

N-(2-(腈基(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲基)苯基)酰胺类衍生物的合成及生物活性

李元祥^{a,b,*} 陈迪钊^a

(^a怀化学院化学与化学工程系 怀化 418008; ^b华中师范大学, 农药与化学生物学教育部重点实验室 武汉 430079)

摘 要 以2-(2-硝基苯基)乙腈及4,6-二甲氧基-2-甲磺酰基嘧啶为起始原料, 分别经缩合、还原及酰胺化反应合成了6个未见文献报道的*N*-(2-(腈基(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲基)苯基)酰胺类衍生物, 其结构经¹H NMR、MS和元素分析进行了确证。在150 g/hm²的用量条件下, 合成化合物未显示除草活性。在200 mg/L浓度下, 部分化合物对黄瓜灰霉病及水稻纹枯病表现出一定的抑菌作用, 其中化合物4d对水稻纹枯病的抑制率为72.33%。

关键词 嘧啶水杨酸, 二甲氧基嘧啶, 酰胺, 合成, 生物活性

中图分类号: O621.2

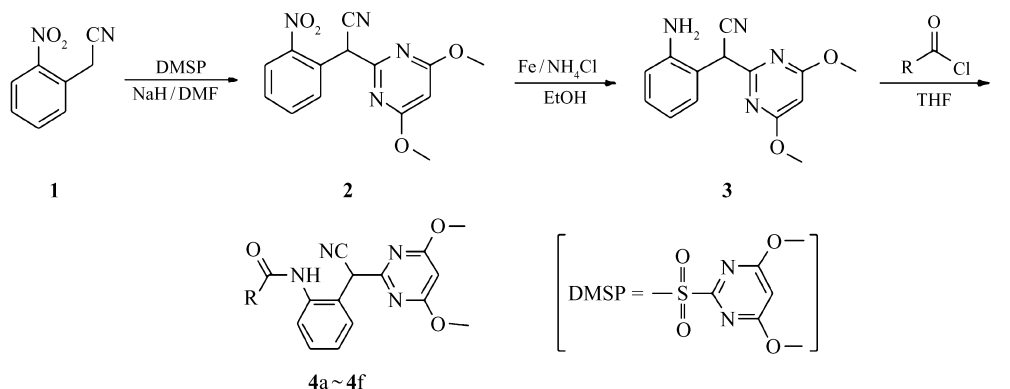
文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2013)09-0999-06

DOI: 10.3724/SP.J.1095.2013.20541

嘧啶水杨酸类除草剂与磺酰脲类除草剂一样, 均是通过抑制乙酰羟酸合成酶(AHAS)的生物活性, 阻碍支链氨基酸(缬氨酸、亮氨酸与异亮氨酸)的生物合成而达到除草的目的^[1-3]。嘧啶水杨酸类除草剂具有活性高、用量低(10~70 g/hm²)、杀草谱广、在土壤中残留期短和对轮作中的后茬作物安全等特点^[4-5], 其代表品种主要有嘧草硫醚、双草醚、嘧草醚、环酯草醚和嘧啶肟草醚等5个商品化品种^[6]。由于该类除草剂具有高效低毒及结构简单变化灵活等特点, 所以自上世纪90年代以来, 新型嘧啶水杨酸类除草剂的开发一直受到广泛关注。另外, 腈基化合物具有广泛的生物活性, 特别是关于杀菌活性的研究已有诸多报道^[7-8]。

为了发现具有生物活性的新型结构, 本文以嘧啶水杨酸类除草剂母体结构为基础, 在活性亚结构4,6-二甲氧基嘧啶与苯环之间, 用腈甲基桥连取代氧桥, 设计合成了一类新的*N*-(2-(腈基(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲基)苯基)酰胺类衍生物4a~4f, 用¹H NMR、MS及元素分析确证了它们的结构。合成路线如Scheme 1所示。



