

含三元杂环席夫碱类衍生物的合成及生物活性研究

熊 壮 李海畅 梁 娜 尹 娟 卢 平 薛 伟*

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

摘要 设计合成了 10 个新型的含三元杂环席夫碱类衍生物, 所有化合物结构通过 ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR 和元素分析确证, 生物活性初步研究结果表明, 在 50 mg/L 浓度下, 目标化合物对小麦赤霉菌(*G. zeae*)、苹果腐烂病菌(*C. mandshurica*)和辣椒枯萎病菌(*F. oxysporum*)具有一定的抑制活性。

关键词 三唑; 哒嗪酮; 生物活性; 合成

Synthesis and Bioactivity of Three-Ring Heterocyclic Schiff Base Derivatives

Xiong, Zhuang Li, Haichang Liang, Na Yin, Juan Lu, Ping Xue, Wei*

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

Abstract Ten novel three-ring heterocyclic Schiff-base derivatives were designed and synthesized. Their structures of all these compounds were confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR spectra and elemental analysis. The preliminary result of bioassay showed that the title compounds exhibited some degree of antifungal activities on *G. zeae*, *C. mandshurica* and *F. oxysporum* under 50 mg/L concentration.

Keywords triazole; pyridazinone; bioactivity; synthesis

哒嗪类化合物是一类具有广泛生物活性的杂环化合物, 如高效除草、杀虫、杀螨、植物生长调节等活性, 并且具有低毒、低残留的特点^[1,2]。目前, 已有许多商品化的哒嗪类农药, 相继开发出了哒嗪硫磷杀虫剂、哒嗪酮杀螨剂、哒菌清杀菌剂^[3], 在病虫害的综合防治和降低农药对环境污染方面发挥着重要作用。

1,2,4-三唑类化合物也是一类具有良好生物活性的杂环化合物^[4,5], 在医药和农药中有着广泛的应用, 在医药上具有抗菌、抗痉挛、消炎、抗血小板凝聚等功能^[6,7]; 在农药上具有杀虫、杀菌、除草和植物生长调节等活性^[8~10], 商品化的杀菌剂中有很多含有三唑结构, 如三唑酮、烯唑醇和腈菌唑等。

吡啶环在农药合成中也是一个十分重要的含氮杂环, 吡啶类衍生物中不仅有杀虫剂、除草剂, 而且高效的杀菌剂, 如啉酰菌胺和啉氧菌酯^[11]。此外, 席夫碱

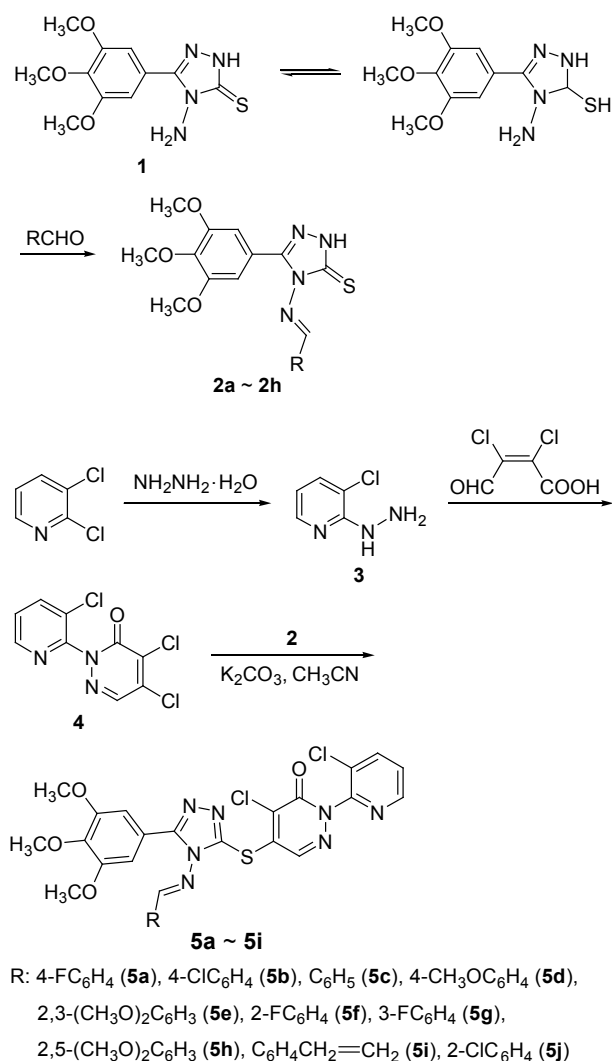
类化合物具有多种生物活性, 如抑菌、杀菌、抗病毒、抗肿瘤等生物活性^[12]。为了筛选新的杀菌剂, 本课题组根据活性拼接原理, 以 2,3-二氯吡啶和糠氯酸为原料合成了含吡啶环的 3(2*H*)-哒嗪酮; 以没食子酸为起始原料经过酯化、醚化、肼解和合环等步骤合成了 4-氨基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,2,4-三唑-3-硫酮, 进而与醛缩合生成含席夫碱结构的三唑类化合物, 最后以乙腈为溶剂, 在碳酸钾的作用, 将两者以硫醚的形式拼接在一起, 设计合成了 10 个含吡啶环、哒嗪环和三唑环的三元杂环化合物, 化合物的结构经过 ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR 和元素分析的确证, 并以小麦赤霉菌、苹果腐烂菌和辣椒枯萎菌为供试菌种对其进行了抑菌活性测试, 以期发现具有潜在杀菌活性的先导化合物, 为开发高效、低毒和环境友好的杀菌剂提供可能。合成路线见 Scheme 1。

