

◆ 开发与分析 ◆

葡萄糖噻唑类衍生物的合成及杀菌活性研究

王伟成, 李欣雨, 赵汗青*

(北京农学院, 农业农村部华北都市农业重点实验室, 北京 102206)

摘要:为开发结构新颖、活性高且对环境友好的绿色农药,以呋喃葡萄糖为基本骨架,引入活性基团噻唑,设计并合成了29个葡萄糖噻唑类化合物。利用核磁共振氢谱、碳谱及质谱等对目标化合物结构进行确认,并测试了目标化合物对黄瓜灰霉病菌、甜瓜枯萎病菌、番茄枯萎病菌、胶孢炭疽病菌、草莓炭疽病菌、串珠镰刀病菌等6种病原菌的杀菌活性。结果表明:在质量浓度为50 $\mu\text{g/mL}$ 时,目标化合物对供试菌种均表现出一定的抑制活性。部分目标化合物对番茄枯萎病菌、胶孢炭疽病菌、草莓炭疽病菌的抑制率在50%以上;对黄瓜灰霉病菌的抑菌活性较好,尤其是化合物F-4,表现出90.3%的抑制率,具有进一步研究的价值。

关键词:葡萄糖;噻唑;合成;杀菌活性

中图分类号:TQ 450.1⁺¹ 文献标志码:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2024.02.007

Synthesis and bactericidal activity of glucose thiazole derivatives

WANG Weicheng, LI Xinyu, ZHAO Hanqing*

(Beijing University of Agriculture, Key Laboratory of Urban Agriculture (North China), Ministry of Agriculture and Rural Affairs, P. R. China, Beijing 102206, China)

Abstract: To develop green pesticides with novel structures, thiazole structure was introduced into furan glucose, and twenty nine glucose thiazole compounds were designed and synthesized. Their structures were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS. The fungicidal activity tests showed that at the concentration of 50 $\mu\text{g/mL}$, the target compounds exhibited certain fungicidal activities against *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum*, *Colletotrichum gloeosporioides*, *Colletotrichum fragariae*, *Fusarium moniliforme*. The inhibition rates of some compounds were over 50% against *Fusarium oxysporum*, *Colletotrichum gloeosporioides*, and *Colletotrichum fragariae*. All the compounds had certain antifungal activities against *Botrytis cinerea*, especially compound F-4, with the inhibitory rate of 90.3%.

Key words: glucose; thiazole; synthesis; antifungal activity

噻唑又称1,3-硫氮杂茂,第1位含有硫原子,第3位含有氮原子,是具有S-C-N结构的五元杂环化合物。噻唑类的许多天然和合成衍生物具有多种生物活性,在药物研发中,噻唑环上的2位、4位和5位被取代基修饰可以产生具有强大生物活性的新分子。有相关文献指出,这些衍生物具有抗炎^[1]、抗真菌、抗病毒^[2]、抗癌^[3]、抗菌^[4]、抗惊厥^[5]活性。从1962年默克

公司开发出噻苯达唑作为杀菌剂以来,噻唑引起了化学家的关注,将噻唑广泛应用于医药和农药领域。

糖类化合物具有激活植物免疫系统、杀虫^[6]、杀菌^[7]、调节植物生长^[8]等多种活性。糖类化合物容易被土壤中的天然微生物降解,毒副作用小,完全符合绿色农药环保的要求。许多结构中含有糖基残基的天然产物,如阿维菌素和多杀霉素的衍生物,由

收稿日期:2023-12-06;修回日期:2024-01-15

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(No. 2232004);北京农学院学位与研究教育改革与发展项目(2023YJS026)

作者简介:王伟成(1990—),男,辽宁大连人,硕士研究生,主要从事新农药创制与开发研究。E-mail: 1254557838@qq.com

共同第一作者:李欣雨(2000—),女,北京人,硕士研究生,主要从事新农药创制与开发研究。E-mail: 1908674058@qq.com

通信作者:赵汗青(1984—),男,吉林人,博士,副教授,主要从事基于糖和天然产物的新型绿色农药研究。E-mail: zhaohanqingbua@163.com

于其具有良好的生物活性、环境相容性和结构变异性,被广泛应用于多种害虫的防治,是众所周知的绿色农药^[9-12]。2006年,Li等^[13]将4位取代的吡喃葡萄糖基异硫氰酸酯和苯磺酰肼类化合物进行对接,合成了一系列的化合物,该类化合物对梨状芽孢杆菌和天门冬芽孢杆菌具有一定的抑菌作用。2009年,张建军等^[14]合成了一类含噻二唑啉和呋喃环的螺环化合物,并用这些化合物对玉米小斑病菌、棉花炭

疽病菌、黄瓜灰霉病菌等进行抑菌活性测定,发现其具有良好的抑制病菌生长的作用。

以糖类为基础开发的新型杀菌剂,具有安全、高效、低残留、不易产生抗药性等优点,既保证了蔬菜等农产品的高产,又解决了农药残留问题^[15-17]。本研究以呋喃葡萄糖为基本骨架,引入农药活性基团噻唑啉结构,设计并合成一系列未曾报道的呋喃葡萄糖噻唑啉类化合物,合成路线见图1。

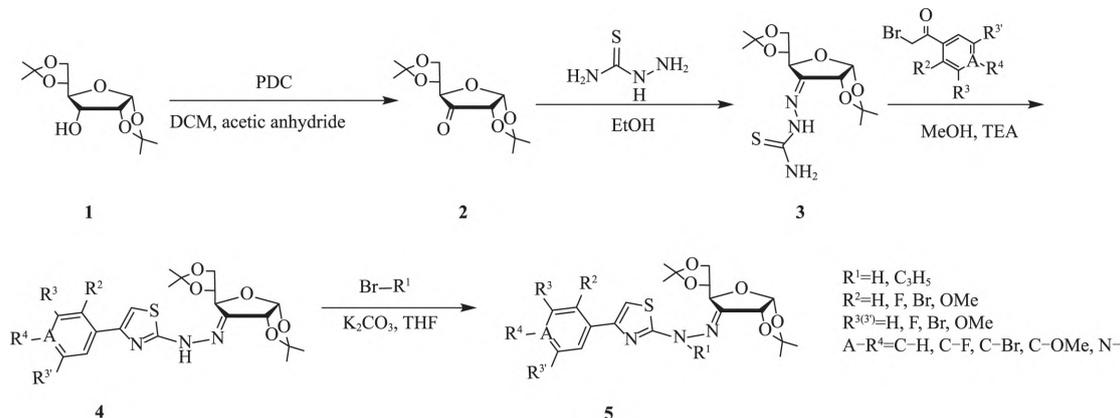


图1 葡萄糖噻唑啉类化合物合成路线

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

HUV-100型手提式紫外灯,天津恒祥泰科技有限公司;BV01-90-2型恒温加热磁力搅拌器,北京中西远大科技有限公司;DF-101S型集热式恒温加热磁力搅拌器,上海泓冠仪器设备有限公司;GZX-9240MBE型电热鼓风恒温干燥箱,上海博迅实业有限公司医疗设备厂;DLSB-50L型低温冷却液循环泵,巩义市瑞德仪器设备有限公司;SHB-III型循环水式真空泵,郑州长城仪器厂;4001型旋转蒸发仪,德国Heidolph公司;300/400MHz型核磁共振仪(CDCl₃为溶剂,TMS为内标),Bruker公司。

