

2-(吡啶-2-甲酰基)嘧啶类化合物的合成与生物活性研究

吕强^{a,b} 芦昕婷^b 张基胜^b 张志国^b 朱为宏^a
杜葩^{*c} 吕龙^b

(^a 华东理工大学化学与分子工程学院 上海 200237)

(^b 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)

(^c 上海应用技术学院化学与环境工程学院 上海 201418)

摘要 在 2-苯甲酰基嘧啶类化合物结构优化结果基础上, 定向设计合成了 8 个 2-(吡啶-2-甲酰基)嘧啶类化合物, 并对其进行了室内杀菌活性测定, 结果表明这类化合物对黄瓜白粉病和黄瓜霜霉病有很好的防效. 对高活性化合物 **6b** 深入筛选结果表明: **6b** 对黄瓜白粉病有较好的预防和治疗活性, 预防活性的 EC₅₀ 和 EC₉₀ 值分别为 0.69 和 2.89 mg/L, 治疗活性 EC₅₀ 和 EC₉₀ 值分别为 0.13 和 1.6 mg/L, 与对照药剂苯菌酮相当. 2-氯-N-[[2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-甲酰基)吡啶-3-基]氧基]-N-甲基苯甲酰胺(**6b**)具有向上传导活性和较好的耐雨淋作用, 持效期为 15~20 d.

关键词 2-(吡啶-2-甲酰基)嘧啶; 合成; 杀菌活性

Synthesis and Bioactivity of 2-(Pyridyl-2-formyl)pyrimidine Derivatives

Lü, Qiang^{a,b} Lu, Xinting^b Zhang, Jisheng^b Zhang, Zhiguo^b Zhu, Weihong^a
Du, Pa^{*c} Lü, Long^b

(^a School of Chemistry and Molecular Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)

(^b Key laboratory of Organofluorine Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Science, Shanghai 200032)

(^c School of Chemical and Environmental Engineering, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418)

Abstract Based on the structural optimization of 2-benzoyl pyrimidine derivatives, eight 2-(pyridyl-2-formyl)pyrimidine derivatives have been specifically designed and synthesized for evaluation of their interior fungicidal activities. 2-(Pyridyl-2-formyl)pyrimidine derivatives show excellent activity against cucumber downy mildew and cucumber powdery mildew. Among them, 2-chloro-N-[[2-(4,6-dimethoxypyrimidine-2-carbonyl)pyridin-3-yl]oxy]-N-methylbenzamide (**6b**) exhibits comparable protective and curative activity against cucumber powdery mildew to reference Metrafenone. EC₅₀ and EC₉₀ of the protective activity are 0.69 and 2.89 mg/L, respectively, and those of curative activity are 0.13 and 1.6 mg/L. **6b** also shows excellent upward translocation in plants and rainfast performance. Especially, its persistent efficacy period of the protective activity against cucumber powdery mildew can last 15~20 d.

Keywords 2-(pyridyl-2-formyl)pyrimidine; synthesis; fungicidal activity

近几年, 二芳酮类化合物用于农用杀菌剂研究取得了很大进展. 其中以巴斯夫公司开发的苯菌酮(metrafenone)和石原公司正在开发的 Pyriofenone(实验代号 IKF-309)为代表^[1], 此类化合物对各类白粉病有保护、治疗、铲除和抑制产孢的作用, 低浓度下可以强烈抑制病原菌孢子萌发, 作用机制与目前已知的商品化杀菌剂不同^[2]. 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, 在前期工作中我们发现具有二芳酮类结构的嘧啶甲酰基苯胺类化合物也表现出一定的杀菌活性^[3], 具有类似嘧啶甲酰基苯胺类化合物结构的磺酰胺类化合物报道也有微弱的杀菌活性^[4]. 我们在嘧啶甲酰基苯胺类化合物基础上, 将苯胺结构改变为羟胺结构, 得到 2-苯甲酰基嘧啶类化合物, 并对其不同取代基进行结构优化. 根据生物等排原理, 卤代苯环等排为

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

Received December 19, 2014; accepted February 5, 2015; published online February 10, 2015.