* E-mail: wxue@gzu.edu.cn

Received December 24, 2011; revised February 26, 2012; published online April 11, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21062005), and the Innovation Foundation for Postgraduate Students in Guizhou University (No. 2011033).

国家自然科学基金(No. 21062005)和贵州大学研究生创新基金(No. 2011033)资助项目。



Scheme 1

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

JEOL-ECX 500 NMR 核磁共振仪(日本电子), TMS 作内标, DMSO-*d*₆ 为溶剂; Elementar Vario-III 型元素分析仪(德国); IR Prestige-21 型红外光谱仪(日本岛津公司), KBr 压片; X-5 型熔点测定仪(温度计未校正)。所用试剂均为分析纯; 4-氨基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,2,4-三唑-3-硫酮(1)参照文献[13, 14]制备; 4-取代苯次甲亚胺-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-硫酮(2)参照文献[9]制备。

1.2 中间体 2-(3-氯-吡啶-2-基)-4,5-二氯-3(2*H*)-哒嗪酮(4)的合成

将 0.1 mol 2,3-二氯吡啶加入至 250 mL 的三口瓶中, 然后加入 100 mL 的 80% 水合肼溶液, 加热回流 5 h, TLC 跟踪至反应完全, 冷却至室温, 析出大量白色针状晶体, 抽滤得产物 3, 收率 95%。m.p. 169~171 °C(文献

值^[15]168 °C)。

将 10 mmol 糠氯酸加入至 250 mL 的三口瓶中, 加入 100 mL 的甲醇, 搅拌至溶液呈澄清, 然后加入 10 mmol 的化合物 3, 加入 8 mL 的 5% 稀盐酸溶液, 加热回流 3 h, TLC 跟踪至反应完全, 减压蒸去溶剂, 得大量黄色固体, 用无水乙醇重结晶, 得产物 4。白色固体粉末, 收率 80.8%。m.p. 201~202 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 8.59 (t, *J*=1.70 Hz, 1H, C₆H₃NH), 8.41 (d, *J*=2.30 Hz, 1H, C₆H₃NH), 8.27 (d, *J*=8.05 Hz, 1H, C₆H₃NH), 7.66~7.68 (m, 1H, CH=NN); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ: 155.5, 149.4, 148.6, 140.5, 138.1, 137.1, 134.4, 128.5, 127.9; IR (KBr) ν: 3081, 1664, 1646, 1592, 1461 cm⁻¹。

1.3 目标化合物 5 的合成

将 1.5 mmol 化合物 2、1.5 mmol 的碳酸钾和 30 mL 乙腈置于 100 mL 反应瓶中, 室温搅拌 15 min 后, 加入 1.5 mmol 的 4 在 45 °C 下反应 2 h, TLC 跟踪至反应完全, 过滤, 反应液倒入冷水中, 析出固体, 抽滤, 烘干, 固体经硅胶柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=1:1]分离纯化, 得产物 5a~5j。

