

除草剂嘧草醚的开发

程志明 编译

日本 K.I 研究所、组合化学、庵原化学公司在研究嘧啶水杨酸化合物(PS:2)中找到并开发了水田用除草剂嘧草醚(1,图 1)。本剂对水田稗草有特异的高活性,从水田稗草发生前到 3 叶期,以有效成份 30~120g/hm² 低药量使用,对直播水稻和移栽水稻有高的安全性和长的使用期。各种试验证明嘧草醚对环境和人畜安全性高。低药量的优点适用于紧密化和省力化制剂。本文就嘧草醚的合成和优化、构效关系、除草特性、作用机理和选择性、工业化制造法进行了概述。

1. 研究过程,合成和嘧草醚的选中

1.1 开始研究时的情况

本研究开始时普遍推广一次性处理剂。但一次性处理剂处理时期限定在稗草叶龄低的极短时间内,这样农民一旦失去有效处理时间,就不得不采用人工除草,化费大量劳力。因为一次性处理剂是杂草防除的省力化的技术,所以期望有防除稗草处理期长的药剂。当时,由于 CNP 问题,现有农药的标准提高,现有除草剂对河川、湖泊、水系影响带来的社会问题等,人们期望有对环境影响小、低药量、高效、对植物有特有作用点、对人畜安全性高的实用化药剂。

1986 年日本 K.I. 研究所发现了和磺酰脲除草剂、咪唑啉酮除草剂结构不同的乙酰乳酸酶(ALS)抑制剂(2),从此该公司进行了大量合成。在结构的 4 个重要组成(嘧啶环、桥原子、羧酸、苯环)引入取代基,进行结构活性的优化(图 1)。通式(2)有较高的 ALS 抑制和除草活性,但没有考虑到对作物的选择性。特别作为水田除草剂虽有强的除草活性,但对水稻却缺乏选择性(表 1),为此研究兴趣转移到脂肪族和杂环骨架。在新的设计中,再一次以水杨酸为母体开展合成。详细解析数据表明,在 4 个组成中,特别是苯环 6-位取代基的效果,根据增减母体的性能(例如:活性强度)的原则,变化取代基就能引起杀草谱和作物选择性的变化。为此,设想进行取

代基变化的强烈愿望,从过去 4 个组成分别展开合成,改为集中在 6 位取代基合成。

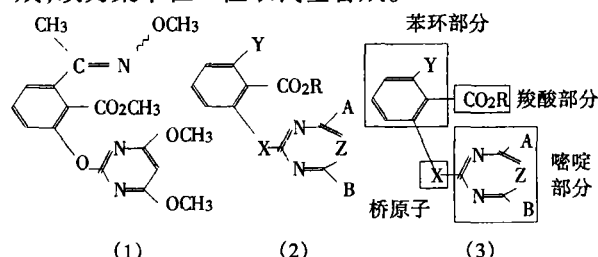
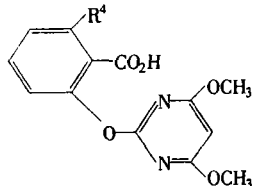


图 1 嘧草醚(1),嘧啶水杨酸酯(PS)(2)

和 PS 化合物 4 个组成(3)

表 1 嘧啶水杨酸酯除草剂(PS-化合物)取代基对稻稗、鸭舌草、萤蔺除草活性的影响和对水稻的影响



R ₄	ALS ^(a) ED ₅₀ (g a.i./hm ²) ^(b,c)				
	PI ₅₀	Ec ^(d)	Mo	Sc	Or
4	H	6.60	16 ^(e)	63	16
5	CH ₃	6.89	16	63	16
6	OCH ₃	7.36	63	16	16
7	Cl	6.89	16	63	16

(a) PI₅₀表示活性, I₅₀表示抑制 50% 所需的克分子浓度。(b) 芽前处理。(c) 日期: 21d。(d) Ec: 稻稗; Mo: 鸭舌草; Sc: 萤蔺; Or: 水稻。(e) 防除杂草和引起水稻药害 90% 以上所需有效成份的量(g/hm²)。

1.2 6-乙酰基水杨酸的有机化学特征和选择性

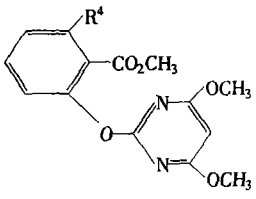
希望在 6 位能找到吸电子能力强的酶阻害活性基团。过去的合成都是以疏水性基团为中心展开的,现考虑引入过去很少引入的亲水性基团,以望改变单子叶植物的杀草谱。这就着眼于兼有此两性质的酰基。

在 6 位具有空间位阻大的取代基(2)的酯衍生物(14~16),由于邻位取代基空间位阻而水解困难(表 2)。这些酯体对 ALS 抑制活性和除草活性明显低于它的游离羧酸。有人发现(2)的游离羧酸为显示除草活性的 ALS 阻害剂活性母体。在 6 位有空间

