

网络出版时间:2013-09-22 17:04

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/61.1390.S.20130922.1704.019.html>

一类新型 4,6-二甲氧基嘧啶类化合物的 合成及其生物活性研究

李元祥^{1,2}, 林红卫¹

(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-(2-硝基苯基)乙腈为原料,经缩合、氧化、还原、环化、取代 5 步反应,合成了 5-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-1-取代-3,5-二氢苯并[e][1,4]氧氮杂卓-2(1H)-酮类化合物,对合成的化合物进行核磁共振谱(¹H NMR)、质谱(MS)及元素分析,并分别测定合成衍生物的除草活性及抑菌活性。**【结果】**经¹H NMR、MS 及元素分析确认,成功合成了 15 个新型的 5-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-1-取代-3,5-二氢苯并[e][1,4]氧氮杂卓-2(1H)-酮类化合物 5 和 6a~6n。生物活性试验结果表明,在 450 g/hm² 的剂量条件下,目标化合物 5、6a、6b 和 6c 对芥菜,6m 和 6n 对芥菜、反枝苋及小藜显示出 30%~40% 的除草活性。在 200 mg/L 的质量浓度下,目标物 6c、6h 和 6m 对黄瓜白粉病表现出 30% 以上的抑菌活性。**【结论】**本研究合成的化合物具有一定的除草和抑菌活性,其结构具有进一步改造研究的价值。

[关键词] 4,6-二甲氧基嘧啶;[1,4]氧氮杂卓酮;除草活性;抑菌活性

[中图分类号] S482.2⁺7;S482.4⁺9

[文献标志码] A

[文章编号] 1671-9387(2013)10-0157-08

Synthesis and bioactivity of a series of 4,6-dimethoxypyrimidin derivatives

LI Yuan-xiang^{1,2}, LIN Hong-wei¹

(1 Chemistry and Chemical Engineering Department, Huaihua University, Huaihua, Hunan 418008, China;

2 Key Laboratory of Pesticide & Chemical Biology, Education of Ministry,

Central China Normal University, Wuhan, Hubei 430079, China)

Abstract: **【Objective】**The purpose of the study was to synthesize novel compounds with herbicidal and fungicidal activities. **【Method】**Fifteen novel 5-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-1-substituted-3,5-dihydrobenzo[e][1,4]oxazepin-2(1H)-one derivative compounds were synthesized using 2-(2-nitrophenyl) acetonitrile as starting material through five steps, including condensation, oxidation, reduction, cyclization and substitution reactions. All synthesized compounds were confirmed by ¹H NMR, MS and elemental analysis techniques. The herbicidal and fungicidal activities of the new compounds were determined. **【Result】**Fifteen novel 5-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-1-substituted-3,5-dihydrobenzo[e][1,4] oxazepin-2(1H)-one derivative compounds were synthesized. Preliminary biological activity test showed that target compounds 5, 6a, 6b, 6c, 6m and 6n exhibited 30%—40% herbicidal activities against *Brassica juncea*, *Amaranthus retroflexus* and *Chenopodium serotinum* L. at 450 g/hm², while target compounds 6c, 6h and 6m

[收稿日期] 2012-11-24

[基金项目] 湖南省科技计划项目(2012NK3098);湖南省教育厅科学研究重点项目(11A092);怀化市科技计划项目(2013)

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

E-mail: hhxyliyuanjun@163.com

exhibited more than 30% fungicidal activities against *Sphaerotheca fuliginea* at 200 mg/L. **【Conclusion】** The compounds synthesized in this study had good potential and should be further studied.

Key words: 4,6-dimethoxypyrimidine; [1,4]oxazepin one; herbicidal activity; fungicidal activity

乙酰羟酸合成酶(AHAS)抑制剂按化学结构的不同可以分为磺酰脲类^[1]、磺酰胺类^[2]、咪唑啉酮类^[3]及嘧啶水杨酸类^[4]等 4 大类,其除草原理都是通过抑制乙酰羟酸合成酶的生物活性,阻碍植物支链氨基酸(缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸)的生物合成而达到除草的目的^[5-7]。其中嘧啶水杨酸类除草剂具有活性高、用量低(10~70 g/hm²)、杀草谱广、在土壤中残留期短、对轮作中的后茬作物安全等特点^[8-9],代表品种主要有嘧草硫醚、双草醚、嘧草醚、环酯草醚和嘧啶肟草醚等 5 个商品化品种^[10]。其中,4,6-二甲氧基嘧啶是该类除草剂的活性结构单元。由于该类除草剂不仅具有高效、低毒等优点,还具有结构简单、变化灵活的特点,所以自 20 世纪 90 年代以来,新型嘧啶水杨酸类除草剂的开发一直被人们广泛关注。早在 1991 年,Anerson 等^[11]就报道,有异苯并呋喃酮 3 位碳与 4,6-二甲氧基嘧啶对接结构的化合物具有除草活性。另外,含苯并[D][1,3]噁嗪酮结构单元的化合物也有广泛的生物活性,关于其抗菌活性的研究也已见报道^[12]。本研究在文献[11-12]的研究基础上,设计合成了一类新的

