含脒结构单元的喹唑啉酮衍生物的设计、合成与生物活性研究

邵利辉^a 甘宜远^a 侯 迷^a 陶世林^a 张丽琼^a
王贞超^{*,a,b,c} 欧阳贵平^{*,a,b,c,d}^a 贵州大学药学院 贵阳 550025)^b 贵州医科大学药用植物功效与利用国家重点实验室 贵阳 550014)^c 贵州大学精细化工研究开发中心 贵阳 550025)^d 贵州省合成药物工程实验室 贵阳 550025)

摘要 以靛红酸酐为起始原料,设计并合成了一系列新颖的含脒结构单元的喹唑啉酮类衍生物.所有目标化合物经 ¹H NMR、¹³C NMR 和高分辨质谱(HRMS)表征确证其结构.初步抗菌活性结果显示,该类化合物对水稻白叶枯病菌(*Xanthomonas oryzae* pv. *Oryzae*, *Xoo*)、猕猴桃溃疡病菌(*Pseudomonas syringae* pv. *actinidiae*, *Psa*)和柑橘溃疡病菌(*Xanthomonas axonopodis* pv. *Citri*, *Xac*)均表现出一定的抑制活性.其中 3-甲基-2-(((4-((2-(4-甲基苯磺酰基)肼基)甲基)苯氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(**G₁₈**)、3-甲基-2-(((4-((2-(2,6-二氯苯基)肼基)甲基)苯氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(**G₁₂**)和 3-甲基-2-(((4-((2-(苯磺酰基)肼基)甲基)苯氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(**G₁₆**)对 *Xoo*、*Psa* 和 *Xac* 三种细菌的抑制活性分别优于对照药叶枯唑和噻菌铜.另外,3-甲基-2-(((4-((2-(3,5-二氯苯基)肼基)甲基)苯氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(**G₅**)对 *Xoo*、*Psa* 和 *Xac* 三种细菌均表现出良好的广谱抗菌活性.

关键词 喹唑啉酮衍生物;脒;抑菌活性;构效关系

Design, Synthesis and Biological Activity of Quinazolinone Derivatives Containing Hydrazone Structural Units

Shao, Lihui^a Gan, Yiyuan^a Hou, Mi^a Tao, Shilin^a Zhang, Liqiong^a
Wang, Zhenchao^{*,a,b,c} Ouyang, Guiping^{*,a,b,c,d}^a College of Pharmacy, Guizhou University, Guiyang 550025)^b State Key Laboratory of Functions and Application of Medicinal Plants, Guizhou Medicinal University, Guiyang 550014)^c Center for Research of Fine Chemicals, Guizhou University, Guiyang 550025)^d Guizhou Engineering Laboratory for Synthetic Drugs, Guizhou University, Guiyang 550025)

Abstract A series of novel quinazolinone derivatives containing hydrazone structural units were designed and synthesized with isatoic anhydride as the starting material. All target compounds were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS. The preliminary antibacterial activity results showed that the compounds exhibited a certain inhibitory activity against *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* (*Xoo*), *Pseudomonas syringae* pv. *actinidiae* (*Psa*) and *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* (*Xac*). Among them, (*E*)-4-methyl-*N'*-(4-(((3-methyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)methoxy)benzylidene)benzenesulfonylhydrazide (**G₁₈**), (*E*)-2-(((4-((2-(2,6-dichlorophenyl)hydrazono)methyl)phenoxy)methyl)-3-methylquinazolin-4(3*H*)-one (**G₁₂**) and (*E*)-*N'*-(4-(((3-methyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)methoxy)benzylidene)benzenesulfonylhydrazide (**G₁₆**) displayed better antibacterial activity against *Xoo*, *Xac* and *Psa* than the control drugs of bismethiazol and thiediazole-copper, respectively. Notably, (*E*)-2-(((4-((2-(3,5-dichlorophenyl)hydrazono)methyl)phenoxy)methyl)-3-methylquinazolin-4(3*H*)-one (**G₅**) displayed fine broad-spectrum antimicrobial activity against *Xoo*, *Xac* and *Psa*.

Keywords quinazolinone derivative; hydrazone; antibacterial activity; structure-activity relationship

* Corresponding authors. E-mail: wzc.4884@163.com; oygp710@163.com

Received March 5, 2020; revised April 10, 2020; published online May 7, 2020.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21867004), the State Key Laboratory of Functions and Applications of Medicinal Plants (No. FAMP201707K) and the Guizhou Provincial Science Technology Program for Platform and Talents (No. 20185781).

国家自然科学基金(No. 20161055)、药用植物功效与利用国家重点实验室(No. FAMP201707K)和贵州省科技计划(No. 20185781)资助项目.

植物病原菌如水稻白叶枯病菌(*Xanthomonas oryzae* pv. *Oryzae*, *Xoo*)、猕猴桃溃疡病菌(*Pseudomonas syringae* pv. *actinidae*, *Psa*)和柑橘溃疡病菌(*Xanthomonas axonopodis* pv. *Citri*, *Xac*), 每年对农业生产造成巨大的损失. 以水稻白叶枯病菌为例, 其通过侵害水稻输管系统和木质部组织引起水稻细菌性枯萎病, 造成水稻减产或枯死^[1]. 加之植物病原体对已有的抗菌剂产生耐药性, 因此发现新的高效、低毒、克服耐药性的药物小分子显得尤为重要.

喹唑啉酮及其衍生物作为重要的药效团, 具有广泛的药理活性^[2], 如抗菌药氟喹唑啉(Fluquinconazole)^[3]、抗肿瘤药诺拉曲特(Nolatrexed)^[4]和雷替曲塞(Raltitrexed)^[5]、肌松药氟喹酮(Afloqualone)^[6]、镇静药安眠酮(Methaqualone)^[7]等. 喹唑啉酮具有优良的抗菌活性, 一直是药物合成化学家们关注的热点之一. 2016年, Sojitra等^[8]合成了一系列磺酰胺喹唑啉酮类衍生物, 部分化合物表现出优异的抗菌活性, 且抗细菌活性优于抗真菌活性. 2018年, Li等^[9]设计合成了一系列含有吡啶结构的喹唑啉酮类化合物, 活性测试结果表明, 部分化合物对 *Xoo* 和 *Xac* 的抑制活性明显优于阳性对照药叶枯唑.