位阻大的取代基的2酯体(14~16),除草活性弱的原因是在植物中很难变成相应的游离羧酸。6-乙酰基水杨酸酯(9)是 γ -酮酸酯,预想邻位乙酰基能加速酯的水解(图2)。其后实际测定水解是比其它取代基加速(表2:17)。希望能找到和(9)的分子内闭环化合物2-苯并咪唑酮衍生物(10)、6-乙缩醛衍生物(11)、氧代亚胺衍生物(12)等和(9)生物等价性的衍生物(图3),这些化合物脱酰基和羧基的保护过程估计是解毒不活化或活化反应。这些过程假如能在植物中很好进行,就能期待发现选择性。

合成(9)衍生物的关键中间体6-乙酰基水杨酸(8),在邻位连接富有反应性的乙酰基、羧基、羟基成为三取代苯。(8)邻位连接羧基和乙酰基形成分子内乙缩醛,它和相应的2-苯并咪唑酮形成互变异构(图3)。这种有机化学现象相反期待着(9)和过去的(2)有不同的生理活性。

表2 6-取代嘧啶水杨酸酯除草剂(PS)化合物的碱脱酯化率



在 50℃ pH 9 的缓冲溶液中放置一星期

	脱酯化率(%)		
	R ₄	1d	7d
13	H	39.5	97.0
14	CH ₃	1.0	0.5
15	OCH ₃	0.0	0.0
16	Cl	3.4	11.8
17	COCH ₃	100.0	100.0

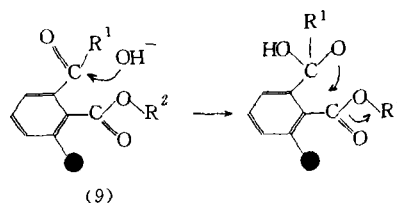


图2 γ -酮酯9的碱脱酯化

1.3 关键化合物的合成和6-乙酰基嘧啶水杨酸衍生物的合成

合成最初目标化合物6-乙酰基水杨酸甲酯(图4,24),先从易得的原料考虑,并讨论了几种合成路线。A法(图4)是文献已知的方法,不仅操作繁琐,而且收率很低。由于衍生物合成原料供应的问题,进行全阶段改进,总收率从16%提高到42%。B法(图5)讨论了过去没有试过的2-苯并咪唑酮化合物(27)的氧化开法。化合物(27)虽可用高锰酸钾氧化,但过量氧化2-苯并咪唑酮会开环成邻苯二甲酸。为了防止这种现象,可加入硫酸镁六水合物,得到化合物(28)。2-位羟基用甲基保护,甲基酯的脱甲基(步骤5)收率低。假如保护基用苄基,脱保护基虽没有问题,但2-苯并咪唑酮的氧化开环收率低。C法(图6)乙缩醛(33)采用过去未有报导的位置选择的邻位锂基化,然后导入羧基的方法。其在-50℃低温反应结果不理想,根据B法在室温由丁基锂、二氧化碳生成2-苯并咪唑酮(步骤2)提高收率的经验,进行了室温反应,生成的锂盐极稳定。不用低温反应,这在大量合成和工业化制造是十分有利的。锂基化和甲氧羰基化反应需要使用大量溶剂,最终选择了甲苯溶剂取得良好的结果。这3个方法中,位置选择的邻位锂基化法(C法)除了6-乙酰基外,一般的6-酰基水杨酸的合成均有用。最终根据C法,开发了化合物(1)的工业化制造法。

