

利用 Ugi 反应合成 2-{*N*-(3-三氟甲基苯基)-[3-(三氟甲基)苯甲酰、2-(取代苯氧)丙酰、2-(4,6-二甲氧基-嘧啶-2-氧基)苯甲酰]-氨基}-取代苯乙酰环己胺及其除草活性评价

胡汉宁^a 黎安玲^{*a} 张瀚匀^b 石德清^b

(^a 武汉大学中南医院 武汉 430071)

(^b 华中师范大学农药与化学生物学教育部重点实验室 武汉 430079)

摘要 为了寻找新型高活性的除草剂先导化合物, 采用活性亚结构连接法, 利用 Ugi 反应将 3-三氟甲基苯甲酰基、2-(取代苯氧)丙酰基和 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)苯甲酰基等除草活性结构片段与 3-三氟甲基苯基引入到同一分子中, 合成了一系列 2-{*N*-(3-三氟甲基苯基)-[3-(三氟甲基)苯甲酰、2-(取代苯氧)丙酰、2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)苯甲酰]-氨基}-取代苯乙酰环己胺 **3a~3i**, 采用 IR, ¹H NMR, EI-MS 和元素分析对其结构进行了表征. 初步的除草活性测试结果表明: 部分化合物在 100 mg/L 浓度下对油菜显示出中等至良好的除草活性. 温室盆栽测试结果显示部分化合物在 1.5 kg/ha 剂量下, 在苗前处理时对油菜、反枝苋、稗草和马唐具有良好的除草活性.

关键词 Ugi 反应; 嘧啶水杨酸; 芳氧丙酸; PDS 抑制剂; 除草活性

Synthesis of *N*-Cyclohexyl 2-{*N*-(3-Trifluoromethylphenyl)-[3-(trifluoromethyl)benzoyl, 2-(substitutedphenoxy)propionyl, 2-(4,6-dimethoxypyrimidinyl-2-oxy)benzoyl]-amino}-substituted-phenylacetamides via Ugi Reaction and Their Herbicidal Activity Evaluation

Hu, Hanning^a Li, Anling^{*a} Zhang, Hanyun^b Shi, Deqing^b

(^a Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071)

(^b Key Laboratory of Pesticide & Chemical Biology, Ministry of Education, Central China Normal University, Wuhan 430079)

Abstract In order to find novel high active herbicidal lead compound, a series of *N*-cyclohexyl 2-{*N*-(3-trifluoromethylphenyl)-[3-(trifluoromethyl)benzoyl, 2-(substitutedphenoxy)propionyl, 2-(4,6-dimethoxypyrimidinyl-2-oxy)benzoyl]-amino}-substitutedphenylacetamides **3a~3i** were designed and synthesized by introducing 3-trifluoromethylbenzoyl, 2-aryloxy-propionyl or 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy)benzoyl and 3-trifluoromethyl phenyl moieties into the molecular skeleton via the Ugi reaction. Their structures were characterized by IR, ¹H NMR, EI-MS, and elemental analyses. The preliminary bioassay (*in vitro*) indicated that some of compounds **3** displayed moderate to good herbicidal activity against *Brassica campestris* L at the concentration of 100 mg/L. The glasshouse bioassay (*in vivo*) showed that some of compounds **3** exhibited good herbicidal activities against *B. campestris*, *A. retroflexus*, *E. crusgalli* and *D. sanguinalis* in pre-emergence treatment at a dose of 1500 g/ha.

Keywords Ugi reaction; pyrimidinyl salicylic acid; aryloxy propanoic acid; phytoene desaturase (PDS) inhibitor; herbicidal activity

* E-mail: anling888@126.com

Received July 3, 2015; revised July 22, 2015; published online August 31, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21342004) and the Natural Science Foundation of Hubei Province (No. 2015CKB741).

国家自然科学基金(No. 21342004)和湖北省自然科学基金(No. 2015CKB741)资助项目.

