N-(噻唑-2-基)-2-[4-(芳氧基)苯氧基]丙酰胺的合成、晶体结构与除草活性

杨子辉 陈爱羽 胡艾希* 叶 姣*

(湖南大学化学化工学院 长沙 410082)

摘要 2-氨基噻唑衍生物与(*R*)-(+)-2-(4-羟基苯氧)丙酰氯反应合成 18 种 *N*-(噻唑-2-基)-2-[4-(芳氧基)苯氧基]丙酰胺, 其化学结构经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、元素分析、EI-MS 和旋光度确证. 采用单晶 X 射线衍射仪测定了(*R*)-*N*-(4-三氟甲基-5-乙氧羰基噻唑-2-基)-2-[4-(3-氟-5-氯吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酰胺的晶体结构, 该晶体属于四方晶系, 空间群为 $P4_12_1$, 晶胞参数为: $a=14.45502(18)$ Å, $b=14.45502(18)$ Å, $c=21.7813(5)$ Å; $Z=8$, $V=4551.14(15)$ Å³, $D_c=1.558$ Mg/m³, $F(000)=2176$, $\mu=3.013$ mm⁻¹, 最终偏离因子 $R=0.0302$, $wR=0.0687$. 除草活性表明, 在 1500 g/hm² 剂量下, 大部分化合物对单子叶杂草马唐(*Digitaria sanguinalis*)和稗草(*Echinochloa crusgalli*)均具有较高的抑制活性, 部分化合物对马唐和稗草的茎叶和土壤处理表现为 100% 的抑制活性.

关键词 2-(4-芳氧基)丙酰胺; 噻唑; 合成; 除草活性

Synthesis, Crystal Structure and Herbicidal Activity of *N*-(Thiazol-2-yl)-2-(4-aryloxyphenoxy)propionamides

Yang, Zihui Chen, Aiyu Hu, Aixi* Ye, Jiao*

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082)

Abstract Eighteen *N*-(thiazol-2-yl)-2-(4-aryloxyphenoxy)propionamides were synthesized by reaction of (*R*)-(+)-2-(4-hydroxyphenoxy)propanoyl chlorides with 2-aminothiazole derivatives. Their structures were confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR, elemental analysis, EI-MS and optical rotation. The crystal structure of (*R*)-*N*-(4-trifluoromethyl-5-ethoxycarbonylthiazole-2-yl)-2-[4-(3-fluoro-5-chloropyridin-2-yl)oxy]phenoxypropionamide was determined by X-ray diffraction analysis. The crystal belonged to the tetragonal system, space group $P4_12_1$ with $a=14.45502(18)$ Å, $b=14.45502(18)$ Å, $c=21.7813(5)$ Å; $Z=8$, $V=4551.14(15)$ Å³, $D_c=1.558$ Mg/m³, $F(000)=2176$, $\mu=3.013$ mm⁻¹, and the final $R=0.0302$, $wR=0.0687$. The bioassay results indicated that most of title compounds displayed moderate to excellent herbicidal activity against crabgrass (*Digitaria sanguinalis*) and barnyard grass (*Echinochloa crusgalli*.) at the dose of 1500 g/hm². Some compounds showed 100% inhibition against the growth of the crabgrass and barnyard grass when applied at the pre-emergence and post-emergence treatment.

Keywords 2-(4-aryloxyphenoxy)propionamide; thiazole; synthesis; herbicidal activity

2-(4-芳氧基)羧酸衍生物是一类选择性抑制植物乙酰辅酶 A 羧化酶的除草剂. 柳爱平等^[1]合成的 *N*-吡啶芳氧基羧酸衍生物(*R,R*)-*N*-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-[2-(4-(3-氟-5-氯吡啶-2-氧基)苯氧基)]丙酰胺在 2250 g/hm² 剂量下对马唐、稗草和狗尾草的茎叶处理的抑制率均为 100%. Kim 等^[2]合成的 *N*-(2-氟苯基)-[2-(4-(芳乙氧基)苯氧基)]丙酰胺具有一定的除草活性. Yu 等^[3]合成的

[2-(4-噻唑氧基苯氧基)]丙酰胺磷酸酯在 100 g/L 浓度下对双子叶植物油菜有较好的防效. 关爱莹等^[4]报道的噻草烯(SYP-1924)在 7.5 g/hm² 剂量下对稗草的防效为 90%. 周银平等^[5]报道的含苯并噻唑的 2-(4-芳氧基)丙酰胺在 300 g/hm² 剂量下对狗尾草和千金子的抑制率为 100%. 李为忠等^[6]报道的化合物在 200 g/hm² 剂量下对千金子的抑制率为 95.0%, 且对水稻安全. 刘析星等^[7]以噻唑草胺(Metamifop)为先导制备的 2-(4-杂芳氧

* Corresponding authors. E-mail: axhu@hnu.edu.cn, yejiao@hnu.edu.cn

Received July 27, 2016; revised August 26, 2016; published online September 8, 2016.

Project supported by the National Science and Technology Pillar Program of China During the Twelfth Five-year Plan Period (No. 2011BAE06B01).

十二五国家科技支撑计划(No. 2011 BAE06B01)资助项目.

苯氧基)丙酸衍生物中,最好的化合物对马唐和稗草的 IC_{50} 值分别为 15.4 和 22.8 g/hm^2 , 均低于噻唑酰胺的 31.9 和 25.0 g/hm^2 。

噻唑类化合物具有广泛的医药活性^[8,9], 如抗癌^[10,11]、抗菌等^[12]。在农业领域, 特别是在除草剂研究中备受关注^[13], 相继开发出多个含噻唑环的品种, 如噻草胺和甲基苯噻隆等^[14]。基于 2-(4-芳氧苯氧基)丙酸衍生物的药效团和噻唑衍生物^[15]的结构特点, 采用拼合原理设计了 *N*-(噻唑-2-基)-2-(4-芳氧苯氧基)丙酰胺(**1**) (图 1)。以具有 α -H 的羧基化合物为原料, 经 α -卤代、环合和酰化制得化合物 **1**, 对其除草活性进行筛选。化合物 **1** 的合成路线见 Scheme 1。

1 结果与讨论

1.1 化合物 1f 晶体结构解析

(*R*)-*N*-(4-三氟甲基-5-乙氧羰基噻唑-2-基)-2-[4-(3-氟-5-氯吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酰胺(**1f**)的单晶结构如图 2 所示, 氢键图如图 3 所示。

