◆ 创制与开发 ◆

磺酰草吡唑的合成与生物活性研究

秦 博，英君伍，崔东亮，杨辉斌，李 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：以2-硝基-4-三氟甲基苯腈为起始原料，经过6步反应合成磺酰草吡唑，目标化合物的结构经核磁、质谱确证。对所得磺酰草吡唑进行生物活性测试，结果表明，磺酰草吡唑对百日菊、苘麻、狗尾草和稗草均具有优异的防治效果。

关键词：磺酰草吡唑；合成；除草活性

中图分类号：TQ 457 **文献标志码**：A doi：10.3969/j.issn.1671-5284.2020.04.004

Synthesis and Bioactivity of Pyrasulfotole

QIN Bo, YING Junwu, CUI Dongliang, YANG Huibin, LI Bin*

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

Abstract: Pyrasulfotole was synthesized in this paper by using 2-nitro-4-(trifluoromethyl) benzonitrile as starting materials in six steps. The structure of the target compound was confirmed by ^{1}H NMR, LC-MS. The result of herbicidal activity at greenhouse showed that pyrasulfotole had excellent herbicidal activities against *Zinnia elegans, Abutilon theophrasti*, *Setaria viridis,* and *Echinochloa crusgalli*.

Key words: pyrasulfotole; synthesis; herbicidal activity

磺酰草吡唑（pyrasulfotole）是拜耳公司研发的首个用于谷物田的对羟基苯基丙酮酸酯双氧化酶（HPPD）抑制剂类除草剂，具有高效、安全、环境友好等特点[1-2]。2008年，拜耳公司在北美洲和澳大利亚同时将其推向市场，商品名分别是“Huskie”和“Velocity”。其作为苗后除草剂，在25～50 g/hm^{2}的剂量下，与安全剂联用能够有效防治常见的阔叶杂草[3-4]，如繁缕[*Stellaria media* (L.) Cyr.]、藜属（*Chenopodium* L.）、茄属（*Solanum* L.）[5]等杂草。本文对磺酰草吡唑的合成路线进行了探索，并对其除草活性进行了研究。

磺酰草吡唑，分子式：$C_{14}H_{13}F_3N_2O_4S$；相对分子质量：362.32；CAS登录号：365400-11-9；化学名称：(5-羟基-1,3-二甲基吡唑-4-基)-α,α,α-三氟-2-甲基磺酰基对甲苯基甲酮；结构式见图1。

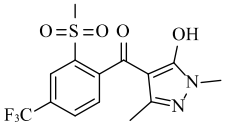


图1 磺酰草吡唑的结构式

磺酰草吡唑的合成路线主要有2条。

路线1[6]：由拜耳公司报道，以2-溴-5-三氟甲基苯胺为起始原料，经重氮化、羧化、氧化、酰氯化、酯化、转位等6步反应制得目标物。该路线首先通过苯胺的重氮化引入甲硫基，步骤繁琐；羧基化反应需要丁基锂和二氧化碳，不适合实验室操作。合成路线见图2。

路线2[7]：由浙江省诸暨合力化学对外贸易有限公司报道。以4-氯-三氟甲苯为起始原料，经硝化、羧化、酯化、氧化、水解、酰氯化、转位等8步反应制得

收稿日期：2019-05-13
基金项目：“十三五”国家重点研发计划（2016YFD0300708）
作者简介：秦博（1993—），男，河南商丘人，硕士，主要从事新农药创制研究。E-mail：QB669966@163.com
通信作者：李斌（1964—），男，高级工程师，主要从事新农药创制研究。E-mail：libin1@sinochem.com

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

目标物。该路线通过引入硝基、羧基，降低了苯环电子云密度，从而直接引入甲硫基，避免了重氮化，优于路线1。羧化步骤，卤代苯首先与氰乙酸乙酯发生亲核反应，形成叔碳中间态；再与双氧水反应，氧化成酸，分子利用率低；后处理含氰废水易对环境造成污染，应尽量避免。合成路线见图3。

