1-(吡啶-2-基)-2-芳氧基-2-(α -1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙酮的合成、晶体结构与生物活性戴红^{*,a,b} 刘建兵^a 陶伟峰^a 苗文科^a 方建新^{*,a} 汪清民^a^(a) 南开大学元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)^(b) 南通大学化学化工学院 南通 226019)

摘要 为了从三唑类化合物中寻找新的活性化合物, 采用活性亚结构拼接和活性叠加方法, 将吡啶环结构单元引入到三唑类化合物分子中, 制备了一系列未见文献报道的新型含吡啶环结构的三唑类衍生物. 经 ¹H NMR, ¹³C NMR, IR, MS 和元素分析对所合成的化合物的结构进行了表征. 此外, 采用 X 射线单晶衍射分析方法进一步测定了化合物 **4k** 的晶体结构. 初步的生物活性测试表明, 部分目标化合物在试验浓度下具有一定的杀菌和植物生长调节活性.

关键词 三氮唑; 吡啶环; 合成; 生物活性

Synthesis, Crystal Structure and Biological Activity of Novel 1-(Pyridin-2-yl)-2-aryloxy-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethanonesDai, Hong^{*,a,b} Liu, Jianbing^a Tao, Weifeng^a Miao, Wenke^aFang, Jianxin^{*,a} Wang, Qingmin^a^(a) State Key Laboratory of Elemento-organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)^(b) College of Chemistry and Chemical Engineering, Nantong University, Nantong 226019)

Abstract In order to find novel triazole lead compounds, a series of new triazole derivatives containing pyridine moiety were synthesized by the introduction of the important pyridyl backbone into the molecules of triazoles. They were structurally confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR, IR, MS and elemental analysis. Additionally, compound **4k** was structurally characterized through X-ray single crystal diffraction method. Preliminary bioassay data showed that some of the title compounds displayed moderate fungicidal and plant growth regulatory activities.

Keywords triazole; pyridine; synthesis; bioactivity

目前, 杂环化合物逐渐成为新药创制研究的主流, 而在杂环化合物中则以含氮杂环为主. 三唑类化合物作为含氮杂环体系中的重要一员, 因其具有广谱的生物、生理活性而倍受化学家和药学家的关注, 三唑类衍生物在农药、医药领域有着广泛的应用^[1~9]. 近年来, 已有多个三唑类药物品种相继问世, 如杀菌剂三唑酮、三唑醇、戊唑醇; 植物生长调节剂烯效唑; 抗癌药来曲唑; 抗真菌剂氟康唑、维丁唑等^[10~14]. 另外, 吡啶类化合物也以其优良的生物活性及独特的结构特征而引起人们广泛的研究兴趣, 不少含吡啶基化合物具有良好的杀

菌、杀虫、植物生长调节、除草、抗炎及抗肿瘤等生物活性, 在人类保健和农业生产方面发挥着举足轻重的作用^[15~21]. 因此, 吡啶基团常作为良好的药效团引入到母体化合物分子中, 以改善其生物活性^[22~25]. 为了继续寻找具有较好生物活性的三唑杂环化合物, 本文以三唑酮为先导化合物, 利用活性亚结构拼接原理, 将吡啶环结构单元引入到三唑类化合物分子结构中, 设计合成了一系列未见文献报道的新型含吡啶基结构的三唑类化合物. 所合成的化合物的结构均经 ¹H NMR 和元素分析确认. 通过 ¹³C NMR、IR、MS 或 X 射线单晶衍射分析方

* E-mail: daihong_2001@aliyun.com, yssfx@yahoo.com.cn

Received September 8, 2015; revised September 30, 2015; published online November 3, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20772068), the Open Project Fund of State Key Laboratory of Elemento-organic Chemistry (No. 201412), and the Science and Technology Project Fund of Nantong City (Nos. CP12013002, AS2014011).

国家自然科学基金(Nos. 20772068)、元素有机化学国家重点实验室开放课题(Nos. 201412)和南通市科技计划(Nos. CP12013002, AS2014011)资助项目.

