2-氰基-3-取代丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯的合成及除草活性

钟世华 王春风 宋青霞 范明亮 刘兵玉 危冬梅
刘建兵*

(^a 石化新材料与资源精细利用国家地方联合工程实验室 化学生物学及中药分析省部共建教育部重点实验室
湖南师范大学 长沙 410081)

摘要 设计并合成了 11 个 2-氰基-3-取代苯胺基-3-甲硫基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯(2)和 11 个 2-氰基-3-取代苯基脲基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯(5)两类光合作用光系统 II (PSII)电子传递抑制剂, 目标化合物的结构均经 ¹H NMR, ¹³C NMR 和质谱分析确证, 生物活性测试结果表明: 部分化合物 2 对双子叶杂草表现出良好的选择性和除草活性, 化合物 5 苯环上间位有取代基时有一定的除草活性.

关键词 氰基丙烯酸酯; 苯基脲; PSII 抑制剂; 除草活性

Synthesis and Herbicidal Activities of 2-Ethoxyethyl 2-Cyano-3-(substituted)acrylates

Zhong, Shihua Wang, Chunfeng Song, Qingxia Fan, Mingliang Liu, Bingyu
Wei, Dongmei Liu, Jianbing*

(National & Local Joint Engineering Laboratory for New Petro-chemical Materials and Fine Utilization of Resources, Key Laboratory of Chemical Biology and Traditional Chinese Medicine Research, Ministry of Education, Hunan Normal University, Changsha 410081)

Abstract Eleven new 2-ethoxyethyl 2-cyano-3-(substituted)anilino-3-methylthio acrylates (2) and eleven new 2-ethoxyethyl 2-cyano-3-(substituted)phenylureidoacrylates (5) were synthesized as herbicidal inhibitors of photosystem II (PSII) electron transport, and their structures were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR and mass spectrum analysis. Biological activity tests showed that some of compounds 2 have good selectivity and activity against dicotyledonous weeds. Compounds 5 bearing a group at the 3-position in benzene ring exhibit some degree of herbicidal activities.

Keywords cyanoacrylate; phenylurea; inhibitor of PSII; herbicidal activity

氰基丙烯酸酯类化合物具有广泛的生物活性, 可用作除草剂、杀虫剂、杀菌剂等^[1~3], 其除草活性是除草剂研究的热点之一^[4~8]. 该类化合物除草机理为竞争性抑制光合作用电子传递链上膜蛋白复合物光系统 II (PSII)中的 D1 蛋白, 破坏电子传递, 从而抑制杂草的光合作用, 达到除草效果^[9]. 苯基脲类化合物同样具有除草活性, 其除草机理与氰基丙烯酸酯类化合物相似. 为了寻找高除草活性的氰基丙烯酸酯类化合物, 我们在不改变氰基丙烯酸酯母体结构(图 1)的前提下, 利用生物电子等排原理, 用芳胺基替代苄基, 设计并合成了 2-氰基-3-取代苯胺基-3-甲硫基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯

R¹ = F, Cl, CH₃, etc.;
R² = SCH₃, C₂H₅, H, etc.;
R³ = C₂H₅, C₂H₄OC₂H₅, etc.

图 1 氰基丙烯酸酯类化合物的结构式
Figure 1 The structure of cyanoacrylate

(2) (Scheme 1); 采用活性亚结构拼接法, 将苯基脲结构单元与氰基丙烯酸酯对接设计合成了 2-氰基-3-取代苯

* E-mail: liu_jianbing65@yahoo.com.cn

Received April 12, 2014; revised June 5, 2014; published online July 1, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20602010).

国家自然科学基金(No. 20602010)资助项目.

基脒基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯(**5**)。目标化合物的合成方法如 Scheme 1 所示。生物活性测试结果表明: 化合物 **2c** 和 **2i** 对苘麻、刺苋和藜显示 80% 的除草活性, 而对马唐、稗和狗尾不具除草活性; 化合物 **5c**, **5f** 和 **5k** 有一定的除草活性。

R=H (**a**), 2-CH₃ (**b**), 3-CH₃ (**c**), 4-CH₃ (**d**), 2-Cl (**e**), 3-Cl (**f**), 4-Cl (**g**), 2-F (**h**), 4-F (**i**), 2,4-F₂ (**j**), 4-F-3-Cl (**k**)

Scheme 1

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成

化合物 **2** 由中间体 **1** 与取代苯胺加热回流合成, TLC 检测反应进度时, 中间体 **1** 与化合物 **2** 的 R_f 值很相近, 不易观察。加料时可适当使取代苯胺过量, 使其与中间体 **1** 的摩尔比为 1.3 : 1 或 1.4 : 1, 使中间体 **1** 尽可能反应完全。在化合物 **5** 的合成过程中, 产物可能会有 *E* 式和 *Z* 式两种构型, 用乙醇重结晶恰好可以得到以 *Z* 式构型为主的产物。

