





Y1799997

华中农业大学学位论文独创性声明及使用授权书

学位论文是否保密	是	如需保密, 解密时间	2013年7月1日
----------	---	------------	-----------

独创性声明

本人声明所呈交的论文是我个人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。尽我所知, 除了文中特别加以标注和致谢的地方外, 论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果, 也不包含为获得华中农业大学或其他教育机构的学位或证书而使用过的材料, 指导教师对此进行了审定。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中做了明确的说明, 并表示了谢意。

研究生签名:

时间: 2010年5月30日

学位论文使用授权书

本人完全了解华中农业大学关于保存、使用学位论文的规定, 即学生必须按照学校要求提交学位论文的印刷本和电子版本; 学校有权保留提交论文的印刷版和电子版, 并提供目录检索和阅览服务, 可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编学位论文。本人同意华中农业大学可以用不同方式在不同媒体上发表、传播学位论文的全部或部分内容, 同时本人保留在其他媒体发表论文的权力。

注: 保密学位论文(即涉及技术秘密、商业秘密或申请专利等潜在需要提交保密的论文)在解密后适用于本授权书。

学位论文作者签名:

导师签名:

签名日期: 2010年5月30日

签名日期: 2010年5月30日

注: 请将本表直接装订在学位论文的扉页和目录之间



目 录

摘 要	I
ABSTRACT	II
第一章 文献综述	1
1.1 吡唑类化合物的生物活性	1
1.1.1 具有杀虫、杀螨活性的吡唑类化合物	1
1.1.2 具有杀菌活性的吡唑类化合物	6
1.1.3 具有除草活性的吡唑类衍生物	8
1.2 氨基酸酯类化合物的生物活性	12
1.3 课题设计思想	15
1.3.1 课题设计依据	15
1.3.2 目标化合物的确定	15
1.3.3 具体研究内容	15
第二章 吡唑酰氨基酸衍生物的合成	16
2.1 试剂与仪器	16
2.1.1 仪器	16
2.1.2 试剂和药品	16
2.2 实验部分	16
2.2.1 合成路线	16
2.2.2 中间体 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑羧酸酰氯的制备	17
2.2.3 中间体氨基酸酯盐酸盐的制备	18
2.2.4 目标化合物吡唑酰氨基酸酯衍生物的制备	20
2.3.2 结果与讨论	24
第三章 吡唑酰氨基酸酯类衍生物的生物活性测试	29
3.1 材料与方法	29
3.1.1 试验材料	29
3.1.2 试验方法	30
3.2 结果与讨论	31
3.2.1 目标化合物对苏丹草的生物活性实验结果	31
3.2.2 目标化合物对白苋的生物活性实验结果	33
3.2.3 目标化合物对水稻的生物活性实验结果	35
3.2.4 目标化合物对油菜的生物活性实验结果	37
3.3 结论	39
总 结	40

参考文献.....	41
附图.....	45
致谢.....	69

摘要

化学除草剂的产生和发展,大大增加了农业生产产量并提高了农业生产效益。高效、安全、经济的除草剂是21世纪除草剂发展的方向。吡唑类和氨基酸酯类化合物本身均具有较强的生物活性,广泛的应用于新型除草剂的研发。为寻找具有较高活性的新型除草剂,本研究通过活性亚结构拼接法,选择具有较高生物活性的亚结构吡唑基、氨基酸酯基团,以酰胺键为连接纽带,设计并合成了14个吡唑酰氨基酸酯类衍生物,通过IR, MS, ^1H NMR对其进行了表征,并对合成的目标产物进行了初步的除草活性试验。主要研究内容如下:

一、4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰氯的制备

先由草酸二乙酯和2-丁酮进行Claisen缩合得到丙酰丙酮酸乙酯,然后和水合肼进行Knorr成环反应,得到吡唑羧酸乙酯,再在吡唑1-位进行甲基化,4-位进行卤化,然后进行水解得到吡唑羧酸,再用二氯亚砷将其酰化得到4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰氯。并对其合成工艺进行了探讨,摸索出较佳的合成条件。

二、氨基酸酯盐酸盐的制备

以氨基酸为原料,在冰盐浴下通过与二氯亚砷和醇形成的溶液反应,合成了一系列氨基酸酯的盐酸盐。该合成方法反应条件温和,操作方便,产物易于提纯,具有较高的收率和纯度。

三、吡唑酰氨基酸酯类化合物的制备

用三乙胺作缚酸剂,以二氯甲烷作溶剂,在低温下滴加吡唑酰氯,和不同取代的氨基酸酯的盐酸盐反应,先低温反应4h,再在室温下反应5h,合成了10个吡唑酰氨基酸酯类衍生物。吡唑酰氨基酸酯在乙醚溶液中,加入催化量的水,在氢氧化钠的作用下水解,得到吡唑酰氨基酸化合物。

四、除草活性测试

参照《农药室内生测试验准则 除草剂》,采用平皿法,选取单子叶植物水稻和苏丹草为供试作物,双子叶植物油菜和白苋为供试作物,设置浓度梯度为200 mg/L、100 mg/L、60 mg/L,对新合成的14种目标化合物进行了除草生物活性测试,探讨了这一类化合物对植物生长活性的影响。试验结果表明:在试验浓度范围内,部分化合物具有较好的除草活性。

关键词:吡唑酰胺 氨基酸酯 除草活性 平皿法

ABSTRACT

The emergence and development of chemical herbicides, which greatly enhanced production of agricultural production and increased efficiency of agricultural production. Efficient, safe and economical herbicides is the development direction of the 21st century. Pyrazole and the amino acid ester compounds themselves have strongly biological activity, widely used in research and development of new herbicides. In order to explore new herbicides which have higher activity, we select a higher biological activity of pyrazole-based sub-structure, amino acid ester groups to amide bond as a link, designed and synthesized a series of pyrazole amino acid ester derivatives according to the principle of combination of bioactive substructure. The target products were characterized by IR, MS, ¹HNMR. The herbicidal activity tests of the target compounds were also investigated.

I The Preparation of 4 - chloro -3 - ethyl -1 - methyl -5 - pyrazolyl chloride

Start with diethyl oxalate and 2 - butanone to get propionyl pyruvate by the claisen condensation reaction. Then, pyrazole carboxylic acid ethyl ester was readily synthesized via Knorr condensation of hydrazine hydrate with propionyl pyruvate, Next the pyrazole 1 - bits methylation , 4 - bits halide, hydrolysis pyrazole carboxylic acid, and thionyl chloride acylating get their 4 - chloro -3 - ethyl -1 - methyl -5 - pyrazole chloride. We discussed this synthesis and worked out better synthesis conditions.

II Preparation of amino acid ester hydrochloride

At first, in ice and salt bath, thionyl chloride was added into methanol solution. A series of amino acid ester hydrochloride were prepared from amino acid and this reaction solution. The synthesis reaction conditions were mild, easy to operate, easy to purify the product with high yield and purity.

III Preparation of pyrazole acyl amino acid esters

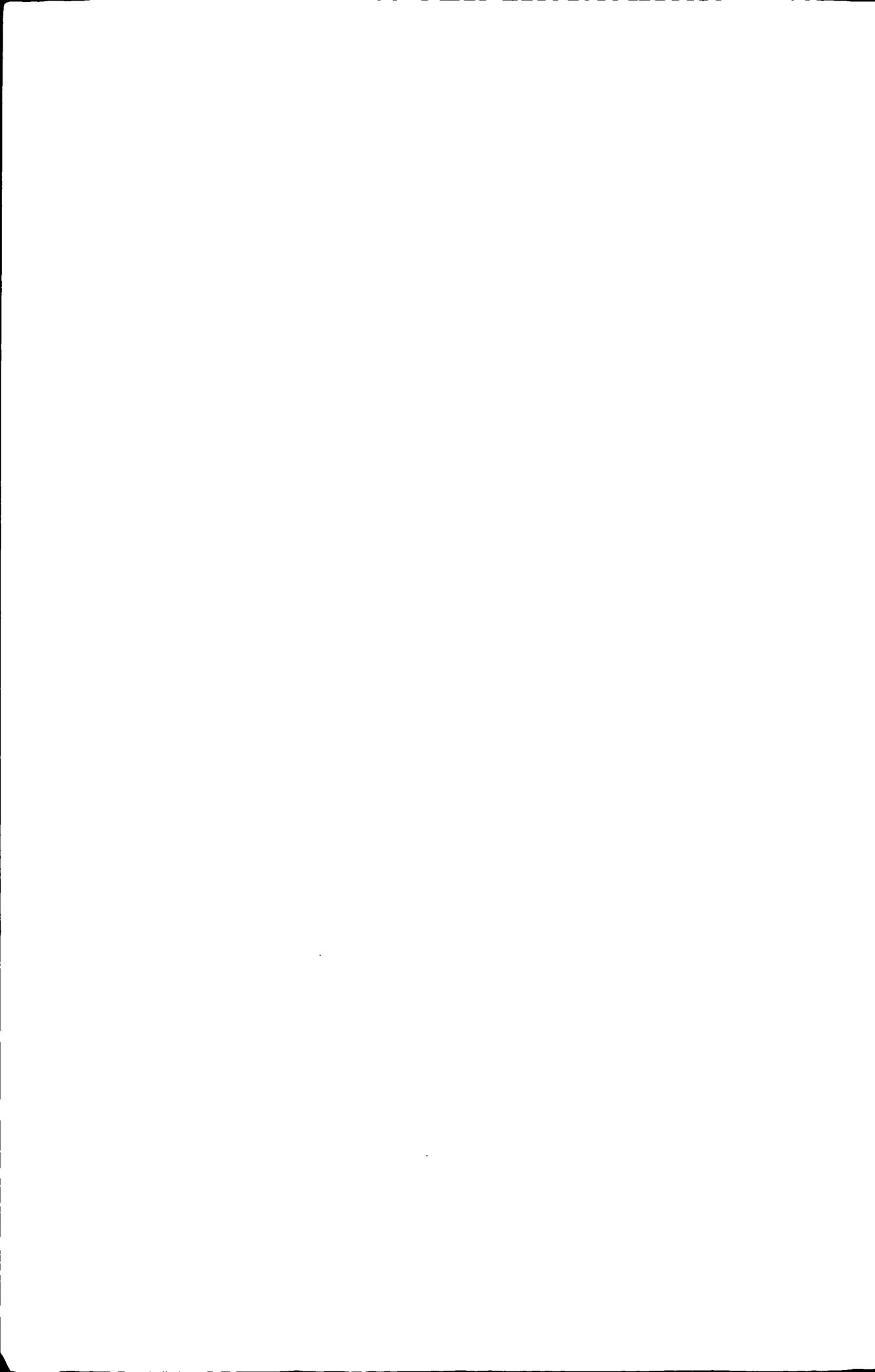
In dichloromethane, using triethylamine to bind acid, the first low-temperature reaction of 4h, then at room temperature for 5h, ten compounds of acyl amino acid ester derivatives of pyrazole were prepared from pyrazole chloride and different substituted amino acid ester hydrochloride salt. The pyrazole acid radical amino-acid ester in the ether solution, joins the catalyzed quantity the water, under the sodium hydroxide function the hydrolysis, obtains the pyrazole acid radical amino acid compound.

IV The antioxidant activity test

Reference to "pesticide testing guidelines for herbicides in indoor test", using plate

method, select the monocots rice and Sorghum as tested crops, oilseed rape and white dicotyledon Amaranthus as test crop, set the concentration gradient of 200 mg/L, 100 mg/L, 60 mg/L, We have carried on the weeding biological activity test to the new synthesis's 14 kind of goal compound, discussed this kind of compound to the plant growth active influence. The results showed that: in the experiment range, some of the compounds have good herbicidal activity.

Keywords: Pyrazole amide Amino acid ester Herbicidal activity Plate method



第一章 文献综述

农药是指用于预防、消灭或者控制危害农业、林业的病、虫、草和其它有害生物以及有目的地调解植物、昆虫生长的化学合成或者来源于生物、其它天然物质的一种物质或者几种物质的混合物及其制剂。

但是农药却是一把双刃剑，一方面，农药的使用可以有效的避免有害生物引起的减产，促进植物的生长，提高农业生产量，并能最大限度地减少人的劳动量；另一方面，农药的过度使用也给和谐的生态自然带来了严重的破坏。随着人类文明程度的不断提高，人类对自身的生存环境有了更新的认识，环境保护的意识也不断加强。因此如何创制出绿色、环保、高效、低毒、低残余的新型农药(吴文君, 2000), 就成为摆在广大科研工作者面前的重大课题。

在国内外的农药研究中，杂环化合物由于其选择性好、活性高、用量少、毒性低以及在有害物生化生理反应中的特异性而成为研究的主体(徐尚成, 2002)。杂环化合物已经成为新农药发展的主流，近十年来在世界农药专利中，大约有 90%是关于杂环化合物的。在杂环化合物中，含氮杂环最为重要，吡咯、吡啶、吡唑、咪啶、咪唑以及三唑等几类化合物中不断涌现出一些具有划时代意义的新颖药剂，从而引起了人们的重视(柏再苏和王大翔, 1998)，而在含氮杂环化合物中，吡唑类化合物因为具有广泛的生物活性，因此在杂环农药中扮演着尤其重要的角色。

1.1 吡唑类化合物的生物活性

吡唑类农药因其高效、低毒、活性高以及取代基结构多样性，因而具有非常广阔的研究和开发前景，成为当今农药界的热点之一。近十几年来，广大科研工作者致力于吡唑类农药的研发工作中，开发出许多新的吡唑类农药，包括了杀虫剂、杀螨剂，杀菌剂和除草剂等，其中有很多已被成功开发为农药新品种。

1.1.1 具有杀虫、杀螨活性的吡唑类化合物

1.1.1.1 1-芳基取代吡唑类化合物

90年代末，文献报道最多的具有杀虫杀螨活性的吡唑类化合物是吡唑环 1-位为芳基取代的化合物，通式结构如下：

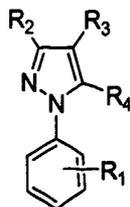


图 1-1 1-芳基取代吡唑的结构式

Fig.1-1 Structure of 1-Aryl pyrazole

该类化合物从结构特点分析, 1-位芳基的芳环上大部分均含有三氟甲基、卤素等基团, 其 1-位芳基的芳环可能是苯环, 吡啶环等杂环类; 3-位以氰基及其衍生物为主。

其中最具代表性的品种是 1987 年法国罗纳-普朗克公司开发的产品锐劲特 (fipronil)。(徐尚成, 2002; 王正权和王大翔, 1999)

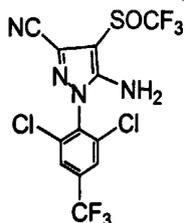
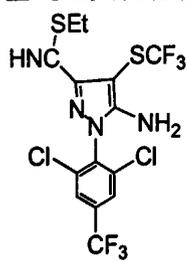


图 1-2 锐劲特结构式

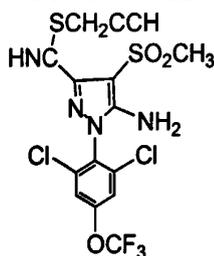
Fig.1-2 Structure of fipronil

该化合物可防治盗象甲、稻螟虫、小菜蛾等, 是广谱杀虫剂(Suteibun K, 1993)。其与菊虫酯类、环戊二烯类、有机磷及氨基甲酸酯类农药无交互抗性。但该药物有一定的鱼毒性。

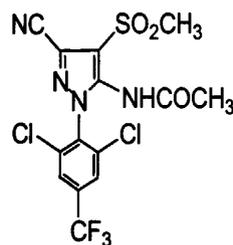
罗纳-普朗克公司在研究 1-芳基吡唑类杀虫杀螨剂领域内一直处于领先主导地位, 并在成功开发锐劲特后相继开发了类似结构的系列品种, 如下结构的几种 1-芳基吡唑类化合物都具有良好的杀虫杀螨活性。



1-1



1-2



1-3

1996 年罗纳-普朗克公司开发了 ethiprole, 并申请专利(Hass et al., 1997)。



图 1-3 ethiprole 结构式

Fig.1-3 Structure of ethiprole

这一结构与锐劲特比较可见, 仅在吡唑的 4-位将 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}$ -基团替换了 CF_3SO -

基团，但是更易于合成了，这两个品种的开发相距达数十年。

日本三菱公司在此基础上开发了如下产品 1-4:

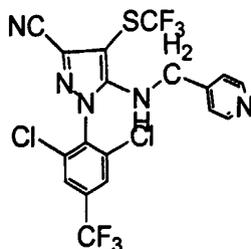


图 1-4 1-4 结构式

Fig.1-4 Structure of 1-4

其主要用于灭杀稻飞虱等。

德国拜耳公司用吡啶环替代 1-位芳基的芳环，开发了新型的吡啶类化合物 1-5(Stetter et al., 1999)，如下图:

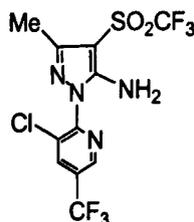


图 1-5 1-5 结构式

Fig.1-5 Structure of 1-5

该化合物 100 mg/L 即可杀灭绿蝇属的幼虫。

1.1.1.2 吡唑酰胺类化合物

吡唑酰胺类化合物是一种具有优良杀虫杀螨活性的化合物，该类化合物的酰胺基主要是以位于吡唑环的 1-位或 5-位的衍生物类型为主。其结构通式为:

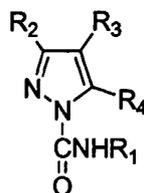


图 1-6 1-吡唑酰胺结构式

Fig.1-6 Structure of 1-pyrazole amide

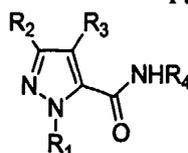


图 1-7 5-吡唑酰胺结构式

Fig.1-7 Structure of 5-pyrazole amide

如 70 年代 Philips-Duphar B.V.公司开发了 1-吡唑酰胺类吡唑化合物 PH-60-42 (Grossurt et al., 1979),该化合物具有优良的杀虫活性, 结构式为:

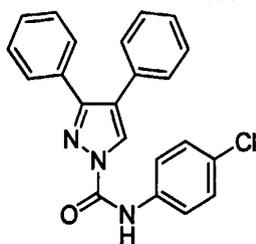


图 1-8 PH-60-42 结构式

Fig.1-8 Structure of PH-60-42

在 80 年代末,英国的罗母-哈斯公司开发的高效广谱杀虫杀螨剂 RH3421(Rec ent, 1990), 结构式为:

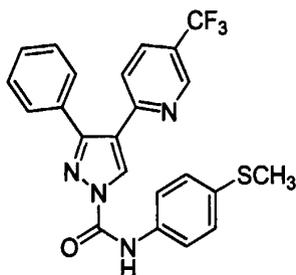


图 1-9 RH3421 结构式

Fig.1-9 Structure of RH3421

该化合物对鳞翅目幼虫、鞘翅目的甲科、叶蝉科等害虫均有较好的防治效果。

此类化合物在结构上的特点是必须为二氢吡唑才有很好的杀虫、杀螨活性。 R_3 结构变化较大,较多的是卤代苯基,其次是各种取代的杂环,如吡唑,吡啶,三唑酮和异噻唑等。

而在 5-吡唑酰胺类吡唑化合物中,最具有代表意义的是 1987 年日本三菱化成公司研制,与氰氨公司共同开发的吡螨胺(Okada et al., 1988)。该化合物的结构式为:

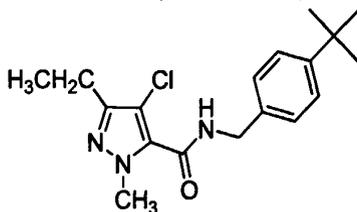


图 1-10 吡螨胺结构式

Fig.1-10 Structure of Tebufenpyrad

吡螨胺是一种快速高效的新型杀螨剂,对各种螨类和螨的发育全期均有速效和高效,持效期长,毒性低,无内吸性,具有渗透性,对目标作物有极佳的选择性,

与三氯杀螨醇、苯丁锡、噻螨酮等常用杀螨剂无交互抗性,它对蚜虫、叶蝉粉虱等半翅目害虫也有一定防效(Williams Tim A and Van Bavel Nicholas, 1989; Obata Tokio, 1993)。主要用于果树、蔬菜、蔓生作物、棉花和观赏植物等,有效剂量为 50-200 mg/L。是一个颇具前途的产品。

5-吡唑酰胺类吡唑化合物大多具有杀虫杀螨活性,其结构特点是:1-位均为甲基;3-位多为甲基、乙基;4-位为氯、氟或其他吸电子基团;5-位酰胺基的胺通常为苯胺。对活性与构效关系的研究发现:1-位为甲基;3-位为乙基;4-位为氯;苯环对位取代为叔丁基时活性最高。当酰基中氧被硫取代,活性降低甚至丧失。(Okada Itaru et al., 1988)

1.1.1.3 吡唑肟醚类化合物

具有吡唑肟醚结构的化合物也具有优良的杀虫杀螨活性。该类化合物的结构通式如下:

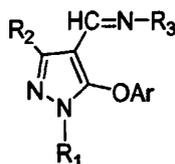


图 1-11 吡唑肟醚类化合物结构式

Fig.1-11 Structure of Pyrazole oxime esters

该类化合物的构效关系研究表明:1, 3-位上为甲基,5-位上为苯氧基时,杀虫、杀螨活性最好。其中最具有代表意义的是 1985 年日本农药公司开发的唑螨酯(fenpyroximate, 又称霸霜灵)(刘长令等, 1995), 结构式为:

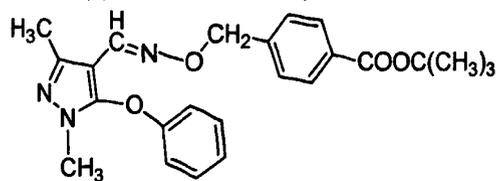


图 1-12 唑螨酯结构式

Fig.1-12 Structure of Fenpyroximate

唑螨酯为新型苯氧吡唑肟类杀螨剂,作用方式以触杀作用为主,高剂量时可直接杀死螨类,低剂量时可抑制螨类脱皮或产卵,具有击倒和抑制脱皮作用。具有高效、速效、低毒、低残留、持效期长等特点。适用于多种植物上防治红叶螨和全爪叶螨。对小菜蛾、斜纹夜蛾、二化螟、稻飞虱、桃蚜等害虫以及稻瘟病、白粉病、霜霉病等病害亦有良好防治作用。对螨虫的卵、若螨、成螨均有效,对低龄若螨活性最高,广泛适用于柑橘、苹果、桃、梨等果树及各种农作物上防治螨虫,唑螨酯还能有效地兼治稻飞虱。

1.1.1.4 含吡唑基有机磷杀虫剂

有机磷杀虫剂是一类最常用的传统农用杀虫剂，多数属高毒或中等毒类，少数为低毒类。将吡唑引入有机磷杀虫剂，可提高其对抗性害虫的防治。1983年由 Y.Kono 报道的吡唑硫磷(Okada et.al., 1984),有很好的杀虫活性。并在 1989年由日本武田化学公司在日本将其开发为商品化吡唑硫磷(pyraclofos)。其结构式为：

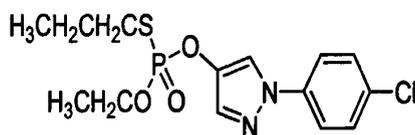


图 1-13 吡唑硫磷结构式

Fig.1-13 Structure of pyraclofos

吡唑硫磷(pyraclofos)是一种胆碱酯酶抑制剂(黄润秋和宋健,1994)。以 0.25-1.5kg/hm²施用，可有效防治蔬菜上的鳞翅目害虫(夜蛾属和灰翅夜蛾属)。对棉花的埃及棉夜蛾、棉铃虫、棉斑实蛾、红铃虫、飞虱、蓟马；马铃薯的马铃薯甲虫、块茎蛾；甘薯的甘薯烦夜蛾、麦蛾；茶叶的茶叶细蛾、黄蓟马等田间防治用量为 0.5-15kg/hm²。是一种优良的含吡唑基有机磷杀虫剂。