R: 4a. —CH=CHPh; 4b. —Ph; 4c. —Ph(4-Et); 4d. —Ph(4-Me); 4e. —C₃H₇-n; 4f. —CH=CH₂

Scheme 1 Synthetic route of the title compounds

2012-11-22 收稿, 2012-12-31 修回

湖南省科技计划项目(2012NK3098), 湖南省教育厅科学研究重点项目(11A092), 2010年湖南省高校产学研合作示范基地资助项目

通讯联系人: 李元祥, 副教授; Tel: 0745-2851014; E-mail: hhyxlyuanjun@163.com; 研究方向: 新型药物分子的设计与合成

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

熔点由 RY-1 型熔点仪测定(天津市分析仪器厂),温度计未经校正;Mercury-PLUS 400 型核磁共振仪(美国 Agilent 公司)用于 ^1H NMR 测定,TMS 为内标,DMSO 或 CDCl_3 为溶剂;Tracems-2000 型质谱仪(美国 Finnigan 公司)用于 MS 测定;Vario EL III CHNSO 型元素分析仪(德国 Elementar 公司)用于元素分析;薄层层析硅胶使用 GF254 60 型(青岛海洋化工厂)。

所用试剂为分析纯国产或进口试剂,使用前经常规处理。中间体 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-(2-硝基苯基)乙腈(**2**)参照文献[9]方法制得,收率 66%,熔点 $87 \sim 89\text{ }^\circ\text{C}$ (文献^[9]值: $88 \sim 89\text{ }^\circ\text{C}$)。

1.2 中间体 2-(2-氨基苯基)-2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)乙腈(**3**)的合成

参照文献[10-13]方法,在 50 mL 反应瓶中,分别加入 1.0 g (3.3 mmol) 中间体 **2**、0.94 g (0.016 mmol) 铁粉、0.2 g (3.7 mmol) 氯化铵、10 mL 乙醇和 1.5 mL 水,回流 6 h 后,趁热以硅藻土为助滤剂过滤,用 10 mL 热乙醇洗涤滤饼,所得滤液经减压除去溶剂后得粗品。以 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙醚}):V(\text{二氯甲烷})=5:2:2$ 混合液为洗脱液,粗品经硅胶柱层析得淡黄色固体(**3**) 0.6 g,收率 68%,熔点 $204 \sim 206\text{ }^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6), δ : 3.94 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 5.67 (s, 1H, PyHet), 6.87 ~ 8.19 (m, 4H, Ph), 10.61 (s, 1H, CH); 元素分析($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ 计算值)/%: C 62.36 (62.21), H 5.21 (5.22), N 20.50 (20.73)。

1.3 目标化合物的合成与结构表征

参照文献[14-16]方法,在 50 mL 反应瓶中加入 1 mmol 中间体 **3**、10 mL 四氢呋喃(THF)和 1.2 mmol 酰氯试剂,除化合物 **4e** 与 **4f** 在冰浴中反应外,其余化合物均在常温下反应,TLC 监测反应进程(反应时间为 1 ~ 6 h)。用适当比例的丙酮与石油醚的混合溶液作洗脱液,硅胶柱层析得相应的目标化合物 **4a** ~ **4f**。

化合物 **4a**:黄色固体,收率 78%, mp $187 \sim 189\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3), δ : 4.05 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 5.80 (s, 1H, PyHet), 6.52 (d, 1H, $\text{COCH}=\text{}$), 7.21 ~ 8.58 (m, 9H, Ph), 10.99 (d, 1H, $\text{Ph}-\text{CH}=\text{}$), 12.25 (s, 1H, CH), 13.21 (s, 1H, NH); EI MS m/z (%): 400 (M^+ , 71), 399 (65), 356 (20), 296 (24), 270 (62), 254 (57), 164 (20), 130 (100), 102 (22); 元素分析($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ 计算值)/%: C 69.21 (68.99), H 4.95 (5.03), N 13.83 (13.99)。