法对部分目标化合物进行了进一步的结构表征. 初步的生物活性测试结果表明, 在试验浓度下, 部分目标化合物具有一定的杀菌活性, 某些目标化合物表现出较好的植物生长调节活性. 合成路线如 Scheme 1 所示.

1 结果与讨论

1.1 化合物的合成

在目标化合物 **4** 的合成中, 以化合物 **4i** 为研究对象, 探讨了不同的反应条件对其反应收率的影响. 从表 1 可以看出, 选用以三乙胺为缚酸剂, 丙酮为溶剂, 先将溴代物中间体 **3** 溶于丙酮, 在冰浴条件下向其滴加取代基苯酚、三乙胺和丙酮的混合溶液的合成方法, 化合物 **4i** 的产率为 82%. 相对于三乙胺为缚酸剂, 丙酮为溶剂, 一锅冰浴搅拌法、一锅加热回流法或其它的合成方法有了明显的提高. 试验过程中发现该方法反应条件比较温和, 操作方便. 最后采用该方法成功地制备了其它的目标化合物.

1.2 化合物 **4k** 的晶体结构分析

化合物 **4k** 的分子式为 $C_{15}H_{10}Cl_2N_4O_2$, M_r 为 349.17,

m.p. 96~98 °C. X 射线衍射数据表明, 该晶体属于正交晶系, 晶胞参数 $a=0.6577(2)$ nm, $b=1.4692(5)$ nm, $c=1.6420(5)$ nm, $\alpha=90^\circ$, $\beta=100^\circ$, $\gamma=90^\circ$, $V=1.5623(8)$ nm³, $D_c=1.484$ g/cm³, $Z=4$, $F(000)=712$, $\mu=0.430$ mm⁻¹, 空间群为 $P2(1)/c$. 图 1 是化合物 **4k** 的分子结构图. 通过晶体结构可以看出, 吡啶环与三唑环、苯环与三唑环的二面角分别为 122.1°和 95.0°. 化合物 **4k** 分子结构中 C(7)空间构型为 *R* 型.

1.3 化合物的生物活性分析

目标化合物 **4a**~**4l** 的生物活性测试结果如表 2 所示. 初步的杀菌活性试验结果表明, 在测试浓度为 50 µg/mL 时, 部分目标化合物对所有供试菌种均显示出一定的抑制活性, 但并无明显的规律. 在单取代物中, 当化合物苯环 4-位被 $C_6H_5CH_2$, Cl 和 Br 取代(化合物 **4d**、**4h** 和 **4i**)时, 对苹果轮纹的抑制率分别为 46.9%、47.0%和 46.9%; 在双取代物中, 当化合物苯环 3,4-位被 CH_3 取代(化合物 **4j**)时, 对番茄早疫的抑制率为 34.6%; 当化合物苯环 2,4-位被 Cl 取代(化合物 **4k**)时, 对苹果轮纹的抑制率为 46.9%. 初步的植物生长调节活性测试结果

图式 1 目标化合物 **4** 的合成路线

Scheme 1 The synthetic route of title compounds **4**

表 1 不同反应条件对目标化合物 **4i** 合成产率的影响

Table 1 The effects of reaction conditions on the synthesis of the title compound **4i**

Entry	Base	Solvent	Reaction condition	Yield/%
1	Et ₃ N	CH ₃ COCH ₃	One pot, reflux	0
2	K ₂ CO ₃	CH ₃ COCH ₃	One pot, reflux	30
3	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	One pot, reflux	10
4	K ₂ CO ₃	CH ₃ COCH ₃	One pot, ice-bath	35
5	K ₂ CO ₃	C ₂ H ₅ OC ₂ H ₅	One pot, ice-bath	30
6	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	One pot, ice-bath	15
7	Et ₃ N	CH ₃ COCH ₃	One pot, ice-bath	13
8	K ₂ CO ₃ -KI	CH ₃ COCH ₃	One pot, reflux	35
9	Et ₃ N	CH ₃ COCH ₃	Ice-bath (by adding a mixture of substituted phenol, Et ₃ N and CH ₃ COCH ₃)	82

