含 1,2,4-三唑席夫碱的新型喹唑啉-2,4-二酮类衍生物的
合成及其抗菌活性研究

潘顶伍 杜欢 吕新阳 鲍小平*

(贵州大学精细化工研究开发中心 绿色农药与农业生物工程国家重点实验室培育基地
教育部绿色农药与农业生物工程重点实验室 贵阳 550025)

摘要 利用活性亚结构拼接原理, 设计合成了 18 个含 1,2,4-三唑席夫碱结构单元的喹唑啉-2,4-二酮类化合物 **7a~7r**, 通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、MS、IR 和元素分析对它们的结构进行了表征. 初步抗菌测试结果表明, 所有目标化合物在 200 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对水稻白叶枯病菌都表现出优良的抑制活性($\geq 93\%$), 明显优于对照药剂噻菌铜和叶枯唑; 其中化合物 **7a**、**7c~7g** 和 **7j~7l** 在 100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对水稻白叶枯病菌的抑制率仍达 100%. 此外, 所有目标化合物对柑橘溃疡病菌都表现出一定的抑制作用, 但对烟草青枯病菌几乎无抑制活性.

关键词 1,2,4-三唑席夫碱; 喹唑啉-2,4-二酮; 合成; 抗菌活性

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

Pan, Dingwu Du, Huan Lü, Xinyang Bao, Xiaoping*

(State Key Laboratory Breeding Base of Green Pesticide and Agricultural Bioengineering, Key Laboratory of Green
Pesticide and Agricultural Bioengineering, Ministry of Education, Center for Research and Development of
Fine Chemicals, Guizhou University, Guiyang 550025)

Abstract Eighteen novel quinazoline-2,4-dione derivatives containing the 1,2,4-triazole Schiff-base unit were designed and synthesized, based on the connection method of active fragments. Their structures were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS, IR and elemental analysis. The preliminary antibacterial test indicated that all the target compounds possessed an excellent inhibition activity ($\geq 93\%$) against *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* (*Xoo*) at the concentration of 200 $\mu\text{g/mL}$, which was obviously better than those of control agents thiodiazole-copper and bismethiazol. Compounds **7a**, **7c~7g** and **7j~7l** still displayed 100% inhibition rate against *Xoo* even at the concentration of 100 $\mu\text{g/mL}$. Moreover, all the target compounds exhibited a certain inhibition activity against *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri*, but no inhibition activity against *Ralstonia solanacearum*.

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

喹唑啉-2,4-二酮类衍生物具有优良的生物活性, 已在农药和医药领域得到了广泛的应用, 如杀菌^[1]、除草^[2,3]、杀虫^[4]、抗惊厥^[5]和神经保护活性^[6]. 2015 年 Dangi 等^[1]报道了系列含邻苯二甲酰亚胺和二氢嘧啶(或吡啶)单元的喹唑啉-2,4-二酮类化合物的抗菌活性, 部分化合物对所测细菌和真菌表现出明显的抑制活性. 1,2,4-三唑席夫碱类化合物因同时含三唑环和亚胺活性片段, 也表现广谱的生物活性, 被应用于杀虫^[7]、抗 TMV^[8]、抗

结核^[9]和除草^[10]等. 2013 年本课题组^[11]将 1,2,4-三唑席夫碱单元通过硫醚桥引入到喹唑啉环的 4 位, 部分化合物在 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对所测真菌表现出一定的抑制活性. 最近 Zheng 等^[12]报道了系列含罗丹宁单元的 1,2,4-三唑席夫碱类化合物, 测试结果表明目标化合物对所测的革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌都表现出强效抑制活性, 最小抑菌浓度为 4~64 $\mu\text{g/mL}$. 众所周知, 植物细菌性病害由于发生面广、危害性大, 每年给全球农业生

* E-mail: baoxp_1980@aliyun.com

Received October 9, 2015; revised November 5, 2015; published online December 10, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21362003).

国家自然科学基金(No. 21362003)资助项目.

产造成了巨大的损失^[13]. 为提高农作物的产量和品质, 研发新型农作物细菌性病害防治药剂显得尤为迫切. 本文根据活性单元拼接法将 1,2,4-三唑席夫碱单元引入到喹唑啉-2,4-二酮的 1 位, 设计合成了 18 个含 1,2,4-三唑席夫碱结构单元的喹唑啉-2,4-二酮类化合物 **7a~7r**, 并测试了它们的抗植物病原细菌活性, 合成路线见 Scheme 1.

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成及结构表征

在三唑类席夫碱的合成中, 传统方法多以乙醇为溶剂、醋酸为催化剂或以醋酸为溶剂兼作催化剂. 在本研究中, 若以乙醇为溶剂、醋酸作催化剂, 则所需反应时间很长(>24 h); 若用醋酸作溶剂兼催化剂, TLC 跟踪发现反应副产物较多. 通过对反应条件的摸索, 我们发现以乙醇为溶剂、浓硫酸作催化剂, 最后能以较高收率得到目标化合物.

