含 1,2,4-三唑席夫碱的新型喹唑啉类化合物的合成及其抗菌活性研究

刘军虎 刘 勇 蹇军友 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 3-甲基-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫酮、芳醛和 4-氯喹唑啉为原料,经席夫碱和硫醚化反应合成了 14 个新型的含 1,2,4-三唑席夫碱单元的喹唑啉类化合物 **6a~6n**,通过 IR, ^1H NMR, MS 及元素分析对所合成的目标化合物进行了结构表征.初步生物活性测试结果表明,部分化合物表现出一定的抗菌活性.在 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下,化合物 **6g** 对辣椒枯萎菌、苹果腐烂菌及马铃薯晚疫菌的抑制率分别为 71%, 72% 和 58%.

关键词 1,2,4-三唑席夫碱; 喹唑啉; 合成; 抗菌活性

Synthesis and Fungicidal Activities of Novel Quinazoline Derivatives Containing 1,2,4-Triazole Schiff-Base Unit

Liu, Junhu Liu, Yong Jian, Junyou 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 3-methyl-4-amino-1,2,4-triazole-5-thione, aromatic aldehydes and 4-chloroquinazoline as starting materials, fourteen novel quinazoline derivatives containing 1,2,4-triazole Schiff-base unit were synthesized. The structures of target compounds were fully characterized by IR, ^1H NMR, MS and elemental analysis. The preliminary bioassay showed that some compounds possessed certain fungicidal activities. At the concentration of 50 $\mu\text{g/mL}$, the inhibition rates of compound **6g** against *F. oxysporium*, *C. mandshurica* and *P. infestans* were 71%, 72% and 58%, respectively.

Keywords 1,2,4-triazole Schiff-base; quinazoline; synthesis; fungicidal activity

喹唑啉类衍生物具有优良生物活性,已在医药和农药领域得到了广泛的应用,如抗癌^[1-2]、杀菌^[3-6]、抗烟草花叶病毒(TMV)^[7]等.1,2,4-三唑席夫碱也是一类具有广谱生物活性的化合物,被应用于杀菌^[8]、杀虫^[9]和除草^[10]等.2008 年杨光富等^[11]将 1,2,4-三唑席夫碱与 Strobilurins 杀菌剂的药效团通过硫醚键桥连起来,所得的大部分化合物(A,图 1)对黄瓜霜霉菌、黄瓜白粉菌和水稻纹枯菌表现出一定的抑制活性.2011 年李正名等^[12]通过曼尼希反应把 3-三氟甲基-1,2,4-三唑-5-硫酮席夫碱与取代苄基哌嗪杂环拼接在一起,生测试验表明大部分目标化合物 B 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对 5 种受试真菌表现出明显的杀灭活性.2012 年卢俊瑞等^[13]将 1,2,4-三唑席夫碱与取代乙酰苯胺集成到同一个分子当中,所得的化合物 C 对白色念珠菌的抑制率都大于 90%(质量分数为 0.01%时).最近,我们课题组^[14]将喹唑啉环与吡啶甲酰

腺单元结合在一起,生成的部分目标化合物 D 对小麦赤霉菌和苹果腐烂菌的抑制率与对照药剂噁霉灵相当.为了筛选出活性更好的喹唑啉类杀菌剂先导化合物,本文根据活性单元拼接法在喹唑啉环的 4 位通过硫醚桥引入 1,2,4-三唑-4-氨基席夫碱单元,设计合成了 14 个新型的含 1,2,4-三唑席夫碱单元的喹唑啉类化合物 **6a~6n** 并测试了它们的抑菌活性,合成路线见图 2.

1 结果与讨论

1.1 波谱分析

在 IR 中,化合物 **6a~6n** 的亚胺 $\text{CH}=\text{N}$ 的伸缩振动峰在 1610 cm^{-1} 左右.在 CDCl_3 中, **6a~6n** 的三唑环上 3- CH_3 的 δ 在 2.70 左右,喹唑啉环 2 位 CH 的 δ 在 8.70 左右,席夫碱亚胺 CH 的 δ 在 8.90 左右.在 ESI-MS 中, **6a~6n** 均有较强的准分子离子峰($[\text{M}+\text{H}]^+$)出现,表明

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

Received September 18, 2012; revised November 9, 2012; published online November 20, 2012.