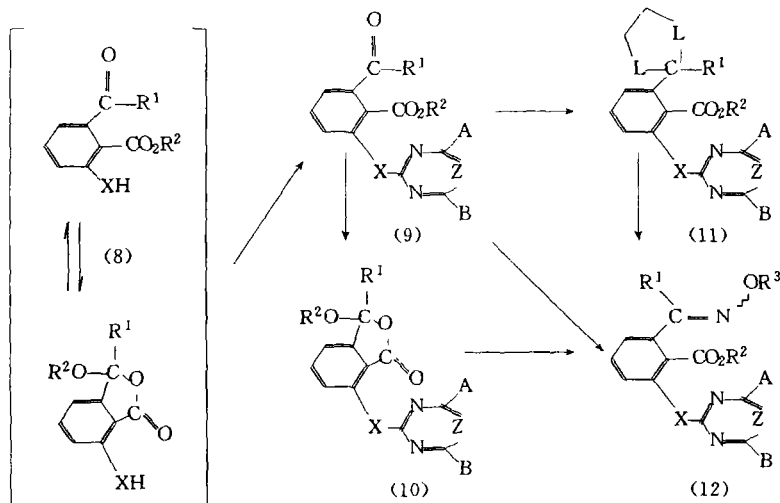
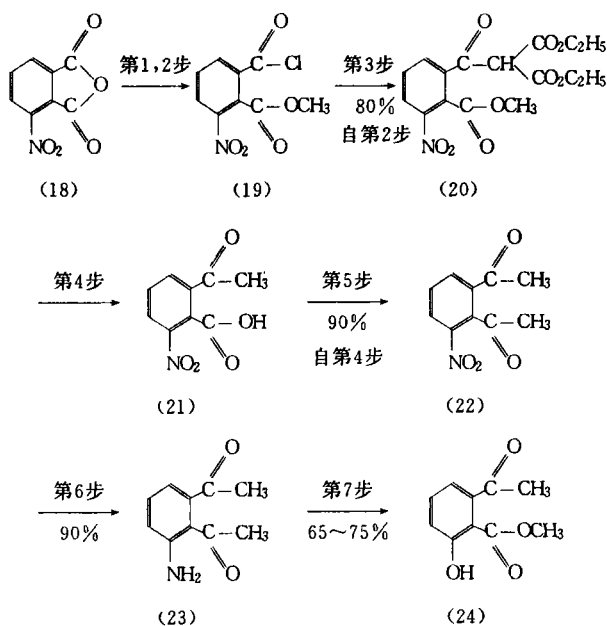
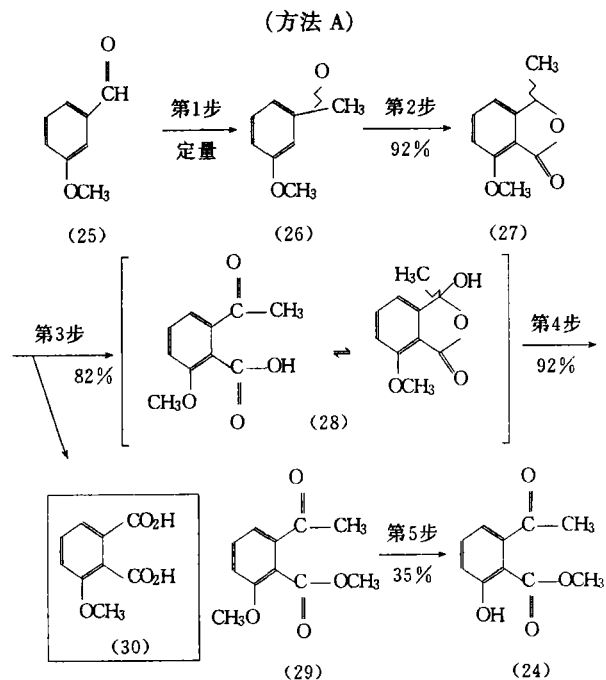


图3 设计选择性除草剂的策略和6-乙酰基水杨酸酯(8)的互变异构



(步骤1) 甲醇, 回流; (步骤2) 氯化亚砷, 回流; (步骤3) 氯化镁, 三乙胺, 丙二酸二乙酯, 乙腈, 0~5℃, 然后室温; (步骤4) 浓盐酸, 水, 90℃; (步骤5) 碘甲烷, 碳酸钾, 乙腈, 回流; (步骤6) 氢气, 钯/碳, 乙酸乙酯; (步骤7) 亚硝酸钠, 浓盐酸, 硫酸, 甲苯, 83℃。

图4 从3-硝基邻苯二甲酰(18)合成6-乙酰基水杨酸甲酯(24)



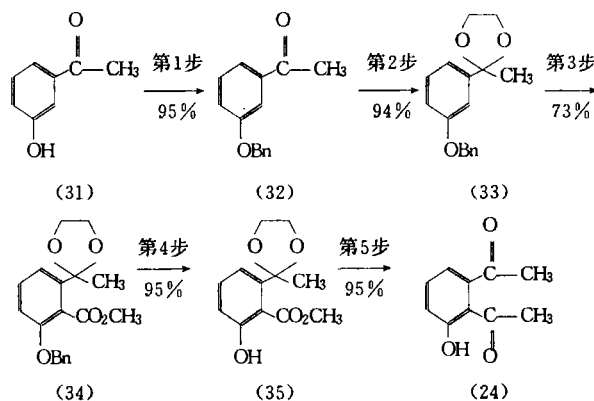
(步骤1) 甲基碘化镁, 乙醚-四氢呋喃, 室温; (步骤2) 2mol 丁基锂, 正己烷, 二氧化碳, 室温然后 60℃; (步骤3) 高锰酸钾, 硝酸镁六结晶水, 水, 70~80℃, 3h; (步骤4) 碘甲烷, 碳酸钾, DMF, 室温, 20h; (步骤5) 2.5 mol 三溴化硼, 二氯甲烷, 低于-15℃。

图5 从3-甲氧基苯甲醛(25)合成6-乙酰基水杨酸甲酯(24) (方法B)

1.4 6-乙酰基 PS 化合物的合成和活性

用中间体 6-乙酰基水杨酸(8)合成了各种结构式(9)。衍生物合成和过去结构式(2)的合成法相

同, 6-乙酰基水杨酸衍生物和嘧啶或三嗪的碱缩合虽然没有问题, 但有几个化合物因为有 6-乙酰基的特有反应性, 需要有和过去结构式(2)不同的合成方法。例如, 各种 6-乙酰基水杨酸甲酯(36)和嘧啶(37)的缩合反应在 6-乙酰基存在下能进行反应(图7)。6-乙酰基以外的化合物(36)在通常条件下, 不能得到化合物(38), 而得到茚满二酮化合物(39)。这是因为乙酰基以外的酰基的 α -位碳阴离子比乙酰基稳定, 容易生成化合物(39)。为了避免分子内的闭环反应, 在低温反应得到丙酰体(71%)、丁酰体(51%)。空间位阻大的戊酰基、苯乙酰基化合物仅得到化合物(39)。这样合成了期待和化合物(9)有生物等价性的化合物(10), (11)等化合物。



