含吡啶环的 3-苯基-1-丙酮肟醚的合成及生物活性

咎宁宁 万福贤 王士春 张君辉 姜林*

(山东农业大学化学与材料科学学院 泰安 271018)

摘要 为了寻找具有优良杀菌活性的吡啶类农药先导化合物,以 3-乙酰吡啶、苯甲醛、取代苯胺、烷氧基胺盐酸盐等为原料,经缩合、加成、肟化反应,合成了一系列结构新颖的含吡啶环的 3-苯基-1-丙酮肟醚类化合物,其结构通过 IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR 和元素分析确证。用菌丝生长速率法测定了目标化合物对菌核菌和灰霉菌的离体抑菌活性,结果表明,部分化合物对两种病原菌有很高的活性,其活性甚至高于对照药剂百菌清。

关键词 杂环化合物; 吡啶; 酮; 肟醚; 生物活性

Synthesis and Biological Activity of Novel 3-Phenylpropan-1-one Oxime Ethers Containing Pyridine Moiety

Zan, Ningning Wan, Fuxian Wang, Shichun Zhang, Junhui Jiang, Lin*

(College of Chemistry and Material Science, Shandong Agricultural University, Taian 271018)

Abstract To search for the pyridine pesticide lead compound with high antifungal activity, a series of novel 3-phenyl propan-1-one oxime ethers bearing pyridine moiety were synthesized using 3-acetylpyridine, benzaldehyde, substituted anilines and alkoxyamine hydrochlorides as starting materials. The structures of target compounds were determined by IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR and elemental analysis. Meanwhile, the target compounds were evaluated for their antifungal activities against *S. sclerotiorum* and *B. cinerea* by the mycelium growth rate method. The results indicated that some compounds displayed high antifungal activity to the two kinds of pathogenic fungi, and their activities were even higher than that of the positive control, chlorothalonil.

Keywords heterocycles; pyridine; ketones; oxime ethers; biological activity

含氮杂环化合物具有生物活性高、环境相容性好等特性,已成为农药和医药创制中的研究热点^[1]。吡啶衍生物是一类重要的含氮杂化合物,具有抗癌^[2]、抗菌^[3]、杀虫^[4]、抗神经性疼痛^[5]等活性。许多吡啶类化合物在农业生产中扮演着十分重要的角色,如杀虫剂吡虫啉、氟啶脲、氯虫酰胺,杀菌剂啉酰菌胺、氟啶胺,除草剂啉嘧磺隆、百草枯,植物生长调节剂吡啶醇、抗倒胺等。

肟醚类化合物具有优良和广谱生物活性,如抗肿瘤^[6]、抗病毒^[7]、杀虫^[8]、杀菌^[9]、消炎^[10]等生物活性。此外,许多肟醚具有高效、低毒、低残留等优点,作为一类农药活性物质得到较广泛的应用。目前农药市场中,有含肟醚结构的杀菌剂啉斑肟、肟菌酯、肟菌胺,除草剂肟草酮,杀虫剂肟菊酯等。近年来,许多农药化

学工作者将一些高活性的杂环引入肟醚中来寻找新型的农药,如日本组合化学公司开发了一种含有苄氨基甲酸酯结构的吡啶亚甲基肟醚类化合物 Pyribencarb,具有广谱杀菌活性,尤其是对灰霉菌和菌核菌有特效^[11]。湖南化工研究院开展了许多具有杀虫、杀菌活性的肟醚类化合物的设计与合成研究,获得了具有杀螨、杀菌活性的候选农药品种 HNPC-A3066^[12]。为寻找新型的、具有优良杀菌活性的吡啶肟醚类化合物,结合我们前期有关肟醚的研究^[13],本文采用活性亚结构连接法,设计并合成了 12 种结构新颖的 1-(3-吡啶基)-3-苯基-3-(4-取代苯胺基)-1-丙酮肟醚(4a~4l),并初步测试了目标化合物的抑菌活性。合成路线见 Scheme 1。

* Corresponding author. E-mail: jiangl@sdaa.edu.cn

Received January 4, 2017; revised February 12, 2017; published online February 27, 2017.

