

新型含取代噁唑结构的氰基丙烯酸酯类化合物的合成与除草活性研究

石玉军^a 杜显超^a 王祥龙^a 陈庆文^a 李玲^a 戴红^{*,a}
徐蔡芹^a 张敬远^a 凌勇^{*,b}

(^a 南通大学化学化工学院 南通 226019)

(^b 南通大学药学院 南通 226001)

摘要 为了从氰基丙烯酸酯类化合物中寻找新的活性物质, 采用活性亚结构拼接原理, 设计并制备了一系列未见文献报道的新型含取代噁唑结构的氰基丙烯酸酯类衍生物。借助于 ¹H NMR、¹³C NMR 和元素分析等手段对目标化合物的结构进行了确证。初步的生测结果表明, 在剂量为 1500 g/ha 时, 大多数目标化合物具有较好的除草活性, 9 个化合物对芥菜的除草活性可达 80%~100%, 12 个化合物对小藜的除草活性可达 80%~100%, 2 个化合物对看麦娘的除草活性均为 70%, 一个化合物对酸模、棒头草和早熟禾的抑制率分别为 100%, 70%和 60%; 此外, 一个化合物在 37.5 g/ha 剂量下对芥菜和酸模的抑制率均为 30%。

关键词 噁唑; 氰基丙烯酸酯; 合成; 除草活性

Synthesis and Herbicidal Activity of Novel Cyanoacrylate Derivatives Containing Substituted Oxazole Moiety

Shi, Yujun^a Du, Xianchao^a Wang, Xianglong^a Chen, Qingwen^a Li, Ling^a
Dai, Hong^{*,a} Xu, Caiqin^a Zhang, Jingyuan^a Ling, Yong^{*,b}

(^a College of Chemistry and Chemical Engineering, Nantong University, Nantong 226019)

(^b School of Pharmacy, Nantong University, Nantong 226001)

Abstract In search of novel cyanoacrylates with potent bioactivity, a series of new cyanoacrylate derivatives containing substituted oxazole moiety were designed and synthesized through the strategy of active substructure combination. They were structurally characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and elemental analysis. Preliminary bioassay data showed that most title compounds possessed good herbicidal activity at the dosage of 1500 g/ha, 9 compounds exhibited herbicidal activity against *Brassica juncea* with 80%~100%, 12 compounds had herbicidal activity against *Chenopodium serotinum* L. with 80%~100%, two compounds both displayed 70% herbicidal activity against *Alopecurus aequalis* Sobol., and one compound showed 100%, 70%, and 60% herbicidal activity against *Rumex acetosa* L., *Polypogon fugax* Nees ex Steud and *Poa acroleuca* Steud, respectively. Additionally, the inhibitory rates of one compound against *Brassica juncea* and *Rumex acetosa* L. were both 30% at 37.5 g/ha.

Keywords oxazole; cyanoacrylate; synthesis; herbicidal activity

氰基丙烯酸酯类衍生物是一类活性较高的光系统 II (PSII) 电子传递抑制剂, 由于其独特的作用机制^[1]以及较好的环境相容性而引起人们极大的研究兴趣。近十多年来, 具有不同生物活性的氰基丙烯酸酯类化合物相继被成功开发出来, 在生物学领域发挥着举足轻重的作

用^[2-8]。如 Wang 等^[9]合成的含吡啶环结构的氰基丙烯酸酯类化合物 NK-9717 在剂量为 300 g/ha 时, 对油菜茎叶处理的抑制率为 100%, Song 等^[10]报道的含取代苯基结构的氰基丙烯酸酯类化合物 A 显示出良好的抗植物病毒活性, Zhao 等^[11]报道的含喹啉结构的氰基丙烯酸酯衍生

* Corresponding authors. E-mail: daihong_2015@aliyun.com, yling2015@aliyun.com

Received February 26, 2018; revised March 9, 2018; published online March 16, 2018.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21372135), the Research Foundation of the Six People Peak of Jiangsu Province (No. 2013-SWYY-013), the Science and Technology Project Fund of Nantong City (No. MS22015020), and the Science and Technology Innovation Foundation for the College Students of Jiangsu Province (No. 201710304048).

国家自然科学基金(No. 21372135)、江苏省“六大人才高峰”(No. 2013-SWYY-013)、南通市科技计划(No. MS22015020)和江苏省大学生创新训练计划(No. 201710304048)资助项目。

物 **B** 表现出优良的除草与植物生长调节作用, Shi 等^[12] 合成的含噁唑结构的氰基丙烯酸酯化合物 **C** 具有较好的除草活性(图 1)。另外, 含氮杂环化合物因其多样化的结构形式及广谱的生物活性在农药与医药领域扮演着十分重要的角色。噁唑类衍生物作为一类重要的含氮杂环化合物, 也以其良好的杀虫^[13]、杀菌^[14,15]、除草^[16] 及抗癌活性^[17] 而倍受药物化学工作者的关注, 有关其分子设计、合成与生物活性研究已成为当前新药创制研究的热点课题之一^[18~20]。鉴于此, 为了进一步从氰基丙烯酸酯类化合物中寻找高活性的先导化合物, 本文利用活性亚结构拼接方法, 以具有良好除草活性的 NK-9717 为农药先导, 在保留 2-氰基丙烯酸酯活性单元的基础上, 将取代噁唑结构引入其中, 设计并合成了一系列未见文献报道的新型含噁唑结构的氰基丙烯酸酯类化合物(Eq. 1)。通过核磁共振氢谱、碳谱、质谱和元素分析等方法对目标化合物的结构进行了表征, 同时对所合成的目标化合物进行了初步的除草活性测试, 结果表明大部分目标化合物显示出较好的除草活性。其目标化合物的合成路线如 Scheme 1 所示。

