

文章编号 1672-6634(2022)06-0081-09

DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2022040018

新型 3-苯基特胺酸衍生物的合成与除草活性

柴源卿¹, 杨颖², 王晓菲¹, 温世强¹, 吕培¹

(1.安徽农业大学 资源与环境学院,安徽省农产品质量安全重点实验室,安徽 合肥 230036;

2.安徽农业大学 植物保护学院 安徽 合肥 230036)

摘要 通过合成 3-苯基特胺酸骨架衍生物,探讨结构与除草活性关系,筛选出具有高除草活性的结构。以氨基酸甲酯盐酸盐为起始原料,经酰胺缩合和 Dieckmann 环化等步骤得到目标化合物,并采用茎叶喷雾法对油菜、苋菜、稗草和马唐进行室内盆栽除草活性筛选。大部分目标化合物在 $100\text{ g}\cdot\text{hm}^{-2}$ 有效施药剂量下对稗草和马唐具有显著的除草活性,对油菜和苋菜无明显活性。化合物 4b、4c、4d、4h、4j 和 4k 对马唐的鲜重抑制率均为 100%,对稗草为 75.6%~93.3%。研究报道的 3-苯基特胺酸类衍生物对单子叶植物稗草和马唐具有较好的除草活性,有作为先导化合物的潜力和研究价值;构效关系表明当特胺酸骨架化合物的 3 位为 2,4-二氯苯基、5 位为甲基、乙基、异丙基、环丙基、环戊基和环己基时,除草活性较强。该研究为探索特胺酸骨架化合物作为除草活性物质提供了一定依据。

关键词 3-苯基特胺酸;衍生物;除草活性;构效关系

中图分类号 O626.13;TQ450.11

文献标识码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Synthesis and Herbicidal Activity of Novel 3-Phenyl Tetramic Acid Derivatives

CHAI Yuanqing¹, YANG Ying², WANG Xiaofei¹, WEN Shiqiang¹, LÜ Pei¹

(1.Key Laboratory of Agri-food Safety of Anhui Province, School of Resource and Environment,

Anhui Agricultural University, Hefei 230036, China; 2.School of Plant Protection,

Anhui Agricultural University, Hefei 230036, China)

Abstract In order to investigate the relationship between structure and herbicidal activity of teramic acid derivatives and discover high activity compounds, a series of 3-phenyl tetramic acid were synthesized. The target compounds were obtained from amino acid methyl ester hydrochloride by amide condensation and Dieckmann cyclization successively. The herbicidal activities were screened against *Echinochloa crusgalli*, *Digitaria sanguinalis*, *Brassica napus* and *Portulaca oleracea* by foliar application test. Most of the target compounds showed significant herbicidal activities against *Echinochloa crusgalli*, *Digitaria sanguinalis*, but had not herbicidal activities against *Brassica napus* and *Portulaca oleracea* at the dosage of $100\text{ g}\cdot\text{hm}^{-2}$. 4b, 4c, 4d, 4h, 4j and 4k exhibited 100% herbicidal activity against *Echinochloa crusgalli* and 75.6%~93.3% activity against *Digitaria sanguinalis*. The 3-phenylteraminic acid derivatives reported in this study have

收稿日期: 2022-02-06

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(31901906); 安徽省省级大学生创新创业训练计划项目(S202110364128)资助

通讯作者: 吕培, 男, 汉族, 博士, 副教授, 研究方向: 农药分子设计、合成与农药环境毒理, E-mail: lvpei@ahau.edu.cn.

good herbicidal activities against monocotyledonous plants and could be used as lead compounds. The structure and herbicidal activity relationship showed that methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclopentyl and cyclohexyl at 5-position and 2,4-dichlorophenyl at 3-position of teramic acid exhibited good activity. This found provides a certain basis to search and development of new pesticide based on the structure of teramic acid.

Key words 3-phenyl tetramic acid; derivative; herbicidal activity; structure and activity relationship

0 引言

细交链格孢菌酮酸(Tenuazonic acid, 简称 TeA)在 1957 年由 Rosett^[1]等人首先从链格孢菌(*Alternaria alternata* (Fr.) Keissler)培养液中分离得到, 1959 年 Stickings^[2]等人确定其结构为 3-乙酰基特胺酸骨架的化合物, 分子式为 $C_{10}H_{15}NO_3$ (图 1), Osada 等人证明了 TeA 是由异亮氨酸和乙酰乙酰辅酶 A 通过 TeA 合成酶(TAS1)得到^[3]。

研究表明 TeA 可有效控制紫茎泽兰(*Eupatorium adenophorum*)及其生境的主要杂草、农田禾草及多种阔叶杂草^[4], 当 3 位为苯甲酰基、亚乙烯基、酰胺和酰肼取代的 TeA 衍生物的除草活性较好^[5]。强胜等人发现 TeA 具有光谱快速、高效的除草活性, 在双子叶和单子叶杂草的防治方面具有较高潜力^[6-8], 随后通过研究明确了 TeA 是一种全新的来源于真菌的光系统 II 抑制剂, 其作用靶点是光系统 II 的 D1 蛋白^[9]。