(步骤1) BnBr, 碳酸钾, 乙腈, 回流, 5h; (步骤2) 三乙氧基甲烷, 乙二醇, p -T₂OH, 120℃, 1.5h; (步骤3) 丁基锂, 氯甲酸甲酯, 甲苯, 室温; (步骤4) 氢气, 钯/碳, 乙酸乙酯, 室温; (步骤5) 5% 盐酸, 甲醇, 室温, 6h。

图6 从3-羟基苯乙酮(31)合成6-乙酰基水杨酸甲酯(24) (方法C)

从这些化合物群中找到水田除稗剂的先导化合物(17)(表3)。但化合物(17)对浅植的水稻苗有药害, 实用上有问题的化合物。(40)(41)等活性化合物和(17)相同, 选择性比化合物(17)低, 没有实用性。

1.5 嘧草醚衍生物的合成

作为和 6-乙酰基生物等价性的取代基, 可以选择氧代亚胺基。甲氧亚胺基的 δ 值和羰基类似, 具有相似的立体性(图8)。用甲氧基变化其它烷氧基或乙酰氧基, 能调整疏水性。亚胺基可以作为 6-乙酰基的保护基, 期待选择性的发现。化合物(12)的合成是 6-乙酰基-2-(2-嘧啶氧基)苯甲酸酯(图3, 9)的 6-位酰基的直接亚胺化, 也是 6-(1-烷氧亚胺乙基)水杨酸酯和嘧啶或三嗪缩合所得, 但衍生物需要用以下其它方法来合成。

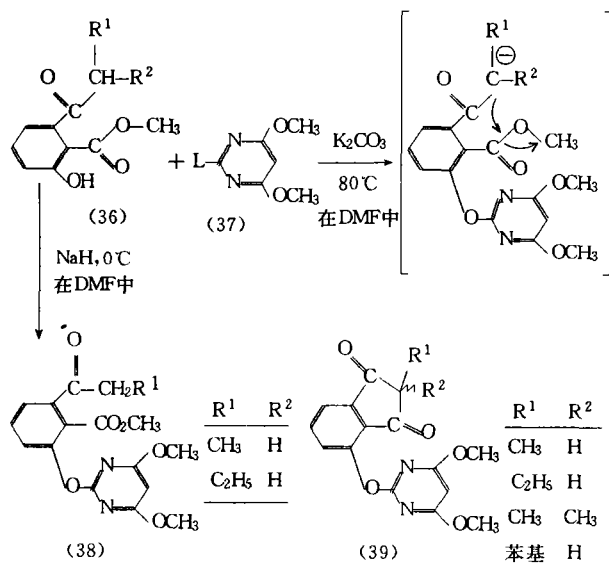


图7 各种6-乙酰基水杨酸酯(36)和吡啶的缩合

表3 三种6-乙酰基水杨酸酯衍生物防除稗草的除草活性和对水稻的药害

化合物	17	40	41
活性 ⁽¹⁾ (ED ₅₀ :g a.i./hm ²)	6	16	16
药害 ⁽²⁾ (ED ₅₀ :g a.i./hm ²)			
0cm ⁽³⁾	4		
2cm ⁽⁴⁾	63	4	16

(1)芽前防除稗草率大于90%时,所需最小的有效药量。

(2)在0cm深度对水稻小于10%药害时,所需最大的有效药量。

(3)(4)2cm深度。

亚胺部位(图3,12的R₃)衍生物合成的原料,可以用羟基亚胺体(图9,42)。由化合物(42)合成的苯并咪唑化合物(43)是主要生成物。水的存在降低化合物(43)的闭环反应。在低温含水条件下反应,能得到期望的化合物(42)(63%)。以(42)为原料将氧代亚氨基烷基化,先进行分子内闭环反应,得到了很难合成的化合物(43)。变换烷氧亚氨基衍生物的合成采用了和化合物(17)相当的各种烷氧胺缩合方法。

羧酸部位(图3,12的R₂)的修饰采用1,1-羰基二咪唑(CDI)作为缩合剂(图10)。由于2位空间位阻大,在6位优先进行环化反应,得到氧代咪唑化合物(45),再导入咪唑环,得到目的化合物。二甲基酰胺(47)的合成采用位置选择的邻位锂基化法,再和

氨基甲酰氯缩合(图11)。中间体锂盐的合成采用通常锂基化很少用的60°C的高温,对氨基甲酰化有很强的稳定性。接着不脱去化合物(46)的乙缩醛,直接和甲氧胺盐酸盐反应,得到相应的甲氧亚胺化合物(47)。在合成这些衍生物时,应该充分考虑到富有反应性邻位取代基的三取代苯的6-乙酰基水杨酸的有机化学特性。

