

• 专栏 •

4-甲基-1, 2, 3-噻二唑-5-甲酸芳酯的合成及生物活性

王守信^{1,2}, 米娜², 范志金^{*1,2}, 付一峰^{2,3}, 黄云^{*3}, 王唤²,
张正财², 张聚方², 宋海斌², BELSKAYA N. P.⁴, BAKULEV V. A.⁴

(1. 农业部农药化学与应用重点开放实验室, 北京 100193

2 南开大学 元素有机化学国家重点实验室, 天津 300071; 3 四川农业大学 植物保护学院, 四川 雅安 625014

4. The Ural Federal University Named After the First President of Russia B. N. Yeltsin,

Yeltsin Urfu, 620002 Ekaterinburg, Russia)

摘要: 为了寻找高效广谱的植物激活剂候选化合物, 以三乙胺为缚酸剂, 通过 4-甲基-1, 2, 3-噻二唑-5-甲酰氯与酚类化合物在二氯甲烷中于室温下反应, 制得系列共 20 个 4-甲基-1, 2, 3-噻二唑-5-甲酸芳酯化合物, 其中 9 个化合物未见文献报道, 所有化合物的结构均得到了核磁共振氢谱、红外光谱、高分辨质谱的表征和确认。选择化合物 **2g** 培养了单晶, 利用 X-射线单晶衍射确证了该类化合物的空间结构。杀菌活性测定结果表明: 部分化合物在 50 $\mu\text{g/mL}$ 下具有显著的离体杀菌活性, 其中化合物 **2c**, **2n** 和 **2o** 具有广谱的杀菌活性, 其 EC_{50} 值在 3.46~23.30 $\mu\text{g/mL}$ 之间。生物活性测定结果表明, 部分化合物显示了较好的抗病毒活性, 大部分化合物对烟草花叶病毒 (TMV) 具有较好的钝化效果, **2a**, **2c**, **2d**, **2e**, **2f**, **2g**, **2i**, **2o** 具有较好的诱导烟草抗 TMV 的活性。

关键词: 1, 2, 3-噻二唑; 合成; 生物活性; 植物激活剂**DOI** 10.3969/j.issn.1008-7303.2010.03.03

中图分类号: O626.25

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2010)03-0255-09

Synthesis and biological activity of 4-methyl-1, 2, 3-thiadiazole-5-carboxylates

WANG Shou-xin^{1,2}, MINA², FAN Zhijin^{*1,2}, FU Yifeng^{2,3}, HUANG Yun^{*3},
WANG Huan², ZHANG Zheng-cai², ZHANG Jufang², SONG Haibin²,
BELSKAYA N. P.⁴, BAKULEV V. A.⁴

(1. The Key Laboratory of Pesticide Chemistry and Application, Ministry of Agriculture (MOA), Beijing 100193, China;

2 State Key Laboratory of Elemento Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China;

3 Department of Plant Protection, Sichuan Agricultural University, Yaan 625014, Sichuan Province, China;

4 The Ural Federal University Named After the First President of Russia B. N. Yeltsin,

Yeltsin Urfu, 620002 Ekaterinburg, Russia)

Abstract Heterocyclic compounds had various biological activities in order to explore novel elicitors with a broad spectrum and highly systemic acquired resistance, a series of 4-methyl-1, 2, 3-thiadiazole-

收稿日期: 2010-06-30 修回日期: 2010-08-19

作者简介: 王守信 (1982-), 男, 山东济宁人, 博士研究生; * 通讯作者 (Author for correspondence): 范志金 (1968-), 男, 四川乐山人, 博士, 教授, 从事农药学的教学和新农药创制的研究, 电话: 022-23499464, **E-mail** fanzj@nankai.edu.cn 黄云 (1957-), 男, 博士, 教授, 主要从事植物病害及生物防治的研究, **E-mail** 5787huangyun@sina.com

基金项目: 农业部农药化学与应用重点开放实验室基金 (MOAPCA200903); 国家自然科学基金 (20872071, 20911120069); 国家重点基础研究发展计划 (“973”计划) 项目 (2010CB126105); 天津市自然科学基金重点项目 (10JCZDJC17500); 农业部公益性行业专项 (nyhyzx07-054, 201103016 和 201003029) 资助。

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

5-carboxylates were synthesized by using 4-methyl-1, 2, 3-thiadiazole-5-carbonyl chloride and substituted hydroxyl aromatic compounds as reactants. These reactions were conducted in dichloromethane at room temperature and using triethylamine as acid binding agent. All synthesized compounds including 9 new structures were confirmed by ^1H NMR, IR and HRMS. Crystal structure of **2g** was cultured and characterized by X-ray crystal diffraction method to validate the detailed chemical structure for this kind of compounds. Bioassay indicated that some compounds possessed obvious fungicidal activity at a concentration of 50 $\mu\text{g/mL}$. Among these compounds **2c**, **2n** and **2o** possessed a broad spectrum of fungicidal activity and EC_{50} value of these compounds ranged from 3.46 to 23.30 $\mu\text{g/mL}$. Antivirus activity screening indicated that some compounds possessed good anti-TMV activity and most compounds displayed good inactivation activity against TMV. Moreover, compounds including **2a**, **2c**, **2d**, **2e**, **2f**, **2g**, **2l** and **2o** exhibited good systemic acquired resistance for tobacco against TMV as compared with positive control agents.

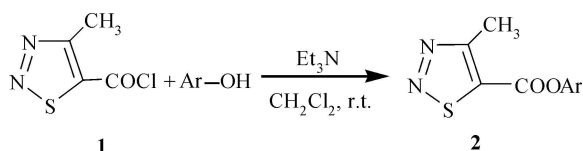
Key words 1, 2, 3-thiadiazole synthesis; bioactivity; plant elicitor

