

◆ 开发与分析 ◆

三氟草嗪的合成与除草活性

钟福贵, 英君伍, 王 刚, 梁 爽, 马宏娟, 崔东亮, 杨辉斌*

(沈阳中化农药化工研发有限公司, 新农药创制与开发国家重点实验室, 沈阳 110021)

摘要:三氟草嗪是一种新型高效的三嗪酮类除草剂。本研究以2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯和二乙胺为起始原料经6步反应合成了三氟草嗪, 目标化合物的结构经¹H NMR确证。试验结果表明, 目标化合物三氟草嗪的收率达82%, 三氟草嗪对百日草、苘麻、金色狗尾草和稗草均具有优异的除草活性, 在有效成分为9.375 g/hm²时, 对百日草和苘麻的防效可达到95%和100%。本研究对三嗪酮类化合物的工艺开发或结构优化提供参考。

关键词:三氟草嗪; 合成; 除草活性

中图分类号: TQ 450 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1671-5284.2023.05.009

Synthesis and Bioactivity of Trifludimoxazin

ZHONG Fugui, YING Junwu, WANG Gang, LIANG Shuang, MA Hongjuan, CUI Dongliang, YANG Huibin*

(Shenyang Sinochem Agrochemicals Research and Development Co., Ltd, State Key Laboratory of the Discovery and Development of Novel Pesticide, Shenyang 110021, China)

Abstract: Trifludimoxazin is a new and effective triazinone herbicide. Trifluoxazine was synthesized in six steps by starting the reaction from 2-bromo-2,2-difluoroacetate ethyl ester and diethylamine. The structure of the target compound was confirmed by ¹H NMR. The results showed that the yield of trifludimoxazin was 82%, and trifludimoxazin had excellent herbicidal activity against the *Zinnia elegans* Jacq, *Abutilon theophrasti* Medic, *Setaria glauca* (L.) Beauv and *Echinochloa crus-galli* (L.) Beauv. The herbicidal activity of trifludimoxazin against the *Z. elegans* and *A. theophrasti* was 95% and 100% at the dosage of 9.375 g/hm². This research provided the basis for process development and structure optimization of trifludimoxazin.

Key words: trifludimoxazin; synthesis; herbicidal activity

三氟草嗪(Trifludimoxazin)商品名称:Tirexor, 分子式C₁₆H₁₁F₃N₄O₄S, 相对分子质量412.05, 化学结构式如图1所示。该除草剂是一种新型的三嗪酮类产品, 具有触杀、速效和持效作用的优点, 能被植株的根和叶快速吸收。国际除草剂抗性行动委员会(HRAC)将其归类为第14组, 三氟草嗪通过抑制PPO活性, 破坏细胞膜, 导致杂草死亡。三氟草嗪具有广谱的除草活性, 对阔叶类杂草和禾本科杂草都具有防除作用, 同时也是重要的抗性管理工具, 可在播前、苗前、苗后使用^[1]。

三氟草嗪的合成方法均由巴斯夫公司报道, 具

体合成方法可归纳为关键中间体6-氨基-2,2,7-三氟-4-丙-2-炔基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮的合成和目标物三氟草嗪的合成^[2-6]两部分。

