

## 2-苯甲酰基嘧啶类化合物的合成与生物活性

吕强<sup>a,b</sup> 芦昕婷<sup>b</sup> 戴明<sup>b</sup> 刘世梦<sup>b</sup>  
朱为宏<sup>a</sup> 杜葩<sup>\*,c</sup> 吕龙<sup>b</sup><sup>a</sup> 华东理工大学化学与分子工程学院 上海 200237<sup>b</sup> 中国科学院上海有机化学研究所 有机氟化学重点实验室 上海 200032<sup>c</sup> 上海应用技术学院化学与环境工程学院 上海 201418

**摘要** 2-嘧啶氧基-*N*-芳基苯胺类化合物结构经过两次骨架结构优化后得到2-苯甲酰基嘧啶类化合物二次先导结构。在二次先导结构基础上,共设计并合成了36个化合物,所有化合物结构经<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、HRMS确认,并进行了室内杀菌活性筛选,对各单位取代基进行了逐次优化。结果表明2-苯甲酰基嘧啶类化合物中R<sup>1</sup>取代基以2位卤素或烷基取代的苯环或杂环活性最好;中间苯环6位引入氟原子活性保持;嘧啶环4,6位甲氧基取代活性较好,5位甲基取代活性大大降低;羰基被还原为羟基后活性消失。其中2,3-二氯-*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-甲酰基)苯氧基]-*N*-甲基苯甲酰胺(**4AHI**)、2,5-二氯-*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-甲酰基)苯氧基]-*N*-甲基苯甲酰胺(**4AHn**)及*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-甲酰基)-3-氟苯氧基]-*N*,2-二甲基苯甲酰胺(**4AFd**)对黄瓜白粉病的杀菌活性与对照样苯菌酮相当。

**关键词** 2-苯甲酰基嘧啶;合成;结构优化;生物活性

## Synthesis and Bioactivity of 2-Benzoyl Pyrimidine Derivatives

Lü, Qiang<sup>a,b</sup> Lu, Xinting<sup>b</sup> Dai, Ming<sup>b</sup> Liu, Shimeng<sup>b</sup>  
Zhu, Weihong<sup>a</sup> Du, Pa<sup>\*,c</sup> Lü, Long<sup>b</sup><sup>a</sup> School of Chemistry and Molecular Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237<sup>b</sup> Key Laboratory of Organofluorine Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Science, Shanghai 200032<sup>c</sup> School of Chemical and Environmental Engineering, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418

**Abstract** 2-Benzoyl pyrimidine as a secondary leading structure is developed by twice optimization of 2-pyrimidinoxy-*N*-aryl benzylamine. Based on this structure, thirty six 2-benzoyl pyrimidine derivatives have been designed and synthesized. All compounds are determined by <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and HRMS. Their interior fungicidal activities show that R<sup>1</sup> substituent prefers phenyl or heterocyclic group with 2-halo or 2-alkyl group. When introducing fluoride to 6-position on benzene ring, the fungicidal activity is maintained at a similar level. 4,6-Dimethoxy group on pyrimidine ring was recognized as a best substituent by far. The activity is seriously decreased when methyl group is fixed on 5-position of pyrimidine. Even the fungicidal activities become completely disappeared when the ketone group is reduced to hydroxyl group. Among them, three compounds 2,3-dichloro-*N*-(2-(4,6-dimethoxypyrimidine-2-carbonyl)phenoxy)-*N*-methylbenzamide (**4AHI**), 2,5-dichloro-*N*-(2-(4,6-dimethoxypyrimidine-2-carbonyl)phenoxy)-*N*-methylbenzamide (**4AHn**) and *N*-(2-(4,6-dimethoxypyrimidine-2-carbonyl)-3-fluorophenoxy)-*N*,2-dimethylbenzamide (**4AFd**) exhibit comparable fungicidal activity against cucumber powdery mildew to the reference metrafenone.

**Keywords** 2-benzoyl pyrimidine; synthesis; structural optimization; biological activity

嘧啶作为药效团或边链在农药结构设计和优化当中被广泛应用,在除草剂品种中含嘧啶结构的磺酰脲

类、嘧啶水杨酸类化合物为代表的乙酰乳酸合成酶(ALS)抑制剂被广泛研究<sup>[1]</sup>。在嘧啶水杨酸类化合物的

\* E-mail: dupa@sit.edu.cn

Received December 18, 2015; revised February 17, 2015; published online February 18, 2015.

Project supported by the National Key Technologies R&amp;D Program (No. 2011BAE06B02).

“十二五”国家科技支撑计划(No. 2011BAE06B02)资助项目。

基础上, 我们发现了一类具有全新结构和高效除草活性的 2-嘧啶氧基-*N*-芳基苯胺类化合物<sup>[2]</sup>. 在对这类化合物进一步结构优化过程中, 参考了日本组合化学公司新型除草剂 Pyrimisulfan 结构<sup>[3]</sup>, 改变嘧啶环和苯环之间桥连结构, 将氧桥修饰为羰基. 经过室内生物活性测定后发现, 这类化合物基本丧失除草活性, 但是表现出一定的杀菌活性<sup>[4]</sup>. 进一步优化苯胺边链为羟酰胺边链, 我们发现了一类具有很高的杀菌活性的全新结构化合物, 本文以此类结构作为先导, 开展了结构优化工作(图 1).

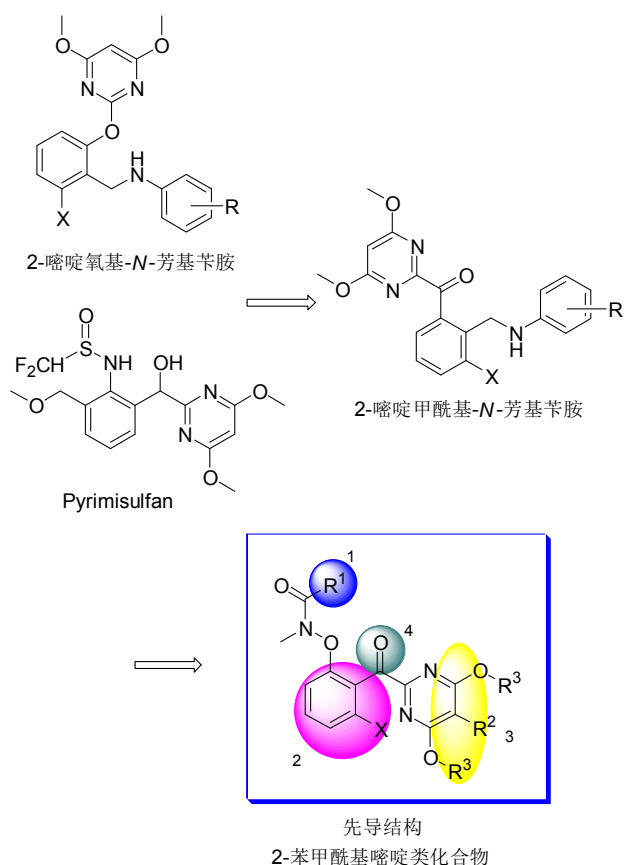


图 1 先导结构及其结构优化

Figure 1 Lead structure and its structural optimization

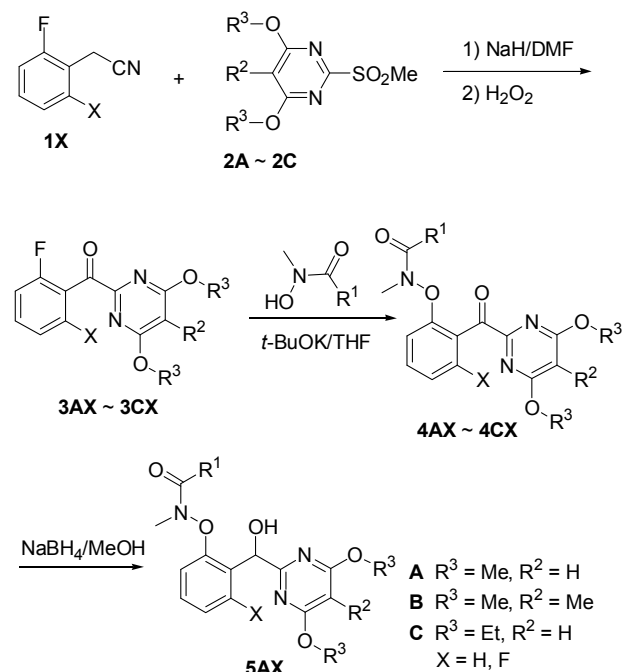
2-苯甲酰基嘧啶类化合物结构优化工作主要集中在以下几个方面: (1)首先优化  $R^1$  取代基; (2)优化苯环 X 取代基; (3)考察嘧啶环不同取代基对杀菌活性影响; (4)考察中间酮羰基还原为羟基亚甲基对杀菌活性影响(图 1). 本研究共计合成 36 个化合物, 化合物结构经  $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR、HRMS 表征, 并进行了室内杀菌活性测定.

