

新型喹唑啉酮衍生物的设计合成与抗植物病原真菌活性研究

陈伟* 雷思敏 兰雨欣 许豪键 余坪彬
张锐 吴润 陈阳

(西南交通大学生命科学与工程学院 四川省天然药物仿生合成工程研究中心 成都 610031)

摘要 为寻找新型高效的绿色杀菌剂先导化合物,以喹唑啉酮为药效母核,通过活性药效团拼合,设计合成了 19 个新颖的 1-芳酰基-2-芳基-3-乙基喹唑啉-4(1*H*)-酮衍生物 **7**。目标分子经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 HRMS 进行确认,并评价了其抗植物病原真菌活性。初步离体抑菌活性显示,在 50 mg/L 浓度下,目标化合物对 6 种受试真菌均具有较良好的抑制效果。其中, **7a** 对小麦赤霉病菌和玉米纹枯病菌的 EC_{50} 分别为 12.727 和 12.413 mg/L,优于阳性对照百菌清(14.323 和 13.339 mg/L)。分子表面静电势研究显示, **7a** 中酰胺键周围的静电势为负值,易与受体中带正电的氨基酸残基产生作用。以上结果为新型喹唑啉酮类杀菌剂先导的开发提供了新的研究思路。

关键词 喹唑啉酮;喹唑啉酮生物碱;酰胺;抗真菌活性;分子表面静电势

Design, Synthesis and Antifungal Activities of Novel Quinazolinone Derivatives

Chen, Wei* Lei, Simin Lan, Yuxin Xu, Haojian Yu, Pingbin
Zhang, Rui Wu, Run Chen, Yang

(Sichuan Engineering Research Center for Biomimetic Synthesis of Natural Drugs, School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031)

Abstract Plant pathogenic fungi have caused enormous yield and economic losses in agricultural production. In order to discover effective antifungal agents, a series of 19 novel quinazolinone derivatives **7** were designed and synthesized based on molecular splicing approach. The classical pharmacophore of amide was introduced into N-1 of quinazolinone skeleton. The structures were confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR and HRMS. Preliminary *in vitro* antifungal test showed that the target compounds exhibited moderate to favourable activities against six kind of plant pathogenic fungi at the concentration of 50 mg/L. Compound **7a** had significant inhibitory effects on *Fusarium graminearum* and *Rhizoctonia solani* with EC_{50} of 12.727 and 12.413 mg/L, respectively, which were better than chlorothalonil (14.323 and 13.339 mg/L). Molecular electrostatic potential of **7a** indicated that the amide moieties located in the negative potential region and might generate hydrogen bond with target amino acid residue. The above results provided an effective strategy for the development of quinazolinone antifungal agents.

Keywords quinazolinone; quinazolinone alkaloids; amide; antifungal activity; molecular electrostatic potential

随着全球人口的不断增长,粮食的产量和质量越来越受到关注。而植物病原真菌每年导致农作物减产约 20%,并在收获后造成约 10%的损失^[1]。不仅导致农作物产量和质量降低,而且病原真菌分泌产生的多种毒素与代谢物对人畜有害,对农产品的安全性构成严重威胁^[2]。化学杀菌剂是目前防治植物真菌病害最有效的方

法,但随着其长期、大量使用,残留、耐药性等缺点逐渐突显。因此,亟需开发新型高效低残留的绿色杀菌剂。

天然产物在绿色农药的开发中具有重要的作用,现有农药产品大部分都源自天然产物及其衍生物^[3]。因其与环境的相容性好和作用机制独特,受到了药物开发研究者的高度关注^[4-5]。喹唑啉酮生物碱是一类常见的含

* Corresponding author. E-mail: chenweicstq@163.com

Received January 14, 2022; revised March 2, 2022; published online April 8, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21702173) and the Science Technology Program of Sichuan Province (No. 2021YJ0481).

国家自然科学基金(No. 21702173)和四川省科技计划(No. 2021YJ0481)资助项目。

Dedicated to my mentor Professor Zhengming Li.

氮杂环天然产物, 具有广泛的生物活性^[6]. 例如, 中草药常山根的抗疟活性成分常山碱(Dichroine)和马蓝中具有抗菌作用的色胺酮(Tryptanthrin, 图 1). 基于喹唑啉酮生物碱的结构修饰已经引起人们的重视. Peng 等^[7]设计合成了系列喹唑啉酮衍生物, 大多数化合物表现出良好的体外抗真菌活性. Wang 等^[8]将喹唑啉酮和噻唑进行拼接, 所得目标化合物的抗肿瘤活性显著且无明显耐药性, 并对正常细胞毒性较低. Liu 等^[9]将喹唑啉酮与双硫缩醛进行拼接, 多数目标分子对番茄斑点萎蔫病毒(TSWV)活性优于阳性对照.

喹唑啉酮杂环是一类重要的药效团, 广泛存在于农药、医药中, 如农用杀菌剂氟喹唑啉(Fluquinconazole, 图 1)和丙氧喹啉(Proquinazid)^[10]. 其突出的抗菌活性成为了新农药开发研究的重点. Li 等^[11]在喹唑啉酮的母核上引入了吡啶基团, 部分目标化合物对水稻白叶枯病菌和柑橘溃疡病菌的抑制活性明显优于阳性对照药叶枯唑. Bao 课题组^[12]利用药效团拼接, 设计合成了系列含三唑基团的喹唑啉酮衍生物, 对多种植物病原真菌和细菌的活性显著优于先导化合物和阳性对照. 构效关系研究发现, 现有结构修饰多集中在喹唑啉酮的 C_{2/3} 位, C₁ 位的构效关系鲜有报道. 酰胺基团存在于许多天然产物中, 也是一种重要的药效基团^[13]. 酰胺类杀菌剂在抗菌药物中有着极其重要的地位, 例如琥珀酸脱氢酶抑制剂(SDHI, 甲咪唑酰胺和氟酰胺等, 图 1), 具有高效广谱的抗菌活性, 酰胺是该类杀菌剂活性必需基团^[14-15].