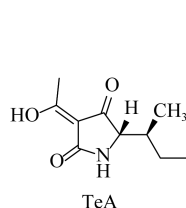


图 1 TeA 的结构

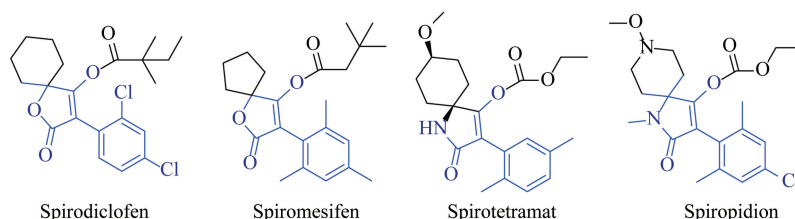


图 2 螺虫乙酯、螺螨酯、螺甲螨酯和甲氧嘧啶乙酯的结构

Bayer 公司在原卟啉原氧化酶(PPO)抑制剂类除草剂的创制过程中意外发现的螺虫乙酯(spirotetramat)^[10-12]、螺螨酯(spirodiclofen)^[13]和螺甲螨酯(spiromesifen)^[14]以及先正达集团开发的甲氧嘧啶乙酯(spiropidion)^[15]是 4 个最有代表性、具有螺环季酮酸骨架的 3-苯基特胺酸类化合物(图 2)。在对该骨架化合物进行活性筛选时发现其同时具有良好的除草活性^[16]。目前报道较多的合成方法是特胺酸骨架 5 位为五元或六元螺环, 针对性修饰 3 位苯基和 4 位羟基, 关于 5 位为不同烷基支链的 3-苯基取代特胺酸结构与除草活性尚未报道。基于 TeA 具有明显的除草活性和螺环季酮酸的活性基团, 为了发现具有高除草活性的化合物, 本研究拟利用 TeA 和螺环季酮酸共活性基团策略对特胺酸骨架的 3、4 和 5 位进行修饰, 在 5 位引入不同的天然和人工合成氨基酸的 R 基实现多官能化并筛选目标化合物的除草活性, 探讨目标化合物的构效关系。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

核磁共振分析采用 DD2 600 MHz 核磁共振仪, 四甲基硅(TMS)为内标, 氘代试剂使用 $CDCl_3$ 、 $DMSO-d_6$ 或 CD_3OD ; 高分辨质谱采用组合型四极杆静电场轨道阱液质联用仪; 熔点采用 MP120 全自动熔点仪; 除草活性测定采用人工气候培养箱; 实验所用试剂包括氨基酸甲酯盐酸盐(均为 L-构型)、2,4-二氯苯乙酸、2,5-二甲基苯乙酸和 2,2-二甲基丁酸, 购于上海皓鸿生物医药有限公司。其他常规溶剂购于西陇科学股份有限公司, 分析纯, 经过分子筛干燥后使用。对照药剂: 硝磺草酮, 纯度 97% 标准品, 上海百灵威科技有限公司。TeA, 实验室前期化学合成所得^[17]。

1.2 化合物的合成

1.2.1 中间体 3a ~ 3n 的合成。参考文献方法^[18]进行, 在室温条件下, 将氨基酸甲酯盐酸盐(10 mmol)溶解在盛

有无水 CH_2Cl_2 溶液(30 mL)的茄形瓶(100 mL)中,再依次加入 DMAP(1.83 g,15 mmol)和 EDC·HCl(2.88 g,15 mmol),之后向上述混合溶液中滴加溶解有 2,4-二氯苯乙酸(3.08 g,15 mmol)的无水 CH_2Cl_2 溶液(15 mL),反应 16 h 后用 TLC 跟踪至原料反应完全。有机相用 5% NaHCO_3 溶液(30 mL $\times$ 3)洗涤 3 次,再用纯水(30 mL $\times$ 3)洗涤 3 次至溶液呈中性,将有机相置于无水 Na_2SO_4 上干燥,过滤并浓缩。通过柱层析法(EA:PE=1:3)提纯,得到中间体 **3a~3g**;将上述反应中取代苯乙酸替换为 2,5-二甲基苯乙酸(2.46 g,15 mmol),反应时间与后处理方法相同。通过柱层析法(EA:PE=1:2)提纯,得到中间体 **3l~3n**。

