



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108191629 A

(43)申请公布日 2018.06.22

(21)申请号 201810047401.0

A01P 13/00(2006.01)

(22)申请日 2018.01.18

(71)申请人 刘策

地址 071000 河北省保定市南市区乐凯南
大街2596号河北农业大学西校区植物
保护学院

申请人 张利辉

(72)发明人 刘策 张利辉

(74)专利代理机构 北京汇信合知识产权代理有
限公司 11335

代理人 赵倩

(51)Int. Cl.

C07C 49/255(2006.01)

C07C 69/734(2006.01)

C07C 235/38(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

一种阿魏酸衍生物及其应用

(57)摘要

本发明公开一种阿魏酸衍生物及其应用,所述阿魏酸衍生物包括:4-(4-羟基-3-甲氧苯基)-3-丁烯-2-酮、4-羟基-3-甲氧基肉桂酸乙烯酯、3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苯基)丙烯酰胺、N-(4-氟苯基)-3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)丙烯酰胺。其具有很高的抑制杂草生长和杀灭去除杂草的活性,属于微生物次生代谢产物结构改造应用于农业植物保护领域,对反枝苋、稗草、马唐、狗尾草、油菜等均有一定的抑制效果,可广泛应用于农业生产中,为一种新型的除草剂活性成分,具有制备方法简单、合成原料易得、安全环保、对非靶标作物无害等优点。

1. 一种阿魏酸衍生物,其特征在于:所述阿魏酸衍生物包括:4-(4-羟基-3-甲氧苯基)-3-丁烯-2-酮、4-羟基-3-甲氧基肉桂酸乙烯酯、3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苯基)丙烯酰胺、N-(4-氟苯基)-3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)丙烯酰胺。

2. 根据权利要求1所述的一种阿魏酸衍生物的应用,其特征在于:所述阿魏酸衍生物作为除草剂/除草剂活性成分的应用。

3. 根据权利要求2所述的一种阿魏酸衍生物的应用,其特征在于:所述除草剂作用的杂草为反枝苋、稗草、马唐、狗尾草、油菜。

一种阿魏酸衍生物及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及人工合成化学品应用于农业植物保护领域,特别是涉及一种阿魏酸衍生物及其应用。

背景技术

[0002] 近年来,生物源除草剂因具有资源丰富、环境污染小等优点,被人们广泛关注,且已经取得了一定成果。杂草生防微生物(主要为真菌、细菌和放线菌)多采集于自然界,具有毒性低和长效防治等特点,因此可以从微生物代谢产物中寻求可以代替常规除草剂的天然产物,从而得到新的除草活性成分,并制定环保的杂草控制策略。

[0003] 目前,微生物代谢产物中,阿魏酸及其衍生物的应用已经受到广泛的研究及报道,除了对不同革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌和真菌有抗菌活性外,还应用于医学上抗癌药物的研究,利用阿魏酸及其衍生物的抗氧化活性治疗角膜伤口的愈合和增加一些药物的生物利用度和治疗效果等。但是,阿魏酸作为一种广泛存在的植物及微生物次生代谢物质,并没有作为除草剂的相关报道。因此,需要对阿魏酸进行结构改造,以扩大阿魏酸分子本身的除草谱,提高除草活性和对非靶标生物的安全性。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种阿魏酸衍生物及其应用,以解决上述现有技术存在的问题,使阿魏酸衍生物的除草活性和对非靶标生物的安全性得到了提高。

[0005] 为实现上述目的,本发明提供了如下方案:

[0006] 本发明提供一种阿魏酸衍生物,其特征在于:所述阿魏酸衍生物包括:4-(4-羟基-3-甲氧苯基)-3-丁烯-2-酮、4-羟基-3-甲氧基肉桂酸乙烯酯、3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苯基)丙烯酰胺、N-(4-氟苯基)-3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)丙烯酰胺。

[0007] 一种阿魏酸衍生物的应用,其特征在于:所述阿魏酸衍生物作为除草剂/除草剂活性成分的应用。

[0008] 优选的,所述除草剂作用的杂草为反枝苋、稗草、马唐、狗尾草、油菜。

[0009] 本发明提供的阿魏酸衍生物具有很好的杂草防治作用,单独使用时,对控制杂草是有效的,也可以与其他生物化学物质一起使用,生物化学物质包括其他除草剂。

[0010] 本发明公开了以下技术效果:

