新型含吡唑的三唑硫醚类化合物的合成与生物活性研究

翟志文 汪 乔 沈钟华 谭成侠 翁建全 刘幸海*

(浙江工业大学化学工程学院 杭州 310014)

摘要 以三氟乙酰乙酸乙酯、原甲酸三乙酯、甲基胂、苯基异硫氰酸酯等为原料, 通过多步反应制备了一系列含吡唑的三唑硫醚类化合物, 并考察了微波辐射对反应的影响. 产物结构均经过 ^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS 和单晶衍射确证. 对所有化合物进行了杀菌活性和除草活性进行测试, 结果表明部分化合物对瓜类炭疽病具有一定的抑制效果, 同时 3-烯丙基硫基-5-(1-甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑(**6i**)、2-氯-5-(((5-(1-甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基)甲基)噻唑(**6j**)、4-(((5-(1-甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基)甲基)苯腈(**6m**)表现出了对双子叶植物的除草活性.

关键词 吡唑; 1,2,4-三唑; 合成; 杀菌活性; 除草活性

Synthesis and Biological Activity of 1,2,4-Triazole Thioether Derivatives Containing Pyrazole Moiety

Zhai, Zhiwen Wang, Qiao Shen, Zhonghua Tan, Chengxia
Weng, Jianquan Liu, Xinghai*

(College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract A series of novel 1,2,4-triazole derivatives were synthesized from ethyl trifluoroacetoacetate, triethyl orthoformate, methylhydrazine, phenyl isothiocyanate by multi-step reactions. Their structures were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS and X-ray diffraction. The target compounds were evaluated for their fungicidal activity and herbicidal activity. The results indicated that some of the title compounds displayed certain fungicidal activities against *Colletotrichum orbiculare* and herbicidal activity against dicotyledons.

Keywords pyrazole; 1,2,4-triazole; synthesis; fungicidal activity; herbicidal activity

近年来, 由于现代农业和环境保护对农药的要求日益提高, 已经由传统的杀死转变成为生物调控. 杂环化合物由于其多变的结构和广泛的生物活性使得其在农药的开发中受到广泛的关注, 尤其是含氮杂环^[1~3]. 吡唑类化合物因具有杀菌^[4]、杀线虫^[5,6]、除草^[7]、抗癌^[8]、抗炎^[9]、抗帕金森病^[10]等多样性的生物活性而受到广泛关注. 另一方面, 一些含 1,2,4-三唑环的化合物已经成功开发成为商品化的农药和医药, 如最近开发出来的氟醚唑、氟环唑、氟唑唑、氟硅唑等, 与常用的三唑类杀菌剂相比, 分子结构变化比较大, 且大多含氟, 除对禾谷类作物锈病、白粉病有活性外, 对纹枯病等病害也有很好的活性且持效期长, 并具有保护、治疗和铲除作用,

引起越来越多的科学工作者的关注. 本工作基于之前的研究^[11~16], 采用活性基团拼接的方式设计出 13 种未有报道的含三氟甲基吡唑的三唑类新化合物 **6a~6m**, 其结构经核磁共振氢谱、碳谱、单晶衍射和高分辨质谱进行了表征. 合成路线如 Scheme 1 所示.

1 结果与讨论

1.1 合成

化合物的合成以三氟乙酰乙酸乙酯与原甲酸三乙酯为原料, 经过多步反应制得关键中间体 1-甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰肼(**3**). 中间体 **3** 与苯基异硫氰酸酯在加热条件下形成 *N*-苯基-*N'*-三氟甲基吡唑基-2-基

* Corresponding author. E-mail: xhliu@zjut.edu.cn

Received July 20, 2016; revised August 25, 2016; published online September 1, 2016.

Project supported by the Zhejiang Provincial Science Foundation of China (No. LY16C14007) and the Research Institute Special Program of Department of Science and Technology of Zhejiang Province (No. 2015F50030).

浙江省自然科学基金(No. LY16C14007)和浙江省科技厅科研院所专项(No. 2015F50030)资助项目.

