



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106632258 B

(45)授权公告日 2019.04.02

(21)申请号 201611162218.2

A01N 43/42(2006.01)

(22)申请日 2016.12.15

A01N 43/60(2006.01)

A01P 13/00(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106632258 A

(56)对比文件

US 4046553 A,1977.09.06,

WO 2015131019 A1,2015.09.03,

REGISTRY数据库.CAS号.《STN检索记录》

.2013,

(43)申请公布日 2017.05.10

(73)专利权人 三峡大学

地址 443002 湖北省宜昌市大学路8号

审查员 陆悠玲

(72)发明人 刘祈星 周海峰 王春琴 陈俊波

彭玉琪

(74)专利代理机构 宜昌市三峡专利事务所

42103

代理人 蒋悦

(51)Int.Cl.

C07D 401/12(2006.01)

C07D 217/06(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

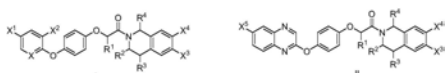
(54)发明名称

四氢异喹啉-2-基芳氧基苯氧基烷基酮化合物及其应用

(57)摘要

本发明公开了四氢异喹啉-2-基芳氧基苯氧基烷基酮化合物及其应用,其化学结构式如式I

或 II 所示:



式中,R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>分别为氢或C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>烷基或C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>卤代烷基中的任意一种;X为氮或碳;X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>分别为氢或氟或氯或溴或碘或三氟甲基或氰基或硝基中的任意一种。本发明还涉及含有上述化合物的组合物及四氢异喹啉-2-基芳氧基苯氧基烷基酮在农用除草剂方面的应用,有的化合物具有很高的除草活性,在5克/亩用量下可以获得很好的防治效果。



## 四氢异喹啉-2-基芳氧基苯氧基烷基酮化合物及其应用

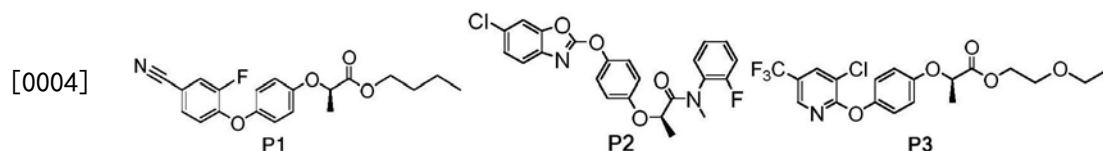
### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种化合物,具体涉及一种四氢异喹啉-2-基芳氧基苯氧基烷基酮化合物及其应用。

### 背景技术

[0002] 芳氧苯氧丙酸 (APP) 类衍生物作为禾本科杂草类除草剂,因具有高效、低毒、高选择性和对环境友好等特点,自上市以来,其研究备受关注。此类除草剂经抑制禾本科杂草内乙酰辅酶A羧化酶 (ACCase),阻断植株体内脂肪酸的合成,从而有效的选择性地防除禾本科杂草,从而对阔叶作物无影响。

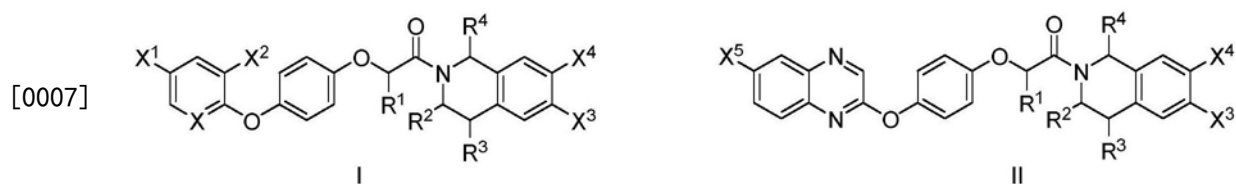
[0003] 通常,此类化合物的R构型体为除草剂的活性成分。在1991年,诺华公司开发了第一个用于小麦田的APP类除草剂——炔草酯,此后,道化学和韩国化工技术研究院陆续开发出了两种用于水稻田的APP类除草剂——氰氟草酯 (P1) 和噁唑酰草胺 (P2)。研究发现,当苯氧基被吡啶氧基替代后,选择性和活性将大幅提高。在此类APP类除草剂中,氟吡乙禾灵 (P3) 为代表性除草剂。



[0005] 为获得活性更高的化合物,发明人将四氢异喹啉引入芳氧苯氧烷酸结构中,设计并合成一系列未见文献报道的四氢异喹啉-2-基芳氧基苯氧基烷基酮化合物,发现其具有显著的除草活性。