化合物 **5** 在 (CD₃)₂SO 中溶解性很好, 但易变质, 需配好溶液后尽快进行核磁分析, 在 (CD₃)₂CO 中溶解性一般, 但不易变质。将化合物 **5** 溶于 (CD₃)₂SO 中, 放置一段时间再进行 ¹H NMR 分析, 核磁图中可以发现在脒基中的两个氢原子和双键碳上的氢原子对应峰的旁边会明显出现峰形相似的小杂质峰, 我们推测在 (CD₃)₂SO 中化合物 **5** 存在烯胺-亚胺互变, 从而导致化合物 **5** 从单一的 *Z* 式结构变为 *E* 式 *Z* 式共存。 *E* 式 *Z* 式互变过程如图 2 所示。

图 2 目标化合物的顺反异构

Figure 2 Cis-trans isomerization of title compounds

1.2 化合物 5a 的晶体结构分析

为验证目标化合物 **5** 用乙醇重结晶后得到的产物为 *Z* 式构型, 我们选取化合物 **5a** 进行了 X 射线单晶衍射分析。

将经过两次乙醇重结晶提纯后的目标化合物 **5a** 溶于体积比为 1 : 2 的乙醇和丙酮混合溶液中, 室温静置使其缓慢挥发, 数天后形成无色片状晶体, 选取 0.48 mm × 0.44 mm × 0.09 mm 的单晶进行 X 射线衍射分析 (CCDC 号为 1001714)。结果表明, 化合物 **5a** 为 *Z* 式构型, 该化合物分子式为: C₁₅H₁₇N₃O₄, 该晶体属于单斜晶系, 空间群为 *C*2/*c*, 晶胞参数为 $a=2.5102(7)$ nm, $b=1.2013(3)$ nm, $c=1.0436(3)$ nm, $\alpha=90.00^\circ$, $\beta=96.248(4)^\circ$, $\gamma=90.00^\circ$, $V=3.1284(16)$ nm³. $Z=8$, $D_c=1.288$ g/cm³, $\mu=0.095$ mm⁻¹, $F(000)=1280$, $R=0.043$, $wR=0.116$ 。图 3 为化合物 **5a** 的分子结构图。

图 3 化合物 5a 的分子结构图

Figure 3 Molecular structure of compound 5a

1.3 生物活性测试及构效关系

我们对化合物 **2a**~**2k**, 化合物 **5a**~**5k** 进行了除草活性普筛, 测试杂草有双子叶杂草: 苘麻 (*Abutilon theophrasti*)、刺苋 (*Amaranthus spinosus* L)、藜 (*Chenopodium album*) 和单子叶杂草: 马唐 (*Digitaria sanguinalis*)、稗 (*Echinochloa crus-galli*)、狗尾 (*Setaria viridis*)。

在塑料钵钵中定量装土压平, 置于不锈钢盆中, 将杂草种子按单、双子叶植物分钵播种, 覆 1 cm 厚细土,

从塑料盆钵底部加水至上层土壤浸润,置于温室培养.将提纯后的化合物溶于适量 DMF,加入少量乳化剂 Tween20,再加清水稀释到适当浓度,待单子叶植物长至 1 叶 1 心期、双子叶植物长至 2 片真叶期进行苗后茎叶处理,处理剂量为 2.25 kg/ha. 20 d 后观察靶标发芽及生长情况,记录试验结果.试验设清水对照组和溶剂对照组.测试结果参见表 1(未列出的化合物不显示除草活性).

表 1 目标化合物的除草活性
Table 1 Herbicidal activities of title compounds

Compd.	苘麻	刺苋	藜	马唐	稗	狗尾
2c	80	80	80	0	0	0
2d	50	50	50	0	0	0
2g	0	0	0	30	0	0
2i	85	85	85	0	0	0
5c	0	0	0	40	0	50
5f	0	0	70	0	0	0
5k	0	0	70	0	0	0

由表 1 可知,化合物 2a~2k 中大多数无除草活性,进一步证实了烯氨基和苯环之间加入亚甲基的必要性,亚甲基的加入可以使苯环更好的与 D1 蛋白上 Phe 211, Phe 255, Phe 265 和 Phe 274 产生范德华力和 π -堆积相互作用.但化合物 2c, 2d 和 2i 对双子叶杂草表现出较高的除草活性和很好的选择性,可以发现此类化合物中苯环 4-位有适当取代基将有助于除草活性的提高.

对化合物 5a~5k, 苯基脲的引入并没使其除草活性得到预期的提高,在苯环 3-位有取代基时化合物才表现出除草活性,而且当 R 基团为甲基时,化合物对单子叶杂草有一定的抑制作用,当 R 基团为卤素时,化合物对双子叶杂草有较好的除草效果.我们推测苯基脲基中的氧原子而非 α -位羰基上的氧原子与 Ser 264 形成氢键,主要是苯基脲活性基团在显示除草效果,由于苯基脲类化合物的除草活性一般比氰基丙烯酸酯类化合物效果差^[10],所以苯基脲活性基团的引入使氰基丙烯酸酯活性基团所起的除草作用减弱,导致化合物除草效果不甚理想.

