



# (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106946754 B

(45)授权公告日 2018.07.17

(21)申请号 201710167543.6

CN 1515152 A, 2004.07.28,

(22)申请日 2017.03.20

CN 103641688 A, 2014.03.19,

(65)同一申请的已公布的文献号

CN 102595885 A, 2012.07.18,

申请公布号 CN 106946754 A

孙小飞等. 大黄素的化学修饰研究进展. 《海洋湖沼通报》. 2009, (第3期), 第66-71页.

(43)申请公布日 2017.07.14

张弘等. 大黄素甲基化衍生物的生物活性.

(73)专利权人 贵州省果树科学研究所

《农药》. 2008, 第47卷(第7期), 第537-539页.

地址 550009 贵州省贵阳市小河区金农社  
区金农路1号

T. Ross Kelly et. al. An Expeditious  
Synthesis of Resistomycin.

(72)发明人 罗会 裴晓红 马玉华 蔡永强  
赵凯 李金强

《J. Am. Chem. Soc.》. 1985, 第107卷(第13期), 第  
3879-3884页.

(51) Int. Cl.

邱炳林. 大黄素衍生物的合成及其性质研  
究. 《中国优秀硕士学位论文全文数据库 工程科  
技I辑》. 2015, (第6期), 第B016-251页.

C07C 323/17(2006.01)

A01N 31/16(2006.01)

A01P 1/00(2006.01)

A01P 3/00(2006.01)

A01P 7/04(2006.01)

杨立军等. 大黄素甲醚对几种植物病原真菌  
的活性. 《农药》. 2010, 第49卷(第2期), 第133-  
135, 141页.

审查员 张龙龙

(56)对比文件

JP 昭60-228451 A, 1985.11.13,

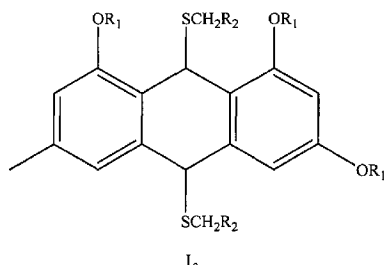
权利要求书2页 说明书10页

(54)发明名称

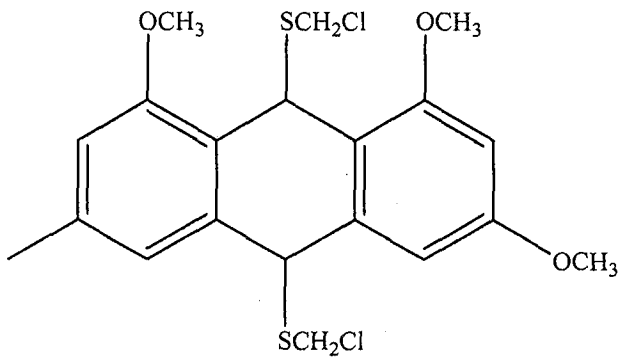
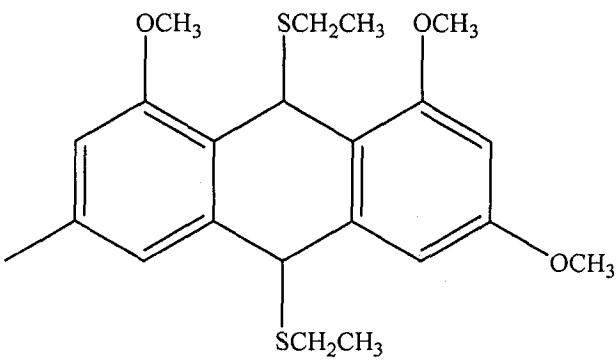
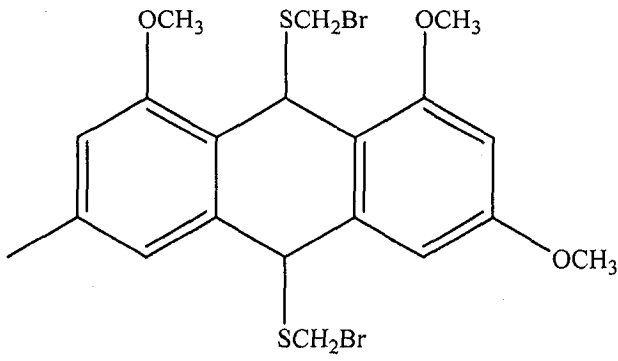
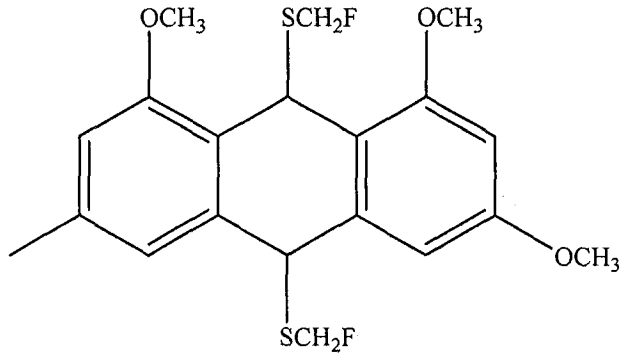
一类防治猕猴桃褐斑病的化合物及其衍生  
物

