含噻唑联哌啶烟酰胺类化合物的合成与生物活性研究

丁成荣 潘亚运 殷 许 谭成侠*

(浙江工业大学化学工程与材料学院 杭州 310032)

摘要 噻唑联哌啶结构能够影响生物体内胆固醇类化合物的代谢活动, 是氟噻唑吡乙酮抑制病原菌的氧胆固醇结合蛋白(OSBP)的关键药效基团. 为了寻找具有生物活性的新型含噻唑联哌啶结构的化合物, 设计并合成了14个未见文献报道的新颖含噻唑联哌啶烟酰胺类化合物, 其结构经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR和HRMS确证, 生测结果显示: 在100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 目标化合物普遍具有抑菌活性, 其中1个化合物对小麦赤霉病的抑菌活性为60%; 3个化合物对黄瓜灰霉病的抑菌活性为60%; 6个化合物对苹果褐斑病的抑菌效果为70%; (4-(5-(2,3-二氯苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)(5,6-二氯吡啶-3-基)甲酮(**6k**)对马铃薯晚疫病的抑菌活性为75%.

关键词 结构; 噻唑联哌啶; 烟酰胺; 抑菌活性

Synthesis and Biological Activity of Thiazolidine Piperidine Nicotinamide Compounds

Ding, Chengrong Pan, Yayun Yin, Xu Tan, Chengxia*

(College of Chemical Engineering and Materials Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032)

Abstract The structure of thiazolidine piperidine could affect the metabolic activities of cholesterol compounds *in vivo*, and it is the key pharmacophore of oxythiazolidine to inhibit the oxygen cholesterol-binding protein (OSBP) of pathogenic bacteria. 14 novel thiazolidine piperidine nicotinamide derivatives were designed and synthesized in search of new bioactive compounds containing thiazolidine piperidine structure. The structures of target compounds were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR and HRMS spectra. The preliminary bioassay showed that the target compounds generally had antibacterial activities. At the concentration of 100 $\mu\text{g/mL}$, the antibacterial activity of one compound against *Fusarium graminearum* was 60%, the antibacterial activities of three compounds against *Botrytis cinerea* were 60%, the bacteriostatic activities of six compounds against *Diplocarpon mali* were 70%, and the antibacterial activity of (4-(5-(2,3-dichlorophenyl)-4-methylthiazol-2-yl)piperidin-1-yl)(5,6-dichloropyridin-3-yl)methanone (**6k**) against *Phytophthora infestans* (Mont.) de Bary was 75%. Therefore it was worth for further research about structural optimization.

Keywords structure; thiazolidine piperidine; nicotinamide; antibacterial activity

含噻唑联哌啶结构作为一类蛋白抑制剂的药效基团在医药领域^[1~3]有着广泛的应用, 其作为药效基团在农药领域的首次报道源于杜邦公司开发的氟噻唑吡乙酮^[4](oxathiapiprolin)的问世, 氟噻唑吡乙酮结构包含噻唑、噻唑、哌啶、吡啶四个杂环, 是首个含噻唑联哌啶烟酰胺类杀菌剂, 具有低毒、高效等特点, 尤其对卵菌纲类病原菌有特效, 且对用户、农业生产者和环境的安全性高, 因此深受各国推崇. 其作用机制是抑制病原菌的氧胆固醇结合蛋白(OSBP). 近年来, 一些新颖具有不同程度的杀菌活性的含噻唑联哌啶结构先导化合物^[5~15]

被陆续研发出来(Figure 1), 如 Lamberth 等^[6]开发的化合物 **1** 在 6 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对马铃薯和番茄晚疫病, 葡萄霜霉病防治效果 100%; Choi 课题组^[17]开发的化合物 **2** 同时具有杀菌和杀虫活性(蚊子幼虫) $\text{LC}_{50}=0.513$; Li 课题组^[18]开发的化合物 **3** 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 水稻纹枯病菌的抑菌效果为 93.75%.

烟酰胺结构能够有效提高新化合物的电子传递活性和亲水性, 在生测过程中往往发现化合物具有更好的生物活性、内吸性或选择性, 故而烟酰胺结构一直是新农药创制的热点. 迄今为止已有不少商品化的产品问世

* Corresponding author. E-mail: tanchengxia@zjut.edu.cn

Received December 14, 2018; revised February 18, 2019; published online March 8, 2019.

