2-苄硫(磺)基-5-甲基-7-取代苄氧基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶类
衍生物的合成及抑菌活性研究

林选福 谭 赞 刘 勇 贺银菊 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、氧化反应分别合成了 12 个新型的 2-苄硫基-5-甲基-7-取代苄氧基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶类化合物 **5a**~**5l** 及其磺基类似物 **6a**~**6l**, 并通过 ^1H NMR, IR, MS 和元素分析对所有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, 部分化合物表现出了一定的抑菌活性, 其中化合物 **5c**, **5k** 和 **5l** 对黄瓜灰霉病菌的抑制率分别为 61%, 69% 和 85%.

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

Synthesis and Fungicidal Activities of 2-Benzylthio(sulfonyl)-5-methyl-7-substituted benzyloxy-1,2,4-triazolo[1,5-*a*] pyrimidine Derivatives

Lin, Xuanfu Tan, Zan Liu, Yong He, Yinju 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 Using 2-benzylthio-5-methyl-7-hydroxyl-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine as starting material, twelve novel 2-benzylthio-5-methyl-7-substituted benzyloxy-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives **5a**~**5l** and their sulfonyl analogues **6a**~**6l** were synthesized through sequential reactions of etherification and oxidation, respectively. Their structures were characterized by ^1H NMR, IR, MS and elemental analysis. The preliminary bioassay indicated that some compounds exhibited certain fungicidal activities, for example, the inhibition rates of compounds **5c**, **5k** and **5l** (50 $\mu\text{g/mL}$) against *Botrytis cinerea* were 61%, 69% and 85%, respectively.

Keywords 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine; thioether (sulfone); oxygen ether; synthesis; fungicidal activity

从结构上看, 1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶类化合物分子中同时含有三唑和嘧啶这两类活性单元, 其在农药和医药等领域有着广泛的应用, 如杀菌^[1]、除草^[2,3]、抗病毒^[4]、抗癌^[5]等. 含硫醚或磺基类化合物具有优良的生物活性, 被用于抗肿瘤^[6]、杀菌^[7,8]、除草^[9]、抗炎^[10]等方面, 目前已商品化的硫醚类药物有杀菌剂硫醚沙星和驱虫药阿苯达唑, 磺类药物有杀菌剂氧化萎锈灵和除草剂磺草酮等. 此外, 含氧醚类化合物也是一类具有抗菌活性的化合物^[11]. 文献检索表明, 已报道的具有生物活性的 1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶类化合物主要是在 2-位进行衍生化. 我们^[12]前期的研究工作表明, 在该骨架的 2-位

和 7-位分别引入苄磺基和不同氧乙酰脲单元后所得到的大部分化合物对黄瓜灰霉病菌的抑制率均在 60% 以上; 但在 2-位和 7-位分别用苄硫基和三唑硫酮席夫碱单元进行修饰后所得目标化合物对所测真菌并无有效抑制活性^[4]. 为了更好地研究在 1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶环的不同位置进行不同修饰后所产生的抑菌活性差异, 本文采用活性单元拼接法在该骨架的 2-位和 7-位分别引入苄基硫醚(磺)和不同取代苄氧基, 设计合成了 12 个新型的 2-苄硫基-5-甲基-7-取代苄氧基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶类化合物 **5a**~**5l** 及其磺基类似物 **6a**~**6l** 并测试比较了这两类化合物的抑菌活性, 合成路线见 Scheme 1

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

Received August 29, 2012; revised October 15, 2012; published online October 24, 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.

所示.

5a, 6a: R = C₆H₅; 5b, 6b: R = 4-FC₆H₄;
5c, 6c: R = 2-FC₆H₄; 5d, 6d: R = 4-CH₃C₆H₄;
5e, 6e: R = 2-CH₃C₆H₄; 5f, 6f: R = 3-CH₃C₆H₄;
5g, 6g: R = 4-C(CH₃)₃C₆H₄; 5h, 6h: R = 2,6-Cl₂C₆H₃;
5i, 6i: R = 4-ClC₆H₄; 5j, 6j: R = 5-Cl-2-thiazolyl;
5k, 6k: R = 4-CH₃OC₆H₄; 5l, 6l: R = 3-FC₆H₄