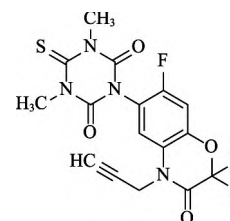


图1 三氟草嗪的化学结构式

其中关键中间体的制备方法目前主要有两种。

收稿日期: 2023-02-03

作者简介: 钟福贵(1994—), 男, 辽宁凌源人, 工程师, 主要从事新农药创制研究。E-mail: zhongfugui@sinochem.com

通信作者: 杨辉斌(1981—), 男, 山东烟台人, 正高级工程师, 主要从事新农药创制研究。E-mail: yanghuibin@sinochem.com

路线一：以5-氟-2-硝基苯酚为起始原料，经由还原、酰胺化、醚化、硝化、取代、还原六步反应制得中间体^[2-3]，具体合成路线见图2。路线二：以2-溴-2,2-

二氟乙酸乙酯和二甲胺为起始原料经酰化、醚化、硝化、还原、酰胺化五步反应制备该中间体^[4-5]，合成方法见图3。

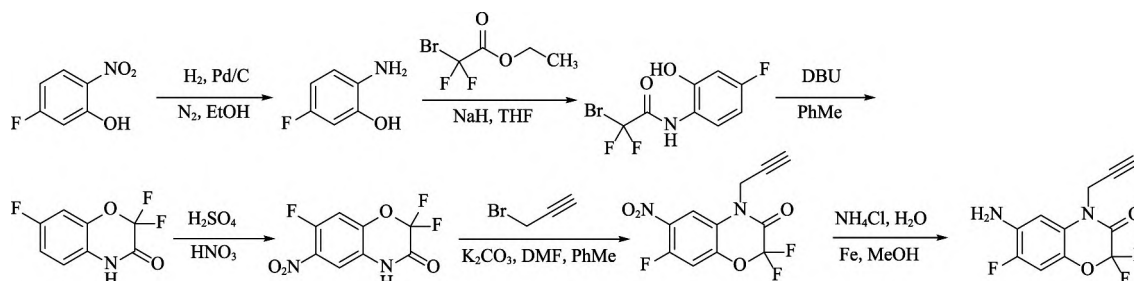


图2 中间体6-氨基-2,2,7-三氟-4-丙-2-炔基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮的合成路线一

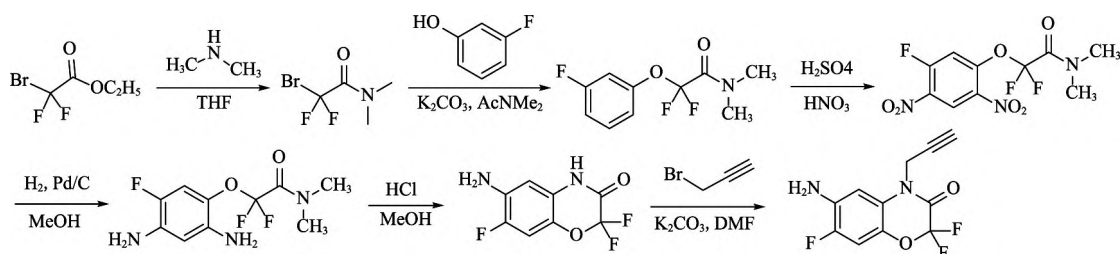


图3 中间体6-氨基-2,2,7-三氟-4-丙-2-炔基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮的合成路线二

但两种路线均有不足之处：路线一的合成步骤较长，操作复杂，并且在硝化反应中容易产生二硝化副产物，使反应收率大大降低。路线二的制备反应步骤较长，且极易产生苯氨基氢被炔丙基取代的副产物，从而导致整条路线在合成中收率严重降低的情况。

由上述中间体制备目标物三氟草嗪的合成方法主要有3种。合成方法一：由中间体与双光气反应制备成异氰酸酯，再与N,N-二甲基硫脲与羰基二咪唑

啉合环反应制备目标物三氟草嗪^[2-3]，合成方法见图4。合成方法二：将中间体与氯甲酸苯酯制备苯基(2,2,7-三氟-3-氧代-4-(丙-2-炔-1-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)氨基甲酸酯和氯甲酸苯酯与二甲基硫脲反应制备N-甲基-N-(甲基氨甲酰)氨基甲酸甲酯在溶剂中完全反应即可制备目标物三氟草嗪^[5-6]，合成方法见图5。合成方法三：由中间体与N,N-二甲基硫脲和羰基二咪唑一步合环反应制备目标物三氟草嗪^[4]，合成方法见图6。