Project supported by the Collaborative Innovation Center of Zhejiang Province Green Pesticide.

浙江省绿色农药 2011 协同创新中心开放基金资助项目.

(图 1), 如德国巴斯夫公司开发噻唑菌胺(boscalid)^[19], 几乎对所有类型的真菌病害都有活性且不易产生交互抗性; 如日本曹达公司开发的杀菌剂 picarbutrazox^[20], 其结构独特, 作用机制新颖, 具有渗透活性, 对盘梗霉属、腐霉属、霜霉属、假霜霉属和疫霉属卵菌纲病原菌有效。

图 1 化合物 1~3 和噻唑菌胺及 picarbutrazox 的结构式
Figure 1 Structures of compound 1~3, boscalid and picarbutrazox

鉴于烟酰胺结构具有良好的生物活性, 研究者将烟酰胺活性片段引入到含噻唑联哌啶结构中, 设计了含噻唑联哌啶烟酰胺结构的化合物(图 2)^[20~25]。所有目标化合物的结构经 ¹H NMR, ¹³C NMR 和 HRMS 确认。初步

生物活性测试表明: 该类化合物具有良好的抑菌活性, 目标化合物的合成路线如图 3 所示。

图 2 先导化合物的设计
Figure 2 Design strategy of lead compound

1 结果与讨论

1.1 化合物的合成及结构分析

以取代苯胺为底物, 经重氮化、氯化、环化得到中间体 5, 中间体 5 脱保护后与 5,6-二氯烟酸反应最终得到目标化合物 6a~6n。在合成过程中发现, 中间体 2 的合成是影响苯环上取代基多样性的主要原因, 在其合成过程中存在多取代和竞争反应, 多取代情况可以通过控制磺酰氯的用量和反应时间来抑制, 竞争反应(图 4)则无法控制, 正常情况下 Chlorination 1 是反应的主要方向, 苯环上存在邻位取代基或强的供电子基团, 能促进反应往 Chlorination 2 的方向发展。在苯环上邻位二取代的情况下则以 Chlorination 2 的方向反应, 故而出现了

R = 6a: 4-CF₃; 6b: 4-Cl; 6c: 4-Br; 6d: 4-t-Bu; 6e: H; 6f: 3-CF₃; 6g: 3-Cl; 6h: 3-Br; 6i: 3-CH₃; 6j: 2-F; 6k: 2,3-Cl₂; 6l: 2,4-Cl₂; 6m: 2,5-Cl₂

图 3 目标化合物的合成路线
Figure 3 Synthetic route of target compounds

6n 的结构. 中间体 **4** 是关键中间体, 其噻唑环的合成利用了 α -卤代酮与硫代酰胺反应合成噻唑环的方式, 然而在实验过程中发现, 在采用常规方法合成噻唑环, 即选用 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、醇、丙酮等强极性液体为溶剂, 碱为催化剂进行反应, 中间体 **4** 的含量低, 有大量的反应底物未参与反应且不利于分离, 影响下一步反应的进行. 在不断的研究和实践中发现, 中间体 **2** 与中间体 **3** 的环合过程特殊, 环合过程需要在冰醋酸、无水醋酸钠的条件下才能完全反应, 同时反应温度控制在 80 °C, 温度过高会发生脱叔丁基羰基反应.

图 4 合成过程讨论

Figure 4 Discussion on the synthesis

以目标化合物 **6a** 为例进行谱学分析, 分子式为 $C_{22}H_{18}Cl_2F_3N_3OS$, 1H NMR 谱图中 18 个氢均得到归属. δ 8.38 (1H), 7.89 (1H) 为吡啶环的 2H; δ 7.69 (2H), 7.54(2H) 为苯环的 4H; δ 2.51 (3H) 为噻唑环甲基的 3H; δ 4.75 (1H), 3.85 (1H), 3.46~2.88 (3H), 2.24 (2H), 1.88 (2H) 为哌啶环的 9H, 且哌啶环上的对称 H 往往会出现偶合常数偏大的情况. ^{13}C NMR 谱图中 22 个碳均得到归

属, 其中因苯环的对称关系存在重叠碳: δ 129.28 ($2 \times C$), 125.63 ($2 \times C$), 因三氟甲基中氟元素影响出现的碳的裂峰 δ 129.70 (q, $J=32.6$ Hz), 125.63 (q, $J=3.6$ Hz), 123.89 (q, $J=272.1$ Hz). 在 HRMS (ESI) 谱图中该化合物分子离子峰计算值为 500.0572 $[M+H]^+$, 测定值 500.0569 $[M+H]^+$, 绝对误差在 0.003 以内.

