高等学校化学学报
CHEMICAL JOURNAL OF CHINESE UNIVERSITIES
研究论文

吡噁唑菌酮类似物的合成及杀菌活性

白　慧[1], 刘彦斐[2], 傅　滨[2], 肖玉梅[2], 覃兆海[2]
(1. 石家庄信息工程职业学院生物医药技术系, 石家庄 052161;
2. 中国农业大学理学院, 北京 100193)

摘要　基于吡噁唑菌酮(噁唑菌酮的5-位吡啶类似物)的结构, 设计合成了一系列新型噁唑烷二酮衍生物(化合物**2-2**～**2-30**). 目标化合物的结构通过核磁共振氢谱(^{1}H NMR), 核磁共振碳谱(^{13}C NMR)和高分辨质谱仪(HRMS)进行了表征. 采用菌丝生长速率法, 以噁唑菌酮为阳性对照, 评价了所有化合物对9种植物病原真菌的体外抑制活性. 初步筛选结果显示, 50 mg/L浓度下大多数化合物表现出中等至优异的抑制活性, 尤其对立枯丝核菌(*Rhizoctonia solani*)、核盘菌(*Sclerotinia sclerotiorum*)、灰葡萄孢(*Botrytis cinerea*)和稻瘟病菌(*Pyricularia grisea*)的抑制效果显著. 构效关系(SARs)分析结果表明, 叔丁基、环己基等大位阻基团对活性提升不利, 含氟化合物的抗真菌活性普遍增强. 化合物**2-16**(EC_{50}=3.78 mg/L)和**2-26**(EC_{50}=1.61 mg/L)对立枯丝核菌的抑制活性优于对照药剂噁唑菌酮(EC_{50}=4.38 mg/L)和先导化合物吡噁唑菌酮(EC_{50}=9.67 mg/L). 体内保护活性实验结果表明, 200 mg/L浓度下化合物**2-13**, **2-16**和**2-18**对棉花立枯病的防治效果分别达到88.3%, 89.5%和81.7%, 显著优于阳性对照药. 分子对接与静电表面图分析表明, 该类化合物的构效关系遵循疏水骨架决定结合取向、静电互补决定结合强度及取代基微调决定活性高低的规律.

关键词　噁唑菌酮; 噁唑烷二酮; 抑菌活性; 构效关系; 分子对接
中图分类号　O626　　**文献标志码**　A　　doi: 10.7503/cjcu20260128

Synthesis and Fungicidal Activity of Pyramoxadone Analogues

BAI Hui[1], LIU Yanfei[2], FU Bin[2*], XIAO Yumei[2], QIN Zhaohai[2*]
(*1. Department of Biomedical Technology, Shijiazhuang Information Engineering Vocational College, Shijiazhuang* 052161, *China*;
2. College of Science, China Agricultural University, Beijing 100193, *China*)

Abstract　A series of novel oxazolidinedione derivatives (**2-2**—**2-30**) was designed and synthesized based on the structure of pyramoxadone, a 5-position pyridine analogue of famoxadone. The target compounds were characterized by means of ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and high-resolution mass spectrometry (HRMS). Their *in vitro* antifungal activities were evaluated against nine plant pathogenic fungi using the mycelial growth rate method, with famoxadone as a positive control. Preliminary screening at 50 mg/L revealed that most compounds exhibited moderate to excellent inhibitory activity, particularly against *Rhizoctonia solani*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Botrytis cinerea*, and *Pyricularia grisea*. Structure-activity relationship (SAR) analysis indicated that bulky groups such as *tert*-butyl and cyclohexyl are detrimental to the enhancement of antifungal activity, while fluorine-containing compounds generally exhibited enhanced antifungal activity. Compounds **2-16** (EC_{50}=3.78 mg/L) and **2-26** (EC_{50}=1.61 mg/L) exhibited superior activity against *R. solani* compared to famoxadone (EC_{50}=4.38 mg/L) and pyramoxadone (EC_{50}=9.67 mg/L). *In vivo* protective efficacy assays demonstrated that compounds **2-13**, **2-16** and **2-18** provided 88.3%, 89.5% and 81.7% control against

收稿日期: 2026-03-25. 网络首发日期: 2026-05-06.
联系人简介: 覃兆海, 男, 博士, 教授, 主要从事新农药创制方面的研究. E-mail: qinzhaohai@263.net
傅　滨, 男, 博士, 教授, 主要从事有机合成方法学方面的研究. E-mail: fubinchem@cau.edu.cn
基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 21877125)资助.
Supported by the National Natural Science Foundation of China(No.21877125).

cotton damping-off at 200 mg/L, respectively, significantly outperforming the positive control. Molecular docking and electrostatic surface map analysis revealed that the SAR of this class of compounds follows a pattern where the hydrophobic skeleton determines the binding orientation, electrostatic complementarity determines the binding strength, and substituent fine-tuning determines the activity level.

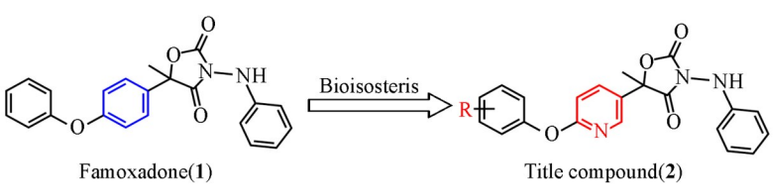
Keywords Famoxadone; Oxazolidinedione; Antifungal activity; Structure-activity relationship (SAR); Molecular docking

噁唑菌酮是由杜邦公司开发的一种噁唑烷二酮类杀菌剂，源于基于酶的化学探索项目，这使其成为农业化学领域的一个重要里程碑[1~3]. 其对包括担子菌、子囊菌和卵菌在内的多种植物病原真菌表现出强效的抑制活性，被广泛用于防治葡萄霜霉病、苹果疮痂病和番茄晚疫病等病害[4,5]. 从机理上讲，噁唑菌酮靶向细胞色素 bc_1 复合物（复合物 III）的 Qo 位点，抑制电子传递，从而破坏病原真菌的线粒体呼吸[6,7]. 尽管其结合模式最初存在争议，但随后 Gao 等[8]和 Esser 等[9,10]的晶体学研究将噁唑菌酮重新归类为 Stigmatellin 类似物，即 Pf 型 Qo 位点抑制剂，这使其在作用机制上与 Pm 型甲氧基丙烯酸酯类区分开来.

尽管噁唑菌酮的作用机制独特，但其市场影响力和田间防效仍低于甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂[11]. 这种相同靶点下表现出来的差异，暗示噁唑烷二酮骨架可能还存在相当大的结构优化潜力. 然而，自噁唑菌酮商业化以来，关于此类化学类型结构衍生化的研究却十分有限[12,13].

本课题组[14,15]前期以苯氧基吡啶基乙酮作为关键砌块，替代噁唑菌酮中的苯环，从而发现了吡噁唑菌酮（化合物 **2-1**），一种 5-位吡啶类似物. 该化合物与其母体相比，表现出显著增强的体外抗真菌活性，验证了吡啶环替代策略的有效性. 最近，Liu 等[16]报道了对吡噁唑菌酮的系统性优化研究，证明在苯胺部分引入氟原子可以显著提升抗真菌活性. 此结果表明，有必要深入探索这一新型骨架的抗真菌活性结构要求.

本文报道了一系列新型吡噁唑菌酮衍生物的设计、合成及全面的抗真菌活性评价. 以吡噁唑菌酮的结构为先导，在其末端苯环（苯氧基部分）上引入了多种取代基，以探究抗真菌活性对结构的精细要求（Scheme 1）. 通过一条简捷高效的合成路线，包括三甲基氰硅烷介导的氰化反应、水解、酯化以及 *N*,*N*′-羰基二咪唑（CDI）介导的与取代苯肼的一锅法偶联反应，共合成了 29 个目标化合物（**2-2~2-30**）. 系统评价了其对 9 种植物病原真菌的体外抑制活性，并分析了构效关系（SARs）. 此外，选取其中具有良好广谱活性的化合物，测定了半数有效浓度（EC_{50} 值）及对棉花立枯病（立枯丝核菌，*Rhizoctonia solani*）和油菜菌核病（核盘菌，*Sclerotinia sclerotiorum*）等关键病害的体内保护活性. 本文研究结果为该类杀菌剂的进一步开发提供了有价值的参考.



