



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106632005 A

(43)申请公布日 2017.05.10

(21)申请号 201611072268.1

(22)申请日 2016.11.29

(71)申请人 江苏富鼎化学有限公司

地址 223100 江苏省盐城市盐化新材料产  
业园郭桥路北侧

(72)发明人 刘东卫 程李中 常青 董海龙  
祝瑞雨 古俊坤

(74)专利代理机构 南京思拓知识产权代理事务  
所(普通合伙) 32288

代理人 吕鹏涛

(51)Int.Cl.

C07D 213/643(2006.01)

A01N 43/40(2006.01)

A01P 13/00(2006.01)

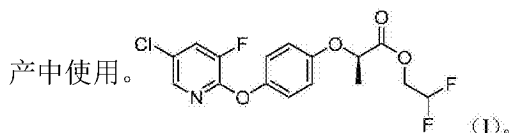
权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

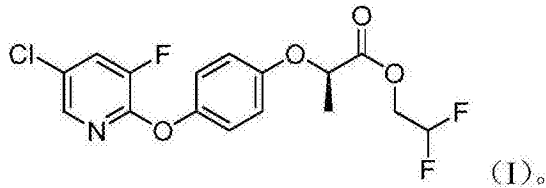
吡啶氧基苯氧基丙酸乙酯化合物及其制备  
方法和用途

(57)摘要

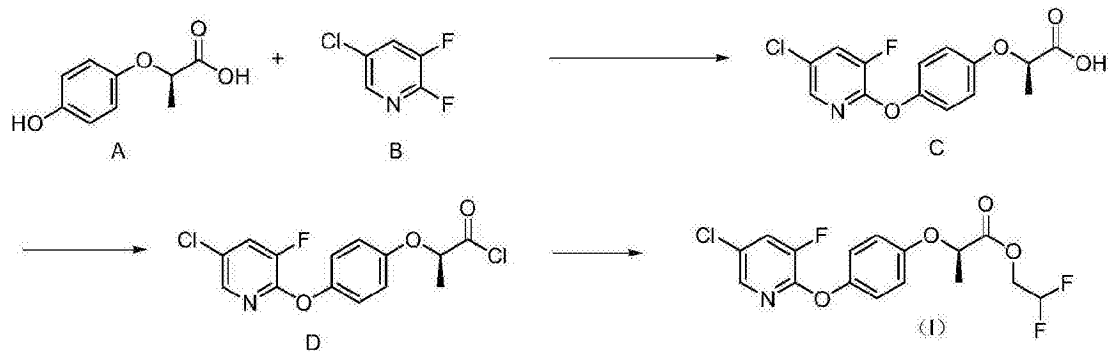
本发明公开了一种吡啶氧基苯氧基丙酸乙酯化合物及其制备方法和用途,其中化合物为式(1)所示结构的化合物或其药学上可接受的盐。本发明的化合物或其药学上可接受的盐可应用在农作物除草方面,特别是应用在防除禾本科杂草方面。本发明的化合物对小麦类农作物的正常生长无任何不利影响,不需加入安全剂,其使用剂量小,除草谱广,除草效果好,更有利于农业生产中使用。



1. 式 (1) 所示结构的化合物或其药学上可接受的盐,



2. 一种权利要求1所述化合物的制备方法,其特征在于化合物A与B进行醚化反应得到化合物C,再进行酰氯合成反应合成化合物D,最后进行酯化反应制备式 (1) 化合物,



3. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于其包括如下步骤:

步骤A: 醚化反应, 化合物A与化合物B在碱性条件下加入催化剂进行反应得到化合物C;

步骤B: 酰氯合成反应, 化合物C与酰化试剂进行反应得到酰氯;

步骤C: 酯化反应, 化合物D与2,2-二氟乙醇在低温下进行反应得到式 (1) 化合物。

4. 根据权利要求3所述的制备方法, 其特征在于在步骤A中, 化合物A与化合物B的摩尔比为1:1~1:1.5; 碱性条件的碱为碳酸钠、碳酸钾或碳酸氢钠; 所述催化剂是相转移催化剂; 反应溶剂是DMF、1,2-二氯乙烷或甲苯; 反应温度为55~110℃, 最好在70~75℃。