Project supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2014BM030).

山东省自然科学基金(No. ZR2014BM030)资助项目。

图式 1 化合物的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of the target compounds

1 结果与讨论

1.1 合成方法

中间体 1-(3-吡啶基)-3-苯基-3-(4-取代苯胺基)-1-丙酮是由 1-(3-吡啶基)-3-苯基-2-丙烯-1-酮(氮杂查尔酮)分别与 4 种不同的取代苯胺发生加成反应生成. 文献[14]以硝酸锂改性的天然磷酸酯(Li/NP)为催化剂, 实现了取代查尔酮与苯胺的加成, 收率大于 90%; 但制备催化剂时需要在 900 °C 高温下煅烧 1 h, 条件苛刻. 文献[15]以离子液体为催化剂、采用无溶剂研磨法来提高产率. 本文曾采用该方法制备氮杂查尔酮, 但研磨时容易结块, 反应不完全. 后来我们将氮杂查尔酮与苯胺先用少量二氯甲烷溶解, 再加入离子液体[DBU][Lac], 室温下搅拌至固体状, 再放置过夜, 薄层色谱(TLC)检测原料点消失. 反应完毕, 粗产物用少量乙酸乙酯洗涤以除去过量的苯胺以及离子液体. 洗涤后的产物纯度很高, 可直接结构表征, 且产率均大于 80%. 3a~3d 与烷/苄氧基胺盐酸盐在碱性介质中反应生成目标化合物.

1.2 波谱解析

目标化合物的 ¹H NMR 中, 与脞醚碳相连的亚甲基质子受邻位不对称碳原子的影响, 为化学不等价质子, 并与不对称碳上的质子构成 ABX 系统, 分裂为两组多重峰^[16], 其化学位移分别在 δ 2.90 和 3.50 附近; 而不对称碳上质子的化学位移在 δ 4.53~4.63 处, 呈现四重峰. 苯胺基 NH 质子的化学位移位于 δ 4.64~4.89 处, 为较宽的单峰. ¹³C NMR 中, 脞醚键上碳的化学位移在 δ 147 处, 其余 δ 在 100 以上的峰均为吡啶环和苯环碳的吸收

峰. CH 和 CH₂ 的化学位移分别在 δ 56、35 附近. 4a~4d 中, 脞醚键上 CH₃ 的化学位移在 δ 62 处; 4e~4h 中, 脞醚结构中 CH₃CH₂ 的甲基、亚甲基碳的化学位移 分别在 δ 14.9、70.0 处; 4i~4l 脞醚键苄基的 CH₂ 化学位移在 δ 77 附近.

1.3 抑菌活性

由表 1 可知, 大部分目标化合物对菌核菌有良好的抑制活性, 其中 4b、4d、4f 和 4g 的 EC₅₀ 值分别为 2.46, 2.73, 2.93 和 1.81 μg/mL, 与对照药剂百菌清相比 (EC₅₀ = 3.27 μg/mL), 活性更高. 从化合物的分子结构看, 苯胺基的 R¹ 为氟、氯原子或甲氧基、而脞醚键上 R² 为甲基或乙基时, 化合物的抑菌活性较高, 但 R² 为苄基时活性降低.

表 1 目标化合物 4a~4l 对茄子菌核菌和番茄灰霉菌的抑制活性

Table 1 Antifungal activity of compounds 4a~4l against *S. sclerotiorum* and *B. cinerea*

