

新型含取代苯氧基的 2-氰基-3-(2-取代吡啶-5-基)氨基丙烯酸酯类化合物的合成及除草活性

王 鑫 王朝强 傅翠蓉 邹小毛*

(南开大学元素有机化学研究所 天津化学化工协同创新中心 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

摘要 以氰基吡啶氨基丙烯酸酯类化合物为母体, 合成了两个系列的含取代苯氧基的 2-氰基-3-(2-取代吡啶-5-基)氨基丙烯酸酯化合物, 即光系统 II (PSII) 电子传递抑制剂, 以考察不同苯氧基在两个关键位点对其生物活性的影响. 生测结果表明: 这两个系列化合物均显示出一定的除草活性, 其中几种化合物在处理剂量为 1.5 kg/ha 时, 对油菜等阔叶杂草的茎叶处理后的鲜重抑制率达 90% 以上. 从构效关系上, 可以初步推测不同苯氧取代基位于氨基吡啶基对位上对除草活性的贡献与其母体氨基吡啶基化合物大致相当, 且选择性更好; 而在酯基部分对除草活性的贡献不明显.

关键词 光系统 II (PS-II) 电子传递抑制剂; 取代苯氧吡啶基; 2-氰基丙烯酸酯; 除草活性; 构效关系

Synthesis and Herbicidal Activity of 2-Cyano-3-(2-substituted phenoxy pyridin-5-yl) Amino Acrylates Containing Substituted Phenoxy Group

Wang, Xin Wang, Chaoqiang Fu, Cuirong Zou, Xiaomao*

(State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, Collaborative Innovation Center of Chemical Engineering (Tianjin) Research Institute of Elemento-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract Two series of 2-cyano-3-(2-substituted phenoxy pyridin-5-yl) amino acrylates containing phenoxy group were synthesized as photosynthesis II (PSII) electron transport inhibitors using 2-cyano-3-(pyridin-3-yl) aminoarylates as parent compound, in order to investigate how the different phenoxy group on the two key sites of the parent compound affects their bioactivity. The bioassay results show that both the two series compounds exhibit certain herbicidal activity, and several compounds display >90% fresh weight inhibit rate for broadleaf weeds (*Brassica campestris* L) at 1.5 kg/ha after post treatment. View from the structure-activity relationship, it can be primarily speculated that the contribution of different phenoxy group on the aminopyridinyl of the 3-position on the cyano acrylate to the herbicidal activity is equal to that of their parent groups (aminopyridinyl groups) and their selectivity is much better than that of their parent compounds. The contribution of different phenoxy group on the ester-site to the herbicidal activity of their parent compound is insufficient.

Keywords inhibitors of PS II electron transport; substituted phenoxy pyridinyl; 2-cyanoacrylates; herbicidal activity; structure-activity relationship

氰基丙烯酸酯在医药、农药上广泛应用于杀菌、抗癌和抗病毒方面^[1,2], 同时它也是一类重要的除草剂. 从作用机制上看, 它是一类特殊的光系统 II (PSII) 电子传递抑制剂^[3], 因此对人畜是安全的, 其基本结构式如图 1 所示(A). 通过紫色菌模拟、同位素示踪、分子图形学以及有关除草剂抗性机制的研究表明, 光系统 II 反应中心 D1 多肽、D2 多肽在叶绿体的类囊体膜上分别与光系

统 II 中电子传递起重要作用的质体醌 Q_B 和 Q_A 相结合. 除草剂的作用是置换了与 D1 多肽结合的质体醌 Q_B, 从而阻碍了电子由 Q_B 向质体醌 Q_A 的正常传递, 起到了抑制光合反应的作用^[4,5].

大量的构效关系研究表明, 氰基丙烯酸酯化合物在结构上细微的变化对其抑制活性影响很显著, 例如位点 R¹, R², R³, 对其活性有较大的影响^[6-8], 而且广泛的

* E-mail: xzmou@nankai.edu.cn

Received August 14, 2014; revised October 10, 2014; published online October 16, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20772067, 21472102).

国家自然科学基金(Nos. 20772067, 21472102)资助项目.

CoMFA 研究认为, 这类受试化合物均存在一个反应中心, 位点 R^1 部分的酯基可能是该反应中心^[9]. 另外我们课题组通过用同源模建的方法先后构建了高等植物豌豆(*Pisum sativum*)、菠菜(*Spinacia oleracea* L.)光反应中心 D1 蛋白结构模型, 发现当位点 R^3 引入取代氨基的苯环时, 它的片段会插入附近残基 PHE211, PHE255, PHE265 和 PEH274 形成的疏水性口袋, 结合作用主要是范德华力作用及 π - π 堆积作用^[10-12]. 继汪清民课题组发现 R^3 部分引入氯代吡啶环, 其除草活性较氯代苯环化合物有很大提高后, 我们课题组在吡啶环上引入氟原子, 取得了较好的结果^[13,14], 又将 R^3 部分引入取代苯氧苄基, 结果可防除多种阔叶杂草, 即引入第二个苯环证实疏水性口袋具有一定的形状和深度, 对取代基的长度、宽度和旋转范围都具有一定的要求^[12,15].

结合上述研究成果, 本文首先针对对除草活性有较大影响的 R^1 和 R^3 部分进行改造, 引入具有较好生物活性的取代苯氧基团和吡啶基团, 再结合我们课题组改进专利引入的 α -甲基氨基基手性中心(图 1 结构 C, R^4 为甲基), 合成两类化合物: 一类是取代苯氧基吡啶环的甲氨基目标化合物; 另一类是 R^1 位引入取代苯氧基 R^3 为取代吡啶环氨基的目标化合物, 即继续将带手性原子的吡啶环和取代苯氧基的吡啶环引入氰基丙烯酸酯类化合物, 以考察吡啶环上各种取代基和芳环链的延长对该类化合物除草活性的影响. 生测结果表明, 部分化合物对油菜等阔叶杂草具有较好的除草活性. 合成路线见 Scheme 1.

