

К ВОПРОСУ СИНТЕЗА НАЧАЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ
НЕКОТОРЫХ ГЕРБИЦИДОВ

В. В. ДОВЛАТЯН, Э. Н. АМБАРЦУМЯН и К. А. ЭЛИАЗЯН

Армянская сельскохозяйственная академия, Ереван

Поступило 15 III 2002

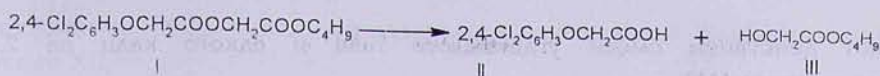
С целью синтеза начальных метаболитов некоторых гербицидов изучен их сольволиз. Показано, что при бутанолизе фенагона – бутилового эфира 0-2,4-дихлорфеноксиацетилгликолевой кислоты образуется бутиловый эфир 2,4-Д и бутилгликолат. Показано, что при сернокислом гидролизе тотрила – октаноата 3,5-диод-4-гидроксibenзонитрила образуется соответствующий амид. Путем деметилирования банвела-Д – 2-метокси-3,6-дихлорбензойной кислоты получена 2-окси-3,6-дихлорсалициловая кислота. Под действием щелочи на хлориды триметил-1,3,5-триазиламмония образуются гидрокси-1,3,5-триазины, которые получены также при взаимодействии ацетата калия с хлор-1,3,5-триазинами.

Табл. 1, библиограф. ссылок 16.

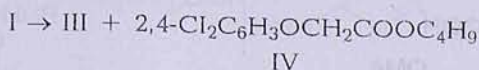
Эффективная и безопасная химическая защита растений возможна лишь при установлении экологической судьбы пестицидов на основе изучения их метаболизма. Следует отметить, что метаболизм пестицидов в экосистемах окружающей среды носит в основном энзиматический характер, который по результату иногда адекватен неэнзиматическому процессу. В этом отношении весьма характерна начальная стадия трансформации пестицидов в условиях ферментативного и химического гидролиз, при которых обычно образуются одни и те же интермедиаты.

В настоящей статье приведены синтезы начальных метаболитов некоторых гербицидов.

Ранее полученный нами гербицид – фенагон – бутиловый эфир 0-2,4-дихлорфеноксиацетилгликолевой кислоты (I) [1-2], нашедший широкое применение в сельском хозяйстве стран СНГ [3-6], как при поступлении в растения, так и под действием щелочи омыляется по месту центральной, а не крайней сложноэфирной группы, образуя при этом активный фитоксикант-2,4-Д (II) [3]

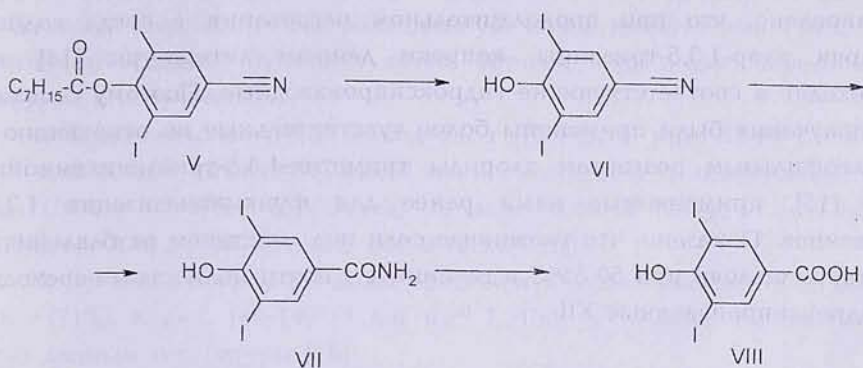


Найдено, что фенагон легко подвергается также переэтерификации под действием бутанола в присутствии каталитических количеств металлического натрия. При этом образуются бутилгликолат (III) и бутиловый эфир 2,4-Д (IV).



Образование IV протекает более гладко, чем при непосредственной этерификации гликолевой кислоты бутанолом [7].

