

新(4'-三氟甲基嘧啶基)-2-苯磺酰脲 衍生物的合成及生物活性

王红学, 李芳, 许丽萍, 李永红, 王素华, 李正名

(南开大学农药国家工程研究中心, 元素有机化学国家重点实验室, 天津 300071)

摘要 以单取代苯磺酰脲除草剂 NK92825 和 NK94827 为基础, 将三氟甲基引入嘧啶环中, 设计合成了 17 个新的 4'-三氟甲基嘧啶苯磺酰脲化合物, 产物结构均经 $^1\text{H NMR}$ 及元素分析确证. 目标化合物经盆栽试验, 结果表明, 部分化合物有较好的除草活性.

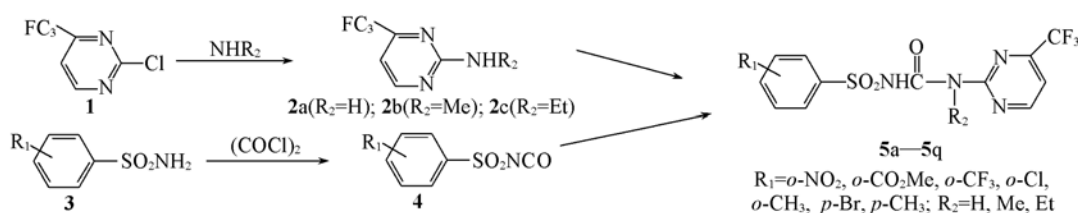
关键词 磺酰脲; 三氟甲基嘧啶; 除草活性

中图分类号 O625.7

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2010)01-0064-04

磺酰脲类除草剂是 Levitt^[1]发明的超高效、高选择性和低毒的除草剂. 国际上将磺酰脲除草剂的分子结构分为杂环、脲桥和芳基三部分, 并对其结构与活性关系进行了系统研究, 提出了杂环结构必须含有 2 个取代基的双取代磺酰脲理论^[2], 开发了几十个商业化品种. 我们从上世纪 90 年代开始研究磺酰脲除草剂, 并通过计算机辅助设计和分子模拟^[3]等手段系统研究了其结构与活性的关系, 发现含有单取代嘧啶磺酰脲类除草剂^[4]也与商品化双取代的活性相当, 目前 NK92825^[5]和 NK94827^[6]已经进入商品化阶段. 近年来, 含氟农药^[7]的研究已成为新的农药研究热点, 含氟新农药的发现数量明显增多, 也出现了含氟的磺酰脲除草剂, 如文献[8]等. 本文以单取代嘧啶磺酰脲先导化合物为基础, 设计将氟原子引入到 4-甲基嘧啶环上, 并对分子中的脲桥结构进行修饰, 期望发现含氟单取代磺酰脲高效除草活性的化合物, 进而设计并合成了 17 个新 4'-三氟甲基嘧啶苯磺酰脲化合物. 产物结构均经 $^1\text{H NMR}$ 及元素分析确证, 并测试了它们的除草活性. 合成路线如 Scheme 1 所示.



Scheme 1 Synthesis routes of the title compounds

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

X-4 数字显示显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司); Bruker AV300 核磁共振仪, 以 DMSO-d_6 或 CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标; Yanaco CHN CORDER MT-23 元素分析仪; FKM-A 压力釜(大连第四仪表厂). 2-氯-4-三氟甲基嘧啶(自制); 无水三乙胺试剂(工业品); 其它试剂均为分析纯.

1.2 4'-三氟甲基嘧啶-2-基取代苯磺酰脲的合成

1.2.1 4-三氟甲基-2-烷胺基嘧啶(2a~2c)的合成 参照文献[9,10]方法, 将 16.3 g(0.1 mol) 2-氯-4-三氟甲基嘧啶^[11]加入到 300 mL 不锈钢压力釜中, 再加入 100 mL 乙醇, 冷却下滴加 25% 氨水(0.4 mol), 滴加完毕后封闭压力釜, 升温到 90 $^{\circ}\text{C}$, 反应 10 h. 冷却到室温, 将反应液浓缩, 将浓缩物倒入

收稿日期: 2009-04-09.