1 结果与讨论

1.1 化合物的合成

在目标化合物的合成中, 我们以化合物 **10i** 的合成为例, 探讨了不同的反应条件对 **10i** 收率的影响。由表 1 可以看出, 选用乙醇作溶剂, 加热回流反应 4 h, 是合成目标化合物的较佳方法, 其化合物 **10i** 的收率为 72%,

明显要高于其它几种方法的合成收率。试验过程中发现, 该方法反应条件较温和, 而且后续分离比较容易。因此, 采用该方法顺利地得到了其它的目标化合物, 并通过 ¹H NMR、¹³C NMR、MS 和元素分析等手段对其结构进行了表征。

表 1 不同反应条件对目标化合物 **10i** 合成收率的影响

Table 1 Effects of reaction conditions on the synthesis of the target compound **10i**

Entry	Solvent	Reaction condition	Yield%
1	CH ₃ CN	Reflux for 4 h	0
2	CH ₃ OH	Reflux for 4 h	56
3	C ₂ H ₅ OH	Reflux for 4 h	72
4	DMF	Room temperature for 4 h	49
5	DMSO	Room temperature for 4 h	0

1.2 化合物的波谱分析

以目标化合物 **10a** 的核磁氢谱和核磁碳谱数据为例进行说明。 δ 在 10.30 处的单峰为 CH₂NH 上胺基氢的吸收峰, δ 8.07~8.03 间的多重峰为苯环上两个氢的吸收峰, δ 7.76 处的单峰为噁唑环上一个氢的吸收峰, δ 7.18~7.09 间的多重峰为苯环上三个氢的吸收峰, δ 6.99~6.95 间的多重峰为苯环上两个氢的吸收峰, δ 5.14 处的单峰为与噁唑环相连的亚甲基上两个氢的吸收峰, δ 4.71 处的双重峰为 NCH₂ 上两个氢的吸收峰, δ 4.29 处的三重峰为与酯基相连的亚甲基上两个氢的吸收峰, δ 3.69 处的三重峰为与乙氧基相连的亚甲基上两个氢的吸收峰, δ 3.58 处的四重峰为乙氧基亚甲基上两个氢的吸收峰, δ 2.67 处的单峰为甲硫基上三个氢的吸收峰, δ

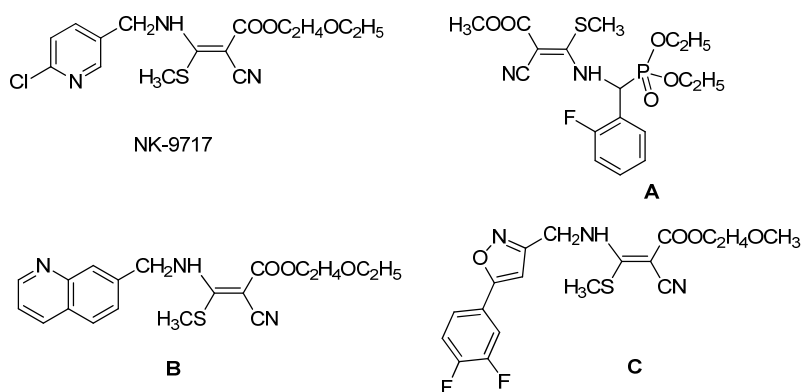
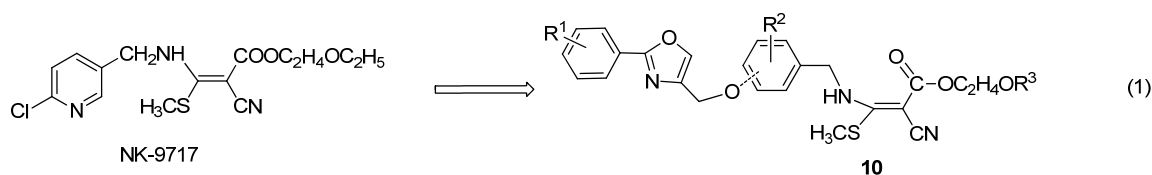
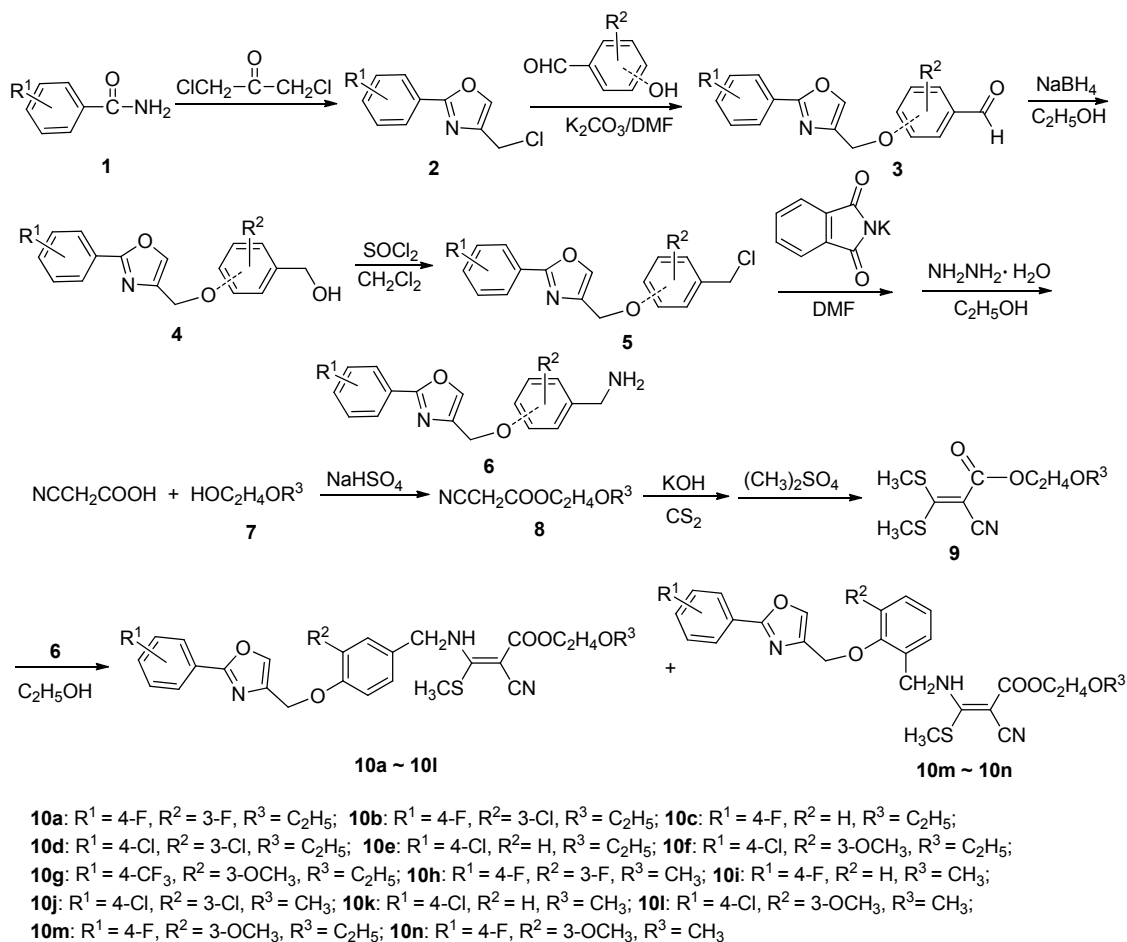