1.2 化合物的抑菌活性

目标化合物 **6a**~**6n** 的抑菌活性数据列于表 1. 在 100 $\mu g/mL$ 浓度下, 目标化合物对小麦赤霉病普遍具有中等抑菌活性, 其中 **6j** 的抑菌活性达 60%. 4-氯苯基(**6b**)与 2,4-二氯苯基(**6l**), 苯基(**6e**)与邻氟苯基(**6j**), 3-氯苯基(**6g**)与 2,3-二氯苯基(**6k**)的比较发现, 苯环上的邻位取代能够增强化合物对小麦赤霉病的抑菌活性; 目标化合物对苹果褐斑病的抑制有特效, 抑制效果普遍在 50% 以上, 其中 **6a**, **6b**, **6e**, **6f**, **6i**, **6j** 的抑制效果达 70%. 苯基(**6e**)与取代苯基(**6a**~**6d** 和 **6f**~**6m**)的比较发现, 苯环上取代基的变化不是有效增强化合物对苹果褐斑病抑菌活性的方式; 目标化合物对马铃薯晚疫病具有抑制效果, 其中 **6k** 的抑制效果达 75%. 苯基(**6e**)与单取代苯基(**6a**~**6d** 和 **6f**~**6j**)和苯基(**6e**)与双取代苯基(**6k**, **6l**, **6m**)的比较发现, 相邻的双取代可以作为增强马铃薯晚疫病抑菌活性的方式; 目标化合物对黄瓜灰霉病具有中等的抑制效果, 其中 **6b**, **6e**, **6i** 的抑制效果达 60%. 与苹果褐斑病的情况一致; **6n** 杀菌活性的存在, 证实了在噻唑环上双取代及另一侧单取代的可行性.

2 结论

将烟酰胺结构引入到含噻唑联哌啶类化合物, 设计并合成了 14 个未见文献报道的新型含噻唑联哌啶烟酰胺

表 1 在 100 $\mu g/mL$ 浓度下目标化合物 **6a**~**6n** 的抑菌活性(抑制率/%)^aTable 1 Antibacterial activity (inhibition/%) of target compounds **6a**~**6n** at 100 $\mu g/mL$

化合物	取代基	小麦赤霉病	苹果褐斑病	水稻纹枯病	马铃薯晚疫病	黄瓜灰霉病
6a	4- CF_3	50 $\pm$ 4bcd	70 $\pm$ 5b	0	25 $\pm$ 4de	45 $\pm$ 4de
6b	4-Cl	30 $\pm$ 3e	70 $\pm$ 8b	0	0 $\pm$ 0h	60 $\pm$ 3b
6c	4-Br	45 $\pm$ 5cd	65 $\pm$ 6bc	0	15 $\pm$ 3fg	20 $\pm$ 3g
6d	4- <i>t</i> -Bu	30 $\pm$ 5e	45 $\pm$ 5ef	0	0 $\pm$ 0h	10 $\pm$ 1h
6e	H	50 $\pm$ 6bcd	70 $\pm$ 6b	0	40 $\pm$ 5c	60 $\pm$ 4b
6f	3- CF_3	15 $\pm$ 3f	70 $\pm$ 7b	0	0 $\pm$ 0h	30 $\pm$ 3f
6g	3-Cl	45 $\pm$ 7cd	65 $\pm$ 5bc	0	0 $\pm$ 0h	45 $\pm$ 3de
6h	3-Br	30 $\pm$ 5e	55 $\pm$ 3cde	0	10 $\pm$ 1g	55 $\pm$ 4bc
6i	3- CH_3	40 $\pm$ 7de	70 $\pm$ 2b	0	0 $\pm$ 0h	60 $\pm$ 3b
6j	2-F	60 $\pm$ 6b	70 $\pm$ 4b	0	20 $\pm$ 2ef	50 $\pm$ 4cd
6k	2,3- Cl_2	55 $\pm$ 5bc	60 $\pm$ 5bcd	0	75 $\pm$ 6b	50 $\pm$ 4cd
6l	2,4- Cl_2	50 $\pm$ 10bcd	55 $\pm$ 7cde	0	30 $\pm$ 4d	50 $\pm$ 5cd
6m	2,5- Cl_2	55 $\pm$ 4bc	50 $\pm$ 3def	0	10 $\pm$ 1g	40 $\pm$ 3e
6n	2,6- Cl_2 (异)	15 $\pm$ 2f	40 $\pm$ 4f	0	0 $\pm$ 0h	40 $\pm$ 3e
多菌灵		100 $\pm$ 0a	100 $\pm$ 0a	100 $\pm$ 0	100 $\pm$ 0a	100 $\pm$ 0a