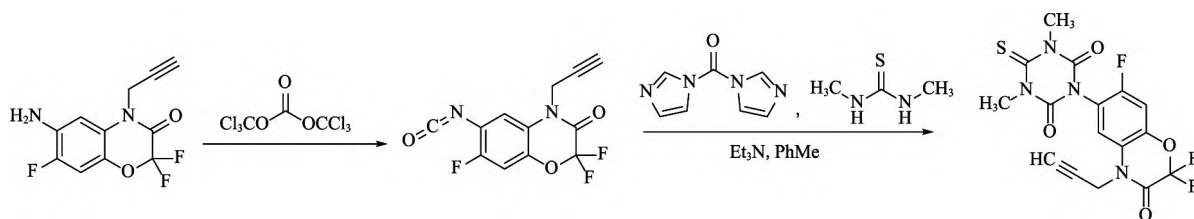


图4 三氟草嗪的合成方法一

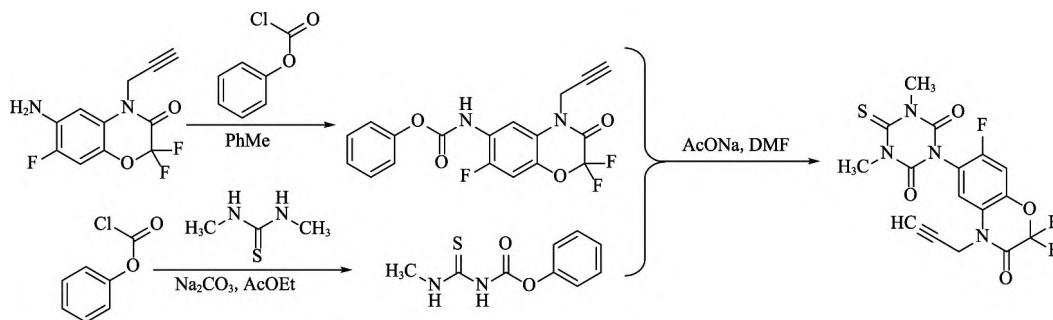


图5 三氟草嗪的合成方法二

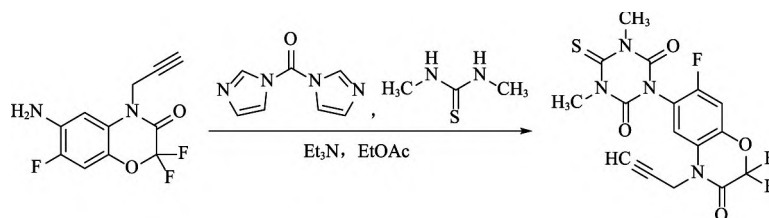


图 6 三氟草嗪的合成方法三

三氟草嗪方法一的不足是试验用到的异氰酸酯,不易储存,需要临时制备。方法二操作较复杂,且路线长,原子利用率较低。方法三中用到的中间体基于上述两种方法,易产生副产物,导致整体线路在合成中的收率严重降低。

本研究在现有文献报道的三氟草嗪合成路线基础上,对各路线中存在的问题进行优化和探索,

以2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯为起始原料,经过酰化、取代、硝化、还原、关环、取代6步反应制得目标物(图7),并对其除草活性进行了测试。此方法避免了在合成中间体6-氨基-2,2,7-三氟-4-丙-2-炔基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮的过程中产生二硝化产物的可能,引起的收率降低的情况;也解决了在合成目标物时炔丙基溴进行取代反应时会产生二取代杂质的问题。

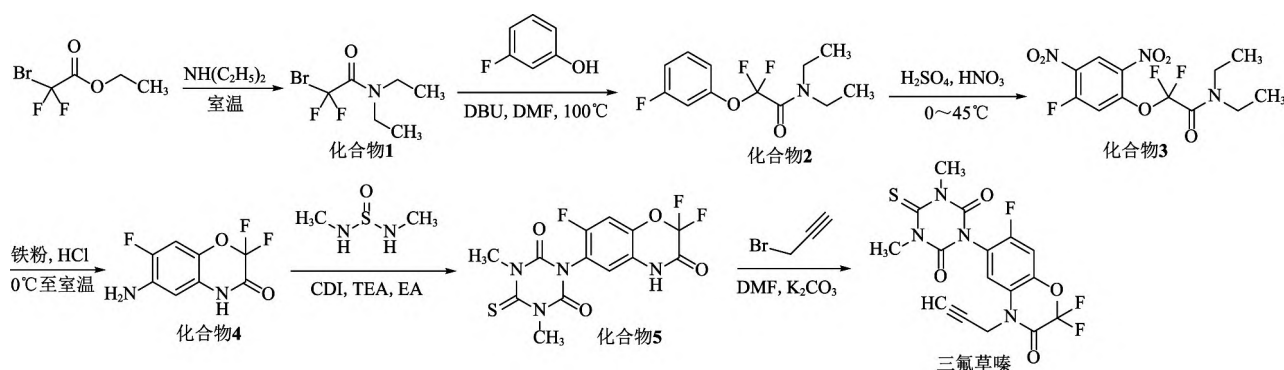


图 7 三氟草嗪的合成

1 材料与方法

1.1 试验仪器

Mercury 600 (Varian) 型核磁共振仪 (TMS 为内标), 日本电子株式会社; RY-1 型熔点仪, 天津分析仪器厂; Q Exactive Focus Agilent 1100 型高分辨质谱仪, 美国 Thermo Scientific™; 履带式作物喷雾机, 英国 Engineer Research 公司。

