7-位含 1,3,4-噁二唑硫醚单元的新型 1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶类衍生物的合成及其生物活性研究

鲍小平* 林选福 蹇军友 张峰 邹林波

(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、肼解、环化和硫醚化反应合成了 10 个新型的 2-苄硫基-5-甲基-7-(5-取代苄硫基-1,3,4-噁二唑-2)-亚甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶类化合物 **5a~5j**, 并通过 ^1H NMR, IR, MS 和元素分析对目标化合物的结构进行了表征. 初步生物活性测试结果表明, 部分化合物表现出了较好的抗烟草花叶病毒(TMV)或一定的体外抑菌活性. 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 化合物 **5b**, **5f** 和 **5j** 对烟草花叶病毒的抑制率分别为 45%, 45% 和 43%.

关键词 1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶; 1,3,4-噁二唑; 硫醚; 合成; 生物活性

Synthesis and Bioactivities of Novel 1,2,4-Triazolo[1,5-*a*]pyrimidine Derivatives Containing 7-(1,3,4-Oxadiazolyl)thioether Moiety

Bao, Xiaoping* Lin, Xuanfu Jian, Junyou Zhang, Feng Zou, Linbo

(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, ten novel 2-benzylthio-5-methyl-7-(5-substituted benzylthio-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-methylenoxy-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives **5a~5j** were synthesized via sequential reactions of etherification, hydrazinolysis, cyclization and thioetherification. The structures of target compounds were fully characterized by ^1H NMR, IR, MS and elemental analysis. The preliminary bioassay showed that some compounds possessed good anti-TMV (tobacco mosaic virus) or certain fungicidal activities *in vitro*. At the concentration of 500 $\mu\text{g/mL}$, the inhibition rates of compounds **5b**, **5f** and **5j** against TMV were 45%, 45% and 43%, respectively.

Keywords 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine; 1,3,4-oxadiazole; thioether; synthesis; bioactivity

1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶类化合物是一类含氮稠杂环化合物, 具有广谱的生物活性, 如杀菌^[1~3]、除草^[4,5]、抗烟草花叶病毒^[6]和抗癌^[7]等, 已上市的该类药物有除草剂磺草唑啉和唑啉磺草胺等. 1,3,4-噁二唑类杂环化合物也具有多种生物活性, 如抗菌^[8]、抗癌^[9~11]、抗炎^[12]、除草^[13]和杀虫^[14]等, 目前已商品化的该类药物有除草剂噁草酮和杀虫剂噁虫酮等. 此外, 含硫醚单元的化合物在抗癌^[15]和抑菌^[16,17]等方面也有较广泛的应用. 我们^[6]前期的研究工作表明: 在 1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶骨架的 7-位引入三唑硫醚席夫碱单元后, 部分化合物表

现出较好的抗烟草花叶病毒活性; 而在该骨架的 7-位用不同的氧乙酰脲^[3]和不同取代苄氧醚^[18]进行结构修饰后所得化合物对黄瓜灰霉菌具有一定的抑制活性. 为了更好的比较在 1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶环的 7-位引入不同基团后所产生的抗菌和抗烟草花叶病毒活性差异, 本文采用活性单元拼接法在 2-苄硫基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶环的 7-位通过氧亚甲基桥引入含取代苄基硫醚单元的 1,3,4-噁二唑杂环, 设计合成了 10 个新型的 2-苄硫基-5-甲基-7-(5-取代苄硫基-1,3,4-噁二唑-2)-亚甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶类化合物 **5a~5j**, 并测试了

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

Received December 6, 2012; revised January 25, 2013; published online February 5, 2013.

Project supported by the Governor's Foundation for Excellent Talents of Science, Technology & Education of Guizhou Province (No. 200817) and the Natural Science Foundation of Guizhou Province (No. 20082265).

贵州省优秀科技教育人才省长专项资金(No. 200817)和贵州省自然科学基金(No. 20082265)资助项目.

它们的体外抗菌和抗烟草花叶病毒活性, 合成路线见 Scheme 1.

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成

在目标化合物 **5a~5j** 的合成中, 中间体 **4** 在 NaOH 的作用下先生成具有强亲核性的巯基负离子, 然后再与取代苄氯发生亲核取代反应生成目标化合物. 在 H₂O-MeOH (*V*:*V*=3:1) 的溶剂体系中进行硫醚化反应, 然后直接处理反应中生成的大量沉淀, 几乎所有目标化合物的产率都在 70% 以上. 值得一提的是, 对于 4-硝基苄氯和 4-叔丁基苄氯的硫醚化而言, 需将反应体系升温至 35 °C, 借此可大幅度提高反应的收率(较室温反应).