### 发明内容

[0006] 本发明提供了一种四氢异喹啉-2-基芳氧基苯氧基烷基酮化合物及其异构体,其特征在于,其化学结构式如式I或II所示:



[0008] 式中, $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 分别为氢或 $C_1\sim C_3$ 烷基或 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基中的任意一种; $X$ 为氮或碳; $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 分别为氢或氟或氯或溴或碘或三氟甲基或氰基或硝基中的任意一种;

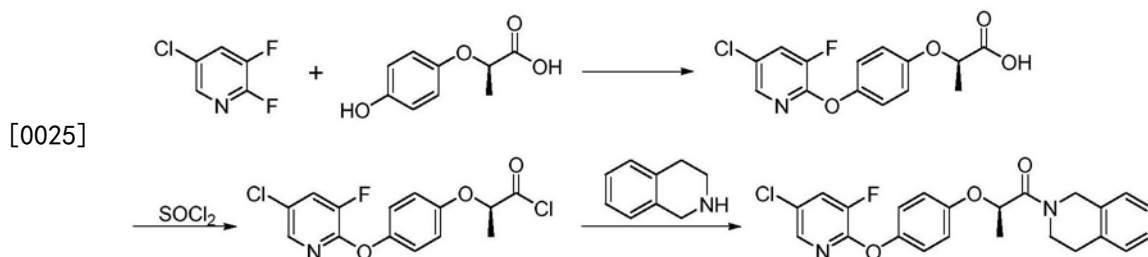
[0009] 上面给出的化合物 (I或II) 的定义中,所用术语不论单独使用还是用在复合词中,代表如下取代基:

[0010] 烷基:指直链或支链烷基;

[0011] 卤代烷基:指直链或支链烷基,在这些烷基上的氢原子部分或全部被卤原子取代;

[0012] 本发明的化合物可以一种或多种异构体的形式存在。异构体包括对映异构体、非对映异构体、几何异构体。如本发明的式 (I、II) 所示的化合物,由于一个碳原子上连接四个



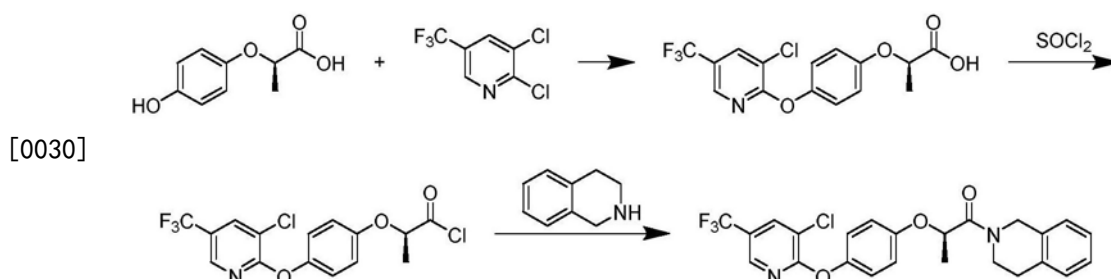


[0026] N,N-二甲基甲酰胺(40mL)、(R)-2-(4-羟基苯氧)丙酸(0.02mol, 3.64g), 碳酸钾(0.02mol, 2.76g), 75℃下搅拌0.5h后, 再加入等量的碳酸钾, 继续搅拌0.5h。缓慢滴加2,3-二氟-5-氯吡啶(0.02mol, 3.00g), 滴加完毕后, 反应温度维持75℃, 12h。停止加热, 冷却至室温, 将反应液倒入100mL冰水中, 稀盐酸调节pH 4-5, 过滤, 用少量冰水洗涤三次, 真空干燥, 得(R)-2-[4-(3-氟-5-氯吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酸白色固体3.86g, 产率62.0%。

[0027] 甲苯40mL, (R)-2-[4-(3-氟-5-氯吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酸(3.3mmol, 1.04g), 加入到100mL的单口烧瓶中, 搅拌溶解后, 加入氯化亚砷(20mmol, 2.24g), 回流反应4h, 减压蒸馏, 得到(R)-2-[4-(3-氟-5-氯吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酰氯黄色油状液体, 无需分离纯化, 直接用于下一步反应。