为解决现有杀菌剂面临的“3R”问题, 筛选出结构新颖、抑菌活性突出的绿色杀菌剂先导. 本文以天然喹唑啉酮生物碱和商品化杀菌剂中的喹唑啉酮骨架为活性母核, 利用活性药效团拼接的原理, 将 SDHI 中典型的酰胺基团巧妙地引入母核的 N₁ 位, 设计并合成了一系列新型 1-芳酰基-2-芳基-3-乙基喹唑啉-4(1H)-酮衍生物 7(图 1), 并对目标分子的抑菌活性进行研究, 通过计算分析分子的表面静电势, 推测其抑菌作用机制.

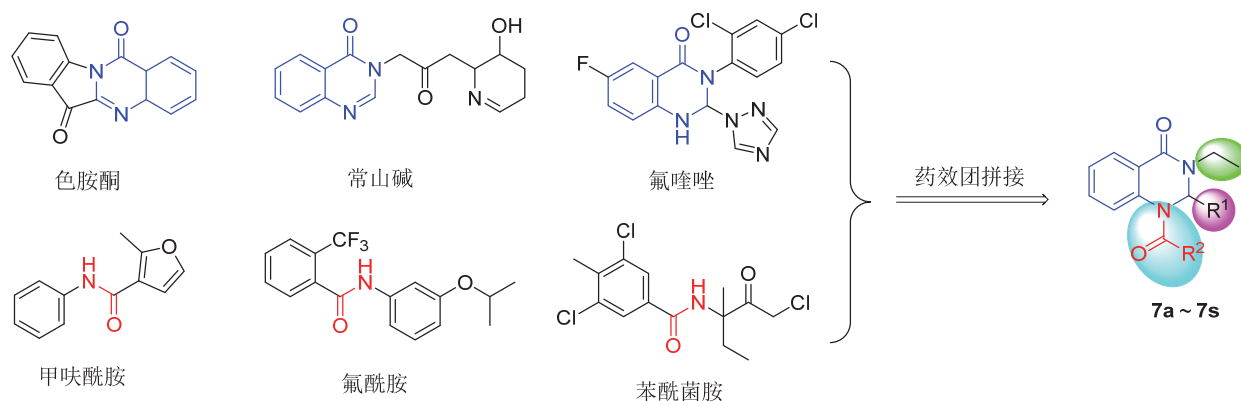


图 1 目标分子设计思路

Figure 1 Design strategy of target molecules

1 结果与讨论

1.1 中间体与目标化合物 7 的合成

目标化合物合成路线如 Scheme 1 所示. 室温条件下, 靛红酸酐(1)与乙胺(2)在水溶液中反应得到中间体 3, 3 再与醛(4)加热反应得到关键中间体 5, 5 与各种酰氯 6 在缚酸剂三乙胺的作用下反应生成目标化合物 7. 目标化合物 7 中 C₂ 是一个手性中心, 通过文献对比, 所得的化合物都为消旋体^[16]. 整条合成路线简捷高效, 并且其中一步还使用水作为绿色反应溶剂.

1.2 目标分子的 NMR 谱图解析

以化合物 7m 为例(图 2). 在 ¹H NMR 谱图中, δ 8.10 (d, $J=8.7$ Hz, 2H) 是 16 位和 18 位两个化学等价 CH 的信号峰, δ 8.06 (d, $J=7.7$ Hz, 1H) 为 5 位 CH 的吸收峰, δ 7.55~7.52 (m, 3H) 为 13, 15 和 19 位 CH 的信号峰, δ 7.21 处多重峰为 7 位和 11 位 CH 信号的重叠峰, δ 7.15 处三重峰为 6 位 CH 的吸收峰, δ 7.05 处双峰归属于 8 位 CH, δ 6.92 处三重峰为 12 位 CH 的吸收峰, δ 6.69 处单峰为 2 位 CH 的吸收峰; 由于 C₂ 位连接的 4-硝基苯基体积较大, 造成 20 位 CH₂ 的两个氢在空间旋转上受阻成为不等价氢, 其化学信号发生相互耦合, 分别为 δ 4.25 (dq, $J=14.3, 7.2$ Hz, 1H), 3.25 (dq, $J=14.2, 7.1$ Hz, 1H); δ 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) 为 21 位 CH₃ 的吸收峰. 在 ¹³C NMR 谱图中, δ 162.12、161.98 为两个羰基的吸收峰, δ 148.16~123.16 属于苯环、噻吩环的吸收峰, δ 68.51 为 C₂ 的吸收峰, δ 41.20 为 C₂₀ 的吸收峰, δ 13.64 为 C₂₁ 的吸收峰.

1.3 目标化合物 7 的抑菌活性

目标化合物 7 对 6 种植物病原真菌的离体抑菌活性如表 S1 所示. 在 50 mg/L 浓度下: 目标分子对 6 种植物病原真菌均有抑制效果. 化合物对玉米纹枯病菌最敏感, 大多数化合物的抑制率都在 51.47%~73.50%之间,