(*E*)-4-氯-2-(3-氯吡啶-2-基)-5-((4-((4-氟苯基次甲基)氨基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基)-3(2*H*)-哒嗪酮(5a): 淡黄色粉末, 产率 41.5%。m.p. 123~125 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 9.03 (s, 1H, CH=N), 8.56~8.58 (m, 1H, C₆H₃NH), 8.23~8.25 (m, 1H, C₆H₃NH), 7.96~7.99 (m, 2H, 4-FC₆H₄), 7.72 (s, 1H, CH=NN), 7.64~7.67 (m, 1H, C₆H₃NH), 7.39~7.42 (m, 2H, 4-FC₆H₄), 7.21 [s, 2H, (CH₃O)₃C₆H₂], 3.71 [s, 6H, (OCH₃)₂], 3.68 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ: 170.6, 165.0, 154.3, 153.4, 152.4, 149.4, 148.6, 140.4, 139.9, 139.7, 135.2, 132.4, 131.2, 128.5, 128.3, 127.8, 121.5, 117.4, 117.2, 106.1, 60.5, 55.9; IR (KBr) ν: 3018, 2933, 2835, 1732, 1693, 1672, 1600, 1510, 1477, 1429, 1283, 734 cm⁻¹。Anal. calcd for C₂₇H₂₀Cl₂FN₇O₄S: C 51.60, H 3.21, N 15.60; found C 51.80, H 3.33, N 15.86。

(*E*)-4-氯-2-(3-氯吡啶-2-基)-5-((4-((4-氯苯基次甲基)氨基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基)-3(2*H*)-哒嗪酮(5b): 白色粉末, 产率 39.2%。m.p. 149~151 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 9.07 (s, 1H, CH=N), 8.61 (d, *J*=5.15 Hz, 1H, C₆H₃NH), 8.28 (d, *J*=6.30 Hz, 1H, C₆H₃NH), 7.95 (d, *J*=8.55 Hz, 2H, 4-ClC₆H₄), 7.67 (d, *J*=8.55 Hz, 2H, 4-ClC₆H₄), 7.76 (s, 1H, CH=NN), 7.70 (t, *J*=4.55 Hz, 1H, C₆H₃NH), 7.67 (d, *J*=8.55 Hz, 2H, 4-ClC₆H₄), 7.24 [s, 2H, (CH₃O)₃C₆H₂], 3.75 [s, 6H, (OCH₃)₂], 3.72 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR

(DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 170.4, 154.3, 153.5, 152.4, 149.5, 148.6, 140.5, 139.9, 139.8, 139.7, 139.2, 135.3, 131.4, 131.3, 130.5, 130.2, 128.5, 127.9, 121.5, 106.3, 60.7, 56.4; IR (KBr) ν : 3075, 2931, 2831, 1714, 1680, 1674, 1633, 1589, 1475, 1429, 1242, 735 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$: C 50.28, H 3.13, N 15.20; found C 50.53, H 3.43, N 15.53.

(*E*)-4-氯-2-(3-氯吡啶-2-基)-5-((4-((苯基次甲基)氨基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基)-3(2*H*)-哒嗪酮(**5c**): 淡黄色粉末, 产率 41.5%. m.p. 199~201 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 9.03 (s, 1H, CH=N), 8.56 (d, $J=5.15$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 8.23 (d, $J=6.90$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 7.88 (d, $J=7.40$ Hz, 2H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{H}$), 7.73 (s, 1H, CH=NN), 7.64~7.67 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}+\text{C}_6\text{H}_5\text{H}$), 7.55 (t, $J=7.45$ Hz, 2H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{H}$), 7.22 [s, 2H, $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2$], 3.71 [s, 6H, $(\text{OCH}_3)_2$], 3.67 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 171.9, 154.2, 153.5, 152.4, 149.5, 148.6, 140.4, 139.9, 139.7, 139.6, 135.2, 134.5, 131.6, 131.1, 130.0, 129.6, 128.5, 127.8, 121.5, 106.1, 60.6, 56.4; IR (KBr) ν : 3061, 2929, 2835, 1730, 1687, 1674, 1611, 1583, 1479, 1423, 1236, 731 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$: C 53.12, H 3.47, N 16.06; found C 53.43, H 3.62, N 16.34.

(*E*)-4-氯-2-(3-氯吡啶-2-基)-5-((4-((4-甲氧基苯基次甲基)氨基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基)-3(2*H*)-哒嗪酮(**5d**): 淡黄色粉末, 产率 43.3%. m.p. 163~165 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 8.91 (s, 1H, CH=N), 8.57 (d, $J=4.55$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 8.24 (d, $J=8.05$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 7.84 (d, $J=8.60$ Hz, 2H, $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 7.71 (s, 1H, CH=NN), 7.66 (t, $J=6.55$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 7.23 [s, 2H, $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2$], 7.09 (d, $J=8.60$ Hz, 2H, $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.70 [s, 6H, $(\text{OCH}_3)_2$], 3.67 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 171.23, 154.6, 153.2, 152.4, 149.6, 148.8, 140.5, 139.9, 139.7, 135.3, 131.9, 130.9, 128.7, 127.9, 123.9, 121.6, 115.5, 106.0, 60.7, 60.2, 56.3; IR (KBr) ν : 3021, 2931, 2833, 1735, 1693, 1666, 1598, 1556, 1514, 1427, 1238, 744 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$: C 52.51, H 3.62, N 15.31; found C 52.60, H 3.91, N 15.64.

