

· 研究简报 ·

N-(7-氟-3-氧-3,4-二氢苯并[b][1,4]噁嗪-6-基-) 乙酰胺类化合物的合成及除草活性

黄明智^{1,2*}, 闵忠诚¹, 任叶果²,
胡礼², 黄路², 杨光富¹

(1. 华中师范大学 化学学院, 湖北 武汉 430079;

2. 湖南化工研究院 国家农药创制工程技术研究中心, 湖南 长沙 410007)

摘要: 为了寻找高效、安全的具有除草活性的新化合物, 利用 2 取代乙酰氯和 2H 苯并 [b] [1, 4] 噁嗪 -3 酮反应合成了 9 个 N-(7 氟 -3 氧 -3, 4 二氢苯并 [b] [1, 4] 噁嗪 -6 基 -) 乙酰胺类化合物, 其结构经元素分析、IR、¹H NMR 确证。初步除草活性测试表明: 在有效剂量 75 g/hm² 下, 化合物 5d 芽后茎叶处理对刺苋 *Amaranthus spinosus* 等 4 种杂草显示出 90% 以上的抑制率。

关键词: N 苯并 [b] [1, 4] 噁嗪乙酰胺; 合成; 除草活性

中图分类号: O 626. 4

文献标识码: A

文章编号: 1008-7303(2006)02-0172-04

Synthesis and Herbicidal Activity of N-(7-Fluoro-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b] [1, 4] oxazin-6-yl) Acetamide

HUANG Ming-zhi^{1,2*}, M IN Zhong-cheng¹, REN Ye-guo²,
HU Li², HUANG Lu², YANG Guang-fu¹

(1. College of Chemistry, Central China Normal University, Wuhan 430079, China; 2 National Engineering Research Center for Agrochemicals, Hunan Research Institute of Chemical Industry, Changsha 410007, China)

Abstract: In search of safe and more efficacious herbicidal compounds, nine novel derivatives of N-(7-fluoro-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b] [1, 4] oxazin-6-yl) acetamide were prepared from the reaction of 2-substituted acetyl chloride with the corresponding 2H benzo[b] [1, 4] oxazine-3-one. Their chemical structures were confirmed by elemental analysis, IR and ¹H NMR. The primary bioassay results showed that 5d exhibited control efficacy of more than 90% against *Amaranthus spinosus* at 75 g a i /hm².

Key words: N-benzo[b] [1, 4] oxazin acetamide; synthesis; herbicidal activity

原卟啉原氧化酶 (protox) 抑制剂类除草剂是以植物细胞中催化叶绿素合成的酶为作用点, 确保了动植物之间的选择毒性, 因而具有高效、残留

期短、选择性强、对非靶标生物安全以及对环境污染少等特点。以 protox 为靶标的除草剂开发已经成为研究热点之一^[1], 已商业化的品种有日本住

收稿日期: 2006-01-10; 修回日期: 2006-04-24.