1.2 试验试剂

N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、无水硫酸钠、二乙胺 (Et_2NH)、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯 (DBU)、三乙胺、磷酸钾 (分析纯)、乙酸乙酯、石油醚 (纯度 96%, 工业级)、65% 浓硝酸、36% 浓盐酸、98% 浓硫酸, 国药集团化学试剂有限公司; 快速柱层析用硅胶 (100~200 目), 青岛海洋化工厂。

1.3 合成步骤

1.3.1 2-溴-2,2-二氟-*N,N*-二乙基乙酰胺 (化合物1) 的合成

在 25℃ 下将 18.0 g Et_2NH (246 mmol) 加入 50.0 g 二氟溴乙酸乙酯 (246 mmol) 中。将该混合物搅拌 60

min; 减压浓缩得红色油状物 45 g, 得到化合物 1, 产物不需进一步纯化。

1.3.2 2,2-二氟-2-(3-氟苯氧基)-*N,N*-二乙基乙酰胺 (化合物2) 的合成

在 25℃ 下将 20.0 g 3-氟苯酚 (178 mmol) 溶于 60 mL DMF 中, 开启搅拌, 并在搅拌情况下加入 29.8 g DBU (196 mmol), 加毕, 滴加 41 g 化合物 1 (178 mmol), 滴加完毕, 反应液置于 100℃ 下保温加热 3 h。然后将反应混合物中加入水 100 mL, 用乙酸乙酯萃取, 并用饱和食盐水洗涤有机相, 分液后有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得黄褐色油状物 40 g 化合物 2。

1.3.3 2,2-二氟-2-(2,4-二硝基-5-氟苯氧基)-*N,N*-二乙基乙酰胺 (化合物3) 的合成

在冰水浴下向 300 g 98% H_2SO_4 (4.82 mol) 和 133 g 65% HNO_3 (0.88 mol) 的混合溶液中缓慢滴加 36 g 化合物 2 (138 mmol)。然后将该混合体系加热至 45℃, 搅拌 3 h。将反应体系恢复至室温, 并将该反应溶液缓慢滴加至 1 500 g 冰水中, 滴加过程中开启搅拌, 滴毕搅拌约 1 h 后抽滤, 滤饼真空干燥得 41 g

黄色固体化合物3。

1.3.4 6-氨基-2,2,7-三氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(化合物4)的合成

将35.2 g化合物3(100 mmol)溶解于100 mL四氢呋喃中,将此体系置于冰水浴下并在搅拌下加入铁粉45 g,在此条件下缓慢滴加浓盐酸110 mL,滴毕,恢复至室温搅拌2 h。过滤掉剩余铁粉,加入水300 mL,乙酸乙酯200 mL萃取,有机相无水硫酸钠干燥,减压脱溶,残余物经层析柱提纯得到16.3 g红色固体化合物4。

1.3.5 1,5-二甲基-6-硫代-3-(1-氧代-2,2,7-三氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮-6-基)-1,3,5-三嗪烷-2,4-二酮(化合物5)的合成

取500 mL三口瓶加入15.5 g化合物4(71.1 mmol)加入60 mL乙酸乙酯,搅拌下加入9.23 g二甲基硫脲(85 mmol)、8.63 g三乙胺(85 mmol)、27.7 g羰基二咪唑(171 mmol),将此反应体系置于80℃下加热3 h。反应完毕加入水100 mL、乙酸乙酯20 mL分液萃取,有机相用饱和食盐水100 mL洗涤、无水硫酸钠干燥,减压脱溶,残余物加入120 mL(甲醇:水=1:2, V/V)打浆4 h,过滤,滤饼晾干至干燥不减重,得到24.2 g褐色固体化合物5。

1.3.6 三氟草嗪的合成

室温条件下将23.0 g化合物5(61.4 mmol)溶于60 mL DMF中,加入9.34 g碳酸钾(67.6 mmol),在搅拌下加入10.47 g炔丙基溴(73.7 mmol),室温搅拌3 h。冰水浴下滴加水180 mL,滴毕保温搅拌3 h,过滤,得褐色固体,将固体加入150 mL(甲醇:水=1:1, V/V)打浆4 h,过滤,滤饼晾干至干燥不减重,得到19.5 g类白色固体。