1.1.2 具有杀菌活性的吡唑类化合物

杀菌剂是人类历史上最古老的药剂(公元前 1000 多年)，从硫磺、波尔多液、汞制剂，至今天的甲氧基苯甲酸类、嘧啶胺类等合成化合物。杀菌剂得到了长足的发展。六十年代末，西德 Bayer 公司和比利时 Jassen 公司先后报道了一些具有杀菌活性的吡唑类衍生物。由于吡唑类化合物对植物病害的防治较其它杀菌剂的防治效果好，以及其高效的杀菌活性而引起农药界人士的特别关注，成为杀菌剂研究和开发领域中的热点之一。

1.1.2.1 芳基取代吡唑类衍生物

具有杀菌活性的芳基取代吡唑类衍生物主要有 1-芳基取代和 3-芳基取代两大类，如美国 Rubbe 公司开发的 1-芳基取代吡唑类衍生物绿叶宁(Sundholm et al., 1947)、茂叶灵、安种宁、(George et al., 1949; Sundholm, 1950)均为保护性、内吸性的杀菌剂，可以用于防止植物中真菌孢子发芽。

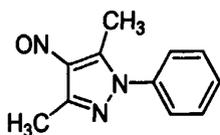


图 1-14 茂叶灵结构式

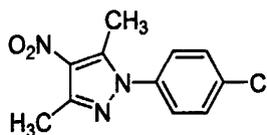


图 1-15 绿叶灵结构式

这类结构最具代表性的品种是巴斯夫公司 2002 年上市的吡唑醚菌酯，

(pyraclostrobin)(徐尚成, 2002)其结构式为:

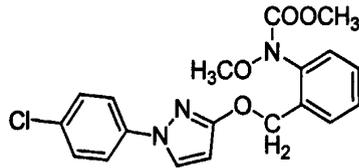


图 1-16 吡唑醚菌酯结构式

Fig.1-16 Structure of pyraclostrobin

该药物能对真菌孢子发芽和叶内菌丝体的生长有很强的抑制作用,能防治谷物、葡萄、蔬菜和果树的多种病害,如葡萄白粉病、霜霉病、小麦白粉病、锈病、大麦叶锈病、番茄早晚疫病等病害。是近年来具有极好防治病毒的广谱杀菌剂。

1.1.2.2 吡唑酰胺基生物杀菌剂

吡唑酰胺基生物杀菌剂,其酰胺基主要在吡唑环的 4-位和 5-位时有较好的生物活性。4-位吡唑酰胺基生物杀菌剂最具代表的品种是 1997 年日本住友公司研究开发上市的呋吡菌胺(英文商品名: Limber)(Ouchi et al., 1998),其结构式如下图:

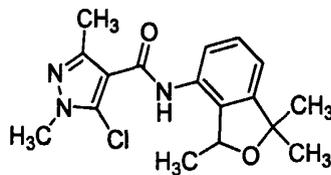


图 1-17 呋吡菌胺结构式

Fig.1-17 Structure of furametpyr

该杀菌剂具有良好的内吸性,对担子菌纲真菌,特别是丝核菌有很强的抑菌活性,用药量 45-60 g/hm²,对防治水稻文枯病有极佳的防效。

5-位吡唑酰胺基生物也具有良好的杀菌活性。如 UBE Industries 于 1995 年开发的化合物 1-6 具有下面结构式的化合物:

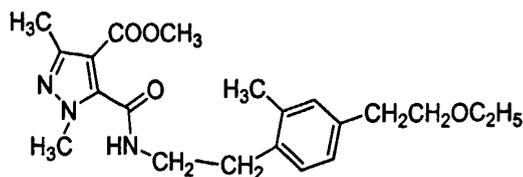


图 1-18 1-6 结构式

Fig.1-18 Structure of 1-6

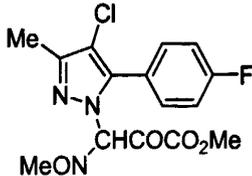
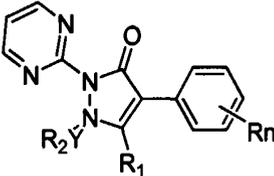
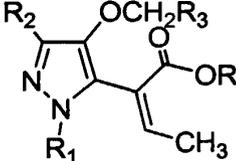
该化合物是优良的 5-位吡唑酰胺基生物杀菌剂。

1.1.2.3 其它吡唑类衍生物杀菌剂

甲氧丙烯酸酯类化合物是通过对天然产物的改造得到的一类高效杀菌剂品种在

对甲氧基丙烯酸酯的改造过程中, 农药学家将吡唑环引入此类化合物中, 获得了杀菌活性较高的化合物(Hirohara et al., 1998)。另外, 1, 4-二芳香基吡唑啉酮类化合物也具有较好的杀菌活性, 尤其对水稻锈病有较好的防治作用(Oda Masatsugu et al., 1992; Oda Masaji et al., 1995)。

表 1-1 其它具有杀菌活性的吡唑衍生物

编号	结构式	备注
1-7		能有效防治霜霉病。
1-8		对水稻的锈病有良好的防治作用。
1-9		对疫霉菌菌具有很好的抑制活性, 而对哺乳动物和鱼类毒性很低。

1.1.3 具有除草活性的吡唑类衍生物

八十年代到九十年代初, 农药学家对吡唑类化合物进行了深入的研究, 发现许多化合物具有超高效、低毒性、高专一性等特点, 并成功地将其开发为除草剂, 不少已经被开发为商业化产品。吡唑类除草剂主要包括磺酰脲基吡唑化合物, 芳酰基吡唑类衍生物, 二苯醚类化合物等几类。

1.1.3.1 磺酰脲基吡唑衍生物除草剂

目前, 在世界农药市场份额中, 除草剂占 47%, 磺酰脲类除草剂又占到除草剂市场的 12%, 从 1979 年氯磺隆问世至今, 已开发了 30 多个磺酰脲类除草剂品种, 磺酰脲类除草剂的开发是除草剂进入超高效时代的标志, 此领域的研究是化学农药最活跃的研究领域之一。将磺酰基引入吡唑环上时, 得到的大多数化合物有很好的除草活性, 个别具有杀菌和植物生长调节活性。例如, 日本日产公司开发的吡啶磺隆(Yoshihiro et al., 1984)、氯吡啶磺隆(Susumu et al., 1985), 日本组合化学公司开发

的唑啉磺隆(Brighton, 1987)和杜邦公司开发的四唑啉磺隆(Levitt, 1986), 都是优良的商品化除草剂。

表 1-2 磺酰脲基吡唑衍生物除草剂

名称	结构式	应用
吡 磺 隆		10-40g / ha 的剂量用于移栽或直播水稻田, 防除阔叶杂草和莎草。
氯 吡 磺 隆		该品种可有效防除玉米田中阔叶杂草和莎草。
唑 磺 隆		该品种能有效防除小麦田中禾本科杂草和恶性阔叶杂草。
四 唑 磺 隆		该品种主要防除稗草、阔叶杂草和莎草科杂草等, 用于水稻苗后施用, 使用剂量为 8-25 g/hm ²

这类除草剂, 以 5-位取代的磺酰脲基吡唑类化合物更具优良的除草活性, 磺酰基一般连在 5-位或 1-位。当连在 5-位时, 1-位多为甲基, 3-位多为烷基, 4-位多为酯基; 当连在 1-位时, 3、5 位多为烷基。研究发现这类除草剂的作用机理与磺酰脲类除草剂相同, 皆为侧链氨基酸合成抑制剂, 通过抑制必要的氨基酸缬氨酸和异亮氨酸的生物合成来阻止细胞分裂和植物生长(Lwazawa Yoshihiro et al., 1984), 广谱, 高效, 具有内吸性, 用量极低, 且对哺乳动物毒性很低。

1.1.3.2 芳基吡唑类衍生物除草剂

芳基吡唑衍生物除草剂, 芳基多在吡唑环的 1-位和 3-位, 化合物具有较好的除草活性。

1985 年拜尔公司开发的吡氯草胺(SchaUner et al., 1985)是具有代表性的 1-位的

芳基取代吡唑类衍生物。其结构式如下：

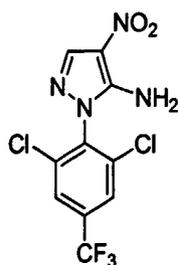


图 1-19 吡氯草胺结构式

Fig.1-19 Structure of nipyraclufen

3-位芳基吡唑类衍生物具有较好的除草活性,这类结构最具代表的品种是 1993 年日本农药公司和法国罗门哈斯公司(Rohm-Haas)合作开发的吡草醚 Pyaflufen-Ethyl(ET-751) (Miura et al., 1990; Kajioka Mitsuru et al., 1990), 结构式为:

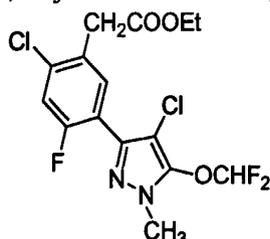


图 1-20 吡草醚结构式

Fig.1-20 Structure of Pyaflufen-ethyl

该品种可防除猪殃殃、淡甘菊、小野芝麻和其他重要的阔叶杂草。作用机制为引起植物细胞的原卟啉原 IX 积累而引起原卟啉原氧化酶(Protox)的抑制,这类除草剂的基本特征是活性氧导致的脂质过氧化作用,因此又被称为过氧化除草剂。

从芳基吡唑类衍生物的结构特征来看,由于杂环与苯环的相似性和本身具有好的生物活性。用杂环取代苯环合成的芳香基吡唑也得到了很好生物活性的化合物,其中芳杂环可以为吡啶、嘧啶、吡唑等。如下所示的双唑草腈(Dorfmeister et al., 1994),吡草醚(Miura et al.,1990; Kajioka Mitsuru et al., 1990),异丙吡草酯(Chupp et al., 1996; 刘长令, 2002)。

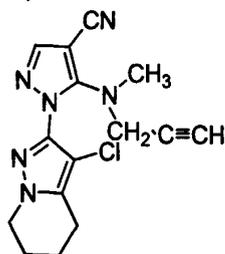


图 1-21 双唑草腈结构式

Fig.1-21 Structure of Pyraclonil

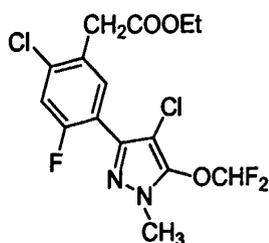


图 1-22 吡草醚结构式

Fig.1-22 Structure of Pyaflufen-ethyl

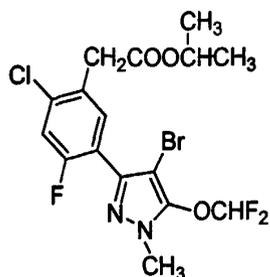


图 1-23 异丙吡草酯结构式

Fig.1-23 Structure of Fluazolate

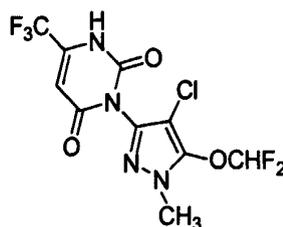
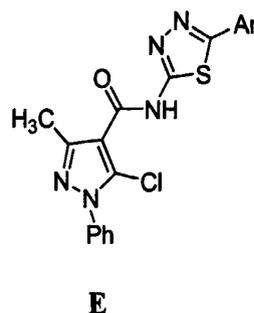
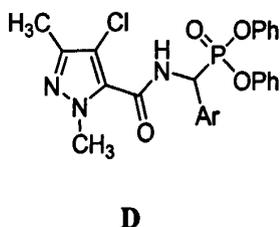
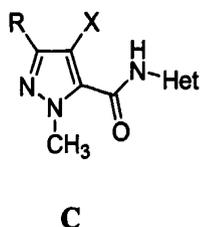
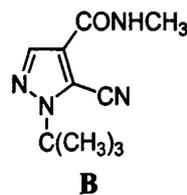
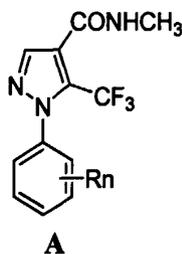
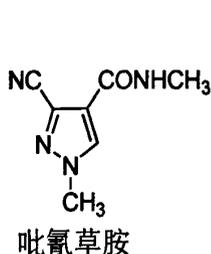


图 1-24 1-10 结构式

Fig.1-24 Structure of 1-10

1.1.3.3 吡唑酰胺类生物除草剂

吡唑酰胺类化合物通常具有很好的杀菌和杀螨活性，但也有一些化合物具有较好的除草活性。如吡氰草胺(pirarubicin)就是具有代表意义的吡唑酰胺类除草剂，用于防治一年生阔叶杂草的大吨位除草剂品种，对某些一年生禾本科杂草也有防效。化合物 A(Waldrep et al., 1991;),B(Lynch et al., 1985)可用于防除玉米、小麦、水稻等农作物中的狐尾草、藜、鱼尾菊、野芥等杂草。华中师范大学王宏青博士课题组发现具有 C、D(王宏青,2004)结构的化合物也具有良好的除草活性。E 中 Ar 为吡啶基时，1.5 kg/hm²用量处理各种杂草发现其对油菜的抑制率为 97.4%，对苜蓿和苋菜的抑制率均为 100%。



1.1.3.4 吡唑苯醚类生物除草剂

20 世纪 50 年代 Rohm & Haas 公司开发了旱田选择性除草剂除草醚(Nitrofen)(Wilson, 1963)。其结构式如下：

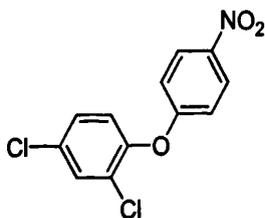


图 1-25 除草醚结构式

Fig.1-25 Structure of Nitrofen

1991 年 Sherman 等以除草醚为先导化合物进行结构改造, 用吡唑环取代其一个芳基, 开发出性能更为优良的吡唑苯醚除草剂如 AH2430(Sherman et al., 1991)、AH2440、MON-1280(刘长令, 1997)等。

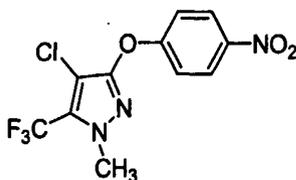


图 1-26 AH2430 结构式

Fig.1-26 Structure of AH2430

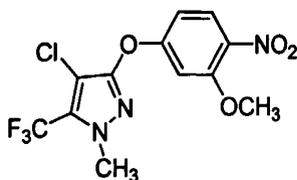


图 1-27 MON-1280 结构式

Fig.1-27 Structure of MON-1280

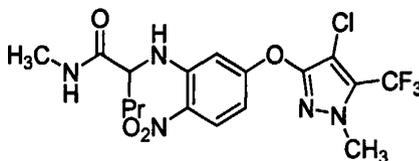


图 1-28 AH2440 结构式

Fig.1-28 Structure of AH2440

1.2 氨基酸酯类化合物的生物活性

氨基酸是一种非常重要的生理活性物质, 广泛的存在于动物、植物、以及人体内, 是生物体内合成蛋白质、激素、酶及抗体的原料, 在生物体内参与多种生物化学过程活动。

天然氨基酸的种类较多,来源广泛,具有较强的生理活性,自二十世纪谷氨酸钠开始应用以来,人们对氨基酸及其衍生物的利用开发就日新月异,特别是近年来,氨基酸类产品备受人们所关注,其应用更加广泛,其中可用于食品、工业、饲料添加剂、医药及其他方面。氨基酸系列杀虫剂、杀菌剂及除草剂、植物生长调剂等的开发利用更具广阔的市场。

在农业生产中居重要地位的除草剂草甘膦(glyphosate)就是氨基酸类衍生物中非常具有代表性的化合物。其结构式如下:

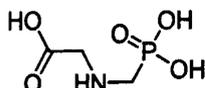


图 1-29 草甘膦(glyphosate)结构式

Fig.1-29 Structure of glyphosate

它是一种内吸传导型广谱除草剂,自 1971 年被美国孟山都公司开发出来以后一直被广泛使用。草甘膦对鱼和水生生物毒性较低,对蜜蜂和鸟类无毒害,对天敌及有益生物较安全、低毒,不易被动物肠胃吸收,不经代谢很快经肾、胃肠排出,在体内不蓄积,对动物未见致畸、致突变、致癌作用,是一种非常优良的氨基酸类除草剂。

D-丙氨酸可作为杀菌剂精甲霜灵的合成原料之一(赵克健,1999),精甲霜灵化学名称为 N-(2-甲氧基乙酰基)-N-(2,6-二甲苯基)-D-丙氨酸甲酯,其结构式如下:

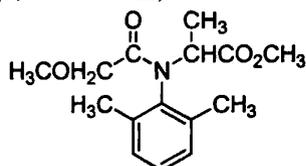


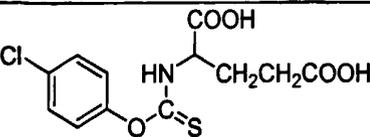
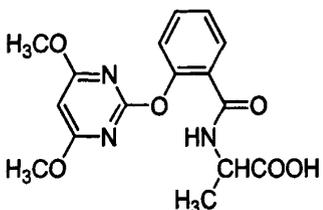
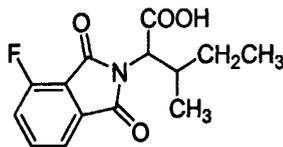
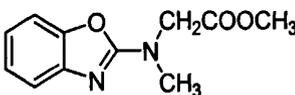
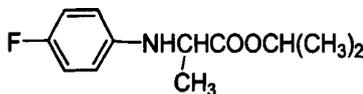
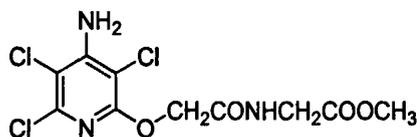
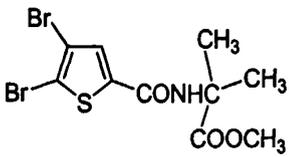
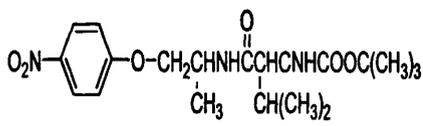
图 1-30 精甲霜灵结构式

Fig.1-29 Structure of Mefenoxam

精甲霜灵是一种可被根、茎、叶吸收、上行传导的高效内吸杀菌剂。它对藻菌纲、卵菌纲病菌引起的病害特别有效,能防治瓜类、洋葱、菠菜、番茄、烟草、葡萄、大白菜、卷心菜、甘蓝菜、花柳菜等多种作物的霜霉病和疫病的病害。

氨基酸农药无需大面积使用(Tanaka T et al.,1987),不仅仅可以减少人力、物力和药物用量,而且具有毒性低、高效无公害、易被生物全部降解利用(Luethy C et al.,1992)、原料来源广泛等特点(韦萍,2002),因此在农药化工中占有重要地位,有着重要的研究价值和开发前景(Katayama M et al.,1994; Boesenberg H et al.,1985)。在农药化工中涌现出一大批具有较好活性的氨基酸类衍生物(孔岩等,1999; Wagner O et al.,1995)。如下表:

表 1-3 农药中具有较好活性的氨基酸类衍生物

编号	结构式	应用
1-11		每公顷施用 50 g 即可有效控制稗子。
1-12		每公顷施用 30g 可 80%-100%除去高粱类植物中的杂草及稻子中的杂草且对稻子本身无影响。
1-13		可以显著促进水稻的根和茎的生长。
1-14		是一种除草剂保护剂,可以使小麦等谷物免于多种除草剂的损害。
1-15		具有一定的除草能力。
1-16		对稗草、阔叶杂草和莎草科杂草等具有一定的除草能力。
1-17		具有杀灭蕃茄疫霉菌的能力。
1-18		对蕃茄疫霉菌有一定的防治能力。

在医药方面,氨基酸酯衍生物可用作抗菌、抗高血压、抗病毒、抗肿瘤和抗艾滋病毒等药物(王庆东,2007),如氨基酸甲酯盐酸盐和 2-呋喃丙烯酸酰氯酸化后进行胍解得到的酰胍衍生物具有高抑菌活性(蔡谊敏等,2006;曾向潮等,2006)。

在食品方面,氨基酸酯衍生物可用作食品调味剂、添加剂和抗氧防腐剂等,如二肽甜味剂阿巴斯甜(L-天门冬氨酰-L-苯丙氨酸甲酯 aspartame)和天丙二肽(阿力甜 alitame)的甜度比蔗糖高 150 倍和 2000 倍(鲍明伟,2000;Yusuke A,1999)。

1.3 课题设计思想

1.3.1 课题设计依据

吡唑类和氨基酸酯类化合物本身就具有较强的生物活性,通过活性亚结构拼接法,期望能够获得吡唑酰氨基酸酯类化合物。所合成的目标化合物是这些活性药效团的连接,根据类同合成原理,采用亚结构连接法,即两种或多种已知具有有效活性结构进行连接是产生具有生理活性化合物的有效方法。本文将具有较高生物活性的亚结构吡唑基、氨基酸酯连接起来,合成了 14 个新颖化合物,是药物开发研究中行之有效的途径。以期能发现新的具有生物活性的先导化合物。

1.3.2 目标化合物的确定

根据活性基团拼接法,本文选择具有活性结构的 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑羧酸酰氯为分子骨架,引入了一系列的氨基酸酯的盐酸盐,以具有活性的酰胺基团为连接纽带,设计了一系列的目标化合物。目标化合物结构通式如下:

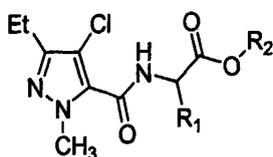


图 1-31 目标化合物结构式

Fig.1-31 Structure of target compounds

1.3.3 具体研究内容

本课题具体的在以下几个方面展开了研究:

- 1、合成了 14 个目标化合物。
- 2、运用 IR、MS、¹H-NMR 等分析测试手段对目标化合物的结构进行确证、表征。
- 3、对重要的中间体 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑羧酸的合成方法进行了探讨,提高了其收率。
- 4、对以上新合成的所有化合物进行了初步除草活性试验,为寻找具有更高生物活性的化合物提供了理论依据。

第二章 吡唑酰胺氨基酸酯衍生物的合成

2.1 试剂与仪器

2.1.1 仪器

AVATAR 330 型红外光谱仪(KBr 压片法)	美国 Nicolet 公司
Bruker DR*600 核磁共振仪	瑞士 Bruker 公司
RY-2 型熔点仪(温度计未校正)	天津市分析仪器厂
CP3800/SATURN 2200 气质联用仪	美国 Varian 公司
GB-90 型强力电动搅拌机	上海标本模型厂
DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器	巩义市英峪予华仪器厂制造
DZF-6020 型真空干燥箱	上海精宏实验设备有限公司
AL-214 分析天平	梅特勒-托利多仪器上海有限公司
RE52-99 旋转蒸发器	上海亚荣生化仪器厂

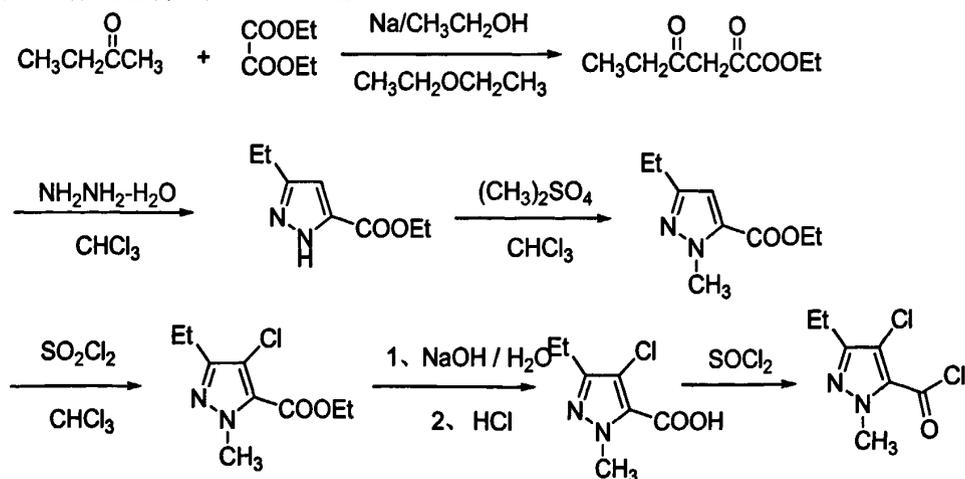
2.1.2 试剂和药品

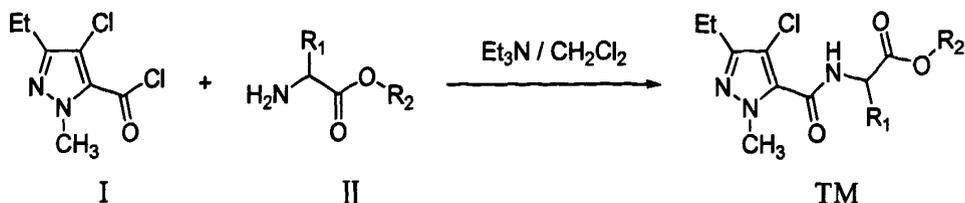
实验所用试剂和药品均为市售CP或AR级。

2.2 实验部分

2.2.1 合成路线

根据活性基团拼接法,本文合成了具有活性结构的中间体 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑羧酸酰氯和一系列的氨基酸乙酯的盐酸盐,以酰胺基团为连接纽带,设计了一系列的目标化合物。其合成路线如下:





R₁: 甘氨酸, 丙氨酸, 苯丙氨酸, 蛋氨酸, 天冬氨酸, 亮氨酸

R₂: 甲酯, 乙酯

2.2.2 中间体 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑羧酸酰氯的制备

丙酰丙酮酸乙酯的制备 (化合物 I a)

用镊子夹取 2.5 g 金属钠, 切成钠丝, 分批投入到 40.0 mL 无水乙醇中, 架设冷凝回流装置, 干燥管, 直至金属钠完全溶解。冷却至室温, 蒸馏并回收乙醇, 得到乙醇钠白色固体。在冰盐浴下向乙醇钠中加入 50.0 mL 乙醚, 搅拌, 滴加 9.0 mL (0.1 mol) 二丁酮和 14.0 mL (0.1 mol) 草酸二乙酯的混合溶液, 1 h 滴毕, 继续搅拌, 薄板跟踪检测确认草酸二乙酯原料点消失为反应终点 (大约为 1 h, 二氯甲烷做展开剂), 得到棕红色液体。将反应液倾入 13.0 mL 浓硫酸的碎冰溶液中, 搅拌, 静置分层, 乙醚萃取, 无水 MgSO₄ 干燥, 抽滤, 蒸去溶剂, 得到丙酰丙酮酸乙酯棕红色液体 16.21 g, 产率为 94.60 %。

IR (KBr) ν , cm^{-1} : 2983.50 (CH₃), 1735.10 (C=O), 1262.10 (OCH₂CH₃)

MS (m/z, %): 173 (M+1)⁺, 100, 99(20)

3-乙基-5-吡唑羧酸乙酯的制备 (化合物 I b)

在 100 mL 的双颈烧瓶中加入 10.32 g (0.06 mol) 丙酰丙酮酸乙酯和 10 mL 氯仿, 在冰水浴下, 滴加 3.60 g (0.072 mol) 85% 的水合肼和 6 mL 水, 滴加 2 h, 继续保温反应半小时。反应完毕得棕黄色粘稠液体, 分液, 氯仿萃取, 水洗至中性。无水 MgSO₄ 干燥, 抽滤, 浓缩后得淡黄色粘稠液体 9.32 g, 产率 92.50 %。

IR (KBr) ν , cm^{-1} : N-H (3189.11, 3142.23), 吡唑环 (1577.74, 1455.59, 1420.47, 1028.85), -C=O (1724.14), -OCH₂CH₃ (1229.84)

MS (m/z, %): 169 ((M+1)⁺, 100), 123 (70)

3-乙基-1-甲基-5-吡唑羧酸乙酯的制备 (化合物 I c)

在 250 mL 的三口烧瓶中加入 3-乙基-5-吡唑羧酸乙酯 21.10 g (0.126 mol) 和 30 mL 氯仿, 于 40 °C 下滴加硫酸二甲酯 17.40 g (0.138 mol), 1 h 滴毕, 再升温至 50 °C, 搅拌至原料 I b 点消失为止 (约需 6 h)。反应完毕, 冷却至室温, 滴加饱和 NaCO₃ 溶液, 只至无气泡产生, 静置, 分液, 水洗, 无水 MgSO₄ 干燥过夜。抽滤, 浓缩, 蒸去溶剂得棕黄色液体 22.50 g, 收率为 98.50 %。

IR (KBr) ν , cm^{-1} : N-C (2974.35), 吡唑环 (1527.81, 1462.43, 1442.00, 1094.67),

OCH_2CH_3 (1258.12)

MS (m/z , %): 183 ($(M+1)^+$, 100), 153 (18), 139 (14)

4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑羧酸乙酯的制备(化合物 I d)

取 3-乙基-1-甲基 5-吡唑羧酸乙酯 21.20 g(0.12 mol)溶于 30 mL 氯仿,投入到 250 mL 三颈烧瓶中,架设回流冷凝装置,尾气吸收装置,室温下滴加氯化硫酰,滴毕后升温回流,磁力搅拌反应至 I c 原料点消失为止(约 4 h)。反应停止,冷却至室温,滴加 40%的 NaOH 溶液,调节溶液 pH 值为中性。静置分液,取下层有机相,水洗,氯仿萃取,分液,无水 MgSO_4 干燥过夜。抽滤,减压浓缩,蒸去溶剂,得棕黄色液体。称量的 24.30 g,产率为 93.50 %。

IR (KBr) ν , cm^{-1} : N-C (2976.57), 吡唑环 (1471.78, 1435.14, 1400.04), C=O (1726.70), OCH_2CH_3 (1202.92)

MS (m/z , %): 217 (M^+ , 100), 173 (30)

4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑甲酸的制备(化合物 I e)

取 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑羧酸乙酯 23.26g(0.107mol), 5.2 g 的 NaOH, 水 86 mL, 无水乙醇 40 mL, 投入到 250 mL 的三颈烧瓶中,加热回流至原料点完全消失(约 5h)。反应完毕,冷却至室温,滴加盐酸调节 pH 值为 2-3,析出大量黄色固体沉淀。抽滤,水洗,滤液静置过夜,析出固体沉淀,抽滤后合并,80 °C 真空干燥。称量得 18 g,产率 89.9 %,测熔点 161-162 °C。(文献值 m.P. 161-163 °C)

IR (KBr) ν , cm^{-1} : N-C (2984.27), 吡唑环 (1520.37, 1472.39, 1428.74, 1444.10), C=O (1709.40), OCH_2CH_3 , (1237.05)

MS (m/z , %): 189 (M^+ , 70), 173 (100)

4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰氯的制备(化合物 I f)

在 250 ml 的三口烧瓶中架设冷凝回流管,尾气吸收装置,机械搅拌,加入 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑甲酸 11.80 g(0.1 mol)和甲苯 100 ml,在室温下滴加二氯亚砷 24 g (0.20 mol), 1 h 滴加完毕。升温回流 6 h。反应完毕冷却至室温,蒸馏,去掉过量二氯亚砷和溶剂,得到棕红色透明液体。直接用于下一步反应。

2.2.3 中间体氨基酸酯盐酸盐的制备

甘氨酸乙酯盐酸盐(化合物 II a)的制备

在 100 mL 的三口烧瓶中放入无水乙醇 30 mL,架设冷凝回流装置,干燥管,尾气吸收装置,在冰盐浴下用恒压滴液漏斗滴加新蒸的二氯亚砷 10 mL,滴加过程中控制温度在 0 °C 以下,滴加完毕后继续在冰盐浴下搅拌反应 3 h,自然升温至室温,再加入甘氨酸 0.75 g(0.01 mol),保温 4 h,回流至固体物质全部消失,蒸干溶剂,石油醚和乙醚重结晶,得到甘氨酸乙酯的盐酸盐 1.20 g,产率 95.60%。m.p: 145-146

$^{\circ}\text{C}$ (文献值 m.p: 145-146 $^{\circ}\text{C}$)。IR (KBr)v, cm^{-1} : 3426.5 (NH_2), 1748.8 ($\text{C}=\text{O}$)。

甘氨酸乙酯盐酸盐用氢氧化钠的水溶液调节 pH=12, 用乙醚溶液 15mL 萃取三次, 合并有机层, 无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏蒸去溶剂, 得到甘氨酸乙酯液体, 以下各种氨基酸酯的质谱图均为其碱化去掉盐酸盐后的形式。

甘氨酸乙酯: .MS (m/z , %): 104 (M^+ , 31), 91 (44), 43 (100)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 4.215-4.161 (q, 2H, $\text{J}=7.2$, CH_2), 3.417 (s, 2H, CH_2), 1.780 (s, 2H, NH_2), 1.297-1.262 (t, 3H, $\text{J}=7.2$, CH_3)。

甘氨酸甲酯盐酸盐(化合物 II b)的制备

合成方法同目标化合物 II a。

白色晶状固体, 产率 94.2 %, m.p. 175~176 $^{\circ}\text{C}$ (文献值为 175 $^{\circ}\text{C}$), IR (KBr) v, cm^{-1} : 3414.7 (NH_2), 1748.8 ($\text{C}=\text{O}$), 甘氨酸甲酯 MS (m/z , %): 91 (M^+ , 96), 40 (100)。

甘氨酸丙酯盐酸盐(化合物 II c)的制备

合成方法同目标化合物 II a。

白色晶状固体, 产率 91.7 %; m.p: 125 $^{\circ}\text{C}$ -126 $^{\circ}\text{C}$, IR (KBr) v, cm^{-1} : 3430.0 (NH_2), 1745.6 ($\text{C}=\text{O}$), 甘氨酸丙酯 MS (m/z , %): 118 (M^+ , 42), 101 (100), 40 (66)。

甘氨酸异丙酯盐酸盐(化合物 II d)的制备

合成方法同目标化合物 II a。

白色晶状固体, 产率 89.2 %。

m.p.: 158 $^{\circ}\text{C}$ -159 $^{\circ}\text{C}$, IR (KBr) v, cm^{-1} : 3414.2(NH_2), 1739.3 ($\text{C}=\text{O}$), 甘氨酸异丙酯 MS (m/z , %): 120(M^+ , 32), 105 (100), 43 (66)

丙氨酸甲酯盐酸盐(化合物 II e)的制备

合成方法同目标化合物 II a。

白色晶状固体, 产率 95.3 %。m.p. 109 $^{\circ}\text{C}$ -110 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 m.p.111 $^{\circ}\text{C}$), IR (KBr) v, cm^{-1} : 3420.5 (NH_2), 1742.4 ($\text{C}=\text{O}$), 丙氨酸甲酯 MS m/z (%): 104 ($(\text{M}+1)^+$, 23), 91 (32), 44 (100)

丙氨酸乙酯盐酸盐(化合物 II f)的制备

合成方法同目标化合物 II a。

白色晶状固体, 产率 91.2 %, m.p: 76 $^{\circ}\text{C}$ -77 $^{\circ}\text{C}$, IR (KBr) v, cm^{-1} : 3414.2 (NH_2), 1742.4 ($\text{C}=\text{O}$), 丙氨酸乙酯 MS m/z (%): 118 ($(\text{M}+1)^+$, 100), 44 (31)

苯丙氨酸乙酯盐酸盐(化合物 II g)的制备

合成方法同目标化合物 II a。

白色晶状固体, 产率 95.3 %, m.p.: 155 $^{\circ}\text{C}$ -156 $^{\circ}\text{C}$, (文献值 155 $^{\circ}\text{C}$ - 156 $^{\circ}\text{C}$), IR (KBr) v, cm^{-1} : 3422.7(NH_2), 1736.2($\text{C}=\text{O}$), 苯丙氨酸乙酯 MS m/z (%): 194 ($(\text{M}+1)^+$, 100), 120 (28)

蛋氨酸乙酯盐酸盐(化合物 II h)的制备

合成方法同目标化合物 II a。

白色晶状固体, 产率 70.4%, m.p.: 80 °C-81 °C, (文献值 81 °C-82 °C), 蛋氨酸乙酯 MS $m/z(\%)$: 177 ((M+1)⁺; 28), 131 (28), 104(100), 74(50)

亮氨酸乙酯盐酸盐(化合物 II i)的制备

合成方法同目标化合物 II a。

白色晶状固体, 产率 69.3%, m.p.: 122 °C-123 °C, (文献值 m.p.: 123 °C-126 °C), IR (KBr) ν , cm^{-1} : 3419.8 (NH₂), 1735.2 (C=O), 亮氨酸乙酯 MS $m/z(\%)$: 160 ((M+1)⁺; 100), 102 (25), 86 (75), 44 (62).

天冬氨酸乙酯盐酸盐(化合物 II j)的制备

合成方法同目标化合物 II a。

白色晶状固体, 产率 90.8%, m.p.: 82 °C-83 °C, IR (KBr) ν , cm^{-1} : 3468.1 (NH₂), 1740.3(C=O), 天冬氨酸乙酯 MS: $m/z(\%)$: 190 ((M+1)⁺; 100), 116 (34)

2.2.4 目标化合物吡唑酰氨基酸酯衍生物的制备**4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰甘氨酸甲酯(化合物 TM1)的制备**

在 100 mL 的三口烧瓶中加入甘氨酸甲酯的盐酸盐 0.5 g(0.0045 mol), 二氯甲烷 10 mL, 架设冷凝回流装置, 干燥管, 在冰盐浴下加入三乙胺 2.2 mL, 磁力搅拌, 滴加 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰氯 1.03 g (0.005 mol)的二氯甲烷溶液, 半小时滴毕, 冰盐浴下保温 4 h, 升温至室温, 继续反应 5 h, 依次水洗, 酸洗, 水洗, 碱洗, 水洗至中性, 分液, 无水硫酸镁干燥过夜, 抽滤, 蒸去溶剂, 石油醚-乙醚重结晶得到白色晶状固体 0.55 g, 产率 47%。

m.p: 75 °C - 76 °C

IR (KBr) ν , cm^{-1} : N-H (3300.32), N-CH₃ (2969.94), C=O (1744.61), C=N (1643.99), 吡唑环 (1557.15, 1471.34, 1439.81)

MS: $m/z(\%)$: 260 (M⁺; 100), 171 (96)

¹HNMR(600 MHz, CDCl₃) δ : 7.306 (br s, 1H, N-H); 4.244-4.236 (d, 2H, J=4.8, N-CH₂-C=O); 4.129 (s, 3H, N-CH₃); 3.823(s, 3H, O-CH₃); 2.673-2.635 (q, 2H, J=7.8, C-CH₂-C); 1.267-1.242 (t, 3H, J=7.8, C-CH₃).

4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰甘氨酸乙酯(化合物 TM2)的制备

合成方法同目标化合物 II a。

白色晶状固体, 产率 69.3%。

m.p.: 38 °C-39 °C.

IR (KBr) ν , cm^{-1} : N-H (3403.05), N-CH₃ (2977.58), C=O (1746.62), C=N (1668.05), 吡唑环 (1537.30, 1508.49, 1448.25)

MS m/z (%): 274 (M^+ , 100), 171 (30)

¹HNMR(600 MHz, CDCl₃) δ : 7.315 (br s, 1H, N-H), 4.298-4.262 (q, 2H, J=7.2, O-CH₂-C), 4.227-4.219 (d, 2H, J=4.8, N-CH₂-C=O), 4.129 (s, 3H, N-CH₃), 2.672-2.634 (q, 2H, J=7.8, C-CH₂-C), 1.341-1.317 (t, 3H, J=7.2, O-C-CH₃), 1.267-1.241 (t, 3H, J=7.8, C-CH₃)

4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰胺甘氨酸丙酯(化合物 TM3)的制备

合成方法同目标化合物 IIa。

淡黄色油状液体, 产率 20.7%。

IR (KBr) ν , cm^{-1} : N-H (3397.65), N-CH₃ (2979.43), C=O (1740.21), C=N (1669.02), 吡唑环 (1536.71, 1508.46, 1450.24)

MS m/z (%): 288 (M^+ , 100), 171 (51)

¹HNMR(600 MHz, CDCl₃) δ : 7.300 (br s, 1H, N-H), 5.099-5.078 (t, 2H, J=6.6, O-CH₂-C-C), 4.153-4.144 (d, 2H, J=5.4, N-CH₂-C=O), 4.081 (s, 3H, N-CH₃), 2.625-2.587 (q, 2H, J=7.8, C-CH₂-C), 2.173-2.152 (d, 2H, J=6.6, O-C-CH₂-C) 1.280-1.257 (t, 3H, J=7.8, N-C-CH₃), 1.221-1.196 (t, 3H, J=7.2, O-C-C-CH₃)

4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰胺甘氨酸异丙酯(化合物 TM4)的制备

合成方法同目标化合物 IIa。

淡黄色油状液体, 产率 19.2%。

IR (KBr) ν , cm^{-1} : N-H (3435.84), 异丙基 (2974.46, 2932.01), C=O (1724.39), C=N (1639.78), 吡唑环 (1515.73, 1444.73, 1407.93)

MS m/z (%): 288 (M^+ , 30), 245 (25), 171 (100)

4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰胺丙氨酸甲酯(化合物 TM5)的制备

合成方法同目标化合物 IIa。

白色晶状固体, 产率 60.8%。

m.p. 72 °C-74 °C;

IR (KBr) ν , cm^{-1} : N-H (3316.39), N-CH₃ (2954.93), C=O (1745.56), C=N (1640.29), 吡唑环 (1548.09, 1511.11, 1450.95)

MS m/z (%): 274 (M^+ , 20), 171 (100)

¹HNMR(600 MHz, CDCl₃) δ : 7.356-7.353 (d, 1H, J=1.8, N-H), 4.770-4.737 (q, 1H, J=7.2, N-CH-C=O), 4.118 (s, 3H, N-CH₃), 3.810 (s, 3H, O-CH₃), 2.669-2.631 (q, 2H, J=7.8, C-CH₂-C), 1.549-1.537 (d, 3H, J=7.2, -C-CH₃), 1.262-1.250 (d, 3H, J=7.8, C-CH₃)

4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰胺丙氨酸乙酯(化合物 TM6)的制备

合成方法同目标化合物 IIa。

白色晶状固体, 产率 57.3%。

m.p.30°C-32°C

IR (KBr) ν , cm^{-1} : N-H (3284.23), C-NH₂ (2972.73), C=O (1743.96), C=N (642.80), 吡啶环 (1557.50, 1509.31, 1467.32)

MS $m/z(\%)$: 288 (M⁺, 80), 171 (100)

¹HNMR(600 MHz, CDCl₃) δ : 7.315 (br s, 1H, N-H), 4.232-4.227 (d, 1H, J=3, N-CH-C=O), 4.174-4.164 (d, 2H, J=6, O-CH₂-C), 4.124 (s, 3H, N-CH₃), 2.666-2.630 (q, 2H, J=7.2, C-CH₂-), 1.717-1.705 (d, 3H, J=7.2, -C-CH₃), 1.261-1.237 (t, 3H, J=7.2, O-C-CH₃), 0.982-0.958 (t, 3H, J=7.2, C-CH₃)

4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡啶酰蛋氨酸乙酯(化合物 TM7)的制备

合成方法同目标化合物 IIa。

淡黄色晶状固体, 产率 42.8%。

m.p.38°C-39°C

IR (KBr) ν , cm^{-1} : N-H (3307.13), C-NH₂ (2976.52), C=O (1739.98), C=N (1639.64), 吡啶环 (1548.67, 1512.95, 1445.96)

¹HNMR(600 MHz, CDCl₃) δ : 7.389-7.378 (d, 1H, J=6.6, N-H), 4.885-4.853 (q, 1H, J=7.2, N-CH-C=O), 4.281-4.246 (q, 2H, J=7.2, O-CH₂-C), 4.105 (s, 3H, N-CH₃), 2.666-2.627 (q, 2H, J=7.8, N=C-CH₂-C), 2.595-2.573 (t, 2H, J=7.2, -C-CH₂-S), 2.218-2.172(t, 2H, J=7.2, -C-CH₂-C-S), 2.114 (s, 3H, S-CH₃), 1.333-1.309 (t, 3H, J=7.2, O-C-CH₃), 1.259-1.234 (t, 3H, J=7.8, C-CH₃)

4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡啶酰天冬氨酸乙酯(化合物 TM8)的制备

合成方法同目标化合物 IIa。

白色固体, 产率 39.3%。

m.p.48°C-49°C

IR (KBr) ν , cm^{-1} : 3326.23 (NH₂), 1731.47 (O=C-O-), 1638.26 (O=C-N-), 吡啶环 (1554.35, 1465.43, 1422.64)

¹HNMR(600 MHz, CDCl₃) δ : 7.809-7.797 (d, 1H, J=7.2, N-H), 5.031-5.003 (m, 1H, J=4.2, N-CH-C=O), 4.279-4.267 (d, 2H, J=7.2, O-CH₂-C), 4.179-4.167 (t, 2H, J=7.2, O-CH₂-C), 4.120 (s, 3H, N-CH₃), 3.160-2.950 (m, 2H, J=4.2, -C-CH₂-COOEt), 2.667-2.629 (q, 2H, J=7.8, N=C-CH₂-C), 1.317-1.249 (m, 6H, J=7.2, O-C-CH₃), 1.227-1.204 (t, 3H, J=7.2, C-CH₃)

4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡啶酰亮氨酸乙酯(化合物 TM9)的制备

合成方法同目标化合物 IIa。

淡黄色透明液体, 产率 69.3%。

IR (KBr) ν , cm^{-1} : 3397.97 (NH_2), 1743.27 ($\text{O}=\text{C}-\text{O}$), 1671.12 ($\text{O}=\text{C}-\text{N}$), 吡唑环 (1533.38, 1508.86, 1470.78)

^1H NMR(600 MHz, CDCl_3) δ : 7.053 (s, 1H, N-H), 4.679-4.645 (q, 1H, $J=7.8$, N-CH-C=O), 4.143-4.124 (q, 2H, $J=4.2$, O- CH_2 -C), 3.998 (s, 3H, N- CH_3), 2.553-2.515 (q, 2H, $J=7.8$, N- CH_2 -C), 2.086-2.073 (d, 2H, $J=7.8$, N-C- CH_2 -C, C- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.672-1.651 (q, 3H, $J=4.2$, CH_3 O-C- CH_3), 1.611-1.583 (q, 3H, $J=7.8$, N-C- CH_3), 1.218-1.194 (m, 3H, $J=7.2$, - CH_3), 1.152-1.126 (t, 3H, $J=7.8$, - CH_3)

4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰苯丙氨酸乙酯(化合物 TM10)的制备

合成方法同目标化合物 IIa。

白色晶状固体, 产率 79.2%。

m.p. 75°C-77°C。

IR (KBr) ν , cm^{-1} : 3300.94 (NH_2), 1733.56 ($\text{O}=\text{C}-\text{O}$), 1649.40 ($\text{O}=\text{C}-\text{N}$), 吡唑环 (1551.88, 1480.75, 1451.46)

^1H NMR(600 MHz, CDCl_3) δ : 7.314-7.302 (d, 1H, $J=7.2$, N-H), 7.270-7.178 (m, 5H, $J=7.2$, 1-benzene), 5.017-4.984 (q, 1H, $J=6.6$, N-CH-C=O), 4.239-4.203 (q, 2H, $J=7.2$, O- CH_2 -C), 4.091 (s, 3H, N- CH_3), 3.505-3.215 (m, 2H, $J=6.6$, -C- CH_2 -benzene), 2.638-2.600 (q, 2H, $J=7.8$, N=C- CH_2 -C), 1.284-1.260 (t, 3H, $J=7.2$, O-C- CH_3), 1.246-1.217 (t, 3H, $J=7.8$, C- CH_3)

4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰甘氨酸(化合物 TM11)的制备

在 100 mL 的三口烧瓶中加入吡唑酰甘氨酸乙酯 1.7 g (0.0062 mol), 乙醚溶液 15 mL, NaOH 0.27 g (0.00675 mol) 和催化量的水, 架设冷凝回流装置, 室温下磁力搅拌, 薄板监测至原料点反应完全, 停止反应, 抽滤, 得到白色固体物质, 加水溶解, 用浓盐酸调节 pH 值 2-3, 搅拌, 静置, 析出大量白色固体沉淀, 抽滤, 水洗, 减压干燥, 得固体 0.67 g, 即为吡唑酰甘氨酸, 产率 45.5%, 熔点 m.p. 174°C - 176°C。