Project supported by the Agricultural Science and Technology Foundation of Guizhou Province (No. 20093010).

贵州省农业科技攻关(No. 20093010)资助项目.

图1 化合物A~D的结构式

Figure 1 Structures of compounds A~D

6a: Ar = 3-NO₂C₆H₄, 6b: Ar = C₆H₅, 6c: Ar = 2-ClC₆H₄, 6d: Ar = 4-(CH₃)₂NC₆H₄, 6e: Ar = 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂, 6f: Ar = 4-CH₃OC₆H₄, 6g: Ar = 4-CH₃C₆H₄, 6h: Ar = 2-CH₃OC₆H₄, 6i: Ar = 2-FC₆H₄, 6j: Ar = 4-FC₆H₄, 6k: Ar = 4-CF₃C₆H₄, 6l: Ar = 4-ClC₆H₄, 6m: Ar = 4-NO₂C₆H₄, 6n: Ar = 3-FC₆H₄

图2 目标化合物6a~6n的合成路线

Figure 2 Synthetic route of target compounds 6a~6n

表1 目标化合物6a~6n在50 μg/mL浓度下的抑菌活性(抑制率%)

Table 1 Fungicidal activities of 6a~6n (inhibition rate/%, 50 μg/mL)

Compd.	<i>G. zeae</i>	<i>F. oxysporum</i>	<i>P. infestans</i>	<i>P. sasakii</i>	<i>C. mandshurica</i>	<i>R. solani</i>
6a	26	7	13	22	11	13
6b	30	26	35	17	31	24
6c	20	20	24	17	23	14
6d	28	17	10	10	5	18
6e	22	15	19	14	19	18
6f	28	25	24	21	24	21
6g	50	71	58	25	72	26
6h	17	18	18	7	13	19
6i	27	16	18	33	16	27
6j	31	36	56	25	68	27
6k	22	18	23	29	21	29
6l	36	63	57	16	58	28
6m	20	18	19	10	13	17
6n	58	41	53	50	49	58
Carbendazim	100	100	100	100	100	100

了该系列化合物的结构较为稳定。

1.2 目标化合物的抗菌活性

从表1可知,在50 μg/mL浓度下,部分化合物表现出一定的杀菌活性。其中,化合物6g对小麦赤霉菌、辣椒枯萎菌、马铃薯晚疫菌及苹果腐烂菌的抑制率分别为50%,71%,58%和72%;化合物6j对马铃薯晚疫菌及苹果腐烂菌的抑制率分别为56%和68%;化合物6l对辣椒枯萎菌、马铃薯晚疫菌和苹果腐烂菌的抑制率分别为63%,57%和58%;化合物6n对小麦赤霉菌、马铃薯晚疫菌、水稻纹枯菌和半夏立枯菌的抑制率分别为58%,53%,50%和58%。整体上看,芳环上取代基的推拉电子效应对化合物的抑菌活性没有明显的规律性影响,但含单氟取代基的目标化合物活性要优于其他取代基团。此外,氟取代基在苯环上的位置对抗菌活性也有较大影

响,例如 3-氟苯次甲亚胺活性最好,4-氟苯次甲亚胺次之,2-氟苯次甲亚胺最差。令人意外的是,含三氟甲基的化合物 **6k** 抗菌活性反而低于含单氟取代基的化合物 **6n** 和 **6j**,这可能是三氟甲基单元具有更大的立体位阻效应所致。在所有的 14 个目标化合物中,含 4-甲基苯基 **6g** 和 3-氟苯基化合物 **6n** 对 6 种受试菌的抑制活性整体上要明显优于其他取代基,但仍不及对照药剂多菌灵。

2 结论

本文通过硫醚化反应将不同的 1,2,4-三唑-4-氨基席夫碱片段引入到噻唑啉环的 4 位,所得部分化合物表现出一定的抑菌活性,进一步的结构优化和构效关系研究目前正在进行中。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

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 实验方法

3.2.1 4-氯噻唑啉(**2**)的合成

参考文献[15]合成。m.p. 92~93 °C (lit.^[15]: 94~95 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.76 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.99 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 9.06 (s, 1H); IR (KBr) ν : 1620, 763 cm^{-1} 。