图式 1 三唑硫醚类化合物的合成路线
Scheme 1 Synthetic route of title compounds

甲酰基硫脲(4); 中间体 4 在强碱条件下脱水环合转化为 1,2,4-三唑硫醇中间体 5。合成中间体 5 时, 酸化的时候要注意溶液的酸碱性, 调节至 pH=7 为中性的时候产率最高, 否则中间体 5 的产率降低。

近些年来, 微波化学由于其反应时间短、收率高、操作方便等优点, 越来越受到化学工作者的重视^[3]。本工作在合成目标化合物 6 时, 将中间体 5 与氯苄溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)和水的混合溶液, 以碳酸钾作为缚酸剂, 然后置于微波辐射中间歇反应 10 min, 得到目标化合物, 产率达到 93%, 与常规室温搅拌法产率(反应时间为 24 h, 产率 90%)相当, 但是反应时间大大缩短。

1.2 晶体结构

化合物 6a 的分子结构图见图 1。晶体结构解析表明, 化合物 6a 属单斜晶系, *P21/c* 空间群, 晶胞参数 $a = 9.784(6)$ Å, $b = 16.580(9)$ Å, $c = 12.299(7)$ Å, $\beta = 108.603(7)^\circ$, $V = 1890.8(18)$ Å³, $Z = 4$, $F(000) = 856$, $D_c = 1.459$ g·cm⁻³, $\mu = 0.217$ mm⁻¹, $R = 0.053$, $wR_2 = 0.1195$ 。如图 1 所示, 晶体 6a 中的吡唑环与三唑环、苯环 C(8)—C(13)和 C(15)—C(20)的夹角为 55.4°, 104.6°和 98.7°。化合物的键长、键角基本与文献报道的一致^[17-19]。

图 1 化合物 6a 的分子结构图
Figure 1 Molecular structure of compound 6a

1.3 生物活性

水稻纹枯病菌(*TC*)、番茄早疫病菌(*AS*)、瓜类炭疽病菌(*CO*)、黄瓜灰霉病菌(*BC*)的杀菌活性列于表 1, 测试浓度为 20 μg/mL。由表 1 可知, 在 20 mg/L 的浓度下 12 种新化合物对供试菌种均表现出一定抑制活性。相对于其他供试菌株, 新化合物对瓜类炭疽病菌和番茄早疫病菌的抑制活性稍高, 其中又以化合物 6e 对瓜类炭疽病菌防效较好, 为 44.4%。但整体来看 12 种新化合物并未表现出高抑菌活性(表 2)。进一步进行除草活性测试, 从表 2 可看出, 化合物 6i, 6j, 6m 对油菜表现出较高的抑制活性, 抑制率达 80%。已有研究报道氟胺草唑是有丝分裂抑制剂^[20], 对阔叶杂草等的根和茎具有较强的抑制作用, 而本研究中三唑硫醚类化合物与氟胺草唑的结构有一定的相似之处, 有可能目标化合物也是对双子叶植物在种子萌发过程中的有丝分裂进行了抑制作用, 具体的作用机制有待进一步研究。

表 1 目标化合物的杀菌活性(抑制率/%)

Table 1 Fungicidal activity of title compounds (inhibition rate/%)

Compd.	<i>TC</i>	<i>AS</i>	<i>CO</i>	<i>BC</i>
6a	1.36	21.84	18.06	8.57
6b	11.33	22.99	36.11	4.29
6c	15.53	26.44	30.56	10.00
6d	3.99	20.69	37.50	15.71
6e	10.81	25.29	44.44	4.29
6f	2.41	20.69	29.17	8.57
6g	1.36	14.94	30.56	8.57
6h	3.99	13.79	36.11	15.71
6i	10.28	9.20	30.56	0
6j	4.51	11.49	36.11	1.43
6l	1.89	20.69	37.50	12.86
6m	2.41	16.09	29.17	4.29
噻呋酰胺	78.56	60.12	70.35	25.63

表 2 目标化合物在 200 mg/L 浓度下的除草活性(抑制率/%)
Table 2 Herbicidal activity of title compounds at concentration of 200 mg/L (inhibition rate/%)

