

氯康唑类似物的合成及抑菌活性

隋国庆, 朱伟伟, 李玉林, 张雯, 周文明*

(西北农林科技大学 理学院, 陕西 杨凌 712100)

摘要: 为了发现更多抑菌活性优于抗菌药物盐酸氯康唑的化合物, 在盐酸氯康唑的结构基础上, 设计、合成了其类似物, 并进行了抑菌活性测定。以芝麻酚为原料, 经过酰化、1, 2, 4-三氮唑基团的引入以及醚化 3 步反应, 合成了 19 个新型氯康唑类似物 **4a~4s**。所有目标化合物的结构均经过 $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 和 ESI-MS 等确认。采用抑制菌丝生长速率法测定了目标化合物对水稻稻瘟病菌、番茄早疫病病菌、马铃薯干腐病菌、玉米弯孢病菌、烟草赤星病菌、小麦赤霉病菌和棉花枯萎病菌 7 种植物源病原真菌的抑制活性, 并进一步测定了部分化合物的 EC_{50} 值。结果显示, 在 $50 \mu\text{g/mL}$ 时, 大多数目标化合物对供试菌株表现出不同程度的抑制作用。其中, 化合物 **4d** 和 **4m** 对番茄早疫病病菌的 EC_{50} 值分别为 6.28 和 $4.61 \mu\text{g/mL}$, **4m** 对烟草赤星病菌的 EC_{50} 值 $3.58 \mu\text{g/mL}$, 与对照药剂腈菌唑 (对番茄早疫病病菌和烟草赤星病菌的 EC_{50} 值分别为 1.63 和 $1.05 \mu\text{g/mL}$) 在同一数量级, 具有开发为新型抗菌药物的潜能。

关键词: 1, 2, 4-三氮唑; 氯康唑; 腈菌唑; 合成; 抑菌活性

中图分类号: O626.26; S482.27

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2016)06-0778-05

Synthesis and antifungal activity of croconazole analogues

SUI Guoqing, ZHU Weiwei, LI Yulin, ZHANG Wen, ZHOU Wenming*

(College of Science, Northwest A & F University, Yangling 712100, Shaanxi Province, China)

Abstract: In order to discover compounds with better antifungal activities than croconazole hydrochloride, a series of croconazole analogues were designed and synthesized, and their antifungal activities were evaluated. By using sesamol as the starting material, 19 novel croconazole hydrochloride analogues **4a-4s** were synthesized in 3 steps including acetylation, introduction of 1, 2, 4-triazole group and etherification. All the target compounds were characterized by $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$ and ESI-MS analysis. The antifungal activities *in vitro* of all target compounds against seven phytopathogenic fungi (*Mangnaporthe grisea*, *Alternaria solani*, *Fusarium solani*, *Curvulavia lunata*, *Alteraria alternata*, *Fusarium graminearum*, and *Fusarium oxysporum vasinfectum*) were assayed, and median effective concentrations (EC_{50}) of several compounds were further determined by mycelium growth rate inhibition method. The results demonstrated that most of target compounds exhibited significant antifungal activities against the tested strains of fungi at $50 \mu\text{g/mL}$. Furthermore, EC_{50} values of compounds **4d**, **4m** against *A. solani* were 6.28 and $4.61 \mu\text{g/mL}$, respectively; and that of **4m** against *A. aternata* was $3.58 \mu\text{g/mL}$. Although these data were lower than that of the positive control,

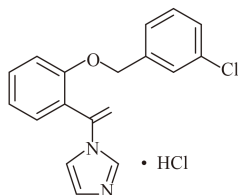
收稿日期: 2016-09-12; 录用日期: 2016-11-01.

作者简介: 隋国庆, 男, 硕士研究生, E-mail: guoqing370@126.com; *周文明, 通信作者 (Author of correspondence), 男, 白族, 教授, 主要从事有机合成和天然产物化学研究, E-mail: zhouwenming2008@nwsuaf.edu.cn

myclobutanil ($EC_{50} = 1.63, 1.05 \mu\text{g/mL}$), they have been on the same order of magnitude. Thus this study demonstrated that **4d** and **4m** had the potential to be developed as novel antifungal drugs.