## 1 结果与讨论

### 1.1 2-苯甲酰基嘧啶类化合物的合成

2-苯甲酰基嘧啶类化合物的合成从易得的取代邻

氟苯乙腈出发, 与取代的 2-甲磺基嘧啶在钠氢作用下发生亲核取代反应, 经过双氧水氧化处理后直接得到二芳酮 **3**<sup>[5]</sup>. **3** 与 *N*-甲基- $N$ - $R^1$  取代甲酰胺基胺在叔丁醇钾作用下反应得到 **4**, **4** 经硼氢化钠还原后得到目标化合物 **5** (Scheme 1), 具体化合物见表 1.



图式 1 2-苯甲酰基嘧啶类化合物合成路线

Scheme 1 Synthetic route of 2-benzoyl pyrimidine derivatives

表 1 2-苯甲酰基嘧啶类化合物

Table 1 Compound list of 2-benzoyl pyrimidine derivatives

Compd.	$R^1$	Compd.	$R^1$
4AHa	Ph	4AFb	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
4AHb	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4AFc	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
4AHc	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4AFd	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
4AHd	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4AFe	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
4AHe	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4AFf	2,3-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
4AHf	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4AFg	2,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
4AHg	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4AFh	2,6-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
4AHh	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4AFi	2-Thienyl
4AHi	2-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4AFj	2-Furyl
4AHj	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4AFk	5-Chloro-1,3-trimethyl-1H-pyrazole-4
4AHk	Cyclohexyl	4AFl	2,2-Dichloro-1-methylcyclopropanyl
4AHL	2,3-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4AFm	2,2,3,3-Pentamethylcyclopropanyl
4AHm	2,6-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4BHa	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
4AHn	2,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4CHa	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
4AHo	3-Me-thienyl-2	4CFa	2,3-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
4AHp	4-CF <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4CFb	2,6-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
4AHq	4-MeOOC-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5AHa	2,6-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
4AFa	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5AHb	2,3-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>

## 1.2 2-苯甲酰基嘧啶类化合物结构优化及室内杀菌活性测定

### 1.2.1 室内杀菌活性测定方法

室内生测所用对照药剂苯菌酮按照文献[6]方法合成, 嘧菌酯为商品药剂(先正达公司). 测试样品及对照样品用 *N,N*-二甲基甲酰胺溶解配制成 2% 乳油, 用 1% 吐温-80 水溶液稀释成相应质量浓度后供试. 在整个生测试验过程中, 菌种均为常年室内培养的敏感菌种; 测试方法采用活体盆栽测试; 调查方法、要害分级及计算方法参照《创制农药生物活性评价 SOP》, 以病情指数计算防治效果及  $EC_{50}$ 、 $EC_{90}$  值. 生测分为普筛、初筛和复筛三个阶段. 普筛试验中设定筛选浓度为 200 mg/L, 筛选靶标为黄瓜白粉病、黄瓜霜霉病、黄瓜灰霉病、水稻纹枯病. 在普筛试验中化合物对某个菌靶标的防效大于 90% 的化合物进入对该菌靶标的初筛试验, 筛选浓度为 100、50、25 mg/L. 在普筛试验中, 化合物在最低浓度 25 mg/L 时对某个菌靶标的防效大于 90% 进入复筛. 复筛试验浓度根据化合物实际情况设置 5~7 个浓度梯度, 判断化合物对某种菌靶标的毒力效果.

### 1.2.2 $R^1$ 取代基优化及室内杀菌活性测定

由于  $R^1$  取代基可选择范围比较大, 首先固定嘧啶环和中间苯环的取代基, 对  $R^1$  取代基进行结构优化.  $R^1$  取代基以取代苯基为主, 苯环取代基包括单取代或多取代烷基、卤素、三氟甲基、碳酸酯基等.  $R^1$  取代基的引入通过  $R^1$  取代酰氯和 *N*-甲基盐酸羟胺在碳酸钾/碳酸氢

钾作用下反应得到的<sup>[7]</sup>. 我们从易得的 4,6-二甲氧基-2-甲磺基嘧啶和 2-氟苯乙腈做为底物, 合成一系列的  $R^1$  取代目标化合物, 化合物见表 1 中 **4AHa**~**4AHq**.

普筛试验结果表明此类化合物对黄瓜霜霉病和黄瓜白粉病具有很好防治效果, 但对黄瓜灰霉病和水稻纹枯病无效. **4AHb**、**4AHf**~**4AHh**、**4AHk**、**4AHm**、**4AHn** 共 7 个化合物进入对黄瓜霜霉病的初筛试验; **4AHa**、**4AHb**、**4AHe**~**4AHg**、**4AHk**~**4AHn**、**4AHp** 共 10 个化合物进入对黄瓜白粉病的初筛试验(表 2).

表 2  $R^1$  取代化合物室内杀菌活性普筛实验

Table 2 General fungicidal screening of compounds substituted with  $R^1$  group

化合物	防效/%		化合物	防效/%	
	黄瓜霜霉病	黄瓜白粉病		黄瓜霜霉病	黄瓜白粉病
<b>4AHa</b>	67	100	<b>4AHj</b>	11	11
<b>4AHb</b>	100	100	<b>4AHk</b>	100	100
<b>4AHc</b>	0	83	<b>4Ahl</b>	22	100
<b>4AHd</b>	0	36	<b>4AHm</b>	100	100
<b>4AHe</b>	67	100	<b>4AHn</b>	100	100
<b>4AHf</b>	100	100	<b>4AHo</b>	56	56
<b>4AHg</b>	100	100	<b>4AHp</b>	22	100
<b>4AHh</b>	100	66	<b>4AHq</b>	0	39
<b>4Ahr</b>	0	0	嘧菌酯	100	100

在初筛试验中 **4Ahl** 和 **4AHn** 对黄瓜白粉病表现较好, 进入复筛. **4AHm** 由于其对黄瓜幼苗生长有一定致畸影响被淘汰(表 3). 复筛试验结果表明, **4Ahl** 对黄瓜

表 3 化合物室内对黄瓜霜霉病和黄瓜白粉病初筛实验

Table 3 Interior primary screening of fungicidal activity against cucumber downy mildew and cucumber powdery mildew