1 结果与讨论

1.1 合成

在由烟酸制备烟酸乙酯(**1c**)时, 中和反应滴加氨水

中和时控制了反应温度和滴加速度, 以防止所生成的酯酸性条件下发生水解, 降低收率, 且增加提纯难度; 紧接着制备吡啶乙酮(**2c**)时, 做到乙酸乙酯无水且不含其他杂质, 防止了 NaH 被水和醇反应掉, 使得反应不完全

在由 1-(2-乙氧基吡啶-5-基)乙酮(**2d**)生成 1-(2-乙氧基吡啶-5-基)乙酮肟(**3d**)时, 收率较低, 可能是由于 6 位乙氧基的影响, 因为没有取代基的情况下, 与肟胺反应是定量反应; 接下来由肟还原成胺反应, 控制了加入锌粉的速度, 以防止突然剧烈反应, 使混合物碳化; 并通入 HCl 以除去冰醋酸, 提纯了产物.

1.2 谱图解析

由目标化合物 **a8** 的 ^1H NMR (300 MHz) 谱图可以看出, 在 δ 1.18~1.22 出现的三重峰是 CH_2CH_3 的 3 个氢, 它与在 δ 3.54~3.59 出现的四重峰是 CH_2CH_3 中的 2 个氢产生偶合, 偶合常数 $J=7.01$ Hz, 在 δ 1.60~1.62 出现的二重峰是 CHCH_3 中的 3 个氢, 它与在 δ 5.23~5.27 出现的多重峰是 CH_3CH 中的 1 个氢, 两者产生偶合, 偶合常数 $J=6.87$ Hz, 在 δ 2.55 出现的一个单峰是 SMe 的 3 个氢, 在 δ 3.67~3.68 出现的三重峰是 OCH_2CH_2 上的两个氢, 它与在 δ 4.29~4.32 出现的四重峰是 OCH_2CH_2 的两个氢发生偶合, 偶合常数 $J=5.08$ Hz, 在 δ 7.28~7.32 出现的多重峰是吡啶环 4 位上的 1 个氢, 它与在 δ 7.54~7.56 出现的多重峰是吡啶环 5 位上的 1 个氢产生偶合, 偶合常数 $J=2.7$ Hz, 在 δ 8.52~8.56 出现的双峰是吡啶环 2 位上的 1 个氢, 在 δ 10.38~10.40 出现的多重峰是 NH 上的 1 个氢.

目标化合物 **a7** 的红外谱图可以看出, 在 3063 cm^{-1} 出现的吸收峰是 NH 的伸缩振动, 它比常规的 NH 伸缩振动的吸收位置略低是由于它旁边的酯基形成的氢键

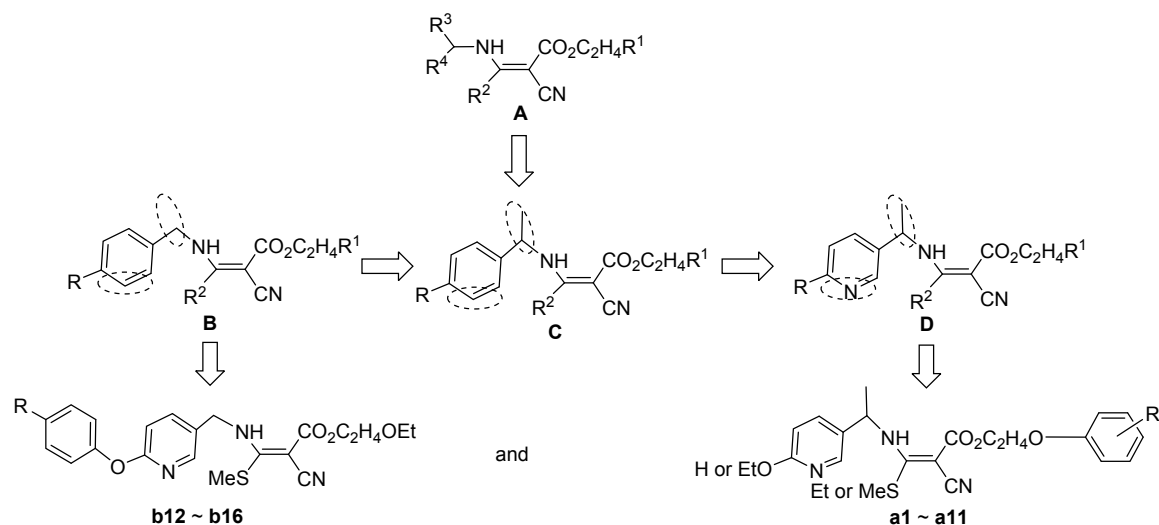
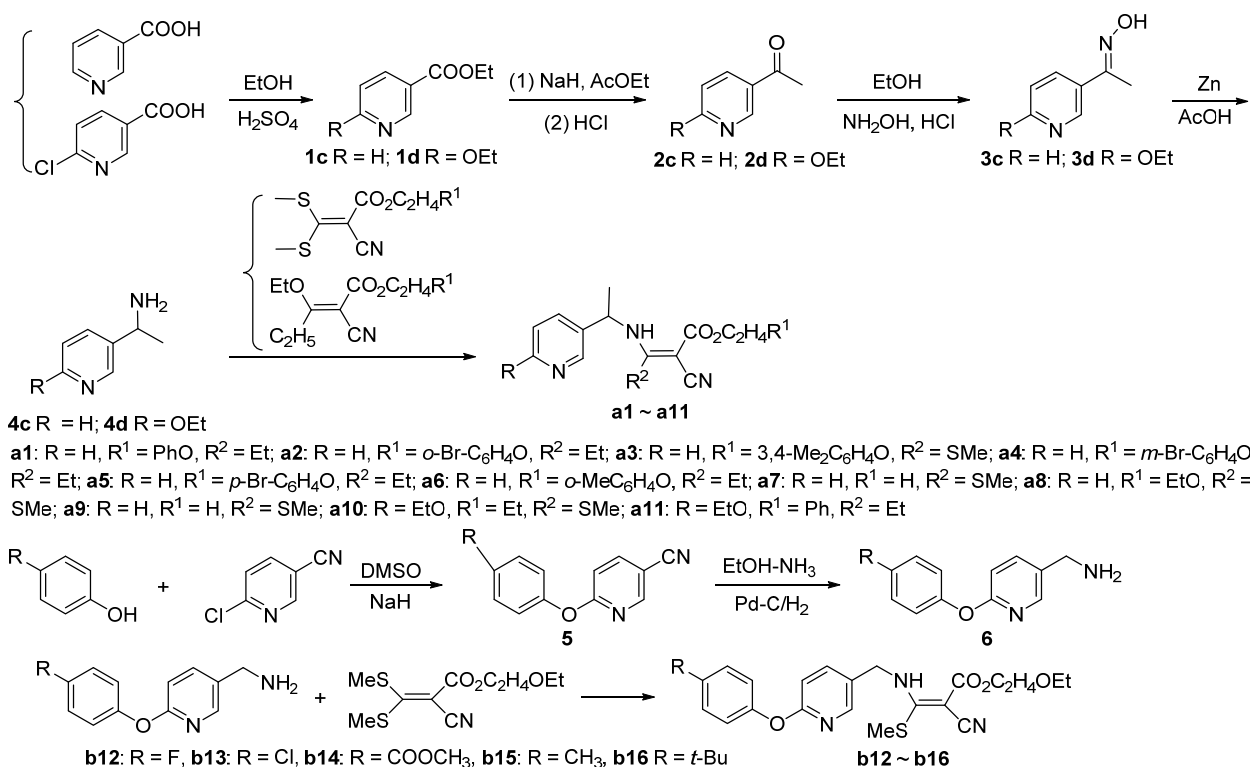