在 IR 中, 化合物 **7a~7r** 的亚胺 C=N 的伸缩振动峰在 1601~1609 cm⁻¹ 左右, 喹唑啉环上两个酮羰基(C=O)的振动峰分别在 1701~1714 和 1657~1669 cm⁻¹. 在 ¹H NMR 中, **7a~7r** 的亚胺 CH 呈现单峰且处于 δ 9.79~11.19 范围内. 在 ESI-MS 中, **7a~7r** 均出现较强的[M+H]⁺和[M+Na]⁺峰.

1.2 目标化合物的抗细菌活性分析

目标化合物 **7a~7r** 及中间体 **3** 和 **5** 的抗细菌活性

测试结果见表 1. 从该表可知, 所有目标化合物在 200 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对水稻白叶枯病原菌都表现出优良的抑制活性(抑制率 $\geq 93\%$), 明显高于对照药剂噻菌铜(50%)和叶枯唑(72%); 当施药浓度降至 100 $\mu\text{g/mL}$ 时, 除 **7p** 和 **7r** 外的所有目标化合物对水稻白叶枯病原菌的抑制率仍达 90%以上. 值得一提的是, 化合物 **7a**、**7c~7g** 和 **7j~7l** 在 100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对水稻白叶枯病原菌的抑制率仍达 100%. 此外, 所有目标化合物对柑橘溃疡病菌都表现出一定的抑菌活性, 其中 **7j** 和 **7l** 在 100 $\mu\text{g/mL}$ 时对柑橘溃疡病原菌的抑制率分别为 70%和 61%; 但所有目标化合物对烟草青枯病菌几乎无抑制活性. 与中间体 **3** 和 **5** 相比, 目标化合物对水稻白叶枯病原菌的抑制活性明显增强.

以商品化的叶枯唑为对照药剂, 对化合物 **7a**、**7c~7g** 和 **7j~7l** 进行了毒力回归方程和 EC₅₀ 值的测定, 结果见表 2. 从表 2 可知, 上述 9 个化合物对水稻白叶枯病原菌的抑制活性均明显优于叶枯唑. 其中, 化合物 **7g** 和 **7l** 对水稻白叶枯病菌的 EC₅₀ 值分别为 35.58 和 30.59 $\mu\text{g/mL}$, 远低于叶枯唑的 92.61 $\mu\text{g/mL}$.

初步构效关系分析如下: 当 R 为甲氧基取代时, 不管是邻位单取代还是 2,3,4-三取代或 3,4,5-三取代, 在两个测试浓度下它们对水稻白叶枯病菌的抑制率均为 100%; 含单氟取代基的化合物 **7d**、**7g** 和 **7m** 在供试浓度下对柑橘溃疡病菌的抑制活性均优于苯环上无取代基的化合物 **7q**, 这可能是由于氟原子具有较小的体积

图式 1 目标化合物 **7a~7r** 的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of target compounds **7a~7r**

表 1 目标化合物 7a~7r 及中间体 3 和 5 的抗菌活性(抑制率/%)^a

Table 1 Antibacterial activities (inhibition rate/%) of target compounds 7a~7r and intermediates 3 and 5

Compd.	<i>Xanthomonas oryzae</i> pv. <i>oryzae</i>		<i>Xanthomonas axonopodis</i> pv. <i>citri</i>		<i>Ralstonia solanacearum</i>	
	200 µg/mL	100 µg/mL	200 µg/mL	100 µg/mL	200 µg/mL	100 µg/mL
7a	100±0.71	100±0.94	21±2.14	18±4.59	8±1.10	0
7b	95±1.29	95±2.73	54±3.42	47±7.94	0	0
7c	100±1.48	100±0.82	56±4.65	45±2.72	10±1.14	7±5.17
7d	100±0.69	100±0.51	56±4.47	55±5.02	0	0
7e	100±1.88	100±1.47	49±0.90	49±4.28	0	0
7f	100±2.10	100±2.43	73±1.15	51±4.20	5±1.43	3±1.49
7g	100±2.01	100±1.57	50±2.50	42±2.09	0	0
7h	95±0.86	94±0.92	56±5.53	47±7.28	0	0
7i	97±1.14	97±0.60	35±7.09	21±4.42	15±1.07	0
7j	100±4.13	100±1.29	91±8.80	70±4.95	11±1.02	0
7k	100±1.39	100±2.07	15±5.80	10±2.62	6±2.23	4±2.93
7l	100±1.97	100±2.08	93±5.80	61±1.57	9±2.40	0
7m	100±5.25	97±3.88	70±2.75	47±1.15	20±1.13	8±2.31
7n	100±2.30	97±2.79	46±8.30	35±4.37	4±1.22	0
7o	100±2.16	97±2.91	63±3.02	54±3.91	0	0
7p	95±5.81	13±1.72	66±2.86	12±2.17	0	0
7q	95±3.24	90±1.04	36±8.31	10±4.50	0	0
7r	93±2.54	75±2.00	45±2.08	0	0	0
3	62±3.55	38±2.94	40±1.69	23±2.77	17±2.39	9±2.10
5	35±4.44	26±4.99	21±0.87	5±2.40	4±2.32	0
Thiodiazole-copper ^b	50	30	45	17	35	29
Bismerthiazol ^b	72	54	100	67	72	54