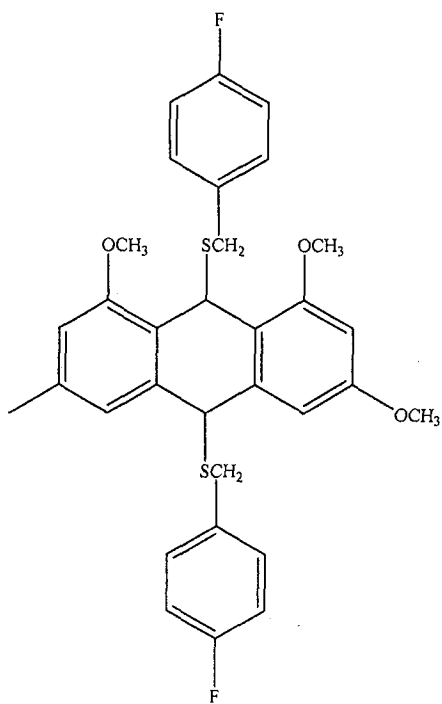
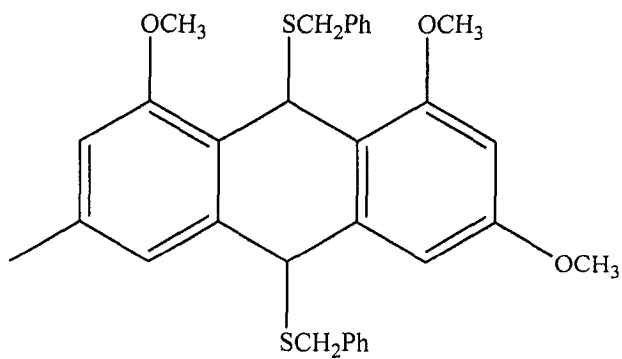
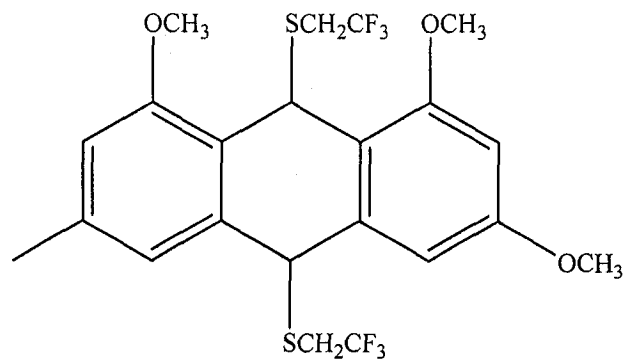
(57)摘要

本发明涉及一种防治猕猴桃褐斑病的化合  
物及其衍生物, 其可制备成各种农业上常规的剂  
型。所述化合物及其衍生物可有效防治猕猴桃褐  
斑病。化合物及其衍生物如下述式I所示:



1. 一种化合物,其特征在于选自下述化合物:





2. 一种农药组合物,其特征在于包括权利要求1所述的化合物,以及农药上可接受的助剂。

3. 权利要求1所述的化合物在防治农业病害方面的用途,所述农业病害为猕猴桃褐斑病。

## 一类防治猕猴桃褐斑病的化合物及其衍生物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及新型化合物及含有所述化合物的农药组合物领域,特别涉及一种防治猕猴桃褐斑病的化合物及其衍生物。

### 背景技术

[0002] 近年来,中国粮食作物、经济作物和蔬菜瓜果病毒病的大面积爆发以及缺乏有效的抗病毒药剂导致病毒病成灾以及粮食病毒病正呈“中国-东南亚-东亚”蔓延的世界格局趋势,使得农业病毒害成为影响当前我国农业和世界农业正常有序发展的瓶颈和障碍,如何快速、有效获得高效、低成本的绿色抗病毒病农药,成为当前农业科学普遍关注的焦点问题。由水稻条纹叶枯病毒、水稻矮缩病毒、玉米粗缩病毒、水稻黑条矮缩病毒、番茄病毒病、黄瓜花叶病毒、烟草花叶病毒等引起的水稻、玉米、蔬菜病毒病害在全国大面积爆发,不仅带来了巨大的经济损失,还造成了严重的社会恐慌。据全国农技推广服务中心资料报道,我国水稻和玉米病毒病常年发生面积均达5000万亩,因病毒病害造成的产量损失平均可达30%,经济损失高达100亿元。例如,2010年中晚稻水稻病毒病,特别是南方水稻黑条矮缩病毒病在广东、湖南、江西等9个省份稻区爆发成灾,水稻受害面积2000万亩以上。

