中加入中间体(3)3 mmol,再加入 10 mL 溶剂(丙酮或 N,N-二甲基甲酰胺(DMF))、3.6 mmol 无水碳酸钾和 3.3 mmol 卤化试剂,TLC 监测反应进程。反应完成后,以石油醚和丙酮的混合溶液(V(石油醚):V(丙酮)=10:1)为洗脱液,经硅胶柱层析,得相应的中间体 4a-4e。

1.6 目标化合物(5a-5e)的合成^[13-14]

在 50 mL 单口瓶中分别加入 1 mmol 中间体 4a-4e 和 15 mL 乙腈,搅拌溶解后,加入 1.3 mmol 无水碳酸钾,回流 30 min 后,加入 1.1 mmol 4,6-二甲氧基-2-甲磺酰嘧啶(DMSP),继续回流反应,TLC 跟踪反应进程。反应完成后,以石油醚和丙酮的混合溶液(V(石油醚):V(丙酮)=10:1)为洗脱液,经硅胶柱层析,得相应的目标化合物 5a-5e。

1.7 目标化合物的生物活性分析

除草活性及抑菌活性试验均在国家南方农药创制中心浙江化工研究院进行。

1.7.1 除草活性 (1)样品制备。用分析天平称取 0.01 g 的原药,加丙酮配制成质量分数为 5.0% 的溶液,用体积分数为 0.1% 吐温-80 乳化剂的水溶液稀释到 150 g/hm² 备用。

(2)试验靶标。试验选取的靶标植物为稗草(*Echinochloa crus-galli*)、狗尾草(*Setaria viridis*)、马唐(*Digitaria sanguinalis*)、芥菜(*Brassica juncea*)、反枝苋(*Amaranthus retroflexus*)和鳢肠(*Eclipta prostrata*)。

(3)试验方法。将供试杂草种子分单、双子叶分别均匀播入内径 9 cm 的钵中,于温室中培养。待单子叶杂草长到 1.5~2 叶期,双子叶杂草长到真叶期时,用自动喷雾装置进行芽后茎叶处理。每次喷酒合成药样时重复 2 次,以喷清水为空白对照,处理后静置 4~5 h,待叶片上药液晾干后,移入温室内培养。每天观察植株生长情况,定期记录受害症状,分别于药后 15~20 d 目测调查并判断除草活性。

(4)除草活性判断标准。目测法评价药剂对植株茎或根的畸形、白化、腐烂等综合影响程度,判断标准为:0% 为无除草活性;10%~30% 为活性低,稍有影响;40%~50% 为活性低,对生长有明显影响;60%~70% 为有活性,能抑制生长;80%~90% 为活性好,严重抑制生长;100% 为受害植株完全死亡。

1.7.2 抑菌活性 (1)样品的制备。用分析天平称取 0.01 g 的原药,用少量二甲亚砜(DMSO)溶解后用蒸馏水配制成 200 mg/L 备用。

(2)试验靶标。试验选取的靶标菌为温室培养黄瓜时常见的黄瓜霜霉病菌(*Pseudoperonospora cubensis*)、黄瓜白粉病菌(*Sphaerotheca fuliginea*)、黄瓜灰霉病菌(*Botrytis cinerea*)和水稻纹枯病菌(*Rhizoctonia solani*)。

(3)试验方法。将盆栽黄瓜培养至 1~2 片真叶期时供试。①黄瓜霜霉病菌抑菌试验。选择 2 片真叶期(摘去生长点)长势一致的盆栽黄瓜苗,200 mg/L 合成药样喷雾处理后自然晾干,24 h 左右接种。取新鲜黄瓜霜霉病病叶,用毛笔沾取 10 ℃ 蒸馏水洗下病叶背面孢子囊,配成孢子囊悬浮液($2 \times 10^5 \sim 3 \times 10^5 \text{ mL}^{-1}$)。用接种喷雾器(压力 0.1 MPa)在黄瓜幼苗上均匀喷雾接种后,移至人工气候室,保持相对湿度 100%,温度为 15~20 ℃,24 h 后保持温度 15~24 ℃,相对湿度 90% 左右保湿诱发,以喷清水为空白对照(下同),5 d 后视空白对照发病情况进行分级调查,按病情指数计算防治效果。②黄瓜白粉病菌抑菌试验。选择 1 片真叶期长势一致的盆栽黄瓜苗,200 mg/L 合成药样喷雾处理后阴干 24 h 用于接种。洗取长满黄瓜白粉病菌黄瓜叶片上的新鲜孢子,用双层纱布过滤,制成孢子浓度为 10 mL^{-1} 的悬浮液,用接种喷雾器(压力 0.1 MPa)在黄瓜苗上均匀喷雾接种后自然风干,然后移至恒温(21~23 ℃)人工气候室内灯光下培养,7~8 d 后视空白对照发病情况进行分级调查,按病情指数计算防治效果。③黄瓜灰霉病菌抑菌试验。采用叶片接菌法。选择 2 片真叶期长势一致的盆栽黄瓜苗,200 mg/L 合成药样喷雾并晾干后,将黄瓜灰霉病菌菌饼接种于黄瓜叶片上,于 22~26 ℃ 暗光保湿 24 h 后,恢复自然光照培养约 4 d。待空白对照充分发病后用游标卡尺测量每个接种点的病斑直径,计算防治效果。④水稻纹枯病菌抑菌试验。选择 2 片真叶期长势一致的盆栽黄瓜苗,200 mg/L 合成药样喷雾晾干后,将水稻纹枯病菌菌饼有菌丝的一面贴于黄瓜叶片上,于 22~26 ℃ 暗光保湿 24 h 后,恢复自然光照培养约 4 d,待空白对照充分发病后用游标卡尺测量每个接种点的病斑直径,计算防治效果。