^a Average of three replicates. ^b The commercial bactericides (thiodiazole-copper and bismerthiazol) were used for comparison of antibacterial activity.表 2 化合物 7a, 7c~7g 和 7j~7l 对水稻白叶枯病菌的抑制效果^aTable 2 Inhibitory effects of compounds 7a, 7c~7g and 7j~7l against *Xoo*

Compd.	Toxic regression equation	<i>r</i>	EC ₅₀ /(µg·mL ⁻¹)
7a	$y = 1.5422x + 2.3297$	0.9913	53.89±3.55
7c	$y = 1.2352x + 2.6721$	0.9811	76.67±5.27
7d	$y = 1.3910x + 2.7217$	0.9866	43.44±0.68
7e	$y = 1.6820x + 1.9840$	0.9741	62.10±1.59
7f	$y = 1.6209x + 2.2165$	0.9915	52.15±2.76
7g	$y = 1.5870x + 2.5383$	0.9919	35.58±2.62
7j	$y = 1.9509x + 1.8645$	0.9838	40.48±0.80
7k	$y = 1.6219x + 2.0815$	0.9946	63.01±3.39
7l	$y = 1.9225x + 2.1437$	0.9779	30.59±1.71
Bismerthiazol ^b	$y = 1.4990x + 2.0520$	0.9800	92.61±2.15

^a Average of three replicates. ^b The commercial antibacterial agent (bismerthiazol) was used for comparison of antibacterial activity.

及其特殊的生物效应所致; 当 R 为单硝基取代时, 含 4-NO₂ 的化合物 7l 对水稻白叶枯病菌和柑橘溃疡病菌的抑制活性整体上要优于含 2-NO₂ 和 3-NO₂ 的化合物 7o 和 7i; 含 4-三氟甲基取代基的化合物 7r 对水稻白叶枯病菌和柑橘溃疡病菌的抑制活性反而低于含单氟取代基的化合物 7d、7g 和 7m, 这可能是由于三氟甲基较氟取代基具有更大的立体位阻效应所致. 整体而言, 在所有 18 个目标化合物中, 含 4-叔丁基和 4-硝基的化合物 7j 和 7l 对水稻白叶枯病原菌和柑橘溃疡病原菌的抑制活性要优于其他取代基.

2 结论

本文以邻氨基苯甲酸甲酯为起始原料, 经过脲化、闭环、N-烷基化、硫醚化及席夫碱反应合成了 18 个新型的含 1,2,4-三唑席夫碱结构单元的噻唑啉-2,4-二酮类衍生物 7a~7r, 并采用浊度法测试了目标化合物的抗菌活性. 测试结果表明, 目标化合物对水稻白叶枯病菌都表现出良好的抑制活性, 对柑橘溃疡病菌表现出一定的活性, 但对烟草青枯病菌无活性, 进一步的结构优化目前正在进行中.

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 和 ^{13}C 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. 无水丙酮由无水硫酸钠干燥后重蒸备用, 无水碳酸钾经马弗炉煅烧活化, 其余试剂均为市售分析纯.

3.2 合成

3.2.1 2-[3-(对甲基苯基)脲基]-苯甲酸甲酯(2)的合成

参照文献[14]合成, 产率 97%. m.p. 149~151 $^{\circ}\text{C}$ (lit.^[14]: 151~152 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 2.25 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.06 (dd, $J=7.7$, 7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.56 (dd, $J=8.0$, 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

3.2.2 3-(对甲基苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(3)的合成

参照文献[14]合成, 产率 88%. m.p. 263~265 $^{\circ}\text{C}$ (lit.^[14]: 265~266 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 2.28 (s, 3H), 7.16 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.27 (dd, $J=7.5$, 6.9 Hz, 1H), 7.35 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.75 (dd, $J=7.5$, 1.2 Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 10.20 (s, 1H).

3.2.3 1-(4-溴丁基)-3-(对甲基苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(4)的合成

在 100 mL 单口烧瓶内加入中间体 **3** 2.40 g (9.5 mmol)、60 mL 无水丙酮和 3.94 g (28.5 mmol)无水碳酸钾, 室温下搅拌反应 1 h 后加入 79 mg (0.48 mmol)的碘化钾. 向上述混合液中滴加 11.4 mL (95 mmol) 1,4-二溴丁烷, 滴加完毕后加热回流反应, TLC 监测至 **3** 消失, 反应液冷却后过滤、脱溶, 往残液中加入适量乙醇, 静置, 抽滤, 乙醇洗涤滤饼, 烘干后得白色固体 2.02 g, 产率 55%. m.p. 164~166 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.97~2.01 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 3.49 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.27~7.32 (m, 4H), 7.73 (dd, $J=8.1$, 1.2 Hz, 1H), 8.28 (d, $J=8.1$ Hz, 1H). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$: C 58.93, H 4.95, N 7.23; found C 58.79, H 5.30, N 7.01.

