

文章编号 1672-6634(2024)03-0099-12

DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2024020001

含喹唑啉-4-酮结构的芳氧苯氧丙酸二苯醚酯衍生物的设计、合成及除草活性研究

李娜, 王淑敏, 韩世博, 雷康

(聊城大学药学院, 山东聊城 252059)

摘要 为了开发新型芳氧苯氧丙酸酯类除草剂, 以前期工作发现的 QPP-I 为先导化合物, 采用活性亚结构拼接法, 设计、合成了 19 个含喹唑啉-4-酮结构的芳氧苯氧丙酸二苯醚酯衍生物, 其结构经¹H NMR 和¹³C NMR 确证。利用小杯皿法初步测试除草活性发现, 目标化合物对单子叶植物稗草具有较高的生长抑制率。其中, 化合物 QPPD-16 在 10 μg/mL 浓度下对稗草的生长抑制率达到 81.6%, 与商品化除草剂-精喹禾灵的抑制效果相当。利用温室盆栽法进一步测试除草活性发现, 在土壤处理、750 g/hm² 施药量情况下, 化合物 QPPD-16 对稗草、马唐、狼尾草和狗尾草的生长抑制率分别为 79.6%, 83.1%, 84.0% 和 70.0%。更重要的是, 化合物 QPPD-16 对农作物大豆和花生具有较高的安全性。该研究结果表明, 化合物 QPPD-16 具有作为芳氧苯氧丙酸酯类除草剂先导化合物的潜力。

关键词 喹唑啉-4-酮; 芳氧苯氧丙酸二苯醚酯; 合成; 除草活性; 先导化合物

中图分类号 S482

文献标志码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Design, Synthesis and Herbicidal Activity of Diphenyl Ether Aryloxyphenoxypionate Derivatives Containing Quinazolin-4-one Motif

LI Na, WANG Shumin, HAN Shibo, LEI Kang

(School of Pharmacy, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China)

Abstract To develop a new aryloxyphenoxypionate herbicide, a total of 19 diphenyl ether aryloxyphenoxypionate derivatives containing quinazolin-4-one motif were designed and synthesized using substructure splicing method based on the previous discovered QPP-I as the lead compound. Their structures were confirmed by ¹H NMR and ¹³C NMR. The herbicidal activity of the target compound was tested by small cup plate method. It was found that the target compound had higher growth inhibition rate against the monocotyledon *Echinochloa crus-galli* with the growth inhibition rate 81.6% at the concentration of 10 μg/mL, which was similar to the commercial herbicide quizalofop-p-ethyl. The results in a greenhouse test showed that the growth inhibition rates of compound QPPD-16 on *Echinochloa crus-galli*, *Digitaria*

收稿日期: 2024-02-04

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(31701827); 山东省自然科学基金面上项目(ZR2023MC095)资助

通信作者: 雷康, 男, 汉族, 博士, 副教授, 研究方向: 绿色农药, E-mail: leikang@lcu.edu.cn.

sanguinalis, Pennisetum alopecuroides and Setaria viridis were 79.6%, 83.1%, 84.0% and 70.0%, respectively, under pre-emergence conditions at a dosage of 750 g/hm². More importantly, the compound QPPD-16 has a high safety for crops such as soybean and peanut. The results showed that compound QPPD-16 has the potential to be developed as a novel aryloxyphenoxypropionate herbicide and can be further optimized as a lead compound.

Key words quinazolin-4-one; diphenyl ether aryloxyphenoxypropionate; synthesis; herbicidal activity; lead compounds

芳氧苯氧丙酸酯(Aryloxy Phenoxy Propionate, APP)是一类防除禾本科杂草的除草剂,具有高效、低毒、对后茬作物安全的优点^[1]。研究表明,APP类除草剂能够抑制禾本科植物中乙酰辅酶A羧化酶(Acetyl CoA carboxylase, ACCase)的活性,使植物脂肪酸的生物合成受阻,从而造成细胞膜系统受损,细胞代谢物泄漏,最终导致植物死亡^[2-4]。自1975年德国赫斯特公司开发出第一个APP类除草剂-禾草灵以来,目前已有20多个商品化的除草剂品种^[5],包括噁唑禾草灵、精喹禾灵和氟吡甲禾灵等,如图1(a)。这些除草剂品种的销量一直保持在除草剂市场前10位,销量和市场规模仅次于磺脲类除草剂。然而,长期施用APP类除草剂使杂草ACCCase中的氨基酸发生突变,导致杂草对除草剂抗性增加^[6-10]。如何克服和延缓杂草对APP类除草剂的抗药性是农药研究者亟待解决的问题。目前,一个有效的解决方法就是开发结构新颖、具有更高生物活性的APP类除草剂。

APP类除草剂的结构包括芳基部分和苯氧丙酸酯部分。对APP类除草剂的构效关系研究表明,改造芳基部分是获得新型APP类除草剂的有效途径^[11-16]。因此,在前期工作中,我们利用喹唑啉-4-酮结构取代APP类除草剂的芳基部分,设计、合成了含喹唑啉-4-酮结构的芳氧苯氧丙酸酯化合物(QPP),通过构效关系研究确定了QPP-I为潜在的除草先导化合物^[17]。同时,大量的研究发现,对APP类除草剂的苯氧丙酸酯部分的酯基进行结构改造可以提高除草活性^[18-21]。基于上述,本文将在前期工作的基础上,对QPP的酯基部分进行结构改造。经文献调研发现,二苯醚结构具有优异的除草活性,目前基于该结构已开发出二苯醚类除草剂,如图1(b),如甲羧除草醚、乙氧氟草醚、三氟羧草醚和除草醚等商品化除草剂,并且研究发现二苯醚结构具有较好的脂溶性,引入二苯醚结构可以改善化合物的脂溶性,促进植物对化合物的吸收^[22]。因此,我们通过活性亚结构拼接的方法,将二苯醚类除草剂中的硝基取代二苯醚结构引入QPP-I的酯基部分,设计、合成含喹唑啉-4-酮结构的芳氧苯氧丙酸二苯醚酯类化合物QPPD,研究其除草活性及构效关系,以期发现一种含喹唑啉-4-酮结构和二苯醚结构的新型APP类除草剂先导结构。

