

噁唑烷类安全剂的三维定量构效关系研究

赵青山¹, 付颖², 赵李霞², 齐勋², 叶非^{2*}

(1. 东北农业大学实验室管理处, 哈尔滨 150030; 2. 东北农业大学理学院, 哈尔滨 150030)

摘要 针对 25 个噁唑烷类化合物, 以玉米根部 GST 活性为衡量标准, 运用三维定量构效关系中的比较分子力场分析(CoMFA) 和比较分子相似性指数分析(CoMSIA) 两种方法进行研究; 应用 20 个化合物作为训练集, 分别建立相应的模型, 并对其进行结构和活性关系的分析。CoMFA 模型的交叉验证系数 q^2 为 0.647, 非交叉验证系数 r^2 为 0.999; CoMSIA 模型交叉验证系数 q^2 为 0.527, 非交叉验证系数 r^2 为 0.949。使用训练集以外的 5 个化合物进行了验证, 两种模型预测值与实测值偏差较小, 都显示出了较好的预测性和稳定性。研究结果可为设计新的噁唑烷类潜在的除草剂安全剂提供可靠信息。

关键词 除草剂安全剂; 噁唑烷类化合物; 三维定量构效关系

中图分类号: S 482.99 文献标识码: A DOI: 10.16688/j.zwbh.2018009

A 3D-QSAR study on a series of oxazolidine herbicide safeners

ZHAO Qingshan¹, FU Ying², ZHAO Lixia², QI Xun², YE Fei²

(1. Office of Laboratory Management, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China;

2. College of Science, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract Three-dimensional quantitative structure-activity relationship (3D-QSAR) studies were carried out on a series of 25 oxazolidine in terms of their activity to herbicide safener with GST activity in the root of maize as the criteria by CoMFA and CoMSIA. A training set of 20 oxazolidines were used in all models. For CoMFA model, the coefficients of cross-validation q^2 and non-cross-validation r^2 were 0.647 and 0.999, respectively. For CoMSIA model, the coefficients were 0.527 and 0.949, respectively. The predictive abilities of the models were validated by five compounds not included in the training set. The deviation between predicted and observed was small. These results can provide valuable information for designing new potential herbicide safeners interactive with oxazolidine.

Key words herbicide safener; oxazolidine; 3D-QSAR

噁唑烷类化合物是一类新型除草剂安全剂, 是氯代乙酰替苯胺类和硫代氨基甲酸酯类除草剂的良好解毒剂^[1-4]。国外从 20 世纪 70 年代就已经开始研究其合成及应用, 并且相继开发了许多不同的品种(如: AD-67, R-28725, R-29148)。为了寻找具有较高保护活性的二氯乙酰基噁唑烷类物质, 探讨噁唑环上引入不同的取代基对其保护活性的影响, 本研究采用三维定量构效关系(3D-QSAR)^[5-7]中常用的比较分子力场(CoMFA) 方法^[8]和比较分子相似性指数分析(CoMSIA) 方法^[9-10]建立模型, 针对 25 个噁唑烷类化合物进行研究, 根据三维等势图分析,

全面直观了解噁唑烷类化合物结构的除草剂安全剂活性, 为设计更加有效的除草剂安全剂提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 数据来源

本文研究所用的 25 个噁唑烷类化合物(见表 1)均由本课题组合成, 化合物都采用硅胶柱层析法纯化, 并经过核磁共振氢谱(¹H NMR)分析、核磁共振碳谱(¹³C NMR)分析和元素分析确认结构。生物活性以玉米根部 GST 恢复率为 30% 所需药剂的摩

收稿日期: 2018-01-05 修订日期: 2018-02-28

基金项目: 哈尔滨市杰出青年基金(2015RAYXJ010)

