

吡啶衍生物研究() :2-[(2-氯吡啶)-4-基]-5-烷氨基-1,3,4-噻二唑的合成及其除草活性

吴厚斌 金淑惠 毛淑芬 覃兆海

(中国农业大学理学院,北京 100094)

摘要 为寻找新的农药先导化合物,依据活性亚结构拼接原理,以异烟酸为起始原料,共合成了12个标题化合物,其结构通过元素分析、¹H和¹³C NMR予以确认。所有化合物均具有一定的除草活性,且茎叶处理高于土壤处理,其中-04和-06在1.5 kg·hm⁻²剂量下,茎叶处理对反枝苋、稗草、油菜和苜蓿的抑制率分别达71.9%~89.2%和45.3%~87.0%;因此,该类化合物具有作为除草先导化合物进一步研究的价值。

关键词 吡啶衍生物;1,3,4-噻二唑;除草活性;合成

中图分类号 O 626.32; TQ 457.22

文章编号 1007-4333(2004)01-0063-04

文献标识码 A

Study on pyridine derivatives () : Synthesis and herbicidal activity of 2-(2-chloropyrid-4-yl)-5-alkylamino-1,3,4-thiodiazoles

Wu Houbin, Jin Shuhui, Mao Shufen, Qin Zhaohai

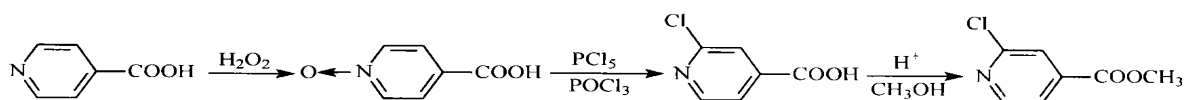
(College of Science, China Agricultural University, Beijing 100094, China)

Abstract In the course of continuous researches on pyridine derivatives, twelve 2-(2-chloropyrid-4-yl)-5-alkylamino-1,3,4-thiodiazoles were designed and synthesized. Their structures were confirmed by elemental analysis, ¹H and ¹³C NMR. All of them give considerable inhibition to tested herbs in preliminary herbicidal screening and foliar treatment is preferable to soil treatment. In foliar model and a dose of 1.5 kg·hm⁻², -04 and -06 gives a 71.9%—89.2% and 45.3%—87.0% inhibition ratio to *Amaranthus retroflexus* L., *Echinochloa crus-galli* (L.) Beauv., *Brassica campestris* var. *Oleifera* and *Medicago sativa*, respectively. And it proved they are valuable herbicidal lead compounds.

Key words pyridine derivatives; 1,3,4-thiodiazole; herbicidal activity; synthesis

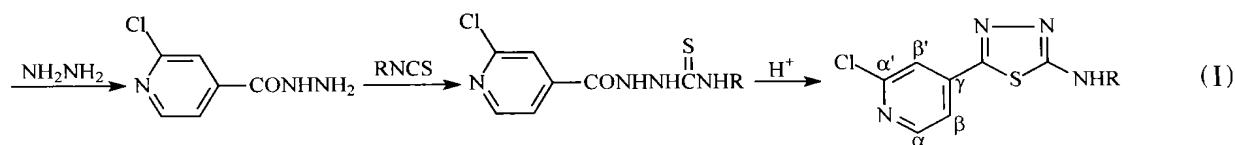
吡啶类化合物研究是近20年来新农药创制研究过程中发展起来的热点领域之一^[1],1984年问世的杀虫剂吡虫啉,由于具有高效、广谱、高选择性以及对抗性害虫防效优异等特点^[2],而引起关注,随后又有一批结构类似、具有相似生物活性的化合物如啉虫咪、噻虫啉等陆续被开发出来。另外,在具有生物活性的杂环化合物中,1,3,4-噻二唑衍生物也

是颇受关注的一类,它们也表现出良好的杀虫^[3]、除草^[4]、杀菌^[5]、植物生长调节^[6]等多种生物活性,在农业上同样显示出很大的应用价值。为了寻找新的农药先导化合物,依据活性基团拼接原理,作者设计合成了含1,3,4-噻二唑和吡啶2种杂环的化合物()。合成路线如下:



收稿日期:2003-09-01

作者简介:吴厚斌,硕士研究生;覃兆海,教授,博士生导师,通讯作者,主要从事新农药创制、不对称合成及天然产物全合成研究。E-mail:qinzhaozhai@263.net



1 合成实验

1.1 仪器和药品

Yanagimoto 熔点仪(温度计未经校正);Bruker Avance DPX300 超导核磁共振仪,以 CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标。药品为市售分析纯或化学纯。