双丙酮葡萄糖,梯希爱(上海)化成工业发展有限公司;重铬酸吡啶盐(PDC),阿法埃莎(中国)化学有限公司;氨基硫脲,上海麦克林生化科技有限公司;乙酸酐,北京化学试剂公司;3-溴乙烯,上海阿拉丁生化科技股份有限公司;三乙胺(TEA)、甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、石油醚(PE)、碳酸钾、四氢呋喃(THF)、乙酸乙酯(EA)、二氯甲烷(DCM),所有试剂均为分析纯。75%百菌清可湿性粉剂。

1.2 合成方法

1.2.1 化合物2的合成

在1 000 mL圆底烧瓶中加入60 g(0.23 mol)双

丙酮葡萄糖(1),用300 mL二氯甲烷溶解,再加入95 g(0.25 mol)重铬酸吡啶盐和25.8 g(0.25 mol)乙酸酐,将反应温度升高到40℃,反应3 h。薄层色谱(EA、PE体积比1:3)跟踪反应。反应结束后,在反应液中加入50 g硅藻土,过滤去除过量重铬酸吡啶盐,滤饼用100 mL二氯甲烷淋洗,滤液经柱层析分离,得到30 g化合物2。产率50%。

1.2.2 化合物3的合成

在1 000 mL圆底烧瓶中加入30 g(0.12 mol)化合物2,用300 mL乙醇溶解,再缓慢分批加入12.7 g(0.14 mol)氨基硫脲,反应14 h。薄层色谱(EA、PE体积比1:1)跟踪反应,反应结束后将温度降至室温,溶剂蒸干,剩余物湿法上柱,柱层析分离,得到34 g化合物3。产率89%。

1.2.3 化合物4的合成(以化合物F-1为例)

在100 mL圆底烧瓶中加入1.6 g(4.86 mmol)化合物3,用10 mL甲醇溶解,再缓慢加入0.59 g(5.8 mmol)三乙胺、1.06 g(5.34 mmol)2-溴苯乙酮,回流6 h。薄层色谱(EA、PE体积比1:1)监测。反应结束后,将反应液温度降至室温,溶剂蒸干,剩余物湿法上柱,柱层析分离,得到1.4 g化合物4。产率70%。

1.2.4 化合物5的合成(以化合物F-5为例)

在100 mL圆底烧瓶中加入0.7 g(1.62 mmol)化合物4,用10 mL四氢呋喃溶解,再缓慢加入0.66 g

(4.86 mmol) 碳酸钾、0.48 g (4.05 mmol) 3-溴乙烯,回流18 h。薄层色谱(EA、PE体积比1:2)跟踪。反应结束后,将反应温度降至室温,溶剂蒸干,剩余物柱层析分离,得到0.5 g化合物**5**。产率65%。

目标化合物**A-1~F-5**的基本信息见表1。

表1 目标化合物的基本信息

| 化合物 | R ¹ | R ² | R ^{3(3')} | A-R ⁴ | 分子式 |
|------|-------------------------------|----------------|------------------------------------|--|---|
| A-1 | H | OMe | H(H) | C-H | C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₆ S |
| A-2 | H | H | OMe(H) | C-H | C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₆ S |
| A-3 | H | H | H(H) | C-OMe | C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₆ S |
| A-4 | H | OMe | H(H) | C-OMe | C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₇ S |
| A-5 | C ₃ H ₅ | H | H(H) | C-OMe | C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₆ S |
| B-1 | H | F | H(H) | C-H | C ₂₁ H ₂₄ FN ₃ O ₅ S |
| B-2 | H | H | F(H) | C-H | C ₂₁ H ₂₄ FN ₃ O ₅ S |
| B-3 | H | H | H(H) | C-F | C ₂₁ H ₂₄ FN ₃ O ₅ S |
| B-4 | H | H | H(H) | C-OCH ₂ F ₂ | C ₂₂ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₆ S |
| B-5 | H | H | H(H) | C-CF ₃ | C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₅ S |
| B-6 | H | H | CF ₃ (H) | C-H | C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₅ S |
| B-7 | H | H | CF ₃ (CF ₃) | C-H | C ₂₃ H ₂₃ F ₆ N ₃ O ₅ S |
| B-8 | C ₃ H ₅ | F | H(H) | C-H | C ₂₄ H ₂₈ FN ₃ O ₅ S |
| B-9 | C ₃ H ₅ | H | F(H) | C-H | C ₂₄ H ₂₈ FN ₃ O ₅ S |
| B-10 | C ₃ H ₅ | H | H(H) | C-CF ₃ | C ₂₅ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₅ S |
| C-1 | H | H | NO ₂ (H) | C-H | C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₇ S |
| C-2 | H | H | NO ₂ (H) | C-OCH ₂ C ₆ H ₅ | C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₈ S |
| C-3 | C ₃ H ₅ | H | NO ₂ (H) | C-H | C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₇ S |
| D-1 | H | H | H(H) | C-Br | C ₂₁ H ₂₄ BrN ₃ O ₅ S |
| D-2 | H | H | Br(H) | C-H | C ₂₁ H ₂₄ BrN ₃ O ₅ S |
| D-3 | C ₃ H ₅ | H | Br(H) | C-H | C ₂₄ H ₂₈ BrN ₃ O ₅ S |
| E-1 | H | H | H(H) | C-Cl | C ₂₁ H ₂₄ ClN ₃ O ₅ S |
| E-2 | H | H | Cl(H) | C-Cl | C ₂₄ H ₂₆ Cl ₂ N ₃ O ₅ S |
| E-3 | C ₃ H ₅ | H | Cl(H) | C-Cl | C ₂₄ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O ₅ S |
| F-1 | H | H | H(H) | C-H | C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₅ S |
| F-2 | H | H | H(H) | N- | C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₅ S |
| F-3 | H | H | H(H) | C-CN | C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₅ S |
| F-4 | H | H | H(H) | C-COOH | C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₇ S |
| F-5 | C ₃ H ₅ | H | H(H) | C-H | C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₅ S |

1.3 杀菌活性测定

供试菌种黄瓜灰霉病菌(*Botrytis cinerea*)、甜瓜枯萎病菌(*Fusarium oxysporum*)、番茄枯萎病菌(*Fusarium oxysporum*)、胶孢炭疽病菌(*Colletotrichum gloeosporioides*)、草莓炭疽病菌(*Colletotrichum fragariae*)、串珠镰刀病菌(*Fusarium moniliforme*),均由中国农业科学院植物保护研究所和北京农学院植物保护实验室农药组实验室提供。将化合物**A-1~F-5**共29个呋喃葡萄糖噻唑类衍生物分别溶解于丙酮,配制成质量浓度5 000 μg/mL

供试药液,于4℃冰箱保存备用。

分别从5 000 μg/mL药液中吸取母液1.0 mL,用PDA培养液定容至100 mL,制成质量浓度为50 μg/mL含药培养液,倒入培养基,在培养基上接入菌饼。以50 μg/mL百菌清培养基为对照药剂,1%丙酮培养基为试剂对照,同时设空白对照,均设3次重复。置于25℃培养箱中避光培养。当空白对照的菌落长至接近2/3培养皿直径时,以交叉法测量各菌落直径,取平均值。以校正后的空白对照和各含药培养基平板中菌落平均直径计算抑制率,公式如式(1)所示。

$$I/\% = \frac{\bar{D}_1^2 - \bar{D}_0^2}{\bar{D}_1^2} \times 100 \quad (1)$$

式中: \bar{D}_1 为空白对照菌落直径平均值, \bar{D}_0 为处理菌落直径平均值, I 是抑制率(%)。

2 结果与讨论

2.1 目标化合物的理化数据及表征

2-[2-[(3a*R*,5*S*,6a*S*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢呋喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊环-6(5*H*)-亚基]胍基]-4-(2-甲氧基苯基)噻唑(**A-1**),白色固体,产率80%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.15 (dd, $J=4.6, 2.2$ Hz, 1H)、7.42~7.26 (m, $J=13.1, 5.0$ Hz, 2H)、7.06~6.97 (m, 2H)、5.89 (dd, $J=8.1, 1.7$ Hz, 1H)、5.10 (d, $J=4.1$ Hz, 1H)、4.69 (d, $J=4.1, 1.1$ Hz, 1H)、4.22 (dd, $J=9.6, 1.1$ Hz, 3H)、4.17~3.96 (m, 3H)、1.73 (s, 3H)、1.53~1.42 (m, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 166.5、157.0、146.4、129.6、128.4、123.4、120.8、113.7、111.5、111.1、108.8、103.4、80.7、78.4、75.6、68.2、55.5、46.1、27.8、27.5、26.7、25.3; HRMS: 计算值C₂₂H₂₇N₃O₆S ([M+H]⁺) 462.162 1, 实测值462.168 9。

