

## 新型含嘧啶结构的脲嘧啶类化合物的设计合成与除草活性研究

裴鸿艳<sup>†,a,b</sup> 叶家麟<sup>†,b</sup> 王 锋<sup>b</sup> 刘东东<sup>b</sup>  
余裕奎<sup>c</sup> 张 静<sup>\*,b,c,d</sup> 张立新<sup>\*,a,b,c,d</sup><sup>(a)</sup> 沈阳工业大学材料科学与工程学院 沈阳 110870)<sup>(b)</sup> 沈阳化工大学功能分子研究所 沈阳 110142)<sup>(c)</sup> 广西思铖生物科技有限责任公司 南宁 530000)<sup>(d)</sup> 辽宁科技大学 辽宁鞍山 114051)

**摘要** 为了寻求新型高效、环境友好的除草化合物,以 2-氟-4-氯苯胺为原料,依据活性亚结构拼接的方法,设计合成了 26 个结构新颖的脲嘧啶类化合物. 其结构经 <sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、HRMS 分析确认. 苗后除草活性测试结果表明,在浓度为 37.5 g/hm<sup>2</sup> 时,5 个化合物对阔叶杂草(百日草、苘麻)的防除效果在 90%~100%;在浓度为 9.375 g/hm<sup>2</sup> 时,仍有 2 个化合物对阔叶杂草(百日草、苘麻)的防除效果在 50%~90%,且对禾本科杂草(稗草、金色狗尾草)无药害. 分子表面静电势研究表明,2-氯-*N*-((1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)甲基)-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-三氟甲基-3,6-二氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯磺酰胺(**8i**)和 Saflufenacil 电荷分布相近,可能在化合物与其靶标受体对接时起重要作用. 分子对接结果表明,化合物 **8i** 与原卟啉原氧化酶存在着多种相互作用,以上结果为脲嘧啶类化合物的进一步优化奠定了基础.

**关键词** 脲嘧啶; 哌啶; 除草活性; 分子表面静电势; 分子对接

## Design, Synthesis and Herbicidal Activity of Novel Uracil Compounds Containing Piperidine Moiety

Pei, Hongyan<sup>†,a,b</sup> Ye, Jialin<sup>†,b</sup> Wang, Feng<sup>b</sup> Liu, Dongdong<sup>b</sup>  
Yu, Yukui<sup>c</sup> Zhang, Jing<sup>\*,b,c,d</sup> Zhang, Lixin<sup>\*,a,b,c,d</sup><sup>(a)</sup> School of Materials Science and Engineering, Shenyang University of Technology, Shenyang 110870)<sup>(b)</sup> Institute of Functional Molecules, Shenyang University of Chemical Technology, Shenyang 110142)<sup>(c)</sup> Metisa Biotechnology Co. Ltd., Nanning, 530000)<sup>(d)</sup> University of Science and Technology Liaoning, Anshan, Liaoning 114051)

**Abstract** To search the novel, efficient and environmentally friendly herbicide compounds, based on the principle of biologically active factor splicing, 26 uracil compounds with novel structures were designed and synthesized by using 2-fluoro-4-chloroaniline as raw material. The structures were confirmed by <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, and HRMS spectra. The results of post-seedling herbicidal activity test showed that the control effect of 5 compounds on broadleaved weeds (*Zinnia elegans* and *Abutilon theophrasti*) was 90%~100% at the concentration of 37.5 g/hm<sup>2</sup>. At a concentration of 9.375 g/hm<sup>2</sup>, there are still two compounds that have a control effect of 50%~90% on broadleaved weeds (*Zinnia elegans* and *Abutilon theophrasti*), and have no harmful effects on gramineous weeds (*Echinochloa crus-galli* and *Setaria glauca*). Molecular electrostatic potential showed that 2-chloro-*N*-((1-(cyclopropanecarbonyl)piperidin-4-yl)methyl)-4-fluoro-5-(3-methyl-2,6-dioxo-4-(trifluoromethyl)-3,6-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)benzenesulfonamide (**8i**) and saflufenacil have similar charge distributions, which may play an important role in the docking of the compound with its target receptor. The molecular docking results revealed that compound **8i** has various interactions with protoporphyrinogen oxidase. The above results laid the foundation for further optimization of uracil compounds.

**Keywords** uracil; piperidine; herbicidal activity; molecular electrostatic potential; molecular docking

\* Corresponding authors. E-mail: zhang-jing@syuct.edu.cn; zhanglixin@syuct.edu.cn

Received November 21, 2023; revised January 4, 2024; published online January 18, 2024.

Project supported by the Nanning Scientific Research and Technology Development Program (No. 20201043) and the Nanning Innovation and Entrepreneurship Leading Talents "YongJiang Plan" Entrepreneurship Project (No. 2020002-1).

南宁市科学研究与技术开发计划(No. 20201043)及南宁市创新创业领军人才“甬江计划”创业(No. 2020002-1)资助项目.

<sup>†</sup> 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

含氮杂环化合物因其广谱的生物活性而成为新药研究的热点课题之一<sup>[1-5]</sup>, 其中嘧啶类杂环化合物在农药领域中有着广泛应用, 如杀虫剂二嗪磷、啶螨醚、啶虫脒, 杀菌剂甲菌定、氯苯嘧啶酮、氟嘧菌胺以及除草剂双草醚、嘧啶肟草醚等. 在嘧啶类除草剂中, 原卟啉氧化酶(PPO)抑制剂是一种光合抑制剂, 主要作用于叶绿素, 通过抑制植物色素合成达到除草目的<sup>[6-9]</sup>, 对哺乳动物毒性低, 具有高效、低毒及安全的特点, 是近年来除草剂研发的热点<sup>[10-15]</sup>. 脲嘧啶类除草剂属于PPO类抑制剂, 目前已有多个商品化的除草剂产品, 如美国尤尼罗伊尔化学公司(康普顿集团公司)研发的 Flupro-pacil、先正达公司研发的氟丙嘧草酯(Butafenacil)、德国巴斯夫公司研发的苯嘧磺草胺(Saflufenacil)等(图1). 从化学结构上来看, 该类化合物均含有 1-甲基-6-三氟甲基-3-取代苯基脲嘧啶结构. 由于该类除草剂的发现, 有关脲嘧啶类衍生物的分子设计、合成与生物活性研究迅速成为化学农药的研究热点之一. 如日本住友公司于

2020~2021 年公布的新品种除草剂 Epyrifenacil, 就是在高活性的除草化合物氟嘧磺草酯(Tiafenacil)的基础上引入了含氮杂环吡啶结构, 其对牵牛、苘麻和黑麦草等杂草均具有较高的防效<sup>[16]</sup>. 沈阳中化农药化工研发有限公司研发的化合物苯嘧草唑(SY-1604), 是在苯嘧磺草胺(Saflufenacil)的基础上引入了含氮杂环异噁唑啉结构, 其在苗后测试浓度为 15.0 g/hm<sup>2</sup> 时, 对禾本科杂草(稗草、金色狗尾草)和阔叶杂草(百日草、苘麻)的防除效果均达到了 95%以上.

磺酰胺基团是一个具有广泛生物活性的药物片段, 其衍生物表现出良好的抗菌、除草和杀虫等生物活性<sup>[17-19]</sup>. 同时, 嘧啶是一种重要的含氮杂环单元, 其衍生物表现出广泛的生物活性, 如杀菌、杀虫、除草及抗炎等<sup>[2]</sup>, 仅在农用除草剂方面就有已上市的硫代氨基甲酸酯类除草剂哌草丹(Dimepiperate)、有机磷类除草剂哌草磷(Piperophos)和三唑啉酮类除草剂唑啶草酮(Azafenidin)等(图2)多个优良品种.

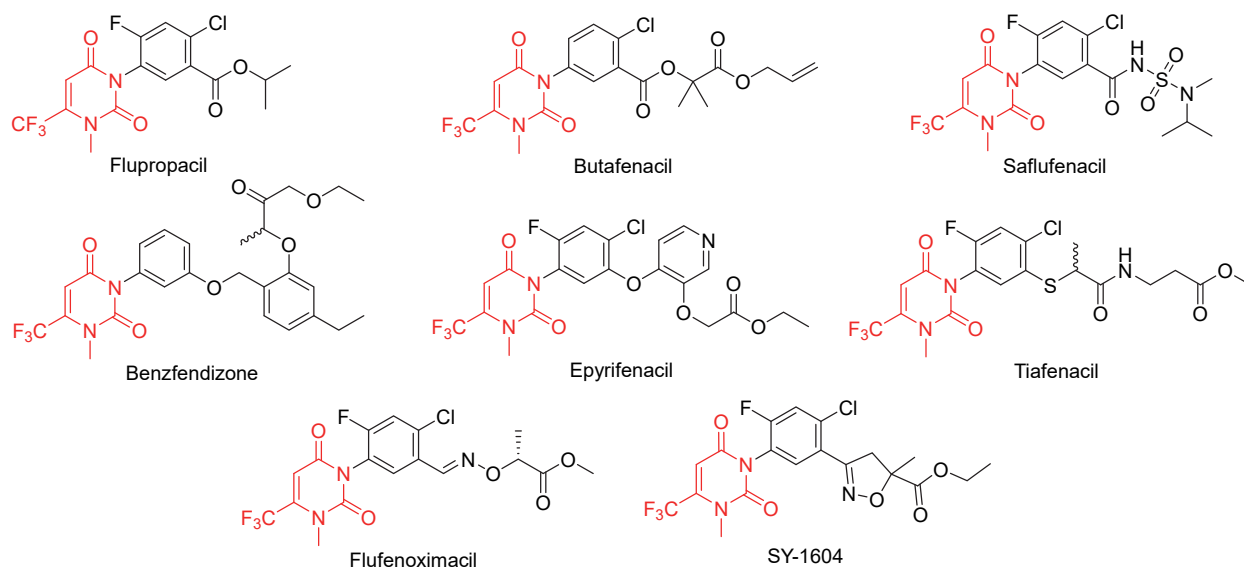


图1 含 1-甲基-6-三氟甲基-3-取代脲嘧啶单元的高活性化合物

Figure 1 Highly active compounds containing 1-methyl-6-trifluoromethyl-3-substituted uracil units