Keywords: 1,2,4-triazole; croconazole; myclobutanil; synthesis; antifungal activity

盐酸氯康唑 (croconazole hydrochloride), 化学名称为 1-[1-[2-[(3-氯苯基)甲氧基]苯基]乙烯基]咪唑盐酸盐 (结构式见图式 1), 是一种高效、低毒的广谱抗真菌药物, 主要用于手、足、股及体部皮癣, 念珠菌性指间糜烂症及甲周炎等^[1]。



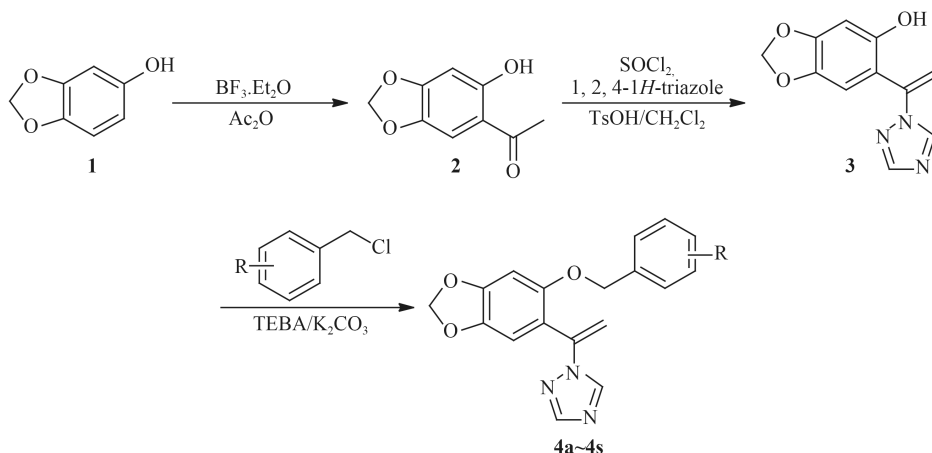
图式 1 盐酸氯康唑结构式

Scheme 1 The structure of croconazole hydrochloride

1,2,4-三氮唑类衍生物具有独特的生物活性^[2], 毒性低, 内吸性高, 常被用作医药和农药的结构

组成单元, 在医药和农药合成方面起着重要的作用^[3]。在农药界, 1,2,4-三唑类化合物因具有高效广谱的抗菌、除草、杀虫以及调节植物生长等活性而受到高度重视, 先后开发出一系列商品化农药新品种^[4]。迄今为止, 对该类化合物的结构改造主要是保留三唑环的分子结构, 而对其他部分进行适当的改造和修饰, 以达到进一步扩大杀菌范围和减少用量^[5-6]。

本研究在盐酸氯康唑的结构基础上, 将咪唑基团替换成 1,2,4-三氮唑基, 并将合成盐酸氯康唑时的底物苯酚换成 3,4-亚甲二氧基苯酚 (俗称芝麻酚), 经过酰化、加成和醚化 3 步反应, 得到 19 个未见文献报道的目标化合物, 并初步测定其抑菌活性。目标化合物的合成路线见图式 2。



图式 2 目标化合物 4a~4s 的合成路线

Scheme 2 The synthesis route of target compounds 4a~4s

1 实验部分

1.1 仪器与药剂

XT-4 型显微熔点测定仪 (温度未校正, 北京泰克仪器有限公司); Bruker Tensor 27 FF-IR 型红外光谱仪和 Bruker Avance III 500 核磁共振仪 (瑞士 Bruker BioSpin 公司)(以 TMS 为内标, CDCl_3 为溶剂); Finnigan Trace 型质谱仪 (美国 ThermoFisher 公司)。腈菌唑 (myclobutanil) 原药, 纯度 98% (一凡生物科技集团有限公司); 芝麻酚

(sesamol), 纯度 98% (苏州大新助剂厂); 二氯甲烷经无水处理, 其他试剂均为市售分析纯。

1.2 化合物的合成

1.2.1 化合物 **2** 参考文献[7]方法合成。淡黄色针状结晶, $m.p. 112\sim 114^\circ\text{C}$, 收率 76% (文献值^[7] 收率 61%, $m.p. 112\sim 114^\circ\text{C}$)。

