

文章编号: 1000-5862(2020)01-0071-05

# 新型2-芳胺基-吡啶并[4,3-*d*][1,3]噁嗪衍生物的合成与除草活性测试

吴莲莲<sup>1</sup>, 李志强<sup>1</sup>, 朱咏梅<sup>2</sup>, 王涛<sup>1\*</sup>, 罗劲<sup>1,2\*</sup>

(1. 江西省化学生物学重点实验室, 江西师范大学化学化工学院, 江西 南昌 330022; 2. 江西师范大学分析测试中心, 江西 南昌 330022)

**摘要:** 以2-甲基-3-乙酰基-5-氰基-6-乙硫基-4-吡啶胺为原料, 设计合成了9种新型的2-芳胺基-7-乙硫基吡啶并[4,3-*d*][1,3]噁嗪衍生物, 其结构经 FT-IR、<sup>1</sup>H NMR、HRMS 和 X-射线单晶衍射等方法进行了表征. 对所有目标化合物进行了单、双子叶植物的除草活性测试, 结果表明: 在质量浓度为 100 mg · L<sup>-1</sup> 下目标化合物对单子叶植物稗草的根和茎的生长具有很好的抑制作用, 抑制率均达到了 100%.

**关键词:** 吡啶并[4,3-*d*][1,3]噁嗪衍生物; 合成; 除草活性; 抑制作用

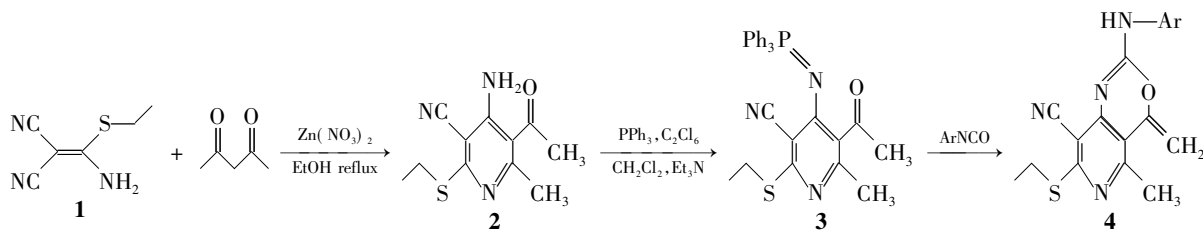
**中图分类号:** O 626.32 **文献标志码:** A **DOI:** 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2020.01.12

## 0 引言

1,3-噁嗪类衍生物因同时含有氮、氧2个原子而表现出良好的生物活性和药理活性, 具有抗菌<sup>[1]</sup>、非甾体类孕酮受体调节剂<sup>[2]</sup>、抗结核<sup>[3]</sup>、抗癌症<sup>[4]</sup>及抗艾滋病毒<sup>[5]</sup>等作用. 此外, 很多天然产物<sup>[6]</sup>和合成的生物活性分子<sup>[7]</sup>, 包括治疗 HIV-1 药物苯并噁嗪酮衍生物(Efavirenz)均含有1,3-噁嗪<sup>[8]</sup>. 因此, 作为一类非常重要的有机小分子中间体, 1,3-噁嗪类衍生物的合成一直以来受到人们的广泛关注.