1.2 2-氯异烟酰胺的合成

参照文献[7]方法合成。收率 88.4%, m. p. 173 ~ 175。

1.3 异硫氰酸酯的合成

参照文献[8]方法合成。

1.4 目标化合物()的合成

将 10 mmol 2-氯异烟酰胺和 10 mmol 异硫氰酸酯在 20 mL 无水乙醇中回流 2 h,冷却至室温,析出固体,滤集。将滤饼用无水乙醇重结晶,滤集,干燥,得 2-氯异烟酰胺基硫脲。

在 50 mL 圆底烧瓶中加入 10 mL 浓硫酸,冰浴冷却至 0,分批加入 1 mmol 2-氯异烟酰胺基硫脲,搅拌至全部溶解。撤去冰浴,自然升温至室温,继续搅拌 2 h,然后将反应液倒入 250 g 碎冰中,放

置过夜,用稀 NaOH 调节 pH = 7,将析出的固体滤集,水洗,用无水乙醇重结晶,得目标化合物,其理化性质、 ^1H 和 ^{13}C NMR 数据分别见表 1,2 和 3。

2 除草活性测定

2.1 实验材料

对照药:2,4-D 丁酯

试材:禾本科—稗草,苋科—反枝苋,十字花科—油菜,豆科—苜蓿。

2.2 实验方法

剂量:有效剂量 $1.5 \text{ kg} \cdot \text{hm}^{-2}$ 。将药品用 DMF 溶解,用 o-10 作乳化剂(10%),配制成 10%乳油备用。对照药用量为 $360 \text{ g} \cdot \text{hm}^{-2}$ 。

试验采用盆栽法,土质为沙壤土,温室温度为 18 ~ 23,以 pH 7 的自来水浇灌,保持土壤潮湿。将试材分播后苗前土壤处理和苗后 1 ~ 1.5 叶期茎叶处理。处理是将药剂乳油兑水喷雾,每 667 m^2 兑水量 47 L。设不施药的为对照组。处理 10 d 后测定结果(称取鲜重),计算鲜重抑制率(防除百分率),并记录反应症状。

表 1 目标化合物的理化常数

Table 1 Physico-chemical constants of synthesized compounds

编号	R	分子式	关环收率/ %	m. p. ()	元素分析 w/ %, 实测值(计算值)		
					C	H	N
-01	CH ₃	C ₈ H ₇ ClN ₄ S	62.5	203 ~ 205	42.42(42.38)	3.14(3.12)	24.78(24.72)
-02	C ₂ H ₅	C ₉ H ₉ ClN ₄ S	55.8	166 ~ 168	45.04(44.90)	3.77(3.78)	23.31(23.28)
-03	C ₃ H ₇	C ₁₀ H ₁₁ ClN ₄ S	49.8	160 ~ 162	47.15(47.14)	4.21(4.36)	22.04(22.00)
-04	<i>i</i> -C ₃ H ₇	C ₁₀ H ₁₁ ClN ₄ S	56.0	145 ~ 147	47.20(47.14)	4.36(4.36)	21.86(22.00)
-05	<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₁₁ H ₁₃ ClN ₄ S	60.5	131 ~ 133	49.11(49.15)	4.95(4.89)	20.88(20.85)
-06	<i>sec</i> -C ₄ H ₉	C ₁₁ H ₁₃ ClN ₄ S	50.0	140 ~ 142	49.23(49.15)	4.86(4.89)	20.88(20.85)
-07	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	C ₁₂ H ₁₅ ClN ₄ S	70.5	115 ~ 117	51.00(50.96)	5.29(5.36)	19.78(19.81)
-08	<i>i</i> -C ₅ H ₁₁	C ₁₂ H ₁₅ ClN ₄ S	65.5	154 ~ 155	50.90(50.96)	5.41(5.36)	19.97(19.81)
-09	(CH ₂) ₆	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₄ S	62.8	164 ~ 166	52.95(52.95)	5.17(5.14)	18.94(19.01)
-10	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	C ₁₆ H ₂₃ ClN ₄ S	63.3	105 ~ 107	56.71(56.69)	6.72(6.85)	16.41(16.53)
-11	<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅	C ₁₉ H ₂₉ ClN ₄ S	63.9	97 ~ 99	59.80(59.89)	7.63(7.69)	14.92(14.71)
-12	H	C ₇ H ₅ ClN ₄ S	62.0	241 ~ 243	39.77(39.53)	2.47(2.37)	26.23(26.35)

表 2 目标化合物的¹H NMR数据(溶剂:CDCl₃)Table 2 ¹H NMR data of synthesized compounds (solvent: CDCl₃)