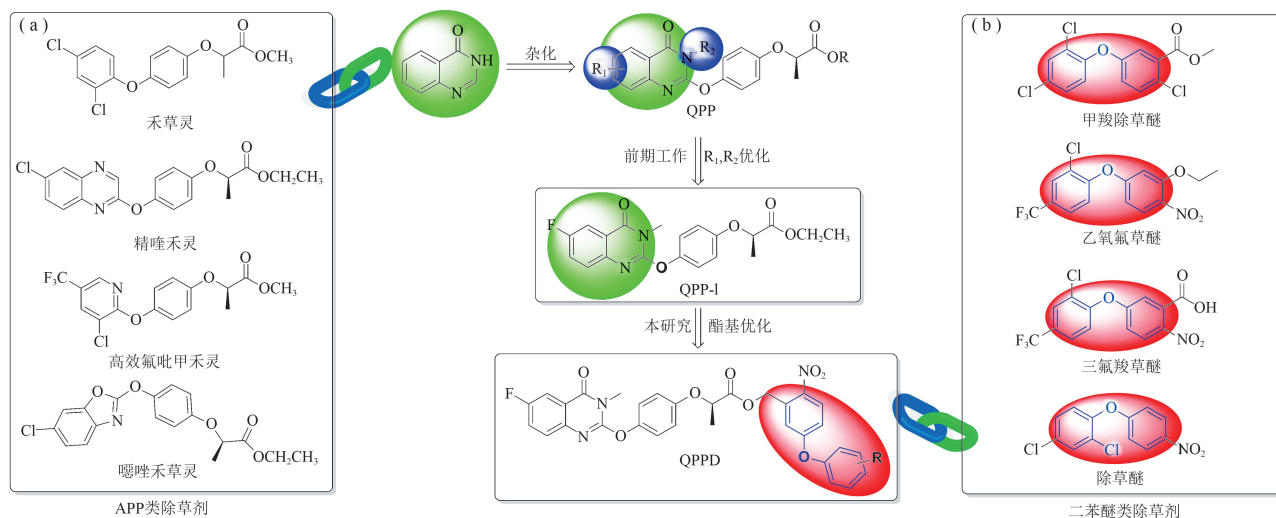


图1 目标化合物QPPD的设计

Fig. 1 Design of the target compounds QPPD

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成

目标化合物按照图2所示的路线合成。首先,以2-氨基-5-氟苯甲酸(化合物1)为原料,在碱性条件下,与异硫氰酸甲酯反应,经过关环反应得到3-甲基-5-氟-2-硫代-2,3-二氢喹唑啉-4-酮(化合物2)。化合物2与磺酰氯在60℃下反应得到2-氯-3-甲基-6-氟喹唑啉-4-酮(化合物3)。然后,化合物3经与(R)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸(化合物4)进行亲核取代反应得到重要中间体6-氟-喹唑啉-4-酮-2-氧-苯氧丙酸(化合物5)。最后,化合物5经与草酰氯反应成6-氟-喹唑啉-4-酮-2-氧-苯氧丙酰氯(化合物6),并进一步与R取代的二苯醚苄醇反应得到目标化合物QPPD-1~QPPD-19。所合成的19个目标化合物的结构经¹H NMR和¹³C NMR确证。

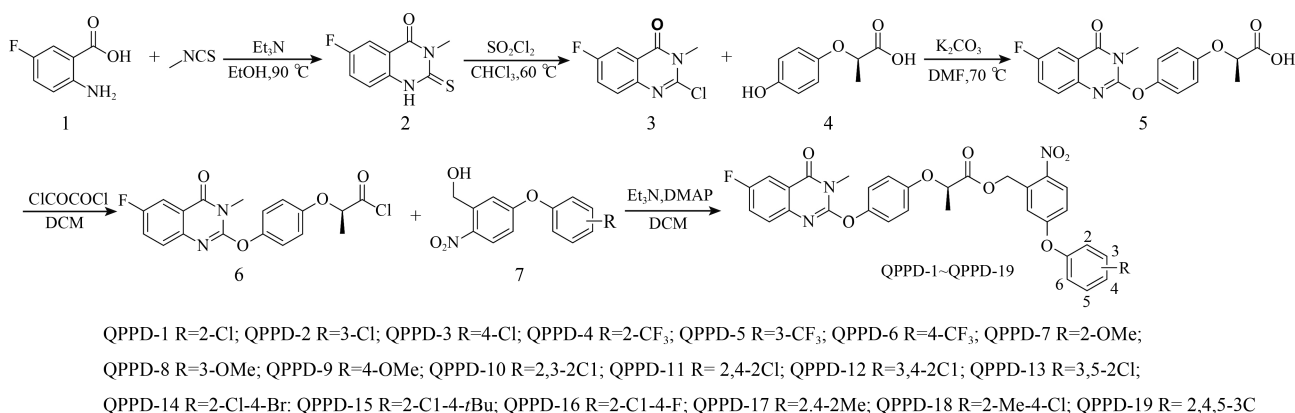


图2 目标化合物QPPD-1~QPPD-19的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of target compounds QPPD-1~QPPD-19

1.2 目标化合物的除草活性研究

首先利用小杯皿法对目标化合物的除草活性进行了测试。如图3(a)所示,在100 μg/mL的浓度下,目标化合物对单子叶植物稗草具有较高的生长抑制率,其中,化合物QPPD-11和QPPD-16对稗草的生长抑制率达到100%,与商品化的除草剂-精喹禾灵的抑制效果相同。然而,在10 μg/mL的浓度下,如图3(b),大部分化合物对稗草的生长抑制效果不理想,仅化合物QPPD-11和QPPD-16对稗草表现出较高的生长抑制率,分别为78.4%和81.6%。此外,我们发现,在两种测试浓度下,目标化合物对单子叶植物稗草的抑制活性均高于对双子叶植物油菜的抑制活性,这说明目标化合物对单子叶植物具有选择性。

通过分析化合物QPPD-1~QPPD-9在100 μg/mL浓度下对稗草的生长抑制率发现,取代基R为氯原子的化合物(即QPPD-1~QPPD-3)对稗草的生长抑制率高于R为三氟甲基的化合物(即QPPD-4~QPPD-6)和R为甲氧基的化合物(即QPPD-7~QPPD-9),这说明在二苯醚的苯环上引入氯原子有利于提高除草活性。通过分析取代基R为双氯原子的化合物QPPD-10~QPPD-13对稗草的生长抑制率发现,化合物QPPD-11的除草活性高于化合物QPPD-10, QPPD-12和QPPD-13,这说明R为2,4位取代是最佳模式。分析R为2,4取代模式的化合物(即QPPD-11, QPPD-14~QPPD-18)对稗草的生长抑制率发现,将2位氯原子替代成甲基或将4位氯原子替代成溴原子和叔丁基,化合物QPPD-14, QPPD-15和QPPD-18的除草活性均低于QPPD-11。然而,将4位氯原子替代成氟原子,化合物QPPD-16具有与QPPD-11相同的除草活性。同时,通过比较QPPD-11和QPPD-16在10 μg/mL浓度下对稗草的生长抑制率发现,化合物QPPD-16的除草活性高于化合物QPPD-11,说明当R为2,4位取代模式时,将4位氯原子替代成氟原子有利于提高除草活性。此外,我们发现,当R为2,4,5位取代模式时,化合物QPPD-19的除草活性比QPPD-11的除草活性出现大幅降低,这说明2,4,5位取代模式不利于提高化合物的除草活性。这些初步的构效关系分析为今后化合物的结构优化提供了一些有用的信息。



图 3 目标化合物 QPPD-1~QPPD-19 平皿小杯法的除草活性〔抑制率(%)〕

Fig. 3 Herbicidal activities (percent inhibition) of target compounds QPPD-1~QPPD-19

表 1 化合物 QPPD-11 和 QPPD-16 温室盆栽法的除草活性〔抑制率(%)〕^a

Table 1 Herbicidal activities of compounds QPPD-11 and QPPD-16 in greenhouse testing (percent inhibition)^a

