

偶氮桥联的 1,3,5-多取代三唑类化合物的合成及抑菌活性

李长胜^a 邹玉龙^b 贾长青^c 覃兆海^a 马永强^{*,a}^(a) 中国农业大学理学院 北京 100193)^(b) 牡丹江医学院附属红旗医院 牡丹江 157001)^(c) 铜仁职业技术学院 铜仁 554300)

摘要 以 1,3,5-三取代-1,2,4-三唑类化合物为原料,在 KMnO_4 或二氯异氰尿酸钠(SDCI)作用下,发生自身氧化偶联反应,合成了 16 个未见文献报道的偶氮桥联的 1,3,5-多取代三唑类化合物。产物结构经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR、HRMS 及 X 射线单晶衍射得以证实,并采用生长速率法对所有化合物进行了离体抑菌活性测试。结果表明:在浓度为 50 $\mu\text{g/mL}$ 时,大部分化合物对所选六种病菌具有一定的抑制活性,其中 1,1'-二正丁基-3,3'-二(2"-氯苯基)-5,5'-偶氮二(1,2,4-三唑)(**3h**)、1,1'-二丙基-3,3'-二(4"-氯苯基)-5,5'-偶氮二(1,2,4-三唑)(**3k**)对瓜果腐霉菌的抑制率接近三唑酮,而 1,1'-二丙基-3,3'-二(2"-氯苯基)-5,5'-偶氮二(1,2,4-三唑)(**3g**)的抑制率要高于三唑酮。该类化合物反应操作简单、条件温和,对新农药创制及合成具有借鉴意义。

关键词 三氮唑;偶氮化合物;氧化偶联;抑菌活性

Synthesis and Fungicidal Activity of Bridging Ligand Compounds of Azo with 1,3,5-Substitued Triazole

Li, Changsheng^a Zou, Yulong^b Jia, Changqing^c Qin, Zhaohai^a Ma, Yongqiang^{*,a}^(a) College of Sciences, China Agricultural University, Beijing 100193)^(b) Mudanjiang Medical University Affiliated Hongqi Hospital, Mudanjiang 554300)^(c) Tongren Polytechnic College, Tongren 554300)

Abstract Sixteen bridging ligand compounds of azo with 1,3,5-substitued triazole had been synthesized from 1,3,5-trisubstituted-1,2,4-triazoles by the oxidative coupling reaction using potassium permanganate or sodium dichloroisocyanurate as the oxidant. The structures of the target compounds were determined by ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, MS, HRMS and X-ray diffraction. They were tested for *in vitro* fungicidal activities by the mycelium growth rate method. The results indicated that most of the title compounds had a certain inhibitory activity at the concentration of 50 $\mu\text{g/mL}$. Especially, the inhibition rate of 1,2-bis(1-butyl-3-(2-chlorophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)diazene (**3h**) and 1,2-bis(3-(4-chlorophenyl)-1-propyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)diazene (**3k**) were close to that of triadimefon when against *Pythium aphanidermatum*, while the inhibition rate of 1,2-bis(3-(2-chlorophenyl)-1-propyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)diazene (**3g**) was higher than that of triadimefon. The reactions of these compounds were simple and mild, which was of reference significance to the creation and synthesis of new pesticides.

Keywords triazole; azo compounds; oxidative coupling; fungicidal activities

在当今社会,对杂环化合物的合成及生物活性研究是有机化学领域中最热点的课题之一,在已有的众多杂环化合物中,1,2,4-三氮唑类衍生物因其生物活性的广谱性及应用前景的广阔性一直受到人们的关注。20 世纪六十年代中期,荷兰的 Philip-Dupher 公司开发出的 1,2,4-三氮唑类杀菌剂威菌灵的问世,使人们开始注意

到了三唑类化合物的潜力。至 20 世纪 70 年代,以三唑酮为代表的 1,2,4-三唑类化合物,以其卓越的杀菌活性引起国际农药界的高度重视,其后人们相继开发出了一系列活性结构,如三唑醇、氟环唑、戊唑醇、丙环唑、多效唑等,并且每一个新品种的出现都在药量的使用和防治菌谱方面有所改进。三氮唑类化合物除抑菌作

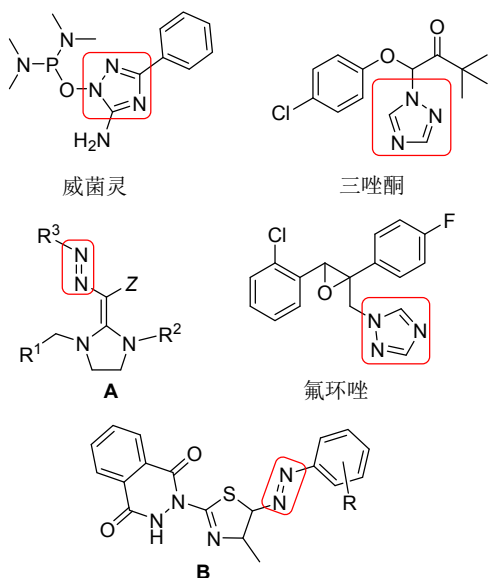
* Corresponding author. E-mail: mayongqiang@cau.edu.cn

Received October 9, 2017; revised January 29, 2018; published online February 6, 2018.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31272076) and the National Key Technology Support Program of China (No. 2015BAK45B01).

