新型取代 3-[(5-苄硫-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]苯并[d]噻(噁)唑-2(3H)-酮的合成及杀菌活性

阮铃莉^a 范人杰^a 刘幸海^a 陈杰^b 翁建全^{*,a}

(^a 浙江工业大学化学工程学院 杭州 310032)

(^b 国家南方农药创制中心浙江基地生测部 杭州 310023)

摘要 为寻找新型高效杂环农药先导化合物,以取代苯并噻(噁)唑酮为原料,经取代、肼化、环化、苄基化反应合成了 21 个新型取代 3-[(5-苄硫-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]苯并[d]噻(噁)唑-2(3H)-酮类化合物,并利用 ¹H NMR, IR, EI-MS 及元素分析对其结构进行表征。初步生物活性试验结果表明,在 50 mg/L 浓度下,大部分化合物对黄瓜炭疽病菌 (*Colletotrichum orbiculare*),灰葡萄孢菌 (*Botrytis cinerea*) 和水稻纹枯病菌 (*Rhizoctonia solani*) 具有中等杀菌活性,其中化合物 **5b** 对灰葡萄孢菌和水稻纹枯病菌的抑制率均达到了 85% 以上。

关键词 苯并噻(噁)唑酮; 硫醚; 1,3,4-噁二唑; 微波合成; 杀菌活性

Synthesis and Antifungal Activity of Novel 3-[(5-Benzylthio-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]benzo[d]thiazol-(oxazol)-2(3H)-ones

Ruan, Lingli^a Fan, Renjie^a Liu, Xinghai^a Chen, Jie^b Weng, Jianquan^{*,a}

(^a College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032)

(^b Bioassay Department, Zhejiang Branch of National Southern Pesticide Research Centre, Hangzhou 310023)

Abstract In order to find novel biologically active pesticide lead compounds, twenty-one novel 3-[(5-benzylthio-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]benzo[d]thiazol(oxazol)-2(3H)-ones were synthesized by 2-benzothiazolinone/benzoxazolone as starting materials via substitution, hydrazine, cyclization and the last benzylation reaction. The structures of the title compounds were characterized by ¹H NMR, IR, EI-MS and elemental analysis. The preliminary bioassay results indicated that most of them showed moderate inhibition activity against *Colletotrichum orbiculare*, *Botrytis cinerea* and *Rhizoctonia solani* at 50 mg/L, and the inhibition rate of compound **5b** against *Botrytis cinerea* and *Rhizoctonia solani* reached above 85%.

Keywords 2-benzothiazolinone/benzoxazolone; thioether; 1,3,4-oxadiazole; microwave synthesis; antifungal activity

由植物病原真菌引起的植物病害是农业生产的重要制约因素,造成全球至少 10% 的粮食生产损失^[1],以水稻纹枯病为例,它是世界上最具毁灭性的水稻病害,严重降低了水稻的产量和质量^[2]。在世界范围内,视水稻纹枯病的发生程度不同,其造成了 4% 到 50% 的水稻产量损失^[3]。因此,研究新型植物病原真菌抑制剂已成为农药研发工作者的一项迫切任务。

在新农药研发中,含氮杂环化合物由于其类似生物体内生物碱结构,使其具有对靶标专一性高、环境相容

性好的特点,已成为新农药创制的主流。其中,作为含氮稠杂环体系中的重要成员,苯并噻(噁)唑衍生物具有广泛的生物活性,在新农药创制中起到重要作用。据文献报道,在农用领域,苯并噻唑及其衍生物具有杀虫^[4]、杀菌^[5]、抗病毒^[6]、除草^[7]、植物生长调节^[8]等活性;苯并噁唑及其衍生物也具有杀菌^[9]、杀虫^[10]、除草^[11]及植物生长调节^[12]等活性;在杀菌剂领域,一些苯并噻唑衍生物已成功商品化,如灭瘟唑^[13]、三环唑^[14]、苯噻菌胺等^[15](图 1)。同样,1,3,4-噁二唑化合物由于具有良好的

* E-mail: jqweng@zjut.edu.cn

Received October 31, 2014; revised December 14, 2014; published online January 7, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30900959) and Public Project of Zhejiang Province (No. 2014C31127).

国家自然科学基金(No. 30900959)和浙江省公益性(No. 2014C31127)资助项目。

杀虫^[16]、除草^[17]和杀菌^[18]等活性, 在新农药创制中受到广泛关注, 目前已经合成出许多含 1,3,4-噁二唑环的杀菌化合物^[19~21]. 此外, 杂(芳)环之间通过供电子元素(O, S)的相连, 有利于增强受体和配体之间的亲和力^[22,23], 从而提高生物活性. 因此, 在新农药分子设计过程中, 硫醚结构的引入往往具有提高生物活性的作用^[24~26], 一些商品化的杀菌剂就含有硫醚结构, 如克菌丹^[27]、霉能灵^[28]、苯噻氰^[29](图 1). 鉴于此, 根据活性亚结构拼接原理, 兼具苯并噻(噁)唑、1,3,4-噁二唑和硫醚三者结构单元的化合物有望具有良好农药活性.