化合物	剂量/(g·hm ⁻²)	土壤处理(%)				茎叶处理(%)			
		油菜	苋菜	稗草	马唐	油菜	苋菜	稗草	马唐
QPPD-11	1 500	17.5±1.4	11.3±2.1	84.5±2.6	91.7±0.9	6.3±1.5	0.0	63.8±2.2	65.0±1.7
	750	/	/	61.4±1.7	73.3±2.0	/	/	29.4±3.1	31.6±2.4
	375	/	/	28.2±1.3	30.6±1.5	/	/	0.0	4.8±0.7
QPPD-16	1 500	13.2±2.3	16.7±3.3	95.0±0.5	100.0	0.0	0.0	69.2±2.6	88.5±2.0
	750	/	/	80.6±1.1	83.1±0.7	/	/	37.2±2.1	51.7±3.3
	375	/	/	33.9±2.0	47.5±2.6	/	/	10.6±1.0	16.3±0.5
精喹禾灵	1 500	45.6±1.1	50.0±1.7	100.0	100.0	11.5±2.1	19.0±3.3	100.0	100.0
	750	38.6±2.0	31.2±2.5	100.0	100.0	/	/	100.0	100.0
	375	20.4±0.5	17.1±1.6	100.0	100.0	/	/	100.0	100.0

注:数据为三次平行实验的平均值±标准差;/:未测试。

随后,我们选取除草活性较高的化合物 QPPD-11 和 QPPD-16 进行温室盆栽实验。如表 1 所示,在土壤处理、1 500 g/hm² 的剂量条件下,化合物 QPPD-11 和 QPPD-16 对油菜、苋菜、稗草和马唐的生长均具有抑制作用,并且对单子叶植物稗草和马唐的生长抑制率高于对双子叶植物油菜和苋菜的生长抑制率。例如,化合物 QPPD-11 对稗草和马唐的生长抑制率分别为 84.5%和 91.7%,而对油菜和苋菜的生长抑制率分别为 17.5%和 11.3%。这说明目标化合物对单子叶植物的生长抑制效果优于对双子叶植物的生长抑制效果,与

上述小杯平皿实验结论一致。在茎叶处理、1 500 g/hm² 的剂量条件下,化合物 QPPD-11 和 QPPD-16 的除草活性均低于经土壤处理后的除草活性。例如,在土壤处理条件下,化合物 QPPD-16 对油菜、苋菜、稗草和马唐的抑制率分别为 13.2%, 16.7%, 95.0% 和 100.0%,而在茎叶处理条件下的抑制率分别为 0.0%, 0.0%, 69.2% 和 88.5%。这说明目标化合物适用于土壤处理。这一现象可能是由于植物对化合物的吸收传导方式不同造成的^[23]。随着使用剂量的降低,化合物 QPPD-11 和 QPPD-16 对杂草的生长抑制活性显著降低。然而,商品化的除草剂-精喹禾灵对单子叶植物稗草和马唐的除草活性并没有随着剂量的降低而下降,甚至在 375 g/hm² 的剂量下,其对稗草和马唐的抑制率仍然为 100.0%。虽然,化合物 QPPD-11 和 QPPD-16 的除草活性低于商品化除草剂-精喹禾灵,但有希望的是,在土壤处理、750 g/hm² 剂量条件下,化合物 QPPD-16 对稗草和马唐的生长抑制率均小于 80%,与商品化的除草剂-精喹禾灵的除草活性相当。

1.3 目标化合物的草谱和作物安全性研究

为了进一步评价化合物 QPPD-16 是否具有作为先导化合物开发除草剂的潜力,我们在土壤处理、750 g/hm² 剂量条件下测试了其对于单子叶植物的除草谱及作物安全性。除草谱实验结果表明(表 2),化合物 QPPD-16 对 8 种禾本科杂草中的 6 种具有小于 50% 的抑制作用,其中,对稗草、马唐、狼尾草和狗尾草表现出良好的除草活性,生长抑制率分别为 79.6%, 83.1, 84.0% 和 70.0%。这说明化合物 QPPD-16 具有较宽的除草谱。此外,通过评价化合物 QPPD-16 的作物安全性发现(表 3),化合物 QPPD-16 对玉米、小麦和大豆具有较高的损伤率,分别为 83.4%, 89.0% 和 86.1%,而对花生和大豆的损伤率均为 0.0%。基于上述的结果可以看出,化合物 QPPD-16 具有较宽的除草谱,且对作物花生和大豆安全,可以作为一个选择性的除草剂先导化合物进行进一步的优化。

表 2 在土壤处理、750 g/hm² 剂量条件下,化合物 QPPD-16 的除草谱测试活性[抑制率(%)]^a

Table 2 Weed control spectrum testing of compounds QPPD-16 at the dosage of 750 g/hm² under pre-emergence condition (percent inhibition)^a

化合物	稗草	马唐	狼尾草	狗尾草	牛筋草	野燕麦	披碱草	互花米草
QPPD-16	79.6±1.7	83.1±2.3	84.0±3.5	70.0±2.1	46.8±3.0	51.3±1.4	47.5±2.6	52.4±3.3
精喹禾灵	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

注:数据为三次平行实验的平均值±标准差。

表 3 在土壤处理、750 g/hm² 剂量条件下,化合物 QPPD-16 对作物的损伤率(损伤率(%))^a

Table 3 Pre-emergence crop selectivity of QPPD-16 at the dosage of 750 g/hm² (Injury inhibition)^a

化合物	玉米	小麦	水稻	花生	大豆
QPPD-16	83.4±3.4	89.0±1.3	86.1±2.1	0.0	0.0
精喹禾灵	100.0	100.0	100.0	40.4±0.7	12.4±3.2

注:数据为三次平行实验的平均值±标准差。

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

本实验所用试剂均为分析纯或化学纯,购于安耐吉化学试剂有限公司和 TCI 化学试剂公司,使用前均经过蒸馏并干燥;硅胶(200~300 目)购于青岛海洋化工厂;核磁检测采用 Bruker 500 型核磁共振仪,TMS 为内标,氘代氯仿作溶剂;熔点测试采用北京台克熔点仪(X-4;北京泰克,北京,中国)。

2.2 实验方法

2.2.1 化合物 2 的合成。在 100 mL 圆底烧瓶中依次加入 2-氨基-5-氟苯甲酸(化合物 1, 3.1 g, 20.0 mmol)、异硫氰酸甲酯(1.61 g, 22.0 mmol)、三乙胺(Et₃N, 2.22 g, 22.0 mmol)和乙醇(EtOH, 30 mL)。反应体系在 80 °C 下搅拌 3 h,反应结束后冷却至室温,过滤得到的淡黄色沉淀物,用 20 mL 乙醇和 20 mL 正己烷先后洗涤固体,干燥得到白色固体化合物 2(3.5 g, 产率 82.5%)。

2.2.2 化合物 3 的合成。将化合物 2(2.1 g, 10.0 mmol)溶于三氯甲烷(CHCl_3 , 25 mL)中,然后向溶液中加入磺酰氯(SO_2Cl_2 , 1.46 g, 11.0 mmol),反应体系在 60 °C 下搅拌 2 h 后冷却至室温。反应体系用二氯甲烷(DCM, 30 mL)稀释,经过饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,然后以石油醚/乙酸乙酯(V : V = 20 : 1)为洗脱剂,经硅胶色谱柱纯化,得到白色固体 3(1.0 g, 产率 48.9%)。