1,3-噁嗪类衍生物的合成方法有很多, 如多步法制备吡啶并[5,1-*b*][1,3]噁嗪衍生物<sup>[9-10]</sup>、一锅

法合成吡啶并[2,1-*b*][1,3]噁嗪衍生物<sup>[11]</sup>、钨催化 $\alpha,\beta$ -不饱和半乳糖环化得到吡啶并[2,1-*b*][1,3]噁嗪衍生物<sup>[12]</sup>, 以2-氨基烟酸为原料与酰氯反应合成能有效抑制组织因子和阻止肿瘤生长的吡啶并[2,3-*d*][1,3]噁嗪和吡啶并[4,3-*d*][1,3]噁嗪衍生物<sup>[13]</sup>, 但是有关吡啶并[4,3-*d*][1,3]噁嗪类衍生物合成的文献报道比较少<sup>[14]</sup>, 特别是其在农药上的应用报道更少. 因此, 新型吡啶并[4,3-*d*][1,3]噁嗪类衍生物的设计、合成及生物活性具有一定的研究价值. 为了寻找具有高效除草活性的吡啶并[4,3-*d*][1,3]噁嗪类衍生物先导化合物, 本文设计合成了一系列的2-芳胺基-7-乙硫基吡啶并[4,3-*d*][1,3]噁嗪衍生物(见图1), 初步测试了目标化合物的除草活性并探讨了其构效关系.



**4a:** Ar = 2-NO<sub>2</sub>Ph; **4b:** Ar = 3,4-2ClPh; **4c:** Ar = 4-ClPh; **4d:** Ar = 2,5-2ClPh; **4e:** Ar = 2,4-2ClPh; **4f:** Ar = 4-FPh; **4g:** Ar = 2-CF<sub>3</sub>Ph; **4h:** Ar = 4-CH<sub>3</sub>Ph; **4i:** Ar = 4-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OPh.

图1 目标化合物的合成路线

收稿日期: 2019-04-01

基金项目: 国家自然科学基金(21562026, 21762025)资助项目.

通信作者: 王涛(1962-), 男, 江西吉安人, 教授, 博士, 博士生导师, 主要从事药物(绿色农药)分子设计、合成与化学生物学研究. E-mail: wangtao@jxnu.edu.cn

罗劲(1986-), 男, 江西吉安人, 实验师, 博士, 主要从事新型杂环化合物的合成与生物活性研究. E-mail: jinluo@jxnu.edu.cn

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与试剂

X-4 型显微熔点测定仪(温度计未校正),北京泰克仪器有限公司; Nicolet 6700 傅里叶变换红外光谱仪(KBr 压片),美国尼高利公司; 超导核磁共振波谱仪 AVANCE 400 型( $\text{CDCl}_3$  或 DMSO 为溶剂, TMS 为内标),瑞士布鲁克公司; micro-TOF II 高分辨质谱仪,瑞士布鲁克公司; SuperNovaE G8910B X-射线单晶衍射仪,美国安捷伦公司. 二氯甲烷和三乙胺使用前需干燥处理. 其他试剂均为分析纯.

### 1.2 合成方法

1.2.1 中间体 **3** 的合成 采用文献[15-16]的方法合成了中间体 **1** 和 **2**.

中间体 **3** 的合成: 将中间体 **2** 4.70 g(20 mmol) 和三苯基膦 10.48 g(40 mmol) 溶解于 40 mL 二氯甲烷中,再缓慢加入六氯乙烷 9.48 g(40 mmol),搅拌下缓慢滴加三乙胺 11 mL,滴毕,室温继续搅拌 8 h 后,抽滤得到固体,固体经无水乙醇洗涤干燥得中间体 **3**. 熔点为 149 ~ 150 °C,收率为 72%.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$ : 7.45 ~ 7.66 (m, 15H), 3.12 ~ 3.17 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.29 ~ 1.32 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

1.2.2 目标化合物 **4** 的合成 在氮气保护下,向 50 mL 三颈烧瓶中分别加入 2 mmol 中间体 **3** 和 10 mL 二氯甲烷,待固体完全溶解后,快速加入 2 mmol 芳基异氰酸酯,静置 8 ~ 12 h,有大量固体析出,抽滤,滤饼再用甲醇/二甲基亚砜重结晶即得目标化合物 **4a** ~ **4i**.

化合物 **4a**: 黄色固体,产率为 67%, m. p.: 224 ~ 226 °C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz),  $\delta$ : 10.90 (s, 1H), 8.06 ~ 8.08 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.75 ~ 7.79 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.68 ~ 7.70 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.47 ~ 7.51 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.19 ~ 3.24 (q,  $J = 14.5$  Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.29 ~ 1.33 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); IR (KBr),  $\nu$ : 3287, 2219, 1648, 1600, 1563, 1500, 1446, 1393, 1296, 1142, 1091, 745, 545  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ : 382.0974  $[\text{M} + \text{H}^+]$ , found: 382.0963.