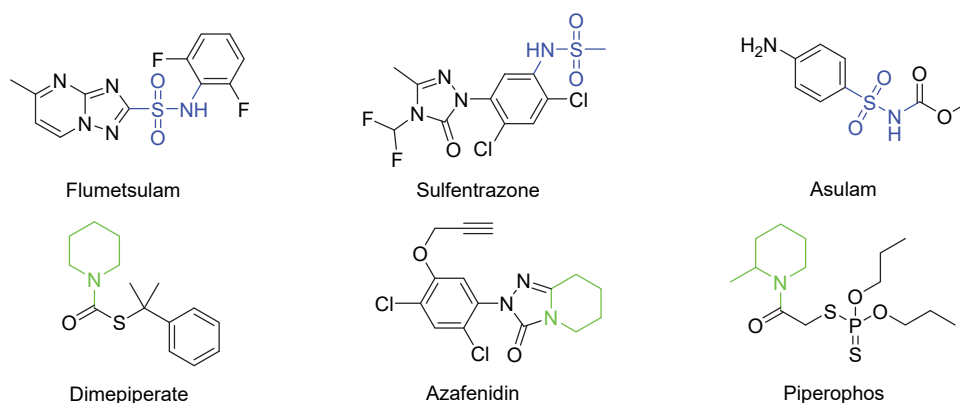


图2 含磺酰胺、取代哌啶片段的除草剂

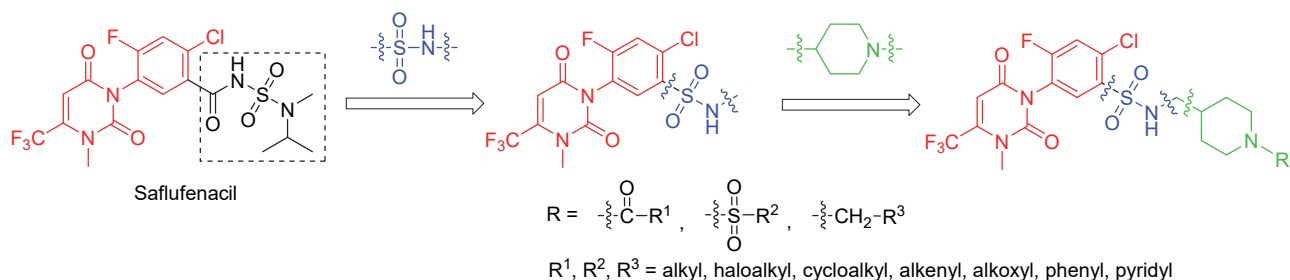
Figure 2 Herbicides containing sulfonamide and substituted piperidine fragments

为了寻求具有较高除草活性的化合物,本研究以苯嘧磺草胺为先导化合物,以 1-甲基-6-三氟甲基-3-取代脲嘧啶结构为基础,依据活性基团拼接原理,以磺酰胺基为桥梁引入含氮杂环哌啶环,设计合成了 26 个结构新颖的 1-甲基-6-三氟甲基-3-取代脲嘧啶类化合物 (Scheme 1),并测试了其在不同浓度下对阔叶杂草(百日草、苘麻)和禾本科杂草(稗草、金色狗尾草)的防除效果。

## 1 结果与讨论

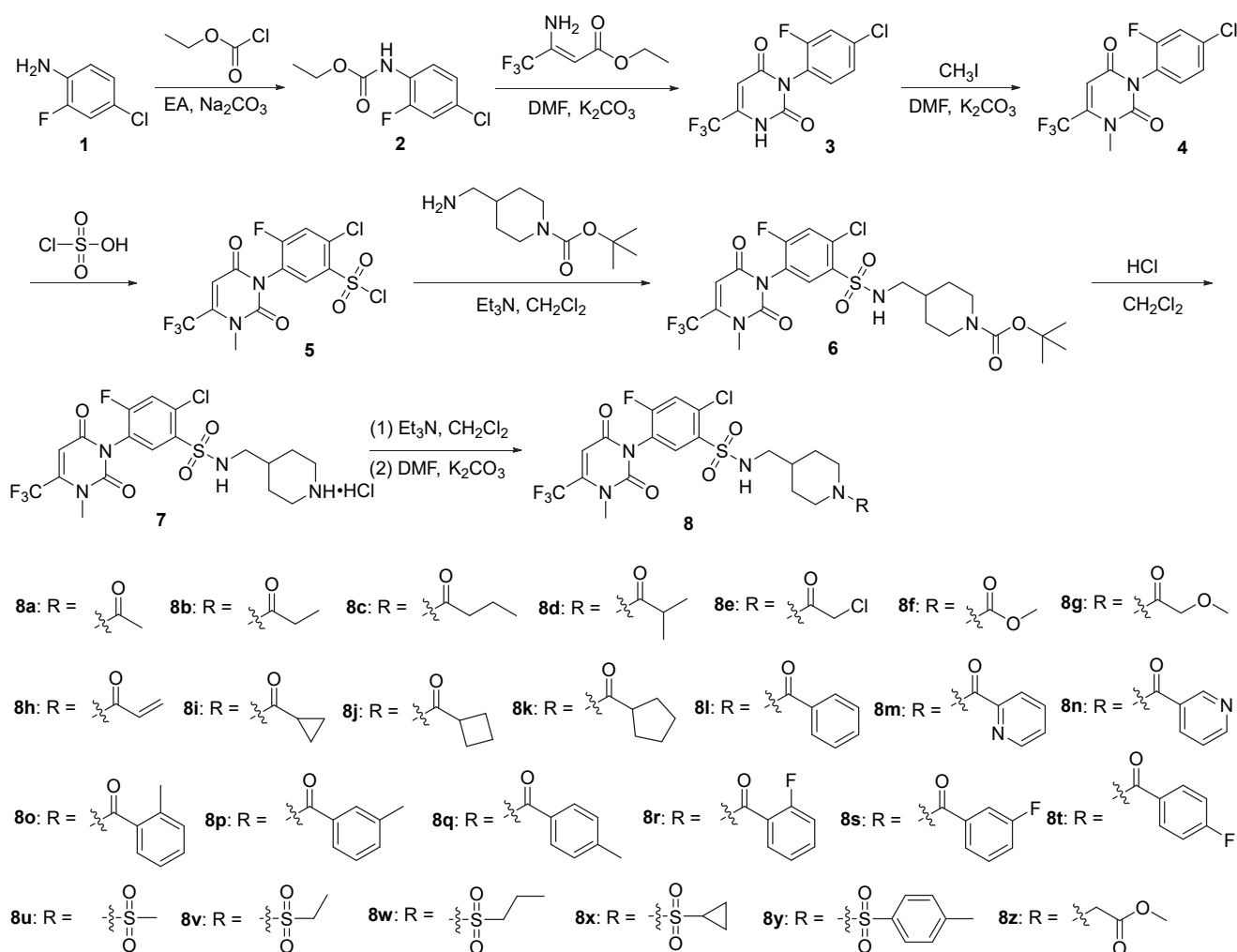
### 1.1 化合物的合成

采用 Scheme 2 所示的合成路线合成了化合物 **8a**~**8z**。以 2-氟-4-氯苯胺为起始原料,经亲核取代、环化、甲基化、磺化和取代等 5 步反应得到中间体 **6**,中间体 **6** 在强酸条件下反应脱去保护基团后,再与不同的取代基



图式 1 新型含哌啶基脲嘧啶类化合物的分子设计

Scheme 1 Molecular design of novel piperidine containing ureapyrimidine compounds



图式 2 目标化合物的合成路线

Scheme 2 Synthesis route of target compounds

进行反应, 最终得到目标产物 **8a~8z**. 在目标化合物的制备过程中, 以化合物 **8i** 为例, 选取了不同的溶剂、缚酸剂和温度以寻找最佳反应条件(表 1). 首先选取反应温度为室温, 缚酸剂为吡啶、三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺和碳酸氢钠, 反应溶剂为二氯甲烷、乙腈和甲苯, 考察了在缚酸剂相同时不同溶剂对反应收率的影响, 以及在反应溶剂相同时不同缚酸剂对反应收率的影响. 研究发现在缚酸剂为三乙胺, 反应溶剂为二氯甲烷时, 目标化合物的收率最高, 为 72.8%. 后将室温改为加热回流, 目标化合物的收率并未有所提高, 可能三乙胺和环丙基甲酰氯在高温条件下易挥发, 影响了反应的收率, 最终选取缚酸剂为三乙胺, 反应溶剂为二氯甲烷, 反应温度为室温, 合成目标化合物 **8a~8y**.

表 1 不同反应条件对目标化合物 **8i** 合成收率的影响<sup>a</sup>  
Table 1 Effect of different reaction conditions on the yield of target compound **8i**

| Entry | Base               | Solvent                         | Temperature | Yield/% |
|-------|--------------------|---------------------------------|-------------|---------|
| 1     | Pyridine           | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | r.t.        | 35.9    |
| 2     | Pyridine           | CH <sub>3</sub> CN              | r.t.        | 38.8    |
| 3     | Pyridine           | Toluene                         | r.t.        | 1.2     |
| 4     | Et <sub>3</sub> N  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | r.t.        | 72.8    |
| 5     | Et <sub>3</sub> N  | CH <sub>3</sub> CN              | r.t.        | 47.7    |
| 6     | Et <sub>3</sub> N  | Toluene                         | r.t.        | 2.6     |
| 7     | DIPEA              | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | r.t.        | 70.5    |
| 8     | DIPEA              | CH <sub>3</sub> CN              | r.t.        | 51.7    |
| 9     | DIPEA              | Toluene                         | r.t.        | 3.9     |
| 10    | NaHCO <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | r.t.        | 53.5    |
| 11    | NaHCO <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> CN              | r.t.        | 56.9    |
| 12    | NaHCO <sub>3</sub> | Toluene                         | r.t.        | 5.2     |
| 13    | Et <sub>3</sub> N  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | Reflux      | 63.6    |

<sup>a</sup> Reaction time is 1 h.

## 1.2 化合物的结果表征

化合物的波谱分析以 **8v** 为例, 从 <sup>1</sup>H NMR 谱可以看出, 磺酰胺基团中的氮氢在化学位移  $\delta$  8.24 处以三重峰出现, 苯环上的两个氢分别在  $\delta$  8.20 和 7.99 处以双峰出现, 脲嘧啶环中 5-位的氢在  $\delta$  6.61 处以单峰出现, 脲嘧啶环中 1-位连接的甲基氢在  $\delta$  3.41 处以单峰出现, 与脲嘧啶环连接的亚甲基氢在  $\delta$  2.81 处以三重峰出现, 脲嘧啶环中的亚甲基氢分别在  $\delta$  3.52、2.66、1.63 和 1.03 处以多重峰出现, 脲嘧啶环中的次亚甲基在  $\delta$  1.46 处以多重峰出现, 乙基磺酰基中的亚甲基氢在  $\delta$  2.98 处以四重峰出现, 乙基磺酰基中的甲基氢在  $\delta$  1.18 处以四重峰出现. 在 <sup>13</sup>C NMR 谱中, 脲嘧啶环和苯环中的碳在  $\delta$  160.65~102.96 之间出现, 其中与氟原子相连的碳原子和三氟甲基中的碳分别在  $\delta$  142.11 和 102.96 处以四重峰出现, 脲嘧啶环、与脲嘧啶环相连的亚甲基、与磺酰基相连的乙基以及脲嘧啶环 1-位连接的甲基中的碳在  $\delta$  48.45~7.85 之间出现. 在 HRMS 谱中, 化合物 **8v** 的[M+Na]<sup>+</sup>离子峰

为 613.0581, 进一步验证了化合物的分子结构.

## 1.3 目标化合物的除草活性

参照创制农药生物活性评价 SOP(除草卷)标准, 使用活体盆栽法<sup>[20]</sup>, 对目标化合物 **8a~8z** 进行了苗后除草活性测试, 测试了在浓度为 150 和 37.5 g/hm<sup>2</sup> 时, 目标化合物对禾本科杂草稗草(*Echinochloa crus-galli*, EC)、金色狗尾草(*Setaria glauca*, SG)和阔叶杂草百日草(*Zinnia elegans*, ZE)、苘麻(*Abutilon theophrasti*, AT)的防除效果, 与先导化合物 Saflufenacil 进行活性对比, 以氟磺胺草醚(Fomesafen)作为对照药剂, 初步筛选测试结果见表 2.