此外, 脲类结构因含有 $\text{NHN}=\text{CH}$ 结构, 具有较强的配位能力、多样的配位方式和特殊的生物活性^[10]. 许多抗菌农药小分子中都含有此类结构片段, 如杀菌剂酞肟脲(Benquiox)和噁菌脲(Ferimzone)等^[11]. 2018年, 庞富华等^[12]设计合成了丹皮酚脲类衍生物, 大部分化合物对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌表现出较好的抑菌活性, 特别是化合物 **I** 对金黄色葡萄球菌的最低抑菌浓度(MIC)为 $2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 优于阳性对照药环丙沙星.

为获得具有更高抗菌活性的喹唑啉酮类化合物, 采用活性拼接原理, 结合本课题组前期相关研究基础^[13], 以酞红酸酐为起始原料, 在喹唑啉酮母环 2-位通过亚甲基氧基苯引入脲类结构单元(Scheme 1), 设计并合成了

图式 1 目标化合物的设计思想

Scheme 1 Design strategy of the target compounds

一系列结构新颖的喹唑啉酮类化合物, 采用浊度法测试了其抗菌活性, 发现部分化合物活性优于阳性对照药叶枯唑和噁菌铜.

1 结果与讨论

1.1 化合物的合成

取代苯肼盐酸盐与碳酸钾室温反应得到中间体 **A**; 取代的苯磺酰氯在冰浴下与水合肼反应得到中间体 **B**; 再以酞红酸酐 **C** 为原料, 与甲胺水溶液得到中间体 2-氨基-*N*-甲基苯甲酰胺(**D**), 其与氯乙酰氯在冰醋酸溶液中回流发生成环反应, 在异丙醇中重结晶得到中间体 **E**; 在对羟基苯甲醛的 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)溶液中加入中间体 **E** 和 KI, 室温反应 2 h, 异丙醇重结晶得到中间体 **F**, 再与不同取代的肼(**A/B**)发生醛胺缩合反应, 并用乙腈重结晶得到目标化合物 **G**, 合成路线见 Scheme 2.

G1: R = 3-NO₂C₆H₄; **G2**: R = 2-F-4-BrC₆H₃; **G3**: R = 2-F-4-ClC₆H₃; **G4**: R = 3-CNC₆H₄; **G5**: R = 3,5-Cl₂C₆H₃; **G6**: R = 2,5-Cl₂C₆H₃; **G7**: R = 2-NO₂C₆H₄; **G8**: R = 2-CH₃C₆H₄; **G9**: R = 3-CF₃C₆H₄; **G10**: R = 3-Cl-4-FC₆H₃; **G11**: R = 3,5-F₂C₆H₃; **G12**: R = 2,6-Cl₂C₆H₃; **G13**: R = 2,5-F₂C₆H₃; **G14**: R = 2-CF₃C₆H₄; **G15**: R = 3,5-(CH₃)₂C₆H₃; **G16**: R = C₆H₅SO₂; **G17**: R = 4-OCH₃C₆H₄SO₂; **G18**: R = 4-CH₃C₆H₄SO₂

图式 2 目标化合物 **G₁~G₁₈** 的合成路线

Scheme 2 Synthetic routes of the target compounds **G₁~G₁₈**

1.2 化合物的结构表征

以化合物 3-氰基苯脲喹唑啉酮类化合物为例, 解析

化合物的 ^1H NMR 和 HRMS. 在 ^1H NMR 谱图中, δ 10.52 出现的单峰归属于氰基苯环和亚胺中间氮($\text{NH}-\text{N}=\text{N}$)上的活泼氢, δ 7.85 出现的单峰归属于苯环和亚胺($\text{ArCH}=\text{N}$)相连的亚甲基上的活泼氢, δ 8.12~7.09 之间(除了 δ 7.85)为喹啉酮母环和取代芳香环归属的 12 个氢, δ 5.30 出现的单峰归属于酚羟基和喹啉酮母环(ArCH_2O)相连的亚甲基上的氢, δ 3.59 出现的单峰归属于喹啉酮母环 3-位(NCH_3)氮甲基上的氢. 在 HRMS 谱中, 目标化合物的 HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的测量值与理论值一致, 在误差允许范围内($m/z \pm 0.0030$), 进一步证明了化合物的结构.

1.3 目标化合物的生物活性测试

1.3.1 化合物抑菌活性测试

目标化合物抑菌活性测试结果(表 1)表明, 该类化合物对水稻白叶枯病菌、烟草青枯病菌和柑橘溃疡病菌均具有一定的抑制作用. 在浓度为 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, G_1 、 G_5 、 G_{18} 化合物对 *Xoo* 的抑制率均超过阳性对照药噻菌铜(40.0%), 其中化合物 G_{18} 抑制率均高于噻菌铜和叶枯唑(74.1%). 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 苯环 3-位引入较大的官能团对提高化合物对 *Xoo* 的抑制活性有利, 如化合物 G_1 (3- NO_2)对 *Xoo* 的抑制活性大于 G_9 (3- CF_3)、 G_4 (3- CN)的抑制活性; 2-位取代基的变化对活性影响较小, 如 G_7 (2- NO_2)、 G_8 (2- CH_3)和 G_{14} (2- CF_3)三个化合物对三种植物病原菌的抑制活性相当. 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下,

G_5 、 G_7 、 G_8 、 G_{10} 、 G_{12} 、 G_{16} 、 G_{18} 化合物对 *Psa* 的抑制率, 均超过或接近阳性对照药叶枯唑(40.5%); 在苯环 2-位引入供电子基团有利于活性的提高, 如 G_8 (2- CH_3)对 *Psa* 的抑制率大于 G_7 (2- NO_2)和 G_{14} (2- CF_3)的抑制活性. 苯环 3-位和 5-位引入二取代基, 比 2-位和 5-位引入二取代基活性较好, 如在 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, G_5 (3,5- Cl_2)对 *Xoo*、*Psa* 和 *Xac* 的抑菌活性, 均大于 G_6 (2,5- Cl_2). 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 化合物 G_5 、 G_7 、 G_{10} 、 G_{11} 、 G_{13} 、 G_{15} 、 G_{16} 和 G_{17} 对 *Xac* 的抑制率均超过阳性对照药叶枯唑(41.7%).