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

“十二五”国家科技支撑计划(No. 2011BAE06B02)资助项目.

吡啶环, 形成了一类新的 2-(吡啶-2-甲酰基)嘧啶类化合物.

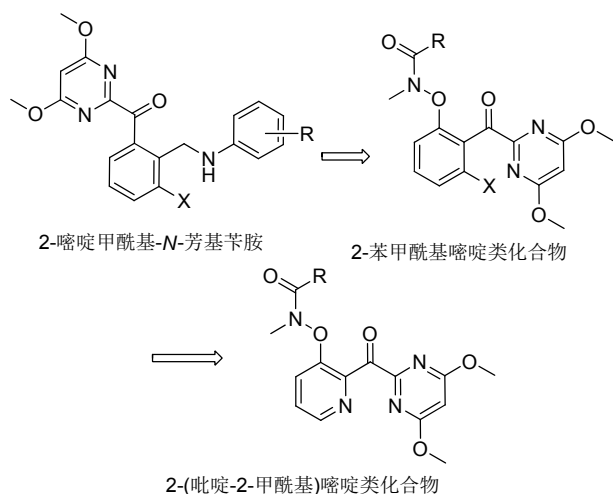


图1 先导结构的优化

Figure 1 Optimization of lead structure

根据 2-苯甲酰基嘧啶类化合物结构优化的结果, 我们定向合成了 8 个 2-(吡啶-2-甲酰基)嘧啶类化合物, 所有化合物结构经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、HRMS 表征. 室内杀菌活性测定选择苯菌酮和嘧菌酯作为对照并给出杀菌活性评价结果. 在此基础上, 对高活性化合物开展了室内杀菌活性深入筛选试验.

1 结果与讨论

1.1 2-(吡啶-2-甲酰基)嘧啶类化合物的合成

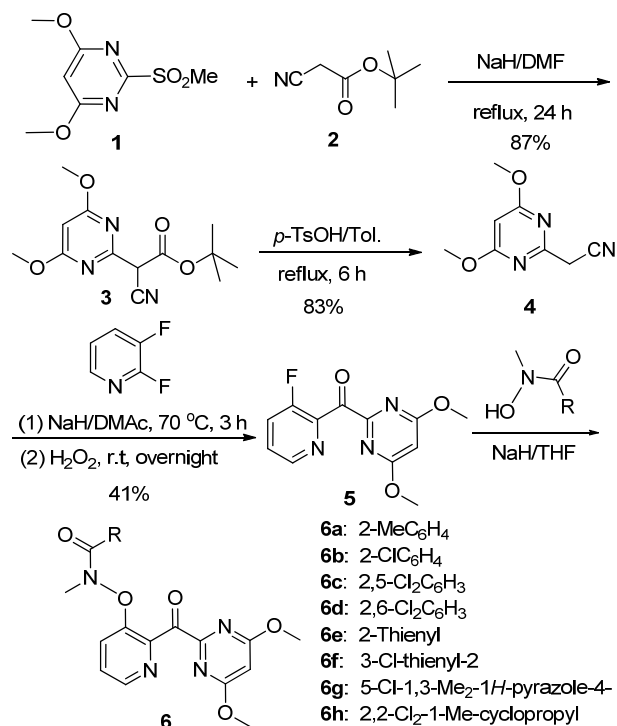
化合物合成路线如图 2 所示. 首先从易得的 4,6-二甲氧基-2-甲酰基嘧啶出发, 在氢化钠作用下与氰乙酸叔丁酯反应得到化合物 3, 化合物 3 在对甲苯磺酸催化作用下甲苯中回流反应得到化合物 4. 酮羰基形成通过氧化脱氧反应得到^[5], 化合物 4 与 2,3-二氟吡啶在 2 倍量 NaH 作用下发生亲核取代反应, 然后通过滴加双氧水氧化脱氧得到化合物 5. 最后化合物 5 与不同的 N-甲基-N-取代甲酰基羟胺在 NaH 作用下反应得到最终目标化合物 6.