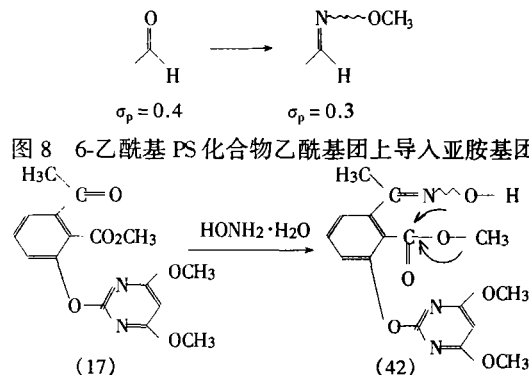


图8 6-乙酰基PS化合物乙酰基上导入亚胺基团

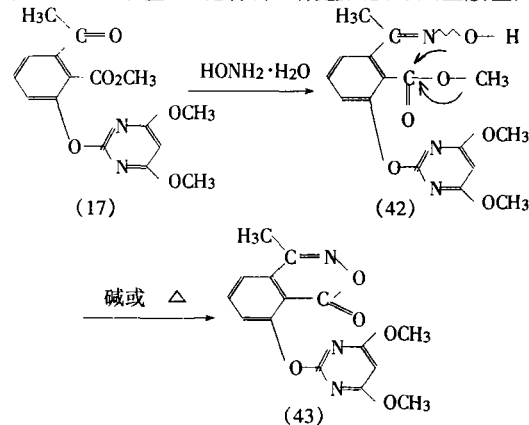


图9 羟基亚胺衍生物的合成和环化反应

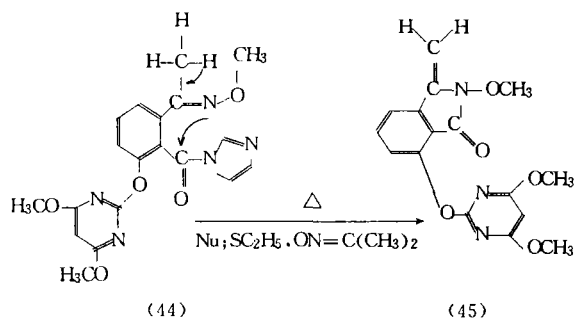
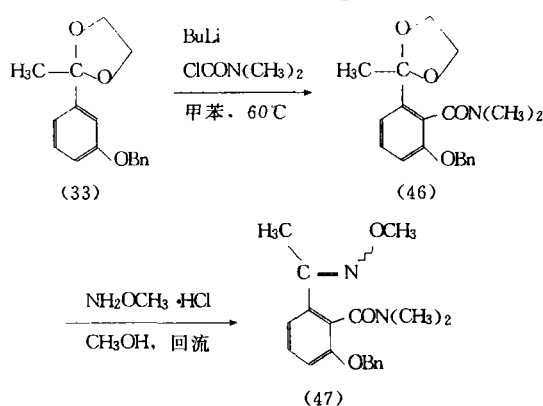
图10 在CDI存在下R₂部位的导入

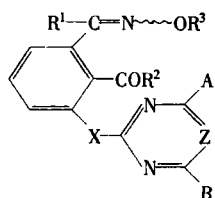
图11 苯甲酰苯胺衍生物的合成

1.6 噻草醚衍生物的结构和活性

评价了结构式(1)的衍生物在水田的除草活性

和对水稻的安全性。如(表4)所示,6-乙酰基部位(R_1)烷基链长除草活性越低。酯部位(R_2),甲基酯(1)显示对高龄稗草的活性和对水稻的选择性。游离羧酸(48)没有选择性。嘧啶部位(X,Y,Z)或氧原子以外的桥(X)都比(1)除草活性低许多。没有见到S桥的选择性变化,也未见到亚胺部位(R_3)变换引起的变化,它们都保持着发芽时的除草活性。含氧代亚胺部位两异构体化合物,对发芽时和3叶期稗草的活性和对水稻的药害,进行了氧代亚胺部位定量结构和活性关系的研究。不管是发芽时还是3叶期,对稗草的活性都可以用Log P(辛醇/水分配系数的对数)的二次式来表示,得到了最合适Log P值。这个值表示亲水性化合物,在稗草3叶期比稗草发芽时更合适。对水稻的药害和土壤吸附性系数Kd值有负相关,越是对土壤吸附性高的化合物,对水稻越安全。从生育期的活性,发芽时的活性,水稻安全性三点综合来看,最合适的是化合物(1)。

表4 嘧草醚衍生物(12)防除稗草的除草活性和稗草和水稻之间的选择性



除草活性	选择性
R_1 $CH_3 > H > C_2H_5 > C_3H_7$	$CH_3 > H > C_2H_5, C_3H_7$
R_2 $OCH_3, OH, ON = C(CH_3)_2 > OC_2H_5, O-Propargyl, ON = C(C_2H_5)_2 > 其它$	$OCH_3 > OC_2H_5 > OH, ON = C(CH_3)$
R_3 $CH_3, C_2H_5, C_3H_7, 烯丙基, Propargyl, (CH_2)_2Cl, (CH_2)_3Cl > 其它$	$CH_3, C_2H_5, C_3H_7 > 烯丙基 > 其它$
X $O > S, NH$	
(A, B) $(OCH_3, OCH_3) > (OCH_3, OCHF_2) > 其它$	
Z $CH > N$	