2-[2-[(3a*R*,5*S*,6a*S*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢呋喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊环-6(5*H*)-亚基]胍基]-4-(3-甲氧基苯基)噻唑(**A-2**),白色固体,产率82%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.42 (dd, $J=4.6, 2.2$ Hz, 2H)、7.30 (d, $J=10.0$ Hz, 1H)、6.92 (s, 1H)、6.86 (ddd, $J=8.1, 2.6, 1.1$ Hz, 1H)、5.89 (d, $J=4.1$ Hz, 1H)、5.09 (dd, $J=4.1, 1.1$ Hz, 1H)、4.68 (dd, $J=9.6, 1.1$ Hz, 1H)、4.30~4.19 (m, 2H)、4.13~4.05 (m, 1H)、3.87 (s, 3H)、1.72 (s, 3H)、1.52 (d, $J=16$ Hz, 6H)、1.46 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ: 168.8、160.0、150.9、136.4、130.2、118.3、113.9、

113.1、111.3、109.9、105.4、104.1、79.8、77.6、75.9、66.0、55.5、46.2、28.0、27.8、26.4、25.7; HRMS: 计算值 $C_{22}H_{27}N_3O_6S$ ($[M+H]^+$) 462.162 1, 实测值 462.168 8。

2-[2-[(3a*R*,5*S*,6a*S*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢呋喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊环-6(5*H*)-亚基]胍基]-4-(4-甲氧基苯基)噻唑 (**A-3**), 白色固体, 产率 86%。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.74 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、6.74 (s, 1H)、5.88 (d, $J=4.1$ Hz, 1H)、5.15~4.91 (m, 1H)、4.70 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、4.32~4.02 (m, 3H)、3.84 (s, 3H)、1.70 (s, 3H)、1.49 (d, $J=9.7$ Hz, 6H)、1.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.2、159.3、151.2、146.7、127.9、127.2、114.0、113.8、111.8、103.4、102.1、80.6、78.4、75.5、68.2、55.4、27.8、27.5、26.7、25.3; HRMS: 计算值 $C_{22}H_{27}N_3O_6S$ ($[M+H]^+$) 462.162 1, 实测值 462.168 8。

4-(2,4-二甲氧基苯基)-2-[2-[(3a*R*,5*S*,6a*S*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢呋喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊环-6(5*H*)-亚基]胍基]噻唑 (**A-4**), 白色固体, 产率 82%。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.03 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、7.24 (d, $J=9.0$ Hz, 2H)、6.57~6.37 (m, 2H)、5.86 (d, $J=4.1$ Hz, 1H)、5.07 (dd, $J=4.2, 1.4$ Hz, 1H)、4.67 (d, $J=9.3$ Hz, 1H)、4.24~4.12 (m, 2H)、4.07 (dt, $J=9.4, 5.7$ Hz, 1H)、3.91 (s, 3H)、3.83 (s, 3H)、1.70 (s, 3H)、1.49 (d, $J=10.5$ Hz, 6H)、1.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.5、160.1、158.1、146.9、146.3、130.4、116.9、113.7、111.5、106.5、104.6、103.4、98.7、80.7、78.4、75.6、68.2、55.5、46.1、27.8、27.5、26.7、25.3; HRMS: 计算值 $C_{23}H_{29}N_3O_7S$ ($[M+H]^+$) 492.172 0, 实测值 492.179 4。

2-[1-烯丙基-2-[(3a*R*,5*S*,6a*S*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢呋喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊环-6(5*H*)-亚基]胍基]-4-(4-甲氧基苯基)噻唑 (**A-5**), 白色固体, 产率 70%。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.76 (d, $J=8.9$ Hz, 2H)、6.91 (d, $J=9.9$ Hz, 2H)、6.77 (s, 1H)、6.08~5.85 (m, 2H)、5.49 (d, $J=14.7$ Hz, 1H)、5.25~5.06 (m, 4H)、5.03~4.91 (m, 1H)、4.76 (dd, $J=17.9, 5.5$ Hz, 1H)、4.51 (td, $J=6.9, 2.6$ Hz, 1H)、4.10~3.89 (m, 2H)、3.83 (s, 3H)、1.51 (s, 3H)、1.42 (d, $J=2.9$ Hz, 6H)、1.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 170.8、159.4、151.5、143.6、132.8、128.1、127.3、116.5、113.8、113.3、109.8、105.6、104.0、80.0、77.5、75.8、64.4、55.4、50.8、27.6、27.5、26.4、25.3; HRMS: 计算值 $C_{25}H_{31}N_3O_6S$ ($[M+H]^+$) 502.193 4,

实测值 502.200 2。

2-[2-[(3a*R*,5*S*,6a*S*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢呋喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊环-6(5*H*)-亚基]胍基]-4-(2-氟苯基)噻唑 (**B-1**), 白色固体, 产率 80%。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.81 (d, $J=5.0$ Hz, 2H)、7.10 (dd, $J=18.9, 10.1$ Hz, 2H)、6.84 (d, $J=3.5$ Hz, 1H)、6.01 (dd, $J=85.7, 4.2$ Hz, 1H)、5.13 (dd, $J=31.5, 4.1$ Hz, 1H)、4.88~4.66 (m, 1H)、4.45~4.06 (m, 3H)、1.71~1.14 (m, 12H); ^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 127.95 (d, $J=8.1$ Hz)、115.97 (d, $J=21.6$ Hz)、113.09、109.94、104.79、104.08、79.80、77.55、75.93、66.09、40.61、40.40、40.19、39.98、39.77、39.46 (d, $J=21.1$ Hz)、27.89 (d, $J=17.6$ Hz)、26.48、25.66; HRMS: 计算值 $C_{21}H_{24}FN_3O_5S$ ($[M+H]^+$) 450.142 1, 实测值 450.149 0。

2-[2-[(3a*R*,5*S*,6a*S*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢呋喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊环-6(5*H*)-亚基]胍基]-4-(3-氟苯基)噻唑 (**B-2**), 白色固体, 产率 78%。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.93~7.70 (m, 2H)、7.12 (t, $J=8.7$ Hz, 2H)、6.84 (d, $J=3.5$ Hz, 1H)、6.11 (d, $J=4.5$ Hz, 0.7H)、5.90 (d, $J=4.2$ Hz, 0.3H)、5.17 (d, $J=4.5$ Hz, 0.7H)、5.10 (d, $J=3.9$ Hz, 0.3H)、4.83 (s, 0.7H)、4.69 (d, $J=9.7$ Hz, 0.3H)、4.43 (t, $J=6.9$ Hz, 1H)、4.29~4.19 (m, 1H)、4.11 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、1.72 (s, 1.5H)、1.63~1.40 (m, 6.7H)、1.36 (d, $J=12.0$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 130.07 (d, $J=8.4$ Hz)、121.45、114.56、113.92~113.70 (m)、112.92 (d, $J=22.5$ Hz)、111.64、105.02 (d, $J=3.5$ Hz)、103.40、80.61、78.40、77.31 (d, $J=32.1$ Hz)、76.83、75.42、68.20、27.75、27.46、26.70、25.26; HRMS: 计算值 $C_{21}H_{24}FN_3O_5S$ ($[M+H]^+$) 450.142 1, 实测值 450.149 0。