Compd.	R ¹	R ²	EC ₅₀ /(μg·mL ⁻¹)	
			<i>S. sclerotiorum</i>	<i>B. Cinerea</i>
4a	H	CH ₃	6.97±0.48	3.09±0.45
4b	Cl	CH ₃	2.46±0.51	11.45±0.32
4c	F	CH ₃	5.53±0.10	6.40±0.70
4d	CH ₃ O	CH ₃	2.73±0.48	22.32±0.12
4e	H	CH ₃ CH ₂	5.34±0.58	4.19±0.60
4f	Cl	CH ₃ CH ₂	2.93±0.48	3.28±0.26
4g	F	CH ₃ CH ₂	1.81±0.14	4.23±0.22
4h	CH ₃ O	CH ₃ CH ₂	4.14±0.15	48.03±0.74
4i	H	C ₆ H ₄ CH ₂	12.70±0.55	61.23±0.11
4j	Cl	C ₆ H ₄ CH ₂	32.76±0.16	176.76±0.14
4k	F	C ₆ H ₄ CH ₂	31.12±0.11	137.03±0.53
4l	CH ₃ O	C ₆ H ₄ CH ₂	7.53±0.21	197.08±0.26
Chlorothalonil			3.27±0.31	6.12±0.25

从表 1 还可以看出, 化合物 4b、4e~4g 对灰霉菌有较高的抑制活性, EC₅₀ 值分别为 3.09, 4.19, 3.28 和 4.23 μg/mL, 低于百菌清的 EC₅₀ 值(6.12 μg/mL), 表明其活性高于百菌清. 此外, 化合物 4g 的 EC₅₀ 值为 6.40 μg/mL, 与百菌清活性相当. 从分子结构看, 苯胺基的苯环上没有取代基或取代基为氟或氯原子、脞醚键上 R² 为甲基或乙基时, 化合物的抑菌活性较高. 但 R² 为苄基时, 活性降低很多.

2 结论

本文以 3-乙酰吡啶、苯甲醛、取代苯胺、烷/苄氧基胺等为原料, 合成了一系列结构新颖的含吡啶环的脞醚类化合物. 初步生物活性实验表明, 脞醚键上烷基为体积较小的甲基(或乙基)的目标化合物, 对茄子菌核菌和番茄灰霉菌的有良好的抑制活性, 其活性甚至高于对

照药剂百菌清. 为含吡啶结构的脲醚类化合物的合成及生物活性研究提供了非常有益的参考.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

北京泰克仪器有限公司 X-5 精密显微熔点测定仪 (温度计未校正); 美国 Nicolet380 型傅里叶变换红外光谱仪 (KBr 压片或液膜法); 美国 Mercury Plus-400 型核磁共振仪 (CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标); 德国 Elementar 公司 Vario EL 型元素分析仪; GXZ 型智能光照培养箱.

试剂为市售分析纯或化学纯. DBU 乳酸盐离子液体 [DBU][Lac] 参考文献[17]方法制备, 1-(3-吡啶基)-3-苯基-2-丙烯-1-丙酮(2)按照文献[18]的制备.

3.2 化合物合成

3.2.1 中间体 3 的合成

0.64 g (3.0 mmol) 1-(3-吡啶基)-3-苯基-2-丙烯-1-酮和 3.6 mmol 取代苯胺置于 25 mL 烧瓶, 加入 0.5~1 mL 二氯甲烷, 微热使其溶解, 再加入 0.12 g (0.4 mmol) 离子液体 [DBU][Lac], 室温下搅拌, 反应液很快变粘稠, 搅拌 0.5~1 h 后放置过夜. 分三次用少量乙酸乙酯洗涤固体, 以除去过量的苯胺和离子液体, 得到的白色固体即为 1-(3-吡啶基)-3-苯基-3-取代苯胺基-1-丙酮(3).

1-(3-吡啶基)-3-苯基-3-苯胺基-1-丙酮(3a): 白色固体, 产率 84%. m.p. 131.4~132.2 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.47~3.50 (m, 2H), 4.51 (bs, 1H), 5.0 (t, *J*=12.4 Hz, 1H), 6.56~7.44 (m, 11H), 8.14~8.16 (m, 1H), 8.75~8.76 (m, 1H), 9.09 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 197.2, 153.7, 149.6, 146.7, 142.4, 135.5, 131.9, 129.2, 128.9, 127.6, 126.3, 123.7, 117.9, 113.7, 54.5, 46.4; IR (KBr) *v*: 3383, 2916, 2868, 1675 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₀H₁₈N₂O: C 79.44, H 6.00, N 9.26; found C 79.23, H 6.22, N 8.97.

