2-苄磺基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰肼类衍生物的合成及抑菌活性研究

熊启中 刘军虎 林选福 鲍小平*

(贵州大学精细化工研究开发中心 教育部绿色农药与农业生物工程重点实验室 贵阳 550025)

摘要 以 2-苄磺基-5-甲基-7-羟基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶为起始原料, 设计合成了 24 个新型的 2-苄磺基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰肼类化合物 **5a~5x**, 通过 ^1H NMR, IR, MS 和元素分析对目标化合物进行了结构表征. 初步生物活性测试结果表明, 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, *N*-[2-苄磺基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-4-甲氧基苯甲醛肼(**5k**), *N*-[2-苄磺基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-2-氯-5-硝基苯甲醛肼(**5p**)和 *N*-[2-苄磺基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-苯丙烯醛肼(**5s**)对黄瓜灰霉病菌的抑制率均超过 70%.

关键词 1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶; 磺; 酰肼; 合成; 抑菌活性

Synthesis and Fungicidal Activities of 2-Benzylsulfonyl-5-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7-oxoacetohydrazone Derivatives

Xiong, Qizhong Liu, Junhu Lin, Xuanfu Bao, Xiaoping*

(Key Laboratory of Green Pesticide and Agricultural Bioengineering, Ministry of Education, Center for Research and Development of Fine Chemicals, Guizhou University, Guiyang 550025)

Abstract Twenty four novel 2-benzylsulfonyl-5-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7-oxoacetohydrazone derivatives **5a~5x** were synthesized by utilization of 2-benzylthio-5-methyl-7-hydroxyl-1,2,4-triazolo[1,5-*a*] pyrimidine as starting material. All the target compounds were characterized by ^1H NMR, IR, MS and elemental analysis. The preliminary bioassay indicated that the inhibition rates of 4-methoxybenzaldehyde *N*-[2-benzylsulfonyl-5-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine]-7-oxoacetohydrazone (**5k**), 2-chloro-5-nitrobenzaldehyde *N*-[2-benzylsulfonyl-5-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine]-7-oxoacetohydrazone (**5p**) and cinnamaldehyde *N*-[2-benzylsulfonyl-5-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine]-7-oxoacetohydrazone (**5s**) against *Botrytis cinerea* reached above 70% at the concentration of 50 $\mu\text{g/mL}$.

Keywords 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine; sulfone; acetohydrazone; synthesis; fungicidal activity

1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶类衍生物由于分子中同时含有三唑和嘧啶这两类活性结构单元, 因而表现出优良的生物活性, 如杀菌^[1,2]、除草^[3,4]、抗癌^[5,6]、抗病毒^[7,8]等. 磺类化合物具有广谱的生物活性, 在农药活性方面被用于杀菌^[9]、杀虫^[10]、除草^[11]和植物生长调节^[12]等, 目前已商品化的磺类农药有杀菌剂氧化萎锈灵、杀虫剂氟虫酰胺和除草剂磺草酮等. 此外, 酰肼类化合物($\text{CONHN}=\text{CH}$)容易与生物大分子形成多重氢键作用, 增强了与受体的结合力, 故表现出多种生物活性, 如杀菌^[13]、杀虫^[14]和植物生长调节^[15]等. 2001 年杨光富等^[16]在 1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶骨架的 2-位引入硫乙酰肼基

团, 所合成的化合物对水稻纹枯病表现出很好的抑制效果. 2006 年, 他们又将手性氧(α -甲基)乙酰肼单元引入到该骨架的 2-位, 测试结果表明部分化合物表现不同程度的除草和杀菌活性, 且手性中心的引入有利于生物活性的改善^[17]. 文献检索表明, 同时含酰肼和磺活性单元的 1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶类化合物的合成及杀菌活性研究还未见报道. 为了寻找高杀菌活性的 1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶类化合物, 本文基于活性亚结构拼接原理, 在 1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶骨架的 2-位和 7-位分别引入苄基磺和不同酰肼单元, 设计合成了 24 个结构新颖的 1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶类化合物 **5a~5x**. 合成路线见

* E-mail: baosp_1980@yahoo.com.cn

Received March 16, 2012; revised May 15, 2012; published online June 4, 2012.