由表 2 中活性数据可知, 在测试浓度为 150 g/hm<sup>2</sup> 时, 化合物 **8a**、**8c**、**8f**、**8g**、**8h**、**8i**、**8l**、**8p**、**8q**、**8r** 和 **8t** 对阔叶杂草百日草、苘麻的防效均为 90%~100%, 与对照药剂氟磺胺草醚相当, 同时化合物 **8a**、**8i** 对禾本科杂草稗草和金色狗尾草也具有防除效果, 除草活性明显高于对照药剂氟磺胺草醚. 在浓度为 37.5 g/hm<sup>2</sup> 时, 化合物 **8a**、**8h** 对阔叶杂草百日草的防效为 100%, 优于对照药剂氟磺胺草醚, 化合物 **8a**、**8i**、**8p** 和 **8q** 对阔叶杂草苘麻的防除效果均在 90%~100%之间, 明显高于对照药剂氟磺胺草醚, 同时化合物 **8a**、**8i** 对禾本科杂草稗草和金色狗尾草也表现出了良好的防除效果, 同等剂量下对照药剂氟磺胺草醚对禾本科杂草稗草、金色狗尾草的防除效果几乎全部为 0.

初步构效关系分析表明, 脲啶环中氮原子上连接基团的化合物活性顺序为酰基>磺酰基和亚甲基, 当连接基团为酰基, 取代基团为烷基时, 化合物的除草活性为 **8a**>**8c**>**8d**>**8b**, 其中取代基团为甲基活性最佳, 即烷基链的增长、支链的增加并未提高化合物的除草活性; 取代基团为卤素氯原子时, 化合物的除草活性出现明显下降; 取代基团为吸电子基烷氧基、烯基时, 化合物的除草活性虽略低于化合物 **8a**, 但对阔叶杂草仍表现出了较高的防除效果; 取代基团为给电子基环烷基时, 化合物的除草活性为 **8i**>**8j**>**8k**, 取代基团为环丙基活性最佳, 随着环烷基中碳原子的增加活性明显下降; 取代基团为芳香环苯基、吡啶基时, 化合物的除草活性为苯基>吡啶基.

根据初筛结果, 对除草活性较高的化合物 **8a**、**8c**、**8f**~**8i**、**8l**、**8p**、**8q** 和 **8r** 的除草活性进行了复筛, 与先导化合物 Saflufenacil 进行活性对比, 测试了在质量浓度为 9.375 g/hm<sup>2</sup> 时化合物对杂草的防除效果(表 3).

由表 3 中活性数据可知, 在测试浓度为 9.375 g/hm<sup>2</sup> 时, 化合物 **8a** 和 **8i** 对阔叶杂草百日草的防除效果仍可达到 80~90%, 对阔叶杂草苘麻的防除效果仍可达到 50%~60%, 对禾本科杂草(金色狗尾草、稗草)均未表现



表 2 目标化合物 **8a**~**8z** 的除草活性(%)  
Table 2 Herbicidal activity (%) of target compounds **8a**~**8z**

| Compd.       | 百日草(ZE)               |                        | 苘麻(AT)                |                        | 金色狗尾草(SG)             |                        | 稗草(EC)                |                        |
|--------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
|              | 150 g/hm <sup>2</sup> | 37.5 g/hm <sup>2</sup> | 150 g/hm <sup>2</sup> | 37.5 g/hm <sup>2</sup> | 150 g/hm <sup>2</sup> | 37.5 g/hm <sup>2</sup> | 150 g/hm <sup>2</sup> | 37.5 g/hm <sup>2</sup> |
| <b>8a</b>    | 100                   | 100                    | 90                    | 90                     | 80                    | 20                     | 60                    | 20                     |
| <b>8b</b>    | 30                    | 20                     | 80                    | 50                     | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| <b>8c</b>    | 95                    | 40                     | 98                    | 60                     | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| <b>8d</b>    | 90                    | 40                     | 80                    | 50                     | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| <b>8e</b>    | 10                    | 10                     | 20                    | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| <b>8f</b>    | 100                   | 70                     | 100                   | 70                     | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| <b>8g</b>    | 90                    | 70                     | 100                   | 30                     | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| <b>8h</b>    | 95                    | 40                     | 95                    | 40                     | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| <b>8i</b>    | 100                   | 100                    | 100                   | 100                    | 80                    | 20                     | 30                    | 20                     |
| <b>8j</b>    | 10                    | 0                      | 10                    | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| <b>8k</b>    | 5                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| <b>8l</b>    | 100                   | 50                     | 100                   | 50                     | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| <b>8m</b>    | 80                    | 40                     | 85                    | 30                     | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| <b>8n</b>    | 70                    | 20                     | 80                    | 25                     | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| <b>8o</b>    | 100                   | 80                     | 80                    | 60                     | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| <b>8p</b>    | 95                    | 50                     | 100                   | 90                     | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| <b>8q</b>    | 100                   | 50                     | 100                   | 90                     | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| <b>8r</b>    | 90                    | 70                     | 95                    | 80                     | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| <b>8s</b>    | 50                    | 10                     | 30                    | 10                     | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| <b>8t</b>    | 90                    | 30                     | 90                    | 20                     | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| <b>8u</b>    | 80                    | 20                     | 70                    | 20                     | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| <b>8v</b>    | 30                    | 20                     | 30                    | 20                     | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| <b>8w</b>    | 20                    | 10                     | 30                    | 20                     | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| <b>8x</b>    | 20                    | 10                     | 20                    | 10                     | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| <b>8y</b>    | 50                    | 20                     | 80                    | 30                     | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| <b>8z</b>    | 20                    | 10                     | 20                    | 10                     | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| Fomesafen    | 100                   | 90                     | 40                    | 20                     | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| Saflufenacil | 100                   | 100                    | 100                   | 100                    | 100                   | 80                     | 80                    | 50                     |

<sup>a</sup> Commercial herbicide Fomesafen was used as positive control agent.

表 3 部分目标化合物的除草活性(%)  
Table 3 Herbicidal activity (%) of some target compounds

| Compd.       | 百日草(ZE) | 苘麻(AT) | 金色狗尾草(SG) | 稗草(EC) |
|--------------|---------|--------|-----------|--------|
| <b>8a</b>    | 80      | 60     | 0         | 0      |
| <b>8c</b>    | 10      | 20     | 0         | 0      |
| <b>8f</b>    | 10      | 20     | 0         | 0      |
| <b>8g</b>    | 10      | 10     | 0         | 0      |
| <b>8h</b>    | 10      | 20     | 0         | 0      |
| <b>8i</b>    | 90      | 50     | 0         | 0      |
| <b>8l</b>    | 20      | 20     | 0         | 0      |
| <b>8p</b>    | 30      | 50     | 0         | 0      |
| <b>8q</b>    | 20      | 60     | 0         | 0      |
| <b>8r</b>    | 30      | 40     | 0         | 0      |
| Saflufenacil | 100     | 100    | 10        | 20     |

出防除效果, 该类化合物虽然活性低于先导化合物 Saflufenacil, 但对禾本科作物安全, 可对其除草活性进行进一步研究.

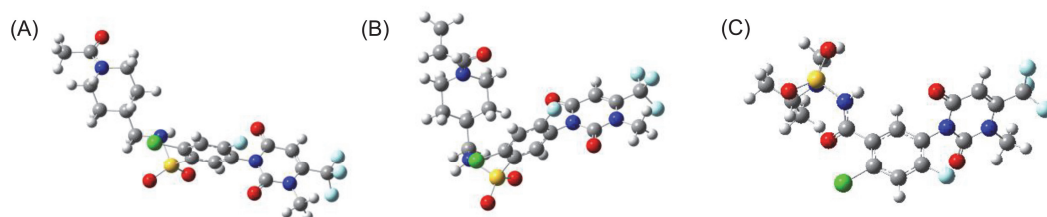
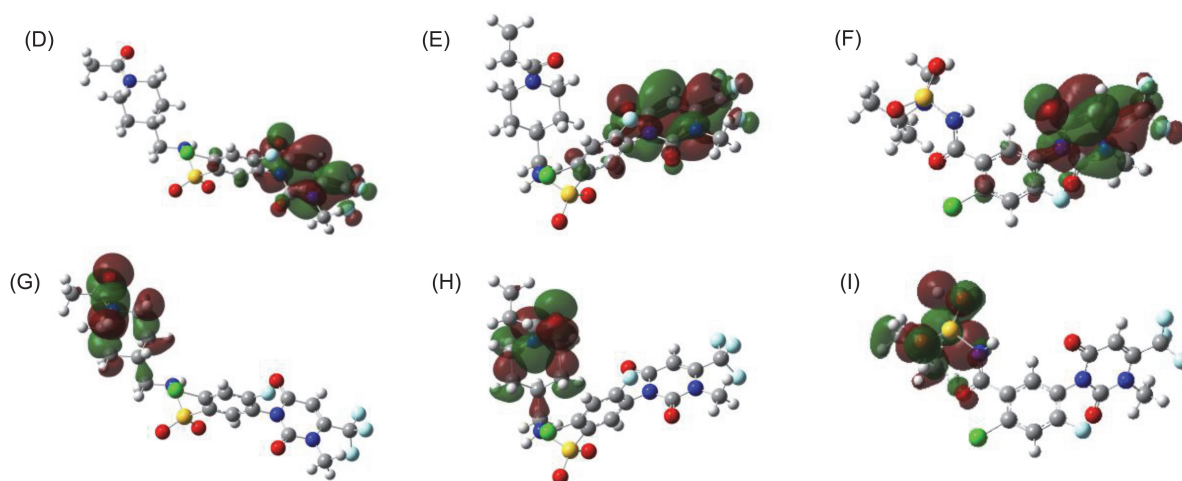
#### 1.4 密度泛函理论(DFT)计算及分子表面静电势分析

根据前线轨道理论, 最高占据轨道(HOMO)与最低

空轨道(LUMO)是影响生物活性的重要量子化学参数<sup>[21]</sup>. 采用密度泛函理论(DFT)的 Becke 三参数混合泛函方法(B3LYP)对高活性化合物 **8a**、**8i** 以及已知物 Saflufenacil 的前沿分子轨道进行分析. 由图 3 可知, 化合物 **8a**、**8i** 以及已知物 Saflufenacil 具有相似的几何空间, 分子内部存在一定夹角, 这可能使得化合物更容易与靶蛋白识别并结合, 从而表现出除草活性的原因.

经结构优化后, 绘制了化合物 **8a**、**8i** 和已知物 Saflufenacil 的轨道能级图(图 4, 数据列于表 4). 从前线轨道能级来看, 当分子的轨道能级差值与对照药剂 Saflufenacil 的轨道能级差相近时, 化合物表现出了良好的除草活性.

分子静电势图对预测分子之间相互作用至关重要, 它可以帮助可视化分子的带电区域(负电荷或正电荷), 以便研究受体与化合物之间的相互作用, 选择高活性化合物 **8i** 和 Saflufenacil 进行静电势能分析. 如图 5 所示, 高活性化合物 **8i** 和 Saflufenacil 电荷分布相近, 带正电荷区域(红色)主要位于脲嘧啶环或烷基附近, 带负电荷

图3 化合物 **8a** (A), **8i** (B)和 Saflufenacil (C)的结构优化图Figure 3 Molecular structure optimization diagrams of compounds **8a** (A), **8i** (B) and saflufenacil (C)图4 化合物 **8a** (D, G), **8i** (E, H)和 Saflufenacil (F, I)的 LUMO (D, F, H)和 HOMO (E, G, I)轨道图Figure 4 LUMO (D, F, H) and HOMO (E, G, I) maps for **8a** (D, G), **8i** (E, H) and saflufenacil (F, I)

The green parts represent positive molecular orbital, and the red parts represent negative molecular orbital.