联系人简介: 李正名, 男, 教授, 博士生导师, 中国工程院院士, 主要从事有机化学和农药化学研究.

E-mail: nkzml@vip.163.com

冷水中, 析出大量白色固体, 过滤, 烘干滤饼得到白色粉末(**2a**) 12.7 g, 收率 78%. m. p. 173 ~ 174 °C (文献值^[12]: 175 °C). 类似地得到 2-甲胺基-4-三氟甲基嘧啶(**2b**), m. p. 66 ~ 67 °C (文献值^[13]: 67 ~ 69 °C); 2-乙胺基-4-三氟甲基嘧啶(**2c**), m. p. 58 ~ 60 °C (文献值^[13]: 59 ~ 61 °C).

1.2.2 4'-三氟甲基嘧啶-2-基取代苯磺酰脲的合成 参照文献[14]方法, 在装有干燥管、吸收尾气的回流冷凝管和温度计的 100 mL 三口圆底烧瓶中加入 0.015 mol 单取代苯磺酰胺中间体、30 mL 无水甲苯和约 0.075 mol 草酰氯, 在搅拌下加 0.25 g 三乙烯二胺. 搅拌下缓慢升温至 60 °C, 并在 60 ~ 65 °C 之间保持 6 h 后, 再缓慢升温到 90 ~ 100 °C, 保温 15 h, 冷却后快速过滤除去固体, 滤液减压脱去甲苯和过量的草酰氯, 得到红棕色油状异氰酸酯粗品, 不经纯化直接用于下一步反应. 在 50 mL 圆底烧瓶中加入 3.0 mmol 2-取代胺基-4-三氟甲基嘧啶、20 mL 二甲苯和 3.0 mmol 上述异氰酸酯粗品, 于室温下搅拌过夜, 生成大量沉淀, 过滤, 用少量石油醚洗涤, 收集固体, 烘干, 得到目标化合物 **5a** ~ **5q**.

1.3 目标化合物除草活性实验

盆栽法: 试验靶标为稗草(*Echinochloa Crusgalli*)、油菜(*Brassicinapus*)、马唐(*Digitaria sanguinalis Scop.*)和反枝苋(*Amaranthus retroflexus L.*), 药效以植株地上部鲜重抑制百分数表示. 活性分级指标: A 级 ≥ 80%; B 级 60% ~ 79%; C 级 40% ~ 59%; D 级 ≤ 39%.

2 结果与讨论

2.1 目标化合物的物理化学性质

元素分析及 ¹H NMR 数据列于表 1 和表 2.

Table 1 Physical properties and elementary analysis data of compounds **5a**—**5q**

