(*E*)-7-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)-2,3-二氢-1*H*-茚-*O*-取代-1-酮肟醚类衍生物的合成及除草活性研究

李元祥* 晏小红 陈迪钊 孙 林

(怀化学院化学与化学工程系 怀化 418008)

摘要 为了发现具有除草活性的新型分子结构,以苯酚为原料,设计合成了 13 个未见文献报道的新化合物(*E*)-7-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)-2,3-二氢-1*H*-茚-*O*-取代-1-酮肟醚类化合物.化合物的结构通过 ^1H NMR, MS, 元素分析进行了表征确证,其中目标物 **6h** 进一步通过了单晶衍射.初步生物活性测试结果表明,在试验浓度下部分化合物显示有一定的除草活性,其中化合物 **6i** 和 **6l** 对测试杂草表现出 20%~40% 的抑制活性.

关键词 嘧啶水杨酸; 茚酮; 合成; 除草活性

Synthesis and Herbicidal Activities of (*E*)-7-(4,6-Dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-2,3-dihydro-1*H*-inden-*O*-substituted-1-ketoxime Derivatives

Li, Yuanxiang* Yan, Xiaohong Chen, Dizhao Shun, Lin

(Department of Chemistry and Chemical Engineering, Huaihua University, Huaihua 418008)

Abstract The purpose of the study was looking for the novel compounds with herbicidal activities. Thirteen novel (*E*)-7-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-2,3-dihydro-1*H*-inden-*O*-substituted-1-ketoximes were designed and synthesized using phenol as starting material. The structures of synthesized compounds were confirmed by ^1H NMR, MS, elemental analysis. And the structure of the target **6h** was confirmed further by X-ray techniques. The preliminary bioassay showed that some of them exhibited certain herbicidal activities, for example, the inhibition rates of compounds **6i** and **6l** were 20%~40% against *Echinochloa crusgalli*, *Digitaria sanguinalis*, *Setaria viridis*, *Brassica juncea*, *Amaranthus retroflexus* and *Chenopodium album* at 150 g/hm².

Keywords pyrimidinylsalicylic acid; indenone; synthesis; herbicidal activity

以乙酰羟酸合成酶(AHAS)为靶标的除草剂研究标志着除草剂研究历程已进入了超高效、低毒、低残留的发展阶段,这类除草剂主要是通过抑制植物支链氨基酸(缬氨酸、亮氨酸与异亮氨酸)的生物合成而达到除草目的^[1]. 这类除草剂按化学结构主要分为磺酰脲、磺酰胺、咪唑啉酮及嘧啶水杨酸等四大类. 其中嘧啶水杨酸类除草剂具有除草活性高、用量低(10~70 g/hm²)、杀草谱广、在土壤中残留期短、不易伤害后茬作物及对动物和环境安全等特点^[2], 其代表品种主要有嘧草硫醚、双草醚、嘧草醚、环酯草醚和嘧啶茚草醚等 5 个商品化品种^[3]. 由于该类除草剂品种较少且长期使用单一品种容易产生抗性, 且该类除草剂具有除草活性高、安全性好

等优点的同时,亦具有分子结构简单、变化灵活的特点,所以自 20 世纪 90 年代以来,新型嘧啶水杨酸类除草剂的开发一直被广泛关注. 为了寻求具有除草活性的新化合物,本研究小组采用类同合成法,以嘧草醚^[4]及环酯草醚^[5]的结构(图 1)为基础,保持活性结构单元 4,6-二甲氧基嘧啶不变,在苯环(稠环)与 4,6-二甲氧基嘧啶之间通过氧桥连接,氧桥的另一端设计为 2,3-二氢茚酮肟醚的结构. 在合成中,以苯酚为原料,经酯化、环化、取代等 5 步反应,共合成了 13 个未见文献报道的(*E*)-7-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)-2,3-二氢-1*H*-茚-*O*-取代-1-酮肟醚类化合物,其结构经 ^1H NMR, MS 以及元素分析确证. 合成路线如 Scheme 1 所示.