2.2.3 化合物 5 的合成。在 100 mL 三口烧瓶中依次加入化合物 3(2.1 g, 10.0 mmol)、碳酸钾(K_2CO_3 , 3.0 g, 22 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(DMF, 20 mL),反应体系在 70 °C 下搅拌 1 h,然后将(R)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸 4(1.82 g, 10 mmol)加入反应体系,继续在 70 °C 下搅拌 2 h。待反应体系冷却至室温,加入 100 mL 的水,并用 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的盐酸调 $\text{pH} = 1.0$,有大量固体析出。过滤收集析出的固体,用 50 mL 乙醇和 50 mL 正己烷洗涤,干燥得到白色固体化合物 5(2.0 g, 产率 55.1%)。

2.2.4 目标化合物 QPPD-1~QPPD-19 的合成。将化合物 5(358 mg, 1.0 mmol)溶于二氯甲烷(DCM, 30 mL),然后加入草酰氯(254 mg, 2.0 mmol)。反应体系在室温下搅拌 12 h 后,减压浓缩,得到的化合物 6 不经纯化直接进行下一步反应。

将化合物 6 溶于二氯甲烷(DCM, 30 mL),然后依次加入三乙胺(151 mg, 1.5 mmol)、4-二甲氨基吡啶(DMAP, 12.2 mg, 0.1 mmol)和 (5-(2-氯苯氧)-2-硝基苯基)甲醇 7(279 mg, 1.0 mmol)。反应体系在室温下搅拌 12 h 后,依次用 30 mL $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的盐酸、水、饱和氯化钠溶液洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,然后以石油醚/乙酸乙酯(V : V 为 30 : 1)为洗脱剂,经硅胶色谱柱纯化,得到白色固体 QPPD-1(354 mg, 产率 57.2%)。其它目标化合物 QPPD-2~QPPD-19 的合成方法与 QPPD-1 相同。

(R)-3-甲基-6-氟-喹唑啉-4-酮-2-氧基苯氧-2-丙酸-[2-硝基-5-(2-氯苯氧基)]苯甲酯(QPPD-1):白色固体;熔点 136~139 °C;产率 57.2%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.17 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.0, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.33~7.30 (m, 3H), 7.26~7.21 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H), 7.13 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H), 6.82 (dd, $J = 9.1, 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.63 (q, $J = 15.4 \text{ Hz}$, 2H), 4.85 (q, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.22 (s), 162.29 (d, $J = 3.3 \text{ Hz}$), 161.78 (s), 159.75 (d, $J = 245.5 \text{ Hz}$), 155.23 (s), 152.14 (s), 149.86 (s), 146.03 (s), 143.07 (s), 141.53 (s), 135.10 (s), 131.30 (s), 128.59 (s), 128.15 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 128.06 (s), 127.09 (s), 122.94 (s), 122.85 (s), 122.65 (s), 119.85 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 115.87 (d, $J = 23.0 \text{ Hz}$), 115.18 (s), 111.85 (d, $J = 23.7 \text{ Hz}$), 73.10 (s), 63.71 (s), 28.89 (s), 18.54 (s)。

(R)-3-甲基-6-氟-喹唑啉-4-酮-2-氧基苯氧-2-丙酸-[2-硝基-5-(3-氯苯氧基)]苯甲酯(QPPD-2):白色固体;熔点 62~64 °C;产率 51.4%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.18 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.81 (dt, $J = 8.5, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.33 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J = 6.4, 1.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.24~7.21 (m, 1H), 7.18~7.15 (m, 2H), 7.08~7.06 (m, 2H), 6.97~6.92 (m, 4H), 5.62 (q, $J = 15.4 \text{ Hz}$, 2H), 4.87 (q, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.64 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.23 (s), 162.29 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$), 161.79 (s), 159.76 (d, $J = 245.4 \text{ Hz}$), 155.31 (s), 155.21 (s), 152.14 (s), 145.99 (s), 143.05 (s), 141.81 (s), 135.71 (s), 135.13 (s), 131.12 (s), 128.13 (d, $J = 9.9 \text{ Hz}$), 125.72 (s), 122.82 (s), 122.77 (d, $J = 23.8 \text{ Hz}$), 120.91 (s), 119.86 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 118.54 (s), 116.93 (s), 116.56 (s), 115.91 (s), 111.88 (d, $J = 23.8 \text{ Hz}$), 73.08 (s), 63.68 (s), 28.92 (s), 18.52 (s)。

(R)-3-甲基-6-氟-喹唑啉-4-酮-2-氧基苯氧-2-丙酸-[2-硝基-5-(4-氯苯氧基)苯基]甲酯(QPPD-3):白色固体;熔点 64~67 °C;产率 58.0%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.17 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.84~7.80 (m, 1H), 7.40~7.35 (m, 2H), 7.31~7.30 (m, 2H), 7.18~7.15 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.03~6.99 (m, 2H), 6.95~6.92 (m, 3H), 5.67~5.49 (m, 1H), 4.85 (q, $J = 6.8 \text{ Hz}$,

1H), 3.66 (s, 3H), 1.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.24 (s), 162.26 (d, $J = 3.5$ Hz), 162.19 (s), 159.71 (d, $J = 245.5$ Hz), 155.22 (s), 153.09 (s), 152.14 (s), 145.98 (s), 143.06 (s), 141.57 (s), 135.09 (s), 130.88 (s), 130.45 (s), 128.13 (d, $J = 7.9$ Hz), 122.84 (s), 122.75 (d, $J = 23.8$ Hz), 121.87 (s), 119.84 (d, $J = 8.4$ Hz), 116.59 (s), 116.28 (s), 115.93 (s), 111.85 (d, $J = 23.8$ Hz), 73.10 (s), 63.73 (s), 28.93 (s), 18.49 (s)。

(R)-3-甲基-6-氟-喹唑啉-4-酮-2-氧基苯氧-2-丙酸-[2-硝基-5-(2-三氟甲基苯氧基)]苯甲酯(QPPD-4): 白色固体; 熔点 $71\sim 73$ $^{\circ}\text{C}$; 产率 41.6%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.09 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.00 (dd, $J = 12.9, 5.3$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.82 (dd, $J = 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 5.61~5.44 (m, 2H), 4.78 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.24 (s), 162.28 (d, $J = 3.5$ Hz), 161.82 (s), 159.71 (d, $J = 245.4$ Hz), 155.19 (s), 152.23 (d, $J = 21.9$ Hz), 145.98 (s), 143.06 (s), 141.94 (s), 135.11 (s), 133.86 (s), 128.13 (d, $J = 8.1$ Hz), 128.03 (s), 127.78 (q, $J = 4.8$ Hz), 125.47 (s), 123.99 (s), 123.24 (s), 122.98 (s), 122.74 (d, $J = 24.4$ Hz), 121.84 (s), 119.82 (d, $J = 8.8$ Hz), 111.82 (d, $J = 23.8$ Hz), 73.02 (s), 63.64 (s), 28.87 (s), 18.50 (s)。