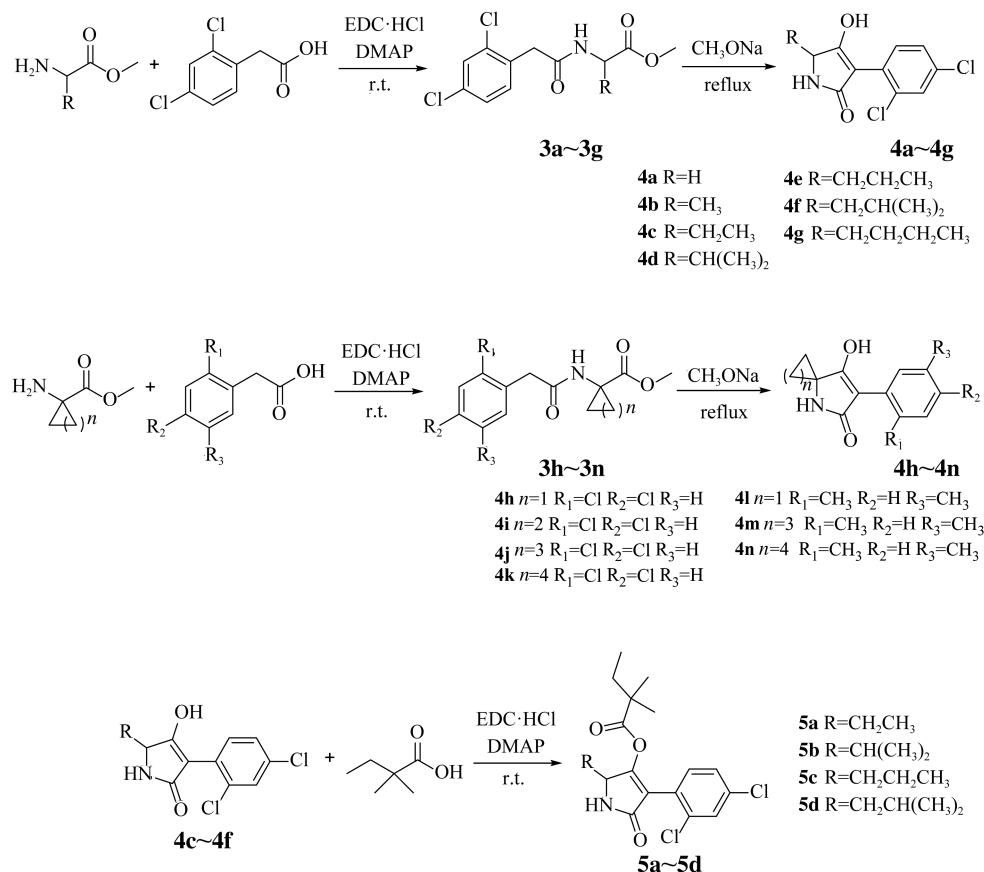


图3 目标化合物合成路线

1.2.2 目标化合物 **4a~4n** 的合成。将合成所得的中间体 **3a~3g** (3 mmol)溶解在盛有 CH_3OH 溶液(20 mL)的茄形瓶(100 mL)中,搅拌 5 min 后,向上述溶液中加入 30% CH_3ONa 溶液(2.70 g,15 mmol),缓缓升温至回流(温度设定为 75 °C),反应 8 h 后用 TLC 跟踪至原料反应完全。待其冷却至室温后,旋转蒸发除去溶剂 CH_3OH ,加入纯水(15 mL),并用 1 mol/L HCl 调节其 pH 至 2~3,抽滤。通过柱层析法(EA:PE=2:1)提纯,得到目标化合物 **4a~4g**;将中间体 **3l~3n** 与 30% CH_3ONa 溶液的当量比改为 1:3,反应时间设为 5 h,后处理方法同上。通过柱层析法(EA:PE=1:1)提纯,得到目标化合物 **4h~4n**。

3-(2,4-二氯苯基)-4-羟基吡咯啉-2-酮(**4a**):淡红色固体,产率 85%,熔点:96~99 °C;¹H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :11.54 (s,1H),7.59 (d, J = 1.7 Hz,1H),7.46 (s,1H),7.39 (dd, J = 8.3,1.7 Hz,1H),7.27 (d, J = 8.3 Hz,1H),3.89 (s,2H)。¹³C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :173.3,169.8,135.2,134.1,132.7,130.3,128.9,127.0,104.0,45.9。HRMS [ESI⁺] for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_2$ [(M+H)⁺], m/z Calcd:243.992 7;Found:243.992 9。

3-(2,4-二氯苯基)-4-羟基-5-甲基吡咯啉-2-酮(**4b**):白色固体,产率 87%,熔点:102~104 °C;¹H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :11.20 (s,1H),7.60 (s,1H),7.60 (s,1H),7.40 (dd, J = 8.3,2.2 Hz,1H),7.27 (d, J = 8.3 Hz,1H),4.04~4.00 (m,1H),1.29 (d, J = 6.7 Hz,3H)。¹³C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :173.0,171.9,135.3,134.3,132.7,130.2,128.9,127.0,103.1,51.9,18.9。HRMS [ESI⁺] for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_2$ [(M+H)⁺], m/z Calcd:258.008 3;Found:258.008 0。

3-(2,4-二氯苯基)-4-羟基-5-乙基吡咯啉-2-酮(**4c**):白色固体,产率 82%,熔点:97~99 °C;¹H NMR (600 MHz,DMSO-*d*₆) δ:11.15 (s,1H),7.61 (s,1H),7.59 (d,*J* = 1.9 Hz,1H),7.39 (dd,*J* = 8.3,2.1 Hz,1H),7.26 (d,*J* = 8.3 Hz,1H),4.02~3.96 (m,1H),1.84~1.79 (m,1H),1.62~1.56 (m,1H),0.86 (t,*J* = 7.3 Hz,3H)。¹³C NMR (150 MHz,DMSO-*d*₆) δ:172.4,171.3,135.3,134.3,132.7,130.4,128.9,127.0,104.3,56.9,24.6,8.6。HRMS [ESI⁺] for C₁₂H₁₁Cl₂NO₂[(M+H)⁺],*m/z* Calcd:272.024 0;Found:272.024 4。

3-(2,4-二氯苯基)-4-羟基-5-异丙基吡咯啉-2-酮(**4d**):白色固体,产率 80%,熔点:95~97 °C;¹H NMR (600 MHz,DMSO-*d*₆) δ:11.08 (s,1H),7.61 (s,1H),7.59 (d,*J* = 2.1 Hz,1H),7.39 (dd,*J* = 8.3,2.1 Hz,1H),7.25 (d,*J* = 8.3 Hz,1H),3.92 (d,*J* = 1.2 Hz,1H),2.18~2.13 (m,1H),1.02 (d,*J* = 7.0 Hz,3H),0.76 (d,*J* = 6.8 Hz,3H)。¹³C NMR (150 MHz,DMSO-*d*₆) δ:172.8,170.8,135.4,134.3,132.7,130.3,128.9,127.0,104.6,61.3,29.0,20.2,14.9。HRMS [ESI⁺] for C₁₃H₁₃Cl₂NO₂[(M+H)⁺],*m/z* Calcd:286.039 6;Found:286.039 7。

3-(2,4-二氯苯基)-4-羟基-5-丙基吡咯啉-2-酮(**4e**):白色固体,产率 83%,熔点:96~98 °C;¹H NMR (600 MHz,DMSO-*d*₆) δ:11.14 (s,1H),7.68 (s,1H),7.59 (d,*J* = 1.1 Hz,1H),7.39 (dd,*J* = 8.2,1.2 Hz,1H),7.25 (d,*J* = 8.3 Hz,1H),4.01~3.96 (m,1H),1.81~1.75 (m,1H),1.50~1.44 (m,1H),1.43~1.31 (m,2H),0.90 (t,*J* = 7.3 Hz,3H)。¹³C NMR (150 MHz,DMSO-*d*₆) δ:172.3,171.7,135.3,134.3,132.7,130.3,128.8,127.0,103.9,56.0,34.3,17.8,14.3。HRMS [ESI⁺] for C₁₃H₁₃Cl₂NO₂[(M+H)⁺],*m/z* Calcd:286.039 6;Found:286.039 4。

