

含酰胺结构的 4"-阿维菌素三唑类衍生物的合成及杀虫活性

孙国绍 张晶晶 金淑惠* 张建军*

(中国农业大学理学院 北京 100193)

摘要 根据活性亚结构拼接原理,以阿维菌素 B1a 为先导化合物,经过酰胺化和点击反应合成了一系列含酰胺结构的 4"-阿维菌素三唑类衍生物,并通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和高分辨质谱对目标化合物进行结构表征。初步的生物活性测定结果表明,目标化合物对朱砂叶螨、桃蚜和秀丽隐杆线虫均具有一定的杀虫活性。在 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下,4"-(1-(4-(2-(4-氯苯基)-3-甲基丁酰胺基)-1*H*-1,2,3-三唑基)乙酰胺基)阿维菌素 B1a (11b)和 4"-(1-(4-氯苯甲酰胺基)-1*H*-1,2,3-三唑基)乙酰胺基)阿维菌素 B1a (11e)对朱砂叶螨的杀虫活性达到 83.5%和 81.2%;4"-(1-(2-氨基-3-甲基苯乙酰胺基)-1*H*-1,2,3-三唑基)乙酰胺基)阿维菌素 B1a (11i)对桃蚜(*c*: 50 $\mu\text{g/mL}$)和秀丽隐杆线虫(1 $\mu\text{g/mL}$)的杀虫活性分别为 86.4%和 74.6%,优于对照药阿维菌素 B1a。

关键词 酰胺; 1,2,3-三唑; 阿维菌素 B1a; 杀虫活性

Synthesis and Insecticidal Activity of 4"-Avermectin Triazole Derivatives Containing Amide Unit

Sun, Guoshao Zhang, Jingjing Jin, Shuhui* Zhang, Jianjun*

(College of Science, China Agricultural University, Beijing 100193)

Abstract Based on avermectin structure framework, a series of novel 4"-avermectin triazole derivatives containing amide unit were synthesized via the method of click reaction and amidation. The structures of target compounds were fully characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR and HRMS. The preliminary bioassay showed that the target compounds possessed certain insecticidal activities against *Tetranychus cinnabarinus*, *Myzus persicae* and *Caenorhabditis elegans*. At the concentration of 0.1 $\mu\text{g/mL}$, the lethal rates of 4"-(1-(4-(2-(4-chlorophenyl)-3-methylbutylamido)-1*H*-1,2,3-triazolyl)acetamido)avermectin B1a (11b) and 4"-(1-(4-chlorobenzoamido)-1*H*-1,2,3-triazolyl)acetamido)avermectin B1a (11e) against *Tetranychus cinnabarinus* were 83.5% and 81.2%, respectively, and the lethal rates of 4"-(1-(2-amido-3-methylphenylethylamido)-1*H*-1,2,3-triazolyl)acetamido)avermectin B1a (11i) against *Myzus persicae* (*c*=50 $\mu\text{g/mL}$) and *Caenorhabditis elegans* (*c*=1 $\mu\text{g/mL}$) were 86.4% and 74.6%, which were better than that of avermectin B1a.

Keywords amide; 1,2,3- triazole; avermectin B1a; insecticidal activity

三唑类化合物是一类重要的五元杂环化合物,作为农药的一大组成部分,在杀虫、杀菌、除草、植物生长等领域受到广泛关注^[1-5],商品化药物如三唑磷、粉唑醇、多效唑。1,2,3-三唑类化合物因其易形成配位键、氢键而和生物分子靶标结合的特点,在药物开发领域得到广泛应用,如 Mao 等^[6]设计合成了一系列含 1,2,3-三唑基团的 *N*-吡啶基吡唑衍生物,其中部分化合物在 25 mg/L 浓度下对东方粘虫的杀虫活性达到 100%;Wang 等^[2]报道了一类 5-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-4-酰胺(酯)衍生物,生测结果表明其对尖音库蚊有很好的杀虫活性。利

用点击化学反应可以简易高效地合成 1,2,3-三唑类化合物,也促使其成为国内外药物设计的研究热点^[7]。

阿维菌素是由链霉菌 *Streptomyces avermitilis* 产生的一类以阿维菌素 B1a (Avermectin B1a, 图 1)为主要成分的大环内酯类抗生素,具有优良的杀虫杀螨和抗寄生虫活性^[8,9]。阿维菌素通过作用于谷氨酸门控氯离子通道和 GABA 受体,造成氯离子内流,信号传导受阻,使虫体麻痹死亡,对哺乳动物具有较高的安全性^[10]。由于其广谱、高效、低毒等特点,使得阿维菌素成为中国市场上的主要杀虫剂品种之一,同时也造成害虫对阿维菌

* Corresponding authors. E-mail: shuhuij@cau.edu.cn, zhangjianjun@cau.edu.cn.
Received December 12, 2017; revised January 5, 2018; published online January 10, 2018.
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21772230).
国家自然科学基金(No. 21772230)资助项目。

素的抗性逐年增加, 因此对阿维菌素母体进行结构改造以改良其生物活性一直受到科研工作者的关注^[11~14]. 大量实验研究表明, 在阿维菌素 B1a 4"位引入胺或者酰胺结构更利于改良其生物活性, 最具代表性的甲氨基阿维菌素(Emamectin, 图 1)对鳞翅目害虫(如小菜蛾)的活性比阿维菌素提高了 1500 倍^[15], 乙酰氨基阿维菌素(Eprinomectin, 图 1)以其对哺乳动物的高安全性广泛应用于治疗奶牛体内外寄生虫^[16], Zhang 等^[11]报道的部分 4"-磺酰胺类阿维菌素衍生物对朱砂叶螨和豆芽的杀虫活性为阿维菌素的 10 倍. 本工作通过酰胺化和点击反应方法将酰胺基团和 1,2,3-三唑环引入阿维菌素 B1a 4"位, 设计合成了一系列未见文献报道的含酰胺结构的 4"-阿维菌素三唑类衍生物, 采用 ¹H NMR、¹³C NMR 和 HRMS 确认了其结构, 并测试了目标化合物对朱砂叶螨、桃蚜和秀丽隐杆线虫的杀虫活性.

1 结果与讨论

1.1 合成讨论及波谱分析

在合成化合物 **7** 的过程中, 使用烯丙氧羰基选择性保护 5 位羟基, 需要控制温度在 -20~-25 °C 之间, 否则 4"位羟基也会参与反应, 产生难以分离的副产物. 采

用斯文氧化的方法合成化合物 **8**, 活性较弱的二氯磷酸苯酯取代草酰氯作为去质子试剂, 反应温度控制在 -15 °C 左右, 反应产生的二甲硫醚气味很大, 而且高毒, 需严格在通风橱中操作. 由化合物 **8** 合成化合物 **9** 是非常关键的一步, 文献报道反应在 50 °C 条件下进行, 却发现副产物较多, 而且不易分离, 故对反应温度进行调节. 当反应温度为 30 °C 时, 副产物明显减少, 但原料难以反应完全, 需大大延长反应时间; 当反应温度为 40 °C 时, 副产物较少, 反应 3 h 即可反应完全, 因此选择 40 °C 作为最佳反应温度.

在合成目标化合物 **11a~11l** 时, 硫酸铜和抗坏血酸钠应先用水溶解后, 再加入到化合物 **10** 的甲醇溶液中, 否则易结块, 影响反应速率. 由于反应底物在强酸强碱条件下不稳定, 使用四三苯基磷钨和硼氢化钠脱除烯丙氧羰基时, 应加入醋酸铵, 使反应体系酸碱度在适宜范围.