5-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-1-取代-3,5-二氢苯并[e][1,4]氧氮杂卓-2(1H)-酮类化合物,对其结构进行了核磁共振谱(¹H NMR)、质谱(MS)和元素分析,并对其生物活性进行了研究,以期为新型除草剂及杀菌剂的研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

仪器:Electrothermal 数字熔点仪,用于熔点测定,温度计未校正,天津市奥佳科技有限公司生产;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 公司生产;Tracems-2000 质谱仪,用于 MS 测定,美国 Finnigan 公司生产;Vario EL III CHNSO 元素分析仪,用于元素分析,德国 Elementar 公司生产。

试剂:薄层层析硅胶为 GF₂₅₄ 60 型,青岛海洋化工厂生产;所用试剂为 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。

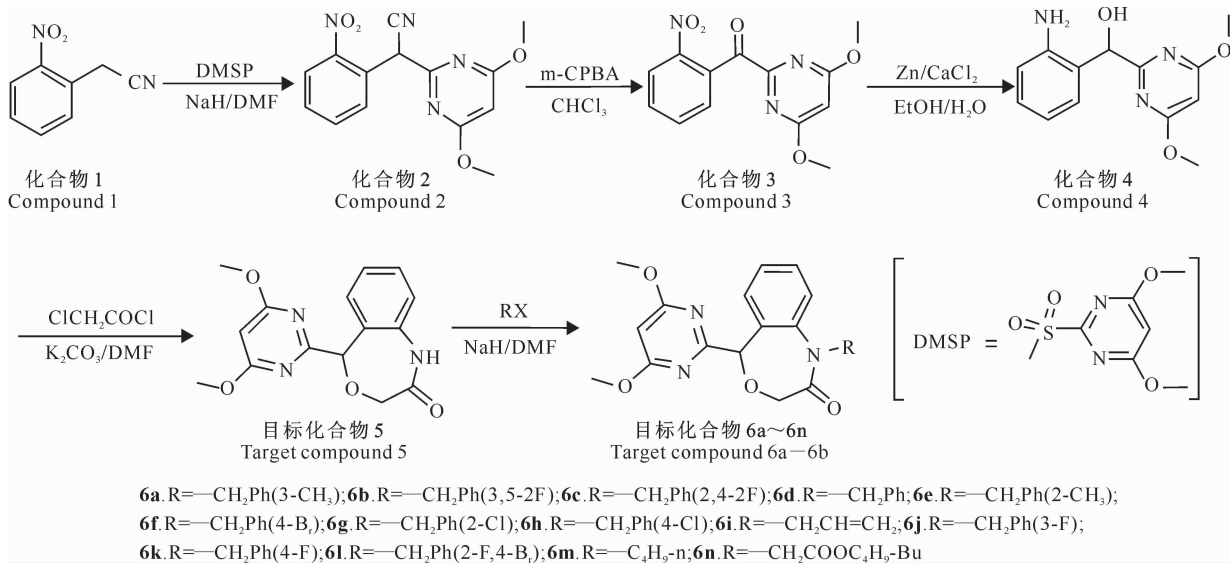


图 1 5-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-1-取代-3,5-二氢苯并[e][1,4]氧氮杂卓-2(1H)-酮类化合物的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of 5-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-1-substituted-3,5-dihydrobenzo[e][1,4]oxazepin-2(1H)-one derivatives

1.3 中间体 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-(2-硝基苯基)乙腈(化合物 2)的合成

参照文献[13]的方法,在 250 mL 三颈烧瓶中,分别加入 2-(2-硝基苯基)乙腈(化合物 1)8.0 g (0.049 mol),N,N-二甲基甲酰胺 150 mL,冰浴下分批加入氢化钠(NaH) 2.96 g (0.074 mol),0 °C 下反应 1.5 h 后,加入 4,6-二甲氧基-2-甲磺酰基嘧啶(DMSP) 10.77 g (0.049 mol),升温并保持在 80~90 °C 反应 12 h 后,将反应液转入 400 mL 蒸馏水中,用体积分数为 10% 的盐酸中和后,再用乙酸乙酯萃取 3 次,每次 150 mL,然后用 500 mL 蒸馏水冲洗,合并有机相,无水硫酸镁干燥,抽滤,减压除去溶剂得粗品。以石油醚与乙酸乙酯体积比为 15:1 的混合液为洗脱液,硅胶柱层析得 9.74 g 化合物 2。

1.4 中间体 (4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)(2-硝基苯基)甲酮(化合物 3)的合成

在 100 mL 单颈烧瓶中,分别加入化合物 2 3.0 g (0.01 mol)、氯仿 20 mL、间氯过氧苯甲酸(m-CPBA) 2.88 g (0.015 mol),常温反应 6 h 后,加入质量分数为 10% 的氢氧化钠溶液 8 mL,继续常温搅拌 1 h。将反应液转入 80 mL 氯仿中,用质量分数为 5% 的盐酸溶液 30 mL、饱和食盐水 100 mL 分别萃取 2 次,合并有机相,无水硫酸镁干燥,抽滤,减压除去溶剂得粗品。乙腈重结晶,干燥得 1.98 g 化合物 3。

1.5 中间体 (2-氨基苯基)(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲醇(化合物 4)的合成