^a 用 DPS 软件, Tukey 法多重比较, 小写字母表示差异达显著水平($P < 0.05$).

胺类化合物, 其结构经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 HRMS 确证。生测结果显示: 在 100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 目标化合物 **6j** 对小麦赤霉病的抑菌活性为 60%; **6a**, **6b**, **6c**, **6f**, **6i**, **6j** 对苹果褐斑病的抑菌效果为 70%; **6k** 对马铃薯晚疫病的抑菌活性为 75%; **6b**, **6c**, **6i** 对黄瓜灰霉病的抑菌活性为 60%。所设计的含噻唑联哌啶烟酰胺结构是一种具有杀菌活性的化合物, 对于开发一种新型的噻唑联哌啶烟酰胺类杀菌剂具有重要的研究意义和参考价值。构效分析显示: 4-甲基-5-苯基-2-(哌啶-4-基)噻唑可以作为对烟酰胺结构普筛的先导化合物, 进一步的结构优化和构效关系仍在进行中。

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。所有试剂为国产市售分析纯。

3.2 实验方法

3.2.1 1-取代苯基-2-丙酮(**1a**~**1n**)的合成

在装有机机械搅拌的 250 mL 三口瓶中加入取代苯胺 (0.15 mol), 30% 浓硫酸 (80 mL)。在 0 $^{\circ}\text{C}$ 条件下, 用恒压滴液漏斗滴加 NaNO_2 (0.15 mol), 滴加完毕, 保温 30 min, 在 0 $^{\circ}\text{C}$ 条件下用恒压滴液漏斗滴加 40% HBF_4 (0.19 mol), 保温 3 h, 减压抽滤, 得到氟硼酸重氮盐。用冰乙醇洗涤, 干燥除水。在装有机机械搅拌的 250 mL 四口瓶中加入醋酸钠 (0.25 mol)、乙酸异丙酯 (0.80 mol)、氧化亚铜 (0.02 mol), 将干燥的氟硼酸重氮盐分批慢慢滴加到四口瓶中, 控制温度在 35~40 $^{\circ}\text{C}$ 反应 8 h。抽滤除盐, 滤饼用石油醚洗涤, 收集滤液, 减压蒸馏得到中间体 **1a**~**1n**^[26], 淡黄色液体。分析数据与参考文献报道一致。

3.2.2 1-取代苯基-2-氯-丙酮(**2a**~**2n**)的合成

在 50 mL 三口瓶中加入中间体 **1** (0.05 mol)、二氯甲烷 (10 mL), 采用磁力搅拌, 用恒压滴液漏斗缓慢滴加磺酰氯 (0.05~0.055 mol), 反应 2 h。用饱和碳酸氢钠溶液调 $\text{pH}=8\sim 9$, 用二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋蒸得中间体 **2a**~**2n**^[27], 淡黄色液体, 直接投入下一步反应。

3.2.3 *N*-叔丁基羰基-4-硫代酰胺哌啶(**3**)的合成

在带机械搅拌的 250 mL 的四口烧瓶中加入 70% NaSH (0.18 mol), NH_4Cl (0.18 mol), DMF (120 mL), *N*-叔丁基羰基-4-氰基哌啶 (0.04 mol), 在室温下搅拌 72 h。反应完全后, 在搅拌过程中将反应液慢慢加入到 600 g