嘧啶水杨酸作为支链氨基酸合成酶[乙酰乳酸合成酶(ALS)或乙酰羟酸合成酶(AHAS)]抑制剂, 对不同生长阶段的稗草显示出高效的除草活性, 同时对移栽水稻、哺乳动物、鱼类等具有较好的安全性, 已发展成为一类重要的除草剂品种. 目前已有包括双草醚(Bispyribac-sodium)、嘧草醚(Pyriminobac-methyl)和丙酯草醚(Pyribambenz propyl)等多个除草剂问世(图 1)^[1~5]. 众所周知, 取代苯甲酸和苯氧羧酸除草剂由于具有高效、高选择性、杀草谱广、价格低廉等优点, 已广泛用于在粮食作物生产中阔叶杂草的防除, 在农作物生产中发挥了重要作用^[6]. 但由于持续大剂量使用该类除草剂, 这类除草剂对作物的安全性问题引起人们的关注和重视^[7]. 同时, 八氢番茄红素脱氢酶(PDS)是绿色植物进行光合作用的关键酶, 如果该酶受到抑制, 就会导致类胡萝卜素缺乏, 从而引起典型的白化症状、组织枯萎并死亡; 因此, PDS 抑制剂如 Norflurazon, Flurtamone, Fluorochloridone 和 Diflufenican 已成功开发成为白化除草剂品种(图 1)^[8~12]. 在这些白化除草剂分子结构中, 均含有 3-三氟甲基苯基共同的结构片段.

在新农药分子设计方法中, 一种是基于靶酶结构的农药分子设计, 即根据受体(靶标)和授体(抑制剂)的分子结构, 采用分子对接(Docking)手段, 确定受体活性空腔和授体相互作用时起重要作用的氨基酸残基, 开展抑制剂的构效关系研究, 从而进一步指导抑制剂先导化合物的设计和优化; 该方法对于针对靶酶结构的高效抑制剂的分子设计具有一定的优势, 缺点是在靶酶和抑制剂的分子结构已知的前提下才能有效开展. 另一种方法是在靶酶和抑制剂结构未知情况下, 通常采用活性基团拼接原理或者药效团分子碎片连接法的分子设计, 可以发现新颖作用靶标的新型抑制剂分子, 不足之处是针对性

和成功率较低.^[13] 近年来, 为了满足药物和农药市场以及临床药效评价对化合物数量快速增长的需求, 采用多组分反应快速合成结构多样性的生物活性分子变得越来越重要. Ugi 反应是一种由羧酸、醛或酮、胺和异腈四组分“一锅”法反应, 具有反应条件温和、环境友好等优点, 可以通过改变不同的反应底物来实现结构多样性有机分子的合成, 以满足药物化学和农药化学的活性筛选和结构修饰的需求. 在 Ugi 反应产物的分子骨架中引入不同的药效团, 是一条发现生物活性先导结构的有效途径^[14~17]. 为了寻找新型高效的除草剂先导化合物, 根据活性亚结构连接法, 本文利用四组分 Ugi 反应将具有除草活性的亚结构 3-三氟甲基苯甲酰基、2-取代苯氧丙酰基和 2-(4,6-二甲氧基吡啶-2-氧基)苯甲酰基和 3-三氟甲基苯基引入到同一分子中, 合成了一系列 2-{N-(3-三氟甲基苯基)-[3-(三氟甲基)苯甲酰、2-(取代苯氧)丙酰、2-(4,6-二甲氧基吡啶-2-氧基)苯甲酰]-氨基}-取代苯乙酰胺环己胺 **3a~3i** (Scheme 1), 并对其除草活性进行了筛选和评价.

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成与结构表征

采用 3-三氟甲基苯甲酸或 2-芳氧丙酸或 2-(4,6-二甲氧基吡啶-2-氧基)苯甲酸, 3-三氟甲基苯胺、芳香醛和环己基异腈的 Ugi 反应, 在温和反应条件下, 以中等到良好的收率得到目标化合物 **3a~3i**. 其结构经 IR, ¹H NMR, MS 和元素分析所确证. 在化合物 **3** 的 IR 中, 3455 cm⁻¹ 附近出现的是酰胺 N—H 伸缩振动吸收峰, 其两个 C=O 的伸缩振动吸收峰分别出现在 1650, 1600 cm⁻¹ 附近; 目标分子中由于存在氢键作用而发生缔合,