图1 化合物4k的分子结构

Figure 1 Molecular structure of compound 4k

表2 目标化合物4a~4l的杀菌和植物生长调节活性

Table 2 Fungicidal and plant growth regulatory activities of target compounds 4a~4l

Compd.	Fungicidal activity/% (50 $\mu\text{g/mL}$)					Plant growth regulatory activity/% (10 $\mu\text{g/mL}$)
	<i>G. zeae</i>	<i>A. solani</i>	<i>C. ara.</i>	<i>P. piricola</i>	<i>C. cucum.</i>	
4a	19.0	19.2	11.8	18.8	36.0	0
4b	18.4	14.3	9.0	31.8	10.0	+25.6
4c	13.2	16.5	33.2	15.1	0	0
4d	0	30.8	11.8	46.9	0	0
4e	14.3	30.8	11.8	37.5	8.0	0
4f	0	0	0	0	0	0
4g	0	0	0	0	0	0
4h	23.7	22.9	9.0	47.0	15.0	+51.3
4i	19.0	26.9	11.8	46.9	20.0	+56.9
4j	14.3	34.6	5.9	34.3	0	0
4k	23.8	19.2	11.8	46.9	12.0	0
4l	0	0	0	0	0	0
Triadimefon	72.8	66.3	73.7	85.3	81.2	— ^a

^a “—” refers to “not tested”.

显示,在测试浓度为 10 $\mu\text{g/mL}$ 时部分目标化合物对油菜下胚轴具有一定的促进作用,当苯环的 4-位被 Cl, Br 取代(化合物 4h 和 4i)时,活性相对较高,其促进率分别为 51.3%和 56.9%。以上数据表明,将吡啶环结构单元引入到三唑类化合物分子中,所得的某些化合物具有一定的杀菌效果,某些化合物表现出一定的植物生长调节活性,具有进一步研究的价值。

2 结论

本文以较高收率合成了一系列新型含吡啶环结构的三唑类化合物。利用核磁氢谱、元素分析、核磁碳谱、红外或质谱等分析方法确证了目标化合物的结构。初步的生物活性测试结果显示,部分标题化合物具有一定的杀菌效果,部分目标化合物表现出一定的植物生长调节活性。这为今后继续从事三唑类衍生物的结构优化与生物活性研究准备了一定的实验数据。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

X-4 型数字显示熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司),温度计未经校正;Yanaco-CHN CORDER MT-3 自动元素分析仪;Bruker AC-P300 型核磁共振仪,以 CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标;LCQ-Advantage 型质谱仪;Shimadzu-435 型红外光谱仪(KBr 压片);Bruker Smart 1000 X 射线衍射仪;柱层析硅胶为 H 型(青岛海洋化工厂, 200~300 目)。所用试剂均为分析纯。中间体 2-溴乙酰基吡啶氢溴酸盐(1)按照文献[26]方法制备, 2-(α -1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基吡啶(2)参照文献[27, 28]方法制备, 2-(α -溴代- α -1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基吡啶(3)参照文献[29, 30]方法制备。

3.2 目标化合物 4 的合成

在一 100 mL 圆底烧瓶中,加入 5 mmol 中间体 2-(α -

溴代- α -1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基吡啶(**3**)及 10 mL 二氯亚砷, N₂ 保护下, 室温搅拌片刻后, 在冰浴条件下向其中滴加 6 mmol 取代基苯酚、12 mmol 三乙胺和丙酮(20 mL)的混合溶液, 滴毕, 继续在 0 °C 搅拌 4~5 h 左右. 停止反应, 抽滤, 减压蒸除溶剂, 所得残余物用 60 mL 氯仿溶解, 依次用水、稀氢氧化钠水溶液、水洗涤, 无水硫酸镁干燥. 抽滤, 脱溶, 残余物经柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=3:1]分离得到目标化合物 **4a~4l**.