图 1 2-氰基丙烯酸酯化合物结构
Figure 1 Structures of 2-cyanoacrylates



图式 1 化合物 **a** 和 **b** 系列合成路线
 Scheme 1 Synthetic route of chemical series **a** & **b**

络合, 在 2982 cm⁻¹ 出现的吸收峰是 CH 的碳氢伸缩振动, 在 2200 cm⁻¹ 出现的吸收峰是氰基的伸缩振动, 1661 cm⁻¹ 是碳碳双键的伸缩振动, 1551, 1418 cm⁻¹ 是苯环的骨架振动, 1248 cm⁻¹ 为 COOR 的强吸收, 1380 cm⁻¹ 是甲基的弯曲振动。

1.3 除草活性结果与构效关系

除草活性测定结果见表 1 和表 2。所有目标化合物均表现一定的除草活性, 其中 **a9**, **a10**, **a11** 样品均为含吡啶基的乙胺基化合物, 在吡啶环 2 位上均有乙氧基, 对油菜的茎叶处理效果均达到 90% 以上。说明其生物活性与类似的甲氨基化合物效果相当^[13]。目标化合物 **b13**, **b15**, **b16** 是变换吡啶甲氨基 2 位上苯氧基对位取代基而合成的新化合物, 分别是 Cl, CH₃ 和 *t*-Bu。从生测结果上看, 在 1.5 kg/ha 条件下, 它们对油菜和菘菜的茎叶处理结果达到 90% 以上。从复筛结果看, 在 375 g/ha 条件下, **b13**, **b15** 对油菜的茎叶处理结果仍能达到 90% 以上^[16]。说明它们对阔叶杂草有较好的选择性, 其防除效果与没有苯氧基而 3 位只有氟代吡啶甲胺基化合物的防除效果相当^[17]。从构效关系上, 可以初步推测, 3 位吡啶甲胺基上的某些取代苯氧基对生物活性有较好的影响。

2 结论

本文以氰基吡啶胺基丙烯酸酯类化合物为母体, 分

别以不同苯氧基替换氰基丙烯酸酯化合物 R³ 位氨基吡啶基对位上的取代基和 R¹ 位酯基上的取代基, 合成了 **a**, **b** 系列化合物, 并对其进行了除草活性测试。生测结果表明: 两个系列化合物均显示出一定的除草活性, 可以初步推测不同苯氧取代基在 3 位氨基吡啶基对位上对除草活性的贡献与其母体氨基吡啶基大致相当, 且选择性更好; 而在酯基部分 R¹ 上对除草活性的贡献不明显。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Brucker AC-P200 型核磁共振仪(CDCl₃, DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 为内标); Yanaco MT-3 型 C/H/N 元素自动分析仪; Shimadzu-IR435 型红外吸收光谱仪(KBr 压片); Yanaco-241 型熔点仪, 温度计未经校正。实验试剂和原料均为分析纯或化学纯; 均经过常规处理后使用。

3.2 合成实验方法

3.2.1 烟酸乙酯(**1c**)的制备

称取 6.15 g (50 mmol) 烟酸放入 100 mL 烧瓶中, 加入 20 mL 无水乙醇, 搅拌均匀, 冷却, 缓慢滴加 10 mL 浓硫酸, 回流 4 h, 将反应混合物烧杯中, 缓慢滴加饱和氨水, 中和到 pH 为 9~10 左右, 用无水乙醚萃取, 干燥, 过滤, 减压旋干, 得 4.26 g (35 mmol) 烟酸乙酯, 收率 70%。

表 1 化合物 **a** 和 **b** 系列鲜重抑制率(%)^a
Table 1 Herbicidal activities (%) of product series **a** and **b**