参照文献[14-15]的方法,在 100 mL 单颈烧瓶中,分别加入化合物 3 0.83 g (2.87 mmol)、锌粉 1.86 g (28.6 mmol)、氯化钙 0.32 g (2.9 mmol)和 20 mL 乙醇、5 mL 蒸馏水,回流反应 5 h 后,趁热用硅藻土过滤,10 mL 热乙醇洗滤饼,减压除去溶剂得粗品。以石油醚、乙醚及二氯甲烷体积比为 5:2:2 的混合溶液为洗脱液,硅胶柱层析得 0.65 g 化合物 4。

1.6 目标化合物的合成

1.6.1 目标化合物 5 参照文献[16-17]的方法,在 10 mL 的单颈瓶中,分别加入化合物 4 0.05 g (0.19 mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF) 3 mL、无水碳酸钾 0.03 g (0.2 mmol),冰浴下滴加氯乙酰氯 0.028 g (0.2 mmol)。滴毕后,撤去冰浴,常温搅拌 3 h。过滤,用乙酸乙酯萃取 3 次,每次 50 mL,合并有机相,无水硫酸镁干燥,抽滤,减压除去溶剂得粗品。以石油醚与丙酮体积比为 8:1 的混合溶液为洗脱液,硅胶柱层析得 0.09 g 化合物 5。

1.6.2 目标化合物 6a~6n 参照文献[18]的方法,在 25 mL 单颈瓶中,分别加入目标化合物 5 1 mmol、N,N-二甲基甲酰胺 10 mL、氢化钠 1.2 mmol,常温反应 0.5 h 后,加入相应的溴化试剂 1.1 mmol,继续常温搅拌至反应完成后,将反应液转入 200 mL 蒸馏水中,用乙酸乙酯 50 mL 萃取,重复 3 次,合并有机相,无水硫酸镁干燥,抽滤,减压除去溶剂得粗品。用石油醚与丙酮体积比为 10:1 的混合溶液为洗脱液,硅胶柱层析得到相应的目标化合物 6a~6n,收率为 76%~95%。

1.7 目标化合物的生物活性分析

参照文献[19]的方法,分别以农美利和醚菌酯作为除草活性及抑菌活性试验的对照,测定目标化合物 5 和 6a~6n 的除草活性及抑菌活性,试验在国家南方农药创制中心浙江化工研究院进行。

1.7.1 除草活性的测定 (1) 样品制备。用分析天平称取 0.01 g 待测目标化合物,加丙酮配制成质量分数为 5.0% 的溶液,用体积分数 0.1% 吐温-80 乳化剂的水溶液稀释到 450 g/hm² 对应的剂量备用。

(2) 靶标植物的选择。试验选取的靶标植物为稗草(*Echinochloa crusgalli*)、马唐(*Digitaria sanguinalis*)、早熟禾(*Poa annua* Linn.)、芥菜(*Brassica juncea*)、反枝苋(*Amaranthus retroflexus*)和小藜(*Chenopodium serotinum* L.)。

(3) 试验方法。将供试杂草种子按单、双子叶分别均匀播入内径 9 cm 的盆钵中,于温室中培养。待单子叶杂草长到 1~2 叶期,双子叶杂草长到真叶期时,用自动喷雾装置喷洒制备好的药样,重复喷洒 2 次,设空白对照,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,分别于用药后 15~20 d 目测并判定除草活性。

(4) 除草活性判断。目测法评价药剂对植株茎或根的抑制及对植物畸形、白化、腐烂等的综合影响程度,分为以下 6 个等级:0~10% 为无除草活性;10%~30% 为活性低,对植物生长稍有影响;40%~50% 为活性较低,对植物生长有明显影响;60%~70% 为有活性,能抑制植物生长;80%~90% 为活性好,严重抑制植物生长;100% 为活性优,受害植株完全死亡。

1.7.2 抑菌活性的测定 (1) 样品制备。用分析天平称取 0.01 g 待测目标化合物,以少量 DMSO 溶解,用蒸馏水配制成 200 mg/L 的溶液备用。

(2) 靶标菌的选择。试验选取的靶标菌为温室栽培黄瓜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 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,喷雾处理后自然晾干,约 24 h 后接种,取新鲜黄瓜霜霉病病叶,用毛笔沾取 10 ℃左右蒸馏水洗下病叶背面孢子囊,配成密度为 $(2\sim3)\times 10^5\text{ mL}^{-1}$ 的孢子囊悬浮液。用接种喷雾器(压力 0.1 MPa)在黄瓜苗上均匀喷雾接种,接种后的试材移至人工气候室,保持相对湿度 100%,温度为 15~20 ℃,24 h 后保持温度为 15~24 ℃、相对湿度 90%左右保湿诱发,5 d 后视空白对照发病情况进行分级调查,按病情指数计算防效。②黄瓜白粉病菌抑菌试验。选择 2 片真叶期、长势一致的黄瓜苗,喷雾处理后阴干 24 h。取长满白粉菌的叶片上的新鲜孢子,用双层纱布过滤,制成孢子密度为 10 mL^{-1} 左右的悬浮液,喷雾接种。接种后的试材自然风干,然后移至恒温(21~23 ℃)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,按病情指数计算防效。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,喷雾并晾干后,接菌饼于叶片上。22~26 ℃暗光保湿 24 h 后,恢复自然光照培养约 4 d。待对照充分发病后,用游标卡尺测量每个接种点的病斑直径,计算防效。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,待药剂喷雾晾干后,将菌饼有菌丝的一面接贴于叶片上。22~26 ℃暗光保湿 24 h 后,恢复自然光照培养约 4 d。待对照充分发病后,用游标卡尺测量每个接种点的病斑直径,计算防效。