图 1 NK-9717 和化合物 A~C 的化学结构式

Figure 1 Chemical structures of NK-9717 and compounds A~C





图式 1 目标化合物 10 的合成路线
 Scheme 1 Synthetic route of target compounds 10

1.21 处的三重峰为乙氧基甲基上三个氢的吸收峰, 在 δ 75.4 处的峰为与噁唑环相连的亚甲基碳原子的信号峰, δ 48.6 处的峰为 NCH_2 碳原子的信号峰, δ 18.3 处的峰为 SCH_3 碳原子的信号峰。

1.3 化合物的除草活性

目标化合物的除草活性测试结果如表 2 所示。从表 2 可看出, 在 1500 g/ha 剂量下, 大多数目标化合物表现出较好的除草活性。目标化合物 10a, 10b, 10d, 10g, 10h, 10i, 10j, 10k 和 10l 对芥菜的除草活性分别为 80%, 100%, 100%, 100%, 100%, 100%, 100%, 80% 和 90%, 其中化合物 10b, 10d, 10g, 10h, 10i, 10j 和 10l 与对照药 NK-9717 的除草活性相当; 化合物 10a~10j, 10l 和 10n 对小藜的除草活性分别为 80%, 80%, 100%, 100%, 90%, 80%, 100%, 100%, 100%, 100%, 100% 和 90%, 其中化合物 10c, 10d, 10e, 10g, 10h, 10i, 10j, 10l 和 10n 与对照药 NK-9717 的除草活性相当; 化合物 10i 和 10l 对酸模显示出较好的除草效果, 抑制率分别为 100% 和 50%, 其中化合物 10i 与对照药 NK-9717 的除草活性相近; 化合物 10a, 10c, 10d, 10g, 10h, 10i, 10j 和 10k 对看麦娘的除

草活性分别为 40%, 60%, 50%, 50%, 40%, 70%, 70% 和 40%, 高于对照药 NK-9717 的除草效果(30%); 化合物 10d, 10g, 10i 和 10j 对棒头草的除草活性分别为 35%, 30%, 70% 和 30%, 优于对照药 NK-9717 的除草效果(20%); 此外, 化合物 10d 和 10i 对早熟禾的除草活性分别为 30% 和 60%, 明显高于对照药 NK-9717 的除草效果(10%)。从表 2 数据不难发现, 当噁唑甲氧基与苯环的 4-位相连, 化合物 10i ($R^1 = 4\text{-F}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$) 和化合物 10j ($R^1 = 4\text{-Cl}$, $R^2 = 3\text{-Cl}$, $R^3 = \text{CH}_3$) 表现出较为广谱的除草活性。后来选取代表性化合物 10i 和 10j 进行了除草活性复筛测试。结果显示(表 3), 在 750 g/ha 剂量下, 化合物 10i 对芥菜、小藜和酸模的抑制率分别为 50%, 30% 和 50%, 化合物 10j 对芥菜和小藜的抑制率均为 30%; 当剂量为 150 g/ha 时, 化合物 10i 对芥菜和酸模的抑制率均为 40%, 其中对酸模的抑制活性与对照药 NK-9717 的防效(40%)相当; 当剂量降至 37.5 g/ha 时, 化合物 10i 对芥菜和酸模仍表现出抑制活性, 抑制率均为 30%, 其中对酸模的抑制活性要优于对照药 NK-9717 的防效(20%)。进一步的结构衍生与除草活性研究正在进行中。