1.2 波谱解析

在 DMSO-*d*₆ 中, 化合物 **5a~5j** 的 5-位 CH₃ 的 δ 在 2.47 左右, 2-位 SCH₂ 的 δ 在 4.42 左右, 与噁二唑环相连

的 SCH₂ 的 δ 在 4.63 左右, 三唑并噁唑环上 7-位 OCH₂ 的 δ 在 5.74 左右, 6-位芳基 CH 的 δ 在 6.10 左右. 在 IR 中, 化合物 **5a~5j** 氧醚 C—O 的伸缩振动峰在 1267 cm⁻¹ 左右, 硫醚 C—S 的伸缩振动峰在 700 cm⁻¹ 左右. 在 ESI-MS 中, 化合物 **5a~5j** 中均有较强的准分子离子峰([M+H]⁺)出现, 表明该系列化合物的结构较为稳定.

1.3 目标化合物的体外抗菌及抗烟草花叶病毒活性

从表 1 可知, 在 50 μ g/mL 的浓度下, 所有目标化合物对水稻纹枯菌、辣椒枯萎菌、马铃薯晚疫病和半夏立枯菌都没有表现出有效的抑制活性; 但部分化合物对黄瓜灰霉菌和小麦赤霉菌表现出了一定的抑制作用, 如化合物 **5j** 对黄瓜灰霉菌的抑制率为 47%, 化合物 **5a** 和 **5b** 对小麦赤霉菌的抑制率均为 40%. 从表 2 可知, 在 500 μ g/mL 的浓度下, 半数目标化合物都表现出了较好的抗烟草花叶病毒活性($\geq 40\%$), 其中化合物 **5b**, **5f** 和 **5j** 对烟草花叶病毒的抑制率分别为 45%, 45% 和 43%. 值得注意的是, 本文报道的目标化合物 **5a~5j** 对黄瓜灰霉

Scheme 1

表 1 目标化合物 **5a~5j** 在 50 μ g/mL 浓度下的体外抗菌活性(抑制率/%)

Table 1 Fungicidal activities of **5a~5j** *in vitro* (inhibition rate/%, 50 μ 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	10	10	7	40	9
5b	8	13	14	3	40	12
5c	12	13	2	8	30	14
5d	1	13	7	26	10	3
5e	16	12	0	2	36	19
5f	16	12	7	1	23	21
5g	6	21	11	4	13	9
5h	11	12	7	14	8	14
5i	9	17	8	2	9	12
5j	10	19	47	19	9	14
Carbendazim	100	100	100	100	100	100

表 2 目标化合物 5a~5j 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下的抗烟草花叶病毒活性Table 2 Inhibition ratio of 5a~5j against TMV (500 $\mu\text{g/mL}$)

Compd.	5a	5b	5c	5d	5e	5f	5g	5h	5i	5j	Ningnanmycin
Inhibition rate/%	40	45	19	26	41	45	15	32	24	43	56

菌的抑制活性远逊于在 1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶环的 7-位用不同氧乙酰脲^[3]和不同取代苄氧醚^[18]进行结构修饰后所得的化合物。此外, 化合物 5a~5j 对小麦赤霉菌和水稻纹枯菌的抑制活性也明显低于杨光富等^[19]报道的 2-位含 1,3,4-噁二唑硫醚单元的 1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶类化合物。然而, 与 7-位引入三唑硫酮席夫碱单元的 1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶类化合物^[6]相比, 化合物 5a~5j 对烟草花叶病毒的抑制活性在整体上有了明显的改善。

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、腈解、环化和硫醚化反应合成了 10 个新型的 2-苄硫基-5-甲基-7-(5-取代苄硫基-1,3,4-噁二唑-2)-亚甲氧基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶类化合物 5a~5j, 部分化合物在 500 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对烟草花叶病毒表现出了较好的抑制活性。

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(温度计未校正); ¹H NMR 由 Joel ECX-500 型核磁共振仪测定(TMS 为内标, DMSO-*d*₆ 为溶剂); IR 由 Shimadzu Prestige-21 型红外光谱仪测定(KBr 压片); 质谱由 Agilent 1100 MSD-Trap-VL 型质谱仪测定; 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。起始原料 1 和中间体 2 分别参考文献[20, 6]进行制备。