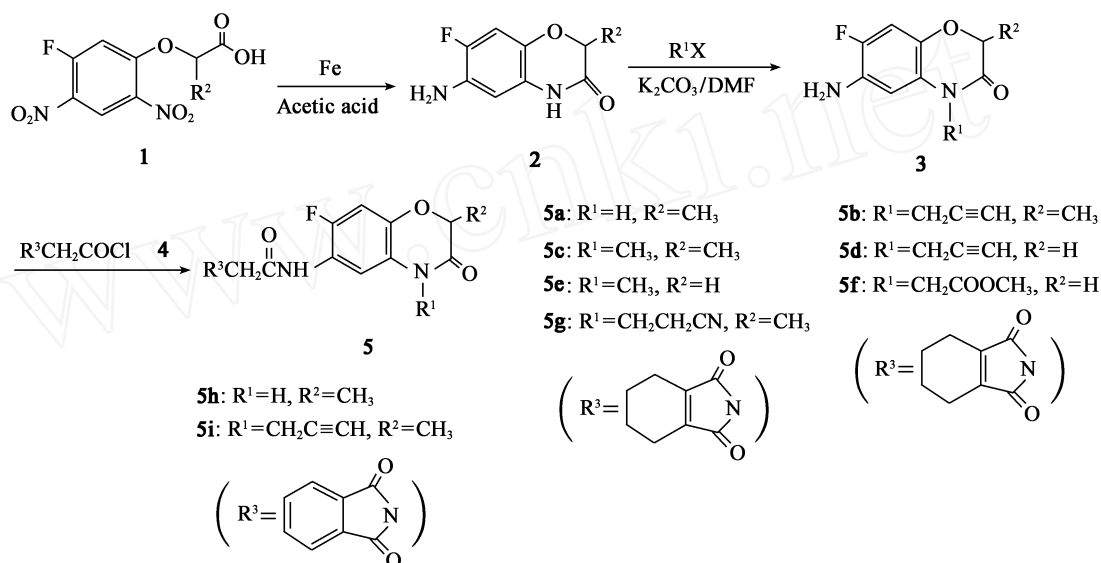
作者简介: *黄明智 (1967-), 男, 通讯作者, 研究员, 从事固相组合化学和新农药创制研究. 通讯地址: 湖南化工研究院, 湖南长沙 410007. E-mail: huangmz@163.com

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (20372021; B 20572019).

友工业株式会社开发的丙炔氟草胺 (flumioxazin)^[2] 等。在作者前期工作中,以丙炔氟草胺为先导化合物合成了具有高除草活性的化合物 B 2055^[3],并在此基础上对 B 2055做了进一步结构优化^[4]。为了更全面地研究此类化合物的除草活性,作者继续以丙炔氟草胺为先导化合物,在分子中引入乙

酰基,并在文献 [5]的基础上,对重要的中间体 2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮的合成方法加以改进,设计合成了 9 个未见文献报道的化合物,所有目标化合物的结构均经元素分析、IR、¹H NMR 确证。

目标化合物合成路线如下:



1 实验部分

1.1 仪器与试剂

W PS-1 型数字熔点仪 (温度计未经校正); Varian NOVA-300 型核磁共振仪 (以 CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标); PE System 2000 FTIR 型红外光谱仪 (溴化钾压片或液膜法); Perkin Elmer Series 2400 元素分析仪; 层析薄板为德国 Merk 公司进口; Waters HPLC 515-996 高效液相色谱仪 (归一法测定所有中间体和目标化合物的纯度)。所有试剂为市售分析纯。

1.2 化合物的制备

1.2.1 化合物 1、3、4 的制备 参照文献 [6, 7] 方法制备。

1.2.2 化合物 2 的制备 在文献 [5] 的基础上稍加改进。以 6-氨基-7-氟-2-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H) 酮的合成为例。

在 250 mL 三口瓶中依次加入 100 mL 冰醋酸、27.4 g (0.1 mol) 化合物 1, 30~40 °C 下分批加入 22.4 g (0.4 mol) 铁粉, 控制混合物温度不超过 65 °C。加毕, 在 55~65 °C 下反应 3 h, 冷却, 将反应混合物倒入 500 mL 冰水中, 静置, 体系分为 3 层, 取

上层乳白色物质, 水洗 (3 × 30 mL), 烘干得灰白色固体 13.1 g, 纯度 90%, 收率 67%, mp 152.3~154.1 °C。

1.2.3 目标化合物 5 的合成 以 5 的合成为例。

冰水浴下向 100 mL 单口瓶中加入 1.5 g (6 mmol) 化合物 3, 1.0 g (7.5 mmol) 三乙胺和 30 mL 甲苯, 搅拌下慢慢滴加溶有 1.8 g (8 mmol) 2-(1,3-二氧异吲哚啉-2-基)乙酰胺的甲苯溶液 10 mL, 约 30 min 滴完, 室温反应 2 h, 反应混合物倒入 100 mL 冰水中, 过滤, 水洗 (3 × 30 mL), 烘干得淡黄色固体, 用乙酸乙酯:石油醚 = 3:1 (体积比) 重结晶得白色固体 1.7 g, 纯度 90%, 收率 74.0%, mp 220.3~223.0 °C。