表 2 目标化合物 10a~10n 的除草活性(抑制率/%)
Table 2 Herbicidal activities of title compounds 10a~10n (percent inhibition/%)

化合物	阔叶杂草			禾本科杂草		
	芥菜	小藜	酸模	看麦娘	棒头草	早熟禾
10a	80	80	0	40	0	0
10b	100	80	20	20	20	0
10c	40	100	0	60	0	0
10d	100	100	30	50	35	30
10e	30	90	0	20	0	0
10f	40	80	0	0	0	0
10g	100	100	20	50	30	0
10h	100	100	0	40	20	20
10i	100	100	100	70	70	60
10j	100	100	20	70	30	20
10k	80	60	20	40	0	0
10l	90	100	50	30	20	20
10m	40	30	0	0	0	0
10n	50	90	30	0	0	0
NK-9717	100	100	100	30	20	10

表 3 化合物 10i 和 10j 的除草活性复筛测试结果(抑制率/%)^a
Table 3 Herbicidal activities of compounds 10i and 10j (percent inhibition/%)

化合物	剂量/ (g·ha ⁻¹)	阔叶杂草			禾本科杂草		
		芥菜	小藜	酸模	看麦娘	棒头草	早熟禾
10i	750	50	30	50	0	0	0
	150	40	0	40	—	—	—
	37.5	30	—	30	—	—	—
10j	750	30	30	0	0	0	0
	150	0	0	—	—	—	—
	750	100	90	70	20	10	10
NK-9717	150	80	75	40	0	0	0
	37.5	50	50	20	—	—	—

^a— refers to “not tested”.

2 结论

本文利用活性亚结构拼接原理,设计并合成了 14 个新型含噁唑联芳氧基结构的氨基丙烯酸酯类化合物.初步的试验结果表明,在 1500 g/ha 剂量下大多数目标化合物显示出较好的除草活性,其中化合物 10d, 10g, 10h, 10i, 10j 和 10l 对芥菜和小藜的抑制活性相对较高,与对照药 NK-9717 的除草活性相近;此外,当剂量降为 37.5 g/ha 时,化合物 10i 对芥菜和酸模仍呈现出一定的抑制活性,抑制率均达 30%,其中对酸模的抑制活性高于对照药 NK-9717 的防效,具有进一步研究的价值.同时也为今后继续从事氨基丙烯酸酯类化合物的结构优化与生物活性研究提供了重要的实验数据.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

X-4 型数字显示熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司),

温度计未经校正;Yanaco-CHN CORDER MT-3 自动元素分析仪;AB SCIEX 5500QTRAP 型质谱仪;Bruker AM-400 型核磁共振仪,以 CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标;柱层析硅胶为 H 型(青岛海洋化工厂, 200~300 目). 所用试剂均为分析纯.

3.2 中间体的合成

中间体 2 参照文献[21]方法制备,中间体 3 按照文献[22]方法制备,中间体 8 和 9 按照文献[23]方法合成.

3.3 [4(或 2)-(2-芳基噁唑-4-基)甲氧基]芳甲基醇(4)的合成

在 100 mL 反应瓶中,加入 0.01 mol 中间体 3 及 50 mL 无水乙醇,冰浴条件下,向其中分批加入 0.02 mol 硼氢化钠固体,加毕,继续冰浴搅拌 2 h, 停止反应.向其反应液中加入适量水,用稀盐酸调节 pH=4~5, 然后用乙酸乙酯萃取数次,合并有机相,再用饱和食盐水洗涤数次,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压蒸除溶剂,得到相应的中间体 4, 产品可直接用于后面的反应.

3.4 [4(或 2)-(2-芳基噁唑-4-基)甲氧基]芳甲基氯(5)的合成

在 100 mL 反应瓶中,加入 0.01 mol 中间体 4 及 50 mL 二氯甲烷,冰浴搅拌下,向其中滴加 0.04 mol 氯化亚砷,滴毕,继续室温搅拌 3 h, 将反应液倒入盛有适量水的烧杯中,静置,分出有机相,无水硫酸钠干燥,脱溶得到相应的关键中间体 5, 不经纯化可直接用于下一步反应.

3.5 [4(或 2)-(2-芳基噁唑-4-基)甲氧基]芳甲基胺(6)的合成

在 100 mL 反应瓶中,加入 0.01 mol 中间体 5、0.03 mol 邻苯二甲酰亚胺钾盐及 50 mL 干燥的二甲基甲酰胺(DMF),室温下搅拌 4 h. 停止反应,将反应液倒入适量的水中,静置有固体析出. 抽滤,水洗,得到白色固体.紧接着,在一 100 mL 反应瓶中,加入 20 mmol 前面所得固体、40 mL 无水乙醇及 24 mmol 水合肼,升温回流反应 5 h. 将反应液稍稍冷却,抽滤,浓缩滤液得到相应的关键中间体 6, 产品不经纯化直接用于下一步反应.

3.6 目标化合物 10 的合成

在 100 mL 圆底烧瓶中,加入 5 mmol 中间体 3、5 mmol 2-氰基-3,3-二甲硫基丙烯酸取代酯(9)及 30 mL 无水乙醇. 将反应液加热回流,薄层色谱(TLC)跟踪. 反应结束后,向反应液中加入 40 mL 水,乙酸乙酯萃取数次,有机层用无水硫酸钠干燥,抽滤,脱溶,所得残余物经柱层析[*V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=2:1]分离得到目标化合物 10a~10n.