Scheme 1

1 结果与讨论

1.1 波谱分析

以化合物 **5k** 和 **6k** 为例来说明氧化前后特征氢的化学位移变化. 在 DMSO-*d*₆ 中, 化合物 **5k** 的 5-位 CH₃, SCH₂, OCH₂ 和三唑并嘧啶环上 6-位 CH 的 δ 分别为 2.35, 4.43, 5.41 和 6.01; 化合物 **6k** 的上述质子的 δ 则分别为 2.39, 4.92, 5.47 和 6.21. 从上可以看出, SCH₂ 和环上 6-位 CH 在氧化成砜后 δ 的低场移动最明显, 这显然是受到砜基的直接拉电子效应所致. 在 IR 中, 化合物 **5k** 和 **6k** 的苯氧醚的 C—O 伸缩振动分别为 1261 和 1247 cm⁻¹, **6k** 的 SO₂ 的不对称和对称伸缩振动分别出现在 1334 和 1149 cm⁻¹.

1.2 目标化合物的抑菌活性

从表 1 可知, 在 50 μ g/mL 的浓度下, 几乎所有目标化合物对水稻纹枯病菌、辣椒枯萎病菌、马铃薯晚疫病、小麦赤霉病菌均无有效抑制作用, 但对半夏立枯病菌具有一定抑制作用. 值得注意的是, 含苯硫醚单元的目标化合物大部分对黄瓜灰霉病菌都表现出较明显的抑制活性, 其中 **5c**, **5k**, **5l** 对该菌的抑制率分别为 61%, 69% 和 85%. 经比较可知, 硫醚单元氧化成砜基后所得

化合物 **6a~6l** 对黄瓜灰霉病菌的抑制活性整体上反而劣于其前体化合物 **5a~5l**. 此外, 化合物 **5j** 对小麦赤霉病菌的抑制率为 54%, 化合物 **5l** 对半夏立枯病菌的抑制率为 52%; 化合物 **6b** 和 **6h** 对黄瓜灰霉病菌的抑制率分别为 51% 和 52%. 初步构效关系分析表明, 苯环上取代基的位置效应对目标化合物 **5a~5l** 的抗黄瓜灰霉病菌活性有较明显的影响. 比如, 含 3-氟苯醚的 **5l** (85%) 要明显优于含 4-氟的 **5b** (42%) 及含 2-氟的 **5c** (61%); 含 4-甲基苯醚的 **5d** (55%) 的活性也优于含 2-甲基的 **5e** (45%) 和含 3-甲基的 **5f** (32%). 然而, 苯环上取代基的推拉电子效应对目标化合物的抑菌活性并没有表现出规律性的影响. 与文献[4]中报道的 7-位含三唑硫酮席夫碱的 2-苄硫基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶类化合物相比, 本文合成的两类化合物对半夏立枯病菌、小麦赤霉病菌和辣椒枯萎病菌的抑制活性在整体上有一定的提高. 此外, 除小麦赤霉病菌和半夏立枯病菌外, 本文报道的两类目标化合物对黄瓜灰霉病菌、水稻纹枯病菌和辣椒枯萎病菌的抑制率在整体上低于文献[12]中所报道的 7-位含氧乙酰脲单元的 2-苄硫基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶类化合物.

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, 经过醚化和氧化反应分别合成了 12 个新型的 2-苄硫基-5-甲基-7-取代苯氧基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶类化合物 **5a~5l** 及其砜基类似物 **6a~6l**. 初步抗菌活性测试结果表明, 大部分含苯硫醚单元的目标化合物对黄瓜灰霉病菌都表现出了较明显的抑制活性, 其中化合物 **5l** 的活性与对照药剂多菌灵几乎相当.

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.

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(**4**)的合成

中间体 **4** 的合成参照文献[13]. m.p. 255~256 °C (lit.^[13]: 252~253 °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).