Project supported by the Governor's Foundation for Excellent Talents of Science, Technology & Education of Guizhou Province (No. 200817).

贵州省优秀科技教育人才省长专项资金(No. 200817)资助项目.

Scheme 1.

1 结果与讨论

1.1 波谱分析

在 ^1H NMR 中, **5a**~**5x** 的 5- CH_3 的 δ 在 2.45 左右, OCH_2 的 δ 在 4.93 左右, SO_2CH_2 的 δ 在 5.55 左右, 嘧啶环芳氢的 δ 在 6.27 左右, 酰脲亚胺 CH 的 δ 在 8.10 左右, 酰脲 NH 的 δ 在 12.04 左右. IR 中 **5a**~**5x** 的 N—H 的伸缩振动峰在 3200 cm^{-1} 左右, 酰脲 $\text{C}=\text{O}$ 的伸缩振动峰在 1700 cm^{-1} 左右, 酰脲亚胺 $\text{C}=\text{N}$ 的伸缩振动峰在 1610 cm^{-1} 左右, SO_2 的不对称伸缩振动峰和对称伸缩振动峰分别在 $1337, 1138\text{ cm}^{-1}$ 左右.

1.2 目标化合物的抑菌活性

从表 1 可知, 在 $50\text{ }\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 部分化合物对水稻纹枯病菌、辣椒枯萎病菌、苹果腐烂病菌和半夏立枯病菌表现出一定的抑制活性, 绝大部分化合物对黄瓜灰霉病菌都有较好的抑制活性($>60\%$), 但所有化合物对小麦赤霉病菌几乎无抑制活性. 其中, 化合物 **5j**, **5p** 和 **5u** 对辣椒枯萎病菌的抑制率分别为 53%, 51%和 51%; 化合物 **5u** 对半夏立枯病菌和水稻纹枯病菌的抑制率分别为 54%和 47%; 化合物 **5k**, **5p** 和 **5s** 对黄瓜灰霉病菌的抑制率分别为 71%, 83%和 74%, 但仍不及对照药剂多菌灵. 对目标化合物的结构和抑菌活性之间的关系进行初步分析表明, 芳环上(Ar)不同取代基及其取代位置对抑菌活性有较大影响. 如邻氯苯甲醛脲化合物 **5j** 对辣椒枯萎病菌的抑制率远高于对位化合物 **5i**; 对甲氧基苯甲醛脲化合物 **5k** 对黄瓜灰霉病菌抑制率明显高于邻

位化合物 **5l**. 含硝基取代的苯甲醛脲化合物(**5c**, **5d**, **5p** 和 **5v**)对辣椒枯萎病菌的抑制率要优于其他取代基. 对于黄瓜灰霉病菌, 含氟或三氟甲基取代基的化合物(**5a**, **5x** 和 **5b**)抑制活性要好于其他取代基, 这可能是含氟化合物具有的良好生物模拟效应和渗透效应所致.

2 结论

本文以 2-苄硫基-5-甲基-7-羟基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶为起始原料, 经过醚化、氧化、腈解和席夫碱反应, 设计合成了 24 个新型 2-苄硫基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰脲类化合物. 初步生物活性测试结果表明, 在 $50\text{ }\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 部分化合物对水稻纹枯病菌、辣椒枯萎病菌、苹果腐烂病菌和半夏立枯病菌表现出一定的抑制活性, 绝大部分化合物对黄瓜灰霉病菌都有较好的抑制活性, 其中 **5p** 对黄瓜灰霉病菌的抑制活性达到 83%. 总之, 在 1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶环的 2-位和 7-位分别引入砜基和酰脲单元并做进一步的结构优化有可能获得更高杀菌活性的先导化合物, 这对将来三唑并嘧啶类杀菌剂的分子设计具有一定的借鉴意义.