以目标化合物 **11l** 为例, 进行核磁氢谱和碳谱分析. δ 9.07, 8.13 处的三重峰($J=5.8$ Hz)和双峰($J=9.6$ Hz)归属于 CONH 上的活泼氢. δ 7.95 处的单峰为三唑环 C=CH 上的氢. 苯环上的氢的 δ 值在 7.46~7.94 左右. 与酰胺基团相连的 CH₂ 的化学位移分别出现在 δ 5.04~5.43

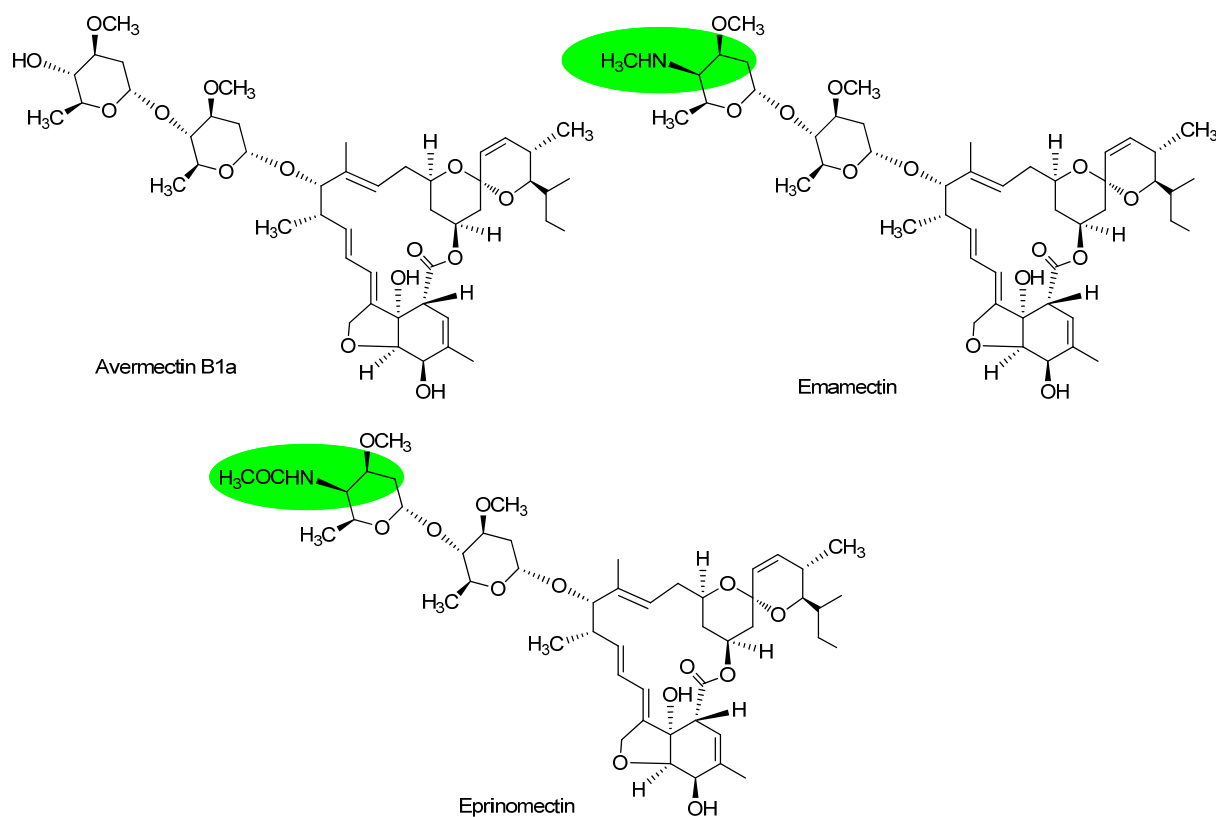
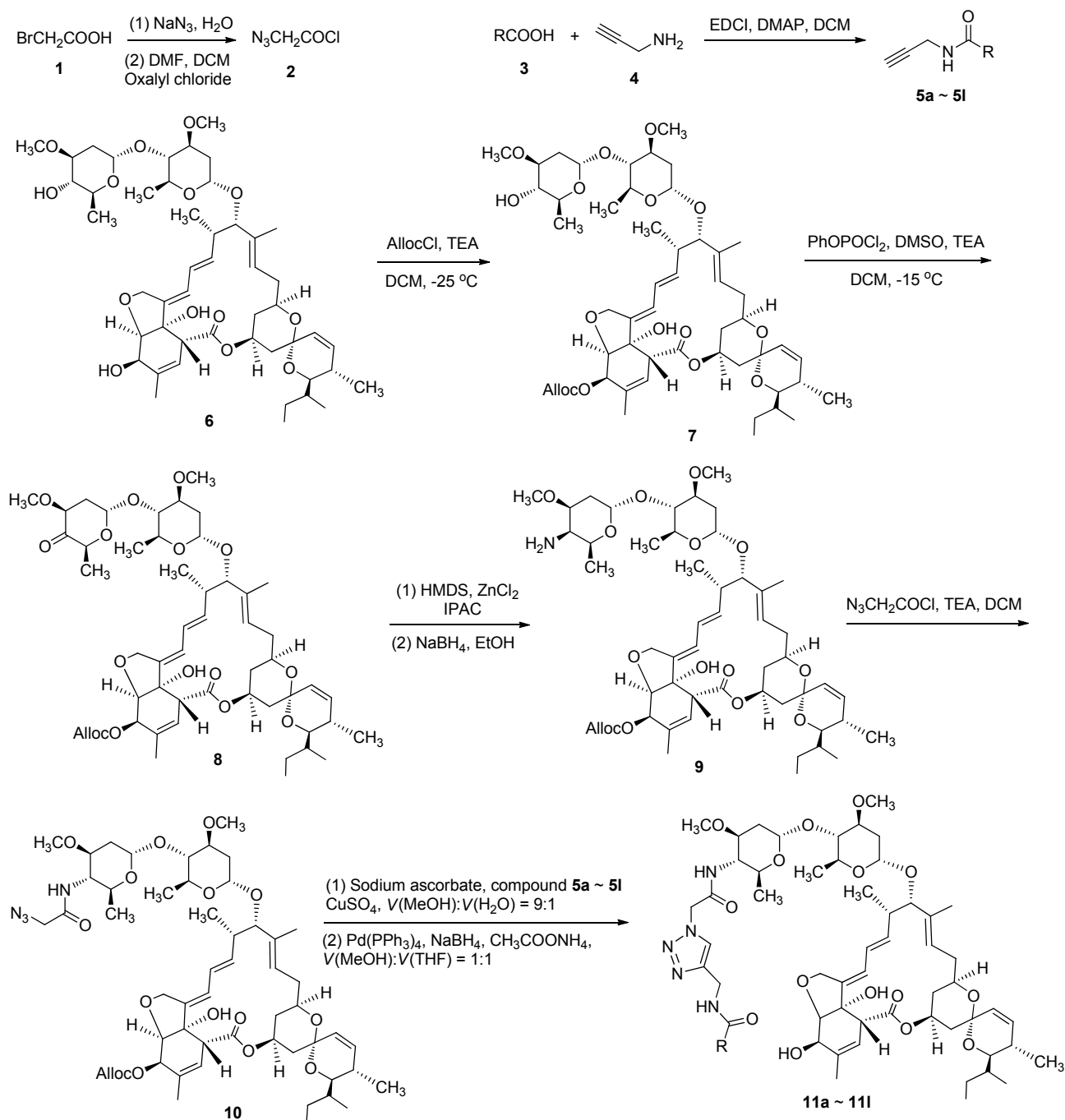