5. 根据权利要求4所述的制备方法, 其特征在于在步骤A中, 化合物A与化合物B的摩尔比为1:1.1; 所述催化剂是四丁基溴化铵、四丁基氯化铵或苄基三乙基氯化铵; 反应温度为70~75℃。

6. 根据权利要求3所述的制备方法, 其特征在于在步骤B中, 化合物C与酰化试剂的摩尔比是1:1~1:1.5; 所述酰化试剂是氯化亚砷或草酰氯; 反应溶剂是二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或甲苯; 反应温度是40~80℃。

7. 根据权利要求6所述的制备方法, 其特征在于在步骤B中, 化合物C与酰化试剂的摩尔比例是1:1.2; 反应温度是60~65℃。

8. 根据权利要求3所述的制备方法, 其特征在于在步骤C中, 化合物D与2,2-二氟乙醇的摩尔比是1:1~1:3, 优选1:2; 反应温度是-5℃~15℃, 优选0~5℃。

9. 一种除草组合物, 其特征在于它以权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐为活性成分或主要活性成分, 辅以农药上可接受的助剂。

10. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐在农作物除草方面的用途, 特别是在防除禾本科杂草方面的用途。

## 吡啶氧基苯氧基丙酸乙酯化合物及其制备方法和用途

### 技术领域

[0001] 本发明属于农药领域,具体涉及一种吡啶氧基苯氧基丙酸乙酯化合物及其制备方法和用途。

### 背景技术

[0002] 除草剂(herbicide)是指可使杂草彻底地或选择地发生枯死的药剂,又称除莠剂,用以消灭或抑制植物生长的一类物质。世界除草剂发展渐趋平稳,主要发展高效、低毒、广谱、低用量的品种,对环境污染小的一次性处理剂逐渐成为主流。常用的品种为有机化合物,可广泛用于防治农田、果园、花卉苗圃、草原及非耕地、铁路线、河道、水库、仓库等地杂草、杂灌、杂树等有害植物。目前常用的谷物田禾本科杂草除草剂有精恶唑禾草灵、炔草酯等。

[0003] 炔草酯(Clodinafop-propargyl),又名麦极,化学名:(R)-2-[4-(5-氯-3-氟-2-吡啶氧基)苯氧基]丙酸丙炔酯,属于芳氧苯氧丙酸类除草剂,能有效抑制类酯的生物合成,为乙酰辅酶A羟化酶抑制剂,是选择性内吸传导型苗后茎叶处理剂。药剂由植物叶片、叶鞘吸收后传导分生组织,抑制乙酰辅酶A羧化酶,从而抑制脂肪酸生物合成,最终导致杂草死亡。耐药作物体内分解成无活性的代谢物。本品在土壤中很快降解为游离酸苯基和吡啶部分进入土壤。此外,炔草酯有一定程度的药害,在低温下会杀死小麦等农作用,因此炔草酯在使用过程中必须与安全剂混用,其中炔草酯与安全剂—解毒啶或解草酯等以4:1混合配套使用,应用于小麦田除草,能防治小麦田鼠尾看麦娘、燕麦草、黑麦草、普通早熟禾、狗尾草等禾本科杂草。但是,炔草酯对阔叶杂草无效,除草谱比较窄,使其在使用上受到了限制。

[0004] 现有除草剂使用剂量大,长时间使用易产生抗药性,并且容易产生农药残留;部分除草剂有药害,需要使用安全剂或其他辅料,不利于除草剂的大量长期使用,因此有必要进一步研发效果更加优异的除草剂。

### 发明内容

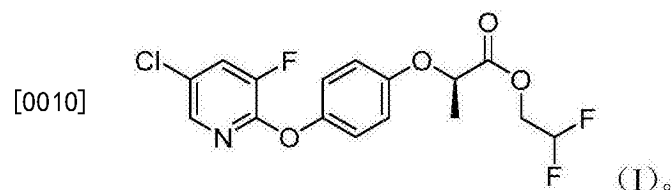
[0005] 本发明的目的是在现有技术的基础上,提供一种结构新颖的具有农作物除草作用的吡啶氧基苯氧基丙酸乙酯类化合物。