1.4 生物活性测定

将杂草[百日草(*Zinnia elegans* Jacq.)、苘麻(*Abutilon theophrasti* Medic.)、金色狗尾草(*Setaria glauca* (L.) Beauv.)、稗草(*Echinochloa crus-galli* (L.) Beauv.)]种子分别播于直径为7 cm的装有营养土的纸杯中,播后覆土1 cm,镇压、淋水后在温室按常规方法培养,待杂草2~4叶期后茎叶喷雾处理。称取一定量前期合成的三氟草嗪,用丙酮溶解后,加入含有0.1%Tween-80的静置自来水中,配制成0.3 g/L的三氟草嗪溶液,施药时按梯度稀释。设置试验处理的施药中的有效成分量分别为150、37.5 g/hm²和9.375 g/hm²,另以丙酮:0.1% Tween-80=1:2(V/V)的比例配制对照组的喷施药液。在履带式作物喷雾机上进行喷雾处理(喷雾压力1.95 kg/cm²,500 L/hm²,

履带速度1.48 km/h),试验设3组重复。试材处理完成后,待药液自然晾干,放置温室中用常规方法处理,观察并记录供试杂草对药剂的反应情况,处理后定期调查供试药剂对杂草的防除效果。通过杂草死亡率评价三氟草嗪的除草活性。

2 试验结果

2.1 化合物表征

(1) 化合物1

化合物1收率为79%,¹H NMR(600 MHz, CDCl₃) δ: 3.49~3.53 (q, J=7.0 Hz, 2H)、3.40~3.43 (q, J=7.1 Hz, 2H)、1.22~1.25 (t, J=7.1 Hz, 3H)、1.17~1.19 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

(2) 化合物2

化合物2收率为86%,¹H NMR(600 MHz, CDCl₃) δ: 7.30~7.34 (td, J=8.6, 6.6 Hz, 1H)、7.01~7.03 (m, J=8.5 Hz, 1H)、6.96~6.97 (m, J=9.1 Hz, 2H)、3.58 (q, J=7.1 Hz, 2H)、3.45 (q, J=7.1 Hz, 2H)、1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H)、1.180 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

(3) 化合物3

化合物3收率为95%,¹H NMR(600 MHz, CDCl₃) δ: 8.79~8.80 (d, J=7.4 Hz, 1H)、7.48~7.50 (d, J=10.7 Hz, 1H)、3.55~3.59 (q, J=6.8 Hz, 2H)、3.42~3.46 (q, J=7.0 Hz, 2H)、1.24~1.26 (t, J=7.0 Hz, 3H)、1.15~1.18 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

(4) 化合物4

化合物4收率为74.6%,¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.71 (bs, 1H)、7.11~7.13 (d, J=11.1 Hz, 1H)、6.50~6.51 (d, J=8.6 Hz, 1H)、5.26 (s, 2H)。

(5) 化合物5

化合物5收率为91%,¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.25 (bs, 1H)、7.63~7.65 (d, J=9.7 Hz, 1H)、7.32~7.34 (d, J=7.0 Hz, 1H)、3.62 (s, 6H)。

(6) 三氟草嗪

三氟草嗪收率为82%,¹H NMR(600 MHz, CDCl₃) δ: 7.26~7.27 (d, J=5.7 Hz, 1H)、7.17~7.18 (d, J=9.0 Hz, 1H)、4.76 (d, J=2.0 Hz, 2H)、3.79 (s, 6H)、2.38 (t, 1H)。

2.2 生物活性

对百日草、苘麻、金色狗尾草和稗草进行室内施用剂量的初步测试(表1),三氟草嗪在9.375 g/hm²剂量下对百日草和苘麻的防除效果可达到95%和100%;对金色狗尾草和稗草的防效较差,分别为(下转第66页)

3 结论

本文建立了能够同时对45%甲维·虱螨脲水分散粒剂的有效成分甲维盐和虱螨脲进行检测的高效液相色谱分析方法,并对此方法进行了合理的验证。结果表明,甲维盐和虱螨脲在该方法下分离效果较好,精密度和准确度较高,线性关系良好,相对标准偏差分别为0.82%和0.45%,回收率均达到了98%以上,本方法准确度较高,摆脱了当前使用两种方法分别测定的复杂步骤,因此该方法在含有甲维盐和虱螨脲的复配产品的质量控制中具有很强的可行性和实际应用价值。

参考文献

- [1] 车午男,李新宇,李修伟,等. 甲氨基阿维菌素苯甲酸盐的抗性机理研究进展[J]. 农药, 2018, 57(8): 551-554.
- [2] 赵金凤,邱良妙,丁雪玲,等. 草地贪夜蛾对甲氨基阿维菌素苯甲酸盐和虱螨脲的抗性风险评估[J]. 植物保护, 2022, 48(4): 88-93; 99.
- [3] 顾云潮. 3%甲维盐·虱螨脲[J]. 湖南农业, 2014(4): 18.