* E-mail: hhxlyuanjun@163.com

Received January 22, 2013; revised February 21, 2013; published online March 6, 2013.

Project supported by the Planned Science and Technology Project of Hunan Province (No. 2012NK3098), the Scientific Research Fund of Hunan Provincial Education Department (No. 11A092) and the Cooperation Demonstration Base Project of Hunan Province College (No. [2010]235).

湖南省科技计划(No. 2012NK3098)、湖南省教育厅科学研究重点(No. 11A092)和湖南省高校产学研合作示范基地(No. [2010]235)资助项目.

图1 嘧草醚和环酯草醚的化学结构

Figure 1 Chemical structure of pyriminobac-methyl and pyritalid

1 结果与讨论

1.1 合成

以苯酚为原料, 分别经过酯化、环化、取代、成脒及脒醚化 5 步反应得到(E)-7-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)-2,3-二氢-1H-茚-O-取代-1-酮脒醚类衍生物。在苯酚的 CH₂Cl₂ 溶液中, 0 °C 下滴加 3-氯丙酰氯容易制得中间体 3-氯丙酸苯酯(2); 7-羟基-2,3-二氢-1H-茚-O-取代-1-酮脒(3)作为医药中间体的研究已有相关报道^[6], 在环化反应中, 因无水氯化铝容易吸水, 吸水后便失去催化活性, 故作原料的中间体 2 及反应容器应严格除水。为提高反应收率, 块状的无水氯化铝应充分快速研磨粉碎。因添加氯化铝时放热显著, 为防止反应体系溢出, 在常温或 0 °C 等下

分批添加较好, 在加料完毕后再升温至 180 °C。反应完成后, 冷却得到的块状物经研磨粉碎, 搅拌下分批转入冰水中, 再经浓盐酸酸化、萃取、柱层析可得到市售价格昂贵的中间体 3。其中, 中间体 2 与氯化铝的等物质的量的比为 1 : 3 较好; 以 K₂CO₃ 作缚酸剂, 中间体 3 与 DMSP 在 DME 中回流反应容易制得中间体 4 并有良好的收率(83%); 在化合物 5 的合成中, 先尝试了冰醋酸为催化剂, 中间体 4 与盐酸羟胺在甲醇或乙醇中回流反应均未得到预期物 5, 后来运用中间体 4 与盐酸羟胺在乙醇与吡啶的体积比为 2 : 1 的混合溶液中, 常温反应即可得到化合物 5; 以 K₂CO₃ 作缚酸剂、DMF 作溶剂, 化合物 5 与卤化试剂在 60 °C 下反应容易制得目标物 6a~6k, 其中, 化合物 5, K₂CO₃ 与卤化试剂的等物质的量的比为 1 : 2 : 1.2 较好。以 Et₃N 作缚酸剂, 化合物 5 与甲磺酰氯在 THF 中常温反应即可得到目标物 6l。所有目标物的合成条件温和、操作简单, 并有良好的收率(69%~95%)。另外, 目标物 6h 的晶体结构(图 2)显示, 其构型为反式结构, 故可认为目标分子为反式结构。

1.2 除草活性

在 150 g/hm² 的剂量条件下, 以高效、广谱的磺酰三唑酮[英文名: N-(2,4-dichloro-5-(4-(difluoromethyl)-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)-methanesulfonamide]为参照, 目标化合物的除草活性试验结果如表 1。