图 1 阿维菌素 B1a、甲氨基阿维菌素和乙酰氨基阿维菌素的分子结构

Figure 1 Structures of avermectin B1a, emamectin and eprinomectin



11a: R = 2,4-Cl₂C₆H₃; **11b:** R = 2-(4-chlorophenyl)-3-methylbutyl; **11c:** R = 2-CF₃C₆H₄; **11d:** R = 2-PhC₆H₄; **11e:** R = 4-ClC₆H₄; **11f:** R = 4-CH₃OC₆H₄CH₂; **11g:** R = 4-CH₃C₆H₄CH₂; **11h:** R = 4-NO₂C₆H₄CH₂; **11i:** R = 3-Me-2-H₂NC₆H₃CH₂; **11j:** R = 2-NO₂C₆H₄; **11k:** R = 4-F-C₆H₄; **11l:** R = Ph

图式 1 目标化合物合成路线
Scheme 1 Synthetic route of target compounds

和 4.38~4.75, 和阿维菌素 B1a 母体氢的化学位移相重合。δ 3.38, 3.34 处的两个单峰为两个糖环上的甲氧基氢的吸收峰。δ 1.18, 1.10, 0.99 处的三个双峰分别为阿维菌素 B1a 母体 6', 6'', 12a 位置的甲基氢的吸收峰。δ 在 170.7, 166.2 处的峰为羰基碳原子的信号峰。

1.2 杀虫活性

目标化合物 **11a**~**11l** 对朱砂叶螨(*T. cinnabarinus*)、桃蚜(*M. persicae*)和秀丽隐杆线虫(*C. elegans*)的杀虫活性数据列于表 1。在 0.1 μg/mL 浓度下, 化合物 **11a**~**11l** 对朱砂叶螨表现出良好的杀虫活性, 大多数化合物对朱砂叶螨的致死率达到 70%以上, 其中化合物 **11b** 和 **11e**

对朱砂叶螨的致死率超过 80%, 但较对照药阿维菌素低 (92.4%); 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 化合物 **11b**, **11e**, **11f**, **11g**, **11h** 和 **11i** 对桃蚜的致死率为 72.3%~86.4%, 化合物 **11i** (86.4%) 对桃蚜的杀虫活性与阿维菌素 (85.3%) **B1a** 相当; 在 1 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 化合物 **11d**, **11e**, **11f**, **11k** 和 **11l** 对秀丽隐杆线虫的杀虫活性较差, 死亡率小于 50%, 低于对照药剂阿维菌素 **B1a** (61.8%); 化合物 **11b** (83.7%), **11c** (72.4%), **11i** (74.6%) 表现出优于阿维菌素 **B1a** 的杀虫活性。

表 1 数据也表明, 目标化合物取代基的变化与其杀虫活性之间存在一定的关系: (1) 对朱砂叶螨, 取代基为苯基或苄基, 对杀虫活性无明显影响。当苯环对位引入氯原子时, 活性有所提高, 如化合物 **11b** 活性提高到 83.5%。在苯环邻位引入空间位阻较大的苯基 (化合物 **11d**) 时, 杀虫活性明显降低。(2) 对桃蚜, 当取代基为苄基时, 杀虫活性普遍较好, 均达到 70% 以上。当引入吸电子基团时, 杀虫活性降低, 如化合物 **11c** 对桃蚜的杀虫活性仅为 47.2%。当取代基为苄基时, 亲水基团如 NH_2 (**11i**) 的引入, 杀虫活性提高至 86%。(3) 对秀丽隐杆线虫, 目标化合物的杀虫活性普遍较差, 说明所引入的苯基/苄基取代基不利于提高阿维菌素对秀丽隐杆线虫的杀虫活性, 但仍有部分目标化合物表现出较好的杀虫活性, 如化合物 **11b** 对秀丽隐杆线虫的杀虫活性达到 83.7%。

表 1 目标化合物 **11a**~**11l** 的杀虫活性 (死亡率/%)

Table 1 Insecticidal activities (mortality/%) of target compounds **11a**~**11l**

Compd.	<i>T. cinnabarinus</i> (0.1 $\mu\text{g/mL}$)	<i>M. persicae</i> (50 $\mu\text{g/mL}$)	<i>C. elegans</i> (1 $\mu\text{g/mL}$)
11a	71.7	56.3	63.1
11b	83.5	73.4	83.7
11c	77.6	47.2	72.4
11d	46.3	49.9	28.2
11e	81.2	72.3	46.8
11f	75.7	78.8	43.4
11g	70.2	75.7	52.7
11h	64.6	72.9	57.8
11i	71.4	86.4	74.6
11j	71.8	33.5	52.3
11k	66.2	58.1	35.5
11l	67.1	65.6	48.6
Avermectin B1a	92.4	85.3	61.8

2 结论

以阿维菌素 **B1a** 为结构骨架, 采用活性亚结构拼接的原理, 合成了一系列含酰胺结构的 4"-阿维菌素三唑类衍生物, 借助于 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 HRMS 手段对目标化合物进行结构确证。初步的生测结果表明, 部分

目标化合物对朱砂叶螨、桃蚜和秀丽隐杆线虫表现出较好的杀虫活性, 其中化合物 **11b** 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对桃蚜的杀虫活性为 86.4%, 化合物 **11i** 在 1 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对秀丽隐杆线虫具有 83.7% 的杀虫活性, 均优于阿维菌素, 进一步的结构优化和构效关系研究目前正在进行中。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

质谱采用 Bruker Daltonics Bio-TOF-Q III 型质谱仪 (ESIMS) 测定; 天津光学仪器厂 Ry-1G 熔点仪, 温度计未经校正。核磁共振波谱使用 Bruker Avance 300 型。核磁共振仪测定 (四甲基硅烷 TMS 为内标)。阿维菌素 **B1a** 由内蒙古嘉宝仕生物科技股份有限公司提供, 纯度为 90%。所有试剂为国产市售分析纯。

3.2 实验方法

3.2.1 中间体 **2**, **5a**~**5l**, **7**~**9** 的合成

中间体 **2** 参照文献 [17] 方法制备, 中间体 **5a**~**5l** 参照文献 [18~24] 方法制备, 中间体 **7**~**9** 参照文献 [25] 方法制备。

3.2.2 4"- (叠氮乙酰胺基) 阿维菌素 **B1a** (**10**) 的合成

向 100 mL 圆底烧瓶中加入 4.80 g (5.02 mmol) 化合物 **9**, 用 30 mL 二氯甲烷溶解, 加入 1.02 g (10.08 mmol) 三乙胺, 在冰浴和氮气保护下, 滴加 5 mL 叠氮乙酰胺 (0.72 g, 6.05 mmol) 的二氯甲烷溶液, 滴加完毕后缓慢升温至室温, 薄层色谱 (TLC) 检测至反应完全, 反应液依次用稀盐酸溶液和饱和食盐水洗涤, 有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩至干, 残留物经柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 1:1] 分离得淡黄色泡沫状固体 3.62 g, 收率 69%, m.p. 150~152 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.44 (d, J = 10.0 Hz, 1H, CONH), 5.67~6.06 (m, 5H, H-9, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{O}$, H-23, H-10, H-11), 5.58~5.69 (m, 2H, H-22, H-3), 5.26~5.56 (m, 5H, H-1", $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{O}$, H-19, H-5), 4.92~5.06 (m, 1H, H-15), 4.57~4.83 (m, 5H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{O}$, H-1', H-8a $\times$ 2), 4.36~4.53 (m, 1H, H-5"), 3.54~4.19 (m, 10H, 7-OH, CH_2N_3 , H-6, H-13, H-17, H-5', H-5", H-3', H-3"), 3.35~3.51 (m, 8H, H-2, H-4', 3"- OCH_3 , 3'- OCH_3), 3.23 (t, J = 9.0 Hz, 1H, H-4"), 2.46~2.60 (m, 1H, H-12), 2.20~2.37 (m, 4H, H-16 $\times$ 2, H-24, H-2"), 1.98~2.12 (m, 2H, H-2', H-20), 1.83 (s, 3H, Me-4a), 1.41~1.79 (m, 10H, H-20, H-26, H-27 $\times$ 2, H-2', H-2", H-18, Me-14a), 1.08~1.37 (m, 9H, Me-6', Me-6", Me-12a), 0.79~1.02 (m, 10H, Me-28, Me-24a, Me-26a, H-18); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 170.2, 168.2, 154.3, 140.1, 136.9, 135.1,