植株发病情况的分级调查参照《农药田间药效试验准则》,以病情指数计算防治效果。

病情指数 = $\sum(\text{各级病叶数} \times \text{相对级数值}) / (\text{总叶数} \times 9) \times 100$ 。

防治效果=(对照病情指数-处理病情指数)/对照病情指数×100%。

2 结果与分析

2.1 中间产物(2)~(4)的合成

参照文献[12],中间体(E)-3-二甲氨基-1-(2-羟基苯基)丙二烯-1-酮(2)及 2-(1H-吡唑-2-基)苯酚(3)容易合成,收率分别为 92%和 96%。中间体(3)与卤化试剂在 K₂CO₃-丙酮或 K₂CO₃-DMF 体系中选择性氮烷基化生成中间体(4),其中 4a 与 4c 为白色固体,其余为无色油状物。

中间体(2):(E)-3-二甲氨基-1-(2-羟基苯基)丙二烯-1-酮为黄色针状晶体。收率为 92%,熔点为

136~138 ℃(lit^[12]:128 ℃)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):2.96 (s, 3H, CH₃), 3.18 (s, 3H, OCH₃), 5.79 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, COCH=), 6.80~7.71 (m, 4H, ArH), 7.89 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, NCH=)。

中间体(3):2-(1H-吡唑-2-基)苯酚为白色固体。收率为 96%,熔点为 98~99 ℃(lit^[12]:94 ℃)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):6.73 (d, *J*=2.4 Hz, 1H, CCH=), 6.91~7.62 (m, 4H, ArH), 7.15 (s, 1H, OH), 7.66 (d, *J*=2.4 Hz, NCH=), 9.30 (s, 1H, NH)。

中间体(4a-4e):2-(1-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯酚,其分析结果如表 1 所示。

表 1 中间体(4)的物理常数及收率

Table 1 The physical characteristics and yields of intermediate (4)

化合物 Compound	取代基 Substitute	反应条件 Condition	时间/h Time	颜色状态 Physical form	熔点/℃ m. p.	收率/% Yield
4a	CH ₂ Ph(4-Me)	K ₂ CO ₃ -Acetone/rflux	22	白色固体 White solid	80~81	39
4b	CH ₂ Ph	K ₂ CO ₃ -Acetone/rflux	24	无色油状物 Colorless oil		80
4c	CH ₂ Ph(4-Br)	K ₂ CO ₃ -Acetone/rflux	24	白色固体 White solid	138~139	32
4d	CH ₂ CH ₂ CH ₃	K ₂ CO ₃ -DMF/r. m.	48	无色油状物 Colorless oil		63
4e	CH ₂ CH=CH ₂	K ₂ CO ₃ -DMF/r. m.	48	无色油状物 Colorless oil		52

注:4a-4c 在碳酸钾与丙酮体系中回流反应,4d 和 4e 在碳酸钾与 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)体系中常温反应。

Note:The reaction condition of 4a,4b and 4c:K₂CO₃-Acetone, reflux, the reaction condition of 4d and 4e:K₂CO₃-DMF, room temperature.