由表 1 可以看出, 在 150 g/hm² 的剂量条件下, 目标物 6a~6e, 6g, 6h 和 6j 对测试杂草均未显示出除草活性。但化合物 5, 6f, 6k, 6i 和 6l 对部分试验杂草表现出一定的抑制活性, 其中化合物 5, 6f, 6k 对稗草、马唐、狗尾草有 20%~30% 的抑制活性, 化合物 6i 和 6l 对测试杂草有 20%~40% 的抑制活性。由初步的除草活性测试结果可以看出, 化合物 4 没有表现出除草活性, 将羰基转化为脒后的化合物 5 对稗草、马唐、狗尾草等表现出一定的除草活性; 在脒醚结构中含磺酰基及苯环上含硝基等极性基团时, 化合物对部分杂草亦表现出除草活性; 另外, 在取代的苯环上含 1 个氟原子时化合物没有表现出除草活性而含 2 个氟原子时却表现出除草活性。这些结果表明, 标题化合物中含羟基、磺酰基、硝基等极性基团时有利于目标分子与靶标乙酰羟酸合成酶之间的结合。然而, 苯环上取代基的推拉电子效应对化合物的除草活性并未表现出规律性的影响。同时, 目标化合物均未表现出良好的除草活性, 说明在苯并稠环及环上的结构改造工作仍有待于进一步研究。

2 结论

本文以苯酚为原料, 分别经过酯化、环化、取代、

表 1 化合物 4, 5 及 6a~6l 的除草活性(抑制率/%)

Table 1 Herbicidal activity of compounds 4, 5 and 6a~6l (inhibition rate/%, 150 g/hm²)

Compd.	<i>Echinochloa crusgalli</i>	<i>Digitaria sanguinalis</i>	<i>Setaria viridis</i>	<i>Brassica juncea</i>	<i>Amaranthus retroflexus</i>	<i>Chenopodium album</i>
4	0	0	0	0	0	0
5	30	20	20	0	20	0
6a	0	0	0	0	0	0
6b	0	0	0	0	0	0
6c	0	0	0	0	0	0
6d	0	0	0	0	0	0
6e	0	0	0	0	0	0
6f	20	30	20	0	0	0
6g	0	0	0	0	0	0
6h	0	0	0	0	0	0
6i	30	20	20	40	30	20
6j	0	0	0	0	0	0
6k	20	20	20	0	0	0
6l	20	30	30	20	20	30
磺酰三唑酮	80	40	—	70	100	100

成脞及脞醚化五步反应合成了 13 个新型的(*E*)-7-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)-2,3-二氢-1*H*-茛-*O*-取代-1-脞脞醚类化合物。初步的除草活性试验结果表明, 部分目标化合物对测试杂草表现出一定的除草活性。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点用 Electrothermal 数字熔点仪上测定, 温度计未经校正; ¹H NMR 采用 Mercury-PLUS 400 型核磁共振仪测定, TMS 为内标, CDCl₃ 为溶剂; MS 采用 Trace MS-2000 质谱仪测定; 元素分析在 Vario EL III CHNSO 元素分析仪上测定; 晶体结构采用 Bruker Smart Apex CCD 型 X-ray 单晶衍射仪测定。本实验所用试剂为分析纯级国产或进口试剂, 使用前经常规处理。薄层层析硅胶使用 GF₂₅₄ 60 型(青岛海洋化工厂)。

3.2 合成

3.2.1 中间体 3-氯丙酸苯酯(2)的合成

在 250 mL 圆底烧瓶中, 分别加入苯酚 10.0 g (0.106 mol)、二氯甲烷 150 mL 及三乙胺 16.0 g (0.12 mol), 冰浴条件下缓慢滴加 3-氯丙酰氯(约需 1 h), 滴毕后, 升至室温搅拌过夜。反应完成后, 将反应液转入 300 mL 饱和食盐水中, 二氯甲烷 150 mL×3 萃取, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 减压除去溶剂, 得浅褐色油状物 2 19.0 g, 收率 97%。产品未经进一步提纯直接用于下一步反应。