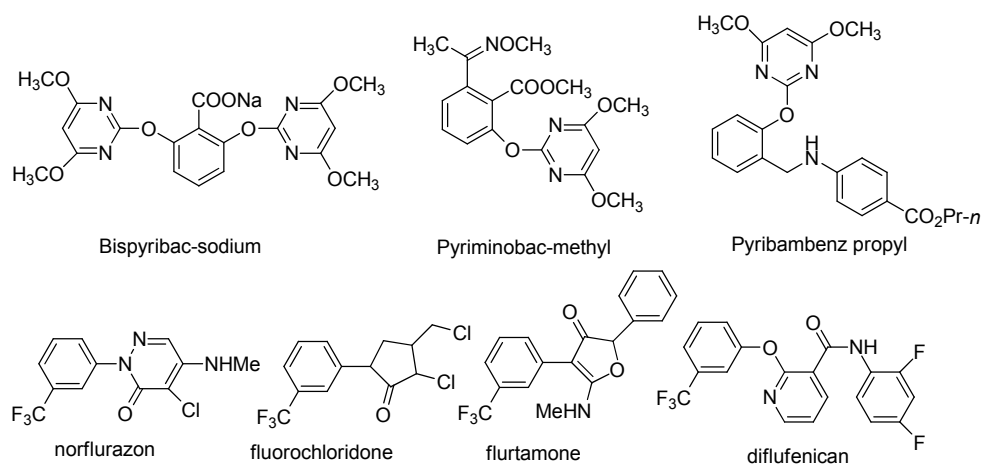
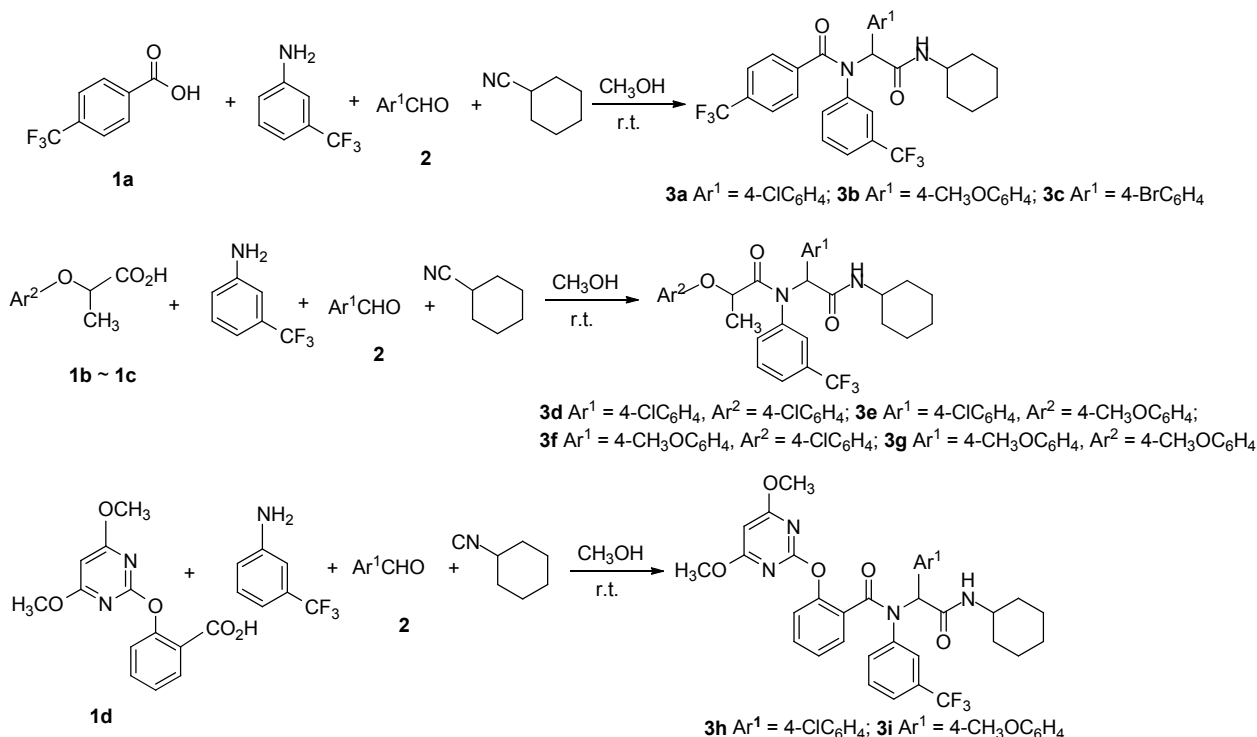