(*E*)-4-氯-2-(3-氯吡啶-2-基)-5-((4-((2,3-甲氧基苯基次甲基)氨基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基)-3(2*H*)-哒嗪酮(**5e**): 淡黄色粉末, 产率 44.5%. m.p. 203~205 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 8.98 (s, 1H, CH=N), 8.55 (d, $J=4.60$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 8.22 (d, $J=8.00$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 7.78 (s, 1H, CH=

NN), 7.61~7.69 [m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}+(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$], 7.37 [d, $J=3.45$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$], 7.21 [s, 2H, $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{-C}_6\text{H}_2$], 7.11 [d, $J=9.15$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$], 3.73 [s, 6H, $(\text{OCH}_3)_2$], 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.69 [s, 6H, $(\text{OCH}_3)_2$]; ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 165.3, 154.9, 154.3, 153.7, 153.5, 152.6, 149.5, 148.6, 140.4, 139.8, 139.2, 135.1, 132.2, 130.8, 129.2, 128.5, 127.9, 123.1, 121.8, 114.8, 109.9, 106.4, 65.58, 57.00, 56.4, 56.1; IR (KBr) ν : 3091, 2935, 2835, 1721, 1689, 1674, 1587, 1571, 1481, 1425, 1128, 732 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$: C 51.95, H 3.76, N 14.62; found C 51.98, H 3.83, N 14.83.

(*E*)-4-氯-2-(3-氯吡啶-2-基)-5-((4-((2-氟苯基次甲基)氨基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基)-3(2*H*)-哒嗪酮(**5f**): 淡黄色粉末, 产率 46.6%. m.p. 222~224 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 9.19 (s, 1H, CH=N), 8.60 (d, $J=4.55$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 8.27 (d, $J=8.00$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 8.05 (t, $J=7.45$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 7.69 (s, 1H, CH=NN), 7.68~7.69 (m, 2H, $2\text{-FC}_6\text{H}_4$), 7.40~7.47 (m, 2H, $2\text{-FC}_6\text{H}_4$), 7.26 [s, 2H, $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2$], 3.77 [s, 6H, $(\text{OCH}_3)_2$], 3.73 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 164.9, 163.5, 161.4, 154.2, 153.4, 152.5, 149.5, 148.6, 140.4, 139.9, 139.8, 139.6, 136.8, 135.1, 131.1, 128.6, 127.9, 126.1, 121.6, 119.4, 117.2, 106.2, 60.8, 56.3; IR (KBr) ν : 3013, 2933, 2829, 1730, 1693, 1676, 1614, 1585, 1465, 1423, 1238, 775 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{FN}_7\text{O}_4\text{S}$: C 51.60, H 3.21, N 15.60; found C 51.91, H 3.53, N 15.82.

(*E*)-4-氯-2-(3-氯吡啶-2-基)-5-((4-((3-氟苯基次甲基)氨基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基)-3(2*H*)-哒嗪酮(**5g**): 淡黄色粉末, 产率 46.1%. m.p. 213~215 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 9.04 (s, 1H, CH=N), 8.57 (d, $J=4.55$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 8.24 (d, $J=8.00$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 7.50~7.75 [m, 6H, $(\text{C}_6\text{H}_3\text{N-H}+\text{CH=NN}+3\text{-FC}_6\text{H}_4)$], 7.21 [s, 2H, $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2$], 3.72 [s, 6H, $(\text{OCH}_3)_2$], 3.68 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 170.3, 163.8, 161.8, 154.2, 153.6, 152.5, 149.8, 148.9, 148.8, 140.5, 139.8, 135.3, 133.9, 132.3, 131.3, 128.6, 127.9, 126.3, 121.4, 121.2, 115.5, 106.2, 60.5, 56.6; IR (KBr) ν : 3033, 2933, 2842, 1767, 1566, 1556, 1454, 1444, 1423, 1420, 1236, 750 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{FN}_7\text{O}_4\text{S}$: C 51.60, H 3.21, N 15.60; found C 51.76, H 3.43, N 15.93.