3.2.2 中间体 7-羟基-2,3-二氢-1*H*-茛-1-脞(3)的合成

参照文献[7]方法, 在 50 mL 三颈烧瓶中, 加入中间体 2 1.0 g (5.4 mmol), 室温下分批加入充分碾碎的无水

三氯化铝 2.2 g (16.3 mmol), 加毕后, 升温至 180 °C 反应 3 h。反应完成后, 冷却至室温, 将反应体系小心捣碎并充分碾磨, 搅拌下分批转入 150 mL 冰水中, 所得溶液用浓盐酸酸化至 pH 值为 3, 用乙酸乙酯 50 mL×3 萃取, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 得粗品, 以 *V*(石油醚):*V*(丙酮)=10:1 的混合溶液为洗脱剂经硅胶柱层析得白色固体 3 0.38 g, 收率 47%。m.p. 109~111 °C(文献值^[8]: 111 °C)。

3.2.3 中间体 7-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-脞(4)的合成

在 250 mL 三颈烧瓶中, 分别加入中间体(3) 7.0 g (0.047 mol), 乙二醇二甲醚(DME) 120 mL, 无水碳酸钾 9.8 g (0.07 mol), 回流 0.5 h 后, 加入 4,6-二甲氧基-2-甲磺酰基嘧啶(DMSP) 12.3 g (0.056 mol), 继续回流 12 h 后, 经硅藻土趁热过滤, 用 30 mL 的热 DME 洗涤滤饼, 减压出去溶剂, 经乙醇重结晶得中间体 7-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-脞(4), 白色固体, 11.23 g, 收率 83%。m.p. 122~124 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.62 (t, *J*=6.0 Hz, 2H, PhCH₂C), 3.15 (t, *J*=6.0 Hz, 2H, COCH₂), 3.79 (s, 6H, 2×OCH₃), 5.76 (s, 1H, PyHet-H), 7.09~7.62 (m, 3H, PhH); EI MS *m/z* (%): 287 ([*M*+1]⁺, 2), 286 (*M*⁺, 11), 258 (100), 227 (15), 197 (8), 145 (43), 103 (9)。

3.2.4 (*E*)-7-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-脞(5)的合成

参照文献[9]方法, 在 50 mL 单颈瓶中, 分别加入中间体 4 100 mg (0.35 mmol), 含量为 98% 的盐酸羟胺 50 mg (0.71 mmol), 6 mL 无水乙醇与 3 mL 吡啶的混合溶液, 室温反应 3 h 后, 加入适量 30% 的柠檬酸溶液, 使反

应液呈酸性(pH 值为 4 左右), 减压除去溶剂, 静置, 有灰白色固体析出, 加入 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙醚})=3:1$ 的混合溶液 2 mL, 充分搅拌, 过滤, 干燥, 得产物(**5**), 白色固体, 70 mg, 收率 67%. m.p. 193~195 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.92 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, PhCH_2), 3.08 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, $\text{N}=\text{CCH}_2$), 3.76 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 5.73 (s, 1H, PyHet-H), 7.04~7.36 (m, 3H, PhH), 8.26 (s, 1H, OH); EI MS m/z (%): 302 ($[\text{M}+1]^+$, 13), 301 (M^+ , 72), 285 (20), 284 (100), 270 (20), 255 (23), 252 (14), 157 (33), 139 (12), 128 (11), 115 (10), 83 (12). Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$: C 59.79, H 5.02, N 13.95; found C 59.65, H 4.96, N 13.83.

3.2.5 目标化合物的合成

目标物 **6a**~**6k** 的合成: 参照文献[10]方法, 在 50 mL 单颈瓶中加入上一步制得的(*E*)-7-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)-2,3-二氢-1*H*-吡咯-1-酮肟(**5**) 1.0 mmol, DMF 8 mL, 无水碳酸钾 2 mmol 及相应的卤化物 1.2 mmol, 60 °C 下反应, TLC 监测至反应完成后(12~24 h), 乙酸乙酯 80 mL $\times$ 3 萃取, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 减压除去溶剂得粗品. 以 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=10:1$ 的混合液为洗脱剂经硅胶柱层析或粗品经乙醇重结晶得相应的目标化合物, 收率为 69%~95%.