对植株发病情况进行分级调查时,分级标准参照《农药田间药效试验准则》而定,以病情指数计算防效。计算方法如下:

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

防效(%) = $(\text{对照病情指数} - \text{处理病情指数}) / \text{对照病情指数} \times 100\%$ 。

2 结果与分析

2.1 化合物 2~4 的合成

在中间体 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-(2-硝

基苯基)乙腈(化合物 2)的合成中,原料用量较大时,为操作安全及提高收率,氢化钠宜在冰浴下分批加入。反应温度应控制在 80~90 ℃,温度过低不利于反应进行,过高则容易生成副产物。化合物 2 为白色固体,收率:66%,熔点:87~89 ℃(文献[13]:88~89 ℃)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.84 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 5.90 (s, 1H, PyHet-H), 6.47 (s, 1H, CH), 7.55~8.09 (m, 4H, PhH)。

以间氯过氧苯甲酸作为氧化剂,常温反应容易制得中间体(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)(2-硝基苯基)甲酮(化合物 3)。化合物 2 与氧化剂的物质的量比以 1:1.5 为宜。化合物 3 为淡黄色固体,收率:69%,熔点:166~168 ℃(文献[13]:167~169 ℃)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.87 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 6.12 (s, 1H, PyHet-H), 7.27~8.18 (m, 4H, PhH)。

(2-氨基苯基)(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲醇(化合物 4)是合成系列目标化合物的关键中间体。在还原反应中,由于硝基和羰基可同时分别被还原为氨基及羟基,通过多次试验发现,在金属试剂的选择中,锌粉的反应效果优于铁粉,因此确定以锌粉与氯化铵的混合物为还原剂、在含少量蒸馏水的乙醇溶液中回流反应即可制得化合物 4。其中,化合物 3、锌粉及氯化铵的质量比为 1:10:1,乙醇与蒸馏水的体积比为 4:1。后处理中,为减少损失,反应完成后应趁热过滤并用热乙醇洗涤滤饼。化合物 4 为白色固体,收率:88%,熔点:85~87 ℃。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.94 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 4.60 (s, 2H), 5.84 (s, 1H, CH), 5.93 (s, 1H, PyHet-H), 6.71~7.35 (m, 4H, PhH)。

2.2 目标化合物的合成

在 DMF 中,以 K_2CO_3 作缚酸剂,化合物 4 与氯乙酰氯在 0 ℃条件下反应并经过环化后可得到目标化合物 5。因酰氯性质活泼,为了提高环化收率,氯乙酰氯以在 0 ℃下滴加为宜。以 NaH 作缚酸剂,目标化合物 5 与各种溴化试剂在 DMF 中常温反应 12~24 h 可制得相应的目标化合物 6a~6n,其中,目标化合物 5 与卤化试剂及 NaH 的物质的量比以 1:1.1:1.2 为宜,目标化合物可通过硅胶柱层析分离纯化。系列目标化合物的合成条件温和、操作简单且有中等以上收率(76%~95%)。

对目标化合物 5 和 6a~6n 分别进行 $^1\text{H NMR}$ 、MS 测定及元素分析,并确定其分子结构。结果如下:

5: 白色固体, 收率: 82%, mp: 138 ~ 140 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.96 (s, 6H, 2 × OCH₃), 4.14 ~ 4.25 (m, 2H, COCH₂), 5.89 (s, 1H, CH), 5.95 (s, 1H, PyHet-H), 7.20 ~ 7.87 (m, 4H, PhH), 10.17 (s, 1H, NH)。EI MS: m/z (%) 301 (M⁺, 6), 288 (21), 270 (100), 260 (23), 228 (24), 140 (45), 139 (25)。元素分析值: C. 59.87, H. 4.96, N. 13.77; 计算值: C. 59.79, H. 5.02, N. 13.95; 分子式: C₁₅H₁₅N₃O₄。

6a: 白色固体, 收率 76%, mp: 92 ~ 94 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.29 (s, 3H, CH₃), 3.89 (s, 6H, 2 × OCH₃), 4.28 ~ 4.34 (m, 2H, COCH₂), 4.43 (s, 2H, CH₂), 5.80 (s, 1H, CH), 5.84 (s, 1H, PyHet-H), 6.89 ~ 7.33 (m, 8H, PhH)。EI MS: m/z (%) 406 ([M+1]⁺, 11), 405 (M⁺, 45), 356 (24), 347 (74), 346 (71), 332 (21), 283 (22), 255 (22), 229 (17), 208 (43), 207 (29), 140 (34), 105 (100)。元素分析值: C. 68.16, H. 5.48, N. 10.05; 计算值: C. 68.13, H. 5.72, N. 10.36; 分子式: C₂₃H₂₃N₃O₄。