近年来,许多具有抗病毒、抗癌、杀菌、杀虫等生物活性的 1, 2, 3-噻二唑衍生物引起越来越多的关注和报道^[1-9],尤其是具有 1, 2, 3-噻二唑活性结构的植物激活剂苯并噻二唑 (BTH)^[10]和噻酰菌胺 (tiadinil)^[11]的成功商品化使得有关系统获得性抗性 (Systemic Acquired Resistance, SAR) 的研究日益增多^[12-13]。有关 1, 2, 3-噻二唑结构单元在植物激活剂研究中的应用总结见文献 [7, 12]。本课题组在前期研究的基础上,设计合成了大量的 4-甲基-1, 2, 3-噻二唑-5-甲酰胺类新化合物并进行了诱导抗病活性的研究,取得了有意义的研究成果^[3-5, 9, 13]。4-甲基-1, 2, 3-噻二唑-5-甲酸乙酯是合成 1, 2, 3-噻二唑衍生物的重要中间体,其合成方法已有较多文献报道^[14-15],主要是通过 Hurd-Mori 反应,即先由乙酰乙酸乙酯和胍基甲酸甲酯缩合,然后在氯化亚砷中关环制得^[15];而 4-甲基-1, 2, 3-噻二唑-5-甲酸芳酯的合成却鲜有文献报道,仅日本农药株式会社合成了部分该类化合物,但没有相关的生物活性数据以及测定方法的报道^[16]。为了拓宽寻找先导结构的范围,本文以 4-甲基-1, 2, 3-噻二唑-5-甲酰氯为原料,使其与酚类化合物反应制备了 20 个 4-甲基-1, 2, 3-噻二唑-5-甲酸芳酯,其中 9 个未见文献报道,并对其生物活性进行了较为详细的研究。目标化合物的合成路线如 **Scheme 1**。

1 实验部分

1.1 仪器和药剂

X-4 数字显示显微熔点测定仪 (北京泰克仪器有限公司), 温度计未经校正; Bruker Avance-400 MHz 型核磁共振仪 (以 CDCl_3 为溶剂); Bruker



Scheme 1

Vector 22 型红外光谱仪 (KBr 压片法); Varian 7.0T FTICR-MS 高分辨质谱。病毒唑 (ribavirin), 质量分数 98.5%, 太原市奥信动物药业有限公司产品; 噻酰菌胺 (tiadinil) WDG, 质量分数 6%, 日本农药株式会社; 2% 宁南霉素 (nannamycin) 水剂, 黑龙江强尔生化技术开发有限公司产品; 虫酰肼 (tebufenozide) 原药, 质量分数大于 99%, 本课题组合成。各种羟基化合物购买自百灵威; 其他试剂均为国产分析纯。

1.2 4-甲基-1, 2, 3-噻二唑-5-甲酰氯 (1) 的合成
参照文献 [13] 方法制备。

1.3 目标化合物 (2a~2t) 的合成通法

以 4-甲基-1, 2, 3-噻二唑-5-甲酸对硝基苯酯 (**2a**) 的合成为例。先在 100 mL 圆底烧瓶中加入 (0.4 g, 2.9 mmol) 对硝基苯酚、二氯甲烷 (20 mL) 和三乙胺 (4.35 g, 4.3 mmol), 再将化合物 **1** (0.47 g, 2.9 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷中, 并在约 30 min 内搅拌下缓慢滴至反应液中, TLC (乙酸乙酯-石油醚 = 1:3 体积比) 监测至原料反应完全。反应液依次用 30 mL 水和 30 mL 饱和食盐水洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸去溶剂得深棕色油状物, 柱层析 (洗脱剂为乙酸乙酯-石油醚 = 1:4 体积比) 纯化得白色固体 0.54 g, 收率 70%; 同法制得其余 19 个目标化合物。

1.4 生物活性测定

1.4.1 杀菌活性测定 选择我国农田发生的 9 种代表性病原真菌对合成的化合物进行杀菌活性筛选。采用平皿法^[17], 在预培养的真菌菌落边缘打取直径为 4 mm 的菌碟, 接种于含 PDA 的平板上, 培

$$\text{相对抑菌率 } \% = \frac{\text{对照组菌盘扩展平均直径} - \text{处理组菌盘扩展平均直径}}{\text{对照组菌盘扩展平均直径}} \times 100 \quad (1)$$

1.4.2 离体抗病毒活性的筛选 (半叶枯斑法) 参照文献方法进行^[4]。按所需浓度称量供试化合物, 加入 5 滴 (约 80 μL) 二甲基甲酰胺 (DMF) 和含有微量表面活性剂的清水, 配成 500 $\mu\text{g/mL}$ 的药液。在 5~6 叶龄的珊西烟草植株上, 选取叶形正常、无病无虫的叶片, 用毛笔将质量浓度为 588 $\times 10^{-2}$ $\mu\text{g/mL}$ 的备用烟草花叶病毒 (TMV) 水溶液均匀抹在已撒有金钢砂的叶片上, 待叶面收干, 沿叶片中脉剖割剪开, 将左右半叶分别浸入供试药液和清水中, 分别作为处理和空白对照。30 min 后取出, 置于铺有卫生纸保温的搪瓷盘中, 加盖保湿, 控制温度 (23 $\pm$ 2) $^{\circ}\text{C}$, 放在温室自然光照下保湿培养, 3 d 后观察其产生枯斑的数量, 记录发病情况, 按 (2) 式计算供试化合物对 TMV 的相对效果。

$$Y\% = \frac{C - A}{C} \times 100 \quad (2)$$

其中: Y 为化合物对 TMV 的抑制率或相对效果; C 为清水对照半叶的平均枯斑数; A 为药剂处理半叶的平均枯斑数。每处理设 3 次重复, 同时设药剂处理对照。相对效果分为 4 级。A 级: 相对效果 > 50%, 优; B 级: 相对效果 30% ~ 49%, 良; C 级: 相对效果 20% ~ 29%, 中; D 级: 相对效果 < 20%, 差。

1.4.3 活体抗病毒活性的筛选 (活体植株法) 参照文献方法进行^[4]。将苗龄一致的普通烟分组 (3 盆为一组), 摩擦接种 TMV 1 d 后喷施供试药液, 将幼苗于适宜温度及光照下培养 7 d 后, 检查发病情况, 按照分级标准确定病级, 计算化合物的治疗活性。保护活性的测定是先喷施供试药液 1 d 后再接种 TMV, 然后采用同法测定。

1.4.4 体外抑制效果的筛选 (体外钝化法) 参照文献方法进行^[4]。在温室下, 准确称取供试药剂, 加入约 80 μL DMF, 用 3.0 $\times 10^{-3}$ mg/mL 的 TMV 溶液稀释到所需浓度, 放置钝化一定时间后在 5~6 叶龄的珊西烟草植株上进行活体磨擦接种, 以含 80 μL DMF 的 TMV 溶液为对照, 每处理接种 5 片