2-氰基-3-甲硫基-3-{{[4-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基)甲氧基]-(3-氟)苯甲基胺基}丙烯酸(2-乙氧基)乙酯(**10a**): 白色固体, 产率 62%. m.p. 94~96 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.30 (s, 1H, NH), 8.07~8.03 (m, 2H, ArH), 7.76 (s, 1H, Oxazole-H), 7.18~7.09 (m, 3H, ArH), 6.99~6.95 (m, 2H, ArH), 5.14 (s, 2H, CH_2), 4.71 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, CH_2), 4.29 (t, $J=5.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.69 (t, $J=5.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.58 (q, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2), 2.67 (s, 3H, SCH_3), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.6, 168.2, 165.5, 163.0, 161.4, 154.1, 151.7, 146.2, 146.1, 137.6, 136.9, 130.4, 128.7, 123.5, 123.1, 118.0, 116.2, 116.0, 115.4, 75.4, 68.1, 66.9, 64.1, 48.6, 18.3, 15.2; MS (ESI) m/z : 530 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C 58.97, H 4.76, N 7.93; found C 58.83, H 4.89, N 8.07.

2-氰基-3-甲硫基-3-{{[4-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基)甲氧基]-(3-氯)苯甲基胺基}丙烯酸(2-乙氧基)乙酯(**10b**): 白色固体, 产率 64%. m.p. 103~105 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.30 (s, 1H, NH), 8.08~8.04 (m, 2H, ArH), 7.79 (s, 1H, Oxazole-H), 7.28 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, ArH), 7.19~7.07 (m, 4H, ArH), 5.16 (s, 2H, CH_2), 4.70 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, CH_2), 4.29 (t, $J=5.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.69 (t, $J=5.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.58 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 2.68 (s, 3H, SCH_3), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.6, 168.2, 165.5, 163.0, 161.3, 153.7, 137.8, 136.7, 130.3, 129.5, 128.7, 126.7, 123.8, 118.0, 116.2, 114.4, 75.4, 68.1, 66.9, 64.1, 48.4, 18.3, 15.2; MS (ESI) m/z : 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClFN}_3\text{O}_5\text{S}$: C 57.19, H 4.62, N 7.70; found C 57.34, H 4.50, N 7.83.

2-氰基-3-甲硫基-3-{{[4-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基)甲氧基]-(3-苯甲基胺基}丙烯酸(2-乙氧基)乙酯(**10c**): 白色固体, 产率 67%. m.p. 91~93 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.28 (s, 1H, NH), 8.07~8.03 (m, 2H, ArH), 7.73 (s, 1H, Oxazole-H), 7.20~7.13 (m, 4H, ArH), 7.01 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 5.06 (s, 2H, CH_2), 4.71 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, CH_2), 4.28 (t, $J=5.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.69 (t, $J=5.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.58 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 2.67 (s, 3H, SCH_3), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.4, 168.3, 165.5, 163.0, 161.4, 158.2, 138.0, 136.6, 129.0, 128.7, 128.6, 123.5, 118.2, 116.2, 115.9, 115.3, 74.9, 68.1, 66.9, 64.0, 49.1, 18.3, 15.2; MS (ESI) m/z : 512 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$: C 61.04, H 5.12, N 8.21; found C 61.17, H 5.01, N 8.07.

2-氰基-3-甲硫基-3-{{[4-(2-(4-氯苯基)噁唑-4-基)甲

氧基]-(3-氯)苯甲基胺基}丙烯酸(2-乙氧基)乙酯(**10d**): 白色固体, 产率 65%. m.p. 112~114 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.30 (s, 1H, NH), 7.98 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.79 (s, 1H, Oxazole-H), 7.45 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.28 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.13~7.07 (m, 2H, ArH), 5.16 (s, 2H, CH_2), 4.69 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, CH_2), 4.29 (t, $J=5.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.69 (t, $J=5.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.58 (q, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2), 2.67 (s, 3H, SCH_3), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.6, 168.2, 161.2, 153.7, 138.0, 136.8, 130.4, 129.5, 129.2, 128.7, 127.8, 126.7, 125.6, 123.8, 118.0, 115.3, 114.4, 75.4, 68.1, 66.9, 64.1, 48.4, 18.3, 15.2; MS (ESI) m/z : 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C 55.52, H 4.48, N 7.47; found C 55.37, H 4.61, N 7.35.

2-氰基-3-甲硫基-3-{{[4-(2-(4-氯苯基)噁唑-4-基)甲氧基]-(3-苯甲基胺基}丙烯酸(2-乙氧基)乙酯(**10e**): 白色固体, 产率 68%. m.p. 109~111 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.28 (s, 1H, NH), 7.99 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.75 (s, 1H, Oxazole-H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.19 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.00 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 5.07 (s, 2H, CH_2), 4.71 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, CH_2), 4.28 (t, $J=5.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.69 (t, $J=5.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.58 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 2.67 (s, 3H, SCH_3), 1.20 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.4, 168.3, 162.6, 161.3, 158.1, 138.1, 136.9, 136.8, 129.2, 129.1, 128.7, 127.8, 125.6, 118.2, 115.3, 74.9, 68.1, 66.9, 64.1, 49.1, 18.3, 15.2; MS (ESI) m/z : 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$: C 59.14, H 4.96, N 7.96; found C 59.01, H 5.08, N 7.82.