1.2 室内生物活性评价

1.2.1 材料与方法

试验用的原药、对照药剂苯菌酮按照文献方法^[6]合成, 嘧菌酯为商品药剂. 测试样品及对照样品用 N,N-二甲基甲酰胺溶解配制成 2% EC, 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, 供试材料黄瓜白粉病、黄瓜霜霉病、黄瓜灰霉病、水稻纹枯病均为中国科学院上海有机化学研究所生测部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.



图式 1 2-(吡啶-2-甲酰基)嘧啶类化合物的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of 2-(pyridyl-2-formyl)pyrimidine derivatives

1.2.2 2-(吡啶-2-甲酰基)嘧啶类化合物的室内杀菌活性测定

普筛试验结果表明, 此类化合物在 200 mg/L 化合物 6b 浓度下对黄瓜霜霉病和黄瓜白粉病具有很好防治效果, 对黄瓜灰霉病和水稻纹枯病无效. 6b、6c 及 6d 三个化合物进入对黄瓜霜霉病的初筛试验; 6b 等 5 个化合物进入黄瓜白粉病初筛试验(表 1). 初筛试验结果表明化合物 6b、6c 及 6d 在 25 mg/L 浓度下对黄瓜白粉病和黄瓜霜霉病抑制率仍为 100%, 这三个化合物进入对黄瓜白粉病、黄瓜霜霉病的复筛(表 2).

表 1 室内杀菌活性普筛实验

Table 1 General screening of interior fungicidal activity

化合物	防效/%			
	黄瓜霜霉病	黄瓜白粉病	黄瓜灰霉病	水稻纹枯病
6a	0	67	0	0
6b	100	100	0	0
6c	100	100	0	0
6d	100	100	0	0
6e	0	0	0	0
6f	0	100	0	0
6g	0	100	0	0
6h	0	87	0	0

表2 对黄瓜白粉病、黄瓜灰霉病室内杀菌活性初筛实验

Table 2 General screening of interior fungicidal activity against cucumber powdery mildew and cucumber downy mildew

化合物	浓度/ (mg·L ⁻¹)	防效/%	
		黄瓜霜霉病	黄瓜白粉病
6b	100	100	100
	50	100	100
	25	100	100
6c	100	100	100
	50	100	100
	25	100	100
6d	100	100	100
	50	100	100
	25	100	100
6f	100	—	100
	50	—	85
	25	—	65
6g	100	—	65
	50	—	0
	25	—	0
苯菌酮	100	—	100
	50	—	100
	25	—	100
啞菌酯	100	100	100
	50	100	100
	25	100	100

复筛试验结果表明, 6b 对黄瓜白粉病的 EC₅₀ 和 EC₉₀ 值分别为 0.69 和 2.89 mg/L; 6c 的 EC₅₀ 和 EC₉₀ 值分别为 0.10 和 0.33 mg/L; 6d 的 EC₅₀ 和 EC₉₀ 值分别为 0.011 和 0.28 mg/L. 6b 与苯菌酮处在同一活性水平, 6c 和 6d 活性较对照药剂苯菌酮活性好(表 3). 6b 对黄瓜霜霉病的 EC₅₀ 和 EC₉₀ 值分别为 1.2 和 14.3 mg/L; 6c 的 EC₅₀ 和 EC₉₀ 值分别为 0.10 和 0.89 mg/L; 6d 的 EC₅₀ 和 EC₉₀ 值分别为 0.029 和 0.21 mg/L. 6c 和 6d 对黄瓜霜霉病的活性较对照药剂啞菌酯活性好(表 4).