3 实验部分

3.1 仪器和试剂

熔点用 X-4 数字型熔点仪测定; IR 由 Shimadzu Prestige-21 型红外光谱仪测定(KBr 压片); ^1H NMR 由 Joel ECX-500 型核磁共振仪测定(TMS 为内标); 质谱由 Agilent 1100 MSD-Trap-VL 质谱仪测定; 元素分析由 Elementar Vario-III 型元素分析仪测定. 所用试剂均为市售分析纯.

5a: Ar = 4- FC_6H_4 , **5b**: Ar = 2- FC_6H_4 , **5c**: Ar = 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, **5d**: Ar = 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, **5e**: Ar = 3- $\text{CH}_3\text{O}-4-\text{HOC}_6\text{H}_3$, **5f**: Ar = 3- $\text{HO}-4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_3$, **5g**: Ar = C_6H_5 , **5h**: Ar = 2- HOC_6H_4 , **5i**: Ar = 4- ClC_6H_4 , **5j**: Ar = 2- ClC_6H_4 , **5k**: Ar = 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, **5l**: Ar = 2- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, **5m**: Ar = 2,3- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, **5n**: Ar = 2-pyrrolyl, **5o**: Ar = 4- HOC_6H_4 , **5p**: Ar = 2- $\text{Cl}-5-\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_3$, **5q**: Ar = 2-pyridyl, **5r**: Ar = 2-furyl, **5s**: Ar = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$, **5t**: Ar = 3,4,5- $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2$, **5u**: Ar = 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, **5v**: Ar = 2- $\text{HO}-5-\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_3$, **5w**: Ar = 4- $(\text{CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$, **5x**: Ar = 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$

Scheme 1

表 1 目标化合物 5a~5x 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下的抑菌活性(抑制率/%)Table 1 Fungicidal activities of 5a~5x (inhibition rate/%, 50 $\mu\text{g/mL}$)

Compd.	<i>P. sasakii</i>	<i>F. oxysporum</i>	<i>B. cinerea</i>	<i>C. mandshurica</i>	<i>G. zeae</i>	<i>R. solani</i>
5a	18	15	65	16	2	30
5b	19	15	58	38	2	29
5c	30	49	66	21	12	26
5d	2	44	64	23	7	19
5e	3	11	56	31	7	17
5f	3	8	54	26	2	27
5g	7	17	65	31	6	33
5h	6	12	36	21	16	25
5i	9	13	53	29	2	41
5j	26	53	62	16	19	11
5k	21	17	71	23	2	14
5l	16	10	53	11	7	11
5m	19	17	67	13	8	4
5n	20	1	39	17	6	13
5o	46	39	62	35	5	37
5p	33	51	83	26	2	28
5q	36	19	56	38	10	33
5r	37	8	50	40	15	39
5s	38	9	74	44	8	45
5t	34	33	63	48	8	47
5u	47	51	62	33	2	54
5v	45	48	66	39	2	45
5w	47	45	61	37	2	48
5x	6	17	66	14	15	13
Carbendazim	100	100	100	100	100	100

3.2 合成

3.2.1 2-苄硫基-5-甲基-7-羟基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(1)的合成

原料 1 的制备参照文献[18]. m.p. 255~256 $^{\circ}\text{C}$ (lit.^[18]: 252~253 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 2.92 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 7.25~7.46 (m, 5H), 13.20 (s, 1H).

3.2.2 2-苄硫基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酸乙酯(2)的合成

在 100 mL 圆底烧瓶中加入 1 (0.01 mol, 2.72 g)、无水 K_2CO_3 (0.015 mol, 2.07 g) 和 40 mL 无水丙酮, 室温搅拌 1 h 后滴加溴乙酸乙酯(0.012 mol, 1.32 mL), 继续加热回流反应 10 h. 停止反应后, 冷却至室温, 浓缩反应液后将其倒入冰水混合物中, 抽滤, 用氯仿-石油醚 ($V:V=1:4$) 重结晶得白色固体 3.28 g, 产率为 91.5%. m.p. 173~175 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.31 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.28 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 5.93 (s, 1H), 7.25~7.44 (m, 5H); IR (KBr) ν : 1755 cm^{-1} .