[0028] 向上述(R)-2-[4-(3-氟-5-氯吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酰氯反应瓶内加入二氯甲烷(40mL), 四氢异喹啉(0.44g, 3.30mmol), 4-二甲氨基吡啶(0.02g, 0.17mmol), 冰浴下搅拌15min。逐滴加入三乙胺(1.37mL, 10mmol), 滴加完毕后, 继续搅拌10分钟, 然后撤去冰浴, 让其自然回升至室温, 搅拌4h后停止反应, 将反应液倒入150mL冰水中, 二氯甲烷萃取(40mL\*3), 合并萃取液, 先后用50mL饱和碳酸氢钠溶液洗两次, 100mL水洗三次, 所得有机相无水硫酸钠干燥, 减压蒸除二氯甲烷, 硅胶柱层析分离纯化产品, 洗脱剂( $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=3:1$ ), 得(R)-四氢异喹啉-2-基-2-[4-(5-氯-3-氟吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酮(1)黄色油状液体0.22g, 产率15.6%;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 1.67 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 2.73~2.94 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.64~3.99 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.66~4.96 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 5.01 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 6.91~7.20 (m, 8H,  $\text{PhH}$ ), 7.48 (dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.0Hz, 1H,  $\text{Py-H}$ ), 7.85 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H,  $\text{Py-H}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz)  $\delta$ : 17.87, 29.52, 44.98, 46.82, 74.91, 115.77, 122.39, 124.82, 125.00, 126.51, 128.38, 128.96, 132.72, 133.73, 140.13, 145.63, 146.93, 148.27, 151.19, 154.61, 170.03。

[0029] 实施例2: (R)-四氢异喹啉-2-基-2-[4-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酮(2)的制备



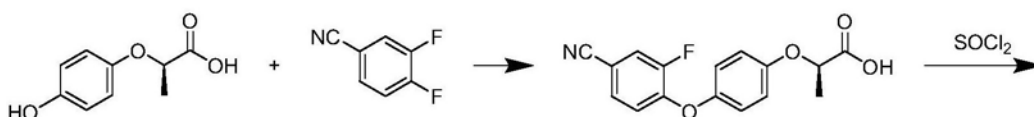
[0031] (R)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸(3.00g), DMF(35ml), 缓慢加入 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (4.55g), 升温至70~80℃, 搅拌1h, 逐滴加入2,3-二氯-5-三氟甲基吡啶(3.56g), 保持70~80℃搅拌8h, 停止反应, 自然冷却至室温, 将混合物倒入冰水(100mL)中, 使用稀盐酸调节pH 4~5, 用乙酸

乙酯萃取,有机相水洗,干燥,脱溶得(R)-2-[4-(5-三氟甲基-3-氯吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酸棕色液体5.03g,产率84.4%。

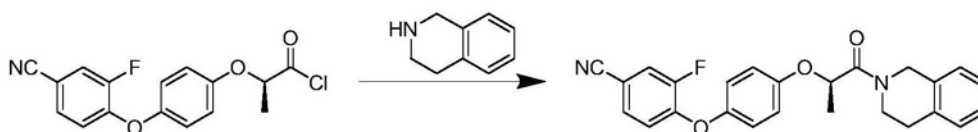
[0032] (R)-2-[4-(5-三氟甲基-3-氯吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酸(3.3mmol,1.08g),溶于甲苯(35mL)中,滴加SOCl<sub>2</sub>(20mmol,2.24g),加热回流,反应4h,脱溶得(R)-2-[4-(5-三氟甲基-3-氯吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酰氯直接用于下一步。

[0033] 所得酰氯溶于二氯甲烷(35mL)中,加入中间体1,2,3,4-四氢异喹啉(0.44g)及催化量的DMAP,于搅拌下缓慢滴入三乙胺(1.37mL,10mmol),搅拌反应5h。反应完成,将混合物到到倒入冰水(100mL)中,用二氯甲烷(80mL\*2)萃取,有机相水洗,干燥,脱溶。经柱层析纯化得白色固体(R)-四氢异喹啉-2-基-2-[4-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酮(2)0.66g,m.p.47~48°C,产率41.90%。<sup>1</sup>H NMR:δ1.67(d,J=6.8Hz,3H,CHCH<sub>3</sub>),2.73-2.94(m,2H,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),3.64-4.01(m,2H,CH<sub>2</sub>),4.66-4.97(m,2H,CH<sub>2</sub>),5.03(q,J=6.8Hz,1H,CHCH<sub>3</sub>),6.94-7.21(m,8H,Ph-H),7.96(s,1H,Py-H),8.24(s,1H,Py-H);<sup>13</sup>C NMR:δ17.89,29.56,45.02,46.86,75.07,115.85,115.96,119.18,122.64,122.76,126.39,126.55,126.66,127.04,128.39,132.75,136.19,142.53,146.80,155.01,161.32,170.00。

[0034] 实施例3:(R)-四氢异喹啉-2-基-2-[4-(4-氰基-2-氟苯氧基)苯氧基]丙酮(3)的制备



[0035]