图 1 一些商品化的嘧啶水杨酸除草剂和 PDS 抑制剂

Figure 1 Some commercial PDS inhibitors and pyrimidinyl salicylic acid herbicides



图式 1 目标化合物 3a~3i 的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of target compounds 3a~3i

部分化合物显示为一个宽的伸缩振动吸收峰。C—N 特征伸缩振动吸收峰出现在 1360~1220 cm⁻¹ 附近。从该类化合物的 ¹H NMR 可以看出, 芳香环上质子化学位移出现在 δ 8.1~6.6 之间, 嘧啶环上的质子出现在 δ 5.78 附近, 显示为单重峰; 与芳基相连的次甲基质子也表现为单峰, 其化学位移出现在 δ 6.0 附近; 而 NH 的化学位移出现在 δ 4.4~5.6 处, 显示为宽的单峰, 有时显示为一组双重峰。而这类化合物的质谱, 均有较弱的分子离子峰, 其碎片离子峰均能得到合理的解释。

1.2 目标化合物的除草活性评价

采用油菜平皿法和稗草小杯法, 对目标化合物 3 进行了初步的除草活性测定, 其测定结果列于表 1 中。从测试结果可以看出, 部分目标化合物对油菜显示出较好、选择性的除草活性。例如: 化合物 3c, 3h, 3i 和 3g 在 100 mg/L 浓度下, 对油菜分别显示出 99.5%, 89.6%,

72.8%和 65.5%的抑制活性。但该类化合物在 100 mg/L 和 10 mg/L 浓度下, 对稗草的抑制活性均较弱。

为了深入开展除草活性评价, 我们选取了 4 个目标化合物进行了温室盆栽测试, 其结果列于表 2 中。测试结果可知, 在 1.5 千克/公顷的剂量下, 所测化合物在苗前处理时对 4 种待测植物显示出中等至良好的除草活性。例如 3c 在 1.5 千克/公顷的剂量下, 对油菜、反枝苋、稗草和马唐的苗前抑制率分别为 99.5%, 95.7%, 85.6% 和 96.2%, 除草效果与对照药 2,4-D 相当。其次, 在苗前处理时, 该类化合物对油菜、反枝苋、和马唐的除草活性优于对稗草的活性。此外, 该类化合物在苗前处理时除草活性要高于苗后处理。从其构效关系可以看出: 3-三氟甲基苯甲酰取代的化合物(3c)除草活性最优, 而 2-芳氧丙酰基取代的除草活性最差。其次, 比较化合物 3h 和 3i 可知, 与羰基相邻的芳基(Ar¹)取代基的电子效

表 1 化合物 3a~3i 的除草活性(离体平皿法, 抑制率/%)^aTable 1 Herbicidal activity of 3a~3i (*in vitro*, precent inhibition/%)

Compd.	BC		EC		Compd.	BC		EC	
	10 mg/L	100 mg/L	10 mg/L	100 mg/L		10 mg/L	100 mg/L	10 mg/L	100 mg/L
3a	20.5	36.5	15.0	40.0	3b	12.4	36.0	10.0	15.0
3c	75.8	99.5	15.0	45.0	3d	14.5	38.0	25.0	45.0
3e	9.8	28.6	10.0	35.0	3f	7.8	20.4	10.0	15.0
3g	38.5	65.5	10.0	25.0	3h	45.2	89.6	25.0	45.0
3i	45.0	72.8	10.0	15.0	2,4-D	97.6	98.7	92.1	97.9

^a BC: *Brassica campestris* L.; EC: *Echinochloa crusgalli*.

表2 部分化合物3的除草活性(温室盆栽法, 1.5 千克/公顷, 抑制率/%)^a
Table 2 Herbicidal activity of some of compounds 3 (*in vivo*, 1.5 kg/ha, Percent inhibition/%)

Compd.	Pre-emergence treatment				Post-emergence treatment			
	BC	AR	EC	DS	BC	AR	EC	DS
3c	99.5	95.7	85.6	96.2	85.0	90.5	78.5	89.6
3g	78.0	79.5	62.4	80.5	70.8	75.5	54.3	65.0
3h	90.5	87.6	75.8	90.2	78.5	85.6	68.0	81.2
3i	84.7	85.1	68.5	86.8	82.5	81.0	64.5	76.0
2,4-D	100	97.8	87.5	98.5	99.5	100	72.5	69.8

^a BC: *Brassica campestris* L.; AR: *Amaranthus retroflexus*; EC: *Echinochloa crusgalli*; DS: *Digitaria sanguinalis*.