* 通信作者 E-mail: yefei@neau.edu.cn

尔浓度 $R_{c_{30}}$ 的负对数, 即 $pR_{c_{30}}$ 进行表示, 得到活性数据。根据随机和均匀分布的原则, 并且考虑化合物结构上的差异, 以 20 个化合物作为训练集, 用以构建模型; 以 5 个化合物作为测试集(表 1 中用 * 表示), 用以检测模型的可靠性和预测能力。

表 1 化合物的结构与活性实测值¹⁾

Table 1 Structure and experimental activities of oxazolidines

No.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	$pR_{c_{30}}$
1	C_2H_5	C_2H_5	H	H	H	H	11.89
2	CH_3	$CH_2CH_2CH_3$	H	H	H	H	11.57
3	CH_3	$CH_2CH(CH_3)_2$	H	H	H	H	11.76
4	$(CH_2)_4$		H	H	H	H	10.96
5	CH_3	$CH_2CH_2C_6H_5$	H	H	H	H	11.45
6	CH_3	CH_3	CH_3	H	H	H	11.77
7	$(CH_2)_4$		CH_3	H	H	H	11.22
8	$(CH_2)_5$		CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	12.06
9	H	$CH_2CH_2CH_3$	H	H	H	C_2H_5	10.67
10	$(CH_2)_5$		H	H	H	C_2H_5	11.15
11	H	H	C_2H_5	H	H	H	11.54
12	C_6H_5	H	C_2H_5	H	H	H	11.32
13	CH_3	C_2H_5	C_2H_5	H	H	H	11.57
14	$(CH_2)_4$		C_2H_5	H	H	H	11.72
15	CH_3	$CH_2CH_2C_6H_5$	C_2H_5	H	H	H	12.16
16	$(CH_2)_4$		H	H	CH_3	CH_3	10.51
17	$(CH_2)_5$		H	H	CH_3	CH_3	10.93
18	$(CH_2)_5$		$CH_2CH_2CH_3$	H	H	H	11.56
19	$(CH_2)_5$		$CH_2CH_2CH_3$	H	CH_3	H	11.33
20	$(CH_2)_5$		H	H	H	H	11.68
21*	CH_3	C_6H_5	H	H	H	H	11.67
22*	CH_3	$C_6H_4OCH_3$	H	H	H	H	12.05
23*	CH_3	C_6H_5	CH_3	H	H	H	11.36
24*	CH_3	CH_3	H	H	H	H	11.75
25*	CH_3	CH_3	C_6H_5	H	H	H	11.77

1) “*”测试集。下同。

“*”test set. The same below.

1.2 结构优化与分子叠合

25 个噁唑烷类化合物的分子结构在 Sybyl 7.2 软件中用 Sketch 模块构建, 然后用 Minimize 模块对分子结构进行优化。在优化的过程中, 选择 Tripos 力场, 所有化合物采用 Gasteiger-Huckel 电荷, 优化方法采用最快最有效率的 Powell 方法, 能量梯度的收敛值设为 $0.005 \text{ kcal}/(\text{mol} \cdot \text{\AA})$, 迭代次数为 1 000, 其余参数设置均采用默认^[11-13]。本文研究的噁唑烷类化合物都有部分相同的结构(见图 1), 所以采用公共骨架叠合的方法来进行分子叠合。选择活性最高 15 号的化合物作为模板分子, 利用 align database 模块按照它们的公共骨架进行分子叠合^[14](见图 2)。