Scheme 1 Design strategy of target compounds

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

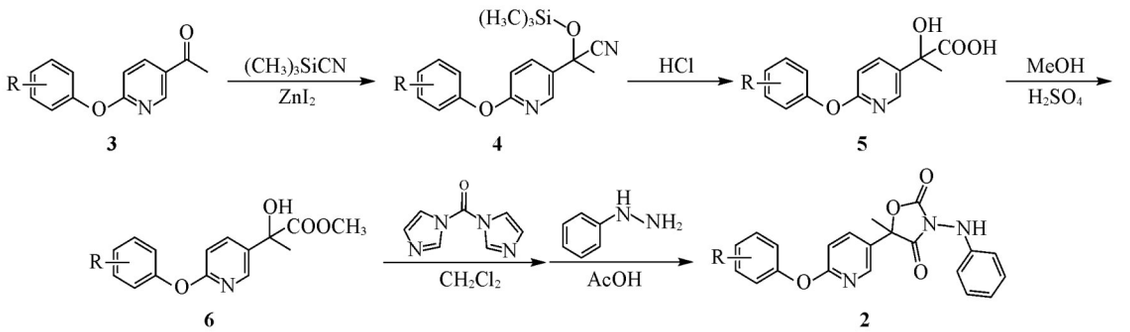
碘化锌、三甲基氰硅烷和 *N*,*N*′-羰基二咪唑和苯肼，化学纯，北京偶和科技有限公司；乙酸乙酯、1,4-二氧六环、二氯甲烷、无水硫酸钠、浓盐酸、甲醇和石油醚，化学纯，上海麦克林生化科技股份有限公司.

Bruker DPX-400 MHz 型核磁共振波谱仪，瑞士 Bruker 公司；安捷伦 ESI-Q-TOF 型高分辨质谱仪，安捷伦科技有限公司；Yanagimoto 型熔点测定仪，日本 MFG 公司；SW-CJ-1E 型超净工作台，苏州净化设

备有限公司；高压灭菌锅，上海博迅实业有限公司医疗设备厂；RXZ型恒温培养箱，宁波江南仪器厂.

1.2 实验过程

目标化合物**2-1**~**2-29**的合成路线如Scheme 2所示. 利用^{1}H NMR，^{13}C NMR和HRMS对目标化合物的结构进行了表征.



R=H(**2-1**); 2-Me(**2-2**); 2-*t*-Bu(**2-3**); 2-F(**2-4**); 2-Cl(**2-5**); 2-Br(**2-6**); 2,3-2Me(**2-7**); 2,5-2Me(**2-8**); 2,4-2Cl(**2-9**); 2-F-4-Br(**2-10**); 2-Cl-4-Br(**2-11**); 2,4,5-3Cl(**2-12**); 3-Me(**2-13**); 3-OMe(**2-14**); 3-Cl(**2-15**); 3,4-2Me(**2-16**); 3,4-2Cl(**2-17**); 3,5-2F(**2-18**); 3,5-2Cl(**2-19**); 4-Me(**2-20**); 4-*i*-Pr(**2-21**); 4-*t*-Bu(**2-22**); 4-Cy(**2-23**); 4-OMe(**2-24**); 4-F(**2-25**); 4-Cl(**2-26**); 4-Br(**2-27**); 4-CN(**2-28**); 4-CF_3(**2-29**)

Scheme 2 General synthetic route for target compounds

1.2.1 2-三甲基硅氧基-2-(6-苯氧吡啶-3-基)丙腈(**4**)的合成 将3-乙酰基-6-苯氧基吡啶(50 mmol)和碘化锌(50 mmol)溶于150 mL二氯甲烷中，搅拌下滴加三甲基氰硅烷(75 mmol)的二氯甲烷(30 mL)溶液. 滴加完毕，将反应混合物在室温下继续搅拌12 h，然后过滤，滤液用无水硫酸钠干燥，浓缩至干，得到中间体**4**粗产物，不经进一步纯化直接用于下一步反应.

1.2.2 2-羟基-2-(6-苯氧基-3-乙酰吡啶基)丙酸(**5**)的合成 将含10 mmol 2-(6-苯氧基吡啶-3-基)-2-[(三甲基硅基)氧基]丙腈的1,4-二氧六环(50 mL)溶液与浓盐酸(12 mL)混合，回流搅拌2 h后冷却至室温. 用饱和碳酸氢钠溶液碱化至pH>7后，混合物用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，水相用盐酸酸化至pH=2，再用二氯甲烷重新萃取(10 mL×3). 合并的有机相经无水硫酸钠干燥，真空浓缩至干，得到中间体**5**粗品，用于下一步反应.

1.2.3 2-羟基-2-(6-苯氧吡啶-3-基)丙酸甲酯(**6**)的合成 将10 mmol 2-羟基-2-(6-苯氧基吡啶-3-基)丙酸(**5**)溶解于50 mL甲醇中，缓慢加入5 mL浓硫酸后，加热回流2 h. 真空除去溶剂后，将残余物溶解于30 mL水中，用二氯甲烷萃取(10 mL×3). 合并有机相，用无水硫酸钠干燥后浓缩，残余物经柱层析纯化，得到纯的中间体**6**，核磁共振波谱数据见本文支持信息.

1.2.4 目标化合物**2**的合成 将5 mmol化合物2-(6-苯氧基吡啶-3-基)-2-羟基丙酸甲酯溶解于20 mL无水二氯甲烷中，分批加入溶解于10 mL无水二氯甲烷的6 mmol *N*,*N*′-羰基二咪唑. 将混合物于30 ℃下搅拌18 h后冷却至室温. 向混合物中加入5 mL水，搅拌15 min；然后加入5 mL冰醋酸，再搅拌30 min. 随后加入6 mmol苯肼，将混合物回流24 h后冷却至室温. 分离出有机层，用稀盐酸洗涤(10 mL×2)，经无水硫酸钠干燥. 浓缩后的残余物通过柱层析纯化($V_{乙酸乙酯}$:$V_{石油醚}$=1:3)，得到目标化合物**2-1**~**2-29**. 化合物**2-30**的合成方法同上，起始原料为6-氯乙酰吡啶. 因不涉及手性合成以及手性原料，所得目标化合物均为外消旋体.

1.2.5 目标化合物**2-1**~**2-30**的表征 化合物**2-1**：白色固体，m. p. 128~131 ℃，产率56%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)，δ：8.39(d, *J*=2.6 Hz, 1H)，7.84(dd, *J*=8.7, 2.6 Hz, 1H)，7.40(t, *J*=7.9 Hz, 2H)，7.23~7.16(m, 3H)，7.13(d, *J*=7.8 Hz, 2H)，6.95(dd, *J*=27.3, 8.1 Hz, 2H)，6.68(d, *J*=7.9 Hz, 2H)，6.44(s, 1H)，1.92(s, 3H)；^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$)，δ：171.7, 164.5, 153.5, 152.7, 144.3, 144.2, 136.2, 129.9, 129.6, 126.5, 125.3, 123.1, 121.4, 114.3, 111.5, 83.6, 25.4. HRMS数据见文献[16].

化合物**2-2**：黄色油状物，产率71%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$)，δ：8.27(d, *J*=2.6 Hz, 1H)，

7.73(dd, *J*=8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.17(d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.14(dd, *J*=5.6, 1.9 Hz, 1H), 7.07(dd, *J*=12.3, 4.6 Hz, 3H), 6.94(d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.86(t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.78(d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.57(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.45(d, *J*=7.7 Hz, 1H), 2.06(s, 3H), 1.81(s, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 170.7, 163.3, 151.7, 150.8, 143.4, 143.2, 135.2, 130.5, 129.6, 128.5, 126.2, 125.1, 124.7, 121.9, 120.8, 113.1, 109.7, 82.6, 24.2, 15.3. HRMS ($C_{22}H_{19}N_3O_4$ 计算值), *m/z*: 390.1442(390.1448)[M+H]$^+$.