化合物	浓度/( $mg \cdot L^{-1}$ )	防效/%		化合物	浓度/( $mg \cdot L^{-1}$ )	防效/%	
		黄瓜霜霉病	黄瓜白粉病			黄瓜霜霉病	黄瓜白粉病
<b>4AHa</b>	100	—	100	<b>4AHh</b>	100	100	78
	50	—	87		50	76	0
	25	—	68		25	55	0
<b>4AHb</b>	100	100	100	<b>4AHk</b>	100	0	59
	50	92	61		50	0	37
	25	13	39		25	0	22
<b>4AHe</b>	100	—	100	<b>4Ahl</b>	100	—	100
	50	—	82		50	—	100
	25	—	65		25	—	100
<b>4AHf</b>	100	100	59	<b>4AHm</b>	100	19	100
	50	97	22		50	7	100
	25	72	0		25	0	100
<b>4AHg</b>	100	94	94	<b>4AHn</b>	100	15	100
	50	79	11		50	0	100
	25	55	0		25	0	98
嘧菌酯	100	100	100	苯菌酮	100	—	100
	50	100	100		50	—	100
	25	100	100		25	—	100

白粉病的  $EC_{50}$  和  $EC_{90}$  值分别为 0.95 和 9.48 mg/L, **4AHn** 对黄瓜白粉病的  $EC_{50}$  和  $EC_{90}$  值分别为 0.08 和 14.14 mg/L, 与苯菌酮处在同一活性水平. 根据  $R^1$  取代目标化合物结构及室内杀菌活性结果可以看出,  $R^1$  取代基对活性影响明显, 苯环上取代基优先顺序为: 烷基、卤素  $\gg$  强拉电子基团, 如三氟甲基、碳酸酯基等.

### 1.2.3 苯环 X 取代基优化及室内杀菌活性测定

在优化中间苯环 X 取代基过程中, 我们考虑到原料及合成难易程度, 选择了 3 位和 6 位卤素取代化合物进行结构优化. 3 位卤素取代我们尝试合成了氟、氯取代化合物, 结果发现 3 位卤素取代的产物不稳定. 6 位卤素取代化合物合成从易得的 2,6-二氟苯乙腈出发.  $R^1$  取代基选取活性表现较好的卤素或甲基取代的苯基作为取代基. 另外根据电子等排原理, 增加了咪喃、噻吩、吡唑及环丙基等取代基, 具体化合物见表 1 中 **4AFa**~**4AFm**. 普筛试验结果表明 6-氟取代化合物对黄瓜白粉病具有很好防治效果, 同样对黄瓜霜霉病、黄瓜灰霉病和水稻纹枯病无效. **4AFd**、**4AFi**~**4AFk** 共 4 个化合物进入对黄瓜白粉病的初筛试验.

初筛试验中 **4AFd** 在 25 mg/L 浓度下对黄瓜白粉病的仍然保持 100% 杀菌活性, 进入复筛(表 4). 复筛试验结果表明 **4AFd** 对黄瓜白粉病的  $EC_{50}$  和  $EC_{90}$  值分别为 2.26 和 8.35 mg/L, 较苯菌酮活性略低(表 5). 苯环取代基优化结果表明苯环 6 位引入氟原子对杀菌活性影响不显著,  $R^1$  取代基引入杂环如咪喃、噻吩、吡唑及环丙基等取代基对活性没有明显提高.

表 4 化合物室内杀菌活性初筛实验结果

化合物	浓度/ (mg·L <sup>-1</sup> )	防效/% 黄瓜白粉病	化合物	浓度/ (mg·L <sup>-1</sup> )	防效/% 黄瓜白粉病
<b>4AFd</b>	100	100	<b>4AFj</b>	100	100
	50	100		50	78
	25	100		25	44
<b>4AFi</b>	100	100	<b>4AFk</b>	100	0
	50	100		50	0
	25	79		25	0
噻菌酯	100	100	苯菌酮	100	100
	50	100		50	100
	25	100		25	100

### 1.2.4 嘧啶环取代基 $R^2$ 、 $R^3$ 优化及室内杀菌活性测定

嘧啶环取代基优化, 首先考察了  $R^2$  添加取代基对活性影响, 合成了 5 位甲基取代化合物, 保持 4,6 位二甲氧基, 化合物见表 1 中 **4BHa**. 同时通过延长烷基链考察  $R^3$  取代基对活性影响, 边链  $R^1$  选取了筛选出的高活性化合物边链, 中间环以苯环和 6-F 取代苯环为主, 化合物见表 1 中 **4CHa**、**4CFa** 及 **4CFb**. 普筛试验结果

表 5 化合物对黄瓜白粉病复筛

Table 5 Secondary screening of interior fungicidal activity against cucumber powdery mildew

化合物	$EC_{50}/$ (mg·L <sup>-1</sup> )	$EC_{90}/$ (mg·L <sup>-1</sup> )	毒力回归 曲线	相关系数 $r$	标准误差
<b>4AHI</b>	0.95	9.48	$y=5.0298+1.2812x$	0.9726	0.1769
<b>4AHn</b>	0.08	14.14	$y=5.6252+0.5705x$	0.9967	0.0455
<b>4AFd</b>	2.26	8.35	$y=4.2024+2.2553x$	0.9994	0.0536
苯菌酮	0.14	2.13	$y=5.9262+1.0790x$	0.9715	0.1519

表明, 改变嘧啶环上的取代基无论是 5 位增加甲基还是增长烷基边链都会使化合物杀菌活性大大降低.

### 1.2.5 羰基结构优化及室内杀菌活性测定

酮羰基结构优化, 我们将酮羰基还原为羟基亚甲基. 选取 **4AHm** 和 **4AHI** 作为底物, 通过硼氢化钠还原分别得到化合物 **5AHa** 和 **5AHb**. 室内杀菌活性初筛结果表明, 酮羰基一旦被还原为羟基亚甲基后, 杀菌活性完全丧失, 可能的原因是氢键受体变为氢键给体所致.

## 2 结论

新型嘧啶甲酰基苯基胍类化合物是从具有自主知识产权的 2-嘧啶氧基-*N*-芳基胍类化合物衍生得到的先导化合物. 此类先导化合物具有全新的骨架结构, 并对黄瓜白粉病和黄瓜霜霉病表现出一定的杀菌活性. 本文主要讨论了此类化合物的合成, 并对其进行了杀菌活性筛选. 针对先导化合物不同的部位进行了以下几个方面结构优化工作: (1) 改变  $R^1$  取代基; (2) 改变中间苯环取代基; (3) 考察嘧啶环不同取代基对杀菌活性影响; (4) 考察中间酮羰基还原为羟基亚甲基对杀菌活性影响, 共计合成 36 个化合物. 根据生测结果推断,  $R^1$  取代基以 2 位卤素或烷基取代苯环或杂环活性最好; 中间苯环 6 位引入氟原子, 活性不受影响, 其它位置取代活性有待进一步验证; 嘧啶环 4,6 位甲氧基取代活性较好, 5 位甲基取代活性大大降低; 羰基被还原为羟基后活性消失.

## 3 实验部分

### 3.1 仪器与试剂

Agilent 400-MR DD2 核磁共振波谱仪、Agilent 6120 Quadrupole LC-MS 系统、Shimadzu LCMS-2010EV 质谱仪、Shimadzu LC-20AD 高效液相色谱仪、Diamonsil C18 柱. WPSHZ-500 全自动喷雾塔(南京农业机械研究所). HPLC 采用乙腈、甲醇、冰醋酸均为色谱纯, 购自 Tedia 公司; 水为新蒸的二次重蒸水. 其他试剂均为市售分析纯试剂.

## 3.2 实验方法

### 3.2.1 化合物 4 通用合成方法

以化合物 **4AH** 为例. 在氮气保护下, 在 100 mL 三口烧瓶中加入 2-氟苯乙腈(**1H**) (1.48 g, 11 mmol) 与 30 mL 无水 DMF, 0 °C 下, 缓缓加入 NaH (880 mg, 22 mmol, 60%), 加完后搅拌 30 min, 加入 4,6-二甲氧基-2-甲酰胺基嘧啶(**2a**) (2.18 g, 10 mmol), 升至室温反应 24 h. 在冰浴下, 向反应液中缓慢滴加 15 mL 双氧水, 反应放热剧烈. 滴加完毕后, 继续室温反应过夜. 反应液倒入 100 mL 冰水中, 静置、过滤, 滤饼经水洗、干燥后, 用乙酸乙酯/石油醚重结晶得到(4,6-二甲氧基-2-嘧啶基)(2-氟苯基)甲酮(**3AH**) 2.14 g, 收率 82%.