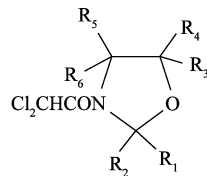


图 1 噁唑烷类化合物结构

Fig. 1 Structure of oxazolidine compounds

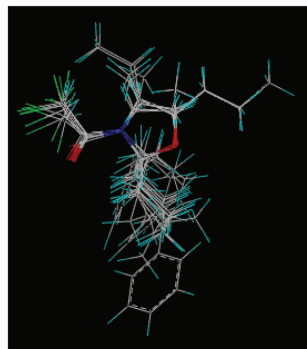


图 2 分子叠合图

Fig. 2 Superposition of compounds

1.3 3D-QSAR 模型构建

将所有叠合好的分子放置到三维立体网格中, 计算过程中该网格区域包含所有分子, 介电常数为依赖距离的函数, 网格点的距离为 $2 \text{\AA}$, 分子与网格边界距离为 $4 \text{\AA}$, 滤过值为 2.0 kJ/mol 。以带一个单位正电荷的 sp^3 杂化的 C 原子为探针, 分别进行静电场、立体场、疏水场、氢键供体和氢键受体的能量计算, 其余参数均采用默认值^[15-17]。CoMFA 和 CoMSIA 方法采用偏最小二乘法(partial least square, PLS), 对分子周围分布的势场值与其生物活性进行回归分析^[18-19]。首先用交叉验证 Leave-One-Out 方法检验所得模型的预测能力, 得到交叉验证的决定系数和最佳主成分数; 然后在最佳主成分数下选择 No Validation 方法做非交叉验证, 得到由所有训练集化合物建立的定量构效关系模型。

2 结果与分析

2.1 3D-QSAR 模型

训练集 CoMFA 和 CoMSIA 模型的统计参数见表 2。在 CoMFA 模型中, 抽一法交叉验证系数 $q^2=0.647$, 最佳主成分数 $n=12$; 非交叉验证系数 $r^2=0.999$, $F=1\,541.514$, 标准偏差 $s=0.014$, 立体场/静电场的贡献为 $0.696/0.304$ 。在 CoMSIA 模型中, 抽一法交叉验证系数 $q^2=0.527$, 最佳主成分数 $n=6$; 非交叉验证系数 $r^2=0.949$, $F=40.574$, 标

准偏差 $s=0.118$, 立体场/静电场/疏水场/氢键供体/氢键受体的贡献为 $0.187/0.141/0.502/0.000/0.170$ 。从上述结果可知, 两种方法的 q^2 值均大于

0.5 , Fisher 检验值 F 较大, 标准偏差 s 较小, 说明得到的模型拟合能力较好, 拥有良好的预测能力^[20-21]。表 3 中显示了化合物的活性实测值和两个模型的预测值。

表 2 训练集 CoMFA 和 CoMSIA 模型的分析结果

Table 2 Results of CoMFA and CoMSIA analyses

模型 Model	抽一法交叉 验证系数 q^2	最佳 主成分数 n	非交叉验证 系数 r^2	标准偏差 S. E.	Fisher 检验值 F	立体场 Steric	静电场 Electrostatic	疏水场 Hydrophobic	氢键供体 Hydrogen bond	氢键受体 Hydrogen receptor
CoMFA	0.674	12	0.999	0.014	1 541.5	69.6%	30.4%			
CoMSIA	0.527	6	0.949	0.118	40.574	18.7%	14.1%	50.2%	0.0%	17.0%

表 3 化合物的活性实测值 (pRc₃₀) 与预测值 (pRc₃₀)

Table 3 Experimental activities (pRc₃₀ value) and predicted activities(pRc₃₀ value)

No.	pRc ₃₀		
	活性实测值 Observed activity	CoMFA 预测值 Predicted activity by CoMFA	CoMSIA 预测值 Predicted activity by CoMSIA
1	11.89	11.89	11.79
2	11.57	11.58	11.65
3	11.76	11.76	11.73
4	10.96	10.96	10.94
5	11.45	11.45	11.52
6	11.77	11.69	11.73
7	11.22	11.21	11.48
8	12.06	12.07	11.97
9	10.67	10.67	10.62
10	11.15	11.15	11.10
11	11.54	11.54	11.53
12	11.32	11.32	11.29
13	11.57	11.57	11.72
14	11.72	11.71	11.56
15	12.16	12.16	12.16
16	10.51	10.53	10.52
17	10.93	10.91	10.99
18	11.56	11.56	11.60
19	11.33	11.33	11.30
20	11.68	11.69	11.73
21*	11.67	11.57	11.69
22*	12.05	12.03	12.15
23*	11.36	11.28	11.34
24*	11.75	11.87	11.70
25*	11.77	11.61	11.74