1-(3-吡啶基)-3-苯基-3-(4-氯苯胺基)-1-丙酮(3b): 白色固体, 产率 85%. m.p. 153.4~155.3 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.46~3.48 (m, 2H), 4.57 (bs, 1H), 4.97 (t, *J*=12.8 Hz, 1H), 6.47~7.40 (m, 10H), 8.12~8.15 (m, 1H), 8.75~8.77 (m, 1H), 9.08 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 196.8, 153.6, 149.7, 146.9, 143.6, 135.7, 132.3, 128.7, 127.2, 126.9, 123.9, 119.9, 114.5, 53.3, 47.0; IR (KBr) *v*: 3385, 2915, 2871, 1677 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₀H₁₇ClN₂O: C 71.32, H 5.09, N 8.32; found C 71.45, H 5.10, N 8.30.

1-(3-吡啶基)-3-苯基-3-(4-氟苯胺基)-1-丙酮(3c): 白色固体, 产率 89%. m.p. 145.3~146.9 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.45~3.47 (m, 2H), 4.42 (bs, 1H), 4.96

(t, *J*=12.8 Hz, 1H), 6.48~7.41 (m, 10H), 8.13~8.16 (m, 1H), 8.76~8.77 (m, 1H), 9.09 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 197.0, 155.9, 153.6, 149.7, 143.9, 135.7, 132.4, 128.7, 127.2, 126.9, 124.0, 119.9, 115.3, 114.0, 53.8, 47.1; IR (KBr) *v*: 3384, 2914, 2870, 1676 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₀H₁₇FN₂O: C 74.98, H 5.35, N 8.74; found C 74.82, H 5.37, N 8.69.

1-(3-吡啶基)-3-苯基-3-(4-甲氧基苯胺基)-1-丙酮(3d): 黄绿色固体, 产率 81%. m.p. 126.2~127.5 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.45~3.47 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.95 (t, *J*=12.8 Hz, 1H), 6.52~7.43 (m, 10H), 8.14~8.16 (m, 1H), 8.75~8.77 (m, 1H), 9.10 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 197.3, 153.7, 152.4, 149.6, 142.6, 140.8, 135.5, 131.9, 128.9, 127.5, 126.4, 123.7, 115.4, 114.7, 55.7, 55.5, 46.6; IR (KBr) *v*: 3372, 2900, 2832, 1672 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₁H₂₀N₂O₂: C 75.88, H 6.06, N 8.43; found C 76.05, H 6.03, N 8.54.

3.2.2 目标化合物 4 的合成

2 mmol 中间体 3 和 2.5 mmol 烷氧基胺盐酸盐或苯氧基胺盐酸盐, 置于 25 mL 圆底瓶中, 加入 3 mL 无水吡啶, 加热回流 4~10 h, TLC 监测反应历程. 反应完毕后, 60 °C 下减压蒸馏出过量的吡啶, 加水, 用二氯甲烷萃取, 水洗三次, 无水硫酸钠干燥, 脱溶剂得粗产物. 硅胶柱层析纯化 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=10:1] 分离, 得到目标化合物 4a~4l.

O-甲基-1-(3-吡啶基)-3-苯基-3-苯胺基-1-丙酮脲醚(4a): 白色固体, 产率 87%. m.p. 81.7~82.6 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.89~3.04 (m, 1H), 3.50~3.56 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.61 (dd, *J*=5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.73 (bs, 1H), 6.40~7.37 (m, 11H), 7.82~7.84 (m, 1H), 8.56~8.58 (m, 1H), 8.76 (d, *J*=2.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 153.7, 150.2, 147.6, 147.0, 142.9, 133.7, 131.0, 129.1, 128.8, 127.5, 126.0, 123.3, 117.3, 113.2, 62.4, 56.4, 35.4; IR (KBr) *v*: 3404, 1600, 1046 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₁H₂₁N₃O: C 76.11, H 6.39, N 12.68; found C 76.37, H 6.48, N 12.62.