在前期工作中, 课题组设计合成了一系列苯并噻噁联 1,3,4-噁二唑化合物, 生测结果表明其具有一定杀菌活性^[21]. 为寻找具有更佳杀菌活性的农药先导化合物, 本文拟在原结构框架中引入硫醚结构单元, 设计合成系列新型苯并噻(噁)唑联噁二唑硫醚类化合物. 以取代苯并噻(噁)唑酮为原料, 经取代、肼化、环化、苄基化反应合成了 21 个新型取代 3-[(5-苄硫-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]苯并[d]噻(噁)唑-2(3*H*)-酮类化合物 **5**, 均未见文献报道. 利用 ¹H NMR, IR, EI-MS 及元素分析对其结构进行了表征. 合成路线如 Scheme 1 所示.

1 结果与讨论

1.1 合成及波谱数据

在中间体苯并噻(噁)唑酮-3-乙酰肼(**3**)和 3-[(5-巯基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]苯并[d]噻(噁)唑-2(3*H*)-酮(**4**)的合成中, 采用了微波辅助合成的方法, 选用 260 W 的微波功率辐射 30 s 合成中间体 **3a~3c**; 325 W 的微波功率辐射 20 s 合成中间体 **4a~4c**. 采用微波辅助合成, 可大大缩短反应时间, 如中间体 **3** 的合成采用传统合成方法需要加热回流 24 h^[21], 但采用微波法只需要 30 s, 并且反应收率也略有提高.

中间体 3-[(5-巯基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]苯并[d]噻(噁)唑-2(3*H*)-酮(**4**)和取代苄氯在常温下搅拌即可反应得到目标化合物 **5**. 反应条件温和, 产物的收率较高, 目标化合物 **5a~5u** 的收率在 74.2%~91.4%之间. 一般来说, 苯并噻唑环 5-位氯取代($R^1 = \text{Cl}$)时, 化合物收率较未取代时($R^1 = \text{H}$)低.

化合物结构均经 ¹H NMR、EI-MS 及元素分析表征确认. 从氢谱数据可以看出化合物 **5a~5u** 中, 与硫相连的 CH₂ 的化学位移出现在 δ 5.21~5.35 的单峰, 而与氮

图 1 若干含苯并噻唑环或硫醚结构的商品化杀菌剂

Figure 1 Several commercial fungicides containing benzothiazole or thioether structure

图式 1 目标化合物 **5** 的合成路线

Scheme 1 The synthetic route to title compounds **5**

相连的CH₂的化学位移出现在 δ 4.36~4.55, 为单峰. 芳环氢的化学位移在 δ 7.01~7.58, 呈现多重峰. 从红外谱图可以看出, 苯并噻唑酮的酮羰基红外吸收在1674~1703 cm⁻¹, 而苯并噻唑酮的酮羰基红外吸收在1766~1787 cm⁻¹. 从质谱谱图可以看出, 所有目标化合物均显示M⁺分子离子峰.

1.2 杀菌活性

采用含药马铃薯琼脂培养基法(PDA)测试了目标化合物对黄瓜炭疽病菌(*Colletotrichum orbiculare*)、灰葡萄孢菌(*Botrytis cinerea*)和水稻纹枯病菌(*Rhizoctonia solani*)三种菌体的杀菌活性, 药剂质量浓度为 50 mg/L. 以丙环唑(*Propiconazole*)为对照药剂, 测试结果见表 1.

初步杀菌活性测试结果表明, 所有目标化合物对供试菌种均具有一定的抑制活性. 部分化合物表现出了良好的抑菌活性, 如化合物 **5b**, **5c**, **5d** 和 **5i** 对灰葡萄孢菌的抑制率均超过 75%, 化合物 **5b**, **5d**, **5i** 和 **5p** 对水稻纹枯病菌的抑制率均超过 70%, 其中化合物 **5b** 对灰葡萄孢菌和水稻纹枯病菌的抑制率分别达到 86.12%和 87.30%. 从表 1 抑菌活性数据可以看出, 一般来说, 含苯并噻唑酮结构的化合物(X=S)杀菌活性优于含苯并噻唑酮结构的化合物(X=O); 苯并噻唑环 5-位 Cl 的引入, 无助于化合物的活性提高; 当在苯环上引入吸电子

基团(R²=卤素)时, 化合物活性较未取代(R²=H)或烷基取代(R²=*tert*-C₄H₉)时高, 且总体遵循吸电子能力越强活性越高的规律, 尤其是 F 原子的引入有助于化合物活性的提高, 如化合物 **5b**, **5i** 和 **5p** 对灰葡萄孢菌和水稻纹枯病菌的抑制率均在 70%以上. 将本文目标化合物与文献[21]化合物杀菌活性比较, 化合物活性普遍有所提高, 可知硫醚结构的引入有助于提高目标化合物的杀菌活性. 进一步的结构优化与构效关系研究尚在进行中.