2 实验部分

2.1 试剂与仪器

Bruker 500 型核磁共振仪,内标为 TMS; SHIMA-DZU GCMS-QP 2010 质谱测量仪;天大科技有限公司 YRT-3 型熔点仪,温度计未经校正;柱层析硅胶为青岛海洋化工厂出品;实验用试剂与原料均为分析纯或化学纯(其中石油醚的沸程为 60~90 °C).中间体 2-氰基-3,3-二甲硫基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯(1),氰乙酸乙氧乙酯(4)均根据参考文献[11]制备.

2.2 目标化合物的合成

2.2.1 2-氰基-3-取代苯胺基-3-甲硫基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯(2a~2k)的合成

于装有电动搅拌的 25 mL 三口反应瓶中,依次加入 0.52 g (2.0 mmol) 2-氰基-3,3-二甲硫基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯(1)、2.4 mmol 取代苯胺和 10 mL 乙醇,加热回流至原料点消失后停止反应(TLC 检测),浓缩,残余物用乙醇重结晶得目标产物^[11].目标化合物的结构经 ¹H NMR, ¹³C NMR 和质谱分析确证.

2-氰基-3-苯胺基-3-甲硫基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯(2a): 白色固体,收率 85%. m.p. 67.5~68.6 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.14 (t, J =7.0 Hz, 3H, CH₃), 2.16 (s, 3H, SCH₃), 3.50 (q, J =7.0 Hz, 2H, OCH₂), 3.64 (t, J =5.0 Hz, 2H, CH₂O), 4.27 (t, J =5.0 Hz, 2H, CO₂CH₂), 7.21~7.35 (m, 5H, C₆H₅), 11.37 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 15.2, 17.3, 64.4, 66.8, 68.0, 77.2, 117.4, 124.9, 127.3, 129.5, 137.6, 167.7, 170.4; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 306 (M⁺, 22), 259 (17), 216 (30), 187 (13), 169 (100), 144 (9), 77 (23), 45 (34), 29 (10). Anal. calcd for C₁₅H₁₈N₂O₃S: C 58.80, H 5.92, N 9.14; found C 58.62, H 5.78, N 9.05.

2-氰基-3-(2-甲基)苯胺基-3-甲硫基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯(2b): 白色固体,收率 73%. m.p. 76.0~78.3 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.15 (t, J =7.0 Hz, 3H, CH₃), 2.18 (s, 3H, SCH₃), 2.21 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 3.52 (q, J =7.0 Hz, 2H, OCH₂), 3.65 (t, J =5.0 Hz, 2H, CH₂O), 4.27 (t, J =4.5 Hz, 2H, CO₂CH₂), 7.16~7.20 (m, 4H, C₆H₄), 11.23 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 15.4, 17.4, 18.2, 64.5, 67.1, 68.3, 77.0, 117.7, 126.6, 127.1, 128.2, 131.2, 133.9, 136.7, 168.2, 171.9; MS (EI 70 eV) m/z (%): 320 (M⁺, 26), 273 (19), 230 (38), 215 (8), 201 (12), 183 (100), 155 (35), 130 (15), 116 (13), 91(22), 73 (18), 45 (46), 29 (12). Anal. calcd for C₁₆H₂₀N₂O₃S: C 59.98, H 6.29, N 8.74; found C 59.75, H 6.18, N 8.59.

2-氰基-3-(3-甲基)苯胺基-3-甲硫基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯(2c): 白色固体,收率 71%. m.p. 54.5~55.6 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.14 (t, J =7.0 Hz, 3H, CH₃), 2.18 (s, 3H, SCH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 3.51 (q, J =7.0 Hz, 2H, OCH₂), 3.64 (t, J =5.0 Hz, 2H, CH₂O), 4.27 (t, J =5.0 Hz, 2H, CO₂CH₂), 7.01~7.22 (m, 4H, C₆H₄), 11.34 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 15.0, 17.2, 21.1, 64.2, 66.7, 67.9, 76.9, 117.3, 121.7, 125.2, 127.9, 129.1, 137.3, 139.4, 167.5, 170.3; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 320 (M⁺, 26), 273 (16), 230 (27), 216 (6), 201 (12), 183 (100), 155 (11), 91 (31), 73 (16), 45 (44), 29

(10). Anal. calcd for $C_{16}H_{20}N_2O_3S$: C 59.98, H 6.29, N 8.74; found C 59.81, H 6.16, N 8.64.