3.2.4 3-甲基-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫酮(5)的合成

参照文献[15]合成, 产率 42%. m.p. 210~212 $^{\circ}\text{C}$ (lit.^[15]: 207~209 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 2.24 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 13.40 (s, 1H).

3.2.5 1-(4-((4-氨基-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫基)丁基)-3-(对甲基苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(6)的合成

在 50 mL 单口烧瓶内加入中间体 **5** 169 mg (1.3 mmol)、30 mL 无水丙酮和 539 mg (3.9 mmol)无水碳酸钾, 室温搅拌 1 h 后加入中间体 **4** 502 mg (1.3 mmol), 加热回流反应, TLC 监测至 **5** 消失后停止反应, 冷却至室温后过滤, 脱溶得粗品, 硅胶柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=1:1]得白色固体 159 mg, 产率 28%. m.p. 225~227 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 1.64~1.69 (m, 2H), 1.82~1.88 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.09~4.14 (m, 4H), 5.60 (s, 2H), 7.18 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.32 (dd, $J=7.5$, 7.5 Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J=7.7$, 1.7 Hz, 1H), 8.06 (d, $J=6.3$ Hz, 1H). Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: C 60.53, H 5.54, N 19.25; found C 60.50, H 5.82, N 19.47.

3.2.6 1-(4-((4-(取代苯亚甲基)氨基-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫基)丁基)-3-(对甲基苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(7a~7r)的合成

在 25 mL 单口烧瓶内加入中间体 **6** 60 mg (0.14 mmol)和 8 mL 无水乙醇, 加热搅拌至完全溶解后加入取代苯甲醛(0.23 mmol)和 0.2 mL 的浓硫酸, 继续加热回流反应至 **6** 消失, 静置冷却, 抽滤, 乙醇洗涤滤饼, 烘干后得目标化合物 **7a~7r**.

1-(4-((4-(2,3,4-三甲氧基苯亚甲基)氨基-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫基)丁基)-3-(对甲基苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(**7a**): 白色固体, 产率 78%. m.p. 185~187 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.84~1.90 (m, 2H), 2.01~2.07 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.23 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 4.29 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.25~7.34 (m, 4H), 7.71 (dd, $J=8.3$, 1.7 Hz, 1H), 7.83 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 10.30 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 11.20, 21.37, 24.30, 25.44, 43.54, 47.92, 56.28, 61.11, 62.53, 108.05, 114.04, 116.20, 119.19, 122.27, 123.02, 128.10, 129.61, 130.18, 132.97, 135.49, 138.67, 140.06, 142.13, 147.82, 151.16, 155.10, 157.62, 158.98, 161.06, 162.04; IR (KBr) ν : 2942, 2843, 1710, 1662, 1608, 1420, 1396, 759 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 615.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 637.3 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: C 62.52, H 5.57, N 13.67; found C 62.42, H 5.62, N 13.47.

1-(4-((4-(2-羟基苯亚甲基)氨基-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫基)丁基)-3-(对甲基苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(**7b**): 灰白色固体, 产率 53%. m.p. 234~236 $^{\circ}\text{C}$;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 1.68~1.74 (m, 2H), 1.87~1.93 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.17~4.19 (m, 4H), 6.95 (dd, $J=7.5$, 7.5 Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J=7.5$, 7.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=7.8$, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J=8.4$, 1.7 Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 10.10 (s, 1H), 10.45 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 11.17, 21.30, 24.25, 25.18, 43.17, 47.98, 115.27, 116.16, 117.18, 118.80, 120.14, 123.20, 127.81, 128.78, 129.14, 129.83, 134.14, 134.85, 136.01, 138.00, 140.38, 147.88, 150.98, 158.98, 160.70, 161.32, 161.86; IR (KBr) ν : 2942, 2913, 2851, 1706, 1663, 1607, 1419, 1388, 755 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 541.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 563.3 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: C 64.43, H 5.22, N 15.54; found C 64.48, H 5.57, N 15.47.

1-(4-((4-(2-甲氧基苯亚甲基)氨基-5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基)丁基)-3-(对甲基苯基)喹唑啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮(**7c**): 白色固体, 产率 78%. m.p. 209~212 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 1.65~1.70 (m, 2H), 1.84~1.89 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.17~4.20 (m, 4H), 7.07 (dd, $J=7.5$, 7.5 Hz, 1H), 7.18~7.21 (m, 3H), 7.27~7.32 (m, 3H), 7.57~7.62 (m, 2H), 7.77 (dd, $J=7.8$, 1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 10.25 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 11.22, 21.30, 24.24, 25.13, 42.84, 47.95, 56.54, 112.83, 115.26, 116.16, 120.67, 121.43, 123.19, 127.01, 128.77, 129.13, 129.83, 134.14, 135.07, 135.98, 138.00, 140.36, 148.06, 150.98, 159.24, 159.26, 160.55, 161.86; IR (KBr) ν : 2940, 2913, 2852, 1708, 1669, 1608, 1420, 1388, 753 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 555.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 577.3 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: C 64.96, H 5.45, N 15.15; found C 64.67, H 5.53, N 14.92.

