新型 *N*-[2-((取代苯基)氨基)吡啶-3-基]嘧啶甲酰胺的合成、杀菌活性及分子对接

时艳华 张 帅 万福贤 孙昌兴 姜 林*

(山东农业大学化学与材料科学学院 山东泰安 271018)

摘要 为寻找新型结构的琥珀酸脱氢酶抑制剂,以高效杀菌剂啮酰菌胺为先导化合物,设计、合成了 17 种 *N*-[2-((取代苯基)氨基)吡啶-3-基]-4-甲基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酰胺(**4a**~**4g**)和 *N*-[2-((取代苯基)氨基)吡啶-3-基]-4-甲氧基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酰胺(**4h**~**4q**),并通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 MALDI-TOF-MS 确证了化合物的结构. 离体杀菌活性试验表明,在剂量为 50 $\mu\text{g/mL}$ 时,16 种化合物对菌核菌表现出较高的杀菌活性,抑制率在 90% 以上. 一些化合物在此剂量下对灰霉菌显示出中等活性,抑制率为 70%~84%. 分子对接研究揭示了具有较高活性的化合物, *N*-[2-((3-氟-4-甲基苯基)氨基)吡啶-3-基]-2-甲硫基-4-甲氧基嘧啶-5-甲酰胺(**4p**)与琥珀酸脱氢酶(SDH)靶酶氨基酸形成 4 个氢键和一个阳离子- π 相互作用.

关键词 嘧啶; 酰胺; 合成; 杀菌活性; 分子对接

Synthesis, Fungicidal Activity and Molecular Docking Study of Novel *N*-[2-((Substitutedphenyl)amino)pyridin-3-yl]-pyrimidine-4-carboxamides

Shi, Yanhua Zhang, Shuai Wan, Fuxian Sun, Changxing Jiang, Lin*

(College of Chemistry and Material Science, Shandong Agricultural University, Tai'an, Shandong 271018)

Abstract To explore succinate dehydrogenase inhibitor with new structure, the excellent fungicide boscalid was chosen as a lead compound, and seventeen *N*-[2-((substitutedphenyl)amino)pyridin-3-yl]-4-methyl-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxamides (**4a** ~ **4g**) and *N*-[2-((substitutedphenyl)amino)pyridin-3-yl]-4-methoxy-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxamides (**4h** ~ **4q**) were designed and synthesized. The structures of target compounds were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, and MALDI-TOF-MS. The *in vitro* bioassay showed that sixteen compounds possessed high fungicidal activity against *S. sclerotiorum* with more than 90% inhibitory rate at 50 $\mu\text{g/mL}$, and some compounds showed moderate activity against *B. cinerea* at the same dose with inhibitory rate in the range of 70%~84%. The molecular docking study revealed that four hydrogen bonds and one cation- π interaction were formed between *N*-[2-((3-fluoro-4-methylphenyl)amino)pyridin-3-yl]-4-methoxy-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxamide (**4p**) and succinate dehydrogenase (SDH) enzyme.

Keywords pyrimidine; carboxamide; synthesis; fungicidal activity; molecular docking

琥珀酸脱氢酶抑制剂(SDHI)类杀菌剂是一类重要的农用杀菌剂,具有高效、杀菌谱广等优点,迄今已有 20 多种该类杀菌剂进入农药市场^[1],其销售额在杀菌剂市场位列第三,仅次于甲氧基丙烯酸酯类和三唑类杀菌剂. SDHI 类杀菌剂的作用靶酶是线粒体内的琥珀酸脱氢酶(SDH),又称线粒体呼吸链复合体 II,杀菌剂通过与靶酶的泛醌位点结合,阻断电子从琥珀酸到泛醌的传

递,从而影响真菌的呼吸、阻止能量合成,进而抑制真菌生长,导致其死亡^[2]. 近 10 多年来,该类杀菌剂的设计与合成研究备受人们关注. 例如, Yang 等^[3]将二苯醚结构引入吡啶甲酰胺分子中,创制了杀菌剂氟苯醚酰胺. Hou 等^[4]将二苯胺结构引入呋喃甲酰胺分子中,获得了具有较强杀菌活性的 *N*-(苯胺基苯基)呋喃甲酰胺. Fan 等^[5]合成了多类芳胺基的噻唑甲酰胺,许多化合物

* Corresponding author. E-mail: jiangl@sdaa.edu.cn

Received February 17, 2020; revised March 15, 2020; published online April 10, 2020.

Project supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2014BM030).

山东省自然科学基金(No. ZR2014BM030)资助项目.

具有良好的杀菌活性. Liu 等^[6]制备了多种(*N*-苄基/苯乙基)吡唑甲酰胺, 一些化合物显示出较高的杀菌活性.