编号	-H	-H	-H	N-H	R-H
-01	8.46(dd,1H)	7.71(dd,1H)	7.63(dd,1H)	6.20(s,1H)	3.17(s,3H)
-02	8.45(dd,1H)	7.71(dd,1H)	7.62(dd,1H)	6.73(s,1H)	3.46(q,2H),3.41(t,3H)
-03	8.44(dd,1H)	7.71(dd,1H)	7.62(dd,1H)	6.92(s,1H)	3.37(t,2H),1.74~1.86(m,2H),1.05(t,3H)
-04	8.44(dd,1H)	7.70(dd,1H)	7.62(dd,1H)	6.63(s,1H)	3.74(bs,1H),1.39(d,6H)
-05	8.44(dd,1H)	7.70(dd,1H)	7.62(dd,1H)	7.27(s,1H)	3.40(t,2H),1.71~1.80(m,2H),1.45~1.52(m,2H),0.99(t,3H)
-06	8.44(dd,1H)	7.70(dd,1H)	7.61(dd,1H)	6.53(s,1H)	3.48~3.54(m,1H),1.63~1.79(m,2H),1.35(d,3H),1.02(t,3H)
-07	8.44(dd,1H)	7.70(dd,1H)	7.61(dd,1H)	6.92(s,1H)	3.39(t,2H),1.72~1.82(m,2H),1.36~1.46(m,4H),0.94(t,3H)
-08	8.44(dd,1H)	7.70(dd,1H)	7.62(dd,1H)	6.54(s,1H)	3.42(t,2H),1.72~1.81(m,1H),1.62~1.70(m,2H),0.98(d,6H)
-09	8.44(dd,1H)	7.70(dd,1H)	7.61(dd,1H)	6.74(s,1H)	3.37(bs,1H),2.15(t,2H),1.83(d,2H),1.68(t,1H),1.23~1.49(m,5H)
-10	8.44(dd,1H)	7.70(dd,1H)	7.61(dd,1H)	6.80(s,1H)	3.39(t,2H),1.70~1.80(m,2H),1.27~1.44(m,12H),0.87(t,3H)
-11	8.43(dd,1H)	7.69(dd,1H)	7.61(dd,1H)	6.82(s,1H)	3.38(t,2H),1.71~1.80(m,2H),1.25~1.44(m,18H),0.88(t,3H)
-12	8.47(dd,1H)	7.76(dd,1H)	7.81(dd,1H)	7.84(s,2H)	

注: 所有化合物吡啉环上的 3 个质子均表现为特征的 ABX 系统耦合信号,其中³J₁₂=5.2, ⁴J₂₃=1.5, ⁵J₁₄=0.5; 测定溶剂为 DMSO-d₆,¹³C NMR 同。

表 3 目标化合物的¹³C NMR数据(溶剂:CDCl₃)Table 3 ¹³C NMR data of synthesized compounds (solvent: CDCl₃)

编号	2-C	5-C	-C	-C	-C	-C	-C	R-C
-01	171.36	151.13	152.53	120.24	141.52	119.97	151.61	31.87
-02	171.57	152.25	152.78	120.77	141.01	119.14	150.34	42.53,14.40
-03	170.71	151.12	152.15	120.43	141.59	119.98	151.65	47.32,22.21,11.97
-04	170.81	150.17	152.48	120.69	141.13	119.11	152.28	50.12,22.44
-05	172.30	150.17	152.24	120.64	141.14	119.07	150.17	47.72,30.98,20.02,13.67
-06	171.29	150.18	152.28	120.68	141.15	119.09	150.18	56.24,29.48,20.02,10.36
-07	170.62	151.11	152.09	120.41	141.56	119.95	151.61	45.44,28.96,28.51,22.23,14.29
-08	172.10	150.20	152.39	120.69	141.11	119.04	152.29	46.19,37.72,25.61,22.33
-09	170.72	150.17	152.34	120.70	141.13	119.07	152.27	57.24,32.55,25.30,24.58
-10	172.24	150.16	152.28	120.63	141.12	119.04	152.25	48.10,31.76,29.40,29.20,29.17,28.96,26.84,22.57,14.00
-11	172.19	150.17	152.34	120.67	141.13	119.06	152.31	48.10,31.84,29.58,29.56,29.52,29.46,29.27,29.21,29.00,26.85,22.61,14.04
-12	170.84	151.12	152.86	120.49	141.60	120.02	151.59	