134.9, 132.2, 130.0, 128.4, 125.2, 123.1, 120.9, 118.3, 98.1, 95.5, 94.8, 81.6, 80.7, 80.1, 79.0, 77.9, 74.1, 72.9, 68.1, 67.1, 66.8, 65.3, 59.8, 55.9, 55.1, 50.7, 48.3, 45.4, 35.9, 34.7, 34.2, 33.9, 31.1, 30.3, 27.1, 26.5, 20.8, 20.1, 19.0, 18.2, 17.0, 16.2, 14.6, 14.2, 13.2, 11.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{54}H_{79}N_4O_{16}$ ($M + H$)⁺: 1039.5491, found 1039.5509.

3.2.3 目标化合物 **11a**~**11l** 的合成

向 100 mL 圆底烧瓶中加入 3.10 g 中间体 **10** (2.99 mmol), 中间体 **5** (9.00 mmol), 溶于 27 mL 甲醇中, 后加入 3 mL 含有五水硫酸铜(20 mg)和抗坏血酸钠(40 mg)的水溶液, 室温反应过夜, TLC 检测, 原料全部反应完全后, 加入水 30 mL, 二氯甲烷萃取(300 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压旋转蒸发除去溶剂后溶于 30 mL 甲醇/四氢呋喃($V:V=1:1$)的混合溶剂中, 加入 4.60 g 乙酸铵(59.7 mmol), 冰盐浴 10 min 后, 依次加入 0.03 g 硼氢化钠(0.79 mmol), 0.14 g 四三苯基磷钨(0.12 mmol), 0.03 g 硼氢化钠(0.79 mmol), 约 10 min 后 TLC 检测原料反应完全, 减压蒸发除去溶剂, 加入 20 mL 水, 二氯甲烷 120 mL 分 3 次萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 减压浓缩后, 以石油醚/乙酸乙酯($V:V=1:4$)进行柱层析洗脱, 得到目标化合物 **11a**~**11l**.

4''-(1-(4-(2,4-二氯苯甲酰胺基)-1*H*-1,2,3-三唑基)乙酰胺基)阿维菌素 **B1a** (**11a**): 黄色固体, 产率 64%. m.p. 188~190 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.06 (t, $J=5.8$ Hz, 1H, NHCO), 8.14 (d, $J=9.8$ Hz, 1H, NHCO), 7.94 (s, 1H, C=CHN), 7.67 (s, 1H, ArH), 7.48 (s, 1H, ArH), 7.47 (s, 1H, ArH), 5.48~5.95 (m, 5H, H23, H10, H-11, H-22, H-9), 5.33 (s, 2H, NCH₂), 5.09~5.27 (m, 3H, H-1'', H-19, H-3), 4.76~4.90 (m, 1H, H-15), 4.38~4.75 (m, 6H, H-1', H-8a×2, H-5'', NHCH₂), 4.23~4.35 (m, 1H, H-5), 3.46~4.11 (m, 8H, 7-OH, 23-OH, H-6, H-13, H-17, H-5', H-3', H-3''), 3.01~3.44 (m, 9H, H-2, H-4', H-4'', 3''-OCH₃, 3'-OCH₃), 2.53~2.68 (m, 1H, H-12), 2.02~2.33 (m, 4H, H-16×2, H-24, H-2''), 1.20~1.98 (m, 15H, H-20×2, Me-4a, H-26, H-27×2, H-2'×2, H-2'', H-18, Me-14a), 1.19 (d, $J=6.0$ Hz, 3H, Me-6'), 1.09 (d, $J=6.7$ Hz, 3H, Me-6''), 1.00 (d, $J=6.3$ Hz, 3H, Me-12a), 0.79~1.02 (m, 10H, Me-28, Me-24a, Me-26a, H-18); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 170.1, 166.2, 165.5, 154.2, 144.3, 140.0, 136.8, 135.5, 135.1, 134.6, 132.1, 131.4, 130.4, 130.0, 129.1, 128.3, 127.2, 125.1, 124.3, 123.1, 120.8, 118.2, 98.1, 95.5, 94.7, 81.6, 80.6, 80.0, 79.2, 79.0, 77.8, 74.0, 72.8, 68.2, 68.0, 67.1, 66.8, 65.4, 55.9, 55.1, 51.7, 48.5, 45.4, 40.6, 35.8, 34.9, 34.7, 34.2, 33.8, 31.0,

30.2, 27.0, 20.1, 18.9, 18.2, 17.0, 16.2, 14.6, 13.1, 11.7; HRMS (ESI) calcd for $C_{60}H_{82}Cl_2N_5O_{15}$ [$M + H$]⁺ 1182.5184, found 1182.5199.

4''-(1-(4-(2-(4-氯苯基)-3-甲基丁酰胺基)-1*H*-1,2,3-三唑基)乙酰胺基)阿维菌素 **B1a** (**11b**): 黄色固体, 产率 56%. m.p. 210~212 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.58 (t, $J=5.4$ Hz, 1H, NHCO), 8.12 (d, $J=9.7$ Hz, 1H, NHCO), 7.76 (s, 1H, C=CHN), 7.25~7.45 (m, 4H, ArH), 5.57~5.94 (m, 5H, H-23, H-10, H-11, H-22, H-9), 5.33 (s, 2H, NCH₂), 5.06~5.25 (m, 3H, H-1'', H-19, H-3), 4.75~4.92 (m, 1H, H-15), 3.93~4.72 (m, 7H, H-1', H-8a×2, H-5'', NHCH₂, H-5), 3.50~3.91 (m, 7H, 7-OH, H-6, H-13, H-17, H-5', H-3', H-3''), 2.99~3.46 (m, 10H, COCH, H-2, H-4', H-4'', 3''-OCH₃, 3'-OCH₃), 2.51~2.70 (m, 1H, H-12), 2.01~2.35 (m, 6H, H-16×2, H-24, H-2'', H-20), 1.22~1.98 (13H, H-2', H-20, Me-4a, H-26, H-27×2, H-2'', H-18, Me-14a), 0.97~1.23 (m, 9H, Me-6', Me-6'', Me-12a), 0.79~1.02 (m, 13H, Me-28, Me-24a, Me-26a, H-18, CHCH₃), 0.60 (d, $J=6.7$ Hz, 3H, CHCH₃); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 170.7, 166.2, 165.1, 144.7, 141.3, 136.2, 136.2, 135.6, 135.1, 134.8, 133.0, 129.3, 128.3, 125.2, 124.4, 119.9, 118.5, 118.2, 98.1, 95.4, 94.7, 81.6, 81.1, 80.2, 80.0, 79.2, 79.0, 74.0, 72.8, 68.2, 67.8, 66.9, 66.8, 65.3, 55.9, 55.0, 51.6, 48.5, 45.7, 40.7, 35.9, 35.0, 34.6, 34.1, 33.9, 31.0, 30.2, 27.0, 20.1, 19.5, 18.2, 17.0, 16.2, 14.6, 13.1, 11.7; HRMS (ESI) calcd for $C_{64}H_{91}ClN_5O_{15}$ [$M + H$]⁺ 1204.6200, found 1204.6223.