从化学结构看, SDHI 类杀菌剂主要是取代苯甲酰胺和杂环甲酰胺, 其中以吡唑甲酰胺居多^[7]. 例如萎锈灵、氟酰胺、甲呋酰胺、噻氟酰胺、啉酰菌胺、氟唑菌酰胺, 分别含有氧硫杂芑环、苯环、呋喃环、噻唑环、吡啶环、吡唑环, 其结构式见图 1. 但是, 该类杀菌剂还未见取代嘧啶甲酰胺类化合物的报道^[8].

图 1 一些 SDHI 类杀菌剂的结构式
Figure 1 Structures of some SDHI fungicides

嘧啶衍生物表现出良好的生物活性和生物相容性, 如抗肿瘤^[9]、抗病毒^[10]、抗高血压^[11]、抗糖尿病^[12]、杀菌^[13]、杀虫^[14]、除草^[15]等生物活性, 长期以来一直是研究热点. 近来, 嘧啶衍生物在农药领域主要用于除草剂和杀菌剂, 如高效除草剂苄嘧磺隆、烟嘧磺隆和嘧草硫醚, 高效杀菌剂氟唑菌胺、嘧菌环胺和嘧霉胺等. 本文以啉酰菌胺为先导化合物, 利用生物电子等排和亚结构连接法, 以嘧啶环替代上述 SDHI 分子中的苯环或杂环, 以苯胺基吡啶结构替代分子中酰胺键上与 N 相连的烃基部分, 设计合成了一系列 *N*-[2-((取代苯基)氨基)吡啶-3-基]嘧啶-5-甲酰胺, 期望得到杀菌活性高的新型琥珀酸脱氢酶抑制剂, 设计策略如图 2 所示.

1 结果与讨论

1.1 化合物的合成

目标化合物的合成路线如 Scheme 1 所示. 乙氧亚甲基乙酰乙酸乙酯与 *S*-甲基异硫脲反应生成 4-甲基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酸乙酯, 然后水解得到中间体 1. 乙氧亚甲基丙二酸二乙酯与 *S*-甲基异硫脲硫酸盐反应制备 4-羟基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酸乙酯, 再经氯化及甲氧基化、水解制得中间体 2. 此外, 通过 2-氯-3-硝基吡啶与

图 2 目标化合物的设计策略
Figure 2 Design strategy of target compounds

4a: R¹ = CH₃, R = H; 4b: R¹ = CH₃, R = 4-F; 4c: R¹ = CH₃, R = 4-Cl; 4d: R¹ = CH₃, R = 4-Br; 4e: R¹ = CH₃, R = 2,4-Cl₂; 4f: R¹ = CH₃, R = 3-F-4-CH₃; 4g: R¹ = CH₃, R = 3-CH₃-4-Cl; 4h: R¹ = OCH₃, R = H; 4i: R¹ = OCH₃, R = 4-F; 4j: R¹ = OCH₃, R = 2-Cl; 4k: R¹ = OCH₃, R = 3-Cl; 4l: R¹ = OCH₃, R = 4-Cl; 4m: R¹ = OCH₃, R = 4-Br; 4n: R¹ = R = OCH₃; 4o: R¹ = OCH₃, R = 2,4-Cl₂; 4p: R¹ = OCH₃, R = 3-F-4-CH₃; 4q: R¹ = OCH₃, R = 3-CH₃-4-Cl

图式 1 目标化合物 4a~4q 的合成路线
Scheme 1 Synthetic route for the target compounds 4a~4q

取代苯胺作用得到 2-[(取代苯基)氨基]-3-硝基吡啶, 后者经氯化亚锡还原制备中间体 **3**. 最后, 中间体 **1**(或 **2**) 与 **3** 缩合生成目标化合物 **4**.

中间体 **2** 的制备曾参考 4-乙氧基嘧啶-5-甲酸的制备方法^[16], 由 4-氯-2-甲硫基嘧啶-5-甲酸乙酯经甲醇钠甲氧基化、水解反应实现, 两步收率只有 50%左右. 随后参考文献[17]方法, 在 NaOH 的甲醇溶液中反应, 使甲氧基化和水解反应一步完成, 方法简便, 收率为 81%. 在目标化合物酰胺的合成中, 常采用羧酸与挥发性的氯化亚砷作用制备酰氯, 然后再与胺反应. 本研究以 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸(EDCI)为缩合剂, 4-二甲氨基吡啶(DMAP)为催化剂, 使取代嘧啶甲酸与胺一步反应完成, 该法所得酰胺易于提纯, 用简单的重结晶方法即可.