应对除草活性有显著影响, 含拉电子基的化合物(3h, 4-氯取代)明显优于供电子取代(3i, 4-甲氧基取代). 进一步结构优化和构效关系研究仍在进行之中.

2 结论

本文采用 Ugi 反应“一锅”合成了一系列 2-{N-[3-(三氟甲基)苯基]-[3-(三氟甲基)苯甲酰]-2-(取代苯氧)丙酰}-2-(4,6-二甲氧基-嘧啶-2-氧基)苯甲酰]-氨基}-取代苯乙酰环己胺 3a~3i. 生物活性测试结果表明: 部分目标化合物在 1.5 kg/ha 剂量下, 在苗前处理时对油菜(*B. campestris*)、反枝苋(*A. retroflexus*)、稗草(*E. crusgalli*)和马唐(*D. sanguinalis*)具有良好的除草活性.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

X-4 数字显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司); Varian MERCURY-PLUS 400 (400 MHz)和 MERCURY-PLUS 600 (600 MHz)超导核磁共振仪, 以 CDCl₃ 或 DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 为内标; Finnigan TRACE-MS 质谱仪; Nicolet AVATAR360 型傅立叶红外光谱仪, KBr 压片; Vario EL III CHNSO 型元素分析仪(德国 Elementar 公司). 青岛海洋化工厂硅胶(200~300 目). 中间体 2-取代苯氧基丙酸、2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)-苯甲酸和环己基异腈按文献[18~20]方法制备. 其它试剂为化学纯或分析纯, 用前按常法处理.

3.2 实验方法

3.2.1 目标化合物 3a~3i 的合成

将 0.17 g (1.05 mmol) 3-三氟甲基苯胺、芳香醛(1 mmol)和 10 mL 无水甲醇加入至 25 mL 圆底烧瓶中, 搅拌下缓慢依次加入 0.19 g (1 mmol) 3-三氟甲基苯甲酸或 1 mmol 2-芳氧基丙酸或 0.28 g (1 mmol) 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧基)-苯甲酸和 0.11 g (1 mmol) 环己基异腈, 反应混合物在室温下搅拌 2~6 h 直至反应完全. 析出的固体过滤后, 用无水甲醇洗涤, 烘干. 得纯品, 收率 72%~88%.

2-{N-[3-(三氟甲基)苯基]-[3-(三氟甲基)苯甲酰]

氨基}-(4-氯-苯基)-乙酰环己胺(3a): 收率 87%. 白色固体, m.p. 192.6~193.4 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.49 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.44 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.39 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, ArH), 7.30 (s, 1H, ArH), 7.22 (d, *J*=7.6 Hz, 3H, ArH), 7.14 (d, *J*=7.6 Hz, 3H, ArH), 6.21 (s, 1H, CH), 5.58 (d, *J*=7.6 Hz, NH), 3.85~3.88 (m, 1H, CH), 1.05~2.17 (m, 10H, CH₂); IR (KBr) ν: 3442 (N—H), 3275, 3081, 2930, 2852, 1648 (C=O), 1608 (C=O), 1562, 1487, 1446, 1327, 1225, 1130, 1088 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₉H₂₅ClF₆N₂O₂: C 59.75, H 4.32, N 4.81; found C 59.67, H 4.43, N 4.99.

2-{N-[3-(三氟甲基)苯基]-[3-(三氟甲基)苯甲酰]氨基}-(4-甲氧基-苯基)-乙酰环己胺(3b): 收率 75%. 白色固体, m.p. 212.9~213.6 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.23~7.42 (m, 7H, ArH), 7.13 (t, *J*=7.8 Hz, 1H, ArH), 7.07 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 6.75 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, ArH), 6.23 (s, 1H, CH), 5.51 (d, *J*=7.8 Hz, NH), 3.86~3.88 (m, 1H, CH), 3.76 (s, 3H, CH₃), 1.04~1.99 (m, 10H, CH₂); IR (KBr) ν: 3445 (NH), 3265, 3093, 2932, 2855, 1656 (C=O), 1612 (C=O), 1570, 1514, 1450, 1326, 1254, 1171, 1129, 1068 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 578.2 (M⁺, 1.0), 452 (6.6), 316 (4.3), 278 (9.7), 173 (100), 145 (32.0), 121 (84.6). Anal. calcd for C₃₀H₂₈F₆N₂O₃: C 62.28, H 4.88, N 4.84; found C 62.12, H 4.67, N 4.91.