4''-(1-(2-三氟甲基苯甲酰胺基)-1*H*-1,2,3-三唑基)乙酰胺基)阿维菌素 **B1a** (**11c**): 黄色固体, 产率 42%. m.p. 205~207 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.05 (t, $J=5.7$ Hz, 1H, NHCO), 8.15 (d, $J=9.6$ Hz, 1H, NHCO), 7.91 (s, 1H, C=CHN), 7.46~7.81 (m, 4H, ArH), 5.51~5.97 (m, 5H, H-23, H-10, H-11, H-22, H-9), 5.32 (s, 2H, NCH₂), 5.08~5.26 (m, 3H, H-1'', H-19, H-3), 4.75~4.92 (m, 1H, H-15), 4.40~4.75 (m, 6H, H-1', H-8a×2, H-5'', NHCH₂), 4.21~4.33 (m, 1H, H-5), 3.51~4.13 (m, 7H, 7-OH, H-6, H-13, H-17, H-5', H-3', H-3''), 2.99~3.46 (m, 9H, H-2, H-4', H-4'', 3''-OCH₃, 3'-OCH₃), 2.53~2.72 (m, 1H, H-12), 1.95~2.35 (m, 5H, H-16×2, H-24, H-2'', H-20), 1.25~1.98 (m, 14H, H-20, Me-4a, H-26, H-27×2, H-2'×2, H-2'', H-18, Me-14a), 0.97~1.25 (m, 9H, Me-6', Me-6'', Me-12a), 0.59~0.97 (m, 10H, Me-28, Me-24a, Me-26a, H-18); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 170.8, 167.2, 166.3, 144.6, 141.4, 136.3, 136.3, 135.8, 135.2, 132.3, 129.8, 129.3, 128.7, 126.5, 126.2, 126.2, 126.1,

126.0, 125.6, 124.2, 122.0, 120.0, 118.4, 98.2, 95.5, 94.8, 81.8, 81.2, 80.3, 80.1, 79.3, 79.1, 74.1, 73.0, 68.3, 68.1, 67.9, 66.9, 65.4, 56.0, 55.1, 51.8, 48.6, 45.7, 40.9, 36.3, 35.0, 31.4, 30.2, 27.1, 20.1, 19.5, 18.2, 17.0, 16.3, 14.7, 13.2, 11.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{61}H_{83}F_3N_5O_{15}$ $[M+H]^+$ 1182.5838, found 1182.5861.

4''-(1-(2-苯基苯甲酰胺基)-1*H*-1,2,3-三唑基)乙酰胺基)阿维菌素 B1a (**11d**): 黄色固体, 产率 45%. m.p. 187~189 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.75 (t, $J=5.8$ Hz, 1H, NHCO), 8.16 (d, $J=9.8$ Hz, 1H, NHCO), 7.29~7.69 (m, 10H, ArH, C=CHN), 5.51~5.98 (m, 5H, H-23, H-10, H-11, H-22, H-9), 5.34 (s, 2H, NCH₂), 5.03~5.26 (m, 3H, H-1'', H-19, H-3), 4.76~4.96 (m, 1H, H-15), 4.25~4.75 (m, 7H, H-1', H-8a $\times$ 2, H-5'', NHCH₂, H-5), 3.50~4.16 (m, 8H, 7-OH, 23-OH, H-6, H-13, H-17, H-5', H-3', H-3''), 3.00~3.49 (m, 9H, H-2, H-4', H-4'', 3''-OCH₃, 3'-OCH₃), 2.53~2.71 (m, 1H, H-12), 2.02~2.36 (m, 4H, H-16 $\times$ 2, H-24, H-2''), 1.27~1.96 (m, 15H, H-20 $\times$ 2, Me-4a, H-26, H-27 $\times$ 2, H-2' $\times$ 2, H-2'', H-18, Me-14a), 0.98~1.26 (m, 9H, Me-6', Me-6'', Me-12a), 0.63~0.97 (m, 10H, Me-28, Me-24a, Me-26a, H-18); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.8, 169.2, 166.2, 144.5, 141.3, 140.2, 139.3, 136.9, 136.2, 135.7, 135.2, 134.9, 132.0, 131.9, 131.5, 129.9, 129.4, 128.8, 128.7, 128.5, 128.2, 127.8, 127.1, 127.0, 125.3, 124.0, 120.0, 118.5, 118.2, 98.2, 95.5, 94.8, 81.7, 81.1, 80.2, 80.0, 79.3, 79.0, 74.0, 72.9, 68.2, 67.9, 67.0, 66.8, 65.4, 55.9, 55.1, 51.6, 48.6, 45.7, 40.7, 35.9, 34.7, 34.2, 33.9, 31.1, 30.2, 27.1, 20.1, 19.5, 18.2, 17.0, 16.2, 14.7, 13.2, 11.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{66}H_{88}N_5O_{15}$ $[M+H]^+$ 1190.6277, found 1190.6295.

4''-(1-(4-氯苯甲酰胺基)-1*H*-1,2,3-三唑基)乙酰胺基)阿维菌素 B1a (**11e**): 白色固体, 产率 41%. m.p. 176~178 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.15 (t, $J=5.8$ Hz, 1H, NHCO), 8.12 (d, $J=9.7$ Hz, 1H, NHCO), 7.76~7.96 (m, 3H, ArH, C=CHN), 7.54 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, ArH), 5.51~6.01 (m, 5H, H-23, H-10, H-11, H-22, H-9), 5.02~5.35 (m, 5H, H-1'', H-19, H-3, NCH₂), 4.76~4.89 (m, 1H, H-15), 4.37~4.75 (m, 6H, H-1', H-8a $\times$ 2, H-5'', NHCH₂), 4.22~4.33 (m, 1H, H-5), 3.50~4.14 (m, 8H, 7-OH, 23-OH, H-6, H-13, H-17, H-5', H-3', H-3''), 3.02~3.49 (m, 9H, H-2, H-4', H-4'', 3''-OCH₃, 3'-OCH₃), 2.54~2.70 (m, 1H, H-12), 2.02~2.34 (m, 4H, H-16 $\times$ 2, H-24, H-2''), 1.26~1.90 (m, 15H, H-20 $\times$ 2, Me-4a, H-26, H-27 $\times$ 2, H-2' $\times$ 2, H-2'', H-18, Me-14a), 0.98~1.25 (m, 9H, Me-6', Me-6'', Me-12a), 0.59~0.98 (m, 10H, Me-28, Me-

24a, Me-26a, H-18); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.7, 166.2, 165.1, 144.7, 141.3, 136.2, 136.2, 135.6, 135.1, 134.8, 133.0, 129.3, 128.3, 125.2, 124.4, 119.9, 118.5, 118.2, 98.1, 95.4, 94.7, 81.6, 81.1, 80.2, 80.0, 79.2, 79.0, 74.0, 72.8, 68.2, 67.8, 66.9, 66.8, 65.3, 55.9, 55.0, 51.6, 48.5, 45.7, 40.7, 35.9, 35.0, 34.6, 34.1, 33.9, 31.0, 30.2, 27.0, 20.1, 19.5, 18.2, 17.0, 16.2, 14.6, 13.1, 11.7; HRMS (ESI) calcd for $C_{60}H_{83}ClN_5O_{15}$ $[M+H]^+$ 1148.5574, found 1148.5602.