目标物 **6l** 的合成: 在 50 mL 单颈瓶中加入制得的酮肟化合物 **5** 0.3 g (1 mmol), THF 10 mL, 三乙胺 0.2 g (2 mmol), 0 °C 下滴加甲磺酰氯 0.15 g (1.3 mmol), 滴毕后, 室温反应 10 h. 反应完成后, 乙酸乙酯 80 mL $\times$ 3 萃取, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 减压除去溶剂, 得粗品. 乙醇重结晶得白色固体 0.32 g, 收率 84%.

(*E*)-7-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)-2,3-二氢-1*H*-吡咯-*O*-苄基-1-酮肟(**6a**): 白色固体, 收率 87%. m.p. 180~182 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.88 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, PhCH_2C), 3.06 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, $\text{N}=\text{CCH}_2$), 3.76 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 4.89 (s, 2H, PhCH_2), 5.60 (s, 1H, PyHet-H), 7.05~7.32 (m, 8H, PhH); EI MS m/z (%): 391 ($[\text{M}+2]^+$, 6), 301 (6), 286 (17), 285 (93), 270 (36), 255 (50), 157 (11), 146 (13), 129 (10), 111 (11), 97 (19), 91 (100). Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$: C 67.51, H 5.41, N 10.74; found C 67.48, H 5.36, N 10.70.

(*E*)-7-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)-2,3-二氢-1*H*-吡咯-*O*-3-氯苄基-1-酮肟(**6b**): 白色固体, 收率 95%. m.p. 144~146 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.90 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, PhCH_2C), 3.08 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, $\text{N}=\text{CCH}_2$), 3.79 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 4.87 (s, 2H, PhCH_2), 5.55 (s, 1H, PyHet-H), 7.03~7.35 (m, 7H, PhH); EI MS m/z (%): 426 ($[\text{M}+1]^+$, 2), 425 (M^+ , 8), 300 (6), 285 (100), 270 (33),

255 (54), 146 (16), 125 (39), 83 (11). Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$: C 62.05, H 4.73, N 9.87; found C 61.98, H 4.66, N 9.79.

(*E*)-7-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)-2,3-二氢-1*H*-吡咯-*O*-3-甲氧苄基-1-酮肟(**6c**): 白色固体, 收率 81%. m.p. 103~105 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.88 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, PhCH_2C), 3.06 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, $\text{N}=\text{CCH}_2$), 3.73 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.87 (s, 2H, PhCH_2), 5.56 (s, 1H, PyHet-H), 6.76~7.35 (m, 7H, PhH); EI MS m/z (%): 421 (M^+ , 4), 286 (20), 285 (100), 270 (40), 255 (36), 146 (11), 121 (82), 91 (23). Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$: C 65.55, H 5.50, N 9.97; found C 65.47, H 5.43, N 9.93.

(*E*)-7-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)-2,3-二氢-1*H*-吡咯-*O*-3-氟苄基-1-酮肟(**6d**): 白色固体, 收率 92%. m.p. 153~154 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.90 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, PhCH_2C), 3.08 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, $\text{N}=\text{CCH}_2$), 3.73 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 4.89 (s, 2H, PhCH_2), 5.54 (s, 1H, PyHet-H), 6.85~7.36 (m, 7H, PhH); EI MS m/z (%): 410 ($[\text{M}+1]^+$, 3), 409 (M^+ , 11), 285 (100), 270 (30), 255 (56), 186 (6), 157 (7), 146 (15), 109 (51), 82 (17). Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4$: C 64.54, H 4.92, N 10.26; found C 64.43, H 4.86, N 10.18.

(*E*)-7-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)-2,3-二氢-1*H*-吡咯-*O*-4-氟苄基-1-酮肟(**6e**): 白色固体, 收率 82%. m.p. 179~181 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.86 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, PhCH_2C), 3.06 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, $\text{N}=\text{CCH}_2$), 3.75 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 4.86 (s, 2H, PhCH_2), 5.62 (s, 1H, PyHet-H), 6.92~7.32 (m, 7H, PhH); EI MS m/z (%): 410 ($[\text{M}+1]^+$, 2), 409 (M^+ , 10), 285 (64), 270 (45), 255 (45), 146 (6), 109 (100), 83 (11). Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4$: C 64.54, H 4.92, N 10.26; found C 64.48, H 4.80, N 10.09.