化合物 **4b**: 白色固体,产率为 85%, m. p.: 234 ~ 236 °C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz),  $\delta$ : 10.83 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.54 ~ 7.56 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.02 ~ 5.08 (d,  $J = 24.1$  Hz, 2H), 3.20 ~ 3.24 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.31 ~ 1.32 (t,  $J =$

7.3 Hz, 3H); IR (KBr),  $\nu$ : 3123, 2221, 1646, 1558, 1529, 1477, 1421, 1259, 1136, 954, 538  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$ : 405.0343  $[\text{M} + \text{H}^+]$ , found: 405.0331.

化合物 **4c**: 白色固体,产率为 75%, m. p.: 247 ~ 249 °C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz),  $\delta$ : 10.73 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.37 ~ 7.39 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 5.00 ~ 5.08 (d,  $J = 31.8$  Hz, 2H), 3.19 ~ 3.24 (q,  $J = 14.4$  Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.30 ~ 1.33 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); IR (KBr),  $\nu$ : 3314, 2220, 1641, 1603, 1586, 1521, 1491, 1406, 1258, 1084, 984, 546  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{OS}$ : 371.0733  $[\text{M} + \text{H}^+]$ , found: 371.0718.

化合物 **4d**: 白色固体,产率为 65%, m. p.: 199 ~ 200 °C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz),  $\delta$ : 10.38 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.52 ~ 7.54 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.31 ~ 7.32 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.13 ~ 3.18 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.23 ~ 1.27 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); IR (KBr),  $\nu$ : 3443, 2218, 1645, 1588, 1520, 1446, 1414, 1360, 1248, 1093, 952, 864, 515  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$ : 405.0343  $[\text{M} + \text{H}^+]$ , found: 405.0329.

化合物 **4e**: 白色固体,产率为 72%, m. p.: 222 ~ 224 °C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz),  $\delta$ : 10.39 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.52 ~ 7.54 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.30 ~ 7.33 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.13 ~ 3.18 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.23 ~ 1.27 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); IR (KBr),  $\nu$ : 3445, 2220, 1623, 1595, 1563, 1317, 1257, 953, 543  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$ : 405.0343  $[\text{M} + \text{H}^+]$ , found: 405.0355.

化合物 **4f**: 白色固体,产率为 81%, m. p.: 241 ~ 243 °C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz),  $\delta$ : 10.64 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.37 ~ 7.39 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.31 ~ 7.32 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.18 ~ 3.25 (q,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.30 ~ 1.33 (m, 3H); IR (KBr),  $\nu$ : 3445, 2220, 1647, 1590, 1523, 1488, 1408, 1257, 1090, 955, 527  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{OS}$ : 355.1029  $[\text{M} + \text{H}^+]$ , found: 355.1015.

化合物 **4g**: 白色固体,产率为 62%, m. p.: 260 ~ 262 °C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz),  $\delta$ : 11.01 (s, 1H), 7.88 ~ 7.93 (dd,  $J = 14.4, 7.7$  Hz, 2H), 7.71 ~ 7.75 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.65 ~ 7.77 (d,  $J = 7.9$  Hz,

1H), 4.89 ~ 4.90( d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.16 ~ 4.17( d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 3.23 ~ 3.28( q,  $J = 14.5$  Hz, 2H), 2.63( s, 3H), 1.32 ~ 1.36( t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); IR( KBr),  $\nu$ : 3 122, 2 215, 1 629, 1 625, 1 544, 1 496, 1 454, 1 382, 1 217, 1 143, 953, 863, 526  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS( ESI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ : 405.099 7  $[\text{M} + \text{H}^+]$ , found: 405.098 8.