3.2.2 3-甲基-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫酮(**4**)的合成

参考文献[16]合成。m.p. 209~210 °C (lit.^[16]: 207~209 °C); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 2.24 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 13.40 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3269, 1375 cm^{-1} 。

3.2.3 中间体 3-甲基-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫酮席夫碱(**5a~5n**)的合成

参考文献[17, 11]合成。

3.2.4 目标化合物 4-(3-甲基-4-氨基席夫碱-1,2,4-三唑-5-硫醚基)噻唑啉(**6a~6n**)的合成

在 50 mL 圆底烧瓶内加入 230 mg (0.87 mmol) 中间体 **5**、180 mg (1.30 mmol) 无水碳酸钾及 30 mL 丙酮, 室温搅拌 20 min 后, 加入 210 mg (1.28 mmol) 4-氯噻唑啉后加热回流继续反应 6 h, 冷却至室温, 浓缩反应液后将其倒入水中, 抽滤, 用丙酮重结晶得目标化合物 **6**。

4-[3-甲基-4-(3-硝基苯次甲亚胺)-1,2,4-三唑-5-硫

醚]基噻唑啉(**6a**): 淡黄色晶体, 产率 14.7%。m.p. 231~233 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.70 (s, 3H), 7.62 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.97 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.99 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3086, 1620, 1533, 1319, 763 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 392.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$: C 55.23, H 3.35, N 25.05; found C 55.57, H 3.31, N 24.92。

4-[3-甲基-4-(苯次甲亚胺)-1,2,4-三唑-5-硫醚]基噻唑啉(**6b**): 淡黄色晶体, 产率 36.8%。m.p. 194~196 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.65 (s, 3H), 7.40 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.65~7.69 (m, 3H), 7.93 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.92 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3100, 1604, 1325, 750 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 347.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{S}$: C 62.41, H 4.07, N 24.26; found C 62.30, H 4.28, N 24.60。

4-[3-甲基-4-(2-氯苯次甲亚胺)-1,2,4-三唑-5-硫醚]基噻唑啉(**6c**): 淡黄色晶体, 产率 35.9%。m.p. 197~199 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.69 (s, 3H), 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.95 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.24 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3026, 1591, 1317, 750 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 381.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_6\text{S}$: C 56.77, H 3.44, N 22.07; found C 56.90, H 3.48, N 22.02。

4-[3-甲基-4-(4-二甲氨基苯次甲亚胺)-1,2,4-三唑-5-硫醚]基噻唑啉(**6d**): 黄色固体, 产率 88.7%。m.p. 207~210 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.60 (s, 3H), 3.02 (s, 6H), 6.59 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.90 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.91 (s, 1H); IR (KBr) ν : 2910, 1612, 1319, 817, 759 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 390.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{S}$: C 61.68, H 4.92, N 25.17; found C 61.29, H 4.54, N 24.95。

4-[3-甲基-4-(3,4,5-三甲氧基苯次甲亚胺)-1,2,4-三唑-5-硫醚]基噻唑啉(**6e**): 白色固体, 产率 74.1%。m.p. 198~200 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.64 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 6.87 (s, 2H), 7.67 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.93 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.92 (s, 1H); IR (KBr) ν : 2931, 1604, 1330, 765 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 437.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: C 57.79, H 4.62, N

19.25; found C 57.42, H 4.38, N 19.11.

4-[3-甲基-4-(4-甲氧基苯次甲亚胺)-1,2,4-三唑-5-硫醚]基喹啉啉(**6f**): 黄色固体, 产率 81.1%. m.p. 148~150 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.62 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.89 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.60~7.68 (m, 3H), 7.92 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.12 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.91 (s, 1H); IR (KBr) ν : 2933, 1600, 1317, 817, 761 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 377.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{OS}$: C 60.62, H 4.28, N 22.33; found C 60.50, H 4.65, N 22.52.

4-[3-甲基-4-(4-甲基苯次甲亚胺)-1,2,4-三唑-5-硫醚]基喹啉啉(**6g**): 黄色固体, 产率 60.3%. m.p. 153~156 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.37 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 7.19 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.67 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.92 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.91 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3065, 1602, 1317, 761 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 361.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{S}$: C 63.31, H 4.47, N 23.32; found C 63.38, H 4.54, N 23.18.