[0003] 褐斑病(又称立枯丝核疫病brown spot),主要是由立枯丝核菌引起的一种真菌病害。广泛分布于世界各地,可以侵染所有草坪草,其中尤以冷季型草坪禾草受害最重,造成草坪植株死亡,使草坪形成大面积秃斑,极大地破坏草坪景观。褐斑病的病原为尾孢菌 *Cercospora insulana* Sacc,分生孢子梗淡褐色,束生。分生孢子无色,鞭形,具3-7个隔膜。大小30-983.4-4微米。本菌生长发育最适温度27-30℃,37℃以上或5℃以下停止发育,致死温度为45℃,10分钟,分生孢子萌发最适温度26-31℃,最适相对湿度98%-100%,以水滴状最好。褐斑病的病原 *Cercospora ipomoeae* Wint. 属真菌半知菌亚门,丝孢目,尾孢属,番薯尾孢。分生孢子梗多根束生,暗褐色,25-200微米。分生孢子针形,无色,基部平切,20-200微米。

[0004] 猕猴桃褐斑病由半知菌亚门,类球壳孢目,球壳孢科,叶点霉属,叶点霉菌侵染所致,病菌可以同时以分生孢子器、菌丝体和子囊壳在病残落叶上越冬,翌年春季萌发新叶后,产生分生孢子和子囊孢子,借助风雨飞溅到嫩叶上,萌发菌丝进行初侵染和多次再侵染。5-6月份为病菌侵染高峰期,病菌从叶背面入侵。7-8月份为发病高峰期。高温高湿易发此病,初期叶片边缘呈圆形暗绿色水渍状病斑,遇水迅速扩大成圆形或不规则形病斑,边缘深褐色,病斑后期密生小黑点,受害叶片卷曲,破裂,干枯易脱落。此病在高温条件下发生较重,一般在5-6月份开始发病,7-8月份进入发病期,9月份如果雨多湿度大,发病较严重。发病初期,多在叶片边缘产生近圆形暗绿色水渍状斑,在多雨高湿的条件下,病斑迅速扩展,形成大型近圆形或不规则形斑。后期病斑中央为褐色,周围呈灰褐色或灰褐相间,边缘深褐色,其上产生许多黑色小点。受害叶片卷曲破裂,干枯易脱落。

[0005] 目前对于防治猕猴桃褐斑病的主要防治方法主要为加强果园管理,清沟排水,增施有机肥,适时修剪,清除病残体。发病初期,用50%多菌灵500倍液,50%甲基托布津500倍

液,75%百菌清500倍液,70%代森锰锌400-500倍液,50%甲霜锰锌400倍液,隔7-10天喷1次,连喷2-3次。在采果前30天,用上述药液喷1-2次,可延长叶片寿命。

[0006] 但上述方法并不能有效防治猕猴桃褐斑病,因此亟需开发一种有效防治猕猴桃褐斑病的化合物。

### 发明内容

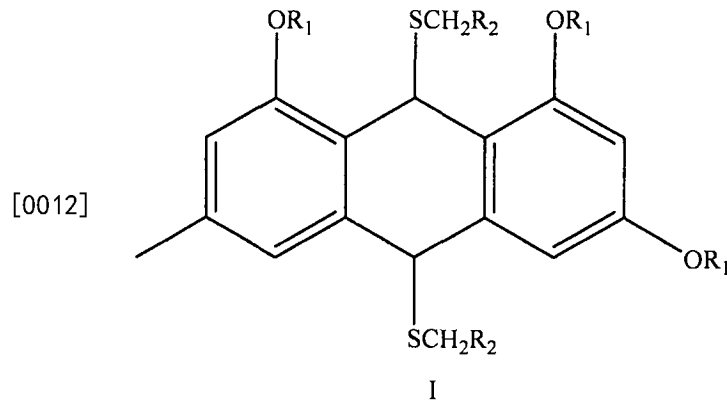
[0007] 本发明提供了一类防治猕猴桃褐斑病的化合物及其衍生物。

[0008] 本发明目的是所述化合物用于防治猕猴桃褐斑病,或其立体异构体、互变异构体、药物上可接受的盐、溶剂化物。

[0009] 本发明也提供了包括农药上可接受的助剂、助溶剂、载体和填料中的一种或几种,和至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、或其盐、溶剂化物的组合物。