表4 化合物 **8a**、**8i** 和 Saflufenacil 的前沿轨道能级Table 4 Frontier molecular orbital energies of compounds **8a**, **8i** and Saflufenacil

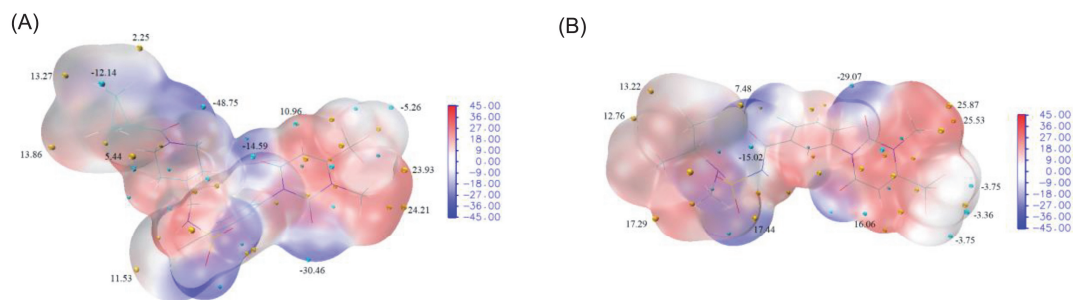
| Compd.       | $\Delta E_{\text{Total}}/\text{a.u.}$ | $\Delta E_{\text{LUMO}}/\text{a.u.}$ | $\Delta E_{\text{HOMO}}/\text{a.u.}$ | $\Delta E^a/\text{a.u.}$ |
|--------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| <b>8a</b>    | -2627.46164409                        | -0.10851                             | -0.24428                             | 0.13577                  |
| <b>8i</b>    | -2510.73775329                        | -0.10789                             | -0.23744                             | 0.12955                  |
| Saflufenacil | -2510.72139594                        | -0.11012                             | -0.26993                             | 0.15981                  |

<sup>a</sup>  $\Delta E = \Delta E_{\text{LUMO}} - \Delta E_{\text{HOMO}}$ .

区域(蓝色)主要位于脲嘧啶环上的羰基、磺酰基以及嘧啶环连接的羰基附近,其中负电荷区域易与受体中处于正电荷区域的氨基酸残基发生氢键作用,可能在化合物与其靶标受体对接时起重要作用。

### 1.5 分子对接

采用在 B3LYP/6-311G(d,p)下结构优化后表现出高活性的化合物 **8i** 和 Saflufenacil 为配体分别与原卟啉氧化酶(PDB: 1sez)以 pdbqt 格式进行分子对接(图 6)<sup>[22]</sup>。

图5 化合物 **8i** 与 Saflufenacil 分子表面静电势图Figure 5 Molecular electrostatic potential (MEP) of compound **8i** and saflufenacil

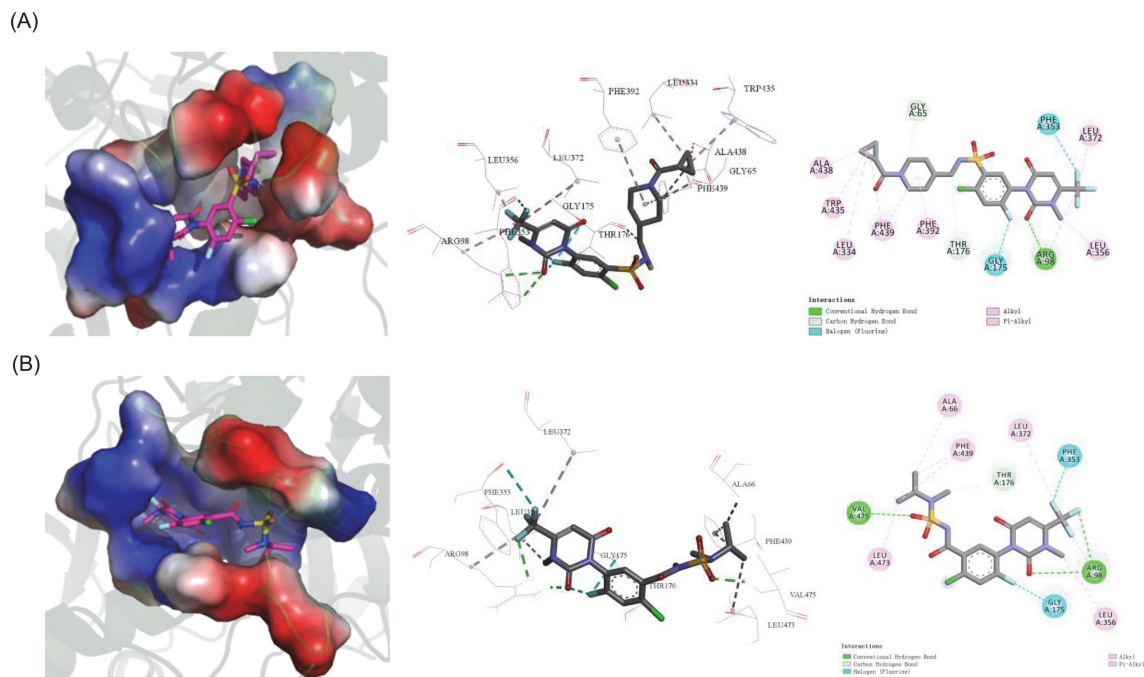


图6 化合物 **8i** (A)、Saflufenacil (B)与原卟啉原氧化酶(NTPPO)的分子对接

Figure 6 Molecular docking of compound **8i** (A) and saflufenacil (B) with protoporphyrinogen oxidase (NTPPO)

从对接结果中可以看出, 化合物 **8i** 和 Saflufenacil 的化学结构中均含有 1-甲基-3-(4-氯-2-氟苯基)-6-(三氟甲基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮, 这两个化合物中该结构部分作用的氨基酸残基相同, 作用方式一致, 不同的是 Saflufenacil 的磺酰基中氧原子与缬氨酸 VAL-475 残基形成氢键作用, 磺酰胺基连接的甲基与苏氨酸 THR-176 残基形成氢键作用, 磺酰胺基连接的异丙基与苯丙氨酸 PHE-439 残基、亮氨酸 LEU-473 残基和丙氨酸 ALA-66 残基形成烷基疏水作用; 而化合物 **8i** 的嘧啶环与甘氨酸 GLY-65 残基形成氢键作用, 同时嘧啶环和环丙基与苯丙氨酸 PHE-439 号残基、苯丙氨酸 PHE-392 残基、丙氨酸 ALA-438 残基、亮氨酸 LEU-334 残基及色氨酸 TRP-435 残基形成烷基疏水作用。这些不同的地方, 或许是化合物 **8i** 表现出高活性与高选择性的重要原因。

## 2 结论

1-甲基-6-三氟甲基-3-取代嘧啶类除草剂是原卟啉原氧化酶抑制剂的重要组成部分, 利用活性亚结构拼接原理, 设计合成了 26 个嘧啶类化合物, 由苗后除草活性数据可知, 在 9.375 g/hm<sup>2</sup> 的测试浓度下, 化合物 **8a**、**8i** 对阔叶杂草百日草的防除效果分别达到 80% 和 90%, 对阔叶杂草苘麻的防除效果分别达到 60% 和 50%, 且对禾本科杂草(金色狗尾草、稗草)无防除效果, 适用于防除玉米、高粱、大麦及水稻等禾本科农作物中的阔叶杂草。根据前线轨道理论, 通过 DFT 计算及分子表面

静电势分析得知, 化合物 **8a**、**8i** 与 Saflufenacil 具有相似的几何空间、相近的轨道能极差和电荷分布。分子对接结果显示, 化合物 **8i** 与原卟啉原氧化酶之间存在着多种相互作用, 其中目标化合物 **8i** 与甘氨酸 GLY-175 残基形成氢键作用, 以及与丙氨酸 ALA-438 残基、色氨酸 TRP-435 残基、亮氨酸 LEU-334 残基、苯丙氨酸 PHE-392 残基形成烷基疏水作用可能是影响除草选择性的原因, 以上结果为嘧啶类除草剂的进一步优化提供了研究思路。

## 3 实验部分

### 3.1 仪器与试剂

Bruker Avance III 600MHz 核磁共振仪(TMS 为内标, Chloroform-*d*, DMSO-*d*<sub>6</sub> 为溶剂); HRMS 数据由美国 Waters Xevo G2-XS ToF 质谱分析仪测定; MP450 全自动熔点仪(温度未校正, 济南海能仪器)。所用试剂均为市售分析纯或化学纯。

### 3.2 实验方法

#### 3.2.1 中间体 **2**~**4** 的合成

以 4-氯-2-氟苯胺为原料, 参考文献<sup>[23-24]</sup>合成(4-氯-2-氟苯基)-氨基甲酸乙酯(**2**)、3-(4-氯-2-氟苯基)-6-(三氟甲基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(**3**)和 3-(4-氯-2-氟苯基)-1-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(**4**)。

### 3.2.2 2-氯-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)苯磺酰氯(**5**)的合成

参考文献[25], 将 20 g (62.11 mmol) 中间体 **4** 置于 250 mL 反应瓶中, 加入 120 mL 氯磺酸, 130 °C 反应 8 h, 薄层色谱(TLC)检测反应完成后, 冷却至室温, 将反应液缓慢滴入冰水中, 析出白色固体, 抽滤, 固体用饱和碳酸氢钠溶液洗涤后烘干, 得白色固体即为中间体 **5**, 共计 24.89 g, 产率 95.42%. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.12 (d,  $J$ =7.2 Hz, 1H), 7.56 (d,  $J$ =9.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.58 (s, 3H).

### 3.2.3 4-(((2-氯-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)磺酰胺基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(**6**)的合成

将中间体 **5** (3 g, 7.14 mmol) 置于 100 mL 反应瓶中, 加入 40 mL 二氯甲烷溶解, 室温搅拌下加入三乙胺(0.72 g, 7.12 mmol)和 1-叔丁氧羰基-4-氨基哌啶(1.84 g, 8.59 mmol), 室温搅拌下反应 5 h, 薄层色谱(TLC)检测反应完成后, 抽滤, 滤液减压蒸馏, 得到 3.87 g 白色固体中间体 **6**, 产率 90.6%, 该白色固体可直接用于下一步反应. m.p. 181.6~182.1 °C; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.04 (d,  $J$ =7.2 Hz, 1H), 7.45 (d,  $J$ =9.0 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.03 (t,  $J$ =6.0 Hz, 1H), 4.27~3.93 (m, 2H), 3.60~3.53 (m, 3H), 2.86 (t,  $J$ =6.6 Hz, 2H), 2.64 (s, 2H), 1.68~1.58 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.12~1.02 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 159.8 (d,  $J$ =263.3 Hz), 159.6, 154.7, 150.4, 142.1 (q,  $J$ =34.5 Hz), 134.6 (d,  $J$ =3.1 Hz), 133.8 (d,  $J$ =10.2 Hz), 133.5, 121.3 (d,  $J$ =13.6 Hz), 120.3 (d,  $J$ =24.6 Hz), 119.3 (q,  $J$ =275.7 Hz), 103.0 (q,  $J$ =5.8, 5.3 Hz), 79.5, 48.8, 36.4, 32.8 (d,  $J$ =3.9 Hz), 29.5, 28.4; HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>F<sub>4</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup> 621.1174, found 621.1181.