1.2 波谱分析

以目标化合物 **4c** ($R^1=CH_3$, $R=4-Cl$)为例说明. 1H NMR 中, 化学位移 δ 9.9 处的单峰是吡啶环与苯环之间的 NH 质子的吸收峰, δ 8.9 的单峰为酰胺键 NH 质子的吸收峰, δ 8.2 的单峰为嘧啶环上氢的吸收峰, δ 8.1 和 7.8 处的二个双重峰为吡啶环二个氢的吸收峰, δ 7.6 和 7.2 处的二个双重峰为苯环上四个氢的吸收峰, δ 6.9 处的双二重峰为吡啶环上一个氢的吸收峰. δ 2.6 处的单峰为嘧啶环上 SCH₃ 氢的吸收, 而 δ 2.6 处的单峰为 CH₃ 氢的吸收峰. ^{13}C NMR 中, δ 172.8, 165.4, 156.5, 120.9 是嘧啶环上碳原子的吸收峰, δ 166.5 为酰胺键碳的峰, δ 149.6~

115.3 多个峰属于吡啶环和苯环碳的吸收峰, δ 23.24 是 SCH₃ 的碳的信号峰, δ 14.1 是与嘧啶环上 CH₃ 碳的信号峰.

1.3 杀菌活性

化合物 **4a**~**4q** 在剂量为 50 $\mu g/mL$ 时对黄瓜菌核菌 (*S. sclerotiorum*)和草莓灰霉菌 (*B. cinerea*)的抑制率、EC₅₀(抑制 50%病菌菌丝生长所需剂量)列于表 1, 啉酰菌胺(Boscali)为对照. 由表 1 可知, 除 **4h** 外, 其余 16 种目标化合物对菌核菌有较高的杀菌活性, 抑制率均在 90%以上; 其中苯环上只含一个氯原子的化合物 **4j**~**4l**、含一个氯原子和甲基的化合物 **4q** 的抑制率为 94%~97%. 另一方面, 一些化合物对灰霉菌显示出中等活性, 如 **4a**~**4g**、**4p** 的抑制率在 70%~84%之间.

为进一步考察化合物的杀菌活性, 测定了目标化合物的 EC₅₀ 值. **4n** 和 **4p** 对菌核菌显示出较强的杀菌活性, EC₅₀ 分别为 1.46 和 1.53 $\mu g/mL$, 但其活性低于对照药剂啉酰菌胺(0.29 $\mu g/mL$). **4b** 和 **4p** 对灰霉菌有较高的活性, EC₅₀ 分别为 6.15 和 6.35 $\mu g/mL$, 其活性与啉酰菌胺相近(5.26 $\mu g/mL$). 从化合物的结构来看, 嘧啶环上甲基或甲氧基, 苯环上的各种取代基与杀菌活性之间没有明显的规律性.

1.4 分子对接

从蛋白质结构数据库选择 SDH 晶体复合物(PDB 编号: 2fbw)作为受体蛋白模板. 将受体蛋白模板去除

表 1 化合物 **4a**~**4q** 的杀菌活性
Table 1 Antifungal activity for target compounds **4a**~**4q**

Compd.	<i>S. sclerotiorum</i>				<i>B. cinerea</i>			
	<i>I</i> ^a /%	Regression Eq. ^b	<i>r</i> ^c	EC ₅₀ /($\mu g \cdot mL^{-1}$) (95% CL) ^d	<i>I</i> ^a /%	Regression Eq. ^b	<i>r</i> ^c	EC ₅₀ /($\mu g \cdot mL^{-1}$) (95% CL) ^d
4a	93	$y=3.97+1.59x$	0.9417	4.40 (1.47~9.08)	79	$y=3.85+1.19x$	0.9922	9.23 (7.00~12.17)
4b	90	$y=4.51+1.14x$	0.9578	2.68 (0.94~5.28)	83	$y=4.15+1.07x$	0.9898	6.15 (4.22~8.95)
4c	91	$y=4.49+1.09x$	0.9783	2.89 (1.41~5.93)	71	$y=4.06+0.89x$	0.9961	11.24 (9.39~13.45)
4d	90	$y=4.58+0.99x$	0.9982	2.67 (2.16~3.29)	70	$y=3.70+1.05x$	0.9991	17.04 (15.87~18.29)
4e	93	$y=4.63+1.10x$	0.9912	2.15 (1.31~3.54)	71	$y=3.86+1.02x$	0.9819	13.04 (9.06~18.76)
4f	91	$y=4.23+1.36x$	0.9506	3.66 (1.33~5.20)	84	$y=3.97+0.89x$	0.9898	14.40 (11.11~18.65)
4g	91	$y=4.63+1.01x$	0.9900	2.31 (1.38~3.87)	80	$y=3.36+1.26x$	0.9941	19.84 (16.76~23.49)
4h	86	$y=4.29+1.20x$	0.9224	3.92 (1.08~6.16)	65	$y=4.11+0.91x$	0.9691	9.42 (5.40~16.43)
4i	90	$y=4.06+1.38x$	0.9921	4.83 (3.36~6.92)	64	$y=3.65+1.20x$	0.9985	13.12 (11.84~14.53)
4j	94	$y=4.22+1.36x$	0.9911	3.74 (2.41~5.79)	48	$y=2.97+1.54x$	0.9729	20.68 (14.42~27.65)
4k	97	$y=4.09+1.54x$	0.9575	3.90 (1.48~6.23)	65	$y=4.19+0.82x$	0.9461	9.67 (4.61~16.25)
4l	94	$y=4.21+1.25x$	0.9872	4.26 (2.63~6.90)	62	$y=3.84+1.06x$	0.9880	12.48 (9.23~16.86)
4m	90	$y=4.69+0.95x$	0.9944	2.11 (1.42~3.13)	54	$y=3.92+0.84x$	0.9908	19.10 (15.41~23.67)
4n	90	$y=4.85+0.94x$	0.9265	1.46 (0.23~5.05)	51	$y=3.49+1.17x$	0.9912	19.20 (15.56~23.68)
4o	91	$y=4.45+1.14x$	0.9742	3.04 (1.42~6.59)	49	$y=3.16+1.31x$	0.9973	24.56 (22.57~26.72)
4p	91	$y=4.83+0.91x$	0.9721	1.53 (0.52~3.26)	71	$y=4.13+1.08x$	0.9710	6.35 (3.37~11.96)
4q	94	$y=4.64+1.13x$	0.9935	2.06 (1.29~3.26)	67	$y=3.54+1.34x$	0.9966	12.27 (10.46~14.40)
Boscalid 100		$y=6.09+0.69x$	0.9867	0.29 (0.12~0.57)	85	$y=4.07+1.22x$	0.9908	5.26 (3.99~8.29)