O-甲基-1-(3-吡啶基)-3-苯基-3-(4-氯苯胺基)-1-丙酮脲醚(4b): 白色固体, 产率 70%. m.p. 109.2~110.5 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.94~2.98 (m, 1H), 3.48~3.54 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.56 (dd, *J*=5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.78 (bs, 1H), 6.31~7.35 (m, 10H), 7.80~7.82 (m, 1H), 8.55~8.57 (m, 1H), 8.76 (d, *J*=2.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 153.6, 150.2, 147.5, 145.4, 142.3, 133.6, 130.9, 128.9, 127.6, 125.9, 123.3, 121.9, 114.3, 62.4, 56.6, 35.3; IR (KBr) *v*: 3396, 1599, 1048

cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$: C 68.94, H 5.51, N 11.49; found C 69.04, H 5.63, N 11.47.

O-甲基-1-(3-吡啶基)-3-苯基-3-(4-氟苯胺基)-1-丙酮脲醚(**4c**): 黄绿色粘稠液体, 产率 91%. n_{D}^{20} 1.5189; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.92~2.99 (m, 1H), 3.47~3.52 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.56 (dd, $J=5.2, 9.6$ Hz, 1H), 4.64 (bs, 1H), 6.31~7.35 (m, 10H), 7.79~7.82 (m, 1H), 8.55~8.57 (m, 1H), 8.76 (d, $J=2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.8, 154.5, 153.7, 150.2, 147.5, 143.0, 142.7, 133.6, 131.0, 128.8, 127.6, 126.0, 123.3, 115.0, 113.0, 62.4, 57.0, 35.4; IR (KBr) ν : 3405, 1601, 1047 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}$: C 72.19, H 5.77, N 12.03; found C 71.94, H 5.42, N 12.48.

O-甲基-1-(3-吡啶基)-3-苯基-3-(4-甲氧基苯胺基)-1-丙酮脲醚(**4d**): 黄色粘稠液体, 产率 87%. n_{D}^{20} 1.5145; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.92~2.98 (m, 1H), 3.47~3.52 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.55 (dd, $J=5.2, 9.2$ Hz, 1H), 6.36~7.37 (m, 10H), 7.79~7.82 (m, 1H), 8.54~8.58 (m, 1H), 8.76 (d, $J=2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.8, 151.9, 150.1, 147.5, 143.1, 141.2, 133.7, 131.1, 128.7, 127.4, 126.1, 123.2, 114.7, 114.4, 62.4, 57.1, 55.7, 35.5; IR (KBr) ν : 3405, 1604, 1045 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$: C 73.11, H 6.41, N 11.63; found C 73.50, H 6.37, N 11.44.

O-乙基-1-(3-吡啶基)-3-苯基-3-苯胺基-1-丙酮脲醚(**4e**): 白色固体, 产率 72%. m.p. 86.6~88.7 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.94~2.98 (m, 1H, CH_2), 3.52~3.58 (m, 1H, CH_2), 4.37 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.62 (dd, $J=4.8, 9.2$ Hz, 1H), 4.88 (bs, 1H), 6.40~7.39 (m, 11H), 7.82~7.84 (m, 1H), 8.54~8.56 (m, 1H), 8.75 (d, $J=2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.2, 150.1, 147.5, 147.0, 143.0, 133.6, 131.2, 129.0, 128.8, 127.5, 126.0, 123.2, 117.2, 113.1, 70.4, 56.5, 35.4, 14.9; IR (KBr) ν : 3401, 1598, 1049 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$: C 76.49, H 6.71, N 12.16; found C 76.42, H 6.75, N 12.06.

O-乙基-1-(3-吡啶基)-3-苯基-3-(4-氯苯胺基)-1-丙酮脲醚(**4f**): 黄绿色粘稠液体, 产率 86%. n_{D}^{20} 1.5218; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.95~2.99 (m, 1H), 3.50~3.53 (m, 1H), 4.37 (q, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.57 (dd, $J=4.8, 9.2$ Hz, 1H), 4.89 (bs, 1H), 6.31~7.35 (m, 10H), 7.81~7.83 (m, 1H), 8.54~8.56 (m, 1H), 8.76 (d, $J=2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.1, 150.1, 147.5, 145.5, 142.4, 133.6, 131.0, 128.9, 127.6, 126.0, 123.1, 121.8, 114.2, 70.5, 56.7, 35.3, 14.9; IR

(KBr) ν : 3403, 1599, 1046 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$: C 69.56, H 5.84, N 11.06; found C 69.14, H 6.05, N 11.45.