IR (KBr) ν , cm^{-1} : 3320.79 (NH_2), 3195.01 (O-H), 1735.98 ($\text{O}=\text{C}-\text{O}$), 1643.29 ($\text{O}=\text{C}-\text{N}$), 吡唑环 (1553.18, 1512.31, 1469.19)

^1H NMR(600 MHz, CDCl_3) δ : 7.310 (br s, 1H, N-H), 4.295-4.286 (d, 1H, $J=5.4$, N-CH-C=O), 4.137 (s, 3H, N- CH_3), 3.500 (s, 1H, -COOH), 2.675-2.637 (q, 2H, $J=7.8$, N- CH_2 -C), 1.264-1.238 (t, 3H, $J=7.8$, N-C- CH_3)

4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰丙氨酸(化合物 TM12)的制备

合成方法同目标化合物化合物 TM11

白色固体, 产率 69.3%。

IR (KBr) ν , cm^{-1} : 3399.93 (NH_2), 3311.79 (O-H), 1737.09 (O=C-O), 1667.21 (O=C-N-), 吡唑环 (1529.96, 1508.25, 1449.68)

^1H NMR(600 MHz, CDCl_3) δ : 7.406-7.396 (d, 1H, $J=6.6$, N-H), 4.749-4.714 (q, 1H, $J=7.2$, N-CH-C=O), 4.267-4.255 (d, 1H, $J=7.2$, -COOH), 4.122 (s, 3H, N-CH₃), 2.669-2.632 (q, 2H, $J=7.2$, C-CH₂-C), 1.546-1.534 (d, 3H, $J=7.2$, -C-CH₃), 1.257-1.232 (t, 3H, $J=7.2$, N-C-CH₃)

4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰亮氨酸(化合物 TM13)的制备

合成方法同目标化合物化合物 TM11。

白色固体, 产率 69.3%。

IR (KBr) ν , cm^{-1} : 3397.97 (NH_2), 3200.23 (O-H), 1743.27 (O=C-O), 1671.12 (O=C-N-), 吡唑环 (1533.38, 1508.86, 1470.78)

^1H NMR(600 MHz, CDCl_3) δ : 7.113-7.101 (d, 1H, $J=7.2$, N-H), 4.751-4.724 (q, 1H, $J=8.4$, N-CH-C=O), 4.109 (s, 3H, N-CH₃), 3.988 (s, 1H, -COOH), 2.665-2.627 (q, 2H, $J=7.8$, N-CH₂-C), 2.193-2.176 (t, 2H, $J=4.8$, N-C-CH₂-C), 1.821-1.813 (t, 1H, $J=2.4$, C-CH(CH₃)₂), 1.258-1.233 (t, 3H, $J=7.8$, N-C-CH₃), 1.102-0.989 (t, 6H, $J=7.2$, -CH₃)

4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰天冬氨酸(化合物 TM14)的制备

合成方法同目标化合物化合物 TM11。

白色固体, 产率 69.3%。

IR (KBr) ν , cm^{-1} : 3403.21 (NH_2), 3190.92 (O-H), 1735.63 (O=C-O), 1667.55 (O=C-N-), 吡唑环 (1535.39, 1508.40, 1446.81)

^1H NMR(600 MHz, CDCl_3) δ : 7.857-7.844 (d, 1H, $J=7.8$, N-H), 5.081-5.069 (q, 1H, $J=3.6$, N-CH-C=O), 4.116 (s, 3H, N-CH₃), 3.506-3.495 (d, 2H, $J=6.6$, -COOH), 3.050-3.043 (d, 2H, $J=4.2$, N=C-CH₂-C=O), 2.651-2.617 (q, 2H, $J=7.2$, N=C-CH₂-C), 1.231-1.216(q, 3H, $J=7.2$, N=C-C-CH₃)

2.3.2 结果与讨论

2.3.2.1 中间体的制备

中间体 1-甲基-3-乙基-4-氯-5-吡唑甲酸是一个非常重要的中间体, 广泛的应用于农药、医药等各个领域。其中最具有代表意义的应用是用来合成杀螨剂吡螨胺, 因此提高中间体产率对工业化生产具有非常重要的意义。

2.3.2.1.1 丙酰丙酮酸乙酯的制备

参照文献吡螨胺的合成方法, 在制备丙酰丙酮酸乙酯的过程中, 遇到的最大困难是在反应的过程中原料草酸二乙酯无法完全反应完毕, 而草酸二乙酯作为带入的杂质对合成的以后中间体的纯度有着直接的影响。为此, 本研究从反应催化剂的种

类、用量、投料比、反应时间及温度、溶剂的选择等方面探讨,得到了较佳的合成条件。

A、催化剂对反应收率的影响:

该反应机理为 claisen 酯缩合反应,在进行这类反应时,必须选择一个强度适当的碱,以便在平衡体系中,能产生足够浓度的碳负离子,用以进攻草酸二乙酯中的羰基碳正离子,本研究选取了 NaH、EtONa 为催化剂进行了比较试验,详见下表:

表 2-1 催化剂及用量对反应收率的影响

催化剂	投料比(催化剂:草酸二乙酯:二丁酮)	温 度	时 间	收 率
NaH	1:1:1.05	0 °C	2 h	68%
EtONa	0.5:1:1.05	0 °C	2 h	72%
EtONa	1:1:1.05	0 °C	2 h	94.6%
EtONa	1.5:1:1.05	0 °C	2 h	91.2%

试验表明当采用乙醇钠为催化剂,投料比为:催化剂:草酸二乙酯:二丁酮 = 1: 1.05 时产物丙酰丙酮酸乙酯的收率最高。

B、温度、溶剂对反应收率的影响:

由于 2-丁酮的两个 α 位碳原子上均有活泼氢,乙醇钠均能和其反应生成碳负离子,然后都能和草酸二乙酯发生亲核取代反应,所以存在副反应,产生同分异构体的副产物乙酰甲基丙酮酸乙酯,极大的影响了产物的纯度,平行对照试验证明,控制温度在 -5°C-0°C,能够较好的抑制副反应的发生,使得产物纯度达到 95%以上。反应溶剂选择非质子性溶剂乙醚或者甲苯可以使产率稳定在 90%以上。

C、时间、投料比对反应收率的影响:

为了促使草酸二乙酯反应完全,减少副产物的生成,选取 2-丁酮稍微过量(1.05 倍于草酸二乙酯),反应时间为 2 h,反应时间过短,反应未进行完全,反应时间过长,增加了副产物,产品纯度降低。

2.3.2.1.2 3-乙基-5-吡唑羧酸乙酯的制备

参照吡嗪胺的制备方法(谭成侠, 2005),该方法在合成 3-乙基-5-吡唑羧酸乙酯的过程中将丙酰丙酮酸乙酯的氯仿溶液滴加于水合肼中,但是在具体的试验中发现上述方法中存在着较多的副反应,产生具有较高熔点的杂质,极大的影响了反应产物的收率和纯度,本研究探讨了滴加方式对反应收率的影响,通过控制反应原料的滴加方式和滴加时间来控制反应的副反应,具体的办法是将水合肼滴加到丙酰丙酮酸乙酯的氯仿溶液中,延长滴加时间,缩短保温时间,从而提高反应的收率。

2.3.2.1.3 1-甲基-3-乙基-5-吡唑羧酸乙酯的制备

在该步反应中,主要对反应原料 3-乙基-5-吡唑羧酸乙酯和硫酸二甲酯的投料比进行了探讨,设计了反应投料比实验,如下表:

表 2-2 反应物投料比平行试验

投料比(I b: 硫酸二甲酯)	收 率	纯 度
1:0.9	92.5%	80.0 %
1:1.0	91.3%	87.0 %
1:1.2	95.2%	92.2 %
1:1.4	98.5%	87.5 %

实验表明,当 3-乙基-5-吡唑羧酸乙酯和硫酸二甲酯投料比为 1:1.2 时反应工艺最佳。当投料比小,反应时间过长,反应不完全,反应收率下降;当投料比大,反应纯度下降,反应完毕,产物静置会出现分层,有少量褐色粘稠状液体析出,可能为过量的硫酸二甲酯和生产的产物继续反应,得到树脂状的离子液体;另一方面,过量的硫酸二甲酯为剧毒物质,带来了环保和安全隐患。因此,该工艺采用投料比为 1:1.2,反应时间为滴加完毕 6 h 为佳。

2.3.2.1.4 1-甲基-3-乙基-4-氯-5-吡唑羧酸乙酯的制备

通过平行试验我们发现,当 1-甲基-3-乙基-5-吡唑羧酸乙酯和氯化硫酰的投料比小于 1.0 时,原料 1-甲基-3-乙基-5-吡唑羧酸乙酯反应不完全,反应收率较低;当投料比大于 1.0 或 1.2 时,原料反应完全,氯化产物收率明显提高,可以稳定在 90% 以上;但当投料比过大时,后处理较为复杂,增加生产成本,不利于环境保护。故选择投料比为 1: 1.2 。

由上述讨论的反应机理我们可知,在丙酰丙酮酸乙酯的制备过程中,不可避免的存在同分异构体的副产物乙酰甲基丙酮酸乙酯,该副产物也一直会伴随主反应发生 knorr 环化,甲基化,从而得到副产物 1, 3, 4-三甲基-5-吡唑羧酸乙酯,该副产物很难在甲基化后除掉,选择氯化硫酰稍微过量可以使该副产物发生复杂的多氯化反应,形成难以蒸馏的树脂状物质,从而有效的除去副产物,提高产品的纯度。

2.3.2.1.5 1-甲基-3-乙基-4-氯-5-吡唑甲酸的制备

在水解反应中,对水解条件进行了探索,采用乙醚做溶剂,氢氧化钠为催化剂,避免了无溶剂水解中的反应不均相的缺点,防止采用乙醇做溶剂对可逆反应的抑制,取得了较好的效果。

2.3.2.1.6 1-甲基-3-乙基-4-氯-5-吡唑酰氯的制备

在该步反应中,采用加入过量的二氯亚砷,以氯仿或甲苯为溶剂,回流反应 5 h 以上,可以使酰氯化反应进行完全,得到较高的收率。

2.3.2.1.7 中间体氨基酸酯盐酸盐的制备:

氨基酸酯是有机合成的重要中间体,其分子结构中含有酯基和氨基,易聚合,稳定性差,尤其是丙氨酸甲酯和苯丙氨酸甲酯等极易聚合,本论文中以氨基酸为原

料, 通过与二氯亚砷和甲醇形成的溶液反应, 合成了一系列氨基酸甲酯盐酸盐。结果表明, 该合成方法反应条件温和, 反应时间短, 操作方便, 产物不需进一步提纯, 收率和纯度均较高。

2.3.2.2 目标化合物的制备

在目标化合物合成过程中, 需先在冰盐浴下控制低温反应, 加入过量的三乙胺作为缚酸剂, 前期温度过高反应杂质增多, 为加快反应速度, 先在冰盐浴下滴加酰氯, 保温反应 4h, 再自然升温至室温, 继续搅拌反应 5h; 选用适当的溶剂, 文献中用 DMF(N, N-二甲基甲酰胺)作反应溶剂, 由于 DMF 沸点高, 后处理阶段不容易除去, 因此选择二氯甲烷代替 DMF, 后处理阶段容易除去, 产率也得到提高; 反应完毕, 依次用水洗, 酸洗, 水洗, 碱洗, 水洗至中性, 除掉未反应完全的原料; 大多数产物初步蒸馏后为粘稠液体, 需重结晶提纯, 当酯基碳链增长时很难用重结晶的方法将杂质除掉, 需要用石油醚-乙醚柱层析分离提纯。

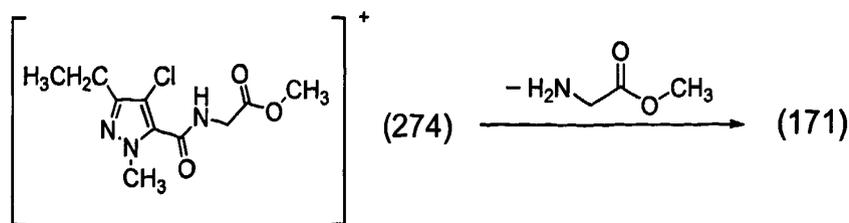
2.3.2.3 目标化合物的波普分析

2.3.2.3.1 红外光谱解析

目标化合物分子中 N-H 键的伸缩振动峰在 3300 cm^{-1} 左右, 酯基团 C=O 键伸缩振动峰在 $1730\text{--}1750\text{ cm}^{-1}$ 之间, 酰胺键 $\nu_{\text{O=C-N}}$ 伸缩振动峰基本上在 $1640\text{--}1670\text{ cm}^{-1}$ 之间, 吡唑环的骨架振动峰大致在 $1570\text{--}1430\text{ cm}^{-1}$ 之间有三个吸收峰。以吡唑酰胺甘氨酸甲酯的红外图谱为例可知, 3300.32 cm^{-1} 为 N-H 键的伸缩振动峰, 1744.61 cm^{-1} 为酯基团 C=O 键伸缩振动峰, 1643.99 cm^{-1} 为酰胺键 $\nu_{\text{O=C-N}}$ 伸缩振动峰。 1557.15 cm^{-1} , 1471.34 cm^{-1} , 1439.81 cm^{-1} 为吡唑环的骨架振动峰。

2.3.2.3.2 质谱解析

该系列目标化合物的热稳定性较好, 可以得到较好的分子离子峰。以目标化合物吡唑酰胺甘氨酸甲酯为例, 质谱条件: 离子源为 EI(电子轰击), 二氯甲烷做溶剂, 进样口温度 $280\text{ }^{\circ}\text{C}$, 柱温 $100\text{--}250\text{ }^{\circ}\text{C}$, 分子量扫描设置为最小 40, 最大 300, 在质谱图中出现一个分子离子峰和一个碎片离子峰, 其可能的裂解过程为:



MS: $m/z(\%)$: 260 (M^+ , 100), 171 (96).

2.3.2.3.3 核磁解析

目标分子中的活泼 H 的 δ 受溶剂的影响较大。以吡唑酰甘氨酸甲酯为例，以 CDCl_3 为溶剂-NH 在 7.306 有一小峰；此外，-OH 的活泼 H 也受溶剂的影响较大。

第三章 吡唑酰氨基酸酯类衍生物的除草活性测试

生物活性测定是农药研究、开发、评价工作中必不可少的手段,对新农药的开发具有重要意义。根据药剂特性和生物试材特点,参照《农药室内生测试验准则 除草剂》或有关国际组织及公开发表的常规方法,一般采用平皿法、根长法、土壤喷雾法、茎叶喷雾法、浇灌等方法(宋小玲等,2004;石小清等,2000),本研究采用平皿法,选取单子叶植物水稻和苏丹草为供试作物,双子叶植物油菜和白苋为供试作物,对新合成的14种化合物进行了除草生物活性测试,探讨了这一类化合物对植物生长活性的影响。

3.1 材料与方 法

3.1.1 试验材料

3.1.1.1 供试作物

双子叶植物十字花科作物油菜(沪油15)、苋科植物白苋(白圆叶苋菜)。

单子叶植物禾本科水稻中选181、苏丹草。

3.1.1.2 供试药物

- 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰甘氨酸甲酯(化合物 TM1)
 - 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰甘氨酸乙酯(化合物 TM2)
 - 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰甘氨酸丙酯(化合物 TM3)
 - 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰甘氨酸异丙酯(化合物 TM4)
 - 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰丙氨酸甲酯(化合物 TM5)
 - 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰丙氨酸乙酯(化合物 TM6)
 - 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰蛋氨酸乙酯(化合物 TM7)
 - 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰苯丙氨酸乙酯(化合物 TM8)
 - 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰亮氨酸乙酯(化合物 TM9)
 - 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰天冬氨酸乙酯(化合物 TM10)
 - 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰甘氨酸(化合物 TM11)
 - 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰丙氨酸(化合物 TM12)
 - 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰蛋氨酸(化合物 TM13)
 - 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰天冬氨酸(化合物 TM14)
- 2,4-D (对照品)

3.1.1.3 试验器材

人工气候培养箱,电子天平(精确到0.1mg),烧杯,容量瓶,培养皿,移液器

3.1.2 试验方法

3.1.2.1 药剂的配制

用分析天平称取供试药品, 选用二甲基亚砷(DMSO)作溶剂将供试药品溶解, 用 0.1%的吐温 80 水溶液稀释, 设置 200mg/L, 100 mg/L, 60 mg/L 系列质量浓度, 有机溶剂的最终含量不超过 1%。取与配制溶液时等量的乳化剂和溶剂, 不加供试原药, 用蒸馏水稀释成相同体积即为空白对照。

3.1.2.2 试验方法

把供试作物的种子在室温下用水浸泡 48 h, 放在室温 30℃下保湿催芽 48 -72 h, 催芽露白, 挑选发芽一致的种子备用。

选取直径为 9 cm 的培养皿, 向其中垫放滤纸片 2 张, 加入供试药液 7 mL, 晃动, 使药液均匀的分布在滤纸上, 选取 20 粒发芽一致的供试作物种子摆放于其中, 注意种子的胚根和胚芽的方向要保持一致, 并且充分将种子侵着药液。以不含供试药剂的空白试液做对照, 每批处理三皿, 培养皿盖盖, 将处理后的培养皿置于人工气候培养箱内, 在温度(25±1)℃, 湿度 80 - 90 %黑暗的条件下培养。培养 5 d 后用直尺测量各处理的根长和茎长, 空白对照, 按下述计算公式计算几种化合物对植物根长、茎长的平均抑制率。比较目标化合物的除草活性。

3.1.2.3 计算方法

根据测试的数据结果, 按照下列公式计算各处理的根长或芽长的生长抑制率, 计算结果保留小数点后面两位, 单位为百分率(%)。

$$R = \frac{L_0 - L_1}{L_0} \times 100 \%$$

式中: R --- 生长抑制率

L_0 --- 对照根长(或芽长)

L_1 --- 处理根长(或芽长)

3.2 结果与讨论

3.2.1 目标化合物对苏丹草的除草活性实验结果

3.2.1.1 目标化合物对苏丹草的除草活性结果与分析见表 3-1。

表.3-1 各目标化合物对苏丹草根长和茎长的抑制率(%)

Table.3-1 Inhibition for *Sorghum sudanense* of target compounds (%)

Compound	Concentration (mg/L)	Inhibitory rate (root) (%)	Inhibitory rate (stem) (%)
TM1	200	83.5	79.3
	100	62.3	53.4
	60	31.2	28.6
TM2	200	79.5	72.7
	100	62.6	44.3
	60	38.1	17.9
TM3	200	80.6	74.6
	100	62.7	46.5
	60	28.2	21.9
TM4	200	71.9	61.2
	100	48.0	38.5
	60	23.4	11.9
TM5	200	87.3	77.2
	100	69.8	56.4
	60	42.2	35.8
TM6	200	88.1	70.4
	100	71.3	60.3
	60	49.7	29.9
TM7	200	83.2	69.5
	100	68.9	53.7
	60	37.1	29.3
TM8	200	76.5	66.6
	100	52.8	49.8
	60	27.4	18.9
TM9	200	78.0	69.2
	100	64.3	47.6
	60	29.7	21.8

表.3-1 (续)各目标化合物对苏丹草根长和茎长的抑制率(%)

Table.3-1 Inhibition for Sorghum sudanense of target compounds (%)

Compound	Concentration (mg/L)	Inhibitory rate (root) (%)	Inhibitory rate (stem) (%)
TM10	200	72.6	65.4
	100	51.8	40.7
	60	25.1	14.3
TM11	200	67.4	52.9
	100	46.7	38.4
	60	15.9	9.8
TM12	200	62.6	58.4
	100	42.2	38.1
	60	17.9	11.2
TM13	200	68.3	59.7
	100	46.5	32.9
	60	24.6	12.5
TM14	200	66.1	56.6
	100	46.0	38.4
	60	23.5	11.9
2,4-D	200	88.1	72.4
	100	74.6	68.3
	60	66.3	48.2
DMSO	1%	11.2	9.5

3.2.1.2 目标化合物对苏丹草的除草活性结果分析

(1) 化合物在 200 mg/L 浓度下对苏丹草植物根部和茎部生长都有较好的抑制作用, 并且对苏丹草根部长抑制作用优于对茎部生长的抑制作用;

(2) 不同的氨基酸衍生物对苏丹草的抑制作用不同, 其中丙氨酸甲酯、丙氨酸乙酯抑制作用较强, 而甘氨酸异丙酯抑制作用较弱。

(3) 吡唑啉酮氨基酸酯类化合物对苏丹草的抑制作用要强于吡唑啉酮氨基酸类化合物的抑制作用。

3.2.2 目标化合物对白苋的除草活性实验结果

3.2.2.1 目标化合物对白苋的除草活性结果与分析见表 3-2。

表.3-2 各目标化合物对白苋根长和茎长的抑制率(%)

Table.3-2 Inhibition for amaranth of target compounds (%)

Compound	Concentration (mg/L)	Inhibitory rate (root) (%)	Inhibitory rate (stem) (%)
TM1	200	76.2	69.5
	100	58.4	31.35
	60	37.3	22.8
TM2	200	74.7	68.1
	100	41.6	32.5
	60	29.9	25.7
TM3	200	72.3	60.8
	100	56.7	47.4
	60	28.5	11.9
TM4	200	78.1	56.5
	100	52.9	49.6
	60	29.4	12.8
TM5	200	85.8	67.5
	100	67.3	48.7
	60	43.7	32.3
TM6	200	82.8	62.9
	100	64.2	51.5
	60	39.5	34.3
TM7	200	75.7	55.8
	100	52.5	32.2
	60	39.1	25.9
TM8	200	71.8	56.1
	100	47.5	32.9
	60	32.4	21.6
TM9	200	75.8	63.8
	100	49.2	33.4
	60	32.9	19.7
TM10	200	75.0	62.5
	100	45.7	31.1
	60	33.6	27.9

表.3-2 (续)各目标化合物对白苋根长和茎长的抑制率(%)

Table.3-2 Inhibition for amaranth of target compounds (%)

Compound	Concentration (mg/L)	Inhibitory rate (root)(%)	Inhibitory rate (stem) (%)
TM11	200	74.1	64.6
	100	41.5	33.3
	60	22.8	14.8
TM12	200	68.3	43.4
	100	44.6	21.7
	60	21.9	15.1
TM13	200	62.1	41.9
	100	39.4	24.5
	60	22.7	16.3
TM14	200	69.9	41.8
	100	45.5	28.6
	60	25.7	15.4
2,4-D	200	85.4	58.7
	100	80.6	32.8
	60	52.2	18.9
DMSO	1%	13.0	10.3

3.2.2.2 目标化合物对白苋的除草活性结果分析:

(1) 总体来看, 该系列化合物在 200 mg/L 的浓度下对白苋的更长生长和茎生长均有一定的抑制作用, 其中部分化合物对白苋的茎生长抑制率要略高于对照品 2,4-D 对白苋的茎生长抑制率。

(2) 吡唑酰胺类化合物对白苋的根部生长和茎生长抑制作用要大于吡唑酰胺类化合物对白苋的抑制作用。

(3) 大多数目标化合物对白苋的根生长抑制率要大于对白苋的茎生长抑制率。

3.2.3 目标化合物对水稻的生物活性实验结果

3.2.3.1 目标化合物对水稻的除草活性结果分析见表 3-3。

表.3-3 各目标化合物对水稻根长和茎长的抑制率(%)

Table.3-1 Inhibition for rice of target compounds (%)

Compound	Concentration (mg/L)	Inhibitory rate (root) (%)	Inhibitory rate (stem) (%)
TM1	200	76.6	47.3
	100	64.4	31.6
	60	34.7	28.4
TM2	200	77.3	53.8
	100	58.8	44.5
	60	27.5	20.9
TM3	200	71.2	47.3
	100	59.7	33.6
	60	31.6	26.9
TM4	200	74.1	42.6
	100	51.5	38.1
	60	27.8	22.7
TM5	200	82.3	68.6
	100	68.2	49.5
	60	42.9	35.4
TM6	200	87.6	60.7
	100	70.5	52.3
	60	44.9	31.2
TM7	200	76.3	44.9
	100	51.1	35.3
	60	33.0	28.8
TM8	200	79.5	58.5
	100	62.8	44.3
	60	28.4	21.8
TM9	200	70.5	55.7
	100	50.7	40.8
	60	35.1	27.4
TM10	200	77.9	56.6
	100	52.6	48.3
	60	32.3	19.1