1-(4-((4-(2-氟苯亚甲基)氨基-5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基)丁基)-3-(对甲基苯基)喹唑啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮(**7d**): 白色固体, 产率 65%. m.p. 251~253 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.84~1.90 (m, 2H), 2.00~2.06 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.23 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.28 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.15~7.19 (m, 3H), 7.24~7.28 (m, 2H), 7.30~7.33 (m, 3H), 7.49~7.52 (m, 1H), 7.71 (dd, $J=8.0$, 1.7 Hz, 1H), 8.06 (dd, $J=7.5$, 1.8 Hz, 1H), 8.26 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 10.77 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 11.19, 21.37, 24.29, 25.35, 43.51, 47.79, 114.00, 116.20, 116.30, 116.46, 120.82, 120.90, 123.07, 124.67, 127.40, 128.10, 129.63, 130.20, 132.95,

134.10, 134.16, 135.52, 138.70, 140.04, 148.18, 151.19, 154.26, 154.31, 161.01, 161.60, 162.04, 163.64; IR (KBr) ν : 2944, 2914, 2851, 1705, 1664, 1609, 1419, 1390, 755 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 543.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 565.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$: C 64.19, H 5.02, N 15.49; found C 64.09, H 5.18, N 15.62.

1-(4-((4-(2-氯-5-硝基苯亚甲基)氨基-5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基)丁基)-3-(对甲基苯基)喹唑啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮(**7e**): 淡黄色固体, 产率 85%. m.p. 227~229 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 1.69~1.75 (m, 2H), 1.88~1.94 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.16~4.19 (m, 4H), 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J=7.5$, 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J=7.5$, 1.2 Hz, 1H), 7.97 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 11.03 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 11.24, 21.29, 24.24, 24.93, 43.06, 47.91, 115.27, 116.16, 122.42, 123.20, 128.11, 128.69, 129.12, 129.82, 132.00, 132.52, 134.13, 136.00, 138.01, 140.35, 141.51, 147.43, 148.62, 151.00, 154.32, 160.48, 161.85; IR (KBr) ν : 2942, 2916, 2854, 1711, 1665, 1608, 1419, 1388, 754 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 604.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 626.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$: C 57.66, H 4.34, N 16.23; found C 57.56, H 4.69, N 16.00.

1-(4-((4-(3,4,5-三甲氧基苯亚甲基)氨基-5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基)丁基)-3-(对甲基苯基)喹唑啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮(**7f**): 白色固体, 产率 87%. m.p. 204~206 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.85~1.91 (m, 2H), 2.00~2.06 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.23 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 4.28 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.10 (s, 2H), 7.16 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.25~7.32 (m, 4H), 7.71 (dd, $J=8.0$, 1.2 Hz, 1H), 8.26 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 10.21 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 11.20, 21.36, 24.33, 25.36, 43.48, 47.99, 56.37, 61.13, 105.89, 113.94, 116.23, 123.04, 127.81, 128.09, 129.66, 130.19, 132.95, 135.47, 138.70, 140.04, 141.95, 147.94, 151.19, 153.68, 160.90, 161.40, 162.02; IR (KBr) ν : 2960, 2941, 2868, 2833, 1714, 1669, 1607, 1420, 1398, 764 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 615.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 637.3 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: C 62.52, H 5.57, N 13.67; found C 62.50, H 5.60, N 13.65.

1-(4-((4-(3-氟苯亚甲基)氨基-5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基)丁基)-3-(对甲基苯基)喹唑啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮(**7g**): 白色固体, 产率 87%. m.p. 219~221 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.84~1.90 (m, 2H), 2.00~

2.06 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.23 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.27 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.21~7.32 (m, 5H), 7.45 (dd, $J=8.5, 5.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 10.62 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 11.16, 21.37, 24.29, 25.26, 43.45, 47.81, 113.92, 114.15, 114.33, 116.24, 119.24, 119.41, 123.04, 125.34, 128.09, 129.66, 130.19, 130.64, 130.70, 132.95, 135.11, 135.17, 135.46, 138.70, 140.03, 148.23, 151.20, 158.33, 160.91, 162.01, 162.09, 164.06; IR (KBr) ν : 2943, 2913, 2863, 2833, 1705, 1669, 1608, 1419, 1388, 755 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 543.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 565.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$: C 64.19, H 5.02, N 15.49; found C 64.09, H 5.34, N 15.47.

1-(4-((4-(3-溴苯亚甲基)氨基-5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基)丁基)-3-(对甲基苯基)噻唑啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮(**7h**): 白色固体, 产率 67%. m.p. 173~175 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 1.69~1.75 (m, 2H), 1.88~1.93 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 4.14~4.18 (m, 4H), 7.19 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J=7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.79~7.83 (m, 2H), 7.91 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 10.01 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz) δ : 11.18, 21.30, 24.22, 24.99, 43.11, 48.10, 115.26, 116.14, 122.95, 123.20, 128.37, 128.77, 129.11, 129.84, 131.05, 131.90, 134.12, 134.99, 135.75, 136.02, 138.02, 140.35, 148.01, 151.00, 160.65, 161.87, 162.01; IR (KBr) ν : 2950, 2921, 2857, 1701, 1657, 1605, 1420, 1394, 755 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 603.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 625.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{BrN}_6\text{O}_2\text{S}$: C 57.71, H 4.51, N 13.92; found C 58.02, H 4.62, N 13.91.