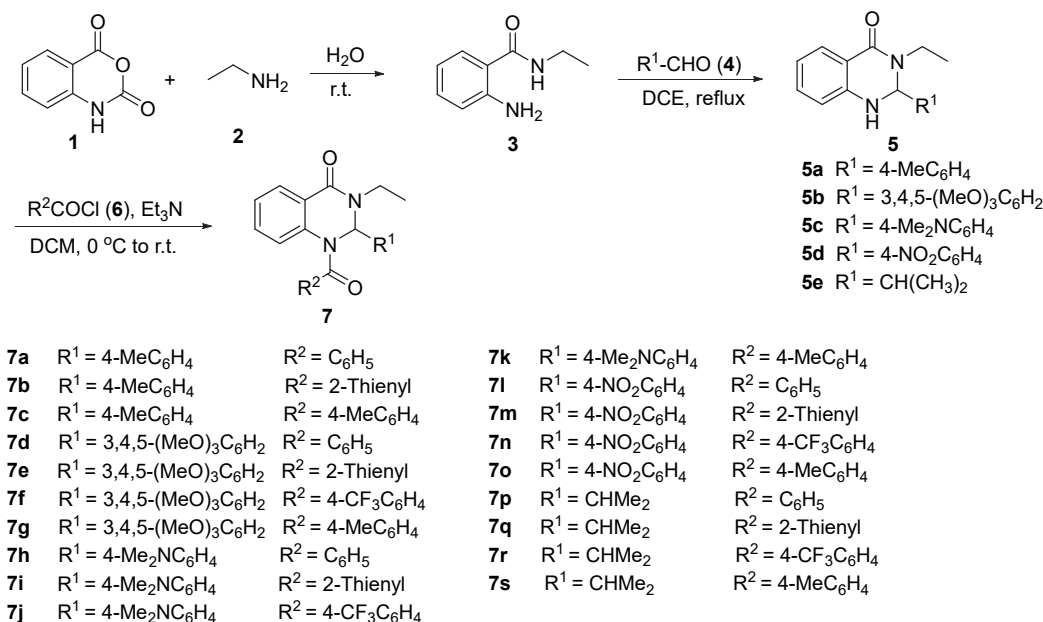


图 1 目标化合物 7a~7s 的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of the target compounds 7a~7s

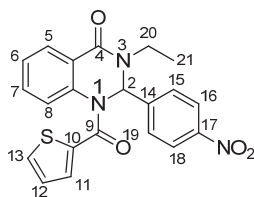


图 2 化合物 7m 的结构式

Figure 2 Structural formula of compound 7m

其中 **7a** 抑制率最高为 78.50%, 与百菌清(77.97%)相当。**7c** 和 **7r** 对苹果炭疽病菌抑制率超过 50%, 高于多菌灵(43.60%); **7a**, **7c**, **7g** 和 **7o** 对苹果轮纹病菌的抑制率超过了 60%, 但低于百菌清和多菌灵; 化合物 **7c**, **7e**, **7f**, **7n** 和 **7s** 对番茄早疫病病菌抑制率超过 50%, 并均优于百菌清(49.18%)和多菌灵(38.52%); 化合物 **7a**, **7b**, **7c**, **7f** 和 **7s** 对小麦赤霉病菌的抑制率均大于 60.00%, 其中化合物 **7a** (73.67%)活性最高, 与百菌清(79.63%)相当; 对梨黑斑病菌, 化合物 **7s** 抑制率最高为 62.99%, **7a**, **7c** 和 **7r** 的抑制活性次之, 高于百菌清(18.90%)和多菌灵(43.31%)。

选取初筛活性突出的部分化合物进行复筛, 由表 1 可知, 化合物 **7a** 对小麦赤霉病菌和玉米纹枯病菌均有显著的抑制活性, 半数有效抑制浓度 EC_{50} 分别为 12.727

和 12.413 mg/L, 与阳性对照百菌清(14.323 和 13.339 mg/L)相当, 可以作为先导进一步进行研究。

初步构效关系研究发现, 化合物结构与活性无显著关系。当 R^2 为苯环时, 活性高于噻吩环(**7c** vs **7b**, **7o** vs **7m**); 苯环上取代基为 CF_3 时活性较优(**7f** vs **7d**, **7j** vs **7h**)。当 R^2 一定时, R^1 为吸电子取代的芳环活性增强(**7l** vs **7h**, **7d**); R^1 为多取代苯环时活性高于单取代(**7g** vs **7k**, **7e** vs **7m**); R^1 为 $\text{CH}(\text{Me})_2$ 时, 活性高于含苯环化合物(**7r** vs **7n**, **7p** vs **7h**)。当 R^1 和 R^2 均为吸电子取代苯环时, 活性低于供电子取代基(**7n** vs **7c**, **7g**, **7k**)。整体而言, 以唑啉酮为药效母核, 对其 N_1 位进行合理的酰胺化修饰, 可以获得抑菌活性突出的目标化合物。

1.4 化合物 7 分子表面静电势

选取抑菌活性差异显著, 但结构相似的 **7a** 和 **7p** 进行分子表面静电势研究, 推测抑菌作用机制。**7a** 和 **7p** 在密度泛函理论指导下, 经分子结构优化得到稳定结构, 然后进行能量计算并绘制出稳态下的分子表面静电势图, 由红到蓝表示从负电荷区域到正电荷区域过渡。从图 3 可知, **7a** 与 **7p** 的分子表面静电势图无显著差异, 唑啉酮母核内以及 C_1 位的酰胺基团处于负电荷区域, 表明易与受体中处于正电荷区域的氨基酸残基发生氢

表 1 部分化合物对小麦赤霉病菌和玉米纹枯病菌的 EC_{50} 值Table 1 EC_{50} values of some compounds against *F. graminearum* and *R. solani*

Compd.	小麦赤霉病菌				玉米纹枯病菌			
	$EC_{50}/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	毒力回归方程	95%置信区间	r	$EC_{50}/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	毒力回归方程	95%置信区间	r
7a	12.727	$y = -1.95 + 1.77x$	9.081~16.472	0.994	12.413	$y = -1.98 + 1.81x$	8.867~16.035	0.993
百菌清	14.323	$y = -2.77 + 2.4x$	11.317~17.485	0.989	13.339	$y = -2.51 + 2.23x$	10.322~16.465	0.994