表3 化合物 6b、6c 和 6d 对黄瓜白粉病复筛

Table 3 Secondary screening of interior fungicidal activity against cucumber powdery mildew of compounds 6b, 6c and 6d

化合物	EC ₅₀ / (mg·L ⁻¹)	EC ₉₀ / (mg·L ⁻¹)	毒力回归曲线	相关系数 <i>r</i>	标准误差
6b	0.69	2.89	$y=5.3302+2.0658x$	0.9940	0.1611
6c	0.10	0.33	$y=7.4699+2.4607x$	0.9793	0.2370
6d	0.011	0.28	$y=6.7834+0.9166x$	0.9969	0.0515
苯菌酮	0.14	2.13	$y=5.9262+1.0790x$	0.9715	0.1519

表4 化合物 6b、6c 和 6d 对黄瓜霜霉病复筛

Table 4 Secondary screening of interior fungicidal activity against cucumber downy mildew of compounds 6b, 6c and 6d

Compd.	EC ₅₀ / (mg·L ⁻¹)	EC ₉₀ / (mg·L ⁻¹)	毒力回归曲 线	相关系数 <i>r</i>	标准误差
6b	1.2	14.3	$y=4.9036+1.1936x$	0.9898	0.0813
6c	0.10	0.89	$y=6.3507+1.7300x$	0.9894	0.1381
6d	0.029	0.21	$y=7.2938+1.4842x$	0.9902	0.1689
啞菌酯	0.46	2.67	$y=5.5675+1.6713x$	0.9927	0.1140

1.2.3 高活性化合物 6b 室内杀菌活性深入筛选

我们选择了高活性化合物 6b 作为考察对象, 化合物 6b 室内深入筛选研究主要包括作用特性、作用方式、耐雨淋、持效期和杀菌谱试验.

对黄瓜白粉病的预防活性盆栽试验结果表明, 化合物 6b 对黄瓜白粉病的治疗活性的 EC₅₀ 和 EC₉₀ 值分别为 0.69 和 2.89 mg/L, 苯菌酮对黄瓜白粉病的治疗活性的 EC₅₀ 和 EC₉₀ 值分别为 2.0 和 6.1 mg/L, 化合物 6b 对黄瓜白粉病的预防活性略好于苯菌酮(表 5).

表5 化合物 6b 黄瓜白粉病的预防活性

Table 5 Protective activity against cucumber powdery mildew of compound 6b

Compd.	EC ₅₀ / (mg·L ⁻¹)	EC ₉₀ / (mg·L ⁻¹)	毒力回归方程	相关系数 <i>r</i>	标准 误差
6b	0.69	2.89	$y=5.3302+2.0658x$	0.9940	0.1611
啞菌酯	2.0	6.1	$y=4.1809+2.6833x$	0.9877	0.2456

对黄瓜白粉病的治疗活性盆栽试验结果表明, 化合物 6b 对黄瓜白粉病的治疗活性的 EC₅₀ 和 EC₉₀ 值分别为 0.13 和 1.6 mg/L, 对照药剂苯菌酮对黄瓜白粉病的治疗活性的 EC₅₀ 和 EC₉₀ 值分别为 2.0 和 6.16 mg/L, 化合物 6b 对黄瓜白粉病的治疗活性与苯菌酮相当(表 6).

表6 化合物 6b 对黄瓜白粉病的治疗活性

Table 6 Curative activity against cucumber powdery mildew of compound 6b

化合物	EC ₅₀ / (mg·L ⁻¹)	EC ₉₀ / (mg·L ⁻¹)	毒力回归方程	相关系数 <i>r</i>	标准误差
6b	0.13	1.6	$y=6.0457+1.2035x$	0.9788	0.1127
苯菌酮	0.14	2.1	$y=5.9262+1.0790x$	0.9716	0.1519

持效期盆栽试验结果表明, 化合物 6b 在浓度为 50 和 25 mg/L 时, 对黄瓜白粉病的持效期为 15~20 d, 较对照药剂苯菌酮长(表 7).