将羟胺(1 mmol)溶于 20 mL DMF, 降温至 0 °C, 加入叔丁醇钾(1.1 mmol), 搅拌 30 min 后, 加入化合物 **3AH** (1.1 mmol), 升温至 40 °C 反应 8 h. 反应液倒入 100 mL 饱和食盐水, 乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 有机相经水洗、干燥、旋干后, 粗品经柱层析[V(乙酸乙酯): V(石油醚)=1:5]分离后得化合物 **4AH**, 收率 40%~80%.

*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)苯氧基]-*N*-甲基苯甲酰胺(**4AHa**): m.p. 95~97 °C; HPLC: 98.3%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 7.76~7.64 (m, 2H, Ph-H), 7.51~7.30 (m, 6H, Ph-H), 7.30~7.22 (m, 1H, Ph-H), 6.39 (s, 1H, Py-H), 3.79 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.10 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ: 190.69, 171.96, 171.46, 162.05, 156.37, 134.00, 132.64, 131.37, 131.21, 128.00, 127.96, 125.05, 123.19, 112.47, 91.13, 54.31, 35.50. HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 416.1217, found 416.1224.

*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)苯氧基]-*N*,2-二甲基苯甲酰胺(**4AHb**): m.p. 107~108 °C; HPLC: 99.0%; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 7.67 (dd, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H, Ph-H), 7.57~7.45 (m, 1H, Ph-H), 7.21~7.09 (m, 3H, Ph-H), 7.09~6.96 (m, 3H, Ph-H), 6.11 (s, 1H, Py-H), 3.83 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.24 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.16 (s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ: 190.84, 172.35, 171.42, 161.75, 156.26, 134.86, 133.82, 133.57, 131.14, 130.16, 129.51, 125.91, 125.78, 125.15, 123.13, 112.31, 91.37, 54.30, 34.73, 19.07. HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 430.1373, found 430.1377.

*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)苯氧基]-*N*,3-二甲基苯甲酰胺(**4AHc**): m.p. 115~116 °C; HPLC: 98.7%; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 7.76 (dd, *J*=7.6, 1.5 Hz, 1H, Ph-H), 7.57~7.51 (m, 1H, Ph-H), 7.34 (s, 1H, Ph-H), 7.25 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, Ph-H), 7.21~7.09 (m, 4H,

Ph-H), 6.08 (s, 1H, Py-H), 3.84 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.23 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ: 190.69, 172.20, 171.47, 162.06, 156.53, 137.80, 133.97, 132.65, 131.96, 131.33, 128.69, 127.78, 125.68, 124.90, 123.08, 112.43, 91.14, 54.29, 35.66, 21.16. HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 408.1554, found 408.1569.

*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)苯氧基]-*N*,4-二甲基苯甲酰胺(**4AHd**): m.p. 186~187 °C; HPLC: 89.7%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 7.74 (dd, *J*=7.6, 1.5 Hz, 1H, Ph-H), 7.72~7.67 (m, 1H, Ph-H), 7.38~7.30 (m, 3H, Ph-H), 7.29~7.23 (m, 1H, Ph-H), 7.15 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, Ph-H), 6.37 (s, 1H, Py-H), 3.79 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.08 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ: 190.80, 172.07, 171.45, 162.11, 156.44, 141.68, 134.01, 131.30, 129.67, 128.58, 128.19, 125.71, 123.11, 112.46, 91.10, 54.27, 35.51, 21.39. HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 430.1373, found 430.1355.

2-氯-*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)苯氧基]-*N*-甲基苯甲酰胺(**4AHe**): m.p. 98~99 °C; HPLC: 98.0%; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 7.72~7.62 (m, 1H, Ph-H), 7.58~7.46 (m, 1H, Ph-H), 7.26~7.07 (m, 6H, Ph-H), 6.13 (s, 1H, Py-H), 3.85 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.25 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ: 190.90, 171.47, 169.53, 161.66, 156.02, 133.88, 133.64, 131.11, 130.66, 130.60, 129.46, 127.22, 126.38, 126.09, 123.40, 112.51, 91.44, 54.30, 34.68. HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 450.0827, found 450.0811.

3-氯-*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)苯氧基]-*N*-甲基苯甲酰胺(**4AHf**): m.p. 93~95 °C; HPLC: 97.2%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 7.75~7.65 (m, 2H, Ph-H), 7.55~7.49 (m, 1H, Ph-H), 7.47 (d, *J*=1.0 Hz, 1H, Ph-H), 7.44~7.35 (m, 3H, Ph-H), 7.30~7.23 (m, 1H, Ph-H), 6.39 (s, 1H, Py-H), 3.80 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.12 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ: 190.48, 171.40, 170.45, 161.87, 156.10, 134.38, 134.13, 133.98, 131.54, 131.25, 129.27, 128.29, 125.91, 125.77, 123.35, 112.27, 91.28, 54.52, 35.44. HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 450.0827, found 450.0820.

4-氯-*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)苯氧基]-*N*-甲基苯甲酰胺(**4AHg**): m.p. 123~124 °C; HPLC: 98.7%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 7.76~7.66 (m, 2H, Ph-H), 7.44~7.37 (m, 5H, Ph-H), 7.31~7.23 (m, 1H, Ph-H), 6.37 (s, 1H, Py-H), 3.79 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.11 (s, 3H,

NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ: 190.52, 171.41, 170.82, 161.94, 156.11, 137.48, 134.02, 131.58, 130.91, 129.60, 128.28, 125.73, 123.33, 112.24, 91.12, 54.44, 35.33. HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 450.0827, found 450.0828

*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)苯氧基]-4-甲氧基-*N*-甲基苯甲酰胺(**4AHh**): m.p. 103~105 °C; HPLC: 98.4%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 7.81~7.64 (m, 2H, Ph-H), 7.43 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, Ph-H), 7.37 (d, *J*=8.3 Hz, 1H, Ph-H), 7.33~7.21 (m, 1H, Ph-H), 6.89 (d, *J*=8.9 Hz, 2H, Ph-H), 6.37 (s, 1H, Py-H), 3.78 (s, 6H, Py-OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, PhOCH<sub>3</sub>), 3.06 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ: 190.78, 171.61, 171.47, 162.15, 161.99, 156.49, 134.09, 131.36, 130.44, 125.67, 124.56, 123.10, 113.26, 112.50, 91.04, 55.20, 54.29, 35.62. HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>6</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 446.1323, found 446.1332.

*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)苯氧基]-*N*-甲基-2-三氟甲基苯甲酰胺(**4AHi**): m.p. 107~109 °C; HPLC: 99.4%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 7.79~7.33 (m, 7H, Ph-H), 7.29~7.20 (m, 1H, Ph-H), 6.38 (s, 1H, Py-H), 3.77 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.09 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ: 190.94, 171.42, 171.00, 161.43, 155.68, 133.53, 132.63, 131.23, 129.64, 126.99 (q, *J*=64.4, 32.2 Hz), 126.35 (q, *J*=4.5 Hz), 126.12, 126.17, 126.16, 123.39, 123.29 (q, *J*=273.8 Hz), 112.15, 91.38, 54.22, 34.68. HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 484.1091, found 484.1096.