化合物**2-3**: 黄色油状物, 产率68%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 8.35(d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.89(dd, *J*=8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.64(d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.35(t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.20(t, *J*=7.8 Hz, 3H), 7.12(dd, *J*=15.1, 7.6 Hz, 1H), 7.03~6.94(m, 2H), 6.67(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.42(s, 1H), 1.92(s, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 171.7, 164.6, 152.8, 151.1, 148.1, 144.3, 144.2, 136.2, 129.6, 126.8, 126.3, 123.0, 120.7, 120.6, 114.3, 111.4, 83.7, 34.5, 31.5, 25.4. HRMS ($C_{25}H_{25}N_3O_4$计算值), *m/z*: 432.1915(432.1918)[M+H]$^+$.

化合物**2-4**: 黄色固体, m. p. 113~116 ℃, 产率71%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 8.36(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.90(dd, *J*=8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.26~7.18(m, 6H), 7.05(d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.00(t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.71(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.19(s, 1H), 1.96(s, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 171.5, 163.5, 155.7, 152.5, 144.07, 143.9, 136.2, 129.6, 126.8, 126.6, 124.7, 123.9, 123.2, 117.0, 116.8, 114.4, 111.1, 83.6, 25.6. HRMS($C_{21}H_{16}FN_3O_4$ 计算值), *m/z*: 394.1208(394.1203)[M+H]$^+$.

化合物**2-5**: 白色固体, m. p. 115~118 ℃, 产率62%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 8.35(d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.89(dd, *J*=8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.47(dd, *J*=8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.34~7.27(m, 1H), 7.20(t, *J*=7.3 Hz, 4H), 7.03~6.91(m, 2H), 6.67(d, *J*=7.8 Hz, 2H), 6.44(s, 1H), 1.93(s, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 171.5, 164.1, 152.4, 151.9, 144.1, 144.1, 136.3, 130.5, 129.8, 129.6, 126.8, 123.4, 122.8, 114.5, 111.7, 83.6, 25.5. HRMS($C_{21}H_{16}ClN_3O_4$计算值), *m/z*: 410.0898(410.0902)[M+H]$^+$.

化合物**2-6**: 白色固体, m. p. 123~125 ℃, 产率68%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 8.42(d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.85(dd, *J*=8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.45(d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.18(dd, *J*=16.6, 8.4 Hz, 4H), 6.98~6.89(m, 3H), 6.68(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.54(s, 1H), 1.93(s, 3H), 1.36(s, 9H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 171.6, 163.6, 152.7, 150.6, 144.2, 144.1, 136.4, 133.8, 129.6, 128.8, 127.0, 126.8, 124.0, 123.1, 116.6, 114.3, 111.4, 83.6, 25.5. HRMS($C_{21}H_{16}BrN_3O_4$ 计算值), *m/z*: 454.0397(454.0397)[M+H]$^+$.

化合物**2-7**: 黄色固体, m. p. 137~139 ℃, 产率65%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 8.37(s, 1H), 7.81(dd, *J*=8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.22(s, 1H), 7.18(t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.11(t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 6.94(t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.88(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.66(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.30(s, 3H), 2.06(s, 3H), 1.90(d, *J*=1.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 171.8, 164.7, 152.8, 151.6, 144.5, 144.3, 139.0, 136.3, 129.6, 129.4, 127.2, 126.5, 126.0, 123.0, 119.4, 114.2, 110.8, 83.7, 25.3, 20.2, 12.6. HRMS($C_{23}H_{21}N_3O_4$计算值), *m/z*: 404.1611(404.1610)[M+H]$^+$.

化合物**2-8**: 无色油状物, 产率54%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 8.40(d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.86(dd, *J*=8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.26(d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.04~6.97(m, 2H), 6.92(s, 1H), 6.87(s, 1H), 6.75(d, *J*=7.7 Hz, 2H), 6.12(s, 1H), 2.33(s, 3H), 2.11(s, 3H), 1.98(s, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 171.6, 164.5, 152.5, 151.5, 144.4, 144.1, 137.2, 136.1, 131.2, 129.6, 127.4, 126.5, 125.9, 123.4, 122.3, 114.5, 110.8, 83.7, 25.5, 21.0, 15.9. HRMS ($C_{23}H_{21}N_3O_4$计算值), *m/z*: 404.1599(404.1605)[M+H]$^+$.

化合物**2-9**: 白色固体, m. p. 120~123 ℃, 产率63%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 8.35(d,

J=2.4 Hz, 1H), 7.93(dd, *J*=8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.48(dd, *J*=7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.30(dd, *J*=8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.24(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.16(d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.07(d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.01(t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.73(d, *J*=7.7 Hz, 2H), 6.16(s, 1H), 1.98(s, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 171.5, 163.3, 152.4, 148.1, 144.1, 143.9, 136.4, 131.4, 130.4, 129.6, 128.2, 127.0, 126.4, 124.8, 123.4, 114.5, 111.4, 83.5, 25.6. HRMS($C_{21}H_{15}Cl_2N_3O_4$计算值), *m/z*: 444.0510(444.0512)[M+H]$^+$.

化合物**2-10**: 黄色固体, m. p. 138~140 ℃, 产率72%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 8.36(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.94(dd, *J*=8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.40~7.31(m, 2H), 7.25(s, 3H), 7.11(dd, *J*=20.7, 8.5 Hz, 2H), 7.03(s, 1H), 6.75(d, *J*=7.8 Hz, 2H), 1.99(s, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 171.5, 163.1, 153.6, 152.4, 144.1, 143.9, 136.4, 129.6, 127.9, 127.9, 127.1, 125.2, 123.3, 120.6, 120.4, 114.4, 111.2, 83.5, 25.7. HRMS($C_{21}H_{15}FBrN_3O_4$计算值), *m/z*: 472.0307(472.0308)[M+H]$^+$.

化合物**2-11**: 白色固体, m. p. 111~113 ℃, 产率69%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 8.35(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.93(dd, *J*=8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.64(d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.44(dd, *J*=8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.23(d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.08(dd, *J*=14.4, 8.6 Hz, 2H), 7.01(t, *J*=7.1 Hz, 1H), 6.73(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 6.18(s, 1H), 1.98(s, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 171.5, 163.3, 152.5, 148.6, 144.1, 143.9, 136.5, 133.2, 131.1, 129.6, 128.6, 127.1, 125.3, 123.3, 118.7, 114.5, 111.4, 83.5, 25.6. HRMS($C_{21}H_{15}BrClN_3O_4$计算值), *m/z*: 488.0007(488.0007)[M+H]$^+$.

化合物**2-12**: 白色固体, m. p. 166~169 ℃, 产率52%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 8.35(d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.27~7.23(m, 2H), 7.12~6.98(m, 2H), 6.73(d, *J*=7.9 Hz, 2H), 6.13(s, 1H), 1.98(s, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 171.4, 162.9, 152.4, 148.2, 144.0, 143.9, 136.6, 131.6, 131.3, 129.9, 129.6, 127.4, 126.6, 125.5, 123.4, 114.5, 111.5, 83.4, 25.7. HRMS($C_{21}H_{14}Cl_3N_3O_4$计算值), *m/z*: 478.0124(478.0128)[M+H]$^+$.

化合物**2-13**: 黄色油状物, 产率49%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 8.42(s, 1H), 7.87(d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.27(dd, *J*=19.2, 11.4 Hz, 3H), 7.04(dd, *J*=14.7, 7.4 Hz, 2H), 6.94(t, *J*=7.9 Hz, 3H), 6.74(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.15(s, 1H), 2.38(s, 3H), 1.98(s, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 171.6, 164.4, 160.9, 154.6, 152.5, 144.4, 144.2, 136.2, 130.2, 129.6, 126.5, 123.3, 114.4, 113.5, 111.5, 111.0, 107.4, 83.6, 55.4, 25.5. HRMS($C_{22}H_{19}N_3O_4$计算值), *m/z*: 390.1447(390.1448)[M+H]$^+$.

化合物**2-14**: 黄色油状物, 产率45%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 8.42(d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.87(dd, *J*=8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.31(t, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.23(d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.03~6.93(m, 2H), 6.79(dd, *J*=8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.75~6.69(m, 4H), 6.24(s, 1H), 3.80(s, 3H), 1.97(s, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 171.6, 164.4, 160.9, 154.6, 152.5, 144.4, 144.2, 136.2, 130.2, 129.6, 126.5, 123.3, 114.4, 113.5, 111.5, 111.0, 107.4, 83.6, 55.4, 25.6. HRMS($C_{22}H_{19}N_3O_5$计算值), *m/z*: 406.1392(406.1397)[M+H]$^+$.