化合物	取代基			茎叶处理				土壤处理			
	R	R ¹	R ²	稗草	油菜	苋菜	马唐	稗草	油菜	苋菜	马唐
a1	H	PhO	Et	37.0	26.6	13.5	54.0	2.8	18.4	20.8	11.6
a2	H	<i>o</i> -Br-C ₆ H ₄ O	Et	44.2	42.3	18.3	26.0	27.0	0	15.3	10.1
a3	H	2,4-Me ₂ C ₆ H ₃ O	SMe	27.9	0	0	14.0	5.4	0	16.7	8.7
a4	H	<i>m</i> -Br-C ₆ H ₄ O	Et	61.7	31.8	5.6	44.0	0	0	18.0	3.9
a5	H	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ O	Et	25.3	0	0	16.0	15.6	0	15.3	11.6
a6	H	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄ O	Et	47.4	1.7	5.6	52.0	8.6	0	20.8	10.1
a7	H	H	SMe	39.0	21.8	11.1	10.0	9.2	7.4	11.1	3.9
a8^a	H	EtO	SMe	—	—	—	—	—	—	—	—
a9	EtO	H	SMe	94.8	90.7	24.6	100	4.1	0	23.6	11.6
a10	EtO	EtO	SMe	99.5	100	100	99.5	5.0	0	15.00	5.0
a11	EtO	PhO	Et	58.4	100	32.6	26.0	9.2	1.8	11.1	8.5
b12^b	F	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
b13	Cl	—	—	54.2	100	100	73.8	8.5	12.6	12.6	15.8
b14	CO ₂ Me	—	—	0	0	0	0	2.0	0	5.0	2.0
b15	CH ₃	—	—	72.5	100	100	26.2	17.7	3.6	20.0	15.8
b16	<i>t</i> -Bu	—	—	17.5	77.7	95.7	0	7.9	23.7	28.9	7.5
对照药 ^c	—	—	—	96.9	100	nt ^d	nt ^d	69.8	89.2	nt ^d	nt ^d

^a 测试浓度 1.5 kg/ha; ^b **b12**: Not tested; ^c 对照药是 2-氰基-3-(2-氟吡啶-5-基)甲胺基-3-甲硫基丙烯酸乙氧基乙酯; ^d nt: not tested.

表 2 化合物 **a9**, **a11**, **b13**, **b15** 和 **b16** 的盆栽复筛结果
Table 2 Screening data of compounds **a9**, **a11**, **b13**, **b15** and **b16**

化合物	浓度/(g·ha ⁻¹)	地上部鲜重抑制百分数/%			
		油菜	苋菜	稗草	马唐
a9	750	100	56.28	67.19	87.83
	375	92.16	2.47	60.51	53.04
	187.5	50.98	0	20.65	34.78
	93.75	0	0	5.25	7.83
a11	750	100	89.91	0	0
	375	100	42.83	0	0
	187.5	79.41	12.56	0	0
	93.75	21.08	4.49	0	0
b13	750	100	100	77.23	65.22
	375	100	77.80	52.79	46.96
	187.5	94.12	50.23	17.30	27.83
	93.75	45.59	12.56	14.29	0
b15	750	100	60.31	62.17	49.57
	375	100	32.74	41.41	25.22
	187.5	95.59	23.90	19.64	14.78
	93.75	63.24	1.80	15.29	1.74
b16	750	61.27	64.35	30.02	6.09
	375	17.65	8.52	21.99	0.81
	187.5	13.73	0	6.92	0
	93.75	0.98	0	0	0
对照药 ^a	750	100	nt ^b	93.9	nt ^b
	375	95.5	nt ^b	90.5	nt ^b
	187.5	90.1	nt ^b	85.5	nt ^b

^a 对照药是 2-氰基-3-(2-氟吡啶-5-基)甲胺基-3-甲硫基丙烯酸乙氧基乙酯; ^b nt: not tested.

3.2.2 1-(吡啶-3-基)乙酮(2c)的制备

将上步所得烟酸乙酯放入 100 mL 四口瓶中, 氮气保护, 加入 AcOEt 3.85 g (44 mmol), 搅拌条件下, 加入 60% NaH 1.75 g (44 mmol), 待剧烈反应后, 回流反应 3 h 后冷却到 0 °C, 滴加 0.85 mL 无水乙醇和 17 mL 水, 加入 8.5 mL 浓盐酸, 回流 2 h, 然后在 70~80 °C 蒸出多余的 AcOEt, 冷却, 温度控制在 5 °C 以下, 滴加 50% 的 NaOH 溶液中和到 pH 在 10 左右, 用乙醚 20 mL 萃取 3 次, 干燥, 减压旋干得到 2 g 淡黄色液体^[18], 收率为 52%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.63 (s, 3H, CH₃), 7.42 (dd, J =7.9, 4.8 Hz, 1H), 8.22~8.23 (m, 1H), 8.77~8.78 (m, 1H), 9.16 (s, 1H).

3.2.3 1-(2-乙氧基吡啶-5-基)乙酮(2d)的制备

以 6-氯烟酸为原料, 按第 3.2.1 的方法制得 1-(2-乙氧基吡啶-5-基)乙酮^[18], 产率 20%. m.p. 43~44 °C (文献值^[18] 42~44 °C).

3.2.4 1-(吡啶-3-基)乙胺(4c)的制备

将 9 g 1-(吡啶-3-基)乙酮(72 mmol)溶于 45 mL 无水乙醇, 加入 8 g 盐酸羟胺(114 mmol)的 10 mL 水溶液, 饱和碳酸钠水溶液加入等体积水制成稀溶液、逐滴加入乙醇溶液中至 pH 值为 7~8, 出现沉淀, 室温搅拌 2 h, 50~60 °C 下搅拌 2 h. 旋干乙醇, 水洗, 萃取, 干燥, 再旋干, 得白色固体 10 g, 产率 99.5%, m.p. 114~116 °C.

1-(吡啶-3-基)乙酮脒 5 g (36 mmol)溶于 50 mL 冰醋酸中. 分批加入 23.8 g (360 mmol)锌粉, 维持 35 °C 左右. 加完锌粉, 室温搅拌, 至原料点消失. 过滤, 滤液旋干, 加入干燥过的氯仿, 通入干 HCl 气体, 过滤, 乙醚洗涤, 固体用 4 mol/L (16 g/100 mL)的 NaOH 水溶液碱化, 以氯仿萃取, 干燥, 旋干, 得黄色液体^[17] 2.8 g, 产率 63%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.41 (d, J =6.6 Hz, 3H, CH₃CHNH₂), 4.19 (q, J =6.6 Hz, 1H, CH₃CHNH₂), 7.26~7.29 (m, 1H), 7.69~7.32 (m, 1H), 8.48~8.50 (m, 1H), 8.59 (d, J =7.9 Hz, 1H, PyH).