3.2 合成

3.2.1 中间体 2-苄硫基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-氧乙酰肼(3)的合成

中间体 3 的合成参考文献[6]。m.p. 178~180 $^{\circ}\text{C}$ (lit.^[6]: 179~180 $^{\circ}\text{C}$); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 2.35 (s, 3H), 4.37~4.43 (m, 4H), 4.84 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 7.24~7.46 (m, 5H), 9.45 (s, 1H)。

3.2.2 中间体 2-苄硫基-5-甲基-7-(5-苄硫基-1,3,4-噁二唑-2)-亚甲氧基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(4)的合成

将 3.44 g (10 mmol) 中间体 3 加入到溶有 0.672 g (12 mmol) KOH 的 35 mL 无水乙醇溶液中, 于室温下搅拌 15 min 后向上述体系中缓慢滴加溶有 1.2 mL (20 mmol) CS₂ 的乙醇溶液(10 mL), 搅拌 10 min 后再加热回流反应

8 h, 停止反应, 减压浓缩脱去溶剂后得淡黄色固体, 加水溶解后过滤, 滤液用稀盐酸调 pH 至 3~4, 此时有大量沉淀产生, 抽滤, 所得滤饼用甲醇重结晶得淡黄色固体 4, 产率 80.5%。m.p. 207~209 $^{\circ}\text{C}$; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 2.49 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.25 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.31 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.43 (d, *J*=7.5 Hz, 2H); IR (KBr) ν : 2951, 1664, 1558, 1454, 1269, 1154 cm^{-1} 。

3.2.3 目标化合物 2-苄硫基-5-甲基-7-(5-取代苄硫基-1,3,4-噁二唑-2)-亚甲氧基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶类化合物 5a~5j 的合成

将 0.386 g (1 mmol) 中间体 4 加入到溶有 0.04 g (1 mmol) NaOH 的 15 mL 水溶液中, 于室温下搅拌 20 min 后向上述体系中缓慢滴加溶有 1.2 mmol 取代苄氯的甲醇溶液(5 mL), 继续搅拌反应 5~12 h 后停止反应, 抽滤, 水洗滤饼后用 CHCl₃-EtOH (*V*:*V*=1:3) 重结晶得化合物 5a~5j。

2-苄硫基-5-甲基-7-(5-苄硫基-1,3,4-噁二唑-2)-亚甲氧基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(5a): 白色晶体, 产率 85.6%。m.p. 137~139 $^{\circ}\text{C}$; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 2.47 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 7.22~7.30 (m, 6H), 7.36~7.38 (m, 2H), 7.42~7.43 (m, 2H); IR (KBr) ν : 1690, 1568, 1473, 1273, 706 cm^{-1} ; ESI-MS *m/z*: 477.1 ([*M*+*H*]⁺)。Anal. calcd for C₂₃H₂₀N₆O₂S₂: C 57.97, H 4.23, N 17.63; found C 57.83, H 4.41, N 17.78。

2-苄硫基-5-甲基-7-(5-(4-氯苄硫基)-1,3,4-噁二唑-2)-亚甲氧基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(5b): 白色晶体, 产率 90.2%。m.p. 161~163 $^{\circ}\text{C}$; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 2.46 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 5.69 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 7.22~7.25 (m, 1H), 7.28 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.41~7.43 (m, 4H); IR (KBr) ν : 1701, 1568, 1458, 1265, 698 cm^{-1} ; ESI-MS *m/z*: 511.0 ([*M*+*H*]⁺)。Anal. calcd for C₂₃H₁₉ClN₆O₂S₂: C 54.06, H 3.75, N 16.45; found C 54.13, H 3.55, N 16.60。

2-苄硫基-5-甲基-7-(5-(4-氟苄硫基)-1,3,4-噁二唑-2)-亚甲氧基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(5c): 白色晶体, 产率 67.5%。m.p. 152~154 $^{\circ}\text{C}$; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 2.47 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 7.12 (t, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.22~7.29 (m, 3H), 7.41~7.45 (m, 4H); IR (KBr) ν : 1705, 1571, 1468,

1269, 702 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 495.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}_2$: C 55.86, H 3.87, N 16.99; found C 56.03, H 3.96, N 16.82.