[0011] 本发明公开的阿魏酸衍生物具有很高的抑制杂草生长和杀灭去除杂草的活性,属于微生物次生代谢产物结构改造应用于农业植物保护领域,对反枝苋、稗草、马唐、狗尾草、油菜等均有一定的抑制效果,可广泛应用于农业生产中,为一种新型的除草剂活性成分,具有制备方法简单、合成原料易得、安全环保、对非靶标作物无害等优点。

具体实施方式

[0012] 下面将结合本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实

施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0013] 为使本发明的上述目的、特征和优点能够更加明显易懂,下面结合具体实施方式对本发明作进一步详细的说明。

[0014] 实施例1

[0015] (1) 4-(4-羟基-3-甲氧苯基)-3-丁烯-2-酮的合成

[0016] 在带有温度计和冷凝回流的250mL四口瓶内加入7.6g (0.05mol) 香草醛和100mL丙酮,放入转子搅拌溶解,再滴加6mol/L HCl 10mL,室温下反应24h,分时间段用TLC监测整个反应过程。反应结束后,反应混合物用2.5mol/L NaOH 24mL中和后,再加入100mL水,将反应混合物转入到500mL分液漏斗中,加入200mL乙酸乙酯,振荡后静置,取有机层。用无水MgSO₄干燥有机层并真空浓缩。最后所得粗产物通过硅胶色谱柱纯化,洗脱剂用二氯甲烷:甲醇=20:1进行洗脱,最后得到黄色固体。

[0017] (2) 除草活性测定

[0018] 采用温室盆栽法测定化合物对几种杂草除草活性。测定方法为:

[0019] 取适量饱满、无损伤的杂草种子,用1.5%的次氯酸钠浸泡洗涤,清水充分冲洗3次,置于已铺上一层滤纸片的培养皿中,加入适量清水至浸没种子,放置于25℃恒温箱中进行培养,待种子露白后备用。

[0020] 以反枝苋、稗草、马唐、狗尾草、油菜为供试植物,将蛭石、营养土按6:1的比例混合均匀后分装到一定数量的7cm×7cm黑色小花盆内,把露白的种子在每个上述小花盆内均匀种植9粒,在25℃、光周期12h条件下培养,定期补充水分,对于五种供试植物生长至3-5片叶后,以茎叶喷雾法处理植物。

[0021] 设800、400、200、100、50、0mg/L 6个浓度,以丙酮:(含0.1%吐温80)水=3:97(v/v)为溶剂将4-(4-羟基-3-甲氧苯基)-3-丁烯-2-酮配制到相应的浓度,以莠去津作为对照药剂,每盆喷雾量为2mL,每盆重复处理三次。在25℃、光周期12h培养,7d后统计各供试植物的上部鲜重,按下式计算抑制率,计算不同药液浓度下杂草的抑制率,其中抑制效果最好的见下表1;以药液浓度的对数为横坐标(x),抑制率概率变换后的几率值为纵坐标(y),通过软件SPSS17计算得出毒力回归方程,并且检测IC₅₀比较化合物的除草活性。

[0022] 抑制率计算公式如下:

$$[0023] \quad \text{抑制率(\%)} = \frac{\text{对照组根(茎)长} - \text{处理组根(茎)长}}{\text{对照组根(茎)长}} \times 100$$

[0024] 表1不同药液浓度下反枝苋和油菜的抑制率

[0025]

杂草及其部位	4-(4-羟基-3-甲氧苯基)-3-丁烯-2-酮					莠去津
	800mg/L	400mg/L	200mg/L	100mg/L	50mg/L	800mg/L
反枝苋(地上部)	61.27±4.12	55.42±2.99	45.06±1.28	23.59±4.46	17.93±4.25	94.18±0.16
油菜(地上部)	56.25±0.94	52.25±1.77	46.52±1.77	33.76±3.84	34.40±1.91	80.76±1.01

[0026] 结果表明,4-(4-羟基-3-甲氧苯基)-3-丁烯-2-酮对反枝苋、稗草、马唐、狗尾草、油菜均有一定的抑制效果,其中对油菜及反枝苋的抑制效果最佳;随着药液的浓度的增大抑制率也随之增加,说明药液浓度和抑制率呈线性关系,得出4-(4-羟基-3-甲氧苯基)-3-丁烯-2-酮对油菜地上部的毒力回归方程为: $y = -2.049 + 0.804x$, $R^2 = 0.970$;对反枝苋地上部的毒力回归方程为: $y = -4.357 + 1.723x$, $R^2 = 0.962$;当抑制率为50%时,测得4-(4-羟基-3-甲氧苯基)-3-丁烯-2-酮对油菜地上部的 IC_{50} 为 $352.715\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$;对反枝苋地上部的 IC_{50} 为 $338.097\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