2 结论

以取代苯并噻(噁)唑酮为原料, 经取代、腈化、环化、苯基化反应合成了 21 个新型取代 3-[(5-苄硫-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]苯并[d]噻(噁)唑-2(3H)-酮类化合物. 目标化合物结构经 ¹H NMR, IR, EI-MS 及元素分析表征确认. 初步生物活性试验结果表明, 在 50 mg/L 测试浓度下, 大部分化合物对黄瓜炭疽病菌(*Colletotrichum orbiculare*)、灰葡萄孢菌(*Botrytis cinerea*)和水稻纹枯病菌(*Rhizoctonia solani*)具有中等杀菌活性. 部分化合物具有较好杀菌活性, 其中化合物 **5b** 对灰葡萄孢菌和水稻纹枯病菌的抑制率均达到了 85%以上, 结构经进一步优化后有望成为良好的杀菌剂先导化合物.

表 1 50 mg/L 浓度下目标化合物 **5a**~**5u** 的杀菌活性(抑制率/%)

Table 1 Fungicidal activities (inhibition rate/%) of compounds **5a**~**5u** at 50 mg/L

Compd.	R ¹	X	R ²	黄瓜炭疽菌 (<i>C. orbiculare</i>)	灰葡萄孢菌 (<i>B. cinerea</i>)	水稻纹枯病菌 (<i>R. solani</i>)
CK ^a	—	—	—	0	0	0
Propiconazole	—	—	—	87.20	35.00	95.52
5a	H	S	H	45.86	62.45	55.55
5b	H	S	2-F	66.68	86.12	87.30
5c	H	S	4-Br	47.05	75.71	65.10
5d	H	S	2-Cl	57.79	78.34	79.98
5e	H	S	2,4-Cl ₂	50.82	65.46	57.63
5f	H	S	4-CN	50.86	51.10	42.12
5g	H	S	4- <i>tert</i> -C ₄ H ₉	46.50	40.78	51.34
5h	Cl	S	H	43.90	53.66	55.18
5i	Cl	S	2-F	57.17	75.43	77.04
5j	Cl	S	4-Br	46.08	54.50	62.20
5k	Cl	S	2-Cl	55.88	71.03	63.65
5l	Cl	S	2,4-Cl ₂	45.34	56.71	59.03
5m	Cl	S	4-CN	45.60	43.30	52.30
5n	Cl	S	4- <i>tert</i> -C ₄ H ₉	42.18	47.14	47.01
5o	H	O	H	39.97	56.73	50.05
5p	H	O	2-F	56.16	73.13	72.02
5q	H	O	4-Br	44.78	61.69	61.15
5r	H	O	2-Cl	52.38	70.10	63.79
5s	H	O	2,4-Cl ₂	44.01	60.23	58.69
5t	H	O	4-CN	47.22	54.43	50.98
5u	H	O	4- <i>tert</i> -C ₄ H ₉	40.15	34.05	43.58

^a CK 为空白对照.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker AVANCE III 500 MHz 核磁共振谱仪(以 CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂, TMS 为内标), Thermo-Finnigan LCQ Advantage 质谱仪(EI), Carlo-Erba EA1110 元素分析仪, Thermo Nicolet AVATAR 370 傅立叶红外光谱仪, X-4 型数字显示熔点测定仪(温度计未校正), Discover CEM 微波合成仪. 苯并噻唑酮($\text{R}^1=\text{H}$, $\text{X}=\text{S}$), 5-氯苯并噻唑酮($\text{R}^1=\text{Cl}$, $\text{X}=\text{S}$), 苯并噻唑酮($\text{R}^1=\text{H}$, $\text{X}=\text{O}$)均为工业品(海宁上峰化工有限公司, 98%), 其他试剂均为市售分析纯.

3.2 实验方法

3.2.1 苯并噻(噁)唑酮-3-乙酸乙酯(2)的合成

中间体乙基 2-(2-羰基苯并[d]噻唑-3(2H)-基)乙酸酯(2a, $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{X}=\text{S}$)和乙基 2-(5-氯-2-羰基苯并[d]噻唑-3(2H)-基)乙酸酯(2b, $\text{R}^1=\text{Cl}$, $\text{X}=\text{S}$)均参照文献[30]合成, 收率分别为 92.0%与 94.3%. 乙基 2-(2-羰基苯并[d]噻唑-3(2H)-基)乙酸酯(2c, $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{X}=\text{O}$)参照文献[31]合成, 收率 88.7%.

3.2.2 微波辅助苯并噻(噁)唑酮-3-乙酰肼 3 的合成

将苯并噻(噁)唑酮-3-乙酸乙酯 2 (0.2734 mmol)和 0.048 g 水合肼(85%, 0.8202 mmol)溶于 2.0 mL 无水乙醇, 260 W 微波于 80 °C 反应 30 s 得到产物 3a~3c.

2-(2-羰基苯并[d]噻唑-3(2H)-基)乙酰肼(3a, $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{X}=\text{S}$): 白色固体, 收率 84.4%, m.p. 211~212 °C (lit.^[30] 208~209 °C); 2-(5-氯-2-羰基苯并[d]噻唑-3(2H)-基)乙酰肼(3b, $\text{R}^1=\text{Cl}$, $\text{X}=\text{S}$): 白色固体, 收率 83.1%, m.p. 208~210 °C (lit.^[31] 208~210 °C); 2-(2-羰基苯并[d]噻唑-3(2H)-基)乙酰肼(3c, $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{X}=\text{O}$), 白色固体, 收率 77.4%, m.p. 184~185 °C (lit.^[31] 185~186 °C).