Compd.	Substituent		m. p./°C	Yield(%)	Appearance	Elemental analysis(% , Calcd.)		
	R ₁	R ₂				C	H	N
5a	<i>o</i> -NO ₂	H	171—175	78.0	Yellow powder	36.97(36.83)	2.09(2.06)	17.84(17.90)
5b	<i>o</i> -Cl	H	146—148	40.0	Yellow powder	37.86(37.59)	2.12(2.12)	14.72(14.72)
5c	<i>o</i> -Me	H	164—166	45.1	White powder	43.29(43.33)	2.98(3.08)	15.48(15.55)
5d	<i>o</i> -CF ₃	H	159—162	37.2	White powder	37.49(37.69)	2.09(1.95)	12.93(13.52)
5e	<i>o</i> -CO ₂ Me	H	142—145	76.0	Yellow powder	41.59(41.69)	2.74(2.65)	13.86(13.89)
5f	<i>p</i> -Me	H	180—181	70.7	Yellow powder	43.20(43.33)	3.10(3.08)	15.65(15.55)
5g	<i>p</i> -Br	H	202—204	71.7	White powder	33.92(33.90)	1.79(1.90)	13.04(13.18)
5h	<i>o</i> -Me	Me	104—106	67.0	Yellow powder	44.92(44.72)	3.50(3.41)	14.87(14.85)
5i	<i>o</i> -CF ₃	Me	133—135	47.5	White powder	39.26(39.01)	2.35(2.45)	13.08(13.17)
5j	<i>o</i> -CO ₂ Me	Me	90—92	60.2	Yellow crystal	43.06(43.15)	3.13(3.03)	13.39(13.36)
5k	<i>p</i> -Me	Me	159—161	41.1	White powder	44.70(44.92)	3.48(3.50)	15.05(14.97)
5l	<i>o</i> -Cl	Et	187—188	40.0	White powder	41.13(41.30)	2.96(3.16)	13.94(13.56)
5m	<i>o</i> -Me	Et	117—119	59.0	White powder	46.27(46.39)	3.67(3.89)	14.18(14.43)
5n	<i>o</i> -CF ₃	Et	128—129	62.3	White powder	40.73(41.01)	2.73(2.90)	12.67(12.54)
5o	<i>o</i> -CO ₂ Me	Et	120—123	64.0	White powder	44.52(44.27)	3.50(3.68)	12.96(13.05)
5p	<i>p</i> -Me	Et	163—164	52.6	White powder	46.28(46.39)	3.74(3.89)	14.42(14.43)
5q	<i>p</i> -Br	Et	178—180	75.4	White powder	36.98(37.10)	2.59(2.67)	12.20(12.36)

Table 2 ¹H NMR(CDCl₃/DMSO-d₆) data of the compounds **5a**—**5q**^[15]

Compd.	¹ H NMR, δ
5a	7.42—7.44(d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz, pyrim-H ₅), 8.93—8.95(d, 1H, <i>J</i> = 6.0 Hz, pyrim-H ₆), 7.82—7.84(m, 3H, Ar—H), 8.49—8.51(d, 1H, Ar—H), 12.39(s, 1H, SO ₂ NHCO), 7.74(s, 1H, Het-NH)
5b	7.32—7.34(d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz, pyrim-H ₅), 8.82—8.84(d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz, pyrim-H ₆), 7.45(m, 3H, Ar—H), 8.51—8.53(d, 1H, Ar—H), 12.10(s, 1H, SO ₂ NHCO), 8.92(s, 1H, Het-NH)
5c	2.69(s, 3H, CH ₃), 7.31—7.32(d, 1H, <i>J</i> = 4.8 Hz, pyrim-H ₅), 8.96—8.98(d, 1H, <i>J</i> = 4.8 Hz, pyrim-H ₆), 7.39—7.56(m, 3H, Ar—H), 8.23—8.26(d, 1H, Ar—H), 11.81(s, 1H, SO ₂ NHCO)
5d	7.31—7.33(d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz, pyrim-H ₅), 8.80—8.81(d, 1H, <i>J</i> = 4.8 Hz, pyrim-H ₆), 7.64—7.83(m, 3H, Ar—H), 8.48—8.53(d, 1H, Ar—H), 8.02(s, 1H, Het-NH), 12.04(s, 1H, SO ₂ NHCO)
5e	3.97(s, 3H, CH ₃), 7.39—7.41(d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz, pyrim-H ₅), 8.91—8.93(d, 1H, <i>J</i> = 4.8 Hz, pyrim-H ₆), 7.69—7.73(m, 3H, Ar—H), 8.57—8.59(d, 1H, Ar—H), 8.46(s, 1H, SO ₂ NHCONH), 12.00(s, 1H, SO ₂ NHCO)