[0010] 本发明的这些和其它特征将以更详细的方式继续说明。

[0011] 本发明公开了一种如式I所示的化合物、或其立体异构体、或其盐或其溶剂化物,如下所示:



[0013] 其中

[0014]  $R_1$ 独立的选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基或 $C_{6-10}$ 芳基;

[0015]  $R_2$ 独立的选自氢、卤素、取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、取代或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基、取代或未取代的 $C_{2-6}$ 烯基、取代或未取代的 $C_{2-6}$ 炔基、取代或未取代的 $C_{3-10}$ 环烷基、取代或未取代的 $C_{6-10}$ 芳基、含有1-4个选自N、O和S中杂原子的取代或未取代的5-10元杂环,或含有1-4个选自N、O和S中杂原子的取代或未取代的5-10元杂芳基。

[0016] 优选地,其中所述的取代的,指的是相应的基团被卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基中的一个或多个所取代。

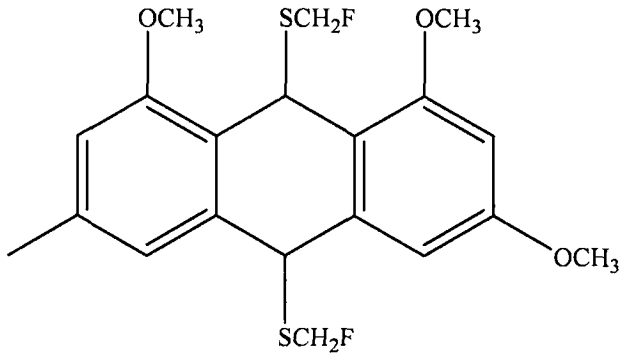
[0017] 优选地,所述芳基选自苯基、萘基、蒽基或菲基。

[0018] 优选地,所述杂芳基选自吡啶基、噁吩基、喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、吗啉基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噁烷基、三噻烷基、三嗪基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基。

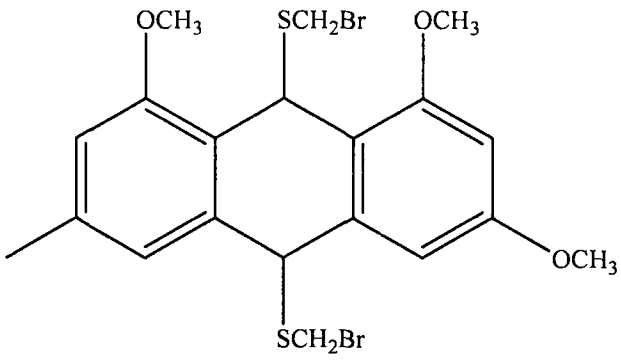
[0019] 优选地, $R_1$ 独立的选自甲基、乙基、丙基或丁基。

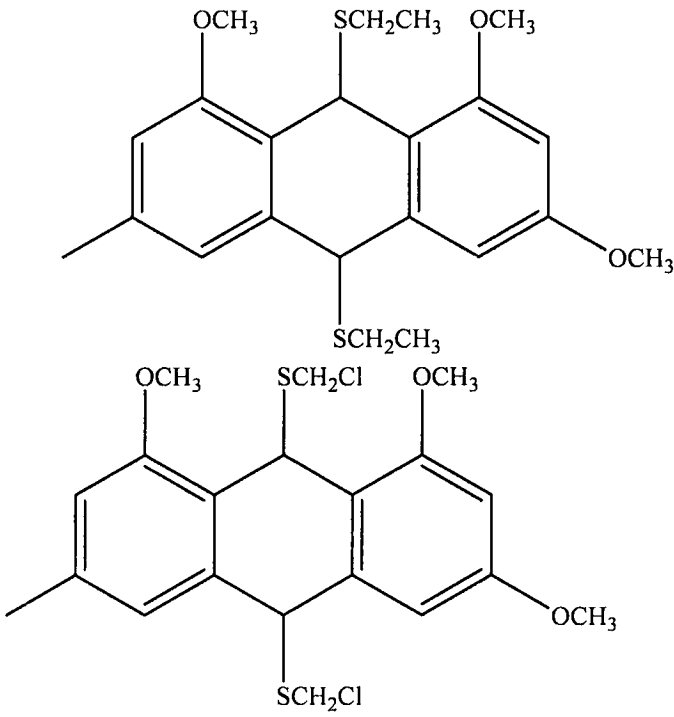
[0020] 优选地, $R_2$ 独立的选自卤素、甲基、三氟甲基、苯基或4-氟苯基。