(*E*)-7-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)-2,3-二氢-1*H*-吡咯-*O*-2,4-二氟苄基-1-酮肟(**6f**): 白色固体, 收率 86%. m.p. 163~165 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.87 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, PhCH_2C), 3.07 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, $\text{N}=\text{CCH}_2$), 3.75 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 4.93 (s, 2H, PhCH_2), 5.59 (s, 1H, PyHet-H), 6.72~7.35 (m, 6H, PhH); EI MS m/z (%): 428 ($[\text{M}+1]^+$, 5), 427 (M^+ , 20), 285 (91), 270 (52), 255 (69), 127 (100), 103 (5), 83 (11). Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: C 61.82, H 4.48, N 9.83; found C 61.78, H 4.39, N 9.82.

(*E*)-7-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)-2,3-二氢-1*H*-吡咯-*O*-4-甲基苄基-1-酮肟(**6g**): 白色固体, 收率 83%. m.p. 177~179 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.32 (s, 3H,

CH₃), 2.85 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, PhCH₂C), 3.05 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, N=CCH₂), 3.77 (s, 6H, 2×OCH₃), 4.84 (s, 2H, PhCH₂), 5.63 (s, 1H, PyHet-H), 7.05~7.35 (m, 7H, PhH); EI MS m/z (%): 406 ($[M+1]^+$, 1), 405 (M^+ , 6), 285 (40), 270 (36), 255 (17), 105 (100), 83 (4). Anal. calcd for C₂₃H₂₃N₃O₄: C 68.13, H 5.72, N 10.36; found C 68.07, H 5.68, N 10.29.

(*E*)-7-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)-2,3-二氢-1*H*-茚-*O*-4-三氟甲基苄基-1-酮肟醚(**6h**): 白色固体, 收率 80%. m.p. 144~146 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.90 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, PhCH₂C), 3.08 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, N=CCH₂), 3.70 (s, 6H, 2×OCH₃), 4.96 (s, 2H, PhCH₂), 5.51 (s, 1H, PyHet-H), 7.03~7.51 (m, 7H, PhH); EI MS m/z (%): 460 ($[M+1]^+$, 3), 459 (M^+ , 11), 300 (5), 285 (100), 270 (32), 255 (56), 159 (24), 146 (17), 109 (7), 82 (12). Anal. calcd for C₂₃H₂₀F₃N₃O₄: C 60.13, H 4.39, N 9.15; found C 60.05, H 4.32, N 9.08.

(*E*)-7-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)-2,3-二氢-1*H*-茚-*O*-4-硝基苄基-1-酮肟醚(**6i**): 白色固体, 收率 81%. m.p. 190~192 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.93 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, PhCH₂C), 3.11 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, N=CCH₂), 3.70 (s, 6H, 2×OCH₃), 5.02 (s, 2H, PhCH₂), 5.48 (s, 1H, PyHet-H), 7.02~8.11 (m, 7H, PhH); EI MS m/z (%): 437 ($[M+1]^+$, 3), 436 (M^+ , 10), 300 (4), 285 (100), 270 (41), 255 (61), 186 (8), 146 (19), 126 (5), 106 (7), 83 (12). Anal. calcd for C₂₂H₂₀N₄O₆: C 60.55, H 4.62, N 12.84; found C 60.58, H 4.57, N 12.79.