- [4] 刘兵,戴航星,尹旺华,等. 虱螨脲80%水分散粒剂的研制[J]. 农药科学与管理, 2012, 33(11): 12-15.
- [5] 王易华,胡炳焜,赵庆阳,等. 甲氨基阿维菌素·虱螨脲对草地贪夜蛾的田间药效[J]. 广西植保, 2022, 35 (2): 15-17.
- [6] 刘吉梅,张中华,王肖,等. 5%甲维·虱螨脲悬浮剂防治甘蓝小菜蛾田间药效试验[J]. 中国农业文摘-农业工程, 2021, 33(3): 80-81.
- [7] 尹兰香,黄琼辉,郑鹏,等. 4种甲氨基阿维菌素苯甲酸盐含量高效液相色谱分析方法比较研究[J]. 福建农业学报, 2014, 29(9): 879-886.
- [8] 梅丽云,陈蕴林,陈枫,等. 超高效液相色谱—串联质谱法同时检测土壤和甘蓝中的甲氨基阿维菌素苯甲酸盐和虱螨脲[J]. 安徽化工, 2017, 43(4): 102-105; 107.
- [9] 曹志良,崔跃,马锦明. 10%虱螨脲悬浮剂高效液相色谱分析[J]. 天津化工, 2013, 27(5): 48-50.
- [10] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 国家标准化管理委员会. GB/T16631—2008, 高效液相色谱法通则[S]. 北京: 中国标准出版社, 2008.
- [11] 中华人民共和国农业部农药检定所. NY/T2887—2016, 农药产品质量分析方法确认指南[S]. 2016.

(责任编辑:徐娟)

(上接第43页)

75%和30%。但施药的有效成分为150 g/hm²时,其对4种杂草的防效均大于95%。

表1 三氟草啶对杂草的室内生物活性

供试药剂	剂量/ (g·hm ⁻²)	防效/%			
		百日草	苘麻	金色狗尾草	稗草
三氟草啶	150	100	100	100	95
	37.5	100	100	85	40
	9.375	95	100	75	30

3 结论与讨论

本研究简要阐述了三氟草啶的合成方法,并初步测定了其对一些杂草的生物活性。三氟草啶的制备以2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯和二乙胺为起始原料,经过6步反应制得,通过核磁验证了其结构。此路线通过使用盐酸和铁粉进行还原,可直接得到中间体6-氨基-2,2,7-三氟-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮,减少了反应操作;并且在终产品合成时优先进行三嗪环合成,解决了炔丙基溴在取代过程中会产生二取代副产物从而降低收率的问题,具有原料易得,操作方

便,条件温和等特点,适宜于生产合成。另外该研究还对目标化合物进行了初步的生物活性测定,结果表明该化合物对阔叶杂草具有优异的防治效果,在有效成分为9.375 g/hm²时,三氟草啶对百日草和苘麻的防效达到95%和100%。本文的研究对三嗪酮类化合物的工艺开发或结构优化具有一定借鉴作用。

参考文献

- [1] 柏亚罗. 巴斯夫农药研发及近年上市新产品[J]. 世界农药, 2022, 44(4): 28-40.
- [2] WITSCHER M, NEWTON T W, SEITZ T, et al. Herbicidal benzoxazinones: WO, 2010145992[P]. 2010-12-23.
- [3] SEITZ T, NEWTON T W, SIMON A, et al. Herbicidal compositions: WO, 2012080239[P]. 2012-06-21.
- [4] WOLF B, MAYWALD V, VOGELBACHER U J, et al. Process for manufacturing triazinon-benzoxazinones: WO, 2013092858 [P]. 2013-06-27.
- [5] DOCHNAHL M, GÖTZ R, GEBHARDT J, et al. Carbamate-benzoxazinones: WO, 2014026893[P]. 2014-02-20.
- [6] DOCHNAHL M, GÖTZ R, GEBHARDT J, et al. Carbamates: WO, 2014026845[P]. 2014-02-20.

(责任编辑:高蕾)

欢迎订阅《现代农药》(双月刊) 定价:120元/年

编辑部电话:025-86581148 QQ:966491600 联系人:靳红华