[0021] 更优选地,本发明的化合物选自下述具体化合物:

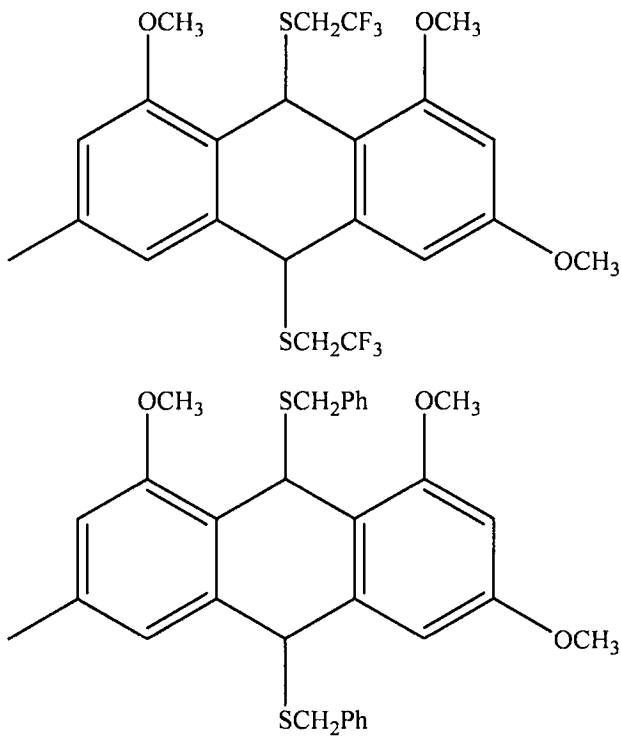


[0022]

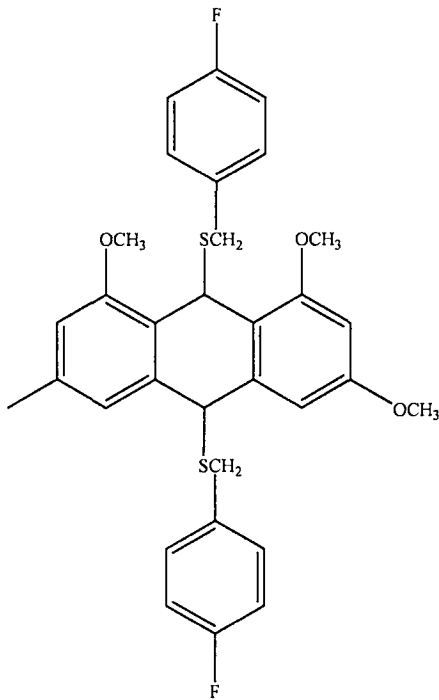




[0023]



[0024]



[0025] 本发明还提供了一种农药组合物,其包括上述式I化合物、或其立体异构体、或其盐或其溶剂化物,以及农药上可接受的助剂、助溶剂、载体和填料中的一种或几种。

[0026] 本发明所述的式I化合物、或其立体异构体、或其盐或其溶剂化物可有效防治农业病害,所述农业病害是各种作物的病毒病、褐斑病和控制传毒害虫,所述病毒病是烟草花叶病毒和黄瓜花叶病毒引起的烟草花叶病、番茄病毒病、辣椒病毒病、黄瓜花叶病,以及由病毒引起的水稻条纹叶枯病、水稻普通矮缩病、水稻黑条矮缩病、水稻黄矮病;所述褐斑病为猕猴桃褐斑病、玉米褐斑病或黄瓜褐斑病。

[0027] 更优选地,所述褐斑病是猕猴桃褐斑病。

[0028] 在另一具体实施方式中,式I化合物选自示例化合物或示例化合物的组合或此处的其它具体实施方式。

[0029] 在另一具体实施方式中,本发明目的在于包括式(I)化合物和一种或多种活性组分的农药组合物。

[0030] 此处用到的术语“烷基”是包括具有特定数目碳原子的支链和直链饱和烃基。例如“C<sub>1-10</sub>烷基”(或亚烷基)目的是C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>和C<sub>10</sub>烷基。另外,例如“C<sub>1-6</sub>烷基”表示具有1到6个碳原子的烷基。烷基可为非取代或取代的,以使一个或多个其氢原子被其它化学基团取代。烷基的实施例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(如正丙基和异丙基)、丁基(如正丁基、异丁基、叔丁基)、戊基(如正戊基、异戊基、新戊基)及其类似物。