Compd.	小麦		高粱		稗草		黄瓜		油菜		萝卜	
	根	茎	根	茎	根	茎	根	茎	根	茎	根	茎
6a	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	0
6b	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6c	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6d	0	0	0	0	0	0	20	0	40	20	0	0
6e	0	0	0	0	0	0	0	0	60	30	0	0
6f	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6h	0	0	20	0	0	0	30	0	0	0	0	0
6i	0	0	0	0	0	0	30	0	80	80	30	0
6j	0	0	0	0	0	0	30	0	80	80	50	30
6l	0	0	0	0	0	0	0	0	30	0	30	0
6m	0	0	0	0	0	0	50	0	80	80	50	20
丙酯草醚	95	95	100	90	100	95	95	90	100	100	100	90

2 结论

采用活性基团拼接的新农药创制方法,以三氟乙酰乙酸乙酯为原料,经多步反应合成一系列新型含吡唑环的三唑硫醚类化合物,目标化合物经核磁共振氢谱、碳谱、单晶衍射和高分辨质谱分析确定其结构,并以水稻纹枯病菌、番茄早疫病菌、瓜类炭疽病菌、黄瓜灰霉病菌及小麦、高粱、稗草、萝卜、黄瓜和油菜为靶标分别进行了杀菌与除草活性初筛。结果显示化合物均表现出一定程度的杀菌和除草活性,其中以除草活性测试中化合物 **6i**, **6j**, **6m** 对油菜抑制活性最佳。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

北京泰克仪器有限公司 X-4 数字显示显微熔点仪,温度计未校正; BRUKER 400 MHz, 500 MHz 或 600 MHz 核磁共振仪(CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标); 安捷伦 LC-QTOF-MS 高分辨质谱仪; Bruker APEX-II CCD 单晶衍射仪; 美国 CEM 公司 DiscoveryTM 微波合成仪。试剂均采用分析纯试剂,未经处理,直接使用。

3.2 实验方法

3.2.1 1-甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(**2**)的合成

将三氟乙酰乙酸乙酯(40 mmol)和原甲酸三乙酯(60 mmol)在乙酸酐(0.12 mol)中回流反应 8 h,反应结束后减压蒸馏,得粗产品 **1**。然后在冰浴下,将中间体 **1** (40 mmol)滴加到甲基胂(60 mmol)与乙醇(20 mL)混合液中,60 °C 反应 8 h,反应结束后减压蒸馏,加入乙酸乙酯(20 mL)与饱和食盐水萃取,有机层用无水硫酸钠除水后悬蒸,得 1-甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(**2**),白

色粉末状固体,产率 69%。m.p. 56~57 °C(文献值^[21]: 55~56 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 1.35 (t, J =7 Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.25~4.32 (m, 2H), 7.92 (s, 1H)。

3.2.2 1-甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰肼(**3**)的合成

将式化合物 **2** (5 mmol)加入到乙醇(10 mL)中,搅拌下加入 80%(质量分数)水合肼(10 mmol),回流反应 10 h,反应结束后加压蒸馏,析出固体,用水冲洗抽滤,得吡唑酰肼 **3**,半透明晶体,产率 85%。m.p. 146~147 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 3.94 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 9.46 (s, 1H)。

3.2.3 5-(1-甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-硫醇(**5**)的合成

将吡唑酰肼 **3** (5 mmol)加入到乙醇(10 mL)中,加入搅拌下加入异硫氰酸苯酯(6 mmol),回流反应 3 h 后冷却,析出固体,抽滤得中间体 **4**。中间体 **4**在质量分数为 5%氢氧化钠溶液中回流 4 h 后,加入 1 mol·L⁻¹ 盐酸中和,析出固体,抽滤,乙醇重结晶得关键中间体 **5**,白色固体,产率 87%。m.p. 154~155 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 3.85 (s, 3H, CH₃), 7.31 (t, J =6 Hz, 2H), 7.50 (d, J =7 Hz, 3H), 7.85 (s, 1H), 14.21 (s, 1H)。

3.2.4 目标化合物 **6a**~**6m** 的合成

以 3-苄硫基-5-(1-甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑(**6a**)为例,将关键中间体硫醇 **5** (1 mmol)加入到 DMF (10 mL)中,加入氯苄(1.2 mmol),室温过夜反应,反应结束后减压蒸馏,乙醇重结晶,柱层析提纯($V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}}=2:1$),得目标化合物 **6a**。其他化合物 **6b**~**6m** 用同样方法制得。

3-苄硫基-5-(1-甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑(**6a**): 白色固体,产率 90.7%。m.p.