2.2 模型验证

对 CoMFA 和 CoMSIA 模型的实测值和预测值进行线性回归分析, 从图 3 中可以发现测试集中的化合物 pRc₃₀ (GST) 的实测值和预测值均匀分布在直线 $Y=X$ 附近, 且比较接近, 表明实测值与预测值之间存在着良好的相关性, 该模型有很好的预测能力^[22-24]。

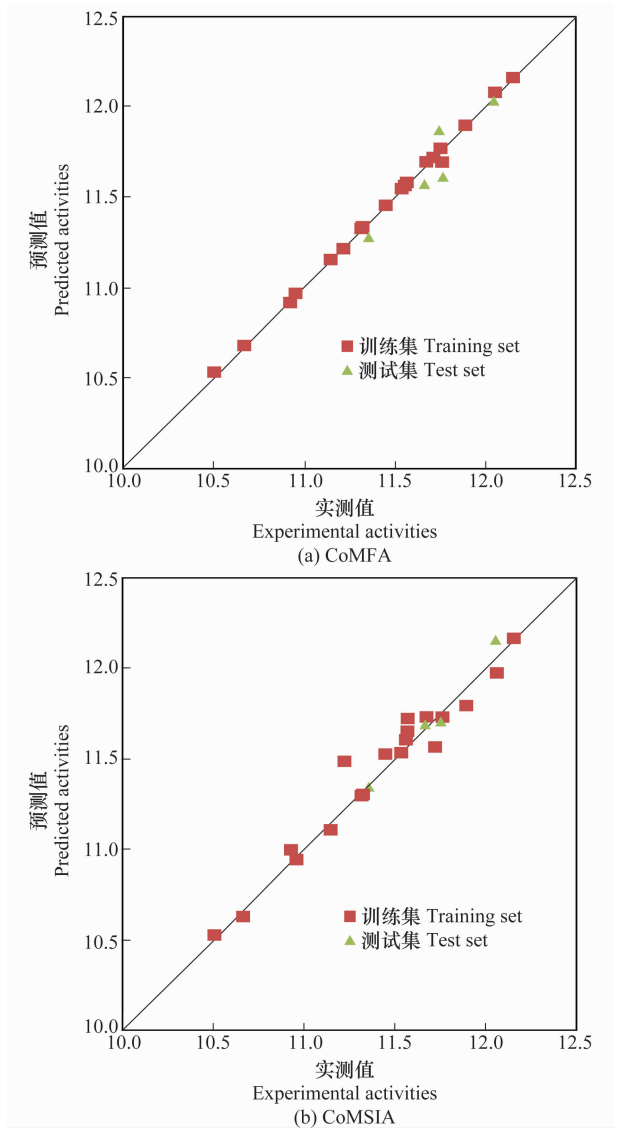


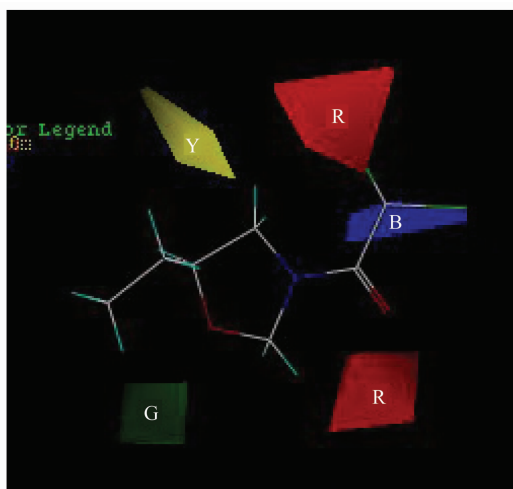
图 3 3D-QSAR 模型中实测值与预测值之间的对照图

Fig. 3 Contrast diagram between measured and predicted values of 3D-QSAR

2.3 CoMFA 模型结果分析

以 pRc₃₀ (GST) 为活性参数得到的 CoMFA 等势面图(图 4)。该图中绿色和黄色区域代表的是立

体场,而红色和蓝色区域代表的是静电场。绿色区域表明在这附近添加大的基团有利于化合物活性提高,而黄色区域表明在这附近添加大的基团不利于化合物活性提高;红色区域表明在这附近添加负电基团有利于活性提高,而蓝色区域表明在这附近添加负电基团不利于活性提高^[25-26]。