用类似的方法合成其他目标化合物, 其物理化学常数及元素分析数据见表 1, IR 和 ¹H NMR 数据见表 2。

1.3 除草活性测定

参照文献 [4] 方法测定化合物 5 对单子叶植物马唐 *Digitaria sanguinalis*、稗草 *Echinochloa crus-galli*、狗尾草 *Setaria viridis* 和双子叶植物苘麻 *Abutilon theophrasti*、刺苋 *Amaranthus spinosus*、藜 *Chenopodium album* 的除草活性。防治效果以植物株高抑制百分率表示, 结果见表 3。

Table 1 Yield, melting point and elemental analysis data of compounds **5a** ~ **5i**

| Compd | Appearance | Mp / | Yield (%) | Elemental analysis (Calcd, %) | | |
|-----------|--------------|---------------|-----------|-------------------------------|-------------|---------------|
| | | | | C | H | N |
| 5a | Yellow soild | 254.9 ~ 256.2 | 67 | 58.91 (58.76) | 4.68 (4.74) | 10.85 (10.98) |
| 5b | White solid | 257.6 ~ 258.8 | 74 | 62.11 (62.38) | 4.74 (4.52) | 9.88 (9.70) |
| 5c | Yellow soild | 227.6 ~ 228.9 | 80 | 59.85 (59.75) | 5.02 (5.18) | 10.47 (10.33) |
| 5d | White soild | 196.3 ~ 198.2 | 62 | 61.31 (61.35) | 4.41 (4.39) | 10.21 (10.25) |
| 5e | Yellow soild | 214.8 ~ 216.2 | 65 | 58.91 (58.79) | 4.68 (4.82) | 10.85 (10.79) |
| 5f | White soild | 174.0 ~ 174.9 | 74 | 56.63 (56.80) | 4.53 (4.39) | 9.43 (9.28) |
| 5g | White soild | 230.1 ~ 232.0 | 70 | 60.00 (60.11) | 4.81 (4.95) | 12.72 (12.56) |
| 5h | White soild | 286.1 ~ 287.4 | 73 | 59.53 (59.39) | 3.68 (3.77) | 10.96 (10.80) |
| 5i | White soild | 220.3 ~ 223.0 | 74 | 62.71 (62.87) | 3.83 (3.70) | 9.97 (9.85) |