1.3.2 化合物的抑植物病菌 EC_{50} 值活性测试

以上市药叶枯唑和噻菌铜为阳性对照药, 测试部分化合物对水稻白叶枯病菌、猕猴桃溃疡病菌和柑橘溃疡病菌的 EC_{50} 值, 结果列于表 2~4. 由表 2 可知, 所测目标化合物 G_1 、 G_5 、 G_{18} 对 *Xoo* 的 EC_{50} 值分别为 65.7、43.8 和 5.34 $\mu\text{g/mL}$, 优于对照药噻菌铜(69.3 $\mu\text{g/mL}$), 其中 G_{18} 的 EC_{50} 值均优于叶枯唑(26.5 $\mu\text{g/mL}$)和噻菌铜. 由表 3 可知, 所测目标化合物 G_5 、 G_7 、 G_8 、 G_{10} 、 G_{12} 、 G_{16} 和 G_{18} 对 *Psa* 的 EC_{50} 值分别为 78.2、69.3、76.2、61.4、43.4、121 和 76.4 $\mu\text{g/mL}$, 优于对照药叶枯唑(135 $\mu\text{g/mL}$). 由表 4 可知, 所测目标化合物 G_5 、 G_7 、 G_{10} 、 G_{11} 、 G_{13} 、 G_{16} 和 G_{17} 对 *Xac* 的 EC_{50} 值分别为 63.6、67.0、54.0、61.0、29.3 和 67.0 $\mu\text{g/mL}$, 优于对照药叶枯唑(72.0 $\mu\text{g/mL}$).

表 1 目标化合物 $\text{G}_1\sim\text{G}_{18}$ 的抑菌活性(抑制率/%)^a
Table 1 Antibacterial activities (inhibition rate/%) of target compounds $\text{G}_1\sim\text{G}_{18}$

Compd.	<i>Xoo</i>		<i>Psa</i>		<i>Xac</i>	
	50 $\mu\text{g/mL}$	12.5 $\mu\text{g/mL}$	50 $\mu\text{g/mL}$	12.5 $\mu\text{g/mL}$	50 $\mu\text{g/mL}$	12.5 $\mu\text{g/mL}$
G_1	41.1 $\pm$ 0.5	13.0 $\pm$ 4.3	36.8 $\pm$ 6.8	22.5 $\pm$ 3.5	22.4 $\pm$ 1.9	19.4 $\pm$ 7.7
G_2	27.3 $\pm$ 6.1	22.4 $\pm$ 0.4	28.5 $\pm$ 1.8	26.9 $\pm$ 3.3	36.2 $\pm$ 3.9	19.8 $\pm$ 0.7
G_3	28.3 $\pm$ 4.9	23.1 $\pm$ 5.5	27.4 $\pm$ 3.4	24.4 $\pm$ 0.8	24.8 $\pm$ 7.8	20.4 $\pm$ 2.0
G_4	26.3 $\pm$ 2.4	23.5 $\pm$ 2.8	38.4 $\pm$ 7.0	21.9 $\pm$ 4.9	24.9 $\pm$ 6.7	14.9 $\pm$ 3.4
G_5	56.7 $\pm$ 9.5	24.0 $\pm$ 2.9	46.1 $\pm$ 8.1	31.8 $\pm$ 2.4	44.7 $\pm$ 1.7	12.3 $\pm$ 6.0
G_6	35.7 $\pm$ 7.3	19.9 $\pm$ 3.8	35.4 $\pm$ 1.9	26.8 $\pm$ 1.2	26.9 $\pm$ 7.0	12.4 $\pm$ 1.5
G_7	25.6 $\pm$ 3.5	21.8 $\pm$ 3.5	42.3 $\pm$ 4.1	13.5 $\pm$ 5.4	44.1 $\pm$ 4.8	23.6 $\pm$ 4.2
G_8	24.6 $\pm$ 3.6	24.0 $\pm$ 7.6	46.5 $\pm$ 4.1	31.3 $\pm$ 6.9	18.0 $\pm$ 1.5	14.2 $\pm$ 1.8
G_9	29.6 $\pm$ 1.1	27.8 $\pm$ 3.2	38.6 $\pm$ 4.4	24.2 $\pm$ 4.6	31.5 $\pm$ 0.3	20.3 $\pm$ 8.0
G_{10}	21.3 $\pm$ 5.8	15.4 $\pm$ 3.9	38.9 $\pm$ 7.3	14.0 $\pm$ 6.5	46.7 $\pm$ 4.4	18.6 $\pm$ 8.7
G_{11}	31.6 $\pm$ 4.0	29.0 $\pm$ 2.6	33.8 $\pm$ 1.2	20.5 $\pm$ 3.6	45.0 $\pm$ 6.8	27.4 $\pm$ 7.8
G_{12}	22.7 $\pm$ 5.5	19.4 $\pm$ 6.5	52.4 $\pm$ 5.3	21.1 $\pm$ 7.1	32.4 $\pm$ 3.7	21.2 $\pm$ 6.1
G_{13}	24.5 $\pm$ 4.5	20.8 $\pm$ 2.2	29.0 $\pm$ 6.4	25.1 $\pm$ 5.4	45.3 $\pm$ 5.3	25.6 $\pm$ 7.7
G_{14}	24.8 $\pm$ 5.0	12.8 $\pm$ 6.4	36.5 $\pm$ 8.8	25.3 $\pm$ 4.8	31.0 $\pm$ 2.1	22.4 $\pm$ 5.7
G_{15}	36.5 $\pm$ 2.6	33.6 $\pm$ 2.3	35.8 $\pm$ 2.5	20.8 $\pm$ 0.8	42.2 $\pm$ 7.7	25.4 $\pm$ 4.7
G_{16}	23.7 $\pm$ 5.3	22.9 $\pm$ 4.6	38.1 $\pm$ 3.3	23.3 $\pm$ 1.0	55.4 $\pm$ 5.4	40.1 $\pm$ 8.5
G_{17}	23.1 $\pm$ 1.9	16.5 $\pm$ 2.4	34.1 $\pm$ 2.7	32.1 $\pm$ 7.1	45.1 $\pm$ 6.5	28.9 $\pm$ 3.7
G_{18}	93.0 $\pm$ 2.3	75.4 $\pm$ 2.8	45.5 $\pm$ 3.0	32.1 $\pm$ 7.1	—	—
叶枯唑 ^b	74.1 $\pm$ 3.3	26.3 $\pm$ 5.2	40.5 $\pm$ 2.0	28.4 $\pm$ 5.6	41.7 $\pm$ 4.7	19.3 $\pm$ 3.9
噻菌铜 ^b	40.0 $\pm$ 3.0	14.2 $\pm$ 2.4	—	—	30.7 $\pm$ 4.9	21.8 $\pm$ 2.6