2-氰基-3-(4-甲基)苯胺基-3-甲硫基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯(**2d**): 白色固体, 收率 77%. m.p. 72.3~74.6 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.15 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.19 (s, 3H, SCH_3), 2.30 (s, 3H, $CH_3C_6H_4$), 3.52 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.65 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2O), 4.27 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 7.08~7.20 (m, 4H, C_6H_4), 11.34 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 15.1, 17.3, 21.0, 64.3, 66.8, 68.0, 76.9, 117.5, 124.9, 130.0, 135.0, 137.4, 167.8, 170.6; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 320 (M^+ , 25), 273 (10), 230 (40), 216 (5), 200 (11), 183 (100), 155 (13), 130 (5), 91 (16), 73 (12), 45 (30), 29 (8). Anal. calcd for $C_{16}H_{20}N_2O_3S$: C 59.98, H 6.29, N 8.74; found C 59.88, H 6.20, N 8.59.

2-氰基-3-(2-氯)苯胺基-3-甲硫基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯(**2e**): 白色固体; 收率 70%. m.p. 81.0~82.0 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.14 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.18 (s, 3H, SCH_3), 3.51 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.65 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2O), 4.29 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 7.18~7.42 (m, 4H, C_6H_4), 11.22 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 15.1, 17.1, 64.5, 66.7, 67.9, 78.7, 117.0, 127.0, 127.5, 128.4, 129.9, 130.1, 135.1, 167.3, 170.6; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 340 (M^+ , 23), 305 (23), 293 (22), 250 (41), 215 (18), 203 (100), 178 (16), 111 (17), 73 (39), 45 (78), 29 (21). Anal. calcd for $C_{15}H_{17}ClN_2O_3S$: C 52.86, H 5.03, N 8.22; found C 52.74, H 4.95, N 8.06.

2-氰基-3-(3-氯)苯胺基-3-甲硫基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯(**2f**): 白色固体, 收率 61%. m.p. 82.0~82.7 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.15 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.23 (s, 3H, SCH_3), 3.51 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.65 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2O), 4.28 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 7.12~7.29 (m, 4H, C_6H_4), 11.33 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 15.1, 17.3, 64.5, 66.8, 67.9, 78.6, 116.9, 122.9, 124.9, 127.2, 130.4, 135.0, 138.8, 167.4, 170.1; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 340 (M^+ , 24), 293 (25), 250 (55), 203 (100), 178 (16), 111 (25), 73 (45), 45 (76), 29 (20). Anal. calcd for $C_{15}H_{17}ClN_2O_3S$: C 52.86, H 5.03, N 10.40; found C 52.79, H 4.88, N 8.08.

2-氰基-3-(4-氯)苯胺基-3-甲硫基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯(**2g**): 白色固体, 收率 82%. m.p. 67.1~67.9 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.14 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.21 (s, 3H, SCH_3), 3.51 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.64 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2O), 4.27 (t, $J=5.0$ Hz, 2H,

CO_2CH_2), 7.16~7.31 (m, 4H, C_6H_4), 11.32 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 15.2, 17.4, 64.5, 66.9, 68.0, 78.2, 117.1, 126.2, 129.6, 132.9, 136.2, 167.6, 170.2; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 340 (M^+ , 32), 293 (14), 250 (84), 203 (100), 175 (14), 111 (19), 73 (33), 45 (70), 32 (61), 29 (24). Anal. calcd for $C_{15}H_{17}ClN_2O_3S$: C 52.86, H 5.03, N 10.40; found C 52.74, H 4.95, N 8.13.

2-氰基-3-(2-氟)苯胺基-3-甲硫基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯(**2h**): 白色固体, 收率 70%. m.p. 64.5~65.0 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.15 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.30 (s, 3H, SCH_3), 3.52 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.66 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2O), 4.29 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 7.09~7.34 (m, 4H, C_6H_4), 11.15 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.1, 16.4, 63.5, 65.9, 67.0, 77.7, 115.4 (d, $J=19.9$ Hz), 116.1, 123.6 (d, $J=3.8$ Hz), 124.7 (d, $J=12.1$ Hz), 126.3, 128.0 (d, $J=7.3$ Hz), 154.5 (d, $J=248.3$ Hz), 166.5, 170.4; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 324 (M^+ , 20), 277 (11), 234 (61), 205 (9), 187 (100), 159 (20), 110 (5), 95 (20), 75 (19), 45 (51), 32 (63). Anal. calcd for $C_{15}H_{17}FN_2O_3S$: C 55.54, H 5.28, N 8.64; found C 55.37, H 5.10, N 8.50.