[0027] 实施例2

[0028] (1) 4-羟基-3-甲氧基肉桂酸乙烯酯的合成

[0029] 在带有温度计和冷凝回流装置的250mL四口瓶中加入4-羟基-3-甲氧基肉桂酸2.91g(0.015mol)、二乙酸钡0.35g(1.56mmol)、氢氧化钾0.56g(0.01mol)和100mL乙酸乙烯酯,放入转子搅拌溶解后,在室温反应10h,分时间段用TLC监测整个反应过程。反应结束后将反应物过滤,用乙酸乙烯酯洗涤三次,真空旋转蒸发得到粗产物,通过硅胶色谱柱纯化,洗脱剂用乙酸乙酯:环己烷=5-30%进行梯度洗脱,收集产物。

[0030] (2) 除草活性的测定

[0031] 采用小杯法测定化合物对几种杂草除草活性。测定方法为:

[0032] 取适量饱满、无损伤的杂草种子,用1.5%的次氯酸钠浸泡洗涤,清水充分冲洗3次,置于已铺上一层滤纸片的培养皿中,加入适量清水至浸没种子,放置于25℃恒温箱中进行培养,待种子露白后备用。

[0033] 精确称取8mg该化合物,置于试管中,用10mL甲醇将药溶解,配置成浓度为800mg/L的母液。采用梯度稀释将母液稀释成浓度为400mg/L、200mg/L、100mg/L、50mg/L的药液,备用。

[0034] 以反枝苋、稗草、马唐、狗尾草、油菜为供试植物。选取50mL小烧杯若干个,在每个小烧杯中分别放入铅珠若干将杯底铺满一层,并铺上1层的圆形小滤纸片。用移液管分别吸取2mL药液,每个浓度重复三次,同时设置空白对照。将上述小烧杯放入45℃烘箱内,干燥30min,待溶剂挥发干净,并冷却到室温后向每个小烧杯中加入2mL无菌水。然后用镊子均匀地将10粒每种露白的种子放在滤纸片上,最后将所有小烧杯置于25℃、光周期12h、光照强度6000lx的恒温培养箱中,每日补充适量的水分。7d后统计各种子的胚根长度和茎长度,按下式计算抑制率,计算不同药液浓度下杂草的抑制率,其中抑制效果最好的见下表2;以药液浓度的对数为横坐标(x),抑制率概率变换后的几率值为纵坐标(y),通过软件SPSS17计算得出毒力回归方程,并且检测 IC_{50} 比较化合物的除草活性。

[0035] 抑制率计算公式如下:

$$[0036] \text{抑制率}(\%) = \frac{\text{对照组根(茎)长} - \text{处理组根(茎)长}}{\text{对照组根(茎)长}} \times 100$$

[0037] 表2不同药液浓度下反枝苋的抑制率

[0038]

杂草及其部位	4-羟基-3-甲氧基肉桂酸乙酯				
	800mg/L	400mg/L	200mg/L	100mg/L	50mg/L
反枝苋(根)	90.52±4.83	53.32±1.10	29.31±6.51	25.31±3.50	6.75±1.32

[0039] 结果表明,4-羟基-3-甲氧基肉桂酸乙酯对反枝苋、稗草、马唐、狗尾草、油菜均有一定的抑制效果,其中对反枝苋的抑制效果最佳;随着药液的浓度的增大抑制率也随之增加,说明药液浓度和抑制率呈线性关系,得出4-羟基-3-甲氧基肉桂酸乙酯对反枝苋根部的毒力回归方程为: $y = -8.469 + 2.045x$, $R^2 = 0.930$;当抑制率为50%时,4-羟基-3-甲氧基肉桂酸乙酯对反枝苋根部的 IC_{50} 为 $287.55 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