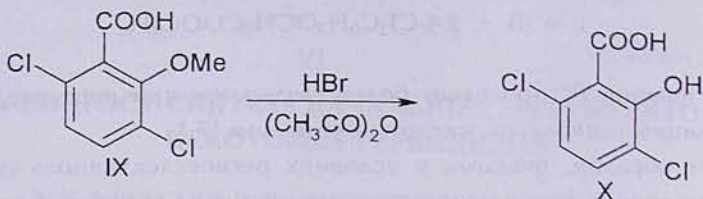
Таким образом, фенагон в условиях региоселективного расщепления, вызываемого отрицательным индукционным эффектом карббутоксигруппы, фактически подвергается гидролитической активации, поэтому принадлежит к числу так называемых прогербицидов [8]. К числу прогербицидов относится также широко рекламируемый в последние годы препарат тотрил — октаноат-3,5-дидод-4-гидроксibenзонитрила (V) [9]. При начальном метаболизме тотрила в почве [10] образуется токсикант-гербицид иоксинил-3,5-дидод-4-гидроксibenзонитрил (VI), который далее переходит в амид VII и кислоту VIII.



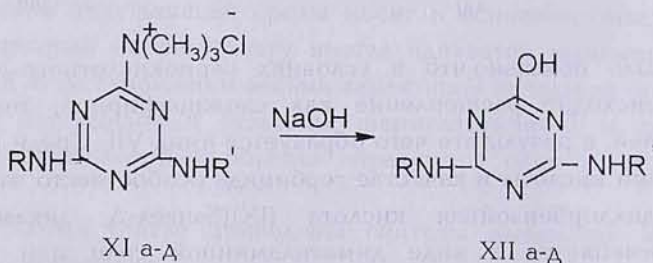
Нами было показано, что в условиях сернокислотного гидролиза тотрила происходит расщепление как сложноэфирной, так и нитрильной связей, в результате чего образуется амид VII. Среди производных бензойной кислоты в качестве гербицида особое место занимает 2-метокси-3,5-дихлорбензойная кислота (IX) (банвел-Д, дикамба) [11], которая применяется в виде диметиламинной соли или смесевых гербицидов, например, диален, содержащий аминные соли 2,4-Д и банвела-Д [11], или препараты прессинг, ковбой и многие другие, в состав которых, кроме банвела-Д, входят гетерилсульфонилмочевины (глин, хлорсульфоксим) [9]. По данным литературы, указанный гербицид при начальном метаболизме переходит, как и следовало ожидать, в 2-гидроксис-3,5-дихлорбензойную кислоту (X) [12], которую обычно полу-

чают действием смеси углекислого газа и едкого кали на 2,5-дихлорфенол [13].

Учитывая сложность осуществления этого способа в лабораторных условиях нами разработан препаративный способ получения этой кислоты, основанный на деметилировании эфира IX под действием бромистого водорода в среде уксусного ангидрида.



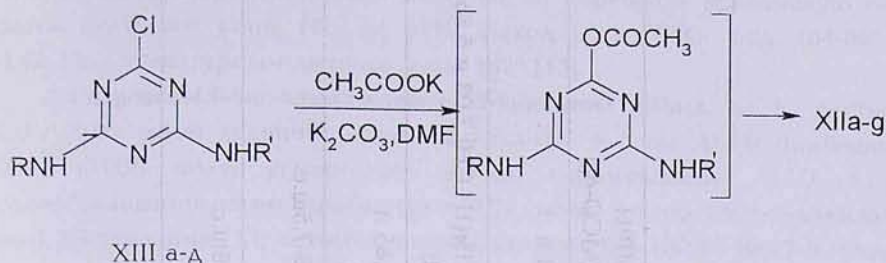
Многие гербициды, в частности, препараты на основе 1,3,5-триазина-2-хлор(метокси,метилтио)-4,6-бис-алкиламино-1,3,5-триазинов, например, гербициды симазин,атразин,пропазин,прометрин,тербутрин, нашедшие широкое применение в сельском хозяйстве [14], при гидролизе подвергаются гидролитической детоксикации, поскольку переходят в окси-1,3,5-триазины, совершенно лишенные гербицидной активности [12]. В ходе синтеза указанных метаболитов было установлено, что при продолжительном нагревании в среде водной щелочи хлор-1,3,5-триазины, вопреки данным литературы [14], не переходят в соответствующие гидроксипроизводные. Поэтому с целью их получения были применены более чувствительные по отношению к нуклеофильным реагентам хлориды триметил-1,3,5-триазилиаммония (XI) [15], применяемые нами ранее для функционализации 1,3,5-триазинов. Показано, что указанные соли под действием разбавленного раствора щелочи при 50-55°C в течение 4 ч почти полностью переходят в гидроксипроизводные XII