防除百分率 = $(m(\text{对照}) - m(\text{处理})) / m(\text{对照}) \times 100\%$

2.3 实验结果

合成化合物对试材的抑制活性见表4。可以看出,所有化合物在土壤处理和茎叶处理时均表现出一定的除草活性,其中-04和-06效果最好,在 $1.5 \text{ kg} \cdot \text{hm}^{-2}$ 剂量下,其茎叶处理对反枝苋、稗草、油菜和苜蓿的抑制率分别达71.9%~89.2%和45.3%~87.0%。从现象上看,该类化合物为抑制性除草作用。茎叶处理后,叶片边缘开始变干,叶色变深绿,表现出生长被抑制。一段时间后,有的变干枯,有的慢慢恢复。土壤处理的试材出苗后,叶色较深,叶片小,有的胚轴变粗。

表4 目标化合物的除草活性(抑制率)

编号	土壤处理				茎叶处理			
	稗草	反枝苋	油菜	苜蓿	稗草	反枝苋	油菜	苜蓿
-01	18.6	56.3	41.5	36.7	14.1	43.5	23.6	0
-02	14.0	37.5	9.8	23.3	0	17.4	21.6	0
-03	18.6	25.0	24.4	20.0	15.6	39.1	36.5	0
-04	16.3	25.0	13.4	73.9	45.3	87.0	60.8	78.4
-05	9.3	25.0	23.2	43.3	28.1	47.8	61.5	10.8
-06	55.8	75.0	0	20.0	71.9	87.0	87.8	89.2
-07	4.7	6.3	26.8	20.0	3.1	0	22.3	0
-08	7.0	37.5	26.8	23.3	0	8.7	20.3	0
-09	16.3	37.5	19.5	43.3	0	52.2	25.7	21.6
-10	20.9	12.5	20.7	36.7	17.2	60.9	17.6	16.2
-11	7.0	0	0	33.3	0	30.4	0	0
-12	34.9	12.5	2.4	46.7	6.3	0	28.4	0
2,4-D	72.1	87.5	96.3	96.7	28.1	91.3	95.3	89.2

3 讨论

从实验结果可以看出,所有目标化合物均表现出一定的除草活性,且茎叶处理比土壤处理高,其中-04和-06的活性最强,远高于其他的同系物,可以作为除草先导化合物对其进行进一步的结构改造。仔细分析这2个化合物的结构不难发现,在2

位上,它们均具有二级胺结构,这与许多重要的除草剂如异丙甲草胺(都尔)等都具有二级胺结构的特征是相类似的,那么这类除草化合物是否也具备它们所表现出来的那些特征(如立体异构体表现出较大的活性差异等),另外,试材的反应症状与原卞嗪原氧化酶抑制剂所表现出的症状相似,二者是否具有相同或相似的作用机理,这些都还有待进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] 慕长炜,覃兆海. 吡啶类农药研究进展[J]. 现代农药, 2003, 2(2): 1~6; 2003, 2(3): 4~10
- [2] Yoshiaki N, Keiichiro N, Keiichi I. QSAR of larvicidal N-5-(substituted phenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-benzamide in the inhibition of N-acetylglucosamine incorporation into a cultured integument system[J]. Pestic Sci, 1996, 21: 195~201
- [3] Matsumoto S, Suzuki S, Ohta H. Thiodiazole derivative and insecticidal and miticidal composition containing the same as an active ingredient [P]. Eur Pat Appl EP 239047(1987)
- [4] Sato J, Fukuda K, Ito K. Uracil derivative and noxious life controlling agent [P]. Jpn Kokai Tokkyo Koho JP 03 287 585(1991)
- [5] Sawhney S N, Gupta A, Sharma P K. Thiazole derivative part V. synthesis of some 2-(2-methylthiazol-4-yl)-1,3,4-oxadiazoles, 2-(2-methylthiazol-4-yl)-3-mercaptop-1,2,4thiazoles as potential anti-inflammatory agents[J]. Indian J Heterocycl Chem, 1991, 1(1): 8~16
- [6] Zhang Ziyi, Yang Hu. Studies on acylthiosemicarbazides and their related heterocyclic derivatives. V. synthesis of 1-(morpholinopropionyl)-4-arylthiosemicarbazides and related heterocyclic derivatives [J]. 有机化学, 1998, 8(2): 153~155
- [7] 覃兆海,李明磊,金淑惠,等. 吡啶衍生物研究() : 4-羟基-3-[(2-氯吡啶)-4-基]-1,2,4-三唑啉-5-硫酮的合成及抑制棉花立枯菌活性[J]. 农药学学报, 1999, 1(3): 85~87
- [8] Hodgkins J E, Reeves W P. The modified Kaluza synthesis: . The synthesis of some aromatic isothiocyanates[J]. J Org Chem, 1964, 29(10): 2098~2099