培养基中目标化合物的质量浓度为 50 $\mu\text{g/mL}$, 设 3 个重复, 25 $^{\circ}\text{C}$ 培养 2~3 d 十字交叉法量取菌落直径, 设清水为空白对照, 噻酰菌胺为对照药剂; 按式 (1) 计算抑制率。

叶, 3 d 后调查枯斑数目, 计算抑制率。每试验重复 3 次。

1.4.5 诱导抗病毒活性的筛选 (活体诱导法) 参照文献方法进行^[4]。在 5~6 叶龄的珊西烟草植株上, 选取适用于测试的叶片, 先在基部 2~3 片叶片上施药, 间隔 7 d 后用毛笔将备用的毒源均匀涂抹在未接触药剂的撒有金钢砂的叶片上, 每植株接种 3~5 片烟叶, 以不施药的烟草为空白对照, 以噻酰菌胺为阳性对照, 每天观测药效和药害状况, 3~7 d 内检查结果。每试验重复 3 次。

2 结果与讨论

2.1 目标化合物合成

本研究合成了 20 个 4-甲基-1, 2, 3-噁二唑-5-甲酸芳酯类化合物, 其中 9 个未见文献报道, 另外 11 个虽已有专利报道, 但无生物活性报道^[16]。文献 [14] 在报道该类化合物的合成时, 未对 4-甲基-1, 2, 3-噁二唑-5-甲酰氯进行分离, 而是直接用于后续的反应; 本研究发现这样会造成副产物增多, 目标化合物的收率显著下降。本研究通过减压蒸馏的方法对酰氯进行了纯化, 从而提高了收率。

2.2 目标化合物的结构表征

目标化合物的理化数据和高分辨质谱 (HRMS) 数据见表 1; 核磁共振氢谱 (^1H NMR) 和红外 (IR) 光谱数据见表 2。从 ^1H NMR 数据可见: 4 位甲基由于噁二唑环的共轭效应及磁各向异性作用, 化学位移 (δ) 明显向低场移动, 出现在 δ 3.05 左右; 在 δ 7.00~8.95 范围内的多重峰为芳环氢的核磁信息。R 测定结果显示: 2900~3100 cm^{-1} 之间为甲基和芳环上 C—H 伸缩振动吸收峰, 1750 cm^{-1} 左右为酯基中 C=O 的伸缩振动吸收峰, 1440~1620 cm^{-1} 之间为 C=C 和 C=N 的伸缩振动吸收峰, 1200 cm^{-1} 左右则是 C—O—C 不对称强吸收峰。HRMS 均出现 M+H 的质荷比。可见, 目标化合物的结构测定数据与其化学结构一致。

表 1 目标化合物的理化性质和高分辨质谱数据

Table 1 Physicochemical and HRMS data of the target compounds

化合物 Compound	Ar	产率 Yield/%	熔点 m.p./ $^{\circ}\text{C}$	分子式 Formula	高分辨质谱 HRMS	
					计算值 Calcd	实测值 Found
2a	p-NO ₂ C ₆ H ₄	70	89~ 90	C ₁₀ H ₇ N ₃ O ₄ S	266.0230(M ⁺ + H)	266.0225
2b	p-BrC ₆ H ₄	73	101~ 102	C ₁₀ H ₇ BrN ₂ O ₂ S	298.9484(M ⁺ + H)	298.9477
2c*	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	63	68~ 69	C ₁₀ H ₆ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	288.9600(M ⁺ + H)	288.9593
2d	o-CH ₃ C ₆ H ₄	63	64~ 65	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	235.0535(M ⁺ + H)	235.0537
2e	p-ClC ₆ H ₄	59	62~ 63	C ₁₀ H ₇ ClN ₂ O ₂ S	254.9990(M ⁺ + H)	254.9988
2f	1-naphthyl	73	119~ 120	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	271.0536(M ⁺ + H)	271.0538
2g	o-ClC ₆ H ₄	66	78~ 79	C ₁₀ H ₇ ClN ₂ O ₂ S	254.9990(M ⁺ + H)	254.9992
2h*	m-ClC ₆ H ₄	70	53~ 54	C ₁₀ H ₇ ClN ₂ O ₂ S	254.9990(M ⁺ + H)	254.9993
2i	C ₆ H ₅	77	30~ 31	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₂ S	221.0379(M ⁺ + H)	221.0382
2j	p-FC ₆ H ₄	74	40~ 41	C ₁₀ H ₇ FN ₂ O ₂ S	239.0285(M ⁺ + H)	239.0291
2k*	o-(2-benzothiazolyl)C ₆ H ₄	80	109~ 110	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ O ₂ S ₂	354.0365(M ⁺ + H)	354.0360
2l	2-CH ₂ -pyridine	70	47~ 49	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₂ S	236.0488(M ⁺ + H)	236.0494
2m*	2-pyridyl	60	43~ 45	C ₉ H ₇ N ₃ O ₂ S	222.0332(M ⁺ + H)	222.0338
2n*	5,7-Br ₂ -8-quinolyl	62	135~ 136	C ₁₃ H ₇ Br ₂ N ₃ O ₂ S	427.8696(M ⁺ + H)	427.8697
2o*	5,7-Cl ₂ -8-quinolyl	70	127~ 128	C ₁₃ H ₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	339.9707(M ⁺ + H)	339.9712
2p	m-BrC ₆ H ₄	76	73~ 75	C ₁₀ H ₇ BrN ₂ O ₂ S	298.9484(M ⁺ + H)	298.9491
2q*	m-NO ₂ C ₆ H ₄	68	104~ 106	C ₁₀ H ₇ N ₃ O ₄ S	266.0230(M ⁺ + H)	266.0228
2r	3-pyridyl	58	77~ 78	C ₉ H ₇ N ₃ O ₂ S	222.0332(M ⁺ + H)	222.0335
2s	2-Cl-3-pyridyl	54	91~ 92	C ₉ H ₆ ClN ₃ O ₂ S	255.9942(M ⁺ + H)	255.9945
2t	m-CH ₃ C ₆ H ₄	71	50~ 51	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	235.0535(M ⁺ + H)	235.0540