化合物 **4b**:黄色固体,收率 73%, mp $224 \sim 225\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3), δ : 4.04 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 5.79 (s, 1H, PyHet), 7.22 ~ 8.57 (m, 9H, Ph), 11.07 (s, 1H, CH), 13.01 (s, 1H, NH); EI MS m/z (%): 375 ($[\text{M} + 1]^+$, 24), 374 (M^+ , 74), 346 (11), 269 (40), 253 (36), 104 (100), 76 (44); 元素分析($\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ 计算值)/%: C 67.19 (67.37), H 4.76 (4.85), N 14.76 (14.96)。

化合物 **4c**:黄色固体,收率 71%, mp $209 \sim 210\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3), δ : 1.28 (t, $J = 3.6\text{ Hz}$, 3H, CH_3), 2.74 (dd, $J_1 = 3.6\text{ Hz}$, $J_2 = 7.6\text{ Hz}$, 2H, CH_2), 4.04 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 5.79 (s, 1H, PyHet), 7.22 ~ 8.57 (m, 8H, Ph), 11.13 (s, 1H, CH), 12.97 (s, 1H, NH); EI MS m/z (%): 402 (M^+ , 100), 374 (13), 270 (26), 269 (12), 268 (15), 253 (20), 132 (85), 104 (24); 元素分析($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ 计算值)/%: C 68.41 (68.64), H 5.43 (5.51), N 13.86 (13.92)。

化合物 **4d**:黄色固体,收率 70%, mp $242 \sim 243\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3), δ : 2.46 (s, 3H, CH_3), 3.96 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 5.79 (s, 1H, PyHet), 7.21 ~ 8.56 (m, 8H, Ph), 11.09 (s, 1H, CH), 12.95 (s, 1H, NH); EI MS m/z (%): 389 ($[\text{M} + 1]^+$, 17), 388 (M^+ , 77), 360 (9), 270 (21), 268 (20), 253 (19), 118 (100), 90 (61); 元素分析($\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ 计算值)/%: C 67.87 (68.03), H 5.27 (5.19), N 14.36 (14.42)。

化合物 **4e**:白色固体,收率 89%, mp $186 \sim 188\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3), δ : 1.03 (t, $J = 5.2\text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.79 ~ 1.85 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.42 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.05 (s, 6H,

2 × OCH₃), 5.77 (s, 1H, PyHet), 7.18 ~ 8.55 (m, 4H, Ph), 10.90 (s, 1H, CH), 11.89 (s, 1H, NH); EI MS *m/z*(%): 340 (M⁺, 82), 269 (100), 253 (20), 132 (36), 103 (20); 元素分析 (C₁₈H₂₀N₄O₃ 计算值)/%: C 63.63(63.52), H 5.91(5.92), N 16.42(16.46)。

化合物 4f: 黄色固体, 收率 68%, mp 202 ~ 203 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 4.08 (s, 6H, 2 × OCH₃), 6.18 (s, 1H, PyHet), 5.89 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, =CH₂), 6.29 (m, 1H, COCH=), 6.60 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, =CH₂), 7.21 ~ 8.57 (m, 4H, Ph), 10.97 (s, 1H, CH), 12.49 (s, 1H, NH); EI MS *m/z*(%): 324 (M⁺, 82), 269 (100), 253 (59), 184 (35), 157 (19), 54 (26); 元素分析 (C₁₇H₁₆N₄O₃ 计算值)/%: C 62.84(62.95), H 5.09(4.97), N 17.36(17.27)。

1.4 生物活性试验

除草活性及抑菌活性试验均在国家南方农药创制中心浙江化工研究院进行。参照文献[17]报道方法进行除草活性及抑菌活性试验。

1.4.1 除草活性 称取 0.01 g 原药, 加丙酮配制成质量分数为 5.0% 溶液, 用体积分数为 0.1% 吐温-80 乳化剂的水溶液稀释到浓度为 150 g/hm² 备用。

试验靶标植物为稗草 (*Echinochloa crus-galli*)、狗尾草 (*Setaria viridis*)、马唐 (*Digitaria sanguinalis*)、芥菜 (*Brassica juncea*)、反枝苋 (*Amaranthus retroflexus*) 和鳢肠 (*Eclipta prostrata*)。