表 7 6b 对黄瓜白粉病的持效性

Table 7 Persistent efficacy period test of the protective activity against cucumber powdery mildew of 6b

化合物	浓度/ (mg·L ⁻¹)	防效/%						
		1 d	3 d	5 d	7 d	10 d	15 d	20 d
6b	50	100	100	100	100	100	100	100
	25	100	100	100	100	100	93	89
苯菌酮	50	100	100	100	100	100	41	0
	25	100	100	100	97	22	0	0

内吸性盆栽试验结果表明, 在 3.12 mg/L 低浓度下, 6b 对二叶期黄瓜苗仍有较好向上传导作用, 但无向下传导作用, 苯菌酮对二叶期黄瓜苗无向上向下传导作用, 说明 6b 有较好的向上作用(表 8)。

表 8 6b 的内吸传导性试验

Table 8 Uptake and translocation test of 6b

化合物	浓度/ (mg·L ⁻¹)	病害防治效果/%		
		叶片上 喷药	上部用药叶片对 下部未用药叶片	灌根处理
6b	200	100	0	100
	50	100	0	100
	12.50	100	0	100
	3.12	100	0	100
	0.78	70	0	20
苯菌酮	200	100	0	0
	50	100	0	0
	12.50	100	0	0
	3.12	60	0	0
	0.78	0	0	0

耐雨淋试验是以施药后直接降雨, 12.5 mg/L 的浓度下 6b 较未降雨下降了 47%, 施药后 2 h 后(包括 2 h)降雨对化合物活性无影响, 说明 6b 有较好的耐雨淋作用(表 9)。

表 9 6b 耐雨水冲刷性试验

Table 9 Rainfast performance test of 6b

降雨时间/h	防效/%		
	200 mg/L	50 mg/L	12.5 mg/L
0	100	100	53
2	100	100	100
4	100	100	100
12	100	100	100
24	100	100	100
48	100	100	100
无降雨	100	100	100

杀菌谱测定表明, 在活体条件下, 化合物 6b 在 100 mg/L 浓度下对黄瓜白粉病和黄瓜霜霉病有着良好的防效。但在离体条件下, 仅对油菜菌核病有一定的抑制活性 62%, 杀菌谱窄(表 10)。

表 10 6b 杀菌谱离体测定结果

Table 10 Determination of fungicidal spectrum of 6b in vitro

病害名称	病原菌	抑制率/%
辣椒炭疽病	<i>Colletotrichum orbiculare</i>	0
烟草赤星病	<i>Alternaria alternata</i>	0
番茄晚疫病	<i>Phytophthora infestans</i>	15
苹果黑星病	<i>Venturia inaequalis</i>	31
油菜菌核病	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	62
花生褐斑病	<i>Cercospora arachidicola</i>	0
西瓜枯萎病	<i>Fusarium oxysporium</i>	16
柑橘蒂腐病	<i>Diaporthe medusaea</i>	20
苹果斑点落叶病	<i>Alternaria mali</i>	16
小麦全蚀病	<i>Gaeumannomyces graminis</i>	0
黄瓜灰霉病	<i>Botrytis cinerea</i>	0
水稻纹枯病	<i>Rhizoctonia solani</i>	0
小麦赤霉病	<i>Fusarium graminearum</i>	0
苹果轮纹病	<i>Botryosphaeria berengeriana</i>	20
葡萄黑痘病	<i>Elsinoe ampelina</i>	39
柑橘溃疡病	<i>Xanthomonas axonopodis</i>	0
黄瓜角斑病	<i>Pseudomonas syringae</i>	0