2-氰基-3-(4-氟)苯胺基-3-甲硫基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯(**2i**): 白色固体, 收率 79%. m.p. 67.5~69.5 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.14 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.21 (s, 3H, SCH_3), 3.51 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.65 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2O), 4.27 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 7.02~7.21 (m, 4H, C_6H_4), 11.31 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 15.0, 17.3, 64.3, 66.8, 67.9, 77.4, 116.2 (d, $J=22.8$ Hz), 117.1, 126.9 (d, $J=8.1$ Hz), 133.5 (d, $J=3.4$ Hz), 160.3 (d, $J=247.4$ Hz), 167.6, 170.7; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 324 (M^+ , 22), 277 (18), 234 (50), 205 (16), 187 (100), 159 (24), 110 (5), 95 (11), 73 (22), 45 (59), 32 (27). Anal. calcd for $C_{15}H_{17}FN_2O_3S$: C 55.54, H 5.28, N 8.64; found C 55.40, H 5.14, N 8.53.

2-氰基-3-(2,4-二氟)苯胺基-3-甲硫基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯(**2j**): 白色固体, 收率 65%. m.p. 59.0~60.0 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.14 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.34 (s, 3H, SCH_3), 3.51 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.65 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2O), 4.28 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 6.85~7.30 (m, 3H, C_6H_3), 11.05 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 15.0, 17.4, 64.4, 66.7, 67.8, 78.6, 104.6 (dd, $J=2.9, 23.4$ Hz), 111.6 (dd, $J=18.4, 3.8$ Hz), 116.7, 121.8 (dd, $J=8.1, 4.1$ Hz), 128.6 (d, $J=10.0$ Hz), 155.7 (dd, $J=239.0, 12.1$ Hz), 160.5 (dd, $J=239.3, 10.8$ Hz), 167.4, 171.7; MS (EI, 70 eV) m/z (%):

342 (M^+ , 20), 295 (16), 252 (71), 205 (86), 177 (19), 152 (9), 113 (7), 73 (26), 45 (58), 32 (100). Anal. calcd for $C_{15}H_{16}F_2N_2O_3S$: C 52.62, H 4.71, N 8.18; found C 52.58, H 4.53, N 8.05.

2-氰基-3-(4-氟-3-氯)苯胺基-3-甲硫基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯(**2k**): 白色固体, 收率 67%. m.p. 99.0~101.0 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.15 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.27 (s, 3H, SCH_3), 3.52 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.65 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2O), 4.28 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 7.11~7.30 (m, 3H, C_6H_3), 11.30 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 15.1, 17.5, 64.6, 66.9, 67.9, 78.5, 117.1(d, $J=22.4$ Hz), 119.4, 122.0, 125.0 (d, $J=7.3$ Hz), 127.4, 134.2, 156.0 (d, $J=246.3$ Hz), 167.5, 170.5; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 358 (M^+ , 27), 311 (20), 268 (71), 239 (15), 221 (100), 193 (14), 168 (9), 129 (17), 73 (39), 45 (84), 29 (33). Anal. calcd for $C_{15}H_{16}ClFN_2O_3S$: C 50.21, H 4.49, N 7.81; found C 50.17, H 4.32, N 7.69.

2.2.2 取代苯基脒(**3a**~**3k**)的合成

于装有电动搅拌的 100 mL 三口反应瓶中, 依次加入 8.00 g (27 mmol)双(三氯甲基)碳酸酯(俗称三光气)和 30 mL 乙酸乙酯, 待双(三氯甲基)碳酸酯溶解后, 冰浴冷却至 0~5 °C 后, 滴加 54 mmol 取代苯胺溶于 15 mL 乙酸乙酯的混合溶液, 滴加完毕后, 室温搅拌 1 h, 然后加热回流 3~6 h, 冷却, 浓缩后得到油状液体, 向其中加入 20 mL 丙酮, 冰浴冷却至 0~5 °C 后, 将其滴加到 11 mL (162 mmol)氨水和 10 mL 丙酮的混合液中, 室温搅拌 12 h, 旋转蒸发除去溶剂后加入 50 mL 水, 摇匀, 抽滤, 烘干滤饼并用乙醇重结晶^[12,13].

2.2.3 2-氰基-3-取代苯基脒基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯(**5a**~**5k**)的合成

在 25 mL 单口烧瓶中依次加入 0.55 g (3.5 mmol)氰乙酸乙酯、2.9 mmol 的取代苯基脒和 0.59 mL (3.5 mmol)原甲酸三乙酯, 于 105 °C 反应约 2 h, 停止反应, 待反应体系冷却析出固体后, 加入少量乙醇, 加热溶解、冷却、析出固体后抽滤, 固体用母液、石油醚各洗两次, 烘干滤饼得目标产物^[14]. 目标化合物的结构经 1H NMR, ^{13}C NMR 和质谱分析确证.