2-[2-[(3a*R*,5*S*,6a*S*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢呋喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊环-6(5*H*)-亚基]胍基]-4-(4-氟苯基)噻唑 (**B-3**), 白色固体, 产率 79%。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.77 (dd, $J=8.2, 6.0$ Hz, 2H)、7.06 (t, $J=8.8$ Hz, 2H)、6.81 (s, 1H)、5.87 (d, $J=4.2$ Hz, 1H)、5.07 (d, $J=4.1$ Hz, 1H)、4.67 (d, $J=9.3$ Hz, 1H)、4.15 (dt, $J=9.1, 5.4$ Hz, 3H)、1.70 (s, 3H)、1.52~1.43 (m, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.41、163.71、161.26、150.55、146.91、131.19 (d, $J=3.0$ Hz)、127.60 (d, $J=7.8$ Hz)、115.58、115.37、103.57~103.28 (m)、80.61、78.38、77.45、77.13、76.81、75.42、68.20、27.74、27.46、26.70、25.27;

HRMS: 计算值 $C_{21}H_{24}FN_3O_5S$ ($[M+H]^+$) 450.142 1, 实测值450.148 9。

4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-[2-[(3*aR*,5*S*,6*aS*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢呋喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊环-6(5*H*)-亚基]胍基]噻唑 (**B-4**), 白色固体, 产率80%。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.83 (dd, $J=8.7, 3.3$ Hz, 2H) 、7.16 (t, $J=7.8$ Hz, 2H) 、6.88 (s, 1H) 、6.73 (s, 0.2H) 、6.55 (d, $J=5.7$ Hz, 0.6H) 、6.36 (s, 0.2H) 、6.12 (d, $J=4.7$ Hz, 0.3H) 、5.90 (d, $J=4.1$ Hz, 0.7H) 、5.10 (d, $J=1.2$ Hz, 0.3H) 、5.09 (d, $J=1.2$ Hz, 0.7H) 、4.82 (s, 0.3H) 、4.69 (dd, $J=9.5, 1.1$ Hz, 0.7H) 、4.43 (td, $J=7.0, 2.2$ Hz, 0.4H) 、4.31~4.17 (m, 1.4H) 、4.15~4.04 (m, 1.2H) 、1.72 (s, 2H) 、1.57~1.43 (m, 8H) 、1.36 (d, $J=13.0$ Hz, 2H) ; ¹³C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 169.00、150.41 (d, $J=4.1$ Hz) 、127.56、119.31、113.08、109.90、104.54 (d, $J=90.0$ Hz) 、79.80、77.55、75.95、66.04、27.89 (d, $J=17.3$ Hz) 、26.47、25.65 ; HRMS: 计算值 $C_{22}H_{25}F_2N_3O_6S$ ($[M+H]^+$) 498.143 2, 实测值498.150 2。

2-[2-[(3*aR*,5*S*,6*aS*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢呋喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊环-6(5*H*)-亚基]胍基]-4-[4-(三氟甲基)苯基]噻唑 (**B-5**), 白色固体, 产率89%。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.94 (d, $J=8.1$ Hz, 2H) 、7.66 (t, $J=8.1$ Hz, 2H) , 7.03 (s, 1H) 、6.12 (d, $J=4.7$ Hz, 0.5H) 、5.90 (d, $J=4.1$ Hz, 0.5H) 、5.16 (d, $J=3.5$ Hz, 0.5H) 、5.10 (d, $J=3.5$ Hz, 0.5H) 、4.83 (s, 0.5H) 、4.69 (d, $J=9.2$ Hz, 0.5H) 、4.54~4.26 (m, 2H) 、4.11 (d, $J=7.2$ Hz, 1H) 、1.73 (s, 1.5H) 、1.61~1.41 (m, 7.5H) 、1.37 (d, $J=12.5$ Hz, 3H) ; ¹³C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 126.40 (d, $J=40.2$ Hz) 、113.29、110.01、107.72、104.20、79.90、77.63、76.07、66.05、39.70 (d, $J=17.7$ Hz) 、39.39、38.99、26.46、25.67 ; HRMS: 计算值 $C_{22}H_{24}F_3N_3O_5S$ ($[M+H]^+$) 500.138 9, 实测值500.145 7。

2-[2-[(3*aR*,5*S*,6*aS*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢呋喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊环-6(5*H*)-亚基]胍基]-4-[3-(三氟甲基)苯基]噻唑 (**B-6**), 白色固体, 产率78%。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.18~7.83 (m, 2H) 、7.83~7.40 (m, 2H) 、7.01 (s, 1H) 、6.12 (d, $J=4.7$ Hz, 0.3H) 、5.90 (d, $J=4.1$ Hz, 0.7H) 、5.16 (dd, $J=4.7, 1.6$ Hz, 0.3H) 、5.10 (dd, $J=4.1, 1.2$ Hz, 0.7H) 、4.83 (t, $J=1.9$ Hz, 0.3H) 、4.69 (d, $J=9.6$ Hz, 0.7H) 、4.43 (td, $J=7.0, 2.2$ Hz, 0.3H) 、4.25 (dd, $J=10.8, 5.6$ Hz, 1.3H) 、4.11 (d, $J=7.3$ Hz,

1.4H) 、1.73 (s, 2H) 、1.59~1.43 (m, 8.5H) 、1.37 (d, $J=12.6$ Hz, 1.5H) ; ¹³C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.55、150.20 (d, $J=30.8$ Hz) 、135.47 (d, $J=14.4$ Hz) 、131.56~131.04 (m) 、130.82、129.29~128.85 (m) 、125.63、124.54~123.91 (m) 、123.02~122.63 (m) 、113.82、111.66、105.53、105.16 (d, $J=17.6$ Hz) 、103.39、80.58、79.49、78.41、77.74、77.45、77.13、76.81、75.39、68.21、64.44、46.05、27.74、27.38 (d, $J=12.0$ Hz) 、26.62、25.45、25.21、8.66 ; HRMS: 计算值 $C_{22}H_{24}F_3N_3O_5S$ ($[M+H]^+$) 500.138 9, 实测值500.145 9。

4-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-2-[2-[(3*aR*,5*S*,6*aS*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢呋喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊环-6(5*H*)-亚基]胍基]噻唑 (**B-7**), 白色固体, 产率82%。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.28 (s, 2H) 、7.82 (s, 1H) 、7.11 (d, $J=2.5$ Hz, 1H) 、6.13 (d, $J=4.7$ Hz, 1H) 、5.91 (d, $J=4.0$ Hz, 0.7H) 、5.18 (dd, $J=4.7, 1.4$ Hz, 0.3H) 、5.10 (dd, $J=4.2, 1.4$ Hz, 0.7H) 、4.83 (s, 0H) , 4.70 (d, $J=11.0$ Hz, 0.3H) 、4.44 (s, 0.7H) 、4.32~4.19 (m, 0.7H) 、4.12 (d, $J=7.0$ Hz, 1.5H) 、1.73 (s, 1H) 、1.66~1.41 (m, 6.5H) 、1.37 (d, $J=11.7$ Hz, 4.5H) ; ¹³C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.71 (d, $J=13.2$ Hz) 、150.73、148.57 (d, $J=18.4$ Hz) 、147.70、136.57 (d, $J=10.0$ Hz) 、132.14、131.81、125.79、124.71、122.00、121.09 (d, $J=3.7$ Hz) 、114.55、113.77、111.63、110.14、106.90、106.62、104.99、103.32、80.47、79.46、78.34、77.63、76.33、75.25、68.13、64.37、27.65 (d, $J=1.3$ Hz) 、27.28 (d, $J=10.3$ Hz) 、26.35 (d, $J=19.5$ Hz) 、25.30、25.08 ; HRMS: 计算值 $C_{23}H_{23}F_6N_3O_5S$ ($[M+H]^+$) 568.126 3, 实测值568.133 2。