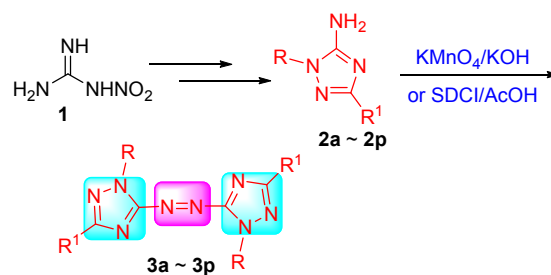
国家自然科学基金(No. 31272076)和国家科技支撑计划(No. 2015BAK45B01)资助项目。

用^[1~7]外, 还具有杀虫、除草以及调节植物生长等活性^[8~14]。此外, 三氮唑类化合物在医药领域也有极广的应用, 如有抗真菌、抗细菌、抗炎、抗抑郁、抗癌、抗病毒、抗惊厥等^[15~18]多个方面都表现出良好的活性和巨大的潜力。另一方面, 偶氮化合物由于其良好的光学性质, 一直以来被广泛应用作光学传感器、信息存储材料及分子开关等。此外, 大多数偶氮化合物都具有鲜艳的颜色, 所以在颜料和染料领域也被广为使用。近年来, 人们发现偶氮化合物对于抗菌、抗真菌、抗炎等^[19~26]也表现出良好的活性。2012年, 李忠等^[27]在现有的硝基亚甲基类新烟碱杀虫剂硝基亚甲基上引入偶氮芳香(杂)环, 成功合成出一系列具有显著杀虫活性且杀虫谱广的稳定的偶氮新烟碱类化合物(A)。2017年 Elsharabasy 等^[28]在超声辐射下成功合成了含偶氮基团的噻唑-酞嗪二酮类化合物(B), 其对革兰氏阴性菌等细菌及真菌均有较好抑制作用。由此可见, 偶氮化合物在农业和医药方面具有很好的开发前景。然而, 对于既含有 1,3,5-多取代三氮唑同时又含有偶氮基团的化合物的合成方法及生物活性研究却鲜有报道。



在本实验小组前期工作基础上^[29~35], 将偶氮基团引入到具有良好杀菌活性的 1,3,5-三取代基-1,2,4-三唑的结构中, 进行活性单元拼接, 期望得到高活性的新型杀菌剂。以 1,3,5-三取代-1,2,4-三氮唑类衍生物为原料, 设计合成了 16 个未见文献报道的偶氮桥联的 1,3,5-多取代三氮唑类化合物(Scheme 1), 化合物结构均经 ¹H NMR, ¹³C NMR, IR, HRMS 确证, 并培养出 **3b** 晶体, 通过 X 射线单晶衍射确定构型。目标化合物的合成路线如 Scheme 1 所示。初步抑菌活性测试结果表明: 大部分化合物具有一定的活性, 其中 **3g** 对瓜果腐霉病菌的抑制活性要优于三唑酮, **3h** 和 **3k** 对瓜果腐霉病原菌的抑制

效果也接近三唑酮。



a: R=Me, R¹=C₆H₅; b: R=Et, R¹=C₆H₅; c: R=*n*-Pr, R¹=C₆H₅; d: R=*n*-Bu, R¹=C₆H₅; e: R=Me, R¹=2-ClC₆H₄; f: R=Et, R¹=2-ClC₆H₄; g: R=*n*-Pr, R¹=2-ClC₆H₄; h: R=*n*-Bu, R¹=2-ClC₆H₄; i: R=2-Cl-pyridine-5-CH₂, R¹=2,4-Cl₂C₆H₃; j: R=Et, R¹=4-ClC₆H₄; k: R=*n*-Pr, R¹=4-ClC₆H₄; l: R=*n*-Bu, R¹=4-ClC₆H₄; m: R=Me, R¹=4-CH₃OC₆H₄; n: R=Et, R¹=4-CH₃OC₆H₄; o: R=*n*-Pr, R¹=4-CH₃OC₆H₄; p: R=*n*-Bu, R¹=4-CH₃OC₆H₄

图式 1 目标化合物的合成

Scheme 1 Synthetic route of target compounds

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成

化合物 **3** 的合成是一个非常经典氧化偶联反应。参照文献[36], 以目标化合物 **3a** 的合成作为研究对象, 探讨了不同反应条件对 **3a** 收率的影响。实验过程中, 曾尝试了多种常见的氧化剂、催化剂及溶剂。最后确定室温下, 当以高锰酸钾为氧化剂、氢氧化钾作碱催化剂、水为溶剂时, 反应收率最高, 具体见表 1。

表 1 反应条件对化合物 **3** 收率的影响

Table 1 Effect of reaction conditions on the yield of the compound **3** series

Oxide	Cat.	Solvent	Yield/%
NaClO	KOH	H ₂ O	<10
NBS	KOH	H ₂ O	—
MnO ₂	KOH	H ₂ O	<10
30% H ₂ O ₂	KOH	H ₂ O	—
KMnO ₄	KOH	H ₂ O	48
KMnO ₄	TEA	H ₂ O	12
KMnO ₄	K ₂ CO ₃	H ₂ O	15
KMnO ₄	KOH	CH ₃ CN	<10
KMnO ₄	KOH	CHCl ₃	<10
KMnO ₄	KOH	THF	<10

由表 1 可以看出, 当氢氧化钾为碱, 水为反应溶剂时, 除高锰酸钾外其它氧化剂均不能反应或收率较低, 可能是氧化性较弱的原因, 不足以引发反应的发生。当高锰酸钾为氧化剂, 水为反应溶剂时, 氢氧化钾与三乙胺及碳酸钾相比, 碱性更强, 更能活化反应, 促进反应进程。而水作反应溶剂时, 较有机溶剂效果更好, 有可能是反应中氧化剂及催化剂均能溶于水相中, 能够更好地分散于整个反应体系参与及促进反应的发生与进

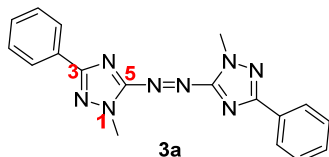
行. 同时发现在反应温度的选择上, 室温条件下与加热至 60 °C 条件下, 反应的收率并无明显的提高.