Continued

Compd.	$^1\text{H NMR}, \delta$
5f	2.46(s, 3H, CH ₃), 7.34(s, 1H, $J=4.8$ Hz, pyrim-H ₅), 8.89—8.91(d, 1H, $J=5.1$ Hz, pyrim-H ₆), 7.37—7.9(d, 2H, Ar—H), 8.02—8.05(d, 2H, Ar—H), 8.32(s, 1H, SO ₂ NHCONH), 11.72(s, 1H, SO ₂ NHCO)
5g	7.35—7.37(d, 1H, $J=6.6$ Hz, pyrim-H ₅), 8.85—8.87(d, 1H, $J=5.4$ Hz, pyrim-H ₆), 7.59—7.60(d, 2H, Ar—H), 8.00—8.02(d, 2H, Ar—H), 13.01(s, 1H, SO ₂ NHCO) 8.30(s, 1H, SO ₂ NHCONH)
5h	2.69(s, 3H, CH ₃), 3.52(s, 3H, NCH ₃), 7.29—7.32(d, 1H, $J=5.1$ Hz, pyrim-H ₅), 8.82—8.84(d, 1H, $J=5.1$ Hz, pyrim-H ₆), 7.43—7.47(m, 3H, Ar—H), 8.28—8.29(d, 1H, Ar—H), 11.81(s, 1H, SO ₂ NHCO)
5i	3.50(s, 3H, NCH ₃), 7.37—7.39(d, 1H, $J=5.1$ Hz, pyrim-H ₅), 8.88—8.90(d, 1H, $J=5.1$ Hz, pyrim-H ₆), 7.71—7.81(m, 3H, Ar—H), 8.58—8.60(d, 1H, Ar—H), 13.38(s, 1H, SO ₂ NHCO)
5j	3.95(s, 3H, CH ₃), 4.00(s, 3H, CH ₃), 7.35—7.37(d, 1H, $J=4.8$ Hz, pyrim-H ₅), 8.91—8.93(d, 1H, $J=5.1$ Hz, pyrim-H ₆), 7.65—7.69(m, 3H, Ar—H), 8.40—8.41(d, 1H, Ar—H), 13.17(s, 1H, SO ₂ NHCO)
5k	2.46(s, 3H, CH ₃), 3.52(s, 3H, NCH ₃), 7.34(s, 1H, $J=5.1$ Hz, pyrim-H ₅), 8.88—8.90(d, 1H, $J=5.1$ Hz, pyrim-H ₆), 7.36—7.37(d, 2H, Ar—H), 8.02—8.05(d, 2H, Ar—H), 12.99(s, 1H, SO ₂ NHCO)
5l	1.16—1.21(t, 3H, CH ₂ CH ₃), 4.07—4.14(t, 2H, CH ₂ CH ₃), 7.34(s, 1H, $J=5.1$ Hz, pyrim-H ₅), 8.87—8.89(d, 1H, $J=5.1$ Hz, pyrim-H ₆), 7.36—7.37(d, 2H, Ar—H), 8.02—8.05(d, 2H, Ar—H), 13.26(s, 1H, SO ₂ NHCO)
5m	1.18—1.23(t, 3H, CH ₂ CH ₃), 2.69(s, 3H, Ar—CH ₃), 4.15—4.22(t, 2H, CH ₂ CH ₃), 7.34(s, 1H, $J=5.1$ Hz, pyrim-H ₅), 8.91—8.93(d, 1H, $J=4.8$ Hz, pyrim-H ₆), 7.33—7.56(m, 3H, Ar—H, 1H, pyrim-H ₅), 8.01—8.27(d, 1H, Ar—H), 13.07(s, 1H, SO ₂ NHCO)
5n	1.17—1.21(t, 3H, CH ₂ CH ₃), 4.14—4.21(t, 2H, CH ₂ CH ₃), 7.36—7.39(d, 1H, $J=5.1$ Hz, pyrim-H ₅), 8.88—8.90(d, 1H, $J=4.8$ Hz, pyrim-H ₆), 7.76—7.89(m, 3H, Ar—H), 8.01—8.27(d, 1H, Ar—H), 13.38(s, 1H, SO ₂ NHCO)
5o	3.95(s, 3H, CH ₃), 4.00(s, 2H, CH ₂ CH ₃), 1.22(m, 3H, CH ₂ CH ₃), 7.35—7.37(d, 1H, $J=4.8$ Hz, pyrim-H ₅), 8.92—8.94(d, 1H, $J=5.1$ Hz, pyrim-H ₆), 7.65—7.69(m, 3H, Ar—H), 8.15—8.18(d, 1H, Ar—H), 13.17(s, 1H, SO ₂ NHCO)
5p	1.20—1.24(t, 3H, CH ₂ CH ₃), 2.45(s, 3H, CH ₃), 4.16—4.24(t, 2H, CH ₂ CH ₃), 7.34(s, 1H, $J=5.1$ Hz, pyrim-H ₅), 8.88—8.90(d, 1H, $J=5.1$ Hz, pyrim-H ₆), 7.36—7.37(d, 2H, Ar—H), 8.02—8.05(d, 2H, Ar—H), 12.99(s, 1H, SO ₂ NHCO)
5q	1.20—1.25(t, 3H, CH ₂ CH ₃), 4.17—4.24(t, 2H, CH ₂ CH ₃), 7.36—7.38(d, 1H, $J=6.0$ Hz, pyrim-H ₅), 8.88—8.90(d, 1H, $J=4.8$ Hz, pyrim-H ₆), 7.69—7.72(d, 2H, Ar—H), 8.00—8.03(d, 2H, Ar—H), 13.09(s, 1H, SO ₂ NHCO)