4-[3-甲基-4-(2-甲氧基苯次甲亚胺)-1,2,4-三唑-5-硫醚]基喹啉啉(**6h**): 白色固体, 产率 79.0%. m.p. 217~220 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.64 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 6.77 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.92 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.08 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3007, 1597, 1319, 829, 769 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 377.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{OS}$: C 60.62, H 4.28, N 22.33; found C 60.71, H 4.42, N 22.00.

4-[3-甲基-4-(2-氟苯次甲亚胺)-1,2,4-三唑-5-硫醚]基喹啉啉(**6i**): 淡黄色晶体, 产率 36.4%. m.p. 172~174 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.67 (s, 3H), 7.03 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.94 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.12 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3028, 1614, 1317, 831, 765 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 365.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}_6\text{S}$: C 59.33, H 3.60, N 23.06; found C 59.26, H 3.54, N 23.39.

4-[3-甲基-4-(4-氟苯次甲亚胺)-1,2,4-三唑-5-硫醚]基喹啉啉(**6j**): 土黄色晶体, 产率 85.6%. m.p. 173~175 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.64 (s, 3H), 7.09 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.67~7.70 (m, 3H), 7.94 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.91 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3055, 1708, 1600, 1319,

842, 771 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 365.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}_6\text{S}$: C 59.33, H 3.60, N 23.06; found C 59.31, H 3.79, N 23.31.

4-[3-甲基-4-(4-三氟甲基苯次甲亚胺)-1,2,4-三唑-5-硫醚]基喹啉啉(**6k**): 白色晶体, 产率 46.2%. m.p. 200~203 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.68 (s, 3H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.70 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.95 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.91 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3000, 1616, 1323, 767, 660 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 415.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_6\text{S}$: C 55.07, H 3.16, N 20.28; found C 55.12, H 2.80, N 20.56.

4-[3-甲基-4-(4-氯苯次甲亚胺)-1,2,4-三唑-5-硫醚]基喹啉啉(**6l**): 白色固体, 产率 94.1%. m.p. 164~165 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.65 (s, 3H), 7.38 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.69 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.94 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.91 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3057, 1319, 829, 769 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 381.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_6\text{S}$: C 56.77, H 3.44, N 22.07; found C 57.15, H 3.80, N 22.01.

4-[3-甲基-4-(4-硝基苯次甲亚胺)-1,2,4-三唑-5-硫醚]基喹啉啉(**6m**): 白色固体, 产率 58.3%. m.p. 178~181 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.70 (s, 3H), 7.72 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.97 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.99 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3032, 1593, 1521, 1346, 761 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 392.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$: C 55.23, H 3.35, N 25.05; found C 55.53, H 3.24, N 24.86.

4-[3-甲基-4-(3-氟苯次甲亚胺)-1,2,4-三唑-5-硫醚]基喹啉啉(**6n**): 淡黄色固体, 产率 75.8%. m.p. 110~112 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.66 (s, 3H), 7.21 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.35~7.40 (m, 2H), 7.45 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.94 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.91 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3070, 1602, 1317, 765 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 365.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}_6\text{S}$: C 59.33, H 3.60, N 23.06; found C 59.06, H 3.97, N 22.67.

3.3 抗菌活性测试

采用菌丝生长速率法^[18]在马铃薯葡萄糖琼脂培养基上研究了目标化合物 **6a**~**6n** 对小麦赤霉菌 (*Gibberella zeae*)、辣椒枯萎菌 (*Fusarium oxysporium*)、马铃薯晚疫菌 (*Phytophthora infestans*)、水稻纹枯菌 (*Pellicularia sasakii*)、苹果腐烂菌 (*Cytospora mand-*