2. 嘧草醚的作用机理和选择性机理

在根部吸收条件下,化合物(1)对水稻和稗草的选择杀草性以50%生育阻害浓度计相差100倍(表5)。化合物(1)的游离羧酸化合物(图12,48)在水稻和稗草之间没有选择性(表5,参照 pEC_{50})。比较水稻、稗草双方ALS抑制活性,有酯的化合物(1)对ALS抑制活性弱,而游离酸(48)的抑制活性强1000倍(表5,参照 I_{50})。比较化合物(1)和关连化合物对

水稻、稗草ALS抑制活性发现,此两植物间没有差异。用植物代谢模型系统的一种培养细胞进行实验,加入化合物(1)的稗草细胞培养液ALS阻害活性增大,而水稻培养细胞液没有增大。以上结果推测化合物(1)在稗草体内甲酯水解成化合物(48)(相应的游离酸)而活化,并阻害ALS而呈现活性(图12)。水稻、稗草之间的杀草选择性,由两植物而来的ALS感受性没有差别,这是由于此两植物体内活化和不活化速度不同的原因。

表5 嘧草醚(1)和活性组份(48)的50%生长抑制和ALS抑制活性

化合物	50%生长抑制 pEC_{50} (M)	ALS 50%抑制 I_{50} (mM)
	稗草/水稻	稗草/水稻
1	7.7 5.7	47 59
48	7.4 7.4	0.016 0.018

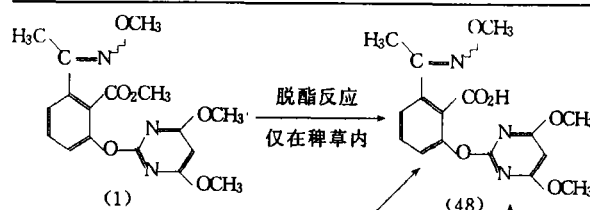


图12 代谢活性组份(48),从每一异构体(1E,1Z)得到同样活性组份(48)

嘧草醚衍生物的几何异构,对除草活性和物性值的影响(1)和它的衍生物氧代亚胺基的几何异构体E/Z的比例为9/1。从E/Z两异构体的NMR数据比较和1E的X线解析结果,确认主要生成物为E体。有氧代亚胺基1的化合物E/Z两异构体都有优良的生物活性。考察了化合物(1)和它的衍生物异构体之间除草活性的差别。

比较了两个异构体的除草活性、物性值(Log P, Kd)、构象、分子表面积,发现Z立体比E立体排列更紧密,而分子表面积减少,且Z异构体比E异构体亲水性强。两个异构体之间仅有的除草活性差别主要由构象带来亲水性的差别。这和前述含两个异构体氧代亚胺部位定量构效关系结果没有矛盾。化合物(1)的二异构体(1E),(1Z)的酯经水解(图12),可得到同一游离酸(48)。从1E,1Z所得(48)分别用重氮甲烷进行甲酯化,都得到(1E)体。作为两异构体(1E),(1Z)酶抑制剂的活性母体都是同一个化合物(48)。化合物(1)的衍生物在植物中成为活性母体的游离酸的情况下,异构体间酶阻害活性没有差别。两异构体除草活性的差别是由物性值的吸收和

取得而得。

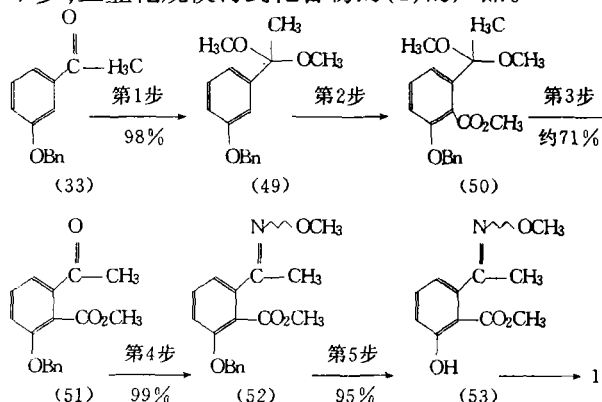
3. 噻草醚的作用特性

噻草醚对稗草发生前和生育期处理有非常好的效果,但对其他草种的活性较低(表6)。在稗草0~4叶期,噻草醚都显示其低药量、高效果,与对照药剂苯噻草胺药量的1/10~1/20(7.5~60gai/hm²)效果相同。残效试验表明,即使在50d后播种,也能除杀90%以上的稗草,比对照药剂杀草丹残效长。对移栽水稻进行移栽深度药害试验,30g a.i./hm²用量,移栽深度0~3cm完全没有药害。