### 3.2.4 目标化合物 **8a~8z** 的合成

将中间体 **6** (3 g, 5.02 mmol) 置于 100 mL 反应瓶中, 加入 40 mL 二氯甲烷溶解, 室温搅拌下缓慢滴加 3 mL 浓盐酸, 反应 3 h 后, 薄层色谱(TLC)检测反应完成, 反应液减压浓缩, 得到 2.02 g 白色固体中间体 **7**, 产率 75.37%, 直接用于下一步反应.

将中间体 **7** (0.2 g, 0.37 mmol) 置于 50 mL 反应瓶中, 加入 15 mL 二氯甲烷溶解, 室温搅拌下加入三乙胺(0.06 g, 0.59 mmol)和环丙基甲酰氯(0.04 g, 0.38 mmol), 室温搅拌下反应 1 h, 薄层色谱(TLC)检测反应完成后, 过滤, 滤液减压浓缩, 柱层析(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚,  $V$ :  $V$  1:2~2:1)分离得到 0.15 g 白色固体 2-氯-*N*-((1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)甲基)-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)苯磺酰胺(**8i**), 产

率 72.80%. m.p. 234.6~235.1 °C; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8.26~8.17 (m, 2H), 8.00 (d,  $J$ =9.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.29 (d,  $J$ =11.4 Hz, 1H), 4.19 (d,  $J$ =12.0 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.95 (t,  $J$ =12.0 Hz, 1H), 2.86~2.78 (m, 2H), 2.45 (t,  $J$ =12.0 Hz, 1H), 1.97~1.90 (m, 1H), 1.69~1.53 (m, 3H), 1.04~0.95 (m, 1H), 0.91~0.82 (m, 1H), 0.72~0.62 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 171.1, 160.5, 159.5 (d,  $J$ =259.9 Hz), 151.0, 141.4 (q,  $J$ =33.9 Hz), 136.1 (d,  $J$ =3.4 Hz), 133.5, 133.3 (d,  $J$ =10.7 Hz), 122.2 (d,  $J$ =13.6 Hz), 120.6 (d,  $J$ =23.9 Hz), 119.3 (q,  $J$ =275.0 Hz), 103.4 (d,  $J$ =5.8 Hz), 48.3, 45.0, 41.8, 36.4, 32.9 (d,  $J$ =3.7 Hz), 29.5, 10.8, 7.2; HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup> 589.0912, found 589.0914.

采取目标化合物 **8i** 相同的方法合成化合物 **8a~8y**.

*N*-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)-2-氯-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)苯磺酰胺(**8a**): 白色固体, 产率 67.1%. m.p. 106.3~107.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8.26~8.17 (m, 2H), 8.00 (d,  $J$ =9.0 Hz, 1H), 6.62 (d,  $J$ =2.4 Hz, 1H), 4.29 (d,  $J$ =12.6 Hz, 1H), 3.74 (d,  $J$ =13.8 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.91~2.85 (m, 1H), 2.84~2.75 (m, 2H), 2.40 (t,  $J$ =12.6 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.62~1.52 (m, 3H), 1.01~0.95 (m, 1H), 0.88~0.80 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 169.0, 159.7 (d,  $J$ =262.5 Hz), 159.6, 150.4, 142.1 (q,  $J$ =34.6 Hz), 134.8 (d,  $J$ =4.1 Hz), 134.8 (d,  $J$ =3.7 Hz), 133.9, 133.4, 121.3 (d,  $J$ =13.6 Hz), 120.3 (d,  $J$ =23.8 Hz), 119.3 (q,  $J$ =275.3 Hz), 103.0 (q,  $J$ =5.3 Hz), 48.5, 46.1, 41.2, 36.4 (d,  $J$ =3.5 Hz), 32.8 (d,  $J$ =3.6 Hz), 30.1, 29.2, 21.5; HRMS calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>-SNa [M+Na]<sup>+</sup> 563.0755, found 563.0748.

*N*-((1-丙酰基哌啶-4-基)甲基)-2-氯-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)苯磺酰胺(**8b**): 白色固体, 产率 65.8%. m.p. 164.4~165.3 °C; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8.26~8.17 (m, 2H), 8.00 (d,  $J$ =9.0 Hz, 1H), 6.62 (d,  $J$ =3.6 Hz, 1H), 4.32 (d,  $J$ =13.2 Hz, 1H), 3.78 (d,  $J$ =13.2 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.89~2.78 (m, 3H), 2.44~2.38 (m, 1H), 2.27 (q,  $J$ =7.2 Hz, 2H), 1.61~1.53 (m, 3H), 0.96 (t,  $J$ =7.2 Hz, 3H), 0.93~0.82 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 172.2, 159.8 (d,  $J$ =263.2 Hz), 159.6, 150.4, 142.1 (q,  $J$ =34.4 Hz), 134.7 (d,  $J$ =3.7 Hz), 134.6 (d,  $J$ =4.3 Hz), 133.8 (d,  $J$ =10.5 Hz), 133.4, 119.3 (q,  $J$ =275.7 Hz), 103.0 (q,  $J$ =5.7, 5.3 Hz), 48.6, 45.1, 41.3, 36.5 (d,  $J$ =4.1 Hz), 32.8 (d,  $J$ =3.6 Hz), 30.1, 29.3, 26.6, 9.6; HRMS calcd for



$C_{21}H_{23}ClF_4N_4O_5SNa$   $[M + Na]^+$  577.0912, found 577.0911.

*N*-((1-丁酰基哌啶-4-基)甲基)-2-氯-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯磺酰胺(**8c**): 白色固体, 产率 58.6%. m.p. 201.7~202.4 °C;  $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.26~8.16 (m, 2H), 7.99 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H), 4.31 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H), 3.79 (d,  $J=13.8$  Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.88~2.74 (m, 3H), 2.42~2.36 (m, 1H), 2.25~2.19 (m, 2H), 1.62~1.52 (m, 3H), 1.50~1.43 (m, 2H), 0.96~0.78 (m, 5H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 171.5, 159.7 (d,  $J=263.3$  Hz), 159.6, 150.4, 142.1 (q,  $J=34.3$  Hz), 134.7 (d,  $J=4.4$  Hz), 134.7 (d,  $J=3.6$  Hz), 133.9 (d,  $J=10.2$  Hz), 133.4, 121.3 (d,  $J=13.6$  Hz), 120.3 (d,  $J=24.0$  Hz), 119.3 (q,  $J=275.2$  Hz), 103.0 (q,  $J=5.6$  Hz), 48.6, 45.3, 41.3, 36.5 (d,  $J=3.5$  Hz), 35.4, 32.8 (d,  $J=3.5$  Hz), 30.2, 29.3, 18.8, 14.0; HRMS calcd for  $C_{22}H_{25}ClF_4N_4O_5SNa$   $[M+Na]^+$  591.1068, found 591.1075.

2-氯-4-氟-*N*-((1-异丁酰基哌啶-4-基)甲基)-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯磺酰胺(**8d**): 白色固体, 产率 61.8%. m.p. 208.0 ~ 208.5 °C;  $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.24~8.17 (m, 2H), 7.99 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 6.61~6.59 (m, 1H), 4.32 (d,  $J=12$  Hz, 1H), 3.87 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.93~2.76 (m, 4H), 2.44~2.34 (m, 1H), 1.66~1.53 (m, 3H), 0.99~0.78 (m, 8H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 175.3, 159.7 (d,  $J=263.3$  Hz), 159.6, 150.4, 142.1 (q,  $J=34.2$  Hz), 134.7, 133.8 (d,  $J=10.9$  Hz), 133.4, 121.3 (d,  $J=13.6$  Hz), 120.3 (d,  $J=23.8$  Hz), 119.3 (q,  $J=275.7$  Hz), 103.0 (q,  $J=5.3$  Hz), 48.6, 45.0, 41.4, 36.6, 32.8 (d,  $J=4.0$  Hz), 30.4, 30.1, 29.4, 19.6, 19.4; HRMS calcd for  $C_{22}H_{25}ClF_4N_4O_5SNa$   $[M + Na]^+$  591.1068, found 591.1063.

2-氯-*N*-((1-(2-氯乙酰基)哌啶-4-基)甲基)-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯磺酰胺(**8e**): 白色固体, 产率 67.3%. m.p. 108.6~109.4 °C;  $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.24 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 6.61 (d,  $J=4.2$  Hz, 1H), 4.35~4.28 (m, 2H), 4.24 (d,  $J=11.4$  Hz, 1H), 3.76 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.91 (t,  $J=12.6$  Hz, 1H), 2.82~2.77 (m, 2H), 2.54~2.51 (m, 1H), 1.64~1.54 (m, 3H), 1.10~0.99 (m, 1H), 0.95~0.83 (m, 1H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 165.0, 159.8 (d,  $J=263.1$  Hz), 159.6, 150.4, 142.1 (q,  $J=34.5$  Hz), 134.7, 133.9 (d,  $J=10.6$  Hz), 133.4, 121.3 (d,  $J=13.6$

Hz), 120.4 (d,  $J=24.4$  Hz), 119.3 (q,  $J=275.5$  Hz), 103.0 (q,  $J=5.6$  Hz), 48.4, 46.0, 42.0, 41.1, 36.3 (d,  $J=3.0$  Hz), 32.8 (d,  $J=3.6$  Hz), 29.9, 29.0; HRMS calcd for  $C_{20}H_{20}Cl_2F_4N_4O_5SNa$   $[M + Na]^+$  597.0365, found 597.0373.

4-(((2-氯-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯基)磺酰胺基)甲基)哌啶-1-甲酸甲酯(**8f**): 白色固体, 产率 62.3%. m.p. 178.9~179.6 °C;  $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.26~8.15 (m, 2H), 7.98 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.79 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.61~1.48 (m, 3H), 0.99~0.86 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 159.8 (d,  $J=262.6$  Hz), 159.6, 155.9, 150.4, 142.1 (q,  $J=34.2$  Hz), 134.6 (d,  $J=3.5$  Hz), 133.9, 133.5, 121.3 (d,  $J=14.4$  Hz), 120.3 (d,  $J=23.8$  Hz), 119.3 (q,  $J=275.1$  Hz), 103.0 (q,  $J=5.8$ , 5.3 Hz), 52.6, 48.7, 43.5, 36.3, 32.8 (d,  $J=3.6$  Hz), 29.4; HRMS calcd for  $C_{20}H_{21}ClF_4N_4O_6SNa$   $[M + Na]^+$  579.0704, found 579.0707.

2-氯-4-氟-*N*-((1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-基)甲基)-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯磺酰胺(**8g**): 白色固体, 产率 67.6%. m.p. 163.7~164.6 °C;  $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.23~8.18 (m, 2H), 7.99 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 6.62~6.59 (m, 1H), 4.25 (d,  $J=12.6$  Hz, 1H), 4.08~3.96 (m, 2H), 3.69 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.85~2.75 (m, 3H), 2.44 (t,  $J=12.6$  Hz, 1H), 1.61~1.52 (m, 3H), 1.02~0.91 (m, 1H), 0.91~0.81 (m, 1H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 167.4, 159.7 (d,  $J=263.3$  Hz), 159.6, 150.4, 142.1 (q,  $J=34.5$  Hz), 134.7 (d,  $J=5.7$  Hz), 133.9 (d,  $J=10.3$  Hz), 133.4, 121.3 (d,  $J=13.6$  Hz), 120.3 (d,  $J=24.0$  Hz), 119.3 (q,  $J=275.5$  Hz), 103.0 (q,  $J=5.8$  Hz), 71.8, 59.0, 48.5, 44.6, 41.6, 36.4, 32.8 (d,  $J=3.9$  Hz), 30.1, 29.3; HRMS calcd for  $C_{21}H_{23}ClF_4N_4O_6SNa$   $[M + Na]^+$  593.0861, found 593.0858.