在合成目标化合物 **3i** 时发现, 应用上述的方法条件并不能得到目标产物. 分析原因可能是 **3i** 的结构问题. **3i** 结构上的取代基 R^1 为 2,4-二氯取代苯基, 其它化合物上 R^1 为苯基、2-氯苯基、4-氯苯基及 4-甲氧基苯基, 取代基均为苯基或取代苯基, 差别不大; **3i** 的取代基 R 为氯代吡啶亚甲基, 其他化合物取代基 R 为甲基、乙基、丙基、正丁基均为烷基, 与它们相比, 氯代吡啶亚甲基较其它化合物的烷基基团大, 在氧化偶联的过程中, 位阻更大, 从而增加生成目标产物的难度. 经查阅文献, 参照文献[37]方法: 以 SDCI 为氧化剂、醋酸为酸性催化剂及乙腈为溶剂的条件下, 以较高的收率成功制得了目标化合物 **3i**.

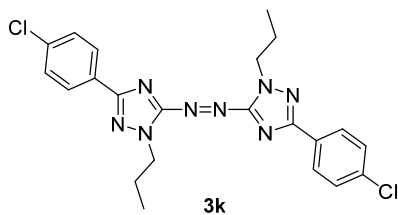
两种方法均操作简单, 且后处理容易, 以此成功合成了其他目标化合物.

1.2 目标化合物图谱分析

以目标化合物 **3a** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 数据为例进行说明. 氢谱中化学位移在 δ 4.44 处的单峰为三唑环 1 位上的取代甲基的信号峰, δ 7.36~7.40, 7.51~7.54 以及 7.93~7.97 处的峰为三唑环 3 位上的取代苯基芳环上氢的信号峰; 碳谱中化学位移在 δ 35.8 处的峰为三唑环 1 位上的取代甲基的信号峰, δ 126.3, 228.3, 129.3, 129.7 分别为三唑环 3 位上的取代苯基的信号峰, δ 159.4 为三唑环 5 位碳的信号峰, δ 162.1 为三唑环 3 位碳的信号峰.



目标化合物的红外光谱分析, 以 **3k** 为例进行说明. 芳环上的 C—H 伸缩振动出现在 3000 cm^{-1} 附近, 1600 cm^{-1} 归属于芳环 C=C 的伸缩振动, 1470 和 1431 cm^{-1} 为偶氮键的特征伸缩振动吸收峰和苯环骨架伸缩振动吸收峰, 1088 cm^{-1} 为 C—N 的伸缩振动吸收峰, 由 851 cm^{-1} 处峰可判断有一个 1,4-取代的苯环.



1.3 抑菌活性

测试了 16 个目标化合物在 $50\text{ }\mu\text{g/mL}$ 浓度下对棉花

立枯(*Rhizoctonia Cotton*)、黄瓜灰霉(*Botrytis cinerea*)、苹果轮纹(*Botryosphaeria berengeriana*)、西瓜炭疽(*Colletotrichum orbiculare*)、瓜果腐霉(*Pythium aphanidermatum*)和辣椒疫霉(*Phytophthora capsici*)六种病原菌的抑制效果, 结果列于表 2, 部分对瓜果腐霉的 EC_{50} 结果列于表 3.

表 2 目标化合物 **3a**~**3p** 的抑菌活性(抑制率/%)
Table 2 Antifungal activity of title compounds **3a**~**3p** (inhibitory rate/%)

Compd.	RC	BC	BB	CO	PA	PC
3a	13.1	19.4	24.8	5.9	11.7	12.9
3b	10.1	11.8	35.0	34.1	18.0	10.5
3c	7.3	16.0	37.6	0	23.7	6.3
3d	7.7	12.7	14.3	8.5	9.8	8.7
3e	6.5	14.2	19.7	10.7	25.0	10.1
3f	4.5	21.5	38.5	3.4	28.5	10.1
3g	0.2	18.6	33.8	17.2	41.6	2.8
3h	7.5	21.8	34.4	31.0	30.4	11.2
3i	7.7	19.1	29.3	30.7	13.6	5.6
3j	6.2	17.3	22.0	28.7	21.7	11.9
3k	20.0	20.5	48.7	0	32.9	5.2
3l	5.6	19.4	51.6	0.3	22.2	11.9
3m	7.7	22.7	45.5	12.4	13.3	2.5
3n	3.7	11.4	29.9	15.8	13.0	9.1
3o	20.9	15.5	0.3	11.8	23.4	5.9
3p	3.7	12.7	22.3	9.0	7.3	7.7
Triadimefon	90.5	46.4	78.7	63.1	34.8	33.9

^a $c=50\text{ }\mu\text{g/mL}$, RC: 棉花立枯(*Rhizoctonia Cotton*), BC: 黄瓜灰霉(*Botrytis cinerea*), BB: 苹果轮纹(*Botryosphaeria berengeriana*), CO: 西瓜炭疽(*Colletotrichum orbiculare*), PA: 瓜果腐霉(*Pythium aphanidermatum*), PC: 辣椒疫霉(*Phytophthora capsici*).