(*E*)-2-(7-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)-2,3-二氢-1*H*-茚-1-亚基氨基)乙酸乙酯(**6j**): 白色固体, 收率 84%. m.p. 93~95 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.24 (t, $J=6.8$ Hz, 3H, CH₃), 2.96 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, PhCH₂C), 3.09 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, N=CCH₂), 3.77 (s, 6H, 2×OCH₃), 4.11 (dd, $J=7.2, 14.4$ Hz, 2H, COOCH₂), 4.38 (s, 2H, OCH₂), 5.68 (s, 1H, PyHet-H), 7.06~7.38 (m, 3H, PhH); EI MS m/z (%): 388 ($[M+1]^+$, 2), 387 (M^+ , 11), 387 (20), 386 (45), 371 (9), 284 (100), 269 (25), 253 (91), 227 (6), 215 (9), 198 (28), 184 (10), 171 (14), 146 (23), 139 (10), 126 (10), 82 (17). Anal. calcd for C₁₉H₂₁N₃O₆: C 58.91, H 5.46, N 10.85; found C 58.85, H 5.40, N 10.78.

(*E*)-7-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)-2,3-二氢-1*H*-茚-*O*-烯丙基-1-酮肟醚(**6k**): 白色固体, 收率 69%. m.p. 83~85 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.85 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, PhCH₂C), 3.07 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, N=CCH₂), 3.78 (s, 6H, 2×OCH₃), 4.32 (d, $J=4.8$ Hz, 2H, =CCH₂), 5.05~5.14 (dd, $J=6.0, 16.4$ Hz, 2H, =CH₂), 5.72 (s, 1H,

PyHet-H), 5.78 (m, 1H, =CH), 7.06~7.36 (m, 3H, PhH); EI MS m/z (%): 342 ($[M+1]^+$, 2), 341 (M^+ , 14), 285 (100), 270 (34), 254 (63), 198 (8), 186 (8), 157 (11), 146 (25), 140 (9), 103 (9). Anal. calcd for C₁₈H₁₉N₃O₄: C 63.33, H 5.61, N 12.31; found C 63.27, H 5.52, N 12.26.

(*E*)-7-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)-2,3-二氢-1*H*-茚-*O*-甲磺酰基-1-酮肟醚(**6l**): 白色固体, 收率 84%. m.p. 177~178 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.96 (s, 3H, CH₃), 3.06 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, PhCH₂C), 3.16 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, N=CCH₂), 3.78 (s, 6H, 2×OCH₃), 5.78 (s, 1H, PyHet-H), 7.15~7.54 (m, 3H, PhH); EI MS m/z (%): 380 ($[M+1]^+$, 2), 379 (M^+ , 5), 378 (26), 284 (64), 270 (100), 255 (60), 199 (22), 185 (8), 171 (13), 159 (11), 83 (21). Anal. calcd for C₁₆H₁₇N₃O₆S: C 50.65, H 4.52, N 11.08; found C 50.57, H 4.46, N 10.97.

3.3 化合物 6h 的晶体结构测定

将化合物 **6h** 溶于体积比为 1:1 的乙醇与二氯甲烷的溶液中, 溶剂经常温自然挥发得无色透明晶体. 选取化合物 **6h** 大小约 0.12 mm×0.10 mm×0.10 mm 的无色晶体放置在 X-ray 单晶衍射仪上, 测定温度为 25 °C, 采用经石墨单色化的 Mo K α 射线($\lambda=0.71073$ Å)进行辐射. 以 $\omega/2\theta$ 扫描方式在 $1.64^\circ<\theta<25.50^\circ$ 范围内共收集到 8101 个独立衍射点, 其中 4050 个可观察衍射点 $I>2\sigma(I)$ 用于结构测定和修正. 衍射强度数据经 Lp 因子和经验吸收校正. 晶体结构采用直接法使用 SHELXL-97 程序解出, 以差值傅立叶合成法定出非氢原子坐标, 并以各项异性热参数用于全矩阵最小二乘法对其进行修正. 氢原子坐标由理论方法获得, 并参与结构因子计算, 最终偏离因子 $R=0.0512$, $wR=0.1220$, 差值电子云密度的最高峰和最低峰分别为 0.198 和 -0.226 e/Å³. **6h** 的晶体结构如图 2.