[0031] “烯基”是既包括直链或支链结构的烃,且具有一个或多个出现在链中任何稳定点的碳-碳双键。例如“C<sub>2-6</sub>烯基”(或亚烯基)目的是包括C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>烯基。烯基的实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基,2-丙烯基,2-丁烯基,3-丁烯基,2-戊烯基,3-戊烯基,4-戊烯基,2-己烯基,3-己烯基,4-己烯基,5-己烯基,2-甲基-2-丙烯基,4-甲基-3-戊烯基及其类似物。

[0032] “炔基”是既包括直链或支链结构的烃,且具有一个或多个出现在链中任何稳定点的碳-碳叁键。例如“C<sub>2-6</sub>炔基”(或亚炔基)目的是包括C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>炔基;如乙炔基、丙

炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其类似物。

[0033] 当提到取代烯基、炔基、亚烷基、亚烯基或亚炔基,这些基团以如上所述的一到三个取代烷基的取代基。

[0034] 此处用到的术语“取代的”指的是在指定原子或基团上的任意一个或多个氢原子以选择的指定基团取代,前提是不超过指定原子的一般化合价。当取代基是氧或酮(即=O),那么原子上的2个氢原子被取代。酮取代基不存在芳香片段上。如果没有其它说明,取代基命名至中心结构。例如,可以理解的是当(环烷基)烷基是可能的取代基,该取代基至中心结构的连接点是在烷基部分中。此处使用的环双键是形成于两个临近环原子之间的双键(如C=C、C=N或N=N)。

[0035] 术语“环烷基”指的是环烷基,包括单-、双-或多环体系。C<sub>3-7</sub>环烷基目的是包括C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>和C<sub>7</sub>环烷基。环烷基实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基及其类似物。此处用到的“碳环”或“碳环残余”指的是任何稳定3、4、5、6或7-元单环或双环或7、8、9、10、11、12或13-元双或三环,其可为饱和、部分不饱和、不饱和或芳香性的。这些碳环实例包括但不限于环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯、[3.3.0]双环辛烷、[4.3.0]双环壬烷、[4.4.0]双环癸烷、[2.2.2]双环辛烷、茚基、苯基、萘基、茛满基、金刚烷基、蒽基和四氢萘基(萘满)。如上所述,桥环也包含于碳环(如[2.2.2]双环辛烷)的定义中。如果没有其它说明,优选的碳环是环丙基、环丁基、环戊基、环己基和苯基。当使用术语“碳环”,目的是包括“芳基”。当一个或多个碳原子连接两个非临近碳原子出现桥环。优选的桥是一个或两个碳原子。指出的是桥总是将单环转化为双环。当环是桥连的,环的取代基也存在于桥上。

[0036] 术语“芳基”指的是在环部分具有6到12个碳原子的单环或双环芳香烃基,如苯基和萘基,每个可被取代的。

[0037] 术语“卤素”或“卤素”指的是氯、溴、氟和碘。

[0038] 术语“卤代烷基”指的是具有一个或多个卤素取代基的取代烷基。例如“卤代烷基”包括单、双和三氟甲基。

[0039] 术语“杂芳基”指的是取代和非取代芳香5或6元单环基团,9-或10-元双环基团,和11到14元三环基团,在至少一个环中具有至少一个杂原子(O,S或N),所述含杂原子的环优选具有1、2或3个选自O,S和N中的杂原子。含杂原子的杂芳基的每个环可含一个或两个氧或硫原子和/或由1到4个氮原子,前提是每个环中杂原子的总数是4或更少,且每个环具有至少一个碳原子。完成双环和三环基团的稠合环可仅含有碳原子,并可以是饱和、部分饱和或不饱和。氮和硫原子可任选被氧化且氮原子可任选被季铵化。双环或三环的杂芳基必须包括至少一个全芳香环,氮其它稠合环可为芳香性或非芳香性的。杂芳基可在任何环的任何可利用氮或碳原子上连接。当化合价允许,如果所述其它环是环烷基或杂环,其另外任选以=O(氧)取代。

## 实施例

[0040] 下面通过实施例对本发明作进一步说明。应该理解的是,本发明实施例所述方法仅仅是用于说明本发明,而不是对本发明的限制,在本发明的构思前提下对本发明制备方法的简单改进都属于本发明要求保护的范畴。如无特别说明,实施例中用到的所有原料和