注: 带“*”的化合物为新化合物。 Note The compounds labeled by “*” are new compounds

表 2 目标化合物的核磁共振氢谱和红外光谱数据

Table 2 ¹H NMR and IR data of the target compounds

化合物 Compound	¹ H NMR, δ	IR (KBr), ν/cm^{-1}
2a	3.06(s, 3H, thiadiazolyl-CH ₃), 7.44(d, 2H, J = 8.8 Hz, Ar-H), 8.36(d, 2H, J = 9.2 Hz, Ar-H)	3071(Ar-H), 2854(CH ₃), 1742(C=O), 1615, 1591, 1489(C=N, C=C), 1518, 1345(N=O), 1199(C-O-C)
2b	3.04(s, 3H, thiadiazolyl-CH ₃), 7.12(d, 2H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.58(d, 2H, J = 7.6 Hz, Ar-H)	3095(Ar-H), 2895(CH ₃), 1751(C=O), 1653, 1511, 1484(C=N, C=C), 1206(C-O-C)
2c*	3.05(s, 3H, thiadiazolyl-CH ₃), 7.24(d, 1H, J = 8.8 Hz, Ar-H), 7.35(d, 1H, J = 8.8 Hz, Ar-H), 7.53(s, 1H, Ar-H)	3085(Ar-H), 2890(CH ₃), 1746(C=O), 1581, 1515, 1475(C=N, C=C), 1205(C-O-C)
2d	2.24(s, 3H, Ph-CH ₃), 3.05(s, 3H, thiadiazolyl-CH ₃), 7.14(d, 1H, J = 7.2 Hz, Ar-H), 7.24~ 7.30(m, 3H, Ar-H)	3058(Ar-H), 2932(CH ₃), 1745(C=O), 1584, 1515, 1490(C=N, C=C), 1200(C-O-C)
2e	3.04(s, 3H, thiadiazolyl-CH ₃), 7.18(d, 2H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.43(d, 2H, J = 6.8 Hz, Ar-H)	3100(Ar-H), 2932(CH ₃), 1752(C=O), 1590, 1513, 1488(C=N, C=C), 1206(C-O-C)
2f	3.09(s, 3H, thiadiazolyl-CH ₃), 7.40(d, 1H, J = 7.2 Hz, naphthyl-H), 7.52~ 7.56(m, 3H, naphthyl-H), 7.85(d, 2H, J = 6.8 Hz, naphthyl-H), 7.93(d, 1H, J = 5.2 Hz, naphthyl-H)	3063(Ar-H), 2927(CH ₃), 1749(C=O), 1597, 1506, 1460(C=N, C=C), 1201(C-O-C)
2g	3.06(s, 3H, thiadiazolyl-CH ₃), 7.28~ 7.32(m, 2H, Ar-H), 7.36(d, 1H, J = 7.6 Hz, Ar-H), 7.52(d, 1H, J = 8.0 Hz, Ar-H)	3093(Ar-H), 2929(CH ₃), 1751(C=O), 1590, 1513, 1477(C=N, C=C), 1197(C-O-C)

续表 (Continued)

化合物 Compound	¹ H NMR, δ	IR (KBr), ν /cm ⁻¹
2h [*]	3.05(s, 3H, thiazolyl-CH ₃), 7.14(d, 1H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.27(s, 1H, Ar-H), 7.32(d, 1H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.40(t, 1H, J = 8.0 Hz, Ar-H)	3084(Ar-H), 2938(CH ₃), 1731(C=O), 1590, 1515, 1473(C=N, C=C), 1201(C-O-C)
2i	3.04(s, 3H, thiazolyl-CH ₃), 7.22(d, 2H, J = 7.2 Hz, Ar-H), 7.33(t, 1H, J = 7.6 Hz, Ar-H), 7.46(t, 2H, J = 7.4 Hz, Ar-H)	3062(Ar-H), 2928(CH ₃), 1743(C=O), 1592, 1517, 1484(C=N, C=C), 1203(C-O-C)
2j	3.04(s, 3H, thiazolyl-CH ₃), 7.12~7.21(m, 4H, Ar-H)	3069(Ar-H), 2893(CH ₃), 1754(C=O), 1597, 1502, 1458(C=N, C=C), 1200(C-O-C)
2k [*]	3.03(s, 3H, thiazolyl-CH ₃), 7.35~7.52(m, 4H, Ar-H), 7.58~7.66(m, 2H, benzothiazolyl-H), 7.88(d, 1H, J = 7.6 Hz, benzothiazolyl-H), 8.20(d, 1H, J = 7.6 Hz, benzothiazolyl-H)	3060(Ar-H), 3028(CH ₃), 1735(C=O), 1582, 1498, 1450(C=N, C=C), 1212(C-O-C)
2l	3.00(s, 3H, thiazolyl-CH ₃), 5.49(s, 2H, CH ₂), 7.294(t, 1H, J = 7.0 Hz, pyridyl-H), 7.41(d, 1H, J = 7.6 Hz, pyridyl-H), 7.76(t, 1H, J = 7.8 Hz, pyridyl-H), 8.62(d, 1H, J = 4.4 Hz, pyridyl-H)	3092(Ar-H), 2933(CH ₃), 1731(C=O), 1594, 1512, 1478(C=N, C=C), 1207(C-O-C)
2m [*]	3.05(s, 3H, thiazolyl-CH ₃), 7.22(d, 1H, J = 8.0 Hz, pyridyl-H), 7.36(t, 1H, J = 6.2 Hz, pyridyl-H), 7.91(t, 1H, J = 7.8 Hz, pyridyl-H), 8.48(d, 1H, J = 4.4 Hz, pyridyl-H)	3060(Ar-H), 2931(CH ₃), 1742(C=O), 1639, 1592, 1514, 1466(C=N, C=C), 1190(C-O-C)
2n [*]	3.09(s, 3H, thiazolyl-CH ₃), 7.58~7.62(m, 1H, quinolyl-H), 8.10(s, 1H, quinolyl-H), 8.54(d, 1H, J = 8.8 Hz, quinolyl-H), 8.90(d, 1H, J = 3.2 Hz, quinolyl-H)	3089(Ar-H), 2925(CH ₃), 1749(C=O), 1583, 1507, 1477(C=N, C=C), 1198(C-O-C)
2o [*]	3.08(s, 3H, thiazolyl-CH ₃), 7.58~7.61(m, 1H, quinolyl-H), 7.77(s, 1H, quinolyl-H), 8.59(d, 1H, J = 8.8 Hz, quinolyl-H), 8.95(d, 1H, J = 4.4 Hz, quinolyl-H)	3098(Ar-H), 2932(CH ₃), 1752(C=O), 1586, 1510, 1484(C=N, C=C), 1200(C-O-C)
2p	3.04(s, 3H, thiazolyl-CH ₃), 7.18(d, 1H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.33(t, 1H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.42(s, 1H, Ar-H), 7.47(d, 1H, J = 8.0 Hz, Ar-H)	3074(Ar-H), 2922(CH ₃), 1749(C=O), 1581, 1511, 1470(C=N, C=C), 1200(C-O-C)
2q [*]	3.06(s, 3H, thiazolyl-CH ₃), 7.61(d, 1H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.68(t, 1H, J = 6.2 Hz, Ar-H), 8.16(s, 1H, Ar-H), 8.23(d, 1H, J = 8.0 Hz, Ar-H)	3108(Ar-H), 2864(CH ₃), 1747(C=O), 1587, 1507, 1471(C=N, C=C), 1527, 1352(N=O), 1197(C-O-C)
2r	3.06(s, 3H, thiazolyl-CH ₃), 7.43(t, 1H, J = 6.4 Hz, pyridyl-H), 7.63(d, 1H, J = 8.4 Hz, pyridyl-H), 8.59(d, 2H, J = 8.0 Hz, pyridyl-H)	3058(Ar-H), 2932(CH ₃), 1751(C=O), 1586, 1514, 1475(C=N, C=C), 1207(C-O-C)
2s	3.07(s, 3H, thiazolyl-CH ₃), 7.38~7.41(m, 1H, Ar-H), 7.69(d, 1H, J = 8.0 Hz, pyridyl-H), 8.40(d, 1H, J = 4.4 Hz, pyridyl-H)	3085(Ar-H), 2977(CH ₃), 1752(C=O), 1576, 1502, 1441(C=N, C=C), 1210(C-O-C)
2t	2.40(s, 3H, Ph-CH ₃), 3.04(s, 3H, thiazolyl-CH ₃), 7.01(d, 2H, J = 10.4 Hz, Ar-H), 7.13(d, 1H, J = 7.2 Hz, Ar-H), 7.33(t, 1H, J = 7.6 Hz, Ar-H)	3021(Ar-H), 2961(CH ₃), 1742(C=O), 1587, 1508, 1487(C=N, C=C), 1200(C-O-C)