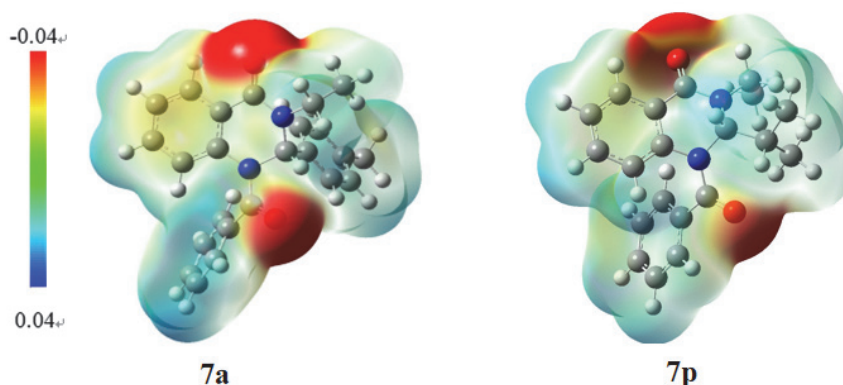


图3 7a与7p及分子表面静电势图

Figure 3 Molecular electrostatic potential of optimized compound 7a and 7p

键作用. 7a中喹唑啉酮C₁位和C₂位都为芳基, 电荷密度处于离域状态, 显弱正电荷, 可与受体发生 π - π 堆积作用. 而7p的C₂位为异丙基, 与受体不能发生 π - π 堆积作用, 其与受体结合力变弱, 并且异丙基在空间上易于发生构象旋转, 致使两者抑菌活性呈现差异.

2 结论

以天然产物喹唑啉酮类生物碱和商品化杀菌剂中的喹唑啉酮环为药效母核, 利用药效团拼合的原理, 将酰胺药效团引入喹唑啉酮的N₁位, 设计合成了一系列结构新颖的喹唑啉酮类化合物. 利用菌丝生长速率法测试了其6种植物病原真菌的离体抑菌活性, 在50 mg/L测试浓度下, 大部分化合物对供试病菌表现出中等及以上的抑制活性. 进一步复筛测试表明, 7a (12.727 mg/L)对小麦赤霉病菌和玉米纹枯病菌的EC₅₀分别为12.727和12.413 mg/L, 与阳性对照百菌清相当(14.323和13.339 mg/L). 通过分子表面静电势分析得知, 7a中两个酰胺键均处于负电荷分布区域, 易于受体中的氨基酸残基发生氢键作用. 本研究为新型绿色喹唑啉酮类杀菌剂的开发提供了很有价值的参考.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Brucker Avance NEO 600/400 核磁共振仪, 以CDCl₃和MeOD-*d*₄为溶剂, 四甲基硅烷(TMS)为内标; Xevo G2-S Tof型高分辨质谱仪(Waters); RY-1G熔点仪. 柱层析硅胶为H型(青岛海洋化工厂, 200~300目), 所用试剂均为市售化学纯或分析纯试剂.

3.2 实验方法

3.2.1 中间体3的合成

参考文献方法^[17], 将靛红酸酐(5 mmol, 815.65 mg)和乙胺(7.5 mmol, 337.5 mg)溶于15 mL水中, 室温搅拌

反应, 薄层色谱板(TLC)监测反应完全, 抽滤洗涤, 滤饼干燥后得中间体 2-氨基-*N*-乙基苯甲酰胺(3), 灰白色固体, 产率 85.3%. m.p. 99~100 °C, 熔点数据与文献[18]一致.

3.2.2 喹唑啉酮中间体5的合成

参考文献方法^[19], 以中间体 5d 为例, 将中间体 3 (821.05 mg, 5 mmol)和对硝基苯甲醛(755.6 mg, 5 mmol)溶于25 mL的1,4-二氧六环中, 加热回流约4 h, TLC监测至反应完全. 减压浓缩, 向残余物中加入乙酸乙酯, 萃取洗涤至中性, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 柱层析分离得到关键中间体 5d.

2-(4-甲基苯基)-3-乙基-2,3-二氢喹唑啉-4(1*H*)-酮(5a): 白色固体, 产率 75.4%. m.p. 131~132 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.92 (dd, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.21 (td, *J*=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.79 (td, *J*=7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J*=8.1, 1.1 Hz, 1H), 5.74 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 5.04 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 3.89 (dq, *J*=14.3, 7.2 Hz, 1H), 2.92 (dq, *J*=14.1, 7.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.11 (t, *J*=7.1 Hz, 3H). 核磁数据与文献[20]相符.

2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-乙基-2,3-二氢喹唑啉-4(1*H*)-酮(5b): 白色固体, 产率 80.3%. m.p. 140~141 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.86 (dd, *J*=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J*=8.1, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.76 (td, *J*=7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.59~6.53 (m, 3H), 5.65 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.02 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 3.82~3.76 (m, 4H), 3.71 (s, 6H), 2.90 (dq, *J*=14.0, 7.0 Hz, 1H), 1.07 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

2-(4-(*N,N*-二甲胺基)苯基)-3-乙基-2,3-二氢喹唑啉-4(1*H*)-酮(5c): 橙黄色固体, 产率 77.9%. m.p. 145~146 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.95 (dd, *J*=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.22 (ddd, *J*=8.0, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.82 (td, *J*=7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=

8.8 Hz, 2H), 6.51 (dd, $J=7.9, 1.1$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 3.83 (dq, $J=14.3, 7.2$ Hz, 1H), 2.95 (s, 7H), 1.09 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

2-(4-硝基苯基)-3-乙基-2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮 (**5d**): 橙黄色固体, 产率 83.6%. m.p. 160~161 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.92 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.25~7.22 (m, 1H), 6.85 (td, $J=7.8, 1.0$ Hz, 1H), 6.60~6.54 (m, 1H), 5.84 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 4.00 (dq, $J=14.4, 7.2$ Hz, 1H), 2.94 (dq, $J=14.1, 7.1$ Hz, 1H), 1.16 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). 核磁数据与文献[21]相符.