3-(2,4-二氯苯基)-4-羟基-5-异丁基吡咯啉-2-酮(**4f**):白色固体,产率 86%,熔点:97~100 °C;¹H NMR (600 MHz,DMSO-*d*₆) δ:11.14 (s,1H),7.76 (s,1H),7.59 (d,*J* = 2.1 Hz,1H),7.39 (dd,*J* = 8.3,2.1 Hz,1H),7.25 (d,*J* = 8.3 Hz,1H),4.06~3.91 (m,1H),1.88~1.79 (m,1H),1.68~1.63 (m,1H),1.34~1.28 (m,1H),0.93 (d,*J* = 6.0 Hz,3H),0.92 (d,*J* = 6.6 Hz,3H)。¹³C NMR (150 MHz,DMSO-*d*₆) δ:172.4,172.3,135.3,134.3,132.7,130.3,128.8,127.0,103.5,54.8,42.1,24.9,24.2,22.1。HRMS [ESI⁺] for C₁₄H₁₅Cl₂NO₂[(M+H)⁺],*m/z* Calcd:300.055 3;Found:300.055 6。

3-(2,4-二氯苯基)-4-羟基-5-丁基吡咯啉-2-酮(**4g**):白色固体,产率 85%,熔点:99~111 °C;¹H NMR (600 MHz,DMSO-*d*₆) δ:11.13 (s,1H),7.65 (s,1H),7.59 (s,1H),7.39 (d,*J* = 8.3 Hz,1H),7.25 (d,*J* = 7.8 Hz,1H),4.05~3.97 (m,1H),1.85~1.77 (m,1H),1.53~1.45 (m,1H),1.36~1.27 (m,4H),0.88 (t,*J* = 5.8 Hz,3H)。¹³C NMR (150 MHz,DMSO-*d*₆) δ:172.3,171.6,135.3,134.2,132.7,130.3,128.9,127.0,104.0,56.1,31.6,26.5,22.5,14.3。HRMS [ESI⁺] for C₁₄H₁₅Cl₂NO₂[(M+H)⁺],*m/z* Calcd:300.055 3;Found:300.055 6。

3-(2,4-二氯苯基)-4-羟基-1-氮杂螺[2.4]庚-3-烯-2-酮(**4h**):白色固体,产率 85%,熔点:103~105 °C;¹H NMR (600 MHz,DMSO-*d*₆) δ:11.09 (s,1H),7.70 (s,1H),7.60 (d,*J* = 2.1 Hz,1H),7.40 (dd,*J* = 8.4,2.2 Hz,1H),7.30 (d,*J* = 8.3 Hz,1H),1.31~1.28 (m,2H),1.24~1.21 (m,2H)。¹³C NMR (150 MHz,DMSO-*d*₆) δ:174.1,171.5,135.6,134.5,133.5,130.5,128.8,127.0,103.5,33.1,11.4 (2C)。HRMS [ESI⁺] for C₁₂H₉Cl₂NO₂[(M+H)⁺],*m/z* Calcd:270.008 3;Found:270.008 5。

3-(2,4-二氯苯基)-4-羟基-1-氮杂螺[3.4]辛-3-烯-2-酮(**4i**):白色固体,产率 88%,熔点:104~107 °C;¹H NMR (600 MHz,DMSO-*d*₆) δ:11.28 (s,1H),8.03 (s,1H),7.59 (d,*J* = 2.0 Hz,1H),7.41 (d,*J* = 8.3 Hz,1H),7.24 (d,*J* = 8.3 Hz,1H),2.47 (dd,*J* = 7.1,3.9 Hz,1H),2.35~2.29 (m,1H),2.16~2.11 (m,1H)。¹³C NMR (150 MHz,DMSO-*d*₆) δ:174.8,168.5,134.5,133.4,132.3,130.2,128.8,127.0,101.5,65.3,31.2 (2C),15.6。HRMS [ESI⁺] for C₁₃H₁₁Cl₂NO₂[(M+H)⁺],*m/z* Calcd:284.024 0;Found:284.024 1。

3-(2,4-二氯苯基)-4-羟基-1-氮杂螺[4.4]壬-3-烯-2-酮(**4j**):白色固体,产率 86%,熔点:106~109 °C;¹H NMR (600 MHz,DMSO-*d*₆) δ:11.14 (s,1H),7.94 (s,1H),7.59 (d,*J* = 2.1 Hz,1H),7.38 (dd,*J* = 8.3,2.1 Hz,1H),7.26 (d,*J* = 8.3 Hz,1H),2.09~2.03 (m,2H),1.82~1.72 (m,4H),1.62~1.58 (m,2H)。¹³C NMR

(150 MHz, DMSO- d_6) δ : 173.2, 171.0, 135.5, 134.4, 132.6, 130.4, 128.8, 127.0, 102.4, 67.8, 36.7 (2C), 25.2 (2C)。HRMS [ESI⁺] for C₁₄H₁₃Cl₂NO₂[(M+H)⁺], m/z Calcd: 298.039 6; Found: 298.039 5。

3-(2,4-二氯苯基)-4-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(**4k**): 白色固体, 产率 81%, 熔点: 105~107 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.05 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 1.84~1.79 (m, 2H), 1.67~1.56 (m, 5H), 1.38~1.34 (m, 2H), 1.21~1.15 (m, 1H)。¹³C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 175.2, 171.1, 135.5, 134.5, 132.7, 130.3, 128.8, 127.0, 101.9, 60.5, 33.9 (2C), 25.0, 22.1 (2C)。HRMS [ESI⁺] for C₁₅H₁₅Cl₂NO₂[(M+H)⁺], m/z Calcd: 312.055 3; Found: 312.055 1。