*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)苯氧基]-*N*-甲基-3-三氟甲基苯甲酰胺(**4AHj**): m.p. 96~98 °C; HPLC: 95.9%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 7.83 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, Ph-H), 7.76 (s, 1H, Ph-H), 7.74~7.66 (m, 3H, Ph-H), 7.63~7.55 (m, 1H, Ph-H), 7.49~7.43 (m, 1H, Ph-H), 7.31~7.24 (m, 1H, Ph-H), 6.38 (s, 1H, Py-H), 3.78 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.15 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ: 190.31, 171.49, 170.45, 161.79, 156.03, 133.97, 133.46, 131.70, 131.01 (q, *J*=1.1 Hz), 130.66 (q, *J*=32.9 Hz), 128.52, 127.81 (q, *J*=3.6 Hz), 125.71, 125.31 (q, *J*=3.9 Hz), 123.48 (q, *J*=272.5 Hz), 123.39, 112.12, 91.22, 54.29, 35.34. HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 484.1091, found 484.1107.

*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)苯氧基]-*N*-甲基环己基甲酰胺(**4AHk**): m.p. 96~97 °C; HPLC: 98.5%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 7.79 (dd, *J*=7.6, 1.7 Hz, 1H, Ph-H), 7.74~7.63 (m, 1H, Ph-H), 7.34~7.25 (m,

1H, Ph-H), 7.21 (d, *J*=8.2 Hz, 1H, Ph-H), 6.46 (s, 1H, Py-H), 3.86 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2.96 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.33~2.19 (m, 1H, cyclo-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-1-H), 1.67~1.43 (m, 5H, cyclo-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 1.29~0.96 (m, 5H, cyclo-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ: 190.78, 179.18, 171.58, 162.30, 156.91, 134.17, 131.45, 125.51, 123.17, 112.06, 91.14, 54.35, 40.20, 34.18, 28.54, 25.56, 25.30. HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 422.1686, found 422.1716.

2,3-二氯-*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)苯氧基]-*N*-甲基苯甲酰胺(**4AHl**): oil; HPLC: 99.5%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 7.75~7.56 (m, 3H, Ph-H), 7.44 (d, *J*=8.2 Hz, 1H, Ph-H), 7.38~7.16 (m, 3H, Ph-H), 6.40 (s, 1H, Py-H), 3.81 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.49~3.21 (m, 3H, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ: 190.77, 171.44, 168.82, 161.58, 155.79, 135.96, 133.70, 133.36, 131.31, 131.24, 129.09, 127.29, 126.17, 125.09, 123.62, 112.46, 91.52, 54.37, 34.33. HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 484.0437, found 484.0449.

2,6-二氯-*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)苯氧基]-*N*-甲基苯甲酰胺(**4AHm**): m.p. 123~125 °C; HPLC: 98.1%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz) δ: 7.71~7.53 (m, 2H, Ph-H), 7.41~7.29 (m, 4H, Ph-H), 7.24 (td, *J*=7.5 Hz, 1H, Ph-H), 6.43 (s, 1H, Py-H), 3.80 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.23 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ: 191.20, 171.46, 167.43, 161.28, 155.57, 133.57, 133.46, 131.46, 130.91, 130.64, 127.57, 126.53, 123.68, 113.22, 91.44, 54.35, 34.46. HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 484.0437, found 484.0444.

2,5-二氯-*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)苯氧基]-*N*-甲基苯甲酰胺(**4AHn**): m.p. 126~128 °C; HPLC: 99.7%; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 7.67 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, Ph-H), 7.59~7.49 (m, 1H, Ph-H), 7.24~7.05 (m, 5H, Ph-H), 6.13 (s, 1H, Py-H), 3.86 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.27 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ: 190.93, 171.44, 168.10, 161.39, 155.66, 135.28, 133.58, 132.44, 131.19, 130.71, 130.64, 128.97, 127.13, 126.30, 123.63, 112.34, 91.62, 54.36, 34.49. HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 484.0437, found 484.0434.

*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)苯氧基]-*N*,3-二甲基噻吩-2-甲酰胺(**4AHo**): m.p. 119~121 °C; HPLC: 98.6%; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 7.81 (dd, *J*=7.6, 1.7 Hz, 1H, Ph-H), 7.54~7.47 (m, 1H, Ph-H), 7.25~7.13 (m, 3H, Ar-H), 6.80 (d, *J*=5.0 Hz, 1H, Thiophene-H), 6.08 (s, 1H, Py-H), 3.86 (d, *J*=2.0 Hz, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.16 (d, *J*=2.0 Hz, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.48 (s, 3H, Thiophene-CH<sub>3</sub>);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$ : 190.91, 171.53, 166.02, 162.12, 156.20, 147.32, 133.98, 131.24, 130.66, 129.76, 126.10, 123.94, 123.49, 112.80, 91.18, 54.35, 34.93, 16.87. HRMS calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{NaS}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  436.0938, found 436.0940.

*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)苯氧基]-*N*-甲基-4-三氟甲氧基苯甲酰胺(**4AHp**): oil; HPLC: 93.6%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.76~7.66 (m, 2H, Ph-H), 7.60~7.54 (m, 2H, Ph-H), 7.42 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H, Ph-H), 7.36 (dd,  $J=8.9, 0.9$  Hz, 2H, Ph-H), 7.28 (td,  $J=7.5, 0.9$  Hz, 1H, Ph-H), 6.38 (s, 1H, Py-H), 3.79 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.12 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$ : 190.47, 171.52, 170.36, 161.89, 156.10, 151.17 (q,  $J=1.7$  Hz), 134.01, 131.63, 130.84, 130.23, 125.81, 123.41, 120.20 (q,  $J=258.5$  Hz), 119.90 (d,  $J=0.6$  Hz), 112.35, 91.16, 54.31, 35.37. HRMS calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_6$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  500.1040, found 500.1034.

4-[[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)苯氧基](甲基)胺基甲酰基]苯甲酸甲酯(**4AHq**): m.p. 126~128 °C; HPLC: 97.8%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.93~7.84 (m, 2H, Ph-H), 7.72~7.64 (m, 2H, Ph-H), 7.53~7.47 (m, 2H, Ph-H), 7.43~7.37 (m, 1H, Ph-H), 7.26 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H, Ph-H), 6.36 (s, 1H, Py-H), 3.85 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.77 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.16 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$ : 190.49, 171.72, 171.10, 166.06, 161.82, 156.03, 136.84, 133.90, 132.22, 131.50, 129.15, 127.78, 125.77, 123.32, 112.17, 91.27, 54.31, 52.23, 35.26. HRMS calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{NaO}_7$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  474.1272, found 474.1267.

3-氯-*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)-3-氟苯氧基]-*N*-甲基苯甲酰胺(**4AFa**): m.p. 112~114 °C; HPLC: 89.1%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.59 (dd,  $J=15.0, 8.4$  Hz, 1H, Ph-H), 7.49~7.41 (m, 2H, Ph-H), 7.38~7.27 (m, 2H, Ph-H), 7.22 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H, Ph-H), 7.08 (t,  $J=8.7$  Hz, 1H, Ph-H), 6.46 (s, 1H, Py-H), 3.78 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.19 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$ : 187.69, 171.65, 170.39, 160.58 (d,  $J=250.6$  Hz), 158.89, 155.97 (d,  $J=6.9$  Hz), 134.32, 134.02, 132.02 (d,  $J=10.0$  Hz), 131.17, 129.15, 128.26, 126.01, 116.41 (d,  $J=21.7$  Hz), 110.48 (d,  $J=21.8$  Hz), 107.83 (d,  $J=3.0$  Hz), 92.83, 54.28, 36.06. HRMS calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClFN}_3\text{NaO}_5$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  468.0733, found 468.0734.