化合物 **4h**: 白色固体, 产率为 83%, m. p.: 231 ~ 232  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz),  $\delta$ : 10.75( s, 1H), 7.32 ~ 7.34( d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.18 ~ 7.20( d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 4.81 ~ 4.82( d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 4.22 ~ 4.23( d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 3.22 ~ 3.27( q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.65( s, 3H), 2.37( s, 3H), 1.31 ~ 1.35( t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); IR( KBr),  $\nu$ : 3 431, 2 218, 1 687, 1 618, 1 583, 1 438, 1 378, 1 255, 1 159, 1 075, 953, 860, 526  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS( ESI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ : 351.127 9  $[\text{M} + \text{H}^+]$ , found: 351.126 7.

化合物 **4i**: 白色固体, 产率为 90%, m. p.: 217 ~ 219  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz),  $\delta$ : 10.44( s, 1H), 7.72( s, 2H), 6.87 ~ 6.89( d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.00( dd,  $J = 32.4, 3.3$  Hz, 2H), 3.98 ~ 4.03( q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.18 ~ 3.24( q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.51( s, 3H), 1.29 ~ 1.33( m, 6H); IR( KBr),  $\nu$ : 2 978, 2 214, 1 641, 1 603, 1 560, 1 525, 1 507, 1 254, 1 223, 1 120, 1 068, 953, 516  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS( ESI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 381.138 5  $[\text{M} + \text{H}^+]$ , found: 381.137 5.

2 结果与讨论

2.1 合成反应

中间体磷亚胺的制备有  $\text{PPh}_3 / \text{Br}_2$  法<sup>[17]</sup> 和

$\text{PPh}_3 / \text{C}_2\text{Cl}_6 / \text{Et}_3\text{N}$  法<sup>[18]</sup>. 因液溴易挥发且毒性大, 故本文采用  $\text{PPh}_3 / \text{C}_2\text{Cl}_6 / \text{Et}_3\text{N}$  法. 三乙胺必须缓慢滴加, 整个反应体系温度保持在 0  $^{\circ}\text{C}$  左右. 中间体 **3** 不太稳定, 尽量现制现用. 异氰酸酯遇水不稳定, 容易分解成二氧化碳和胺, 因此在合成目标化合物 **4** 时反应体系需保持绝对无水, 溶剂二氯甲烷需先除水.

2.2 波谱性质

分析目标化合物的  $^1\text{H}$  NMR, 发现  $-\text{NH}$  的化学位移  $\delta$  在 10.38 ~ 11.01 左右是单宽峰, 吡啶环上连接的甲基的化学位移  $\delta$  在 2.60 左右. 在红外光谱图谱中, 氰基的吸收峰在 2 210 ~ 2 221  $\text{cm}^{-1}$ ,  $-\text{NH}$  的强吸收峰在 3 500 ~ 3 100  $\text{cm}^{-1}$  之间. 高分辨质谱所示目标化合物的相对分子质量与理论值相同. 化合物 **4c** 从二甲基亚砷和甲醇的混合溶液中得到无色透明的单晶, 并通过 X-射线单晶衍射确认其结构( 见图 2 ).

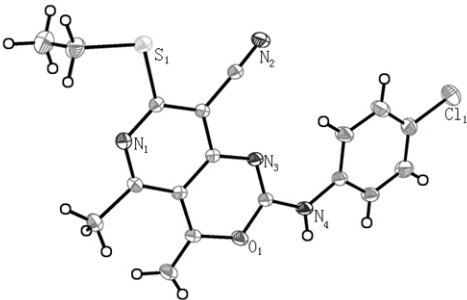


图 2 化合物 **4c** 的 X-射线单晶衍射结构

3 生物活性

依据文献 [19-20] 的方法测试了目标化合物在质量浓度为 10  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  和 100  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  时对供试植物稗草( *Barnyard grass*, 单子叶杂草)、野高粱( *Brookside astilbe*, 单子叶杂草)、黄瓜( *Cucumber*, 双子叶杂草) 和萝卜( *Radish*, 双子叶杂草) 茎长和根长的抑制率, 结果如表 1 所示.