2-{N-[3-(三氟甲基)苯基]-[3-(三氟甲基)苯甲酰]氨基}-(4-溴-苯基)-乙酰环己胺(3c): 收率 88%. 白色固体, m.p. 202.4~203.6 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.37~7.42 (m, 7H, ArH), 7.30 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, ArH), 7.21 (s, 1H, ArH), 7.15 (t, *J*=7.8 Hz, 1H, ArH), 7.08 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 6.19 (s, 1H, CH), 5.57 (br s, 1H, NH), 3.85~3.88 (m, 1H, CH), 1.99 (d, *J*=9.0 Hz, 1H, CH₂), 1.89 (d, *J*=10.2 Hz, 1H, CH₂), 1.05~1.73 (m, 8H, CH₂); IR (KBr) ν: 3448 (NH), 3259, 3091, 2927, 2850, 1657 (C=O), 1615 (C=O), 1609 (C=O), 1561, 1511, 1454, 1322, 1257, 1169, 1123, 1062 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₉H₂₅BrF₆N₂O₂: C 55.52, H 4.02, N 4.46; found C 55.74, H 3.87, N 4.50.

2- $\{N$ -[3-(三氟甲基)-苯基]-[2-(4-氯-苯基)-丙酰]氨基}-[4-氯-苯基]-乙酰环己胺(**3d**): 收率 82%。白色固体, m.p. 222.8~224.6 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.11 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.48 (s, 1H, ArH), 7.10~7.22 (m, 5H, ArH), 7.02 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 6.63~6.76 (m, 2H, ArH), 6.06 (s, 1H, CH), 4.60 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, NH), 3.86~3.88 (m, 1H, CH), 3.60 (q, $J=7.6$ Hz, 1H, CH), 0.96~1.76 (m, 13H, CH₂, CH₃); IR (KBr) ν : 3445 (NH), 3285, 3088, 2931, 2855, 1655 (C=O), 1650 (C=O), 1560, 1491, 1448, 1330, 1230, 1130, 1093 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 594.4 ($\text{M}^+ + 2$, 1.6), 340 (8.2), 286 (11.1), 284 (30.1), 172 (9.2), 157 (27.1), 155 (100), 125 (28.2). Anal. calcd for C₃₀H₂₉Cl₂F₃N₂O₃: C 60.71, H 4.93, N 4.72; found C 60.68, H 4.99, N 4.71.

2- $\{N$ -[3-(三氟甲基)-苯基]-[2-(4-甲氧基-苯基)-丙酰]氨基}-[4-氯-苯基]-乙酰环己胺(**3e**): 收率 72%。白色固体, m.p. 195.3~197.0 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.10 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.20 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 6.88~7.05 (m, 2H, ArH), 6.78 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 6.60 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 6.08 (s, 1H, CH), 4.43 (br s, 1H, NH), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.60~3.65 (m, 1H, CH), 3.56 (q, $J=7.6$ Hz, 1H, CH), 0.96~1.76 (m, 13H, CH₂, CH₃); IR (KBr) ν : 3447 (N—H), 3280, 3082, 2927, 2853, 1648 (C=O), 1564, 1495, 1444, 1327, 1231, 1126, 1087 cm^{-1} . Anal. calcd for C₃₁H₃₂ClF₃N₂O₄: C 63.21, H 5.48, N 4.76; found C 63.37, H 5.59, N 4.85.

2- $\{N$ -[3-(三氟甲基)-苯基]-[2-(4-氯-苯基)-丙酰]氨基}-[4-甲氧基-苯基]-乙酰环己胺 (**3f**): 收率 81%。白色固体, m.p. 220.8~222.8 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.11 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.42 (s, 1H, ArH), 7.13 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 6.89 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 6.67 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 6.50~6.57 (m, 4H, ArH), 6.09 (s, 1H, CH), 5.44 (br s, 1H, NH), 4.51 (q, $J=7.6$ Hz, 1H, CH), 3.73~3.78 (m, 1H, CH), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 1.94 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, CH₂), 1.82 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, CH₂), 0.94~1.71 (m, 11H, CH₂, CH₃); IR (KBr) ν : 3443 (N—H), 3276, 3081, 2925, 2857, 1648 (C=O), 1642 (C=O), 1561, 1497, 1440, 1325, 1228, 1123, 1082 cm^{-1} . Anal. calcd for C₃₁H₃₂ClF₃N₂O₄: C 63.21, H 5.48, N 4.76; found C 63.15, H 5.30, N 4.82.