^a *I* represents inhibitory rate at 50 $\mu g/mL$. ^b Regression Eq. means the toxicity regression equation. ^c *r* represents correlation coefficient. ^d CL means the confidence interval.

萎秀灵分子和非必要的结构片段,经除水、加氢、计算电荷等处理后作为靶酶蛋白.并选择萎秀灵分子所在的结合腔为对接位点,进行后续对接^[18,19].选取对菌株、灰霉菌抑制活性都较高的化合物 **4p** ($R^1=OCH_3$, $R=3-F-4-CH_3$)作为配体分子,与优化的靶酶蛋白对接.分子对接时采用 AUTODOCK, VINA, GOLD, PLANT 四种对接软件进行,对接次数分别设定为 256, 200, 200, 200.随后,基于对接结果,采用一致性打分和一致性对接方法(以 $RMSD \leq 0.20$ nm 为标准进行构象聚类分析,取在不同软件中出现次数最多的构象为最优构象),确定 **4p** 与靶酶蛋白结合的最优构象^[20].分子对接结果(图 3)显示, **4p** 分子处在靶酶活性氨基酸残基形成的空腔内,嘧啶环二个氮原子分别与 Tyr-58、Ser-39 形成氢键,与嘧啶环相连的甲氧基的氧原子和 Arg-43 形成氢键,酰胺键上的羰基氧原子与 Arg-43 形成氢键.此外,嘧啶环与 Arg-43 之间还存在阳离子- π 相互作用.由此可见,化合物 **4p** 与靶酶蛋白之间存在一定的亲和力.

图 3 化合物 **4p** 的分子对接图
Figure 3 Molecular docking of compound **4p**

2 结论

利用生物电子等排和活性亚结构连接法,设计、合成了一系列取代 *N*-[2-((取代苯基)氨基)吡啶-3-基]-4-甲基/甲氧基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酰胺,用菌丝生长速率法测试了化合物对植物病原菌的杀菌活性.结果表明,在剂量为 50 $\mu\text{g/mL}$ 时,化合物(除 **4h** 外)对菌株表现出较高的杀菌活性,抑制率均在 90%以上;一些化合物对灰霉菌显示出中等杀菌活性,如 **4a**~**4g**、**4p** 的抑制率在 70%~84%之间.分子对接研究揭示了 **4p** 分子与 SDH 靶酶形成四个氢键和一个阳离子- π 相互作用.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

济南海能有限公司 MP420/MP430 全自动熔点仪(温度计未校正);美国 Mercury 公司 Plus-400 型核磁共振仪(CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂, TMS 为内标);德国 Bruker 公司 Solarix XSR 型基质辅助激光解析串联飞行时间质谱仪;宁波江南仪器公司 GXZ 型智能光照培养箱.化学试剂为市售分析纯,二氯甲烷用前经干燥处理.

3.2 中间体的合成

4-甲基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酸(**1**)按照文献[21]方法制备, m.p. 170~172 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 171~172 $^{\circ}\text{C}$). 4-氯-2-甲硫基嘧啶-5-甲酸乙酯按照文献[22]方法制备, m.p. 60~63 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 60~61 $^{\circ}\text{C}$). *N*²-取代苯基吡啶-2,3-二胺(**3**)按照文献[23]方法制备.