1.2.2 化合物 **3** 参考文献[8]方法合成。称取 3.067 g (0.010 mol) 1,2,4-三氮唑于三口瓶中, 加入无水二氯甲烷, 置于冰盐浴下搅拌。用恒压滴液漏斗缓慢滴加 0.8 mL (0.012 mol) 经适量无水二

氯甲烷稀释的重蒸氯化亚砷, 此时液体变成乳白色。5 min 后, 再用恒压滴液漏斗缓慢滴加用无水二氯甲烷溶解的 2.000 g 化合物 **2** (0.010 mol), 液体变成黄色。滴毕, 室温下搅拌 2 h。加入饱和碳酸氢钠溶液, 有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液、水、饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液中加入 0.190 g (0.001 mol) 对甲苯磺酸 (TsOH), 采用二氯甲烷回流带水方法脱水, 回流 1.5 h 后, 溶液由黄色透明状变为红褐色浑浊状。抽滤, 得滤液。滤液依次用饱和碳酸氢钠溶液、水、饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 而后减压除去二氯甲烷, 得粗产物, 硅胶柱层析 [洗脱剂为 $V(\text{二氯甲烷}): V(\text{甲醇}) = 100:1$], 得 0.412 g 黏稠状类白色产物 (**3**), 收率为 20%。

1.2.3 目标化合物 4a~4s 参考文献[9]方法合成。以 **4a** 为例: 称取 0.343 g (1.258 mmol) 化合物 **3**, 加入无水丙酮, 待其溶解后加入 0.213 g (1.542 mmol) 碳酸钾和 0.023 g (0.100 mmol) 苄基三乙基氯化铵 (TEBA), 室温下搅拌 15 min, 再加入 0.3 mL (2.571 mmol) 氯苄, 室温下搅拌 10 min 后移置油浴下回流, TLC [展开剂为 $V(\text{二氯甲烷}): V(\text{甲醇}) = 8:1$] 监测反应进程, 中间补加适量氯苄, 19 h 后反应结束 (此时反应液呈淡红色, 有未溶固体)。过滤, 滤液减压除去丙酮, 经柱层析 [洗脱剂为 $V(\text{二氯甲烷}): V(\text{甲醇}) = 150:1$] 分离, 得淡黄色结晶 0.290 g, 收率 72%, m.p. 99~101 °C。按照相同的方法合成化合物 **4b~4s**。

1.3 抑菌活性测定

7 种供试病原菌均由西北农林科技大学无公害农药研究中心提供。以腈菌唑 (myclobutanil) 为阳性对照, 丙酮为空白对照, 采用抑制菌丝生长速率法^[10-12]测试 19 个目标化合物在 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 下对 7 种供试病菌的抑菌活性, 并对抑制率超过 85% 的化合物进行半数有效浓度 (EC₅₀ 值) 的测定。同样, 以腈菌唑为阳性对照, 丙酮为空白对照, 采用抑制菌丝生长速率法^[10-12]测试 2 个目标化合物对相应病原真菌的 EC₅₀ 值。

2 结果与讨论

2.1 目标化合物的结构表征

目标化合物的理化数据及 ESI-MS 数据见表 1, ¹H NMR 和 ¹³C NMR 数据见表 2。在 ¹H NMR 谱图中, 亚甲二氧基 (-OCH₂O-) 的 H 由于吸电子的诱

表 1 化合物 **4a~4s** 的理化性质及质谱数据

Table 1 Physico-chemical properties and ESI-MS data of compounds **4a~4s**

化合物 Compd.	R	产率 Yield/%	熔点 m.p./°C	ESI-MS $m/z (M+1)^+$
4a	H	72	99~101	322.1
4b	2-F	68	129~132	340.0
4c	3-F	88	84~86	340.0
4d	4-F	65	112~114	340.0
4e	2-Cl	97	143~145	356.1
4f	3-Cl	61	101~102	356.1
4g	4-Cl	72	107~108	356.1
4h	2-CH ₃	92	135~136	336.2
4i	3-CH ₃	90	96~97	336.1
4j	4-CH ₃	55	88~89	336.1
4k	4-CF ₃	78	100~102	390.1
4l	2,4-F ₂	63	128~130	358.1
4m	2,4-Cl ₂	92	154~157	390.0
4n	3,4-Cl ₂	97	145~148	390.0
4o	2,6-Cl ₂	97	137~138	390.1
4p	2-Cl-4-F	90	151~153	374.3
4q	2-Cl-6-F	94	128~130	374.1
4r	3-OMe	95	100~101	352.1
4s	4-CN	61	181~182	347.2