注: 带“*”的化合物为未见文献报道的新化合物。Note: The compounds labeled by “*” are new compounds

2.3 化合物 2g 的晶体结构

考虑到目标分子中含有多个杂原子, 为了进一步明确该类化合物的化学结构, 选择了化合物 2g 进行了单晶培养。X-射线单晶衍射结果表明: 该化合物

为无色柱状晶体, 取尺寸为 0.08 mm × 0.11 mm × 0.21 mm 的单晶, 在 BRUKER SMART1000 衍射仪上, 用经石墨单色化的 MoKα (λ = 0.071 073 nm) 射线, 在 113 (2) K 下以 ω 扫描方式收集单晶衍射

数据,共 2 535个独立衍射数据($R_{int}=0.0769$)用于晶体结构解析,全部非氢原子坐标用多轮 Fourier 合成确定^[13],其原子坐标和各向异性温度因子均采用全矩阵最小二乘法修正,最终的偏离因子为: $R=0.0722$, $wR=0.1745$ [$I>2\sigma(I)$], $w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.111IP)^2+0.000(P)]$, $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$, $S=1.075$,最终差值电子云密度的最高峰和最低峰分别为 893和 $-1452\text{ e}/\text{nm}^3$;由 **2g**的晶体结构(图 1)可见,1,2,3-噻二唑环与苯环的二面角为 79.5° ,S1-C3-C4-O2和 C2-C3-C4-O1的扭转角分别为 $-7.5(2)$ 和 $-4.9(4)^\circ$,说明酯基和噻二唑环基本在一个平面上。从 **2g**的晶胞堆积图(图 2)可以看出,

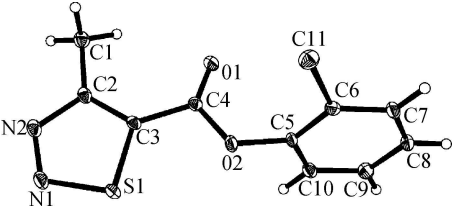


图 1 化合物 **2g**的晶体结构

Fig 1 Crystal structure of compound **2g**

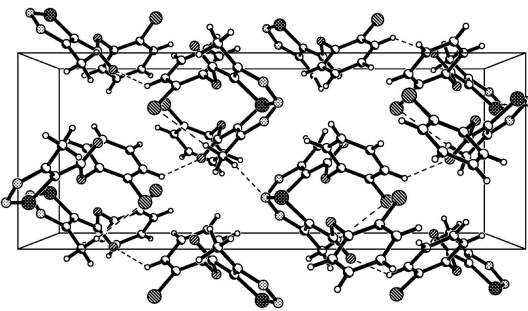


图 2 化合物 **2g**的晶胞堆积图

Fig 2 Packing diagram in a unit cell of **2g**

每个不对称单元中含有 8个独立的分子,晶体分子结构中存在弱的分子间氢键 $C(7)-H(7)\cdots O(1)$ 。

2.4 生物活性

初步生物活性测定结果(见表 3)表明,合成的大部分化合物在 $50\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ 下均表现出不同程度的杀菌活性,而同类的对照药剂噻酰菌胺对供试的大部分病原真菌活性不高;精密毒力测定结果表明,化合物 **2c**,**2n**和 **2o**对多种病原菌具有广谱杀菌活性,其 EC_{50} 值在 $3.46\sim 23.30\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间(表 4)。初

表 3 目标化合物的抑菌活性(抑制率,%)

Table 3 Fungicidal activities of the target compounds (Inhibition rate, %)