3.2.3 2-苄硫基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酸乙酯(3)的合成

在 100 mL 圆底烧瓶中加入中间体 2 (0.01 mol, 3.58

g) 和 30 mL 冰醋酸, 然后向上述混合液中缓慢滴加 KMnO_4 (0.015 mol, 2.37 g) 的水溶液, TLC 跟踪检测, 原料消失后立即加入饱和的 NaHSO_3 水溶液淬灭该反应, 再加入水至有大量白色固体析出, 静置, 抽滤, 用氯仿-石油醚 ($V:V=1:3$) 重结晶得白色固体 3.14 g, 产率 80.5%. m.p. 151~153 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.33 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.29 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.34~7.39 (m, 5H); IR (KBr) ν : 1730, 1339, 1134 cm^{-1} .

3.2.4 2-苄硫基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰肼(4)的合成

在 50 mL 圆底烧瓶中加入中间体 3 (0.01 mol, 3.90 g) 和 30 mL 无水乙醇, 然后滴加 80% 水合肼 (0.10 mol, 6.18 mL), 加热回流后体系逐渐变清澈, 5 min 后有大量白色固体生成. 停止反应, 趁热抽滤, 滤渣用无水乙醇洗涤 3 次, DMF- H_2O ($V:V=1:5$) 重结晶得白色固体 2.21 g, 产率 58.8%. m.p. 214~216 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 2.41 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.91~4.94 (m, 4H), 6.24 (s, 1H), 7.31~7.37 (m, 5H), 9.51 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3362, 3279, 3082, 1717, 1335, 1126 cm^{-1} .

3.2.5 2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基-3-甲氧基-4-羟基苯甲醛腙(5a~5t)的合成

在 50 mL 圆底烧瓶中加入中间体 **4** (0.001 mol, 0.38 g)、0.0012 mol 芳醛和 20 mL 无水乙醇, 然后向其中加入 1 mL 冰醋酸, 加热回流反应 2~4 h。冷却, 静置, 抽滤, 用 DMF-H₂O (*V*:*V*=1:10)重结晶得目标化合物 **5a~5x**。

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-4-氟苯甲醛腙(**5a**): 白色固体, 产率 82.1%。m.p.>250 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 2.45 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.24~7.30 (m, 5H), 7.32 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 12.05 (s, 1H); IR (KBr) *v*: 3271, 3088, 1730, 1614, 1331, 1130 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 481.2 ([*M*-H]⁻). Anal. calcd for C₂₂H₁₉FN₆O₄S: C 54.77, H 3.97, N 17.42; found C 55.03, H 4.26, N 17.67.

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-2-氟苯甲醛腙(**5b**): 白色固体, 产率 81.4%。m.p. 158~160 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 2.45 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 7.30~7.35 (m, 7H), 7.53 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.03 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 12.15 (s, 1H); IR (KBr) *v*: 3227, 3086, 1701, 1614, 1331, 1128 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 481.2 ([*M*-H]⁻). Anal. calcd for C₂₂H₁₉FN₆O₄S: C 54.77, H 3.97, N 17.42; found C 54.88, H 4.24, N 17.04.

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-4-硝基苯甲醛腙(**5c**): 淡黄色固体, 产率 77.8%。m.p.>250 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 2.46 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.30~7.33 (m, 5H), 8.06 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.32 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 12.34 (s, 1H); IR (KBr) *v*: 3292, 3180, 1701, 1609, 1335, 1134 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 508.2 ([*M*-H]⁻). Anal. calcd for C₂₂H₁₉N₇O₆S: C 51.86, H 3.76, N 19.24; found C 51.86, H 3.54, N 19.33.

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-3-硝基苯甲醛腙(**5d**): 白色固体, 产率 76.8%。m.p.>250 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 2.45 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.29~7.32 (m, 5H), 7.77 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.23 (d, *J*=6.3 Hz, 1H), 8.29 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 12.26 (s, 1H); IR (KBr) *v*: 3265, 3180, 1717, 1616, 1339, 1138 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 508.2 ([*M*-H]⁻). Anal. calcd for C₂₂H₁₉N₇O₆S: C 51.86, H 3.76, N 19.24; found C 51.63, H 3.93, N 19.25.