化合物**2-15**: 白色固体, m. p. 99~101 ℃, 产率59%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 8.37(d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.90~7.80(m, 1H), 7.30(t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.21~7.13(m, 4H), 7.03(dd, *J*=8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.97~6.91(m, 2H), 6.62(dd, *J*=27.4, 4.9 Hz, 3H), 1.90(s, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 171.7, 163.8, 154.1, 152.8, 144.3, 136.5, 134.9, 130.6, 129.6, 127.1, 125.5, 123.0, 121.9, 119.8, 114.2, 111.8, 83.6, 25.3. HRMS($C_{21}H_{16}ClN_3O_4$计算值), *m/z*: 410.0896(410.0902)[M+H]$^+$.

化合物**2-16**: 白色固体, m. p. 98~101 ℃, 产率65%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 8.40(d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.85(dd, *J*=8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.25(d, *J*=5.7 Hz, 2H), 7.16(d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.01(t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.95~6.91(m, 2H), 6.88~6.85(m, 1H), 6.73(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.20(s, 1H), 2.26(s, 6H), 1.97(s, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 171.6, 164.9, 152.5, 151.3,

144.3, 144.1, 138.3, 136.0, 133.6, 130.7, 129.6, 126.1, 123.3, 122.4, 118.6, 114.4, 111.3, 83.7, 25.5, 20.0, 19.2. HRMS($C_{23}H_{21}N_3O_4$计算值), *m/z*: 404.1613(404.1610)[M+H]$^+$.

化合物**2-17**: 黄色固体, m. p. 121~123 ℃, 产率67%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), δ: 8.36(d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.89(dt, *J*=8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.44(d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.28(d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.19(dd, *J*=8.3, 7.6 Hz, 2H), 7.01(dd, *J*=8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.97(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.66(d, *J*=7.8 Hz, 2H), 6.51(s, 1H), 1.93(s, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$), δ: 171.7, 163.5, 152.7, 152.3, 144.2, 144.1, 136.6, 133.1, 131.0, 129.6, 128.9, 127.3, 123.7, 123.1, 121.2, 114.3, 111.9, 83.5, 25.4. HRMS($C_{21}H_{15}Cl_2N_3O_4$计算值), *m/z*: 444.0521(444.0518)[M+H]$^+$.

化合物**2-18**: 黄色固体, m. p. 90~93 ℃, 产率53%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), δ: 8.41(s, 1H), 7.93(dd, *J*=8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.22(t, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.01(dd, *J*=7.8, 4.3 Hz, 2H), 6.71(t, *J*=7.5 Hz, 5H), 6.35(s, 1H), 1.96(s, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$), δ: 171.5, 164.3, 163.2, 162.4, 155.1, 152.6, 144.2, 144.1, 136.6, 129.6, 127.6, 123.2, 114.4, 112.2, 105.3, 105.1, 100.8, 83.5, 25.66. HRMS($C_{21}H_{15}F_2N_3O_4$计算值), *m/z*: 412.1098(412.1103)[M+H]$^+$.

化合物**2-19**: 白色固体, m. p. 112~114 ℃, 产率66%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), δ: 8.42(d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.95(dd, *J*=8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.26~7.22(m, 3H), 7.08(d, *J*=1.3 Hz, 2H), 7.03(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.74(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.15(s, 1H), 1.99(s, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$), δ: 171.4, 163.3, 154.3, 152.4, 144.1, 144.1, 136.5, 135.4, 129.6, 127.5, 125.5, 123.4, 120.4, 114.5, 112.1, 83.5, 25.7. HRMS($C_{21}H_{15}Cl_2N_3O_4$计算值), *m/z*: 444.0524(444.0518)[M+H]$^+$.

化合物**2-20**: 白色固体, m. p. 142~143 ℃, 产率62%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), δ: 8.42~8.37(m, 1H), 7.86(dd, *J*=8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.28~7.18(m, 5H), 7.02(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.95(d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.77~6.71(m, 2H), 6.13(s, 1H), 2.37(s, 3H), 1.98(s, 3H), 1.61(s, 1H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$), δ: 171.5, 164.8, 152.5, 151.1, 144.3, 144.1, 136.0, 134.9, 130.4, 129.6, 126.2, 123.3, 121.2, 114.5, 111.4, 83.7, 25.6, 20.9. HRMS($C_{22}H_{19}N_3O_4$计算值), *m/z*: 390.1443(390.1448)[M+H]$^+$.

化合物**2-21**: 无色油状物, 产率41%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), δ: 8.39(d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.81(dd, *J*=8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.24(t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.17(t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.05(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 6.94(t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.88(d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.69~6.58(m, 3H), 2.97~2.86(m, 1H), 1.89(s, 3H), 1.25(d, *J*=7.1 Hz, 6H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$), δ: 171.8, 164.7, 152.9, 151.4, 145.8, 144.4, 144.3, 136.3, 129.6, 127.8, 126.3, 122.9, 121.1, 114.2, 111.4, 83.7, 33.6, 25.3, 24.1. HRMS($C_{24}H_{23}N_3O_4$计算值), *m/z*: 418.1758(418.1761)[M+H]$^+$.

化合物**2-22**: 黄色油状物, 产率54%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), δ: 8.41(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.83(dd, *J*=8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.42(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.20(t, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.06(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.99~6.89(m, 2H), 6.67(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 6.49(s, 1H), 1.92(s, 3H), 1.33(s, 9H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$), δ: 175.8, 163.5, 153.9, 145.2, 139.9, 137.1, 132.7, 131.1, 129.4, 125.7, 123.9, 121.8, 118.2, 110.7, 74.2, 53.5, 29.7, 26.9. HRMS($C_{25}H_{25}N_3O_4$计算值), *m/z*: 432.1915(432.1918)[M+H]$^+$.

化合物**2-23**: 黄色油状物, 产率39%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), δ: 8.41(s, 1H), 7.85(d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.23(t, *J*=9.3 Hz, 4H), 7.09~6.96(m, 3H), 6.92(d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.71(d, *J*=7.5 Hz, 2H), 6.35~6.19(m, 1H), 2.53(d, *J*=7.9 Hz, 1H), 1.95(s, 3H), 1.92~1.81(m, 4H), 1.75(d, *J*=12.7 Hz, 1H), 1.40(t, *J*=11.0 Hz, 4H), 1.31~1.21(m, 1H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$), δ: 171.6, 164.7, 152.6, 151.3, 145.0, 144.3, 144.1, 136.1, 129.5, 128.1, 126.2, 123.1, 121.0, 114.3, 111.4, 83.6, 44.0, 34.5, 26.9, 26.1, 25.5. HRMS($C_{27}H_{27}N_3O_4$计算值), *m/z*: 458.2073(458.2074)[M+H]$^+$.

化合物**2-24**：黄色油状物，产率76%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$)，δ：8.37(s, 1H)，7.81(dd, J=8.7, 1.8 Hz, 1H)，7.18(t, J=7.7 Hz, 2H)，7.05(d, J=8.8 Hz, 2H)，6.96~6.85(m, 4H)，6.68~6.61(m, 3H)，3.78(s, 3H)，1.89(s, 3H)；^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$)，δ：171.8，164.9，156.9，152.8，146.8，144.3，136.2，129.6，126.3，122.9，122.5，114.9，114.2，111.2，83.7，55.6，25.3；HRMS($C_{22}H_{19}N_3O_5$计算值)，m/z：406.1394(406.1397)[M+H]$^+$.

化合物**2-25**：黄色固体，m. p. 145~148 ℃，产率72%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$)，δ：8.38(d, J=2.3 Hz, 1H)，7.87(dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1H)，7.23(dd, J=16.4, 8.6 Hz, 2H)，7.10(d, J=6.5 Hz, 4H)，7.01~6.92(m, 2H)，6.70(d, J=8.1 Hz, 2H)，6.36(s, 1H)，1.95(s, 3H)；^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$)，δ：170.5，163.4，157.9，143.1，143.1，135.2，128.6，125.6，121.9，121.9，115.5，115.3，113.44，110.5，82.6，24.6. HRMS($C_{21}H_{16}FN_3O_4$计算值)，m/z：394.1193(394.1198)[M+H]$^+$.