Table 2 IR and ^1H NMR data of compounds **5a** ~ **5i**

| Compd | IR, v/cm^{-1} | | ^1H NMR (CDCl_3 , 300 Hz), |
|-----------|-------------------------------|----------------|---|
| | C=O | N-H | |
| 5a | 1 714 | 3 282 3 256 | 1.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.71 ~ 1.74 (m, 4H, cyclohexene), 2.36 ~ 2.39 (m, 4H, cyclohexene), 4.27 (s, 2H, NCH_2), 4.66 ~ 4.68 (m, 1H, OCH), 6.98 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, o-F-Ph-H), 7.40 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, m-F-Ph-H), 9.98 (s, 1H, NH), 10.63 (s, 1H, NH) (DMSO) |
| 5b | 1 720 | 3 278 | 1.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.71 ~ 1.74 (m, 4H, cyclohexene), 2.24 (s, 1H, C-CH), 2.36 ~ 2.39 (m, 4H, cyclohexene), 4.35 (s, 2H, NCH_2), 4.61 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C-CH}$), 4.67 ~ 4.69 (m, 1H, OCH), 6.70 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, o-F-Ph-H), 7.27 (s, 1H, NH), 8.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, m-F-Ph-H) |
| 5c | 1 719 | 3 547 | 1.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.71 ~ 1.74 (m, 4H, cyclohexene), 2.37 ~ 2.38 (m, 4H, cyclohexene), 3.31 (s, 3H, NCH_3), 4.53 (s, 2H, NCH_2), 4.59 ~ 4.63 (m, 1H, OCH), 6.78 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, o-F-Ph-H), 7.26 (s, 1H, NH), 7.79 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, m-F-Ph-H) |
| 5d | 1 710 | 3 432 | 1.71 ~ 1.74 (m, 4H, cyclohexene), 2.37 ~ 2.44 (m, 4H, cyclohexene), 2.49 (s, 1H, C-CH), 4.26 (s, 2H, NCH_2), 4.56 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C-CH}$), 4.71 (s, 2H, OCH_2), 6.80 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, o-F-Ph-H), 7.42 (s, 1H, NH), 8.03 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, m-F-Ph-H) |
| 5e | 1 725 | 3 358 | 1.78 ~ 1.80 (m, 4H, cyclohexene), 2.37 ~ 2.39 (m, 4H, cyclohexene), 3.31 (s, 3H, NCH_3), 4.37 (s, 2H, NCH_2), 4.58 (s, 2H, OCH_2), 6.77 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, o-F-Ph-H), 7.82 (s, 1H, NH), 8.00 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, m-F-Ph-H) |
| 5f | 1 720 | 3 298 | 1.77 ~ 1.81 (m, 4H, cyclohexene), 2.36 ~ 2.38 (m, 4H, cyclohexene), 3.78 (s, 3H, COOCH_3), 4.31 (s, 2H, NCH_2), 4.62 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.65 (s, 2H, OCH_2), 6.81 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, o-F-Ph-H), 7.69 ~ 6.82 (s, 1H, NH), 7.84 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, m-F-Ph-H) |
| 5g | 1 715 | 3 306 | 1.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.71 ~ 1.74 (m, 4H, cyclohexene), 2.37 ~ 2.39 (m, 4H, cyclohexene), 2.71 ~ 2.74 (t, 2H, NCH_2CH_2), 4.13 ~ 4.16 (t, 2H, NCH_2CH_2), 4.38 (s, 2H, NCH_2), 4.60 ~ 4.62 (m, 2H, OCH_2), 6.82 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, o-F-Ph-H), 7.26 (s, 1H, NH), 8.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, m-F-Ph-H) |
| 5h | 1 730 | 3 287 3 254 | 1.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CHCH_3), 4.47 (s, 2H, NCH_2), 4.66 ~ 4.68 (m, 1H, OCH), 6.69 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, o-F-C ₆ H ₄ -H), 7.38 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, m-F-C ₆ H ₄ -H), 7.87 ~ 7.95 (m, 4H, Ar-H), 10.08 (s, 1H, NH), 10.63 (s, 1H, NH) (DMSO- d_6) |
| 5i | 1 730 | 3 310 | 1.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CHCH_3), 2.51 (s, 1H, C-CH), 4.48 ~ 4.55 (m, 2H, NCH_2), 4.67 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C-CH}$), 4.75 ~ 4.78 (m, 1H, OCH), 7.01 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, o-F-C ₆ H ₄ -H), 7.74 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, m-F-C ₆ H ₄ -H), 7.76 ~ 7.89 (m, 4H, Ar-H), 10.21 (s, 1H, NCH) (DMSO- d_6) |

2 结果与讨论

2.1 化合物的合成

2.1.1 中间体 2 合成方法的改进 文献报道^[5], 合成 2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮 (2) 时需将中间体 1 先酯化后再关环, 关环反应收率为 70%。作者在实验中发现不经酯化采用羧酸直接关环也能得到目标化合物, 收率在 67% 左右, 减少了反应步骤。

另外, 文献报道^[5]用铁粉/醋酸还原关环的温度为 60~100。但作者发现若反应温度超过 65, 则 2 的收率很低, 故应控制在 60~65。反应混合物倒入冰水中, 体系分为 3 层, 底层是过量的铁粉, 中层为溶有醋酸盐的冰醋酸和水的混合物, 上层乳白色物质为化合物 2。