图 1 化合物 **1** 的设计思路

Figure 1 Design strategy of compounds **1**

Compd.	Ar	R ¹	R ²	Compd.	Ar	R ¹	R ²
1a		<i>t</i> -Bu	H	1b		<i>t</i> -Bu	NO ₂
1c		<i>t</i> -Bu	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	1d		<i>t</i> -Bu	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂
1e		CH ₃	CO ₂ Et	1f		CF ₃	CO ₂ Et
1g		<i>t</i> -Bu	H	1h		<i>t</i> -Bu	NO ₂
1i		<i>t</i> -Bu	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	1j		<i>t</i> -Bu	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂
1k		CH ₃	CO ₂ Et	1l		CF ₃	CO ₂ Et
1m		<i>t</i> -Bu	H	1n		<i>t</i> -Bu	NO ₂
1o		<i>t</i> -Bu	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	1p		<i>t</i> -Bu	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂
1q		CH ₃	CO ₂ Et	1r		CF ₃	CO ₂ Et

图式 1 化合物 **1** 的合成路线

Scheme 1 Synthetic routes of target compounds **1**

化合物 **1f** 晶体数据存于英国剑桥数据中心, CCDC 号为 1500380, 分子式为 C₂₁H₁₆ClF₄N₃O₅S, $M_r=533.04$, m.p. 59~62 °C. 属四方晶系, 空间群为 $P4_12_12$, 晶胞参数为: $a=14.45502(18)$ Å, $b=14.45502(18)$ Å, $c=21.7813(5)$ Å; $Z=8$, $V=4551.14(15)$ Å³, $D_c=1.558$ Mg/m³, $F(000)=2176$, $\mu=3.013$ mm⁻¹, 3700 个可观测点 [$I>2\sigma(I)$], 可观测点精修最终偏离因子 $R=0.0302$, $wR=0.0687$, 绝对结构参数为 0.014(8), $(\Delta/\sigma)_{\max}=0.019$, $S=1.03$, $(\Delta\rho)_{\max}=0.30$ e/Å³, $(\Delta\rho)_{\min}=-0.25$ e/Å³。

化合物 **1f** 单晶体, 其特征在于单晶体中丙酰胺氮上的氢原子作为氢键受体与另一分子噻唑环上的氮原子形成分子间的氢键 N(2)—H $\cdots$ N(3)ⁱ; 分子间的氢键键长为 2.28(4) Å, 氢键键角为 164(3)°。其分子结构中 C(12)构型为 *R* 构型。

1.2 除草活性评价

以噻唑酰胺为阳性对照, 对化合物 **1a**~**1r** 进行除草活性筛选, 其活性结果列表 1。

图2 1f 的单晶结构图

Figure 2 Molecular crystal structure of compound 1f

除草活性表明, 化合物 **1** 对单子叶杂草具有很好的抑制活性, 使得植株叶片失绿, 发黄, 叶片皱缩, 逐渐枯萎, 植株生长受到强烈抑制. 其中 **1b**~**1f**、**1k**、**1l** 和 **1r** 在 1500 g/hm^2 剂量下对单子叶杂草马唐和稗草均表现为 100% 的抑制活性, 与噁唑酰草胺相当, 并且茎叶处理的效果略优于土壤处理, 属苗后除草剂, 说明叶片的渗透和传递可以影响药剂对植物的杀伤效果, 其他部分化合物如 **1i**、**1j**、**1o**、**1p** 和 **1q** 对单子叶杂草有一定抑制活性.

化合物 **1** 对双子叶杂草油菜和菟菜的抑制作用不明

图3 1f 氢键图

Figure 3 Hydrogen bonds of compound 1f

显, 表现出对单子叶杂草的明显选择性, 其中 **1h** 在同剂量下对菟菜的茎叶处理的抑制率为 75.7%.

总体而言, 取代基 R 和 Ar 对化合物 **1** 的活性都具有较大的影响. 当 Ar 为 3-氟-5-氯吡啶环时, 对马唐和稗草的茎叶和土壤处理抑制活性略优于 3-氯-5-三氟甲基吡啶和喹啉, 如 **1d** 对马唐和稗草的土壤处理抑制率优于 **1j**. 当 Ar 相同时, 当 R 为硝基, 2,4-二氯苄基及 4-甲氧基苄基时, 活性普遍要比 R 为 H 时好, 如化合物 **1b** 和 **1d** 在茎叶处理的条件下, 对马唐、稗草表现出

表1 化合物 1a~1r 的除草活性(抑制率/%, 1500 g/hm^2)^aTable 1 Herbicidal activities of compounds 1a~1r (inhibition rate/%, 1500 g/hm^2)

Compd.	Pre-emergence treatment				Post-emergence treatments			
	B.C.	A.R.	E.C.	D.S.	B.C.	A.R.	E.C.	D.S.
1a	0	10.0	100	100	10.0	35.8	15.0	10.0
1b	0	5.0	100	100	12.3	44.5	100	100
1c	0	0	100	100	25.3	0	100	100
1d	0	0	100	100	21.7	5.0	100	100
1e	0	0	100	100	15.8	15.0	100	100
1f	0	0	100	100	2.4	0	100	100
1g	0	10.0	100	100	5.0	34.1	15.0	10.0
1h	0	0	100	100	5.0	75.7	100	100
1i	0	0	87.3	100	5.0	15.0	100	100
1j	0	0	71.1	73.7	7.9	15.0	100	100
1k	0	0	99.1	100	13.8	47.1	100	100
1l	0	0	100	100	0	15.0	100	100
1m	0	0	87.3	100	0	30.6	10.0	10.0
1n	0	0	95.5	100	0	42.8	100	100
1o	0	0	76.5	98.8	0	5.0	100	100
1p	0	0	87.3	84.0	0	10.0	100	100
1q	0	0	68.4	76.1	1.2	15.0	100	100
1r	0	0	100	100	2.8	10.0	100	100
Metamifop	0	0	100	100	0	0	100	100

^a 试验材料为油菜(*Brassica Campestris*, B.C.)、菟菜(*Amaranthus retroflexus*, A.R.)、稗草(*Echinochloa crusgalli*, E.C.)、马唐(*Digitaria sanguinalis*, D.S.). 阳性对照药: 噁唑酰草胺(Metamifop).

100%抑制活性, 而化合物 **1a** 和 **1m** 在同样的条件茎叶处理时只表现出 10%的抑制活性. Ar 基团对除草活性影响大小顺序依次为: 3-氟-5-氯吡啶>3-氯-5-三氟甲基吡啶>喹啉; R 基团影响顺序为: NO₂, 4-CH₃OC₆H₄CH₂, 2,4-Cl₂C₆H₄CH₂>H.