1-(4-((4-(3-硝基苯亚甲基)氨基-5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基)丁基)-3-(对甲基苯基)噻唑啉-2,4-(1*H*, 3*H*)-二酮(**7i**): 淡黄色固体, 产率 82%. m.p. 207~209 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.85~1.91 (m, 2H), 2.01~2.05 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.23 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.27 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.25~7.32 (m, 4H), 7.67~7.73 (m, 2H), 8.15 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.94 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 11.20, 21.36, 24.31, 25.19, 43.43, 47.84, 113.89, 116.26, 121.86, 122.81, 123.06, 126.36, 128.08, 129.69, 130.19, 132.94, 134.39, 134.86, 135.46, 138.72, 140.01, 148.30, 148.52, 151.21, 156.11, 160.98, 162.00; IR (KBr) ν : 2971,

2948, 2855, 1706, 1660, 1607, 1418, 1393, 758 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 570.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 592.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$: C 61.15, H 4.78, N 17.21; found C 61.27, H 4.83, N 17.08.

1-(4-((4-(4-叔丁基苯亚甲基)氨基-5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基)丁基)-3-(对甲基苯基)噻唑啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮(**7j**): 白色固体, 产率 44%. m.p. 135~137 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 1.29 (s, 9H), 1.69~1.70 (m, 2H), 1.86~1.88 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.12~4.15 (m, 4H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.28 (dd, $J=7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.57~7.60 (m, 3H), 7.78 (dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 9.76 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz) δ : 11.16, 21.30, 24.20, 25.05, 31.36, 35.44, 43.11, 48.09, 115.28, 116.15, 123.20, 126.56, 128.77, 129.09, 129.12, 129.84, 129.88, 134.14, 136.01, 138.01, 140.35, 147.75, 151.00, 156.46, 160.69, 161.87, 164.70; IR (KBr) ν : 2961, 2867, 1701, 1662, 1607, 1424, 1395, 760 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 581.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 603.3 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: C 68.25, H 6.25, N 14.47; found C 67.98, H 6.36, N 14.46.

1-(4-((4-(4-甲基苯亚甲基)氨基-5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基)丁基)-3-(对甲基苯基)噻唑啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮(**7k**): 白色固体, 产率 67%. m.p. 243~246 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.84~1.90 (m, 2H), 2.00~2.06 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.23 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.28 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.24~7.32 (m, 6H), 7.70 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 10.32 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 11.18, 21.37, 21.85, 24.27, 25.34, 43.49, 47.85, 113.98, 116.20, 123.04, 128.10, 128.80, 129.62, 129.77, 129.98, 130.19, 132.95, 135.49, 138.70, 140.03, 143.20, 148.10, 151.17, 160.85, 161.24, 162.04; IR (KBr) ν : 2944, 2830, 1707, 1663, 1607, 1420, 1391, 755 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 539.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 561.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: C 66.89, H 5.61, N 15.60; found C 66.62, H 5.62, N 15.47.

1-(4-((4-(4-硝基苯亚甲基)氨基-5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基)丁基)-3-(对甲基苯基)噻唑啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮(**7l**): 黄色固体, 产率 85%. m.p. 254~255 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 1.71~1.74 (m, 2H), 1.88~1.93 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.15~4.19 (m, 4H), 7.19 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.30 (dd, $J=7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.6$ Hz, 1H),

7.81 (dd, $J=8.6, 8.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.38 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 10.34 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 11.20, 21.30, 24.21, 24.93, 42.62, 48.07, 115.27, 116.15, 123.20, 124.80, 128.77, 129.12, 129.84, 130.20, 134.13, 136.01, 138.02, 138.65, 140.34, 148.22, 150.05, 151.01, 160.12, 160.60, 161.87; IR (KBr) ν : 2943, 2867, 1705, 1665, 1607, 1420, 1395, 758 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 570.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 592.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$: C 61.15, H 4.78, N 17.21; found C 60.89, H 4.86, N 17.16.

1-(4-((4-(4-氟苯亚甲基)氨基-5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)巯基)丁基)-3-(对甲基苯基)喹唑啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮(**7m**): 白色固体, 产率 49%. m.p. 182~185 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.84~1.90 (m, 2H), 2.00~2.06 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.22 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.27 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 7.15~7.18 (m, 4H), 7.24~7.31 (m, 4H), 7.70 (dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=6.9, 2.3$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 10.45 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 11.17, 21.37, 24.28, 25.29, 43.46, 47.88, 113.95, 116.25, 116.43, 123.05, 128.10, 129.04, 129.65, 130.20, 130.86, 130.93, 132.95, 135.47, 138.71, 140.03, 148.11, 151.19, 159.36, 160.84, 162.04, 164.33, 166.36; IR (KBr) ν : 2960, 2934, 2857, 1706, 1662, 1601, 1420, 1395, 760 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 543.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 565.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$: C 64.19, H 5.02, N 15.49; found C 64.09, H 5.18, N 15.39.