冰水中, 搅拌 1 h 后, 出现大量白色固体。抽滤, 滤液用乙酸乙酯萃取 (100 mL $\times$ 3), 旋蒸, 所得固体与滤饼合并烘干得中间体 **3**, 白色固体, 收率 95.3%。m.p. 134~135 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.66 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.22 (d, $J=12.5$ Hz, 2H), 2.78~2.65 (m, 3H), 1.90 (d, $J=12.6$ Hz, 2H), 1.73 (qd, $J=12.9$, 4.5 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 172.26, 154.71, 147.35, 133.73, 130.72, 130.37 (2 $\times$ C), 129.64, 128.90 (2 $\times$ C), 79.65, 43.71, 40.81 (2 $\times$ C), 32.47 (2 $\times$ C), 28.477 (3 $\times$ C), 16.04。HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ 415.1395, found 415.1403。

3.2.4 4-(4-取代苯基-5-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(**4a**~**4n**)的合成

在 100 mL 单口瓶中加入中间体 **2** (0.05 mol)、中间体 **3** (0.05 mol)、无水醋酸钠 (0.15 mol)、冰醋酸 (50 mL)。采用磁力搅拌, 在 80 $^{\circ}\text{C}$ 温度下反应 24 h 后, 旋蒸去除冰醋酸。往体系中加入乙酸乙酯, 过滤, 旋蒸得到褐色的油状物, 经柱分离后得到中间体 **4a**~**4n**, 白色固体。直接用于下一步反应。

3.2.5 4-取代苯基-5-甲基噻唑-2-基哌啶-1-盐酸盐(**5a**~**5n**)的合成

在 100 mL 单口瓶中加入中间体 **4** (0.05 mol) 和 4 mol/L HCl 的二氧六环溶液 (20 mL)。在室温下采用磁力搅拌, 反应 4 h 后旋蒸得到中间体 **5a**~**5n**, 固体或油状物。直接投入下一步反应。

3.2.6 目标化合物 **6a**~**6n** 的合成

在封管中加入中间体 **5** (1.0 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (5 mmol)、5,6-二氯烟酸 (1.1 mmol)、EDCI (1.5 mmol)、HOBt (1.5 mmol)、二氯甲烷 (4 mL)。反应 24 h 后往体系中加入二氯甲烷 (30 mL), 多次水洗后, 旋蒸, 过柱得到目标化合物 **6a**~**6n**。

(5,6-二氯吡啶-3-基)(4-(4-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮(**6a**): 收率 65.8%, 淡黄色固体。m.p. 168~169 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.38 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.46~2.88 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.24 (d, $J=17.6$ Hz, 2H), 1.88 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 171.22, 165.20, 150.21, 148.26, 145.12, 137.61, 135.65, 131.60, 130.84, 129.70 (q, $J=32.6$ Hz), 129.60, 129.28 (2 $\times$ C), 125.63 (q, $J=3.6$ Hz) (2 $\times$ C), 123.89 (q, $J=272.1$ Hz), 47.51, 42.09, 40.18, 32.75, 31.77, 16.06。HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 500.0572, found 500.0569。

(4-(5-(4-氯苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)(5,6-

二氯吡啶-3-基)甲酮(**6b**): 收率 64.2%, 白色固体. m.p. 172~173 °C; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.38 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.45~7.38 (m, 2H), 7.39~7.32 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.31 (tt, $J=11.2, 3.9$ Hz, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.23 (dd, $J=25.2, 9.7$ Hz, 2H), 1.87 (d, $J=47.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 170.48, 165.15, 150.15, 147.51, 145.10, 137.57, 133.77, 131.61, 130.80, 130.37, 130.27 (2 $\times$ C), 129.85, 128.84 (2 $\times$ C), 47.56, 42.16, 40.14, 32.61, 31.89, 15.94. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466.0309, found 466.0308.

(4-(5-(4-溴苯基)-4-甲基噻唑-2-基)吡啶-1-基)(5,6-二氯吡啶-3-基)甲酮(**6c**): 收率 66.5%, 白色固体. m.p. 177~178 °C; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.38 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.63~7.50 (m, 2H), 7.38~7.20 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.42~2.96 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.35~2.09 (m, 2H), 1.85 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 170.46, 165.15, 150.17, 147.62, 145.11, 137.59, 131.81 (2 $\times$ C), 131.62, 130.90, 130.82, 130.57 (2 $\times$ C), 129.86, 121.89, 47.58, 42.27, 40.19, 32.69, 31.86, 16.01. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 509.9804, found 509.9797.