2-氰基-3-苯基脒基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯(**5a**): 白色片状晶体, 收率 37%. m.p. 185.3~185.9 °C; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.13 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.50 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.65 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2O), 4.34 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 7.08~7.52 (m, 5H, C_6H_5), 8.23 (d, $J=12.5$ Hz, 1H, CONH), 10.50 (s, 1H, NHCO), 10.86 (d, $J=13.0$ Hz, 1H, =CH); ^{13}C NMR

(125 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 15.1, 64.4, 65.7, 67.5, 78.6, 116.8, 118.8, 123.7, 129.1, 137.9, 148.8, 151.4, 164.8; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 303 (M^+ , 12), 231 (12), 165 (8), 139 (12), 119 (100), 112 (38), 93 (70), 72 (81), 45 (30), 39 (15). Anal. calcd for $C_{15}H_{17}N_3O_4$: C 59.40, H 5.65, N 13.85; found C 59.28, H 5.50, N 13.76.

2-氰基-3-(2-甲基)苯基脒基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯(**5b**): 白色固体, 收率 33%. m.p. 152.0~155.0 °C; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.13 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.26 (s, 3H, $CH_3C_6H_4$), 3.50 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.65 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2O), 4.34 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 7.07~7.67 (m, 4H, C_6H_4), 8.23 (d, $J=12.5$ Hz, 1H, CONH), 9.71 (s, 1H, NHCO), 11.09 (d, $J=12.5$ Hz, 1H, =CH); ^{13}C NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 15.0, 17.9, 64.3, 65.7, 67.4, 78.4, 116.9, 123.0, 124.8, 126.2, 129.8, 130.4, 135.4, 149.6, 151.4, 164.5; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 317 (M^+ , 13), 245 (8), 165 (6), 139 (8), 133 (100), 107 (45), 95 (28), 72 (27), 45 (19), 39 (4). Anal. calcd for $C_{16}H_{19}N_3O_4$: C 60.56, H 6.03, N 13.24; found C 60.44, H 5.94, N 13.17.

2-氰基-3-(3-甲基)苯基脒基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯(**5c**): 白色固体, 收率 38%. m.p. 189.0~190.0 °C; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.12 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.30 (s, 3H, $CH_3C_6H_4$), 3.50 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.65 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2O), 4.34 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 6.91~7.32 (m, 4H, C_6H_4), 8.22 (d, $J=12.5$ Hz, 1H, CONH), 10.43 (s, 1H, NHCO), 10.84 (d, $J=12.5$ Hz, 1H, =CH); ^{13}C NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 15.1, 21.2, 64.4, 65.7, 67.5, 78.5, 116.0, 116.8, 119.3, 124.4, 124.5, 128.9, 138.4, 148.7, 151.4, 164.7; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 317 (M^+ , 14), 245 (6), 165 (4), 139 (6), 133 (100), 107 (41), 95 (21), 72 (23), 45 (16), 39 (6). Anal. calcd for $C_{16}H_{19}N_3O_4$: C 60.56, H 6.03, N 13.24; found C 60.49, H 5.92, N 13.13.

2-氰基-3-(4-甲基)苯基脒基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯(**5d**): 白色片状晶体, 收率 33%. m.p. 183.0~185.0 °C; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.12 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.26 (s, 3H, $CH_3C_6H_4$), 3.50 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.64 (t, $J=4.5$ Hz, 2H, CH_2O), 4.34 (t, $J=4.5$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 7.15~7.39 (m, 4H, C_6H_4), 8.21 (d, $J=12.5$ Hz, 1H, CONH), 10.40 (s, 1H, NHCO), 10.82 (d, $J=12.5$ Hz, 1H, =CH); ^{13}C NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 15.5, 20.9, 64.8, 66.1, 67.9, 78.8, 117.3, 119.3, 129.9, 133.2, 135.8, 149.2, 151.8, 165.2; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 317 (M^+ , 13), 245 (2), 165 (5), 139 (5), 133 (100), 107 (47), 95

(17), 72 (12), 45 (14), 39 (4). Anal. calcd for $C_{16}H_{19}N_3O_4$: C 60.56, H 6.03, N 13.24; found C 60.39, H 5.87, N 13.12.

2-氰基-3-(2-氯)苯基脲基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯 (**5e**): 白色固体, 收率 28%. m.p. 169.0~170.3 °C; 1H NMR (500 MHz, Acetone- d_6) δ : 1.15 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.53 (q, $J=7.0$ Hz, OCH_2), 3.70 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2O), 4.37 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 7.18~8.14 (m, 4H, C_6H_4), 8.29 (s, 1H, CONH), 9.47 (s, 1H, NHCO), 10.83 (s, 1H, =CH); ^{13}C NMR (125 MHz, Acetone- d_6) δ : 15.5, 65.5, 67.0, 68.6, 81.5, 116.8, 124.6, 125.5, 126.5, 128.5, 130.4, 135.5, 150.4, 151.8, 165.9; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 337 (M^+ , 5), 302 (12), 230 (8), 212 (8), 153 (93), 127 (70), 112 (41), 95 (100), 90 (47), 72 (92), 45 (32). Anal. calcd for $C_{15}H_{16}ClN_3O_4$: C 53.34, H 4.77, N 12.44; found C 53.25, H 4.62, N 12.33.