表 1 化合物 **4a** ~ **4i** 对稗草、野高粱、黄瓜和萝卜的抑制率<sup>a</sup> %

化合物	黄瓜( <i>Cucumber</i> )								野高粱( <i>Brookside sorghum</i> )							
	根				茎				根				茎			
	10 mg • L <sup>-1</sup>		100 mg • L <sup>-1</sup>		10 mg • L <sup>-1</sup>		100 mg • L <sup>-1</sup>		10 mg • L <sup>-1</sup>		100 mg • L <sup>-1</sup>		10 mg • L <sup>-1</sup>		100 mg • L <sup>-1</sup>	
<b>4a</b>	-26		-22		39	D	-61		14	D	-53		44	D	-1	
<b>4b</b>	1	D	40	D	37	D	-42		-74		-27		30	D	55	C
<b>4c</b>	6	D	14	D	45	D	-100		-33		-70		57	C	33	D
<b>4d</b>	2	D	-5		57	C	-60		-21		-64		49	D	44	D
<b>4e</b>	-32		4	D	24	D	-32		-11		-100		63	C	41	D
<b>4f</b>	1	D	11	D	11	D	12	D	4	D	35	D	49	D	45	D
<b>4g</b>	-17		33	D	41	D	40	D	43	D	11	D	14	D	-3	
<b>4h</b>	-47		-37		20	D	-100		-51		-65		42	D	18	D
<b>4i</b>	-24		30	D	24	D	-69		-4		-100		63	C	-2	

表 1(续)

化合物	萝卜( <i>Radish</i> )							稗草( <i>Barnyard grass</i> )							
	根				茎			根				茎			
	10 mg · L <sup>-1</sup>		100 mg · L <sup>-1</sup>		10 mg · L <sup>-1</sup>		100 mg · L <sup>-1</sup>	10 mg · L <sup>-1</sup>		100 mg · L <sup>-1</sup>		10 mg · L <sup>-1</sup>		100 mg · L <sup>-1</sup>	
4a	-31		10		D	-8		12	D	100	A	100	A	100	A
4b	-40		34		D	2	D	15	D	98	A	100	A	94	A
4c	-18		-1			14	D	25	D	95	A	100	A	91	A
4d	-32		-13			21	D	-31		82	B	100	A	81	B
4e	-44		-8			21	D	10	D	100	A	100	A	100	A
4f	12	D	18	D		18	D	17	D	100	A	100	A	100	A
4g	24	D	-23			33	D	20	D	84	B	100	A	100	A
4h	-12		-19			100	A	-4		86	B	100	A	78	B
4i	-13		-33			7	D	21	D	46	D	100	A	80	B

a. 负抑制率表示促进植物生长,活性标准为 A 级(≥90%)、B 级(70%~90%)、C 级(50%~70%)、D 级(<50%)。

由表 1 可知:在质量浓度为 10 mg · L<sup>-1</sup>时,目标化合物 4 对黄瓜、野高粱、萝卜的根和茎的抑制率大多数为负值,只有 1 个达到 A 级;而对稗草的根和茎的抑制率有 11 个达到 A 级。在质量浓度为 100 mg · L<sup>-1</sup>时,目标化合物 4 对黄瓜、野高粱、萝卜的根和茎的抑制率同样大多数为负值,也只有 1 个达到 A 级;而对稗草的根和茎的抑制率均达到了 100%。从总体来看,目标化合物 4 对稗草的根和茎的抑制作用均高于对黄瓜、野高粱、萝卜的根和茎的抑制作用。

从构效关系上看,当苯环上取代基为硝基、2,4-二氯和氟时目标化合物 4a、4e 和 4f 对稗草的根和茎的抑制率明显比其他的取代基化合物更高,这说明硝基、2,4-二氯和氟的引入对除草活性有一定的提高,这些都可能是受空间诱导效应等的影响。