2 结论

设计合成了 18 个 *N*-(噻唑-2-基)-2-[4-(芳氧基)苯氧基]丙酰胺类化合物 **1a**~**1r**, 其化学结构经 ¹H NMR、¹³C NMR、EI-MS、元素分析和旋光度确证. 经除草活性筛选试验发现, 以剂量 1500 g/hm² 分别进行茎叶处理和土壤处理时, 化合物 **1** 对单子叶杂草马唐和稗草均具有较好的除草活性, 其中 **1b**~**1f**、**1k**、**1l** 和 **1r** 对马唐和稗草表现为 100%的抑制活性. 降低浓度的除草活性实验在进一步研究中.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

ZF-2 型三用紫外仪(上海安亭电子仪器厂); R-1002N 型旋转蒸发仪、SHB-III 型循环水式多用真空泵(郑州长城科工贸有限公司); RY-1G 型熔点仪(天津天光光学仪器有限公司); VARIAN INOVA-400 核磁共振仪(美国 Varian 公司), ¹H NMR 核磁共振频率为 400 MHz, ¹³C NMR 核磁共振频率为 100 MHz, TMS 为内标; Agilent 1100 Series 型高效液相色谱-质谱联用系统(EI, 美国 Agilent 公司); VARIO EL III 元素分析仪(德国); Bruker AXS SMART 1000 CCDX 射线单晶衍射仪(德国).

薄层层析硅胶板(烟台江友硅胶开发有限公司). 溶剂和试剂均为市售分析纯或化学纯.

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 **2** 和 **3** 的合成

4-叔丁基-2-氨基噻唑(**2a**): 参照文献[16]合成, 得淡黄色固体, 收率 80.8%. m.p. 96~98 °C(文献值^[16]: m.p. 98~99 °C).

4-叔丁基-5-硝基-2-氨基噻唑(**2b**)的合成: 冰浴下, 13.2 g (50 mmol) 4-叔丁基-2-氨基噻唑硝酸盐粉末分批加入到 20 mL 浓硫酸中, 控制温度低于 10 °C 搅拌, 升至 40 °C 反应 10.0 h, 倒入碎冰中淬灭. 冰浴下, NaOH 溶液中和, 析出砖红色固体, 抽滤, 乙醇/水重结晶, 干燥得砖红色固体 **2b**, m.p. 189~191 °C(文献值^[17a]: m.p. 191~192 °C), 收率 50.1%.

4-叔丁基-5-(4-甲氧基苄基)-2-氨基噻唑(**2c**)参照文献[17b]合成, 收率 71.7%. m.p. 118~120 °C(文献值^[17b]: m.p. 118.8~120.5 °C).

4-叔丁基-5-(2,4-二氯苄基)-2-氨基噻唑(**2d**)参照文献[18]合成, 收率 85.7%. m.p. 126~128 °C(文献值^[18]: m.p. 125~127 °C).

4-甲基-2-氨基噻唑-5-羧酸乙酯(**2e**)参照文献[19]合成, 得白色固体, 收率 92.3%. m.p. 176~178 °C(文献值^[19]: m.p. 174~176 °C).

4-三氟甲基-2-氨基噻唑-5-羧酸乙酯(**2f**)参照文献[20]合成, 得白色固体, 收率 88.0%. m.p. 168~169 °C(文献值^[20]: m.p. 168~171 °C).

中间体 **3** 参照文献[7]合成. (R)-2-[4-(3-氟-5-氯吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酸(**3a**): 白色固体, m.p. 209~211 °C(文献值^[15]: m.p. 211~212 °C), [α]_D²⁰ +30.00 (*c* 1, CH₂Cl₂). (R)-2-[4-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酸(**3g**): 棕色液体, [α]_D²⁰ +25.06 (*c* 1, CH₂Cl₂); MS *m/z*: 361 [M⁺]. (R)-2-[2-[4-(6-氯喹啉-2-氧基)苯氧基]丙酸(**3m**): m.p. 210~212 °C(文献值^[15]: m.p. 211~212 °C), [α]_D²⁰ +33.75 (*c* 1, CH₂Cl₂).

3.2.2 化合物 **1a**~**1r** 的合成

将 2.0 mmol 化合物 **3a**, **3g** 和 **3m** 溶于 30 mL 甲苯中, 分别加入 0.71 g (6.0 mmol) 二氯亚砷和 2 滴 DMF, 回流 5.0 h, 脱去甲苯和二氯亚砷得到酰氯. 滴加该酰氯的二氯甲烷溶液到由 1.0 mmol 中间体 **2**、25 mL 二氯甲烷和 0.1 g (1.0 mmol) 三乙胺组成的溶液中, 约 15 min 滴完, 室温反应 1.0~5.0 h, 有机层经水洗, 饱和食盐水洗, 干燥, 脱溶, 粗品经柱层析 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=7:1~5:1] 得到化合物 **1a**~**1r**.

(R)-*N*-(4-叔丁基噻唑-2-基)-2-[4-(3-氟-5-氯吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酰胺(**1a**): 反应 2.0 h, 橙色固体, 收率 66.5%. m.p. 57~60 °C; [α]_D²⁰ +19.75 (*c* 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.30 (s, 9H, 3×CH₃), 1.67 (d, *J*=7.0 Hz, 3H, CH₃), 4.87 (q, *J*=7.0 Hz, 1H, CH), 6.58 (s, 1H, thiazole 5-H), 7.01 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, C₆H₄-2,6-H), 7.13 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, C₆H₄-3,5-H), 7.51 (dd, *J*=9.0, 2.0 Hz, 1H, C₅H₂N-4-H), 7.87 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C₅H₂N-6-H), 9.63 (s, 1H, CONH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 18.40, 29.92, 34.34, 75.50, 105.43, 116.69, 122.57, 124.98, 125.16, 140.18 (d, ³*J*_{C-F}=6.0 Hz), 147.01 (d, ¹*J*_{C-F}=260 Hz), 147.79, 151.16 (d, ²*J*_{C-F}=14.1 Hz), 153.62, 155.74, 161.37, 169.92; EI-MS *m/z*: 449.1 [M⁺]. Anal. calcd for C₂₁H₂₁ClFN₃O₃S: C 56.06, H 4.70, N 9.34; found C 55.93, H 4.60, N 9.25.