2 结论

定向合成了 8 个 2-(吡啶-2-甲酰基)嘧啶类化合物, 所有化合物结构经 ¹H NMR、¹³C NMR、HRMS 表征, 并对其进行了室内杀菌活性测定, 结果表明这类化合物对黄瓜白粉病和黄瓜霜霉病有很好的防效。对高活性化合物 6b 深入筛选, 主要内容包括作用特性、作用方式、耐雨淋、持效期和杀菌谱试验。结果表明 6b 对黄瓜白粉病有较好的预防和治疗活性, 预防活性的 EC₅₀ 和 EC₉₀ 值分别为 0.69 和 2.89 mg/L, 治疗活性 EC₅₀ 和 EC₉₀ 值分别为 0.13 和 1.6 mg/L, 与对照药剂苯菌酮相当。6b 作用方式为上传导活性和并有较好的耐雨淋作用, 持效期为 15~20 d。杀菌谱与苯菌酮类似, 只对黄瓜白粉病和黄瓜霜霉病有效。2-(吡啶-2-甲酰基)嘧啶类化合物是一类全新结构二芳酮类化合物, 并表现出很好的杀菌活性, 对此类化合物田间小区验证工作正在开展。

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(配 SIL-20A 自动进样器、SPD-20A 紫外/可见光检测器、ELSD-LT II 低温蒸发光散射检测器、Diamonsil C18 柱、Shimadzu GC-2010 气相色谱仪、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

4,6-二甲氧基-2-甲砒基嘧啶(5 g, 23 mmol)、氰乙酸叔丁酯(3.56 g, 25.2 mmol)和碳酸钾(3.8 g, 27.5 mmol)于100 mL 乙腈中回流反应24 h. 待反应冷至室温后, 反应液倒入500 mL 冰水混合物中, 用1 mol/L 稀盐酸调整pH 值至3~4, 有大量固体析出. 固体经过滤干燥后得2-氧基-(4,6-二甲氧基-2-嘧啶基)乙酸叔丁酯(5.6 g), 收率87.3%.

将上述得到的2-氧基-(4,6-二甲氧基-2-嘧啶基)乙酸叔丁酯(5.6 g, 20 mmol)、对甲苯磺酸二水合化合物(500 mg, 2.6 mmol)溶于100 mL 甲苯回流反应6 h. 反应完毕后, 产物经水洗, 旋干得4,6-二甲氧基-2-嘧啶基乙腈(2.92 g), 收率83.4%, 熔点194~195 °C(文献值^[7]: 194.8~195.3 °C).

4,6-二甲氧基-2-嘧啶基乙腈(2.68 g, 15 mmol)溶于200 mL 无水*N,N*-二甲基乙酰胺, 降温至0 °C, 缓慢加入(1.14 g, 28.5 mmol) NaH (60%), 30 min 后向反应液中加入(1.56 g, 13.6 mmol) 2,3-二氟吡啶, 升温至70 °C 反应3 小时后, 反应降温至0 °C. 向反应液中缓慢滴加50 mL 双氧水(30%), 滴加完毕后, 升至室温并反应过夜. 反应混合物倒入500 mL 冰水中, 有固体析出. 固体经过滤、干燥后, 得到2-(3-氟-2-吡啶)甲酰基-4,6-二甲氧基嘧啶(1.63 g), 收率41%. ¹H NMR (DMSO, 300 MHz) δ : 8.54 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.01~7.92 (m, 1H), 7.80~7.72 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.85 (s, 6H).

羟胺(1 mmol)溶于20 mL 四氢呋喃, 降温至0 °C, 加入112 mg 叔丁醇钾, 反应30 min 后, 加入2-(3-氟-2-吡啶)甲酰基-4,6-二甲氧基嘧啶(279 mg, 1.06 mmol), 升温回流8 h. 反应液倒入100 mL 饱和食盐水, 乙酸乙酯(30 mL \times 3)萃取, 有机相经分液、水洗、干燥、旋干后得粗品, 粗品经乙酸乙酯/石油醚柱层析后得目标化合物*N*-{[2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-甲酰基)吡啶-3-基]氧基}-*N*,2-二甲基苯甲酰胺(**6a**): m.p. 91~93 °C; HPLC: 97.9%; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 8.34 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=8.6, 4.6$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.19~7.08 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 189.72, 171.49, 171.30, 161.05, 153.75, 143.91, 142.33, 134.84, 134.37, 130.48, 130.04, 128.18, 126.33, 125.78, 121.76, 91.62, 54.86, 36.34, 19.12; HRMS calcd for C₂₁H₂₀N₄NaO₅ [M+Na]⁺ 431.1326, found 431.1334.