^a Average of three replicates; ^b the commercial bactericide were used as positive control; “—” not detected.

表 2 部分目标化合物对水稻白叶枯病菌的 EC₅₀ 值^aTable 2 EC₅₀ values of some compounds against *Xoo*

Compd.	EC ₅₀ /(μg·mL ⁻¹)	Regression equation	R ²
G ₁	65.7 ± 3.5	y = 0.840x + 3.473	0.965
G ₃	87.6 ± 0.3	y = 1.428x + 2.226	0.995
G ₅	43.8 ± 1.5	y = 1.452x + 2.616	0.898
G ₁₈	5.34 ± 0.2	y = 0.426x + 4.690	0.978
叶枯唑 ^b	26.5 ± 0.7	y = 1.497x + 2.182	0.966
噻菌铜 ^b	69.3 ± 2.1	y = 2.231x + 1.825	0.944

^a Average of three replicates; ^b the commercial bactericide were used as positive control.

表 3 部分目标化合物对猕猴桃溃疡病菌的 EC₅₀ 值^aTable 3 EC₅₀ values of some compounds against *Psa*

Compd.	EC ₅₀ /(μg·mL ⁻¹)	Regression equation	R ²
G ₅	78.2 ± 2.5	y = 0.657x + 3.756	0.987
G ₇	69.3 ± 2.2	y = 1.520x + 2.202	0.988
G ₈	61.4 ± 0.9	y = 0.665x + 3.817	0.937
G ₁₀	76.2 ± 1.4	y = 1.322x + 2.521	0.954
G ₁₂	43.4 ± 1.5	y = 1.436x + 2.648	0.987
G ₁₆	121 ± 1.3	y = 1.860x + 1.125	0.943
G ₁₈	76.4 ± 2.2	y = 0.582x + 3.904	0.994
叶枯唑 ^b	135 ± 1.3	y = 0.630x + 3.658	0.921

^a Average of three replicates; ^b the commercial bactericide were used as positive control.

表 4 部分目标化合物对柑橘溃疡病菌的 EC₅₀ 值^aTable 4 EC₅₀ values of some compounds against *Xac*

Compd.	EC ₅₀ /(μg·mL ⁻¹)	Regression equation	R ²
G ₅	63.6 ± 2.0	y = 1.701x + 1.932	0.979
G ₇	67.0 ± 0.2	y = 0.944x + 3.276	0.966
G ₁₀	54.0 ± 2.5	y = 1.348x + 2.665	0.973
G ₁₁	70.7 ± 0.5	y = 0.785x + 3.548	0.993
G ₁₃	61.0 ± 3.4	y = 0.890x + 3.411	0.926
G ₁₅	89.8 ± 0.9	y = 0.773x + 3.490	0.999
G ₁₆	29.3 ± 1.2	y = 0.643x + 4.057	0.981
G ₁₇	67.0 ± 4.3	y = 0.720x + 3.685	0.936
叶枯唑 ^b	72.0 ± 0.8	y = 1.322x + 2.545	0.999

^a Average of three replicates; ^b the commercial bactericide were used as positive control.

表 1~4 抑菌活性测试表明, 大部分化合物都具有一定的抑菌活性. 构效关系分析表明, 当取代基团为 3-NO₂C₆H₄、3,4-Cl₂C₆H₃、4-CH₃C₆H₄SO₂ 时, 目标化合物对 *Xoo* 表现出很好的抑制率, 如化合物 G₁、G₅ 和 G₁₈ 的 EC₅₀ 值分别为 65.7、43.8 和 5.34 μg/mL, 优于对照药剂噻菌铜; 当取代基团为 3,4-Cl₂C₆H₃、2-NO₂C₆H₄、2-CH₃C₆H₄ 及 3,5-F₂C₆H₃ 时, 目标化合物对 *Psa* 表现出很好的抑制率, 如化合物 G₅、G₇、G₈ 和 G₁₂ 的 EC₅₀ 值分别为 78.2、69.3、61.4 和 43.4 μg/mL, 优于对照药剂叶枯唑; 当取代基团为 3-NO₂C₆H₄、2-NO₂C₆H₄、3-Cl-4-FC₆H₃ 以及 3-Cl-4-FC₆H₃ 时, 目标化合物对 *Xac* 表现出很好的抑制活性, 如化合物 G₅、G₇、G₁₀ 和 G₁₆ 的 EC₅₀ 值分别为 63.6、67.0、54.0 和 29.3 μg/mL, 均优于阳性

对照药叶枯唑. 综上分析, 化合物 G₅ 对三种细菌的抑制活性都高于阳性对照药, 化合物 G₇、G₁₀ 和 G₁₆ 对 *Psa* 和 *Xac* 两种细菌抑制活性均高于阳性对照药叶枯唑.