*N*-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)甲基)-2-氯-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯磺酰胺(**8h**): 白色固体, 产率 64.5%. m.p. 135.8~136.7 °C;  $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.24~8.17 (m, 2H), 7.98 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J=16.2$ , 10.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.05 (dd,  $J=16.8$ , 2.4 Hz, 1H), 5.63 (dd,  $J=10.8$ , 2.4 Hz, 1H), 4.34 (d,  $J=12.6$  Hz, 1H), 4.01~3.94 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.91 (t,  $J=12.0$  Hz, 1H), 2.84~2.75 (m, 2H), 2.55~2.51 (m, 1H), 1.65~1.55 (m, 3H), 0.99~0.85 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

165.4, 159.7 (d,  $J=263.3$  Hz), 159.6, 150.4, 142.1 (q,  $J=34.9$  Hz), 134.7, 133.9 (d,  $J=10.2$  Hz), 133.4, 127.8, 127.6, 121.3 (d,  $J=13.6$  Hz), 120.3 (d,  $J=23.8$  Hz), 119.3 (q,  $J=275.7$  Hz), 103.0 (q,  $J=5.6$  Hz), 48.5, 45.5, 41.8, 36.5, 32.8 (d,  $J=3.9$  Hz), 30.2, 29.2; HRMS calcd for  $C_{21}H_{21}ClF_4N_4O_5SNa$   $[M + Na]^+$  575.0755, found 575.0753.

2-氯-*N*-((1-(环丁烷羰基)哌啶-4-基)甲基)-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯磺酰胺(**8j**): 白色固体, 产率 70.2%. m.p. 214.1~214.8 °C;  $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.22~8.17 (m, 2H), 7.98 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 4.30~4.24 (m, 1H), 3.60 (d,  $J=13.8$  Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.30~3.24 (m, 1H), 2.81~2.74 (m, 3H), 2.44~2.36 (m, 1H), 2.14~2.08 (m, 2H), 2.06~1.99 (m, 2H), 1.91~1.81 (m, 1H), 1.74~1.66 (m, 1H), 1.60~1.51 (m, 3H), 0.91~0.79 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 173.0, 159.8 (d,  $J=263.2$  Hz), 159.6, 150.4, 142.1 (q,  $J=34.5$  Hz), 134.7 (d,  $J=4.9$  Hz), 133.8 (d,  $J=10.3$  Hz), 133.4, 121.3 (d,  $J=13.6$  Hz), 120.3 (d,  $J=23.9$  Hz), 119.3 (q,  $J=275.7$  Hz), 103.0 (q,  $J=5.4$  Hz), 48.6, 44.6, 41.4, 37.3, 36.6 (d,  $J=4.2$  Hz), 32.8 (d,  $J=3.7$  Hz), 30.2, 29.3, 25.3, 25.0, 17.9; HRMS calcd for  $C_{23}H_{25}ClF_4N_4O_5SNa$   $[M+Na]^+$  603.1068, found 603.1075.

2-氯-*N*-((1-(环戊烷羰基)哌啶-4-基)甲基)-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯磺酰胺(**8k**): 白色固体, 产率 70.4%. m.p. 193.5~194.2 °C;  $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.23~8.18 (m, 2H), 7.98 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 4.32 (d,  $J=12.6$  Hz, 1H), 3.90 (d,  $J=13.8$  Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.96~2.74 (m, 4H), 2.44~2.36 (m, 1H), 1.73~1.67 (m, 2H), 1.63~1.54 (m, 7H), 1.52~1.44 (m, 2H), 0.95~0.87 (m, 1H), 0.86~0.79 (m, 1H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 174.4, 159.8 (d,  $J=263.3$  Hz), 159.6, 150.4, 142.1 (q,  $J=34.3$  Hz), 134.7 (d,  $J=6.1$  Hz), 133.8 (d,  $J=10.9$  Hz), 133.4, 121.3 (d,  $J=13.6$  Hz), 120.3 (d,  $J=24.4$  Hz), 119.3 (q,  $J=275.5$  Hz), 103.0 (q,  $J=5.4$  Hz), 48.6, 45.1, 41.6, 41.1, 36.7 (d,  $J=3.3$  Hz), 32.8 (d,  $J=3.6$  Hz), 30.4, 30.3, 30.0, 29.4, 26.0, 26.0; HRMS calcd for  $C_{24}H_{27}ClF_4N_4O_5SNa$   $[M + Na]^+$  617.1225, found 617.1229.

*N*-((1-苯甲酰基哌啶-4-基)甲基)-2-氯-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯磺酰胺(**8l**): 白色固体, 产率 69.4%. m.p. 239.4~240.4 °C;  $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.24 (t,  $J=$

5.4 Hz, 1H), 8.21 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.48~7.41 (m, 3H), 7.37~7.30 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.99~2.77 (m, 3H), 2.76~2.60 (m, 1H), 1.74~1.46 (m, 3H), 1.11~0.92 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 170.4, 159.8 (d,  $J=263.3$  Hz), 159.6, 150.4, 142.1 (q,  $J=34.5$  Hz), 136.1, 134.6 (d,  $J=3.6$  Hz), 133.8 (d,  $J=10.3$  Hz), 133.4, 129.6, 128.5, 126.8, 121.3 (d,  $J=13.6$  Hz), 120.3 (d,  $J=24.3$  Hz), 119.3 (q,  $J=275.6$  Hz), 48.5, 47.4, 41.8, 36.5, 32.8 (d,  $J=3.4$  Hz); HRMS calcd for  $C_{25}H_{23}ClF_4N_4O_5SNa$   $[M+Na]^+$  625.0912, found 625.0905.

2-氯-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2*H*)-基)-*N*-((1-吡啶酰基哌啶-4-基)甲基)苯磺酰胺(**8m**): 白色固体, 产率 51.4%. m.p. 211.7~212.2 °C;  $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.67~8.62 (m, 2H), 8.23 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 7.35~7.30 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.40 (d,  $J=12.6$  Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 2.92 (t,  $J=12.0$  Hz, 1H), 2.87~2.76 (m, 2H), 2.68 (t,  $J=12.6$  Hz, 1H), 1.74~1.58 (m, 2H), 1.51 (d,  $J=12.6$  Hz, 1H), 1.11~0.94 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 167.0, 160.5, 159.6 (d,  $J=259.8$  Hz), 151.1 (d,  $J=11.1$  Hz), 150.5, 144.3, 141.4 (q,  $J=33.9$  Hz), 136.0, 133.5, 133.3 (d,  $J=11.1$  Hz), 123.2, 122.2 (d,  $J=13.6$  Hz), 121.4, 120.7 (d,  $J=24.0$  Hz), 119.3 (q,  $J=275.0$  Hz), 103.4 (d,  $J=5.7$  Hz), 48.1, 47.0, 41.4, 36.1, 32.9 (d,  $J=3.6$  Hz), 30.0, 29.3; HRMS calcd for  $C_{24}H_{23}ClF_4N_5O_5S$   $[M+H]^+$  604.1045, found 604.1051.

2-氯-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2*H*)-基)-*N*-(1-烟酰基哌啶-4-基)甲基)苯磺酰胺(**8n**): 白色固体, 产率 54.8%. m.p. 175.9~176.6 °C;  $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.63 (dd,  $J=4.8, 1.2$  Hz, 1H), 8.58~8.54 (m, 1H), 8.23 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 7.79~7.76 (m, 1H), 7.48~7.43 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.41 (d,  $J=10.2$  Hz, 1H), 3.45 (d,  $J=10.2$  Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.03~2.90 (m, 1H), 2.88~2.76 (m, 2H), 2.69 (s, 1H), 1.72~1.60 (m, 2H), 1.53 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 1.12~0.98 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 167.6, 159.7 (d,  $J=263.3$  Hz), 159.6, 150.5 (d,  $J=17.9$  Hz), 147.6, 142.1 (q,  $J=34.9$  Hz), 135.1, 134.7 (d,  $J=3.4$  Hz), 133.9 (d,  $J=10.2$  Hz), 133.4, 132.0, 123.6, 121.3 (d,  $J=13.6$  Hz), 120.4 (d,  $J=23.8$  Hz), 119.3 (q,  $J=275.7$  Hz), 103.0 (q,  $J=5.5$  Hz), 48.4, 47.5, 42.0, 36.4, 32.8 (q,  $J=3.5$  Hz); HRMS calcd for  $C_{24}H_{23}ClF_4N_5O_5S$   $[M+H]^+$  604.1045, found

604.1048.

2-氯-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)-N-(1-(2-甲基苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)苯磺酰胺(**8o**): 白色固体, 产率 57.4%. m.p. 157.3~157.6 °C;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.24~8.19 (m, 1H), 8.18 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 7.32~7.15 (m, 3H), 7.15~7.03 (m, 1H), 6.59 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.25~3.14 (m, 1H), 2.88~2.74 (m, 3H), 2.68~2.58 (m, 1H), 2.24~2.13 (m, 3H), 1.74~1.37 (m, 3H), 1.09~0.78 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 169.9 (d,  $J=15.8$  Hz), 159.7 (d,  $J=263.2$  Hz), 159.6, 150.4, 142.1 (q,  $J=34.5$  Hz), 136.4, 134.7 (d,  $J=3.8$  Hz), 134.7 (d,  $J=3.2$  Hz), 134.1 (d,  $J=23.5$  Hz), 133.9 (d,  $J=10.7$  Hz), 133.4, 130.4 (d,  $J=19.7$  Hz), 128.8 (d,  $J=8.6$  Hz), 125.9 (d,  $J=18.6$  Hz), 125.6 (d,  $J=16.7$  Hz), 121.3 (d,  $J=13.6$  Hz), 120.3 (d,  $J=24.2$  Hz), 119.3 (q,  $J=275.6$  Hz), 103.0 (q,  $J=5.3$  Hz), 48.5 (d,  $J=10.6$  Hz), 46.2, 36.5 (d,  $J=5.5$  Hz), 32.8 (d,  $J=3.6$  Hz), 30.2 (d,  $J=88.5$  Hz), 29.4, 19.0 (d,  $J=33.8$  Hz); HRMS calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  639.1068, found 639.1069.

2-氯-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)-N-(1-(3-甲基苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)苯磺酰胺(**8p**): 白色固体, 产率 54.9%. m.p. 129.5~130.3 °C;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.26~8.15 (m, 2H), 7.97 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.25~7.20 (m, 1H), 7.15~7.06 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.60~3.43 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.93~2.75 (m, 3H), 2.68~2.55 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.72~1.42 (m, 3H), 1.09~0.88 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170.6, 159.8 (d,  $J=263.3$  Hz), 159.6, 150.4, 142.1 (q,  $J=34.8$  Hz), 138.4, 136.1, 134.7 (d,  $J=4.0$  Hz), 133.9, 133.4, 130.3, 128.3, 127.5, 123.7, 121.3 (d,  $J=13.7$  Hz), 120.3 (d,  $J=23.8$  Hz), 119.3 (q,  $J=275.8$  Hz), 103.0 (q,  $J=5.3$  Hz), 48.6, 47.4, 41.8, 36.5, 32.8 (d,  $J=3.8$  Hz), 29.8 (d,  $J=129.7$  Hz), 21.4; HRMS calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  639.1068, found 639.1071.