表.3-3 (续)各目标化合物对水稻根长和茎长的抑制率(%)

Table.3-3 Inhibition for rice of target compounds (%)

Compound	Concentration (mg/L)	Inhibitory rate (root) (%)	Inhibitory rate (stem) (%)
TM11	200	70.6	49.3
	100	46.3	28.8
	60	33.7	17.5
TM12	200	68.3	42.6
	100	30.5	25.8
	60	26.9	22.6
TM13	200	63.1	43.4
	100	49.4	24.6
	60	21.3	19.8
TM14	200	67.7	36.7
	100	45.8	25.3
	60	26.5	20.5
2,4-D	200	88.3	30.1
	100	88.9	28.4
	60	60.2	23.6
DMSO	1%	12.1	8.3

3.2.3.2 目标化合物对水稻的除草活性结果分析:

(1) 吡唑酰氨基酸酯类化合物对水稻的根长生长和茎长生长有较好的抑制作用, 而吡唑酰氨基酸类化合物对水稻的根长和茎长生长抑制作用相对较弱。

(2) 在 200 mg/L 浓度下, 大多数化合物对水稻的根长抑制率大于对水稻的茎长抑制率。

(3) 在 200 mg/L 浓度下, 目标化合物对水稻茎长生长抑制率比对照品 2,4-D 的抑制效果更好。

3.2.4 目标化合物对油菜的生物活性实验结果

3.2.4.1 目标化合物对油菜的除草活性结果与分析见表 3-4。

表.3-4 各目标化合物对油菜根长和茎长的抑制率(%)

Table.3-4 Inhibition for rape of target compounds (%)

Compound	Concentration (mg/L)	Inhibitory rate (root) (%)	Inhibitory rate (stem) (%)
TM1	200	72.4	66.3
	100	62.6	50.4
	60	35.7	24.1
TM2	200	79.3	60.7
	100	53.9	46.8
	60	37.1	33.4
TM3	200	77.5	70.6
	100	65.6	58.2
	60	29.2	31.9
TM4	200	68.4	50.6
	100	42.6	34.7
	60	27.3	21.6
TM5	200	83.9	78.5
	100	61.3	54.2
	60	49.5	37.8
TM6	200	85.3	74.5
	100	69.7	65.3
	60	42.5	32.7
TM7	200	76.4	64.1
	100	59.8	50.4
	60	32.2	25.3
TM8	200	79.4	66.2
	100	51.6	41.8
	60	25.8	22.4
TM9	200	70.0	59.6
	100	41.3	33.5
	60	24.7	13.7
TM10	200	78.3	69.4
	100	57.5	51.2
	60	31.6	21.9

表.3-4 (续)各目标化合物对油菜根长和茎长的抑制率(%)

Table.3-4 Inhibition for rape of target compounds (%)

Compound	Concentration (mg/L)	Inhibitory rate (root) (%)	Inhibitory rate (stem) (%)
TM11	200	73.5	58.3
	100	46.6	41.2
	60	28.3	20.7
TM12	200	63.7	53.4
	100	40.2	29.6
	60	26.9	19.6
TM13	200	69.6	58.5
	100	51.8	35.6
	60	32.6	26.2
TM14	200	72.8	54.3
	100	59.3	40.7
	60	22.5	17.9
2,4-D	200	85.3	83.4
	100	73.2	70.6
	60	58.5	50.2
DMSO	1%	13.1	8.5

3.3 结论

由上述活性试验数据及分析结果可知,

(1) 在 200 mg/L 浓度下, 目标化合物对供试植物根部和茎部生长都有一定的抑制作用; 并且对供试植物的根部生长的抑制作用强于对茎部生长的抑制作用。

(2) 吡唑酰胺氨基酸酯类化合物对供试植物的抑制作用要强于吡唑酰胺氨基酸类化合物的抑制作用。

(3) 不同的氨基酸衍生物对供试植物的抑制作用不同, 其中丙氨酸甲酯、丙氨酸乙酯抑制作用较强, 而亮氨酸乙酯和甘氨酸异丙酯对供试植物的抑制作用较弱。

总 结

1、本论文较系统地总结了吡唑类衍生物和氨基酸酯类衍生物在农药研究开发过程中的研究成果及研究现状。

2、通过活性亚结构拼接法,选择具有较高生物活性的亚结构吡唑基、氨基酸酯基团,以酰胺键为连接纽带,设计并合成了一系列的吡唑酰氨基酸酯类衍生物,并通过 IR, MS, ^1H NMR 对其进行了结构表征。

3、对重要的合成中间体 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰氯的合成工艺进行了探讨,摸索出较佳的合成路线及工艺条件。

先由草酸二乙酯和 2-丁酮进行 claisen 缩合得到丙酰丙酮酸乙酯,然后和水合肼进行 knorr 成环,得到吡唑羧酸乙酯,再在吡唑 1-位进行甲基化,4-位进行卤化,然后进行水解得到吡唑羧酸,再用二氯亚砷将其酰化得到 4-氯-3-乙基-1-甲基-5-吡唑酰氯。

4、对目标化合物的合成条件进行了探索。

试验中用三乙胺作缚酸剂,以二氯甲烷作溶剂,在低温下滴加吡唑酰氯,和不同取代的氨基酸酯的盐酸盐反应,合成了 10 个吡唑酰氨基酸酯类化合物。吡唑酰氨基酸酯在乙醚溶液中,加入催化量的水,在氢氧化钠的作用下水解,得到吡唑酰氨基酸类化合物。

5、对合成的目标化合物进行了初步除草活性试验。

采用平皿法,选取单子叶植物水稻和苏丹草为供试作物和杂草,双子叶植物油菜和白苋为供试作物和杂草,设置浓度梯度为 200 mg/L、100 mg/L、60 mg/L,对新合成的 14 种目标化合物进行了除草生物活性测试,探讨了这一类化合物对植物生长活性的影响。试验结果表明:在试验浓度范围内,所有目标化合物均具有一定的除草活性,部分化合物在 200 mg/L 浓度下具有较好的除草活性;对所有供试植物根部生长抑制作用要大于茎部生长的抑制作用;吡唑酰氨基酸酯类化合物对植物的抑制作用要强于吡唑酰氨基酸类化合物。

参考文献

1. 鲍明伟.甜味剂简介.无锡教育学院学报, 2000, 20(2): 68-70
2. 柏再苏, 王大翔.杂环、基因工程和二十一世纪的农药.农药, 1998, 37(6): 2-6
3. 蔡谊敏, 高祥, 黄现统等.有机化学, 2006, 26(12),1677
4. 陈志明. 新型杀螨剂—吡螨胺的合成.世界农药,2001
5. 顾宝全, 朱伟清, 刘建梅等吡螨胺的合成, 现代农药,2002.1(2)
6. 黄润秋, 宋健.吡唑类杀虫杀螨剂的研究进展.中国化工学会农药专业委员会第七届年会论文集, 1994, 3035
7. 孔岩, 黎植吕, 刘治中等.西南师范大学学报(自然科学版), 1999, 24(3), 362.
8. 化工部农药信息总站, 国外农药品种手册, 新版合订本, 204(1996)
9. 刘长令, 李斌, 林柄栋.新型杀螨剂吡螨胺的合成研究.农药, 1995, 34(5): 14-15,19
10. 刘长令.需光性除草剂的开发.[J].农药,1997,36(12): 2832.
11. 刘长令.世界农药大全(除草剂卷).北京:化学工业出版社, 2002, 11 b-V 117
12. 刘长令.除草剂研究开发的新进展和发展趋势.江苏化工, 2000(8): 15-20
13. 马楠.以 β -氨基酸酯衍生物为手性源不对称的合成2, 3, 6-三取代哌啶类生物碱.[博士学位论文].上海:复旦大学图书馆, 2003
14. 农业部农药检定所.主编.北京:农业出版社, 1991,pp363-365
15. 石小清等.新化合物JS412 除草活性的生物测定[J].浙江化工, 2000, (1):52-54.
16. 宋小玲, 马波, 皇甫超河, 强胜.除草剂生物测定方法.杂草科学, 2004
17. 孙玉泉,任绣花等.吡螨胺的合成及应用.山西化工,2005.2(1)
18. 谭成侠.吡唑衍生物的合成及其生物活性研究.[博士学位论文].浙江:浙江大学图书馆, 2005
19. 陶贤剑, 庞怀林, 杨建波等.吡螨胺的合成与应用.植物保护和农药学研究进展, 2007
20. 王宏青.具有生物活性的吡唑及吡唑并嘧啶衍生物的合成与性质研究.[博士学位论文].武汉:华中师范大学图书馆, 2004
21. 王庆东.L- α -氨基酸衍生物的合成与生物活性测定.[硕士学位论文].上海:上海师范大学图书馆, 2007
22. 王正权, 王大翔.新世纪的农药发展趋势.农药, 1999, 38(10): 9-10
23. 韦萍.D-氨基酸的制备研究.[博士学位论文].武汉:南京工业大学图书馆, 2002
24. 吴文君.农药学原理.北京:中国农业出版社, 2000
25. 吴志勇.吡螨胺的合成工艺的研究及进展.[硕士学位论文].山东:山东大学图书馆, 2002

26. 徐尚成.农药研究开发的进展与展望.现代农药, 2002, 1(1): 7-13
27. 曾向潮, 徐石海, 李毅群等.有机化学, 2006, 25(11),1420.
28. 赵克健.中国化学药品大全, 第二版.北京:新时代出版社, 1999
29. 周金培, 李光熙, 洪露等.新杀螨剂吡螨胺的合成.农药, 1994.33(6)
30. Boesenberg H., Mildenerger H., Bauer K., et al.*Ger Offen.* 1985,DE3419994.
31. Brighton Crop. Prot.Conf.-Weeds, 1987, 35: 2-3
32. Chupp John Paul, Hamper Bbuce Cameron, Wettach Richard Harold. Heterocyclic and carbocyclic-substituted benzoic acids and synthesis thereof,[P].WO 960251 S, 1996-02-01
33. Dorfmeister,G.;Franke,H.;Geisler,J.;et al.Substituted pyrazole derivatives and the use as herbicides.[P].WO9408999,1994.
34. George B,Imad S, Achmet M, et al. Microwave -Assisted Cycloadditions of Azomethine Ylides.[J].*Organic Letters*,2003,5(25): 4915-4918
35. George L.,McNew,Nonnan K.Sundholm.Phytopathology. 1949, 39:721751 Sundholm Nor man K.Germicidal composition comprising a 3,5- dimethyl -4-nitrosopyrazole, US 2510 724, 1950-06-06 [CA1950. 448376]
36. Grossurt A. Van Hes.R.J.[J] *Agri.Food Chem.*1979,27(2):406-408
37. Hass,C.L.;PilatoM,T.;Wu,T.T. 5-Amino-3-cyano-4-ethylsulfinyl-1- phenyl -pyrazole compounds and their use as pesticides [P]. WO9722593,1997
38. Hirohara Yoji,Nakajima Hidenori,Sakakibara Takashi,etc.Substituted Pyrazole Derivative,its Production and Microbicidal Agent for Agriculture and Horticulture Purpose.[P].JP10130106,1998
39. J M Theobald, M W Williams, G T Young. Amino-acids and Peptides. Part XVd: The Preparation of the Methyl and Benzyl Esters of Amino-acids by Means of Dialkyl Sulphites.[J].*J Chem Soc*,1963,1927-1930
40. Julian R Rachele.The Methyl Esterification of Amino Acids with 2,2- Dimethoxypropane and Aqueous Hydrogen Chloride[J].*J Org Chem*,1963,28:2898
41. Kajioka Mitsuru, Mabuchi Tsutomu, Miura Yuzo, Yanai Isao. 3-(Substituted phenyl) pyrazole derivatives, salts thereof, herbicides therefrom, and process for producing said derivatives or salts, [P].EP0361114,1990-04-04
42. Katayama M., Fujii S., Kimoto H., et al. Jpan. Kokai Tokkyo Koho. 1994, JP 247931.
43. Kazuo Ueda. A Convenient Method of Preparing p-Toluenesulfonate of Ethyl Esters of Amino Acids Using Ethyl p-Toluenesulfonate.[J].*Bull Chem Soc Japan*, 1979,52(6):1879-1880
44. Kleschich W.A,Costales M. J, Dunbar JE et al. New herbicidal derivatives of 1,2,4- triazolo[1,5-a]pyrimidine [J].*Pestic. Sci.*, 1991,29:341-355
45. Larabi L, Harek Y, Reguig A.and Mostafa M M.Synthesis, structural study and electrochemical properties of copper(II) complexes derived from benzene- and

- p-toluenesulphonylhydrazones.[J].*Serb.Chem.Soc.*2003,68(2):85-95
46. Levitt,G. Herbicidal sulfonamides [P].EP0204513,1986
 47. Luethy C., Risher R., Birt U.K. Pat. Appl. 1992, GB2250985.
 48. Lwazawa Yoshihiro, Igai Takashi, Satou Toshiaki,Suzuki Fumio,Oguchi Toshi hiko. Pyrazolesulfonyl urea derivative, its preparation and herbicide containing the same. [P].JP5912248,1984-07-14
 49. Lynch Michael Patrick, Bech James Richard. 1,5-disubs tituted -IH -pyrazole -4- carboxamide derivatives useful as herbicides and aquatic algicides, [P]. GB 214 9402, 1985-06-12
 50. Miura,Y.;Mabuchi,T.;Kajioka,M.;et al.3-(substituted phenyl)-pyrazole derivativ es,salts there of herbicides there from and process for producing said dervatives or salts [P].EP0361114,1990
 51. Obata Tokio.Phenoxylamine Compound and its Production and Noxious Organism Controlling Agent, [P]. JP5125054, 1993-05-21
 52. Oda M, Katsurada M, Tomita T. Pyrazolylacetic acid dericative and agricultural and horticultural fungicide comprising the same as active ingredient, [P]. JP 07224041
 53. Oda Masatsugu,Shike Toyohiko,Miura Yumiko,etc.Pyrazolyl acrylic acid derivatives,intermediates thereto and agricultural/horticultural fungicides containing said derivatives. [P].EP483851,1992
 54. Okada Itaru, Fukuchi Toshiki, Okui Shuko, Takahashi Yoji. Pyrazole derivative, insecticidal or miticidal composition containing the same as the effective ingredient, [P]. EP289879, 1988-11-09
 55. Okada,Y.;Sato,Y.;Insecticidal pyrazolyl phosphates [P].USP4424214,1984
 56. Ouchi,S.Composition to prevent diseases of rice and preventing method [P].JP10338589,1998.
 57. Parry D R,Tomlin C D S. Preparation of N-Phosphonomethylglycine.[P].GB 1436 843.1976-OS-26
 58. Ramesh C ,Anand V .A . Mild and Convenient Procedure for the Esterification of AminoAcids.[J].*Synthetic Communications*,1998,28(11): 1963-1965
 59. Recent.Advances in the Chemistry of Insect Control II, 1990, 206211
 60. Schallner,O.;Gehring.R.; Klauke,E.;et al. Herbicidal agents based on pyrazol e.derivatives [P].DE 340208,1985
 61. Sherman,T.D.Duke,M.V.;Clark,R.D.;et al.Pyrazole phenyl ether herbicides inhibit protoporphyrinogen oxidase [J].*Pestic Bichem Physiol*,1991,40(3):236
 62. Stephen V F, Mary C J, Nicole L V. Synthesis of 2-aminobenzophenones via rapid halogen-lithium exchange in the presence of a 2-amino-N-methylbenzamide. *J Org Chem*, 1991, 56: 3750-3752
 63. Stetter J.W,Alig B.K,Marhold A.L et al.Substiuted pyridylpyrazoles [P]. US P

- 5939441,1999
64. Sundholm,N.K.;et.al.;Germicidalcomprising3,5-dimethyl-4-nitrosopyrazole[P].US2510724,1947
 65. Susumu,Y.; Toshiaki, I.; et al. Pyrazolesulfonylurea derivative, preparation and herbicide containing said derivative.[P].JP60208977,1985.
 66. Suteibun Kenesu Jii.Herbicidal Pyrazolesulfonamides. [P].JP05194495,1993
 67. Tanaka T., Higuchi N.,Saito M., et al.Eur. Pat. Appl.1987,EP207690
 68. T Mason, R Winder. Interaction of Benzylamine and Ethylic Chloracetate .[J]*J Chem Soc*,1894,188-191
 69. Udo K,Emst K, Jiirgen H, Benedikt B.Pesticides based on 2-halogenoalkylthio-substituted pyrimidine derivatives.[P].US 4978382,1990
 70. Wagner O.,Ammermann E.,Lorenz et al .P.C.T. Int .Appl. 1995, W09523786.
 71. Waldrep,T.W.;Becl,J.R.;Lynch,M.P.;et al.*J.Agric.Foodchem*;1991.
 72. Williams Tim A, Van Bavel Nicholas.Oversampling A/D converter and method for performing A/D conversion, EP325926, 1989-08-02
 73. Wilson,H.F.; Moorestown,N.J.; McRae,D. H.; et al. 2,4-dichlorophenyl p-nitrophenyl ether.[P].US3080225,1963.
 74. Yoshihiro,I.; Takashi, I.; Satou Toshiaki, S.; et al. Pyrazolesulfonylurea derivative,its preparation and herbicide containing the same.[P].JP59122488,1984
 75. Yusuke A,Ryoichiro N., Tadashi T, Aspartyl dipeptide amide derivatives and sweeteners. [P].US 55958496, 1999