O-乙基-1-(3-吡啶基)-3-苯基-3-(4-氟苯胺基)-1-丙酮脲醚(**4g**): 黄绿色粘稠液体, 产率 90%. n_{D}^{20} 1.5272; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.94~2.99 (m, 1H), 3.49~3.54 (m, 1H), 4.36 (q, $J=5.6$ Hz), 4.56 (dd, $J=5.2, 9.2$ Hz, 1H), 4.71 (bs, 1H), 6.32~7.35 (m, 10H), 7.80~7.82 (m, 1H), 8.54~8.55 (m, 1H), 8.76 (d, $J=2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.7, 154.4, 153.2, 150.0, 147.5, 143.0, 142.7, 133.6, 131.0, 128.8, 127.6, 126.0, 123.3, 115.0, 113.0, 70.0, 57.0, 35.4, 14.9; IR (KBr) ν : 3405, 1601, 1046 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}$: C 72.71, H 6.10, N 11.56; found C 73.03, H 6.17, N 11.79.

O-乙基-1-(3-吡啶基)-3-苯基-3-(4-甲氧基苯胺基)-1-丙酮脲醚(**4h**): 黄绿色粘稠液体, 产率 85%. n_{D}^{20} 1.5201; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.93~2.98 (m, 1H), 3.49~3.57 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.34 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.56 (dd, $J=5.2, 8.8$ Hz, 1H), 4.71 (bs, 1H), 6.37~7.38 (m, 10H), 7.80~7.83 (m, 1H), 8.54~8.55 (m, 1H), 8.76 (d, $J=2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.3, 151.8, 150.0, 147.6, 143.2, 141.3, 133.6, 131.3, 128.7, 127.4, 126.1, 123.2, 114.7, 114.3, 70.4, 57.2, 55.7, 35.5, 14.9; IR (KBr) ν : 3404, 1594, 1045 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$: C 73.57, H 6.71, N 11.19; found C 73.18, H 6.84, N 11.03.

O-苄基-1-(3-吡啶基)-3-苯基-3-苯胺基-1-丙酮脲醚(**4i**): 白色固体, 产率 82%. m.p. 95.5~96.3 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.94~2.98 (m, 1H), 3.51~3.57 (m, 1H), 4.54 (dd, $J=4.8, 9.2$ Hz, 1H), 5.28~5.38 (m, 2H), 6.11~7.52 (m, 16H), 7.77~7.80 (m, 1H), 8.53~8.55 (m, 1H), 8.75 (d, $J=2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.9, 150.1, 147.6, 146.8, 142.8, 137.7, 133.7, 131.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.7, 128.5, 128.0, 126.0, 123.2, 117.2, 113.3, 77.1, 56.3, 35.4; IR (KBr) ν : 3404, 1601, 1009 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$: C 79.58, H 6.18, N 10.31; found C 79.65, H 6.15, N 10.16.

O-苄基-1-(3-吡啶基)-3-苯基-3-(4-氯苯胺基)-1-丙酮脲醚(**4j**): 白色固体, 产率 80%. m.p. 148.8~149.7 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.95~2.99 (m, 1H), 3.51~3.57 (m, 1H), 4.54 (dd, $J=4.8, 9.6$ Hz, 1H), 4.70 (bs, 1H), 5.29~5.38 (m, 2H), 6.07~7.52 (m, 15H), 7.78~7.80 (m, 1H), 8.54~8.56 (m, 1H), 8.75 (d, $J=2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.8, 150.2,

147.5, 145.3, 142.3, 137.0, 133.6, 130.9, 128.8, 128.8, 128.8, 128.7, 128.5, 127.6, 126.0, 123.3, 121.8, 114.2, 77.0, 56.5, 35.3; IR (KBr) ν : 3395, 1599, 1008 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}$: C 73.38, H 5.47, N 9.51; found C 73.12, H 5.61; N 9.68.