表 3 化合物 **3c**, **3g** 和 **3k** 的 EC_{50} 值(瓜果腐霉)
Table 3 EC_{50} of title compounds **3c**, **3g** and **3k** (for PA)

Compd.	$\text{EC}_{50}/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$
3c	156.4
3g	53.1
3k	83.6
Triadimefon	69.7

从表 2 中的抑制率数据可知: 在浓度为 $50\text{ }\mu\text{g/mL}$ 时, 绝大多数化合物显示了不同程度的抑制活性, 可以得出: (1)在对苹果轮纹、瓜果腐霉菌的抑制活性测试时, 当 R 取代基相同时, R^1 取代基团分别为苯基、氯代苯基和对甲氧基苯基, 它们的吸电子能力强弱顺序是氯代苯基 > 苯基 > 对甲氧基苯基, 而活性结果显示也是氯代苯基 > 苯基 > 对甲氧基苯基, 说明随着 R^1 取代基团吸电子能力增强, 抑制活性增高, 其中邻氯取代活性高于对氯取代, 推测是邻氯取代时氯原子与作用位点空间距离更近, 由此得出此处基团吸电子能力决定了与靶标作用的强弱; (2)当 R^1 取代基为氯取代苯基时, R 取代基为甲、乙、丙、丁基的脂肪链或氯代吡啶基亚甲基的芳香环, 结

果显示脂肪链取代时抑制活性较芳香环高,说明此处取代基团为给电子基团时可以更好地与靶标位点作用;(3)当 R^1 取代基相同, R 取代基为甲、乙、丙、丁基(其中疏水性顺序为甲基<乙基<丙基<丁基)时,从初步抑菌筛查结果来看,随着 R 取代基团疏水性的增大,化合物对六种供试菌种的抑制活性并无明显规律性,但当 R 为丙基取代时,活性几乎均是最好的,分析可能是丙基取代时与靶标的作用力更强;(4)化合物对棉花立枯、黄瓜灰霉、西瓜炭疽和辣椒疫霉菌抑制活性均较弱,无明显规律。从整体数据看,化合物对棉花立枯、辣椒疫霉、黄瓜灰霉和西瓜炭疽菌活性较差,化合物 **3g** 对瓜果腐霉菌抑制活性最好,优于对照药三唑酮(34.8%), EC_{50} 值也明显低于对照药,具有进一步开发衍生的价值。

1.4 晶体结构测定及解析

从目标化合物 **3** 结构来看,存在顺反异构现象,但通过简单的光谱分析方法很难确定其稳定构型,为此我们培养了化合物 **3b** 的单晶,并测定了其晶体结构(图1)。结果表明,该类化合物在晶体状态下不存在分子间氢键, $N=N$ 双键以反式构型存在,这样分子能量更低,更稳定。

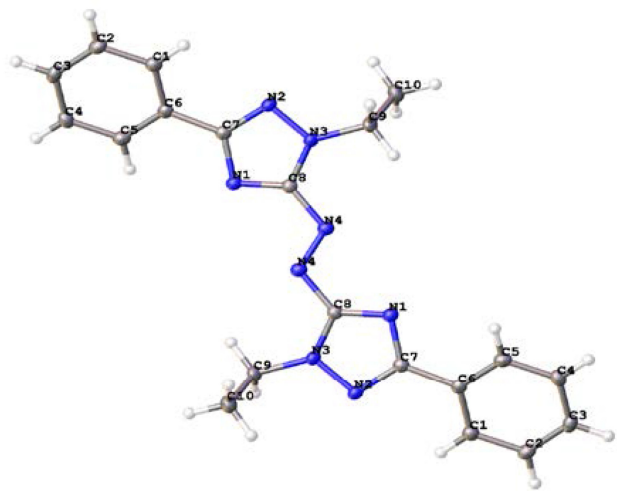


图1 化合物 **3b** 的 X 射线晶体结构

Figure 1 X-ray crystal structure of the compound **3b**

化合物 **3b** 的部分晶体学数据为: $C_{20}H_{20}N_8$, monoclinic, $P2_1/n$ 1 (no. 14), $a=0.75064(4)$ nm, $b=1.13424(12)$ nm, $c=1.12480(12)$ nm, $\alpha=90.00^\circ$, $\beta=108.372(7)^\circ$, $\gamma=90.00^\circ$, $V=0.90884(14)$ nm³, $Z=2$, $R_{\text{int}}(F)=0.0893$, $wR_{\text{ref}}(F^2)=0.0965$, $T=99.8$ K. 其中值得注意的是, $N-N$ 键长为 $0.1268(2)$ nm, 较偶氮苯结构中偶氮键的键长 0.125 nm 长, 较 $N-N$ 单键键长 0.145 nm 短; 此外, $C(8)-N(4)$ 的键长 $0.1400(17)$ nm, 较 $C-N$ 键的平均键长 0.143 nm 更短^[38]. 这些数据均证明此化合

物为偶氮桥联的 1,3,5-多取代三唑类化合物,且以反式构型稳定存在。

2 结论

通过一步反应,合成了 16 种结构新颖的偶氮桥联的 1,3,5-多取代三唑类化合物,并对棉花立枯、黄瓜灰霉、苹果轮纹、西瓜炭疽、瓜果腐霉和辣椒疫霉六种病原菌进行了抑菌活性测定。结果显示部分化合物对所选的六种病原菌均有一定的抑制活性,其中 **3g** 对瓜果腐霉菌的抑菌活性优于三唑酮,化合物 **3h** 和 **3k** 对瓜果腐霉菌的抑制效果也接近对照药,本研究对新型杀菌剂的开发提供有益的参考,具有重要的借鉴意义。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker Avance DPX300 超导核磁共振仪($CDCl_3$ 为溶剂, TMS 为内标); Thermo Scientific LTQ Orbitrap Discovery 型高分辨质谱仪(德国 Bremen 公司); 美国 PE 傅立叶红外光谱(KBr 压片法,单位为 cm^{-1}); 美国 Cole-Parmer 熔点仪(温度计未校正); 宁波江南仪器厂 MJX 智能型霉菌培养箱。

1,3,5-三取代-1,2,4-三唑类化合物 **2a~2p** 在本课题组前期工作基础上^[29],以硝基氨基胍(**1**)为原料,经胍解、缩合、烷基化及分子内环化反应^[35]制得。其它试剂均为国产分析纯。