shurica)和半夏立枯菌(*Rhizoctonia solani*)的抑制活性. 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, 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, 然后置于 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菌落直径, 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 本文目标化合物的抗菌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] Yang, S.; Li, Z.; Jin, L.-H.; Song, B.-A.; Liu, G.; Chen, J.; Chen, Z.; Hu, D.-Y.; Xue, W.; Xu, R.-Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2193.
- [2] Chandregowda, V.; Kush, A. K.; Reddy, G. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3046.
- [3] Gao, Y.-L.; Xiong, Q.-Z.; An, R.; Bao, X.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1529 (in Chinese).
(高元磊, 熊启中, 安锐, 鲍小平, 有机化学, **2011**, *31*, 1529.)
- [4] Liu, G.; Liu, C.-P.; Ji, C.-N.; Sun, L.; Wen, Q.-W. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 525 (in Chinese).
(刘刚, 刘春萍, 纪春暖, 孙琳, 温全武, 有机化学, **2008**, *28*, 525.)
- [5] Panneerselvam, P.; Rather, B. A.; Reddy, D. R. S.; Kumar, N. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2328.
- [6] Ma, Y.; Liu, F.; Yan, K.; Song, B.-A.; Yang, S.; Hu, D.-Y.; Jin, L.-H.; Xue, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1268 (in Chinese).
(马耀, 刘芳, 严凯, 宋宝安, 杨松, 胡德禹, 金林红, 薛伟, 有机化学, **2008**, *28*, 1268.)
- [7] Gao, X.-W.; Cai, X.-J.; Yan, K.; Gao, L.-L.; Wang, H.-Y.; Chen, Z.; Song, B.-A. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1785 (in Chinese).
(高文兴, 蔡学建, 严凯, 高丽丽, 王和英, 陈卓, 宋宝安, 有机化学, **2008**, *28*, 1785.)
- [8] Almajian, G. L.; Barbuceanu, S. F.; Almajian, E. R.; Draghici, C.; Saramet, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3083.
- [9] Yin, K.; Jiang, L.-H.; Zhou, H.-X.; Huang, Y.; Xiang, J.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1016 (in Chinese).
(尹凯, 蒋历辉, 周后相, 黄勇, 向建国, 有机化学, **2008**, *28*, 1016.)
- [10] Ma, Z.-H.; Liu, Z.-M.; Chen, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1965 (in Chinese).
(马忠华, 刘祖明, 陈琼, 有机化学, **2008**, *28*, 1965.)
- [11] Zhao, P.-L.; Zhang, B.; Wang, Y.-Z.; Yang, G.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 875 (in Chinese).
(赵培亮, 章博, 王亚洲, 杨光富, 有机化学, **2008**, *28*, 875.)
- [12] Wang, B.-L.; Liu, X.-H.; Zhang, X.-L.; Zhang, J.-F.; Song, H.-B.; Li, Z.-M. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2011**, *78*, 42.
- [13] Mu, M.-M.; Lu, B.-W.; Lu, J.-R.; Xin, C.-W.; J. D.; Li, J.-F.; Bao, X.-R. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1107 (in Chinese).
(穆曼曼, 卢博为, 卢俊瑞, 辛春伟, 戢丹, 李建发, 鲍秀荣, 有机化学, **2012**, *32*, 1107.)
- [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.)
- [15] Liu, G.; Song, B.-A.; Sang, W.-J.; Yang, S.; Jin, L.-H.; Ding, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 1296 (in Chinese).
(刘刚, 宋宝安, 桑维均, 杨松, 金林红, 丁雄, 有机化学, **2004**, *24*, 1296.)
- [16] Sun, X.-H.; Tao, Y.; Liu, Y.-F.; Jia, Y.-Q.; Chen, B. *Acta Chim. Sinica* **2008**, *66*, 234 (in Chinese).
(孙晓红, 陶燕, 刘源发, 贾婴琦, 陈邦, 化学学报, **2008**, *66*, 234.)
- [17] Sun, X.-H.; Tao, Y.; Liu, Y.-F.; Jia, Y.-Q.; Chen, B.; Yang, J.-W. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 155 (in Chinese).
(孙晓红, 陶燕, 刘源发, 贾婴琦, 陈邦, 杨健武, 有机化学, **2008**, *28*, 155.)
- [18] Kong, F.-B.; Gao, Y.-F.; Chen, X.-L.; Li, G.-L.; Chen, J. *Guangxi Agric. Sci.* **2006**, *37*, 148 (in Chinese).
(孔凡彬, 高扬帆, 陈锡岭, 李广领, 陈军, 广西农业科学, **2006**, *37*, 148.)

(Li, L.; Lu, Z.)