2-[1-烯丙基-2-[(3*aR*,5*S*,6*aS*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢呋喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊环-6(5*H*)-亚基]胍基]-4-(2-氟苯基)噻唑 (**B-8**), 白色固体, 产率74%。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.83 (dd, $J=8.8, 5.4$ Hz, 2H) 、7.09 (t, $J=8.7$ Hz, 2H) 、6.86 (s, 1H) 、6.08 (d, $J=4.4$ Hz, 1H) 、5.97 (dddd, $J=17.4, 10.6, 5.3, 3.5$ Hz, 1H) 、5.62~5.39 (m, 1H) 、5.30~5.07 (m, 2H) 、5.08~4.95 (m, 2H) 、4.87~4.73 (m, 1H) 、4.53 (d, $J=2.7$ Hz, 1H) 、4.13~3.89 (m, 2H) 、1.54 (s, 3H) 、1.44 (d, $J=5.2$ Hz, 6H) 、1.40 (s, 3H) ; ¹³C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.08 (d, $J=9.7$ Hz) 、163.73、161.28、150.70、143.93、132.65、127.72、116.62、115.56、115.35、113.35、105.62、105.41、80.03、77.49、77.17、76.85、75.78、64.42、50.77、27.52

(d, $J=10.3$ Hz)、26.39、25.26 (d, $J=9.4$ Hz); HRMS: 计算值 $C_{24}H_{28}FN_3O_5S$ ($[M+H]^+$) 490.173 4, 实测值490.181 0。

2-[1-烯丙基-2-[(3*aR*,5*S*,6*aS*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢呋喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊环-6(5*H*)-亚基]胍基]-4-(3-氟苯基)噻唑 (**B-9**), 白色固体, 产率73%。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.72~7.49 (m, 2H)、7.36 (td, $J=8.0, 6.0$ Hz, 1H)、7.06~6.88 (m, 2H)、6.09 (d, $J=4.4$ Hz, 2H)、5.52 (d, $J=17.9$ Hz, 1H)、5.20 (dd, $J=36.9, 13.9$ Hz, 2H)、5.03 (d, $J=4.4$ Hz, 1H)、4.99~4.95 (m, 1H)、4.82 (dd, $J=17.8, 5.3$ Hz, 1H)、4.53 (td, $J=6.9, 2.7$ Hz, 1H)、4.02 (dt, $J=15.1, 8.1$ Hz, 2H)、1.46 (dd, $J=29.6, 23.5$ Hz, 12H); ¹³C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 170.97、164.44、162.01、150.46、144.04、137.25 (d, $J=8.2$ Hz)、132.58 (d, $J=3.5$ Hz)、130.05 (d, $J=8.5$ Hz)、121.44 (d, $J=2.8$ Hz)、116.63 (d, $J=2.7$ Hz)、114.54、114.33、113.37、113.11、112.88、109.83、106.90、105.62、80.04、77.49 (d, $J=2.8$ Hz)、77.16、76.84、75.78、64.42、50.78、27.52 (d, $J=9.6$ Hz)、26.39、25.31; HRMS: 计算值 $C_{24}H_{28}FN_3O_5S$ ($[M+H]^+$) 490.173 4, 实测值490.180 6。

2-[1-烯丙基-2-[(3*aR*,5*S*,6*aS*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢呋喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊环-6(5*H*)-亚基]胍基]-4-[4-(三氟甲基)苯基]噻唑 (**B-10**), 白色固体, 产率71%。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.97 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、7.65 (d, $J=8.3$ Hz, 2H)、7.05 (s, 1H)、6.09 (d, $J=4.4$ Hz, 1H)、5.98 (dddd, $J=17.3, 10.5, 5.3, 3.6$ Hz, 1H)、5.54 (d, $J=18.0$ Hz, 1H)、5.30~5.10 (m, 2H)、5.03 (d, $J=4.4$ Hz, 1H)、4.96 (dd, $J=2.6, 1.2$ Hz, 1H)、4.91~4.76 (m, 1H)、4.53 (d, $J=2.8$ Hz, 1H)、4.18~3.89 (m, 2H)、1.54 (s, 3H)、1.51~1.29 (m, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 171.17、149.39、146.45、138.57、132.09、128.34、128.02、126.52、125.99 (d, $J=3.9$ Hz)、117.10、113.04、110.20、109.30、105.58、79.85、77.46、75.62、64.06、50.72、40.51 (d, $J=20.9$ Hz)、40.19、39.98、39.78、39.57、39.36、27.55 (d, $J=9.9$ Hz)、26.58、25.39; HRMS: 计算值 $C_{25}H_{28}F_3N_3O_5S$ ($[M+H]^+$) 540.170 2, 实测值540.177 9。

2-[2-[(3*aR*,5*S*,6*aS*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢呋喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊环-6(5*H*)-亚基]胍基]-4-(3-硝基苯基)噻唑 (**C-1**), 白色固体, 产率77%。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.81~8.52 (m, 1H)、8.16 (ddd, $J=10.0, 6.6, 1.7$ Hz,

2H)、7.58 (dt, $J=10.4, 8.0$ Hz, 1H)、7.08 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)、6.13 (d, $J=4.7$ Hz, 0.5H)、5.91 (d, $J=4.1$ Hz, 0.5H)、5.18 (dd, $J=4.7, 1.4$ Hz, 0.5H)、5.13~5.07 (m, 0.5H)、4.83 (d, $J=1.7$ Hz, 0.5H)、4.70 (d, $J=9.6$ Hz, 0.5H)、4.43 (d, $J=2.1$ Hz, 0.5H)、4.26 (dd, $J=8.9, 5.6$ Hz, 0.9H)、4.12 (d, $J=7.0$ Hz, 1.6H)、1.75 (s, 1.5H)、1.58~1.40 (m, 7H)、1.37 (d, $J=11.2$ Hz, 3.5H); ¹³C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 169.4、151.3、148.8、136.5、132.1、130.8、122.7、120.5、113.2、109.9、107.8、104.2、79.9、77.6、76.1、66.0、46.3、28.0、27.9、26.5、25.7; HRMS: 计算值 $C_{21}H_{24}N_4O_7S$ ($[M+H]^+$) 477.136 6, 实测值477.143 7。