G: 绿色; Y: 黄色; R: 红色; B: 蓝色
G: Green; Y: Yellow; R: Red; B: Blue

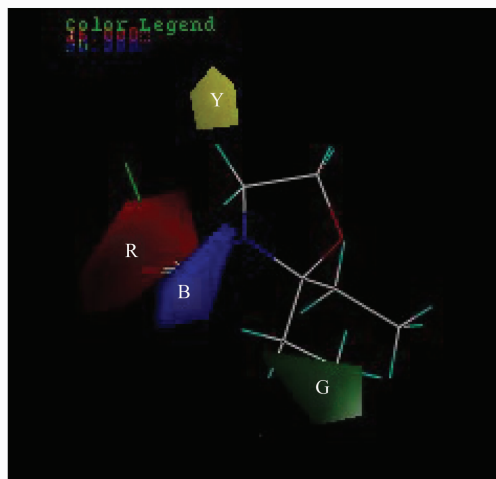
图 4 CoMFA 等势面图

Fig. 4 Contour map of the CoMFA

2.4 CoMSIA 模型结果分析

以 pRc_{30} (GST) 为活性参数得到的 CoMSIA 立体场和静电场的等势面图(图 5a)。该图中绿色和黄色区域代表的是立体场,而红色和蓝色区域代表的是静电场。绿色区域表明在这附近添加大的基团有利于化合物活性提高,而黄色区域表明在这附近添加大的基团不利于化合物活性提高;红色区域表明在这附近添加负电基团有利于活性提高,而蓝色区域表明在这附近添加负电基团不利于活性提高。

以 pRc_{30} (GST) 为活性参数得到的 CoMSIA 疏水场和氢键受体场的等势面图(图 5b)。该图中黄色和白色代表的是疏水场,紫红色和红色代表氢键受体。黄色区域表明在这附近添加疏水性基团有利于化合物活性提高,而白色区域表明在这附近添加疏水性基团不利于化合物活性提高;紫红色区域表明在这附近添加氢键受体有利于化合物活性提高,而红色区域表明在这附近添加氢键受体不利于化合物活性提高。