2 结论

以靛红酸酐、苯磺酰氯和苯肼盐酸盐等为起始原料合成了 18 个新型含有脲结构单元的喹唑啉酮类化合物, 初步活性筛选表明, 大多数化合物对上述三种植物细菌都有一定的抑制活性. 部分化合物如 G₁₈、G₁₂ 和 G₁₆ 分别对水稻白叶枯病菌、猕猴桃溃疡病菌、柑橘溃疡病菌的 EC₅₀ 大大优于阳性对照药噻菌铜和叶枯唑, 其中化合物 G₅ 对三种细菌都有较好的抑制活性, 具有一定的广谱性.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

RE-52AA 型旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂)、MR-52AA 型恒温加热磁力搅拌器(德国 Heidolph)、Sarforius 电子天平(德国赛多利斯集团)、X-4 型数字显示显微熔点测定仪(上海测微光电科技有限公司)、Bruker Ascend-400 spectrometer, JEOL ECX-500 核磁共振(TMS 为内标, 德国)、高分辨质谱仪(HRMS, 赛默飞世尔科技有限公司). 所用试剂均为市售分析纯; 靛红酸酐、对羟基苯甲醛、苯肼盐酸盐、氯乙酰氯等试剂均购买于上海毕得医药科技有限公司.

3.2 中间体及目标化合物的合成

3.2.1 中间体 A、B 的合成

中间体 A、B 的合成方法参考文献[14], 中间体 D、E 的制备按照文献[15, 16]的方法合成.

3.2.2 中间体 F 的合成

在 50 mL 的圆底烧瓶中, 加入无水碳酸钾(5.82 g, 42.2 mmol)、对羟基苯甲醛(4.68 g, 38.4 mmol)、DMF (50 mL), 室温下搅拌 15 min, 加入中间体 E (8.00 g, 38.4 mmol)和碘化钾(0.64 g, 3.8 mmol), 室温搅拌反应 2 h, 加入乙酸乙酯(60 mL)和质量分数为 5%的碳酸钠溶液(60 mL), 搅拌 30 min, 静置分层, 有机层用水(30 mL × 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥抽滤, 旋转蒸发除去溶剂, 再用异丙醇重结晶得到中间体 4-((3-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲氧基)苯甲醛. 黄色固体, 收率 80%. m.p. 156~157 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.90 (s, 1H), 8.16 (dd, *J*=8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.82 (ddd, *J*=8.6, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.59~7.53 (m, 1H), 7.32 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.62 (s, 3H); ESI-HRMS *calcd for*

$C_{17}H_{15}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 295.1077, found 295.1070.

3.2.3 目标化合物 $G_1 \sim G_{18}$ 的合成

在 50 mL 圆底烧瓶中依次加入中间体 **F** (0.5 g, 1.7 mmol)、甲苯(20 mL)、苯肼(0.365 g, 3.4 mmol)、冰醋酸(0.01 g, 0.17 mmol), 室温搅拌反应 30 min, 加装分水, 升温至 120 °C 回流分水反应, 薄层层析板(TLC)检测反应, 反应 24~26 h, 反应结束后, 经抽滤、烘干得粗产品, 粗产品用乙腈重结晶得到目标产物. 其它化合物采用同样的合成方法.

3-甲基-2-(((4-((2-(3-硝基苯基)肼基)甲基)苯氧基)甲基)喹啉-4(3*H*)-酮(**G₁**): 黄色固体, 收率 77.2%. m.p. 213.0~214.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.67 (s, 1H), 8.12 (dd, $J=8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 3H), 7.52 (m, $J=8.0, 1.0$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.40~7.35 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.7, 158.6, 152.8, 149.2, 147.0, 146.9, 139.2, 134.9, 130.8, 129.1, 127.9, 127.7, 127.6, 126.6, 120.7, 118.4, 115.7, 112.9, 105.8, 69.2, 30.4; HRMS (AP-ESI) calcd for $C_{23}H_{20}N_5O_4$ $[M+H]^+$ 430.1509, found 430.1504.

3-甲基-2-(((4-((2-(4-溴-2-氟苯基)肼基)甲基)苯氧基)甲基)喹啉-4(3*H*)-酮(**G₂**): 白色固体, 收率 57.4%. m.p. 210.0~211.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.23 (s, 1H), 8.13 (dd, $J=8.0, 1.3$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82~7.77 (m, 1H), 7.64 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.55~7.51 (m, 1H), 7.43~7.35 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.7, 158.5, 152.8, 149.16 (d, $^1J_{C-F}=243.8$ Hz), 146.9, 140.4, 134.9, 133.7 (d, $^3J_{C-F}=10.0$ Hz), 129.3, 128.3 (d, $^6J_{C-F}=2.6$ Hz), 127.9, 127.8, 127.6, 126.7, 120.7, 118.5 (d, $^2J_{C-F}=20.9$ Hz), 115.8, 115.4 (d, $^5J_{C-F}=3.7$ Hz), 108.2 (d, $^4J_{C-F}=8.8$ Hz), 69.2, 30.4; HRMS (AP-ESI) calcd for $C_{23}H_{19}BrFN_4O_2$ $[M+H]^+$ 481.0669, found 481.0662.

3-甲基-2-(((4-((2-(4-氯-2-氟苯基)肼基)甲基)苯氧基)甲基)喹啉-4(3*H*)-酮(**G₃**): 白色固体, 收率 63.3%. m.p. 234.0~235.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.22 (s, 1H), 8.15~8.10 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82~7.77 (m, 1H), 7.66~7.62 (m, 1H), 7.59 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.55~7.50 (m, 1H), 7.45 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J=11.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J=7.8$ Hz, 3H), 5.30 (s, 2H), 3.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.7, 158.5, 152.8, 149.0 (d, $^1J_{C-F}=243.0$ Hz), 146.9, 134.9, 133.4 (d, $^3J_{C-F}=9.8$ Hz), 129.3, 127.9, 127.8, 127.6,

126.7, 125.5 (d, $^6J_{C-F}=3.1$ Hz), 121.3 (d, $^4J_{C-F}=9.3$ Hz), 120.7, 116.0 (d, $^2J_{C-F}=21.7$ Hz), 115.7, 115.0 (d, $^5J_{C-F}=4.1$ Hz), 69.2, 30.4; HRMS (AP-ESI) calcd for $C_{23}H_{19}ClFN_4O_2$ $[M+H]^+$ 437.1175, found 437.1167.