2-氯-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)-N-(1-(4-甲基苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)苯磺酰胺(**8q**): 白色固体, 产率 50.8%. m.p. 150.4~151.0 °C;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.25~8.14 (m, 2H), 7.97 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.21 (s, 4H), 6.59 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.96~2.71 (m, 3H), 2.69~2.55 (m, 1H), 2.31 (s, 3H),

1.69~1.39 (m, 3H), 1.05~0.88 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170.6, 159.7 (d,  $J=262.7$  Hz), 159.6, 150.4, 142.1 (q,  $J=34.9$  Hz), 139.7, 134.7 (d,  $J=4.0$  Hz), 133.9 (d,  $J=10.5$  Hz), 133.4, 133.1, 129.0, 127.0, 121.3 (d,  $J=13.6$  Hz), 120.3 (d,  $J=24.0$  Hz), 119.3 (q,  $J=275.6$  Hz), 102.9 (q,  $J=5.5$  Hz), 48.5, 47.5, 41.9, 36.5, 32.8 (d,  $J=3.4$  Hz), 29.8 (d,  $J=124.2$  Hz), 21.4; HRMS calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  639.1068, found 639.1070.

2-氯-4-氟-N-((1-(2-氟苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)苯磺酰胺(**8r**): 白色固体, 产率 50.9%. m.p. 237.9~238.7 °C;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.23 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.51~7.44 (m, 1H), 7.36~7.32 (m, 1H), 7.29~7.25 (m, 2H), 6.61 (d,  $J=4.2$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.31~3.27 (m, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.86~2.75 (m, 2H), 2.71~2.64 (m, 1H), 1.74~1.65 (m, 1H), 1.65~1.45 (m, 2H), 1.09~0.88 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 165.2, 159.8 (d,  $J=259.6$  Hz), 159.6, 158.1 (d,  $J=243.9$  Hz), 150.4, 142.1 (q,  $J=34.3$  Hz), 134.6, 133.8 (d,  $J=10.8$  Hz), 133.4, 131.2 (d,  $J=7.8$  Hz), 129.0 (d,  $J=3.7$  Hz), 124.7 (d,  $J=3.3$  Hz), 124.3 (d,  $J=18.0$  Hz), 121.3 (d,  $J=13.6$  Hz), 120.4 (d,  $J=24.3$  Hz), 119.3 (q,  $J=275.6$  Hz), 115.8 (d,  $J=21.5$  Hz), 103.0 (q,  $J=5.0$  Hz), 48.5, 41.6, 36.5, 32.8 (d,  $J=3.7$  Hz), 30.0, 29.3; HRMS calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClF}_5\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  643.0817, found 643.0808.

2-氯-4-氟-N-((1-(3-氟苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)苯磺酰胺(**8s**): 白色固体, 产率 48.6%. m.p. 178.0~178.8 °C;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.23 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.51~7.44 (m, 1H), 7.30~7.25 (m, 1H), 7.21~7.14 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.51~3.37 (m, 4H), 2.98~2.74 (m, 3H), 2.66 (s, 1H), 1.73~1.56 (m, 2H), 1.51 (s, 1H), 1.11~0.93 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168.9, 162.5 (d,  $J=248.4$  Hz), 159.8 (d,  $J=262.8$  Hz), 159.6, 150.4, 142.1 (q,  $J=34.2$  Hz), 138.1 (d,  $J=6.7$  Hz), 134.6 (d,  $J=3.4$  Hz), 133.8 (d,  $J=10.3$  Hz), 133.4, 130.3 (d,  $J=7.9$  Hz), 122.5 (d,  $J=3.3$  Hz), 121.4 (d,  $J=13.7$  Hz), 120.4 (d,  $J=24.4$  Hz), 119.3 (q,  $J=275.1$  Hz), 116.6 (d,  $J=21.4$  Hz), 114.2 (d,  $J=22.6$  Hz), 103.0 (q,  $J=5.6$  Hz), 48.5, 47.3, 41.9, 36.5, 32.8 (d,  $J=3.6$  Hz), 29.7 (d,  $J=136.5$  Hz); HRMS calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClF}_5\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  643.0817, found 643.0808.

$F_5N_4O_5SNa [M+Na]^+$  643.0817, found 643.0826.

2-氯-4-氟-*N*-((1-(4-氟苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯磺酰胺(**8t**): 白色固体, 产率 43.9%. m.p. 124.1~124.6 °C;  $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.23 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.44~7.38 (m, 2H), 7.25 (t,  $J=9.0$  Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.02~2.57 (m, 4H), 1.76~1.43 (m, 3H), 1.14~0.89 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$ : 169.5, 163.4 (d,  $J=249.2$  Hz), 159.8 (d,  $J=262.8$  Hz), 159.6, 150.4, 142.1 (q,  $J=34.7$  Hz), 134.6 (d,  $J=3.5$  Hz), 133.8 (d,  $J=10.4$  Hz), 133.4, 132.0 (d,  $J=3.3$  Hz), 129.2 (d,  $J=8.0$  Hz), 121.3 (d,  $J=13.7$  Hz), 120.3 (d,  $J=23.8$  Hz), 119.3 (q,  $J=275.7$  Hz), 115.6 (d,  $J=21.7$  Hz), 103.0 (q,  $J=5.5$  Hz), 48.5, 47.5, 42.1, 36.5, 32.8 (d,  $J=3.6$  Hz), 29.7 (d,  $J=121.2$  Hz); HRMS calcd for  $C_{25}H_{22}ClF_5N_4O_5SNa [M+Na]^+$  643.0817, found 643.0817.

2-氯-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2*H*)-基)-*N*-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)苯磺酰胺(**8u**): 白色固体, 产率 57.94%. m.p. 249.5~250.0 °C;  $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.26 (t,  $J=5.4$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.52~3.46 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.86~2.81 (m, 5H), 2.62~2.55 (m, 2H), 1.71~1.63 (m, 2H), 1.51~1.41 (m, 1H), 1.14~1.03 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$ : 159.8 (d,  $J=263.3$  Hz), 159.6, 150.4, 142.1 (q,  $J=34.8$  Hz), 134.8 (d,  $J=3.5$  Hz), 133.9 (d,  $J=10.4$  Hz), 133.4, 121.4 (d,  $J=13.6$  Hz), 120.4 (d,  $J=24.0$  Hz), 119.3 (q,  $J=275.6$  Hz), 103.0 (q,  $J=5.6$  Hz), 48.4, 45.5, 35.8, 34.8, 32.8 (d,  $J=3.6$  Hz), 29.1; HRMS calcd for  $C_{19}H_{21}ClF_4N_4O_6S_2Na [M+Na]^+$  599.0425, found 599.0419.

2-氯-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2*H*)-基)-*N*-((1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)苯磺酰胺(**8v**): 白色固体, 产率 47.94%. m.p. 234.7~235.4 °C;  $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.24 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.55~3.49 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.98 (q,  $J=7.8$  Hz, 2H), 2.81 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 2.70~2.62 (m, 2H), 1.68~1.59 (m, 2H), 1.51~1.41 (m, 1H), 1.18 (t,  $J=7.8$  Hz, 3H), 1.09~0.98 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$ : 159.8 (d,  $J=263.3$  Hz), 159.6, 150.4, 142.1 (q,  $J=34.9$  Hz), 134.7 (d,  $J=3.5$  Hz), 133.9, 133.4, 121.4 (d,  $J=13.9$  Hz), 120.3 (d,  $J=23.8$  Hz), 119.3 (q,  $J=275.8$

Hz), 103.0 (q,  $J=5.6$  Hz), 48.4, 45.5, 44.2, 35.9, 32.8 (d,  $J=4.0$  Hz), 29.5, 7.9; HRMS calcd for  $C_{20}H_{23}ClF_4N_4O_6S_2Na [M+Na]^+$  613.0581, found 613.0581.

2-氯-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2*H*)-基)-*N*-((1-(丙磺酰基)哌啶-4-基)甲基)苯磺酰胺(**8w**): 白色固体, 产率 50.53%. m.p. 207.9~208.8 °C;  $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.25 (t,  $J=5.4$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.96~3.49 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.98~2.93 (m, 2H), 2.83 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 2.69~2.62 (m, 2H), 1.70~1.62 (m, 4H), 1.52~1.43 (m, 1H), 1.10~1.00 (m, 2H), 0.98 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$ : 159.8 (d,  $J=263.1$  Hz), 159.6, 150.4, 142.1 (q,  $J=34.7$  Hz), 134.7 (d,  $J=3.4$  Hz), 133.9 (d,  $J=10.4$  Hz), 133.4, 121.4 (d,  $J=13.7$  Hz), 120.4 (d,  $J=24.3$  Hz), 119.3 (q,  $J=275.8$  Hz), 103.0 (q,  $J=5.6$  Hz), 51.3, 48.4, 45.4, 35.9, 32.8 (d,  $J=3.6$  Hz), 29.5, 16.9, 13.2; HRMS calcd for  $C_{21}H_{25}ClF_4N_4O_6S_2Na [M+Na]^+$  627.0738, found 627.0732.

2-氯-*N*-((1-(环丙基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯磺酰胺(**8x**): 白色固体, 产率 54.8%. m.p. 249.5~250.0 °C;  $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.24 (t,  $J=5.4$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.55~3.51 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.82 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 2.69~2.62 (m, 2H), 2.53~2.51 (m, 1H), 1.68~1.62 (m, 2H), 1.51~1.42 (m, 1H), 1.11~1.02 (m, 2H), 0.98~0.93 (m, 2H), 0.90~0.86 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 160.5, 159.5 (d,  $J=259.2$  Hz), 151.0, 141.4 (q,  $J=33.9$  Hz), 136.1 (d,  $J=3.4$  Hz), 133.5, 133.3 (d,  $J=10.6$  Hz), 122.2 (d,  $J=13.5$  Hz), 120.6 (d,  $J=24.5$  Hz), 119.3 (q,  $J=275.4$  Hz), 103.0 (q,  $J=5.6$  Hz), 48.1, 45.9, 35.5, 32.9 (d,  $J=3.4$  Hz), 29.3, 25.6, 4.3; HRMS calcd for  $C_{21}H_{23}ClF_4N_4O_6S_2Na [M+Na]^+$  625.0581, found 625.0575.

2-氯-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2*H*)-基)-*N*-(1-甲磺酰基哌啶-4-基)甲基)苯磺酰胺(**8y**): 白色固体, 产率 56.8%. m.p. 103.9~104.7 °C;  $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.22~8.12 (m, 2H), 7.97 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J=7.8$  Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 3.57 (d,  $J=11.4$  Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.76 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.14~2.06 (m, 2H), 1.66~1.59 (m, 2H), 1.33~1.23 (m, 1H), 1.12~1.03 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$ : 159.8 (d,  $J=263.3$  Hz), 159.5, 150.4, 143.5, 142.1 (q,  $J=$



34.3 Hz), 134.4 (d,  $J=3.5$  Hz), 133.8 (d,  $J=10.3$  Hz), 133.4, 133.1, 129.6, 127.7, 121.3 (d,  $J=13.6$  Hz), 120.3 (d,  $J=24.4$  Hz), 119.3 (q,  $J=275.4$  Hz), 102.9 (q,  $J=5.6$  Hz), 48.3, 45.8, 35.8, 32.8 (d,  $J=3.5$  Hz), 28.9, 21.5; HRMS calcd for  $C_{25}H_{25}ClF_4N_4O_6S_2Na$   $[M + Na]^+$  675.0738, found 675.0740.