即使高药量,移栽深度0~1cm也仅有轻度生育抑制,比对照药剂苯噻草胺更轻微。对直播稻用量30g a.i./hm²发芽前和2叶期处理都没有药害。发芽前处理,高药量有明显生育抑制,但比对照药剂草达灭药害轻。对直播稻11个品种均有高的安全性,噻草醚在水稻品种之间的耐药性没有差别。噻草醚单剂以及和苯噻磺隆的复合剂,在稗草发芽时开始到4叶期均有优良的杀草功效,工业制造法是采用前述的邻位锂基化法(图6)加以改良而得。最终的工业化方法见(图17)。其以易得的3-羟基乙酰苯为原料。C法用乙二醇进行缩醛化,为了得到好的转化率,需要过量的乙二醇和长的反应时间。过量的乙二醇工业上回收是有问题的。脱保护剂时不能避免2-苯并呋喃酮副产(图18,54)的生成。这是因为邻位有空间位阻大的苯基的缘故,先脱保护基也不能避免副产生成(图18,55)。酸触媒浓度下降脱缩醛也不能进行。在这里讨论了缩醛直接亚氨化的方法(表9),因为缩醛有很多问题,所以改成导入和容易脱保护的二甲基缩醛的方法。

又探讨排水负荷和溶剂回收的过程。在氯苯中用6mol 甲醇以甲磺酸作触媒和原甲酸甲酯在短时间反应,能高收率地得到二甲基缩醛体(49)。用对甲苯磺酸一水合物作触媒,反应没有终结。用甲醇作溶剂,能避免溶剂回收时化合物的分解。邻位锂基化法不必要低温反应,在工业很有实用性,实验室的收率为70~80%,需求更高的转化率。由于锂盐的溶解度和溶剂中的浓度对收率影响很大,所以要选溶剂。在环己烷中用环己烷/丁基锂组合最好(表10)。向二甲基缩醛转换可以在非常温和条件下进行,完全没有2-苯并呋喃酮副产生成,容易进行脱缩醛。从3-羟基乙酰苯开始,4步总收率71%,得到纯度99%以上的6-乙酰基体(51)。在工业上可

以用最易得到的甲氧胺硫酸盐水溶液,在合适的条件下中和,避免2-苯并呋喃副产生成,亚氨体(52)的收率达98%以上。用常法脱苯基化(53),最终经过7步,工业化规模得到化合物的(1)的产品。



(步骤1)三甲氧基甲烷,甲磺酸,甲醇,氯苯,室温,5h;(步骤2)(1)丁基锂,环己烷,室温,3h(2)氯甲酸甲酯,室温,2h;(步骤3)稀盐酸,甲醇;(步骤4)甲氧胺硫酸盐,氢氧化钠;(步骤5)脱/碳,氢气。

图17 噻草醚工业化规模生产最终合成路线

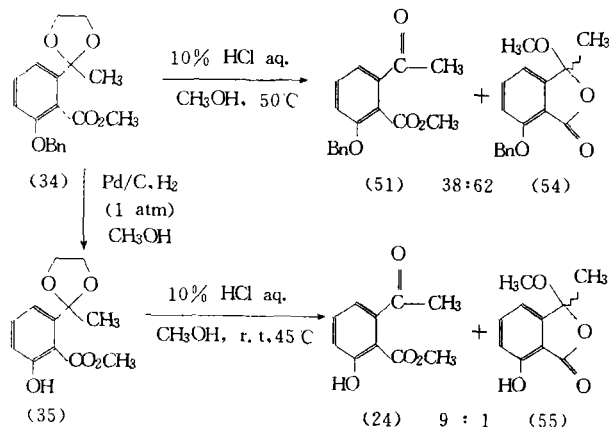
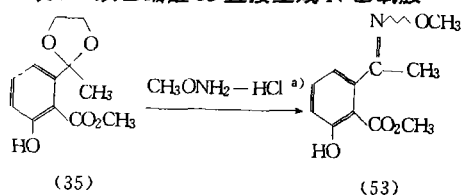


图18 脱苯基化和脱缩醛化反应

表9 从乙缩醛35直接生成N-乙氧胺



编号	温度(℃)	时间(h)	添加物(mol)	产品含量(%)			
				35	25	55	53
1	40	1.5			28	6	66
2	回流	1			6	20	74
3	回流 ^(c)	4		64	3		28
4	回流	2	醋酸钾(0.5)		1.6	7	91
5	回流	3	醋酸钾(0.5)		0.5	2	97
6	回流	3	醋酸钾(0.5)			2	98 (94) ^d
7	回流	3	醋酸钾(0.5)			0.7	98
8	回流	3	醋酸钾(0.5)	45	1		54

(a)21%甲氧胺硫酸水溶液(1.2克分子)溶在甲醇中;(b)E/Z混合物(9:1);(c)使用40%甲氧胺1/2硫酸盐水溶液;(d)离析得到。

(下转第23页)