2- $\{N$ -[3-(三氟甲基)-苯基]-[2-(4-甲氧基-苯基)-丙酰]氨基}-[4-甲氧基-苯基]-乙酰环己胺(**3g**): 收率 88%。白色固体, m.p. 169.0~169.5 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.41 (d, $J=7.6$

Hz, 2H, ArH), 6.86~6.91 (m, 3H, ArH), 6.71 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 6.61~6.67 (m, 4H, ArH), 6.10 (s, 1H, CH), 5.46 (br s, 1H, NH), 3.78~3.75 (m, 2H, CH), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 1.93 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, CH₂), 1.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, CH₂), 0.94~1.71 (m, 11H, CH₂, CH₃); IR (KBr) ν : 3448 (N—H), 3270, 3083, 2927, 2852, 1641 (C=O), 1559, 1493, 1445, 1321, 1225, 1120, 1075 cm^{-1} . Anal. calcd for C₃₂H₃₅F₃N₂O₅: C 65.74, H 6.04, N 4.79; found C 65.90, H 5.93, N 4.97.

2- $\{N$ -[3-(三氟甲基)-苯基]-[2-(2,4-二甲氧基-嘧啶-2-氧基)-苯甲酰]氨基}-[4-氯-苯基]-乙酰环己胺(**3h**): 收率 85%。白色固体, m.p. 64.0~65.8 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.46 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, ArH), 7.08~7.25 (m, 10H, ArH), 6.96 (d, $J=6.8$ Hz, 1H, ArH), 5.95 (s, 1H, CH), 5.79 (s, 1H, Pyrimidine-H), 3.79 (s, 6H, OCH₃), 3.71~3.73 (m, 1H, CH), 1.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, CH₂), 1.72 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, CH₂), 1.10~1.66 (m, 8H, CH₂); IR (KBr) ν : 3448 (N—H), 3292, 2938, 2853, 1640 (C=O), 1605 (C=O), 1565, 1516, 1363, 1222, 1163, 1124, 1067 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 668.6 (M^+ , 2.7), 278 (4.3), 260 (22.2), 259 (100), 258 (7.3), 232 (8.5), 207 (14.6), 170 (9.6), 121 (8.5). Anal. calcd for C₃₄H₃₂ClF₃N₄O₅: C 61.03, H 4.82, N 8.37; found C 61.17, H 4.71, N 8.50.

2- $\{N$ -[3-(三氟甲基)-苯基]-[2-(2,4-二甲氧基-嘧啶-2-氧基)-苯甲酰]氨基}-[4-甲氧基-苯基]-乙酰环己胺 (**3i**): 收率 81%。白色固体, m.p. 65.0~66.7 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.49 (d, $J=6.8$ Hz, 1H, ArH), 6.92~7.28 (m, 9H, ArH), 6.72 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 5.95 (s, 1H, CH), 5.78 (s, 1H, Pyrimidine-H), 5.63 (br s, 1H, NH), 3.81~3.85 (m, 1H, CH), 3.79 (s, 6H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 1.94 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, CH₂), 1.84 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, CH₂), 1.00~1.69 (m, 8H, CH₂); IR (KBr) ν : 3446 (NH), 3298, 2936, 2850, 1643 (C=O), 1604 (C=O), 1568, 1515, 1361, 1221, 1160, 1126, 1066 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 664.6 (M^+ , 6.3), 429 (6.8), 405 (6.1), 384 (5.7), 280 (26.7), 279 (27.9), 261 (9.2), 259 (100), 191 (12.5), 148 (11.3), 112 (18.5). Anal. calcd for C₃₅H₃₅F₃N₄O₆: C 63.25, H 5.31, N 8.43; found C 63.10, H 5.38, N 8.62.