[0006] 本发明的另一目的是提供一种上述化合物的制备方法。

[0007] 本发明的第三个目的是提供一种上述化合物在农作物除草方面的用途。

[0008] 本发明的目的可以通过以下措施达到:

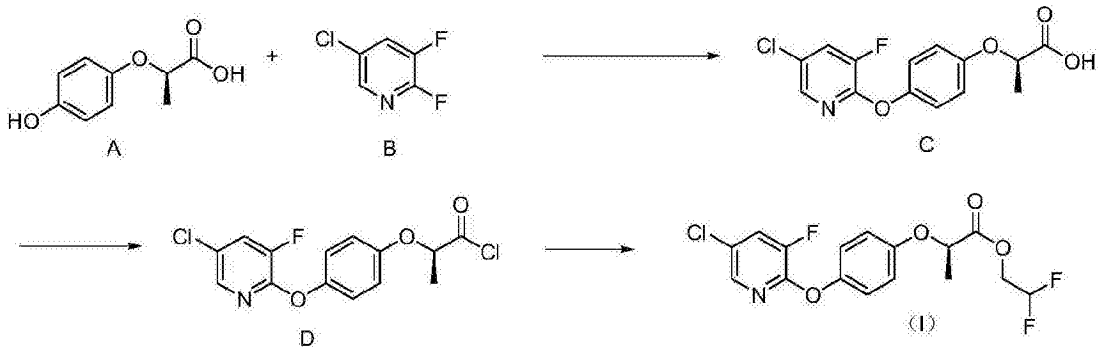
[0009] 式(1)所示结构的化合物或其药学上可接受的盐,



[0011] 式(1)所示结构化合物的名称为:(R)-2-[4-(5-氯-3-氟-2-吡啶氧基)苯氧基]丙

酸(2,2'-二氟乙基)酯。

[0012] 一种式(1)所示结构的化合物的制备方法:化合物A与B进行醚化反应得到化合物C,再进行酰氯合成反应合成化合物D,最后进行酯化反应制备式(1)化合物,



[0013]

[0014] 在一种优选方案中,式(1)所示结构的化合物制备方包括如下步骤:

[0015] 步骤A:醚化反应,化合物A与化合物B在碱性条件下加入催化剂进行反应得到化合物C;

[0016] 步骤B:酰氯合成反应,化合物C与酰化试剂进行反应得到酰氯;

[0017] 步骤C:酯化反应,化合物D与2,2-二氟乙醇在低温下进行反应得到式(1)化合物。

[0018] 以下对各个步骤做进一步详细说明:

[0019] 步骤A:醚化反应,化合物C的合成;化合物A与化合物B在碱性条件下加入催化剂进行反应得到化合物C。

[0020] 化合物A与化合物B的摩尔比可以为1:1~1:1.5,最好是1:1.1;碱可以是:碳酸钠,碳酸钾,碳酸氢钠;催化剂是相转移催化剂,可以是四丁基溴化铵,四丁基氯化铵,苄基三乙基氯化铵;反应溶剂可以是DMF,1,2-二氯乙烷,甲苯;反应温度可以是55~110℃,最好在70~75℃。

[0021] 步骤B:酰氯合成,化合物D的合成;化合物C与酰化试剂进行反应得到酰氯。

[0022] 化合物C与酰化试剂的摩尔比例可以是1:1~1:1.5,最好是1:1.2;酰化试剂可以是:氯化亚砷,草酰氯。反应溶剂可以是二氯甲烷,1,2-二氯乙烷,甲苯;反应温度可以是40~80℃,最好在60~65℃。

[0023] 步骤C:酯化反应,(R)-2-[4-(5-氯-3-氟-2-吡啶氧基)苯氧基]丙酸(2,2'-二氟乙基)酯的合成;

[0024] 化合物D与2,2-二氟乙醇在低温下进行反应得到(R)-2-[4-(5-氯-3-氟-2-吡啶氧基)苯氧基]丙酸(2,2'-二氟乙基)酯。化合物D与2,2-二氟乙醇的摩尔比例可以是1:1~1:3,最好是1:2;反应温度可以是-5℃~15℃,最好是0~5℃。