[0040] 实施例3

[0041] (1) 3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苯基)丙烯酰胺的合成

[0042] 在0℃的冰水浴中,向装有10mL三乙胺的250mL四口瓶中加入DMF 100mL,再加入2.91g(0.015mol)阿魏酸。放入转子,搅拌溶解后,加入1.25mL对甲氧基苯胺。将用30mL CH_2Cl_2 溶解的卡特缩合剂5mmol放入恒压滴液漏斗中,30min内滴加完毕,室温搅拌,反应8h。反应混合物用大量乙酸乙酯稀释,用水和NaCl的水溶液洗涤混合物,用分液漏斗分层取有机层,用无水 MgSO_4 干燥。过滤浓缩,得到粗产物,经硅胶色谱柱纯化,洗脱剂用乙酸乙酯-石油醚进行洗脱,最后收集产物。

[0043] (2) 除草活性的测定

[0044] 采用小杯法测定化合物对几种杂草除草活性。测定方法为:

[0045] 取适量饱满、无损伤的杂草种子,用1.5%的次氯酸钠浸泡洗涤,清水充分冲洗3次,置于已铺上一层滤纸片的培养皿中,加入适量清水至浸没种子,放置于25℃恒温箱中进行培养,待种子露白后备用。

[0046] 精确称取8mg该化合物,置于试管中,用10mL甲醇将药溶解,配置成浓度为800mg/L的母液。梯度稀释将母液稀释成浓度为400mg/L、200mg/L、100mg/L、50mg/L的药液,备用。

[0047] 以反枝苋、稗草、马唐、狗尾草、油菜为供试植物。各选取50mL小烧杯若干个,在每个小烧杯中分别放入铝珠若干将杯底铺满一层,并铺上1层的圆形小滤纸片。用移液管分别吸取2mL药液,每个浓度重复三次,同时设置空白对照。将上述小烧杯放入45℃烘箱内,干燥30min,待溶剂挥发干净,并冷却到室温后向每个小烧杯中加入2mL无菌水。然后用镊子均匀地将10粒每种露白的种子放在滤纸片上,最后将所有小烧杯置于25℃、光周期12h、光照强度6000lx的恒温培养箱中,每日补充适量的水分。7d后统计各种子的胚根长度和茎长度,按下式计算抑制率,计算不同药液浓度下杂草的抑制率,其中抑制效果最好的见下表3;以药液浓度的对数为横坐标(x),抑制率概率变换后的几率值为纵坐标(y),通过软件SPSS17计算得出毒力回归方程,并且检测 IC_{50} 比较化合物的除草活性。

[0048] 抑制率计算公式如下:

$$[0049] \text{抑制率}(\%) = \frac{\text{对照组根(茎)长} - \text{处理组根(茎)长}}{\text{对照组根(茎)长}} \times 100$$

[0050] 表3不同药液浓度下反枝苋和油菜的抑制率

[0051]

杂草及其部位	3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苯基)丙烯酰胺				
	800mg/L	400mg/L	200mg/L	100mg/L	50mg/L
反枝苋(根)	50.50±0.96	45.88±2.48	45.00±8.83	23.96±8.62	20.29±2.18
油菜(根)	65.50±4.68	60.47±4.93	59.25±4.50	50.68±2.98	41.45±3.45

[0052]

油菜(茎)	54.62±0.79	50.43±2.79	49.45±3.07	41.57±2.83	24.53±5.81
-------	------------	------------	------------	------------	------------

[0053] 结果表明,3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苯基)丙烯酰胺对反枝苋、稗草、马唐、狗尾草、油菜均有一定的抑制效果,其中对油菜和反枝苋的抑制效果最佳;随着药液的浓度的增大抑制率也随之增加,说明药液浓度和抑制率呈线性关系,得出3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苯基)丙烯酰胺对油菜根部的毒力回归方程为: $y = -1.594 + 0.291x$, $R^2 = 0.937$;对油菜茎部的毒力回归方程为: $y = -2.436 + 0.952x$, $R^2 = 0.817$;对反枝苋根部的毒力回归方程为: $y = -3.362 + 1.217x$, $R^2 = 0.871$;当抑制率为50%时,3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苯基)丙烯酰胺对油菜根部的 IC_{50} 为 $103.637 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$;对油菜茎部的 IC_{50} 为 $362.541 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$;对反枝苋根部的 IC_{50} 为 $577.983 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

[0054] 实施例4

[0055] (1) N-(4-氟苯基)-3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)丙烯酰胺的合成