а — R=R'=i-C₃H₇, б — R=i-C₃H₇, R'=C₂H₅, в — R=R'=C₂H₅, г — R=H, R'=C₂H₅, д — R=H, R'=i-C₃H₇.

Образование соединений XII можно было ожидать и при омылении ацетатов гидрокси-1,3,5-триазинов. Однако в действительности при попытке их синтеза взаимодействием ацетата калия с хлор-1,3,5-

триазинами (XIII) вместо ожидаемых ацетатов были получены соединения XII.



Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе "Mercury - 300", ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254" (ацетон-гексан, 1:2), проявление 2% AgNO_3 + 2% БФС + 4% лимонной кислоты.

Перезэтерификация бутилового эфира 2,4-дихлорфеноксиацетилгликолевой кислоты бутиловым спиртом. К спиртовому раствору бутилата натрия, полученному из 0,035 г (0,015 моля) металлического натрия и 14,8 г (0,2 моля) бутанола, при перемешивании добавляют 16,75 г (0,05 моля) соединения I и реакционную смесь кипятят при 120°C 5 ч. Отгоняют избыток бутанола, затем остаток подвергают перегонке в вакууме и получают:

а) Бутилгликолат (III). Выход 5,0 г (75,7%), т. кип. $85-86^\circ\text{C}/18\text{ мм}$, n_D^{20} 1,4248, d_4^{20} 1,0197 M_R 33,20, что соответствует данным литературы [8]. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$) δ , м.д.: 0,95т(3H, CH_3); 1,4 м-1,6 м (2H, CH_2); 3,35 д ($\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$); 4,06 м (2H, OCH_2).

б) Бутиловый эфир 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (IV). Выход 9,8 г (71%), т. кип. $146-147^\circ/1\text{ мм}$, n_D^{20} 1,5130, d_4^{20} 1,2285, что соответствует данным литературы [16].

Амид 3,5-динод-4-гидроксibenзойной кислоты (VII). К 8 мл (75%) серной кислоты прибавляют 2 г (0,004 моля) октаноата 3,5-динод-4-гидроксibenзонитрила (V) и нагревают при $125-130^\circ$ 10-12 ч. Смесь охлаждают, прибавляют 10-15 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход соединения VII после очистки раствором едкого кали и эфиром 1 г (61%). Найдено, %: J 65,29. $\text{C}_7\text{H}_5\text{I}_2\text{NO}_2$. Вычислено, %: J 64,70. Спектр ПМР ($\text{DMCO}-d_6$) δ , м.д.: 6,85 и 7,75 с (по 1H, NH_2); 8,25 с (2H, Ar); 9,6 ш.с. (1H, OH).

3,6-Дихлорсалициловая кислота (X). К смеси, приготовленной при охлаждении, из 3 мл 48% (0,048 моля) бромистоводородной кислоты и 1,5 мл (0,016 моля) уксусного ангидрида, прибавляют 2,2 г (0,01 моля) 2-метокси-3,6-дихлорбензойной кислоты и смесь кипятят обратным холодильником 6 ч до исчезновения маслянистого слоя. Охлаждают,

2-Гидроксн-4,6-бисалкиламино-1,3,5-триазины (ХПа-д)