(R)-*N*-(4-叔丁基-5-硝基噻唑-2-基)-2-[4-(3-氟-5-氯吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酰胺(**1b**): 反应 3.0 h, 橙红色固体, 收率 71.2%. m.p. 58~61 °C; [α]_D²⁰ +25.33 (*c* 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.46 (s, 9H,

3×CH₃), 1.69 (d, *J*=6.8 Hz, 3H, CH₃), 4.93 (q, *J*=6.8 Hz, 1H, CH), 7.02 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, C₆H₄-2,6-H), 7.16 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, C₆H₄-3,5-H), 7.52 (dd, *J*=9.0, 2.0 Hz, 1H, C₅H₂N-4-H), 7.87 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C₅H₂N-6-H), 9.66 (s, 1H, CONH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 18.39, 28.39, 37.14, 75.15, 117.10, 122.76, 125.09, 125.37, 140.17 (d, ³*J*_{C-F}=6.0 Hz), 144.75, 147.10 (d, ¹*J*_{C-F}=260 Hz), 148.16, 151.06 (d, ²*J*_{C-F}=9.6 Hz), 153.32, 155.08, 162.18, 170.82; EI-MS *m/z*: 494.1 [M⁺]. Anal. calcd for C₂₁H₂₀ClFN₄O₅S: C 50.96, H 4.07, N 11.32; found C 50.82, H 3.93, N 11.30.

(*R*)-*N*-(4-叔丁基-5-(4-甲氧基苄基)噻唑-2-基)-2-[4-(3-氟-5-氯吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酰胺(**1c**): 反应 2.0 h, 黄色固体, 收率 77.8%. m.p. 58~60 °C; [α]_D²⁰+15.25 (*c* 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.34 (s, 9H, 3×CH₃), 1.61 (d, *J*=6.7 Hz, 3H, CH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.16 (s, 2H, CH₂), 4.79 (q, *J*=6.7 Hz, 1H, CH), 6.81 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, CH₃OC₆H₄), 6.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, CH₃O-C₆H₄), 7.08~7.10 (m, 4H, C₆H₄), 7.48 (d, *J*_{F-H}=8.9 Hz, 1H, C₅H₂N-4-H), 7.84 (s, 1H, C₅H₂N-6-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 18.60, 29.76, 31.15, 32.13, 55.08, 75.10, 114.00, 116.22, 116.50, 116.85, 118.59, 122.57, 124.09, 124.95, 125.14, 127.88, 129.33, 140.15 (d, ³*J*_{C-F}=6.0 Hz), 146.97 (d, ¹*J*_{C-F}=260 Hz), 147.69, 153.83 (d, ²*J*_{C-F}=9.8 Hz), 159.66, 169.73; EI-MS *m/z*: 569.2 [M⁺]. Anal. calcd for C₂₉H₂₉ClFN₃O₄S: C, 61.10, H 5.13, N 7.37; found C 60.88, H 5.04, N 7.27.

(*R*)-*N*-(4-叔丁基-5-(2,4-二氯苄基)噻唑-2-基)-2-[4-(3-氟-5-氯吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酰胺(**1d**): 反应 3.0 h, 白色固体, 收率 75.0%. m.p. 54~57 °C; [α]_D²⁰+32.50 (*c* 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.32 (s, 9H, 3×CH₃), 1.61 (d, *J*=6.7 Hz, 3H, CH₃), 4.19 (s, 2H, CH₂), 4.80 (q, *J*=6.7 Hz, 1H, CH), 6.97 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, C₆H₄-2,6-H), 7.08~7.11 (m, 3H, C₆H₄, C₆H₄-3,5-H, C₆H₃-6-H), 7.23~7.24 (m, 2H, C₆H₃), 7.46~7.49 (m, F-H, 1H, C₅H₂N-4-H), 7.84 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C₅H₂N-6-H), 9.54 (s, 1H, CONH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 18.74, 31.17, 32.44, 36.17, 75.15, 116.30, 116.89, 122.36, 122.63, 123.65, 125.00, 125.23, 128.73, 129.40, 129.69, 132.44, 138.92, 140.18 (d, ³*J*_{C-F}=6.1 Hz), 147.04 (d, ¹*J*_{C-F}=260 Hz), 147.77, 152.21, 153.89 (d, ²*J*_{C-F}=16.6 Hz), 159.27, 169.66; EI-MS *m/z*: 607.1 [M⁺]. Anal. calcd for C₂₈H₂₅Cl₂FN₃O₃S: C 55.23, H 4.14, N 6.90; found C 55.10, H 4.10, N 6.82.

(*R*)-*N*-(4-甲基-5-乙氧羰基噻唑-2-基)-2-[4-(3-氟-5-氯吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酰胺(**1e**): 反应 3.0 h, 淡黄色

固体, 收率 72.9%. m.p. 53~56 °C; [α]_D²⁰+10.08 (*c* 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.36 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.68 (d, *J*=6.8 Hz, 3H, CH₃), 2.64 (s, 3H, CH₃), 4.33 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, OCH₂), 4.91 (q, *J*=6.8 Hz, 1H, CH), 6.98 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, C₆H₄-2,6-H), 7.13 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, C₆H₄-3,5-H), 7.51 (dd, *J*_{F-H}=9.0 Hz, *J*₂=2.0 Hz, 1H, C₅H₂N-4-H), 7.87 (d, *J*=2.2 Hz, 1H, C₅H₂N-6-H), 9.70 (s, 1H, CONH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 14.34, 17.49, 18.76, 60.84, 75.17, 116.59, 122.32, 122.72, 125.09, 125.27, 140.16 (d, ³*J*_{C-F}=6.1 Hz), 146.95 (d, ¹*J*_{C-F}=270 Hz), 147.94, 151.11 (d, ²*J*_{C-F}=9.6 Hz), 153.43, 156.39, 158.26, 162.73, 170.43; EI-MS *m/z*: 479.1 [M⁺]. Anal. calcd for C₂₁H₁₉ClFN₃O₅S: C 52.56, H 3.99, N 8.76; found C 52.50, H 3.80, N 8.67.

(*R*)-*N*-(4-三氟甲基-5-乙氧羰基噻唑-2-基)-2-[4-(3-氟-5-氯吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酰胺(**1f**): 反应 5.0 h, 白色晶体, 收率 74.1%. m.p. 59~62 °C; [α]_D²⁰+17.75 (*c* 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.39 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.68 (d, *J*=6.8 Hz, 3H, CH₃), 4.39 (q, *J*=7.0 Hz, 2H, OCH₂), 4.95 (q, *J*=6.8 Hz, 1H, CH), 6.98 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, C₆H₄-2,6-H), 7.14 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, C₆H₄-3,5-H), 7.51 (dd, *J*_{F-H}=9.0, 2.0 Hz, 1H, C₅H₂N-4-H), 7.87 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C₅H₂N-6-H), 9.91 (s, 1H, CONH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 14.04, 18.14, 62.73, 74.87, 116.65, 118.58, 122.93, 124.06, 125.11, 125.29, 140.18 (d, ³*J*_{C-F}=7.0 Hz), 147.02 (d, ¹*J*_{C-F}=260 Hz), 148.17, 148.34, 151.07 (d, ²*J*_{C-F}=11.3 Hz), 153.23, 158.28, 159.20, 170.89; EI-MS *m/z*: 533.1 [M⁺]. Anal. calcd for C₂₁H₁₆ClF₄N₃O₅S: C 47.24, H 3.02, N 7.87; found C 47.20, H 2.92, N 7.69.