图 2 **6h** 的分子结构

Figure 2 Molecular structure of compound **6h**

3.4 除草活性试验

参考文献[11]报道的除草活性试验方法, 将供试杂草种子分单、双子叶分别均匀播入内径 9 cm 的盆钵中, 于温室中培养。待单子叶杂草长到 1.5~2 叶期, 双子叶杂草长到真叶期时, 运用自动喷雾装置进行芽后茎叶处理。每次喷洒合成药样时重复 2 次, 设空白对照, 处理后静置 4~5 h, 待叶片上药液晾干后, 移入温室内培养。每天观察植株生长情况, 定期记录受害症状, 分别于药后 15~20 d 目测调查并判断除草活性。试验靶标分别为稗草(*Echinochloa crusgalli*)、马唐(*Digitaria sanguinalis*)、狗尾草(*Setaria viridis*)、芥菜(*Brassica juncea*)、反枝苋(*Amaranthus retroflexus*)、小藜(*Chenopodium album*)。以磺酰三唑酮为参照, 合成的新化合物的除草活性试验结果如表 1。

References

- [1] (a) Nezu, Y.; Wada, N.; Yoshida, F.; Miyazawa, T.; Shimizu, T.; Fujita, T. *Pestic. Sci.* **1998**, 52, 343.
(b) Yang, G. F.; Liu, H. Y.; Yang, H. Z. *Pestic. Sci.* **1999**, 55, 1143.
- [2] Xue, S. J.; Zou, J. S. *Chem. World* **2000**, 8, 399 (in Chinese).
(薛思佳, 邹金山, 化学世界, **2000**, 8, 399.)
- [3] Li, Y. X.; Liu, Y. C.; Chen, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31(12), 2140 (in Chinese).
- (李元祥, 刘玉超, 陈琼, 有机化学, **2011**, 31(12), 2140.)
- [4] Tamaru, M.; Kawamura, N.; Sato, M.; Tachikawa, S.; Yoshida, R.; Takabe, F. *EP 435170*, **1991** [*Chem. Abstr.* **1991**, 115, 159183].
- [5] Luthy, C.; Obrecht, J. P. *WO 9105781*, **1991** [*Chem. Abstr.* **1991**, 115, 183367].
- [6] (a) Tsukada, T.; Takahashi, M.; Takemoto, T.; Kanno, O.; Yamane, T.; Kawamura, S.; Nishi, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20(3), 1004.
(b) James, W. B.; John, J. W. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45(1), 25.
- [7] Tsukada, T.; Kanno, O.; Yamane, T.; Tanaka, J.; Yoshida, T.; Okuno, A.; Shiiki, T.; Takahashi, M.; Nishi, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18(14), 5346.
- [8] Loudon, J. D.; Razdan, R. K. *J. Chem. Soc.* **1954**, 4299.
- [9] (a) Cho, H.; Iwama, Y.; Sugimoto, K.; Mori, S.; Tokuyama, H. *J. Org. Chem.* **2010**, 75(3), 627.
(b) Wahyuningsih, T. D.; Pchalek, K.; Kumar, N.; Black, D. S. *Tetrahedron* **2006**, 62(26), 6343.
(c) Concepción, A.; Raquel, A.; Purificación, C.; Concepción, P. M.; Rafael, P.; Manuel, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16(19), 8999.
- [10] (a) Pakulski, M. M.; Mahato, S. K.; Bosiak, Mariusz. J.; Krzeminski, M. P.; Zaidlewicz, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23(9), 716.
(b) Upadhayaya, R. S.; Lahore, S. V.; Sayyed, A. Y.; Dixit, S. S.; Shinde, P. D.; Chattopadhyaya, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2180.
- [11] Li, Y. X.; Luo, Y. P.; Xi, Z.; Niu, C. W.; He, Y. Z.; Yang, G. F. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, 54, 9135.

(Qin, X.)