溶剂均为商购产品。

[0041] 制备实施例：

[0042] 实施例1：

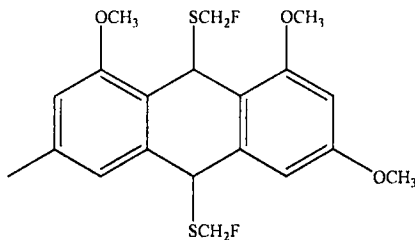
[0043] 本发明的化合物一般通过下述方法进行制备：

[0044] (1) 在配有温度计、冷凝管和电动磁力搅拌器的三口烧瓶中，装入0.20mol大黄素，0.0050mol对甲苯磺酸和200mL无水甲醇，充分搅拌，回流温度下反应过夜，除去溶剂，浓缩液溶液甲苯中，洗涤，无水硫酸镁干燥，脱溶得到黄色油状液体，粗品收率91%，不经纯化直接用于下一步。

[0045] (2) 在三口瓶中加入步骤(1)的产物25mmol，五硫化二磷50mmol，吡啶50毫升，回流反应，TLC跟踪反应至反应结束，冷却，加入纯净水50毫升，搅拌，生成沉淀。抽滤得黄色固体，将此黄色固体溶于20毫升KOH(10质量/%)溶液中，抽滤，母液酸化至pH=6~7，过滤，干燥，粗品产率79%。不经纯化直接用于下一步反应。

[0046] (3) 在三口瓶中加入5mmol步骤(2)的产物，10毫升KOH(10质量/%)溶液，乙腈30毫升，四丁基溴化铵0.5mmol，在体系中加入溴氟甲烷，TLC跟踪反应至反应结束，减压蒸馏，水洗，硫酸镁干燥，V<sub>乙酸酯</sub>:V<sub>乙醇</sub>=3:1重结晶，得到如下所示的黄色针状晶体，收率56%。

[0047]

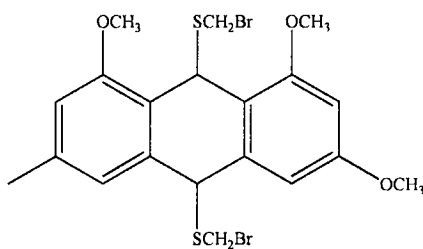


[0048] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) : δ6.87 (s, 1H) , 6.69 (d, 1H) , 6.61 (s, 1H) , 6.43 (s, 1H) , 5.24 (s, 4H) , 4.95 (s, 2H) , 3.81 (s, 3H) , 3.72 (s, 6H) , 2.26 (s, 3H) .

[0049] 以类似于实施例1的制备方法，在制备下述具体化合物时，本领域技术人员可使用不同的原料XCH<sub>2</sub>R<sub>2</sub>进行制备。所得化合物如下所示：

[0050] 实施例2化合物：

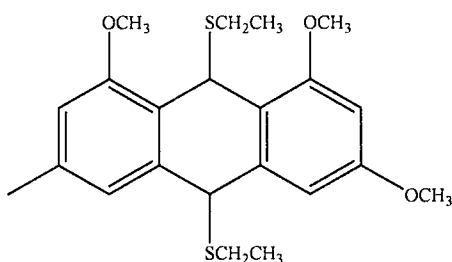
[0051]



[0052] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) : δ6.87 (s, 1H) , 6.69 (d, 1H) , 6.61 (s, 1H) , 6.43 (s, 1H) , 4.95 (s, 2H) , 4.45 (s, 4H) , 3.81 (s, 3H) , 3.72 (s, 6H) , 2.26 (s, 3H) .

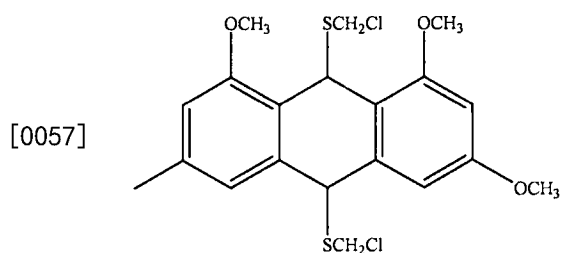
[0053] 实施例3化合物：

[0054]



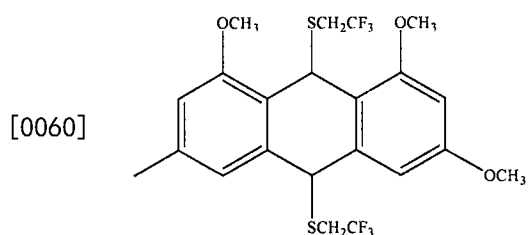
[0055]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO) :  $\delta$ 6.87 (s, 1H) , 6.69 (d, 1H) , 6.61 (s, 1H) , 6.43 (s, 1H) , 4.95 (s, 2H) , 3.81 (s, 3H) , 3.72 (s, 6H) , 2.48 (q, 4H) , 2.26 (s, 3H) , 1.15 (t, 6H) .