附图

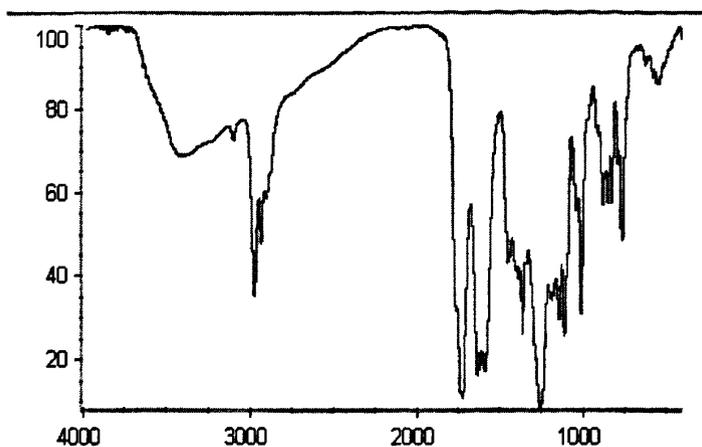


图1 化合物 Ia 的 IR 图谱
Fig.1 The IR spectrum of compound Ia

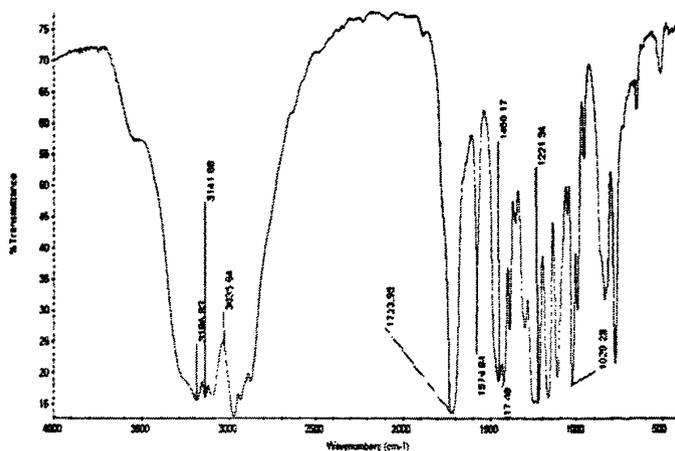


图2 化合物 Ib 的 IR 图谱
Fig.2 The IR spectrum of compound Ib

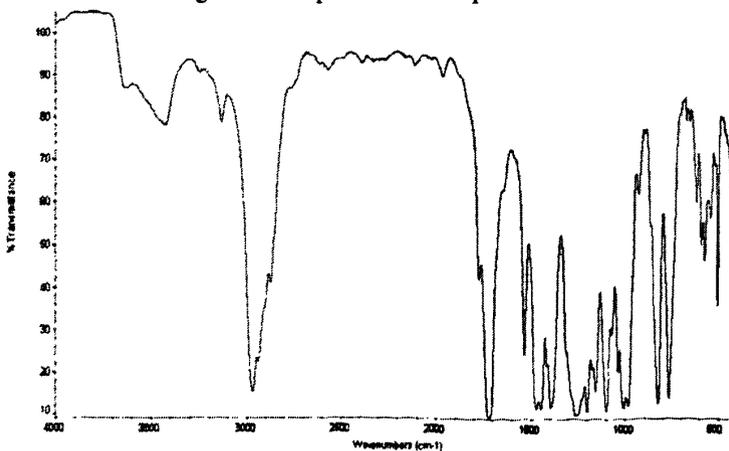


图3 化合物 Ic 的 IR 图谱
Fig.3 The IR spectrum of compound Ic

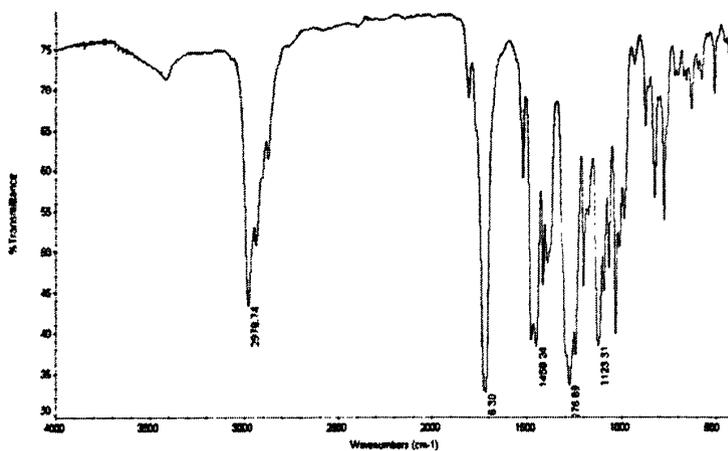


图 4 化合物 I d 的 IR 图谱

Fig.4 The IR spectrum of compound I d

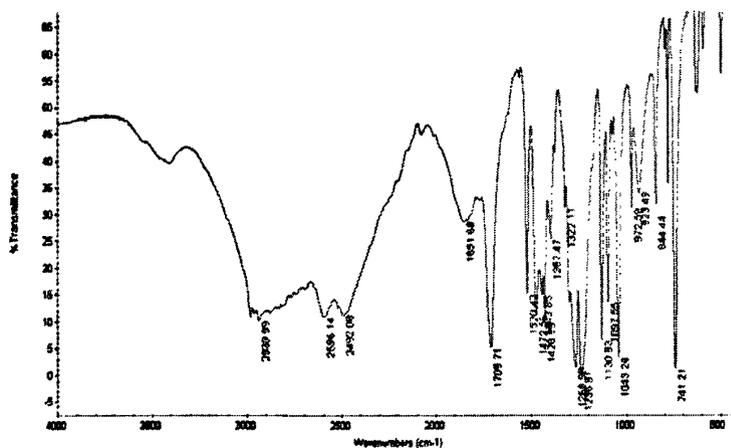


图 5 化合物 I e 的 IR 图谱

Fig.5 The IR spectrum of compound I e

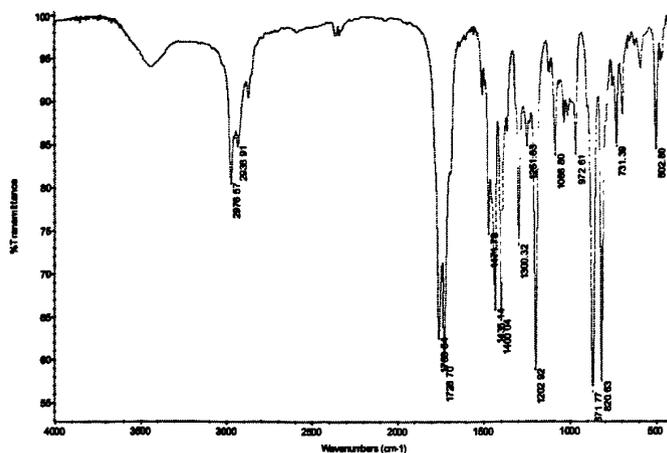


图 6 化合物 I f 的 IR 图谱

Fig.6 The IR spectrum of compound I f

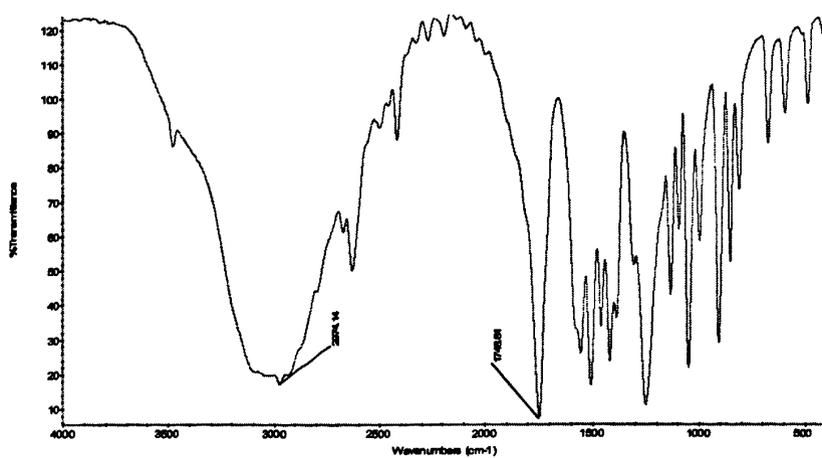


图7 化合物IIa的IR图谱
Fig.7 The IR spectrum of compound II a

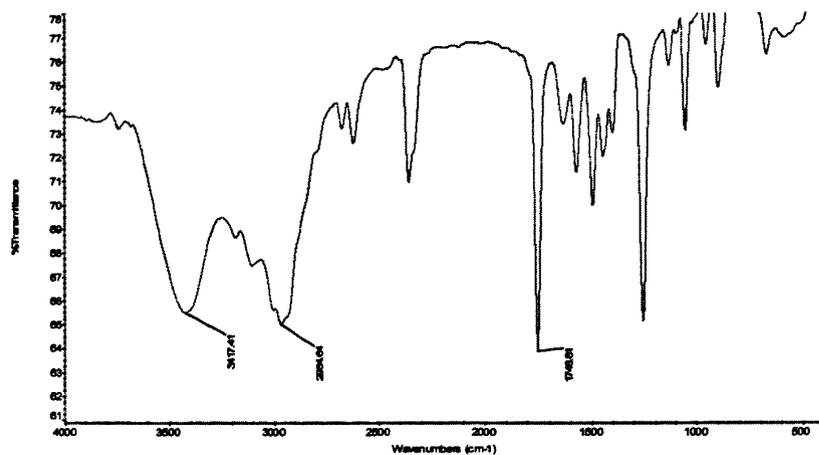


图8 化合物IIb的IR图谱
Fig.8 The IR spectrum of compound II b

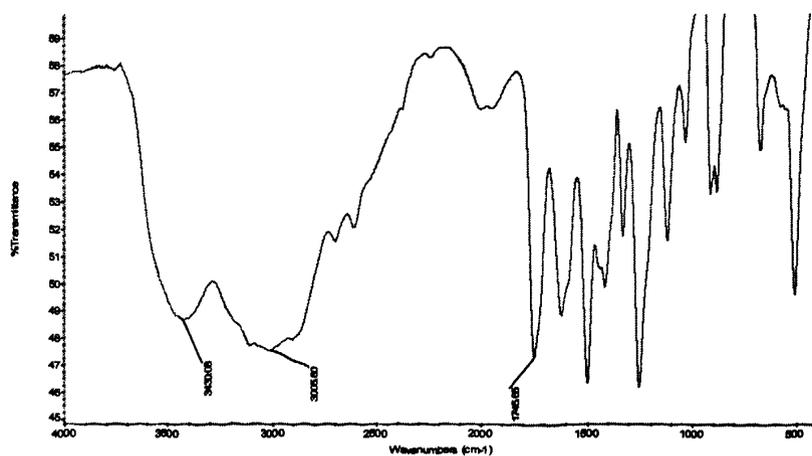


图9 化合物IIc的IR图谱
Fig.9 The IR spectrum of compound II c

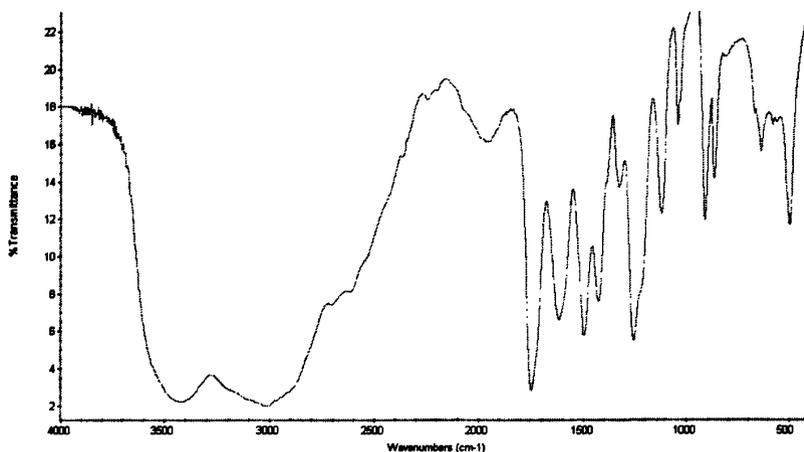


图 10 化合物 II d 的 IR 图谱

Fig.10 The IR spectrum of compound II d

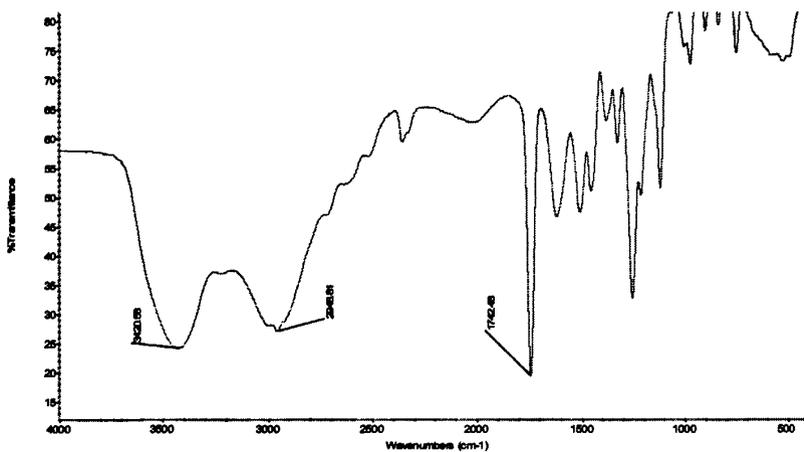


图 11 化合物 II e 的 IR 图谱

Fig.11 The IR spectrum of compound II e

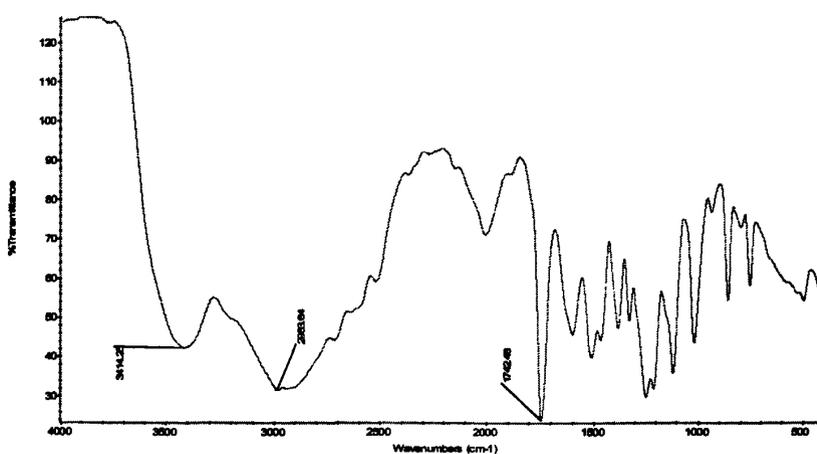


图 12 化合物 II f 的 IR 图谱

Fig.12 The IR spectrum of compound II f

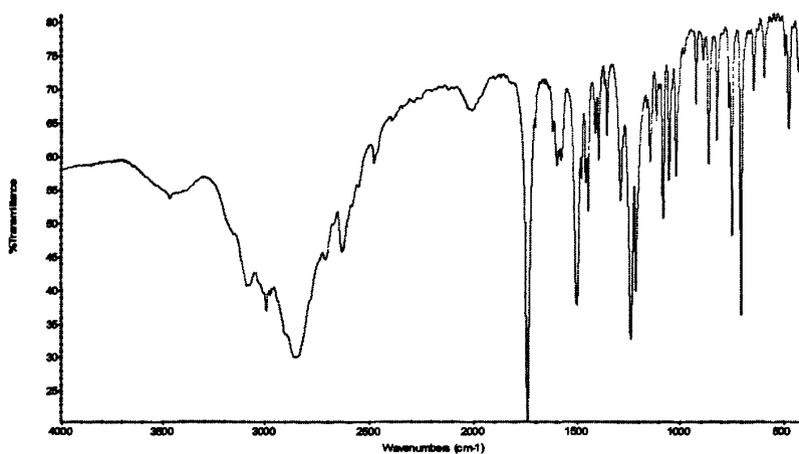


图 13 化合物 II g 的 IR 图谱
Fig.13 The IR spectrum of compound II g

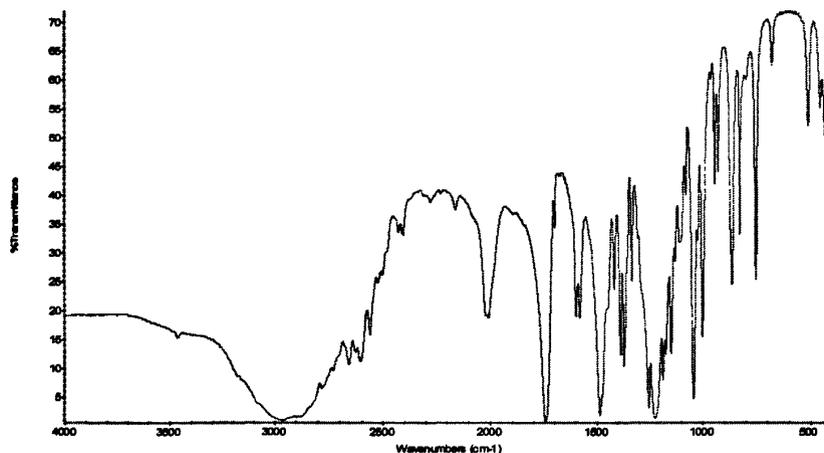


图 14 化合物 II i 的 IR 图谱
Fig.14 The IR spectrum of compound II i

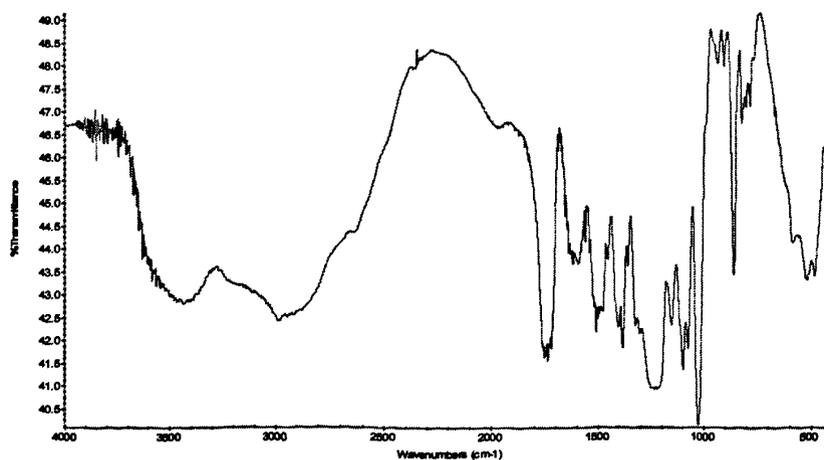


图 15 化合物 II j 的 IR 图谱
Fig.15 The IR spectrum of compound II j

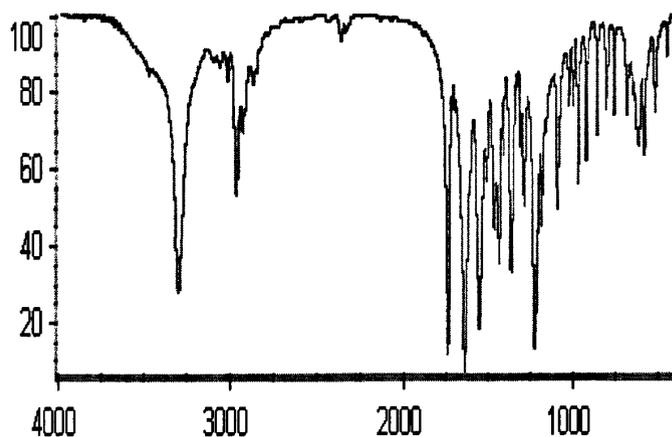


图 16 化合物 TM1 的 IR 图谱

Fig.16 The IR spectrum of compound TM1

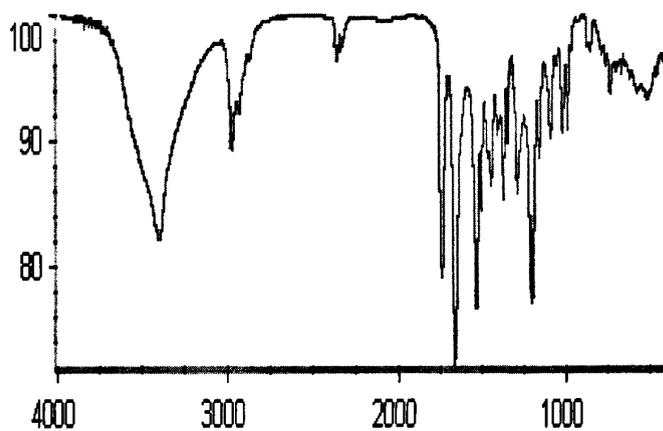


图 17 化合物 TM2 的 IR 图谱

Fig.17 The IR spectrum of compound TM2

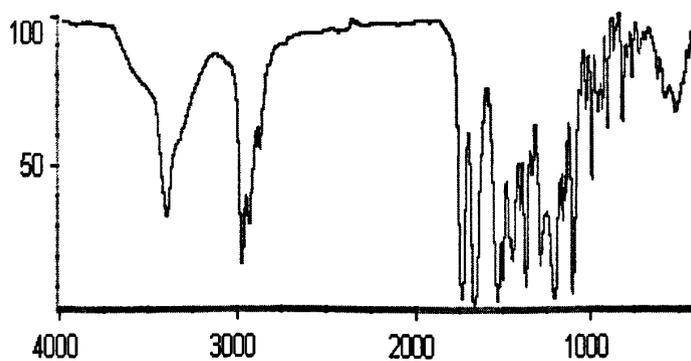


图 18 化合物 TM3 的 IR 图谱

Fig.18 The IR spectrum of compound TM3

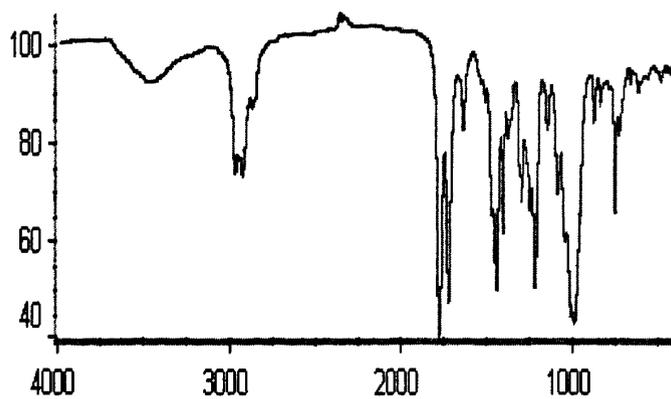


图 19 化合物 TM4 的 IR 图谱

Fig.19 The IR spectrum of compound TM4

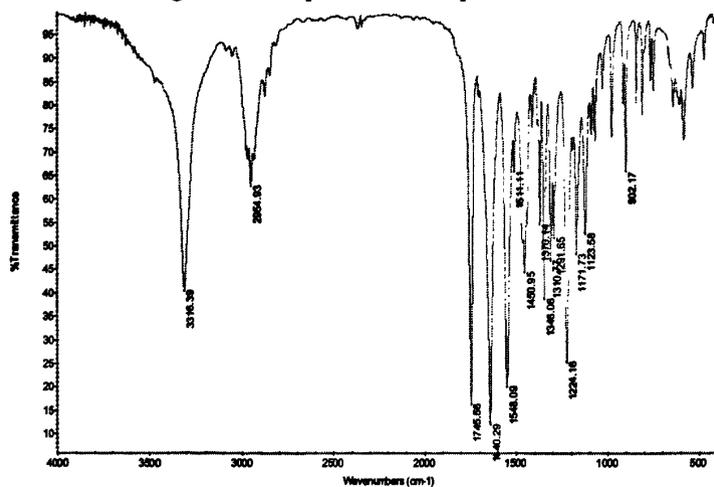


图 20 化合物 TM5 的 IR 图谱

Fig.20 The IR spectrum of compound TM5

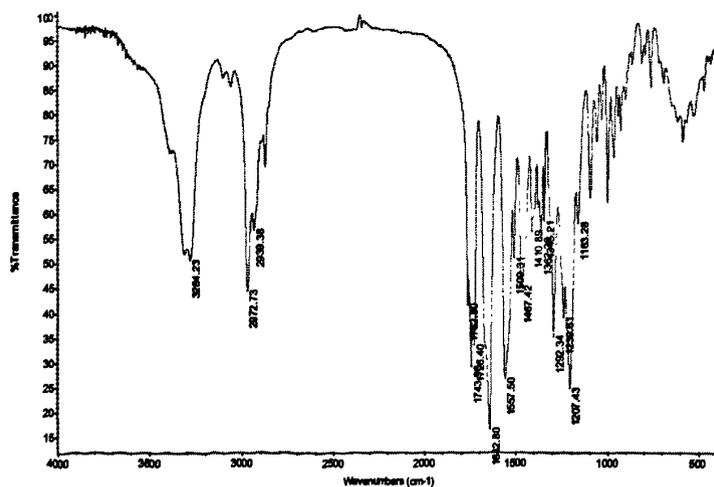


图 21 化合物 TM6 的 IR 图谱

Fig.21 The IR spectrum of compound TM6

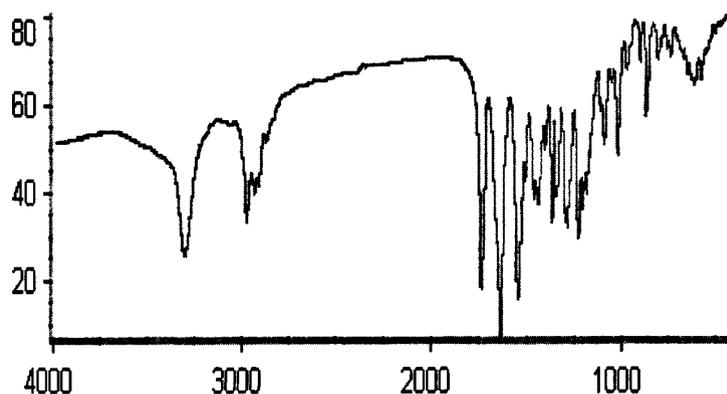


图 22 化合物 TM7 的 IR 图谱