将供试杂草种子分单、双子叶分别均匀播入内径 9 cm 盆钵中, 于温室中培养。待单子叶杂草长到 1.5 ~ 2 叶期, 双子叶杂草长到真叶期时, 用自动喷雾装置用药液进行芽后茎叶处理。每次喷洒重复 2 次, 设溶液空白对照。处理后静置 4 ~ 5 h, 待叶片上药液晾干后, 移入温室内培养。每天观察植株生长情况, 定期记录受害症状, 分别于药后 15 ~ 20 d 目测判断除草活性。

对植株茎或根的抑制及对植物的畸形、白化和腐烂等综合影响程度, 分别评定为: 0% 为无除草活性; 10% ~ 30% 为活性低, 稍有影响; 40% ~ 50% 为活性低, 对生长有明显影响; 60% ~ 70% 为有活性, 能抑制生长; 80% ~ 90% 为活性好, 严重抑制生长; 100% 为受害植株完全死亡。

1.4.2 抑菌活性 称取 0.01 g 目标化合物, 用少量 DMSO 溶解后用蒸馏水配成 200 mg/L 药液备用。

试验靶标菌为温室培养黄瓜时常见的黄瓜霜霉病菌 (*Pseudoperonospora cubensis*)、黄瓜白粉病菌 (*Sphaerotheca fuliginea*)、黄瓜灰霉病菌 (*Botrytis cinerea*) 和水稻纹枯病菌 (*Rhizoctonia solani*)。

将盆栽黄瓜培养至 2 片真叶期时供试。①黄瓜霜霉病菌抑菌试验: 选择 2 片真叶期 (摘去生长点) 长势一致的盆栽黄瓜苗, 用药液喷雾处理后自然晾干约 24 h 后, 取新鲜黄瓜霜霉病病叶, 用毛笔沾取 10 °C 左右蒸馏水洗下病叶背面孢子囊, 配成孢子囊悬浮液 (2 × 10⁵ ~ 3 × 10⁵ 个/mL)。用接种喷雾器 (压力 0.1 MPa) 在黄瓜苗上均匀喷雾接种, 接种后的瓜苗移至人工气候室, 保持相对湿度 100%, 温度为 15 ~ 20 °C, 24 h 后保持温度 15 ~ 24 °C, 相对湿度 90% 左右保湿诱发, 5 d 后视空白对照发病情况进行分级调查, 按病指数计算防效; ②黄瓜白粉病菌抑菌试验: 选择 1 片真叶期、长势一致的黄瓜苗, 用药液喷雾处理后阴干 24 h。选取长满白粉菌的黄瓜叶片上的新鲜孢子, 用双层纱布过滤, 制成孢子浓度为 10 mL⁻¹ 左右的悬浮液, 对测试苗进行喷雾接种。接种后的瓜苗自然风干后移至恒温 (21 ~ 23 °C) 室内, 灯光下培养 7 ~ 8 d 后, 视试液空白对照发病情况进行分级调查, 按病指计算防效; ③黄瓜灰霉病抑菌试验: 采用叶片接菌法, 选择 2 片真叶期长势一致的盆栽黄瓜苗, 经药液喷雾并晾干后, 把菌饼接种于叶片上。22 ~ 26 °C 暗光保湿 24 h 后, 恢复自然光照培养约 4 d。待对照样充分发病后用游标卡尺测量每个接种点的病斑直径, 计算防效; ④水稻纹枯病抑菌试验: 选择 2 片真叶期长势一致的盆栽黄瓜苗, 待药剂喷雾处理后晾干后, 将菌饼有菌丝的一面接贴于叶片上, 22 ~ 26 °C 暗光保湿 24 h 后, 恢复自然光照培养约 4 d。待对照样充分发病后用游标卡尺测量每个接种点的病斑直径, 计算防效。