(R)-3-甲基-6-氟-喹唑啉-4-酮-2-氧基苯氧-2-丙酸-[2-硝基-5-(3-三氟甲基苯氧基)]苯甲酯(QPPD-5): 白色固体; 熔点 $63\sim 66$ $^{\circ}\text{C}$; 产率 43.9%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.20 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.83 (dt, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.58~7.48 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.32~7.29 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.17~7.12 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1H), 6.94~6.90 (m, 2H), 5.73~5.55 (m, 2H), 4.85 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.21 (s), 162.28 (d, $J = 3.5$ Hz), 161.59 (s), 159.74 (d, $J = 245.4$ Hz), 155.08 (d, $J = 28.5$ Hz), 152.14 (s), 145.98 (s), 143.05 (s), 141.97 (s), 135.21 (s), 132.98 (q, $J = 66.1$ Hz), 131.06 (s), 128.17 (s), 128.09 (s), 124.43 (s), 123.64 (s), 122.86 (s), 122.82 (s), 122.66 (s), 122.26 (s), 122.14 (q, $J = 7.3$ Hz), 119.85 (d, $J = 8.4$ Hz), 117.42 (q, $J = 3.7$ Hz), 117.05 (s), 116.64 (s), 115.90 (s), 111.86 (d, $J = 23.7$ Hz), 73.05 (s), 63.67 (s), 28.90 (s), 18.48 (s)。

(R)-3-甲基-6-氟-喹唑啉-4-酮-2-氧基苯氧-2-丙酸-[2-硝基-5-(4-三氟甲基苯氧基)]苯甲酯(QPPD-6): 白色固体; 熔点 $145\sim 146$ $^{\circ}\text{C}$; 产率 47.2%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.21 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.83 (dt, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 2H), 7.18~7.12 (m, 4H), 7.11 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 6.95~6.90 (m, 2H), 5.69~5.52 (m, 2H), 4.84 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.23 (s), 162.27 (d, $J = 3.5$ Hz), 161.24 (s), 159.74 (d, $J = 245.4$ Hz), 157.56 (s), 155.21 (s), 152.14 (s), 145.98 (s), 143.04 (s), 142.15 (s), 135.18 (s), 128.15 (s), 128.09 (s), 127.77 (q, $J = 3.6$ Hz), 127.48 (d, $J = 33.0$ Hz), 124.85 (s), 122.86 (s), 122.82 (s), 122.67 (s), 120.25 (s), 119.85 (d, $J = 8.6$ Hz), 117.32 (d, $J = 33.2$ Hz), 115.90 (s), 111.87 (d, $J = 23.6$ Hz), 73.08 (s), 63.66 (s), 28.91 (s), 18.48 (s)。

(R)-3-甲基-6-氟-喹唑啉-4-酮-2-氧基苯氧-2-丙酸-[2-硝基-5-(2-甲氧基苯氧基)]苯甲酯(QPPD-7): 白色固体; 熔点 $138\sim 139$ $^{\circ}\text{C}$; 产率 55.3%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.15 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.36~7.28 (m, 2H), 7.28~7.24 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.09 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.06~7.02 (m, 1H), 6.99 (dt, $J = 9.2, 2.1$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.82 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1H), 5.68~5.51 (m, 2H), 4.83 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H),

3.77 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.23 (s), 162.89 (s), 162.30 (d, $J = 3.5$ Hz), 159.75 (d, $J = 245.5$ Hz), 155.25 (s), 152.17 (s), 151.59 (s), 145.98 (s), 143.05 (s), 142.26 (s), 140.97 (s), 134.72 (s), 128.16 (d, $J = 8.1$ Hz), 127.95 (s), 127.07 (s), 122.80, 122.78 (d, $J = 23.8$ Hz), 122.65 (s), 121.51 (s), 119.84 (d, $J = 8.6$ Hz), 116.00 (s), 115.32 (s), 114.82 (s), 113.15 (s), 111.85 (d, $J = 23.7$ Hz), 73.08 (s), 63.92 (s), 55.84 (s), 28.91 (s), 18.52 (s)。

(R)-3-甲基-6-氟-喹啉-4-酮-2-氧基苯氧-2-丙酸-[2-硝基-5-(3-甲氧基苯氧基)]苯甲酯(QPPD-8): 白色固体; 熔点 $79\sim 82^\circ\text{C}$; 产率 51.0%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.85~7.81 (m, 1H), 7.34~7.28 (m, 3H), 7.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.97~6.91 (m, 3H), 6.79 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.60 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.62 (q, $J = 15.3$ Hz, 2H), 4.85 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 1.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.27 (s), 162.51 (s), 162.30 (d, $J = 3.3$ Hz), 161.35 (s), 159.75 (d, $J = 245.4$ Hz), 155.50 (s), 155.22 (s), 152.12 (s), 145.98 (s), 143.05 (s), 141.32 (s), 134.94 (s), 130.79 (s), 128.15 (d, $J = 8.0$ Hz), 128.01 (s), 122.81 (s), 122.76 (d, $J = 23.8$ Hz), 119.85 (d, $J = 8.5$ Hz), 116.60, 116.18 (s), 115.91 (s), 112.51 (s), 111.84 (d, $J = 23.8$ Hz), 111.03 (s), 106.75 (s), 73.04 (s), 63.80 (s), 55.49 (s), 28.91 (s), 18.51 (s)。

(R)-3-甲基-6-氟-喹啉-4-酮-2-氧基苯氧-2-丙酸-[2-硝基-5-(4-甲氧基苯氧基)]苯甲酯(QPPD-9): 白色固体; 熔点 $76\sim 79^\circ\text{C}$; 产率 53.8%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.84~7.79 (m, 1H), 7.34~7.28 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.03~6.97 (m, 3H), 6.96~6.91 (m, 4H), 6.86 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1H), 5.67~5.51 (m, 2H), 4.85 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 1.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.26 (s), 163.47 (s), 162.29 (d, $J = 3.3$ Hz), 159.75 (d, $J = 245.4$ Hz), 157.31 (s), 155.24 (s), 152.14 (s), 147.58 (s), 145.98 (s), 143.06 (s), 140.97 (s), 134.91 (s), 128.16 (d, $J = 7.9$ Hz), 128.05 (s), 122.80 (s), 122.77 (d, $J = 23.8$ Hz), 121.85 (s), 119.86 (d, $J = 8.8$ Hz), 115.94 (s), 115.92 (s), 115.39 (s), 115.36 (s), 111.85 (d, $J = 23.7$ Hz), 73.07 (s), 63.87 (s), 55.69 (s), 28.91 (s), 18.52 (s)。

(R)-3-甲基-6-氟-喹啉-4-酮-2-氧基苯氧-2-丙酸-[2-硝基-5-(2,3-二氯苯氧基)]苯甲酯(QPPD-10): 白色固体; 熔点 $117\sim 119^\circ\text{C}$; 产率 47.7%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.83~7.79 (m, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 6.2, 1.4$ Hz, 2H), 7.25 (dd, $J = 14.1, 6.0$ Hz, 1H), 7.20~7.15 (m, 2H), 7.05 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.98~6.92 (m, 2H), 6.85 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1H), 5.63 (q, $J = 15.5$ Hz, 2H), 4.87 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.20 (s), 162.24 (d, $J = 3.3$ Hz), 161.25 (s), 159.70 (d, $J = 245.4$ Hz), 155.21 (s), 152.13 (s), 151.28 (s), 146.03 (s), 143.06 (s), 141.81 (s), 135.23 (s), 134.93 (s), 128.20 (s), 128.15 (s), 128.09 (s), 127.76 (s), 126.39 (s), 122.86 (s), 122.72 (d, $J = 24.3$ Hz), 120.83 (s), 119.82 (d, $J = 8.5$ Hz), 115.94 (s), 115.39 (s), 111.81 (d, $J = 23.6$ Hz), 73.10 (s), 63.62 (s), 28.89 (s), 18.52 (s)。