(4-(5-(4-(叔丁基)苯基)-4-甲基噻唑-2-基)吡啶-1-基)(5,6-二氯吡啶-3-基)甲酮(**6d**): 收率 63.8%, 淡黄色固体. m.p. 160~161 °C; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.38 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.53~7.42 (m, 2H), 7.40~7.33 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.49~2.87 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.28 (d, $J=76.0$ Hz, 2H), 1.89 (d, $J=27.0$ Hz, 2H), 1.37 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 169.79, 165.17, 150.85, 150.17, 146.91, 145.14, 137.61, 131.69, 131.15, 130.83, 128.97, 128.76 (2 $\times$ C), 125.59 (2 $\times$ C), 47.67, 42.20, 40.20, 34.58, 32.66, 31.98, 31.21 (3 $\times$ C), 16.04. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488.1325, found 488.1324.

(5,6-二氯吡啶-3-基)(4-(4-甲基-5-苯基噻唑-2-基)吡啶-1-基)甲酮(**6e**): 收率 64.5%, 白色固体. m.p. 146~147 °C; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.38 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.47~7.33 (m, 5H), 4.75 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.40~2.92 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 1.90 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 170.16, 165.15, 150.15, 147.15, 145.11, 137.58, 131.89, 131.65, 131.09, 130.80, 129.07 (2 $\times$ C), 128.62 (2 $\times$ C), 127.73, 47.55, 42.17, 40.15, 32.63, 31.91,

15.97. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432.0699, found 432.0696.

(5,6-二氯吡啶-3-基)(4-(4-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基)吡啶-1-基)甲酮(**6f**): 收率 55.2%, 白色固体. m.p. 136~137 °C; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.38 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.65~7.54 (m, 3H), 4.75 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.40~2.92 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 1.88 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 171.01, 165.23, 150.25, 148.21, 145.14, 137.62, 132.89, 132.32, 131.64, 130.88, 131.19 (q, $J=32.5$ Hz), 129.52, 129.24, 125.81 (q, $J=3.8$ Hz), 124.47 (q, $J=3.7$ Hz), 123.78 (q, $J=272.5$ Hz), 47.51, 42.21, 40.23, 32.69, 31.87, 15.97. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 500.0572, found 500.0568.

(4-(5-(3-氯苯基)-4-甲基噻唑-2-基)吡啶-1-基)(5,6-二氯吡啶-3-基)甲酮(**6g**): 收率 55.7%, 白色固体. m.p. 156~157 °C; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.38 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.43~7.28 (m, 4H), 4.74 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.39~2.94 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.24 (d, $J=33.8$ Hz, 2H), 1.90 (ddd, $J=20.8, 15.6, 9.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 170.70, 165.17, 150.17, 147.91, 145.11, 137.58, 134.49, 133.72, 131.62, 130.82, 129.87, 129.56, 129.00, 127.81, 127.22, 47.61, 42.25, 40.16, 32.65, 31.90, 16.02. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466.0309, found 466.0306.

(4-(5-(3-溴苯基)-4-甲基噻唑-2-基)吡啶-1-基)(5,6-二氯吡啶-3-基)甲酮(**6h**): 收率 60.3%, 白色固体. m.p. 154~155 °C; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.37 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.49 (dt, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.38~7.26 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.40~2.97 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.35~2.10 (m, 2H), 1.87 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 170.73, 165.15, 150.16, 147.94, 145.10, 137.58, 134.00, 131.88, 131.61, 130.80, 130.71, 130.10, 129.42, 127.66, 122.60, 47.51, 42.17, 40.15, 32.64, 31.90, 16.00. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 509.9804, found 509.9803.

(5,6-二氯吡啶-3-基)(4-(4-甲基-5-(间甲基苯基)噻唑-2-基)吡啶-1-基)甲酮(**6i**): 收率 53.2%, 淡黄色固体. m.p. 134~135 °C; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.38 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.32 (td, $J=7.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.26~7.15 (m, 3H), 4.75 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.40~2.93 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (d, $J=$

3.1 Hz, 3H), 2.24 (s, 2H), 1.85 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 170.22, 165.24, 150.24, 146.98, 145.16, 138.42, 137.64, 131.75, 131.67, 131.35, 130.88, 129.85, 128.64, 128.58, 126.20, 47.65, 42.28, 40.17, 32.77, 31.88, 21.37, 15.96. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446.0855, found 446.0853.