[0025] 本发明包括一种除草组合物,它以式(1)所示结构的化合物或其药学上可接受的盐为活性成分或主要活性成分,辅以农药上可接受的助剂。

[0026] 本发明的组合物可以由有效成分与农药助剂共同制成农药上可接受的剂型。

[0027] 本发明的组合物中有效成分的质量含量可以为2~95%,优选5~80%。

[0028] 合适的助剂可以是固体或液体,它们通常是剂型加工过程中常用的物质,例如天然的或再生的矿物质,溶剂、分散剂、润湿剂、胶粘剂、增稠剂、粘合剂或肥料。

[0029] 本发明组合物的施用方法包括将本发明的组合物用于植物生长的地上部分,特别是叶部或叶面。施用的频率和施用量取决于病原体的生物学和气候生存条件。可以将植物的生长场所,如稻田,用组合物的液体制剂浸湿,或者将组合物以固体形式施用于土壤中,如以颗粒形式(土壤施用),组合物可以由土壤经植物根部进入植物体内(内吸作用)。

[0030] 这些组合物可以仅仅包含活性成分(又称有效成分)进行施用,也可以与添加剂或助剂一起混合使用,因此本发明的组合物可以制备成各种剂型,例如可湿性粉剂、悬浮剂、可分散油悬浮剂、水乳剂、乳油、水分散粒剂等。根据这些组合物的性质以及施用组合物所要达到的目的和环境情况,可以选择将组合物以喷雾、弥雾、喷粉、撒播或泼浇等之类的方法施用。

[0031] 可用已知的方法可以将本发明的组合物制备成各种剂型,如可以将有效成分与助剂,如溶剂、固体载体,需要时可以与表面活性剂一起均匀混合、研磨,制备成所需要的剂型。

[0032] 上述的溶剂可选自芳香烃,优选含8-12个碳原子,如二甲苯混合物或取代的苯,酞酸酯类,如酞酸二丁酯或酞酸二辛酸,脂肪烃类,如环己烷或石蜡,醇和乙二醇和它们的醚和酯,如乙醇,乙二醇,乙二醇单甲基;酮类,如环己酮,强极性的溶剂,如N-甲基-2-吡咯烷酮,二甲基亚砷或二甲基甲酰胺,和植物油或植物油,如大豆油。

[0033] 上述的固体载体,如用于粉剂和可分散剂的通常是天然矿物填料,例如滑石、高岭土,蒙脱石或活性白土。为了管理组合物的物理性能,也可以加入高分散性硅酸或高分散性吸附聚合物载体,例如粒状吸附载体或非吸附载体,合适的粒状吸附载体是多孔型的,如浮石、皂土或膨润土;合适的非吸附载体如方解石或砂。另外,可以使用大量的无机性质或有机性质的预制成粒状的材料作为载体,特别是白云石。

[0034] 根据本发明的组合物中的有效成分的化学性质,合适的表面活性剂为木质素磺酸、萘磺酸、苯酚磺酸、碱土金属盐或胺盐,烷基芳基磺酸盐,烷基硫酸盐,烷基磺酸盐,脂肪醇硫酸盐,脂肪酸和硫酸化脂肪醇乙二醇醚,还有磺化萘和萘衍生物与甲醛的缩合物,萘或萘磺酸与苯酚和甲醛的缩合物,聚氧乙烯辛基苯基醚,乙氧基化异辛基酚,辛基酚,壬基酚,烷基芳基聚乙二醇醚,三丁基苯聚乙二醇醚,三硬脂基苯基聚乙二醇醚,烷基芳基聚醚醇,乙氧基化蓖麻油,聚氧乙烯烷基醚,氧化乙烯缩合物、乙氧基化聚氧丙烯,月桂酸聚乙二醇醚缩醛,山梨醇酯,木质素亚硫酸盐废液和甲基纤维素。

[0035] 本发明中的药学上可接受的盐表示保留母体化合物的生物有效性和性质的那些盐。这类盐包括:

[0036] (1) 与酸成盐,通过母体化合物的游离碱与无机酸或有机酸的反应而得,无机酸包括盐酸、氢溴酸、硝酸、磷酸、偏磷酸、硫酸、亚硫酸和高氯酸等,有机酸包括乙酸、三氟乙酸、丙酸、丙烯酸、己酸、环戊烷丙酸、羟乙酸、丙酮酸、草酸、(D)或(L)苹果酸、富马酸、马来酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、 $\gamma$ -羟基丁酸、甲氧基苯甲酸、邻苯二甲酸、甲磺酸、乙磺酸、萘-1-磺酸、萘-2-磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、肉桂酸、十二烷基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、天冬氨酸、硬脂酸、扁桃酸、琥珀酸或丙二酸等。

[0037] (2) 存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子代替或者与有机碱配位化合所生成的盐,金属例子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子,有机碱例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺、奎宁等。

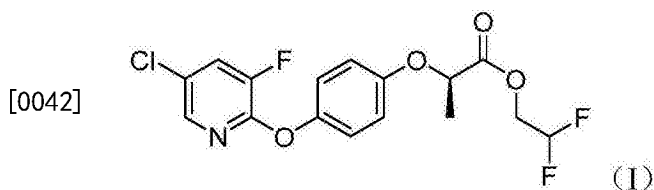
[0038] 本发明中的药物组合物是指将本发明中的化合物中的一个或多个或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与别的化学成分,例如药学上可接受的载体,混合。药物组合物的目的是促进给药给动物的过程。

[0039] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可应用在农作物除草方面,特别是应用在防除禾本科杂草方面。本发明的化合物对小麦类农作物的正常生长无任何不利影响,不需加入安全剂,其使用剂量小,除草谱广,除草效果好,更有利于农业生产中使用。

### 具体实施方式

[0040] 以下结合实施例对本发明作进一步说明。但本发明的范围并不局限于以下各实施例。

[0041] 实施例1:式(1)化合物(R)-2-[4-(5-氯-3-氟-2-吡啶氧基)苯氧基]丙酸(2,2'-二氟乙基)酯的制备



[0043] 向1000mL四口烧瓶内加入500gDMF,投入100g化合物A,113.6g碳酸钾与5g四丁基溴化铵,升温至60℃,滴加90.3g化合物B,控制温度60~55℃,滴加结束,反应约2小时,反应结束,加至1000g水中,用盐酸调节pH至7~8,搅拌1小时,过滤,固体即为醚化物,烘干。

[0044] 向1000ml四口瓶中加入500g二氯乙烷,加入100g化合物C,升温至50℃,滴加45.8g氯化亚砷,控制温度50~55℃,滴加结束,反应1小时,反应结束,酰氯反应液备用。

[0045] 向1000ml四口瓶中加入52.7g2,2'-二氟乙醇,降温至0~5℃,滴加酰氯反应液,控制温度0~5℃,滴加结束,反应1小时,反应结束,脱溶,得到粗品,加入50g甲醇升温至50℃溶解,降温至5℃,析出固体,过滤得到产品,类白色固体,收率:78%,含量:95%。

[0046] MS (ESI)  $m/z = 335.27 [M+H]^+$ .

[0047] 实施例2:式(1)化合物(R)-2-[4-(5-氯-3-氟-2-吡啶氧基)苯氧基]丙酸(2,2'-二氟乙基)酯的制备

[0048] 向1000mL四口烧瓶内加入500g甲苯,投入100g化合物A,87.3g碳酸钠与5g四丁基溴化铵,升温至60℃,滴加90.3g化合物B,控制温度60~55℃,滴加结束,反应约2小时,反应结束,加至1000g水中,用盐酸调节pH至7~8,搅拌1小时,分层,有机相脱溶得到固体即为化合物C,烘干。

[0049] 向1000ml四口瓶中加入500g二氯乙烷,加入100g化合物C,升温至50℃,滴加48.9g草酰氯,控制温度50~55℃,滴加结束,反应1小时,反应结束,酰氯反应液备用。

[0050] 向1000ml四口瓶中加入52.7g2,2'-二氟乙醇,降温至0~5℃,滴加酰氯反应液,控制温度0~5℃,滴加结束,反应1小时,反应结束,脱溶,得到粗品,加入50g甲醇升温至50℃溶解,降温至5℃,析出固体,过滤得到产品,类白色固体,收率:75%,含量:95%。