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧

乙酰基]-3-甲氧基-4-羟基苯甲醛腙(**5e**): 淡黄色固体, 产率 89.3%。m.p.>250 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 2.45 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.85 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 7.28~7.33 (m, 5H), 7.35 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 11.87 (s, 1H); IR (KBr) *v*: 3510, 3231, 3080, 1688, 1611, 1337, 1138 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 509.2 ([*M*-H]⁻). Anal. calcd for C₂₃H₂₂N₆O₆S: C 54.11, H 4.34, N 16.46; found C 54.09, H 4.55, N 16.70.

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-3-羟基-4-甲氧基苯甲醛腙(**5f**): 白色固体, 产率 38.8%。m.p. 247~249 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 2.45 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.99 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=6.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.30~7.33 (m, 5H), 7.96 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 11.86 (s, 1H); IR (KBr) *v*: 3518, 3244, 3084, 1690, 1611, 1335, 1136 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 509.2 ([*M*-H]⁻). Anal. calcd for C₂₃H₂₂N₆O₆S: C 54.11, H 4.34, N 16.46; found C 53.89, H 4.69, N 16.10.

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-苯甲醛腙(**5g**): 白色固体, 产率 85.3%。m.p. 217~219 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 2.44 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.30~7.33 (m, 5H), 7.46~7.50 (m, 3H), 7.77~7.79 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 12.04 (s, 1H); IR (KBr) *v*: 3237, 3084, 1686, 1611, 1337, 1138 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 463.2 ([*M*-H]⁻). Anal. calcd for C₂₂H₂₀N₆O₄S: C 56.89, H 4.34, N 18.09; found C 56.91, H 4.49, N 18.08.

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-2-羟基苯甲醛腙(**5h**): 白色固体, 产率 82.5%。m.p.>250 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 2.44 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.88 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.92 (t, *J*=6.3 Hz, 1H), 7.26 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.29~7.33 (m, 5H), 7.81 (d, *J*=6.3 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 11.95 (s, 1H); IR (KBr) *v*: 3501, 3221, 3065, 1684, 1611, 1335, 1136 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 479.2 ([*M*-H]⁻). Anal. calcd for C₂₂H₂₀N₆O₅S: C 54.99, H 4.20, N 17.49; found C 54.92, H 4.35, N 17.56.

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-4-氯苯甲醛腙(**5i**): 白色固体, 产率 79.5%。m.p.>250 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 2.44 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.29~7.33 (m, 5H), 7.54 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.81 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 12.10 (s, 1H); IR (KBr) *v*: 3273, 3080, 1701, 1616, 1331 1130 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 497.2 ([*M*-H]⁻).

Anal. calcd for $C_{22}H_{19}ClN_6O_4S$: C 52.96, H 3.84, N 16.84; found C 52.59, H 4.01, N 17.01.

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-2-氯苯甲醛腙(**5j**): 白色固体, 产率 59.6%. m.p. 198~200 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 2.45 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 7.31~7.33 (m, 5H), 7.46 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.23 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3287, 3067, 1717, 1614, 1337, 1136 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 497.2 ($[M-H]^-$). Anal. calcd for $C_{22}H_{19}ClN_6O_4S$: C 52.96, H 3.84, N 16.84; found C 52.63, H 4.14, N 16.61.

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-4-甲氧基苯甲醛腙(**5k**): 白色固体, 产率 80.1%. m.p. >250 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 2.45 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.03 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.31~7.33 (m, 5H), 7.72 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 11.91 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3260, 3086, 1690, 1609, 1337, 1136 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 493.2 ($[M-H]^-$). Anal. calcd for $C_{23}H_{22}N_6O_5S$: C 55.86, H 4.48, N 16.99; found C 55.86, H 4.55, N 16.94.

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-2-甲氧基苯甲醛腙(**5l**): 白色固体, 产率 80.1%. m.p. 216~218 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 2.44 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.03 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.30~7.33 (m, 5H), 7.45 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 11.98 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3206, 3086, 1684, 1616, 1337, 1136 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 495.2 ($[M+H]^+$). Anal. calcd for $C_{23}H_{22}N_6O_5S$: C 55.86, H 4.48, N 16.99; found C 55.65, H 4.45, N 16.87.