1-(吡啶-2-基)-2-(2-甲基苯氧基)-2-(α -1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙酮(**4a**): 白色固体, 产率 46%. m.p. 115~116 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.08 (s, 3H, Ar-CH₃), 6.96~7.15 (m, 4H, Ar-H), 7.51~7.56 (m, 1H, Py-H), 7.88~7.94 (m, 1H, Py-H), 7.98 (s, 1H, Tr-CH), 8.09 (s, 1H, Tr-H), 8.18 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, Py-H), 8.54 (s, 1H, Tr-H), 8.65 (d, *J*=4.8 Hz, 1H, Py-H). Anal. calcd for C₁₆H₁₄N₄O₂: C 65.30, H 4.79, N 19.04; found C 65.44, H 4.60, N 19.06.

1-(吡啶-2-基)-2-(3-甲基苯氧基)-2-(α -1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙酮(**4b**): 白色固体, 产率 55%. m.p. 73~74 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.29 (s, 3H, Ar-CH₃), 6.89~7.18 (m, 4H, Ar-H), 7.52~7.56 (m, 1H, Py-H), 7.88~7.97 (m, 1H, Py-H and Tr-H), 8.07~8.19 (m, 2H, Py-H and Tr-H), 8.55 (s, 1H, Tr-H), 8.68 (d, *J*=4.8 Hz, 1H, Py-H). Anal. calcd for C₁₆H₁₄N₄O₂: C 65.30, H 4.79, N 19.04; found C 65.16, H 4.61, N 18.90.

1-(吡啶-2-基)-2-(4-甲基苯氧基)-2-(α -1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙酮(**4c**): 白色固体, 产率 68%. m.p. 93~95 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.29 (s, 3H, Ar-CH₃), 6.96 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, Ar-H), 7.08 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, Ar-H), 7.52~7.56 (m, 1H, Py-H), 7.88~7.94 (m, 1H, Py-H), 7.97 (s, 1H, Tr-CH), 8.07 (s, 1H, Tr-H), 8.18 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, Py-H), 8.55 (s, 1H, Tr-H), 8.68 (d, *J*=4.8 Hz, 1H, Py-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 20.6, 83.7, 117.0, 123.7, 128.3, 130.3, 133.4, 137.3, 144.4, 149.4, 150.5, 151.8, 154.0, 188.7. Anal. calcd for C₁₆H₁₄N₄O₂: C 65.30, H 4.79, N 19.04; found C 65.21, H 4.99, N 19.21.

1-(吡啶-2-基)-2-(4-苄基苯氧基)-2-(α -1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙酮(**4d**): 白色固体, 产率 72%. m.p. 60~62 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 3.92 (s, 2H, CH₂), 6.98~7.31 (m, 9H, Ar-H), 7.52~7.56 (m, 1H, Py-H), 7.88~7.94 (m, 1H, Py-H), 7.97 (s, 1H, Tr-CH), 8.09 (s, 1H, Tr-H), 8.17 (d, *J*=4.8 Hz, 1H, Py-H), 8.55 (s, 1H, Tr-H), 8.67 (d, *J*=4.8 Hz, 1H, Py-H). Anal. calcd for C₂₂H₁₈N₄O₂: C 71.34, H 4.90, N 15.13; found C 71.14, H

5.01, N 15.09.

1-(吡啶-2-基)-2-(4-氟苯氧基)-2-(α -1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙酮(**4e**): 白色固体, 产率 82%. m.p. 110~112 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 6.98~7.04 (m, 4H, Ar-H), 7.54~7.58 (m, 1H, Py-H), 7.90~7.96 (m, 1H, Py-H), 7.98 (s, 1H, Tr-CH), 8.03 (s, 1H, Tr-H), 8.19 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, Py-H), 8.56 (s, 1H, Tr-H), 8.69 (d, *J*=4.5 Hz, 1H, Py-H). Anal. calcd for C₁₅H₁₁FN₄O₂: C 60.40, H 3.72, N 18.78; found C 60.28, H 3.78, N 18.72.