4-甲氧基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酸(**2**)参考文献[17]方法制备.将 4-氯-2-甲硫基嘧啶-5-甲酸乙酯 1.16 g (5.0 mmol)溶于 6 mL 甲醇中,搅拌下慢慢加入 1 mol/L NaOH 溶液 12 mL,室温搅拌 3 h.反应完毕,用乙酸乙酯萃取反应混合液以去除未反应的原料(8 mL $\times$ 2),水溶液用稀盐酸酸化至 pH 3~4,产生大量白色沉淀.沉淀用乙酸乙酯提取(10 mL $\times$ 2),有机相合并后用无水硫酸钠干燥,减压脱溶剂得白色固体 **2** 0.93 g,产率 81%. m.p. 168.5~170.4 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.97 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

3.3 目标化合物的合成

以化合物 **4a** 为例. 4-甲基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酸(**1**) 0.56 g (3.0 mmol)和 *N*²-苯基吡啶-2,3-二胺 0.55 g (3.0 mmol)溶于 15 mL 干燥的二氯甲烷中,加入 EDCI 0.65 g (3.3 mmol)和 DMAP 0.11 g (0.9 mmol),室温搅拌 20 h.薄层色谱(TLC)检测完全反应后,加入 10 mL 水充分搅拌 30 min,抽滤,水洗,干燥后用乙酸乙酯-石油醚(*V*:*V*=1:3)重结晶得化合物 **4a** 0.61 g.以同样的方法可以制备化合物 **4b**~**4q**.

N-[2-(苯基氨基)吡啶-3-基]-4-甲基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酰胺(**4a**): 白色固体,产率 58%. m.p. 178.5~179.5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.10 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=12.5$ Hz, 2H), 7.28~7.25 (m, 2H), 6.97~6.95 (m, 1H), 6.86~6.84 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{CDCl}_3$) δ : 168.5, 161.8, 160.6, 150.8, 144.0, 139.7, 136.2, 127.9, 123.9, 119.5, 116.8, 115.5, 114.6, 110.2, 18.2, 9.3. MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺ 352.1233, found 352.1227.

N-[2-((4-氟苯基)氨基)吡啶-3-基]-4-甲基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酰胺(**4b**): 淡黄色固体, 产率 56%. m.p. 208.2~209.2 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.96 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.57 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{CDCl}_3$) δ : 172.7, 166.5, 165.5, 158.5, 156.5, 150.1, 144.6, 137.7, 134.1, 124.6, 121.6 (d, $J_{\text{C-F}}=25$ Hz), 120.1, 115.1, 114.9 (d, $J_{\text{C-F}}=86$ Hz), 23.2, 14.1. MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_5\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 370.1139, found 370.1132.

N-[2-((4-氯苯基)氨基)吡啶-3-基]-4-甲基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酰胺(**4c**): 白色固体, 产率 61%. m.p. 218.5~219.5 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.92 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.87 (dd, $J=5.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.57 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{CDCl}_3$) δ : 172.8, 166.5, 165.4, 156.5, 149.6, 144.6, 140.4, 134.2, 128.4, 125.1, 124.5, 120.9, 120.6, 115.3, 23.2, 14.1. MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 386.0843, found 386.0837.

N-[2-((4-溴苯基)氨基)吡啶-3-基]-4-甲基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酰胺(**4d**): 白色固体, 产率 53%. m.p. 171.0~172.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.94 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.88 (dd, $J=5.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.57 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{CDCl}_3$) δ : 172.8, 166.6, 165.4, 156.5, 149.6, 144.6, 140.9, 134.3, 131.3, 124.6, 121.3, 120.6, 115.4, 112.7, 23.2, 14.1. MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_5\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 430.0338, found 430.0322.

N-[2-((2,4-二氯苯基)氨基)吡啶-3-基]-4-甲基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酰胺(**4e**): 白色固体, 产率 56%. m.p. 279.7~280.8 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.39 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.83~7.77 (m, 2H), 7.42 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=5.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.58 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 173.3, 166.5, 165.7, 156.1, 149.4, 145.2, 136.9, 134.6, 128.7, 127.4, 125.6, 123.9, 123.4, 121.6, 116.7, 23.2, 14.1. MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 420.0453, found 420.0447.

N-[2-((3-氟-4-甲基苯基)氨基)吡啶-3-基]-4-甲基-2-

甲硫基嘧啶-5-甲酰胺(**4f**): 白色固体, 产率 50%. m.p. 211.5~212.4 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.37 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.04 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 174.5, 166.7, 162.4, 160.5, 154.7, 145.7, 132.1, 131.6 (d, $J_{\text{C-F}}=26$ Hz), 123.4, 122.1, 118.6, 118.5, 117.6, 114.4, 106.3, 106.1, 23.2, 14.2, 13.9. MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_5\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 384.1295, found 384.1289.

N-[2-((3-甲基-4-氯苯基)氨基)吡啶-3-基]-4-甲基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酰胺(**4g**): 白色固体, 产率 46%. m.p. 218.5~219.5 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.90 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J=5.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 172.8, 166.5, 165.4, 156.4, 149.6, 144.6, 140.2, 135.4, 133.9, 128.8, 125.6, 124.5, 121.9, 120.5, 118.6, 115.1, 23.2, 20.3, 14.1. MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 400.1000, found 400.0993.