(*E*)-4-氯-2-(3-氯吡啶-2-基)-5-((4-((2,5-甲氧基苯基次甲基)氨基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫基)-3(2*H*)-哒嗪酮(**5h**): 淡黄色粉末, 产率 38.3%.

m.p. 185~187 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 9.02 (s, 1H, CH=N), 8.56 (d, $J=4.00$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 8.23 (d, $J=8.00$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 7.77 (s, 1H, CH=NN), 7.65 (t, $J=8.60$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 7.51 [d, $J=8.00$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$], 7.31 [d, $J=8.05$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$], 7.20 [s, 3H, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3 + (\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2$], 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.72 [s, 6H, $(\text{OCH}_3)_2$], 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.64 (s, 3H, OCH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 165.1, 154.5, 154.2, 153.6, 153.3, 152.8, 149.4, 148.7, 140.8, 139.0, 139.1, 135.0, 132.1, 130.1, 129.0, 128.1, 127.4, 123.0, 121.3, 114.5, 109.6, 106.2, 65.5, 57.2, 56.3, 56.2; IR (KBr) ν : 3050, 2960, 2837, 1730, 1668, 1591, 1573, 1494, 1477, 1427, 1238, 744 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$: C 51.95, H 3.76, N 14.62; found C 60.21, H 3.96, N 14.85.

(*E*)-4-氯-2-(3-氯吡啶-2-基)-5-((4-((*E*)-(*E*)-3-苯乙基次甲基)氨基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)噻吩酮(**5i**): 白色粉末, 产率 39.8%. m.p. 226~228 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 8.73 (d, $J=9.15$ Hz, 1H, CH=N), 8.60 (d, $J=4.60$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 8.27 (d, $J=8.00$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 7.76~7.78 (m, 2H, CH=CH), 7.74 (s, 1H, CH=NN), 7.69 (t, $J=8.05$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 7.36~7.51 (m, 5H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{H}$), 7.21 [s, 2H, $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2$], 3.81 [s, 6H, $(\text{OCH}_3)_2$], 3.74 (s, 3H, OCH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 173.7, 154.3, 153.3, 152.3, 150.2, 149.5, 148.7, 140.4, 140.2, 139.7, 135.0, 131.4, 130.8, 129.6, 129.0, 128.5, 127.8, 122.9, 121.9, 121.6, 106.3, 105.7, 60.7, 56.5; IR (KBr) ν : 3019, 2922, 1770, 1625, 1577, 1556, 1519, 1479, 1423, 1296, 1240, 723 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$: C 54.72, H 3.64, N 15.40; found C 54.92, H 3.87, N 15.71.

(*E*)-4-氯-2-(3-氯吡啶-2-基)-5-((4-((2-氯苯基次甲基)氨基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)噻吩酮(**5j**): 淡黄色粉末, 产率 35.8%. m.p. 231~233 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 9.14 (s, 1H, CH=N), 8.56 (d, $J=4.55$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 8.23 (d, $J=6.90$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 8.08 (d, $J=7.45$ Hz, 1H, 2-ClC₆H₄), 7.78 (s, 1H, CH=NN), 7.61~7.67 (m, 3H, 2-ClC₆H₄ + $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 7.51 (t, $J=7.45$ Hz, 1H, 2-ClC₆H₄), 7.19 [s, 2H, $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2$], 3.73 [s, 6H, $(\text{OCH}_3)_2$], 3.69 (s, 3H, OCH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 166.0, 154.2, 153.5, 152.8, 149.6, 148.7, 140.4, 140.2, 139.9, 139.3, 136.0, 135.7, 134.9, 131.1, 130.7, 129.1, 128.8, 128.6, 128.5, 127.9, 121.6, 106.7, 60.8, 56.6; IR (KBr) ν : 3061, 2922, 1739, 1676, 1589, 1558, 1479, 1456, 1423,

1236, 1132, 771 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$: C 54.72, H 3.64, N 15.40; found C 54.92, H 3.87, N 15.71.