(*R*)-*N*-(4-叔丁基噻唑-2-基)-2-[4-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酰胺(**1g**): 反应 1.0 h, 黄色固体, 收率 70.1%. m.p. 52~55 °C; [α]_D²⁰+16.33 (*c* 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.30 (s, 9H, 3×CH₃), 1.68 (d, *J*=6.8 Hz, 3H, CH₃), 4.89 (q, *J*=6.8 Hz, 1H, CH), 6.59 (s, 1H, thiazole, 5-H), 7.04 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, C₆H₄-2,6-H), 7.14 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, C₆H₄-3,5-H), 7.97 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C₅H₂N-6-H), 8.26 (s, 1H, C₅H₂N-4-H), 9.60 (s, 1H, CONH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 18.40, 30.29, 34.64, 75.17, 105.44, 117.02, 120.91 (q, ¹*J*_{C-F}=280 Hz), 123.05, 125.89, 127.63, 136.38 (q, ³*J*_{C-F}=3.1 Hz), 142.59 (q, ³*J*_{C-F}=4.3 Hz), 145.27, 147.30, 154.05, 155.80, 161.34, 169.98; EI-MS *m/z*: 499.1 [M⁺]. Anal. calcd for C₂₂H₂₁ClF₃N₃O₃S: C 52.85, H 4.23, N 8.41; found C 52.78, H 4.20, N 8.36.

(*R*)-*N*-(4-叔丁基-5-硝基噻唑-2-基)-2-[4-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酰胺(**1h**): 反应 3.5 h, 黄色固体, 收率 68.0%. m.p. 63~66 °C; $[\alpha]_D^{20} + 21.25$ (*c* 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.46 (s, 9H, 3×CH₃), 1.70 (d, *J*=6.8 Hz, 3H, CH₃), 4.95 (q, *J*=6.8 Hz, 1H, CH), 7.05 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, C₆H₄-2,6-H), 7.17 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, C₆H₄-3,5-H), 7.99 (s, 1H, C₅H₂N-6-H), 8.27 (s, 1H, C₅H₂N-4-H), 9.66 (s, 1H, CONH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 18.41, 28.44, 36.90, 75.16, 116.98, 120.47 (q, ¹*J*_{C-F}=240 Hz), 123.23, 127.51, 130.68, 136.45 (q, ³*J*_{C-F}=3.2 Hz), 142.54 (q, ³*J*_{C-F}=4.4 Hz), 145.82, 147.90, 150.64, 153.75, 155.15, 159.72, 170.65; EI-MS *m/z*: 544.1 [M⁺]. Anal. calcd for C₂₂H₂₀ClF₃N₄O₅S: C 48.49, H 3.70, N 10.28; found C 48.40, H 3.63, N 10.20.

(*R*)-*N*-(4-叔丁基-5-(4-甲氧基苄基)噻唑-2-基)-2-[4-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酰胺(**1i**): 反应 3.0 h, 淡黄色固体, 收率 69.8%. m.p. 69~71 °C; $[\alpha]_D^{20} + 21.00$ (*c* 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.40 (s, 9H, 3×CH₃), 1.65 (d, *J*=6.7 Hz, 3H, CH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.19 (s, 2H, CH₂), 4.83~4.88 (m, 1H, CH), 6.84 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, CH₃OC₆H₄), 7.06 (s, 2H, C₆H₄-2,6-H), 7.11~7.13 (m, 4H, C₆H₄, CH₃OC₆H₄, C₆H₄-3,5-H), 7.97 (s, 1H, C₅H₂N-6-H), 8.26 (s, 1H, C₅H₂N-4-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 18.76, 30.93, 32.27, 35.83, 55.22, 75.15, 114.09, 116.69, 120.67 (q, ¹*J*_{C-F}=260 Hz), 122.60, 122.92, 127.38, 128.02, 128.81, 129.36, 130.90, 131.23, 133.20, 138.44 (q, ³*J*_{C-F}=4.0 Hz), 140.24, 142.59 (q, ³*J*_{C-F}=3.9 Hz), 147.52, 158.26, 169.36; EI-MS *m/z*: 619.2 [M⁺]. Anal. calcd for C₃₀H₂₉ClF₃N₃O₄S: C 58.11, H 4.71, N 6.78; found C 58.00, H 4.66, N 6.70.

(*R*)-*N*-(4-叔丁基-5-(2,4-二氯苄基)噻唑-2-基)-2-[4-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酰胺(**1j**): 反应 5.0 h, 淡黄色固体, 收率 67.5%. m.p. 61~64 °C; $[\alpha]_D^{20} + 24.90$ (*c* 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.34 (s, 9H, 3×CH₃), 1.65 (d, *J*=6.8 Hz, 3H, CH₃), 4.28 (s, 2H, CH₂), 4.85 (q, *J*=6.8 Hz, 1H, CH), 7.02~7.06 (m, 3H, C₆H₃-6-H, C₆H₄-2,6-H), 7.11~7.21 (m, 3H, C₆H₃-5-H, C₆H₄-3,5-H), 7.40 (d, *J*=2.1 Hz, 1H, C₆H₃-3-H), 7.98 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C₅H₂N-6-H), 8.27 (s, 1H, C₅H₂N-4-H), 9.45 (s, 1H, CONH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 18.45, 30.08, 30.53, 35.66, 75.14, 116.73, 120.49 (q, ¹*J*_{C-F}=250 Hz), 122.84, 127.03, 127.13, 128.97, 129.15, 130.49, 130.71, 132.88, 133.03, 134.18, 136.20 (q, ³*J*_{C-F}=3.0 Hz), 136.45, 142.39 (q, ³*J*_{C-F}=4.4 Hz), 147.41, 152.18, 154.03, 154.18, 169.50; EI-MS *m/z*: 657.1 [M⁺].

Anal. calcd for C₂₉H₂₅Cl₃F₃N₃O₃S: C 52.86, H 3.82, N 6.38; found C 52.78, H 3.78, N 6.30.