6b: 白色固体, 收率 85%, mp: 137 ~ 139 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.88 (s, 6H, 2 × OCH₃), 4.27 ~ 4.33 (m, 2H, COCH₂), 4.48 (s, 2H, CH₂), 5.78 (s, 1H, CH), 5.84 (s, 1H, PyHet-H), 6.64 ~ 7.38 (m, 7H, PhH)。EI MS: m/z (%) 428 ([M+1]⁺, 3), 427 (M⁺, 7), 369 (11), 368 (10), 356 (6), 244 (9), 229 (19), 227 (13), 140 (57), 126 (100)。元素分析值: C. 62.06, H. 4.43, N. 9.64; 计算值: C. 61.82, H. 4.48, N. 9.83; 分子式: C₂₂H₁₉FN₃O₄。

6c: 白色固体, 收率 95%, mp: 114 ~ 116 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.86 (s, 6H, 2 × OCH₃), 4.24 ~ 4.31 (m, 2H, COCH₂), 4.68 (s, 2H, CH₂), 5.73 (s, 1H, CH), 5.81 (s, 1H, PyHet-H), 6.69 ~ 7.39 (m, 7H, PhH)。EI MS: m/z (%) 428 ([M+1]⁺, 3), 427 (M⁺, 7), 369 (11), 229 (11), 197 (7), 140 (23), 126 (100), 72 (13)。元素分析值: C. 61.73, H. 4.37, N. 9.70; 计算值: C. 61.82, H. 4.48, N. 9.83; 分子式: C₂₂H₁₉FN₃O₄。

6d: 白色固体, 收率 91%, mp: 131 ~ 133 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.87 (s, 6H, 2 × OCH₃), 4.30 ~ 4.33 (m, 2H, COCH₂), 4.52 (s, 2H, CH₂), 5.78 (s, 1H, CH), 5.85 (s, 1H, PyHet-H), 7.12 ~ 7.32 (m, 9H, PhH)。EI MS: m/z (%) 392 ([M+1]⁺, 22), 391 (M⁺, 98), 362 (14), 345 (22),

334 (44), 333 (100), 332 (97), 318 (29), 256 (19), 229 (28), 228 (26), 194 (59), 192 (46), 140 (53), 90 (87)。元素分析值: C. 67.34, H. 5.33, N. 10.56; 计算值: C. 67.51; H. 5.41; N. 10.74; 分子式: C₂₂H₂₁N₃O₄。

6e: 白色固体, 收率 86%, mp: 140 ~ 142 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.19 (s, 3H, CH₃), 3.89 (s, 6H, 2 × OCH₃), 4.35 ~ 4.36 (m, 2H, COCH₂), 4.50 (s, 2H, CH₂), 5.84 (s, 1H, CH), 5.86 (s, 1H, PyHet-H), 7.06 ~ 7.33 (m, 8H, PhH)。EI MS: m/z (%) 406 ([M+1]⁺, 19), 405 (M⁺, 86), 359 (21), 348 (27), 347 (90), 346 (100), 332 (31), 256 (33), 229 (37), 208 (26), 140 (52), 104 (78)。元素分析值: C. 67.91, H. 5.64, N. 10.24; 计算值: C. 68.13, H. 5.72, N. 10.36; 分子式: C₂₃H₂₃N₃O₄。

6f: 白色固体, 收率 90%, mp: 164 ~ 166 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.87 (s, 6H, 2 × OCH₃), 4.26 ~ 4.31 (m, 2H, COCH₂), 4.58 (s, 2H, CH₂), 5.70 (s, 1H, CH), 5.83 (s, 1H, PyHet-H), 6.97 ~ 7.34 (m, 8H, PhH)。EI MS: m/z (%) 471 ([M+1]⁺, 53), 470 (M⁺, 8), 413 (74), 412 (78), 411 (71), 410 (71), 398 (26), 396 (20), 272 (29), 271 (23), 229 (30), 228 (33), 170 (75), 168 (74), 141 (23), 140 (100), 104 (23), 90 (38)。元素分析值: C. 56.25, H. 4.30, N. 8.87; 计算值: C. 56.18, H. 4.29, N. 8.93; 分子式: C₂₂H₂₀BrN₃O₄。

6g: 白色固体, 收率 82%, mp: 130 ~ 132 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.89 (s, 6H, 2 × OCH₃), 4.36 ~ 4.37 (m, 2H, COCH₂), 4.62 (s, 2H, CH₂), 5.85 (s, 1H, CH), 5.87 (s, 1H, PyHet-H), 7.04 ~ 7.35 (m, 8H, PhH)。EI MS: m/z (%) 427 ([M+2]⁺, 15), 426 ([M+1]⁺, 8), 425 (M⁺, 41), 369 (60), 368 (33), 367 (24), 366 (42), 332 (58), 270 (46), 256 (24), 230 (17), 229 (32), 228 (41), 227 (19), 141 (17), 140 (55), 139 (20), 124 (100), 88 (27)。元素分析值: C. 61.81, H. 4.67, N. 9.67; 计算值: C. 62.05, H. 4.73, N. 9.87; 分子式: C₂₂H₂₀ClN₃O₄。

6h: 白色固体, 收率 76%, mp: 157 ~ 159 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.88 (s, 6H, 2 × OCH₃), 4.24 ~ 4.30 (m, 2H, COCH₂), 4.52 (s, 2H, CH₂), 5.72 (s, 1H, CH), 5.82 (s, 1H, PyHet-H), 7.03 ~ 7.32 (m, 8H, PhH)。EI MS: m/z (%) 427 ([M+2]⁺, 22), 426 ([M+1]⁺, 11), 425 (M⁺,