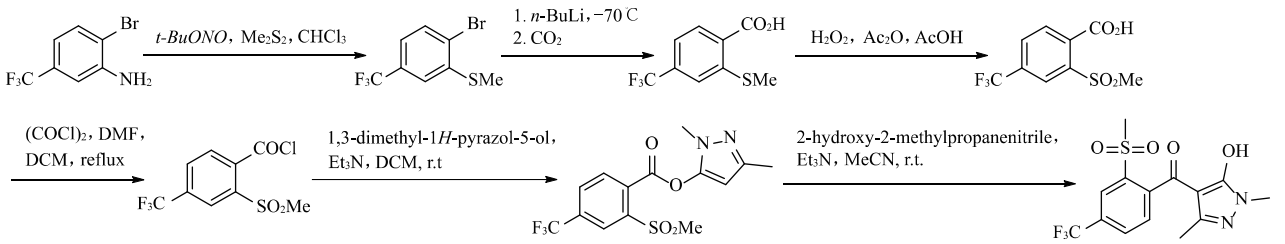


图 2 磺酰草吡唑的合成路线 1

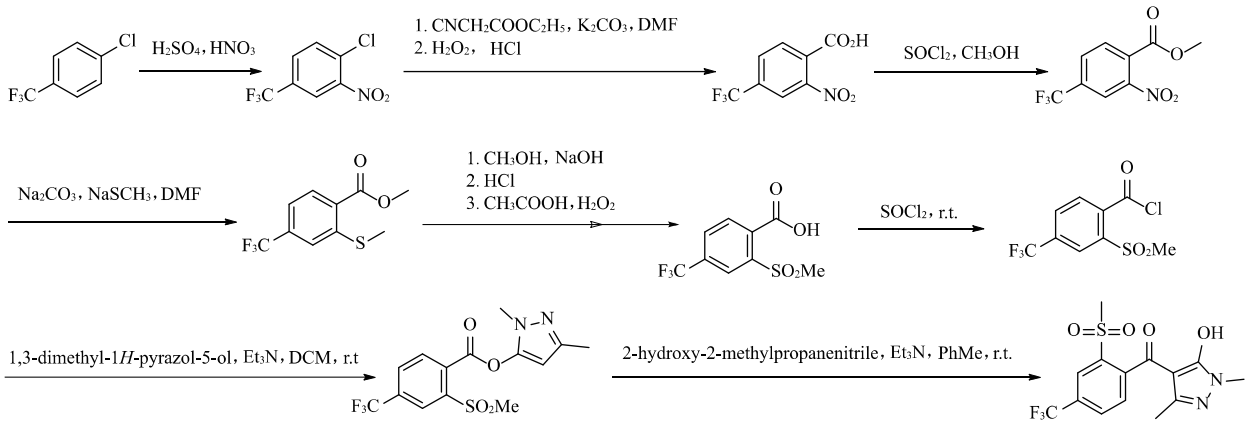


图 3 磺酰草吡唑的合成路线 2

本研究在现有文献的基础上，结合操作简便、反应条件温和等方面的综合考虑，以2-硝基-4-三氟甲基苯腈为原料经过3步合成关键中间体2-甲砜基-4-三氟甲基苯甲酸，避免了路线1通过氨基重氮化引入甲硫基的方法，利用氰基、三氟甲基两个强吸电子基团，降低苯环电子密度，使得硝基被甲硫基亲核进攻时，更易离去，也避免了亚硝酸有机酯的使用，降低了成本；在引入羧基的步骤中，路线1通过卤代苯制备格式试剂，再与二氧化碳反应引入羧基，条件苛刻，不适合工业化生产；路线2通过引入氰基乙酸乙酯，再氧化脱羧，制备苯甲酸，分子利用率低。

本文通过甲硫基取代硝基，解决了路线1的问题，再利用苯腈水解，制备苯甲酸，解决了路线1、2的羧基引入问题，反应条件温和，适合工业化生产。最终产物结构经核磁、质谱确证。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