(R)-3-甲基-6-氟-喹啉-4-酮-2-氧基苯氧-2-丙酸-[2-硝基-5-(2,4-二氯苯氧基)]苯甲酯(QPPD-11): 白色固体; 熔点 $65\sim 68^\circ\text{C}$; 产率 45.1%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.18 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.34~7.27 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.84 (dd, $J = 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 5.71~5.53 (m, 2H), 4.86 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.21 (s), 162.28 (d, $J = 3.2$ Hz), 161.35 (s), 159.75 (d,

$J = 245.8 \text{ Hz}$), 155.24 (s), 152.12 (s), 148.69 (s), 146.05 (s), 143.06 (s), 141.84 (s), 135.18 (s), 131.93 (s), 131.05 (s), 128.78 (s), 128.10 (s), 128.07 (d, $J = 23.8 \text{ Hz}$), 123.63 (s), 122.85 (s), 122.66 (s), 119.86 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 115.98 (s), 115.91 (s), 115.31 (s), 111.88 (d, $J = 23.7 \text{ Hz}$), 73.19 (s), 63.65 (s), 28.91 (s), 18.50 (s)。

(R)-3-甲基-6-氟-喹唑啉-4-酮-2-氧基苯氧-2-丙酸-[2-硝基-5-(3,4-二氯苯氧基)]苯甲酯(QPPD-12):白色固体;熔点 $71\sim 74\text{ }^{\circ}\text{C}$;产率 42.5%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.19 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.17 (dd, $J = 12.6$, 5.7 Hz, 3H), 7.08 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.00~6.89 (m, 4H), 5.71~5.53 (m, 2H), 4.86 (q, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.64 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.21 (s), 162.25 (d, $J = 3.3 \text{ Hz}$), 161.38 (s), 159.74 (d, $J = 245.4 \text{ Hz}$), 155.22 (s), 153.62 (s), 152.12 (s), 146.02 (s), 143.05 (s), 142.10 (s), 135.20 (s), 133.97 (s), 131.65 (s), 129.26 (s), 128.12 (s), 128.08 (s), 122.82 (s), 122.64 (s), 122.38 (s), 119.86 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 119.72 (s), 117.15 (s), 116.71 (s), 115.92 (s), 111.86 (d, $J = 23.8 \text{ Hz}$), 73.15 (s), 63.61 (s), 28.92 (s), 18.48 (s)。

(R)-3-甲基-6-氟-喹唑啉-4-酮-2-氧基苯氧-2-丙酸-[2-硝基-5-(3,5-二氯苯氧基)]苯甲酯(QPPD-13):白色固体;熔点 $68\sim 72\text{ }^{\circ}\text{C}$;产率 49.3%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.21 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.85~7.80 (m, 1H), 7.34~7.28 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.18~7.13 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.99 (dd, $J = 9.0$, 2.7 Hz, 1H), 6.97~6.91 (m, 4H), 5.63 (q, $J = 15.5 \text{ Hz}$, 2H), 4.88 (q, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.68 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 3H), 1.66 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.21 (s), 162.27 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 160.85 (s), 159.74 (d, $J = 245.5 \text{ Hz}$), 155.90 (s), 155.19 (s), 152.13 (s), 145.99 (s), 142.33 (s), 136.26 (s), 135.29 (s), 128.11 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 125.58 (s), 125.58 (s), 122.75 (d, $J = 22.2 \text{ Hz}$), 119.85 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 118.90 (s), 117.50 (s), 117.13 (s), 115.88 (s), 111.87 (d, $J = 23.8 \text{ Hz}$), 73.11 (s), 63.56 (s), 28.94 (s), 18.53 (s)。

(R)-3-甲基-6-氟-喹唑啉-4-酮-2-氧基苯氧-2-丙酸-[2-硝基-5-(2-氯-4-溴苯氧基)]苯甲酯(QPPD-14):白色固体;熔点 $138\sim 140\text{ }^{\circ}\text{C}$;产率 53.3%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.17 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.82 (dt, $J = 8.5$, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.6$, 2.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 6.4$, 1.6 Hz, 2H), 7.21~7.16 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.97~6.93 (m, 2H), 6.85 (dd, $J = 9.1$, 2.7 Hz, 1H), 5.70~5.53 (m, 2H), 4.86 (q, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.66 (s, 2H), 1.64 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.21 (s), 162.28 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$), 161.24 (s), 159.75 (d, $J = 245.4 \text{ Hz}$), 155.24 (s), 152.12 (s), 149.23 (s), 146.04 (s), 143.05 (s), 141.85 (s), 135.19 (s), 133.86 (s), 131.74 (s), 128.20 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 128.11 (s), 123.99 (s), 122.76 (d, $J = 24.9 \text{ Hz}$), 119.86 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 119.15 (s), 115.37 (s), 111.88 (d, $J = 23.6 \text{ Hz}$), 73.18 (s), 63.65 (s), 28.92 (s), 18.51 (s)。

(R)-3-甲基-6-氟-喹唑啉-4-酮-2-氧基苯氧-2-丙酸-[2-硝基-5-(2-氯-4-叔丁基苯氧基)]苯甲酯(QPPD-15):白色固体;熔点 $75\sim 76\text{ }^{\circ}\text{C}$;产率 50.0%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.4$, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.32 (dt, $J = 9.4$, 3.2 Hz, 3H), 7.18 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 6.81 (dd, $J = 9.1$, 2.7 Hz, 1H), 5.62 (q, $J = 15.4 \text{ Hz}$, 2H), 4.86 (q, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.62 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 1.34 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.24 (s), 162.29 (d, $J = 3.2 \text{ Hz}$), 162.07 (s), 159.74 (d, $J = 245.4 \text{ Hz}$), 155.24 (s), 152.13 (s), 150.88 (s), 147.22 (s), 146.01 (s), 143.08 (s), 141.34 (s), 135.05 (s), 128.26 (s), 128.18 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 128.05 (s), 126.41 (s), 125.64 (s), 122.86 (s), 122.53 (d, $J = 23.7 \text{ Hz}$), 119.84 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 115.89 (s), 115.59 (s), 114.98 (s),

111.84 (d, $J = 23.5$ Hz), 73.03 (s), 63.76 (s), 34.78 (s), 31.26 (s), 28.87 (s), 18.62 (s)。

(R)-3-甲基-6-氟-喹唑啉-4-酮-2-氧基苯氧-2-丙酸-[2-硝基-5-(2-氯-4-氟苯氧基)]苯甲酯(QPPD-16): 白色固体; 熔点 $69\sim 73$ °C; 产率 52.1%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.84~7.79 (m, 1H), 7.31 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 2H), 7.26 (dd, $J = 7.9, 3.0$ Hz, 1H), 7.21~7.16 (m, 2H), 7.13 (dd, $J = 9.0, 5.1$ Hz, 1H), 7.07~7.03 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.98~6.93 (m, 2H), 6.82 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 5.71~5.53 (m, 2H), 4.86 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.20 (s), 162.29 (d, $J = 3.4$ Hz), 159.84 (d, $J = 247.5$ Hz), 159.75 (d, $J = 247.5$ Hz), 155.25 (s), 152.14 (s), 146.14 (d, $J = 3.4$ Hz), 146.04 (s), 143.07 (s), 141.68 (s), 135.13 (s), 128.16 (s), 128.11 (s), 128.04 (s), 123.90 (d, $J = 9.1$ Hz), 122.76 (d, $J = 23.6$ Hz), 119.85 (d, $J = 8.4$ Hz), 118.44 (d, $J = 26.1$ Hz), 116.01 (s), 115.67 (d, $J = 9.5$ Hz), 115.71 (s), 115.64 (s), 115.53 (s), 111.86 (d, $J = 23.8$ Hz), 73.18 (s), 63.69 (s), 28.90 (s), 18.52 (s)。