(*R*)-*N*-(4-甲基-5-乙氧羰基噻唑-2-基)-2-[4-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酰胺(**1k**): 反应 5.0 h, 黄色固体, 收率 65.0%. m.p. 96~99 °C; $[\alpha]_D^{20} + 15.50$ (*c* 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.37 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.69 (d, *J*=6.8 Hz, 3H, CH₃), 2.65 (s, 3H, CH₃), 4.33 (q, *J*=7.0 Hz, 2H, COOCH₂), 4.93 (q, *J*=6.8 Hz, 1H, CH), 7.00 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, C₆H₄-2,6-H), 7.14 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, C₆H₄-3,5-H), 7.98 (s, 1H, C₅H₂N-6-H), 8.26 (s, 1H, C₅H₂N-4-H), 9.80 (s, 1H, CONH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.39, 17.03, 18.47, 61.12, 75.06, 116.64, 120.63 (q, ¹*J*_{C-F}=250 Hz), 123.09, 127.61, 127.91, 128.82, 131.20, 133.74, 136.34 (q, ³*J*_{C-F}=3.3 Hz), 139.13, 142.52 (q, ³*J*_{C-F}=5.2 Hz), 147.68, 153.83, 156.30, 170.20; EI-MS *m/z*: 529.1 [M⁺]. Anal. calcd for C₂₂H₁₉ClF₃N₃O₅S: C 49.86, H 3.61, N 7.93; found 49.80, H 3.53, N 7.83.

(*R*)-*N*-(4-三氟甲基-5-乙氧羰基噻唑-2-基)-2-[4-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-氧基)苯氧基]丙酰胺(**1l**): 反应 5.0 h, 淡黄色固体, 收率 70.5%. m.p. 71~74 °C; $[\alpha]_D^{20} + 20.75$ (*c* 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.32 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.62 (d, *J*=6.8 Hz, 3H, CH₃), 4.32 (q, *J*=7.0 Hz, 2H, OCH₂), 4.90 (q, *J*=6.8 Hz, 1H, CH), 6.92 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, C₆H₄-2,6-H), 7.07 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, C₆H₄-3,5-H), 7.90 (s, 1H, C₅H₂N-6-H), 8.18 (s, 1H, C₅H₂N-4-H), 9.98 (s, 1H, CONH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.00, 18.44, 62.71, 74.86, 116.64, 119.13, 120.30 (q, ¹*J*_{C-F}=230 Hz), 123.13 (d, ³*J*_{C-F}=9.4 Hz), 128.82, 136.39 (q, ³*J*_{C-F}=3.3 Hz), 142.52 (q, ³*J*_{C-F}=4.3 Hz), 144.54, 147.54, 147.78, 149.26, 153.64, 153.90, 158.42, 159.35, 161.22, 171.09; EI-MS *m/z*: 583.1 [M⁺]. Anal. calcd for C₂₂H₁₆ClF₆N₃O₅S: C 45.25, H 2.76, N 7.20; found C 45.20, H 2.63, N 7.10.

(*R*)-*N*-(4-叔丁基噻唑-2-基)-2-[4-(6-氯喹啉-2-基氧基)苯氧基]丙酰胺(**1m**): 反应 2.0 h, 淡黄色固体, 收率 74.3%. m.p. 56~59 °C; $[\alpha]_D^{20} + 11.50$ (*c* 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.32 (s, 9H, 3×CH₃), 1.70 (d, *J*=6.8 Hz, 3H, CH₃), 4.92 (q, *J*=6.7 Hz, 1H, CH), 6.60 (s, 1H, thiazole-5-H), 7.06 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, C₆H₄-2,6-H), 7.23 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, C₆H₄-3,5-H), 7.60 (dd, *J*=9.0, 2.0 Hz, 1H, quinoxalin-H), 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, quinoxalin-H), 8.05 (d, *J*=2.2 Hz, 1H, quinoxalin-H), 8.69 (s, 1H, quinoxalin-H), 9.68 (s, 1H, CONH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 18.40, 30.26, 34.62, 75.50, 105.88, 116.86, 122.96, 127.88, 128.90, 131.22, 132.95, 138.58,

140.19, 142.22, 147.43, 153.96, 157.46, 161.50, 162.40, 169.76; EI-MS m/z : 482.1 $[M^+]$. Anal. calcd for $C_{24}H_{23}ClN_4O_3S$: C 59.68, H 4.80, N 11.60; found C 59.58, H 4.72, N 11.52.

(*R*)-*N*-(4-叔丁基-5-硝基噻唑-2-基)-2-[4-(6-氯喹啉-2-基氧基)苯氧基]丙酰胺(**1n**): 反应 2.0 h, 深黄色固体, 收率 58.7%. m.p. 79~82 °C; $[\alpha]_D^{20} +29.80$ (c 1, CH_2Cl_2); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.47 (s, 9H, $3\times CH_3$), 1.71 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3), 4.97 (q, $J=6.8$ Hz, 1H, CH), 7.07 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, C_6H_4 -3,5-H), 7.29 (s, 2H, C_6H_4 -2,6-H), 7.58~7.64 (m, 1H, quinoxalin-H), 7.68 (d, $J=8.9$ Hz, 1H, quinoxalin-H), 8.06 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, quinoxalin-H), 8.70 (s, 1H, quinoxalin-H), 9.71 (s, 1H, CONH); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 18.39, 28.27, 37.13, 75.09, 116.88, 123.06, 127.91, 128.62, 132.76, 132.96, 138.24, 139.75, 140.10, 147.65, 153.29, 154.95, 156.84, 157.06, 161.94, 170.99; EI-MS m/z : 527.1 $[M^+]$. Anal. calcd for $C_{24}H_{22}ClN_5O_3S$: C 54.60, H 4.20, N 13.26; found C 54.52, H 4.10, N 13.20.

(*R*)-*N*-(4-叔丁基-5-(4-甲氧基苄基)噻唑-2-基)-2-[4-(6-氯喹啉-2-基氧基)苯氧基]丙酰胺(**1o**): 反应 5.0 h, 淡黄色固体, 收率 66.7%. m.p. 65~67 °C; $[\alpha]_D^{20} +24.42$ (c 1, CH_2Cl_2); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.38 (s, 9H, $3\times CH_3$), 1.66 (d, $J=6.7$ Hz, 3H, CH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.19 (s, 2H, CH_2), 4.86 (q, $J=6.7$ Hz, 1H, CH), 6.84 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, OC_6H_4), 7.02 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, C_6H_4 -2,6-H), 7.11 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, OC_6H_4), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, C_6H_4 -3,5-H), 7.60 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H, quinoxalin-H), 7.69 (d, $J=8.9$ Hz, 1H, quinoxalin-H), 8.05 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, quinoxalin-H), 8.69 (s, 1H, quinoxalin-H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 18.46, 30.92, 32.29, 35.59, 55.25, 75.40, 114.02, 116.81, 119.30, 121.44, 122.24, 122.64, 122.99, 124.26, 125.40, 129.29, 132.47, 132.96, 136.45, 142.56, 147.56, 152.24, 154.18, 158.27, 161.24, 169.57; EI-MS m/z : 602.2 $[M^+]$. Anal. calcd for $C_{32}H_{31}ClN_4O_4S$: C 63.72, H 5.18, N 9.29; found C 63.62, H 5.08, N 9.19.