2.2 目标化合物的除草活性

化合物的除草活性测试结果列于表3。从表3中数据可以看出, 化合物5a, 5e, 5m, 5n和5o表现出明显的除草活性, 说明三氟甲基替代甲基的单取代磺酰脲也有较高的除草活性, 进一步证明单取代嘧啶磺酰脲也具有较高除草活性。表现出活性的所有化合物对双子叶的活性明显高于单子叶, 化合物5m, 5n对双子叶活性明显, 而对单子叶活性很低, 初步表明三氟甲基的引入能够改善有活性化合物的

Table 3 Inhibitory rate (%) of compounds against herbs at 375 g/ha

Compd.	<i>Echinochloa Crusgalli</i>		<i>Brassicanapus</i>		<i>Digitaria sangu inalis Scop.</i>		<i>Amaranthus retrof lexis L.</i>	
	Soil treatment	Foliage spray	Soil treatment	Foliage spray	Soil treatment	Foliage spray	Soil treatment	Foliage spray
5a	74.6	76.7	100	100	55.2	20.0	100	56.2
5b	0	0	52.1	74.1	0	5.0	0	29.2
5c	0	6.2	0	7.7	0	5.0	0	0
5d	0	0	0	7.0	0	0	0	0
5e	30.3	62.9	0	100	0	0	62.5	46.1
5f	0	0	8.5	11.7	0	5.0	0	0
5g	0	3.8	0	0	0	0	0	0
5h	0	0	0	20.3	0	0	0	0
5i	0	0	0	0	0	0	0	0
5j	0	0	0	0	3.4	0	0	0.6
5k	0	0	2.4	0	0	10.0	0	0
5l	4.2	3.8	17.3	48.2	0	0	0	19.1
5m	6.8	19.5	82.4	100	0	10.0	51.8	64.6
5n	33.6	8.1	88.5	100	3.4	0	92.6	64.6
5o	51.8	56.2	83.7	100	20.7	10.0	62.5	44.4
5p	2.3	0	0	0	34.5	0	0	2.2
5q	0	0	0	0	0	0	0	0
NK94827	80.5	75.7	95.9	97.3	63.8	15.0	100	61.2
NK92825	83.7	85.7	87.8	88.7	67.2	15.0	100	62.9

除草选择性; 另外, 当苯环邻位为硝基(5a)、甲氧羰基(5e, 5o)和三氟甲基(5n)等强吸电子基团时表现出较好的除草活性, 这一结构与活性的关系和双取代磺酰脲的结构与活性理论(即苯环邻位是强吸电子基团时才会有除草活性)相同; 化合物5m, 5n, 5o的结构表明, 当脲桥上被乙基取代后, 苯环邻位取代基无论是吸电子基还是供电子基都表现出一定的除草活性, 说明当三氟甲基引入单取代磺酰脲结构中, 苯环邻位取代基是供电子基团时也可能表现出除草活性, 这与以前的磺酰脲理论不同。