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-2,3-二氯苯甲醛腙(**5m**): 白色固体, 产率 81.8%. m.p. 248~250 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 2.45 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 7.30~7.33 (m, 5H), 7.48 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 12.29 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3225, 3107, 1717, 1616, 1339, 1138 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 531.2 ($[M-H]^-$). Anal. calcd for $C_{22}H_{18}Cl_2N_6O_4S$: C 49.54, H 3.40, N 15.76; found C 49.21, H 3.75, N 15.94.

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-2-吡咯甲醛腙(**5n**): 灰色固体, 产率 91.7%. m.p. 203~205 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 2.43 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.15 (t, $J=6.9$ Hz, 1H),

6.27 (s, 1H), 6.51 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.31~7.34 (m, 5H), 7.92 (s, 1H), 11.50 (s, 1H), 11.72 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3445, 3229, 3084, 1711, 1609, 1339, 1136 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 452.2 ($[M-H]^-$). Anal. calcd for $C_{20}H_{19}N_7O_4S$: C 52.97, H 4.22, N 21.62; found C 52.61, H 4.51, N 21.33.

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-4-羟基苯甲醛腙(**5o**): 白色固体, 产率 82.5%. m.p. 198~200 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 2.45 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.84 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.31~7.33 (m, 5H), 7.60 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 11.83 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3445, 3230, 3086, 1717, 1609, 1337, 1136 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 479.2 ($[M-H]^-$). Anal. calcd for $C_{22}H_{20}N_6O_5S$: C 54.99, H 4.20, N 17.49; found C 54.77, H 4.52, N 17.53.

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-2-氯-5-硝基苯甲醛腙(**5p**): 白色固体, 产率 83.8%. m.p. 249~251 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 2.45 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 5.61 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.30~7.33 (m, 5H), 7.89 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.39 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3219, 3067, 1686, 1609, 1339, 1138 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 542.2 ($[M-H]^-$). Anal. calcd for $C_{22}H_{18}ClN_7O_6S$: C 48.58, H 3.34, N 18.03; found C 48.58, H 3.29, N 18.35.

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-2-吡啶甲醛腙(**5q**): 白色固体, 产率 17.1%. m.p. 240~243 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 2.45 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 7.29~7.34 (m, 5H), 7.61 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.13 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 12.24 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3280, 3088, 1726, 1609, 1333, 1125 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 464.2 ($[M-H]^-$). Anal. calcd for $C_{21}H_{19}N_7O_4S$: C 54.19, H 4.11, N 21.06; found C 53.82, H 4.06, N 21.18.

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-2-呋喃甲醛腙(**5r**): 淡黄色固体, 产率 78.5%. m.p. 181~183 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 2.44 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.67 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.31~7.33 (m, 5H), 7.86 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 11.99 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3225, 3082, 1699, 1616, 1337, 1136 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 453.2 ($[M-H]^-$). Anal. calcd for $C_{20}H_{18}N_6O_5S$: C 52.86, H 3.99, N 18.49; found C 52.83, H 4.22, N 18.14.

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-苯丙烯醛脘(**5s**): 淡黄色固体, 产率 96.9%. m.p. 238~240 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 2.44 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.98~7.14 (m, 2H), 7.31~7.42 (m, 8H), 7.62~7.64 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 11.93 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3229, 3085, 1690, 1627, 1611, 1337, 1136 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 489.2 ([M-H]⁻). Anal. calcd for C₂₄H₂₂N₆O₄S: C 58.76, H 4.52, N 17.13; found C 58.44, H 4.88, N 16.96.

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-3,4,5-三甲氧基苯甲醛脘(**5t**): 白色固体, 产率 85.7%. m.p. 248~250 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 2.45 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 4.92 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.30~7.33 (m, 5H), 8.02 (s, 1H), 12.05 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3258, 3086, 1719, 1616, 1331, 1125 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 553.3 ([M-H]⁻). Anal. calcd for C₂₅H₂₆N₆O₇S: C 54.14, H 4.73, N 15.15; found C 54.46, H 5.03, N 15.14.