3.2.3 微波辅助 3-[(5-巯基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]苯并[d]噻(噁)唑-2(3H)-酮 4 的合成

将苯并噻(噁)唑酮-3-乙酰肼 3 (0.4031 mmol), 0.023 g KOH (0.4036 mmol)和 0.030 mL CS_2 (98%, 0.4036 mmol)溶于 2.0 mL 无水乙醇, 325 W 微波 80 °C 反应 20 s 得到产物 4a~4c.

3-[(5-巯基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(4a, $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{X}=\text{S}$): 淡黄色固体, 收率 84.2%. m.p. >300 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.16 (s, 2H, CH_2), 7.18 (td, $J=7.8$, 1.8 Hz, 1H, PhH), 7.25 (td, $J=7.7$, 1.9 Hz, 1H, PhH), 7.30~7.35 (m, 1H, PhH), 7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, PhH);

5-氯-3-[(5-巯基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(4b, $\text{R}^1=\text{Cl}$, $\text{X}=\text{S}$): 淡黄色固体, 收率

87.6%. m.p. >300 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.38 (s, 2H, CH_2), 7.33 (dd, $J=8.4$, 2.0 Hz, 1H, PhH), 7.67 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, PhH), 7.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, PhH), 14.63 (s, 1H, SH).

3-[(5-巯基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(4c, $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{X}=\text{O}$): 淡黄色固体, 收率 81.9%. m.p. 189~190 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.35 (s, 2H, CH_2), 7.24~7.27 (m, 1H, PhH), 7.40~7.42 (m, 2H, PhH), 7.72~7.73 (m, 1H, PhH).

3.2.4 3-[(5-苯甲硫基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]苯并[d]噻(噁)唑-2(3H)酮 5 的合成

向 25 mL 单口烧瓶中加入 3-[(5-巯基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]苯并[d]噻(噁)唑-2(3H)-酮 4 (5.00 mmol)、苄氯(5.25 mmol)、0.280 g K_2CO_3 (5.25 mmol)和 5.0 mL DMF 于室温搅拌过夜后在冷水中析出固体, 抽滤、乙醇重结晶后干燥得到白色粉末状固体 5a~5u.

3-[(5-苯甲硫基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(5a): 白色固体, 收率 91.4%. m.p. 126~127 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.43 (s, 2H, CH_2), 5.34 (s, 2H, CH_2), 7.21~7.23 (m, 1H, PhH), 7.24~7.27 (m, 2H, PhH), 7.28~7.34 (m, 3H, PhH), 7.35 (td, $J=8.0$, 1.8 Hz, 2H, PhH), 7.45 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, PhH); IR (KBr) ν : 2922, 1681, 1593, 1473, 1158, 746 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 357 (M^++2 , 12), 356 (M^++1 , 23), 355 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$: C 57.45, H 3.69, N 11.82; found C 57.38, H 3.72, N 11.94.

3-[[5-(2-氟苯基)硫代-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(5b): 黄色固体, 收率 85.4%. m.p. 118~119 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.45 (s, 2H, CH_2), 5.34 (s, 2H, CH_2), 7.00~7.08 (m, 2H, PhH), 7.20~7.25 (m, 2H, PhH), 7.28~7.35 (m, 2H, PhH), 7.42~7.47 (m, 2H, PhH); IR (KBr) ν : 2935, 1674, 1590, 1471, 1159, 1021, 758 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 375 (M^++2 , 13), 374 (M^++1 , 29), 373 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}_2$: C 54.68, H 3.24, N 11.25; found C 54.79, H 3.34, N 11.41.

3-[[5-(4-溴苯基)硫代-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(5c): 白色固体, 收率 87.4%. m.p. 157~159 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.36 (s, 2H, CH_2), 5.34 (s, 2H, CH_2), 7.22 (t, $J=2.5$ Hz, 1H, PhH), 7.24 (t, $J=2.7$ Hz, 1H, PhH), 7.26 (s, 1H, PhH), 7.28~7.29 (m, 1H, PhH), 7.32 (td, $J=8.0$, 1.7 Hz, 1H, PhH), 7.39 (dt, $J=8.5$, 2.5 Hz, 2H, PhH), 7.46~7.48 (m, 1H, PhH); IR (KBr) ν : 2923, 1684, 1599, 1473, 1160, 1014, 748 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 436 (M^++2 , 13), 435

($M^+ + 1$, 52), 434 (M^+ , 13). Anal. calcd for $C_{17}H_{12}BrN_3O_2S_2$: C 47.01, H 2.78, N 9.67; found C 47.18, H 2.65, N 9.54.