3.2.5 1-(2-乙氧基吡啶-5-基)乙胺的制备

以 1-(2-乙氧基吡啶-5-基)乙酮为原料, 用第 3.2.4 节方法制备 1-(2-乙氧基吡啶-5-基)乙胺, 收率为 54.6%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.36 (t, J =7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.38 (t, J =6.6 Hz, 3H, NH₂CHCH₃), 4.08~4.14 (m, 1H, NH₂CHCH₃), 4.33 (q, J =7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 6.84 (d, J =8.6 Hz, 1H), 7.61 (q, J =8.5 Hz, 1H), 8.07~8.08 (m, 1H).

3.2.6 目标化合物 a1~a11 的制备

以 2-氰基-3-甲硫基-3-[(1-吡啶-3-基)乙基]氨基丙烯酸乙氧乙酯(a8)为例, 在 100 mL 烧瓶中加入 0.52 g

(0.002 mol) S,S-烯酮二硫缩醛, 25 mL 无水乙醇. 冰盐浴 -10 °C 以下滴加 0.78 g (0.002 mol) 1-(吡啶-3-基)乙胺, 随后室温搅拌, 旋干溶剂后进行柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=8:1], 得到淡黄色粘稠液体 0.56 g, 收率 73.2%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.21 (t, J =7.01 Hz, 3H, CHCH₃), 1.62 (d, J =6.8 Hz, 3H, CHCH₃), 2.57 (s, 3H, SCH₃), 3.48~3.62 (m, 2H, CH₂CH₃), 3.62~3.76 (m, 2H, OCH₂CH₂), 4.22~4.39 (m, 2H, OCH₂CH₂), 5.16~5.33 (m, 1H, CHNH), 7.29 (dd, J =7.9, 4.8 Hz, 1H, PyH), 7.54 (d, J =7.9 Hz, 1H, PyH), 8.53 (s, 2H, PyH), 10.38~10.45 (d, J =6.4 Hz, 1H, CHNH). Anal. calcd for C₂₁H₂₃N₃O₃: C 57.29, H 6.31, N 12.53; found C 57.21, H 6.21, N 12.09.

采用相仿的方法, 中间体 4c, 4d 与不同的氰基丙烯酸酯化合物反应即可得到目标化合物 a1~a11.

2-氰基-3-[(1-吡啶-3-基)乙基]胺基-2-戊烯酸苯氧乙酯(a1): 无色液体, 收率 62%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.15 (t, J =7.54 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.65 (d, J =7.53 Hz, 3H, CHCH₃), 2.35~2.68 (m, 2H, CH₂CH₃), 4.25 (t, J =5.25 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 4.52 (t, J =5.25 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 4.78~4.90 (m, 1H, CHNH), 6.91~6.99 (m, 3H, Ar-H), 7.28~7.33 (m, 2H, ArH), 7.35 (d, J =8.2 Hz, 1H, PyH), 7.56 (d, J =8.2 Hz, 1H, PyH), 8.54~8.61 (m, 2H, PyH), 10.32 (d, J =8.4 Hz, 1H, CHNH). Anal. calcd for C₂₁H₂₃N₃O₃: C 69.02, H 6.34, N 11.5; found C 69.20, H 6.42, N 11.29.

2-氰基-3-[(1-吡啶-3-基)乙基]胺基-2-戊烯酸-2-(2-溴苯氧基)乙酯(a2): 无色液体, 收率 84%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.16 (t, J =7.60 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.65 (d, J =6.78 Hz, 3H, CHCH₃), 2.53 (m, 2H, CH₂CH₃), 4.31 (t, J =5.25 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 4.60 (t, J =5.25 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 4.79~4.89 (m, 1H, CHNH), 6.83~6.89 (m, 1H, Ar-H), 6.99 (dd, J =8.3, 1.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.25 (d, J =1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.31~7.37 (m, 1H, ArH), 7.51~7.55 (dd, J =7.9, 1.6 Hz, 1H, PyH), 7.56~7.64 (m, 1H, PyH), 8.54~8.61 (m, 2H, PyH), 10.32 (d, J =8.4 Hz, 1H, CHNH). Anal. calcd for C₂₁H₂₂BrN₃O₃: C 56.77, H 4.99, N 9.46; found C 57.07, H 4.77, N 9.46.

2-氰基-3-甲硫基-3-[(1-吡啶-3-基)乙基]胺基丙烯酸-2,4-二甲基苯氧基乙酯(a3): 无色液体, 收率 51%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.56 (d, J =7.53 Hz, 3H, CHCH₃), 2.29 (s, 3H, 2CH₃ of benzene), 2.60 (s, 3H, SCH₃), 4.23 (t, J =5.28 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 4.53 (t, J =5.28 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 5.23~5.34 (m, 1H, CHNH), 6.57 (s, 2H, Ar-H), 6.62 (s, 2H, Ar-H), 7.30 (dd, J =4.86,

4.9 Hz, 1H, PyH), 7.59 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, PyH), 8.58 (d, $J=2.9$ Hz, 2H, PyH), 10.42 (d, $J=7.0$ Hz, 1H, CHNH). Anal. calcd for $C_{21}H_{25}N_3O_3S$: C 64.21, H 6.12, N 10.21; found C 64.08, H 6.26, N 9.81.

2-氰基-3-[(1-吡啶-3-基)乙基]氨基-2-戊烯酸-2-(3-溴苯氧)乙酯(**a4**): 淡黄色液体, 收率 63%. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.16 (t, $J=7.65$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.65 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, $CHCH_3$), 2.42~2.63 (m, 2H, CH_2CH_3), 4.23 (t, $J=5.06$ Hz, 2H, OCH_2CH_2), 4.50 (t, $J=5.06$ Hz, 2H, OCH_2CH_2), 4.80~4.89 (m, 1H, CHNH), 6.83 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, PyH), 7.08~7.15 (m, 3H, Ar-H), 7.30 (d, $J=7.80$ Hz, 1H, Ar-H), 7.56 (d, $J=5.56$ Hz, 1H, PyH), 8.57 (d, $J=7.1$ Hz, 2H, PyH), 10.28 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, CHNH). Anal. calcd for $C_{21}H_{22}BrN_3O_3$: C 56.77, H 4.99, N 9.46; found C 56.79, H 5.35, N 9.12.