2.2 目标化合物的合成

2.2.1 目标化合物的合成及性质 在目标化合物(5)的合成中,首先用中间体(3)与 DMSP 及缚酸剂在有机溶剂中反应先转化成氧取代产物,然后再与相应的卤代烃反应得到目标化合物。试验表明,中间体(3)与 DMSP 在丙酮、DMF、CH₂Cl₂ 等有机溶剂及无水碳酸钾、三乙胺、吡啶等碱性条件下,反应主要得到氮取代 4,6-二甲氧基嘧啶产物。为了更好

地完成(3)到氧取代产物的转化,尝试将(3)与 DM-SP 在氢氧化钠水溶液中进行反应,也尝试了改变氢氧化钠的量及 DMF 与水的体积比,但同时产生氮取代及氧取代 2 种产物,试验结果均不理想。基于以上试验结果,最终确定由(3)先转化为(4),然后再用(4)与 DMSP 作用生成目标化合物(5)。目标化合物 5a-5e 的化学结构、物理性质和收率如表 2 所示。

表 2 目标化合物 5a-5e 的物理常数及收率

Table 2 The physical characteristics and yields of compounds 5a-5e

化合物 Compound	取代基 Substitute	颜色状态 Physical form	熔点/℃ m. p.	收率/% Yield
5a	CH ₂ Ar(4-Me)	无色油状物 Colorless oil		71
5b	CH ₂ Ph	无色油状物 Colorless oil		80
5c	CH ₂ Ar(4-Br)	白色固体 White solid	120~121	51
5d	CH ₂ CH ₂ CH ₃	白色固体 White solid	75~77	96
5e	CH ₂ CH=CH ₂	白色固体 White solid	85~86	72

2.2.2 目标化合物的结构表征 5a:无色油状物,收率 71%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):2.33 (s, 3H, CH₃), 3.75 (s, 6H, 2×OCH₃), 5.32 (s, 2H, CH₂), 5.69 (s, 1H, PyHet-H), 6.63 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, CCH=), 7.04~7.35 (m, 4H, O-ArH), 7.11 (s, 4H, C-ArH), 8.05 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, NCH=)。EI MS: *m/z* (%) 403 ([*M*+1]⁺, 22),

402 (*M*⁺, 79), 298 (45), 297 (29), 266 (53), 262 (23), 105 (100), 104 (96)。元素分析值:C, 68.72; H, 5.50; N, 13.64; 计算值:C, 68.64; H, 5.51; N, 13.92, 分子式为 C₂₃H₂₂N₄O₃。

5b:无色油状物,收率 80%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):3.74 (s, 6H, 2×OCH₃), 5.34 (s, 2H, CH₂), 5.69 (s, 1H, PyHet-H), 6.64 (d, *J*=

2.4 Hz, 1H, CCH=), 7.11~7.24 (m, 4H, O-ArH), 7.18~7.27 (m, 5H, C-ArH), 8.04 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, NCH=)。EI MS: m/z (%) 388 (M^+ , 53), 387(36), 386(28), 90(100), 89(42)。元素分析值: C, 68.52; H, 5.28; N, 14.15; 计算值: C, 68.03; H, 5.19; N, 14.42, 分子式为 $C_{22}H_{20}N_4O_3$ 。

5c: 白色固体, 收率 51%, 熔点 120~121 °C。¹H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): 3.74(s, 6H, 2OCH₃), 5.28(s, 2H, CH₂), 5.69(s, 1H, PyHet-H), 6.65(d, $J=2.4$ Hz, 1H, CCH=), 6.97~7.44 (m, 4H, O-ArH), 7.15~7.31 (m, 4H, C-ArH), 8.01(d, $J=2.4$ Hz, 1H, NCH=)。EI MS: m/z (%) 468 ($[M+2]^+$, 34), 467 ($[M+1]^+$, 41), 466 (M^+ , 35), 464(23), 311(31), 266(25), 170(45), 169(100), 167(40)。元素分析值: C, 57.06; H, 3.94; N, 11.39; 计算值: C, 56.54; H, 4.10; N, 11.99, 分子式为 $C_{22}H_{19}BrN_4O_3$ 。

5d: 白色固体, 收率 96%, 熔点 75~77 °C。¹H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): 0.85 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH₃), 1.85 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 3.75 (s, 6H, 2×OCH₃), 4.05 (t, $J=6.8$ Hz, 2H, CH₂CH₂-CH₃), 5.67(s, 1H, PyHet-H), 6.55(d, $J=2.0$ Hz, 1H, CCH=), 7.19~7.32 (m, 4H, ArH), 7.99 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, NCH=)。EI MS: m/z (%) 341 ($[M+1]^+$, 43), 340(M^+ , 100), 339(55), 324(25), 310(37), 267(47), 266(39), 214(22), 208(25), 199

(38), 172(21), 156(27)。元素分析值: C, 63.99; H, 5.78; N, 16.00; 计算值: C, 63.52; H, 5.92; N, 16.46, 分子式为 $C_{18}H_{20}N_4O_3$ 。