3.2.2 除草活性测定

离体平皿测试(*in vitro*)在华中师范大学农药活性测定室按照文献[21]方法进行, 除草活性结果列于表 1 中; 温室盆栽测试(*in vivo*)在南开大学元素有机所生物活性测定室按照文献[22]方法进行, 其除草活性结果列于表 2 中。

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

References

- [1] Shimizu, T. J. *Pestic. Sci.* **1997**, 22, 254.
- [2] Tamaru, M.; Inoue, J.; Hanai, R. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, 45, 2777.
- [3] Tamaru, M.; Takehi, T.; Masuyama, N. *Pestic. Sci.* **1996**, 47, 327.
- [4] Lu, L.; Chen, J.; Wu, J.; Ling, W.; Mao, L. S.; Li, M. Z.; Cai, X.; Peng, W. L.; Wu, Y.; Wu, S. G.; Wang, H. J.; Wang, G. C.; Cui, H.; Han, S. D.; Qiu, W. L.; Wang, Y. H. *WO 2002034724*, **2002** [*Chem. Abstr.* **2002**, 136, 355244].
- [5] Wu, J.; Cheng, J.; Lu, L. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, 54, 5954.
- [6] Wang, M. Q.; Ye, F. *New Pestic.* **2005**, 39, 20 (in Chinese). (王铭琦, 叶非, 新农药, **2005**, 39, 20.)
- [7] Zhang, Y. J.; Li, J. D.; Zhang, D. S.; Sun, H. T.; Wang, W. X.; Ma, Q. X.; Pan, T. X.; Li, J. M. *J. Henan Agric. Sci.* **2001**, 30(11), 13 (in Chinese). (张玉聚, 李继德, 张德胜, 孙化田, 王文夕, 马奇祥, 潘同霞, 李菊梅, 河南农业科学, **2001**, 30(11), 13.)
- [8] Sandmann, G.; Böger, P. In *Phytoene Desaturase as a Target for Bleaching Herbicides: Herbicide Activity, Toxicology, Biochemistry, and Molecular Biology*, Eds.: Roe, R. M.; Burton, J. D.; Kuhr, R. J., IOS Press, Amsterdam, **1997**, pp. 1~10.
- [9] Sandmann, G. In *Herbicide Classes in Development: Mode of Action, Targets, Genetic Engineering, Chemistry*, Eds.: Böger, P.; Wakabayashi, K.; Hirai, K., Springer, Berlin, **2002**, pp. 43~55.
- [10] Mitchell, G. In *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals IV*, Eds.: Baker, D. A.; Fenyves, J. G.; Moberg, W. K.; Cross, B., *ACS Symposium Series*, American Chemical Society, Washington, DC, **1995**, Vol. 584, pp. 161~170.
- [11] Sandmann, G.; Kowalczyk-Schroder, S.; Taylor, H. M. *Pestic. Biochem. Physiol.* **1992**, 42, 1.
- [12] Sandmann, G.; Kunert, K. J.; Böger, P. *Pestic. Biochem. Physiol.* **1981**, 15, 28.
- [13] Qian, X.; Lee, P. W.; Cao, S. J. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, 58, 2613.
- [14] Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3083.
- [15] Marcaccini, S.; Torroba, T. *Nat. Protoc.* **2007**, 3, 632.
- [16] Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules* **2003**, 1, 53.
- [17] Zuo, X.; Mi, N.; Fan, Z.; Zheng, Q.; Zhang, H.; Wang, H.; Yang, Z. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, 58, 2755.
- [18] He, H. W.; Wang, J.; Liu, Z. J.; Wan, S. Q.; Lu, A. H. *Chin. J. Appl. Chem.* **1994**, 11(4), 21 (in Chinese). (贺红武, 汪军, 刘钊杰, 万树青, 陆爱红, 应用化学, **1994**, 11(4), 21.)
- [19] Li, Y. X. *Fine Chem. Intermed.* **2008**, 38(4), 21 (in Chinese). (李元祥, 精细化工中间体, **2008**, 38(4), 21.)
- [20] Ugi, I.; Meyr, R.; Lipinski, M.; Bodesheim, F.; Rosendahl, F. *Org. Synth.* **1961**, 41, 13.
- [21] Chen, X. B.; Shi, D. Q.; Zhu, X. F. *Chin. J. Chem.* **2007**, 25, 1854.
- [22] Liu, Y. X.; Wei, D. G.; Zhu, Y. R.; 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.

(Zhao, X.)