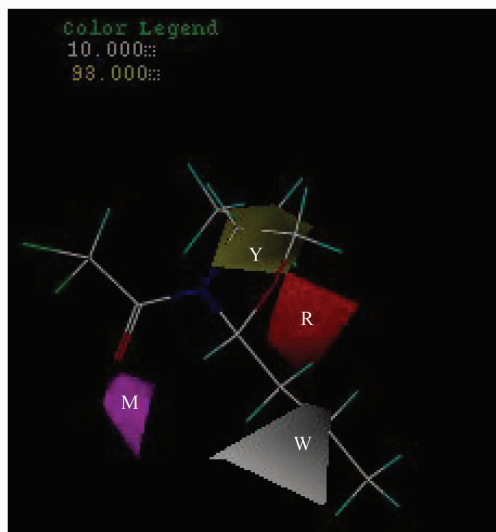


G: 绿色; Y: 黄色; R: 红色; B: 蓝色

G: Green; Y: Yellow; R: Red; B: Blue

a. 立体场和静电场等势面图

a. Contour map of steric and electrostatic fields



W: 白色; Y: 黄色; R: 红色; M: 紫红色

W: White; Y: Yellow; R: Red; M: Violet

b. 疏水场和氢键受体场等势面图

b. Contour map of hydrophobic and acceptor fields

图 5 CoMSIA 等势面图

Fig. 5 Contour maps of the CoMSIA

3 结论与讨论

本研究对 25 个噁唑烷类化合物,以 pRc_{30} (GST) 作为活性参数建立了 CoMFA 和 CoMSIA 两个模型。这两个模型的交叉验证系数 q^2 均大于 0.5,标准偏差 s 均较小,且 Fisher 检验值 F 均较大,说明得到的模型可靠且具有较好的预测能力。

在 CoMFA 模型中,立体场效应是对化合物活性影响的主要因素,静电场效应也对活性有影响,但是不如立体场大。从模型中可以得知,在噁唑烷类化合物的 R_3 和 R_4 基团的位置的附近有一个明显的

绿色区域,这就意味着在这个区域添加大的基团有利于化合物活性的提高,而在 R_5 和 R_6 基团的位置附近有黄色区域,说明在这个区域添加大的基团则不利于化合物活性提高;此外,在 R_1 、 R_2 基团和 R_5 、 R_6 基团的位置附近有红色区域,这说明在该区域添加负电性基团可能对提高化合物活性有利,二氯乙酰基附近有代表静电场的红色和蓝色区域,但这部分结构是本文所研究的化合物的骨架结构,不易改变。

在 CoMSIA 模型中,立体场和静电场提供的信息与 CoMFA 模型的结果基本一致。在噁唑烷类化合物的 R_1 、 R_2 基团位置的附近有紫红色区域和白色区域,说明在这附近添加疏水性基团不利于化合物活性提高,而在 R_1 、 R_2 基团的位置添加氢键受体则有利于化合物活性的提高;在 R_3 和 R_4 基团的位置附近有明显的红色区域,说明在这附近添加氢键受体不利于化合物活性的提高,在 R_5 、 R_6 基团位置的附近有黄色区域,说明在这附近添加疏水性基团有利于化合物活性提高。

通过 CoMFA 和 CoMSIA 两个模型的比较,可以得出,在 R_1 、 R_2 位置引入大的基团有利于化合物活性提高,且在该区域添加负电基团、增加氢键受体或减少疏水性基团也有利于化合物活性的提高;在 R_3 、 R_4 位置引入大的基团有利于化合物活性的提高,但在该区域增加氢键受体则不利于活性提高;在 R_5 、 R_6 位置引入小的基团有利于化合物活性的提高,且在该区域增加疏水性基团也有利于活性提高。通过该模型的预测,付颖等^[27]合成了 8 个 2,2,4,5-四取代-3-二氯乙酰基-1,3-噁唑烷类化合物,生物试验表明,化合物在 R_5 、 R_6 位置引入苯基作为疏水性基团, R_3 、 R_4 位置引入乙基、丙基等较大官能团有效提高了化合物的活性,可以一定程度地减少乙草胺对玉米的损伤;叶非等^[28]合成了 N -二氯乙酰基-5-芳基-1,3-噁唑烷,在 R_3 、 R_4 位置引入大的基团苯基有效提高了化合物的生物活性,试验结果表明,此类化合物可以减轻氯磺隆对玉米的伤害;付颖等^[29]利用上述模型结果,改变 R_1 、 R_2 取代基的结构,设计合成了 11 个 N -对甲苯磺酰基-1,3-噁唑烷类化合物,生物活性测试表明,在 R_1 、 R_2 位置引入大的基团提高了化合物的生物活性,扩大了化合物的应用范围,所有的化合物均表现出在不同程度上降低氯磺隆对玉米的损伤,部分化合物的保护效果优于 R-28725;付颖等^[30]拓展了本研究的结果,改变了化合