4-氯-*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)-3-氟苯氧基]-*N*-甲基苯甲酰胺(**4AFb**): m.p. 116~118 °C; HPLC: 96.3%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.66~

7.56 (m, 1H, Ph-H), 7.45~7.33 (m, 4H, Ph-H), 7.23 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H, Ph-H), 7.10 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H, Ph-H), 6.48 (s, 1H, Py-H), 3.80 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.21 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 187.75, 171.67, 170.77, 160.60 (d,  $J=250.8$  Hz), 158.96, 155.97 (d,  $J=7.0$  Hz), 137.43, 132.05 (d,  $J=10.0$  Hz), 130.86, 129.67, 128.18, 116.37 (d,  $J=21.6$  Hz), 110.48 (d,  $J=21.8$  Hz), 107.64 (d,  $J=3.1$  Hz), 92.72, 54.29, 35.92. HRMS calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClFN}_3\text{NaO}_5$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  468.0733, found 468.0755.

2-氯-*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)-3-氟苯氧基]-*N*-甲基苯甲酰胺(**4AFc**): m.p. 99~101 °C; HPLC: 99.2%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.56 (dd,  $J=15.0, 8.4$  Hz, 1H, Ph-H), 7.39~7.13 (m, 5H, Ph-H), 7.06 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H, Ph-H), 6.48 (s, 1H, Py-H), 3.75 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.20 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$ : 187.78, 171.57, 169.76, 160.30 (d,  $J=250.6$  Hz), 158.81, 155.86 (d,  $J=6.6$  Hz), 133.78, 131.73 (d,  $J=9.9$  Hz), 130.60, 129.24, 127.44, 126.17, 116.43 (d,  $J=21.2$  Hz), 110.44 (d,  $J=21.7$  Hz), 107.63, 92.86, 54.24, 35.21. HRMS calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClFN}_3\text{NaO}_5$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  468.0733, found 468.0755.

*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)-3-氟苯氧基]-*N*,2-二甲基苯甲酰胺(**4AFd**): m.p. 120~122 °C; HPLC: 96.4%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.56 (td,  $J=8.5, 6.5$  Hz, 1H, Ph-H), 7.20~6.88 (m, 6H, Ph-H), 6.48 (s, 1H, Py-H), 3.76 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.18 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.04 (s, 3H, Ph- $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$ : 187.93, 172.54, 171.52, 160.35 (d,  $J=250.4$  Hz), 158.69, 156.10 (d,  $J=7.0$  Hz), 134.79, 133.78, 131.69 (d,  $J=9.9$  Hz), 129.85, 129.44, 125.83, 124.94, 116.25 (d,  $J=21.7$  Hz), 110.18 (d,  $J=21.7$  Hz), 107.46, 92.90, 54.23, 35.27, 19.05. HRMS calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{NaO}_5$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  448.1279, found 448.1291.

*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)-3-氟苯氧基]-*N*,3-二甲基苯甲酰胺(**4AFe**): oil; HPLC: 89.6%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.65~7.55 (m, 1H, Ph-H), 7.27~7.14 (m, 5H, Ph-H), 7.08 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H, Ph-H), 6.47 (d,  $J=0.5$  Hz, 1H, Py-H), 3.80 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.18 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.23 (s, 3H, Ph- $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$ : 187.82, 171.98, 171.44, 160.08 (d,  $J=247.5$  Hz), 159.17, 156.48 (d,  $J=6.8$  Hz), 137.93, 133.40 (d,  $J=10.2$  Hz), 133.14, 132.19, 128.52, 128.31, 124.98, 115.74 (d,  $J=21.2$  Hz), 110.52 (d,  $J=21.4$  Hz), 109.11 (d,  $J=2.7$  Hz), 92.50, 54.83, 37.40, 21.10. HRMS calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{NaO}_5$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  448.1279, found 448.1292.

2,3-二氯-*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)-3-氟苯氧基]-*N*-甲基苯甲酰胺(**4AFf**): m.p. 104~106 °C; HPLC: 84.6%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 7.65~7.42 (m, 2H, Ph-H), 7.34~7.15 (m, 3H, Ph-H), 7.08 (t, *J*=8.6 Hz, 1H, Ph-H), 6.47 (s, 1H, Py-H), 3.76 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.29 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ: 187.59, 171.53, 169.06, 160.34 (d, *J*=250.8 Hz), 158.62, 155.67 (d, *J*=6.6 Hz), 135.87, 133.20, 131.75 (d, *J*=9.9 Hz), 131.17, 129.10, 126.99, 125.33, 116.41 (d, *J*=26.5 Hz), 110.57 (d, *J*=21.7 Hz), 107.37, 93.03, 54.24, 35.05. HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 502.0343, found 502.0353.

2,5-二氯-*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)-3-氟苯氧基]-*N*-甲基苯甲酰胺(**4AFg**): m.p. 118~119 °C; HPLC: 91.6%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 7.67~7.46 (m, 2H, Ph-H), 7.38~7.20 (m, 3H, Ph-H), 7.09 (t, *J*=8.7 Hz, 1H, Ph-H), 6.49 (s, 1H, Py-H), 3.77 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.27 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ: 187.65, 171.56, 168.48, 160.31 (d, *J*=250.7 Hz), 158.65, 155.58 (d, *J*=6.3 Hz), 135.18, 132.31, 131.75 (d, *J*=9.9 Hz), 130.58, 130.38, 128.95, 127.30, 116.43 (d, *J*=22.6 Hz), 110.62 (d, *J*=21.7 Hz), 107.37, 93.00, 54.25, 35.10. HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 502.0343, found 502.0350.

2,6-二氯-*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)-3-氟苯氧基]-*N*-甲基苯甲酰胺(**4AFh**): m.p. 133~134 °C; HPLC: 97.5%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 7.64~7.53 (m, 1H, Ph-H), 7.25 (s, 3H, Ph-H), 7.22 (d, *J*=8.5 Hz, 1H, Ph-H), 7.09 (t, *J*=8.7 Hz, 1H, Ph-H), 6.48 (s, 1H, Py-H), 3.75 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.34 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ: 187.58, 171.49, 167.73, 160.17 (d, *J*=251.0 Hz), 158.79, 155.50 (d, *J*=6.9 Hz), 133.46, 131.74 (d, *J*=9.9 Hz), 131.59, 130.55, 127.33, 116.44 (d, *J*=21.4 Hz), 110.65 (d, *J*=21.6 Hz), 107.91 (d, *J*=3.0 Hz), 92.86, 54.20, 34.98. HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>F-N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 502.0343, found 502.0351.

*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)-3-氟苯氧基]-*N*-甲基噻吩-2-甲酰胺(**4AFi**): m.p. 135~136 °C; HPLC: 98.0%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 7.86 (d, *J*=4.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.66~7.56 (m, 2H, Ar-H), 7.22~7.12 (m, 2H, Ar-H), 7.11~7.05 (m, 1H, Ar-H), 6.47 (s, 1H, Py-H), 3.82 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.17 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ: 187.70, 171.75, 164.37, 160.65 (d, *J*=250.8 Hz), 159.22, 155.83 (d, *J*=6.8 Hz), 134.21, 133.41, 132.76, 132.14 (d, *J*=9.9 Hz), 127.26,

116.88 (d, *J*=21.6 Hz), 110.84 (d, *J*=21.7 Hz), 108.60 (d, *J*=3.1 Hz), 92.73, 54.37, 35.54. HRMS calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 440.0687, found 440.0702.

*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)-3-氟苯氧基]-*N*-甲基咪唑-2-甲酰胺(**4AFj**): m.p. 112~113 °C; HPLC: 99.2%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 7.87 (s, 1H, Ar-H), 7.65~7.54 (m, 1H, Ar-H), 7.20~7.09 (m, 2H, Ar-H), 6.96 (d, *J*=3.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.60~6.54 (m, 1H, Ar-H), 6.48 (s, 1H, Py-H), 3.83 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.16 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ: 187.87, 171.78, 160.94, 160.63 (d, *J*=250.6 Hz), 159.16, 156.11 (d, *J*=6.8 Hz), 145.92, 144.55, 132.22 (d, *J*=10.0 Hz), 118.85, 116.51 (d, *J*=21.5 Hz), 111.77, 110.58 (d, *J*=21.7 Hz), 108.22 (d, *J*=3.1 Hz), 92.73, 54.35, 35.44. HRMS calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>NaO<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 402.1096, found 402.1096.