1-(吡啶-2-基)-2-(2-氯苯氧基)-2-(α -1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙酮(**4f**): 白色固体, 产率 64%. m.p. 101~103 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.03~7.38 (m, 4H, Ar-H), 7.52~7.56 (m, 1H, Py-H), 7.89~7.95 (m, 1H, Py-H), 7.97 (s, 1H, Tr-CH), 8.07 (s, 1H, Tr-H), 8.20 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, Py-H), 8.60 (s, 1H, Tr-H), 8.64 (d, *J*=4.2 Hz, 1H, Py-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 84.1, 116.9, 128.1, 128.4, 129.8, 130.7, 137.4, 144.8, 149.3, 150.4, 152.0, 187.9. Anal. calcd for C₁₅H₁₁ClN₄O₂: C 57.24, H 3.52, N 17.80; found C 57.26, H 3.59, N 17.60.

1-(吡啶-2-基)-2-(3-氯苯氧基)-2-(α -1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙酮(**4g**): 白色固体, 产率 74%. m.p. 87~88 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 6.97~7.24 (m, 4H, Ar-H), 7.52~7.57 (m, 1H, Py-H), 7.88~7.94 (m, 1H, Py-H), 7.99 (s, 1H, Tr-CH), 8.13 (s, 1H, Tr-H), 8.17 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, Py-H), 8.59 (s, 1H, Tr-H), 8.67 (d, *J*=3.9 Hz, 1H, Py-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 83.0, 115.0, 117.7, 123.8, 124.1, 128.5, 130.6, 135.2, 137.4, 144.4, 149.5, 150.3, 151.9, 156.7, 188.1. Anal. calcd for C₁₅H₁₁ClN₄O₂: C 57.24, H 3.52, N 17.80; found C 57.15, H 3.70, N 18.00.

1-(吡啶-2-基)-2-(4-氯苯氧基)-2-(α -1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙酮(**4h**): 白色固体, 产率 80%. m.p. 109~111 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.02~7.27 (m, 4H, Ar-H), 7.53~7.58 (m, 1H, Py-H), 7.90~7.95 (m, 1H, Py-H), 7.99 (s, 1H, Tr-CH), 8.09 (s, 1H, Tr-H), 8.18 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, Py-H), 8.58 (s, 1H, Tr-H), 8.68 (d, *J*=4.8 Hz, 1H, Py-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 83.4, 118.4, 129.0, 129.8, 137.4, 144.4, 149.5, 150.3, 151.9, 154.7, 162.3, 188.2. Anal. calcd for C₁₅H₁₁ClN₄O₂: C 57.24, H 3.52, N 17.80; found C 57.21, H 3.56, N 17.73.

1-(吡啶-2-基)-2-(4-溴苯氧基)-2-(α -1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙酮(**4i**): 白色固体, 产率 82%. m.p. 97~98 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 6.97~7.41 (m, 4H, Ar-H), 7.53~7.57 (m, 1H, Py-H), 7.89~7.94 (m, 1H, Py-H), 7.98 (s, 1H, Tr-CH), 8.09 (s, 1H, Tr-H), 8.17 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, Py-H), 8.57 (s, 1H, Tr-H), 8.67 (d, *J*=3.9 Hz, 1H, Py-H);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 83.2, 116.5, 118.8, 123.8, 128.5, 132.8, 137.4, 144.4, 149.5, 150.3, 151.9, 155.2, 188.2; IR (KBr) ν : 3092, 3056, 2958, 1730 ($\text{C}=\text{O}$), 1582, 1507, 1486, 1435, 1384, 1272, 1227, 1196, 1136, 1110, 1073, 994, 954, 907, 876, 836, 820, 801, 774, 742 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 187 (100), 106 (24), 78 (70). Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}_2$: C 50.16, H 3.09, N 15.60; found C 49.98, H 3.15, N 15.46.