化合物**2-26**：白色固体，m. p. 151~154 ℃，产率69%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$)，δ：8.40(s, 1H)，7.91(d, J=8.7 Hz, 1H)，7.38(d, J=8.3 Hz, 2H)，7.26~7.23(m, 2H)，7.09(d, J=8.2 Hz, 2H)，7.01(dd, J=15.3, 8.0 Hz, 2H)，6.74(d, J=8.0 Hz, 2H)，6.15(s, 1H)，1.98(s, 3H)；^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$)，δ：171.5，164.1，152.4，151.9，144.1，144.1，136.3，130.5，129.8，129.6，126.8，123.4，122.8，114.5，111.7，83.6，25.6. HRMS($C_{21}H_{16}ClN_3O_4$计算值)，m/z：410.0898(410.0902)[M+H]$^+$.

化合物**2-27**：白色固体，m. p. 164~166 ℃，产率70%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$)，δ：8.40(d, J=2.4 Hz, 1H)，7.91(dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1H)，7.53(d, J=8.8 Hz, 2H)，7.26(s, 2H)，7.06~6.99(m, 4H)，6.74(d, J=7.8 Hz, 2H)，6.11(s, 1H)，1.99(s, 3H)；^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$)，δ：171.4，164.0，152.5，152.4，144.1，144.1，136.3，132.8，129.6，126.8，123.4，123.2，118.2，114.5，111.8，83.5，25.7. HRMS($C_{21}H_{16}BrN_3O_4$计算值)，m/z：454.0405(454.0402)[M+H]$^+$.

化合物**2-28**：黄色油状物，产率58%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$)，δ：8.41(s, 1H)，7.97(dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1H)，7.71(d, J=8.5 Hz, 2H)，7.26(d, J=6.4 Hz, 4H)，7.11~6.98(m, 2H)，6.73(d, J=7.9 Hz, 2H)，6.27(s, 1H)，1.99(s, 3H)；^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$)，δ：171.4，163.0，157.1，152.4，144.1，136.6，133.9，129.6，129.2，127.8，123.3，121.9，118.5，114.5，112.5，108.5，83.4，25.7. HRMS($C_{22}H_{16}N_4O_4$计算值)，m/z：401.1241(401.1244)[M+H]$^+$.

化合物**2-29**：白色固体，m. p. 248~251 ℃，产率60%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$)，δ：8.41(d, J=2.4 Hz, 1H)，7.94(dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1H)，7.68(d, J=8.5 Hz, 2H)，7.27~7.22(m, 4H)，7.07~6.97(m, 2H)，6.72(d, J=7.8 Hz, 2H)，6.23(s, 1H)，1.98(s, 3H)；^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$)，δ：171.5，163.5，156.1，152.5，144.1，136.5，129.6，127.3，127.1，127.1，127.0，123.3，121.5，114.5，112.2，83.5，25.6. HRMS($C_{22}H_{16}F_3N_3O_4$计算值)，m/z：444.1172(444.1171)[M+H]$^+$.

化合物**2-30**：白色固体，m. p. 124~127 ℃，产率81%. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$)，δ：8.63(s, 1H)，7.88(dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1H)，7.39(d, J=8.4 Hz, 1H)，7.23(t, J=7.6 Hz, 2H)，7.00(t, J=7.4 Hz, 1H)，6.70(d, J=7.9 Hz, 2H)，6.40(s, 1H)，1.97(s, 3H)；^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$)，δ：171.1，152.7，152.3，146.0，144.0，135.2，131.0，129.6，124.6，123.3，114.4，83.1，25.8. HRMS($C_{15}H_{12}ClN_3O_3$计算值)，m/z：318.0638(318.0640)[M+H]$^+$.

1.3 体外抗真菌活性测定

采用菌丝生长速率法[17,18]，在50 mg/L浓度下评估了目标化合物对9种植物病原菌的抑制活性，包括棉花立枯病菌(*Rhizoctonia solani*)、油菜菌核病菌(*Sclerotinia sclerotiorum*)、番茄灰霉病菌(*Botrytis cinerea*)、瓜果腐霉病菌(*Pythium aphanidermatum*)、小麦赤霉病菌(*Fusarium graminearum*)、稻瘟病菌(*Pyricularia grisea*)、葡萄炭疽病菌(*Grapevine anthracnose*)、辣椒疫霉病菌(*Phytophthora capsica*)和棉花枯萎病菌(*Fusarium oxysporum*). 以噁唑菌酮作为阳性对照. 每个浓度均设置3个重复，培养皿用封口膜密封，于26 ℃黑暗条件下培养. 数日后测量菌丝直径，用抑制百分率描述化合物的防治效果.

抑制率(%)=(对照组菌丝直径-处理组菌丝直径)/对照组菌丝直径. 对具有良好活性的化合物进行梯度浓度评估, 然后用IBM SPSS Statistics 25软件计算其EC_{50}值.

1.4 体内抗真菌活性测定

参照文献[19,20]方法, 将供试化合物及阳性对照噁唑菌酮用DMSO溶解后, 用含0.2%(体积分数)吐温80的去离子水分别稀释至200和100 mg/L. 以不含药物的DMSO溶液作为空白对照.

对水稻纹枯病菌和油菜菌核病菌的保护活性进行了测定. 采用高压喷雾器将配制好的药液均匀喷施于盆栽棉花和黄瓜幼苗上. 静置24 h后, 接种不同病原真菌的菌丝悬浮液. 使用接种装置将水稻纹枯病菌和油菜菌核病菌的菌丝悬浮液喷雾接种于寄主作物上, 将作物转移至人工气候室中(25±2 ℃, 相对湿度>90%, 无光照)培养, 48 h后评估样品的防治效果.

1.5 分子对接

从UniProt数据库(https://www.uniprot.org/)获取蛋白的晶体结构, 以酵母复合物III(PDB代码: 1EZV)为受体分子[21]. 为确保晶体结构符合分子模拟对接要求, 首先去除结构模板中的水分子, 还原为原始结构, 所得结构作为后续分子模拟对接的靶蛋白. 分子模拟对接实验采用Autodock Vina预测蛋白与小分子物质之间的结合能[22].

1.6 静电表面图

小分子化合物**2-16**的三维结构经OpenBabel转换为MOL2格式后, 添加Gasteiger电荷以用于静电势能计算; 基于OpenBabel计算的Gasteiger原子电荷分布, 完成分子表面静电势能的计算, 并通过RDKit实现分子结构的初步可视化; 后续采用PyMOL软件进行高分辨率静电势能表面图的渲染, 具体设置: 显示分子范德华表面, 以彩虹色阶映射静电势能(蓝色对应正电荷区域, 红色对应负电荷区域), 采用白色背景增强图像对比度, 最终输出分辨率为1200×1200像素的可视化结果[23].

2 结果与讨论

2.1 目标化合物的合成

起始原料经过氰化反应、水解、酯化以及羰基二咪唑(CDI)介导的与取代苯肼的一锅法偶联反应, 最终得到目标化合物. 氰醇三甲基硅醚是合成α-羟基酸、α-羟基醛和β-氨基醇等多种有价值分子的关键中间体. 已有文献报道了利用不同氰化物的合成方法, 如HCN及其相关盐[24]、酰基氰化物[25]、烷基氰酸酯[26]和三烷基硅基氰化物[27]. 其中, 三烷基硅基氰化物使用方便, 因此实验中采用三甲基氰硅烷作为氰硅烷化试剂, 与化合物**3**发生硅氰化反应得到中间体**4**. 随后该中间体经浓盐酸作用同步完成脱硅基反应和水解反应, 再经过酯化和与苯肼的偶联获得目标化合物.

2.2 体外抗真菌活性及构效关系分析

以噁唑菌酮为对照, 测定了目标化合物**2-1**~**2-30**对9种植物病原真菌的抑制活性, 抑制率见表1. 可见, 目标化合物对9种病原菌均具有一定的抑制活性, 尤其对棉花立枯病菌、油菜菌核病菌、番茄灰霉病菌和稻瘟病菌有良好的抑制活性. 其中, 目标化合物对棉花立枯病菌的抑制效果尤为突出, 抑制率均大于50%. 从化合物的结构来看, 苯环3-位和4-位取代化合物的抑制活性普遍优于苯环2-位取代化合物的活性. 大位阻取代基(如叔丁基、环己基)明显不利于活性的提升. 由含氟原子的化合物**2-4**, **2-10**, **2-18**和**2-25**的抑制率可知, 不论是单取代还是多取代, 含氟原子化合物的活性普遍较好.