表1 目标化合物 **5a**~**5l** 和 **6a**~**6l** 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下的抑菌活性(抑制率/%)Table 1 Fungicidal activities of **5a**~**5l** and **6a**~**6l** (inhibition rate/%, 50 $\mu\text{g/mL}$)

Compd.	<i>P. sasakii</i>	<i>F. oxysporum</i>	<i>B. cinerea</i>	<i>P. infestans</i>	<i>G. zeae</i>	<i>R. solani</i>
5a	10	15	33	22	16	31
5b	1	23	42	14	6	20
5c	7	23	61	19	16	25
5d	5	28	55	15	22	25
5e	5	27	45	13	21	28
5f	10	12	32	20	25	26
5g	11	27	53	11	23	24
5h	7	17	57	11	16	24
5i	8	20	51	15	23	21
5j	4	13	48	12	54	21
5k	8	23	69	12	19	20
5l	31	27	85	21	26	52
6a	9	19	7	16	18	21
6b	22	17	51	13	23	39
6c	14	2	28	16	18	37
6d	9	5	27	15	25	37
6e	26	19	0	14	26	35
6f	4	19	14	13	28	33
6g	12	19	4	20	27	33
6h	24	8	52	16	13	40
6i	15	19	48	18	36	30
6j	24	19	7	18	13	31
6k	1	10	38	19	27	33
6l	4	16	48	13	14	28
Carbendazim	100	100	100	100	100	100

3.2.2 2-苄硫基-5-甲基-7-取代苄氧基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**5a**~**5l**)的合成

在 50 mL 圆底烧瓶中加入 0.272 g (1 mmol) 中间体 **4**, 0.207 g (1.5 mmol) 无水 K_2CO_3 和 25 mL 丙酮, 于室温下搅拌 1 h 后加入 1.2 mmol 取代苄氯和 0.199 g (1.2 mmol) 碘化钾, 继续加热回流反应. TLC 跟踪至原料转化完全后停止反应, 冷却至室温, 浓缩反应液后将其倒入水中, 充分搅拌后加入氯仿萃取, 氯仿层用无水硫酸镁干燥, 浓缩后所得固体用 CHCl_3 -EtOH ($V:V=1:3$) 重结晶得化合物 **5a**~**5l**.

3.2.3 2-苄硫基-5-甲基-7-取代苄氧基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**6a**~**6l**)的合成

在 50 mL 圆底烧瓶中加入 1 mmol 化合物 **5a**~**5l** 和 15 mL 冰醋酸, 然后向上述混合液中缓慢滴加 0.237 g (1.5 mmol) KMnO_4 的水溶液, TLC 跟踪反应, 原料消失后立即用饱和 NaHSO_3 水溶液猝灭反应, 再加入水至体系中有大量白色沉淀析出, 静置, 抽滤, 用 DMF-EtOH ($V:V=1:3$) 重结晶得化合物 **6a**~**6l**.

2-苄硫基-5-甲基-7-苄氧基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**5a**): 白色晶体, 产率 71.8%. m.p. 146~148 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.34 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 5.46

(s, 2H), 5.89 (s, 1H), 7.15 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 7.23~7.31 (m, 3H), 7.33~7.38 (m, 3H), 7.42 (d, $J=6.9$ Hz, 2H); IR (KBr) ν : 3045, 1559, 1462, 1267 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 363.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$: C 66.28, H 5.01, N 15.46; found C 66.36, H 5.11, N 15.66.

2-苄硫基-5-甲基-7-(4-氟苄氧基)-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**5b**): 白色晶体, 产率 57.9%. m.p. 135~137 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.35 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 7.04 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.16~7.19 (m, 2H), 7.24~7.31 (m, 3H), 7.42 (d, $J=8.0$ Hz, 2H); IR (KBr) ν : 3072, 1558, 1454, 1263 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 381.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F-N}_4\text{OS}$: C 63.14, H 4.50, N 14.73; found C 63.25, H 4.78, N 14.88.

2-苄硫基-5-甲基-7-(2-氟苄氧基)-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**5c**): 白色晶体, 产率 57.1%. m.p. 92~94 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.35 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 7.04 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.09~7.14 (m, 2H), 7.23~7.36 (m, 4H), 7.42 (d, $J=6.9$ Hz, 2H); IR (KBr) ν : 3028, 1558, 1456, 1267 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 381.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F-N}_4\text{OS}$

N₄OS: C 63.14, H 4.50, N 14.73; found C 63.23, H 4.77, N 15.02.

2-苄硫基-5-甲基-7-(4-甲基苄氧基)-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**5d**): 白色晶体, 产率 73.4%. m.p. 129~131 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.33 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 7.05 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.24~7.31 (m, 3H), 7.42 (d, $J=6.9$ Hz, 2H); IR (KBr) ν : 3028, 1558, 1454, 1261 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 377.1 ([M+H]⁺). Anal. calcd for C₂₁H₂₀N₄OS: C 67.00, H 5.35, N 14.88; found C 66.74, H 5.55, N 14.99.