2-异丙基-3-乙基-2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮 (**5e**): 白色固体, 产率 69.8%. m.p. 149~150 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.78 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.37 (dd, $J=6.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.22 (dq, $J=14.3, 7.2$ Hz, 1H), 2.93 (dq, $J=14.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.16 (dq, $J=13.5, 6.8$ Hz, 1H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=6.7$ Hz, 3H).

3.2.3 目标化合物 **7a**~**7s** 的合成

参考文献[22]方法, 以化合物 **7l** 为例, 将中间体 **5d** (150 mg, 0.5 mmol)和三乙胺(126.25 mg, 1.25 mmol)溶于 10 mL 干燥二氯甲烷中, 冷却至 0 °C, 将苯甲酰氯(70.3 mg, 0.5 mmol)缓慢滴入反应瓶中, 室温反应过夜, TLC 监测至反应完全. 减压浓缩, 加入二氯甲烷 40 mL, 饱和食盐水(10 mL $\times$ 3)洗涤至中性, 无水硫酸钠干燥, 柱层析分离得到目标化合物 **7l**.

1-苯甲酰基-2-(4-甲基苯基)-3-乙基喹啉-4(1H)-酮 (**7a**): 白色固体, 产率 91.1%. m.p. 148~150 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.44~7.37 (m, 3H), 7.30~7.26 (m, 2H), 7.21~7.18 (m, 3H), 7.00 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.95 (td, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.23 (dq, $J=14.3, 7.2$ Hz, 1H), 3.20 (dq, $J=14.1, 7.1$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.7, 162.2, 138.5, 137.9, 133.8, 131.5, 131.3, 129.3, 129.2, 128.3, 128.0, 126.5, 125.4, 124.5, 123.1, 68.6, 41.0, 21.0, 14.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.1760, found 371.1768.

1-(噻吩-2-甲酰基)-2-(4-甲基苯基)-3-乙基喹啉-4(1H)-酮 (**7b**): 橙黄色固体, 产率 41.1%. m.p. 118~120 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.06 (dd, $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=5.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.22~7.16 (m, 3H), 7.14~7.08 (m, 2H), 7.05~7.01 (m, 3H), 6.90 (dd, $J=5.0, 3.8$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.21 (dq, $J=$

14.4, 7.3 Hz, 1H), 3.19 (dq, $J=14.2, 7.1$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.2, 162.0, 138.5, 137.7, 136.2, 133.6, 132.7, 131.6, 131.5, 129.3, 128.0, 127.1, 126.5, 126.0, 124.7, 123.7, 69.1, 41.0, 21.0, 13.6. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.1324, found 377.1358.

1-(4-甲基苯甲酰基)-2-(4-甲基苯基)-3-乙基喹啉-4(1H)-酮 (**7c**): 白色固体, 产率 90.3%. m.p. 118~120 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (dd, $J=7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.21~7.16 (m, 3H), 7.11~7.06 (m, 3H), 7.03 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.98 (td, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.23 (dq, $J=14.4, 7.2$ Hz, 1H), 3.21 (dq, $J=14.2, 7.1$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.7, 162.3, 141.8, 138.4, 138.1, 133.9, 131.5, 130.9, 129.4, 129.3, 129.0, 128.0, 126.5, 125.3, 124.5, 123.0, 68.7, 41.0, 21.5, 21.0, 13.7. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.1916, found 385.1930.

1-苯甲酰基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-乙基喹啉-4(1H)-酮 (**7d**): 白色固体, 产率 78.4%. m.p. 110~111 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.17 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.56~7.48 (m, 3H), 7.43~7.35 (m, 2H), 7.25~7.20 (m, 2H), 7.12 (td, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.42 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.30 (dq, $J=14.4, 7.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 3.38 (dq, $J=14.2, 7.1$ Hz, 1H), 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.6, 162.2, 153.3, 138.3, 137.9, 133.7, 132.4, 131.7, 131.4, 129.2, 128.4, 127.8, 125.5, 124.6, 123.1, 103.9, 68.8, 60.7, 56.1, 41.0, 13.6. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.1920, found 447.1910.

1-(噻吩-2-甲酰基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-乙基喹啉-4(1H)-酮 (**7e**): 黄色固体, 产率 56.2%. m.p. 114~115 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.08 (dd, $J=7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=5.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.23 (td, $J=7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.16 (td, $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.05~6.99 (m, 2H), 6.90 (dd, $J=5.0, 3.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.16 (dq, $J=14.2, 7.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.24 (dq, $J=14.2, 7.2$ Hz, 1H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.1, 162.0, 153.3, 138.3, 137.7, 136.1, 132.8, 132.1, 131.7, 131.7, 127.8, 127.1, 126.1, 124.9, 123.7, 103.9, 69.3, 60.7, 56.2, 41.0, 13.6. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453.1484, found 453.1473.

1-(4-三氟甲基苯甲酰基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-

乙基噻唑啉-4(1*H*)-酮(**7f**): 黄色固体, 产率 39.1%. m.p. 150~151 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.09 (dd, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.53 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.19~7.12 (m, 2H), 7.04 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.17 (dq, *J*=14.4, 7.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.28 (dq, *J*=14.2, 7.1 Hz, 1H), 1.31 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 167.1, 161.9, 153.4, 138.4, 137.2, 137.2, 133.1(q, ²*J*_{FC}=32.8 Hz), 131.9, 131.9, 129.6, 128.1, 126.1, 125.4(q, ³*J*_{FC}=3.7 Hz), 124.5, 123.4 (q, ¹*J*_{FC}=272.6 Hz), 123.2, 103.8, 68.8, 60.7, 56.1, 41.1, 13.6. HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₂₆F₃N₂O₅ [M+H]⁺ 515.1794, found 515.1782.