2-氰基-3-甲硫基-3-{{[4-(2-(4-氯苯基)噁唑-4-基)甲氧基]-(3-甲氧基)苯甲基胺基}丙烯酸(2-乙氧基)乙酯(**10f**): 白色固体, 产率 70%. m.p. 97~99 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.28 (s, 1H, NH), 7.98 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.75 (s, 1H, Oxazole-H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.00 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 6.80~6.77 (m, 2H, ArH), 5.13 (s, 2H, CH_2), 4.71 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, CH_2), 4.28 (t, $J=5.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (t, $J=5.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.58 (q, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2), 2.68 (s, 3H, SCH_3), 1.20 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.5, 168.3, 161.1, 150.1, 147.6, 138.3, 136.9, 129.9, 127.8, 125.7, 119.6, 118.2, 114.5, 111.0, 74.9, 68.1, 66.9, 64.1, 56.0, 49.4, 18.3, 15.2; MS (ESI) m/z : 558 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}$: C 58.11, H 5.06, N 7.53; found C 58.25, H 5.19, N 7.40.

2-氰基-3-甲硫基-3-{{[4-(2-(4-三氟甲基苯基)噁唑-4-

基)甲氧基]-(3-甲氧基)苯甲基胺基}丙烯酸(2-乙氧基)乙酯(**10g**): 白色固体, 产率 63%. m.p. 113~115 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.29 (s, 1H, NH), 8.17 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.80 (s, 1H, Oxazole-H), 7.72 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.01 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 6.80~6.78 (m, 2H, ArH), 5.15 (s, 2H, CH_2), 4.71 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, CH_2), 2.68 (s, 3H, SCH_3), 1.20 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 173.1, 170.2, 167.8, 163.6, 161.8, 160.3, 155.5, 136.8, 133.9, 129.5, 127.5, 127.2, 125.3, 123.1, 122.2, 117.5, 115.6, 112.4, 111.6, 98.2, 76.3, 67.6, 67.3, 63.3, 62.6, 41.5, 18.6, 18.4; MS (ESI) m/z : 592 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: C 56.85, H 4.77, N 7.10; found C 56.73, H 4.90, N 7.22.

2-氰基-3-甲硫基-3-[[4-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基)甲氧基]-(3-氟)苯甲基胺基}丙烯酸(2-甲氧基)乙酯(**10h**): 白色固体, 产率 69%. m.p. 115~117 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.30 (s, 1H, NH), 8.06~8.03 (m, 2H, ArH), 7.76 (s, 1H, Oxazole-H), 7.18~7.02 (m, 3H, ArH), 6.99~6.95 (m, 2H, ArH), 5.13 (s, 2H, CH_2), 4.70 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, CH_2), 4.31 (t, $J=4.8$ Hz, 2H, CH_2), 3.65 (t, $J=4.8$ Hz, 2H, CH_2), 3.41 (s, 3H, OCH_3), 2.67 (s, 3H, SCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.7, 168.2, 165.5, 163.0, 161.4, 154.1, 151.7, 146.2, 137.6, 136.9, 130.4, 128.8, 123.4, 123.1, 118.0, 116.3, 116.2, 116.0, 115.6, 75.3, 70.3, 63.9, 59.3, 48.6, 18.3; MS (ESI) m/z : 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C 58.24, H 4.50, N 8.15; found C 58.38, H 4.37, N 8.26.

2-氰基-3-甲硫基-3-[[4-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基)甲氧基]-(3-甲氧基)苯甲基胺基}丙烯酸(2-甲氧基)乙酯(**10i**): 白色固体, 产率 72%. m.p. 104~106 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.27 (s, 1H, NH), 8.07~8.03 (m, 2H, ArH), 7.73 (s, 1H, Oxazole-H), 7.20~7.13 (m, 4H, ArH), 7.01 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 5.06 (s, 2H, CH_2), 4.71 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, CH_2), 4.29 (t, $J=5.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.65 (t, $J=4.8$ Hz, 2H, CH_2), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 2.67 (s, 3H, SCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.5, 168.3, 165.5, 163.0, 161.4, 158.2, 138.0, 136.6, 129.0, 128.7, 128.6, 123.6, 123.5, 118.2, 116.1, 115.9, 115.4, 74.8, 70.3, 63.8, 59.3, 49.1, 18.3; MS (ESI) m/z : 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$: C 60.35, H 4.86, N 8.45; found C 60.51, H 4.72, N 8.32.

2-氰基-3-甲硫基-3-[[4-(2-(4-氯苯基)噁唑-4-基)甲氧基]-(3-氯)苯甲基胺基}丙烯酸(2-甲氧基)乙酯(**10j**):

白色固体, 产率 70%. m.p. 96~98 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.29 (s, 1H, NH), 7.98 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.79 (s, 1H, Oxazole-H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.29 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, ArH), 7.13~7.07 (m, 2H, ArH), 5.15 (s, 2H, CH_2), 4.69 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, CH_2), 4.31 (t, $J=5.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.65 (t, $J=4.8$ Hz, 2H, CH_2), 3.41 (s, 3H, OCH_3), 2.68 (s, 3H, SCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.6, 168.2, 161.2, 153.7, 137.9, 136.8, 130.3, 129.5, 129.2, 127.8, 126.7, 125.6, 123.8, 118.0, 115.3, 114.4, 75.3, 70.3, 64.1, 59.3, 48.4, 18.3; MS (ESI) m/z : 548 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C 54.75, H 4.23, N 7.66; found C 54.61, H 4.10, N 7.78.