Compd.	AS	CA	GZ	PP	BC	SS	RC	PS	PI
2a	22.73	33.33	37.50	34.21	35.29	65.52	67.31	50.00	24.14
2b	27.78	36.36	34.15	56.25	68.00	29.17	36.11	35.18	20.83
2c*	22.22	27.27	43.90	59.38	100	100	83.33	77.63	54.17
2d	22.22	9.09	17.07	46.88	44.00	33.33	44.44	34.21	25.00
2e	18.18	27.78	25.00	7.89	70.59	46.55	86.54	39.47	24.14
2f	20.00	22.22	58.33	40.00	50.00	44.00	71.43	35.53	16.67
2g	6.67	55.56	41.67	30.00	52.94	10.00	36.67	23.68	0
2h*	26.67	55.56	50.00	33.33	79.41	4.00	63.27	65.79	20.83
2i	22.22	35.71	23.53	25.81	34.38	36.11	34.62	85.71	18.18
2j	18.18	11.11	25.00	18.42	76.47	63.79	73.08	17.11	31.03
2k*	0	0	37.50	16.67	50.00	26.00	48.98	23.68	8.33
2l	22.22	7.14	11.76	32.26	31.25	13.89	19.23	82.14	31.82
2m*	27.78	28.57	8.82	25.81	34.38	22.22	11.54	57.14	27.27
2n*	20.00	100	70.83	60.00	73.53	100	87.76	31.58	70.83
2o*	100	100	100	100	100	100	100	86.84	100
2p	27.27	33.33	22.50	0	41.18	53.45	71.15	51.32	20.69
2q*	38.89	28.57	2.94	12.90	81.25	75.00	42.31	73.21	18.18
2r	0	0	17.65	19.35	28.13	36.11	0	39.29	18.18
2s	22.22	14.29	23.53	25.81	59.38	22.22	23.08	76.79	22.73
2t	9.09	22.22	22.50	26.32	29.41	62.07	61.54	40.79	34.48
噻酰菌胺 thidiazinil	22.23	36.36	17.07	0	52.94	63.79	6.67	39.13	18.75

注:带“*”的化合物为未见文献报道的新化合物。Note: The compounds labeled by “*” are new compounds without report in literature.
AS: 番茄早疫病菌 Alternaria solani; BC: 黄瓜灰霉病菌 Botrytis cinerea; CA: 花生褐斑病菌 Cercospora arachidicola; GZ: 小麦赤霉病菌 Gibberella zeae; PI: 马铃薯晚疫病菌 Phytophthora infestans (Mont.) de Bary; PP: 苹果轮纹病菌 Physalospora piricola; PS: 水稻纹枯病菌 Pellicularia sasakii; SS: 油菜菌核病菌 Sclerotinia sclerotium; RC: 禾谷丝核菌 Rhizoctonia cerealis.

©1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

表 4 高活性化合物杀菌活性的精密毒力测定结果

Table 4 Precession toxicity detemination of active compounds against fungi

化合物 Compound	病原菌 Fungi	回归方程 Regression equation	相关系数 R ²	EC ₅₀ /(μg/mL)
2c [*]	BC	y = 1.383 5x + 3.900 8	0.942 0	6.23
	PS	y = 1.363 6x + 3.163 8	0.971 8	22.21
	RC	y = 1.403 3x + 3.519 9	0.922 7	11.34
	SS	y = 2.117 7x + 2.387 4	0.917 4	17.13
2n [*]	BC	y = 2.153 7x + 2.599 3	0.934 0	13.59
	PP	y = 1.486 9x + 3.275 9	0.909 7	14.44
	RC	y = 0.924 1x + 3.893 0	0.948 6	15.77
	SS	y = 1.734 7x + 2.775 2	0.905 6	19.17
2o [*]	BC	y = 0.980 1x + 3.970 6	0.950 1	11.23
	CA	y = 1.469 5x + 3.035 5	0.905 5	21.72
	PI	y = 1.263 0x + 3.276 0	0.912 6	23.30
	PP	y = 0.808 3x + 4.564 5	0.913 2	3.46
	PS	y = 3.414 9x + 0.439 4	0.967 9	21.66
	RC	y = 1.080 0x + 3.823 0	0.909 7	12.30
	SS	y = 1.624 7x + 3.721 9	0.949 7	6.12

注: 带“*”的化合物为未见文献报道的新化合物。Note: The compounds labeled by “*” are new compounds without report in literature.
BC: 黄瓜灰霉病菌 *Botrytis cinerea*; PS 水稻纹枯病菌 *Pellicularia sasakii*; RC: 禾谷丝核菌 *Rhizoctonia cerealis*; SS: 油菜菌核病菌 *Sclerotinia sclerotium*; PP: 苹果轮纹病菌 *Physalospora piricola*; CA: 花生褐斑病菌 *Cercospora arachidicola*; PI 马铃薯晚疫病病菌 *Phytophthora infestans* (Mont.) de Bary.

步的研究结果显示: 当引入噻啉取代基时, 所得化合物具有广谱的杀菌活性, 且当噻啉结构单元上带有氯原子时, 其活性比带有溴原子时的活性高; 在苯环的 2 位和 6 位同时引入氯原子, 也能显著提高杀菌活性; 当在目标化合物中引入萘基、吡啶基和单取代苯基时, 其杀菌活性与只引入苯基相比并无较大变化。
抗病毒活性测定结果 (表 5) 表明, 化合物 **2d**, **2m**, **2q** 和 **2t** 用半叶法测定的相对防效高于对照药

剂病毒唑、宁南霉素和噻酰菌胺; 化合物 **2b**, **2j**, **2j**, **2k**, **2m** 和 **2p** 保护活性高于病毒唑、宁南霉素和噻酰菌胺; 化合物 **2d**, **2e**, **2f**, **2g**, **2m** 和 **2q** 治疗活性高于病毒唑、宁南霉素和噻酰菌胺; 大部分化合物显示了较好的钝化活性。说明这类化合物对病毒粒子的活性有一定的影响; **2a**, **2c**, **2d**, **2e**, **2f**, **2g**, **2l**, **2o** 具有较好的诱导烟草抗 TMV 的活性, 其诱导活性高于对照药剂噻酰菌胺。