1-(4-((4-(2-溴苯亚甲基)氨基-5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)巯基)丁基)-3-(对甲基苯基)喹唑啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮(**7n**): 白色固体, 产率 82%. m.p. 220~223 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.85~1.91 (m, 2H), 2.01~2.07 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.23 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.28 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.24~7.42 (m, 6H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 11.06 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 11.22, 21.37, 24.31, 25.33, 43.51, 47.75, 114.00, 116.21, 123.05, 126.51, 127.75, 128.10, 129.63, 130.19, 132.47, 132.96, 133.28, 133.60, 135.51, 138.69, 140.04, 148.22, 151.18, 158.78, 161.04, 162.03; IR (KBr) ν : 2942, 2910, 2852, 1706, 1663, 1608, 1420, 1388, 757 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 603.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 625.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{BrN}_6\text{O}_2\text{S}$: C 57.71, H 4.51, N 13.92; found C 57.62, H 4.64, N 13.99.

1-(4-((4-(2-硝基苯亚甲基)氨基-5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)巯基)丁基)-3-(对甲基苯基)喹唑啉-2,4-(1*H*,3*H*)-

二酮(**7o**): 淡黄色固体, 产率 56%. m.p. 222~224 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.85~1.91 (m, 2H), 2.00~2.05 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.22~4.28 (m, 4H), 7.16 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.25~7.33 (m, 4H), 7.67~7.77 (m, 3H), 8.09~8.13 (m, 2H), 8.26 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 11.19 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 11.16, 21.37, 24.31, 25.28, 43.48, 47.75, 113.98, 116.21, 123.08, 124.97, 128.10, 128.30, 129.63, 129.81, 130.19, 132.11, 132.96, 133.74, 135.54, 138.69, 140.04, 148.20, 148.80, 151.20, 156.18, 161.20, 162.03; IR (KBr) ν : 2942, 2858, 1706, 1663, 1607, 1420, 1395, 757 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 570.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 592.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$: C 61.15, H 4.78, N 17.21; found C 60.92, H 4.92, N 16.98.

1-(4-((4-(4-氯苯亚甲基)氨基-5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)巯基)丁基)-3-(对甲基苯基)喹唑啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮(**7p**): 白色固体, 产率 82%. m.p. 217~218 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.86~1.90 (m, 2H), 2.00~2.06 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.22 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.27 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.25~7.32 (m, 4H), 7.45 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.70 (dd, $J=8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 10.55 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 11.17, 21.37, 24.28, 25.26, 43.45, 47.84, 113.93, 116.23, 123.03, 128.10, 129.39, 129.65, 129.87, 130.05, 130.19, 131.34, 132.95, 135.45, 138.48, 138.70, 140.02, 148.16, 151.19, 158.74, 160.87, 162.02; IR (KBr) ν : 2945, 2916, 2850, 1706, 1663, 1608, 1420, 1391, 758 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 559.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 581.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$: C 62.30, H 4.87, N 15.03; found C 61.98, H 4.92, N 14.98.

1-(4-((4-(苯亚甲基氨基)-5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)巯基)丁基)-3-(对甲基苯基)喹唑啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮(**7q**): 白色固体, 产率 84%. m.p. 231~232 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.84~1.90 (m, 2H), 2.00~2.06 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.23 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.28 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.24~7.32 (m, 4H), 7.48 (dd, $J=7.5, 7.5$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J=7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=8.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 10.45 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 11.20, 21.38, 24.29, 25.33, 43.48, 47.84, 113.98, 116.22, 123.04, 128.10, 128.78, 129.03, 129.64, 130.20, 132.42, 132.76, 132.96, 135.49, 138.70, 140.04, 148.18, 151.19, 160.77, 160.88, 162.03; IR (KBr) ν : 2942, 2926, 2858, 1705, 1663, 1607, 1419, 1388,

755 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 525.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 547.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: C 66.39, H 5.38, N 16.02; found C 66.31, H 5.59, N 16.08.

1-(4-((4-(三氟甲基苯亚甲基)氨基-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫基)丁基)-3-(对甲基苯基)噻唑啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮(**7r**): 白色固体, 产率 84%. m.p. 235~236 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.85~1.91 (m, 2H), 2.00~2.06 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.23 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.27 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.25~7.32 (m, 4H), 7.70 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 10.78 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 11.08, 21.29, 24.19, 25.13, 43.34, 47.73, 113.80, 116.14, 122.59, 122.95, 124.76, 125.86, 125.89, 127.97, 128.75, 129.58, 130.11, 132.84, 133.36, 133.62, 135.36, 136.19, 138.63, 139.91, 148.19, 151.11, 157.44, 160.81, 161.92; IR (KBr) ν : 2960, 2937, 2873, 1705, 1663, 1606, 1420, 1396, 756 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 593.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 615.3 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: C 60.80, H 4.59, N 14.18; found C 60.78, H 4.80, N 14.25.