N-[2-(苯基氨基)吡啶-3-基]-4-甲氧基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酰胺(**4h**): 白色固体, 产率 70%. m.p. 182.6~183.1 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.20 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.20 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J=4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.00~6.92 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 176.2, 164.9, 161.6, 161.2, 147.7, 144.9, 141.7, 131.6, 129.1, 123.8, 121.8, 118.0, 108.4, 54.9, 14.4. MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 368.1197, found 368.1175.

N-[2-((4-氟苯基)氨基)吡啶-3-基]-4-甲氧基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酰胺(**4i**): 白色固体, 产率 67%. m.p. 175.5~176.9 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.12 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.12 (dd, $J=4.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J=7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=4.7$ Hz, 2H), 6.97 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.90 (dd, $J=5.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 176.4, 164.9, 161.7, 161.2, 159.2, 157.3, 148.9, 145.3, 137.4, 132.2, 122.1, 120.5, 117.0, 115.6 (d, $J_{\text{C-F}}=90$ Hz), 108.2, 55.0, 14.4. MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 386.1088, found 386.1081.

N-[2-((2-氯苯基)氨基)吡啶-3-基]-4-甲氧基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酰胺(**4j**): 白色固体, 产率 64%. m.p.

157.5~158.5 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.28 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.36 (dd, $J=7.9$, 1.6 Hz, 1H), 8.21 (dd, $J=4.8$, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=8.2$, 1.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=8.0$, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=7.9$, 4.8 Hz, 1H), 6.87 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 176.2, 164.9, 161.5, 161.3, 146.5, 144.7, 138.3, 131.6, 129.3, 127.6, 124.8, 121.7, 121.6, 119.0, 117.6, 108.3, 54.9, 14.4. MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 402.0792, found 402.0785.

N-[2-((3-氯苯基)氨基)吡啶-3-基]-4-甲氧基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酰胺(**4k**): 白色固体, 产率 67%. m.p. 173.6~174.6 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.17 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.18 (dd, $J=4.7$, 1.3 Hz, 1H), 8.06 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.16 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=5.0$, 2.5 Hz, 1H), 6.90 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 176.4, 164.9, 161.7, 161.2, 147.6, 145.2, 142.9, 134.7, 132.1, 130.0, 123.3, 121.6, 118.1, 118.0, 116.2, 108.2, 54.9, 14.4. MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 402.0792, found 402.0785.

N-[2-((4-氯苯基)氨基)吡啶-3-基]-4-甲氧基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酰胺(**4l**): 白色固体, 产率 69%. m.p. 216.0~217.6 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.21 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.20~8.17 (m, 2H), 7.68 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=6.8$, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=5.0$, 2.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.61 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{CDCl}_3$) δ : 174.5, 165.6, 162.3, 159.5, 149.6, 144.7, 140.9, 133.9, 128.6, 124.8, 121.5, 120.7, 116.1, 111.2, 55.1, 14.3. MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 402.0792, found 402.0785.

N-[2-((4-溴苯基)氨基)吡啶-3-基]-4-甲氧基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酰胺(**4m**): 白色固体, 产率 68%. m.p. 160.1~161.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.17 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.18 (dd, $J=4.8$, 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.99 (dd, $J=7.8$, 4.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.62 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 174.8, 165.5, 162.1, 159.7, 148.9, 144.4, 141.3, 133.1, 131.4, 121.9, 120.7, 116.3, 112.6, 110.6, 54.9, 14.3. MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 446.0287, found 446.0280.

N-[2-((4-甲氧基苯基)氨基)吡啶-3-基]-4-甲氧基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酰胺(**4n**): 白色固体, 产率 70%. m.p.

170.9~171.8 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.12 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.12 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J=7.8$, 1.5 Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.90 (dd, $J=7.8$, 4.9 Hz, 1H), 6.83 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.61 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 176.2, 164.9, 161.6, 161.2, 155.3, 149.4, 145.4, 134.4, 132.2, 121.9, 121.1, 116.6, 114.4, 108.4, 55.6, 55.0, 14.4. MALDI calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 398.1288, found 398.1280.

N-[2-((2,4-二氯苯基)氨基)吡啶-3-基]-4-甲氧基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酰胺(**4o**): 灰色固体, 产率 60%. m.p. 206.3~207.1 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.21 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.20~8.17 (m, 2H), 7.69 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J=8.9$, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=7.9$, 4.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.61 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{CDCl}_3$) δ : 176.5, 164.9, 161.7, 161.4, 147.0, 144.9, 136.9, 132.3, 128.8, 123.7, 122.2, 118.9, 118.6, 108.2, 55.1, 14.4. MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 436.040, found 436.0396.