物的母体结构,利用结构活性相关理论及生物电子等排原理,以苯氧乙酰基取代二氯乙酰基,改变相应位置的静电场,设计合成了 11 个 N -苯氧乙酰基-2,4,5-三取代-1,3-噁唑烷类化合物,生物学试验表明,所有产品都能一定程度地保护 2,4-D 丁酯对大豆造成的损伤,有效拓展了化合物的应用范围。研究表明,CoMFA 和 CoMSIA 模型的建立对噁唑烷类化合物活性和选择性的优化改造具有一定指导意义,为设计新的噁唑烷类潜在的除草剂安全剂提供了可靠信息。

参考文献

- [1] EKLER Z, DUTKA F, STEPHENSON G R. Safener effect on acetochlor toxicity, uptake, metabolism and glutathione S-transferase activity in maize [J]. *Weed Research*, 1993, 33(4): 311 - 318.
- [2] HATZIOS K K, BURGOS N. Metabolism-based herbicide resistance: regulation by safeners [J]. *Weed Science*, 2004, 52(3): 454 - 467.
- [3] 付颖, 王敏, 叶非. N -二氯乙酰基-5-氯-2,3-二氢苯并噁唑的合成[J]. *高校化学工程学报*, 2012, 26(2): 134 - 138.
- [4] YE F, GAO S, FU Y, et al. Synthesis and biological studies of some novel 2-substituted-3-dichloroacetyl-1,3-oxazolidines [J]. *India Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2012, 21(3): 277 - 280.
- [5] 张贝娜, 武涛, 宰小丽, 等. 吡啶类葡萄糖激酶激动剂的三维定量构效关系分析[J]. *化学研究与应用*, 2017, 29(4): 492 - 498.
- [6] 王美怡, 马翼, 王海英, 等. 苯环 5 位取代磺酰脲类化合物的水解动力学及三维定量构效关系初步研究[J]. *高等学校化学学报*, 2016, 37(9): 1636 - 1642.
- [7] VERMA J, KHEDKAR V M, COUTINHO E C. 3D-QSAR in drug design a review [J]. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2010, 10(1): 95 - 115.
- [8] CRAMER R D, PATTERSON D E, BUNCE J D. Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1988, 110(18): 5959 - 5967.
- [9] KLEBE G, ABRAHAM U, MIETZNER T. Molecular similarity indices in a comparative analysis (CoMSIA) of drug molecules to correlate and predict their biological activity [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1994, 37(24): 4130 - 4146.
- [10] SHARMA R, DHINGRA N, PATIL S, et al. CoMFA, CoMSIA, HQSAR and molecular docking analysis of ionone-based chalcone derivatives as antiproliferative cancer activity [J]. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016, 78(1): 54 - 64.
- [11] GREGORY L D. Comparative molecular field analysis (CoMFA) of herbicidal protoporphyrinogen oxidase inhibitors using