2-苄硫基-5-甲基-7-(2-甲基苄氧基)-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**5e**): 白色晶体, 产率 61.7%. m.p. 135~137 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 2.28 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 6.66 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.20~7.28 (m, 5H), 7.36 (d, $J=7.5$ Hz, 2H); IR (KBr) ν : 3028, 1558, 1457, 1267 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 377.1 ([M+H]⁺). Anal. calcd for C₂₁H₂₀N₄OS: C 67.00, H 5.35, N 14.88; found C 66.83, H 5.42, N 14.83.

2-苄硫基-5-甲基-7-(3-甲基苄氧基)-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**5f**): 白色晶体, 产率 56.4%. m.p. 96~98 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.32 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 6.92~6.94 (m, 2H), 7.13 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.22~7.30 (m, 4H), 7.42 (d, $J=6.9$ Hz, 2H); IR (KBr) ν : 3030, 1558, 1456, 1263 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 377.1 ([M+H]⁺). Anal. calcd for C₂₁H₂₀N₄OS: C 67.00, H 5.35, N 14.88; found C 67.08, H 5.36, N 15.08.

2-苄硫基-5-甲基-7-(4-叔丁基苄氧基)-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**5g**): 白色粉末, 产率 50.7%. m.p. 163~165 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 1.30 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.26~7.29 (m, 3H), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=6.3$ Hz, 2H); IR (KBr) ν : 2960, 1558, 1458, 1267 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 419.1 ([M+H]⁺). Anal. calcd for C₂₄H₂₆N₄OS: C 68.87, H 6.26, N 13.39; found C 68.70, H 6.09, N 13.52.

2-苄硫基-5-甲基-7-(2,6-二氯苄氧基)-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**5h**): 白色晶体, 产率 48.4%. m.p. 161~163 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.28 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 5.77 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 7.23~7.31 (m, 4H), 7.34~7.38 (m, 4H); IR (KBr) ν : 3070, 1543, 1456, 1265 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 431.0 ([M+H]⁺). Anal. calcd for C₂₀H₁₆Cl₂N₄OS: C 55.69, H 3.74, N 12.99; found C 55.42,

H 3.76, N 13.18.

2-苄硫基-5-甲基-7-(4-氯苄氧基)-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**5i**): 白色晶体, 产率 47.5%. m.p. 183~185 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.33 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 7.11 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.23~7.30 (m, 3H), 7.33 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=6.9$ Hz, 2H); IR (KBr) ν : 3043, 1558, 1454, 1263 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 397.0 ([M+H]⁺). Anal. calcd for C₂₀H₁₇ClN₄OS: C 60.52, H 4.32, N 14.12; found C 60.58, H 4.60, N 14.15.

2-苄硫基-5-甲基-7-(5-氯-2-噻唑亚甲氧基)-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**5j**): 白色晶体, 产率 66.5%. m.p. 161~163 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.50 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 7.27~7.29 (m, 1H), 7.33 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.58 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3082, 1556, 1458, 1296 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 404.0 ([M+H]⁺). Anal. calcd for C₁₇H₁₄ClN₅OS₂: C 50.55, H 3.49, N 17.34; found C 50.33, H 3.38, N 17.56.

2-苄硫基-5-甲基-7-(4-甲氧基苄氧基)-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**5k**): 黄色晶体, 产率 70.3%. m.p. 126~128 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 2.35 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.91 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.27~7.30 (m, 3H), 7.41 (d, $J=6.3$ Hz, 2H); IR (KBr) ν : 3062, 1552, 1458, 1261 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 393.0 ([M+H]⁺). Anal. calcd for C₂₁H₂₀N₄O₂S: C 64.27, H 5.14, N 14.28; found C 64.09, H 5.33, N 14.15.

2-苄硫基-5-甲基-7-(3-氟苄氧基)-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**5l**): 白色晶体, 产率 57.9%. m.p. 182~184 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 2.32 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 7.08 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.15~7.18 (m, 2H), 7.24~7.27 (m, 3H), 7.38~7.42 (m, 3H); IR (KBr) ν : 3028, 1558, 1458, 1267 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 381.2 ([M+H]⁺). Anal. calcd for C₂₀H₁₇FN₄OS: C 63.14, H 4.50, N 14.73; found C 63.33, H 4.77, N 14.56.