(5,6-二氯吡啶-3-基)(4-(5-(2-氟苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮(**6j**): 收率 45.6%, 白色固体. m.p. 140~141 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.38 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.44~7.33 (m, 2H), 7.26~7.14 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.37~2.93 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (d, $J=34.1$ Hz, 2H), 1.92 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 171.60, 165.15, 159.59 (d, $J=248.8$ Hz), 150.14, 149.70, 145.11, 137.57, 131.97 (d, $J=2.4$ Hz), 131.65, 130.80, 130.09 (d, $J=8.1$ Hz), 124.14 (d, $J=3.6$ Hz), 123.62, 119.51 (d, $J=15.3$ Hz), 116.03 (d, $J=22.1$ Hz), 47.62, 42.21, 40.17, 32.67, 31.89, 15.93. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.0604, found 450.0607.

(4-(5-(2,3-二氯苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)(5,6-二氯吡啶-3-基)甲酮(**6k**): 收率 33.2%, 白色固体. m.p. 162~163 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.42~8.34 (m, 1H), 7.92~7.84 (m, 1H), 7.59~7.48 (m, 1H), 7.32~7.21 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.38~2.90 (m, 3H), 2.27 (s, 5H), 1.88 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 171.78, 165.16, 150.17, 150.01, 145.11, 137.57, 133.79, 133.12, 132.82, 131.62, 130.81, 130.80, 130.66, 127.02, 126.84, 47.65, 42.20, 40.17, 32.67, 31.88, 15.71. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 499.9919, found 499.9911.

(4-(5-(2,4-二氯苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)(5,6-二氯吡啶-3-基)甲酮(**6l**): 收率 38.6%, 白色固体. m.p. 157~158 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.38 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.91~7.85 (m, 1H), 7.53 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.34~7.28 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.32 (tt, $J=11.4$, 4.0 Hz, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.28 (s, 5H), 1.89 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 171.95, 165.18, 150.18, 150.06, 145.12, 137.58, 135.34, 135.20, 133.29, 131.62, 130.82, 129.80, 129.13, 127.10, 125.99, 47.56, 42.24, 40.17, 32.69, 31.86, 15.69. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 499.9919, found 499.9910.

(4-(5-(2,5-二氯苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)(5,6-二氯吡啶-3-基)甲酮(**6m**): 收率 45.9%, 白色固

体. m.p. 158~159 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.38 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.52~7.30 (m, 3H), 4.75 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.42~2.93 (m, 3H), 2.30 (s, 5H), 1.87 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 172.14, 165.27, 150.29, 150.28, 145.15, 137.64, 133.00, 132.50, 132.36, 132.18, 131.63, 131.01, 130.91, 129.92, 125.89, 47.70, 42.30, 40.22, 32.73, 31.93, 15.79. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 499.9919, found 499.9917.

(4-(4-(2,6-苯乙基)噻唑-2-基)哌啶-1-基)(5,6-二氯吡啶-3-基)甲酮(**6n**): 收率 52.4%, 白色固体. m.p. 136~137 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.37 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.52 (t, $J=1.4$ Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.46 (d, $J=1.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.44~2.96 (m, 3H), 2.23 (d, $J=33.8$ Hz, 2H), 1.83 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 172.73, 165.23, 152.71, 150.23, 145.16, 143.28, 137.64, 136.03, 134.95, 131.70, 130.88, 128.51, 128.31 ($2\times\text{C}$), 112.92, 47.44, 42.16, 40.00, 33.43, 32.64, 31.85. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{OSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 521.9739, found 521.9737.

3.3 生物活性测试

3.3.1 实验处理方法

靶标: 小麦赤霉病菌, 苹果褐斑病菌, 水稻纹枯病菌, 马铃薯晚疫病菌, 黄瓜灰霉病菌.

将融化好的 PDA 培养基冷却至 60~70 $^{\circ}\text{C}$, 按设计浓度加入定量药剂, 配置成 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的含毒培养基, 待其充分冷却后, 接种直径为 5 mm 的病菌菌饼, 然后放置于培养箱中培养, 96 h 后, 采用十字交叉法进行结果调查.