- standard steric and electrostatic fields and an alternative LU-MO field [J]. Quantitative Structure-activity Relationship, 1998(17):419-426.
- [12] YANG G F, LIU H Y, YANG H Z. QSAR and 3D-QSAR analysis of structurally diverse ALS inhibitors: sulfonylureas and triazolopyrimidine-2-sulfonamides [J]. Pesticide Science, 1999,55: 1143-1150.
- [13] 相玉红, 蒋大鹏, 张卓勇. 苯酰胺类组蛋白去乙酰化酶抑制剂的分子对接及三维定量构效关系研究[J]. 计算机与应用化学, 2009,26(11):1371-1379.
- [14] CLARK M, CRAMER R D, JONES D M, et al. Comparative molecular field analysis (CoMFA). 2. toward its use with 3D-structural database [J]. Tetrahedron Computer Methodology, 1990(3): 47-59.
- [15] 杨光富, 刘华银, 杨秀凤, 等. 以 ALS 为靶标的新型除草剂的分子设计、合成及生物活性研究-Ⅷ. Hansch 方法与 COMFA 方法相结合研究稠杂磺酰胺类除草剂的构效关系[J]. 化学学报, 1999, 57(7):706-711.
- [16] AGGELIKI P, SERDAR D, PANAGIOTA M M, et al. Application of 3D QSAR CoMFA/CoMSIA and in silico docking studies on novel renin inhibitors against cardiovascular diseases [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 44 (9): 3703-3711.
- [17] GU C G, JU X H, JIANG X, et al. Improved 3D-QSAR analyzes for the predictive toxicology of polybrominated diphenyl ethers with CoMFA/CoMSIA and DFT [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2010, 73(6): 1470-1479.
- [18] LIU Y X, WEI D G, ZHU Y R, et al. Synthesis, herbicidal activities and 3D-QSAR of 2-cyanoacrylates containing aromatic methylamine moieties [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2008, 56(1):204-212.
- [19] SCOTT H J, CHRISTINA E, COWAN E, et al. Use of quantitative structural analysis to predict fish bioconcentration factors for pesticides [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2009, 57(3):958-967.
- [20] 李鸣建, 冯惠, 冯长君. 三唑并嘧啶衍生物抑菌活性的定量构效关系模型[J]. 武汉大学学报(理学版), 2017, 63(4):325-329.
- [21] DOUGLAS M H, SUUBHASH C B, DENISE M. Assessing model fit by cross-validation [J]. Journal of Chemical Information Computer Science, 2003, 43(2):579-586.
- [22] SOUNG M G, HWANG T Y, SUNG N D. Synthesis and 3D-QSARs analyses of herbicidal O, O-dialkyl-1-phenoxyacetoxy-1-methylphosphonate analogues as a new class of potent Inhibitors of pyruvate dehydrogenase [J]. Bulletin of the Korean Chemical Society, 2010, 31(5):1361-1367.
- [23] ZENG H H, ZHANG H B. Combined 3D-QSAR modeling and molecular docking study on 1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazoles as VEGFR-2 kinase inhibitors [J]. Journal of Molecular Graphics and Modelling, 2010, 29(1):54-71.
- [24] LONG W, LIU P X. Quantitative structure activity relationship modeling for predicting radio sensitization effectiveness of nitroimidazole compounds [J]. Journal of Radiation Research, 2010, 51(5):563-572.
- [25] PATRICE L J, SCOTT K R, WILLIAM M S, et al. Enaminones 8: CoMFA and CoMSIA studies on some anticonvulsant enaminones [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2009, 17 (1):133-140.
- [26] AMOL G, BUOLAMWINI J K. CoMFA and CoMSIA 3D-QSAR studies on S(6)-(4-nitrobenzyl) mercaptopurine riboside (NBMPR) analogs as inhibitors of human equilibrative nucleoside transporter 1(hENT1) [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, 19(2):314-318.
- [27] FU Ying, YANG Lei, YE Fei, et al. Microwave-assisted synthesis and bioactivity of novel 2, 2, 4, 5-tetrasubstituted-3-dichloroacetyl-1,3-oxazolidines [J]. Heterocycles, 2011, 83(11): 2607-2613.
- [28] YE Fei, LIU Chengguo, WANG Xinming, et al. A convenient one-pot synthesis and bioactivity of N -dichloroacetyl-5-aryl-1, 3-oxazolidines [J]. Heterocyclic Communications, 2013, 19 (3): 201-205.
- [29] FU Ying, KANG Jingxin, WANG Yunkai, et al. Design, synthesis and biological activity of novel sulfonylurea oxazolidines [J]. Heterocycles, 2016, 92(4):740-750.
- [30] FU Ying, CHEN Wengeng, HOU Yuwen, et al. One-pot synthesis, crystal structure, and bioactivity of N-phenoxyacetyl-2,4,5-trisubstituted-1,3-oxazolidines [J]. Journal of Heterocyclic Chemistry, 2017, 54(2):1660-1664.

(责任编辑: 田 喆)