2-氰基-3-[(1-吡啶-3-基)乙基]氨基-2-戊烯酸-2-(4-溴苯氧)乙酯(**a5**): 淡黄色液体, 收率 70%. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.16 (t, $J=7.35$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.66 (d, $J=6.60$ Hz, 3H, $CHCH_3$), 2.44~2.65 (m, 2H, CH_2CH_3), 4.22 (t, $J=4.52$ Hz, 2H, OCH_2CH_2), 4.51 (t, $J=4.52$ Hz, 2H, OCH_2CH_2), 4.88 (m, 1H, CHNH), 6.83 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.37~7.41 (m, 2H, Ar-H), 7.58 (d, $J=5.56$ Hz, 1H, PyH), 8.57~8.61 (m, 2H, PyH), 10.26 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, CHNH). Anal. calcd for $C_{21}H_{22}BrN_3O_3$: C 56.77, H 4.99, N 9.46; found C 56.53, H 4.88, N 9.19.

2-氰基-3-[(1-吡啶-3-基)乙基]氨基-2-戊烯酸-2-(2-甲基苯氧)乙酯(**a6**): 淡黄色液体, 收率 75%. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.16 (t, $J=7.62$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.65 (d, $J=6.78$ Hz, 3H, $CHCH_3$), 2.23 (s, 3H, CH_3 of benzene), 2.5 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.24 (t, $J=5.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_2), 4.56 (t, $J=5.09$ Hz, 2H, OCH_2CH_2), 4.77~4.93 (m, 1H, CHNH), 6.83~6.90 (m, 2H, Ar-H), 7.13~7.18 (m, 2H, Ar-H), 7.34 (dd, $J=7.9$, 4.8 Hz, 1H, PyH), 7.59 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, PyH), 8.49~8.64 (m, 2H, PyH), 10.33 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, CHNH). Anal. calcd for $C_{21}H_{25}N_3O_3$: C 69.64, H 6.64, N 11.07; found C 69.66, H 6.95, N 10.86.

2-氰基-3-甲硫基-3-[(1-吡啶-3-基)乙基]氨基丙烯酸乙酯(**a7**): 白色固体, 收率 95%. m.p. 64~65 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.19 (t, $J=7.12$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.61 (d, $J=6.89$ Hz, 3H, $CHCH_3$), 2.58 (s, 3H, SCH_3), 4.25 (q, $J=7.12$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 5.26~5.30 (m, 1H, CHNH), 7.29 (dd, $J=7.9$, 4.8 Hz, 1H, PyH), 7.54 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, PyH), 8.53 (s, 2H, PyH), 10.38 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, CHNH). Anal. calcd for $C_{14}H_{17}N_3O_2S$: C 57.71, H

5.88, N 14.42; found C 57.60, H 6.07, N 14.20.

2-氰基-3-甲硫基-3-[1-(2-乙氧基吡啶-5-基)乙基]氨基丙烯酸乙酯(**a9**): 白色固体, 收率 93%. m.p. 56~58 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.19 (t, $J=7.12$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.61 (d, $J=6.89$ Hz, 3H, $CHCH_3$), 2.58 (s, 3H, SCH_3), 4.25 (q, $J=7.12$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 5.26~5.30 (m, 1H, CHNH), 7.29 (dd, $J=7.9$, 4.8 Hz, 1H, PyH), 7.54 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, PyH), 8.53 (s, 2H, PyH), 10.38 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, CHNH). Anal. calcd for $C_{16}H_{21}N_3O_3S$: C 57.29, H 6.31, N 12.53; found C 57.10, H 6.07, N 12.28.

2-氰基-3-甲硫基-3-[1-(2-乙氧基吡啶-5-基)乙基]氨基丙烯酸乙氧乙酯(**a10**): 淡黄色液体, 收率 89%. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.24 (t, $J=7.01$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.42 (t, $J=7.06$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.63 (d, $J=6.85$ Hz, 3H, $CHCH_3$), 2.60 (s, 3H, SCH_3), 3.61 (q, $J=7.00$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.68~3.76 (m, 2H, OCH_2CH_2), 4.28~4.32 (m, 2H, CH_2CH_3), 4.44 (t, $J=7.06$ Hz, 2H, OCH_2CH_2), 5.17~5.25 (m, 1H, CHNH), 6.76 (d, $J=8.61$ Hz, 1H, PyH), 7.49 (dd, $J=8.6$, 2.6 Hz, 1H, PyH), 8.09 (d, $J=2.5$ Hz, 1H, PyH), 10.38 (d, $J=6.8$ Hz, 1H, CHNH). Anal. calcd for $C_{18}H_{25}N_3O_4S$: C 56.97, H 6.64, N 11.07; found C 56.79, H 6.67, N 10.90.

2-氰基-3-甲硫基-3-[1-(2-乙氧基吡啶-5-基)乙基]氨基丙烯酸苯氧乙酯(**a11**): 无色液体, 收率 44%. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.17 (t, $J=7.61$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.39 (t, $J=7.06$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.45~2.64 (m, 2H, CH_2CH_3), 4.24 (t, $J=5.15$ Hz, 2H, OCH_2CH_2), 4.35 (q, $J=7.05$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.51 (t, $J=5.12$ Hz, 2H, OCH_2CH_2), 4.72~4.79 (m, 1H, CHNH), 6.75 (d, $J=8.60$ Hz, 1H, PyH), 6.85~7.0 (m, 3H, CH of pyridine and benzene), 7.30 (d, $J=8.40$ Hz, 1H, Ar-H), 7.47 (dd, $J=8.6$, 2.5 Hz, 1H, Ar-H), 8.04 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, PyH), 10.23 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, CHNH). Anal. calcd for $C_{23}H_{27}N_3O_4$: C 67.46, H 6.65, N 10.26; found C 67.49, H 6.26, N 9.78.

3.2.7 2-(4-取代苯氧基)吡啶-5-腈(**5**)的制备

将 0.01 mol 的 4-取代苯酚加入到 100 mL 四口瓶中, 再加入 0.005 mol 的 DMSO, 充分搅拌条件下, 加入 0.01 mol 的 NaH. 充分搅拌剧烈反应后, 再加入 0.01 mol 的 6-氯吡啶-3-腈, 然后缓慢加热, 在 90~120 °C 反应 4 h 左右, TLC 监控反应完毕, 冷却, 滴加 30 mL 水, 充分搅拌, 然后过滤, 干燥, 用乙酸乙酯和石油醚重结晶, 得到纯品^[19]. 产品分别经核磁和元素分析确证.