主要试剂：*N*,*N*-二甲基甲酰胺、二氯甲烷、乙醇、三乙胺，均为市售化学纯或分析纯。

主要仪器：Mercury 600（Varian）核磁共振仪（TMS为内标），Varian公司；RY-1型熔点仪，天津分析仪器厂。

1.2 合成路线

磺酰草吡唑的合成路线见图4。

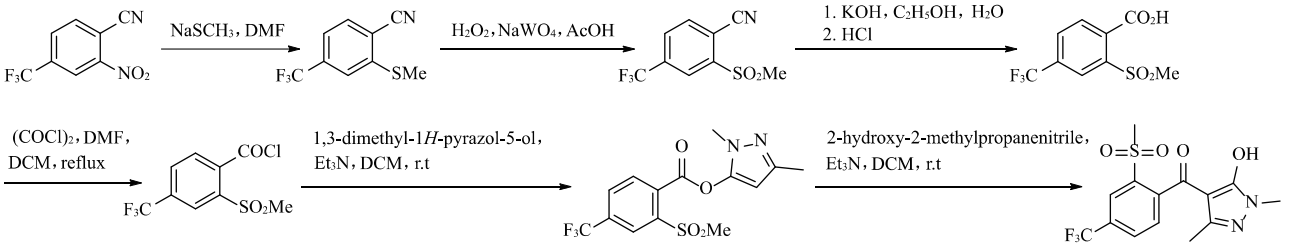


图 4 合成路线

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.3　合成步骤

1.3.1　2-甲硫基-4-三氟甲基苯腈的合成

冰浴条件下，向单口瓶中加入2-硝基-4-三氟甲基苯腈5.00 g（23.13 mmol）、DMF（20 mL），缓慢滴加20%甲硫醇钠水溶液12.16 g（34.70 mmol）。滴加完毕，室温搅拌1 h，TLC显示反应完全。冰浴下，向反应液中加入水（100 mL），搅拌1 h，过滤，得4.85 g黄色固体，粗收率96 %。

^{1}H NMR（600 Hz，$CDCl_3$），δ（ppm）：7.72（d，1H）、7.48（s，1H）、7.45（d，1H）、2.62（s，3H）。

1.3.2　2-甲砜基-4-三氟甲基苯腈的合成

向反应瓶中依次加入上步所得黄色固体、乙酸（15 mL）、二水合钨酸钠0.71 g（2.31 mmol），缓慢滴加30%双氧水10.49 g（92.50 mmol），滴加完毕，恒温搅拌2 h，TLC显示反应完全。冰浴条件下，向反应瓶中加入水（100 mL），搅拌30 min，有固体析出，过滤，得黄色固体5.28 g，收率95%。

^{1}H NMR（600 Hz，$CDCl_3$），δ（ppm）：8.46（s，1H）、8.08（d，1H）、8.06（d，1H）、3.33（s，3H）。

1.3.3　2-甲砜基-4-三氟甲基苯甲酸的合成

向单口瓶中依次加入上步所得黄色固体、乙醇（20 mL）、水（60 mL）和氢氧化钾3.89 g（69.38 mmol），回流5 h，减压除去溶剂，加入50 mL水，用稀盐酸（0.1 mol）调节pH值至2～3，过滤干燥得到黄色固体5.23 g，收率92%。

^{1}H NMR（600 Hz，DMSO），δ（ppm）：14.20（s，1H）、8.23（s，1H）、8.21（d，1H）、7.98（d，1H）、3.47（s，3H）。

1.3.4　磺酰草吡唑酯的合成

向反应瓶内加入3.00 g（11.2 mmol）2-甲磺酰基-4-三氟甲基苯甲酸、20 mL甲苯，缓慢加入5.30 g（44.70 mmol）氯化亚砜，混合物加热回流4 h，减压蒸尽溶剂，加入10 mL二氯甲烷备用。向反应瓶内加入1.30 g（11.20 mmol）1,3-二甲基-5-羟基吡唑、20.00 mL 1,2-二氯乙烷、3.40 g（33.60 mmol）三乙胺，含有2-甲磺酰基-4-三氟甲基苯甲酰氯的1,2-二氯乙烷溶液10 mL。室温下搅拌1 h，减压蒸尽溶剂，向残余物中加入100 mL乙酸乙酯，50 mL水，分液萃取，有机相依次用饱和50 mL食盐水洗涤，无水硫酸镁干燥，减压蒸尽溶剂，残余物通过柱色谱分离，得黄色固体2.80 g，纯度98%。