5-氯-*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)-3-氟苯氧基]-*N*,1,3-三甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺(**4AFk**): m.p. 116~118 °C; HPLC: 94.7%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 7.59 (dd, *J*=15.1, 8.3 Hz, 1H, Ph-H), 7.15~7.02 (m, 1H, Ph-H), 6.96 (d, *J*=8.3 Hz, 1H, Ph-H), 6.53 (s, 1H, Py-H), 3.81 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 3H, pyrazole-1-CH<sub>3</sub>), 3.22 (s, 3H, O-N-CH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 3H, pyrazole-3-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ: 187.84, 171.68, 164.77, 160.40 (d, *J*=250.8 Hz), 159.08, 156.34 (d, *J*=6.9 Hz), 148.11, 131.77 (d, *J*=9.9 Hz), 127.48, 116.69 (d, *J*=21.3 Hz), 110.82, 110.47 (d, *J*=21.7 Hz), 107.45 (d, *J*=3.1 Hz), 92.83, 54.30, 35.92, 35.16, 13.08. HRMS calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>5</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 486.0951, found 486.0954.

2,2,3,3-四氯-*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)-3-氟苯氧基]-*N*,1-二甲基环丙基-1-甲酰胺(**4AFI**): m.p. 150~151 °C; HPLC: 98.4%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 7.65 (dd, *J*=15.1, 8.3 Hz, 1H, Ph-H), 7.27~7.10 (m, 2H, Ph-H), 6.49 (s, 1H, Py-H), 3.83 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.12 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.92 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, cyclo-Pr-H), 1.59 (d, *J*=7.7 Hz, 1H, cyclo-Pr-H), 1.29 (s, 3H, cyclo-Pr-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ: 187.86, 175.89, 171.77, 160.63 (d, *J*=250.6 Hz), 159.39, 157.43 (d, *J*=6.8 Hz), 131.82 (d, *J*=10.1 Hz), 116.04 (d, *J*=21.2 Hz), 109.92 (d, *J*=21.8 Hz), 108.00 (d, *J*=3.1 Hz), 92.61, 54.32, 34.79, 33.36, 30.19, 23.32, 16.81. HRMS calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>4</sub>FN<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 480.0500, found 480.0500.

*N*-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)-3-氟苯氧基]-*N*,2,2,3,3-四甲基环丙基-1-甲酰胺(**4AFm**): m.p. 116~117 °C; HPLC: 99.3%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300



MHz)  $\delta$ : 7.61 (dd,  $J=15.0, 8.4$  Hz, 1H, Ph-H), 7.15~6.96 (m, 2H, Ph-H), 6.53 (s, 1H, Py-H), 3.85 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2.98 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.18 (s, 1H, cyclo-Pr-H), 1.08 (s, 6H, cyclo-Pr-CH<sub>3</sub>), 0.93 (s, 6H, cyclo-Pr-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)  $\delta$ : 187.62, 171.75, 160.82 (d,  $J=251.4$  Hz), 159.14, 155.94 (d,  $J=7.0$  Hz), 132.00 (d,  $J=10.0$  Hz), 116.80 (d,  $J=21.1$  Hz), 110.62 (d,  $J=21.7$  Hz), 107.93, 92.76, 62.07, 54.32, 36.29, 35.80, 31.10, 18.63. HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 454.1749, found 454.1771.

*N*-[2-(4,6-二甲氧基-5-甲基嘧啶基-2-甲酰基)苯氧基]-*N*,2-二甲基苯甲酰胺(**4BHa**): m.p. 121~123 °C; HPLC: 98.8%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 7.69~7.56 (m, 2H, Ph-H), 7.35 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H, Ph-H), 7.26~7.01 (m, 5H, Ph-H), 3.78 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.11 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.09~1.96 (d, 6H, Ph-CH<sub>3</sub> and Py.-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)  $\delta$ : 191.63, 172.38, 168.23, 157.66, 155.84, 134.78, 133.95, 132.84, 130.73, 129.98, 129.37, 126.95, 125.77, 125.09, 122.98, 112.25, 102.66, 54.30, 34.70, 18.96, 7.61. HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 444.1530, found 444.1550.

*N*-[2-(4,6-二乙氧基嘧啶基-2-甲酰基)苯氧基]-*N*,2-二甲基苯甲酰胺(**4CHa**): m.p. 120~121 °C; HPLC: 99.1%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 7.65 (t,  $J=8.5$  Hz, 2H, Ph-H), 7.35 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H, Ph-H), 7.28~7.00 (m, 5H, Ph-H), 6.36 (s, 1H, Py-H), 4.21 (q,  $J=7.0$  Hz, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.09 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>), 1.27 (t,  $J=7.0$  Hz, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)  $\delta$ : 190.98, 172.37, 171.11, 161.76, 156.24, 134.91, 133.79, 133.49, 131.13, 130.13, 129.46, 126.01, 125.82, 125.13, 123.12, 112.36, 91.40, 63.00, 34.72, 19.10, 14.35. HRMS calcd for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 458.1686, found 458.1697.

2,3-二氯-*N*-[2-(4,6-二乙氧基嘧啶基-2-甲酰基)-3-氟苯氧基]-*N*-甲基苯甲酰胺(**4CFa**): m.p. 121~122 °C; HPLC: 98.5%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 7.79~7.14 (m, 5H, Ph-H), 7.07 (t,  $J=8.6$  Hz, 1H, Ph-H), 6.38 (s, 1H, Py-H), 4.16 (d,  $J=6.9$  Hz, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.29 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.24 (t,  $J=7.0$  Hz, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)  $\delta$ : 187.79, 171.20, 169.06, 160.29 (d,  $J=250.4$  Hz), 158.59, 155.59 (d,  $J=5.0$  Hz), 135.80, 133.18, 131.68 (d,  $J=9.8$  Hz), 131.10, 129.11, 126.93, 125.36, 116.49 (d,  $J=26.5$  Hz), 110.52 (d,  $J=21.7$  Hz), 107.30, 93.20, 63.03, 34.97, 14.27. HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 508.0837, found 508.0829.

2,6-二氯-*N*-[2-(4,6-二乙氧基嘧啶基-2-甲酰基)-3-氟苯氧基]-*N*-甲基苯甲酰胺(**4CFb**): m.p. 125~126 °C; HPLC: 99.4%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 7.59 (dd,  $J=14.9, 8.2$  Hz, 2H, Ph-H), 7.31~7.00 (m, 4H, Ph-H), 6.39 (s, 1H, Py-H), 4.35~4.03 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.35 (s, 2H, NCH<sub>3</sub>), 3.06 (s, 1H, NCH<sub>3</sub>), 1.25 (t,  $J=7.0$  Hz, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)  $\delta$ : 187.77, 171.17, 167.80, 160.12 (d,  $J=250.6$  Hz), 158.73, 155.43 (d,  $J=7.1$  Hz), 133.43, 131.65 (d,  $J=4.9$  Hz), 131.57, 130.50, 127.30, 116.54 (d,  $J=21.8$  Hz), 110.56 (d,  $J=21.6$  Hz), 107.86 (d,  $J=3.1$  Hz), 93.01, 62.99, 35.02, 14.28. HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 530.0656, found 530.0681.

### 3.2.2 *N*-{2-[(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)(羟基)甲基]苯氧基}-*N*-甲基 R<sup>1</sup>取代甲酰胺 **5AH** 的合成

将化合物**4AH** (1 mmol)溶于30 mL甲醇中, 降温至0 °C后, 缓慢加入硼氢化钠(38 mg, 1mmol). 反应2 h后, 将反应液倒入水中, 乙酸乙酯(30 mL×3)萃取分液, 有机相经水洗、干燥、旋干后得粗品, 粗品经乙酸乙酯/石油醚柱层析后得相应的化合物**5AH**.