60), 369(29), 368(45), 367(73), 366(81), 354(18), 352(20), 230(11), 229(27), 228(38), 227(23), 141(16), 140(65), 139(10), 126(29), 124(100), 88(24)。元素分析值: C. 62. 18, H. 4. 63, N. 9. 67; 计算值: C. 62. 05, H. 4. 73, N. 9. 87; 分子式: $C_{22}H_{20}ClN_3O_4$ 。

6i: 白色固体, 收率 82%, mp: 110 ~ 111 °C。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3. 89 (s, 6H, $2 \times OCH_3$), 4. 14 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH_2), 4. 18 ~ 4. 28 (m, 2H, $COCH_2$), 5. 05 ~ 5. 07 (m, 2H, $=CH_2$), 5. 42 ~ 5. 46 (m, 1H, $=CH$), 5. 82 (s, 1H, CH), 5. 89 (s, 1H, PyHet-H), 7. 24 ~ 7. 42 (m, 4H, PhH)。EI MS: m/z (%) 342 ($[M+1]^+$, 11), 341 (M^+ , 48), 312(15), 284(45), 283(60), 282(41), 269(22), 268(100), 256(45), 229(25), 228(19), 169(21), 144(62), 143(27), 140(28), 130(41)。元素分析值: C. 63. 51, H. 5. 48, N. 12. 25; 计算值: C. 63. 33, H. 5. 61, N. 12. 31; 分子式: $C_{18}H_{19}N_3O_4$ 。

6j: 白色固体, 收率 92%, mp: 144 ~ 146 °C。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3. 89 (s, 6H, $2 \times OCH_3$), 4. 30 ~ 4. 33 (m, 2H, $COCH_2$), 4. 53 (s, 2H, CH_2), 5. 80 (s, 1H, CH), 5. 84 (s, 1H, PyHet-H), 6. 91 ~ 7. 35 (m, 8H, PhH)。EI MS: m/z (%) 410 ($[M+1]^+$, 11), 409 (M^+ , 59), 380(13), 363(8), 352(25), 351(65), 350(58), 338(23), 229(21), 228(17), 212(25), 211(21), 198(10), 140(63), 109(100), 82(22)。元素分析值: C. 64. 46, H. 4. 76, N. 10. 18; 计算值: C. 64. 54, H. 4. 92, N. 10. 26; 分子式: $C_{22}H_{20}FN_3O_4$ 。

6k: 白色固体, 收率 85%, mp: 160 ~ 162 °C。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3. 88 (s, 6H, $2 \times OCH_3$), 4. 26 ~ 4. 30 (m, 2H, $COCH_2$), 4. 58 (s, 2H, CH_2), 5. 71 (s, 1H, CH), 5. 83 (s, 1H, PyHet-H), 6. 90 ~ 7. 26 (m, 8H, PhH)。EI MS: m/z (%) 410 ($[M+1]^+$, 5), 409 (M^+ , 25), 352(14), 351(41), 350(41), 228(15), 212(19), 140(39), 109(100), 82(15)。元素分析值: C. 64. 43, H. 4. 83, N. 10. 12; 计算值: C. 64. 54, H. 4. 92, N. 10. 26; 分子式: $C_{22}H_{20}FN_3O_4$ 。

6l: 白色固体, 收率 83%, mp: 177 ~ 179 °C。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3. 86 (s, 6H, $2 \times OCH_3$), 4. 24 ~ 4. 31 (m, 2H, $COCH_2$), 4. 68 (s, 2H, CH_2), 5. 73 (s, 1H, CH), 5. 81 (s, 1H, PyHet-H), 7. 07 ~ 7. 39 (m, 7H, PhH)。EI MS: m/z (%) 489

($[M+1]^+$, 39), 487 ($[M-1]^+$, 37), 431(40), 430(47), 429(45), 428(40), 229(28), 228(26), 188(85), 186(89), 141(20), 140(100), 124(23), 107(44), 106(33)。元素分析值: C. 54. 31, H. 3. 83, N. 8. 55; 计算值: C. 54. 11, H. 3. 92, N. 8. 61; 分子式: $C_{22}H_{19}BrN_3O_4$ 。

6m: 白色固体, 收率 80%, mp: 113 ~ 115 °C。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0. 81 (t, $J = 4.0$ Hz, 3H, CH_3), 1. 18 ~ 1. 20 (m, 2H, CH_2CH_3), 3. 55 ~ 3. 57 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3. 72 ~ 3. 74 (m, 2H, NCH_2), 3. 91 (s, 6H, $2 \times OCH_3$), 3. 94 ~ 4. 22 (m, 2H, $COCH_2$), 5. 81 (s, 1H, CH), 5. 92 (s, 1H, PyHet-H), 7. 21 ~ 7. 44 (m, 8H, PhH)。EI MS: m/z (%) 357 (M^+ , 9), 328(19), 271(22), 256(100), 243(26), 228(19), 156(32), 129(20), 116(27)。元素分析值: C. 63. 87, H. 6. 38, N. 11. 41; 计算值: C. 63. 85, H. 6. 49, N. 11. 76; 分子式: $C_{19}H_{23}N_3O_4$ 。