1-(4-甲基苯甲酰基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-乙基噻唑啉-4(1*H*)-酮(**7g**): 黄色油状, 产率 91.9%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.00 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.10~7.03 (m, 4H), 6.98 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.29 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.13 (dq, *J*=14.3, 7.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 3.22 (dq, *J*=14.1, 7.1 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.25 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 168.6, 162.2, 153.2, 142.0, 138.2, 138.1, 132.4, 131.7, 130.7, 129.4, 129.0, 127.7, 125.4, 124.6, 122.9, 103.9, 68.9, 60.6, 56.1, 41.0, 21.4, 13.6. HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₂₉N₂O₅ [M+H]⁺ 461.2076, found 461.2085.

1-苯甲酰基-2-(4-(*N,N*-二甲胺基)苯基)-3-乙基噻唑啉-4(1*H*)-酮(**7h**): 黄色固体, 产率 22.1%. m.p. 149~150 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.07 (dd, *J*=7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.46~7.41 (m, 3H), 7.33~7.29 (m, 2H), 7.22~7.08 (m, 4H), 7.00 (td, *J*=7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 6.35 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.22 (dq, *J*=14.3, 7.2 Hz, 1H), 3.23 (dq, *J*=14.2, 7.1 Hz, 1H), 2.89 (s, 6H), 1.31 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 168.7, 162.3, 150.5, 138.0, 134.1, 131.4, 131.2, 129.2, 128.3, 127.9, 127.5, 125.3, 124.6, 123.8, 123.2, 112.0, 68.8, 40.9, 40.2, 13.6. HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₂₆N₃O₂ [M+H]⁺ 400.2025, found 400.2042.

1-(噻吩-2-甲酰基)-2-(4-(*N,N*-二甲胺基)苯基)-3-乙基噻唑啉-4(1*H*)-酮(**7i**): 淡黄色固体, 产率 41.5%. m.p. 147~148 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.07 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 7.19 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.11 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.05~7.01 (m, 2H), 6.89 (t, *J*=4.3 Hz, 1H), 6.70 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.54 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 4.17 (dq, *J*=14.4, 7.3 Hz, 1H), 3.19 (dq, *J*=14.2, 7.2 Hz, 1H), 2.87 (s, 6H), 1.26 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ:

162.2, 162.0, 150.5, 137.8, 136.5, 132.5, 131.4, 131.3, 127.9, 127.6, 127.0, 125.8, 124.8, 123.7, 123.6, 112.0, 69.3, 40.8, 40.2, 13.6. HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₄N₃O₂S [M+H]⁺ 406.1589, found 406.1589.

1-(4-三氟甲基苯甲酰基)-2-(4-(*N,N*-二甲胺基)苯基)-3-乙基噻唑啉-4(1*H*)-酮(**7j**): 白色固体, 产率 77.3%. m.p. 166~168 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.08 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.16~7.13 (m, 4H), 7.00 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.55 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.18 (dq, *J*=14.3, 7.2 Hz, 1H), 3.23 (dq, *J*=14.2, 7.1 Hz, 1H), 2.87 (s, 6H), 1.29 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 167.2, 162.0, 150.6, 137.7, 137.3, 132.8(q, ²*J*_{FC}=32.7 Hz), 131.7, 129.6, 128.2, 127.5, 125.8, 125.4(q, ³*J*_{FC}=3.7 Hz), 124.5, 123.5(q, ¹*J*_{FC}=272.9 Hz), 123.4, 123.3, 112.0, 68.8, 40.9, 40.2, 13.6. HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₂₅F₃N₃O₂ [M+H]⁺ 468.1899, found 468.1876.

1-(4-甲基苯甲酰基)-2-(4-(*N,N*-二甲胺基)苯基)-3-乙基噻唑啉-4(1*H*)-酮(**7k**): 白色固体, 产率 59.1%. m.p. 150~151 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.04 (dd, *J*=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.11~7.08 (m, 4H), 6.99 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.55 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.34 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.19 (dq, *J*=13.9, 7.0 Hz, 1H), 3.21 (dq, *J*=14.2, 7.1 Hz, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 1.28 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 168.7, 162.3, 150.5, 141.7, 138.2, 131.4, 131.2, 129.3, 129.0, 127.9, 127.6, 125.1, 124.6, 124.0, 123.1, 112.0, 68.9, 40.9, 40.3, 21.5, 13.6. HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₂₈N₃O₂ [M+H]⁺ 414.2182, found 414.2168.

1-苯甲酰基-2-(4-硝基苯基)-3-乙基噻唑啉-4(1*H*)-酮(**7l**): 淡黄色固体, 产率 26.1%. m.p. 148~149 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.12 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 8.05 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.47~7.44 (m, 3H), 7.34~7.29 (m, 3H), 7.13 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.00 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.26 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.29 (dq, *J*=14.4, 7.2 Hz, 1H), 3.27 (dq, *J*=14.2, 7.1 Hz, 1H), 1.33 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 168.8, 162.0, 148.2, 144.3, 137.5, 133.0, 132.0, 131.8, 129.4, 128.5, 128.3, 127.7, 125.9, 124.3, 123.9, 122.6, 68.1, 41.3, 13.7. HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₀N₃O₄ [M+H]⁺ 402.1454, found 402.1461.

1-(噻吩-2-甲酰基)-2-(4-硝基苯基)-3-乙基噻唑啉-4(1*H*)-酮(**7m**): 黄色固体, 产率 52.8%. m.p. 140~141 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.10 (d, *J*=8.7

Hz, 2H), 8.06 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.55~7.52 (m, 3H), 7.23~7.19 (m, 2H), 7.15 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J=4.3$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.25 (dq, $J=14.3, 7.2$ Hz, 1H), 3.25 (dq, $J=14.2, 7.1$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.1, 162.0, 148.2, 144.0, 137.3, 135.4, 133.3, 132.7, 132.0, 128.3, 127.7, 127.3, 126.5, 124.5, 123.9, 123.2, 68.5, 41.2, 13.6. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408.1018, found 408.1038.