3.2 实验方法

3.2.1 目标化合物 **3a~3p** 的合成

在 100 mL 的三口瓶中分别加入 1.74 g (10 mmol) 3-氨基-2-甲基-5-苯基-1,2,4-三唑(**2a**)和 20 mL 水,开动磁力搅拌,10 min 后滴加 20 mL 1 mol/L 的 KOH 溶液。继续搅拌 10 min,分批加入 0.79 g (5 mmol) 高锰酸钾,30 min 内加完, TLC 监测反应进程。反应完毕,抽滤,烘干。将固体用乙酸乙酯溶解滤掉不溶物,蒸干溶剂,再用乙酸乙酯重结晶,得到 1,1'-二甲基-3,3'-二苯基-5,5'-偶氮二(1,2,4-三唑)(**3a**)。用同样的方法得到目标化合物 **3b~3h** 以及 **3j~3p**。

在 100 mL 的三口瓶中加入 3.53 g (10 mmol) 3-氨基-2-(6'-氯-3'-吡啶甲基)-5-(2',4'-二氯苯基)-1,2,4-三唑(**2i**)和 30 mL 乙腈,冰盐浴下,滴加二氯异氰尿酸钠(SDCI)的乙酸/水溶液(SDCI 2 g, 水 15 mL, 乙酸 5 mL),滴毕,冰浴下搅拌,薄层色谱(TLC)监测反应进程。反应完毕用 $NaHCO_3$ 中和至中性,抽滤,脱溶,乙酸乙酯重结晶,得到 1,1'-二(6'-氯-3'-吡啶甲基)-3,3'-二(2',4'-二氯苯基)-5,5'-偶氮二(1,2,4-三唑)(**3i**),但目标化合物在氘代试剂中溶解度极差,故未测碳谱。

1,1'-二甲基-3,3'-二苯基-5,5'-偶氮二(1,2,4-三唑)(**3a**): 黄绿色粉末, 产率 48%. m.p. 251~253 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.43 (s, 3H), 7.47 (s, 3H), 8.21 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 162.1, 159.4, 129.7, 129.3, 128.3, 126.3, 35.8; IR (KBr) ν : 2922, 1637, 1464, 1433, 1082, 738, 686 cm^{-1} ; MS m/z : 367 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_8$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 345.1571, found 345.1573.

1,1'-二乙基-3,3'-二苯基-5,5'-偶氮二(1,2,4-三唑)(**3b**): 黑色晶体, 产率 45%. m.p. 201~203 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.69 (t, $J=7.23$ Hz, 3H), 4.84 (q, $J=7.19$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=6.21$ Hz, 3H), 8.22 (d, $J=6.73$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 162.1, 158.9, 130.0, 129.6, 128.3, 126.4, 43.9, 15.3; IR (KBr) ν : 2981, 1641, 1468, 1432, 1071, 746, 693 cm^{-1} ; MS m/z : 395 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_8$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 373.1844, found 373.1849.

1,1'-二丙基-3,3'-二苯基-5,5'-偶氮二(1,2,4-三唑)(**3c**): 黄绿色粉末, 产率 42%. m.p. 202~204 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.04 (t, $J=7.38$ Hz, 3H), 2.09~2.16 (m, 2H), 4.73 (t, $J=7.14$ Hz, 2H), 7.44~7.50 (m, 3H), 8.20~8.23 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 162.0, 159.4, 130.0, 129.6, 128.3, 126.4, 50.2, 23.3, 10.7; IR (KBr) ν : 2967, 1639, 1468, 1431, 1089, 745, 694 cm^{-1} ; MS m/z : 423 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_8$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 401.2157, found 401.2163.

1,1'-二正丁基-3,3'-二苯基-5,5'-偶氮二(1,2,4-三唑)(**3d**): 绿色絮状固体, 产率 60%. m.p. 142~144 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.00 (t, $J=7.32$ Hz, 3H), 1.42~1.49 (m, 2H), 2.02~2.12 (m, 2H), 4.76 (t, $J=7.21$ Hz, 2H), 7.44~7.51 (m, 3H), 8.21 (dd, $J=2.30, 7.87$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 162.0, 159.3, 130.0, 129.6, 128.3, 126.4, 48.5, 31.9, 19.4, 13.2; IR (KBr) ν : 2953, 1632, 1474, 1431, 1090, 742, 688 cm^{-1} ; MS m/z : 451 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_8$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 429.2510, found 429.2514.

1,1'-二甲基-3,3'-二(2''-氯苯基)-5,5'-偶氮二(1,2,4-三唑)(**3e**): 黄色针状晶体, 产率 45%. m.p. 183~185 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.44 (s, 3H), 7.37~7.40 (m, 2H), 7.51~7.54 (m, 1H), 7.93~7.97 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 160.7, 158.8, 132.8, 131.2, 130.4, 130.4, 129.0, 126.4, 35.9; IR (KBr) ν : 3050, 1594, 1479, 1415, 1054, 752 cm^{-1} ; MS m/z : 435 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_8$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 413.0791, found 413.0792.

1,1'-二乙基-3,3'-二(2''-氯苯基)-5,5'-偶氮二(1,2,4-三唑)(**3f**): 黄色片状晶体, 产率 47%. m.p. 150~152 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.69 (t, $J=7.23$ Hz, 3H), 4.84 (q, $J=7.26$ Hz, 2H), 7.36~7.40 (m, 2H), 7.50~7.54 (m, 1H), 7.94~7.96 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 161.0, 158.6, 133.2, 131.6, 130.7, 130.7, 129.6, 126.8, 44.4, 15.6; IR (KBr) ν : 2986, 1639, 1478, 1416, 1056, 756 cm^{-1} ; MS m/z : 463 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_8$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 441.1104, found 441.1111.