2-氰基-3-甲硫基-3-[[4-(2-(4-氯苯基)噁唑-4-基)甲氧基]-(3-甲氧基)苯甲基胺基}丙烯酸(2-甲氧基)乙酯(**10k**): 白色固体, 产率 74%. m.p. 101~103 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.27 (s, 1H, NH), 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.74 (s, 1H, Oxazole-H), 7.44 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.19 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.00 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 5.07 (s, 2H, CH_2), 4.71 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, CH_2), 4.29 (t, $J=4.8$ Hz, 2H, CH_2), 3.65 (t, $J=5.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 2.67 (s, 3H, SCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.5, 168.3, 161.3, 158.2, 138.2, 136.8, 136.7, 129.2, 129.0, 128.7, 127.8, 125.6, 118.2, 115.4, 74.9, 70.3, 63.8, 59.3, 49.1, 18.3; MS (ESI) m/z : 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$: C 58.42, H 4.71, N 8.18; found C 58.57, H 4.58, N 8.06.

2-氰基-3-甲硫基-3-[[4-(2-(4-氯苯基)噁唑-4-基)甲氧基]-(3-甲氧基)苯甲基胺基}丙烯酸(2-甲氧基)乙酯(**10l**): 白色固体, 产率 76%. m.p. 97~99 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.28 (s, 1H, NH), 7.98 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.75 (s, 1H, Oxazole-H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.01 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 6.80~6.78 (m, 2H, ArH), 5.13 (s, 2H, CH_2), 4.71 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, CH_2), 4.30 (t, $J=4.8$ Hz, 2H, CH_2), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.65 (t, $J=5.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 2.68 (s, 3H, SCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.5, 168.3, 161.1, 150.2, 147.6, 138.3, 137.0, 136.8, 129.9, 129.2, 127.8, 125.7, 119.7, 118.2, 114.6, 111.0, 74.9, 70.3, 63.8, 59.3, 56.0, 49.4, 18.4; MS (ESI) m/z : 544 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}$: C 57.40, H 4.82, N 7.72; found C 57.51, H 4.95, N 7.57.

2-氰基-3-甲硫基-3-[[2-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基)甲氧基]-(3-甲氧基)苯甲基胺基}丙烯酸(2-乙氧基)乙酯(**10m**): 黄色液体, 产率 62%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.23 (s, 1H, NH), 8.05~8.02 (m, 2H, ArH),

7.69 (s, 1H, Oxazole-H), 7.18~7.05 (m, 3H, ArH), 6.93 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, ArH), 6.79 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 5.14 (s, 2H, CH₂), 4.79 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, CH₂), 4.24 (t, $J=5.2$ Hz, 2H, CH₂), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (t, $J=5.2$ Hz, 2H, CH₂), 3.56 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, CH₂), 2.54 (s, 3H, SCH₃), 1.19 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 172.2, 168.1, 162.9, 161.3, 152.6, 145.0, 138.4, 136.9, 130.6, 128.7, 128.6, 124.9, 124.7, 121.1, 120.2, 116.2, 116.0, 112.7, 112.4, 74.5, 68.1, 66.9, 63.9, 55.9, 45.2, 18.1, 15.2; MS (ESI) m/z : 542 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₂₇H₂₈FN₃O₆S: C 59.88, H 5.21, N 7.76; found C 59.72, H 5.07, N 7.89.

2-氰基-3-甲硫基-3-[2-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基)甲氧基]-(3-甲氧基)苯甲基胺基}丙烯酸(2-甲氧基)乙酯 (**10n**): 黄色液体, 产率 65%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 10.23 (s, 1H, NH), 8.05~8.02 (m, 2H, ArH), 7.69 (s, 1H, Oxazole-H), 7.18~7.14 (m, 2H, ArH), 7.09~7.05 (m, 1H, ArH), 6.93 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 6.79 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 5.14 (s, 2H, CH₂), 4.78 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, CH₂), 4.25 (t, $J=4.8$ Hz, 2H, CH₂), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.62 (t, $J=4.8$ Hz, 2H, CH₂), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 2.54 (s, 3H, SCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 172.2, 168.1, 165.4, 162.9, 161.3, 152.6, 145.1, 138.5, 136.9, 130.5, 128.6, 124.7, 123.6, 120.3, 118.4, 116.2, 115.9, 112.6, 74.5, 70.3, 63.7, 59.2, 55.9, 45.3, 18.1; MS (ESI) m/z : 528 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₂₆H₂₆FN₃O₆S: C 59.19, H 4.97, N 7.96; found C 59.05, H 4.85, N 8.10.

3.7 除草活性测试

药剂配置: 对于化合物, 用分析天平(0.0001 g)称取一定质量的原药, 用含 1%吐温-80 乳化剂的 DMF 溶解配置成 1.0%母液, 然后用蒸馏水稀释备用。