3-(2,5-二甲基苯基)-4-羟基-1-氮杂螺[2.4]庚-3-烯-2-酮(**4l**): 白色固体, 产率 80%, 熔点: 104~107 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.31 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.33~1.29 (m, 2H), 0.97~0.93 (m, 2H)。¹³C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 174.3, 171.4, 135.0, 134.7, 133.8, 131.1, 130.0, 127.4, 110.0, 33.1, 21.0, 19.2, 16.8 (2C)。HRMS [ESI⁺] for C₁₄H₁₅NO₂[(M+H)⁺], m/z Calcd: 230.117 6; Found: 230.117 7。

3-(2,5-二甲基苯基)-4-羟基-1-氮杂螺[4.4]壬-3-烯-2-酮(**4m**): 白色固体, 产率 85%, 熔点: 110~113 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.08 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.06~2.02 (m, 2H), 1.89~1.84 (m, 2H), 1.67~1.63 (m, 4H)。¹³C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 175.67, 170.24, 135.26, 134.63, 133.75, 131.01, 129.94, 127.29, 99.43, 65.39, 36.67 (2C), 24.42 (2C), 20.98, 19.19。HRMS [ESI⁺] for C₁₆H₁₉NO₂[(M+H)⁺], m/z Calcd: 258.148 9; Found: 258.148 4。

3-(2,5-二甲基苯基)-4-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(**4n**): 白色固体, 产率 82%, 熔点: 109~111 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.90~1.80 (m, 2H), 1.66~1.59 (m, 5H), 1.39~1.30 (m, 2H), 1.22~1.18 (m, 1H)。¹³C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 176.0, 170.2, 135.4, 134.6, 133.7, 131.1, 129.9, 127.3, 104.9, 60.2, 32.2 (2C), 25.5, 21.5 (2C), 21.0, 19.2。HRMS [ESI⁺] for C₁₇H₂₁NO₂[(M+H)⁺], m/z Calcd: 272.164 5; Found: 272.165 0。

1.2.3 目标化合物**5a**~**5d**的合成。在室温条件下, 将合成所得的目标化合物**4**(5 mmol)溶解在盛有 40 mL 无水 CH₂Cl₂ 溶液的 100 mL 茄形瓶中, 再依次加入 DMAP(0.92 g, 7.5 mmol)和 EDC·HCl(1.44 g, 7.5 mmol), 之后向上述混合溶液中滴加 2,2-二甲基丁酸(0.87 g, 7.5 mmol), 反应 24 h 后用 TLC 跟踪至原料反应完全, 后处理方法同 1.2.1。通过柱层析法(EA: PE=2: 1)分离, 得到中间体**5a**~**5d**。

3-(2,4-二氯苯基)-4-(2,2-二甲基丁酸酯)-5-乙基吡咯啉-2-酮(**5a**): 白色油状液体, 产率 74%, 沸点: 123~126 °C; ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 7.54 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.64~4.57 (m, 1H), 1.93~1.88 (m, 1H), 1.68~1.63 (m, 1H), 1.59~1.54 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.73 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) δ : 173.3, 171.0, 164.3, 134.8, 134.5, 132.4, 128.8, 128.4, 126.7, 118.7, 57.4, 43.0, 32.6, 23.5, 23.5, 23.3, 12.6, 7.9。HRMS [ESI⁺] for C₁₈H₂₁Cl₂NO₃[(M+H)⁺], m/z Calcd: 370.097 1; Found: 370.097 3。

3-(2,4-二氯苯基)-4-(2,2-二甲基丁酸酯)-5-异丙基吡咯啉-2-酮(**5b**): 白色固体, 产率 72%, 熔点: 118~121 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.47 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.41~4.35 (m, 1H), 2.04~1.96 (m, 1H), 1.52~1.45 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.62 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。¹³C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 173.3, 169.7, 162.9, 134.3, 134.1, 133.2, 129.1, 128.4, 127.5, 119.9, 61.2, 43.2, 32.8, 29.3, 24.6, 24.3, 19.9, 15.6, 9.1。HRMS [ESI⁺] for C₁₉H₂₃Cl₂NO₃[(M+H)⁺], m/z Calcd: 384.112 8; Found: 384.112 4。

3-(2,4-二氯苯基)-4-(2,2-二甲基丁酸酯)-5-丙基吡咯啉-2-酮(5c):无色油状液体,产率 75%,沸点:125~127 °C;¹H NMR (600 MHz,DMSO-*d*₆) δ:8.54 (s,1H),7.67 (d,*J* = 1.9 Hz,1H),7.46 (dd,*J* = 8.3,2.0 Hz,1H),7.26 (d,*J* = 8.3 Hz,1H),4.52~4.42 (m,1H),1.72~1.66 (m,1H),1.52~1.47 (m,2H),1.44~1.32 (m,3H),1.11 (s,3H),1.08 (s,3H),0.90 (t,*J* = 7.2 Hz,3H),0.65 (t,*J* = 7.4 Hz,3H)。¹³C NMR (150 MHz,DM-SO-*d*₆) δ:173.4,169.2,163.7,134.3,134.1,133.3,129.1,128.3,127.5,119.1,55.9,43.2,33.6,32.8,24.6,24.4,17.9,14.2,9.1。HRMS [ESI⁺] for C₁₉H₂₃Cl₂NO₃[(M+H)⁺],*m/z* Calcd:384.112 8;Found:384.113 2。