1,1'-二丙基-3,3'-二(2''-氯苯基)-5,5'-偶氮二(1,2,4-三唑)(**3g**): 黄色絮状晶体, 产率 51%. m.p. 118~120 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.04 (t, $J=7.38$ Hz, 3H), 2.06~2.16 (m, 2H), 4.75 (t, $J=6.86$ Hz, 2H), 7.35~7.39 (m, 2H), 7.50~7.53 (m, 1H), 7.93~7.96 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 160.6, 158.8, 132.9, 131.2, 130.4, 130.3, 129.3, 126.4, 50.3, 23.3, 10.7; IR (KBr) ν : 2971, 1634, 1475, 1412, 1052, 749 cm^{-1} ; MS m/z : 491 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_8$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 469.1417, found 469.1419.

1,1'-二正丁基-3,3'-二(2''-氯苯基)-5,5'-偶氮二(1,2,4-三唑)(**3h**): 黄色针状晶体, 产率 46%. m.p. 123~125 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.98 (t, $J=7.32$ Hz, 3H), 1.41~1.48 (m, 2H), 2.02~2.11 (m, 2H), 4.78 (t, $J=7.17$ Hz, 2H), 7.36~7.41 (m, 2H), 7.51~7.54 (m, 1H), 7.94~7.96 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 160.6, 158.7, 132.9, 131.2, 130.4, 130.3, 129.3, 126.4, 48.5, 31.9, 19.4, 13.2; IR (KBr) ν : 2956, 1632, 1471, 1413, 1092, 744 cm^{-1} ; MS m/z : 519 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_8$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 497.1730, found 497.1736.

1,1'-二(6''-氯-3''-吡啶甲基)-3,3'-二(2''-氯苯基)-5,5'-偶氮二(1,2,4-三唑)(**3i**): 黄色粉末, 产率 51%. m.p. 241~243 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5.92 (s, 2H), 7.32~7.40 (m, 2H), 7.56 (d, $J=2.01$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=2.52, 8.22$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.43$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J=2.49$ Hz, 1H); IR (KBr) ν : 2925, 1641, 1591, 1462, 1418, 1102, 790, 618 cm^{-1} ; MS m/z : 727 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; HRMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{17}\text{Cl}_6\text{N}_{10}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 702.9763, found 702.9769.

1,1'-二乙基-3,3'-二(4''-氯苯基)-5,5'-偶氮二(1,2,4-三唑)(**3j**): 绿色粉末, 产率 46%. m.p. 263~265 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.69 (t, $J=7.26$ Hz, 3H), 4.83 (q, $J=7.17$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.37$ Hz, 2H), 8.15 (d, $J=8.43$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 161.2, 158.9, 135.7, 128.6, 128.5, 127.7, 44.0, 15.2; IR (KBr) ν : 2975, 1600, 1470, 1431, 1088, 851 cm^{-1} ; MS m/z : 463 ($\text{M}+$

23)⁺; HRMS calcd for C₂₀H₁₉Cl₂N₈ [M+H]⁺ 441.1104, found 441.1109.

1,1'-二丙基-3,3'-二(4''-氯苯基)-5,5'-偶氮二(1,2,4-三唑)(**3k**): 黄绿色粉末, 产率 40%. m.p. 243~245 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.04 (t, *J*=7.41 Hz, 3H), 2.06~2.18 (m, 2H), 4.71 (t, *J*=7.17 Hz, 2H), 7.44 (d, *J*=8.43 Hz, 2H), 8.15 (d, *J*=8.40 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 161.1, 159.4, 135.6, 128.6, 128.5, 127.7, 50.3, 23.2, 10.7; IR (KBr) ν: 2976, 1600, 1470, 1431, 1088, 851 cm⁻¹; MS *m/z*: 491 (M+Na)⁺; HRMS calcd for C₂₂H₂₃Cl₂N₈ [M+H]⁺ 469.1417, found 469.1419.

1,1'-二正丁基-3,3'-二(4''-氯苯基)-5,5'-偶氮二(1,2,4-三唑)(**3l**): 黄绿色粉末, 产率 41%. m.p. 225~227 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.00 (t, *J*=7.38 Hz, 3H), 1.41~1.48 (m, 2H), 2.02~2.11 (m, 2H), 4.78 (t, *J*=7.17 Hz, 2H), 7.44 (d, *J*=8.42 Hz, 2H), 8.14 (d, *J*=8.40 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 161.1, 159.3, 135.6, 128.6, 127.7, 127.2, 48.6, 31.9, 19.4, 13.2; IR (KBr) ν: 2960, 1639, 1465, 1429, 1087, 836 cm⁻¹; MS *m/z*: 519 (M+Na)⁺; HRMS calcd for C₂₄H₂₇Cl₂N₈ [M+H]⁺ 497.1730, found 497.1733.

1,1'-二甲基-3,3'-二(4''-甲氧基苯基)-5,5'-偶氮二(1,2,4-三唑)(**3m**): 红色粉末, 产率 40%. m.p. 252~254 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3.88 (s, 3H), 4.40 (s, 3H), 6.99 (d, *J*=8.29 Hz, 2H), 8.13 (d, *J*=7.92 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 162.1, 160.9, 159.3, 127.8, 122.4, 113.7, 55.0, 35.7; IR (KBr) ν: 2961, 1616, 1465, 1434, 1261, 1035, 831 cm⁻¹; MS *m/z*: 427 (M+23)⁺; HRMS calcd for C₂₀H₂₁N₈O₂ [M+H]⁺ 405.1782, found 405.1788.

1,1'-二乙基-3,3'-二(4''-甲氧基苯基)-5,5'-偶氮二(1,2,4-三唑)(**3n**): 黄色粉末, 产率 45%. m.p. 205~207 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.68 (t, *J*=7.26 Hz, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.80 (q, *J*=7.29 Hz, 2H), 6.98 (d, *J*=8.88 Hz, 2H), 8.15 (d, *J*=7.88 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 162.0, 160.8, 158.8, 127.9, 122.6, 113.7, 55.0, 43.8, 15.3; IR (KBr) ν: 2975, 1612, 1471, 1432, 1251, 1020, 842 cm⁻¹; MS *m/z*: 455 (M+Na)⁺; HRMS calcd for C₂₂H₂₅N₈O₂ [M+H]⁺ 433.2095, found 433.2099.