1-(吡啶-2-基)-2-(3,4-二甲基苯氧基)-2-(α -1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙酮(**4j**): 白色固体, 产率 63%. m.p. 110~112 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.17 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.19 (s, 3H, Ar-CH₃), 6.80~7.04 (m, 3H, Ar-H), 7.50~7.54 (m, 1H, Py-H), 7.86~7.91 (m, 1H, Py-H), 7.97 (s, 1H, Tr-CH), 8.08 (s, 1H, Tr-H), 8.16 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.55 (s, 1H, Tr-H), 8.67 (d, $J=4.2$ Hz, 1H, Py-H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 18.9, 20.0, 83.6, 113.9, 118.4, 123.7, 128.3, 130.6, 132.1, 137.3, 138.3, 144.4, 149.4, 150.6, 151.8, 154.1, 188.8; IR (KBr) ν : 3121, 3050, 2987, 2946, 1726, 1615, 1582, 1503, 1418, 1341, 1267, 1247, 1201, 1162, 1131, 1043, 1005, 954, 886, 870, 806, 772, 737 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$: C 66.22, H 5.23, N 18.17; found C 66.14, H 5.39, N 18.24.

1-(吡啶-2-基)-2-(2,4-二氯苯氧基)-2-(α -1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙酮(**4k**): 白色固体, 产率 71%. m.p. 96~98 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.17~7.36 (m, 3H, Ar-H), 7.52~7.57 (m, 1H, Py-H), 7.89~7.95 (m, 1H, Py-H), 7.97 (s, 1H, Tr-CH), 8.03 (s, 1H, Tr-H), 8.19 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.62 (s, 1H, Tr-H), 8.64 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, Py-H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 84.2, 119.6, 123.8, 126.0, 128.2, 128.5, 129.8, 130.4, 137.5, 144.8, 149.4, 150.3, 150.8, 152.0, 187.6. Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$: C 51.60, H 2.89, N 16.05; found C 51.47, H 2.87, N 15.88.

1-(吡啶-2-基)-2-(2,4,5-三氯苯氧基)-2-(α -1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙酮(**4l**): 白色固体, 产率 73%. m.p. 141~142 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.46 (s, 1H, Ar-H), 7.54~7.60 (m, 1H, Py-H and Ar-H), 7.92~7.97 (m, 1H, Py-H), 8.00 (s, 1H, Tr-CH), 8.03 (s, 1H, Tr-H), 8.21 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, Py-H), 8.65 (s, 1H, Tr-H), 8.67 (d, $J=3.9$ Hz, 1H, Py-H). Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_2$: C 46.96, H 2.36, N 14.60; found C 47.06, H 2.51, N 14.40.

3.3 目标化合物 4k 的单晶培养与测定

取少量目标化合物**4k**溶于石油醚-乙酸乙酯的混合溶剂中, 在室温下静置后得到适合X射线衍射分析的单晶. 在 BRUKER SMART 1000 CCD 单晶衍射仪上于

294 K 下, 采用经石墨单色器单色化的 Mo K α 射线($\lambda=0.071073$ nm)收集衍射强度数据, 采用 θ 和 ω 扫描方式, 全部强度数据进行了 L_p 因子和经验吸收校正. 晶体结构用原子法(SHELXS-97)^[31]解出. 晶体结构数据存于英国剑桥数据中心, CCDC 号为 1426903.

3.4 目标化合物的生物活性测试

采用离体平皿法测定了目标化合物的杀菌活性. 将供试药剂在无菌条件下稀释成一定倍数, 然后各吸取 1 mL 药液注入培养皿内, 再分别加入 9 mL 培养基, 摇匀后制成 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 含药平板, 以添加 1 mL 灭菌水的平板做空白对照. 用直径 4 mm 的打孔器沿菌丝外缘切取菌盘, 移至含药平板上. 每个处理重复三次. 将培养皿放在 24 ± 1 $^{\circ}\text{C}$ 恒温培养箱内培养. 72 h 后调查各处理菌盘扩展直径, 求平均值, 与空白对照比较计算相对抑菌率. 相对抑菌率(%)=(对照组菌盘扩展平均直径-处理组菌盘扩展平均直径)/对照组菌盘扩展平均直径 $\times 100\%$. 测试对象为: 小麦赤霉(*Gibberella zeae*)、番茄早疫(*Alternaria solani*)、花生褐斑(*Cercospora arachidicola*)、苹果轮纹(*Physalospora piricola*)和黄瓜枯萎(*Cladosporium cucumerium*). 对照药剂为: 三唑酮(Triadimefon).