3-(2,4-二氯苯基)-4-(2,2-二甲基丁酸酯)-5-异丁基吡咯啉-2-酮(5d):白色固体,产率 70%,熔点:116~119 °C;¹H NMR (600 MHz,DMSO-*d*₆) δ:8.64 (s,1H),7.68 (d,*J* = 1.9 Hz,1H),7.47 (dd,*J* = 8.3,1.9 Hz,1H),7.26 (d,*J* = 8.3 Hz,1H),4.56~4.38 (m,1H),1.86~1.78 (m,1H),1.52~1.48 (m,2H),1.38~1.33 (m,1H),1.11 (s,3H),1.08 (s,3H),0.92 (s,3H),0.91 (s,3H),0.65 (t,*J* = 7.4 Hz,3H)。¹³C NMR (150 MHz,DM-SO-*d*₆) δ:173.4,169.1,164.3,134.3,134.2,133.2,129.1,128.3,127.5,118.9,54.8,43.2,41.4,32.7,24.9,24.6,24.4,24.0,22.2,9.1。HRMS [ESI⁺] for C₂₀H₂₅Cl₂NO₃[(M+H)⁺],*m/z* Calcd:398.128 4;Found:398.128 1。

1.3 除草活性测定

1.3.1 供试杂草与试验依据。供试杂草:马齿苋(*Portulaca oleracea* L.)、反枝苋(*Amaranthus retroflexus* L.)、稗草(*Echinochloa crus-galli* (L.) Beauv)、油菜(*Brassica napus* L)和马唐(*Digitaria sanguinalis* (L.) Scop),均由安徽农业大学植物保护学院植物病理学教研室提供。试验依据:《中华人民共和国农业行业标准》(NY/T 1155.4-2011)——农药室内生物测定试验准则 除草剂 第 4 部分:活性测定试验 茎叶喷雾法。

1.3.2 处理方法与调查统计。在塑料盆中先装入约 4/5 的健康土壤(取自安徽农业大学农萃园),方法为盆钵底部渗灌,待土壤完全湿润后将预处理完的供试杂草种子(油菜、苋菜、稗草和马唐)各 20 粒均匀撒播于土壤表面,根据种子大小覆土 0.5~2.0 cm,播种后移入温室常规培养并适量补水至饱和状态,杂草出苗后进行间苗定株,保证杂草的密度一致。药剂筛选剂量设定为 40 g·hm⁻²,试验设空白对照和溶剂对照,将配置好的药液进行茎叶喷雾,每个处理设 3 次重复。当杂草幼苗长到 2 叶期,测定每盆植株鲜重,计算鲜重抑制率 η ,计算方法如下,结果使用 Excel 等软件进行数据处理与计算。

$$\eta_{\text{鲜重抑制率}} = \frac{G_{\text{空白对照鲜重}} - G_{\text{处理作物鲜重}}}{G_{\text{空白对照鲜重}}} \times 100\%。$$

2 结果与讨论

2.1 化合物的合成

本实验以氨基酸甲酯盐酸盐为起始原料,与取代苯乙酸在 EDC·HCl/DMAP 的作用下进行酰胺缩合得到中间体 3a~3n,根据 Dieckmann 酯缩合成环机理进行关环反应,使用新制备的甲醇钠并保证反应体系无水,在其提供的碱性环境下,分子内成环形成对应的钠盐,后经过盐酸酸化得到目标化合物 4a~4n,最后与 2,2-二甲基丁酸发生酯化反应得到目标化合物 5a~5d。结构均通过¹H NMR、¹³C NMR、DEPT、HSQC 和 HRMS 得到确证。

解析以化合物 5d 为例:在¹H NMR 中共有 14 组吸收峰,对应 25 个氢原子。低场区,δ:8.64(s,1H)为胺基上的一个活泼氢原子出峰;δ:7.68(d,*J* = 1.9 Hz,1H)为苯环上相连两个氯原子之间的次甲基出峰,δ:7.47(dd,*J* = 8.3,1.9 Hz,1H)和 δ:7.26(d,*J* = 8.3,1H)分别为苯环上距离乙酰基较远和较近的次甲基出峰。高场区,δ:4.56~4.38(m,1H)为母体结构连接脂肪支链的次甲基出峰,δ:1.86~1.78(m,1H)为支链上的次甲基出峰,δ:1.47~1.43(m,1H)和 δ:1.38~1.33(m,1H)由支链上的亚甲基裂分而成,δ:0.92(s,3H)和 δ:0.91(s,3H)为支链上的两个甲基出峰;δ:1.52~1.48(m,1H)为酯基部分的亚甲基出峰,δ:0.65(t,*J* = 7.4,3H)为酯基部分最远端的甲基出峰,δ:1.11(s,3H)和 δ:1.08(s,3H)为中间的两个甲基出峰。

表 1 目标化合物5d 的¹H NMR、¹³C NMR、DEPT 和 HSQC 具体数据

编号	化学位移		DEPT-135	HSQC
	¹³ C NMR	¹ H NMR		
C-1	127.5	\	\	\
C-2	128.3	7.47 (1H,dd)	CH	7.47 (2-H)
C-3	129.1	7.68 (1H,d)	CH	7.68 (3-H)
C-4	134.2	\	\	\
C-5	133.2	7.26 (1H,d)	CH	7.26 (5-H)
C-6	134.3	\	\	\
C-7	118.9	\	\	\
C-8	169.1	\	\	\
C-9	54.8	4.56~4.38 (1H,m)	CH	4.56~4.38 (9-H)
C-10	164.1	\	\	\
C-11	41.4	1.47~1.43 (1H,m)/1.38~1.33 (1H,m)	CH ₂	1.47~1.43/1.38~1.33 (11-H)
C-12	24.9	1.86~1.78 (1H,m)	CH	1.86~1.78 (12-H)
C-13	24.0	0.92 (3H,s)	CH ₃	0.92 (13-H)
C-14	22.2	0.91 (3H,s)	CH ₃	0.91 (14-H)
C-15	173.4	\	\	\
C-16	43.2	\	\	\
C-17	24.6	1.11 (3H,s)	CH ₃	1.11 (17-H)
C-18	24.4	1.08 (3H,s)	CH ₃	1.08 (18-H)
C-19	32.7	1.52~1.48 (2H,m)	CH ₂	1.52~1.48 (19-H)
C-20	9.1	0.65 (3H,t)	CH ₃	0.65 (20-H)