1-(4-三氟甲基苯甲酰基)-2-(4-硝基苯基)-3-乙基噻唑啉-4(1*H*)-酮(**7n**): 白色固体, 产率 55.3%. m.p. 158~160 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.18 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.28 (dq, $J=14.3, 7.2$ Hz, 1H), 3.29 (dq, $J=14.2, 7.1$ Hz, 1H), 1.33 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.3, 161.8, 148.3, 143.8, 136.9, 136.5, 133.4 (q, $^2J_{\text{FC}}=33.0$ Hz), 132.3, 129.7, 128.6, 127.6, 126.9, 126.5, 125.5 (q, $^3J_{\text{FC}}=11.3$ Hz), 124.1, 124.0, 123.4 (q, $^1J_{\text{FC}}=272.6$ Hz), 122.7, 68.0, 41.3, 13.7. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470.1328, found 470.1305.

1-(4-甲基苯甲酰基)-2-(4-硝基苯基)-3-乙基噻唑啉-4(1*H*)-酮(**7o**): 无色油状, 产率 50.5%; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 8.04 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.14~7.10 (m, 3H), 7.01 (td, $J=8.1, 1.6$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.28 (dq, $J=14.4, 7.2$ Hz, 1H), 3.27 (dq, $J=14.2, 7.1$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.32 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.8, 162.1, 148.1, 144.4, 142.6, 137.8, 132.1, 130.0, 129.5, 129.1, 128.3, 127.7, 125.7, 124.3, 123.9, 122.4, 68.1, 41.3, 21.6, 13.7. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416.1610, found 416.1631.

1-苯甲酰基-2-异丙基-3-乙基噻唑啉-4(1*H*)-酮(**7p**): 白色固体, 产率 66.1%. m.p. 110~111 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (dd, $J=7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.43~7.38 (m, 1H), 7.35~7.25 (m, 4H), 7.20 (td, $J=7.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.12 (td, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.42 (dq, $J=14.3, 7.2$ Hz, 1H), 2.99 (dq, $J=14.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.03~1.89 (m, 1H), 1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.5, 161.5, 138.4, 134.2, 131.5, 131.0, 128.9, 128.3, 128.2,

125.5, 124.4, 123.7, 72.8, 42.7, 32.1, 18.8, 18.5, 13.7. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323.1760, found 323.1763.

1-(噻吩-2-甲酰基)-2-异丙基-3-乙基噻唑啉-4(1*H*)-酮(**7q**): 黄色固体, 产率 63.1%. m.p. 117~119 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.05~8.02 (m, 1H), 7.46 (dd, $J=4.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.31~7.23 (m, 2H), 6.92~6.84 (m, 3H), 5.61 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.37 (dq, $J=14.3, 7.2$ Hz, 1H), 2.94 (dq, $J=14.0, 7.0$ Hz, 1H), 1.96~1.87 (m, 1H), 1.21 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 161.8, 161.4, 138.2, 136.4, 132.4, 131.4, 131.2, 128.2, 127.0, 126.1, 124.7, 124.3, 73.4, 42.6, 32.0, 18.8, 18.6, 13.6. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329.1324, found 329.1351.

1-(4-三氟甲基苯甲酰基)-2-异丙基-3-乙基噻唑啉-4(1*H*)-酮(**7r**): 黄色固体, 产率 75.1%. m.p. 120~121 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (dd, $J=7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.22 (td, $J=7.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.14 (td, $J=7.8, 1.3$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.41 (dq, $J=14.3, 7.2$ Hz, 1H), 2.99 (dq, $J=14.0, 7.0$ Hz, 1H), 1.99~1.89 (m, 1H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.1, 161.4, 137.8, 137.6, 132.7 (q, $^2J_{\text{FC}}=32.9$ Hz), 131.8, 129.3, 128.5, 126.1, 125.4 (q, $^3J_{\text{FC}}=3.7$ Hz), 124.2, 123.9, 123.5 (q, $^1J_{\text{FC}}=272.7$ Hz), 72.8, 42.8, 32.1, 18.7, 18.5, 13.6. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.1633, found 391.1658.

1-(4-甲基苯甲酰基)-2-异丙基-3-乙基噻唑啉-4(1*H*)-酮(**7s**): 白色固体, 产率 64.5%. m.p. 110~111 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (td, $J=7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.23~7.15 (m, 3H), 7.12 (td, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.48 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.40 (dq, $J=14.3, 7.2$ Hz, 1H), 2.97 (dq, $J=14.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.98~1.89 (m, 1H), 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.5, 161.6, 141.5, 138.7, 131.5, 130.2, 129.2, 129.1, 128.9, 128.1, 125.4, 124.4, 72.9, 42.8, 32.1, 21.5, 18.8, 18.5, 13.6. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337.1916, found 337.1928.

3.3 生物活性测定

3.3.1 抑菌活性初筛

采用菌丝生长速率法^[23]测试目标化合物 **7a**~**7s** 对

苹果炭疽病菌(*Colletotrichum gloeosporioides*), 苹果轮纹病菌(*Botryosphaeria berengiana f.sp.piricola*), 番茄早疫病菌(*Alternaria solani*), 小麦赤霉病菌(*Fusarium graminearum*), 梨黑斑病菌(*Cochliobolus heterostrophus*), 玉米纹枯病菌(*Rhizoctonia solani*)的离体抑菌活性, 百菌清和多菌灵为阳性对照药, 平行重复三次. 在(25±1) °C下培养 72 h 后, 使用十字交叉法测量菌落直径, 试验结果由以下公式进行计算:

$$\text{菌丝生长抑制率(\%)} = (\text{空白对照菌落直径} - \text{处理菌落直径}) / (\text{空白对照菌落直径} - \text{菌饼直径}) \times 100\%$$

半数有效抑制浓度(EC₅₀)的测定: 根据上述方法, 采用等倍稀释, 分别测试浓度为100, 50, 25, 12.5, 6.25 mg/L时的抑制率, 利用SPSS软件计算EC₅₀和毒力回归方程.