导效应, 表现为单峰, δ 在 6.00 左右; 目标化合物 **4a~4s** 的结构相似, 只是与亚甲氧基 (-OCH₂-) 相连苯环上的取代基有差异, ¹H NMR 谱图呈现一定的规律性。

2.2 抑菌活性

2.2.1 抑菌活性初筛 结果表明: 在 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 下, 所有目标化合物对 7 种供试病原菌均有不同程度的抑制作用。经过 3 次重复试验, 化合物 **4d** 和 **4m** 对番茄早疫病菌的抑制率均超过 85%, 其中 **4m** 对烟草赤星病原菌的抑制率尤佳, 达到 93.2%。初步构效关系表明, 苯环上取代基类型和位置的不同对化合物的抑菌活性有重要影响。

2.2.2 目标化合物的 EC₅₀ 值 结果 (表 3 和表 4) 表明: 尽管化合物 **4d** 和 **4m** 对番茄早疫病原菌以及 **4m** 对烟草赤星病原菌的 EC₅₀ 值均大于腈菌唑, 但两者已在同一个数量级, 具有开发为新型抗菌药物的潜能。

表 2 目标化合物 4a-4s 的核磁共振氢谱及碳谱数据

Table 2 ^1H NMR, ^{13}C NMR data of the target compounds 4a-4s

Comps.	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3/TMS), δ	^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3/TMS), δ
4a	8.43 (s, 1H, -N=CH-), 8.06 (s, 1H, -N=CH-), 7.26~7.27 (m, 3H, Ar-H), 7.02 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, Ar-H), 7.01 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz, Ar-H), 6.97 (s, 1H, Ar-H), 6.93 (s, 1H, Ar-H), 6.05 (s, 2H, -OCH ₂ O-), 5.76 (s, 1H, -C=CH ₂), 5.12 (s, 1H, -C=CH ₂), 4.93 (s, 2H, -OCH ₂ -).	152.1, 152.0, 149.8, 143.5, 141.4, 140.4, 136.9, 128.6, 128.1, 127.4, 115.8, 110.9, 107.4, 102.1, 97.1, 70.6.
4b	7.97 (s, 1H, -N=CH-), 7.95 (s, 1H, -N=CH-), 6.98~7.06 (m, 4H, Ar-H), 6.83 (s, 1H, Ar-H), 6.65 (s, 1H, Ar-H), 6.00 (s, 2H, -OCH ₂ O-), 5.83 (s, 1H, -C=CH ₂), 5.12 (s, 1H, -C=CH ₂), 4.95 (s, 2H, -OCH ₂ -).	161.0, 151.9, 151.7, 149.9, 142.3, 141.9, 139.9, 129.8, 129.2, 124.3, 123.2, 116.0, 115.2, 110.6, 107.3, 101.9, 96.5, 65.0.
4c	8.00 (s, 1H, -N=CH-), 7.98 (s, 1H, -N=CH-), 7.24 (m, 1H, Ar-H), 6.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.84 (s, 2H, Ar-H), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Ar-H), 6.57 (s, 1H, Ar-H), 6.00 (s, 2H, -OCH ₂ O-), 5.85 (s, 1H, -C=CH ₂), 5.13 (s, 1H, -C=CH ₂), 4.87 (s, 2H, -OCH ₂ -).	163.8, 152.0, 151.7, 149.9, 142.3, 141.9, 140.0, 138.6, 130.1, 122.2, 116.0, 115.0, 113.8, 110.7, 107.4, 101.9, 96.5, 70.4.