Fig.22 The IR spectrum of compound TM7

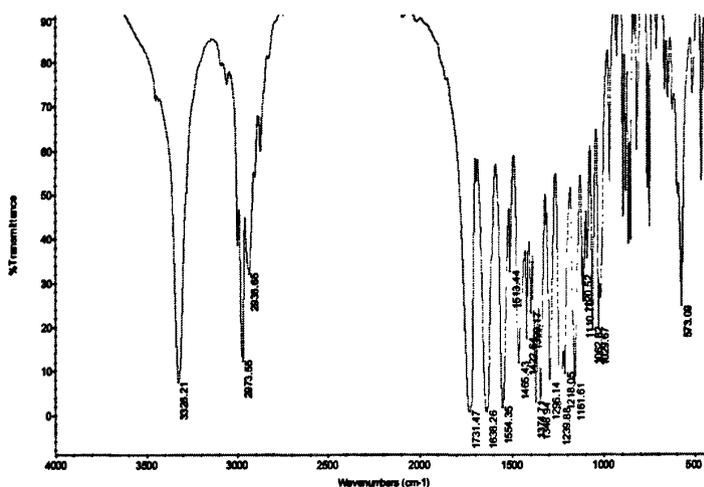


图 23 化合物 TM8 的 IR 图谱
Fig.23 The IR spectrum of compound TM8

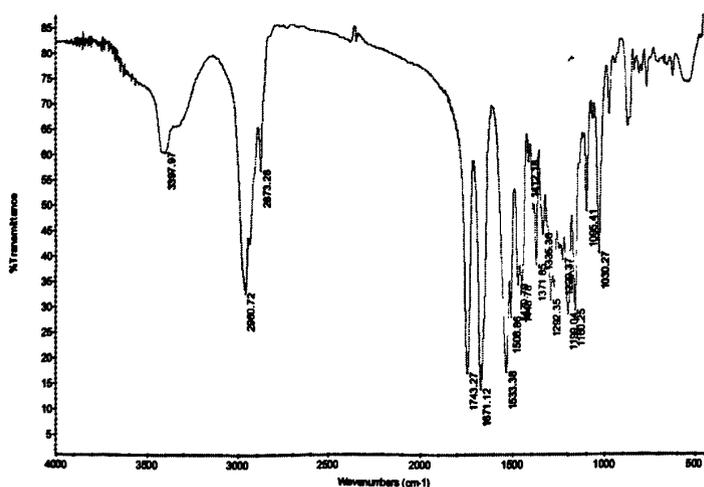


图 24 化合物 TM9 的 IR 图谱
Fig.24 The IR spectrum of compound TM9

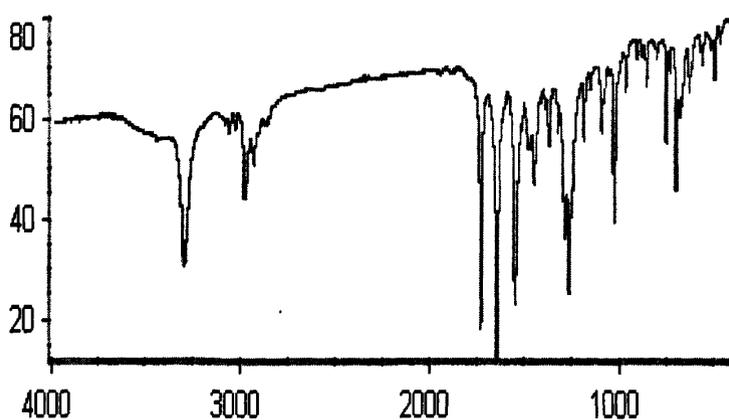


图 25 化合物 TM10 的 IR 图谱

Fig.25 The IR spectrum of compound TM10

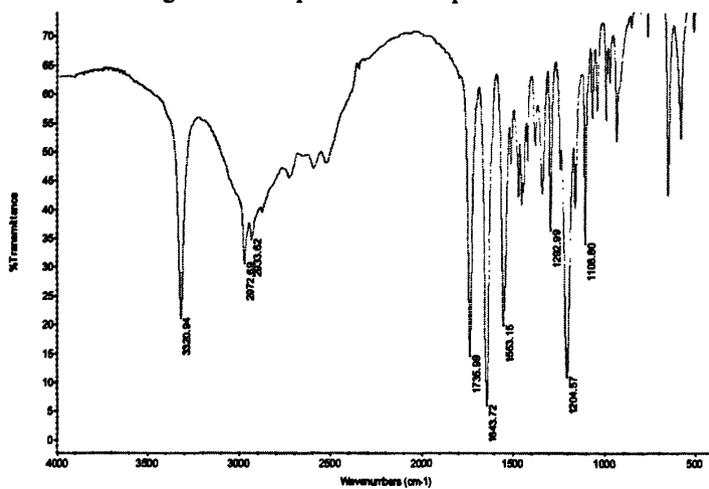


图 26 化合物 TM11 的 IR 图谱

Fig.26 The IR spectrum of compound TM11

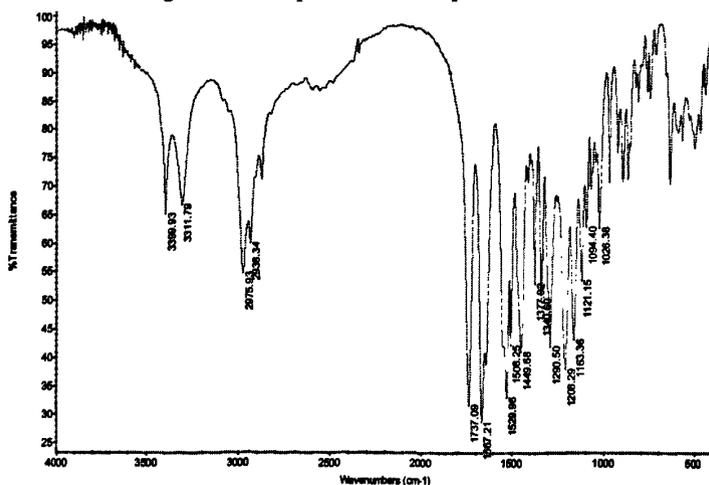


图 27 化合物 TM12 的 IR 图谱

Fig.27 The IR spectrum of compound TM12

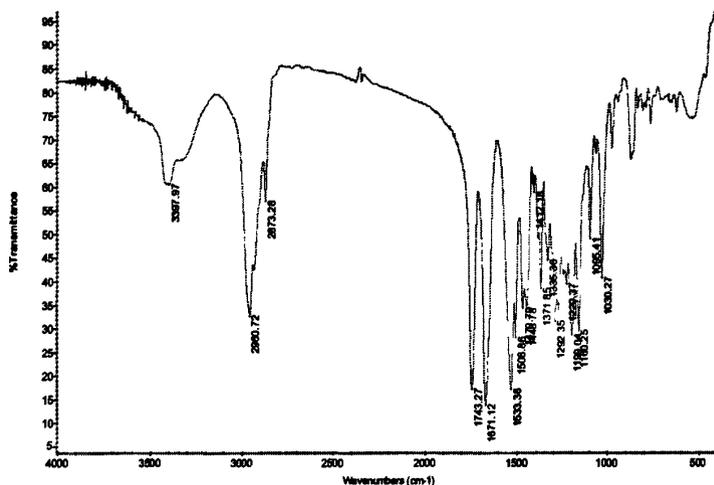


图 28 化合物 TM13 的 IR 图谱

Fig.28 The IR spectrum of compound TM13

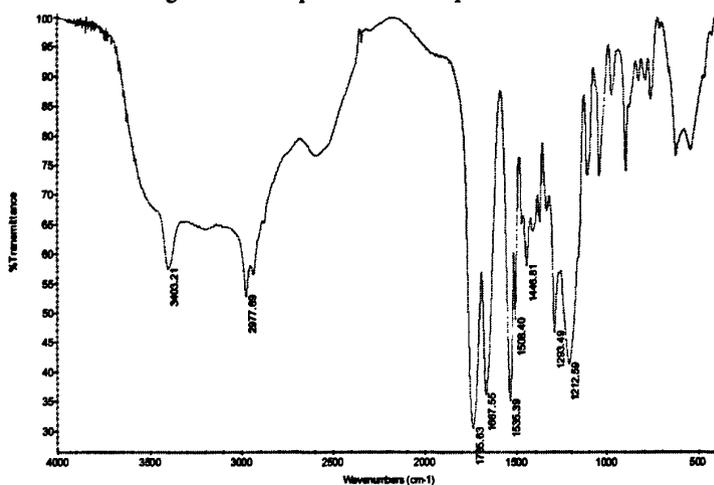


图 29 化合物 TM14 的 IR 图谱

Fig.29 The IR spectrum of compound TM14

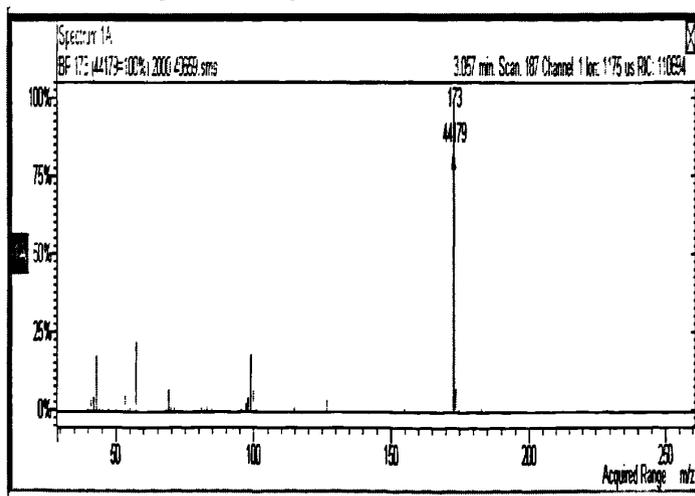


图 30 化合物 Ia 的 GC-MS 图谱

Fig.30 The GC-MS spectrum of compound Ia

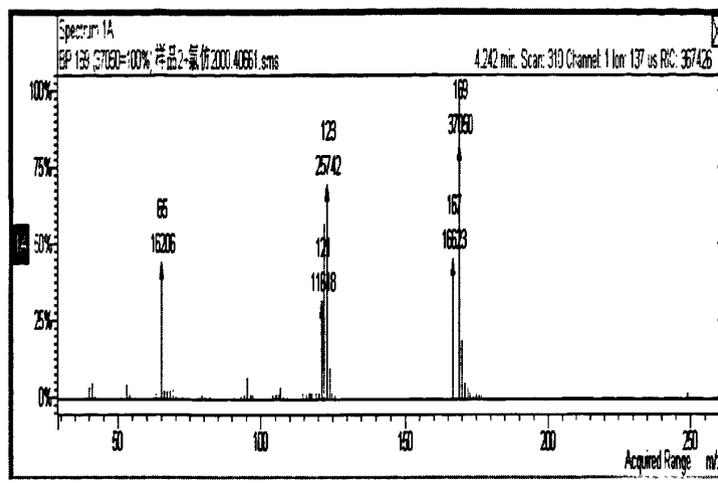


图 31 化合物 I b 的 GC-MS 图谱

Fig.31 The GC-MS spectrum of compound I b

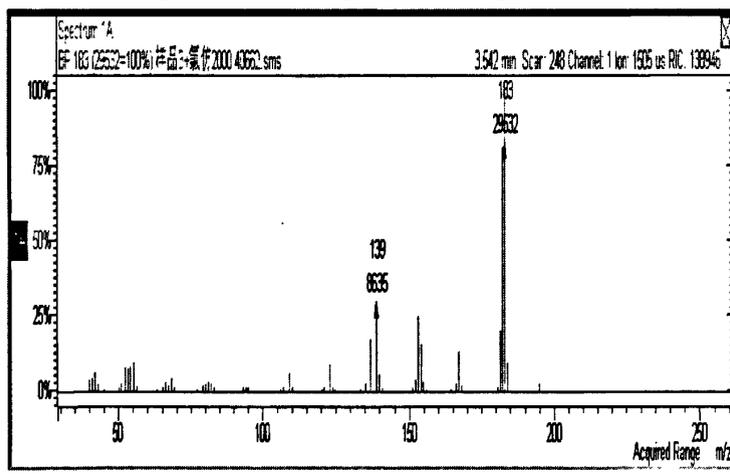


图 32 化合物 I c 的 GC-MS 图谱

Fig.32 The GC-MS spectrum of compound I c

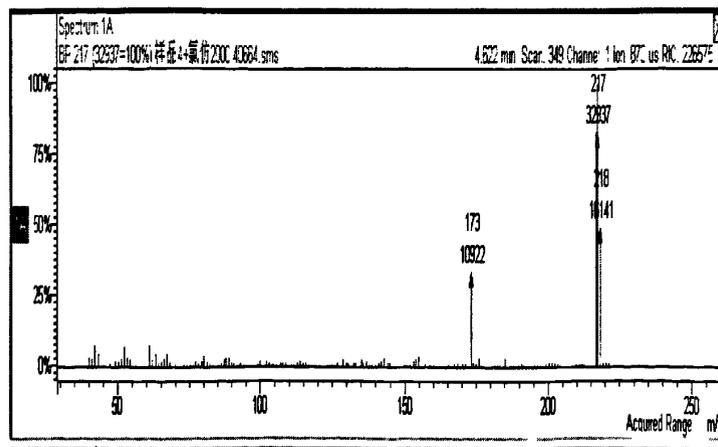


图 33 化合物 I d 的 GC-MS 图谱

Fig.33 The GC-MS spectrum of compound I d

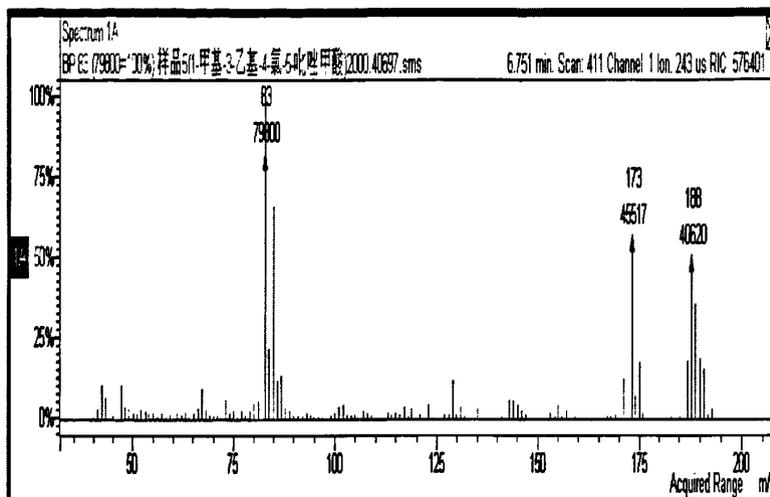


图 34 化合物 I e 的 GC-MS 图谱

Fig.34 The GC-MS spectrum of compound I e

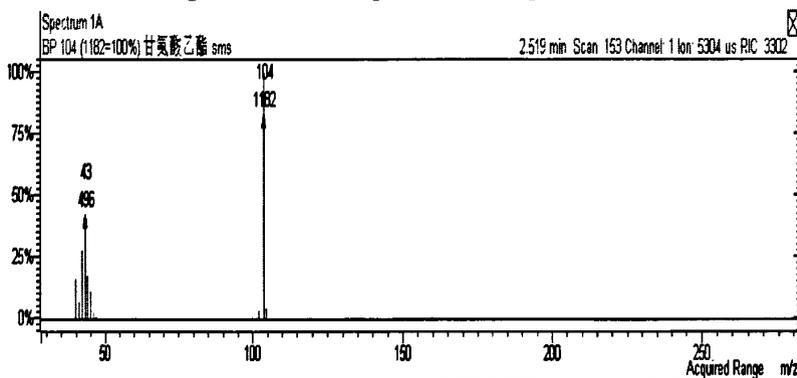


图 35 化合物 II a 的 GC-MS 图谱

Fig.35 The GC-MS spectrum of compound II a

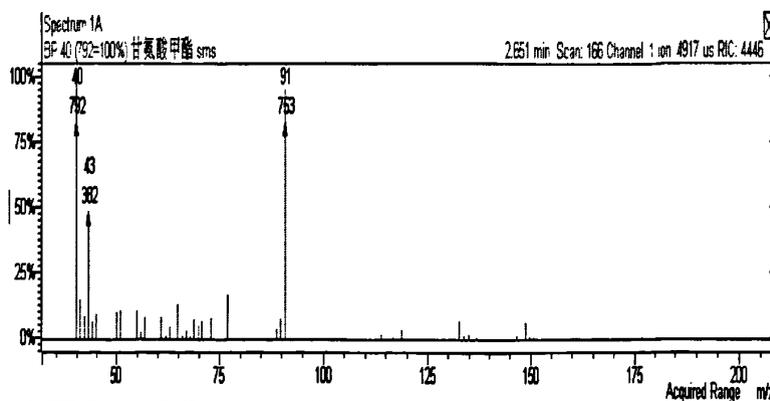


图 36 化合物 II b 的 GC-MS 图谱

Fig.36 The GC-MS spectrum of compound II b

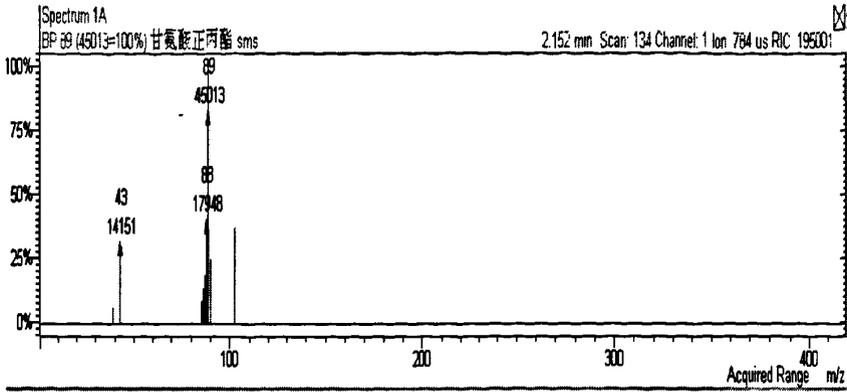


图 37 化合物 II c 的 GC-MS 图谱

Fig.37 The GC-MS spectrum of compound II c

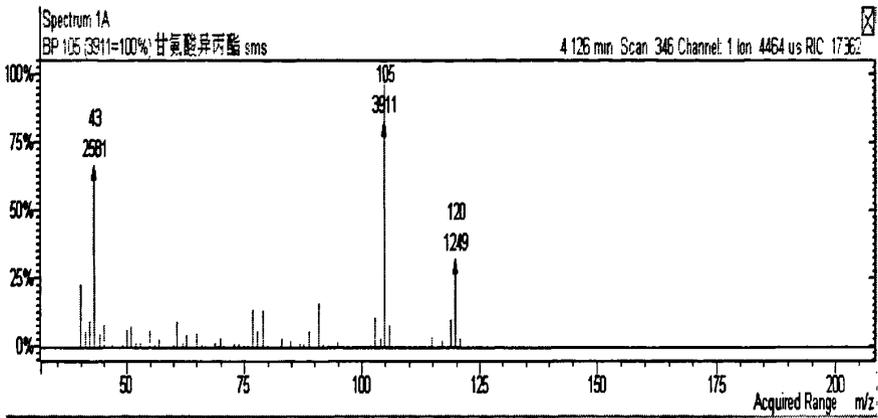


图 38 化合物 II d 的 GC-MS 图谱

Fig.38 The GC-MS spectrum of compound II d

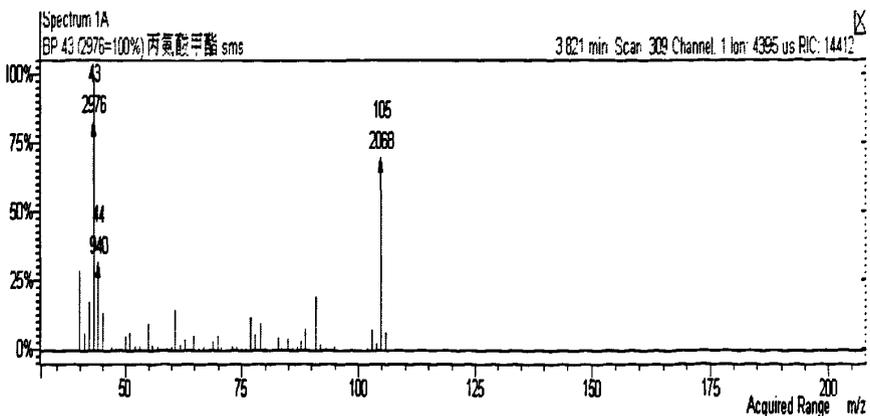


图 39 化合物 II e 的 GC-MS 图谱

Fig.39 The GC-MS spectrum of compound II e

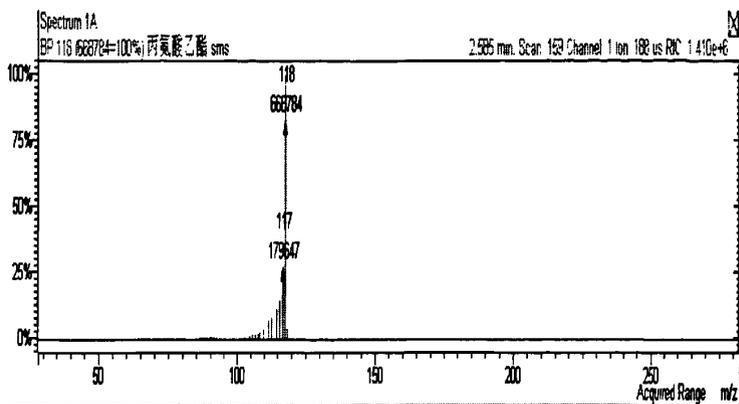


图 40 化合物 II f 的 GC-MS 图谱

Fig.40 The GC-MS spectrum of compound II f

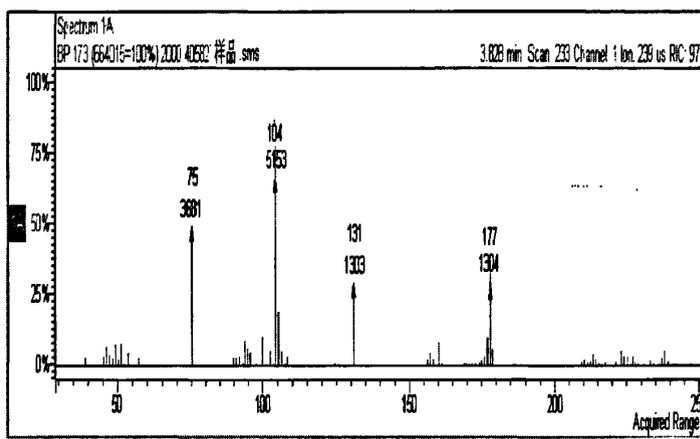


图 41 化合物 II h 的 GC-MS 图谱

Fig.41 The GC-MS spectrum of compound II h

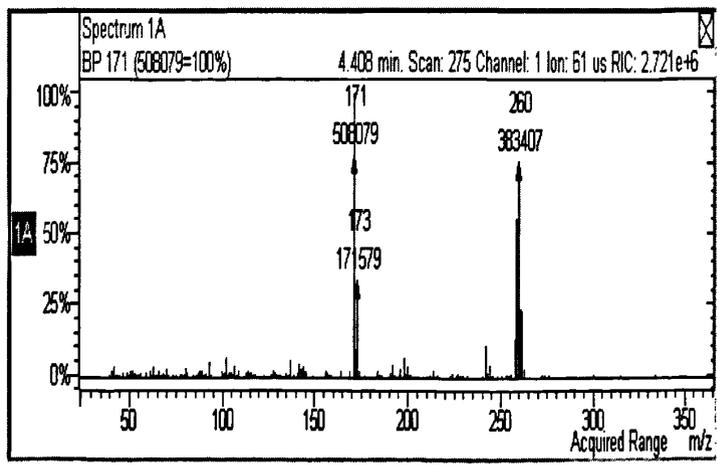


图 42 化合物 TM1 的 GC-MS 图谱

Fig.42 The GC-MS spectrum of compound TM1