基于目标化合物对9种病原真菌抑制活性的普筛实验结果, 选取其中活性较好、较为广谱的9个化合物对棉花立枯、油菜菌核、稻瘟和番茄灰霉病菌进行了精密毒力实验, 对照药剂为噁唑菌酮, 实验结果列于表2. 可见, 绝大部分测试化合物对棉花立枯病菌的抑制活性较好, 其中化合物**2-16**(EC_{50}=3.78 mg/L)和**2-26**(EC_{50}=1.61 mg/L)的EC_{50}值均低于对照药剂噁唑菌酮(EC_{50}=4.38 mg/L)和先导化合物吡噁唑菌酮(EC_{50}=9.67 mg/L). 对于油菜菌核病菌, 测试化合物也表现出良好的抑制活性, EC_{50}值与噁唑菌酮相当或低于噁唑菌酮.

Table 1 *In vitro* antifungal activity of compounds 2 at 50 mg/L*

Compd.	R	Mycelium growth inhibitory rate(%)								
		FG	BC	SS	PA	RS	PG	FO	PC	GA
2-1	H	30.93	64.04	85.76	62.99	68.39	70.59	28.18	54.65	49.53
2-2	2-Me	50.00	55.60	67. 59	47.52	85.13	61.67	22.35	48.63	32.17
2-3	2-*t*-Bu	43.78	46.14	32.87	32.15	67.69	40.91	15.19	12.23	13.83
2-4	2-F	35.33	57.57	64.02	58.76	62.28	72.29	28.03	42.83	47.51
2-5	2-Cl	45.02	54.63	53.19	45.86	78.46	57.58	23.64	40.72	30.00
2-6	2-Br	45.27	56.09	56.02	44.68	73.85	54.09	24.36	31.65	25.50
2-7	2,3-2Me	36.93	56.40	77.96	49.44	70.42	46.14	35.04	41.73	43.07
2-8	2,5-2Me	46.77	52.69	50.10	31.68	77.18	54.55	25.79	47.05	24.17
2-9	2,4-2Cl	47.51	47.60	48.30	49.41	81.79	50.00	25.21	29.50	20.83
2-10	2-F-4-Br	46.67	64.17	66.57	52.26	72.86	48.37	32.55	49.29	48.18
2-11	2-Cl-4-Br	45.02	48.08	42.90	43.50	77.69	43.18	21.49	24.89	17.83
2-12	2,4,5-3Cl	21.07	30.40	68.82	38.84	50.07	35.95	24.82	23.15	27.32
2-13	3-Me	53.98	66.52	75.31	62.17	86.41	61.82	29.51	67.34	49.17
2-14	3-OMe	45.77	55.36	66.31	65.25	81.28	58.64	24.79	43.60	29.67
2-15	3-Cl	50.00	65.07	73.77	64.07	84.87	60.91	32.38	41.29	38.33
2-16	3,4-2Me	67.33	76.33	83.21	55.08	81.41	56.21	53.28	59.53	70.12
2-17	3,4-2Cl	38.40	56.02	64.32	50.14	69.06	42.48	33.14	29.45	53.16
2-18	3,5-2F	59.20	71.86	87.65	70.69	88.21	67.73	40.83	48.20	45.33
2-19	3,5-2Cl	51.60	62.23	74.21	45.34	76.66	40.13	35.47	22.36	63.26
2-20	4-Me	56.47	56.09	66.31	66.19	83.08	64.09	28.65	52.23	35.33
2-21	4-*i*-Pr	51.74	50.75	50.62	46.57	78.21	51.21	23.07	50.79	25.00
2-22	4-*t*-Bu	50.25	41.05	42.39	28.37	71.79	55.61	21.92	48.92	20.00
2-23	4-Cy	31.34	38.62	33.90	28.61	69.49	49.24	13.04	35.68	12.50
2-24	4-OMe	67.41	67.01	94.34	69.74	88.97	75.76	44.56	66.47	67.00
2-25	4-F	57.96	68.46	87.91	80.61	85.64	73.18	33.52	54.39	43.67
2-26	4-Cl	61.44	69.19	87.91	76.36	91.54	66.36	39.83	29.93	48.67
2-27	4-Br	15.07	45.02	66.27	39.27	61.33	27.71	25.55	15.43	25.98
2-28	4-CN	59.45	59.00	85.85	60.52	80.77	56.06	31.52	35.25	46.67
2-29	4-CF_3	37.60	64.17	86.81	55.23	74.90	40.92	29.64	79.84	52.22
2-30		28.11	82.29	95.88	30.02	98.46	79.09	32.38	10.50	48.33
Famoxadone		42.54	51.24	78.40	66.67	82.31	57.12	22.35	31.37	32.17

* FG, *Fusarium graminearum*; BC, *Botrytis cinerea*; SS, *Sclerotinia sclerotiorum*; PA, *Pythium aphanidermatum*; RS, *Rhizoctonia solani*; PG, *Pyricularia grisea*; FO, *Fusarium oxysporum*; PC, *Phytophthora capsica*; GA, *Grapevine anthracnose.*

Table 2 Precision toxicities of the selected compounds against phytopathogens[EC_{50}/(mg·L^{-1})]

Fungus	Compd.	EC_{50}	95%FL	*R*	Regression equation
R. Solani	Famoxadone	4.38	0.41, 9.42	0.97	y=−0.30+0.47x
	2-1	9.67	5.25, 14.06	0.99	y=−0.77+0.79x
	2-4	9.92	4.48, 15.38	0.93	y=−0.64+0.64x
	2-13	5.01	0.91, 9.69	1.00	y=−0.37+0.54x
	2-16	**3.78**	0.80, 7.35	0.97	y=−0.34+0.61x
	2-18	6.63	2.83, 10.50	0.99	y=−0.60+0.74x
	2-24	4.89	1.87, 8.09	0.97	y=−0.52+0.76x
	2-25	10.25	4.97, 15.54	0.98	y=−0.69+0.68x
	2-26	**1.61**	0.11, 4.20	0.94	y=−0.14+0.60x
	2-30	5.56	3.57, 7.50	0.97	y=−0.95+1.32x
S. Sclerotiorum	Famoxadone	16.42	10.67, 23.14	0.98	y=−2.19+1.80x
	2-1	22.83	19.36, 26.81	1.00	y=−2.39+1.76x
	2-4	14.35	10.51, 18.37	0.97	y=−1.27+1.10x
	2-13	21.86	18.23, 26.01	0.98	y=−2.13+1.58x

Continued

Fungus	Compd.	EC_{50}	95%FL	*R*	Regression equation
S. Sclerotiorum	**2-16**	15.53	12.66, 18.56	0.99	$y=-1.85+1.55x$
	2-18	20.67	17.37, 24.39	0.99	$y=-2.19+1.66x$
	2-24	10.40	8.34, 12.45	0.99	$y=-1.75+1.73x$
	2-25	13.09	10.48, 15.76	1.00	$y=-1.73+1.55x$
	2-26	**6.26**	3.88, 8.60	1.00	$y=-0.97+1.22x$
	2-30	12.29	10.87, 13.77	0.99	$y=-3.28+3.03x$
P. Grisea	Famoxadone	68.38	33.95, 812.52	0.99	$y=-0.70+0.38x$
	2-1	19.89	8.90, 36.41	0.96	$y=-1.80+1.38x$
	2-4	10.38	4.82, 15.98	0.97	$y=-0.66+0.65x$
	2-13	35.49	25.86, 52.60	0.99	$y=-1.27+0.82x$
	2-16	35.23	23.62, 59.89	0.97	$y=-1.01+0.65x$
	2-18	29.04	23.01, 37.21	0.99	$y=-1.67+1.14x$
	2-24	15.87	11.51, 20.58	0.97	$y=-1.22+1.02x$
	2-25	21.10	15.31, 28.18	0.96	$y=-1.22+0.91x$
	2-26	35.74	27.35, 49.29	0.98	$y=-1.52+0.98x$
	2-30	15.52	12.25, 18.99	1.00	$y=-1.63+1.37x$
B. Cinerea	Famoxadone	42.28	30.70, 65.33	0.95	$y=-1.38+0.84x$
	2-1	34.72	26.20, 48.60	0.99	$y=-1.42+0.92x$
	2-4	32.33	20.54, 57.79	0.95	$y=-0.88+0.58x$
	2-13	14.77	8.84, 21.15	0.99	$y=-0.85+0.72x$
	2-16	13.45	9.78, 17.25	1.00	$y=-1.26+1.12x$
	2-18	21.12	16.21, 26.94	0.98	$y=-1.44+1.08x$
	2-24	11.87	7.19, 16.61	0.98	$y=-0.89+0.83x$
	2-25	15.73	10.32, 21.65	0.99	$y=-0.98+0.82x$
	2-26	**8.19**	2.56, 13.93	0.99	$y=-0.51+0.56x$
	2-30	17.19	2.80, 41.66	0.92	$y=-2.88+2.24x$