2-[2-[(3*aR*,5*S*,6*aS*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢呋喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊环-6(5*H*)-亚基]胍基]-4-(3-硝基-4-苯氧基苯基)噻唑 (**C-2**), 白色固体, 产率79%。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.33 (t, $J=2.3$ Hz, 1H)、7.94 (dd, $J=8.7, 2.2$ Hz, 1H)、7.55~7.31 (m, 5H)、7.15 (dd, $J=8.8, 6.9$ Hz, 1H)、6.89 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)、6.12 (d, $J=4.7$ Hz, 0.3H)、5.90 (d, $J=4.1$ Hz, 0.7H)、5.29 (s, 2H)、5.16 (dd, $J=4.7, 1.6$ Hz, 0.3H)、5.09 (dd, $J=4.1, 1.3$ Hz, 0.7H)、4.82 (s, 0.3H)、4.68 (dd, $J=9.6, 1.2$ Hz, 0.7H)、4.43 (td, $J=7.0, 2.2$ Hz, 0.3H)、4.31~4.17 (m, 1.4H)、4.15~4.02 (m, 1.3H)、1.72 (s, 2H)、1.59~1.41 (m, 8H)、1.36 (d, $J=13.1$ Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.6、151.1、148.8、147.3、140.2、135.6、131.0、128.7、128.3、127.0、123.1、115.2、113.8、111.6、104.2、103.3、80.5、78.3、75.3、71.3、68.1、27.7、27.4、26.6、25.2; HRMS: 计算值 $C_{28}H_{30}N_4O_8S$ ($[M+H]^+$) 583.178 4, 实测值583.185 3。

2-[1-烯丙基-2-[(3*aR*,5*S*,6*aS*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢呋喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊醇-6(5*H*)-亚基]胍基]-4-(3-硝基苯基)噻唑 (**C-3**), 白色固体, 产率71%。¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.66 (t, $J=2.0$ Hz, 1H)、8.12 (dd, $J=10.6, 5.0$ Hz, 2H)、7.53 (t, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.07 (s, 1H)、6.06 (d, $J=4.5$ Hz, 2H)、5.49 (d, $J=17.6$ Hz, 1H)、5.32~4.74 (m, 5H)、4.50 (d, $J=2.7$ Hz, 1H)、4.00 (dd, $J=12.0, 7.0$ Hz, 2H)、1.52 (s, 3H)、1.44~1.38 (m, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.5、149.3、148.7、144.6、136.7、132.4、131.7、129.5、122.3、120.9、116.7、113.5、109.9、108.1、105.6、80.1、75.8、64.5、50.8、27.6、27.5、26.4、25.3。HRMS: 计算值 $C_{24}H_{28}N_4O_7S$ ($[M+H]^+$) 517.167 9, 实测值517.174 7。

4-(4-溴苯基)-2-[2-[(3*aR*,5*S*,6*aS*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢咪喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊环-6(5*H*)-亚基]胍基]噻唑 (**D-1**), 白色固体, 产率84%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.74~7.58 (m, 2H)、7.49 (d, *J*=8.6 Hz, 2H)、6.89 (s, 1H)、5.88 (d, *J*=4.1 Hz, 1H)、5.07 (dd, *J*=4.2, 1.3 Hz, 1H)、4.68 (d, *J*=9.3 Hz, 1H)、4.49~3.96 (m, 3H)、1.70 (s, 3H)、1.50 (d, *J*=9.5 Hz, 6H)、1.45 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 168.5、150.5、147.1、133.8、131.7、127.5、121.6、114.5、113.8、111.6、110.2、104.5、103.4、80.6、78.4、75.4、68.2、27.8、27.5、26.7、25.3; HRMS: 计算值C₂₁H₂₄BrN₃O₅S ([M+H]⁺) 510.062 0, 实测值510.068 9。

4-(4-溴苯基)-2-[2-[(3*aR*,5*S*,6*aS*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢咪喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊环-6(5*H*)-亚基]胍基]噻唑 (**D-2**), 白色固体, 产率79%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (s, 1H)、7.72 (d, *J*=7.7 Hz, 1H)、7.40 (d, *J*=8.0 Hz, 1H)、7.28~7.19 (m, 2H)、6.91 (s, 1H)、5.87 (d, *J*=4.1 Hz, 1H)、5.07 (d, *J*=4.1 Hz, 1H)、4.67 (d, *J*=9.5 Hz, 1H)、4.30~4.00 (m, 3H)、1.71 (s, 3H)、1.50 (d, *J*=7.8 Hz, 6H)、1.45 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 169.3、151.2、137.1、131.4、130.8、128.6、124.9、122.7、114.0、113.2、109.9、106.5、104.2、79.9、77.6、76.0、66.0、28.1、27.9、26.5、25.7; HRMS: 计算值C₂₁H₂₄BrN₃O₅S ([M+H]⁺) 510.062, 实测值510.068 8。

2-[1-烯丙基-2-[(3*aR*,5*S*,6*aS*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢咪喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊醇-6(5*H*)-亚基]胍基]-4-(4-溴苯基)噻唑 (**D-3**), 白色固体, 产率77%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.02 (t, *J*=1.7 Hz, 1H)、7.77 (dt, *J*=7.8, 1.1 Hz, 1H)、7.54~7.14 (m, 3H)、6.96 (s, 1H)、6.09 (d, *J*=4.5 Hz, 1H)、5.98 (dddd, *J*=17.3, 10.5, 5.3, 3.5 Hz, 1H)、5.50 (s, 1H)、5.33~4.92 (m, 4H)、4.87~4.42 (m, 2H)、4.19~3.87 (m, 2H)、1.54 (s, 3H)、1.44 (d, *J*=5.9 Hz, 6H)、1.41 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 166.3、145.4、139.4、132.3、127.8、125.8、125.4、124.4、119.7、118.1、111.9、108.6、105.1、102.2、100.9、75.3、72.8、71.0、59.7、46.0、22.8、22.7、21.7、20.5; HRMS: 计算值C₂₄H₂₈BrN₃O₅S ([M+H]⁺) 550.093 3, 实测值550.100 2。

4-(4-氯苯基)-2-[2-[(3*aR*,5*S*,6*aS*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢咪喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊环-6(5*H*)-亚基]胍基]噻唑 (**E-1**),

白色固体, 产率83%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.76 (dd, *J*=8.7, 2.5 Hz, 2H)、7.45~7.29 (m, 2H)、6.90 (d, *J*=3.2 Hz, 1H)、6.12 (d, *J*=4.7 Hz, 0.7H)、5.90 (d, *J*=4.2 Hz, 0.3H)、5.17 (dd, *J*=4.7, 1.6 Hz, 0.7H)、5.10 (dd, *J*=4.1, 1.3 Hz, 0.3H)、4.90~4.73 (m, 0.7H)、4.69 (dd, *J*=9.5, 1.3 Hz, 0.3H)、4.43 (td, *J*=7.0, 2.2 Hz, 0.7H)、4.25 (dd, *J*=9.8, 5.6 Hz, 0.7H)、4.11 (d, *J*=7.0 Hz, 1.6H)、1.72 (s, 1H)、1.62~1.40 (m, 7H)、1.36 (d, *J*=12.4 Hz, 4H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 168.4、150.4、147.1、133.4、128.9、128.8、127.2、114.5、113.8、111.6、110.2、104.3、103.4、80.6、78.4、75.4、68.2、27.8、27.5、26.7、25.3; HRMS: 计算值C₂₁H₂₄ClN₃O₅S ([M+H]⁺) 466.112 5, 实测值466.119 6。