咪唑生物很容易被氧化成1,3-咪唑生物。4-苯基基团中邻位基团的引入会抑制咪唑咪环的氧化。事实上,4-苯基基团中邻位未被取代的那些化合物也很容易降解。

此系列化合物的结构活性关系与苯甲酰基苯基脲类化合物的杀虫/杀幼虫性质十分相似。苯甲酰基苯基脲类化合物结构如(图4)所示,当X在苯甲酰基基团的邻位,则低级卤素原子的引入有利于化合物杀虫活性的增加,并且当取代基为2,6-二氟(或2-氯-6-氟)时化合物的杀虫活性最佳。苯甲酰基基团中取代基X在其它位置上的引入则会降低化合物活性。2,4-二苯基-1,3-咪唑咪类化合物(1)中2-苯基基团上X取代基的作用和苯甲酰基苯基脲类化合物(14)中苯甲酰基基团的作用相同。苯甲酰基苯基脲类化合物中,许多化合物中含有2,6-二氟苯甲酰基基团,已被商品化的产品有:除虫脲[(14):X=2,6-二氟,Y=氯],氟啶脲[(14):X=2,6-二氟,Y=3,5-二氯-4-(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基氧)],氟苯脲[(14):X=2,6-二氟,Y=2,4-二氟-3,5-二氯]。在苯甲酰基苯基脲类化合物中,可在“苯胺基团”中的苯环的不同位置上引入取代基Y。也可以在对位引入卤素原子、三氟甲基和烷基(C₄-C₈)、以及取代苯基、苯氧基、芳氧基。此位置上的基团需具有很好的疏水功能、立体结构和推电子作用。可以在邻位和间位引入低级卤素原子,例如氟和氯、以及三氟甲基,这样可以调整/改变整个苯基基团的作用。在2,4-二苯基-1,3-咪唑咪系列化合物(1)中,4-苯基基团中Y取代基的作用没有像苯甲酰基苯基脲类化合物(14)中“苯胺基团”中苯环上Y取代基的作用那样被详细测试。然而,这两个系列的化合物中Y基

团的存在具有相当的相似性。在二苯基咪唑咪类化合物中的4-苯基基团上,对位取代基的长度或是卤素原子的取代会直接影响化合物的活性。邻位取代基的作用可以明显改变化合物的活性(以及杀虫谱)。

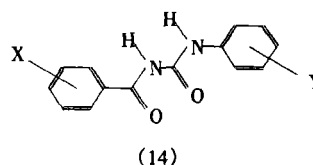


图4 苯甲酰基苯基脲类化合物的通式

2,4-二苯基-1,3-咪唑咪类化合物会抑制幼虫的脱皮,从而导致其具有杀幼虫活性,其作用则与苯甲酰基苯基脲类化合物相类似。苯甲酰基苯基脲类化合物在作用剂量下对水稻茎部钻孔虫会产生抑制表皮形成作用,并抑制N-乙酰氨基葡萄糖在成熟表皮中的形成。除虫脲会强烈抑制N-乙酰氨基葡萄糖在成熟表皮中的形成,其50%有效浓度(EC₅₀)是0.02 μM。因此,苯甲酰基苯基脲类化合物的主要杀幼虫方式是抑制昆虫表皮的形成。然而乙螨唑的EC₅₀值更高(1 μM, Nakagwa等),乙螨唑和苯甲酰基苯基脲类化合物的作用方式极其相似。

4. 结论

需强调的是乙螨唑的活性比杀蚁/杀卵剂的噻螨酮和杀虫/杀蚜虫剂的氯菊酯高出10多倍。乙螨唑的作用方式既不是毒害神经作用,亦不是呼吸抑制作用,而这两种作用方式导致了近年来螨虫抗性的增加。因此,可以用它来控制那些对先前使用杀螨剂已产生抗性的螨类。

(上接第6页)

表10 在不同溶剂中二甲基缩醛化合物的锂基化^a

溶 剂	正丁基锂	气相色谱组成(%) 49:50(化合物)
正己烷	15%正己烷溶液	24:60
甲苯	15%正己烷溶液	16:73
环己烷	15%正己烷溶液	6:83
环己烷	20%环己烷溶液	3:86
环己烷	20%环己烷溶液 ^(b)	35:13 ^(c)
乙醚	15%正己烷溶液	15:2 ^(d)

(a)缩醛化合物:丁基锂:氯甲酸甲酯=1:1.1:1;(b)加入TMEDA(1.1克分子);(c)得到34%收率的3-苯氧基苯基乙炔;(d)残余物是复合混合物。

噻草醚的研究是从噻啉水杨酸除草剂研究开始

的。由于这类除草剂有高的除草活性,所以以选择性作为研究目标。在有先导化合物情况下,和杀菌剂、杀虫剂不同,除草剂的合成一定要考虑选择性。本研究找到了选择性的关键点,这个关键点就是有邻接富有反应性取代基的三取代苯的6-乙酰基水杨酸。合成的开发跨越了二个障碍,使类似物和衍生物的合成有了可能。根据特异的有机化学特征,找到了有独特生物特性的化合物(1)。其对高龄稗草有高活性,对水稻有高选择性,它的成功开发借助高明的开发手段。了解化合物(1)异构体间物性的特征,也得知水稻、稗草间高度选择性的机理。同时,还开发了用有机锂制备化合物的生产法。