2.3 体内抗真菌活性

立枯丝核菌(*R. solani*)是公认的重要土传病原菌，主要导致棉花、马铃薯等多种作物的立枯病与猝倒现象[28]. 核盘菌(*S. sclerotiorum*)是一种危害广泛的毁灭性病原真菌，专性侵染油菜和大豆等作物，导致菌核病[29]. 鉴于部分目标化合物在体外对棉花立枯和油菜菌核病菌表现出的优良抑菌活性，进一步测定了化合物**2-4**，**2-13**，**2-16**，**2-18**，**2-24**和**2-25**对棉花立枯病和油菜菌核病的体内抑制活性，结果列于表3.

Table 3 *In vivo* protective activity against *R. solani* and *S. sclerotiorum* of the selected compounds

Compd.	Concentration/(mg·L^{-1})	Protective efficacy(%)	
		R. solani	*S. sclerotiorum*
2-1(Pyramoxadone)	200	25.3	38.3
	100	12.3	22.4
2-4	200	76.2	66.9
	100	56.6	43.3
2-13	200	88.3	40.5
	100	49.6	29.1
2-16	200	89.5	78.7
	100	68.5	57.5
2-18	200	81.7	83.6
	100	60.6	67.4
2-24	200	75.8	72.3
	100	54.1	46.5
2-25	200	62.2	64.4
	100	23.1	17.8
Famoxadone	200	40.5	56.3
	100	25.3	35.2

可见，目标化合物对棉花立枯病的抑制活性均优于对照药剂，200 mg/L浓度下化合物**2-13**，**2-16**和**2-18**对棉花立枯病的抑制率分别是88.3%，89.5%和81.7%. 对于油菜菌核病，部分目标化合物的抑制活性较好，如化合物**2-16**和**2-18**在200 mg/L浓度时的防效分别为78.7%和83.6%. 这表明经过结构修饰后的化合物可能成为比噁唑菌酮和吡噁唑菌酮更具应用前景的杀菌剂.

2.4 分子对接

鉴于上述化合物对植物病原菌的良好抑菌活性，对其结构与细胞色素bc_1复合物的结合亲和力进行了研究. 实验选择化合物**2-16**和**2-23**，前者对多种病原真菌表现出优异的生长抑制效果，而后者在所有合成的化合物中效果最差；此外，对照化合物噁唑菌酮和先导化合物吡噁唑菌酮也进行了对接. 实验选用酿酒酵母细胞色素bc_1复合物（*Scbc*$_1$，PDB代码：1EZV）的结构，这是因为基于序列比对，其被认为是病原真菌的良好模型[21]. 采用计算机模拟分子对接技术，将抑制剂对接到细胞色素*b*亚基的Qo位点.

使用Autodock Vina对化合物**2-16**进行对接，构象和结合口袋如图1所示. 由整体构象图[图1(A)]可见，该小分子以一种紧凑且伸展的构象嵌入到蛋白内部的疏水性结合腔中，其分子结构与口袋的空间结构高度契合，形成了稳定的复合物. 结合口袋的细节图[图1(B)]揭示了小分子**2-16**与蛋白之间的多种关键相互作用，包括强疏水相互作用、π-π堆积和范德华力，这些作用共同稳定了复合物. 利用Autodock Vina的评分函数估算了配体-受体复合物的吉布斯结合能，结合能的数值越低（即越负），代表配体与受体之间的结合越稳定、亲和力越强. 其中，化合物噁唑菌酮、先导化合物吡噁唑菌酮、化合物**2-16**及**2-23**的结合能分别为−9.124，−8.931，−9.705和−8.729 kcal/mol（1 kcal=4.184 kJ）. 可见，4种配体分子的结合能与其对病原真菌抑制活性的测定数据一致.

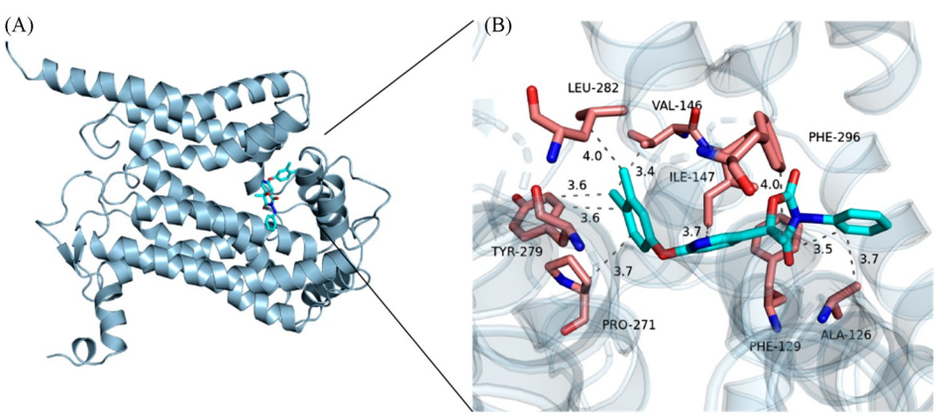


Fig. 1 Predicted binding mode of compound 2-16 with *Scbc*$_1$

(A) Overall conformation diagram; (B) detailed binding diagram.

2.5 静电表面图

为了进一步阐明化合物**2-16**与复合物III（PDB：1EZV）Qo位点的结合机制，对其分子静电表面图（ESP）进行了可视化分析. 由蛋白-配体复合物静电表面图[图2(A)]可见，Qo位点口袋呈现以中性/弱极性为主、局部正负电势交错分布的特征，化合物**2-16**精准嵌入口袋后，其官能团区域与口袋电荷形成了良好的静电互补. 化合物的负电势官能团（如噁唑烷二酮环、酰胺键）朝向口袋正电势区域，形成长程静电吸引；疏水芳香骨架则与口袋中性区域紧密贴合，避免电荷排斥. 化合物**2-16**自身的静电势分布图[图2(B)]显示，其极性基团区域电子云密度较高，疏水部分呈电中性，与蛋白口袋形成良好适配. 静电互补与疏水相互作用共同促进了化合物**2-16**与靶标的稳定结合，为该化合物的抑制活性提供了结构依据.

分子对接与分子静电表面图分析表明，目标化合物与复合物III的Qo位点的结合模式由疏水作用、静电互补和空间匹配共同决定. 化合物**2-16**的疏水芳香骨架可与口袋疏水区域充分贴合，其噁唑烷二酮、酰胺键等负电势基团精准朝向口袋正电势区，形成稳定的长程静电吸引，维持较强结合亲和

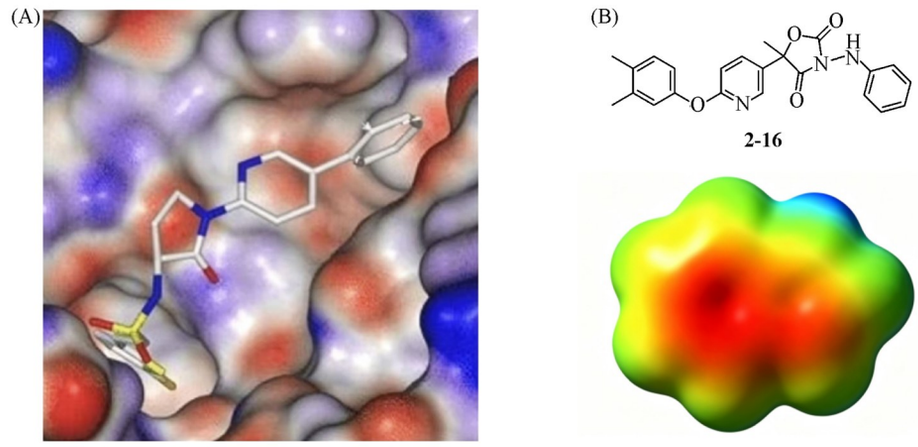


Fig. 2　Electrostatic surface map(ESP)

(A) ESP of the Qo site of $Scbc_1$ in complex with compound **2-16**; (B) ESP of compound **2-16** alone.