3-[[5-(2-氯苯甲基)硫代-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(**5d**): 白色固体, 收率 85.9%. m.p. 137~138 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.53 (s, 2H, CH_2), 5.34 (s, 2H, CH_2), 7.15 (td, $J=7.5$, 1.7 Hz, 1H, PhH), 7.20~7.25 (m, 3H, PhH), 7.31~7.35 (m, 1H, PhH), 7.36 (dd, $J=8.0$, 1.8 Hz, 1H, PhH), 7.45~7.48 (m, 1H, PhH), 7.50 (dd, $J=7.7$, 1.7 Hz, 1H, PhH); IR (KBr) ν : 2922, 1690, 1591, 1472, 1159, 744 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 392 ($M^+ + 2$, 42), 391 ($M^+ + 1$, 46), 390 (M^+ , 100). Anal. calcd for $C_{17}H_{12}ClN_3O_2S_2$: C 52.37, H 3.10, N 10.78; found C 53.51, H 3.01, N 10.65.

3-[[5-(2,4-二氯苯甲基)硫代-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(**5e**): 白色固体, 收率 84.7%. m.p. 135~136 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.48 (s, 2H, CH_2), 5.34 (s, 2H, CH_2), 7.14 (dd, $J=8.0$, 2.0 Hz, 1H, PhH), 7.21~7.24 (m, 2H, PhH), 7.31~7.36 (m, 1H, PhH), 7.39 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, PhH), 7.45~7.50 (m, 2H, PhH); IR (KBr) ν : 3002, 1676, 1594, 1471, 1183, 755 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 426 ($M^+ + 2$, 37), 425 ($M^+ + 1$, 76), 424 (M^+ , 51). Anal. calcd for $C_{17}H_{11}Cl_2N_3O_2S_2$: C 48.12, H 2.61, N 9.90; found C 48.09, H 2.76, N 9.78.

4-[[5-(2-羰基苯并[d]噻唑-3(2H)-基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基]硫代[甲基]苯甲腈(**5f**): 白色固体, 收率 87.3%. m.p. 146~147 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.42 (s, 2H, CH_2), 5.33 (s, 2H, CH_2), 7.19~7.26 (m, 2H, PhH), 7.32 (td, $J=8.0$, 1.8 Hz, 1H, PhH), 7.47~7.49 (m, 1H, PhH), 7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, PhH), 7.56 (dd, $J=7.5$, 2.0 Hz, 2H, PhH); IR (KBr) ν : 2924, 1676, 1595, 1474, 1162, 746 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 382 ($M^+ + 2$, 12), 381 ($M^+ + 1$, 25), 380 (M^+ , 100). Anal. calcd for $C_{18}H_{12}N_4O_2S_2$: C 56.83, H 3.18, N 14.73; found C 56.96, H 3.12, N 14.92.

3-[[5-(4-叔丁基苯甲基)硫代-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(**5g**): 白色固体, 收率 80.7%. m.p. 188~190 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.29 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 4.43 (s, 2H, CH_2), 5.35 (s, 2H, CH_2), 7.20~7.25 (m, 2H, PhH), 7.28~7.32 (m, 4H, PhH), 7.33~7.35 (m, 1H, PhH), 7.45 (dd, $J=8.0$, 1.7 Hz, 1H, PhH); IR (KBr) ν : 2961, 1703, 1589, 1474, 1169, 747 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 412 ($M^+ + 1$, 27), 411 (M^+ , 95). Anal. calcd for $C_{21}H_{21}N_3O_2S_2$: C 61.29, H 5.14, N 10.21; found C 61.38, H 5.02, N 10.39.

5-[(5-苯基硫基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]-5-氯苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(**5h**): 白色固体, 收率 84.1%. m.p. 106~107 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.45 (s, 2H, CH_2), 5.30 (s, 2H, CH_2), 7.20 (dd, $J=8.0$, 1.8 Hz, 1H, PhH), 7.24 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, PhH), 7.27~7.34 (m, 3H, PhH), 7.37~7.40 (m, 3H, PhH); IR (KBr) ν : 2922, 1701, 1589, 1471, 1165, 702 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 392 ($M^+ + 2$, 9), 391 ($M^+ + 1$, 44), 390 (M^+ , 35). Anal. calcd for $C_{17}H_{12}ClN_3O_2S_2$: C 52.37, H 3.10, N 10.78; found C 52.23, H 3.15, N 10.74.

5-氯-3-[[5-(2-氟苯甲基)硫代-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(**5i**): 白色固体, 收率 80.3%. m.p. 139~140 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.47 (s, 2H, CH_2), 5.30 (s, 2H, CH_2), 7.02~7.09 (m, 2H, PhH), 7.19 (dd, $J=8.5$, 2.0 Hz, 1H, PhH), 7.24 (d, $J=1.7$ Hz, 1H, PhH), 7.28~7.30 (m, 1H, PhH), 7.37 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, PhH), 7.44 (td, $J=7.9$, 1.8 Hz, 1H, PhH); IR (KBr) ν : 2922, 1695, 1592, 1472, 1155, 771 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 410 ($M^+ + 2$, 13), 409 ($M^+ + 1$, 45), 408 (M^+ , 33). Anal. calcd for $C_{17}H_{11}ClFN_3O_2S_2$: C 50.06, H 2.72, N 10.30; found C 50.26, H 2.61, N 10.45.