3-甲基-2-(((4-((2-(3-氰基苯基)肼基)甲基)苯氧基)甲基)喹啉-4(3*H*)-酮(**G₄**): 黄色固体, 收率 54.3%. m.p. 202.0~203.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.52 (s, 1H), 8.12 (dd, $J=8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82~7.77 (m, 1H), 7.63 (d, $J=8.7$ Hz, 3H), 7.55~7.50 (m, 1H), 7.35 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.7, 158.5, 152.8, 146.9, 146.5, 138.9, 134.9, 130.8, 129.3, 128.0, 127.8, 127.6, 126.7, 122.0, 120.7, 119.7, 116.9, 115.7, 114.5, 112.3, 69.2, 30.5; HRMS (AP-ESI) calcd for $C_{24}H_{20}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 410.1611, found 410.1605.

3-甲基-2-(((4-((2-(3,5-二氯苯基)肼基)甲基)苯氧基)甲基)喹啉-4(3*H*)-酮(**G₅**): 白色固体, 收率 65.2%. m.p. 237.0~238.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.55 (s, 1H), 8.13 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.84~7.78 (m, 2H), 7.63 (dd, $J=8.2, 4.9$ Hz, 3H), 7.53 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 6.79 (t, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.7, 158.7, 152.8, 148.1, 146.9, 139.7, 135.1, 134.9, 129.3, 129.0, 128.6, 128.1, 127.8, 127.6, 126.7, 125.8, 120.7, 117.4, 115.8, 110.4, 69.2, 30.4; HRMS (AP-ESI) calcd for $C_{23}H_{19}Cl_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ 453.0879, found 453.0874.

3-甲基-2-(((4-((2-(2,5-二氯苯基)肼基)甲基)苯氧基)甲基)喹啉-4(3*H*)-酮(**G₆**): 白色固体, 收率 59.5%. m.p. 211.0~212.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.95 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (dd, $J=8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.82~7.78 (m, 1H), 7.63 (t, $J=8.6$ Hz, 3H), 7.56~7.52 (m, 1H), 7.46 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.76 (dd, $J=8.4, 2.5$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.7, 158.8, 152.8, 146.9, 143.1, 142.1, 134.9, 133.2, 131.2, 129.0, 128.2, 127.8, 127.6, 126.7, 120.7, 119.0, 115.8, 115.0, 113.3, 69.2, 30.4; HRMS (AP-ESI) calcd for $C_{23}H_{19}Cl_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ 453.0879, found 453.0874.

3-甲基-2-(((4-((2-(2-硝基苯基)肼基)甲基)苯氧基)甲基)喹啉-4(3*H*)-酮(**G₇**): 红色固体, 收率 63.4%. m.p. 180.0~181.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.19 (s, 1H), 8.17~8.03 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 7.83~

7.76 (m, 1H), 7.65 (dd, $J=17.8, 8.6$ Hz, 3H), 7.53 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J=12.2$ Hz, 4H), 5.32 (s, 2H), 3.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.7, 159.1, 152.8, 151.1, 146.9, 142.1, 138.5, 134.9, 128.7, 128.5, 127.8, 127.6, 126.7, 126.6, 120.7, 115.8, 111.5, 69.2, 30.4; HRMS (AP-ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 430.1509, found 430.1507.

3-甲基-2-(((4-((2-(2-甲基苯基)肼基)甲基)苯氧基)甲基)喹啉-4(3H)-酮(**G₈**): 黄色固体, 收率 68.5%. m.p. 214.0~215.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.37 (s, 1H), 8.15~8.11 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82~7.78 (m, 1H), 7.65 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.56~7.51 (m, 1H), 7.36 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.64 (td, $J=7.3, 1.1$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.7, 158.1, 152.9, 146.9, 143.8, 138.3, 134.9, 130.7, 130.0, 127.8, 127.6, 127.5, 127.1, 126.7, 120.9, 120.7, 118.9, 115.7, 112.3, 69.2, 30.5, 17.9; HRMS (AP-ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 399.1815, found 399.1807.

3-甲基-2-(((4-((2-(3-三氟甲基苯基)肼基)甲基)苯氧基)甲基)喹啉-4(3H)-酮(**G₉**): 黄色固体, 收率 72.3%. m.p. 212.0~213.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.51 (s, 1H), 8.13 (dd, $J=8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82~7.78 (m, 1H), 7.65~7.61 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55~7.51 (m, 1H), 7.38 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.28~7.22 (m, 2H), 7.13 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.7, 158.5, 152.8, 146.9, 146.5, 138.6, 134.9, 130.6, 130.4 (q, $^1J_{\text{C-F}}=31.2$ Hz), 129.4, 127.8, 127.8, 127.6, 126.7, 124.9 (q, $^1J_{\text{C-F}}=272.2$ Hz), 120.7, 115.8, 114.8 (m, $^1J_{\text{C-F}}=20.8$ Hz), 108.0 (dd, $^1J_{\text{C-F}}=8.3, 3.8$ Hz), 69.2, 30.4; HRMS (AP-ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 453.1532, found 453.1526.

3-甲基-2-(((4-((2-(3-氯-4-氟苯基)肼基)甲基)苯氧基)甲基)喹啉-4(3H)-酮(**G₁₀**): 白色固体, 收率 64.8%. m.p. 206.0~207.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.30 (s, 1H), 7.82~7.77 (m, 2H), 7.64 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55~7.50 (m, 1H), 7.20 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=1.4$ Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.92~6.88 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.7, 158.3, 152.8, 150.9 (d, $^1J_{\text{C-F}}=236.3$ Hz), 146.9, 143.4 (d, $^5J_{\text{C-F}}=1.9$ Hz), 138.1, 134.9, 129.4, 127.7, 127.6, 126.6, 120.7, 120.3 (d, $^3J_{\text{C-F}}=$

18.4 Hz), 117.7 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.9$ Hz), 115.7, 112.7, 112.0 (d, $^4J_{\text{C-F}}=6.4$ Hz), 69.2, 30.5; HRMS (AP-ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 437.1175, found 437.1171.