4d	7.98 (s, 1H, -N=CH-), 7.96 (s, 1H, -N=CH-), 7.02~7.05 (m, 2H, Ar-H), 6.95~6.99 (m, 2H, Ar-H), 6.84 (s, 1H, Ar-H), 6.59 (s, 1H, Ar-H), 5.99 (s, 2H, -OCH ₂ O-), 5.82 (s, 1H, -C=CH ₂), 5.11 (s, 1H, -C=CH ₂), 4.83 (s, 2H, -OCH ₂ -).	163.4, 151.9, 151.8, 149.9, 142.3, 141.8, 140.0, 131.7, 128.9, 116.0, 115.5, 110.7, 107.3, 101.9, 96.5, 70.6.
4e	8.05 (s, 1H, -N=CH-), 8.01 (s, 1H, -N=CH-), 7.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.22~7.24 (m, 2H, Ar-H), 7.03 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.89 (s, 1H, Ar-H), 6.68 (s, 1H, Ar-H), 6.04 (s, 2H, -OCH ₂ O-), 5.91 (s, 1H, -C=CH ₂), 5.18 (s, 1H, -C=CH ₂), 5.02 (s, 2H, -OCH ₂ -).	151.9, 151.7, 150.0, 142.4, 141.9, 139.9, 133.8, 132.0, 129.2, 129.0, 128.1, 127.0, 115.8, 110.7, 107.3, 101.9, 96.5, 68.3.
4f	8.05 (s, 1H, -N=CH-), 7.25~7.27 (m, 2H, Ar-H), 7.08 (s, 1H, Ar-H), 7.03 (s, 1H, -N=CH-), 6.97 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.89 (s, 1H, Ar-H), 6.61 (s, 1H, Ar-H), 6.04 (s, 2H, -OCH ₂ O-), 5.88 (s, 1H, -C=CH ₂), 5.17 (s, 1H, -C=CH ₂), 4.89 (s, 2H, -OCH ₂ -).	152.0, 151.6, 149.9, 142.3, 142.0, 140.0, 138.0, 134.4, 129.8, 128.2, 126.9, 124.8, 116.0, 110.7, 107.4, 101.9, 96.5, 70.4.
4g	7.99 (s, 1H, -N=CH-), 7.97 (s, 1H, -N=CH-), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 6.84 (s, 1H, Ar-H), 6.57 (s, 1H, Ar-H), 5.99 (s, 2H, -OCH ₂ O-), 5.83 (s, 1H, -C=CH ₂), 5.11 (s, 1H, -C=CH ₂), 4.83 (s, 2H, -OCH ₂ -).	151.9, 151.7, 149.9, 142.3, 141.9, 140.0, 134.5, 133.8, 128.7, 128.3, 115.9, 110.7, 107.3, 101.9, 96.5, 70.5.
4h	7.99 (s, 1H, -N=CH-), 7.98 (s, 1H, -N=CH-), 7.05~7.07 (m, 4H, Ar-H), 6.86 (s, 1H, Ar-H), 6.68 (s, 1H, Ar-H), 6.04 (s, 2H, -OCH ₂ O-), 5.86 (s, 1H, -C=CH ₂), 5.15 (s, 1H, -C=CH ₂), 4.91 (s, 2H, -OCH ₂ -), 2.23 (s, 3H, -CH ₃).	152.2, 151.9, 149.8, 142.4, 141.7, 139.9, 135.9, 134.0, 130.2, 128.1, 127.8, 125.9, 116.0, 110.6, 107.3, 101.8, 96.7, 70.4, 18.6.
4i	8.00 (s, 1H, -N=CH-), 7.98 (s, 1H, -N=CH-), 7.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 6.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar-H), 6.85 (s, 1H, Ar-H), 6.83 (s, 1H, Ar-H), 6.61 (s, 1H, Ar-H), 5.99 (s, 2H, -OCH ₂ O-), 5.84 (s, 1H, -C=CH ₂), 5.12 (s, 1H, -C=CH ₂), 4.85 (s, 2H, -OCH ₂ -), 2.31 (s, 3H, -CH ₃).	152.0, 151.9, 149.8, 142.4, 141.6, 140.1, 138.2, 135.9, 128.7, 128.3, 127.7, 124.0, 115.9, 110.7, 107.2, 101.8, 96.5, 71.3, 21.3.