3-[[5-(4-溴苯甲基)硫代-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]-5-氯苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(**5j**): 白色固体, 收率 78.5%, m.p. 120~121 °C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.38 (s, 2H, CH_2), 5.30 (s, 2H, CH_2), 7.20~7.24 (m, 2H, PhH), 7.27 (s, 1H, PhH), 7.29 (s, 1H, PhH), 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, PhH), 7.41~7.45 (m, 2H, PhH); IR (KBr) ν : 2921, 1687, 1590, 1472, 1157, 800 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 470 ($M^+ + 2$, 21), 469 ($M^+ + 1$, 53), 468 (M^+ , 15). Anal. calcd for $C_{17}H_{11}BrClN_3O_2S_2$: C 43.56, H 2.37, N 8.96; found C 43.42, H 2.39, N 9.05.

5-氯-3-[[5-(2-氯苯甲基)硫代-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(**5k**): 白色固体, 收率 78.4%. m.p. 116~117 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.55 (s, 2H, CH_2), 5.30 (s, 2H, CH_2), 7.19~7.22 (m, 2H, PhH), 7.23 (td, $J=7.5$, 2.0 Hz, 2H, PhH), 7.36 (dt, $J=8.0$, 1.9 Hz, 2H, PhH), 7.53 (dd, $J=7.5$, 1.8 Hz, 2H, PhH); IR (KBr) ν : 2923, 1698, 1590, 1471, 1164, 762 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 426 ($M^+ + 2$, 61), 425 ($M^+ + 1$, 63), 424 (M^+ , 100). Anal. calcd for $C_{17}H_{11}Cl_2N_3O_2S_2$: C 48.12, H 2.61, N 9.90; found C 48.24, H 2.61, N 9.97.

5-氯-3-[[5-(2,4-二氯苯甲基)硫代-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(**5l**): 白色固体, 收率 80.2%. m.p. 159~160 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.49 (s, 2H, CH_2), 5.30 (s, 2H, CH_2), 7.17~7.22 (m, 2H,

PhH), 7.23 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, PhH), 7.37 (dd, $J=7.5$, 2.0 Hz, 2H, PhH), 7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, PhH); IR (KBr) ν : 2941, 1701, 1588, 1470, 1169, 847 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 460 (M^++1 , 77), 459 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{C}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$: C 44.51, H 2.20, N 9.16; found C 44.40, H 2.36, N 9.31.

4- $\{[(5-(5\text{-氯-2-羰基苯并}[d]\text{噻唑-3(2H)-基})\text{甲基})\text{-1,3,4-噁二唑-2-基}]\text{硫代}]\text{甲基}\}$ 苯甲腈(**5m**): 白色固体, 收率 81.2%. m.p. 137~138 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.45 (s, 2H, CH_2), 5.29 (s, 2H, CH_2), 7.20~7.23 (m, 2H, PhH), 7.38 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, PhH), 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, PhH), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, PhH); IR (KBr) ν : 2923, 1675, 1594, 1474, 1033, 805 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 417 (M^++2 , 38), 416 (M^++1 , 26), 415 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}_2$: C 52.11, H 2.67, N 13.50; found C 51.98, H 2.85, N 13.63.

3- $\{[5-(4\text{-叔丁基苯甲基})\text{硫代-1,3,4-噁二唑-2-基}]\text{甲基}\}$ -5-氯苯并 $[d]\text{噻唑-2(3H)-酮}(\text{5n})$: 白色固体, 收率 74.2%. m.p. 122~123 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.45 (s, 2H, CH_2), 5.31 (s, 2H, CH_2), 7.19 (dd, $J=8.0$, 1.9 Hz, 1H, PhH), 7.26 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, PhH), 7.30~7.35 (m, 4H, PhH), 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, PhH); IR (KBr) ν : 2961, 1701, 1590, 1471, 1169 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 447 (M^++2 , 40), 446 (M^++1 , 33), 445 (M^+ , 88). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2$: C 56.55, H 4.52, N 9.42; found C 56.35, H 4.51, N 9.48.

3- $\{[5\text{-苯甲硫基-1,3,4-噁二唑-2-基}]\text{甲基}\}$ 苯并 $[d]\text{噻唑-2(3H)-酮}(\text{5o})$: 白色固体, 收率 84.7%. m.p. 111~112 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.44 (s, 2H, CH_2), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.08~7.10 (m, 1H, PhH), 7.15~7.22 (m, 2H, PhH), 7.24~7.27 (m, 1H, PhH), 7.28~7.32 (m, 3H, PhH), 7.37 (dd, $J=8.0$, 1.7 Hz, 2H, PhH); IR (KBr) ν : 2927, 1782, 1617, 1487, 1155, 749 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 341 (M^++2 , 8), 340 (M^++1 , 25), 339 (M^+ , 99). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C 60.17, H 3.86, N 12.38; found C 60.28, H 3.74, N 12.35.

3- $\{[5-(2\text{-氟苯甲基})\text{硫代-1,3,4-噁二唑-2-基}]\text{甲基}\}$ 苯并 $[d]\text{噻唑-2(3H)-酮}(\text{5p})$: 黄色固体, 收率 82.3%. m.p. 113~114 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.46 (s, 2H, CH_2), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.01~7.10 (m, 3H, PhH), 7.15~7.22 (m, 2H, PhH), 7.23~7.27 (m, 2H, PhH), 7.43 (td, $J=7.7$, 2.0 Hz, 1H, PhH); IR (KBr) ν : 2961, 1787, 1588, 1474, 1170, 749 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 358 (M^++1 , 25), 357 (M^+ , 34). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$: C 57.14, H 3.38, N 11.76; found C 57.10, H 3.45, N 11.87.