4-(3,4-二氯苯基)-2-[2-[(3*aR*,5*S*,6*aS*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢咪喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊环-6(5*H*)-亚基]胍基]噻唑 (**E-2**), 白色固体, 产率85%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.93 (d, *J*=3.9 Hz, 1H)、7.68~7.63 (m, 1H)、7.48 (dd, *J*=15.6, 8.4 Hz, 1H)、6.93 (d, *J*=2.8 Hz, 1H)、6.12 (d, *J*=4.8 Hz, 0.7H)、5.91 (s, 0.3H)、5.20~5.17 (m, 0.7H)、5.09 (d, *J*=5.6 Hz, 0.3H)、4.83 (d, *J*=2.2 Hz, 0.7H)、4.69 (d, *J*=10.8 Hz, 0.3H)、4.43 (td, *J*=7.0, 2.3 Hz, 1H)、4.32~4.17 (m, 1H)、4.10 (d, *J*=7.0 Hz, 2H)、1.72 (s, 1H)、1.51 (m, 7H)、1.36 (d, *J*=10.5 Hz, 4H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ: 169.2、151.2、148.4、135.4、131.9、131.4、130.3、127.6、126.0、113.1、109.9、107.2、104.1、79.8、77.5、76.0、66.0、46.1、28.0、27.8、26.5、25.6; HRMS: 计算值C₂₄H₂₈Cl₂N₃O₅S ([M+H]⁺) 500.073 5, 实测值500.080 5。

2-[1-烯丙基-2-[(3*aR*,5*S*,6*aS*,*E*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢咪喃并[2,3-*d*][1,3]二氧戊环-6(5*H*)-亚基]胍基]-4-(3,4-二氯苯基)噻唑 (**E-3**), 白色固体, 产率70%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.96 (d, *J*=2.0 Hz, 1H)、7.66 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1H)、7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 1H)、6.96 (s, 1H)、6.09 (d, *J*=4.5 Hz, 2H)、5.49 (dd, *J*=17.9, 2.8 Hz, 1H)、5.37~4.71 (m, 5H)、4.52 (td, *J*=6.9, 2.7 Hz, 1H)、4.02 (dt, *J*=15.1, 8.1 Hz, 2H)、1.45 (dd, *J*=30.0, 22.9 Hz, 12H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 171.2、148.4、146.6、135.5、132.2、132.0、131.4、130.4、127.6、126.2、117.2、113.1、109.8、109.4、105.6、79.9、77.5、75.7、64.1、50.8、27.7、27.6、26.7、25.5; HRMS: 计算值C₂₄H₂₇Cl₂N₃O₅S ([M+H]⁺) 540.104 8, 实测值540.111 8。

2-[2-[(3aR,5S,6aS,E)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢咪喃并[2,3-d][1,3]二氧戊环-6(5H)-亚基]胍基]-4-苯基噻唑 (**F-1**), 白色固体, 产率70%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.93~7.70 (m, 2H)、7.49~7.15 (m, 3H)、5.90 (d, *J*=4.2 Hz, 1H)、5.10 (dd, *J*=4.2, 1.3 Hz, 1H)、4.70 (dd, *J*=9.5, 1.3 Hz, 1H)、4.43~3.82 (m, 3H)、1.73 (s, 3H)、1.52 (d, *J*=12.9 Hz, 6H)、1.47 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ: 169.1、150.9、142.7、134.7、129.1、128.2、125.9、113.1、109.9、104.8、104.1、79.8、77.6、76.0、66.0、28.0、27.8、26.5、25.7; HRMS: 计算值 C₂₁H₂₅N₃O₅S ([M+H]⁺) 432.151 5, 实测值432.158 4。

2-[2-[(3aR,5S,6aS,E)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢咪喃 [2,3-d][1,3] 二氧戊醇-6(5H)-亚乙基]胍基]-4-(吡啶-4-基)噻唑 (**F-2**), 白色固体, 产率83%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.07 (d, *J*=1.7 Hz, 1H)、8.51 (d, *J*=4.6 Hz, 1H)、8.11 (d, *J*=7.9 Hz, 1H)、7.34 (dd, *J*=8.0, 4.7 Hz, 1H)、7.00 (s, 1H)、5.87 (d, *J*=4.0 Hz, 1H)、5.07 (d, *J*=4.0 Hz, 1H)、4.66 (d, *J*=9.4 Hz, 1H)、4.23 (t, *J*=5.5 Hz, 3H)、1.71 (s, 3H)、1.48 (dd, *J*=12.8, 8.1 Hz, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ: 169.2、151.2、135.4、131.9、131.4、127.6、126.0、113.1、109.9、107.2、104.1、79.8、77.5、76.0、66.0、46.2、28.0、27.8、26.5、25.6; HRMS: 计算值 C₂₀H₂₄N₄O₅S ([M+H]⁺) 433.146 7, 实测值433.154 0。

2-[2-[(3aR,5S,6aS,E)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢咪喃并[2,3-d][1,3]二氧戊环-6(5H)-亚基]胍基]-4-(4-异氰基苯基)噻唑 (**F-3**), 白色固体, 产率81%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.93 (dd, *J*=8.5, 2.1 Hz, 2H)、7.69 (t, *J*=8.3 Hz, 2H)、7.08 (s, 1H)、6.12 (d, *J*=4.7 Hz, 0.5H)、5.90 (d, *J*=4.1 Hz, 0.5H)、5.16 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 0.5H)、5.09 (dd, *J*=4.1, 1.3 Hz, 0.5H)、4.82 (s, 0.5H)、4.68 (dd, *J*=9.6, 1.2 Hz, 0.5H)、4.43 (td, *J*=7.0, 2.2 Hz, 0.5H)、4.26 (dd, *J*=8.1, 5.5 Hz, 1H)、4.11 (d, *J*=7.1 Hz, 1.5H)、1.73 (s, 2H)、1.55~1.45 (m, 7.5H)、1.36 (d, *J*=13.3 Hz, 2.5H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 169.4、151.4、149.4、139.0、133.3、126.6、119.5、113.2、110.3、110.0、108.9、104.2、79.9、77.7、76.0、66.1、28.1、27.9、26.6、25.7; HRMS: 计算值 C₂₂H₂₄N₄O₅S ([M+H]⁺) 457.146 7, 实测值457.153 8。

4-[2-[2-[(3aR,5S,6aS,E)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢咪喃并[2,3-d][1,3]二氧戊环-6(5H)-亚基]胍基]噻唑-4-基]苯甲酸 (**F-4**), 白

色固体, 产率86%。¹H NMR (300MHz, DMSO) δ: 7.95 (s, 4H)、7.55 (s, 1H)、5.94 (d, *J*=4.4 Hz, 1H)、5.41~5.02 (m, 2H)、4.38 (d, *J*=5.9 Hz, 1H)、4.09~3.92 (m, 1H)、3.78 (dd, *J*=8.7, 6.1 Hz, 1H)、1.37 (dd, *J*=26.4, 17.6 Hz, 12H); ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ: 169.4、167.6、151.4、149.5、138.6、130.4、130.2、126.0、113.2、110.0、107.3、104.2、79.9、77.6、76.1、66.0、28.0、27.9、26.5、25.7; HRMS: 计算值 C₂₂H₂₅N₃O₇S ([M+H]⁺) 476.141 3, 实测值476.148 5。

(Z)-2-(1-烯丙基)-[5-[2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基二氢咪喃 [2,3-d][1,3] 二噁茂-6(5H)-亚基]胍]-4-苯基噻唑 (**F-5**), 白色固体, 产率71%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.91~7.79 (m, 2H)、7.41 (t, *J*=7.5 Hz, 2H)、7.31 (t, *J*=7.4 Hz, 1H)、6.94 (s, 1H)、6.09 (d, *J*=4.4 Hz, 1H)、5.98 (dddd, *J*=17.3, 10.5, 5.3, 3.5 Hz, 1H)、5.57 (dd, *J*=17.9, 3.0 Hz, 1H)、5.30~5.10 (m, 2H)、5.07~4.94 (m, 2H)、4.83 (dd, *J*=17.9, 5.3 Hz, 1H)、4.54 (td, *J*=6.9, 2.7 Hz, 1H)、4.09~3.93 (m, 2H)、1.54 (s, 3H)、1.44 (d, *J*=4.5 Hz, 6H)、1.41 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 170.8、151.6、143.7、135.0、132.6、128.5、127.7、125.9、116.5、113.3、109.8、105.8、105.5、80.0、75.7、64.4、50.8、27.5、27.4、26.3、25.3; HRMS: 计算值 C₂₄H₂₉N₃O₅S ([M+H]⁺) 472.182 8, 实测值472.190 8。