5e: 白色固体, 收率 72%, 熔点 85~86 °C。¹H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): 3.76 (s, 6H, 2×OCH₃), 4.76 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, CH₂), 5.10(dd, $J=16.8$ Hz, $J=1.6$ Hz, 1H, =CHa), 5.22 (dd, $J=10.0$ Hz, $J=1.6$ Hz, 1H, =CHb), 5.69(s, 1H, PyHet-H), 6.01(m, 1H, -CH=), 6.63(d, $J=6.0$ Hz, 1H, CCH=), 7.20~7.36 (m, 4H, ArH), 8.03 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, NCH=)。EI MS: m/z (%) 339 ($[M+1]^+$, 19), 338 (M^+ , 100), 387(83), 336(47), 310(25), 247(25), 208(27), 198(47), 182(26), 154(21), 138(28), 138(28), 90(95)。元素分析值: C, 64.11; H, 5.44; N, 16.10; 计算值: C, 63.89; H, 5.36; N, 16.56, 分子式为 $C_{18}H_{18}N_4O_3$ 。

2.3 目标化合物的生物活性

2.3.1 除草活性 目标化合物 5a-5e 对靶标植物稗草、狗尾草、马唐、芥菜、反枝苋、鳢肠的除草活性测试结果如表 3 所示。由表 3 可以看出, 在 150 g/hm² 的剂量条件下, 化合物 5a-5e 对稗草、狗尾草、马唐、芥菜、反枝苋、鳢肠 6 种杂草均没有表现出除草活性, 说明在嘧啶水杨酸的苯环 1 位上进行吡唑环结构改造所得的化合物骨架没有与乙酰羟酸合成酶(AHAS)很好地结合及产生相互作用, 因而没有表现出除草活性。

表 3 目标化合物 5a-5e 的除草活性
Table 3 Herbicidal activities of compounds 5a-5e

化合物 Compound	稗草 <i>E. crus-galli</i>	狗尾草 <i>S. viridis</i>	马唐 <i>D. sanguinalis</i>	芥菜 <i>B. juncea</i>	反枝苋 <i>A. retroflexus</i>	鳢肠 <i>E. prostrata</i>
5a	0	0	0	0	0	0
5b	0	0	0	0	0	0
5c	0	0	0	0	0	0
5d	0	0	0	0	0	0
5e	0	0	0	0	0	0

2.3.2 抑菌活性 在施药质量浓度为 200 mg/L 时, 目标化合物 5a-5e 对靶标菌黄瓜霜霉病菌、黄

瓜白粉病菌、黄瓜灰霉病菌和水稻纹枯病菌的抑菌活性测试结果如表 4 所示。

表 4 目标化合物 5a-5e 的抑菌活性
Table 4 Fungicidal activities of compounds 5a-5e

化合物 Compound	防治效果 Control effect				%
	黄瓜霜霉病菌 <i>P. cubensis</i>	黄瓜白粉病菌 <i>S. fuliginea</i>	黄瓜灰霉病菌 <i>B. cinerea</i>	水稻纹枯病菌 <i>R. solani</i>	
5a	22	0	0	0	
5b	44	0	0	0	
5c	0	0	0	0	
5d	0	78	16	90	
5e	0	0	0	30	

由表 4 可以看出, 目标化合物 5a-5e 对黄瓜霜霉病菌、黄瓜白粉病菌、黄瓜灰霉病菌和水稻纹枯病

菌等 4 种病菌均表现出一定的防治效果,其中 5a 和 5b 对黄瓜霜霉病菌的防治效果分别为 22% 和 44%,5e 对水稻纹枯病菌的防治效果为 30%,化合物 5d 的抑菌谱较广,其对黄瓜白粉病菌与水稻纹枯病菌具有良好的抑制效果,防治效果分别为 78% 和 90%。

3 结论与讨论

本研究以 2-羟基苯乙酮为原料,经过缩合、环化、选择性氮烷基化及氧取代反应合成了 5 个未见文献报道的 2-(2-(1-取代-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-4,6-二甲氧基嘧啶类化合物,生物活性试验结果表明,新合成的 5 种化合物均没有表现出除草活性,这是由于与典型的嘧啶水杨酸类化合物结构^[15]相比较,在苯环的 1 位上导入吡唑环后的化合物结构吡唑环与羧基在结构及电子效应方面具有较大区别,可以认为,在苯环的 1 位上通过导入吡唑环的化合物结构没有与抑制支链氨基酸生物合成的乙酰羟酸合成酶很好地结合及相互作用,说明在运用类同合成法开发新型除草剂的工作有待进一步深入研究。研究表明,吡唑类化合物具有广泛的生物活性^[16]。本研究结果表明,新合成的 5 种化合物具有一定的抑菌活性,发现了在吡唑环上引入含 4,6-二甲氧基嘧啶取代苯环的一类具有抑菌活性的新型结构。说明在寻求抑菌活性高、抑菌谱广的新型化合物研究工作中,标题系列化合物具有结构修饰的空间,对系列目标化合物进行结构修饰改造是下一步工作的重点。