2,6-二氯-*N*-{2-[(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)(羟基)甲基]苯氧基}-*N*-甲基苯甲酰胺(**5AHa**): m.p. 116~118 °C; HPLC: 96.8%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 7.69~7.47 (m, 2H, Ph-H), 7.42~7.02 (m, 5H, Ph-H), 6.05 (s, 1H, Py-H), 5.77 (d,  $J=5.9$  Hz, 1H, OH), 5.54 [d,  $J=5.9$  Hz, 1H, CH(OH)], 3.72 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.26 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)  $\delta$ : 171.44, 169.63, 166.68, 153.30, 133.73, 131.86, 130.95, 129.87, 128.67, 128.61, 128.17, 123.28, 111.85, 87.97, 70.54, 54.18, 34.68. HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 464.0775, found 464.0788.

2,3-二氯-*N*-{2-[(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)(羟基)甲基]苯氧基}-*N*-甲基苯甲酰胺(**5AHb**): oil, HPLC: 99.3%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 7.61~7.43 (m, 2H, Ph-H), 7.35~7.22 (m, 2H, Ph-H), 7.20~7.14 (m, 2H, Ph-H), 7.12~7.05 (m, 1H, Ph-H), 6.02 (s, 1H, Py-H), 5.78 (s, 1H, OH), 5.53 [s, 1H, CH(OH)], 3.73 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.23 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)  $\delta$ : 171.19, 168.70, 154.49, 136.27, 133.30, 131.16, 130.15, 129.46, 129.11, 127.11, 125.20, 123.43, 120.48, 118.24, 111.99, 88.08, 71.17, 54.10, 34.21. HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 486.0594, found 486.0596.

辅助材料(Supporting Information) 所有化合物的<sup>1</sup>H NMR及<sup>13</sup>C NMR谱图. 这些材料可以免费从本刊网站

(<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

## References

- [1] (a) Lamberth, C. *Heterocycles* **2006**, *68*, 561.  
(b) Ren, W.-J.; Wang, L.-Z.; Li, Y. *Agrochemicals* **2013**, *52*, 1 (in Chinese).  
(任玮静, 王立增, 李云, 农药, **2013**, *52*, 1.)  
(c) Liu, W.; Zou, X.-M.; Wang, Y.-F.; Hu, F.-Z.; Wan, Y.-Q.; Yang, H.-Z. *Chem. J. Chin. Univ.* **2000**, *21*, 237 (in Chinese).  
(刘卫敏, 邹小毛, 汪义丰, 胡方中, 朱有全, 杨华铮, 高等学校化学学报, **2000**, *21*, 237.)  
(d) Yang, Z.-J.; Yin, C.; Zhang, L.-P.; Zhong, Y.; Xu, H.; Mao, Z.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 2607 (in Chinese).  
(杨梓君, 尹冲, 张琳萍, 钟毅, 徐红, 毛志平, 有机化学, **2013**, *33*, 2607.)  
(e) Deng, L.-Q.; Zhong, H.; Wang, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 414 (in Chinese).  
(邓兰青, 钟宏, 王帅, 有机化学, **2014**, *34*, 414.)  
(f) Lin, X.-F.; Tan, Z.; Liu, Y.; He, J.-P.; Bao, X.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 353 (in Chinese).  
(林选福, 谭赞, 刘勇, 贺银菊, 鲍小平, 有机化学, **2013**, *33*, 353.)  
(g) Bao, X.-P.; Lin, X.-F.; Jian, J.-Y.; Zhang, F.; Zou, L.-B. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 995 (in Chinese).  
(鲍小平, 林选福, 蹇军友, 张峰, 邹林波, 有机化学, **2013**, *33*, 995.)
- [2] (a) Feng, X.; Yao, J.-H.; Lu, L.; Tanq, Q. H.; Fan, B.-T. *Acta Chim. Sinica* **2006**, *64*, 1097.  
(b) Tai, W.-J.; Chen, J.; Xu X.-Y.; Liu, Y.-J.; Xu, Y.-H.; Tang, Q.-H., *Chin. J. Pestic. Sci.* **2009**, *11*, 87 (in Chinese).  
(台文俊, 陈杰, 徐小燕, 刘燕君, 许勇华, 唐庆红, 农药学学报, **2009**, *11*, 87.)  
(c) Xu, Y.-H.; Lue, Q.; Tai, W.-J.; Tang, Q.-H., Chen, J. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2009**, *11*, 279 (in Chinese).  
(许勇华, 吕强, 台文俊, 唐庆红, 陈杰, 农药学学报, **2009**, *11*, 279.)
- [3] (a) Yoshimura, T.; Ikeuchi, T.; Ohno, S.; Asakura, S.; Hamada, Y. *J. Pestic. Sci.* **2013**, *38*, 171.  
(b) Yoshimura, T.; Nakatani, M.; Asakura, S.; Hanai, R.; Hiraoka, M.; Kuwahara, S. *J. Pestic. Sci.* **2011**, *36*, 212.
- [4] Lu, L.; Lu, Q.; Tang, Q.-H.; Dai, M.; Yang, B.; Xu, K.; Fu, Q.-M.; Lu, X.-T. *CN 101381347*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2009**, 310916].
- [5] (a) Kawazoe, K. *WO 2011024429*, **2011** [*Chem. Abstr.* **2011**, 261861].  
(b) Donetti, A.; Boniardi, O.; Ezhaya, A. *Synthesis* **1980**, 1009.  
(c) Kulp, S. S.; McGee, M. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4097.  
(d) Sauter, F.; Stanetty, P.; Mesbah, A. *J. Chem. Res., Synop.* **1977**, 186.
- [6] (a) Curtze, J.; Morschhaeuser, G.; Stumm, K.; Albert, G.; Reichert, G.; Simon, W.; Waldeck, A.; Van Tuyl Cotter, H.; Rehning, A. E. E.; Stumm, K. O.; Cotter, H. V. T.; Morschlaeuser, G.; Rehning, A. E. E.; Stumm, A. K.; Van Tuyl, C. H.; Edi, A.; Kertz, Y.; Moschhouizer, G.; Schtum, K.; Werner, S.; Ketz, J.; Moshhoyizel, G.; Schtum, K. O.; Curtze, J.; Morschhaeuser, G.; Stumm, K.; Albert, G.; Reichert, G.; Simon, W.; Waldeck, A.; Van Tuyl Cotter, H.; Rehning, A. E. E.; Stumm, K. O.; Cotter, H. V. T.; Morschlaeuser, G.; Rehning, A. E. E.; Stumm, A. K.; Van Tuyl, C. H.; Edi, A.; Kertz, Y.; Moschhouizer, G.; Schtum, K.; Werner, S.; Ketz, J.; Moshhoyizel, G.; Schtum, K. O. *EP 897904*, **1999** [*Chem. Abstr.* **1999**, 139752].  
(b) Kameswaran, V. *WO 2001051440*, **2001** [*Chem. Abstr.* **2001**, 526037].  
(c) Maywald, V.; Hoffmann, N.; Keil, M.; Vogelbacher, U. J.; Wevers, J. H. *WO 2004054953*, **2004** [*Chem. Abstr.* **2004**, 534158].
- [7] (a) Coates, R. M.; Firsan, S. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5198.  
(b) Kozlov, M. V.; Kleyменова, A. A.; Romanova, L. I.; Konkudktorov, K. A.; Smirnova, O. A.; Prasolov, V. S.; Kochetkov, S. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5936.  
(c) Punta, C.; Rector, C. L.; Porter, N. A. *Chem. Res. Toxicol.* **2005**, *18*, 349.

(Qin, X.)