6n: 白色固体, 收率 77%, mp: 118 ~ 120 °C。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1. 45 (s, 9H, $3 \times CH_3$), 3. 82 ~ 3. 84 (m, 2H, $COCH_2O$), 3. 92 (s, 6H, $2 \times OCH_3$), 4. 27 (s, 2H, $COCH_2N$), 5. 90 (s, 1H, CH), 5. 92 (s, 1H, PyHet-H), 7. 16 ~ 7. 42 (m, 4H, PhH)。EI MS: m/z (%) 415 (M^+ , 9), 359(12), 257(19), 256(100), 243(25), 227(19), 156(40), 140(25), 116(25), 56(76)。元素分析值: C. 60. 59, H. 5. 94, N. 10. 02; 计算值: C. 60. 71, H. 6. 07, N. 10. 11; 分子式: $C_{21}H_{25}N_3O_6$ 。

2.3 目标化合物的生物活性分析

2.3.1 除草活性 目标化合物 5 及 6a~6n 对靶标植物稗草、马唐、早熟禾、芥菜、反枝苋和小藜的除草活性测试结果如表 1 所示。由表 1 可以看出, 在 450 g/hm² 的剂量条件下, 目标化合物 5 及 6a~6c 对芥菜有一定的抑制作用, 抑制率为 30%~40%, 化合物 6m 和 6n 对芥菜、反枝苋及小藜均有一定的抑制作用, 抑制率为 30%~40%。

2.3.2 抑菌活性 在施药质量浓度为 200 mg/L 时, 目标化合物 5 及 6a~6n 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 2 所示。由表 2 可以看出, 大部分目标化合物对黄瓜白粉病菌均表现出一定的抑制活性, 其中 6c、6h 和 6m 对黄瓜白粉病菌的抑制率在 30% 以上。另外, 6a 对黄瓜霜霉病菌、6k 对黄瓜灰霉病菌也表现出一定的抑制活性, 抑制率分别为 23.3% 和 20.6%。

表 1 目标化合物 5 和 6a~6n 的除草活性

Table 1 Herbicidal activities of 5 and 6a—6n

化合物 Compound	剂量/(g·hm ⁻²)	稗草	马唐	早熟禾	芥菜	反枝苋	小藜
		<i>Echinochloa crusgalli</i>	<i>Digitaria sanguinalis</i>	<i>Poa annua</i> Linn.	<i>Brassica juncea</i>	<i>Amaranthus retroflexus</i>	<i>Chenopodium serotinum</i> L.
5	450	0	0	0	40	0	40
6a	450	0	0	0	40	0	0
6b	450	0	0	0	40	0	0
6c	450	0	0	0	30	0	0
6d	450	0	0	0	0	0	0
6e	450	0	0	0	0	0	0
6f	450	0	0	0	0	0	0
6g	450	0	0	0	0	0	0
6h	450	0	0	0	0	0	0
6i	450	0	0	0	0	0	0
6j	450	0	0	0	0	0	0
6k	450	0	0	0	0	0	0
6l	450	0	0	0	0	0	0
6m	450	0	0	0	30	30	30
6n	450	0	0	0	40	40	40
农美利 Bispyribac-sodium	22.5	95	85	90	ND	95	90

注:ND. 未进行活性测试,表 2 同。

Note:ND indicates not determined,the same for table 2.

表 2 目标化合物 5 和 6a~6n 的抑菌活性

Table 2 Fungicidal activities of 5 and 6a—6n

化合物 Compound	抑制率/% Inhibition rate			
	黄瓜霜霉病菌 <i>Pseudoperonospora cubensis</i>	黄瓜白粉病菌 <i>Sphaerotheca fuliginea</i>	黄瓜灰霉病菌 <i>Botrytis cinerea</i>	水稻纹枯病菌 <i>Rhizoctonia solani</i>
5	0	22.2	0	0
6a	23.3	0	0	0
6b	0	0	0	0
6c	0	40.6	0	0
6d	0	15.4	0	0
6e	0	18.3	0	0
6f	0	0	0	0
6g	0	23.3	0	0
6h	0	30.5	0	0
6i	0	28.4	0	0
6j	0	25.8	8.6	0
6k	0	0	20.6	0
6l	0	5.1	0	0
6m	0	30.4	0	0
6n	0	0	0	0
醚菌酯 Kresoxim-methyl	100	100	ND	ND

3 结论与讨论

本研究以 2-(2-硝基苯基)乙腈为原料,经过缩合、氧化、还原、环化及取代反应合成了 15 个尚未见报道的 5-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-1-取代-3,5-二氢苯并[e][1,4]氧氮杂卓-2(1H)-酮类化合物,并对化合物分别进行了除草活性及抑菌活性试验。生物活性试验结果表明,在 450 g/hm² 的剂量条件下,所有目标化合物对稗草、马唐、早熟禾均未表现出除草活性,而化合物 5 和 6a~6c 对芥菜以及化合物 6m、