[参考文献]

[1] 苏少泉. 除草剂作用靶标的分类与使用 [J]. 农药, 1998, 37 (11): 1-7.
Su S Q. Classification of herbicides by target of action and herbicides use [J]. Pesticides, 1998, 37(11): 1-7. (in Chinese)

[2] Nezu Y, Wada N, Yoshida F, et al. Dimethoxypyrimidines as novel herbicides. IV 4: Quantitative structure-activity relationships of dimethoxypyrimidinyl (thio) salicylic acids [J]. Pestic Sci, 1998, 52: 343-353.

[3] Yang G F, Liu H Y, Yang H Z. QSAR and 3D-QSAR analysis of structurally diverse ALS inhibitors: Sulfonylureas and triazolopyrimidine-2-sulfonamides [J]. Pestic Sci, 1999, 55 (12): 1143-1150.

[4] Kimura F, Haga T, Maeda K, et al. Sulfonamide compounds and

salts thereof, herbicidal compositions containing them, and process for producing them; European Patent Application, 0234352 [P]. 1987-09-02.

[5] Heinz K, Lothar W, Klaus B, et al. Phenoxysulfonylureas based on 3-substituted salicylic acid alkyl esters, processes for their preparation and their use as herbicides and plant growth regulators; European Patent Application, 0388771 [P]. 1990-09-26.

[6] Wada N, Kusano S, Toyokawa Y. Pyrimidine derivatives and herbicidal method and compositions; United States, 4906285 [P]. 1990-03-06.

[7] Kim K T, Lee B B, Joe G H, et al. Process for preparing 2,6-di (4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxybenzoic acid oxime ester derivatives; Canada, 2194080 [P]. 1997-06-29.

[8] Schloss J V, Ciskanik L M, Van D D E. Origin of the herbicide binding site of *Acetolactate synthase* [J]. Nature, 1988, 331: 360-362.

[9] 梁英, 贺红武. 具有杀菌活性的吡唑类衍生物的研究进展 [J]. 农药, 2005, 44(11): 491-495.
Liang Y, He H W. Progresses on the pyrazole derivatives as agrochemical fungicides [J]. Chinese Journal of Pesticides, 2005, 44(11): 491-495. (in Chinese)

[10] 李梅, 王振宇, 宋宝安, 等. 吡唑类衍生物杀菌活性研究进展 [J]. 农药, 2008, 47(6): 391-397.
Li M, Wang Z N, Song B A, et al. Recent advances in antifungal activity of pyrazole derivatives [J]. Agrochemicals, 2008, 47(6): 391-397. (in Chinese)

[11] Stefan S, Monika G, Bodo K. Bispyrimidylpyrazolinones-a new class of *Acetohydroxycid synthase (AHAS)* inhibitor [J]. Pestic Sci, 1999, 55: 633-675.

[12] Pleier A K, Glas H, Grosche M, et al. Microwave assisted synthesis of 1-aryl-3-dimethylaminoprop-2-enones: A simple and rapid access to 3(5)-arylpurazoles [J]. Synthesis, 2001, 1: 55-62.

[13] Wang Z, Li Z, Liu T, et al. A new synthesis for methyl 2-benzoyloxyphenylacetate [J]. Synth Commun, 1999, 29(13): 2361-2364.

[14] Chang C Y, Kuo S C, Lin Y L, et al. Benzyloxybenzaldehyde analogues as novel adenyl cyclase activators [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001, 11: 1971-1974.

[15] Nezu Y, Miyazaki M, Sugiyama K, et al. Dimethoxypyrimidines as novel herbicides. II 2: Synthesis and herbicidal activity of o-pyrimidinylsalicylates and analogues [J]. Pestic Sci, 1996, 47: 115-124.

[16] 曹瑾, 张一宾. 吡唑类农药的研究进展 [J]. 精细化工中间体, 2007, 37(6): 1-4.
Cao J, Zhang Y B. Research progress of pyrazole pesticides [J]. Fine Chemical Intermediates, 2007, 37(6): 1-4. (in Chinese)