N-[2-((3-氟-4-甲基苯基)氨基)吡啶-3-基]-4-甲氧基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酰胺(**4p**): 白色固体, 产率 65%. m.p. 210.7~211.5 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.16 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.15 (dd, $J=4.8$, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, $J=7.9$, 1.4 Hz, 1H), 7.04~7.01 (m, 2H), 6.94 (dd, $J=7.8$, 4.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, $J=8.2$, 2.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 176.3, 164.9, 161.7, 161.2, 148.1, 145.2, 140.9, 132.0, 131.4, 122.9, 117.6, 113.9, 108.3, 105.8, 105.5, 55.0, 14.4, 13.9. MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 400.1244, found 400.1237.

N-[2-((3-甲基-4-氯苯基)氨基)吡啶-3-基]-4-甲氧基-2-甲硫基嘧啶-5-甲酰胺(**4q**): 淡黄色固体, 产率 63%. m.p. 190.6~191.1 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.15 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.16 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J=7.8$, 1.5 Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=8.5$, 2.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, $J=7.8$, 4.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 176.4, 164.9, 161.7, 161.2, 148.3, 145.3, 140.0, 136.6, 132.2, 129.4, 127.0, 122.8, 120.9, 117.5, 108.2, 55.0, 20.2, 14.4. MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 416.094, found 416.0942.

3.4 杀菌活性试验

采用菌丝生长速率法测定目标化合物的离体抑菌

活性^[24],以黄瓜菌核菌(*S. sclerotiorum*)和草莓灰霉菌(*B. cinerea*)为测试菌种.选择各待测化合物对病原菌的生长抑制率在10%~90%范围内的5个浓度梯度的PDA(马铃薯-葡萄糖培养基)含药平板,接种后置于(25±1)℃的培养箱中培养,灰霉菌培养72 h,菌核菌培养36 h.以加入等体积无菌水的培养基为空白对照,以杀菌剂啮啉菌胺(Boscalid)为阳性对照,每处理重复三次.用十字交叉法测量菌落直径,按以下公式计算抑制率,然后通过DPS分析软件求出有效中浓度EC₅₀值,毒力回归方程和相关系数(*r*).实验结果见表1.