3.3 抑菌活性测试

采用浊度法^[16], 以水稻白叶枯病菌(*Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*)、柑橘溃疡病菌(*Xanthomonas axonopodis* pv. *citri*)和烟草青枯病菌(*Ralstonia solanacearum*)为测试对象, 以商品化药剂噻菌铜(Thiodiazole copper)和叶枯唑(Bismethiazol)为阳性对照药剂, 在样品浓度为 200 和 100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下测试了目标化合物的离体抑菌活性。

将样品和对照药剂分别配制成浓度为 200 和 100 $\mu\text{g/mL}$ 的含毒NB液体培养基于试管中, 测定OD值, 该值为无菌培养基OD值。然后接入受试菌种, 在 28 $^{\circ}\text{C}$ 、180 r/min 恒温摇床振荡培养 48 h, 将各个浓度的菌液在分光光度计上测定OD值, 该值即为含菌培养基的OD值。按下式计算所测化合物的抑制率, 结果见表1。

抑制率 = (校正后对照培养基菌液 OD 值 - 校正后含毒培养基 OD 值) / 校正后对照培养基菌液 OD 值

校正 OD 值 = 含菌培养基 OD 值 - 无菌培养基 OD 值

致谢 本文目标化合物的生物活性测试在贵州大学精细化工研究开发中心杀菌活性测试组完成。

辅助材料(Supporting Information) 中间体 **2**、**3**、**4** 和 **6** 的 ^1H NMR 及目标化合物 **7a**~**7r** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 MS 的原始图谱。这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载。

References

- [1] Dangi, R. R.; Chundawat, N. S.; Talesara, G. L. *World J. Pharm. Res.* **2015**, *4*, 1400.
- [2] Wang, D.-W.; Lin, H.-Y.; Cao, R.-J.; Yang, S.-G.; Chen, Q.; Hao, G.-F.; Yang, W.-C.; Yang, G.-F. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 11786.
- [3] Wang, D.; Lin, H.; Cao, R.; Yang, S.; Chen, T.; He, B.; Chen, Q.; Yang, W.; Yang, G. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 29 (in Chinese). (王大伟, 林红艳, 曹润洁, 杨盛刚, 陈涛, 何波, 陈琼, 杨文超, 杨光富, 化学学报, **2015**, *73*, 29.)
- [4] Clark, R. L.; Clements, C. J.; Barrett, M. P.; Mackay, S. P.; Rathnam, R. P.; Owusu-Dapaah, G.; Spencer, J.; Huggan, J. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6019.
- [5] El-Helby, A. G. A. *Bull. Pharm. Sci.*, **2005**, *28*, 45.
- [6] Colotta, V.; Lenzi, O.; Catarzi, D.; Varano, F.; Squarcialupi, L.; Costagli, C.; Galli, A.; Ghelardini, C.; Pugliese, A. M.; Maraula, G.; Coppi, E.; Pellegrini-Giampietro, D. E.; Pedata, F.; Sabbadin, D.; Moro, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 470.
- [7] Yin, K.; Jiang, L.-H.; Zhou, H.-X.; Huang, Y.; Xiang, J.-N. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1016 (in Chinese). (尹凯, 蒋历辉, 周后相, 黄勇, 向建南, 有机化学, **2008**, *28*, 1016.)
- [8] Xiong, Q.; Lin, X.; Liu, J.; Bi, L.; Bao, X. *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.)
- [9] Krishna, K. M.; Inturi, B.; Pujar, G. V.; Purohit, M. N.; Vijaykumar, G. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 516.
- [10] Zhu, C.; Wu, F.; Wang, X.; Gao, L.; Weng, Q.; Shi, L.; Zhang, C. *Chin. J. Appl. Chem.* **2014**, *31*, 455 (in Chinese). (朱长安, 武飞宇, 王雪, 高丽娜, 翁前锋, 石丽, 张成路, 应用化学, **2014**, *31*, 455.)
- [11] Liu, J.; Liu, Y.; Jian, J.; Bao, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 370 (in Chinese). (刘军虎, 刘勇, 蹇军友, 鲍小平, 有机化学, **2013**, *33*, 370.)
- [12] Li, C.; Liu, J.-C.; Li, Y.-R.; Gou, C.; Zhang, M.-L.; Liu, H.-Y.; Li, X.-Z.; Zheng, C.-J.; Piao, H.-R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 3052.
- [13] He, C.; Chen, G. *Plant Prot.* **2010**, *36*, 6 (in Chinese). (何晨阳, 陈功友, 植物保护, **2010**, *36*, 6.)
- [14] Taub, B.; Hino, J. B. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 5238.
- [15] 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.)
- [16] Wang, X.; Li, P.; Li, Z.; Yin, J.; He, M.; Xue, W.; Chen, Z.; Song, B. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 9575.

(Li, L.; Lu, Z.)