植株发病分级标准参照《农药田间药效试验准则》, 病指数和防治效果按下式计算:

$$\begin{aligned} \text{病情指数}/\% &= \frac{\sum(\text{各级病株数} \times \text{相对级数值})}{\text{总株数} \times 9} \times 100 \\ \text{防治效果}/\% &= \frac{\text{对照病情指数} - \text{处理病情指数}}{\text{对照病情指数}} \times 100 \end{aligned}$$

2 结果与讨论

2.1 化合物的合成

2.1.1 中间体的合成 在中间体 2-(2-氨基苯基)-2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)乙腈(**3**)的合成中,应注意还原剂的选择。实验结果表明,与氯化铵的组合试剂中,铁粉的效果优于锌粉。在本反应中,生成中间体 **3** 的同时,容易生成副产物(2-氨基苯基)(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲酮(在本实验条件下副产物的收率为 13%),故应注意反应进程的监控。

2.1.2 目标化合物的合成 在目标化合物的合成中,由于酰氯试剂极易水解,故反应溶剂应严格进行干燥处理。除化合物 **4e** 与 **4f** 的合成在冰浴中反应外,其余化合物的合成均在常温下进行。中间体 **3** 与酰氯试剂的用量摩尔比控制为 1:1.2 较好。所有目标化合物的合成,均不用缚酸剂,操作简单,反应时间短(1~6 h)且有中等以上的收率(68%~89%)。

2.2 目标化合物的除草及抑菌活性

2.2.1 除草活性 在 150 g/hm² 的剂量条件下,目标化合物 **4a**~**4f** 对靶标植物稗草、狗尾草、马唐、芥菜、反枝苋和鳢肠草的除草活性测试结果如表 1 所示。

表 1 目标化合物 **4a**~**4f** 的除草活性(抑制率%)
Table 1 Herbicidal activities of compounds **4a**~**4f**(inhibition rate/%)

Compound	<i>Echinochloa</i> <i>crus-galli</i>	<i>Setaria</i> <i>viridis</i>	<i>Digitaria</i> <i>sanguinalis</i>	<i>Brassica</i> <i>juncea</i>	<i>Amaranthus</i> <i>retroflexus</i>	<i>Eclipta</i> <i>prostrata</i>
4a	0	0	0	0	0	0
4b	0	0	0	0	0	0
4c	0	0	0	0	0	0
4d	0	0	0	0	0	0
4e	0	0	0	0	0	0
4f	0	0	0	0	0	0

由表 1 可以看出,化合物 **4a**~**4f** 对 6 种测试杂草均未表现出除草活性。可以认为目标物的结构是导致这一结果的重要因素,即目标物的取代苯环与嘧啶环是通过具有吸电子性的腈甲基桥相连的,与典型嘧啶水杨酸结构中具有供电子性的氧桥存在较大差异。说明在 4,6-二甲氧基嘧啶与苯环之间,通过腈甲基桥连改造所得的化合物骨架不能与乙酰羟酸合成酶(AHAS)很好地结合及相互作用,因而没有体现出除草效果。

2.2.2 抑菌活性 在施药质量浓度为 200 mg/L 时,目标化合物 **4a**~**4f** 对受试盆栽黄瓜苗叶面黄瓜霜霉病菌、黄瓜白粉病菌、黄瓜灰霉病菌和水稻纹枯病菌的抑菌活性测试结果如表 2 所示。

表 2 化合物 **4a**~**4f** 的抑菌活性
Table 2 Fungicidal activities of compounds **4a**~**4f**

Compound	Inhibition rate/%			
	<i>Pseudoperonospora cubensis</i>	<i>Sphaerotheca fuliginea</i>	<i>Botrytis cinerea</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>
4a	0	0	35.3	21.7
4b	0	0	3.6	0
4c	0	0	15.6	18.7
4d	0	0	14.4	72.3
4e	0	0	28.7	56.7
4f	0	0	4.5	0