4j	7.98 (s, 1H, -N=CH-), 7.97 (s, 1H, -N=CH-), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 6.81 (s, 1H, Ar-H), 6.60 (s, 1H, Ar-H), 5.98 (s, 2H, -OCH ₂ O-), 5.82 (s, 1H, -C=CH ₂), 5.11 (s, 1H, -C=CH ₂), 4.84 (s, 2H, -OCH ₂ -), 2.31 (s, 3H, -CH ₃).	152.0, 151.9, 149.8, 142.4, 141.6, 140.1, 137.8, 133.0, 129.1, 127.1, 115.9, 110.6, 107.3, 101.8, 96.6, 71.2, 21.1.
4k	8.01 (s, 1H, -N=CH-), 7.97 (s, 1H, -N=CH-), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 6.86 (s, 1H, Ar-H), 6.58 (s, 1H, Ar-H), 6.00 (s, 2H, -OCH ₂ O-), 5.85 (s, 1H, -C=CH ₂), 5.13 (s, 1H, -C=CH ₂), 4.93 (s, 2H, -OCH ₂ -).	151.9, 151.5, 150.0, 142.3, 142.0, 140.0, 139.9, 130.3, 126.9, 125.5, 125.0, 116.0, 110.8, 107.3, 101.9, 96.4, 70.4.
4l	7.97 (s, 1H, -N=CH-), 7.95 (s, 1H, -N=CH-), 6.95~6.97 (m, 1H, Ar-H), 6.84 (s, 1H, Ar-H), 6.75~6.80 (m, 2H, Ar-H), 6.64 (s, 1H, Ar-H), 6.01 (s, 2H, -OCH ₂ O-), 5.82 (s, 1H, -C=CH ₂), 5.10 (s, 1H, -C=CH ₂), 4.85 (s, 2H, -OCH ₂ -).	163.8, 161.8, 151.9, 151.5, 150.0, 142.3, 142.1, 139.9, 130.4, 119.3, 116.1, 111.4, 110.7, 107.4, 103.9, 101.9, 96.5, 64.5.
4m	8.04 (s, 1H, -N=CH-), 8.01 (s, 1H, -N=CH-), 7.37 (s, 1H, Ar-H), 7.20~7.22 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.94~6.96 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.90 (s, 1H, Ar-H), 6.65 (s, 1H, Ar-H), 6.05 (s, 2H, -OCH ₂ O-), 5.91 (s, 1H, -C=CH ₂), 5.18 (s, 1H, -C=CH ₂), 4.96 (s, 2H, -OCH ₂ -).	152.0, 151.4, 150.0, 142.3, 142.1, 139.8, 134.2, 132.6, 132.4, 129.0, 128.9, 127.3, 115.9, 110.7, 107.4, 102.0, 96.5, 67.8.
4n	8.00 (s, 1H, -N=CH-), 7.99 (s, 1H, -N=CH-), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.13 (s, 1H, Ar-H), 6.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.86 (s, 1H, Ar-H), 6.56 (s, 1H, Ar-H), 6.01 (s, 2H, -OCH ₂ O-), 5.83 (s, 1H, -C=CH ₂), 5.12 (s, 1H, -C=CH ₂), 4.81 (s, 2H, -OCH ₂ -).	152.0, 151.4, 150.0, 142.3, 142.1, 139.9, 136.2, 132.7, 132.1, 130.5, 128.7, 126.0, 116.1, 110.8, 107.4, 101.9, 96.4, 69.8.