3- $\{[5-(4\text{-溴苯甲基})\text{硫代-1,3,4-噁二唑-2-基}]\text{甲基}\}$ 苯并 $[d]\text{噻唑-2(3H)-酮}(\text{5q})$: 黄色固体, 收率 79.8%. m.p. 125~127 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.38 (s, 2H, CH_2), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.06~7.09 (m, 1H, PhH), 7.16~7.22 (m, 2H, PhH), 7.25~7.27 (m, 2H, PhH), 7.28 (s, 1H, PhH), 7.40~7.45 (m, 2H, PhH); IR (KBr) ν : 2943, 1773, 1617, 1486, 1156, 750 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 420 (M^++2 , 16), 419 (M^++1 , 62), 418 (M^+ , 16). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$: C 48.82, H 2.89, N 10.05; found C 48.75, H 2.98, N 10.13.

3- $\{[5-(2\text{-氯苯甲基})\text{硫代-1,3,4-噁二唑-2-基}]\text{甲基}\}$ 苯并 $[d]\text{噻唑-2(3H)-酮}(\text{5r})$: 白色固体, 收率 81.5%. m.p. 30~131 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.54 (s, 2H, CH_2), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.08~7.10 (m, 1H, PhH), 7.15~7.21 (m, 3H, PhH), 7.22 (td, $J=7.5$, 2.0 Hz, 2H, PhH), 7.36 (dd, $J=8.0$, 1.7 Hz, 1H, PhH), 7.52 (dd, $J=7.5$, 1.8 Hz, 1H, PhH); IR (KBr) ν : 2965, 1766, 1591, 1488, 1161, 756 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 376 (M^++2 , 36), 374 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: C 54.62, H 3.24, N 11.24; found C 54.47, H 3.28, N 11.37.

3- $\{[5-(2,4\text{-二氯苯甲基})\text{硫代-1,3,4-噁二唑-2-基}]\text{甲基}\}$ 苯并 $[d]\text{噻唑-2(3H)-酮}(\text{5s})$: 白色固体, 收率 82.2%. m.p. 106~107 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.49 (s, 2H, CH_2), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.06~7.10 (m, 1H, PhH), 7.14~7.19 (m, 2H, PhH), 7.20 (dd, $J=8.0$, 2.0 Hz, 1H, PhH), 7.23~7.27 (m, 1H, PhH), 7.39 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, PhH), 7.51 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, PhH); IR (KBr) ν : 2981, 1775, 1588, 1484, 1172, 755 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 410 (M^++2 , 72), 409 (M^++1 , 77), 408 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C 50.01, H 2.72, N 10.29; found C 50.18, H 2.89, N 10.23.

4- $\{[(5-(2\text{-羰基苯并}[d]\text{噻唑-3(2H)-基})\text{甲基})\text{-1,3,4-噁二唑-2-基}]\text{硫代}]\text{甲基}\}$ 苯甲腈(**5t**): 白色固体, 收率 83.4%. m.p. 169~170 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.43 (s, 2H, CH_2), 5.21 (s, 2H, CH_2), 7.04~7.08 (m, 1H, PhH), 7.15~7.21 (m, 2H, PhH), 7.22~7.26 (m, 1H, PhH), 7.50~7.54 (m, 2H, PhH), 7.57 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, PhH); IR (KBr) ν : 2963, 1774, 1589, 1484, 1173, 747 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 366 (M^++2 , 8), 365 (M^++1 , 25), 364 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: C 59.33, H 3.32, N 15.38; found C 59.17, H 3.33, N 15.25.

3- $\{[5-(4\text{-叔丁基苯甲基})\text{硫代-1,3,4-噁二唑-2-基}]\text{甲基}\}$ 苯并 $[d]\text{噻唑-2(3H)-酮}(\text{5u})$: 白色固体, 收率 80.2%. m.p. 128~129 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.42 (s, 2H, CH_2), 5.23 (s, 2H, CH_2), 7.12 (s,