3.2.8 2-(4-取代苯氧基)吡啶-5-基)甲胺(**6**)的制备

将 0.005 mol 的 2-(4-取代苯氧基)吡啶-5-腈溶于 25 mL 饱和的乙醇氨溶液中, 加入 5% 的 Pd-C 催化剂 0.2 g

左右, 加入磁子, 在高压釜中充入 1.82 MPa 的氢气, 然后用硅油浴加热, 油浴温度在 65 °C, 内部温度在 45 °C 左右, 反应 9 h, 釜内压力不再降低, 反应完毕, 慢慢释放氢气, 然后打开高压釜, 将 Pd-C 催化剂过滤, 将滤液旋干, 就得到所需的中间体[2-(4-取代苯氧基)吡啶-5-基]甲胺^[20]。该系列中间体没有提纯, 直接用于最终化合物的合成。

3.2.9 目标产物 **b12**~**b16** 的合成

用第 3.2.6 节的方法, 以第 3.2.8 节合成的中间体为原料制得 2-氰基-3-甲硫基(乙基)-3-(对位取代苯氧)吡啶甲氨基丙烯酸酯类化合物 5 个。

2-氰基-3-甲硫基-3-[[1-(2-(4-氟苯氧基)吡啶-5-基)乙基]]氨基丙烯酸乙氧乙酯(**b12**): 淡黄色液体, 收率 37%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.22 (t, $J=7.02$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.71 (s, 3H, SCH₃), 3.58 (q, $J=7.02$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.70 (t, $J=5.05$ Hz, 2H, OCH₂CH₂), 4.30 (t, $J=5.05$ Hz, 2H, OCH₂CH₂), 4.74 (d, $J=5.9$ Hz, 2H, CH₂NH), 6.96 (d, $J=8.45$ Hz, 1H, PyH), 7.12 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, PyH), 7.10 (q, $J=8.62$ Hz, 2H, Ar-H), 7.60 (q, $J=8.45$ Hz, 2H, Ar-H), 8.10 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, PyH), 10.31 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, CH₂NH). Anal. calcd for C₂₂H₂₄FN₃O₄S: C 58.46, H 5.14, N 9.74; found C 58.20, H 5.19, N 10.78.

2-氰基-3-甲硫基-3-[[1-(2-(4-氯苯氧基)吡啶-5-基)乙基]]氨基丙烯酸乙氧乙酯(**b13**): 淡黄色液体, 收率 30%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.21 (t, $J=7.01$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.70 (s, 3H, SCH₃), 3.57 (q, $J=7.01$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.70 (t, $J=5.04$ Hz, 2H, OCH₂CH₂), 4.30 (t, $J=5.04$ Hz, 2H, OCH₂CH₂), 4.73 (d, $J=5.9$ Hz, 2H, CH₂NH), 6.94 (t, $J=8.3$ Hz, 1H, PyH), 7.11 (dd, $J=15.6$, 8.3 Hz, 2H, Ar-H), 7.29~7.45 (m, 2H, Ar-H), 7.55~7.64 (m, 1H, PyH), 8.08~8.11 (m, 1H, PyH), 10.29 (s, 1H, CH₂NH). Anal. calcd for C₂₂H₂₄ClN₃O₄S: C 56.31, H 4.95, N 9.38; found C 56.81, H 4.91, N 9.40.

2-氰基-3-甲硫基-3-[[1-(2-(4-甲酸甲酯基苯氧基)吡啶-5-基)乙基]]氨基丙烯酸乙氧乙酯(**b14**): 淡黄色液体, 收率 46%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.21 (t, $J=7.00$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.70 (s, 3H, SCH₃), 3.57 (q, $J=7.00$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.64~3.74 (m, 2H, OCH₂CH₂), 3.92 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.30 (t, $J=5.05$ Hz, 2H, OCH₂CH₂), 4.75 (d, $J=5.9$ Hz, 2H, CH₂NH), 7.00 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, PyH), 7.19 (q, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.64 (dd, $J=8.5$, 2.5 Hz, 1H, PyH), 8.08~8.12 (m, 1H, PyH), 8.11 (q, $J=8.63$ Hz, 2H, Ar-H), 10.32 (s, 1H, CH₂NH). Anal. calcd for C₂₄H₂₇N₃O₆S: C 58.59, H 5.34, N 8.91; found C 58.51, H

5.44, N 8.68.

2-氰基-3-甲硫基-3-[[1-(2-(4-甲基苯氧基)吡啶-5-基)乙基]]氨基丙烯酸乙氧乙酯(**b15**): 白色固体, 收率 30%。m.p. 73~74 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.21 (t, $J=7.00$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.36 (s, 3H, CH₃), 2.69 (s, 3H, SCH₃), 3.57 (q, $J=7.00$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.67~3.71 (m, 2H, OCH₂CH₂), 4.30 (t, $J=5.06$ Hz, 2H, OCH₂CH₂), 4.72 (d, $J=5.9$ Hz, 2H, CH₂NH), 6.90 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, PyH), 7.03 (q, $J=8.47$ Hz, 2H, Ar-H), 7.22 (d, $J=8.47$ Hz, 2H, Ar-H), 7.57 (dd, $J=8.50$, 2.6 Hz, 1H, PyH), 8.09 (d, $J=2.3$ Hz, 1H, PyH), 10.23 (s, 1H, CH₂NH). Anal. calcd for C₂₃H₂₇N₃O₄S: C 61.81, H 5.89, N 9.83; found C 61.27, H 6.18, N 9.80.