[0036] 在N,N-二甲基甲酰胺(DMF,40mL)中,加入(R)-2-(4-羟基苯氧)丙酸(3.03g,0.02mol),分批加入碳酸钾(5.52g,0.04mol),升温到70°C~80°C下,持续搅拌1h,逐量加入3,4-二氟苯腈的(2.38g,0.02mol),继续搅拌反应6~7h。冷却至室温,倒入冰水(250mL)中,缓慢加入稀盐酸,调节至pH 4~5,抽滤,水洗,经真空干燥箱干燥得(R)-2-[4-(4-氰基-2-氟苯氧基)苯氧基]丙酸灰色固体的(R)-2-[4-(4-氰基-2-氟苯氧基)苯氧基]丙酸3.26g,产率65.7%。

[0037] (R)-2-[4-(4-氰基-2-氟苯氧基)苯氧基]丙酸(1.00g,3.3mmol)溶解于甲苯(40ml)中,缓慢加入SOCl<sub>2</sub>(1.18g,10mmol),回流反应5h,用旋转蒸发器脱去溶剂后,得(R)-2-[4-(4-氰基-2-氟苯氧基)苯氧基]丙酰氯,直接进行下一步反应。

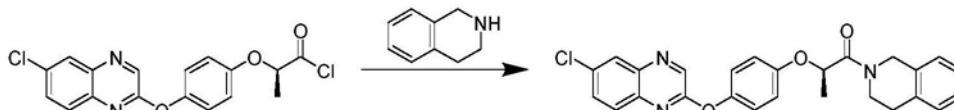
[0038] 将所得酰氯溶于二氯甲烷(40ml)中,加入1,2,3,4-四氢异喹啉(0.44g,3.3mmol)与催化量的4-二甲基氨基吡啶(DMAP),冰浴下搅拌10min,逐滴滴加三乙胺(1g,10mmol)。继续搅拌3h到10h。反应完成后,倒入100ml冰水中,用二氯甲烷萃取,收集有机相,并用水洗(100ml×2),所得粗产物用无水硫酸钠干燥,脱溶后经硅胶色谱柱提纯得黄色黏液的(R)-四氢异喹啉-2-基-2-[4-(4-氰基-2-氟苯氧基)苯氧基]丙酮(3)1.08g,产率78.9%。<sup>1</sup>H NMR:δ1.68(d,J=6.8Hz,3H,CHCH<sub>3</sub>),2.75~2.90(m,2H,Ph-CH<sub>2</sub>),3.78~4.02(m,2H,N-CH<sub>2</sub>),4.68~4.89(m,2H,Ph-CH<sub>2</sub>-N),5.05(q,J=6.8Hz,1H,CHCH<sub>3</sub>),6.74~6.85(m,1H,PhH),6.88~

7.00 (m, 4H, PhH), 7.07~7.23 (m, 4H, PhH), 7.29~7.33 (m, 1H, PhH), 7.44 (dd, J=10.0Hz, 2.0Hz, 1H, PhH);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$ 17.98, 29.56, 45.02, 46.88, 75.00, 106.09, 116.47, 118.63, 120.46, 120.67, 121.17, 125.93, 126.68, 127.06, 128.39, 128.98, 129.32, 132.73, 148.58, 150.47, 153.63, 154.80, 169.93.

[0039] 实施例4: (R)-四氢异喹啉-2-基-2-[4-(6-氯-喹喔啉-2-氧基)苯氧基]丙酮(4)的制备



[0040]



[0041] 在100mL反应瓶中加入N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(40mL),将(R)-2-(4-羟基苯氧)丙酸(3.0g,0.02mol)加入到反应瓶中,搅拌溶解。在室温下,分批缓慢加入碳酸钾(4.46g,0.033mol),继续搅拌15~30min,升温至75℃搅拌2h,缓慢加入2,6-二氯喹喔啉(3.28g,0.02mol),升温至145℃反应6h。反应结束后,冷却至室温,将反应液倒入冰水(250mL)中,滴加稀盐酸至pH=4~5,过滤,水洗,干燥得到黄色的固体(R)-2-(4-((6-氯喹喔啉-2-基)氧)苯氧)丙酸5.55g,产率97%。

[0042] 在100mL反应瓶中加入甲苯(40mL), (R)-2-(4-((6-氯喹喔啉-2-基)氧)苯氧)丙酸(1.0g,3.3mmol),搅拌下加入二氯亚砷(1.19g,10mmol),升温至125℃,回流反应4h,冷却脱溶得(R)-2-(4-((6-氯喹喔啉-2-基)氧)苯氧)丙酸酰氯,直接用于下一步。