由表 2 可以看出,目标物 **4a**~**4f** 对黄瓜灰霉病及水稻纹枯病表现出一定的防治效果,其中化合物 **4a**和**4e** 对黄瓜灰霉病的防治效果分别为 35.3% 及 28.7%,化合物 **4d** 和 **4e** 对水稻纹枯病的防治效果分别为 72.3% 及 56.7%。由实验结果亦可看出,取代基的变化对抑菌活性的影响,即 R 为苯烯基、取代苯基及含 3 个碳原子的丙基时,化合物体现出抑菌活性。R 为苯基或 2 个碳的乙烯基时抑菌活性明

显降低。实验结果表明,作为杀菌剂,这类化合物具有进一步进行结构改造的潜力。

3 结 论

以2-(2-硝基苯基)乙腈为原料,分别经缩合、还原及酰胺化反应合成了6个未见文献报道的*N*-(2-(脞基(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲基)苯基)酰胺类衍生物。生物活性实验结果表明,所合成的化合物对黄瓜灰霉病和水稻纹枯病有一定抑制活性。说明这类化合物通过结构改造以期寻求高活性杀菌剂具有进一步的研究价值。

参 考 文 献

- [1] SU Shaoquan. Classification of Herbicides by Target of Action and Herbicides Use[J]. *Pesticides*, 1998, **37**(11): 1-7 (in Chinese).
- 苏少泉. 除草剂作用靶标的分类与使用[J]. *农药*, 1998, **37**(11): 1-7.
- [2] Nezu Y, Wada N, Yoshida F, *et al.* Dimethoxypyrimidines as Novel Herbicides: Part 4. Quantitative Structure-activity Relationships of Dimethoxypyrimidinyl(thio)salicylic Acids[J]. *Pestic Sci*, 1998, **52**: 343-353.
- [3] 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]. *Pestic Sci*, 1999, **55**(12): 1143-1150.
- [4] XUE Sijia, ZOU Jinshan. Progress on New Acetolactate Synthase(ALS) Inhibitor[J]. *Chem World*, 2000, **8**: 399-403 (in Chinese).
- 薛思佳, 邹金山. 新型乙酰乳酸合成酶(ALS)抑制剂的研究进展[J]. *化学世界*, 2000, **8**: 399-403.
- [5] YANG Guangfu, YANG Huazheng. Research of Herbicides Targeted ALS[M]. Wuhan: Central China Normal University Press, 2002 (in Chinese).
- 杨光富, 杨华铮. 以ALS为作用靶标的超高效除草剂研究[M]. 武汉: 华中师范大学出版社, 2002.
- [6] LI Yuanxiang, LIU Yuchao, CHEN Qiong. Synthesis and Herbicidal Activities of 2-[2-(4,6-Dimethoxypyrimidin-2-yl)oxy]phenyl]-2-(substituted aniline) acetonitrile Derivatives[J]. *Chinese J Org Chem*, 2011, **31**(12): 2140-2144 (in Chinese).
- 李元祥, 刘玉超, 陈琼. 2-[2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-氧)苯基]-2-(取代苯胺)乙腈类化合物的合成及除草活性研究[J]. *有机化学*, 2011, **31**(12): 2140-2144.
- [7] Abdel-Aal M T, Abdel-Aleem A A H, Ibahim L I, *et al.* Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel 5-Amino-4-cyano-*H*-pyrazole and Quinazolin-4(3*H*)-one Derivatives[J]. *Arch Pharm Res*, 2010, **33**(12): 1891-1900.
- [8] Badne S G, Swamy D K, Bhosale V N, *et al.* Novel Synthesis and Biological Activity of 2-Substituted Derivatives of 3-Cyano-4-imino-2-methylthio-8-methoxy-4*H*-pyrimido[2,1-*b*][1,3]benzothiazole and 3-Amino-4-imino-8-methoxy-2*H*-pyrazolo[3',4':4,5]pyrimido[2,1-*b*][1,3]benzothiazole[J]. *J Heterocycl Chem*, 2011, **48**(4): 849-855.
- [9] Yoshimura T, Nakatani M, Tamaru M. Di- or Tri-fluoromethanesulfonyl Anilide Derivatives, Process for the Preparation of Them and Herbicides Containing Them as the Active Ingredient: WO, 00/06553[P], 2000.
- [10] Morgan G T, Glover T. Ortho-Chlorodinitrotoluenes: Part V. 2-Chloro-3,6-dinitrotoluene[J]. *J Chem Soc Trans*, 1924, **125**: 1597-1601.
- [11] Klaubert D H, Sellstedt J H, Guinosso C J, *et al.* *N*-(Aminophenyl) oxamic Acids and Esters as Potent, Orally Active Antiallergy Agents[J]. *J Med Chem*, 1981, **24**: 742-748.
- [12] Ohsumi K, Nakagawa R, Fukuda Y, *et al.* Novel Combretastatin Analogues Effective Against Murine Solid Tumors: Design and Structure-Activity Relationships[J]. *J Med Chem*, 1998, **41**: 3022-3032.
- [13] Pitts M R, Harrison J R, Moody C J. Indium Metal as a Reducing Agent in Organic Synthesis[J]. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 2001, **9**: 955-977.
- [14] Sabine T, Emilie M, Philippe B, *et al.* New Synthesis of Benzo[*b*]furan and Indole Derivatives from 1,1-Dibromo-1-alkenes Using a Tandem Pd-assisted Cyclization-coupling Reaction[J]. *Tetrahedron Lett*, 2004, **45**: 907-910.
- [15] Yip K T, Yang M, Law K L, *et al.* Pd(II)-Catalyzed Enantioselective Oxidative Tandem Cyclization Reactions: Synthesis of Indolines Through C—N and C—C Bond Formation[J]. *J Am Chem Soc*, 2006, **128**: 3130-3131.
- [16] Jean S. Simple Direct Titration of Organolithium Reagents Using *N*-Pivaloyl-*o*-toluidine and/or *N*-Pivaloyl-*o*-benzylaniline[J]. *J Org Chem*, 1989, **54**: 510-512.
- [17] LI Yuanxiang. Synthesis and Bioactivity of 2-(2-(1-Substituted-1*H*-pyrazol-3-yl)phenoxy)-4,6-dimethoxypyrimidine Derivatives[J]. *J Northwest A F Univ* (Nat Sci Ed), 2011, **39**(8): 120-124 (in Chinese).