^{1}H NMR（600 Hz，$CDCl_3$），δ（ppm）：8.38（s，1H）、7.95（d，1H）、7.83（d，1H）、4.00（s，3H）、3.37（s，3H）。

1.3.5　磺酰草吡唑的合成

向反应瓶内加入2.80 g（7.75 mmol）1-甲基-3-甲基-5-吡唑基-2-甲磺酰基-4-三氟甲基苯甲酸酯、25 mL 1,2-二氯乙烷、7.12 g（70.50 mmol）三乙胺、2滴丙酮氰醇，室温反应6 h，向反应液中加入100 mL水，充分震荡分层，水相用20%盐酸调节pH至2～3，100 mL乙酸乙酯萃取水相2次，有机相依次用50 mL饱和食盐水洗涤，无水硫酸镁干燥，减压蒸尽溶剂，得到2.50 g白色固体，纯度99%，收率89%，LC-MS（*m/z*）：计算值，$C_{20}H_{13}F_3N_4O_2$，362.05；实验值，$[M+H]^+$，363.00。

^{1}H NMR（600 Hz，DMSO），δ（ppm）：8.21（s，1H）、8.14（d，1H）、7.68（d，1H）、3.35（s，6H）、2.17（s，3H）。

1.4　生物活性测定

1.4.1　供试靶标

杂草：百日菊（*Zinnia elegans* Jacq.）、苘麻（*Abutilon theophrasti* Medicus）、狗尾草（*Setaria viridis* L.）和稗草（*Echinochloa crusgalli* L.）。

1.4.2　试验方法

将阔叶杂草（百日菊、苘麻）和禾本科杂草（稗草、狗尾草）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、浇水后在温室按常规方法培养。出苗后定植并施肥，每盆选留生长较为一致的幼苗在温室中继续培养。禾本科杂草长至1.5叶期、阔叶杂草2叶期后茎叶喷雾处理，苗前土壤喷雾处理于播种后24 h进行。按试验设计剂量，用Airbrush喷雾机进行处理。试材处理后置于操作大厅，待药液自然风干后，放于温室内按常规方法管理，处理后定期目测供试靶标剂对供试药反应情况。空白对照：以丙酮＋甲醇＋水（体积比1∶1∶2，含1‰吐温80）处理。活性评价标准：A级，抑制率≥90%；B级，70%≤抑制率＜90%；C级，50%≤抑制率＜70%；D级，抑制率＜50%。

2　结果与分析

对磺酰草吡唑进行了除草活性的测定，发现在37.5 g/hm^{2}剂量下对阔叶杂草百日菊、苘麻具有A级活性，且优于禾本科杂草。室内活性筛选结果见表1。

表 1　磺酰草吡唑的生物活性

剂量/（g·hm^{-2}）	活性等级			
	百日菊	苘麻	狗尾草	稗草
37.50	A	A	B	A
150	A	A	B	A
300	A	A	C	B

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

3 结论与讨论

本文简要介绍了磺酰草吡唑的合成与生物活性研究。磺酰草吡唑的制备以2-硝基-4-三氟甲基苯腈和1,3-二甲基-5-羟基吡唑为起始原料，经过6步反应制得，通过核磁、质谱验证了其结构。其中关键中间体2-甲砜基-4-三氟甲基苯甲酸的制备，以2-硝基-4-三氟甲基苯腈为原料经3步制得，第3步通过苯腈水解制备苯甲酸，避免了苛刻条件下使用二氧化碳引入羧基，条件温和，适宜于实验室操作。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和禾本科杂草均具有优异的防治效果，且在37.50 g/hm^{2}剂量下对阔叶杂草具有A级活性。本论文的研究对以后的工艺开发或结构优化具有一定的借鉴作用。

参考文献

[1] 杨丽, 张荣全, 叶非. 对羟基苯基丙酮酸酯双氧化酶抑制剂的研究进展[J]. 现代农药, 2003: 2(5): 1-4.