3-甲基-2-(((4-((2-(3,5-二氟苯基)肼基)甲基)苯氧基)甲基)喹啉-4(3H)-酮(**G₁₁**): 白色固体, 收率 64.8%. m.p. 206.0~207.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.58 (s, 1H), 8.12 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.84~7.76 (m, 2H), 7.63 (dd, $J=8.1, 5.9$ Hz, 3H), 7.53 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.61 (dd, $J=10.1, 2.1$ Hz, 2H), 6.41 (t, $J=9.4$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 165.1 (d, $^4J_{\text{C-F}}=16.1$ Hz), 162.7 (d, $^5J_{\text{C-F}}=16.1$ Hz), 161.7, 158.6, 152.8, 148.6 (t, $^3J_{\text{C-F}}=13.9$ Hz), 146.9, 139.1, 134.9, 129.1, 128.0, 127.8, 127.6, 126.7, 120.7, 115.7, 95.1 (d, $^1J_{\text{C-F}}=29.0$ Hz), 93.3 (t, $^2J_{\text{C-F}}=26.5$ Hz), 69.2, 30.4; HRMS (AP-ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 421.1470, found 421.1461.

3-甲基-2-(((4-((2-(2,6-二氯苯基)肼基)甲基)苯氧基)甲基)喹啉-4(3H)-酮(**G₁₂**): 褐色固体, 收率 68.5%. m.p. 211.0~212.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.30 (s, 1H), 8.12 (dd, $J=7.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.54~7.49 (m, 3H), 7.40 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.01 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.58 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.7, 158.4, 152.8, 146.9, 139.6, 138.6, 134.9, 129.8, 129.5, 127.8, 127.6, 127.1, 126.7, 124.7, 120.7, 115.7, 69.2, 30.4; HRMS (AP-ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 453.0879, found 453.0876.

3-甲基-2-(((4-((2-(2,5-二氟苯基)肼基)甲基)苯氧基)甲基)喹啉-4(3H)-酮(**G₁₃**): 白色固体, 收率 54.8%. m.p. 162.0~163.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.31 (s, 1H), 8.13 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (dd, $J=11.1, 4.2$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=11.0, 8.5$ Hz, 3H), 7.53 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.21~7.15 (m, 1H), 7.13 (d, $J=8.7$ Hz, 3H), 6.47 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.7, 159.8 (d, $^1J_{\text{C-F}}=237.5$ Hz), 158.6, 152.8, 146.9, 140.8, 135.5 (t, $^2J_{\text{C-F}}=12.0$ Hz), 134.9, 129.2, 128.1, 127.8, 127.6, 126.7, 120.7, 115.8, 104.0 (d, $^3J_{\text{C-F}}=7.1$ Hz), 103.7 (d, $^1J_{\text{C-F}}=7.5$ Hz), 100.8 (d, $^4J_{\text{C-F}}=4.0$ Hz), 100.5 (d, $^5J_{\text{C-F}}=3.0$ Hz), 69.2, 30.4; HRMS (AP-ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 421.1470, found 421.1464.

3-甲基-2-(((4-((2-(2-三氟甲基苯基)肼基)甲基)苯氧基)甲基)喹啉-4(3H)-酮(**G₁₄**): 黄色固体, 收率 58.1%. m.p. 202.0~203.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ :

9.58 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (dd, $J=8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.82~7.78 (m, 1H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.55~7.52 (m, 1H), 7.51~7.46 (m, 2H), 7.14 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.87 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.7, 158.7, 152.8, 146.9, 143.2 (d, $^3J_{\text{C-F}}=1.1$ Hz), 141.6, 134.9, 134.0, 129.3, 128.1, 127.8, 127.6, 126.7, 126.6 (d, $^2J_{\text{C-F}}=5.7$ Hz), 120.7, 118.7, 115.8, 115.1, 111.4 (d, $^1J_{\text{C-F}}=30.1$ Hz), 69.2, 30.5; HRMS (AP-ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 453.1532, found 453.1527.

3-甲基-2-(((4-((2-(3,5-二甲基苯基)肼基)甲基)苯氧基)甲基)喹啉-4(3H)-酮(**G15**): 黄色固体, 收率 55.3%. m.p. 209.0~210.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.01 (s, 1H), 8.13 (dd, $J=8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.86~7.69 (m, 2H), 7.64 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.59~7.48 (m, 3H), 7.10 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.17 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.7, 158.0, 152.9, 146.9, 145.8, 138.4, 136.3, 134.9, 130.0, 127.8, 127.6, 127.4, 126.7, 120.8, 120.7, 115.7, 110.2, 69.3, 30.5, 21.7; HRMS (AP-ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 413.1972, found 413.1965.

3-甲基-2-(((4-((2-(苯磺酰基)肼基)甲基)苯氧基)甲基)喹啉-4(3H)-酮(**G16**): 黄色固体, 收率 65.6%. m.p. 188.0~189.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.39 (s, 1H), 8.16 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.94~7.87 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.68~7.50 (m, 7H), 7.14 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.7, 159.6, 152.7, 147.7, 146.8, 139.4, 134.9, 133.4, 129.6, 128.8, 127.8, 127.6, 126.6, 126.6, 120.7, 115.7, 69.0, 30.3; HRMS (AP-ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 449.1278, found 449.1272.

3-甲基-2-(((4-((2-(对甲氧基苯磺酰基)肼基)甲基)苯氧基)甲基)喹啉-4(3H)-酮(**G17**): 褐色固体, 收率 58.4%. m.p. 90.0~91.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.21 (s, 1H), 8.16 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.59~7.51 (m, 4H), 7.13 (t, $J=8.5$ Hz, 4H), 5.33 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 163.0, 161.7, 159.6, 152.7, 147.1, 146.8, 134.9, 131.0, 129.8, 128.7, 127.8, 127.6, 126.6, 120.7, 115.7, 114.8, 69.0, 56.1, 30.3; HRMS (AP-ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 479.1383, found 479.1373.