4o	7.91 (s, 1H, -N=CH-), 7.86 (s, 1H, -N=CH-), 7.28 (s, 2H, Ar-H), 7.18~7.20 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ar-H), 6.77 (d, 2H, Ar-H), 6.01 (s, 2H, -OCH ₂ O-), 5.73 (s, 1H, -C=CH ₂), 5.12 (s, 1H, -C=CH ₂), 5.09 (s, 2H, -OCH ₂ -).	152.0, 151.8, 149.8, 142.2, 139.5, 136.8, 132.4, 131.4, 130.5, 128.3, 116.7, 110.4, 107.6, 101.9, 97.5, 66.9.
4p	7.99 (s, 1H, -N=CH-), 7.96 (s, 1H, -N=CH-), 7.07~7.09 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.96~6.97 (m, 1H, Ar-H), 6.90~6.92 (m, 1H, Ar-H), 6.86 (s, 1H, Ar-H), 6.63 (s, 1H, Ar-H), 6.01 (s, 2H, -OCH ₂ O-), 5.85 (s, 1H, -C=CH ₂), 5.13 (s, 1H, -C=CH ₂), 4.92 (s, 2H, -OCH ₂ -).	163.0, 151.9, 151.5, 150.0, 142.3, 142.1, 139.9, 132.9, 129.7, 129.5, 116.8, 115.9, 114.3, 110.7, 107.4, 101.9, 96.5, 67.9.
4q	7.91 (s, 1H, -N=CH-), 7.87 (s, 1H, -N=CH-), 7.22~7.24 (m, 1H, Ar-H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.94~6.97 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H), 6.75 (s, 1H, Ar-H), 6.78 (s, 1H, Ar-H), 6.00 (s, 2H, -OCH ₂ O-), 5.72 (s, 1H, -C=CH ₂), 5.08 (s, 1H, -C=CH ₂), 5.01 (s, 2H, -OCH ₂ -).	162.8, 151.8, 151.7, 149.8, 142.3, 142.2, 139.6, 136.3, 130.8, 125.4, 121.8, 116.6, 114.3, 110.4, 107.6, 101.9, 97.4, 62.9.
4r	7.99 (s, 1H, -N=CH-), 7.96 (s, 1H, -N=CH-), 7.19 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.82 (s, 1H, Ar-H), 6.78~6.80 (m, 1H, Ar-H), 6.65~6.68 (m, 2H, Ar-H), 6.60 (s, 1H, Ar-H), 5.98 (s, 2H, -OCH ₂ O-), 5.85 (s, 1H, -C=CH ₂), 5.12 (s, 1H, -C=CH ₂), 4.87 (s, 2H, -OCH ₂ -), 3.76 (s, 3H, -OCH ₃).	159.8, 152.0, 151.9, 149.8, 142.4, 141.7, 140.0, 137.7, 129.5, 119.1, 115.9, 113.7, 112.2, 110.6, 107.2, 101.8, 96.6, 71.2, 55.2.
4s	8.04 (s, 1H, -N=CH-), 8.00 (s, 1H, -N=CH-), 7.61~7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.19~7.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ar-H), 6.91 (s, 1H, Ar-H), 6.60 (s, 1H, Ar-H), 6.05 (s, 2H, -OCH ₂ O-), 5.90 (s, 1H, -C=CH ₂), 5.17 (s, 1H, -C=CH ₂), 4.96 (s, 2H, -OCH ₂ -).	152.0, 151.3, 150.0, 142.3, 142.2, 141.3, 139.9, 132.3, 127.1, 118.5, 116.0, 111.9, 110.8, 107.4, 102.0, 96.3, 70.2.