[2] 杨华铮, 邹小毛, 朱有全, 等. 现代农药化学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2013: 647-665.

[3] 赵全刚, 英君伍. 除草剂pyrasulfotole的合成[J]. 农药, 2017, 56(5): 324-325; 338.

[4] Phillips M. AgriService: product directory-2016 market[R]. Phillips McDo ugall-AgriService, 2017.

[5] 苏少泉. HPPD抑制性除草剂的作用机制与品种Pyrasulfotole的开发[J]. 农药研究与应用, 2010, 14(6): 1-4.

[6] Stephen L. Christopher R. HPPD Herbicide-safener combinations as resistance breaking solutions for 21st century agriculture[C]. Discovery and Synthesis of Crop, 2015, 1204: 219-231.

[7] 苏叶华. 一种磺苯基吡唑酮及其中间体的制备方法: CN, 105646356A[P]. 2014-12-02.

[8] Bernard D. Process for the preparation of 2-alkyl thiobenzonitrile dervivatives: WO, 9902490[P]. 1997-07-07.

（责任编辑：石凌波）

（上接第 18 页）

3′,4′,5′-三氟-2-氨基联苯，总收率55%以上，含量99%以上。本法与其他文献报道的方法相比具有如下优点：① 操作简便，原料廉价易得；② 提高了总收率，而且产品纯度更高，杂质更少；③ 用铈改性负载型镍基催化剂替代常规的催化剂，提高了反应选择性，大幅降低了总脱氟率；④ 用邻氯硝基苯代替邻溴硝基苯或邻碘硝基苯，大大降低了工艺成本，为工业化生产做好了铺垫；⑤ 用1,2,3-三氯苯合成3,4,5-三氟溴苯，大大缩短了合成步骤，同时也避免了硝化、重氮化等危险工艺，在减轻三废压力的同时也更安全稳定。

参考文献

[1] 胡笑形. 世界农药发展趋势及重点专利农药潜力分析[J]. 农药科学与管理, 2014, 35(12): 1-11.

[2] ZIERKE T, MAYWALD V. Preparation of 2-aminobiphenylenes: WO, 2010094736[P]. 2012-01-18.

[3] HANNELORE J, JULIA S, MARKUS R H. Regioselective radical arylation of anilines with arylhydrazines[J]. Journal of Organic Chemistry, 2012, 77: 10699-10706.

[4] 邹建平, 曾润生. 一种2-氨基联苯衍生物的制备方法: CN, 103819345A[P]. 2014-05-28.

[5] MALECKIS A, KAMPF J W. A detailed study of acetate-assisted C-H activation at palladium(Ⅳ) centers[J]. Journal of the American Chemical Society, 2013, 135: 6618-6625.

[6] 刘安昌, 余彩虹. 新型杀菌剂氟唑菌酰胺和联苯吡菌胺的合成研究[J]. 现代农药, 2016, 15(1): 16-19.

[7] 张昉, 毛展, 李知兴. 微波合成2-硝基-3′,4′,5′-三氟-1,1′-联苯的方法: CN, 105399635A[P]. 2016-03-16.

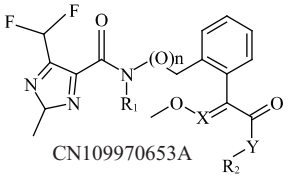
[8] WANG H, ZHANG J, CUI Y M. Dehydrogenation and oxidative coupling of alcohol and amines catalyzed by organosilicon-supported TiO_2@PMHSIPN[J]. RSC Advances, 2014, 4: 34681-34686.

[9] 易苗, 尹新. 一种铈改性负载性镍基催化剂及其制备方法和应用: CN, 106902835B[P]. 2019-07-09.

（责任编辑：高蕾）

更正启事

本刊发表于 2020 年第 3 期杨旭的《杀螨剂的现状及研究进展》第 15 页图 14 中，专利号为 CN109970653A 的化学结构式有误，应改为：



CN109970653A

特此更正。

《现代农药》编辑部

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net