采用油菜下胚轴伸长法测定了目标化合物的植物生长调节活性. 供试油菜为种子公司出售的种子, 浸种后, 挑选大小一致的种子待用. 样品配制均采用植物激素活性物质测定中的滤纸片法, 样品测试浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 溶剂为 *N,N*-二甲基甲酰胺. 具体做法为: 取 3 mg 样品溶于 3 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 稀释 10 倍, 再取 0.3 mL 均匀滴于 6 cm 直径的滤纸片上, 待溶剂风干后, 在 6 cm 直径的培养皿中, 放入含样品的滤纸片一张, 加入蒸馏水 2 mL, 10 粒种子均匀地放在含有样品的滤纸片上, 即为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的样品处理, 加蒸馏水为对照, 种子于暗室(25 $^{\circ}\text{C}$)培养 3 d, 测量下胚轴的长度, 每个处理两次重复.

辅助材料(Supporting Information) 化合物**4k**的晶体堆积图和化合物**4a~4l**的 ^1H NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Jin, Z.; Liu, W.; Hu, Y.; Liu, J. B.; Shao, L.; Fang, J. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, 25, 972 (in Chinese). (金钟, 刘伟, 胡燕, 刘建兵, 邵玲, 方建新, 有机化学, **2005**, 25, 972.)
- [2] Liu, J. B.; Li, L. C.; Dai, H.; Liu, Z.; Fang, J. X. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 2686.
- [3] Yu, H. B.; Shao, L.; Fang, J. X. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 991.