O-苄基-1-(3-吡啶基)-3-苯基-3-(4-氟苯胺基)-1-丙酮肟醚(**4k**): 白色固体, 产率 82%. m.p. 108.4~109.2 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.94~2.98 (m, 1H), 3.51~3.57 (m, 1H), 4.54 (dd, $J=5.2, 9.2$ Hz, 1H), 4.70 (bs, 1H), 5.28~5.38 (m, 2H), 6.10~7.52 (m, 15H), 7.77~7.80 (m, 1H), 8.54~8.55 (m, 1H), 8.75 (d, $J=2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : (156.8, 154.4), 153.9, 150.2, 147.6, 143.0, 142.6, 137.1, 133.7, 131.1, 128.8, 128.8, 128.7, 128.4, 127.6, 126.0, 123.2, 115.0, 113.0, 77.2, 56.9, 35.5; IR (KBr) ν : 3400, 1604, 1007 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}$: C 76.21, H 5.69, N 9.88; found C 76.36, H 5.54, N 10.03.

O-苄基-1-(3-吡啶基)-3-苯基-3-(4-甲氧基苯胺基)-1-丙酮肟醚(**4l**): 黄色粘稠液体, 产率 87%. n_D^{20} 1.5325; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.94~2.99 (m, 1H), 3.51~3.56 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.55 (dd, $J=5.2, 8.8$ Hz, 1H), 5.27~5.37 (m, 2H), 6.21~7.52 (m, 15H), 7.76~7.79 (m, 1H), 8.53~8.54 (m, 1H), 8.75 (d, $J=2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 154.0, 151.8, 150.0, 147.6, 143.0, 141.1, 137.2, 133.7, 131.2, 128.7, 128.7, 128.7, 128.3, 127.4, 126.1, 123.2, 114.6, 114.3, 77.1, 57.0, 55.7, 35.6; IR (KBr) ν : 3407, 1601, 1012 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_2$: C 76.86, H 6.22, N 9.60; found C 77.12, H 6.05, N 9.81.

3.3 抑菌活性测试

采用菌丝生长速率法测定目标化合物的离体抑菌活性^[19]. 以茄子菌核菌(*S. sclerotiorum*)和番茄灰霉菌(*B. cinerea*)为测试菌种. 按培养基与药液体积比为 9 : 1 的比例制成含药培养基(马铃薯-葡萄糖-琼脂, PDA), 充分摇匀后迅速倒入灭菌的直径为 9 cm 的培养皿中. 供试化合物溶解后制成四个浓度梯度的 PDA 含药平板, 并将其置于培养皿中固化. 将真菌菌饼反接到含药平板中央, 置于(25 $\pm$ 1) $^{\circ}\text{C}$ 的培养箱中培养, 灰霉菌培养 72 h, 菌核菌培养 36 h. 每处理重复 3 次. 同时加入等体积的无菌水的培养基为空白对照, 以杀菌剂百菌清为对照药剂, 用十字交叉法测量菌落直径, 每个菌落测量 2 次, 以其平均值代表菌落的大小, 按以下计算抑制率, 最后通过 Data Processing System (DPS) 分析软件求出药剂的毒力回归方程及 EC_{50} 值. 实验结果见表 1.

菌落扩散直径 = 菌落平均直径 - 菌饼直径

抑制率(%) = (对照菌落扩散直径 - 处理菌落扩散直径) / 对照菌落扩散直径 $\times$ 100%.