2-氰基-3-(3-氯)苯基脲基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯 (**5f**): 淡黄色固体, 收率 30%. m.p. 189.2~190.3 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.12 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.50 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.65 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2O), 4.35 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 7.15~7.70 (m, 4H, C_6H_4), 8.22 (d, $J=12.5$ Hz, 1H, CONH), 10.66 (s, 1H, NHCO), 10.84 (d, $J=12.5$ Hz, 1H, =CH); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 15.0, 64.4, 65.6, 67.3, 79.1, 116.5, 117.3, 118.3, 123.3, 130.7, 133.3, 139.3, 148.8, 151.1, 164.6; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 337 (M^+ , 6), 165 (13), 153 (71), 127 (79), 112 (45), 95 (65), 90 (20), 72 (100), 45 (42). Anal. calcd for $C_{15}H_{16}ClN_3O_4$: C 53.34, H 4.77, N 12.44; found C 53.28, H 4.66, N 12.39.

2-氰基-3-(4-氯)苯基脲基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯 (**5g**): 白色晶体, 收率 25%. m.p. 192.4~193.4 °C; 1H NMR (500 MHz, Acetone- d_6) δ : 1.15 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.53 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.70 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2O), 4.38 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 7.38~7.62 (m, 4H, C_6H_4), 8.27 (s, 1H, CONH), 9.81 (s, 1H, NHCO), 10.66 (s, 1H, =CH); ^{13}C NMR (125 MHz, Acetone- d_6) δ : 15.5, 65.6, 67.0, 68.6, 81.1, 116.7, 121.5, 129.2, 129.9, 138.0, 149.7, 152.0, 166.5; MS (EI, 70 eV) m/z : 337 (M^+ , 6), 165 (13), 153 (70), 127 (75), 112 (46), 95 (63), 90 (21), 72 (100), 45 (42). Anal. calcd for $C_{15}H_{16}ClN_3O_4$: C 53.34, H 4.77, N 12.44; found C 53.22, H 4.72, N 12.36.

2-氰基-3-(2-氟)苯基脲基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯 (**5h**): 白色固体, 收率 31%. m.p. 164.0~165.7 °C; 1H NMR (500 MHz, Acetone- d_6) δ : 1.15 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.53 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.70 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2O), 4.37 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 7.15~8.24

(m, 4H, C_6H_4), 8.29 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, CONH), 9.72 (s, 1H, NHCO), 10.82 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, =CH); ^{13}C NMR (125 MHz, Acetone- d_6) δ : 15.5, 65.5, 67.0, 68.7, 81.4, 116.0 (d, $J=18.9$ Hz), 116.8, 122.9, 125.5 (d, $J=3.5$ Hz), 125.7 (d, $J=7.5$ Hz), 126.9 (d, $J=10.5$ Hz), 150.1, 151.8, 153.0 (d, $J=242.0$ Hz), 166.0; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 321 (M^+ , 6), 249 (9), 207 (14), 137 (79), 121 (5), 111 (100), 95 (96), 72 (81), 59 (52), 45 (32). Anal. calcd for $C_{15}H_{16}FN_3O_4$: C 56.07, H 5.02, N 13.08; found C 56.02, H 4.95, N 12.94.

2-氰基-3-(4-氟)苯基脲基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯 (**5i**): 白色固体, 收率 32%. m.p. 194.5~195.6 °C; 1H NMR (500 MHz, Acetone- d_6) δ : 1.15 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.53 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.70 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2O), 4.38 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 7.12~7.63 (m, 4H, C_6H_4), 8.28 (d, $J=6.5$ Hz, 1H, CONH), 9.73 (s, 1H, NHCO), 10.65 (s, 1H, =CH); ^{13}C NMR (125 MHz, Acetone- d_6) δ : 15.5, 65.6, 67.0, 68.7, 80.8, 116.3, 116.5, 121.9, 135.3, 149.8, 152.1, 159.1 (d, $J=239.6$ Hz), 166.5; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 321 (M^+ , 13), 249 (9), 165 (13), 137 (87), 121 (6), 111 (100), 95 (92), 72 (58), 59 (40), 45 (42). Anal. calcd for $C_{15}H_{16}FN_3O_4$: C 56.07, H 5.02, N 13.08; found C 55.92, H 4.93, N 12.90.