4''-(1-(4-甲氧基苯乙酰胺基)-1*H*-1,2,3-三唑基)乙酰胺基)阿维菌素 B1a (**11f**): 白色固体, 产率 37%. m.p. 142~144 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.50 (t, $J=5.6$ Hz, 1H, NHCO), 8.14 (d, $J=9.9$ Hz, 1H, NHCO), 7.83 (s, 1H, C=CHN), 7.15 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, ArH), 6.84 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, ArH), 5.51~6.00 (m, 5H, H-23, H-10, H-11, H-22, H-9), 5.33 (s, 2H, NCH₂), 5.03~5.26 (m, 3H, H-1'', H-19, H-3), 4.75~4.90 (m, 1H, H-15), 4.23~4.74 (m, 7H, H-1', H-8a $\times$ 2, H-5'', NHCH₂, H-5), 3.50~4.15 (m, 11H, 7-OH, 23-OH, H-6, H-13, H-17, H-5', H-3', H-3'', PhOCH₃), 3.01~3.49 (m, 11H, H-2, H-4', H-4'', 3''-OCH₃, 3'-OCH₃, PhCH₂), 2.51~2.73 (m, 1H, H-12), 2.02~2.31 (m, 6H, H-16 $\times$ 2, H-24, H-2'', H-20, H-2'), 1.25~1.97 (m, 13H, H-20, Me-4a, H-26, H-27 $\times$ 2, H-2', H-2'', H-18, Me-14a), 0.99~1.25 (m, 9H, Me-6', Me-6'', Me-12a), 0.61~0.99 (m, 10H, Me-28, Me-24a, Me-26a, H-18); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.8, 170.4, 166.3, 158.0, 144.7, 141.4, 136.3, 135.7, 135.4, 135.2, 134.9, 133.3, 130.1, 129.0, 128.8, 128.4, 125.3, 124.3, 120.0, 118.6, 118.3, 113.7, 98.2, 95.5, 94.8, 81.7, 81.2, 80.3, 80.0, 79.3, 79.1, 74.1, 72.9, 68.3, 67.9, 67.0, 66.8, 65.4, 56.0, 55.1, 51.7, 48.5, 45.8, 41.9, 40.7, 35.9, 34.7, 34.6, 34.2, 33.9, 31.1, 30.3, 27.1, 20.8, 20.2, 19.6, 18.3, 17.1, 16.3, 14.7, 13.2, 11.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{62}H_{88}N_5O_{16}$ $[M+H]^+$ 1158.6226, found 1158.6238.

4''-(1-(4-甲基苯乙酰胺基)-1*H*-1,2,3-三唑基)乙酰胺基)阿维菌素 B1a (**11g**): 黄色固体, 产率 65%. m.p. 149~151 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.52 (t, $J=5.7$ Hz, 1H, NHCO), 8.13 (d, $J=9.8$ Hz, 1H, NHCO), 7.84 (s, 1H, C=CHN), 7.06~7.23 (m, 4H, ArH), 5.49~5.98 (m, 5H, H-23, H-10, H-11, H-22, H-9), 5.33 (s, 2H, NCH₂), 5.02~5.26 (m, 3H, H-1'', H-19, H-3), 4.74~4.86 (m, 1H, H-15), 4.25~4.73 (m, 7H, H-1', H-8a $\times$ 2, H-5'', NHCH₂, H-5), 3.49~4.13 (m, 8H, 7-OH, 23-OH, H-6, H-13, H-17, H-5', H-3', H-3''), 3.01~3.48 (m, 11H, H-2, H-4', H-4'', 3''-OCH₃, 3'-OCH₃, PhCH₂), 2.51~2.70 (m,

1H, H-12), 2.02~2.31 (m, 7H, H-16×2, H-24, H-2", PhCH₃), 1.25~1.97 (m, 15H, H-20×2, Me-4a, H-26, H-27×2, H-2'×2, H-2", H-18, Me-14a), 0.98~1.25 (m, 9H, Me-6', Me-6", Me-12a), 0.56~0.98 (m, 10H, Me-28, Me-24a, Me-26a, H-18); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 170.7, 170.4, 166.2, 157.9, 144.6, 141.3, 136.2, 135.6, 135.1, 134.8, 130.0, 128.9, 128.8, 128.3, 128.2, 125.2, 124.2, 119.9, 118.5, 118.2, 113.7, 98.1, 95.4, 94.7, 81.6, 81.1, 80.2, 79.9, 79.2, 79.0, 74.0, 72.8, 68.2, 67.8, 66.9, 66.8, 65.3, 55.9, 55.0, 51.6, 48.5, 45.7, 41.3, 40.7, 38.7, 35.8, 34.6, 34.4, 34.1, 33.8, 31.0, 30.2, 27.0, 20.1, 19.5, 18.2, 17.0, 16.2, 14.6, 13.1, 11.7; HRMS (ESI) calcd for C₆₂H₈₈N₅O₁₅ [M+H]⁺ 1142.6277, found 1142.6301.

4''-(1-(4-硝基苯乙酰胺基)-1*H*-1,2,3-三唑基)乙酰胺基阿维菌素 B1a (**11h**): 白色固体, 产率 57%. m.p. 180~182 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.41 (t, *J*=5.7 Hz, 1H, NHCO), 8.02~8.36 (m, 5H, NHCO, ArH), 7.95 (s, 1H, C=CHN), 5.49~6.02 (m, 5H, H-23, H-10, H-11, H-22, H-9), 5.02~5.36 (m, 5H, H-1", H-19, H-3, NCH₂), 4.77~4.95 (m, 1H, H-15), 4.37~4.75 (m, 6H, H-1', H-8a×2, H-5", NHCH₂), 4.23~4.33 (m, 1H, H-5), 3.50~4.12 (m, 8H, 7-OH, 23-OH, H-6, H-13, H-17, H-5', H-3', H-3"), 3.02~3.49 (m, 11H, H-2, H-4', H-4", 3"-OCH₃, 3'-OCH₃, PhCH₂), 2.52~2.73 (m, 1H, H-12), 2.02~2.33 (m, 6H, H-16×2, H-24, H-2", H-20, H-2'), 1.26~1.90 (m, 13H, H-20, Me-4a, H-26, H-27×2, H-2', H-2", H-18, Me-14a), 0.97~1.25 (m, 9H, Me-6', Me-6", Me-12a), 0.61~0.97 (m, 10H, Me-28, Me-24a, Me-26a, H-18); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 170.8, 166.3, 164.6, 149.1, 141.3, 139.9, 136.3, 135.7, 135.2, 131.9, 131.5, 128.9, 128.7, 125.3, 124.6, 123.5, 120.0, 118.6, 118.3, 98.2, 95.5, 94.8, 81.7, 81.2, 80.3, 80.1, 79.3, 79.0, 74.1, 72.9, 68.3, 67.9, 67.0, 66.8, 65.4, 63.3, 56.0, 55.1, 51.7, 48.6, 45.7, 40.7, 36.0, 35.2, 34.7, 34.1, 31.3, 30.2, 27.1, 20.1, 19.5, 18.9, 18.8, 18.2, 17.0, 16.2, 14.6, 13.8, 13.6, 13.1, 11.8; HRMS (ESI) calcd for C₆₁H₈₅N₆O₁₇ [M+H]⁺ 1173.5971, found 1173.5993.