122~123 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.89 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 7.02 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.31~7.35 (m, 4H), 7.41~7.46 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 37.46, 39.81, 107.07, 119.52, 121.31, 127.13, 127.78, 128.68, 129.20, 129.69, 129.95, 132.62, 133.09, 136.34, 140.53, 146.86, 152.47; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416.1151, found 416.1149.

3-(3,4-二氯苄基硫基)-5-(1-甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑(**6b**): 淡黄色固体, 产率 86.0%. m.p. 125~126 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.89 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.06 (d, $J=6$ Hz, 2H), 7.22~7.25 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.36 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.43~7.49 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 35.89, 39.84, 106.92, 119.50, 121.29, 127.02, 128.65, 129.82, 130.13, 130.52, 132.58, 132.91, 136.99, 140.75, 147.10, 151.72; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 484.0372, found 484.0371.

3-(2,4-二氯苄基硫基)-5-(1-甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑(**6c**): 淡黄色固体, 产率 66.0%. m.p. 141~142 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.89 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.05 (d, $J=7$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.41~7.50 (m, 3H), 7.57 (d, $J=8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 34.18, 39.84, 107.01, 119.51, 121.30, 127.05, 127.29, 129.41, 129.79, 130.07, 132.49, 132.94, 133.32, 134.38, 134.99, 140.78, 147.09, 152.04; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 484.0372, found 484.0374.

3-(4-氯苄基硫基)-5-(1-甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑(**6d**): 淡黄色固体, 产率 65.7%. m.p. 107~108 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.89 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 7.03~7.05 (m, 2H), 7.25~7.29 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 7.42~7.48 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 34.18, 39.84, 107.01, 119.51, 127.05, 127.29, 129.41, 129.80, 130.07, 132.46, 132.49, 132.94, 133.32, 134.99, 140.54, 147.09, 152.04; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.0762, found 450.0757.

3-(3-氯苄基硫基)-5-(1-甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑(**6e**): 淡黄色固体, 产率 83.7%. m.p. 108~109 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.89 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 7.02~7.05 (m, 2H), 7.23~7.24 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.41~7.48 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 36.71, 39.84, 106.99, 119.50, 121.29, 127.07, 127.43, 127.96, 129.20, 129.77, 129.90, 130.06, 132.61, 132.98, 134.40, 138.53, 140.78,

147.00, 151.99; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.0762, found 450.0758.

3-(2-氯苄基硫基)-5-(1-甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑(**6f**): 淡黄色固体, 产率 77.7%. m.p. 102~103 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.89 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 7.01 (d, $J=7$ Hz, 2H), 7.20~7.26 (m, 3H), 7.36 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7.40~7.46 (m, 3H), 7.55 (d, $J=7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 35.13, 39.82, 107.06, 119.54, 121.32, 127.03, 127.12, 129.28, 129.63, 129.73, 129.99, 131.56, 132.57, 133.02, 134.36, 134.50, 140.75, 146.99, 152.30; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.0762, found 450.0759.

3-(4-溴苄基硫基)-5-(1-甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑(**6g**): 白色固体, 产率 93.8%. m.p. 127~128 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.90 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 7.03~7.05 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.41~7.43 (m, 3H), 7.45~7.48 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 36.52, 39.84, 107.01, 119.50, 121.75, 127.06, 129.76, 130.04, 130.91, 131.76, 132.56, 133.00, 135.66, 140.79, 146.98, 152.06; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrF}_3\text{N}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 494.0256, found 494.0249.

2-[(5-(1-甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基]乙腈(**6h**): 褐色固体, 产率 28.9%. m.p. 96~97 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.92 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 7.22 (d, $J=6$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.50~7.55 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 17.81, 39.92, 115.43, 126.91, 130.15, 130.59, 132.41, 132.83, 140.77, 147.97, 149.22; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.0791, found 365.0790.