2.2 杀菌活性

在50 μg/mL质量浓度下, 大部分目标化合物对供试菌种均表现出一定的生物活性。其中, 部分目标化合物对黄瓜灰霉病菌、番茄枯萎病菌、胶孢炭疽病菌、草莓炭疽病菌的制率在50%以上。目标化合物对黄瓜灰霉病菌的抑菌活性普遍较好, **F-4** (R¹=H、R²=H、R^{3(3*)}=H(-H)、A-R⁴=C-COOH) 抑菌活性最高, 表现出90.3%的抑制率, 比对照药剂百菌清的抑制率还高; 其他抑菌活性较好的目标化合物如 **A-5** (R¹=C₃H₅、R²=H、R^{3(3*)}=H(-H)、A-R⁴=C-OMe)、**A-4** (R¹=H、R²=OMe、R^{3(3*)}=H(-H)、A-R⁴=C-OMe), 抑制率均在80%以上。试验结果表明, 化合物对黄瓜灰霉病菌具有很好的抑制作用, 另一方面也说明目标化合物对供试菌种的敏感度高。

初步的构效关系研究发现, 当目标化合物中的苯环连有不同取代基时, 会对目标化合物抑菌效果产生不同程度的影响。就总体数据来看, 苯环上连有-COOH、-F、-NO₂、-CF₃等强吸电子基团时, 目标化合物会有更好的生物活性。原因可能是: 基团的

强吸电子性改变了苯环上的电子云密度,同时这些基团改变了目标化合物的脂溶性,使其更容易通过细胞膜渗透进入细胞内发挥作用。

3 结论

本研究以研发出高效、低毒,选择性、环境相容性好的天然绿色农药前体为目标,主要的研究思路是通过药物设计中的“拼合原理”,以呋喃葡萄糖为基本骨架,引入农药活性基团噻唑结构,设计并合成制备了29个葡萄糖噻唑类化合物。部分化合物对6种病原菌有一定抑制作用,其中,化合物**F-4**对黄瓜灰霉病菌的抑菌活性超过了对照药剂百菌清。

参考文献

- [1] AI-SAAD M S, FAIDALLAH H M, ROSTAM S A. Synthesis and biological evaluation of some 2,4,5-trisubstituted thiazole derivatives as potential antimicrobial and anticancer agents[J]. *Archiv der Pharmazie-Chemistry in Life Sciences*, 2008, 341: 424-434.
- [2] SIDDIQUI N, ARSHAD M F, AHSAN W, et al. Thiazoles: a valuable insight into the recent advances and biological activities[J]. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2009, 1(3): 136-143.
- [3] CAI W X, LIU A L, LI Z M, et al. Synthesis and anticancer of novel thiazole-5-carboxamide derivatives[J]. *Applied Sciences*, 2016, 6(8): 2-10.
- [4] EL-SAYED W A, ABDEL-MONEM Y K, YOUSIF N M, et al. Antimicrobial activity of new 2,4-disubstituted thiazolidinone derivatives[J]. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2009, 64: 785-789.
- [5] NALAWADE A M, NALAWADE R A, PATANGE S, et al. Thiazole containing Schiff base and their transition metal complexes[J]. *International Journal of Engineering Science Invention*, 2013, 2(7): 1-4.
- [6] LI Y S, WANG S H, LI Z M, et al. Synthesis of novel 2-phenylsulfonylhydrazono-3-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl- β -glucopyranosyl) thiazolidine-4-ones from thiosemicarbazide precursors [J]. *Carbohydrate-Research*, 2006, 341(17): 2867-2870.
- [7] 张天澎,常晓丽,滕海媛.亚致死浓度甲氧虫酰肼对甜菜夜蛾蛋白质和糖类含量的影响[J]. *上海农业学报*, 2016, 32(6): 87-91.
- [8] 季红进,仲汉根,花伟,等.一种包含大黄素衍生物与多糖类的杀菌剂组合物: ZL, 201710204418.8[P]. 2017-07-31.
- [9] MARI MD, MASTRANGELO E, BOLOGNESI M, et al. Avermectins and milbemycins for the treatment, prevention or amelioration of flavivirus infections: US, 2012208778A1[P]. 2012-08-16.
- [10] CLIFFORD C J, HERBERT F M. Selective hydrogenation products of C-076 compounds, derivatives thereof, their preparation and compositions for the treatment of parasitic infections containing the compounds: EP, 0001689A1[P]. 1979-06-02.
- [11] MROZIK H, ESKOLA P, LINN B O, et al. Discovery of novel avermectins with unprecedented insecticidal activity[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 1989, 45(3): 315-316.
- [12] THOMPSON G D, ROBERT D, SPARKS T C. Spinosad-a case study: an example from a natural products discovery programme [J]. *Pest Management Science*, 2000(8): 56.
- [13] LI Y, SHI S. Study on new synthesis methods of MET[J]. *Pesticide*, 1994, 33: 19-20.
- [14] 张建军,王道全,颜世强,等.一类含噻二唑啉和呋喃环的螺环化合物,其制备方法和作为杀菌剂的用途: ZL, 200910085788 [P]. 2010-01-13.
- [15] KALE P, JOHNSON L B. Second-generation azole antifungal agents[J]. *Drugs of Today*, 2005, 41(2):91-105.
- [16] TORRES H A, HACHEM R Y, CHEMALY R F, et al. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal [J]. *Lancet Infectious Diseases*, 2005, 5(12):775-785.
- [17] PAUW B E D. New antifungal agents and preparations [J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2000, 16 (2): 147-150.

(编辑:顾林玲)

农业农村部:2023年农药监督抽查总体合格率97.7%

近日,农业农村部通报2023年农药监督抽查结果。2023年,抽查农药样品3 495个,纳入统计的样品2 684个,合格样品2 623个,合格率为97.7%,比2022年农药监督抽查总体合格率96.3%提高了1.4个百分点;不合格样品61个,不合格率2.3%,其中,检出假农药样品(标明的有效成分未检出或擅自加入其他农药成分)21个,占检测样品总数的0.8%,占不合格样品的34.4%。

抽检结果具有以下5个特点。(1)随机抽查产品合格率较高。共随机抽检农药样品2 003个,合格样品1 966个,合格率为98.2%,比2022年例行抽查合格率96.5%提高了1.7个百分点。(2)专项抽查产品质量合格率略有提升。对灭生性除草剂、生物农药开展了专项抽查,共抽查360个样品(专项抽查和重点抽查有重合),合格率96.4%,比2022年专项抽查产品质量合格率94.5%提高了1.9个百分点。(3)重点抽查产品的合格率偏低。对往年涉及问题较多生产企业的产品开展重点抽查,共抽查了339个农药样品(重点抽查和专项抽查有重合),合格样品325个,合格率为95.9%,比2022年重点抽查合格率94.5%提高1.4个百分点。(4)单剂产品质量略高于混剂产品。检测的2 684个样品中,单剂1 804个,合格率97.9%;混剂880个,合格率97.3%。(5)杀虫剂质量合格率低于杀菌剂、除草剂产品。检测的农药样品中,杀虫剂1 118个,合格率96.8%;杀菌剂520个,合格率98.7%;除草剂944个,合格率98.2%;其他102个,合格率99.0%。

(来源:农业农村部)