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-4-甲基苯甲醛脘(**5u**): 白色固体, 产率 86.9%. m.p. >250 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 2.35 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.27 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.30~7.32 (m, 5H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 11.96 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3242, 3086, 1715, 1611, 1335, 1136 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 479.2 ([M+H]⁺). Anal. calcd for C₂₃H₂₂N₆O₄S: C 57.73, H 4.63, N 17.56; found C 57.60, H 4.93, N 17.20.

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-2-羟基-5-硝基苯甲醛脘(**5v**): 淡黄色固体, 产率 83.6%. m.p. >250 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 2.46 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 7.11 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.30~7.33 (m, 5H), 8.18 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 12.13 (s, 1H), 12.30 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3431, 3204, 3078, 1792, 1612, 1340, 1134 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 526.1 ([M+H]⁺). Anal. calcd for C₂₂H₁₉N₇O₇S: C 50.28, H 3.64, N 18.66; found C 50.10, H 3.65, N 18.55.

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-4-二甲氨基苯甲醛脘(**5w**): 粉红色固体, 产率 89.0%. m.p. 235~237 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 2.44 (s, 3H), 2.97 (s, 6H), 4.91 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.75 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.30~7.33 (m, 5H), 7.57 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 11.73 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3238, 3065, 1690, 1611, 1339, 1138 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 508.2 ([M+H]⁺). Anal. calcd for C₂₄H₂₅N₇O₄S: C

56.79, H 4.96, N 19.32; found C 56.41, H 5.11, N 18.96.

N-[2-苄基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰基]-4-三氟甲基苯甲醛脘(**5x**): 白色固体, 产率 89.6%. m.p. >250 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 2.46 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 7.30~7.33 (m, 5H), 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 12.23 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3292, 3063, 1714, 1609, 1339, 1138 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 533.2 ([M+H]⁺). Anal. calcd for C₂₃H₁₉F₃N₆O₄S: C 51.88, H 3.60, N 15.78; found C 51.91, H 3.71, N 15.70.

3.3 抑菌活性测试

采用生长速率法^[19]研究了目标化合物 **5a**~**5x** 在马铃薯葡萄糖琼脂培养基(PDA)上对水稻纹枯病菌(*Pellicularia sasakii*)、辣椒枯萎病菌(*Fusarium oxysporum*)、黄瓜灰霉病菌(*Botrytis cinerea*)、苹果腐烂病菌(*Cytospora mandshurica*)、小麦赤霉病菌(*Gibberella zeae*)和半夏立枯病菌(*Rhizoctonia solani*)的抑制活性, 普筛浓度为 50 μ g/mL. 每个样品重复 3 次, 以商品化药物多菌灵(Carbendazim)为对照药剂, 加入等量 DMSO 为空白对照. 沿培养的新鲜病原菌菌落边缘 3~4 mm 处取直径为 4 mm 的菌饼, 反向移接到培养皿中央, 置于 27 °C 培养箱中培养, 待空白对照菌落直径生长至接近培养皿直径的 2/3 时, 采用十字交叉法测量菌落直径, 以其平均数代表菌落直径大小. 按下式计算所测化合物的抑制率, 结果见表 1.

$$\text{抑制率} = \frac{\text{对照菌落直径} - \text{处理菌落直径}}{\text{对照菌落直径} - 0.4} \times 100\%$$

致谢 本文目标化合物的生物活性测试由贵州大学精细化工研究开发中心生物活性测试室完成.