2-氯-*N*-{[2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-甲酰基)吡啶-3-基]氧基}-*N*-甲基苯甲酰胺(**6b**): m.p. 93~95 °C; HPLC: 99.0%; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 8.37 (d, $J=4.1$

Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.71~7.61 (m, 1H), 7.55~7.21 (m, 4H), 6.46 (s, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.27 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 189.47, 171.52, 171.43, 160.20, 153.13, 143.95, 143.90, 133.69, 131.08, 130.68, 129.68, 127.77, 126.72, 126.50, 121.09, 92.28, 54.43, 35.62. HRMS calcd for C₂₀H₁₈ClN₄O₅ [M+H]⁺ 429.0960, found 429.0965.

2,5-二氯-*N*-{[2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-甲酰基)吡啶-3-基]氧基}-*N*-甲基苯甲酰胺(**6c**): m.p. 128~130 °C; HPLC: 97.8%; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 8.38 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.75~7.57 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.29 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 189.60, 171.7, 171.63, 160.23, 152.98, 144.31, 144.28, 135.28, 132.95, 131.30, 131.07, 129.28, 127.82, 126.64, 120.94, 92.62, 54.65, 35.82. HRMS calcd for C₂₀H₁₇Cl₂N₄O₅ [M+H]⁺ 463.0571, found 463.0587.

2,6-二氯-*N*-{[2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-甲酰基)吡啶-3-基]氧基}-*N*-甲基苯甲酰胺(**6d**): m.p. 128~131 °C; HPLC: 99.3%; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 8.48~8.31 (m, 1H), 8.00~7.49 (m, 3H), 7.35 (s, 2H), 6.46 (d, 1H), 3.81 (d, 6H), 3.40 (s, 2H), 3.21 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 189.33, 171.39, 168.31, 159.90, 152.60, 144.18, 143.90, 133.34, 131.52, 130.87, 127.60, 126.34, 120.96, 92.22, 54.27, 35.23. HRMS calcd for C₂₀H₁₆Cl₂N₄NaO₅ [M+Na]⁺ 485.0390, found 485.0409.

N-{[2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-甲酰基)吡啶-3-基]氧基}-*N*-甲基-噻吩-2-甲酰胺(**6e**): m.p. 142~144 °C; HPLC: 95.7%; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 8.44 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.95~7.83 (m, 2H), 7.76~7.62 (m, 2H), 7.16~7.07 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.29 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 189.30, 171.55, 164.70, 160.51, 153.04, 144.14, 143.91, 134.46, 133.26, 132.98, 127.45, 126.79, 121.41, 92.02, 54.39, 35.83. HRMS calcd for C₁₈H₁₇N₄O₅S [M+H]⁺ 401.0914, found 401.0921.

3-氯-*N*-{[2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-甲酰基)吡啶-3-基]氧基}-*N*-甲基-噻吩-2-甲酰胺(**6f**): m.p. 155~158 °C; HPLC: 99.6%; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 8.41 (dd, $J=4.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.90~7.83 (m, 2H), 7.69 (dd, $J=8.6, 4.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.29 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 189.31, 171.51, 163.62, 160.36, 152.95, 144.09, 143.96, 130.88, 129.55, 128.97, 126.61, 124.44, 121.26, 92.11, 54.38, 36.27. HRMS calcd for C₁₈H₁₆ClN₄O₅S [M+H]⁺

435.0524, found 435.0530.