(R)-3-甲基-6-氟-喹唑啉-4-酮-2-氧基苯氧-2-丙酸-[2-硝基-5-(2,4-二甲基苯氧基)]苯甲酯(QPPD-17): 白色固体; 熔点 $64\sim 67$ °C; 产率 43.0%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.85~7.78 (m, 1H), 7.34~7.28 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 9.5, 5.8$ Hz, 3H), 6.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1H), 5.61 (q, $J = 15.3$ Hz, 2H), 4.84 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.25 (s), 163.01 (s), 162.29 (d, $J = 3.5$ Hz), 159.75 (d, $J = 245.5$ Hz), 155.26 (s), 152.12 (s), 149.87 (s), 145.99 (s), 143.04 (s), 140.79 (s), 135.82 (s), 135.04 (s), 132.59 (s), 130.10 (s), 128.30 (s), 128.18 (s), 128.16 (s), 128.12 (s), 122.85 (s), 122.80 (s), 122.66 (s), 121.01 (s), 119.85 (d, $J = 8.4$ Hz), 115.94 (s), 115.23 (s), 114.80 (s), 111.85 (d, $J = 23.8$ Hz), 73.06 (s), 63.88 (s), 28.88 (s), 20.81 (s), 18.46 (s), 15.93 (s)。

(R)-3-甲基-6-氟-喹唑啉-4-酮-2-氧基苯氧-2-丙酸-[2-硝基-5-(2-甲基-4-氯苯氧基)]苯甲酯(QPPD-18): 白色固体; 熔点 $67\sim 70$ °C; 产率 49.6%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.34~7.28 (m, 3H), 7.21 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.99~6.90 (m, 4H), 6.83 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1H), 5.70~5.51 (m, 2H), 4.84 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.21 (s), 162.28 (d, $J = 3.3$ Hz), 162.24 (s), 159.76 (d, $J = 245.5$ Hz), 155.25 (s), 152.13 (s), 150.81 (s), 146.02 (s), 143.06 (s), 141.28 (s), 135.18 (s), 132.44 (s), 131.84 (s), 131.17 (s), 128.21 (s), 128.13 (d, $J = 8.1$ Hz), 127.80 (s), 122.86 (s), 122.82 (s), 122.66 (s), 122.36 (s), 119.86 (d, $J = 8.5$ Hz), 115.99 (s), 115.44 (s), 115.17 (s), 111.88 (d, $J = 23.8$ Hz), 73.15 (s), 63.77 (s), 28.90 (s), 18.46 (s), 15.98 (s)。

(R)-3-甲基-6-氟-喹唑啉-4-酮-2-氧基苯氧-2-丙酸-[2-硝基-5-(2,4,5-三氯苯氧基)]苯甲酯(QPPD-19): 白色固体; 熔点 $81\sim 83$ °C; 产率 35.4%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.19 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (dd, $J = 9.0, 1.9$ Hz, 1H), 5.70~5.56 (m, 2H), 4.87 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.66 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.21 (s), 162.27 (d, $J = 3.5$ Hz), 160.74 (s), 158.79 (s), 155.23 (s), 152.10 (s), 149.01 (s), 146.04 (s), 143.01 (s), 142.22 (s), 135.32 (s), 132.32 (s), 131.97 (s), 130.46 (s), 128.10 (d, $J = 9.7$ Hz), 126.02 (s), 123.98 (s), 122.76 (d, $J = 25.0$ Hz), 119.85 (d, $J = 8.6$ Hz), 116.30 (s), 115.95 (s), 115.56 (s), 111.88 (d, $J = 23.6$ Hz), 73.19 (s), 63.56 (s), 28.92 (s), 18.51 (s)。

2.3 除草活性测定^[24-26]

油菜平皿法:在直径 6 cm 的培养皿中铺一张直径 5.6 cm 的滤纸,加入 2 mL 一定浓度的供试化合物溶液,并设置一个只加蒸馏水的空白对照。然后播种浸种 4~6 h 的油菜种子 15 粒,在 $(28\pm 1)^\circ\text{C}$ 下黑暗培养 66 h 后测量胚根长度。通过黑暗条件下化合物对油菜胚根的生长抑制率来检测化合物的除草活性,每个实验组设置三个平行。抑制率计算公式:抑制率(%)=(空白对照的根长-处理后的根长)/空白对照的根长 $\times 100\%$ 。

稗草小杯法:在 50 mL 的烧杯底部铺满一层大小一致的玻璃球,然后放一张与杯底大小一致的滤纸,加入配置好的待测化合物溶液,并设置一个只加蒸馏水的空白对照。然后播种出芽一致的稗草种子 10 粒,在 $(28\pm 1)^\circ\text{C}$ 的光照培养室内培养 66 h 后测量稗草幼苗株高。通过光照条件下化合物对稗草幼苗的生长抑制率来检测化合物的除草活性,每个实验组设置三个平行。抑制率计算公式:抑制率(%)=(空白对照的株高-处理后株高)/空白对照的株高 $\times 100\%$ 。

土壤处理:将 150 g 砂质粘土置于直径为 8 cm 的塑料小杯中,用水湿润。然后将 15 颗发芽种子种植至 1~2 cm 深,放置在温室中。所有目标化合物溶解于 100% DMF 中,然后用吐温 80(浓度:100 g/L)稀释。使用前用水将所得溶液稀释至适当浓度。在 1 000 L/hm² 体积中,以 1 500 g/hm² 的剂量喷洒化合物的溶液至土壤表面,以未经处理的幼苗为对照组。14 天后称重每盆植株鲜重,以鲜重抑制百分数来表示药效,每个实验组设置三个平行。此外,在 1 500 g/hm² 浓度下表现出显著除草活性的化合物在 750 和 375 g/hm² 浓度下进行进一步测试。抑制率计算公式:抑制率(%)=(空白对照草的鲜重-处理盆草的鲜重)/空白对照草的鲜重 $\times 100\%$ 。

茎叶处理:将 150 g 砂质粘土置于直径为 8 cm 的塑料小杯中,用水湿润。然后将 15 颗发芽种子种植至 1~2 cm 深,放置在温室中。当幼苗长到两叶一心期进行茎叶喷雾处理。在 1 000 L/hm² 体积中,以 1 500 g/hm² 的剂量喷洒化合物的溶液至植物茎叶,以未经处理的幼苗为对照组。每个实验组设置三个平行。21 天后称重每盆植株地上部鲜重,以鲜重抑制百分数来表示药效。抑制率计算公式:抑制率(%)=(空白对照草的鲜重-处理盆草的鲜重)/空白对照草的鲜重 $\times 100\%$ 。