[0051] 实施例3:15%可湿性粉剂

[0052] 化合物(R)-2-[4-(5-氯-3-氟-2-吡啶氧基)苯氧基]丙酸(2,2'-二氟乙基)酯15%,木质素磺酸钠6%,烷基磺酸盐5%,白炭黑8%,高岭土补足至100%。

[0053] 将活性成分与各种助剂及填料等按比例充分混合,经超细粉碎机粉碎后制得可湿性粉剂。

[0054] 实施例4:40%可湿性粉剂

[0055] 化合物(R)-2-[4-(5-氯-3-氟-2-吡啶氧基)苯氧基]丙酸(2,2'-二氟乙基)酯40%,皂土3%,烷基磺酸盐3%,白炭黑5%,硅藻土补足至100%。

[0056] 将活性成分与各种助剂及填料等按比例充分混合,经超细粉碎机粉碎后制得可湿性粉剂。

[0057] 实施例5:70%可湿性粉剂

[0058] 化合物(R)-2-[4-(5-氯-3-氟-2-吡啶氧基)苯氧基]丙酸(2,2'-二氟乙基)酯70%,脂肪醇硫酸盐6%,方解石3%,高岭土7%,轻质碳酸钙补足至100%。

[0059] 将活性成分与各种助剂及填料等按比例充分混合,经超细粉碎机粉碎后制得可湿性粉剂。

[0060] 实施例6:10%水分散粒剂

[0061] 化合物(R)-2-[4-(5-氯-3-氟-2-吡啶氧基)苯氧基]丙酸(2,2'-二氟乙基)酯10%,苯甲酸钠5%,烷基聚氧乙基醚磺酸盐5%,脂肪醇硫酸铵4%,高岭土补足至100%。

[0062] 将活性成分、助剂和填料按配方的比例混合均匀,经气流粉碎成可湿性粉剂,再加入一定量的水混合挤压造粒,经干燥筛分后制得水分散粒剂产品。

[0063] 实施例7:30%乳油

[0064] 化合物(R)-2-[4-(5-氯-3-氟-2-吡啶氧基)苯氧基]丙酸(2,2'-二氟乙基)酯30%,丙二醇15%,烷基芳基聚乙二醇醚10%,甲苯补足至100%。

[0065] 实施例8:药效验证试验

[0066] 试验药剂为实施例3的15%可湿性粉剂,对照药剂为麦极15%炔草酯可湿性粉剂(先正达),试验共设三个处理,各处理均重复5次,每小区面积为23m<sup>2</sup>,随即区组排列。

[0067] 于12月底上午施药,次数为1次,使用茎叶喷雾法均匀喷雾。施药时禾本科杂草处于3-6叶期,小麦处理6-7叶期。

[0068] 施药前调查杂草基数,药后15d、21d、45d调查残留杂草株数。如有药害发生,根据药害分级标准,记录药害类型和程度。

[0069] 试验结果见表1-2。

[0070] 表1各处理对稗草的株防效和鲜重防效

处理	药剂	施药剂量 (g/667 m <sup>2</sup> )	有效成分量 (g/hm <sup>2</sup> )	对禾本科杂草株防效, (%)			药后 45d 对总草 的鲜重防效, (%)
				药后 15d	药后 21d	药后 45d	
[0071] 1	实施例 3	25	56.25	48.94	70.21	88.83	89.04
2	实施例 3	50	112.5	56.79	79.57	95.34	96.72
3	对照药剂	50	112.5	49.31	70.93	88.24	88.46

[0072] 表2各处理对禾本科杂草的株防效和鲜重防效

处理	药剂	施药剂量 (g/667 m <sup>2</sup> )	有效成分量 (g/hm <sup>2</sup> )	对禾本科杂草株防效, (%)			药后 45d 对总草 的鲜重防效, (%)	
				药后 15d	药后 21d	药后 45d		
[0073]	1	实施例 3	25	56.25	49.88	71.19	89.95	90.15
	2	实施例 3	50	112.5	57.89	80.94	96.75	97.86
	3	对照药剂	50	112.5	50.12	71.82	89.65	89.95

[0074] 以上处理1、2、3均未见小麦生长期间有明显异常。