2.1.2 苯并噁嗪环氮上的烷基化 文献报道以 DMF 作溶剂^[8]、叔丁醇钠或氢化钠^[5]作缚酸剂可进行噁嗪环氮上的烷基化反应。但由于反应底物

2 中既有芳胺也有酰胺, 在上述条件下烷基化会出现多取代产物。本实验中改用碱性较弱的 K_2CO_3 作缚酸剂, 能明显减少芳胺上的取代。

2.2 波谱解析

在 5a~5i 的 1H NMR 谱图数据中, 苯并噁嗪环中苯环上的氢受到氟原子的影响, 裂分成二重峰, 其偶合常数 $J_{邻位} = 9.6 \sim 10.8$ Hz, $J_{间位} = 6.3 \sim 7.5$ Hz, 均在理论值范围内^[9]。

2.3 生物活性

从表 3 可以看出, 化合物 5d 在 75 g/hm² 剂量下芽后茎叶处理对刺苋、藜、稗、狗尾草等杂草显示出 90% 以上的抑制率。化合物 5h 与 5i 无除草活性, 说明具有船式结构的环己烯环可能对这类化合物的除草活性有较大的影响, 此外, 苯并噁嗪环的 2 位连有甲基时, 相应化合物的除草活性下降。

Table 3 Herbicidal activity of compounds 5a~5i (75 g a. i / hm²)

| Compd | Inhibitory rate (post-emergency) (%) | | | | | |
|-------|--------------------------------------|------------------------|----------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------|
| | Abutilon theophrasti | Amaranthus spinosus | Chenopodium album | Digitaria sanguinalis | Echinochloa crus-galli | Sentaria viridis |
| 5a | 0 | 25 | 30 | 0 | 50 | 45 |
| 5b | 0 | 55 | 60 | 25 | 60 | 45 |
| 5c | 0 | 30 | 25 | 0 | 45 | 30 |
| 5d | 0 | 100 | 100 | 0 | 95 | 90 |
| 5e | 20 | 70 | 65 | 0 | 55 | 60 |
| 5f | 0 | 0 | 50 | 55 | 60 | 50 |
| 5g | 20 | 55 | 55 | 80 | 0 | 60 |
| 5h | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5i | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

参考文献:

- [1] Duke S O, Lee H J, Duke M V, et al Protoporphyrinogen oxidase-inhibiting herbicides[J]. Weed Science, 1991, 39: 465-473.
- [2] Etheridge J R. Synergistic herbicidal composition [P]. US 5108488, 1992-04-28.
- [3] HOU Zhong-ke (侯仲轲), REN Ye-guo (任叶果), HUANG Ming-zhi (黄明智), et al 一种具有生物活性的杂环取代苯并噁嗪环类化合物 [P]. CN 03118226. 7, 2003-03-31.
- [4] HUANG Ming-zhi (黄明智), HUANG Ke-long (黄可龙), REN Ye-guo (任叶果), et al Synthesis and herbicidal activity of 2-(7-fluoro-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl) isoindoline-1,3-diones[J]. J Agric Food Chem, 2005, 53: 7908-7914.
- [5] Nagano H, Nishinomiya, Haga T, et al Tetrahydrophthalimides and their herbicidal use [P]. US 4640707, 1987-02-03.
- [6] Finger G C, Shiley R H, Aromatic fluouine compounds . Plant growth regulators and intermediates[J]. J Am Chem Soc, 1959, 81: 94-100
- [7] LI Peng-fei (李鹏飞), WAN Bao-lei (王宝雷), LI Zheng-ming (李正名), et al 2-氯磺酰基苯甲酰氯的合成 [J]. Chemical Reagents (化学试剂), 2005, 27(7): 445.
- [8] Marfat A, Carta M P. An improved alkylation of 2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one and related heterocyclic anilides[J]. Synthesis Communications, 1987: 515-517.
- [9] LI Run-qing (李润卿). Spectral Analysis of Organic Structures (有机结构波谱分析) [M]. Tianjin (天津): Tianjin University Press (天津大学出版社), 2002. 230.

(Ed. JIN S H)