1,1'-二丙基-3,3'-二(4''-甲氧基苯基)-5,5'-偶氮二(1,2,4-三唑)(**3o**): 红色粉末, 产率 42%. m.p. 212~214 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.04 (t, *J*=7.38 Hz, 3H), 2.08~2.15 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.70 (t, *J*=7.11 Hz, 2H), 6.98 (dt, *J*=1.95, 9.66 Hz, 2H), 8.15 (dt, *J*=1.98,

9.63 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 161.9, 160.8, 159.3, 127.9, 122.7, 113.7, 55.0, 50.1, 23.3, 10.7; IR (KBr) ν: 2966, 1612, 1468, 1432, 1253, 1022, 844 cm⁻¹; MS *m/z*: 483 (M+Na)⁺; HRMS calcd for C₂₄H₂₉N₈O₂ [M+H]⁺ 461.2408, found 461.2406.

1,1'-二正丁基-3,3'-二(4''-甲氧基苯基)-5,5'-偶氮二(1,2,4-三唑)(**3p**): 红色块状晶体, 产率 41%. m.p. 192~194 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0.99 (t, *J*=7.32 Hz, 3H), 1.41~1.49 (m, 2H), 2.03~2.08 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.74 (t, *J*=7.26 Hz, 2H), 6.98 (d, *J*=8.85 Hz, 2H), 8.14 (d, *J*=8.82 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 161.9, 160.8, 159.3, 127.9, 122.7, 113.7, 55.0, 48.4, 31.9, 19.4, 13.2; IR (KBr) ν: 2966, 1612, 1456, 1431, 1251, 1023, 848 cm⁻¹; MS *m/z*: 511 (M+Na)⁺; HRMS calcd for C₂₆H₃₃N₈O₂ [M+H]⁺ 489.2721, found 489.2726.

3.2.2 抑菌活性测定

试验材料: 测试对象为目标化合物 **3a**~**3p**, 选择杀菌剂三唑酮作对照. 接种体有棉花立枯病原菌、黄瓜灰霉病原菌、苹果轮纹病原菌、西瓜炭疽病原菌、瓜果腐霉病原菌和辣椒疫霉病原菌均由中国农业科学院植物保护研究所提供, 试验所用培养基均为马铃薯-蔗糖-琼脂培养基(PDA).

试验方法: 试验全部在超净工作台操作, 所用材料均使用高压灭菌锅灭菌.

采用菌体生长速率测定法, 将所测化合物配成一定浓度, 并用培养基稀释成浓度为 50 μg/mL 的 PDA 含药平板, 并将其置于培养皿中固化. 在无菌条件下, 用直径为 7 mm 的打孔器切取试验菌株, 并置于 PDA 培养基平板中央, 以空白 PDA 培养基为空白对照, 以杀菌剂三唑酮为对照药剂, 置于(25±1) °C 的培养箱中培养, 每处理设 3 个重复. 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, 以空白对照比较计算抑制率. 抑制率(%)=(空白菌落平均直径-药剂处理组菌落增长平均直径)/(空白菌落平均直径-菌落直径)×100%, 实验结果见表 2, EC₅₀ 值结果见表 3.

3.2.3 晶体结构的培养及结构测定

取高纯度的化合物 **3b** 溶解在甲醇中配成浓度适当的稀溶液置于试管中, 用塑料保鲜膜封住瓶口, 在膜表面扎两个小洞, 室温条件下, 静置, 使溶剂自然缓慢挥发. 晶体缓慢生长, 大约 13 d 后析出符合晶体衍射要求的单晶. 化合物 **3b** 晶体结构的测定是在室温下将 0.40 mm×0.40 mm×0.45 mm 大小的 **3b** 晶体置于四圆衍射仪中, 以 Mo Kα 射线为辐射源, 石墨单色器, 用 SHELXL-97 程序收集数据, 采用 ω/2θ 扫描方式, λ=

0.7107 Å, 衍射点强度数据全部经 L_p 因子校正和经验吸收校正, 用最小二乘法对结构参数进行校正, 在微机上使用 SHELXTL-97 程序, 由直接法解出结构, 采用全矩阵最小二乘修正程序进行结构精修。