[0056] 实施例4化合物:



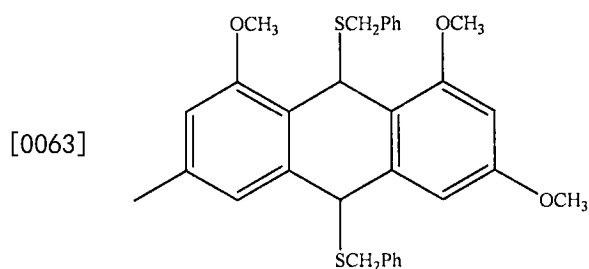
[0058]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO) :  $\delta$ 6.87 (s, 1H) , 6.69 (d, 1H) , 6.61 (s, 1H) , 6.43 (s, 1H) , 4.95 (s, 2H) , 4.53 (s, 4H) , 3.81 (s, 3H) , 3.72 (s, 6H) , 2.26 (s, 3H) .

[0059] 实施例5化合物:



[0061]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO) :  $\delta$ 6.87 (s, 1H) , 6.69 (d, 1H) , 6.61 (s, 1H) , 6.43 (s, 1H) , 4.95 (s, 2H) , 3.81 (s, 3H) , 3.72 (s, 6H) , 2.96 (q, 4H) , 2.26 (s, 3H) .

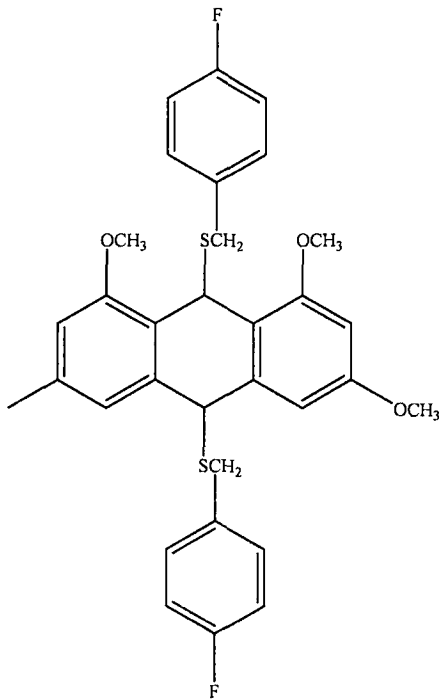
[0062] 实施例6化合物:



[0064]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO) :  $\delta$ 7.40 (d, 4H) , 7.29 (m, 4H) , 7.25 (m, 2H) , 6.87 (s, 1H) , 6.69 (d, 1H) , 6.61 (s, 1H) , 6.43 (s, 1H) , 4.95 (s, 2H) , 3.81 (s, 3H) , 3.72 (s, 6H) , 3.70 (s, 4H) , 2.26 (s, 3H) .

[0065] 实施例7化合物:

[0066]



[0067]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO) :  $\delta$ 7.40 (q, 4H) , 7.29 (m, 4H) , 7.25 (m, 2H) , 7.11 (t, 4H) , 6.87 (s, 1H) , 6.69 (d, 1H) , 6.61 (s, 1H) , 6.43 (s, 1H) , 4.95 (s, 2H) , 3.81 (s, 3H) , 3.72 (s, 6H) , 3.70 (d, 4H) , 2.26 (s, 3H) .

[0068] 生测实验:

[0069] 抑菌活性的测试:采用生长速率法用含毒马铃薯葡萄糖琼脂培养基(PDA)对目标化合物进行了猕猴桃褐斑病原菌链格孢菌抑菌活性的测定,谱筛浓度为50mg/L;处理重复3次,以商品药剂恶霉灵为对照药剂,加入等量的溶剂为空白对照。沿培养的新鲜病原菌菌落边缘3~4mm处打取直径为0.4cm的菌饼,反向移接到平板中央,置于27℃培养箱中培养,待对照长到约培养皿直径的三分之二时,采用十字交叉法测量菌落直径,以其平均数代表菌落的大小,抑菌率的计算公式如下:

[0070]  $I(\%) = [(C-T) / (C-0.4)] \times 100\%$

[0071] (I为抑制率,C为空白直径,T为处理直径)

[0072]

测试化合物	猕猴桃褐斑病(抑制率%)
实施例 1 化合物	65.8±1.5
实施例 2 化合物	61.1±1.1
实施例 3 化合物	57.0±0.8

[0073]

实施例 4 化合物	73.7±1.2
实施例 5 化合物	70.1±0.6
实施例 6 化合物	71.1±1.1
实施例 7 化合物	57.3±0.7
恶霉灵	58.9±0.9

[0074] 由上述数据可以看出,本发明的化合物对褐斑病具有良好的抑制作用,实施例的

化合物的抑制率均高于或与恶霉灵的抑制率作用相当。