## 4 结论

本文通过 2-甲基-3-乙酰基-5-氰基-6-乙硫基-4-吡啶腈亚胺与芳基异氰酸酯反应制备了 9 个 2-芳胺基-7-乙硫基吡啶并 [4,3-*d*] [1,3] 噁嗪衍生物。对稗草(*Barnyard grass*, 单子叶杂草)、野高粱(*Brookside astilbe*, 单子叶杂草)、黄瓜(*Cucumber*, 双子叶杂草)和萝卜(*Radish*, 双子叶杂草)除草活性初步测试结果表明:当质量浓度分别为 10 mg · L<sup>-1</sup>和 100 mg · L<sup>-1</sup>时,目标化合物 4a、4e 和 4f 均具有优异的除草活性,对单子叶植物稗草抑制活性效率均达到了 100%,可作为农药先导化合物进行进一步优化。

## 5 参考文献

- [1] Narisada M, Yoshida T, Satoh H, et al. Synthetic studies on  $\beta$ -lactam antibiotics. Part 10. Synthesis of 7 $\beta$ -[2-

carboxy-2-(4-hydroxyphenyl) acetamido]-7.  $\alpha$ . -methoxy-3-[[[1-methyl-4*H*-tetrazol-5-yl) thio] methyl]-4-oxa-1,4-dithia-3- $\epsilon$ -cephem-4-carboxylic acid disodium salt (6059-S) and its related 1-oxacephems [J]. J Med Chem, 1979, 22(7): 757-759.

- [2] Madauss K P, Stewart E L, Williams S P. The evolution of progesterone receptor ligands [J]. Medicinal Research Reviews, 2007, 27(3): 374-400.
- [3] Bollo S, Núñez-Vergara L J, Kang S, et al. The effect of 5-substitution on the electrochemical behavior and antitubercular activity of PA-824 [J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2011, 21(2): 812-817.
- [4] Pham V C, Jossang A, Sevenet T, et al. Myrioneurinol: a novel alkaloid skeleton from *Myrioneuron nutans* [J]. Tetrahedron, 2007, 63(46): 11244-11249.
- [5] Cocuzza A J, Chidester D R, Cordova B C, et al. Synthesis and evaluation of efavirenz (Sustiva<sup>TM</sup>) analogues as HIV-1 reverse transcriptase inhibitors: replacement of the cyclopropylacetylene side chain [J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2001, 11(9): 1177-1179.
- [6] Liu Haifeng, Ji Min, Cai Jin. Short and efficient approach towards buxozine-C, an alkaloid from *Buxus sempervirens* [J]. Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry, 2006, 339(12): 675-676.
- [7] Butler J D, Solano D M, Robins L I, et al. A facile synthesis of new 5*H*-indazolo [3,2-*b*] benzo [*d*] -1,3-oxazines via one-pot intramolecular bis-heterocyclizations [J]. The Journal of Organic Chemistry, 2008, 73(1): 234-240.
- [8] Vrouenraets S M E, Wit F W N M, Tongeren J, et al. Efavirenz: a review [J]. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2007, 8(6): 851-871.
- [9] Csütörtöki R, Szatmári I, Koch A, et al. Synthesis and conformational analysis of new naphth [1,2-*e*] [1,3] oxazino [3,4-*c*] quinazoline derivatives [J]. Tetrahedron, 2011,