2 结果与讨论

2.1 合成及机理

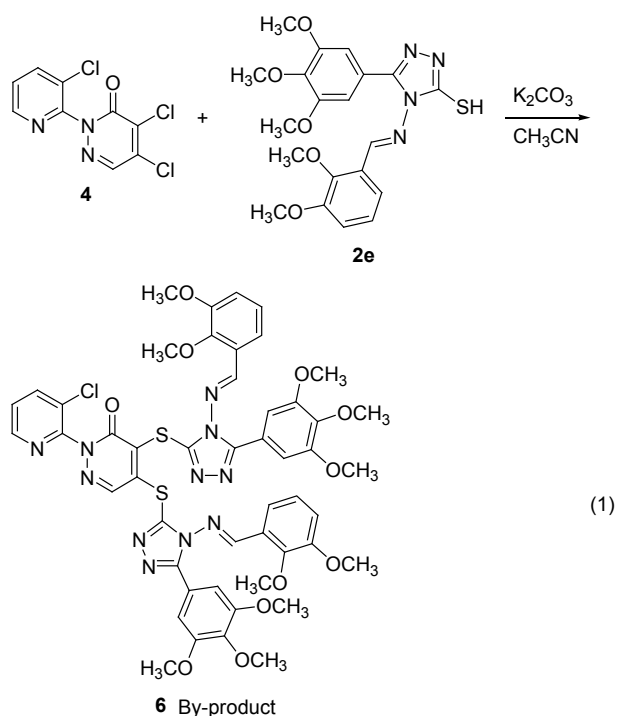
2.1.1 合成

中间体 2-胍基-3-氯吡啶(**3**)的合成, 采用 80%水合肼溶液既作溶剂又作反应物, 在短时间下得到理想的产率. 在中间体 2-(3-氯吡啶-3-基)-4,5-二氯-3(2*H*)-噻吩酮(**4**)的合成上, 发现加入催化量 5%稀盐酸溶液作催化剂能在一定程度上缩短反应时间(加入催化量 5%稀盐酸溶液作催化剂, 回流 3 h, 反应完全, 不加入盐酸反应亦能进行, 但反应完全则需要 6 h).

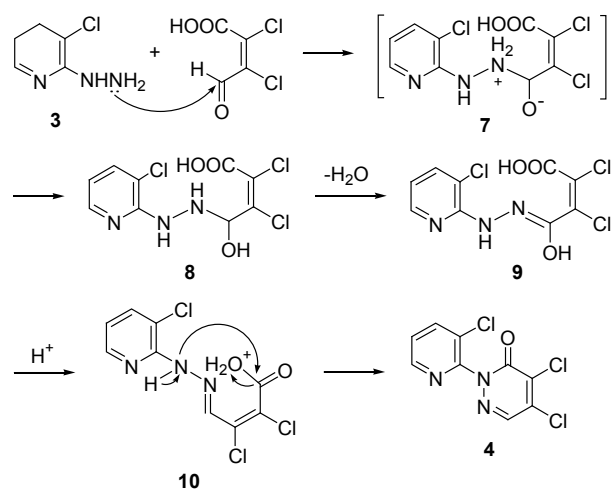
目标化合物 **5** 的合成, 以目标化合物 **5e** 的合成为例, 采用了乙腈/碳酸钾体系, 常温下搅拌约 6 h, 反应完全, TLC 跟踪发现有两种产物生成, 柱层析分离得目标化合物 **5e** 和双取代的副产物 **6**, 之后在同样的反应条件下, 将温度升至 45 °C, 搅拌约 2 h, 反应完全, 缩短了反应时间, 但副产物 **6** 的量没有太多的变化, 据此确定了合成方法, 该方法反应条件温和、后处理简单. 副产物 **6** 的形成过程如 Eq. 1, 数据表征如下: 黄色粉末, 产率 30.9%. m.p. 168~170 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 8.99 (s, 1H, CH=N), 8.96 (s, 1H, CH=N), 8.51 (d, $J=4.60$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 8.16 (d, $J=6.85$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 7.85 (s, 1H, CH=NN), 7.58~7.61 (m, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$), 7.35~7.36 [m, 2H, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$], 7.18 [d, $J=2.85$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$], 7.16 [s, 2H, $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2$], 7.15 [d, $J=3.45$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$], 7.09 [s, 2H, $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2$], 7.07 [d, $J=9.20$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$], 7.04 [d, $J=9.75$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$], 3.71 [s, 6H, $(\text{OCH}_3)_2$], 3.69 [s, 6H, $(\text{OCH}_3)_2$], 3.68 [s, 6H, $(\text{OCH}_3)_2$], 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.66 [s, 6H, $(\text{OCH}_3)_2$], 3.65 (s, 3H, OCH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 165.1, 164.2, 155.2, 154.9, 153.7, 153.5, 152.3, 150.9, 149.7, 148.6, 142.4, 142.0, 140.5, 140.3, 139.6, 139.5, 135.9, 131.6, 128.6, 127.7, 123.0, 122.9, 121.8, 121.7, 120.0, 119.9, 114.8, 114.7, 109.9, 109.7, 106.4, 105.8, 60.7, 56.9, 56.4, 56.1; IR (KBr) ν : 3013, 2913, 1714, 1660, 1587, 1496, 1458, 1427, 1350, 1224, 1126, 713 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{49}\text{H}_{46}\text{ClN}_{11}\text{O}_{11}\text{S}_2$: C 55.28, H 4.36, N 14.47; found C 54.89, H 4.69, N 14.29.