表 3 化合物 4d 和 4m 对番茄早疫病菌的毒性回归方程 (浓度-效应) 及其 EC₅₀ 值Table 3 Toxicity regression equations for concentration-effect and EC₅₀ values of compounds 4d and 4m against *A. solani*

化合物 Compd.	回归方程 ^{a)} Regression equation ^{a)}	R ²	EC ₅₀ 值 (95% 置信区间) EC ₅₀ 95% (confidence interval)/(μg/mL)	线性范围 Linear scope/(μg/mL)
4d	$y = 1.268x + 3.988$	0.974 6	6.28 (2.67~10.34)	0.39~50
4m	$y = 1.128x + 4.251$	0.972 2	4.61 (1.23~9.36)	0.39~50
腈菌唑 myclobutanil	$y = 1.139x + 4.485$	0.882 1	1.63 (0.71~6.81)	0.39~50

注: ^{a)} y: 平均抑制率的几率值; x: 质量浓度对数值 lg[ρ(μg/mL)]。

Note: ^{a)} y: Probability of average inhibition rate; x: lg[ρ(μg/mL)].

表 4 化合物 4m 对烟草赤星病菌的毒性回归方程 (浓度-效应) 及其 EC₅₀ 值Table 4 Toxicity regression equations for concentration-effect and EC₅₀ values of compound 4m against *A. alternata*

化合物 Compd.	回归方程 ^{a)} Regression equation ^{a)}	R ²	EC ₅₀ 值 (95% 置信区间) EC ₅₀ 95% (confidence interval)/(μg/mL)	线性范围 Linear scope/(μg/mL)
4m	$y = 1.200x + 4.335$	0.989 3	3.58 (0.54~8.45)	0.39~50
腈菌唑 myclobutanil	$y = 1.154x + 4.974$	0.988 7	1.05 (0.14~6.07)	0.39~50

注: ^{a)} y: 平均抑制率的几率值; x: 质量浓度对数值 lg[ρ(μg/mL)]。

Note: ^{a)} y: Probability of average inhibition rate; x: lg[ρ(μg/mL)].

参考文献(Reference):

- [1] 周明德, 张文典. 盐酸氯康唑的合成[J]. 中国医药工业杂志, 1992, 23(8): 101-102.

ZHOU M D, ZHANG W D. Synthesis of cloconazole hydrochloride[J]. Chin J Pharm, 1992, 23(8): 101-102.

- [2] ODDS F C, BROWN A J P, GOW N A R. Antifungal agents: mechanisms of action[J]. Trends Microbiol, 2003, 11(6): 272-279.

- [3] KALE P, JOHNSON L B. Second-generation azole antifungal agents[J]. Drugs Today (Barc), 2005, 41(2): 91-105.

- [4] PRICE D A, GAYTON S, SELBY M D, et al. Initial synthesis of UK-427,857 (Maraviroc)[J]. Tetrahedr Lett, 2005, 46(30): 5005-5007.

- [5] 张琨. 含噻唑酰胺的新三唑类化合物的合成及抑菌活性研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2012.

ZHANG K. Study on synthesis and antifungal activity of novel triazole compound containing thiazideamide [D]. Yangling: Northwest A & F University, 2012.

- [6] 何勇. 新三唑类化合物的合成及抑菌活性(III) [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2008.

HE Y. Synthesis and antifungal activity of novel triazole compounds(III) [D]. Yangling: Northwest A & F University, 2008.

- [7] 史雯, 孙建军, 张雯, 等. 卡枯醇类似物的合成及抑菌活性[J]. 西北农业学报, 2015, 24(10): 172-176.

SHI W, SUN J J, ZHANG W, et al. Synthesis and antifungal activities of kakuol analogues [J]. Acta Agriculturae Boreali-occidentalis

Sinica, 2015, 24(10): 172-176.

- [8] OGATA M, MATSUMOTO H, TAKAHASHI K, et al. Synthesis and antiarrhythmic activity of new 1-[1-[2-[3-(alkylamino)-2-hydroxypropoxy] phenyl]vinyl]-1H-imidazoles and related compounds[J]. J Med Chem, 1984, 27(9): 1142-1149.

- [9] 龚军性, 周文明, 何勇, 等. 1-[(6-烷(苄)氧基-3,4-亚甲二氧基)苯基]-2-(1H-1,2,4-三唑)-乙酮(醇)类化合物的合成及抑菌活性[J]. 应用化学, 2009, 26(5): 523-529.

GONG J X, ZHOU W M, HE Y, et al. Synthesis and fungicidal activities of 1-[6-alkoxy (benzyloxy-3, 4-methylenedioxyphenyl)-2-(1H-1, 2, 4-triazole-1-yl)-enthone(ol) compounds[J]. Chin J App Chem, 2009, 26(5): 523-529.

- [10] 吴文君. 植物化学保护实验技术导论[M]. 西安: 陕西科学技术出版社, 1988.

WU W J. Introduction to experimental techniques of plant chemical protection [M]. Xi'an: Shaanxi Science and Technology Press, 1998.

- [11] HOU Z, ZHU L F, YU X C, et al. Design, synthesis, and structure-activity relationship of new 2-aryl-3, 4-dihydro-β-carbolin-2-ium salts as antifungal agents[J]. J Agric Food Chem, 2016, 64(14): 2847-2854.

- [12] ZHANG W, SUI G Q, LI Y L, et al. Synthesis and *in vitro* antifungal activities of novel benzamide derivatives containing a triazole moiety[J]. Chem Pharm Bull, 2016, 64(6): 616-624.

(责任编辑: 金淑惠)