[0043] 在装有酰氯的反应瓶中加入二氯甲烷(40mL),1,2,3,4-四氢异喹啉(0.44g,3.3mmol)和DMAP(催化量),冰浴搅拌下滴入三乙胺(1.0g,10mmol)。将反应混合物搅拌7h后倒入200mL冰水中,二氯甲烷萃取。将有机相水洗,加入无水硫酸钠干燥,脱去溶剂得到粗产物。柱层析( $V_{\text{石油醚/乙酸乙酯}}=2:1$ )得到0.50g淡黄色固体(R)-四氢异喹啉-2-基-2-[4-(6-氯-喹喔啉-2-氧基)苯氧基]丙酮(4),产率33.06%,m.p.48~50℃, $^1\text{H}$  NMR: $\delta$ 1.69(d,J=6.8Hz,3H,CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),2.74~2.95(m,2H,CH $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ),3.95~4.04(m,2H,N-CH $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ),4.70~4.98(m,2H,Ph-CH $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -N),5.06(q,J=6.8Hz,1H,CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),6.95~7.00(m,2H,PhH),7.10~7.21(m,6H,Ph-H),7.56~7.69(m,2H,quinoxaline-H),8.04(d,J=2.4Hz,1H,quinoxaline-H),8.65(s,1H,quinoxaline-H); $^{13}\text{C}$  NMR: $\delta$ 17.94,29.57,45.01,46.87,74.96,115.77,115.89,122.43,122.60,125.92,126.54,126.68,127.93,128.38,128.79,131.10,132.83,138.51,139.76,140.09,146.55,154.83,157.19,170.06.HRMS(ESI,positive mode):460.1412(M+H $^+$ )。

[0044] 实施例5:除草活性评价

[0045] 方法如下:(1)在截面积64cm $^2$ 的塑料盆钵中定量装土压平,置于不锈钢盆中,选取籽粒饱满、大小一致的种子,分单子叶杂草(马唐*Digitaria sanguinalis*、稗草*Echinochloa crus-galli*、狗尾草*Setaria viridis*)和双子叶杂草(苘麻*Abutilon theophrasti*(或繁缕*Stelleria media*或龙葵*Solanum nigrum*)、藜*Chenopodium album*、凹头苋*Amaranthus ascedense*或反枝苋*Amaranthus retroflexus*)分钵播种,各占钵面积的1/3,覆1cm厚细土,从塑料盆钵底部加水至上层土壤浸润,置于温室培养,待试材长至所需

叶龄进行试验处理；(2)称取适量本发明提供的四氢异喹啉-2-基芳氧基苯氧基烷基酮化合物，以N,N-二甲基甲酰胺溶解，再加入少量吐温80乳化剂，搅拌均匀，加入定量清水，配制成所需浓度，设相应溶剂和清水为对照；(3)处理方式：试材播种次日进行苗前土壤处理，单子叶试材长至1叶1心期、双子叶试材长至2片真叶期进行苗后茎叶处理；(4)按设置剂量定量移取药液进行茎叶喷雾和土壤喷雾处理，分别以喷雾溶剂和清水为对照；(5)处理试材置于温室培养；(6)处理15-25天后目测地上部生长情况，根据调查结果，按以下公式计算各化合物对杂草的防效：防效(%) = 100 \* (对照株高 - 处理株高) / 对照株高；(7)根据防效进行除草活性分级：A级防效 > 90%，B级防效 75~90%，C级防效 50~75%，D级防效 25~50%，E级防效 < 25%。结果表明本发明化合物在5g/亩剂量下，所有化合物对单子叶杂草具有选择性的除草活性，其中化合物1、4对单子叶杂草茎叶处理大都具有A级除草活性，化合物1对单子叶杂草土壤处理均具有A级除草活性，化合物2对单子叶杂草茎叶处理均具有B级活性，化合物3对单子叶杂草茎叶处理均具有C级活性，部分结果如下。

[0046]

化合物代号	处理方式	靶标防效 (%)					
		马唐	稗草	狗尾草	苘麻	刺苋	藜
1	茎叶处理	85	95	95	0	0	0
	土壤处理	90	90	90	0	0	0
2	茎叶处理	85	85	85	0	0	0
	土壤处理	0	0	0	0	0	0
3	茎叶处理	70	70	70	0	0	0
	土壤处理	0	0	0	0	0	0
4	茎叶处理	90	90	90	0	0	0

[0047]

化合物代号	处理方式	靶标防效 (%)					
		马唐	稗草	狗尾草	苘麻	刺苋	藜
	土壤处理	0	0	0	0	0	0