3-甲基-2-(((4-((2-(4-甲基苯磺酰基)肼基)甲基)苯氧基)甲基)喹啉-4(3H)-酮(**G18**): 白色固体, 收率 74.2%. m.p. 183.0~184.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.29 (s, 1H), 8.16 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.55 (dd, $J=16.4, 8.2$ Hz, 3H), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.7, 159.6, 152.7, 147.2, 146.8, 143.8, 138.1, 136.6, 134.9, 130.0, 128.8, 128.5, 127.8, 127.7, 127.6, 127.6, 126.6, 125.9, 120.5, 115.7, 69.0, 30.3; HRMS (AP-ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 463.1434, found 463.1423.

3.3 目标化合物的抑菌活性测试

参考文献方法^[17], 采用浊度法测试目标化合物在 200 和 100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 对柑橘溃疡病菌、猕猴桃溃疡病菌和水稻白叶枯病菌等 3 种植物病菌的体外抑制活性, 并对其中活性较好的化合物, 进行水稻白叶枯病菌的 EC_{50} 测试. 使用 NA 固体培养基(10 g 葡萄糖、5 g 蛋白胨、1 g 酵母菌、3 g 牛肉膏、15 g 琼脂和 1000 mL 二次水), 将柑橘溃疡病菌、猕猴桃溃疡病菌和水稻白叶枯病菌活化, 放入 28 °C 恒温培养箱中, 直到长出单菌落. 用接种环选取适量的黄色单菌落, 放入含有 NB (10 g 葡萄糖、5 g 蛋白胨、1 g 酵母菌、3 g 牛肉膏和 1000 mL 二次水)培养基的锥形瓶中, 在恒温摇床中振荡培养至对数生长期备用.

将需要测试的药品配制到指定浓度, 分别取 1 mL 加入到装有 4 mL NB 培养基的试管中, 再取 40 μL 含有水稻白叶枯病菌、柑橘溃疡菌、烟草青枯菌的 NB 培养基加入试管中, 在 26~28 °C、180 r/min 恒温摇床振荡培养, 待空白对照组 NB 液体培养基的 OD_{595} 值为 0.6~0.8, 在分光光度计上测定各个浓度的菌液 OD_{595} 值.

校正 OD_{595} = 含菌培养基 OD_{595} - 无菌培养基 OD_{595}

抑制率(%) = (校正后对照培养基菌液 OD_{595} -

校正含药培养基 OD_{595}) / 校正后对照培养基菌液

$\text{OD}_{595} \times 100\%$.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **G1**~**G18** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 HRMS 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Fan, Z. J.; Shi, J.; Luo, N.; Ding, M. H.; Bao, X. P. *J. Agric. Food Chem.* **2019**, DOI: 10.1021/acs.jafc.9b04733.
- [2] Shao, L. H.; Gan, Y. Y.; Zhang, L. Q.; Wang, Z. C.; Ouyang, G. P. *Chem. Bull.* **2019**, 82, 779 (in Chinese). (邵利辉, 甘宜远, 张丽琼, 王贞超, 欧阳贵平, 化学通报, **2019**,

- 82, 779.)
- [3] Vande, A. P.; Elliott, V. L.; Chang, S.; Lpoez-ruiz, F. J.; Marcroft, S. J.; Idnurm, A. *PLoS One* **2017**, *12*, e0188106.
- [4] Zhao, X. Q.; Li, F.; Zhuang, W. P.; Xue, X. W.; Lian, Y. Y.; Fan, J. H.; Fang, D. S. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 346.
- [5] Hao, M. C.; Yin, X. Z.; Wang, H.; Xu, L. Y.; Dong, J. H. *Chin. J. Med. Chem.* **2007**, *17*, 368 (in Chinese).
(郝明春, 殷学治, 王辉, 徐莉英, 董金华, 中国药物化学杂志, **2007**, *17*, 368.)
- [6] Xu, P. Y.; Chen, Z. W. *Chin. J. Synth. Chem.* **2016**, *24*, 824 (in Chinese).
(徐盼云, 陈志卫, 合成化学, **2016**, *24*, 824.)
- [7] Peng, J. B.; Geng, H. Q.; Wang, W.; Qi, X. X.; Ying, J.; Wu, X. F. *J. Catal.* **2018**, *365*, 10.
- [8] Sojitra, N. A.; Dixit, R. B.; Patel, R. K.; Patel, J. P.; Dixit, B. C. *J. Saudi Chem. Soc.* **2016**, *20*, S29.
- [9] Li, X. Q.; Gan, Y. Y.; Meng, J.; Li, W.; Qi, Y. Y.; Tian, K.; Ouyang, G. P.; Wang, Z. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 1382.
- [10] Kandile, N. G.; Mohamed, M. I.; Zaky, H.; Mohamed, H. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1989.
- [11] Mughal, E. U.; Ayaz, M.; Hussain, Z.; Hasan, A.; Sadiq, A.; Riaz, M.; Malik, A.; Hussain, S.; Choudhary, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4704.
- [12] Pang, F. H.; Dong, H. F.; Wang, X.; Li, F. Y.; Huang, L.; Lin, J. X.; *Chem. Res. Appl.* **2016**, *26*, 164.
- [13] Le, Y.; Gan, Y. Y.; Fu, Y. H.; Liu, J. M.; Li, W.; Zou, X.; Zhou, Z. X.; Wang, Z. C.; Ouyang, G. P.; Yan, L. J. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2019**, *35*, 555.
- [14] Dey, R.; Kumar, P.; Jee, P. B. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5438.
- [15] Hanusek, J.; Drabina, P.; Sedláček, M. S.; Rosa, P. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 1281.
- [16] Kabri, Y.; Gellis, A.; Vanelle, P. *Green Chem.* **2009**, *11*, 201.
- [17] Chen, Y.; Li, P.; Chen, M.; Su, S. J.; He, J.; Zhang, M.; Liu, L. W.; Chen, M. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 2813 (in Chinese).
(陈英, 李普, 陈梅, 苏时军, 贺军, 张敏, 柳立伟, 薛伟, 有机化学, **2019**, *39*, 2813.)

(Zhao, C.)