3.3.2 分子表面静电势研究

药物分子的表面静电势是其重要的理化参数, 是分析药物分子与受体蛋白相互作用的重要依据. 选取结构相似, 但活性差异显著的 **7a** 和 **7p** 为研究对象, 采用 Gaussian 09 和 GaussView 6.0 软件^[24-25], 基于密度泛函理论, 使用 B3LYP/6-31G (d, p)基组对分子结构进行优化, 然后对优化的结构进行分子表面静电势计算, 并绘制静电势能图.

辅助材料(Supporting Information) 中间体 **5a~5e** 的 ¹H NMR 谱图, 目标化合物 **7a~7s** 的 ¹H NMR, ¹³C NMR 和抑菌活性. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Cui, Z. M.; Zhou, B. H.; Fu, C.; Chen, L.; Fu, J.; Cao, F. J.; Yang, X. J.; Zhou, L. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, *68*, 15418.
- [2] Kang, Z. S. *Plant Prot.* **2010**, *36*, 9 (in Chinese). (康振生, 植物保护, **2010**, *36*, 9.)
- [3] Guo, S.; He, F.; Song, B. W. *Food Energy Secur.* **2021**, *10*, e293.
- [4] Fan, Z.; Shi, J.; Luo, N.; Bao, X. *Mol. Diversity* **2019**, *23*, 615.
- [5] Liu, Z.; Cao, J.; Yan, X.; Cheng, W.; Wang, X.; Yang, R.; Guo, Y. *Chem. Biodiversity* **2020**, *17*, e2000763.
- [6] Gupta, T.; Rohilla, A.; Pathak, A.; Akhtar, M. J.; Haider, M. R.; Yar, M. S. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 1099.
- [7] Peng, J. W.; Yin, X. D.; Li, H.; Ma, K. Y.; Zhang, Z. J.; Zhou, R.; Wang, Y. L.; Hu, G. F.; Liu, Y. Q. *J. Agric. Food Chem.* **2021**, *69*, 4604.
- [8] Wang, J.; Battini, N.; Ansari, M. F.; Zhou, C. H. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 1093.
- [9] Liu, Y.; Chen, J.; Xie, D.; Song, B.; Hu, D. *J. Agric. Food Chem.* **2021**, *69*, 12135.
- [10] Yang, X.; Wang, X.; Wu, M. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1015 (in Chinese). (杨绪红, 王翔, 吴鸣虎, 有机化学, **2014**, *34*, 1015.)
- [11] Li, X. Q.; Gan, Y. Y.; Meng, J.; Li, W.; Chen, J.; Qi, Y. Y.; Tian, K.; Ouyang, G. P.; Wang, Z. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 1382.
- [12] Shi, J.; Ding, M.; Luo, N.; Wan, S.; Li, P.; Li, J.; Bao, X. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, *68*, 9613.
- [13] Chalkha, M.; Moussaoui, A. E.; Hadda, T. B.; Berredjem, M.; Bouzina, A.; Almalki, F. A.; Saghrouchi, H.; Bakhouch, M.; Saadi, M.; Ammari, L. E.; Abdellatif, M. H.; Yazidi, M. E. *J. Mol. Struct.* **2021**, *1252*, 131818.
- [14] Liu, X. H.; Qiao, L.; Zhai, Z. W.; Cai, P. P.; Cantrell, C. L.; Tan, C. X.; Weng, J. Q.; Han, L.; Wu, H. K. *Pest Manage. Sci.* **2019**, *75*, 2892.
- [15] Zhang, R.; Guo, S.; Deng, P.; Wang, Y.; Dai, A.; Wu, J. *J. Agric. Food Chem.* **2021**, *69*, 10082.
- [16] Noel, R.; Gupat, N.; Pons, V.; Goudet, A.; Garcia-Castillo, M. D.; Michau, A.; Martinez, J.; Buisson, D. A.; JoHannes, L.; Gillet, D.; Barbier, J.; Cintrat, J. C. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3404.
- [17] Takács, A.; Fodor, A.; Németh, J.; Hell, Z. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2269.
- [18] Dabiria, M.; Salehi, P.; Mohammadi, Ali. A.; Baghbanzadeh, M.; Kozezhgiry, G. *J. Chem. Res.* **2004**, *2004*, 570.
- [19] Krishnaji, T.; Murthy, V. N.; Raghunadh, A.; Rao, L. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1468.
- [20] Heidary, M.; Khoobi, M.; Ghasemi, S.; Habibi, Z.; Faramarzi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1789.
- [21] Mohammadpour-Baltork, I.; Khosropour, A. R.; Moghadam, M.; Tangestaninejad, S.; Mirkhani, V.; Baghersad, S.; Mirjafari, A. C. *R. Chim.* **2011**, *14*, 944.
- [22] Kemnitzer, W.; Sirisoma, N.; Jiang, S.; Kasibhatla, S.; Crogan-Grundy, C.; Tseng, B.; Drewe, J.; Cai, S. X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1288.
- [23] Zuo, H. L.; Lei, S. M.; Zhang, R.; Li, Y. X.; Chen, W. *Chem. J. Chin. Univ.* **2021**, *42*, 2766 (In Chinese). (左怀龙, 雷思敏, 张锐, 李玉新, 陈伟, 高等学校化学学报, **2021**, *42*, 2766.)
- [24] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 09*, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2015**.
- [25] Sun, C. X.; Zhang, S.; Qian, P.; Li, Y.; Ren, W. S.; Deng, H.; Jiang, L. *Pest Manage. Sci.* **2021**, *77*, 5529.

(Lu, Y.)