2-苄硫基-5-甲基-7-(5-(4-硝基苄硫基)-1,3,4-噁二唑-2)-亚甲氧基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**5d**): 黄色晶体, 产率 76.9%. m.p. 149~151 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 2.46 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.21~7.28 (m, 3H), 7.40 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J=8.6$ Hz, 2H); IR (KBr) ν : 1705, 1568, 1521, 1269, 701 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 522.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2$: C 52.96, H 3.67, N 18.80; found C 53.15, H 3.54, N 19.01.

2-苄硫基-5-甲基-7-[5-(3-甲基苄硫基)-1,3,4-噁二唑-2]-亚甲氧基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**5e**): 白色晶体, 产率 70.9%. m.p. 131~133 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 2.20 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 7.06~7.13 (m, 3H), 7.23~7.28 (m, 4H), 7.39 (d, $J=6.9$ Hz, 2H); IR (KBr) ν : 1705, 1568, 1466, 1267, 698 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 491.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$: C 58.76, H 4.52, N 17.13; found C 59.00, H 4.32, N 17.36.

2-苄硫基-5-甲基-7-(5-(2-甲基苄硫基)-1,3,4-噁二唑-2)-亚甲氧基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**5f**): 白色粉末, 产率 95.2%. m.p. 153~154 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 2.33 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 7.06~7.08 (m, 1H), 7.16 (d, $J=4.6$ Hz, 2H); 7.22~7.30 (m, 4H), 7.43 (d, $J=7.5$ Hz, 2H); IR (KBr) ν : 1705, 1568, 1465, 1268, 702 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 491.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$: C 58.76, H 4.52, N 17.13; found C 58.83, H 4.37, N 17.31.

2-苄硫基-5-甲基-7-(5-(2-氟苄硫基)-1,3,4-噁二唑-2)-亚甲氧基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**5g**): 白色粉末, 产率 72.9%. m.p. 156~158 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 2.46 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 7.11 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.22~7.25 (m, 1H), 7.27~7.32 (m, 3H), 7.42~7.45 (m, 3H); IR (KBr) ν : 1706, 1616, 1568, 1269, 703 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 495.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}_2$: C 55.86, H 3.87, N 16.99; found C 56.02, H 3.69, N 17.20.

2-苄硫基-5-甲基-7-(5-(2,6-二氯苄硫基)-1,3,4-噁二唑-2)-亚甲氧基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**5h**): 白色粉末, 产率 91.9%. m.p. 176~178 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 2.49 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 5.74 (s,

2H), 6.10 (s, 1H), 7.24 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.28~7.36 (m, 3H), 7.42~7.44 (m, 4H); IR (KBr) ν : 1697, 1558, 1464, 1246, 719 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 544.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$: C 50.64, H 3.33, N 15.41; found C 50.45, H 3.15, N 15.27.

2-苄硫基-5-甲基-7-(5-(4-甲基苄硫基)-1,3,4-噁二唑-2)-亚甲氧基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**5i**): 白色晶体, 产率 97.8%. m.p. 152~154 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 2.24 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.69 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 7.08 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.23~7.25 (m, 3H), 7.29 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=7.5$ Hz, 2H); IR (KBr) ν : 1705, 1568, 1465, 1267, 700 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 491.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$: C 58.76, H 4.52, N 17.13; found C 58.90, H 4.60, N 17.31.

2-苄硫基-5-甲基-7-(5-(4-叔丁基苄硫基)-1,3,4-噁二唑-2)-亚甲氧基-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶(**5j**): 白色晶体, 产率 82.7%. m.p. 126~128 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 1.23 (s, 9H), 2.48 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.71 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 7.22~7.31 (m, 7H), 7.42 (d, $J=8.0$ Hz, 2H); IR (KBr) ν : 1701, 1558, 1458, 1267, 698 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 533.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$: C 60.88, H 5.30, N 15.78; found C 60.73, H 5.06, N 15.86.

3.3 体外抑菌活性测试

采用菌丝生长速率法^[21], 以半夏立枯菌(*Rhizoctonia solani*)、水稻纹枯菌(*Pellicularia sasakii*)、马铃薯晚疫病菌(*Phytophthora infestans*)、小麦赤霉菌(*Gibberella zeae*)、辣椒枯萎菌(*Fusarium oxysporum*)和黄瓜灰霉菌(*Botrytis cinerea*)为供试对象, 在马铃薯葡萄糖琼脂培养基(PDA)上测试了目标化合物 **5a**~**5j** 的体外抑菌活性, 按下式计算所测化合物的抑制率, 结果见表 1.