4''-(1-(2-氨基-3-甲基苯乙酰胺基)-1*H*-1,2,3-三唑基)乙酰胺基阿维菌素 B1a (**11i**): 黄色固体, 产率 51%. m.p. 198~200 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.78 (t, *J*=5.8 Hz, 1H, NHCO), 8.12 (d, *J*=10.0 Hz, 1H, NHCO), 7.88 (s, 1H, C=CHN), 7.41 (d, *J*=7.1 Hz, 1H, ArH), 7.07 (d, *J*=7.1 Hz, 1H, ArH), 6.46 (t, *J*=7.6 Hz, 1H, ArH), 6.27 (s, 2H, NH₂Ar), 5.49~6.02 (m, 5H, H-23, H-10, H-11, H-22, H-9), 5.02~5.36 (m, 5H, H-1", H-19,

H-3, NCH₂), 4.75~4.96 (m, 1H, H-15), 4.35~4.75 (m, 6H, H-1', H-8a×2, H-5", NHCH₂), 4.23~4.32 (m, 1H, H-5), 3.50~4.10 (m, 8H, 7-OH, 23-OH, H-6, H-13, H-17, H-5', H-3', H-3"), 3.01~3.49 (m, 11H, H-2, H-4', H-4", 3"-OCH₃, 3'-OCH₃, PhCH₂), 2.52~2.73 (m, 1H, H-12), 2.02~2.33 (m, 8H, H-16×2, H-24, H-2", H-20, PhCH₃), 1.25~1.97 (m, 14H, H-20, Me-4a, H-26, H-27×2, H-2'×2, H-2", H-18, Me-14a), 0.97~1.25 (m, 9H, Me-6', Me-6", Me-12a), 0.60~0.97 (m, 10H, Me-28, Me-24a, Me-26a, H-18); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 170.8, 169.3, 166.3, 147.8, 145.2, 141.3, 136.3, 135.6, 135.2, 134.9, 132.6, 128.4, 126.1, 125.3, 124.3, 123.1, 119.9, 118.5, 118.2, 114.5, 114.3, 98.1, 95.5, 94.7, 81.6, 81.1, 80.2, 80.0, 79.2, 79.0, 74.0, 72.8, 68.2, 67.9, 66.9, 66.8, 65.4, 55.9, 55.1, 51.6, 48.5, 45.7, 40.7, 35.9, 34.7, 34.2, 33.9, 31.0, 30.2, 27.0, 20.1, 19.5, 18.2, 17.6, 17.0, 16.2, 14.6, 13.2, 11.8; HRMS (ESI) calcd for C₆₂H₈₉N₆O₁₅ [M+H]⁺ 1157.6386, found 1157.6401.

4''-(1-(2-硝基苯甲酰胺基)-1*H*-1,2,3-三唑基)乙酰胺基阿维菌素 B1a (**11j**): 黄色固体, 产率 72%. m.p. 188~190 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.23 (t, *J*=5.7 Hz, 1H, NHCO), 8.15 (d, *J*=9.9 Hz, 1H, NHCO), 8.00~8.08 (m, 1H, ArH), 7.94 (s, 1H, C=CHN), 7.53~7.82 (m, 3H, ArH), 5.49~5.98 (m, 5H, H-23, H-10, H-11, H-22, H-9), 5.04~5.41 (m, 5H, H-1", H-19, H-3, NCH₂), 4.74~4.97 (m, 1H, H-15), 4.33~4.74 (m, 6H, H-1', H-8a×2, H-5", NHCH₂), 4.18~4.31 (m, 1H, H-5), 3.49~4.13 (m, 8H, 7-OH, 23-OH, H-6, H-13, H-17, H-5', H-3', H-3"), 3.00~3.49 (m, 9H, H-2, H-4', H-4", 3"-OCH₃, 3'-OCH₃), 2.51~2.73 (m, 1H, H-12), 2.02~2.35 (m, 6H, H-16×2, H-24, H-2", H-20, H-2'), 1.25~1.97 (m, 13H, H-20, Me-4a, H-26, H-27×2, H-2', H-2", H-18, Me-14a), 0.98~1.25 (m, 9H, Me-6', Me-6", Me-12a), 0.57~0.97 (m, 10H, Me-28, Me-24a, Me-26a, H-18); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 170.8, 166.3, 165.5, 147.2, 144.2, 141.4, 136.3, 135.7, 135.2, 135.0, 133.6, 132.3, 130.9, 129.3, 128.4, 125.3, 124.4, 124.2, 120.0, 118.6, 118.3, 98.1, 95.5, 94.8, 81.6, 81.2, 80.2, 80.0, 79.3, 79.0, 74.1, 72.8, 68.3, 67.9, 67.0, 66.8, 65.4, 56.0, 55.1, 51.7, 48.5, 45.7, 40.7, 38.8, 35.9, 35.0, 34.7, 34.2, 33.9, 31.1, 30.3, 27.1, 20.2, 19.6, 18.3, 17.1, 16.3, 14.7, 13.2, 11.8; HRMS (ESI) calcd for C₆₀H₈₃N₆O₁₇ [M+H]⁺ 1159.5815, found 1159.5840.

4''-(1-(4-氟苯甲酰胺基)-1*H*-1,2,3-三唑基)乙酰胺基阿维菌素 B1a (**11k**): 白色固体, 产率 43%. m.p. 200~202 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.10 (t, *J*=5.7

Hz, 1H, NHCO), 8.12 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, NHCO), 7.92~7.99 (m, 3H, ArH, C=CHN), 7.22~7.35 (m, 2H, ArH), 5.46~5.98 (m, 5H, H-23, H-10, H-11, H-22, H-9), 5.04~5.45 (m, 5H, H-1'', H-19, H-3, NCH₂), 4.76~4.96 (m, 1H, H-15), 4.33~4.75 (m, 6H, H-1', H-8a×2, H-5'', NHCH₂), 4.18~4.32 (m, 1H, H-5), 3.48~4.14 (m, 8H, 7-OH, 23-OH, H-6, H-13, H-17, H-5', H-3', H-3''), 2.97~3.48 (m, 9H, H-2, H-4', H-4'', 3''-OCH₃, 3'-OCH₃), 2.51~2.72 (m, 1H, H-12), 2.02~2.39 (m, 6H, H-16×2, H-24, H-2', H-20, H-2''), 1.25~1.98 (m, 13H, H-20, Me-4a, H-26, H-27×2, H-2', H-2'', H-18, Me-14a), 0.98~1.25 (m, 9H, Me-6', Me-6'', Me-12a), 0.56~0.98 (m, 10H, Me-28, Me-24a, Me-26a, H-18); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 170.8, 166.3, 165.2, 162.4, 144.9, 141.3, 136.3, 135.7, 135.2, 134.9, 130.7, 130.7, 130.1, 130.0, 128.4, 125.3, 124.5, 120.0, 118.6, 115.4, 115.1, 98.1, 95.5, 94.8, 81.7, 81.2, 80.2, 80.0, 79.0, 74.0, 72.9, 68.2, 67.9, 67.0, 66.8, 65.4, 59.8, 55.9, 55.1, 51.6, 48.5, 45.7, 40.7, 35.9, 35.0, 34.7, 31.1, 30.2, 27.1, 26.5, 20.8, 20.1, 19.5, 18.2, 17.0, 16.2, 14.6, 14.1, 13.2, 11.8; HRMS (ESI) calcd for C₆₀H₈₃FN₅O₁₅ [M+H]⁺ 1132.5870, found 1132.5873.