2-苄硫基-5-甲基-7-苄氧基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**6a**): 白色粉末, 产率 76.1%. m.p. 191~193 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.40 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 7.30~7.36 (m, 10H); IR (KBr) ν : 3040, 1552, 1452, 1340, 1199, 1134 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 395.1 ([M+H]⁺). Anal. calcd for C₂₀H₁₈N₄O₃S: C 60.90, H 4.60, N 14.20; found C 60.75, H 4.38, N 14.49.

2-苄硫基-5-甲基-7-(4-氟苄氧基)-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**6b**): 白色粉末, 产率 81.6%. m.p. 205~207 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.42 (s, 3H), 4.77 (s,

2H), 5.47 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 7.04~7.07 (m, 2H), 7.11~7.14 (m, 2H), 7.30~7.37 (m, 5H); IR (KBr) ν : 3060, 1556, 1454, 1330, 1222, 1128 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 413.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$: C 58.24, H 4.15, N 13.58; found C 58.36, H 4.04, N 13.41.

2-苄砜基-5-甲基-7-(2-氟苄氧基)-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**6c**): 白色晶体, 产率 85.0%. m.p. 204~206 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 2.40 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.20~7.21 (m, 4H), 7.26~7.33 (m, 4H), 7.40~7.43 (m, 1H); IR (KBr) ν : 2970, 1558, 1456, 1323, 1226, 1155 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 413.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$: C 58.24, H 4.15, N 13.58; found C 58.20, H 3.91, N 13.76.

2-苄砜基-5-甲基-7-(4-甲基苄氧基)-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**6d**): 白色粉末, 产率 88.1%. m.p. 214~216 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 2.37 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 7.15 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.29~7.36 (m, 3H); IR (KBr) ν : 3082, 1552, 1454, 1340, 1197, 1132 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 409.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: C 61.75, H 4.94, N 13.72; found C 61.64, H 4.74, N 14.02.

2-苄砜基-5-甲基-7-(2-甲基苄氧基)-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**6e**): 白色晶体, 产率 83.3%. m.p. 216~218 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 2.33 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.75 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.21~7.32 (m, 7H); IR (KBr) ν : 3012, 1549, 1456, 1330, 1219, 1145 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 409.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: C 61.75, H 4.94, N 13.72; found C 61.81, H 4.95, N 13.71.

2-苄砜基-5-甲基-7-(3-甲基苄氧基)-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**6f**): 白色粉末, 产率 79.0%. m.p. 170~172 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 2.29 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 7.03 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.12~7.15 (m, 2H), 7.25~7.35 (m, 6H); IR (KBr) ν : 3080, 1550, 1454, 1342, 1261, 1149 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 409.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: C 61.75, H 4.94, N 13.72; found C 61.55, H 4.65, N 14.01.

2-苄砜基-5-甲基-7-(4-叔丁基苄氧基)-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**6g**): 白色粉末, 产率 80.8%. m.p. 210~212 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 1.26 (s, 9H), 2.39 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 7.19 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.27~7.33 (m,

3H), 7.40 (d, $J=8.6$ Hz, 2H); IR (KBr) ν : 2964, 1556, 1454, 1330, 1199, 1149 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 451.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: C 63.98, H 5.82, N 12.44; found C 64.14, H 5.98, N 12.22.

2-苄砜基-5-甲基-7-(2,6-二氯苄氧基)-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**6h**): 白色晶体, 产率 87.6%. m.p. 161~163 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 2.49 (s, 3H), 4.73 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.94 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 2H); IR (KBr) ν : 3076, 1556, 1454, 1325, 1199, 1124 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 462.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: C 51.84, H 3.48, N 12.09; found C 51.54, H 3.23, N 12.38.

2-苄砜基-5-甲基-7-(4-氯苄氧基)-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**6i**): 白色晶体, 产率 92.5%. m.p. 199~201 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 2.49 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 7.24 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.31~7.33 (m, 3H), 7.46 (d, $J=8.1$ Hz, 2H); IR (KBr) ν : 3066, 1550, 1458, 1338, 1149, 1126 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 429.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: C 56.01, H 4.00, N 13.06; found C 55.81, H 4.03, N 13.07.