3-烯丙基硫基-5-(1-甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑(**6i**): 白色固体, 产率 56.4%. m.p. 101~102 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.91 (s, 4H), 3.92 (s, 2H), 5.15~5.32 (m, 2H), 5.99 (m, 1H), 7.17~7.19 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.46~7.49 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 35.41, 39.84, 107.15, 119.19, 127.17, 129.79, 130.03, 132.45, 132.63, 133.17, 140.54, 146.86, 152.33; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366.0995, found 366.0994.

2-氯-5-(((5-(1-甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基)甲基)噻唑(**6j**): 黑褐色固体, 产率 87.2%. m.p. 115~116 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.90 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 7.11 (d, $J=7$ Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.50~7.53 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 28.62, 39.89, 106.81, 119.46,

121.25, 126.94, 130.24, 132.65, 132.76, 136.70, 140.61, 147.41, 151.29, 152.24; HRMS calcd for $C_{18}H_{16}F_3N_6S_2$ $[M+H]^+$ 457.0278, found 457.0275.

2-氯-5-(((5-(1-甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基)甲基)吡啶(**6k**): 土黄色固体, 产率 65.6%. m.p. 154~155 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 3.89 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 7.07~7.09 (m, 2H), 7.26 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.46~7.50 (m, 3H), 7.78~7.81 (m, 1H), 8.38 (d, $J=2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 32.96, 39.96, 106.84, 119.48, 121.26, 124.14, 126.97, 129.90, 130.22, 131.95, 132.57, 132.82, 139.77, 147.22, 149.99, 150.71, 151.46; HRMS calcd for $C_{19}H_{15}ClF_3N_6S$ $[M+H]^+$ 451.0714, found 451.0713.

3-((2-氟苄基)硫基)-5-(1-甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑(**6l**): 淡黄色固体, 产率 66.0%. m.p. 158~159 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 3.89 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 7.02~7.10 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.40~7.49 (m, 4H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ : 3039.82, 107.07, 115.41, 115.55, 119.52, 121.31, 123.79, 123.88, 124.25, 127.09, 129.69, 129.73, 129.99, 131.50, 132.57, 133.04, 140.54, 146.98, 152.26, 160.16, 161.80; HRMS calcd for $C_{20}H_{16}F_4N_5S$ $[M+H]^+$ 434.1057, found 434.1056.

4-(((5-(1-甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基)甲基)苯腈(**6m**): 淡黄色固体, 产率 78.0%. m.p. 122~123 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 3.91 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 7.06 (d, $J=6$ Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.44~7.50 (m, 3H), 7.53 (d, $J=7$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ : 36.30, 39.86, 106.85, 111.54, 118.60, 119.49, 121.28, 126.99, 129.87, 129.99, 130.20, 132.20, 132.38, 132.52, 132.65, 132.86, 140.76, 142.37, 147.17, 151.58; HRMS calcd for $C_{21}H_{16}F_3N_6S$ $[M+H]^+$ 441.1104, found 441.1103.

3.2.5 生物活性测试

采用菌丝生长速率法^[22], 在 20 mg/L 的浓度下, 对水稻纹枯病菌(*TC*)、番茄早疫病菌(*AS*)、瓜类炭疽病菌(*CO*)、黄瓜灰霉病菌(*BC*)这 4 种常见病害进行了抑菌测试. 采用文献[23]的方法对萝卜、黄瓜、油菜、小麦、高粱和稗草进行了除草活性测试.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **6a**~**6m** 的