¹³C NMR 中准确的给出了 20 组吸收峰,对应 20 个碳原子。DEPT(135°)中出现 12 组吸收峰,2 组仲碳的负吸收峰,5 组伯碳和 5 组叔碳的正吸收峰。在 HSQC 中给出了该结构中直接相连的碳氢关系,具体数据见表 1。高分辨质谱分析中,5d 分子式 C₂₀H₂₅Cl₂NO₃ ([M+H]⁺)理论分子质量为 398.128 4,实测值为 398.128 1,综合以上谱图可以确证其分子结构。

2.2 除草活性测定

在 100 g·hm⁻²有效施药剂量下,大部分化合物对稗草和马唐有明显活性,对油菜和苋菜无明显活性。4b、4c、4d、4h、4j 和 4k 对马唐的鲜重抑制率均为 100%,高于天然产物 TeA (0.71%),与阳性对照药硝磺草酮 (100%)相当;对稗草的鲜重抑制率分别为 93.3%、89.0%、91.3%、92.2%、87.4%和 75.6%,高于天然产物 TeA (1.86%)。4d 对苋菜的鲜重抑制率为 57.2%,4k 对油菜的鲜重抑制率为 64.2%。

初步构效关系表明,当特胺酸骨架化合物的 3 位为 2,4-二氯苯基、5 位为甲基、乙基、异丙基、环丙基、环戊基和环己基时,除草活性较强;3 位为 2,5-二甲基苯基时,无明显除草活性;4 位引入酯基后活性消失。

3 结论

本文运用共活性药效团策略,以天然产物 TeA 为先导化合物,以不同结构的氨基酸甲酯盐酸盐为起始原料,经酰胺缩合、Dieckmann 分子内成环和酯化反应,合成了 18 个新型 3-苯基特胺酸类衍生物,通过¹H NMR、¹³C NMR、DEPT、HSQC 和 HRMS 等结构表征对目标化合物进行确证,并对其除草活性进行了初步研究。结果表明大部分化合物对稗草和马唐有较强活性,其中 4b、4c、4d、4h、4j 和 4k 对马唐的鲜重抑制率均为 100%,高于天然产物 TeA (0.71%),与阳性对照药硝磺草酮 (100%)相当;对稗草的鲜重抑制率分别为 93.3%、

89.0%、91.3%、92.2%、87.4%和 75.6%，高于天然产物 TeA (1.86%)，有作为先导化合物的潜力和研究价值。初步构效关系表明，当特胺酸骨架化合物的 3 位为 2,4-二氯苯基、5 位为甲基、乙基、异丙基、环丙基、环戊基和环己基时，除草活性较强；3 位为 2,5-二甲基苯基时，无明显除草活性；4 位引入酯基后活性消失。

表 2 目标化合物室内盆栽除草药效测定结果

目标化合物	鲜重抑制率(%)±标准偏差(n=3)			
	油菜 —100 g/n	苋菜 —100 g/n	稗草 —100 g/n	马唐 —100 g/n
4a	—1.22±1.60	19.2±3.56	45.7±2.04	64.2±3.04
4b	2.54±9.34	34.6±2.08	93.3±1.37	100
4c	12.3±3.37	14.2±9.05	89.0±2.65	100
4d	22.8±3.86	57.2±5.42	91.3±2.19	100
4e	—1.52±2.55	25.9±11.0	24.3±1.49	44.0±4.95
4f	23.5±3.77	42.6±5.24	73.3±3.97	80.9±5.13
4g	—2.23±3.56	—7.05±13.1	0.510±4.06	—1.41±7.45
4h	3.74±3.84	—1.95±7.65	92.2±2.12	100
4i	0.510±7.40	8.89±14.3	22.1±4.49	84.0±2.43
4j	—4.90±8.11	9.94±14.1	87.4±1.54	100
4k	64.2±4.25	29.1±12.8	75.6±2.91	100
4l	—0.940±6.99	0.640±17.9	9.48±3.96	—0.280±3.05
4m	3.80±6.67	1.17±3.35	—0.630±6.04	2.40±2.08
4n	4.89±7.46	7.00±3.79	30.1±7.16	14.3±6.47
5a	8.53±5.63	9.72±5.29	3.27±0.59	6.46±3.23
5b	4.57±0.450	8.96±4.78	8.07±2.34	7.77±2.33
5c	6.68±7.76	1.19±0.200	2.52±1.71	9.37±3.15
5d	3.67±3.16	4.16±0.690	8.26±4.77	2.10±1.47
TeA	—0.090±7.10	71.4±1.63	1.86±3.64	0.710±3.82
硝磺草酮	100	100	100	100