References

- [1] Chen, Q.; Zhu, X.-L.; Jiang, L.-L.; Liu, Z.-M.; Yang, G.-F. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 595.
- [2] Chen, Q.; Liu, Z.-M.; Chen, C.-N.; Jiang, L.-L.; Yang, G.-F. *Chem. Biodivers.* **2009**, *6*, 1254.
- [3] Long, D.-Q.; Wang, Y.-G.; Li, D.-J.; Wang, F.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 1498 (in Chinese). (龙德清, 汪焱钢, 李德江, 王锋尖, 有机化学, **2005**, *25*, 1498.)
- [4] Tang, W.; Shi, D.-Q. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 162.
- [5] Zhang, N.; Ayral-Kaloustian, S.; Nguyen, T.; Hernandez, R.; Beyer, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3003.
- [6] Zhai, X.; Jiang, N.; Zhang, K.-L.; Bao, F.; Gong, P. *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 1179.
- [7] Linton, M. A.; Gonzalez, J.; Li, H.; Tatlock, J.; Jewell, T.; Johnson, S.; Drowns, M.; Patel, L.; Blazel, J.; Ornelas, M. *Synthesis* **2010**, 4015.
- [8] Deev, S. L.; Yasko, M. V.; Karpenko, I. L.; Korovina, A. N.; Khadzinskaya, A. L.; Andronova, V. L.; Galegov, G. A.; Shestakova, T. S.; Ulomskii, E. N.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Kukha-

- nova, M. K. *Bioorg. Chem.* **2010**, *38*, 265.
- [9] Yang, C.; Yang, S.; Song, B.-A.; Hu, D.-Y.; Chen, H.-J.; Xue, W.; Jin, L.-H.; Wu, J.; Xu, W.-M.; Bai, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1327 (in Chinese).
(杨超, 杨松, 宋宝安, 胡德禹, 陈红军, 薛伟, 金林红, 吴剑, 徐维明, 柏松, 有机化学, **2010**, *30*, 1327.)
- [10] Li, Y.; Li, M.; Chai, B.-S.; Liu, C.-L. *Agrochemicals* **2006**, *45*, 697 (in Chinese).
(李洋, 李淼, 柴宝山, 刘长令, 农药, **2006**, *45*, 697.)
- [11] Li, T.-G.; Liu, J.-P.; Han, J.-T.; Fu, B.; Wang, D.-Q.; Wang, M.-A. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 898 (in Chinese).
(李太公, 刘建平, 韩金涛, 傅滨, 王道全, 王明安, 有机化学, **2009**, *29*, 898.)
- [12] Wang, T.; Xue, S.-J. *Chem. Reag.* **2000**, *22*, 339 (in Chinese).
(王涛, 薛思佳, 化学试剂, **2000**, *22*, 339.)
- [13] He, S.-Y.; Chen, J.-L.; Yang, R.; Wu, W.-T.; Zhao, J.-S.; Shi, Q.-Z.; Wang, R.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, *23*, 1387 (in Chinese).
(何水样, 陈军利, 杨锐, 武望婷, 赵建社, 史启祯, 王汝贤, 有机化学, **2003**, *23*, 1387.)
- [14] Zhou, Z.-Z.; Chen, Q.; Yang, G.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1385 (in Chinese).
(周中振, 陈琼, 杨光富, 有机化学, **2008**, *28*, 1385.)
- [15] Wei, T.-B.; Zhang, Z.-R.; Shi, H.-X.; Cui, W.-H.; Zhang, Y.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 145 (in Chinese).
(魏太保, 张治仁, 师海雄, 崔文辉, 张有明, 有机化学, **2008**, *28*, 145.)
- [16] Yang, G.-F.; Liu, Z.-M.; Lu, A.-H.; Zhuang, N.-B. *Acta Chim. Sinica* **2001**, *59*, 594 (in Chinese).
(杨光富, 刘祖明, 陆爱红, 庄农波, 化学学报, **2001**, *59*, 594.)
- [17] Chen, Q.; Long, D.-Q.; Cheng, J.; Li, J.; Liu, Z.-M.; Yang, G.-F. *Chem. J. Chin. Univ.* **2006**, *27*, 454 (in Chinese).
(陈琼, 龙德清, 程靖, 李晶, 刘祖明, 杨光富, 高等学校化学学报, **2006**, *27*, 454.)
- [18] Yang, Z.-P.; Shan, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, *23*, 363 (in Chinese).
(杨振平, 单尚, 有机化学, **2003**, *23*, 363.)
- [19] Gao, Y.-L.; Lin, X.-F.; Han, F.-F.; Bao, X.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1648 (in Chinese).
(高元磊, 林选福, 韩菲菲, 鲍小平, 有机化学, **2011**, *31*, 1648.)

(Li, L.; Fan, Y.)