1H NMR, ^{13}C NMR 和 HRMS 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Liu, X. H.; Zhai, Z. W.; Xu, X. Y.; Yang, M. Y.; Sun, Z. H.; Weng, J. Q.; Tan, C. X.; Chen, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 5524.
- [2] Yang, M. Y.; Zhai, Z. W.; Sun, Z. H.; Yu, S. J.; Liu, X. H.; Weng, J. Q.; Tan, C. X.; Zhao, W. G. *J. Chem. Res.* **2015**, *39*, 521.
- [3] Liu, X. H.; Sun, Z. H.; Yang, M. Y.; Tan, C. X.; Weng, J. Q.; Zhang, Y. G.; Ma, Y. *Chem. Biol. Drug Des.* **2014**, *84*, 342.
- [4] Liu, X. H.; Tan, C. X.; Weng, J. Q. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2011**, *186*, 558.
- [5] Liu, X. H.; Zhao, W.; Shen, Z. H.; Xing, J. H.; Yuan, J.; Yang, G.; Xu, T. M.; Peng, W. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3626.
- [6] Zhao, W.; Shen, Z. H.; Xu, T. M.; Peng, W. L.; Liu, X. H. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, doi: 10.1002/jhet.2753.
- [7] Ma, H. J.; Zhang, J. H.; Xia, X. D.; Kang, J.; Li, J. H. *Pest Manage. Sci.* **2015**, *71*, 1189.
- [8] Shi, Y. J.; Li, Y.; Fang, Y.; Ye, L. Y.; Chen, J.; Dai, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 1431 (in Chinese). (石玉军, 李阳, 方源, 叶林玉, 陈佳, 戴红, 有机化学, **2016**, *36*, 1431.)
- [9] Mustafa, G.; Zia-ur-Rehman, M.; Khan, I. U.; Ishtiaq, S.; Hussain, S.; Arshad, M. N.; Asiri, A. M. *J. Chem. Res.* **2016**, *3*, 167.
- [10] Fujinaga, M.; Yamasaki, T.; Nengaki, N.; Ogawa, M.; Kumata, K.; Shimoda, Y.; Yui, J. J.; Xie, L.; Zhang, Y. D.; Kawamura, K.; Zhang, M. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 370.
- [11] Zhang, L. J.; Yang, M. Y.; Sun, Z. H.; Tan, C. X.; Weng, J. Q.; Wu, H. K.; Liu, X. H. *Lett. Drug Des. Discovery* **2014**, *11*, 1107.
- [12] Yang, M. Y.; Zhao, W.; Liu, X. H.; Tan, C. X.; Weng, J. Q. *Chin. J. Struct. Chem.* **2015**, *34*, 203.
- [13] Sun, Z. H.; Zhai, Z. W.; Yang, M. Y.; Liu, X. H.; Tan, C. X.; Weng, J. Q. *Chin. J. Struct. Chem.* **2014**, *33*, 1779.
- [14] Liu, X. H.; Tan, C. X.; Weng, J. Q. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2011**, *186*, 552.
- [15] Liu, X. H.; Wang, Q.; Sun, Z. H.; Wedge, D. E.; Becnel, J. J.; Estep, A. S.; Tan, C. X.; Weng, J. Q. *Pest Manage. Sci.* **2017**, DOI: 10.1002/ps.4370.
- [16] Zhai, Z. W.; Shi, Y. X.; Yang, M. Y.; Zhao, W.; Sun, Z. H.; Weng, J. Q.; Tan, C. X.; Liu, X. H.; Li, B. J.; Zhang, Y. G. *Lett. Drug Des. Discovery* **2016**, *13*, 521.
- [17] Shen, Z. H.; Shi, Y. X.; Yang, M. Y.; Sun, Z. H.; Weng, J. Q.; Tan, C. X.; Liu, X. H.; Li, B. J.; Zhao, W. G. *Chin. J. Struct. Chem.* **2016**, *35*, 457.
- [18] Liu, X. H.; Pan, L.; Weng, J. Q.; Tan, C. X.; Li, Y. H.; Wang, B. L.; Li, Z. M. *Mol. Diversity* **2012**, *16*, 251.
- [19] Zhai, Z. W.; Shi, Y. X.; Yang, M. Y.; Sun, Z. H.; Weng, J. Q.; Tan, C. X.; Liu, X. H.; Li, B. J.; Zhang, Y. G. *Chin. J. Struct. Chem.* **2016**, *35*, 25.
- [20] Liu, C. L. *Word Pestic.* **1997**, *19*, 24 (in Chinese). (刘长令, 农药译丛, **1997**, *19*, 24.)
- [21] Menozzi, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1669.
- [22] Yan, S. L.; Yang, M. Y.; Sun, Z. H.; Min, L. J.; Tan, C. X.; Weng, J. Q.; Wu, H. K.; Liu, X. H. *Lett. Drug Des. Discovery* **2014**, *11*, 940.
- [23] Liu, X. H.; Weng, J. Q.; Wang, B. L.; Li, Y. H.; Tan, C. X.; Li, Z. M. *Res. Chem. Intermed.* **2014**, *40*, 2605.

(Zhao, C.)