辅助材料(Supporting Information) 中间体 **3a**~**3d** 和目标化合物 **4a**~**4l** 的 ^1H NMR, ^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Alexander, F. P.; Anatoly, T. S.; Alan, R. K. *Heterocycles in Life and Society*, Wiley, New York, **2011**, pp. 209~246.
- [2] Lee, E. S.; Kwon, Y. J.; Karki, R.; Jun, K.Y.; Kadayat, T. M.; Bist, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *113*, 228.
- [3] Demirci, F.; Khan, S.; Kaplancikli, Z. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2080.
- [4] Etify, A.; Mohamed, E. A.; Aly, A.; Shaban, A. A. *J. Agric. Food. Chem.* **2014**, *62*, 9982.
- [5] Pae, A.N.; Baek, D. J.; Keum, G.; Nam, M.; Kim, T. H.; Seo, S. H.; Min, S. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 245.
- [6] Wang, H.-S.; Liu, L.-X.; Qu, H.-E.; Huang, R.-Z.; Yao, G.-Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 400.
- [7] Chen, Y.; Wang, Z.-B.; Zhang, X.; Xia, L.-J.; Gong, H.-Y.; Zhao, H.-J.; Xue, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1662 (in Chinese). (陈玉, 王忠波, 张贤, 夏丽娟, 龚华玉, 赵洪菊, 薛伟, 有机化学, **2014**, *34*, 1662.)
- [8] Dai, H.; Huang, J.-H.; Jin, Z.-C.; Cheng, X.-Y.; Huang, K.-W.; Ling, Y.; Wang, Q.-M.; Shi, Y.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 2617 (in Chinese). (戴红, 黄菊华, 金智超, 成晓燕, 黄凯薇, 凌勇, 汪清民, 石玉军, 有机化学, **2015**, *35*, 2617.)
- [9] Zhou, S.-F.; Li, F.-B.; Zhang, P.-Z.; Jiang, L. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39*, 1735.
- [10] Wang, Q.-M.; Sun, R.-F.; Li, Y.-Q.; Xiong, L.-X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4693.
- [11] Zhang, Y.-B. *World Pestic.* **2013**, *35*, 61 (in Chinese). (张亦冰, 世界农药, **2013**, *35*, 61.)
- [12] Liu, A.; Wang, X.; Chen, C.; Pei, H.; Mao, C.; Wang, Y.; He, H.; Huang, L.; Liu, X.; Hu, Z.; Ou, X.; Huang, M.; Yao, J. *Pest. Manage. Sci.* **2009**, *65*, 229.
- [13] Wang, M.-Y.; Qu, Z.-Q.; Du, D. Jiang, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1005 (in Chinese). (王美岩, 曲智强, 杜丹, 姜林, 有机化学, **2013**, *33*, 1005.)
- [14] Zahouily, M.; Mounir, B.; Cherki, H.; Bahlaouan, B.; Rayadh, A.; Sebt, S. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2007**, *182*, 1203.
- [15] Ying, A.-G.; Zheng, R.-H.; Wu, C.-L.; Liang, H.-D.; Ge, C.-H.; Jiang, H.-D. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1312 (in Chinese). (应安国, 郑人华, 武承林, 梁华定, 葛昌华, 蒋华江, 有机化学, **2011**, *31*, 1312.)
- [16] Zhao, Y.-X.; Sun, Y.-X. *Spectral Identification for Organic Molecules*, Science Press, Beijing, **2003**, p. 162 (in Chinese). (赵瑶星, 孙祥玉, 有机分子结构光谱鉴定, 科学出版社, 北京, **2003**, p. 162.)
- [17] Ying, A.-G. *Ph.D. Dissertation*, Zhejiang University, Hangzhou, **2010** (in Chinese). (应安国, 博士学位论文, 浙江大学, 杭州, **2010**.)
- [18] Zakharychev, V. V.; Kuzenkov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 989.
- [19] Li, X.-H.; Ji, M.-S.; Qi, Z.-Q.; Li, X.-W.; Shen, Y.-X.; Zhang, Y.; Wei, S.-H.; Wang, Y.-Z.; Wang, D.-Q. *Pest Manage. Sci.* **2011**, *67*, 986.

* Corresponding author. E-mail: jiangl@sdaa.edu.cn

Received January 4, 2017; revised February 12, 2017; published online February 27, 2017.

Project supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2014BM030).

山东省自然科学基金(No. ZR2014BM030)资助项目.