[0056] 在0℃的冰水浴中,向装有10mL三乙胺的250mL四口瓶中加入DMF100mL,再加入2.91g(0.015mol)阿魏酸。放入转子,搅拌溶解后,加入3mL对氟苯胺。将用30mL CH_2Cl_2 溶解的卡特缩合剂5mmol放入恒压滴液漏斗中,30min内滴加完毕,室温搅拌,反应6h。反应混合物用大量乙酸乙酯稀释,用水和NaCl的水溶液洗涤混合物,用分液漏斗分层取有机层,用无水 MgSO_4 干燥。过滤浓缩,得到粗产物,硅胶色谱柱纯化,洗脱剂用乙酸乙酯-石油醚进行洗脱,最后收集产物。

[0057] (2) 除草活性的测定

[0058] 采用小杯法测定化合物对几种杂草除草活性。测定方法为:

[0059] 取适量饱满、无损伤的油菜和反枝苋种子,用1.5%的次氯酸钠浸泡洗涤,清水充分冲洗3次,置于已铺上一层滤纸片的培养皿中,加入适量清水至浸没种子,放置于25℃恒温箱中进行培养,待种子露白后备用。

[0060] 精确称取8mg该化合物,置于试管中,用10mL甲醇将药溶解,配置成浓度为800mg/L的母液。梯度稀释将母液稀释成浓度为400mg/L、200mg/L、100mg/L、50mg/L的药液,备用。

[0061] 以反枝苋、稗草、马唐、狗尾草、油菜为供试植物。各选取50mL小烧杯若干个,在每个小烧杯中分别放入铝珠若干将杯底铺满一层,并铺上1层的圆形小滤纸片。用移液管分别吸取2mL药液,每个浓度重复三次,同时设置空白对照。将上述小烧杯放入45℃烘箱内,干燥30min,待溶剂挥发干净,并冷却到室温后向每个小烧杯中加入2mL无菌水。然后用镊子均匀地将10粒每种露白的种子放在滤纸片上,最后将所有小烧杯置于25℃、光周期12h、光照强度6000lx的恒温培养箱中,每日补充适量的水分。7d后统计各种子的胚根长度和茎长度,按

下式计算抑制率,计算不同药液浓度下杂草的抑制率,其中抑制效果最好的见下表4;以药液浓度的对数为横坐标(x),抑制率概率变换后的几率值为纵坐标(y),通过软件SPSS17计算得出毒力回归方程,并且检测IC₅₀比较化合物的除草活性。

[0062] 抑制率计算公式如下:

$$[0063] \text{抑制率}(\%) = \frac{\text{对照组根(茎)长} - \text{处理组根(茎)长}}{\text{对照组根(茎)长}} \times 100$$

[0064] 表4不同药液浓度下反枝苋和油菜的抑制率

[0065]

杂草及其部位	N-(4-氟苯基)-3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)丙烯酰胺				
	800mg/L	400mg/L	200mg/L	100mg/L	50mg/L
反枝苋(根)	95.42±0.91	91.83±1.41	66.23±2.41	31.89±4.88	27.47±0.40
油菜(根)	93.77±2.81	77.67±4.79	59.75±0.86	24.4±9.05	23.43±8.95
油菜(茎)	57.38±4.33	40.86±3.60	41.38±8.75	21.15±7.20	9.82±3.04

[0066] 结果表明,N-(4-氟苯基)-3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)丙烯酰胺对反枝苋、稗草、马唐、狗尾草、油菜均有一定的抑制效果,其中对油菜和反枝苋的抑制效果最佳;随着药液的浓度的增大抑制率也随之增加,说明药液浓度和抑制率呈线性关系,得出N-(4-氟苯基)-3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)丙烯酰胺对油菜根部的毒力回归方程为: $y = -7.2 + 3.276x$, $R^2 = 0.948$;对油菜茎部的毒力回归方程为: $y = -5.008 + 1.849x$, $R^2 = 0.923$;对反枝苋根部的毒力回归方程为: $y = -7.626 + 3.658x$, $R^2 = 0.951$;当抑制率为50%时,N-(4-氟苯基)-3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)丙烯酰胺对油菜根部的IC₅₀为157.678mg·L⁻¹;对油菜茎部的IC₅₀为511.482mg·L⁻¹;对反枝苋根部的IC₅₀为121.567mg·L⁻¹。

[0067] 以上所述的实施例仅是对本发明的优选方式进行描述,并非对本发明的范围进行限定,在不脱离本发明设计精神的前提下,本领域普通技术人员对本发明的技术方案做出的各种变形和改进,均应落入本发明权利要求书确定的保护范围内。