(*R*)-*N*-(4-叔丁基-5-(2,4-二氯苄基)噻唑-2-基)-2-[4-(6-氯喹啉-2-基氧基)苯氧基]丙酰胺(**1p**): 反应 5.0 h, 淡黄色固体, 收率 78.0%. m.p. 82~84 °C; $[\alpha]_D^{20} +15.75$ (c 1, CH_2Cl_2); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.35 (s, 9H, $3\times CH_3$), 1.67 (d, $J=6.7$ Hz, 3H, CH_3), 4.28 (s, 2H, CH_2), 4.87 (q, $J=6.7$ Hz, 1H, CH), 7.05 (d, $J=8.5$ Hz, 3H, C_6H_4 -2,6-H, C_6H_3 -6-H), 7.18 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, C_6H_3 -5-H), 7.23 (s, 2H, C_6H_4 -3,5-H), 7.41 (s, 1H, C_6H_3 -

3-H), 7.61 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, quinoxalin-H), 7.69 (d, $J=8.9$ Hz, 1H, quinoxalin-H), 8.06 (s, 1H, quinoxalin-H), 8.69 (s, 1H, quinoxalin-H), 9.47 (s, 1H, CONH); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 18.53, 30.26, 30.79, 35.77, 75.32, 116.81, 122.03, 122.83, 127.29, 127.97, 128.77, 129.29, 130.77, 131.20, 132.90, 133.16, 134.28, 136.53, 137.23, 138.41, 139.89, 140.33, 147.29, 153.88, 154.36, 157.16, 169.65; EI-MS m/z : 640.1 $[M^+]$. Anal. calcd for $C_{31}H_{27}Cl_3N_4O_3S$: C 58.00, H 4.24, N 8.73; found C 57.90, H 4.20, N 8.63.

(*R*)-*N*-(4-甲基-5-乙氧羰基噻唑-2-基)-2-[4-(6-氯喹啉-2-基氧基)苯氧基]丙酰胺(**1q**): 反应 3.0 h, 白色固体, 收率 74.5%. m.p. 113~116 °C; $[\alpha]_D^{20} +20.25$ (c 1, CH_2Cl_2); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.38 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.72 (d, $J=6.7$ Hz, 3H, CH_3), 2.68 (s, 3H, CH_3), 4.33 (d, $J=7.1$ Hz, 2H, OCH_2), 4.98 (q, $J=6.7$ Hz, 1H, CH), 7.07 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, C_6H_4 -2,6-H), 7.25 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, C_6H_4 -3,5-H), 7.61 (dd, $J=9.0, 2.3$ Hz, 1H, quinoxalin-H), 7.69 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, quinoxalin-H), 8.05 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, quinoxalin-H), 8.69 (s, 1H, quinoxalin-H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.32, 17.20, 18.39, 61.15, 75.06, 116.63, 123.17, 127.89, 128.75, 131.61, 132.82, 138.45, 139.80, 140.06, 147.35, 150.44, 153.54, 156.36, 156.98, 158.16, 162.51, 170.24; EI-MS m/z : 512.1 $[M^+]$. Anal. calcd for $C_{24}H_{21}ClN_4O_5S$: C 56.19, H 4.13, N 10.92; found C 56.10, H 4.03, N 10.82.

(*R*)-*N*-(4-三氟甲基-5-乙氧羰基噻唑-2-基)-2-[4-(6-氯喹啉-2-基氧基)苯氧基]丙酰胺(**1r**): 反应 5.0 h, 白色固体, 收率 72.8%. m.p. 92~95 °C; $[\alpha]_D^{20} +26.25$ (c 1, CH_2Cl_2); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.65 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3), 4.19~4.34 (m, 2H, $COOCH_2$), 4.76 (q, $J=6.8$ Hz, 1H, CH), 6.96 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, C_6H_4 -2,6-H), 7.18 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, C_6H_4 -3,5-H), 7.60 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H, quinoxalin-H), 7.68 (d, $J=8.9$ Hz, 1H, quinoxalin-H), 8.05 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, quinoxalin-H), 8.67 (s, 1H, quinoxalin-H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.04, 18.37, 62.39, 74.68, 116.78, 118.50 (q, $^1J_{C-F}=230$ Hz), 122.87, 122.94 (d, $^3J_{C-F}=14.0$ Hz), 123.07, 124.11, 128.02, 128.85, 131.27, 133.08, 138.43, 139.90, 140.12, 147.65, 153.42, 157.02, 158.41, 170.87; EI-MS m/z : 566.1 $[M^+]$. Anal. calcd for $C_{24}H_{18}ClF_3N_4O_5S$: C 50.84, H, 3.20, N 9.88; found C 50.74, H 3.10, N 9.78.

3.3 化合物 1f 的单晶测定

0.1 g **1f** 溶于 5 mL 二氯甲烷和石油醚混合溶剂中,

室温静置 10 d, 析出 **1f** 单晶体, 选取 $0.42\text{ mm} \times 0.37\text{ mm} \times 0.28\text{ mm}$ 单晶体, 该晶体在 BRUKER SMART APEX 1000 CCD 衍射仪上收集衍射数据, 利用石墨单色器单色化了的 Mo K α 射线($\lambda=1.54184\text{ \AA}$), 在 $150(2)\text{ K}$ 下以 ω - ϕ 扫描方式收集衍射数据, 在 $3.67^\circ \leq 2\theta \leq 66.86^\circ$ 范围收集 9802 个数据, 其中独立衍射点 3960 个, 可观测点 3700 个. 然后运用 Bruker 的 SAINTPLUS 程序^[22]将数据还原, 同时运用 SADABS 程序^[23]进行经验吸收校正. 应用 SHELXS-97 和 SHELXL-97 程序^[24]直接法解析和精修结构. 所有的非氢原子采用全矩阵最小二乘法进行结构精修. 所有非氢原子都做各向异性精修. 理论加氢, 氢原子各向同性热参数修正.

3.4 目标化合物的除草活性测定

采用盆栽法测试化合物 **1** 的除草活性.

盆栽法(土壤处理): 在直径 8 cm 的塑料小杯中放入一定量的土, 加入一定量的水, 播种后覆盖一定厚度的土壤, 于花房中培养, 幼苗出土前以塑料覆盖. 每天加以定量的清水以保持正常生长. 出苗前进行土壤处理, 处理剂量为 1500 g/hm^2 , 30 d 后调查结果, 测定地上部鲜重, 以鲜重抑制百分数来表示药效^[24].