6n 对芥菜、反枝苋和小藜都显示出一定的抑制作用(30%~40%)。说明目标化合物对窄叶杂草没有显示出除草活性,而对芥菜、反枝苋等阔叶杂草显示出一定的除草活性。本试验结果表明,在针对阔叶杂草的研究中,目标化合物的结构改造具有进一步研究的价值。抑菌活性结果显示,部分目标化合物对黄瓜白粉病菌、黄瓜霜霉病菌及黄瓜灰霉病菌表现出了一定的抑制活性,特别是化合物 6c、6h 和 6m 对黄瓜白粉病菌的抑制率在 30%以上。这一结果表明,二氢苯并[e][1,4]氧氮杂卓酮通过其 3 位的

碳原子与 4,6-二甲氧基嘧啶对接的新结构化合物有抑菌活性,可为新型杀菌剂的研究提供参考。本试验结果显示,在高效阔叶杂草除草剂及杀菌剂的新农药研究工作中,本研究成果的化合物结构具有进一步改造的空间,对系列目标化合物进行结构改造是下一步研究的重点。

[参考文献]

[1] Guo W C, Liu X H, Li Y H, et al. Synthesis and herbicidal activity of novel sulfonylureas containing thiadiazol moiety [J]. Chemical Research in Chinese Universities, 2008, 24(1): 32-35.

[2] Chen C N, Chen Q, Liu Y C, et al. Syntheses and herbicidal activity of new triazolopyrimidine-2-sulfonamides as acetohydroxyacid synthase inhibitor [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2010, 18(14): 4897-4904.

[3] Zohar Y, Einav M, Chipman D M, et al. Acetohydroxyacid synthase from mycobacterium avium and its inhibition by sulfonylureas and imidazolinones [J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics, 2003, 1649(1): 97-105.

[4] Li B, Bai L P, Cui D L, et al. Preparation of pyrimidine derivatives as herbicides; World Intellectual Property Organization, 2010034153 [P]. 2010-04-01.

[5] 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)

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

[7] 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.

[8] 薛思佳, 邹金山. 新型乙酰乳酸合成酶(ALS)抑制剂的研究进展 [J]. 化学世界, 2000(8): 399-403.

Xue S J, Zou J S. Progress on new acetolactate synthase (ALS) inhibitor [J]. Chemical World, 2000(8): 399-403. (in Chinese)

[9] 杨光富, 杨华铮. 以 ALS 为作用靶标的超高效除草剂研究 [M]. 武汉: 华中师范大学出版社, 2002.

Yang G F, Yang H Z. Research of herbicides targeted ALS [M]. Wuhan: Central China Normal University Press, 2002. (in Chinese)

[10] 李元祥, 刘玉超, 陈琼. 2-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧)苯

基]-2-(取代苯胺)乙氰类化合物的合成及除草活性研究 [J]. 有机化学, 2011, 31(12): 2140-2144.

Li Y X, Liu Y C, Chen Q. Synthesis and herbicidal activities of 2-[2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy) phenyl]-2-(substituted aniline) acetonitrile derivatives [J]. Chinese Journal of Organic Chemistry, 2011, 31(12): 2140-2144. (in Chinese)

[11] Anerson R J, Cloudsdale L S, Hokama T. Substituted phthalides and heterocyclic phthalides; European Patent Application, 0461079 [P]. 1991-05-06.

[12] Reck F, Alm R, Brassil P, et al. Novel N-Linked aminopiperidine inhibitors of bacterial topoisomerase type II: Broad-spectrum antibacterial agents with reduced hERG activity [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54(22): 7834-7847.

[13] Yoshimura T, Nakatani M, Tamaru M. Di- or tri-fluoromethanesulfonyl anilide derivatives, process for the preparation of them and herbicides containing them as the active ingredient; World Intellectual Property Organization, 00/06553 [P]. 2000-02-10.

[14] Guo X H, Peng Z L, Jiang S D, et al. Convenient and scalable process for the preparation of indole via raney nickel-catalyzed hydrogenation and ring closure [J]. Synthetic Communications, 2011, 41(14): 2044-2052.

[15] Fan J M, Wan C F, Sun G J, et al. Cascade synthesis of 3-quinolinecarboxylic ester via benzylation/propargylation-cyclization [J]. Journal of Organic Chemistry, 2008, 73(21): 8608-8611.

[16] Kern J C, Terefenko E A, Fensome A, et al. 1,5-Dihydrobenzo[e][1,4]oxazepin-2(1H)-ones containing a 7-(5'-cyanopyrrol-2-yl) group as nonsteroidal progesterone receptor modulators [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, 18(18): 5015-5017.

[17] Zhang P W, Kern J C, Terefenko E A, et al. 7-Aryl 1,5-dihydrobenzo[e][1,4]oxazepin-2-ones and analogs as nonsteroidal progesterone receptor antagonists [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2008, 16(13): 6589-6600.

[18] Miki T, Kori M, Mabuchi H, et al. Novel 4,1-benzoxazepine derivatives with potent squalene synthase inhibitory activities [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2002, 10: 401-414.

[19] 李元祥. 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生物活性研究 [J]. 西北农林科技大学学报: 自然科学版, 2011, 39(8): 119-124.

Li Y X. Synthesis and bioactivity of 2-(2-(1-substitued-1H-pyrazol-3-yl) phenoxy)-4,6-dimethoxypyrimidine derivatives [J]. Journal of Northwest A&F University: Nat Sci Ed, 2011, 39(8): 119-124. (in Chinese)