¹H, PhH), 7.18 (d, $J=2.1$ Hz, 2H, PhH), 7.26 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, PhH), 7.32 (d, $J=2.2$ Hz, 3H, PhH), 7.34 (dd, $J=7.5, 2.1$ Hz, 1H, PhH); IR (KBr) ν : 2961, 1784, 1612, 1473, 1165, 755 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 397 ($M^+ + 2$, 7), 396 ($M^+ + 1$, 20), 395 (M^+ , 68). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C 63.78, H 5.35, N 10.63; found C 67.85, H 5.23, N 10.78.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **5a~5u** 的 ¹H NMR, IR 和 EI-MS 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Strange, R. N.; Scott, P. R. *Annu. Rev. Phytopathol.* **2005**, *43*, 83.
- [2] Li, B.; Liu, B.-P.; Yu, R.-R.; Lou, M.-M.; Wang, Y.-L.; Xie, G.-L.; Li, H.-Y.; Sun, G.-C. *World J. Microbiol. Biotechnol.* **2011**, *27*, 2305.
- [3] Groth, D. E. *Crop Prot.* **2008**, *27*, 1125.
- [4] Mahran, M. A.; Einassry, S. M.; Allam, S. R. *Pharmazie* **2003**, *58*, 527.
- [5] Sidoova, E.; Loos, D.; Bujdakova, H. *Molecules* **1997**, *2*, 36.
- [6] Wang, W.; Zhang, G.-P.; Song, B.-A.; Wang, H.; Jin, L.-H.; Hu, D.-Y.; Yang, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 279 (in Chinese). (王伟, 张国平, 宋宝安, 汪华, 金林红, 胡德禹, 杨松, 有机化学, **2007**, *27*, 279.)
- [7] Ganzer, M.; Dorfmeister, G.; Franke, W.; Johann, G.; Rees, R. *DE 4117508*, **1992** [*Chem. Abstr.* **1993**, *118*, 101946].
- [8] David, P. C.; Roy, V. E.; Roy, T. H. *J. Agric. Food Chem.* **1981**, *29*, 640.
- [9] Gewehr, M.; Dietz, J.; Grote, T.; Haden, E. *WO 2009147205*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2010**, *152*, 113128].
- [10] Michel, S. *US 3922281*, **1975** [*Chem. Abstr.* **1975**, *82*, 170877].
- [11] Toyabe, K.; Shimizu, K.; Hirata, M.; Ikeda, T. *JP 0217187*, **1990** [*Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 59158].
- [12] Kraus, A.; Ishikawa, K. *WO 2004095930*, **2004** [*Chem. Abstr.* **2004**, *141*, 390414].
- [13] Sidoova, E.; Loos, D.; Bujdakova, H.; Kallova, J. *Molecules* **1997**, *2*, 36.
- [14] Koci, J.; Klimesova, V.; Waisser, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 22.
- [15] Hutchinson, I.; Chua, M. S.; Browne, H. L. *J. Med. Chem.* **2001**, *4*, 9.
- [16] Huang, Q.-C.; Qian, X.-H.; Song, G.-H.; Cao, S. *Pest Manage. Sci.* **2003**, *59*, 933.
- [17] Mo, Q.-J.; Duan, W.-G.; Li, X.-R.; Huang, D.-P.; Luo, D.-C. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1114 (in Chinese). (莫启进, 段文贵, 李行任, 黄丹平, 罗德城, 有机化学, **2011**, *31*, 1114.)
- [18] Omar, F.-A.; Mahfouz, N.-M.; Rahman, M.-A. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 819.
- [19] Li, C.; Tan, Z.-L.; Li, X.-W.; Zhang, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 5 (in Chinese). (李超, 覃章兰, 李秀文, 张欣, 有机化学, **2005**, *25*, 5.)
- [20] Li, Q.-Z.; Song, B.-A.; Chen, J. *Agrochemicals* **2005**, *44*, 12 (in Chinese). (李黔柱, 宋宝安, 陈江, 农药, **2005**, *44*, 12.)
- [21] Weng, J.-Q.; Liu, X.-H.; Huang, H.; Tan, C.-X.; Chen, J. *Molecules* **2012**, *17*, 989.
- [22] Che, C.; Mao, S.-F.; Tan, Z.-H. *Chin. Appl. Chem.* **2002**, *19*, 8 (in Chinese). (车超, 毛淑芬, 覃兆海, 应用化学, **2002**, *19*, 8.)
- [23] Elwahy, A. H.; Abbas, A. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 885.
- [24] Chen, H.-S.; Li, Z.-M.; Han, Y.-F. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 5312.
- [25] Bao, X.-P.; Lin, X.-F.; Zhang, F.; Zhou, L.-B. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 995 (in Chinese). (鲍小平, 林选福, 张峰, 邹林波, 有机化学, **2013**, *33*, 995.)
- [26] Zhong, B.; Fan, Z.-J.; Li, Z.-M. *Chin. Appl. Chem.* **2003**, *20*, 7 (in Chinese). (钟斌, 范志金, 李正名, 应用化学, **2003**, *20*, 7.)
- [27] De Sousa, G.; Nawaz, A.; Cravedi, J. P.; Rahmani, R. *Toxicol. Sci.* **2014**, *141*, 1.
- [28] Chen, W.-B.; Jin, G.-Y. *Acta Chim. Sinica* **2001**, *22*, 1147 (in Chinese). (陈文彬, 金桂玉, 化学学报, **2001**, *22*, 1147.)
- [29] Wang, L.; Asimakopoulou, A. G.; Moon, H. B.; Nakata, H.; Kannan, K. *Environ. Sci. Technol.* **2013**, *47*, 9.
- [30] Amico, D. J.; Bollinger, F. G. *Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1183.
- [31] Li, Y.-J.; Li, C.-Y.; Sun, S.-Q.; Zhou, X.-X. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 2 (in Chinese). (李英俊, 李春燕, 孙淑琴, 周晓霞, 化学学报, **2012**, *70*, 2.)

(Zhao, X.)