试验方法: 盆栽法(普筛), 苗后茎叶处理^[24]. 供试靶标为芥菜、小藜、酸模、看麦娘、棒头草和早熟禾. 取内径 7.5 cm 花盆, 装复合土[V(菜园土): V(育苗基质)]=1:2]至 3/4 处, 直接播种上述六种杂草靶标(芽率 $\geq 85\%$), 覆土 0.2 cm, 待杂草长至 3 叶期左右进行苗后茎叶喷雾处理. 根据提供的样品量, 化合物按照不同剂量在自动喷雾塔(型号: 3WPSH-700E)施药后, 待杂草叶面药晾干后移入室温培养, 35 d 后调查对杂草的活性(%). 对照药为 NK-9717, 即 2-氰基-3-甲硫基-3-(2-氯-5-吡啶)甲胺基丙烯酸乙氧乙酯.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **10a**~**10n** 的 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Liu, H. Y.; Tan, H. F.; Yang, H. Z. *Chem. J. Chin. Univ.* **2000**, *21*, 1855 (in Chinese). (刘华银, 谭惠芬, 杨华铮, 高等学校化学学报, **2000**, *21*, 1855.)
- [2] Song, B. A.; Yang, S.; Zhong, H. M.; Jin, L. H.; Hu, D. Y.; Lin, G. J. *Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 87.
- [3] Ouyang, G. P.; Song, B. A.; Zhang, H. P.; Yang, S.; Jin, L. H.; Li, Q. Z.; Hu, D. Y. *Molecules*, **2005**, *10*, 1351.
- [4] Liu, Y. X.; Cao, B. L.; Li, Y. H.; Song, H. B.; Huang, R. Q.; Wang, Q. M. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 3011.
- [5] Zhong, S. H.; Wang, C. F.; Song, Q. X.; Fan, M. L.; Liu, B. Y.; Wei, D. M.; Liu, J. B. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 2324 (in Chinese). (钟世华, 王春风, 宋青霞, 范明亮, 刘兵玉, 危冬梅, 刘建兵, 有机化学, **2014**, *34*, 2324.)
- [6] Wang, X.; Wang, C. Q.; Fu, C. R.; Zou, X. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 92 (in Chinese). (王鑫, 王朝强, 傅翠蓉, 邹小毛, 有机化学, **2015**, *35*, 92.)
- [7] Wu, S. S.; Miao, W. K.; Wang, T. T.; Fang, J. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 1484 (in Chinese). (吴珊珊, 苗文科, 王婷婷, 方建新, 有机化学, **2015**, *35*, 1484.)
- [8] Shi, Y. J.; Li, Y.; Fang, Y.; Chen, J.; Ye, L. Y.; Ge, S. S.; Dai, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 2472 (in Chinese). (石玉军, 李阳, 方源, 陈佳, 叶林玉, 葛书山, 戴红, 有机化学, **2016**, *36*, 2472.)
- [9] Wang, Q. M.; Sun, H. K.; Cao, H. Y.; Cheng, M. R.; Huang, R. Q. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 5030.
- [10] Song, B. A.; Zhang, H. P.; Wang, H.; Yang, S.; Jin, L. H.; Hu, D. Y.; Pang, L. L.; Xue, W. J. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 7886.
- [11] Zhao, Q. Q.; Liu, S. H.; Li, Y. H.; Wang, Q. M. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 2849.
- [12] Shi, Y. J.; Fang, Y.; Li, Y.; Chen, J.; Li, G.; Wang, Q. M.; Dai, H. *Chem. J. Chin. Univ.* **2017**, *38*, 421 (in Chinese). (石玉军, 方源, 陈佳, 李刚, 汪清民, 戴红, 高等学校化学学报, **2017**, *38*, 421.)
- [13] Wang, M. M.; Zhang, Q. Q.; Yue, K.; Li, Q. S.; Xu, F. B. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 1774 (in Chinese). (王梦梦, 张青青, 岳凯, 李庆山, 徐凤波, 有机化学, **2017**, *37*, 1774.)
- [14] Gideens, A. C.; Boshoff, H. I. M.; Franzblau, S. G.; Barry III, C. E.; Coppa, B. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7355.
- [15] Prakash, T. B.; Reddy, G. D.; Padmaja, A.; Padmavathi, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *82*, 347.
- [16] Lin, J.; Chen, J. W.; Cai, X. Y.; Qiao, X. L.; Huang, L. P.; Wang, D. G.; Wang, Z. J. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 7626.
- [17] Wu, C.; Liang, Z. W.; Xu, Y. Y.; He, W. M.; Xiang, J. N. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 1064.
- [18] Zhong, Z. J.; Zhang, D. J.; Peng, Z. G.; Li, Y. H.; Shan, G. Z.; Zuo, L. M.; Wu, L. T.; Li, S. Y.; Gao, R. M.; Li, Z. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 347.
- [19] Ohnmacht, S. A.; Ciancimino, C.; Vignaroli, G.; Gunaratnam, M.; Neidle, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5351.
- [20] Xiao, L. W.; Zhang, G. X.; Jing, X. M.; Zhou, Q. X.; Feng, R. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 1000 (in Chinese). (肖立伟, 张光霞, 景学敏, 周秋香, 冯茹, 有机化学, **2016**, *36*, 1000.)
- [21] Wang, S. L.; Shi, Y. J.; He, H. B.; Li, Y.; Li, Y.; Dai, H. *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 672.
- [22] Dai, H.; Xiao, Y. S.; Li, Z.; Xu, X. Y.; Qian, X. H. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 1014.
- [23] Dai, H.; Chen, J.; Hong, Yu.; Yuan, B. Y.; Chen, Y. M.; Shi, Y. J.; Ma, R. Y.; Liang, Z. P.; Shi, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 739 (in Chinese). (戴红, 陈佳, 洪宇, 袁斌颖, 陈雨蒙, 石玉军, 马瑞媛, 梁志鹏, 石健, 有机化学, **2017**, *37*, 739.)
- [24] Dai, H.; Fang, Y.; Li, Y.; Wang, X. L.; Xiang, X. B.; Ge, S. S.; Shi, Y. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 2973 (in Chinese). (戴红, 方源, 李扬阳, 王祥龙, 向兴邦, 葛书山, 石玉军, 有机化学, **2016**, *36*, 2973.)

(Zhao, X.)