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, % N	Спектры ЯМР ¹ H Растворитель (ДМСО-d ₆)
XIIa	85	>350 ⁰	C ₉ H ₁₇ N ₅ O	33,55 33,17	1,1Δ(12H,4CH ₃); 4,0м(2H,2CH); 6,83 и 7,1с(по 1H,2NH); 10,95ш.с.(1H,OH)
XIIб	88	>350 ⁰	C ₈ H ₁₅ N ₅ O	35,40 35,53	1,1м(9H,3CH ₃); 3,25 кв(2H,CH ₂), 4,1м(1H,CH); 7,03 и 6,86 ш.с.(по 1H,2NH); 10,9 ш.с.(1H,OH)
XIIв	87	345	C ₇ H ₁₅ N ₅ O	38,72 38,25	1,15т(6H,2CH ₃); 4,35кв(4H,2CH ₂); 6,85 и 7,1с(по 1H, 2NH) 10,83ш.с(1H,OH)
XIIг	85	>350 ⁰	C ₅ H ₉ N ₅ O	45,48 45,16	1,1м(3H,CH ₃); 3,2-3,4т(2H,CH ₂); 6,66-7,5ш.с(3H,NH,NH ₂); 10,9ш.с. (1H,OH)
XIIд	89	>350 ⁰	C ₆ H ₁₁ N ₅ O	41,83 41,42	1,1Δ(6H,2CH ₃); 4,02м(1H,CH); 6,7-7,6ш.с. (3H,NH,NH ₂); 10,95ш.с. (1H,OH)

фильтруют выпавший осадок, фильтр промывают 4 мл воды и сушат на воздухе. Получают 1,8 г (90%) кислоты с т.пл. 167-182°. Для получения чистой 3,6-дихлорсалициловой кислоты ее переводят в калиевую соль, затем осаждают конц. HCl до pH1. Выход 1,5 г (75%), т.пл. 184-86°. R_f 0,47. По литературным данным, т.пл. 187° [13].

2-Гидрокси-4,6-бис-алкиламино-1,3,5-триазины ХПа-д. а) К раствору 0,6 г (0,01 моля) ледяной уксусной кислоты в 5 мл ДМФ прибавляют 0,7 г (0,005 моля) углекислого калия, перемешивают 0,5-1 ч для солеобразования, затем прибавляют 0,01 моля 2-хлор-4,6-бис-алкиламино-1,3,5-триазина (XI) и смесь нагревают при 125-130°C 10-12 ч. Содержимое колбы охлаждают, прибавляют 15-20 мл воды и осадок отфильтровывают (табл.).

б) К раствору 0,4 г (0,001 моля) едкого натра в 10 мл воды прибавляют 0,01 моля хлорида триметил-4,6-бис-алкиламино-1,3,5-триазинил-2-аммония (XI). Смесь перемешивают при комнатной температуре 1-2 ч, оставляют на ночь, затем нагревают при 50-55° 4 ч. Охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой (табл.).

Работа выполнена при финансовой поддержке Европейской комиссии (European Commission) в рамках программы COPERNICUS-II-Pesticide (Contract N ICA 2-2000-10002 "Development of Methods for the Remediation of Pesticide"). В. В. Довлатян как руководитель темы несет единоличную ответственность за материал данной статьи. Изложенная информация не представляет мнение всего Сообщества.

ՈՐՈՇ ՀԵՐԲԵՑԻԳՆԵՐԻ ՍԿԶԵՆԱԿԱՆ ՄԵՏԱԲՈՒՑՆԵՐԻ ՄԵՆԹԵԶՄԱՆ ՀԱՐՑԻ ՇՈՒՐԶ

Վ. Վ. ԴՈՎԼԱՏՅԱՆ, Է. Ն. ՀԱՄԲԱՐՉՈՒՄՅԱՆ և Կ. Ա. ԷԼԻԱԶՅԱՆ

Որոշ հերբիցիդների սկզբնական մետաբոլիտների սինթեզման նպատակով ուսումնասիրվել է նրանց սուլֆոնիդը: Ցույց է տրված, որ ֆենազոնի՝ 0-2,4-դիքլորֆենօքսիացետիլգլիկոլաթթվի բուտիլային էսթերի, բուտանոլիդի ժամանակ գոյանում են 2,4-D-ի բուտիլային էսթեր և բուտիլ գլիկոլատ: Ցույց է տրված, որ տոտրիլի՝ 3,5-դիլոդ-4-հիդրօքսիբենզոհիտրիլի օկտանոատի ծծմբաթթվային հիդրոլիզից ստացվում է համապատասխան ամիդ: Բանվել D-ի՝ 2-մեթօքսի-3,6-դիքլորբենզոական թթվի, դիմեթիլման ճանապարհով ստացվել է 2-օքսի-3,6-դիքլորսալիցիլաթթու: Տրիմեթիլ-1,3,5-տրիագլիկիլամոնիումի քլորիդների վրա հիմքերի ներգործությամբ ստացվել են հիդրօքսի-1,3,5-տրիագլիկիններ: Վերջիններս ստացվել են նաև քլոր-1,3,5-տրիագլիկինների և կալիումի ացետատի փոխադրմամբ:

ABOUT SYNTHESIS OF PRIMARY METHABOLITES OF SOME HERBICIDES

V. V. DOVLATYAN, E. N. HAMBARDZUMYAN and K. A. ELIAZYAN

By the purpose to synthesis primary methabolites of some herbicides it was investigated their solvolize. It has ben shown that during of butanolize of Fenagon (butul ester of 0-2.4-dichlorophenoxyacethylglycolic acid) form butyl ester and butylglycolate of 2.4-D. It has been shown, that from sulfuric acidic hidrolizise of Totryl(octanoate of 3.5-diiod 4-hydroxybenzonitrile is obtained corresponding amid.By dimethylation way of Banvel-D (2-methoxy-3.6-dichlorobenzoie acid) is obtained 2-oxy-3.6-dichlorosalicilic acid. By influence of alkalis on the chlorides of frimethyl-1.3.5-triazinilammonia form hydroxy-1.3.5-triazines. The latests have been obtained by interaction of chloro 1.3.5-triazines with potassium acetate.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Довлатян В.В., Дарбинян Г.А., Чакрян Т.О. А. с. 152594(СССР) // Б.И., 1963, №1.
- [2] Довлатян В.В., Чакрян Т.О. А. с. 151154(СССР) // Б.И., 1963, №18.
- [3] Березовский М.Я., Хачатрян А.Р., Фиалко Р.Н. // Химия в сельском хозяйстве, 1981, №11, с. 33.
- [4] Березовский М.Я., Хачатрян А.Р., Шалджян М.М., Оганесян В.В. // Химия в сельском хозяйстве, 1984, №7, с. 34.
- [5] Андреев А.С., Торешук В.С. // Химия в сельском хозяйстве, 1986, №6, с. 55.
- [6] Список химических и биологических средств борьбы с вредителями, болезнями растений и с сорняками и биологических средств роста растений, разрешенных для применения в с. х. на 1982-1985 г.г., 1986-1990 г.г., 1991-1995 г.г. // Защита раст., 1982, №3, с. 40; 1987, №1 с. 30; 1992, №4, с. 27.
- [7] Кузнецов Н.В., Бурнашова Т.Д., Никифоров А.А., Кейко Н.А. // Изв. АН СССР, хим. науки, 1964, №4, с. 692.
- [8] Белан С.Р., Мельников Н.Н. // ЖВХО им.Д.И.Менделеева, 1988, т. 33, №6, с. 113.
- [9] Список пестицидов, разрешенных к применению в Российской Федерации. Приложение к журналу защита и карантин растений, 1997, №3, с. 143, 124.
- [10] Schafer D.E., Chilcote D.O. // Weed sci., 1970, №18, с. 729.
- [11] Мельников Н.Н., Новожилов К.В., Белан С.Р., Пылова Т.Н. Справочник по пестицидам. М., Химия, 1985, с. 44.
- [12] Разложение гербицидов // под ред. Керни П.С., Кауфмана Д.Д., М., Мир, 1971, с. 73, 304.
- [13] Баскаков Ю.А. // ЖВХО им.Д.И.Менделеева, 1964, т. 9, с. 486.
- [14] Мельников Н.Н. Химия и технология пестицидов. М., Химия, 1974, с. 668, 674.
- [15] Довлатян В.В., Хачатрян Л.А., Амбарцумян Э.Н. // Арм. хим. ж., 1979, т. 32, №7, с. 569.
- [16] Мельников Н.Н., Баскаков Ю.А. Химия гербицидов и регуляторов роста растений. М., Госхимиздат, 1962, с. 326.