2-苄砜基-5-甲基-7-(5-氯-2-噻唑亚甲氧基)-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**6j**): 白色粉末, 产率 92.6%. m.p. 101~104 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 2.49 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.31~7.34 (m, 5H), 7.81 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3095, 1552, 1456, 1332, 1199, 1128 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 436.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}_2$: C 46.84, H 3.24, N 16.07; found C 46.82, H 3.04, N 16.36.

2-苄砜基-5-甲基-7-(4-甲氧基苄氧基)-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**6k**): 白色晶体, 产率 84.6%. m.p. 164~166 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 2.39 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.94 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.26~7.34 (m, 5H); IR (KBr) ν : 2972, 1554, 1456, 1334, 1247, 1149 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 424.8 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C 59.42, H 4.75, N 13.20; found C 59.39, H 5.02, N 13.13.

2-苄砜基-5-甲基-7-(3-氟苄氧基)-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**6l**): 白色晶体, 产率 85.6%. m.p. 142~144 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 2.35 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 7.12~7.22 (m, 3H), 7.25~7.34 (m, 5H), 7.42~7.47 (m, 1H); IR (KBr) ν : 3045, 1556, 1454, 1319, 1249, 1147 cm^{-1} ; ESI-MS m/z :

413.1 ($[M+H]^+$). Anal. calcd for $C_{20}H_{17}FN_4O_3S$: C 58.24, H 4.15, N 13.58; found C 58.43, H 4.35, N 13.37.

3.3 抑菌活性测试

采用菌丝生长速率法^[14], 在马铃薯葡萄糖琼脂培养基(PDA)上测试了目标化合物 **5a**~**5l** 和 **6a**~**6l** 对半夏立枯病菌 (*Rhizoctonia solani*)、水稻纹枯病菌 (*Pellicularia sasakii*)、马铃薯晚疫病菌 (*Phytophthora infestans*)、小麦赤霉病菌 (*Gibberella zeae*)、辣椒枯萎病菌 (*Fusarium oxysporum*)、黄瓜灰霉病菌 (*Botrytis cinerea*) 六种菌体的抑菌活性。普筛浓度为 50 $\mu\text{g/mL}$, 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 处打取直径为 0.4 cm 的菌饼, 反向移接到平板中央, 置于 27 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱中培养, 待空白对照菌落直径生长至培养皿直径的 2/3 时, 采用十字交叉法测出相应直径, 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 本文化合物的抑菌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.; Liu, Z.-M.; Chen, C.-N.; Jiang, L.-L.; Yang, G.-F. *Chem. Biodivers.* **2009**, *6*, 1254.
- [2] Chen, W.-B.; Jin, G.-Y. *Heteroat. Chem.* **2003**, *14*, 607.
- [3] Xu, L.; Guo, X.-L.; Yang, L.-M. *Chem. Res. Appl.* **2010**, *22*, 475 (in Chinese).
- [4] Xiong, Q.-Z.; Lin, X.-F.; Liu, J.-H.; Bi, L.; Bao, X.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1255 (in Chinese).
(熊启中, 林选福, 刘军虎, 毕亮, 鲍小平, 有机化学, **2012**, *32*, 1255.)
- [5] Zhai, X.; Jiang, N.; Zhang, K.-L.; Bao, F.; Gong, P. *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 1179.
- [6] Shaaban, M. R.; Saleh, T. S.; Mayhoub, A. S.; Farag, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3690.
- [7] Kumar, R. V.; Gopal, K. R.; Kumar, K. V. S. R. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1405.
- [8] 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.)
- [9] 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.)
- [10] Shaaban, M. R.; Saleh, T. S.; Mayhoub, A. S.; Mansour, A.; Farag, A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6344.
- [11] Chen, C.-N.; Chen, Q.; Yang, G.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 245 (in Chinese).
(陈超南, 陈琼, 杨光富, 有机化学, **2009**, *29*, 245.)
- [12] Xiong, Q.-Z.; Liu, J.-H.; Lin, X.-F.; Bao, X.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1951 (in Chinese).
(熊启中, 刘军虎, 林选福, 鲍小平, 有机化学, **2012**, *32*, 1951.)
- [13] Yang, Z.-P.; Shan, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, *23*(suppl.), 363 (in Chinese).
(杨振平, 单尚, 有机化学, **2003**, *23*(增刊), 363.)
- [14] 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.)

(Qin, X.)