2.1.2 机理

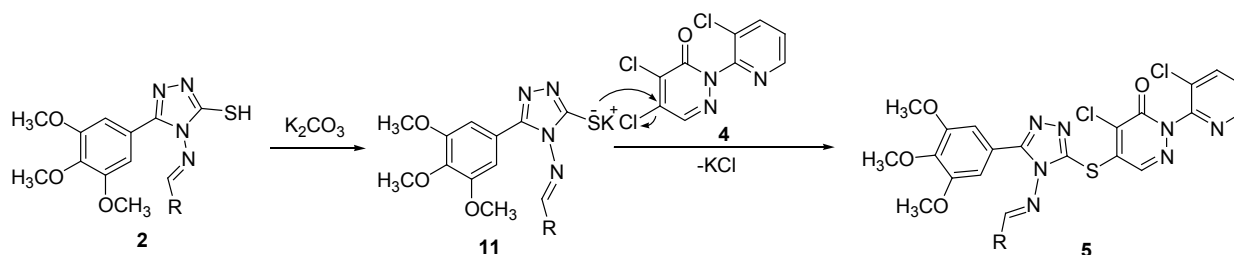
合成中间体 **4** 可能的反应机理见 Scheme 2. 首先化合物 2-胍基-3-氯吡啶(**3**)中与吡啶环相连的 β -氮原子进



攻糠氯酸中的醛羰基发生亲核加成反应得到化合物 **8**(此过程经历过渡态 **7**), 然后化合物 **8** 脱水形成具有脒结构的化合物 **9**, 最后化合物 **9** 在酸的催化作用下脱水成环得到 **4**.



Scheme 2



Scheme 3

合成目标化合物 **5** 的可能反应机理见 Scheme 3: 首先化合物 **2** 与碳酸钾反应生成钾盐 **11**, 然后化合物 **11** 与 **4** 发生亲核取代反应得到目标化合物 **5**.

2.2 红外光谱和核磁共振氢谱分析

IR 中, 化合物 **1** 与醛缩合生成化合物 **2**, 出现亚胺 C=N (1620 cm^{-1}) 吸收. 化合物 **2** 与 **4** 反应生成 **5** 之后, 在 750 , 1730 及 1660 cm^{-1} 附近出现 C—S—C, C=O 和 C=N 的吸收峰.

^1H NMR 中, 目标化合物 **5** 有共同的亚胺结构 (CH=N) (氢在 δ 9 左右)、噻唑酮环上唯一的氢(氢以单峰的形式出现在 δ 7.7 左右)及与噻唑酮环相连的吡啶环上三个氢(三个氢分别以双峰、双峰及三重峰的形式出现在 δ 7~8 之间), 且无化合物 **2**(以硫酮形式存在)三唑环上质子(NH)(化学位移在 δ 14 左右), 说明化合物 **2** 与 **4** 之间发生了反应.

2.3 生物活性测试

2.3.1 实验方法

采用生长速率法, 以小麦赤霉菌(*G. zeae*)、苹果腐烂病菌(*C. mandshurica*)和辣椒枯萎病菌(*F. oxysporum*)为供试对象, 对供试化合物的抑菌活性进行初步筛选. 主要采用马铃薯葡萄糖琼脂(PDA)培养基, 分别量取 90 mL 培养基分装在 200 mL 三角瓶中灭菌备用. 含药培养基的制备均在无菌条件下进行, 每种药剂浓度设为 50 mg/L . 分别称取各种药剂于 10 mL 容量瓶中, 加入含 0.5% Tween 20 的灭菌水配制成一定浓度的药剂, 加入 90 mL PDA 培养基($40\sim 50\text{ }^\circ\text{C}$)中, 充分摇匀, 将其倒入直径 9 cm 的灭菌后的培养皿中, 设三次重复, 以加入等量的溶剂为空白对照. 初筛时, 以小麦赤霉病菌、黄瓜灰霉病菌、油菜菌核病菌等为筛选对象, 以打孔器(内径 4 mm)将生长正常的菌落打孔制成若干菌饼备用, 用接种针将菌饼移接到平板中央, 每皿接一个菌饼, 置于 $27\text{ }^\circ\text{C}$ 饱和湿度恒温培养箱中培养, 待对照长满时, 测量菌落直径. 每个菌落按十字交叉法测量 2 次, 以其平均数代表菌落的大小, 抑菌率的计算公式如下:

$$\text{抑制率} = \frac{\text{对照菌落直径} - \text{处理菌落直径}}{\text{对照菌落直径} - 0.4} \times 100\%$$

2.3.2 实验结果

生物活性测试结果见表 1.