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3b** 的晶体结构图和数据, 目标化合物 **3a~3p** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR、HRMS 等谱图。这些数据可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Stefaskań, J.; Struga, M.; Tyski, S.; Kossakowski, J.; Dobosz, M. *Pol. J. Microbiol.* **2008**, *57*, 179.
- [2] Wang, B.-L.; Shi, Y.-X.; Ma, Y.; Liu, X.-H.; Li, Y.-H.; Song, H.-B.; Li, B.-J.; Li, Z.-M. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 551.
- [3] Plech, T.; Wujec, M.; Kosikowska, U.; Malm, A.; Kaproń, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 580.
- [4] Barbuceanu, S.-F.; Saramet, G.; Almajan, G. L.; Draghici, C.; Barbuceanu, F.; Bancescu, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 417.
- [5] Lin, X.-F.; Tan, Z.; Liu, Y.; He, Y.-J.; Bao, X.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 353 (in Chinese).
(林选福, 谭赞, 刘勇, 贺银菊, 鲍小平, 有机化学, **2013**, *33*, 353.)
- [6] 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.)
- [7] Bao, X.-P.; Lin, X.-F.; Jian, J.-Y.; Zhang, F.; Zou, L.-B. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 995 (in Chinese).
(鲍小平, 林选福, 蹇军友, 张峰, 邹林波, 有机化学, **2013**, *33*, 995.)
- [8] Wang, B.-L.; Zhang, Y.; Liu, X.-H.; Zhang, L.-Y.; Zhan, Y.-Z.; Zhang, X.; Wang, L.-Z.; Li, Y.-H.; Li, Z.-M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2017**, *192*, 34.
- [9] Fan, Z.-J.; Yang, Z.-K.; Zhang, H.-K.; Mi, N.; Wang, H.; Cai, F.; Zou, X.; Zheng, Q.-X.; Song, H. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 2630.
- [10] Song, X.-J.; Wang, S.; Tan, X.-H.; Wang, Z.-Y.; Wang, Y.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 72 (in Chinese).
(宋新建, 王胜, 谭小红, 王子云, 汪炎钢, 有机化学, **2007**, *27*, 72.)
- [11] Deng, X.-Q.; Song, M.-X.; Wei, C.-X.; Li, F.-N.; Quan, Z. *S. Med. Chem.* **2010**, *6*, 313.
- [12] Drabent, K.; Bialonska, A.; Ciunik, Z. *Inorg. Chem. Commun.* **2004**, *7*, 224.
- [13] Pan, L.; Chen, Y.-W.; Liu, Z.; Li, Y.-H.; Li, Z.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 542 (in Chinese).
(潘里, 陈有为, 刘卓, 李永红, 李正名, 有机化学, **2013**, *33*, 542.)
- [14] Sumangala, V.; Poojary, B.; Chidananda, N.; Arulmoli, T.; Shenoy, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 59.
- [15] Mavrova, A. T.; Wesselinova, D.; Tsenov, Y. A.; Denkova, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 63.
- [16] Abdel-Wahab, B. F.; Abdel-Latif, E.; Mohamed, H. A.; Awad, G. E. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *52*, 263.
- [17] Almasirad, S. A.; Tabatabai, M.; Faizi, A.; Kebriaeezadeh, N.; Mehrabi, A.; Dalvandi, A. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 6057.
- [18] Amir, M.; Shikha, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 535.
- [19] Il'inykh, E.-S.; Kim, D.-G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 636.
- [20] Mioc, M.; Soica, C.; Bercean, V.; Avram, S.; Balan-Porcarasu, M.; Coricovac, D.; Ghiulai, R.; Muntean, D.; Andrica, F.; Dehelean, C.; Spandidos, D.-A.; Tsatsakis, A.-M.; Kurunczi, L. *Int. J. Oncol.* **2017**, *50*, 1175.
- [21] Tumosienė, I.; Jonuškienė, I.; Kantminienė, K.; Beresnevičius, Z.-J. *Monatsh. Chem.* **2014**, *145*, 319.
- [22] Xu, H.; Zeng, X.-W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4193.
- [23] Sayed, A. Z.; Aboul-Fetouh, M. S.; Nassar, H. S. *J. Mol. Struct.* **2012**, *1010*, 146.
- [24] Patel, N. B.; Sharma, R. D. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 1250.
- [25] Kuznetsov, D. N.; Ruchkina, A. G.; Kobrakov, K. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 441.
- [26] Subramanyam, S.; Raja, S.; Jayaveera, K. N. *J. Pharm. Chem.* **2012**, *6*, 10.
- [27] Li, Z.; Qian, X.-H.; Ye, Z.-J.; Xu, X.-Y.; Shao, X.-S.; Tao, L.-M.; Song, G.-H.; Xu, Z.-P. *CN 102464653*, **2012**.
- [28] Elsharabasy, F. S.; Gomha, S. M.; Farghaly, T. A.; Elzahabi, H. S. A. *Molecules* **2017**, *22*, 319.
- [29] Qin, Z.-H.; Ma, Y.-Q.; Su, W.-C.; Wang, L.; Zhang, Z.; Zhao, B.-B.; Fang, J.-S. *CN 101821232*, **2010**.
- [30] Qin, Z.-H.; Mu, C.-W.; Li, N.; Fu, B.; Zhang, S.-S.; Xiao, Y.-M. *CN 1939128*, **2006**.
- [31] Su, W.-C.; Zhou, Y.-H.; Ma, Y.-Q.; Wang, L.; Zhang, Z.; Rui, C.-H.; Duan, H.-X.; Qin, Z.-H. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 5028.
- [32] Qin, Z.-H.; Ma, Y.-Q.; Zhou, Y.-H.; Xu, Y.; Jia, C.-Q.; Zhou, Z.-Y.; Yang, D.-Y. *CN 102863360*, **2013**.
- [33] Qin, Z.-H.; Ma, Y.-Q.; Su, W.-C.; Zhao, B.-B.; Fang, J.-S. *WO 2013003977*, **2013**.
- [34] Jia, C.-Q.; Yang, D.-Y.; Che, C.-L.; Ma, Y.-Q.; Rui, C.-H.; Yan, X.-J.; Qin, Z.-H. *Chem. J. Chin. Univ.* **2016**, *37*, 892 (in Chinese).
(贾长青, 杨冬燕, 车传亮, 马永强, 芮昌辉, 闫晓静, 覃兆海, 高等学校化学学报, **2016**, *37*, 892.)
- [35] Jia, C.-Q.; Su, W.-C.; Xu, Y.-J.; Liu, J.-P.; Qin, Z.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 830 (in Chinese).
(贾长青, 苏旺苍, 徐彦军, 刘吉平, 覃兆海, 有机化学, **2016**, *36*, 830.)
- [36] Venugopal, T.; Jean'ne, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19982.
- [37] Li, Y.-C.; Qi, C.; Li, S.-H.; Zhang, H.-J.; Sun, C.-H.; Yu, Y.-Z.; Pang, S.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12172.
- [38] Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, S1.

(Lu, Y.)