表 5 目标化合物抗烟草花叶病毒的活性

Table 5 Activity against TMV of the target compounds

化合物 Compound	质量浓度 Conc / (μg/mL)	半叶法相对防效 Relative efficacy in Half leaf ±SD /%	保护效果 Protection efficacy ±SD /%	治疗效果 Curative efficacy ±SD /%	钝化效果 Inactivation efficacy ±SD /%	诱导作用 Induction ±SD /%
2a	500	36.21 ±3.05	52.67 ±5.03	31.67 ±4.41	54.00 ±4.00	52.00 ±3.46
	100	27.17 ±2.35	51.33 ±5.03	21.11 ±6.94	42.67 ±3.06	58.00 ±2.00
2b	500	53.67 ±7.70	60.00 ±3.85	63.81 ±4.59	62.67 ±3.06	22.92 ±6.25
	100	35.85 ±1.83	30.37 ±7.15	27.62 ±4.59	64.67 ±1.15	27.08 ±9.55
2c [*]	500	38.35 ±3.03	53.33 ±4.45	61.43 ±2.86	60.67 ±3.06	52.08 ±6.25
	100	36.79 ±3.34	17.78 ±8.89	13.81 ±3.59	32.00 ±7.21	65.28 ±6.70
2d	500	52.72 ±3.04	9.63 ±3.39	73.81 ±2.97	65.33 ±1.15	56.25 ±5.51
	100	39.89 ±6.94	17.78 ±2.22	33.81 ±7.87	46.00 ±5.29	44.44 ±6.70
2e	500	27.55 ±4.62	32.59 ±7.15	64.29 ±3.78	68.67 ±3.06	39.58 ±9.08
	100	21.77 ±1.59	23.70 ±3.40	73.81 ±6.75	61.33 ±2.31	67.36 ±6.70
2f	500	35.33 ±7.17	52.59 ±4.63	72.86 ±1.43	60.67 ±3.06	61.11 ±3.18
	100	34.47 ±8.77	14.82 ±1.29	75.71 ±0	58.67 ±2.31	38.20 ±3.18
2g	500	25.03 ±2.91	37.04 ±4.63	50.00 ±4.29	54.00 ±2.00	58.33 ±2.09
	100	18.07 ±3.73	14.82 ±3.40	76.19 ±3.59	48.67 ±8.08	50.00 ±2.08

续表 (Continued)

化合物 Compound	质量浓度 Conc / (μg/mL)	半叶法相对防效 Relative efficacy in Half leaf ±SD %	保护效果 Protection efficacy ±SD %	治疗效果 Curative efficacy ±SD %	钝化效果 Inactivation efficacy ±SD %	诱导作用 Induction ±SD %
2h*	500	38.14 ±1.86	47.41 ±5.59	66.19 ±5.77	68.67 ±3.06	25.00 ±7.51
	100	26.11 ±5.23	45.93 ±5.59	46.67 ±3.59	60.67 ±4.16	54.17 ±2.09
2i	500	53.40 ±4.35	61.48 ±3.39	67.62 ±5.77	63.33 ±3.06	30.55 ±8.67
	100	25.63 ±5.17	64.44 ±0	35.71 ±5.15	44.67 ±4.16	18.05 ±3.18
2j	500	44.12 ±7.78	65.93 ±3.40	20.95 ±2.98	74.00 ±2.00	16.67 ±4.17
	100	37.26 ±3.49	25.18 ±3.40	11.91 ±2.18	62.67 ±4.16	40.97 ±3.18
2k*	500	39.72 ±2.74	57.78 ±4.45	62.86 ±2.86	64.67 ±4.16	49.31 ±6.70
	100	32.46 ±5.43	26.67 ±3.85	24.29 ±5.72	50.67 ±3.06	49.31 ±1.20
2l	500	39.35 ±4.98	54.07 ±3.40	41.43 ±2.48	64.67 ±2.31	64.58 ±2.09
	100	29.98 ±5.81	41.48 ±5.59	45.72 ±3.78	54.67 ±4.16	17.36 ±5.24
2m*	500	53.82 ±5.95	62.96 ±5.59	75.24 ±2.18	59.33 ±2.31	20.14 ±3.18
	100	40.85 ±4.65	55.56 ±4.45	58.10 ±7.86	38.00 ±12.00	54.17 ±4.17
2n*	500	36.68 ±2.01	39.33 ±6.43	24.44 ±3.47	56.67 ±1.15	26.00 ±6.00
	100	26.53 ±1.69	31.33 ±3.06	13.89 ±2.55	30.67 ±6.43	30.00 ±9.17
2o	500	37.29 ±3.09	17.04 ±3.40	49.52 ±2.18	56.67 ±1.15	63.89 ±3.18
	100	32.65 ±2.75	0.74 ±6.79	44.29 ±5.15	30.67 ±6.43	59.03 ±3.18
2p	500	12.99 ±2.83	59.26 ±4.62	70.00 ±1.43	29.33 ±7.02	21.53 ±5.24
	100	13.46 ±3.00	21.48 ±5.13	67.14 ±2.86	24.00 ±5.29	11.81 ±5.24
2q*	500	60.90 ±2.78	30.37 ±5.60	80.00 ±3.78	42.67 ±6.11	29.17 ±9.08
	100	54.30 ±2.27	26.67 ±2.23	11.91 ±2.18	38.00 ±2.00	40.28 ±6.37
2r	500	26.03 ±7.92	45.19 ±2.57	73.34 ±1.65	67.33 ±1.15	17.36 ±1.20
	100	24.68 ±1.82	35.56 ±4.45	52.38 ±8.37	42.00 ±8.72	29.86 ±7.89
2s	500	37.23 ±2.58	36.30 ±3.40	60.00 ±1.43	59.33 ±3.06	17.36 ±3.18
	100	31.53 ±3.07	22.96 ±5.59	58.57 ±2.48	60.00 ±8.00	22.92 ±2.09
2t	500	50.50 ±5.21	25.92 ±6.79	73.33 ±2.18	75.33 ±3.06	54.17 ±2.09
	100	34.12 ±9.59	20.74 ±3.39	29.05 ±10.7	50.00 ±7.21	41.67 ±3.61
病毒唑 ribavirin	500	39.15 ±4.17	55.56 ±2.23	48.57 ±3.78	39.33 ±1.15	57.64 ±7.31
	100	35.51 ±1.90	20.74 ±4.62	36.19 ±3.59	31.33 ±9.87	51.39 ±9.84
噻酰菌胺 tadnifil	500	42.84 ±2.66	46.67 ±5.88	60.48 ±8.61	56.67 ±3.01	51.39 ±3.18
	100	36.13 ±3.59	48.89 ±13.33	59.05 ±2.18	36.67 ±7.57	59.03 ±4.34
宁南霉素 ningnamycin	500	48.80 ±3.81	55.56 ±2.23	71.91 ±0.83	58.00 ±7.21	39.58 ±5.51
	100	38.99 ±5.74	57.78 ±2.22	56.19 ±2.18	50.67 ±2.31	59.03 ±5.24

注: 带“*”的化合物为未见文献报道的新化合物。Note: The compounds labeled by “*” are new compounds without report in literature

上述结果表明: 含噻啉结构的 4-甲基-1, 2, 3-噻二唑-5-甲酸芳酯类化合物不仅具有良好的杀菌活性, 而且具有优异的诱导抗病活性; 该类化合物是杀菌剂和植物激活剂重要先导结构。

谨以此文敬贺钱传范教授八十华诞!