将中间体 **7** (0.2 g, 0.37 mmol) 于 50 mL 反应瓶中, 加入 15 mL  $N,N$ -二甲基甲酰胺溶解, 室温搅拌下加入碳酸钾 (0.08 g, 0.58 mmol) 及溴乙酸甲酯 (0.06 g, 0.39 mmol), 室温搅拌下反应 1 h, 薄层色谱(TLC)检测反应完成后, 滤液减压蒸馏, 过滤, 滤液减压浓缩, 柱层析 (洗脱剂为乙酸乙酯/石油醚,  $V:V=1:1\sim 2:1$ ) 分离, 得到 2-(4-(((2-氯-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧化-4-(三氟甲基)-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)乙酸甲酯(**8z**): 白色固体, 0.10 g, 产率 45.4%. m.p. 150.6~151.5 °C;  $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.20~8.13 (m, 2H), 7.98 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.80~2.68 (m, 4H), 2.02 (t,  $J=10.8$  Hz, 2H), 1.59~1.50 (m, 2H), 1.34~1.25 (m, 1H), 1.03 (q,  $J=12.0$  Hz, 2H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 170.9, 159.7 (d,  $J=262.5$  Hz), 159.5, 150.4, 142.0 (q,  $J=34.4$  Hz), 134.6 (d,  $J=3.5$  Hz), 133.8 (d,  $J=10.2$  Hz), 133.4, 121.3 (d,  $J=13.6$  Hz), 120.3 (d,  $J=23.9$  Hz), 119.3 (q,  $J=275.2$  Hz), 103.0 (q,  $J=5.5$  Hz), 59.6, 52.9, 51.7, 48.8, 35.6, 32.8 (d,  $J=4.1$  Hz), 29.4; HRMS calcd for  $C_{21}H_{23}ClF_4N_4O_6S$   $[M+H]^+$  571.1041, found 571.1041.

### 3.3 密度泛函理论(DFT)及分子静电势分析

选取对杂草防除效果显著的化合物 **8a**、**8i** 及先导化合物 Saflufenacil 为研究对象, 采用 Gaussian 09<sup>[26]</sup> 和 GaussView 6.0 软件完成密度泛函理论(DFT)计算, 基于密度泛函理论, 使用 B3LYP/6-311G(d,p) 基组对分子结构进行优化<sup>[27-28]</sup>, 并对其前线分子轨道进行分析, 然后对优化的结构进行分子表面静电势计算, 并绘制静电势能图。

### 3.4 分子对接

为研究目标化合物与原卟啉原氧化酶间结合的相互作用, 将化合物 **8i** 和 Saflufenacil 分别与受体蛋白之间进行分子对接, 来判断分子与蛋白质可能存在的作用方式。从 PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)中下载烟草中的原卟啉原氧化酶(NTPPO)为研究对象, PDB 编号为 1sez。目标蛋白结构在 PyMOL 软件中去除原配体和水分子, 计算蛋白质结构的电荷数并确定其原子的刚性结构。绘制化合物 **8i** 的三维结构。根据相关文献介绍, NTPPO 的活性口袋位于膜结合域、底物结合域和黄素

腺嘌呤二核苷酸(FAD)结合域的中心<sup>[29-30]</sup>, 将此区域设置为对接中心, 使用 AutoDock vina 软件将配体与受体蛋白进行对接, 输出 20 个对接结果, 选取打分最高的对接构象进行分析。最后利用 PyMOL 和 Discovery Studio 工具作图, 来观察化合物 **8i** 与受体蛋白之间的相互作用。

**辅助材料(Supporting Information)** 目标化合物 **8a**~**8z** 的  $^1H$  NMR、 $^{13}C$  NMR 和 HRMS 原始谱图。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

## References

- [1] Xun, X.; Ni, Y.-D.; Li, J.-F.; Ding, Y.; Zhang, M.; Wang, Y.; Hu, L.-P.; Zhou, H.-Y.; Yang, B.; Shi, J.; Gao, L.; Dai, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 1638 (in Chinese). (荀校, 倪亚丹, 李金峰, 丁颖, 张敏, 王杨, 胡兰萍, 周环宇, 杨冰, 石健, 高磊, 戴红, 有机化学, **2020**, *40*, 1638.)
- [2] Wang, F.; Chen, Y.; Pei, H.-Y.; Zhang, J.; Zhang, L.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2023**, *43*, 2826 (in Chinese). (王锋, 陈钰, 裴鸿艳, 张静, 张立新, 有机化学, **2023**, *43*, 2826.)
- [3] Ma, D.; Yin, Y.; Chen, Y.-L.; Yan, Y.-T.; Wu, J. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 15380.
- [4] Ding, C.-R.; Pan, Y.-Y.; Tan, C.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 528 (in Chinese). (丁成荣, 潘亚运, 谭成侠, 有机化学, **2020**, *40*, 528.)
- [5] Abdelshaheed, M.-M.; Fawzy, I.-M.; El-Subbagh, H.-I.; Youssef, K.-M. *Future J. Pharm. Sci.* **2021**, *7*, 1.
- [6] Li, J.-J.; Dai, L.-L.; Huang, W.-H.; Bi, Y.-L. *Chin. J. Pestic.* **2019**, *58*, 703 (in Chinese). (李君君, 戴玲玲, 黄文化, 毕亚玲, 农药, **2019**, *58*, 703.)
- [7] Zhang, S.-L.; Pei, H.-Y.; Sheng, Z.-B.; Gao, Y.-X.; Zhang, J.; Zhang, L.-X. *Mod. Agrochem.* **2021**, *20*, 6 (in Chinese). (张石磊, 裴鸿艳, 盛祝波, 高一星, 张静, 张立新, 现代农药, **2021**, *20*, 6.)
- [8] Wang, D. W.; Lu, L.; Xue, Z. Y.; Yu, S. Y.; Zhang, R. B.; Xia, W.; Han, X.; Xin, W.; Zhen, X. *J. Agric. Food Chem.* **2021**, *69*, 4081.
- [9] Park, J.; Ahn, Y. O.; Nam, J. W.; Hong, M. K.; Song, N.; Kim, T.; Yu, G. H.; Sung, S. K. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2018**, *152*, 38.
- [10] Yang, S.; Tang, J. H.; Li, B. J.; Yao, G. K.; Peng, H. X.; Pu, C. M.; Zhao, C.; Xu, H. H. *J. Agric. Food Chem.* **2023**, *71*, 14221-14231.
- [11] Cha, J. Y.; Lee, D. Y.; Ali, I.; Jeong, S. Y.; Shin, B.; Ji, H.; Kim, J. S.; Kim, M. G.; Kim, W. Y. *Plant Cell Rep.* **2019**, *38*, 793.
- [12] Fukunaga, S.; Ogata, K.; Eguchi, A.; Matsunaga, K.; Sakurai, K.; Abe, J.; Cohen, M.-C.; Asano, H. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2022**, *136*, 105268.
- [13] Ivantsova, E.; Konig, I.; Lopez-Scarim, V.; English, C.; Charnas, S.-R.; Souders, C.-L.; Martyniuk, C.-J. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2023**, *98*, 104084.
- [14] Li, P. S. *WO 2022095816*, **2022**.
- [15] Qu, R. Y.; He, B.; Yang, J. F.; Yang, W. C.; Wu, Q. Y.; Li, Q. X.; Yang, G. F. *Pest Manage. Sci.* **2021**, *77*, 2620.
- [16] Tan, H.-J. *World Pestic.* **2022**, *44*(9), 1 (in Chinese). (谭海军, 世界农药, **2022**, *44*(9), 1.)
- [17] Yang, S.; Tang, J. H.; Li, B. J.; Yao, G. K.; Peng, H. X.; Pu, C. M.; Zhao, C.; Xu, H. H. *J. Agric. Food Chem.* **2023**, *71*, 14221.
- [18] Yu, J. J.; Jiang, X. F. *Adv. Agrochem.* **2023**, *2*, 3.
- [19] Luan, T.; Cui, S.-J.; Sui, L.-L.; Sun, C.-Y.; Zhang, D.-J. *Chem. J. Chin. Univ.* **2023**, *44*, 20230098 (in Chinese). (栾天, 崔思娇, 隋丽丽, 孙驰宇, 张大军, 高等学校化学学报, **2023**, *44*, 20230098.)
- [20] Wen, Y.-P.; Zhang, S.; Hou, G.-F.; Yu, Y.-H.; Gao, J.-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 642 (in Chinese).

- (温彦鹏, 张爽, 侯广峰, 于颖慧, 高金胜, 有机化学, **2016**, 36, 642.)
- [21] Li, K.-M.; Li, Y.-S.; Yi, Y.-J.; Xu, L.-T.; Ye, J.; Ou, X.-M.; Li, J.-M.; Hu, A.-X. *Chem. J. Chin. Univ.* **2020**, 41, 716 (in Chinese). (李康明, 李延赛, 易阳杰, 徐雷涛, 叶姣, 欧晓明, 李建明, 胡艾希, 高等学校化学学报, **2020**, 41, 716.)
- [22] Singh, I.; Al-Wahaibi, L. H.; Srivastava, R.; Prasad, O.; Pathak, S. K.; Kumar, S.; Parveen, S.; Banerjee, M.; El-Emam, A. A.; Sinha, L. *ACS Omega* **2020**, 5, 46.
- [23] Yang, J. C.; Wu, E. M.; Jin, S. Z.; Wu, J.; Ying, J. W.; Yang, F.; Liu, C. L. *CN 108570041*, **2018**.
- [24] Lee, K.; Kuk, J.; Ahn, Y.; Lee, J. *WO 2018128387*, **2018**.
- [25] Liu, A.-C.; Fang, Q.; Wu, Z. H.; Xu, Y.-L.; Chen, D.-F. *World Pestic.* **2023**, 45(09), 19 (in Chinese). (刘安昌, 方强, 吴子豪, 徐婴兰, 陈典富, 世界农药, **2023**, 45(09), 19.)
- [26] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H.; Pizmaylov, A.; Fbloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J.J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J.J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*, revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, **2013**.
- [27] Chen, W.; Lei, S.-M.; Lan, Y.-X.; Xu, H.-J.; Yu, P.-B.; Zhang, R.; Wu, R.; Chen, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, 42, 2164 (in Chinese). (陈伟, 雷思敏, 兰雨欣, 许豪键, 余坪彬, 张锐, 吴润, 陈阳, 有机化学, **2022**, 42, 2164.)
- [28] Ibrahim, S.; Ghabi, A.; Amiri, N.; Mtiraoui, H.; Hajji, M.; Bel-Hadj-Tahar, R.; Msaddek, M. *Monatsh. Chem.* **2021**, 152, 523.
- [29] Koch, M.; Breithaupt, C.; Kiefersauer, R.; Freigang, J.; Huber, R.; Messerschmidt, A. *EMBO J.* **2004**, 23, 1720.
- [30] Gao, W.; Li, X.; Ren, D.; Sun, S.; Huo, J.; Wang, Y.; Chen, L.; Zhang, J. *Molecules* **2019**, 24, 4363.

(Zhao, C.)