盆栽法(茎叶处理): 在直径 8 cm 的塑料小杯中放入一定量的土, 加入一定量的水, 播种 15 颗发芽的种子于泥土下 0.5 cm 深, 播种后覆盖一定厚度的土壤, 于花房中培养, 幼苗出土前以塑料覆盖. 出苗后, 每天加以定量的清水以保持正常生长. 当幼苗长到一定时期进行茎叶喷洒待测化合物的溶液, 处理剂量为 1500 g/hm^2 , 30 d 后调查结果, 测定地上部鲜重, 以鲜重抑制百分数来表示药效.

感谢 南开大学元素有机化学研究所李永红老师在活性方面提供的帮助.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **1a**~**1r** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 谱图和 **1f** 晶体的结构数据. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Liu, A. P.; Ren, Y. G.; Lei, M. X.; Pang, H. L.; Liu, Q. X.; Huang, L.; He, L.; Han, K. Y.; Gao, G.; He, L. Y. *CN 105315199*, **2016** [*Chem. Abstr.* **2016**, 164, 302497].
- [2] Kim, J. K.; Kim, D. H.; Kim, H. H.; Kim, K. H.; Yoon, C. S.; Hwang, I. C. *WO 2009005297*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2009**, 150, 121637].
- [3] Yu, Z. H.; Shi, D. Q. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2010**, 185, 2316.
- [4] Guan, A. Y.; Wu, H. F.; Xiang, D.; Ou, Y. J.; Ma, H. J.; Tang, Y.; Li, B. *The Seventh National Conference on the Creation of New Pesticides*, Hangzhou, **2007**, 247 (in Chinese).

- (关爱莹, 吴鸿飞, 相东, 欧阳津, 马宏娟, 唐咏, 李斌, 第七届全国新药创制学术交流会议论文集, 杭州, **2007**, p. 247.)
- [5] Zhou, Y. P. *CN 105418532*, **2016** [*Chem. Abstr.* **2016**, 164, 416557].
- [6] Li, W. Z.; Zhao, J. *CN 105669584*, **2016** [*Chem. Abstr.* **2016**, 164, 985729].
- [7] Liu, Q. X.; Huang, M. Z.; Liu, A. P.; Nie, S. Q.; Lei, M. X.; Ren, Y. G.; Pei, H.; He, L. Y.; Hu, L.; Hu, A. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 118 (in Chinese).
(刘祈星, 黄明智, 柳爱平, 聂思桥, 雷满香, 任叶果, 裴晖, 何丽英, 胡礼, 胡艾希, 有机化学, **2014**, 34, 118.)
- [8] Chen, Y.; Wang, H.; Dinesh, A.; Zhou, C. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 1 (in Chinese).
(程宇, 王辉, Dinesh A., 周成合, 有机化学, **2016**, 36, 1.)
- [9] Das, D.; Sikdar, P.; Bairagi, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 109, 89.
- [10] Cui, J. G.; Zhao, D. D.; He, D. M.; Huang, Y. M.; Liu, Z. P.; Lin, Q. F.; Shi, H. X.; Gan, C. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 630 (in Chinese).
(崔建国, 赵丹丹, 何冬梅, 黄燕敏, 刘志平, 林啟福, 石海信, 甘春芳, 有机化学, **2016**, 36, 630.)
- [11] Liao, Q. H.; Lin, S.; Deng, R. H.; Huang, Z. Q.; Deng, K. Y.; Yan, Z. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 1923 (in Chinese).
(廖启华, 林森, 邓瑞红, 黄志强, 邓柯玉, 严兆华, 有机化学, **2015**, 35, 1923.)
- [12] Moghadam, M. S.; Maleki, S.; Darabpour, E.; Motamedi, H.; Nejad, S. M. S. *Asian Pac. J. Trop. Med.* **2010**, 3, 262.
- [13] Dai, H.; Li, Y. Q.; Du, D.; Qin, X.; Zhang, X.; Yu, H. B.; Fang, J. X. *J. Agric. Food. Chem.* **2008**, 56, 10805.
- [14] Wu, J.; Song, B. A.; Kang, S. H.; Yang, S.; Hu, D. Y. *Agrochemicals*, **2012**, 51, 625 (in Chinese).
(吴剑, 宋宝安, 康圣鸿, 杨松, 胡德禹, 农药, **2012**, 51, 625.)
- [15] Shen, F.; Hu, A. X.; Luo, X. F.; Ye, J.; Ou, X. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 388 (in Chinese).
(沈芳, 胡艾希, 罗先福, 叶姣, 欧晓明, 有机化学, **2012**, 32, 388.)
- [16] Belanger, D. B.; Curran, P. J.; Hruza, A.; Voigt, J.; Meng, Z. Y.; Mandal, A. K.; Siddiqui, M. A.; Basso, A. D.; Gray, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 5170.
- [17] (a) Dickey, J. B.; Towne, E. B.; Wright, G. F. *J. Org. Chem.* **1955**, 20, 499.
(b) Hu, A. X.; Cao, G.; Xu, J. J. *J. Hunan Univ. (Nat. Sci.)* **2007**, 34, 78 (in Chinese).
(胡艾希, 曹高, 徐娟娟, 湖南大学学报(自然科学版), **2007**, 34, 78.)
- [18] Narender, M.; Majjigapu, S. R.; Kumar, V. P. *Synthesis* **2007**, 3469.
- [19] Lee, L. F.; Schleppnik, F. M.; Howe, R. K. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 1621.
- [20] Liu, A. P.; Cheng, S. X.; Lei, M. X.; Yao, Y.; Hu, Z. B.; He, H. J.; Wu, Y. Y.; Xiang, J.; Liu, M. H. *CN101885703*, **2010** [*Chem. Abstr.* **2010**, 154, 30180].
- [21] Sheldrick, G. M. *SAINI*, Siemens Analytical X-ray Systems Inc., Madison, Wisconsin, USA, **1996**.
- [22] Sheldrick, G. M. *SADABS, Program for Empirical Absorption Correction of Area Detector Data*, University of Göttingen, Germany, **1996**.
- [23] Sheldrick, G. M. *SHELXTL V5.1*, Software Reference Manual, Bruker AXS, Inc., Madison, Wisconsin, USA, **1997**.
- [24] Wang, X. F. *M.S. Thesis*, Nankai University, Tianjin, **2014** (in Chinese).
(王晓芳, 硕士论文, 南开大学, 天津, **2014**.)

(Zhao, X.)