李元祥. 2-(2-(1-取代-1*H*-吡唑-3-基)苯氧基)-4,6-二甲氧基嘧啶类化合物的合成及生物活性[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2011, 39(8): 120-124.

Synthesis and Biological Activities of *N*-(2-(Cyano(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl) methyl) phenyl) substituted Amide Derivatives

LI Yuanxiang^{a,b,*}, CHEN Dizhao^a

(^a*Chemistry and Chemical Engineering Department, Huaihua University, Huaihua 418008, China;*

^b*Key Laboratory of Pesticide & Chemical Biology, Education of Ministry, College of Chemistry, Central China Normal University, Wuhan 430079, China)*

Abstract Six novel *N*-(2-(cyano(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl) methyl) phenyl) substituted amide derivatives were synthesized using 2-(2-nitrophenyl) acetonitrile and 4,6-dimethoxy-2-(methylsulfonyl) pyrimidine as starting materials by condensation reaction, reduction reaction and acylation reaction, respectively. The structures of all synthesized compounds were determined by ¹H NMR, MS and elemental analysis techniques. As-synthesized compounds did not show herbicidal activities at 150 g/hm². The antibacterial activity test indicated that some of them exhibited certain inhibitory activities against *Sphaerotheca fuliginea* and *Rhizoctonia solani*, respectively at 200 mg/L. The inhibition rate of compound 4d against *Rhizoctonia solani* was 72.3% at 200 mg/L.

Keywords pyrimidinylsalicylic acid, dimethoxypyrimidine, amide, synthesis, biological activities