2-氰基-3-甲硫基-3-[[1-(2-(4-叔丁氧基苯氧基)吡啶-5-基)乙基]]氨基丙烯酸乙氧乙酯(**b16**): 无色液体, 收率 30%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.21 (t, $J=7.00$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.34 (s, 9H, *t*-Bu), 2.69 (s, 3H, SCH₃), 3.57 (q, $J=7.00$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.71 (t, $J=5.11$ Hz, 2H, OCH₂CH₂), 4.30 (t, $J=5.11$ Hz, 2H, OCH₂CH₂), 4.72 (d, $J=5.9$ Hz, 2H, CH₂NH), 6.90 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, PyH), 7.06 (q, $J=8.47$ Hz, 2H, Ar-H), 7.42 (q, $J=8.8$ Hz, 1H, PyH), 7.58 (dd, $J=8.50$, 2.6 Hz, 2H, Ar-H), 8.11 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, PyH), 10.26~10.33 (m, 1H, CH₂NH). Anal. calcd for C₂₆H₃₃N₃O₄S: C 63.94, H 6.65, N 8.95; found C 63.49, H 7.12, N 8.91.

3.3 生物活性测定方法

3.3.1 化合物活体生物活性的测定

盆栽法: 在直径 6 cm 的塑料小杯中放入一定量的土, 加入一定量的水, 播种后覆盖一定的土壤, 于花房中培养, 幼苗出土前以塑料覆盖。每天加定量的清水以保持正常生长。处理剂量为 1.5 kg/ha 等包括土壤处理(出苗前)和茎叶(幼苗一叶一心期)处理两种。7~10 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。

试验材料: 单子叶植物用稗草、马唐, 双子叶植物用油菜、苋菜。

辅助材料(Supporting Information) 化合物的 ¹H NMR 谱图。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Song, B. A.; Yang, S.; Zhong, H. M.; Jin, L. H.; Hu, D. Y.; Liu, G. *Fluorine Chem.* **2005**, 126, 87.
- [2] Wang, Q. M.; Liu, Y. X.; Liu, S. H.; Cai, B. L.; Li, Y. H. *CN 101817799*, **2010** [*Chem. Abstr.* **2010**, 153, 406412].

- [3] Mattooa, K.; Giardib, M.-T.; Raskindc A.; Edelmanc, M. *Physiol. Planta*. **1999**, 107, 454.
- [4] Bucher, K. H. *Pestic. Sci.* **1972**, 3, 89.
- [5] Nishiyama, Y.; Allakhverdiev, S. I.; Murata, N. *Physiol. Planta*. **2011**, 142, 35.
- [6] Wang, T. T.; Bing, G. F.; Zhang, X.; Qin, Z. F.; Yu, H. B.; Qin, X.; Dai, H.; Fang, J. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 1287 (in Chinese).
(王婷婷, 邢贵方, 张欣, 秦振芳, 于海波, 秦雪, 戴红, 方建新, 有机化学, **2009**, 29, 1287.)
- [7] Zou, X. M.; Yu, L. M.; Gao, Y.; Shi, H. L.; Pei, J.; Liu, B.; Li, H. F.; Hu, F. Z.; Yang, H. Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, 26, 337 (in Chinese).
(邹小毛, 郁丽敏, 高颖, 施欢乐, 裴江, 刘斌, 李慧芬, 胡方中, 杨华铮, 有机化学, **2006**, 26, 337.)
- [8] Liu, Y.-X.; Li, D.; Zhao, Q.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, 26, 1232 (in Chinese).
(刘玉秀, 李姐, 赵奇奇, 有机化学, **2006**, 26, 1232.)
- [9] Zhang, H. P.; Song, B. A.; Wang, X. Y.; Long, N.; Hu, D. Y.; Yang, S.; Xue, W.; Lu, P.; Jin, L. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 17 (in Chinese).
(张慧苹, 宋宝安, 王献友, 龙宁, 胡德禹, 杨松, 薛伟, 卢平, 金林红, 有机化学, **2008**, 28, 17.)
- [10] Liu, H. Y.; Sha, Y. L.; Lu, R. J.; Yang, H. Z.; Lai, L. H. *Chin. Sci. Bull.* **1998**, 43, 397 (in Chinese).
(刘华银, 沙印林, 陆荣健, 杨华铮, 来鲁华, 科学通报, **1998**, 43, 397.)
- [11] Yu, A. M.; Yang, H. Z.; Liu, H. Y.; Ma, Y.; Zhang, Z. P. *Sci. China, Ser. B* **1998**, 28, 337 (in Chinese).
(喻爱明, 杨华铮, 刘华银, 马翼, 张政朴, 中国科学(B 辑), **1998**, 28, 337.)
- [12] Li, P. M. *S. Thesis*, Nankai University, Tianjin, **2004** (in Chinese).
(刘岷, 硕士论文, 南开大学, 天津, **2004**.)
- [13] Wang, Q. M.; Sun, H. K.; Cao, H. Y.; Cheng, M. R.; Huang, R. Q. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, 51, 5030.
- [14] Zou, X. M.; Yang, H. Z.; Yu, L. M.; Liu, B.; Hu, F. Z.; G.; Pei, J.; Li, H. B.; Shi, H. L.; Li, H. F. *CN 1594294*, **2005** [*Chem. Abstr.* **2005**, 144, 192126].
- [15] Hu, F. Z.; Li, C. H.; Pan, J. X.; Li, J. X.; Yang, H. Z.; Gao, Y.; Zou, X. M.; Li, Y. H.; Zhu, Y. Q. *CN 200910244838*, **2011** [*Chem. Abstr.* **2011**, 154, 234324].
- [16] Liu, S. H.; Zhang, Y. L.; Zhao, Q. Q.; Cai, B. L.; Li, Y. H.; Song, H. B.; Liu, Y.; Wang, Y.; Huang, R. Q.; Wang, Q. M. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 204.
- [17] Yu, L.-M.; *M.S. Thesis*, Nankai University, Tianjin, **2004** (in Chinese).
(郁丽敏, 硕士论文, 南开大学, 天津, **2004**.)
- [18] Gao, Y.; *M.S. Thesis*, Nankai University, Tianjin, **2003** (in Chinese).
(高颖, 硕士论文, 南开大学, 天津, **2003**.)
- [19] Klotzel, M. C.; Chubb, F. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 4226.
- [20] Chung, N. M.; Howardti, E. *J. Org. Chem.* **1970**, 56, 2517.

(Li, L.; Fan, Y.)