参 考 文 献

- [1] ROSETT T, SANKHAL R H, STICKINGS C E, et al. Studies in the biochemistry of micro-organisms. 103. Metabolites of *Alternaria tenuis* Auct: culture filtrate products [J]. *Biochemical Journal*, 1957, 67(3): 390-400.
- [2] STICKINGS C E. Metabolites of *alternaria tenuis* acut: the structure of tenuazonic acid [J]. *Biochemical Journal*, 1959, 72(2): 332-340.
- [3] YUN CS, MOTOYAMA T, OSADA H. Biosynthesis of the mycotoxin tenuazonic acid by a fungal NRPS-PKS hybrid enzyme [J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 8758.
- [4] 周兵, 安传福, 董云发, 等. 用大孔吸附树脂分离链格孢菌毒素 [J]. *浙江林学院学报*, 2007, 24(2): 198-202.
- [5] ZHU Y Q, ZOU X M, HU F Z, et al. Synthesis and herbicidal evaluation of novel 3-[(α -hydroxy-substituted)benzylidene]pyrrolidine-2,4-diones [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2005, 53(24): 9566-9570.
- [6] 强胜, 董云发, 安传福, 等. 紫茎泽兰链格孢菌代谢物用于生物除草的方法: CN1644046A [P]. 2005-07-27.
- [7] CHEN S, QIANG S. Recent advances in tenuazonic acid as a potential herbicide [J]. *Pestic Biochem Physiol*, 2017, 143(9): 252-257.
- [8] ZHOU B, WANG H, MENG B, et al. An evaluation of tenuazonic acid, a potential bio-based herbicide in cotton [J]. *Pest Management Science*, 2019, 75: 2482-2489.
- [9] BATTAGLINO B, GRINZATO A, PAGLIANO C. Binding properties of photosynthetic herbicides with the QB site of the D1 protein in plant photosystem II: a combined functional and molecular docking study [J]. *Plants*, 2021, 10(8): 1501.

- [10] LIEB F, FISCHER R, BRETSCHNEIDER T, et al. Preparation of phenyl-substituted heterocyclic ketonols as pesticides; WO, 9805638 [P]. 1998-02-12.
- [11] 刘长令. 2006 年公开的新农药品种 [J]. 农药, 2007, 46(2): 127-128.
- [12] 刘长令. 第 11 届 IUPAC 国际农药会议概况 [J]. 农药, 2006, 45(10): 712-715.
- [13] FISCHER R, BRETSCHNEIDER T, KRUEGER B W, et al. Preparation and insecticidal, acaricidal, herbicidal, and fungicidal activities of 3-aryl-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranone and thiophenone derivatives; DE, 4216814 [P]. 1993-01-21.
- [14] WACHENDORFF-NEUMANN U. Preparation of 3-(2,4,6-Trimethylphenyl)-4-neopentylcarbonyloxy-5,5-tetramethylene-3-dihydrofuran-2-one as insecticide for controlling white flies; WO, 20000042850 [P]. 2000-07-27.
- [15] 先正达. 螺杂环吡咯烷二酮 N-氧基嘧啶化合物作为杀虫剂及其制备方法; 中国, CN200980149464.6 [P]. 2009-08-01.
- [16] 何晓敏, 柴宝山, 孙旭峰, 等. 季酮酸类杀虫、杀螨剂的研究进展 [J]. 农药, 2010, 49(6): 391-396.
- [17] 尤伟晨, 刘小雨, 刘现坤, 等. 细交链孢菌酮酸及其衍生物的合成与杀虫活性 [J]. 农药学报, 2022, 24(2): 260-271.
- [18] 赵金浩, 王宗成, 周勇, 等. 螺环季酮酸衍生物的合成及生物活性研究 [J]. 有机化学, 2011, 31(10): 1631-1638.

(责任编辑: 刘庆松)

(上接第 50 页)

- [17] XIE J, QU H, LEI F, et al. Partially amorphous nickel-iron layered double hydroxide nanosheet arrays for robust bifunctional electrocatalysis [J]. J Mater Chem A, 2018, 6(33): 16121-16129.
- [18] WANG N, CAO Z, KONG X, et al. Activity enhancement via borate incorporation into a NiFe (oxy)hydroxide catalyst for electrocatalytic oxygen evolution [J]. J Mater Chem A, 2018, 6(35): 16959-16964.
- [19] ZHOU L, SHAO M, ZHANG C, et al. Hierarchical CoNi-sulfide nanosheet arrays derived from layered double hydroxides toward efficient hydrazine electrooxidation [J]. Adv Mater, 2017, 29(6): 1604080.
- [20] MA M, LIU D, HAO S, et al. A nickel-borate-phosphate nanoarray for efficient and durable water oxidation under benign conditions [J]. Inorg Chem Front, 2017, 4(5): 840-844.
- [21] YU F, ZHOU H, HUANG Y, et al. High-performance bifunctional porous non-noble metal phosphide catalyst for overall water splitting [J]. Nature Communications, 2018, 9(1): 2551.
- [22] SUN W, WEI Z, QI J, et al. Rapid and scalable synthesis of prussian blue analogue nanocubes for electrocatalytic water oxidation [J]. Chin J Chem, 2021, 39: 3347-3353.
- [23] SUN Z, WANG Y, LIN L, et al. Engineering borate modified NiFe layer double hydroxide nanoarrays as "hydroxyl ions hungry" electrocatalysts for enhanced oxygen evolution [J]. Chem Commun, 2019, 55(9): 1334-1337.
- [24] BAO J, ZHANG X, FAN B, et al. Ultrathin spinel-structured nanosheets rich in oxygen deficiencies for enhanced electrocatalytic water oxidation [J]. Angew Chem Int Ed, 2015, 54(25): 7399-7404.
- [25] LI X, ZHA Q, NI Y. Ni-Fe phosphate/Ni foam electrode: facile hydrothermal synthesis and ultralong oxygen evolution reaction durability [J]. ACS Sustain Chem Eng, 2019, 7(22): 18332-18340.
- [26] LUKOWSKI M A, DANIEL A S, MENG F, et al. Enhanced hydrogen evolution catalysis from chemically exfoliated metallic MoS₂ nanosheets [J]. J Am Chem Soc, 2013, 135(28): 10274-10277.

(责任编辑: 蒲锡鹏)