力. 因此, 可维持疏水骨架不变, 保证与口袋的形状匹配和疏水作用; 负电势区域是与Qo位点结合的关键官能团, 应尽量保留. 在此基础上, 取代基的类型与位置显著影响活性. 引入甲基、烷基等疏水性取代基可增强疏水作用与空间填充度, 提升与口袋的契合度, 使结合更稳定; 引入氟、氯等卤素取代基可调节分子电性与脂溶性, 优化静电互补并增强分子刚性, 进而提高抑制活性; 而体积过大的取代基易产生空间位阻, 破坏与口袋的匹配性, 强极性亲水取代基则会破坏疏水结合并引发电荷排斥, 导致活性下降.

3　结　　论

本文设计并合成了29个新型噁唑烷二酮衍生物, 评价了其抗真菌活性. 构效关系分析表明, 末端苯环上的取代模式对抑菌活性有显著影响. 多个化合物, 特别是化合物**2-16**和**2-26**, 对立枯丝核菌的体外抑制活性优于市售杀菌剂噁唑菌酮和先导化合物吡噁唑菌酮. 此外, 针对棉花立枯病和油菜菌核病的体内保护活性实验证实, 化合物**2-13**, **2-16**和**2-18**具有作为潜在杀菌剂的应用前景. 机理研究表明, 保留核心负电官能团与疏水骨架, 在合适位点引入适度疏水、弱极性、小体积取代基, 可进一步优化静电匹配与空间适配, 显著提升化合物对复合物III的抑制活性. 本文研究结果为未来基于噁唑烷二酮结构的抗真菌制剂的开发提供了有价值的参考.

支持信息见http://www.cjcu.jlu.edu.cn/CN/10.7503/cjcu20260128.

参　考　文　献

[1] Sternberg J. A., Geffken D., Adams J. B. Jr., Pöstages R., Sternberg C. G., Campbell C. L., Moberg W. K., *Pest Manag. Sci.*, **2001**, *57*(2), 143—152
[2] Ampomah-Wireko M., Chen S. C., Li R. R., Gao C., Wang M., Qu Y., Kong H. T., Nininahazwe L., Zhang E., *Eur. J. Med. Chem.*, **2024**, *269*, 116326
[3] Liu P. X., Jiang Y. H., Jiao L., Luo Y. F., Wang X. D., Yang T., *J. Med. Chem.*, **2023**, *66*(20), 13860—13873
[4] Sternberg J. A., Geffken D., Adams J. B. Jr., Jordan D. B., Pötages R., Sternberg C. G., Campbell C. L., Moberg W. K., Livingston R. S., *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals*, American Chemical Society: Washington DC, **1998**, *686*, 216—227
[5] Xu G. F., Jia X. H., Wu X. H., Xu J., Liu X. G., Pan X. L., Li R. A., Li X. H., Dong F. S., *J. Sep. Sci.*, **2018**, *41*(20), 3871—3880
[6] Jordan D. B., Livingston R. S., Bisaha J. J., Duncan K. E., Pember S. O., Picollelli M. A., Schwartz R. S., Sternberg J. A., Tang X. S., *Pestic. Sci.*, **1999**, *55*(2), 105—118
[7] Jin B., Wang T., Chen J. Y., Liu X. Q., Zhang Y. X., Zhang X. Y., Sheng Z. L., Yang H. L., *Front. Chem.*, **2022**, *10*, 949813
[8] Gao X. G., Wen X. L., Yu C. A., Esser L., Tsao S., Quinn B., Zhang L., Yu L., Xia D., *Biochemistry*, **2002**, *41*(39), 11692—11702
[9] Esser L., Quinn B., Li Y. F., Zhang M. Q., Elberry M., Yu L., Yu C. A., Xia D., *J. Mol. Biol.*, **2004**, *341*(1), 281—302

[10] Esser L., Zhou F., Zhou Y. H., Xiao Y. M., Tang W. K., Yu C. A., Qin Z. H., Xia, D., *J. Biol. Chem.*, **2016**, *291*(48), 25019—25031
[11] Andrieu N., Jaworska G., Genet J. L., Bompeix G., *Crop Prot.*, **2001**, *20*(3), 253—260
[12] Wang F., Li H., Wang L., Yang W. C., Wu J. W., Yang G. F., *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*(15), 4608—4615
[13] Muthulakshmi G., Selvakumar M., Mohanapriya K., Antony V. V., Aruna K. S., Priya S. D., Devi B. D., *Asian J. Res. Chem.*, **2025**, *18*(1), 105—114
[14] Liu Y. F., Fu B., Xu Y. J., Ren B., Qin Z. H., *Molecules*, **2022**, *27*(20), 6803
[15] Liu X. L., Yang D. Y., Yin F. H., Li J. Q., Xiao Y. M., Fu B., Qin Z. H., *RSC Adv.*, **2020**, *10*(70), 42804—42809
[16] Liu Y. F., Esser L., Bai H., Fu B., Xia D., Zhou Y. H., Hong S., Yang S. H., Xiao Y. M., Qin Z. H., *J. Agric. Food Chem.*, **2023**, *71*(39), 14199—14210
[17] Cao X. F., Li F., Hu M., Lu W. C., Yu G. A., Liu S. H., *J. Agric. Food Chem.*, **2008**, *56*(23), 11367—11375
[18] Gu B. G., Liu X., *Standard Operating Practice for Pesticide Biological Activity Test-Fungicide Roll*, Chemical Industry Press, Beijing, **2016**, 1—206(顾宝根, 刘学. 农药生物活性测试标准操作规范——杀虫剂卷, 北京: 化学工业出版社, **2016**, 1—206)
[19] Yin X. D., Ma K. Y., Wang Y. L., Sun Y., Shang X. F., Zhao Z. M., Wang R. X., Chen Y. J., Zhu J. K., Liu Y. Q., *J. Agric. Food Chem.*, **2020**, *68*(40), 11096—11104
[20] Beautement K., Clough J. M., de Fraine P. J., Godfrey C. R. A., *Pestic. Sci.*, **1991**, *31*(4), 499—519
[21] Hunte C., Koepke J., Lange C., Roßmanith T., Michel H., *Structure*, **2000**, *8*(6), 669—684
[22] Trott O., Olson A. J., *J. Comput. Chem.*, **2010**, *31*(2), 455—461
[23] Cons B. D., Twigg D. G., Kumar R., Chessari G., *J. Med. Chem.*, **2022**, *65*(11), 7476—7488
[24] Heugebaert T. S. A., Roman B. I., de Blieck A., Stevens C. V., *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*(32), 4189—4191
[25] Motokura K., Tada M., Iwasawa Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*(31), 9540—9541
[26] Li F., Widyan K., Wingstrand E., Moberg C., *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, *2009*(23), 3917—3922
[27] Kikukawa Y., Suzuki K., Sugawa M., Hirano T., Kamata K., Yamaguchi K., Mizuno N., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*(15), 3686—3690
[28] Akber M. A., Fang X. L., *Agronomy-Basel*, **2024**, *14*(7), 1483
[29] Pan H. Y., Li Y. L., Sun H. Y., Xiao K. Q., *J. Jilin Univ. Sci.*, **2025**, *63*(1), 253—261(潘洪玉, 李亚岚, 孙洪宇, 肖坤钦. 吉林大学学报(理学版), **2025**, *63*(1), 253—261)

(Ed.: L, F, K)