参考文献:

[1] ZHAN P, LU X Y, LI Z Y, et al. Novel 1, 2, 3-thiadiazole derivatives as HIV-1 NNRTIs with improved potency: synthesis and preliminary SAR studies[J]. Bioorg Med Chem, 2009, 17 (16): 5920- 5927.

[2] WUM J, SUN Q M, YANG C H, et al. Synthesis and activity of combretastatin A-4 analogues 1, 2, 3-thiadiazoles as potent antitumor agents[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2007, 17 (4):

869- 873

[3] FAN Z J, YANG Z K, ZHANG H K, et al. Synthesis, crystal structure, and biological activity of 4-methyl-1, 2, 3-thiadiazole containing 1, 2, 4-triazole [3, 4-b] [1, 3, 4] thiadiazoles[J]. J Agric Food Chem, 2010, 58(5): 2630- 2636.

[4] ZUO X, MIN, FAN Z J et al. Synthesis of 4-methyl-1, 2, 3-thiadiazole derivatives via Ugi Reaction and their biological activities[J]. J Agric Food Chem, 2010, 58(5): 2755- 2762

[5] ZHENG Q X, MIN, FAN Z J et al. 5-Methyl-1, 2, 3-thiadiazoles synthesized via Ugi Reaction and their fungicidal and antiviral activity[J]. J Agric Food Chem, 2010, 58(13): 7846- 7855.

[6] CHRISTOPHE P, BEATA S, NATALIA V, et al. N'-Bis (1, 2, 3-thiadiazol-5-yl) benzene-1, 2-diamine targets the HIV-1 retroviral nucleocapsid zinc fingers[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2010, 54(4): 1461- 1468

[7] BAKULEV V A, DEHAEM W. The Chemistry of 1, 2, 3-Thiadiazole[M]. New York: John Wiley & Sons, Inc, 2004.

- 233–235.
- [8] NOMBELA G, PASCUAL S, AVILES M, et al. Benzothiadiazole induces local resistance to *Bemisia tabaci* (Homoptera: Aleyrodidae) in tomato plants[J]. J Econ Entomol, 2005, 98: 2266–2271.
- [9] YANG Zhikun(杨知昆), ZHANG Haikang(张海科), FAN Zhijin(范志金), et al. 1, 2, 3-噁二唑-1, 2, 4-三唑衍生物的合成及抑菌活性[J]. Chin J Pestic Sci(农药学学报), 2009, 11(1): 19–24.
- [10] FAN Zhijin(范志金), LIU Xiu-feng(刘秀峰), AI Yingwei(艾应伟), et al. 植物激活剂苯并噁二唑(BTH)[J]. J Sichuan Normal Univ: Nat Sci(四川师范大学学报: 自然科学版), 2004, 27(4): 410–413.
- [11] YASUDA M, NAKASHITA H, YOSHIDA S. Thiadiazole a novel class of activator of systemic acquired resistance induces defense gene expression and disease resistance in tobacco[J]. J Pestic Sci, 2004, 29: 46–49.
- [12] BAO Lili(鲍丽丽), LIU Feng-li(刘凤丽), FAN Zhijin(范志金). 具有植物诱导抗病活性的先导化合物及其结构修饰[J]. Chin J Pestic Sci(农药学学报), 2005, 7(3): 201–209.
- [13] FAN Z J, SHI Z G, ZHANG H K, et al. Synthesis and biological activity evaluation of 1, 2, 3-thiadiazole derivatives as potential elicitors with highly systemic acquired resistance[J]. J Agric Food Chem, 2009, 57(10): 4279–4286.
- [14] PORCAL W, HERNANDEZ P, GONZALEZ M, et al. Heteroarylthiones as drugs for neurodegenerative diseases: synthesis, neuroprotective properties and free radical scavenger properties[J]. J Med Chem, 2008, 51(19): 6150–6159.
- [15] HURD C D, MORI R I. On acylhydrazones and 1, 2, 3-thiadiazoles[J]. J Am Chem Soc, 1955, 77(20): 5359–5364.
- [16] KURODA K, UCHIKUROHANE T, TAJIMA S, et al. Preparation of thiadiazole derivatives as agricultural microbicides WO 9629871A2 [P]. 1996-10-03.
- [17] FAN Zhijin(范志金), LIU Bin(刘斌), LIU Xiu-feng(刘秀峰), et al. 含吡啶环的 1, 3, 4-噁二唑衍生物的合成及生物活性研究[J]. Chem J Chinese Univ(高等学校化学学报), 2004, 25(4): 663–666.

(责任编辑: 金淑惠)

欢迎订阅 2011年《农药学学报》

双月刊 邮发代号 2-949 A4开本 彩色四封

《农药学学报》是由中国农业大学主办、国内外公开发行的农药学综合性学术期刊,“中国精品科技期刊”、“中国科技核心期刊”、“中文核心期刊要目总览(2008版)入编期刊”、“中国科技引文数据库”源刊。主要面向农药和植保专业科研工作者及大专院校师生,旨在及时、全面报道农药学各分支学科有创造性的最新研究成果与综合评述,是了解我国农药学研究动态的理想园地。

本刊现设4个栏目:专论与综述、研究论文、研究简报及相关信息。所发表的论文几乎涵盖了农药学所有分支领域,主要包括合成与构效关系、分析与残留、环境与毒理、作用机制研究、制剂加工及应用等。

本刊现已被美国《化学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、英国《动物学记录》以及汤姆森科技信息集团(Thomson Scientific)等10家国外重要检索机构收录,同时是《中国科学引文数据库》等多家国内重要数据库的来源期刊。曾荣获教育部科技司“全国高校优秀期刊评比·优秀编辑出版质量奖”、“中国科技论文在线优秀期刊·一等奖”及“第四届全国优秀农业期刊评选·学术类期刊二等奖”等。

《农药学学报》现为A4开本,自2011年起将由季刊更改为双月刊。全国统一邮政发行(邮发代号2-949),国内定价为25元/期,全年6期共150元。订户可通过当地邮局订阅,也可直接汇款到本刊编辑部订阅(1999~2010年已出版期刊,本编辑部还有少量库存,欢迎联系购买)。

汇款地址:北京海淀区圆明园西路2号 中国农业大学西校区理学院《农药学学报》编辑部

邮 编: 100193 联系人: 唐 静 电 话: 010-62733003 E-mail: nyxuebao@263.net

欢迎单位和 个人踊跃订阅!

《农药学学报》编辑部

2010年9月