2-氰基-3-(2,4-二氟)苯基脲基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯 (**5j**): 白色固体, 收率 26%. m.p. 191.0~192.0 °C; 1H NMR (500 MHz, Acetone- d_6) δ : 1.15 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.53 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.70 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CH_2O), 4.37 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 7.04~8.21 (m, 3H, C_6H_3), 8.28 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, CONH), 9.69 (s, 1H, NHCO), 10.79 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, =CH); ^{13}C NMR (125 MHz, Acetone- d_6) δ : 15.5, 65.5, 67.0, 68.7, 81.4, 104.4 (dd, $J=3.5$, 23.4 Hz), 112.0 (dd, $J=18.3$, 3.5 Hz), 116.8, 123.6, 124.5, 150.3, 151.8, 166.1; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 339 (M^+ , 5), 267 (6), 211 (9), 165 (11), 155 (46), 129 (100), 112 (13), 95 (63), 72 (58), 59 (40), 45 (30). Anal. calcd for $C_{15}H_{15}F_2N_3O_4$: C 53.10, H 4.46, N 12.38; found C 53.00, H 4.31, N 12.24.

2-氰基-3-(4-氟-3-氯)苯基脲基丙烯酸(2-乙氧基乙基)酯 (**5k**): 白色固体, 收率 24%. m.p. 189.0~191.0 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.13 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.50 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.65 (t, $J=4.5$ Hz, 2H, CH_2O), 4.35 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 7.33~7.79 (m, 3H, C_6H_3), 8.15 (d, $J=12.5$ Hz, 1H, CONH), 10.65 (s, 1H, NHCO), 10.81 (d, $J=12.5$ Hz, 1H, =CH); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 14.9, 64.4, 65.6, 67.3, 79.1,

116.5, 117.1 (d, $J=21.9$ Hz), 119.2 (d, $J=6.5$ Hz), 119.4 (d, $J=18.4$ Hz), 120.2, 135.1 (d, $J=3.5$ Hz), 148.9, 151.1, 152.4 (d, $J=241.6$ Hz), 164.6; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 355 (M^+ , 13), 283 (10), 238 (38), 207 (80), 171 (100), 145 (41), 108 (76), 95 (92), 72 (66), 59 (49), 45 (58). Anal. calcd for $C_{15}H_{15}ClFN_3O_4$: C 50.64, H 4.25, N 11.81; found C 50.35, H 4.17, N 11.73.

References

- [1] Jin, H.-L.; Zhong, H.-M.; Song, B.-A. *Chin. J. Synth. Chem.* **2005**, 13, 113 (in Chinese).
(金红林, 钟惠民, 宋宝安, 合成化学, **2005**, 13, 113.)
- [2] Zhang, H.-P.; Song, B.-A.; Wang, X.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 17 (in Chinese).
(张慧苹, 宋宝安, 王献友, 有机化学, **2008**, 28, 17.)
- [3] Wang, L.-G.; Wang, F.-Y.; Diao, Y.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, 25, 1254 (in Chinese).
(王龙根, 王凤云, 刁亚梅, 有机化学, **2005**, 25, 1254.)
- [4] McFadden, H. G.; Phillips, J. N. *J. Z. Naturforsch.* **1990**, 45C, 196.
- [5] Banham, W. K.; Huppertz, J. N.; Phillips, J. N. *J. Z. Naturforsch.* **1993**, 48C, 136.
- [6] Liu, Y.-X.; Li, H.; Zhao, Q.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, 26, 1232 (in Chinese).
(刘玉秀, 李姮, 赵奇奇, 有机化学, **2006**, 26, 1232.)
- [7] Zhou, X.-M.; Yu, L.-M.; Gao, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, 26, 337 (in Chinese).
(邹小毛, 郁丽敏, 高颖, 有机化学, **2006**, 26, 337.)
- [8] Wang, T.-T.; Bing, G.-F.; Zhang, X. *Chem. J. Chin. Univ.* **2010**, 31, 708 (in Chinese).
(王婷婷, 邴贵芳, 张欣, 高等学校化学学报, **2010**, 31, 708.)
- [9] Liu, H.-Y.; Lu, R.-J.; Yang, H.-Z. *Chemistry* **1997**, (6), 14 (in Chinese).
(刘华银, 陆荣健, 杨华铮, 化学通报, **1997**, (6), 14.)
- [10] Liu, H.-Y.; Sha, Y.-L.; Lu, R.-J. *Chin. Sci. Bull.* **1998**, 43, 397 (in Chinese).
(刘华银, 沙印林, 陆荣健, 科学通报, **1998**, 43, 397.)
- [11] Wang, Q. M.; Li H., Li, Y. H. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, 52, 1918.
- [12] Xue, Y.; Wu, S.-Z.; Peng, A.-D. *Chin. J. Org. Chem.* **2002**, 22, 529 (in Chinese).
(薛燕, 吴思忠, 彭爱东, 有机化学, **2002**, 22, 529.)
- [13] Wang, X.-H.; He, Y.-N.; Pan, M.-D. *Appl. Chem. Ind.* **2008**, 37, 1019 (in Chinese).
(王向辉, 贺永宁, 盘茂东, 应用化工, **2008**, 37, 1019.)
- [14] Senda, S.; Hirota, K.; Notani, J. *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, 20, 1380.

(Zhao, X.)