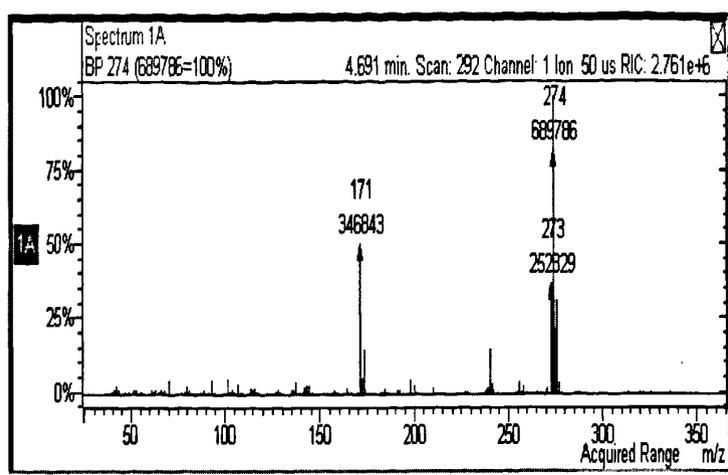


图 43 化合物 TM2 的 GC-MS 图谱

Fig.43 The GC-MS spectrum of compound TM2

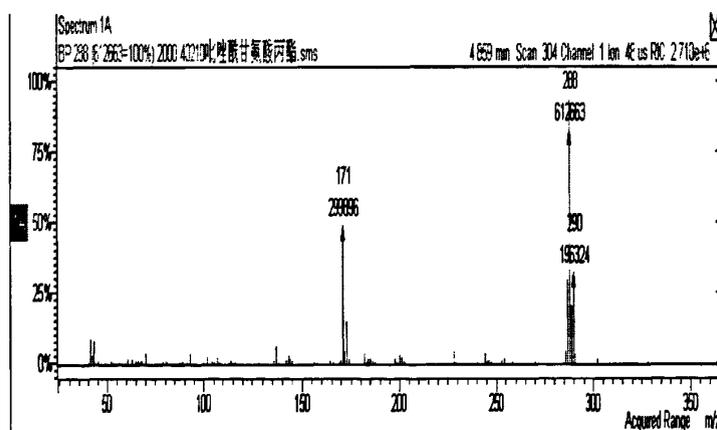


图 44 化合物 TM3 的 GC-MS 图谱

Fig.44 The GC-MS spectrum of compound TM3

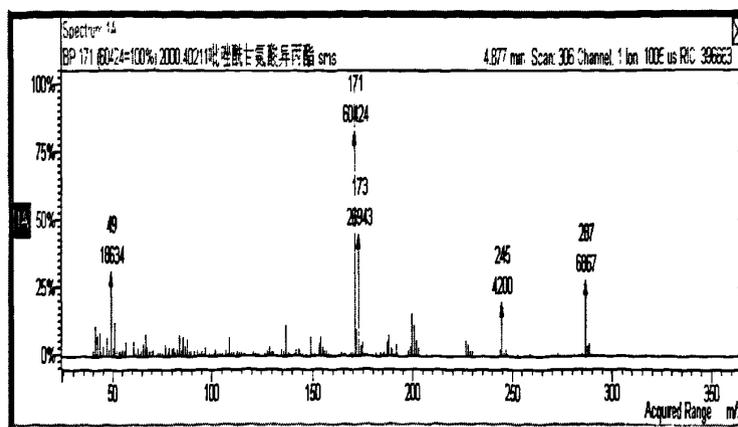


图 45 化合物 TM4 的 GC-MS 图谱

Fig.45 The GC-MS spectrum of compound TM4

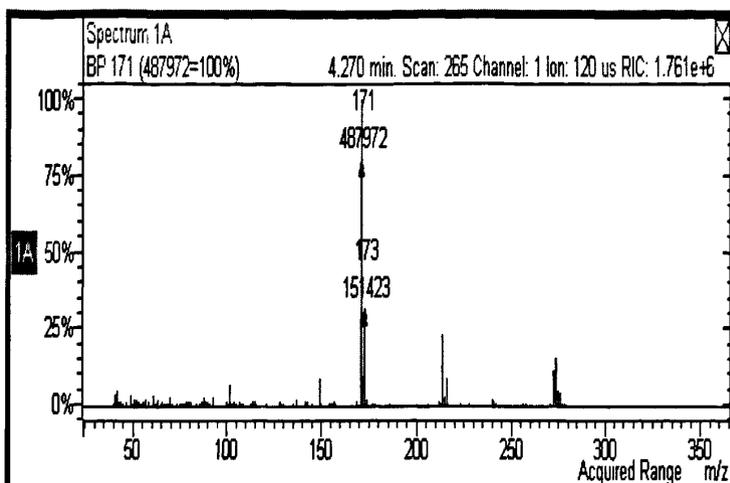


图 46 化合物 TM5 的 GC-MS 图谱

Fig.46 The GC-MS spectrum of compound TM5

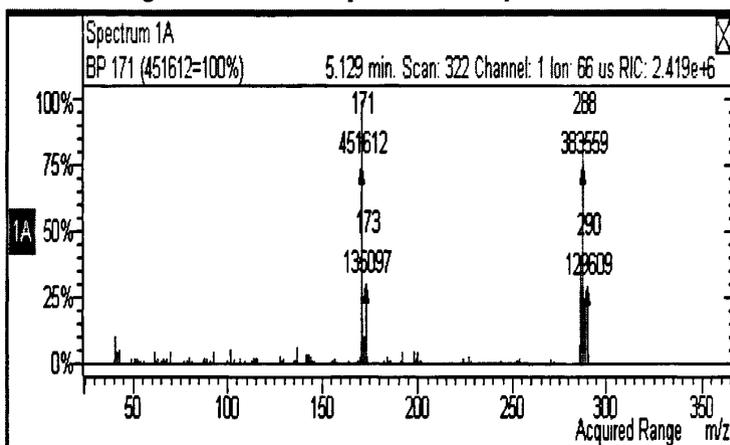


图 47 化合物 TM6 的 GC-MS 图谱

Fig.47 The GC-MS spectrum of compound TM6

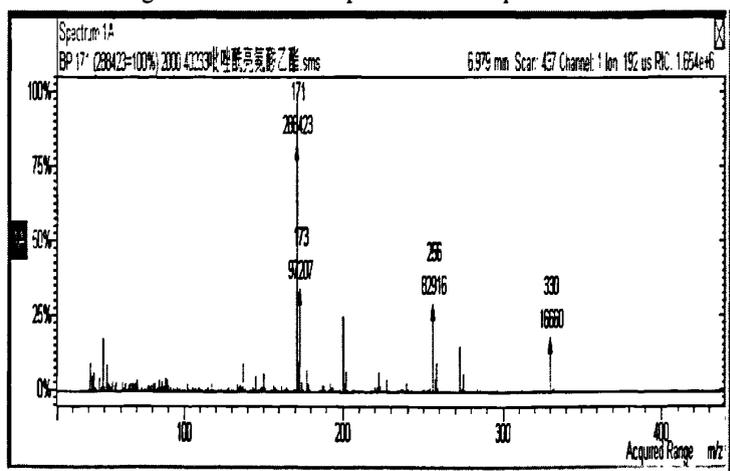


图 48 化合物 TM9 的 GC-MS 图谱

Fig.48 The GC-MS spectrum of compound TM9

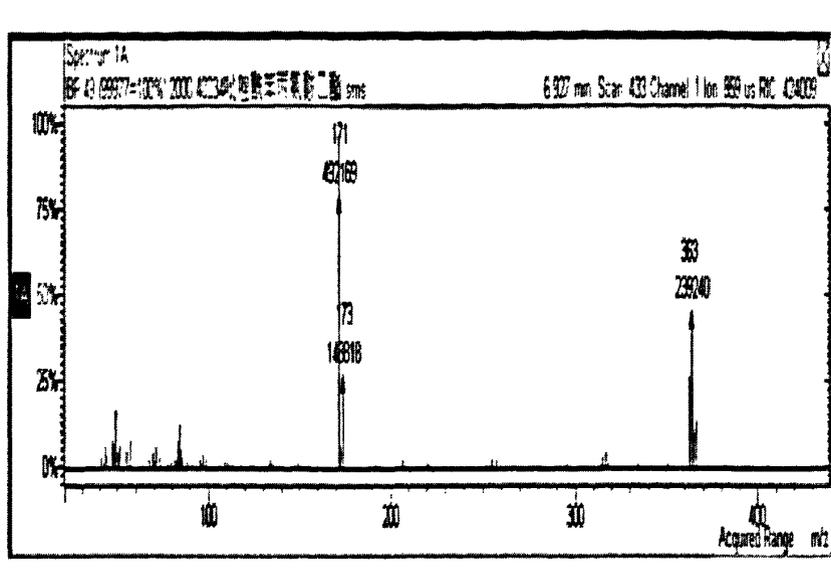


图 49 化合物 TM10 的 GC-MS 图谱
Fig.49 The GC-MS spectrum of compound TM10

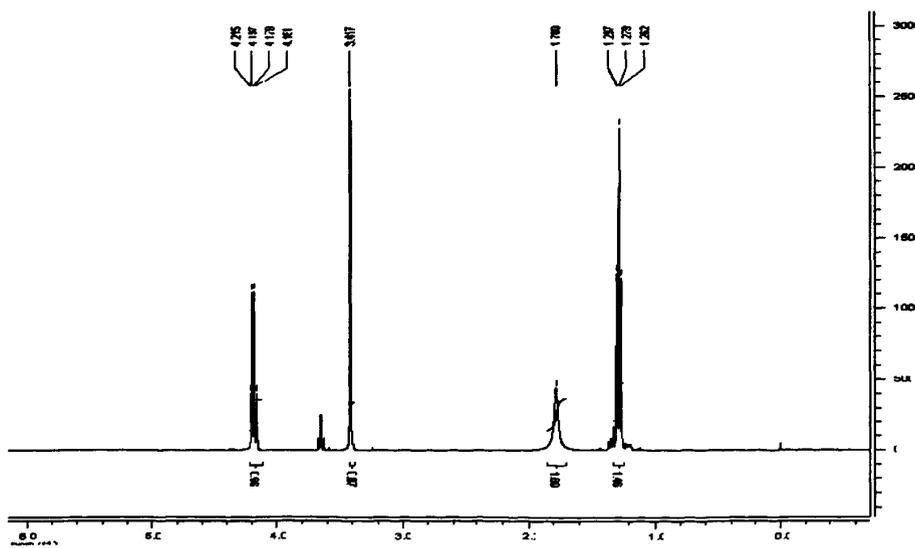


图 50 化合物 II a 的 HNMR 图谱
Fig.50 The HNMR spectrum of compound II a

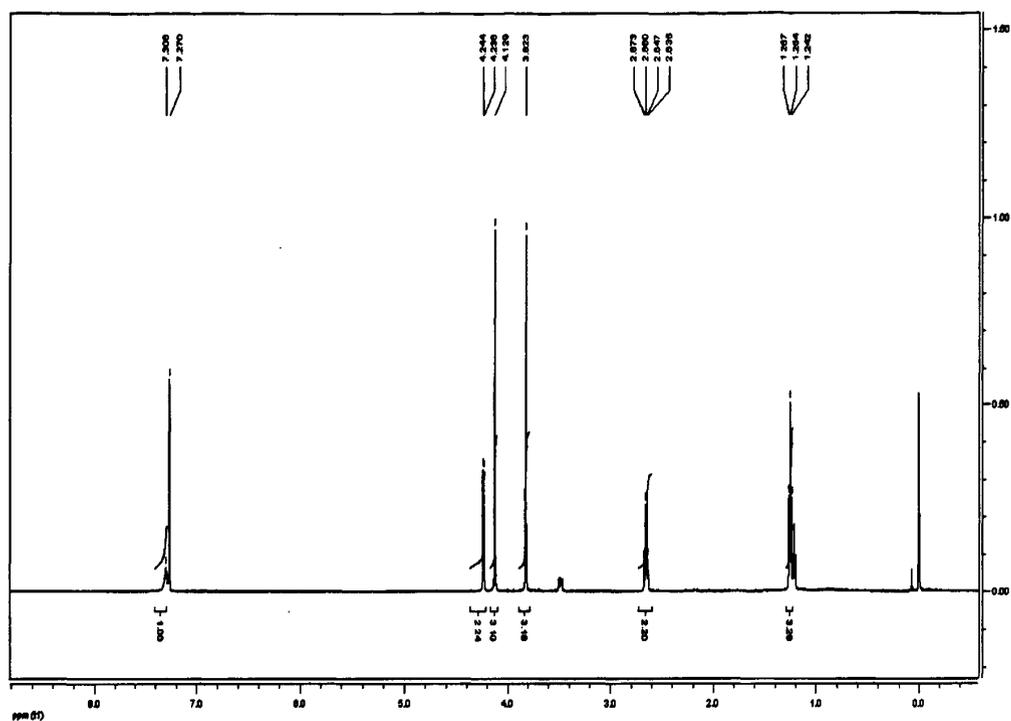


图 51 化合物 TM1 的 HNMR 图谱
Fig.51 The HNMR spectrum of compound TM2

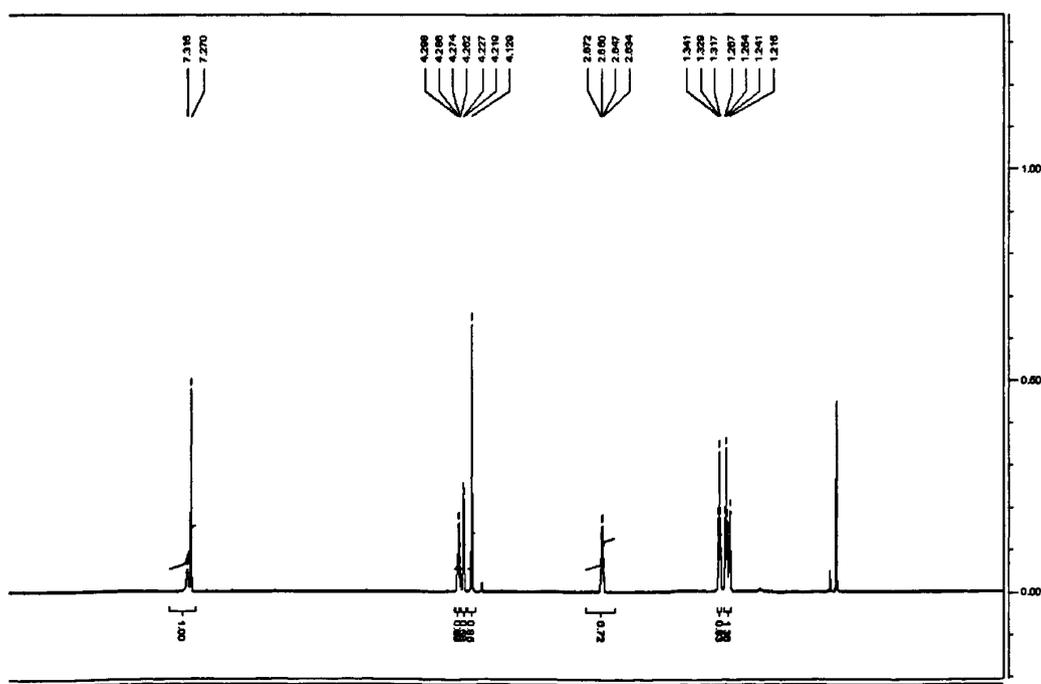


图 52 化合物 TM2 的 HNMR 图谱
Fig.52 The HNMR spectrum of compound TM2

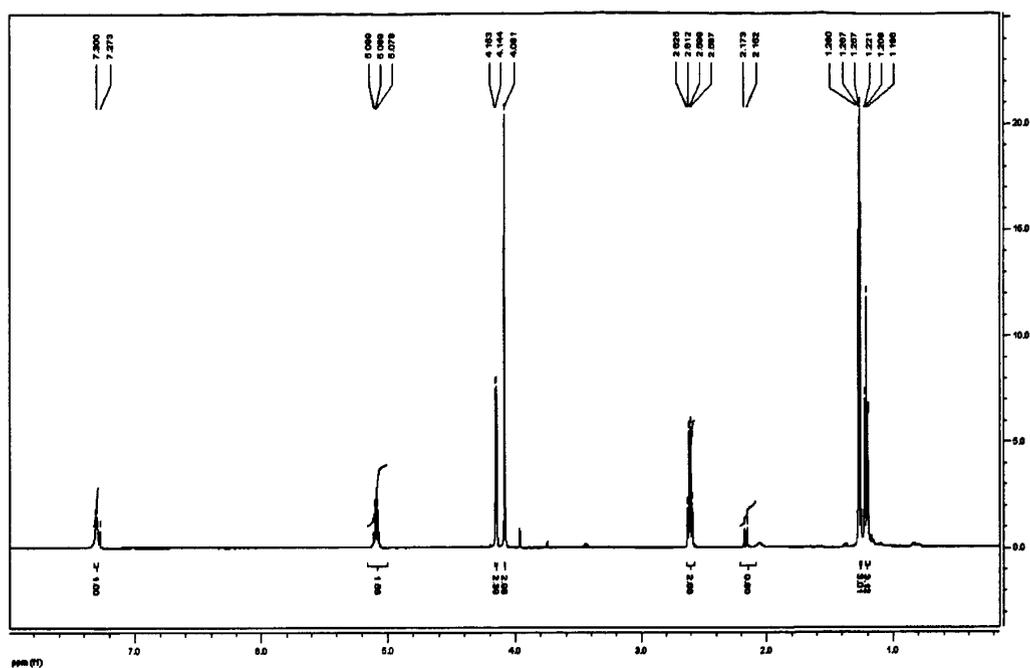


图 53 化合物 TM3 的 HNMR 图谱

Fig.53 The HNMR spectrum of compound TM3

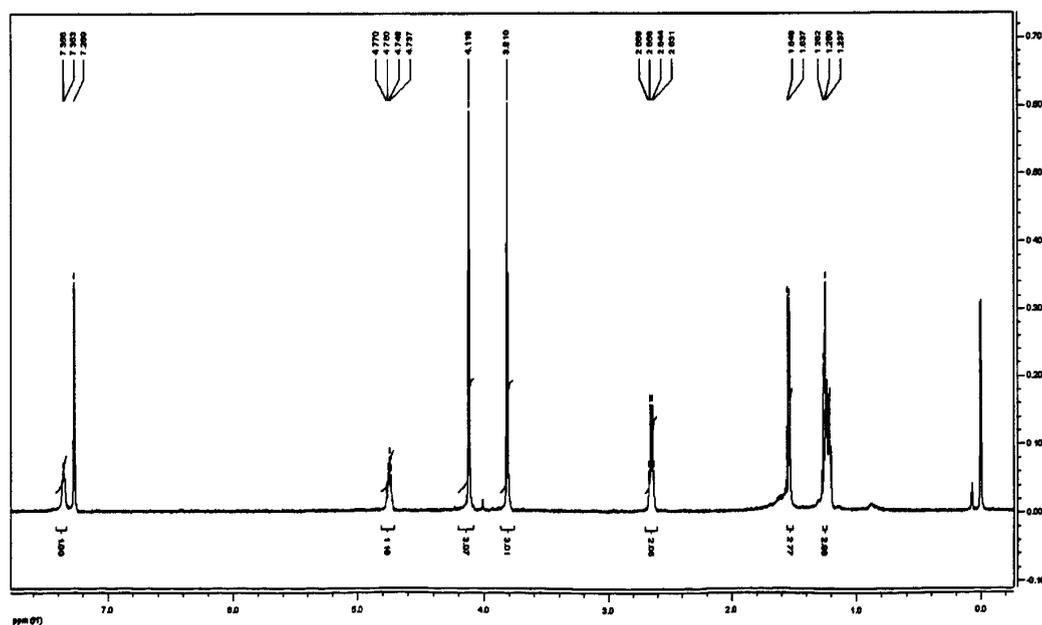


图 54 化合物 TM5 的 HNMR 图谱

Fig.54 The HNMR spectrum of compound TM5

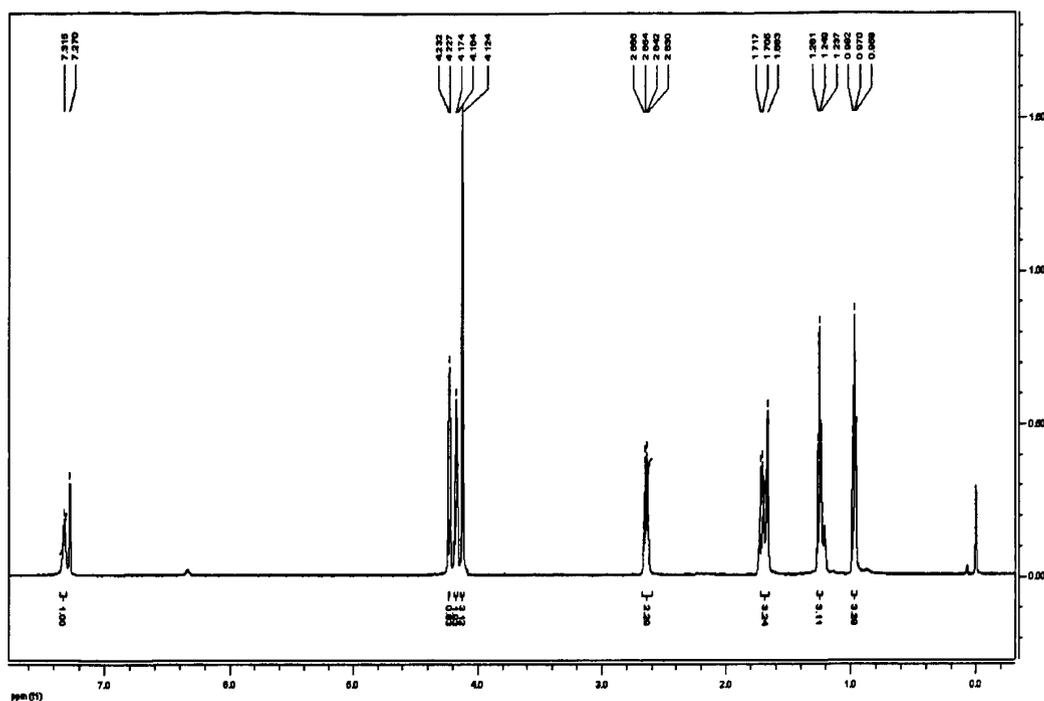


图 55 化合物 TM6 的 HNMR 图谱
Fig.55 The HNMR spectrum of compound TM6

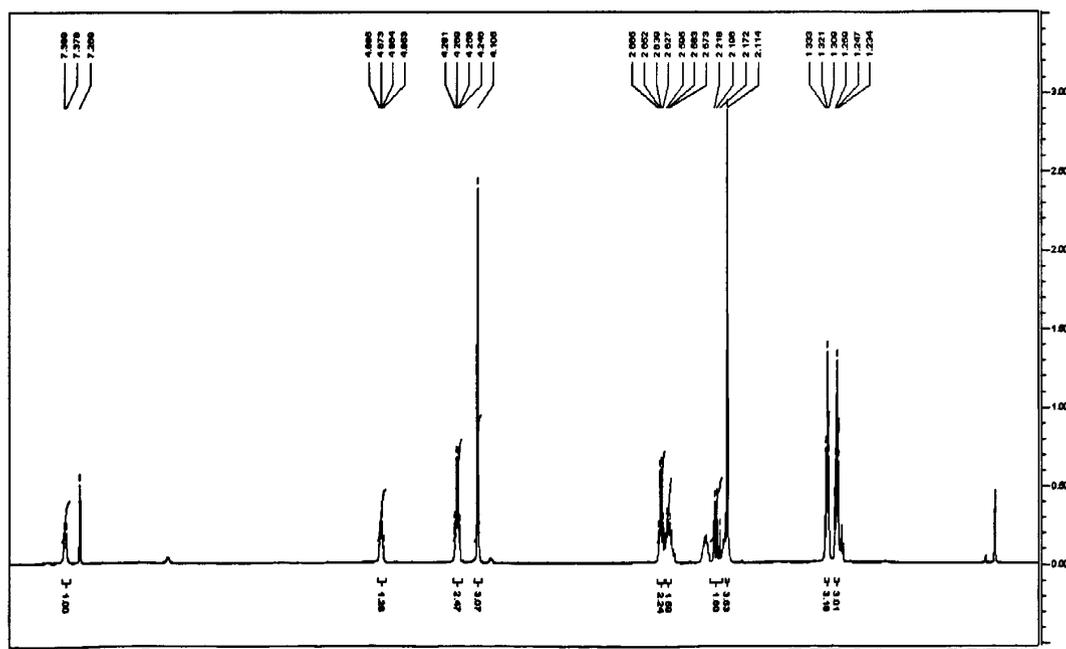


图 56 化合物 TM7 的 HNMR 图谱
Fig.56 The HNMR spectrum of compound TM7

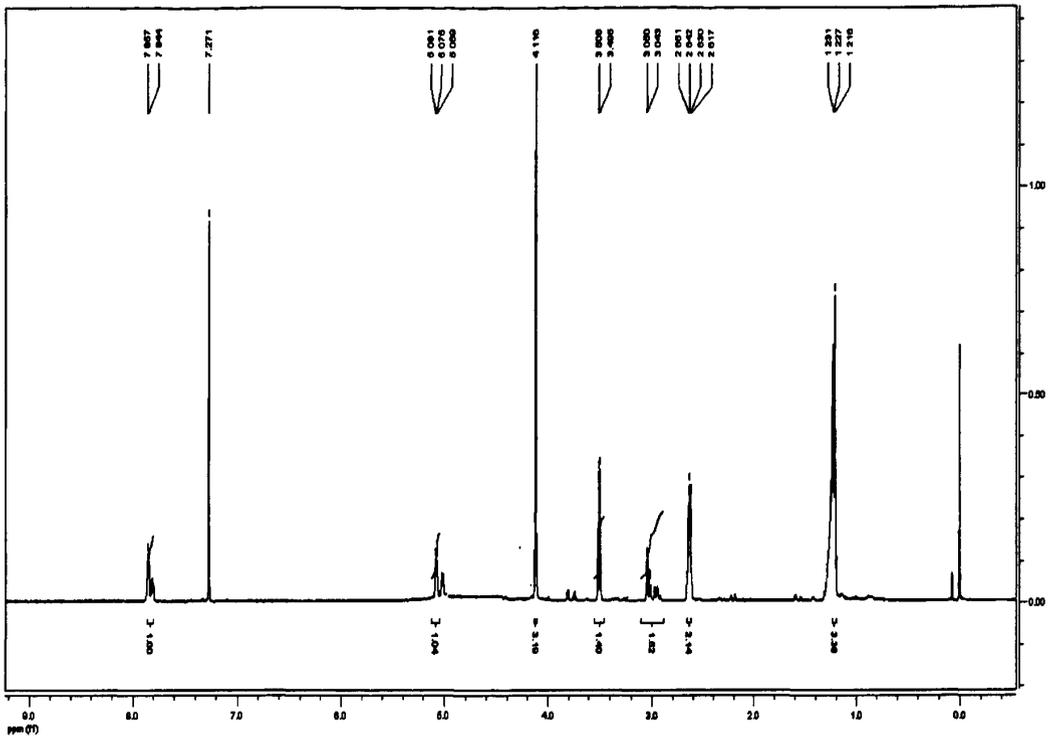


图 63 化合物 TM14 的 HNMR 图谱

Fig.63 The HNMR spectrum of compound TM14

致 谢

值此论文完成之际，我怀着一颗感恩的心，向导师江洪教授致以衷心的感谢，感谢江老师三年来对我深切的关爱和悉心的培养！本论文是在江老师的精心指导下完成的，从论文的选题、资料的收集、实验的设计、课题研究的突破到论文的修改，每一个环节都凝结着江老师无数的心血和汗水！同时，江老师渊博的学识、严谨的治学态度、兢兢业业的责任感、勤奋执着的事业心也陪伴着我度过了三年最为宝贵的时光，让我终身受益！在此，再次向江老师表示诚挚的感谢和由衷的祝福！

感谢马敬中教授、陈长水教授、郑新生教授、岳霞丽教授、韩鹤友教授、刘汉兰教授、韦庆益老师、徐胜臻老师、曹敏慧老师、李雪刚老师、马宗华老师等在学业中对我的帮助和指导！

感谢理学院的领导和化学系全体教师特别是盛平安老师、钱辉跃老师、余桂莲老师，刘继红老师，王金玲老师，感谢他们热情的、无私的帮助。

感谢同实验室的张超、张建勋、陈勇强、杨仙草、叶文、杨晓东、姜振华、郭鹏飞、张全、魏晓磊等在我实验和生活过程中给与的支持与帮助！

感谢我的父母，我的妻子和女儿，是他们在背后默默辛勤的支持，才能让我一路风雨坎坷艰辛的挺过这艰难的三年时光！感恩生活，是充满挫折、充满机遇的生活让我懂得了人生奋斗的真谛！

感谢所有关心和爱我的人！向你们表示衷心的感谢！

林 创 业

2010年5月于狮子山