4''-(1-(苯甲酰胺基)-1H-1,2,3-三唑基)乙酰胺基阿维菌素 B1a (**111**): 黄色固体, 产率 47%. m.p. 154~156 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.07 (t, $J=5.8$ Hz, 1H, NHCO), 8.13 (d, $J=9.6$ Hz, 1H, NHCO), 7.76~7.98 (m, 3H, ArH, C=CHN), 7.40~7.57 (m, 3H, ArH), 5.49~5.98 (m, 5H, H-23, H-10, H-11, H-22, H-9), 5.04~5.43 (m, 5H, H-1'', H-19, H-3, NCH₂), 4.76~4.95 (m, 1H, H-15), 4.38~4.75 (m, 6H, H-1', H-8a×2, H-5'', NHCH₂), 4.19~4.34 (m, 1H, H-5), 3.51~4.13 (m, 8H, 7-OH, 23-OH, H-6, H-13, H-17, H-5', H-3', H-3''), 2.98~3.49 (m, 9H, H-2, H-4', H-4'', 3''-OCH₃, 3'-OCH₃), 2.51~2.73 (m, 1H, H-12), 2.02~2.36 (m, 5H, H-16×2, H-24, H-2', H-2''), 1.24~1.99 (m, 14H, H-20×2, Me-4a, H-26, H-27×2, H-2', H-2'', H-18, Me-14a), 0.97~1.24 (m, 9H, Me-6', Me-6'', Me-12a), 0.55~0.97 (m, 10H, Me-28, Me-24a, Me-26a, H-18); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 170.8, 166.2, 145.1, 141.3, 136.2, 135.7, 135.1, 134.5, 134.3, 131.2, 128.2, 127.4, 125.3, 124.4, 119.9, 118.5, 98.1, 95.5, 94.7, 81.7, 81.1, 80.2, 80.1, 79.2, 79.0, 74.0, 72.9, 70.4, 68.2, 67.9, 67.4, 67.0, 66.8, 65.4, 55.9, 55.1, 51.7, 48.5, 45.7, 35.0, 34.8, 34.2, 33.9, 31.1, 30.3, 27.1, 20.1, 19.5, 18.2, 17.0, 16.2, 14.6, 13.1, 11.8; HRMS (ESI) calcd for C₆₀H₈₄N₅O₁₅ [M+H]⁺ 1114.5964, found 1114.5981.

3.3 生物活性测试

3.3.1 目标化合物对朱砂叶螨和桃蚜的杀虫活性实验

采用浸渍法测定目标化合物对桃蚜和朱砂叶螨的杀虫活性^[26]. 对于化合物, 用分析天平称取一定质量的目标化合物, 用含吐温-80 的 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)溶解, 然后再用蒸馏水稀释到所需浓度, 每个处理三个重复, 设空白对照, 阿维菌素 B1a 作为对照药剂.

选择带虫甘蓝叶, 留下 3 日龄桃蚜和 4 日龄朱砂叶螨, 将带虫叶片在药液中浸渍 5 s, 晾干后记录虫数放入加有保湿滤纸的培养皿中, 加盖后放入 24~27 °C 光照培养箱中培养. 每个培养皿处理 10 头以上, 调查药后 2 d 后死活虫数, 并进行统计分析.

3.3.2 目标化合物对秀丽隐杆线虫的杀虫活性实验

采用触杀法测定目标化合物对秀丽隐杆线虫的杀虫活性^[27]. 对于化合物, 用分析天平称取一定质量的目标化合物, 用甲醇溶解, 然后再用 M9 缓冲液稀释到 2 μ g/mL, 每个处理三个重复, M9 缓冲液为空白对照, 阿维菌素 B1a 为对照药剂.

取 25 μ L 供试药液置于 96 孔培养板中, 加入 25 μ L 浓度为 2000 条/mL 的 3 日龄秀丽隐杆线虫, 培养板置于 20 °C 恒温箱中, 24 h 后检查死活虫数, 并进行统计分析.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **10**, **11a**~**111** 的 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Wang, Z. J.; Gao, Y.; Hou, Y. L.; Zhang, C.; Yu, S. J.; Bian, Q.; Li, Z. M.; Zhao, W. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *86*, 87.
- [2] Ma, Y. M.; Liu, R. H.; Gong, X. Y.; Li, Z.; Huang, Q. C.; Wang, H. S.; Song, G. H. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 7724.
- [3] Liu, J. H.; Liu, Y.; Jian, J. Y.; Bao, X. P. *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.)
- [4] Fu, N. N.; Wang, S. L.; Zhang, Y. Q.; Zhang, C. X.; Yang, D. L.; Weng, L. X.; Zhao, B. M.; Wang, L. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *136*, 596.
- [5] Dai, H.; Liu, J. B.; Tao, W. F.; Miao, W. K.; Fang, J. X.; Wang, Q. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 393 (in Chinese).
(戴红, 刘建兵, 陶伟峰, 苗文科, 方建新, 汪清民, 有机化学, **2016**, *36*, 393.)
- [6] Mao, M. Z.; Li, Y. X.; Liu, Q. X.; Xiong, L. X.; Zhang, X.; Li, Z. M. *J. Pestic. Sci. (Tokyo, Jpn.)* **2015**, *40*, 138.
- [7] Xiong, X. Q.; Chen, H. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1437 (in Chinese).
(熊兴泉, 陈会新, 有机化学, **2013**, *33*, 1437.)
- [8] Pittner, T.; Cassayre, J.; Huter, O. F.; Jung, P. M. J.; Maienfisch, P.; Kessabi, F. M.; Quaranta, L.; Tobler, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4085.
- [9] Yamashita, S.; Hayashi, D.; Nakano, A.; Hayashi, Y.; Hirama, M.; J. *Antibiot.* **2016**, *69*, 31.

- [10] Sun, P.; Zhao, Q. F.; Wu, Z. H.; Zhang, W.; Liu, W. J. *Nat. Prod.* **2015**, *78*, 301.
- [11] Zhang, J.; Nan, X.; Yu, H. T.; Cheng, P. L.; Zhang, Y.; Li, Y. Q.; Zhang, S. Y.; Hu, G. F.; Liu, H. X.; Chen, A. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *121*, 422.
- [12] Liu, X. G.; Wu, J. P.; Liang, X. M.; Wang, D. Q. *Pest Manage. Sci.* **2004**, *60*, 697.
- [13] Blizzard, T.; Margiatto, G.; Linn, B.; Mrozik, H.; Fisher, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 369.
- [14] Jia, Y. M.; Liang, X. M.; Fang, X. Q.; Wu, J. P.; Wang, D. Q.; Rui, C. H.; Fan, X. L.; Zhao, H. Y.; Wang, Y. X. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 895.
- [15] Bi, F. C.; Zhao, J. P. *Modern Agrochem.* **2003**, *2*, 34 (in Chinese). (毕富春, 赵建平, 现代农药, **2003**, *2*, 34.)
- [16] Pan, B. L.; Wang, M.; Wang, Y. W.; Pan, Z. D. *Chin. J. Vet. Parasitol.* **2003**, *11*, 59 (in Chinese). (潘保良, 汪明, 王玉万, 潘贞德, 中国兽医寄生虫病, **2003**, *11*, 59.)
- [17] Schmitz, J.; Li, T.; Bartz, U.; Guetschow, M. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 211.
- [18] Gao, X. H.; Qian, P. C.; Zhang, X. G.; Deng, C. L. *Synlett* **2016**, *27*, 1110.
- [19] Rajagopal, B.; Chen, Y. Y.; Chen, C. C.; Liu, X. Y.; Wang, H. R.; Lin, P. C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1254.
- [20] Pizzo, C.; Mahler, S. G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1856.
- [21] Guo, P.; Huang, J. H.; Huang, Q. C.; Qian, X. H. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 957.
- [22] Peng, H. H.; Akhmedov, N. G.; Liang, Y. F.; Jiao, N.; Shi, X. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8912.
- [23] Sriram, D.; Yogeeswari, P.; Dinakaran, M.; Banerjee, D.; Bhat, P.; Gadhwal, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 120.
- [24] Arcadi, A.; Cacchi, S.; Cascia, L.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2501.
- [25] Cvetovich, R. J.; Kelly, D. H.; DiMichele, L. M.; Shuman, R. F.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7704.
- [26] Sun, L.; Ling, Y.; Wang, C.; Sun, Y. F.; Rui, C. H.; Yang, X. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 2061 (in Chinese). (孙亮, 凌云, 王灿, 孙玉凤, 芮昌辉, 杨新玲, 有机化学, **2011**, *31*, 2061.)
- [27] Luciana, M. K.; Jorge, F. S. F.; Anne, M. Z.; Carol, M.; David, S. L.; Ana, C. S. C.; Alessandro, F. T. A. *Vet. Parasitol.* **2011**, *182*, 264.

(Cheng, F.)