3.3.2 药效计算

$$\text{抑菌率}(\%) = \frac{\text{对照菌落直径} - \text{处理菌落直径}}{\text{对照菌落直径} - \text{菌饼直径}} \times 100\%$$

辅助材料(Supporting Information) 目标化合物 **6a**~**6n** 的 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 HRMS. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Huang, X. F.; Tang, J. F.; Ji, J. L. *J. Organomet. Chem.* **2012**, 878, 1.
- [2] Chavva, K.; Pillamarri, S.; Banda, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 23, 5893.
- [3] Dev, G. J.; Poornachandra, Y.; Reddy, K. R.; Kumar, R. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 130, 223.
- [4] Liu, R. B.; Zheng, Y. Q.; Wang, Y. L. *Agrochemicals* **2018**, 57, 326 (in Chinese).
(刘瑞宾, 郑怡倩, 汪焱鲁, 农药, **2018**, 57, 326.)
- [5] Cederbaum, F. *WO 2014118142*, **2014** [*Chem. Abstr.* **2014**, 161,

- 320959].
- [6] Lamberth, C. *WO 2014154530*, **2014** [*Chem. Abstr.* **2014**, 161, 640429].
- [7] Tomoki, T. *US 20130296272*, **2013** [*Chem. Abstr.* **2014**, 156, 337332].
- [8] Gregory, V. *WO 2009055514*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2009**, 150, 578441].
- [9] Stefan, H. *US 20160198713*, **2016** [*Chem. Abstr.* **2016**, 162, 400022].
- [10] Pierre, C. *US 20110312999*, **2011** [*Chem. Abstr.* **2011**, 155, 615369].
- [11] Hanagan, M. A. *WO 2009094407*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2009**, 151, 234956].
- [12] Kamireddy, B. *WO 2009094445*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2009**, 151, 173451].
- [13] Pasteris, R. J. *WO 2008013925*, **2008** [*Chem. Abstr.* **2008**, 160, 302215].
- [14] Hu, D. J.; Liu, S. F.; Huang, T. H. *Molecules* **2009**, *14*, 1288.
- [15] Chen, L.; Zhu, Y. J.; Fan, Z. J. *J. Agric. Food Chem.* **2017**, *65*, 745.
- [16] Sulzermosse, S.; Cederbaum, F.; Lamberth, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2129.
- [17] Choi, W. S.; Nam, S. W.; Kim, I. D.; Kim, S. H.; Park, K. H.; Bae, I. K. *J. Chem.* **2015**, 241793.
- [18] Li, F. Y.; Zhu, Y. J.; Fan, Z. J.; Xu, J. H.; Guo X. F.; Zong, G. N.; Song, Y. Q.; Qian, X. L.; Ma, L. Y.; Wang, J. R. *Chin. J. Struct. Chem.* **2015**, *34*, 5659.
- [19] Wang, K. B.; Pu, T.; Luo, Y. J. *Yunnan Agric. Univ.* **2018**, *33*, 218 (in Chinese).
(王凯博, 普特, 罗艳, 云南农业大学学报, **2018**, *33*, 218.)
- [20] Ye, X. *World Pestic.* **2018**, *40*, 63 (in Chinese).
(叶萱. 世界农药, **2018**, *40*, 63.)
- [21] Xu, J.; Ma, L.; Liu, X. B. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 1680 (in Chinese).
(徐姣, 马玲, 刘秀波, 有机化学, **2018**, *38*, 1680.)
- [22] Sun, N. B.; Shen, Z. H.; Zhai, Z. W. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2044 (in Chinese).
(孙娜波, 沈钟华, 翟志文, 有机化学, **2017**, *37*, 2044.)
- [23] Dai, H.; Li, H.; Jin, Z. C. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 185 (in Chinese).
(戴红, 李宏, 金智超, 有机化学, **2016**, *36*, 185.)
- [24] Dai, H.; Chen, J.; Cao, X. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 377 (in Chinese).
(戴红, 陈佳, 曹雄飞, 有机化学, **2016**, *36*, 377.)
- [25] Li, Q. M.; Pang, K. S.; Zhao, J. P. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 1009 (in Chinese).
(李倩梅, 庞凯胜, 赵建平, 有机化学, **2017**, *37*, 1009.)
- [26] Li, L.; Chen, H.; Lin, Y. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 85.
- [27] Groß, A.; Schneiders, N.; Daniel, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10882.
- (Li, L.; Fan, Y.)