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

3.4 抗烟草花叶病毒活性测试

采用 Gooding 法^[22]选取适用于测试的正常新烟叶, 用磨擦法将备用的烟草花叶病毒毒源均匀抹在撒有金刚砂的叶片上, 按下式计算所测化合物对烟草花叶病毒的抑制率, 结果见表 2.

$$\text{抑制率} = \frac{\text{对照组枯斑个数} - \text{处理组枯斑个数}}{\text{对照组枯斑个数}} \times 100\%$$

致谢 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] Long, D.-Q.; Li, D.-J. *Chem. Reag.* **2008**, *30*, 206 (in Chinese). (龙德清, 李德江, 化学试剂, **2008**, *30*, 206.)
- [2] Chen, Q.; Zhu, X.-L.; Jiang, L.-L.; Liu, Z.-M.; Yang, G.-F. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 595.
- [3] 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.)
- [4] Wang, S.; Feng, G.-R.; Liu, G.-H.; Ye, W.-F.; Wang, Y.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 1584 (in Chinese). (王胜, 冯桂荣, 刘国华, 叶文法, 汪焱钢, 有机化学, **2006**, *26*, 1584.)
- [5] Jiang, L.-L.; Chen, C.-N.; Zhou, Y.-F.; Chen, Q.; Yang, G.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 1392 (in Chinese). (江黎黎, 陈超南, 周延菲, 陈琼, 杨光富, 有机化学, **2009**, *29*, 1392.)
- [6] 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.)
- [7] Zhai, X.; Zhang, C.-L.; He, L.; Li, Q.; Wang, J.-L.; Shen, X.-L.; Gong, P. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2009**, *25*, 474.
- [8] Vazquez, G. N.; Salinas, G. M. M.; Fajardo, Z. V. D.; Villarreal, J. V.; Soto, S. E.; Salazar, F. G.; Nunez, E. H.; Fernandez, S. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5502.
- [9] Holla, B. S.; Poojary, K. N.; Bhat, K. S.; Ashok, M.; Poojary, B. *Indian J. Chem.* **2005**, *44B*, 1669.
- [10] Formagio, A. S. N.; Tonin, L. T. D.; Foglio, M. A.; Madjarof, C.; Carvalho, J. E. D.; Costa, W. F. D.; Cardoso, F. P.; Sarragiotto, M. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9660.
- [11] Chen, J.; Xu, R.-Q.; Song, B.-A.; Jin, L.-H.; Hu, D.-Y.; Yang, S.; Zhang, G.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 1418 (in Chinese). (陈江, 许瑞卿, 宋宝安, 金林红, 胡德禹, 杨松, 张国平, 有机化学, **2006**, *26*, 1418.)
- [12] Palaska, E.; Sahin, G.; Kelicen, P.; Durlu, N. T.; Altinok, G. *Far-maco* **2002**, *57*, 101.
- [13] Wang, B.-L.; Li, Z.-M.; Li, Y.-H.; Wang, S.-H. *Chem. J. Chin. Univ.* **2008**, *29*, 90 (in Chinese). (王宝雷, 李正名, 李永红, 王素华, 高等学校化学学报, **2008**, *29*, 90.)
- [14] Huang, Q.; Qian, X.; Song, G.; Cao, S. *Pest Manage. Sci.* **2003**, *59*, 933.
- [15] 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.
- [16] 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.)
- [17] Kumar, R. V.; Gopal, K. R.; Kumar, K. V. S. R. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1405.
- [18] Lin, X.-F.; Tan, Z.; Liu, Y.; He, Y.-J.; Bao, X.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 353 (in Chinese). (林选福, 谭赞, 刘勇, 贺银菊, 鲍小平, 有机化学, **2013**, *33*, 353.)
- [19] Chen, W.; Chen, Q.; Wu, Q.-Y.; Yang, G.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 1477 (in Chinese). (陈悟, 陈琼, 吴琼友, 杨光富, 有机化学, **2005**, *25*, 1477.)
- [20] 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.)
- [21] 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.)
- [22] Li, S.-Z.; Wang, D.-H.; Jiao, S.-M.; Chen, S.-E. *Pesticide Experiment Methods-fungicide Sector*, Agriculture Press of China, Bei-jing, **1991**, p. 93 (in Chinese). (李树正, 王笃祜, 焦书梅, 程书恩, 农药实验法: 杀菌剂篇, 农业出版社, 北京, **1991**, p. 93.)

(Li, L.; Lu, Z.)