- [4] Isloor, A. M.; Kalluraya, B.; Shetty, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3784.
- [5] Xu, W. M.; Song, B. A.; Yang, S.; Hu, D. Y.; Zeng, S. *Chin. J. Pestic.* **2010**, *49*, 625 (in Chinese).
(徐维明, 宋宝安, 杨松, 胡德禹, 曾松, 农药, **2010**, *49*, 625.)
- [6] Bao, X. P.; Lin, X. F.; Jian, J. Y.; Zhang, F.; Zou, L. B. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 995 (in Chinese).
(鲍小平, 林选福, 蹇军友, 张峰, 邹林波, 有机化学, **2013**, *33*, 995.)
- [7] Wang, M. M.; Duan, Y. C.; Ye, X. W.; Ren, J. L.; Yu, B.; Zhang, E.; Liu, H. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 2384 (in Chinese).
(王盟盟, 段迎超, 叶先炜, 任景丽, 余斌, 张恩, 刘宏民, 有机化学, **2013**, *33*, 2384.)
- [8] Wang, H. L.; Ruan, L. L.; Chen, Y.; Liu, X. H.; Weng, J. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 419 (in Chinese).
(王海林, 阮铃莉, 陈勇, 刘幸海, 翁建全, 有机化学, **2014**, *34*, 419.)
- [9] Han, J.; Zhou, X. X.; Chen, S. B.; An, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 741 (in Chinese).
(韩杰, 周晓霞, 陈思宝, 安悦, 有机化学, **2014**, *34*, 741.)
- [10] Li, Y. C.; Cheng, J. R.; Zheng, J. Y. *Chin. J. Pestic.* **1993**, *32*, 11 (in Chinese).
(李煜昶, 成俊然, 郑健禹, 农药, **1993**, *32*, 11.)
- [11] Li, Y. C. *Chin. J. Pestic.* **1993**, *32*, 20 (in Chinese).
(李煜昶, 农药, **1993**, *32*, 20.)
- [12] Goa, K. L.; Barradell, L. B. *Drugs* **1996**, *51*, 585.
- [13] Haria, M.; Bryson, H. M.; Goa, K. L. *Drugs* **1996**, *50*, 658.
- [14] Casali, A.; Sega, F. M.; Casali, M.; Giuntini, T.; Cappellini, G. C.; Terzoli, E. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **2000**, *19*, 17.
- [15] Jo, Y. W.; Im, W. B.; Rhee, J. K.; Shim, M. J.; Kim, W. B.; Choi, E. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5909.
- [16] Tian, Z. Z.; Shao, X. S.; Li, Z.; Qian, X. H.; Huang, Q. C. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 2288.
- [17] Singh, P.; Kaur, P.; Luxami, V.; Kaur, S.; Kumar, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2386.
- [18] Xiao, L. X.; Shi, D. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 85 (in Chinese).
(肖琳霞, 石德清, 有机化学, **2010**, *30*, 85.)
- [19] Liu, J.; Xie, H. P.; Song, B. A.; Hu, D. Y.; Yang, S.; Jin, L. H.; Xue, W.; Wu, J.; Xu, W. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1347 (in Chinese).
(刘杰, 谢化鹏, 宋宝安, 胡德禹, 杨松, 杨松, 金林红, 薛伟, 吴剑, 徐维明, *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1347.)
- [20] Dai, H.; Shi, L.; Zhang, H. J.; Li, Y. Q.; Fang, J. X.; Shi, Y. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1060 (in Chinese).
(戴红, 施磊, 张海军, 李永强, 方建新, 石玉军, 有机化学, **2012**, *32*, 1060.)
- [21] Xiong, Z.; Li, H. C.; Liang, N.; Yin, J.; Lu, P.; Xue, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1473 (in Chinese).
(熊壮, 李海畅, 梁娜, 尹娟, 卢平, 薛伟, 有机化学, **2012**, *32*, 1473.)
- [22] Yamamoto, I.; Tomizawa, M.; Saito, T.; Miyamoto, T.; Walcott, E. C.; Sumikawa, K. *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **1998**, *37*, 24.
- [23] Kiriya, K.; Itazu, Y.; Kagabu, S. *J. Pest. Sci.* **2003**, *28*, 8.
- [24] Kagabu, S.; Ishihara, R.; Hieda, Y.; Nishimura, K.; Naruse, Y. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 812.
- [25] Dai, H.; Liu, J. B.; Miao, W. K.; Wu, S. S.; Qin, X.; Zhang, X.; Wang, T. T.; Fang, J. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1662 (in Chinese).
(戴红, 刘建兵, 苗文科, 吴珊珊, 秦雪, 张欣, 王婷婷, 方建新, 有机化学, **2011**, *31*, 1662.)
- [26] Harvey, W. J. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 872.
- [27] Liu, J. B.; Tao, W. F.; Hu, Y.; Dai, H.; Fang, J. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 1566 (in Chinese).
(刘建兵, 陶伟峰, 胡燕, 戴红, 方建新, 有机化学, **2006**, *26*, 1566.)
- [28] Liu, J. B.; Tao, W. F.; Dai, H.; Jin, Z.; Fang, J. X. *Heteroat. Chem.* **2007**, *18*, 376.
- [29] Jin, Z.; Hu, Y.; Huo, A. H.; Tao, W. F.; Shao, L.; Liu, J. B.; Fang, J. X. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2340.
- [30] Zhang, M.; Luo, X. A.; Zhu, D. Z.; Zhang, X. P.; Liu, F.; Fang, J. X.; Liu, J. B. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1955 (in Chinese).
(张沐, 罗喜爱, 祝岱顿, 张雪鹏, 刘凤, 方建新, 刘建兵, 有机化学, **2013**, *33*, 1955.)
- [31] Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr.* **1990**, *A46*, 467.

(Li, L.; Lu, Z.)