5-氯-N-{[2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-甲酰基)吡啶-3-基]氧基}-N,1,3-三甲基-1H-吡啶-4-甲酰胺(**6g**): oil; HPLC: 85.5%; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 8.44~8.27 (m, 1H), 7.74~7.56 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 189.89, 171.76, 164.30, 160.94, 153.75, 147.44, 143.91, 142.66, 128.14, 126.68, 121.36, 110.65, 91.67, 54.90, 37.27, 36.44, 13.38; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_6\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 447.1178, found 447.1157.

2,2-二氯-N-{[2-(4,6-二甲氧基嘧啶基-2-甲酰基)吡啶-3-基]氧基}-N,1-二甲基环丙基-1-甲酰胺(**6h**): m.p. 113~115 °C; HPLC: 99.0%; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 8.41 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=8.6, 4.5$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.19 (s, 3H), 1.94 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 1.64 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 189.31, 171.57, 171.52, 160.31, 153.06, 143.86, 143.77, 126.57, 120.83, 92.11, 62.09, 54.36, 36.32, 36.15, 31.21, 18.78; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 441.0727, found 441.0729.

References

- [1] (a) Felsenstein, F.; Semar, M.; Stammler, G. *Gesunde Pflanz.* **2010**, 62, 29.
 (b) Nishide, H.; Ogawa, M.; Kominami, H.; Higuchi, K.; Nishimura, A. *US 6770662*, **2004** [*Chem. Abstr.* **2002**, 136, 85761].
 (c) Opalski, K. S.; Tresch, S.; Kogel, K. H.; Grossmann, K.; Kohle, H.; Huckelhoven, R. *Pest Manage. Sci.* **2006**, 62, 393.
- [2] Schmitt, M. R.; Carzaniga, R.; Cotter, H. V. T.; O'Connell, R.; Hol-lomon, D. *Pest Manage. Sci.* **2006**, 62, 383.
- [3] (a) Lu, L.; Lu, Q.; Tang, Q.-H.; Dai, M.; Yang, B.; Xu, K.; Fu, Q.-F.; Lu, X.-T. *CN 101381347*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2009**, 150, 352182].
 (b) 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.)
 (c) Lin, X.-F.; Tan, Z.; Liu, Y.; Huo, Y.-J.; 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.)
 (d) Bao, X.-P.; Lin, X.-F.; Jian, J.; 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.)
- [4] Araki, K.; Kudo, S.; Sato, Y.; Ito, M.; Gomibuchi, T.; Araki, Y.; Inuta, T.; Endo, K.; Shirakura, S.; Nakamura, S.; Shirokura, S.; Nakamura, A.; Koichi, A.; Sachio, K.; Yoshitaka, S.; Masahito, I.; Takuya, G.; Tetsuya, I.; Yasuo, A.; Keiji, E.; Shin, N.; Shimichi, S.; Satoh, Y. *WO 2006008159*, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, 144, 144740].
- [5] (a) Kawazoe, K.; *WO 2011024429*, **2011** [*Chem. Abstr.* **2011**, 154, 284316].
 (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.-O.; Albert, G.; Reichert, G.; Simon, W.; Waldeck, A.; Van Tuyl Cotter, H.; Rehnig, A. E. E. *EP 897904*, **1999** [*Chem. Abstr.* **1999**, 130, 209501].
 (b) Kameswaran, V. *WO 2001051440*, **2001** [*Chem. Abstr.* **2001**, 135, 107143].
 (c) Maywald, V.; Hoffmann, N.; Keil, M.; Vogelbacher, U. J.; Wevers, J. H. *WO 2004054953*, **2004** [*Chem. Abstr.* **2004**, 141, 71349].
- [7] Du, P.; Wang, H.; Gao, Y.-H. *Chem. Reag.* **2010**, 32, 91 (in Chinese).
 (杜葩, 王红, 高永红, 金东元, *化学试剂*, **2010**, 32, 91.)

(Zhao, X.)