总之, 将三氟甲基引入到单取代磺酰脲结构中可以改善部分化合物的除草活性, 并且对选择性也有明显改善; 化合物5a, 5m, 5n, 5o的除草活性与对照化合物(NK92825)的活性相近; 进一步优化结构有可能发现更高活性的除草剂。

参 考 文 献

- [1] Levitt G. . Synthesis and Chemistry of Agrochemicals II [M], Washington DC: American Chemical Society, 1991: 16—31
- [2] Hay J. V. . Pesticide Science[J], 1990, 29: 247—261
- [3] LAI Cheng-Ming(赖城明), YUAN Man-Xue(袁满雪), LI Zheng-Ming(李正名), *et al.* . Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J], 1994, 15(7): 1004—1008
- [4] LI Zheng-Ming(李正名), JIA Guo-Feng(贾国锋), WANG Ling-Xiu(王玲秀), *et al.* . Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J], 1994, 15(3): 391—395
- [5] LI Zheng-Ming(李正名), JIA Guo-Feng(贾国锋), WANG Ling-Xiu(王玲秀), *et al.* . New Sulfonylureas Herbicide(新型磺酰脲类化合物除草剂), CN 1106393[P], 1995
- [6] LI Zheng-Ming(李正名), JIA Guo-Feng(贾国锋), WANG Ling-Xiu(王玲秀), *et al.* . Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J], 1993, 14(3): 349—352
- [7] LIANG Cheng(梁诚). New Pesticides(新农药)[J], 2005, 40(2): 19—24
- [8] Hamprecht G. , Mayer H. , Westphalen K. , *et al.* . Pesticide Science[J], 1999, 55(5): 566—570
- [9] YE Guo-Zhong(野国中), FAN Zhi-Jin(范志金), LI Zheng-Ming(李正名), *et al.* . Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J], 2003, 24(9): 1599—1603
- [10] Nilo. Z. , Iracil L. P. , Debor F. , *et al.* . Synthetic Communications[J], 2001, 31(18): 2855—2863
- [11] Adolphi H. , Buerstinghaus R. , Goats N. , *et al.* . Pyrimidinylphosphates as Pesticides, DE 3420166[P], 1985
- [12] Gerus I. I. , Vdovenko S. I. , Gorbunova M. G. , *et al.* . Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii[J], 1991, (4): 502—512
- [13] WANG Hong-Xue(王红学), XU Li-Ping(许丽萍), LI Fang(李芳), *et al.* . Chemical Reagents(化学试剂)[J], 2009, 31(5): 365—366
- [14] LI Peng-Fei(李鹏飞), MA Ning(马宁), WANG Bao-Lei(王宝雷), *et al.* . Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J], 2005, 26(8): 1459—1462
- [15] NING Yong-Cheng(宁永成). Structural Identification of Organic Compounds and Organic Spectroscopy, 2nd Ed. (有机化合物结构鉴定和有机波谱学, 第2版)[M], Beijing: Science Press, 2000: 485—498

Synthesis and Biological Activity of New Trifluoromethyl-pyrimidine Phenylsulfonylurea Derivatives

WANG Hong-Xue, LI Fang, XU Li-Ping, LI Yong-Hong, WANG Su-Hua, LI Zheng-Ming*
(National Pesticide Engineering Research Center, State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry,
Nankai University, Tianjin 300071, China)

Abstract Seventeen new sulfonylurea derivatives with trifluoromethyl group in the pyrimidine ring were designed and synthesized, based on NK92825 and NK94827. Their structures were confirmed by ¹H NMR and elemental analysis. Preliminary herbicidal activities of these new sulfonylurea compounds were determined by pot bioassay experiments at dosage of 375 g/ha. The results show that some derivatives display good herbicidal activities.

Keywords Sulfonylurea; Trifluoromethyl-pyrimidine; Herbicidal activity

(Ed. : H, J, Z)