- 67(44): 8564-8571.
- [10] Avila B, Solano D M, Haddadin M J, et al. Facile syntheses of novel benzo-1,3-dioxolo-, benzothiazolo-, pyrido-, and quinolino-fused 5*H*-benzo [*d*]-pyrazolo [5,1-*b*] [1,3]-oxazines and 1*H*-pyrazoles [J]. *Organic Letters*, 2011, 13(5): 1060-1063.
- [11] Asghari S, Habibi A K. One pot three-component regioselective and diastereoselective synthesis of halogenated pyrido [2,1-*b*] [1,3] oxazines [J]. *Tetrahedron*, 2012, 68(43): 8890-8898.
- [12] Grigg R D, Schomaker J M, Timokhin V. C-H amination/cyclocarbonylation of allene carbamates: a versatile platform for the synthesis of  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\gamma$ -lactams [J]. *Tetrahedron*, 2011, 67(24): 4318-4326.
- [13] Jakobsen P, Horneman A M, Persson E. Inhibitors of the tissue factor/factor VIIa-induced coagulation: synthesis and in vitro evaluation of novel 2-aryl substituted pyrido [3,4-*d*] [1,3]-, pyrido [2,3-*d*] [1,3]-, pyrazino [2,3-*d*] [1,3]-, pyrimido [4,5-*d*] [1,3]-, pyrazolo [3,4-*d*] [1,3]-, thieno [3,2-*d*] [1,3]- and thieno [2,3-*d*] [1,3]-oxazin-4-ones [J]. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2000, 8(12): 2803-2812.
- [14] Omran O A, Sayed S M, Raslan M A. Iminophosphoranes in heterocyclic synthesis: a facile synthesis of pyrido [4,3-*d*] pyrimidine and pyrido [4,3-*d*] [1,3] oxazine derivatives via intermolecular aza-wittig reactions [J]. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2017, 54(2): 1103-1108.
- [15] Mo Wenyan, Liang Yonggu, He Hongwu, et al. Facile synthesis and biological activities of novel fluorine-containing pyrido [4,3-*d*] pyrimidines [J]. *Journal of Fluorine Chemistry*, 2008, 129(6): 519-523.
- [16] Mo Wenyan, Liang Yonggu, He Hongwu, et al. Synthesis and cytotoxicity of 8-cyano-3-substituted alkyl-5-methyl-4-methylene-7-methoxy-3,4-dihydropyrido [4,3-*d*] pyrimidines [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(19): 5975-5977.
- [17] 丁明武. 杂环合成中的维梯希反应 [M]. 武汉: 华中师范大学出版社, 1997.
- [18] 王涛. 靶标酶抑制剂的设计、合成与性质研究 [D]. 武汉: 华中师范大学, 2004.
- [19] 赵安林, 王涛, 罗劲, 等. 新型2-烷硫基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮衍生物的设计、合成与除草活性 [J]. *有机化学*, 2017, 37(7): 1877-1882.
- [20] 王涛, 罗劲, 郑彩华. 3,6-二烷硫基-4-苯基-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮衍生物的合成与除草活性 [J]. *有机化学*, 2010, 30(11): 1749-1753.

## The Synthesis and Herbicidal Activity of Novel 2-Arylmino-Pyrido [4,3-*d*] [1,3] Oxazine Derivatives

WU Lianlian<sup>1</sup>, LI Zhiqiang<sup>1</sup>, ZHU Yongmei<sup>1</sup>, WANG Tao<sup>1\*</sup>, LUO Jin<sup>1,2\*</sup>

(1. Jiangxi Province Key Laboratory of Chemical Biology, College of Chemistry and Chemical Engineering, Jiangxi Normal University, Nanchang Jiangxi 330022, China; 2. Analytical and Testing Center, Jiangxi Normal University, Nanchang Jiangxi 330022, China)

**Abstract:** Nine novel 2-arylmino-7-ethylthio-pyrido [4,3-*d*] [1,3] oxazine derivatives have been designed and synthesized using 2-methyl-3-acetyl-5-cyan-6-ethylthio-4-amino-pyridine as starting material. Their structures are clearly confirmed by FT-IR, <sup>1</sup>H NMR, HRMS and X-ray single crystal diffraction. All synthesized compounds are screened for herbicidal activities against monocotyledonous plant and dicotyledonous plant. The results indicate that the target compounds show 100% inhibition rate to the growth of roots and stems of barnyard grass (monocotyledonous plant) at the concentration of 100 mg • L<sup>-1</sup>.

**Key words:** pyrido [4,3-*d*] [1,3] oxazine derivatives; synthesis; herbicidal activities; inhibition activities

(责任编辑: 刘显亮)