菌落扩散直径=菌落平均直径-菌饼直径

抑制率(%)=(对照菌落扩展直径-处理菌落扩展直径)/(对照菌落扩展直径)×100%

辅助材料(Supporting Information) 目标化合物4a~4q的¹H NMR和¹³C 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] Du, S.-J.; Qin, Z.-H. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2018**, *20*, 545 (in Chinese). (杜士杰, 覃兆海, 农药学报, **2018**, *20*, 545.)
- [2] Zhu, X.-L.; Hu, S.-Q.; Jiang, L.-N.; Yang, W.-C.; Yang, G.-F. *Sin. Chim.* **2016**, *46*, 1188 (in Chinese). (朱晓磊, 胡生全, 蒋莉娜, 杨文超, 杨光富, 中国科学: 化学, **2016**, *46*, 1188.)
- [3] (a) Yang, G.-F.; Xiong, L.; Chen, Q. *CN 104557709*, **2013** [*Chem. Abstr.* **2013**, 162, 590243] (b) Xiong, L.; Zhu, X.-L.; Shen, Y.-Q.; Wishwajith, W. K. W. M.; Li, K.; Yang, G.-F. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 424
- [4] Wang, H.-Y.; Gao, X.-H.; Zhang, X.-X.; Jin, H.; Tao, K.; Hou, T.-P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 90.
- [5] Guo, X.-F.; Zhao, B.; Fan, Z.-J.; Yang, D.-Y.; Zhang, N.-L.; Wu, Q.-F.; Yu, B.; Zhou, S.; Kalinina, T. A.; Belskaya, N. P. *J. Agric. Food Chem.* **2019**, *67*, 1647.
- [6] Liu, X.-H.; Qiao, L.; Zhai, Z.-W.; Cai, P.-P.; Cantrell, C. L.; Tan, C.-X.; Weng, J.-Q.; Han, L.; Wu, H.-K. *Pest Manag. Sci.* **2019**, *75*, 2892.
- [7] Sun, N.-B.; Shen, Z.-H.; Zhai, Z.-W.; Han, L.; Weng, J.-Q.; Tan, C.-X.; Liu, X.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2705 (in Chinese). (孙娜波, 沈钟华, 翟志文, 韩亮, 翁建全, 谭成侠, 刘幸海, 有机化学, **2017**, *37*, 2705.)
- [8] Chen, M.-H.; Wu, W.-N.; Chen, L.-J.; Shu, H. *Agrochemicals* **2017**, *56*, 474 (in Chinese). (陈美航, 吴文能, 陈丽娟, 舒华, 农药, **2017**, *56*, 474.)
- [9] Meng, Y.-Q.; Li, E.-D.; Zhang, Y.; Zhao, P.-R.; Ke, Y.; Zhang, Q.-R.; Liu, H.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 2541 (in Chinese). (孟娅琪, 李二冬, 张洋, 赵培荣, 可钰, 张秋荣, 刘宏民, 有机化学, **2019**, *39*, 2541.)
- [10] Tănase, C. I.; Drăghici, C.; Cojocaru, A.; Galochkina, A. V.; Orshanskaya, J. R.; Zarubaev, V. V.; Shova, S.; Enache, C.; Maganu, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 6346.
- [11] Li, L.; Zhang, W.-P.; Lin, F.; Lu, X.-Q.; Chen, W.; Li, X.-Z.; Zhou, X.-B.; Su, R.-B. Wang, L.-L.; Zheng, Z.-B.; Li, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *173*, 107.
- [12] Tang, X.-M.; Fan, L.; Zhang, Z.-C.; Yang, D.-C. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1460 (in Chinese). (唐雪梅, 范莉, 张泽朝, 杨大成, 有机化学, **2019**, *39*, 1460.)
- [13] (a) He, H.-F.; Xia, Q.; He, H.-W. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 2295 (in Chinese). (何海峰, 夏芹, 贺红武, 有机化学, **2019**, *39*, 2295.) (b) Wang, J.-Y.; Tao, H.; Jin, M.; Li, L.-S.; Xiao, Y.-M.; Li, J.-Q.; Qin, Z.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1044 (in Chinese). (王家尧, 陶晗, 金蜜, 李丽莎, 肖玉梅, 李佳奇, 覃兆海, 有机化学, **2019**, *39*, 1044.)
- [14] Dai, H.; Ye, L.-Y.; Li, Y.; Fang, Y.; Shi, Y.-Y.; Liang, Z.-P.; Shi, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 1020 (in Chinese). (戴红, 叶林玉, 李阳, 方源, 石玉军, 梁志鹏, 石健, 有机化学, **2017**, *37*, 1020.)
- [15] Wang, M.-R.; Sun, L.-Y.; Wan, F.-X.; Jiang, L. *J. Pestic. Sci.* **2012**, *37*, 15.
- [16] Liu, F.-D. *M.S. Thesis*, Central China Normal University, Wuhan, **2016** (in Chinese). (刘福娣, 硕士论文, 华中师范大学, 武汉, **2016**.)
- [17] Huang, H.; Hutta, D. A.; Rinker, J. M.; Hu, H.; Parsons, W. H.; Schubert, C.; DesJarlais, R. L.; Yurkow, E.; Manthey, C. L.; Player, M. R. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1081.
- [18] Du, S.-J.; Tian, Z.-M.; Yang, D.-Y.; Li, X.-Y.; Li, H.; Jia, C.-Q.; Che, C.-L.; Wang, M.; Qin, Z.-H. *Molecules* **2015**, *20*, 839
- [19] Sun, N.-B.; Shen, Z.-H.; Zhai, Z.-W.; Wu, H.-K.; Weng, J.-Q.; Tan, C.-X.; Liu, X.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2044 (in Chinese). (孙娜波, 沈钟华, 翟志文, 武宏科, 翁建全, 谭成侠, 刘幸海, 有机化学, **2017**, *37*, 2044.)
- [20] Yuriev, E.; Ramsland, P. A. *J. Mol. Recognit.* **2013**, *26*, 215.
- [21] Abe, T.; Tamai, R.; Ito, M.; Tamaru, M.; Yano, H.; Takahashi, S.; Muramatsu, N. *US 20040248872*, **2004** [*Chem. Abstr.* **2004**, 138, 304304].
- [22] (a) Wang, H.-T.; Wang, H.-Y.; Yang, L.-R.; Mao, P.; Qu, L.-B. *Chin. J. Appl. Chem.* **2015**, *32*, 412 (in Chinese). (王海涛, 王宏雁, 杨亮茹, 毛璞, 屈凌波, 应用化学, **2015**, *32*, 412.) (b) Wang, S.-C.; Wan, F.-X.; Liu, S.; Zhang, S.; Jiang, L. *Chin. Chem. Soc.* **2018**, *65*, 445.
- [23] Kamal, A.; Hussaini, S. M. A.; Nayak, V. L.; Malik, M. S.; Sucharitha, M. L.; Shaik, T. B.; Ashraf, M. Bagul, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *22*, 6755.
- [24] (a) Liu, S.; Qian, P.; Wan, F.-X.; Shi, Y.-H.; Jiang, L. *J. Chin. Chem. Soc.* **2019**, *66*, 330. (b) Sun, J.-L.; Mu, W. *Pesticide Science Experimental Techniques and Guidance*, Chemical Industry Press, Beijing, **2009**, p. 228, p. 229 (in Chinese). (孙家隆, 慕卫, 农药实验技术与指导, 化学工业出版社, 北京, **2009**, p. 228, p. 229.)

(Lu, Y.)