表 1 目标化合物 5 的抑菌活性(抑制率/%)

Table 1 Antifungal activities of target compound 5 (percent inhibition/%)

Compound	<i>G. zeae</i>	<i>C. mandshurica</i>	<i>F. oxysporum</i>
5a	41.5 ± 1.8	9.32 ± 1.8	17.55 ± 1.1
5b	46.4 ± 3.0	5.02 ± 1.7	19.54 ± 0.8
5c	5.64 ± 0.82	8.63 ± 1.3	5.94 ± 0.81
5d	29.97 ± 1.0	9.32 ± 1.7	21.85 ± 1.2
5e	14.24 ± 1.01	12.95 ± 1.1	10.94 ± 1.00
5f	16.91 ± 1.25	9.71 ± 1.3	17.81 ± 1.32
5g	16.62 ± 0.79	13.30 ± 1.3	18.44 ± 1.05
5h	6.53 ± 1.09	4.68 ± 1.2	3.13 ± 0.83
5i	19.31 ± 1.9	5.02 ± 1.7	15.23 ± 0.9
5j	1.19 ± 0.77	6.11 ± 1.3	1.56 ± 0.71
Carbendazim	100 ± 5.4	100 ± 6.0	100 ± 5.9

由表 1 可见, 在 50 mg/L 的浓度下, 化合物 5 对小麦赤霉病菌、苹果腐烂病菌和辣椒枯萎病菌有一定的抑制作用, 其中 5a 与 5b 对小麦赤霉病菌的抑制率分别可达到 41.5%, 46.4%, 且对小麦赤霉病菌的抑制作用总体上来说明显要好于对苹果腐烂病菌与辣椒枯萎病菌的。

References

- [1] Cao, L.-H.; Wang, C.-F.; Tao, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 1686 (in Chinese).
(曹玲华, 王彩芳, 陶晶, 有机化学, **2006**, *26*, 1686.)
- [2] Bai, K.; Yao, C.-P.; Pei, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1255 (in Chinese).
(拜堃, 姚彩萍, 裴文, 有机化学, **2010**, *30*, 1255.)
- [3] Wu, J.; Song, B.-A.; Chen, H.-J. *Molecules* **2009**, *14*, 3676.
- [4] Sun, X.-H.; Tao, Y.; Liu, Y.-F. *Acta Chim. Sinica* **2008**, *66*, 234 (in Chinese).
(孙晓红, 陶燕, 刘源发, 化学学报, **2008**, *66*, 234.)
- [5] Li, Y.-J.; Liu, L.-J.; Jin, K. *Acta Chim. Sinica* **2010**, *68*, 1577 (in Chinese).
(李英俊, 刘丽军, 靳焜, 化学学报, **2010**, *68*, 1577.)
- [6] Suresh Kumar, G. V.; Rajendraprasad, Y.; Mallikarjuna, B. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2063.
- [7] Bagrak, H.; Demirbas, A.; Demirbas, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1057.
- [8] Xu, S.-Z.; Ming, Z.-H.; Yang, J.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 285 (in Chinese).
(徐胜臻, 明志会, 杨娇艳, 有机化学, **2010**, *30*, 285.)
- [9] Yang, Z.-K.; Zhang, H.-K.; Fan, Z.-K. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2009**, *11*, 19 (in Chinese).
(杨知昆, 张海科, 范志全, 农药学报, **2009**, *11*, 19.)
- [10] Sun, X.-H.; Bai, Y.; Liu, Y.-F. *Chem. J. Chin. Univ.* **2011**, *32*, 1312 (in Chinese).
(孙晓红, 白燕, 刘源发, 高等学校化学学报, **2011**, *32*, 1312.)
- [11] Tian, Z.-Z.; Jiang Z.-X.; Li, Z.; Song, G. H. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 143.
- [12] MKarthikeyan, M. S.; Prasad, D. J.; Poojary, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7482.
- [13] Li, Q.-Z.; Song, B.-A.; Cai, X.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 569 (in Chinese).
(李黔柱, 宋宝安, 蔡学健, 有机化学, **2010**, *30*, 569.)
- [14] Zheng, Y.-G.; Wei, X.; Xue, W. *Chem. Reag.* **2011**, *33*, 209 (in Chinese).
(郑玉国, 魏学, 薛伟, 化学试剂, **2011**, *33*, 209.)
- [15] Chai, B.-S.; Peng, Y.-W.; Liu, C.-L. *Agrochemicals* **2009**, *48*, 13 (in Chinese).
(柴宝山, 彭永武, 刘长令, 农药, **2009**, *48*, 13.)

(Li, L.; Fan, Y.)