3 结论

以 2-氨基-5-氟苯甲酸为原料,经五步反应合成了 19 个含喹唑啉-4-酮结构的芳氧苯氧丙酸二苯醚酯化合物,其结构经¹H NMR 和¹³C NMR 确证。通过小杯平皿实验和温室盆栽实验发现,该类化合物对单子叶植物具有较好的选择性。其中,化合物 QPPD-16 在土壤处理、750 g/hm² 施药量情况下,对稗草、马唐、狼尾草和狗尾草的生长抑制率分别为 79.6%,83.1%,84.0%和 70.0%。通过构效关系研究发现,化合物的二苯醚苯环上取代基 R 为 2,4 取代模式是最佳构型,且 R 为 2-Cl-4-F 时的化合物活性最优。这些初步的构效关系结果为今后化合物的改造提供了有用的信息。此外,通过作物安全性评价发现,化合物 QPPD-16 对花生和大豆具有安全性。因此,化合物 QPPD-16 可以作为新型芳氧苯氧羧酸酯类除草剂先导化合物进行进一步的优化。

参 考 文 献

- [1] MOON J K, KEUM Y S, HWANG E C, et al. Hapten syntheses and antibody generation for a new herbicide, metamifop[J]. J Agric Food Chem, 2007, 55: 5416-5422.
- [2] FOCKE M, GIERINGER E, SCHWAN S, et al. Fatty acid biosynthesis in mitochondria of grasses: malonyl-coenzyme A is generated by mitochondrial-localized acetyl-coenzyme A carboxylase[J]. Plant Physiol, 2003, 133: 875-884.
- [3] ZHANG H L, YANG Z R, SHEN Y, et al. Crystal structure of the carboxyltransferase domain of acetyl-coenzyme A carboxylase[J]. Science, 2003, 299: 2064-2067.

- [4] DÉLYE C, ZHANG X Q, MICHEL S, et al. Molecular bases for sensitivity to acetyl-coenzyme A carboxylase inhibitors in black-grass [J]. *Plant Physiol*, 2005, 137: 794-806.
- [5] 刘博宏, 叶非. 芳氧苯氧基丙酸酯类除草剂的应用进展[J]. *农药科学与管理*, 2011, 2: 20-25.
- [6] XIE Y, PENG W, DING F, et al. Quantitative structureactivity relationship (QSAR) directed the discovery of 3-(pyridin-2-yl)benzenesulfonamide derivatives as novel herbicidal agents[J]. *Pest Management Science*, 2018, 74: 189-199.
- [7] GHEREKHLOO J, MOHASSEL M H R, MAHALATI M N, et al. Confirmed resistance to aryloxyphenoxypropionate herbicides in *Phalaris minor* populations in Iran[J]. *Weed Biol Mang*, 2015, 11: 29-37.
- [8] LOVREET S S, JENNA M, PETER B, et al. Basis of ACCase and ALS inhibitor resistance in *Hordeum glaucum* Steud[J]. *Pest Manag Sci*, 2017, 73: 1638-1647.
- [9] TANG W, ZHOU F Y, ZHANG Y, et al. Resistance of American sloughgrass (*Beckmannia syzigachne*) populations to ACCase-inhibiting herbicides involves three different target site mutations from China[J]. *Pestic Biochem Phys*, 2015, 124: 93-96.
- [10] COCKER K M, NORTHCROFT D S, COLEMAN J O, et al. Resistance to ACCase-inhibiting herbicides and isoproturon in UK populations of *Lolium multiflorum*: mechanisms of resistance and implications for control[J]. *Pest Management Science*, 2001, 57: 587-597.
- [11] WATANABE H, ITO M, TSUZUKI K. Preparation of optically active 2-[4-(hetero)aryloxyphenoxy]propionic acid tetrahydrofurfuryl esters as herbicides[P]. 1990, JP 02304077 A 19901217.
- [12] BEHRENS C H, DUSAK B A, HARRISON B A, et al. 2-[(quinoxalinyloxy)phenoxy]propanoates and related derivatives as anticancer agents[P]. 1994, WO 9413647 A1 19940623.
- [13] KIM D W, CHANG H S, KO Y K, et al. Preparation of optically active herbicidal (R)-phenoxypropionic acid-N-methyl-N-2-fluorophenyl amides[P]. 2003, WO 2003037085 A1 20030508.
- [14] SHI J, REN G, DAI Z, et al. Synthesis and herbicidal evaluation of aryloxyphenoxypropionate derivatives containing purine moiety[J]. *Lett Drug Des Discov*, 2018, 15: 15-20.
- [15] LIU H, WANG H Q, LIU Z J. Synthesis and herbicidal activity of novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one derivatives containing aryloxyphenoxypropionate moieties[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 2203-2209.
- [16] 叶青青, 李娜, 丁雪, 等. 含香豆素结构的芳氧苯氧丙酸酯衍生物的设计、合成及除草活性研究[J]. *聊城大学学报(自然科学版)*, 2023, 36(6): 102-110.
- [17] WANG C C, CHEN K, LI N, et al. Design, synthesis, mode of action and herbicidal evaluation of quinazolin-4(3H)-one derivatives based on aryloxyphenoxypropionate motif[J]. *Agronomy*, 2022, 12: 1840.
- [18] LIU Q X, HUANG M Z, LIU A P, et al. Synthesis and herbicidal activity of novel N-hetrocyclo containing nitrogen methoxy-O-(4-aryloxy-phenyl) lactamide derivatives[J]. *Chin J Org Chem*, 2014, 34: 118-125.
- [19] LIU Q X, HUANG M Z, LIU A P, et al. Synthesis and herbicidal activity of novel N-allyloxy/propargyloxy aryloxyphenoxy propionamide derivatives[J]. *Chem Res Chin Univ*, 2016, 32: 188-194.
- [20] LIN D, XIAO M W, YANG Z H, et al. Synthesis and herbicidal activity of N-(2, 2-dimethyl-7-alkoxy-2, 3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-(4-aryloxyphenoxy) propionamides[J]. *Chem Res Chin Univ* 2017, 33: 74-79.
- [21] YAN Z Z, YANG Z H, DENG X L, et al. Novel aryloxyphenoxypropionate derivatives containing benzofuran moiety: design, synthesis, herbicidal activity, docking study and theoretical calculation[J]. *Pestic Biochem Physiol*, 2019, 154: 78-87.
- [22] CHEN T, XIONG H, YANG J F, et al. Diaryl ether: a privileged scaffold for drug and agrochemical discovery[J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(37): 9839-9877.
- [23] JU C, ZHANG H C, YAO S J, et al. Uptake, translocation, and subcellular distribution of azoxystrobin in wheat plant (*Triticum aestivum* L.)[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67: 6691-6699.
- [24] OGAWA H, YAMADA I, ARAI K, et al. Mode of bleaching phytotoxicity of herbicidal diphenylpyrrolidinones[J]. *Pest Management Science*, 2001, 1: 33-40.
- [25] WANG B L, DUGGLEBY R G, LI Z M, et al. Synthesis, crystal structure and herbicidal activity of mimics of intermediates of the KARI reaction[J]. *Pest Management Science*, 2005, 4: 407-412.
- [26] ZHANG M, XU X H, CUI Y, et al. Synthesis and herbicidal potential of substituted auronones[J]. *Pest Management Science*, 2012, 11: 1512-1522.

(责任编辑:刘庆松)