

烟酰胺类化合物的合成及其抑菌活性*

王凯博, 普 特, 罗 艳, 姜珊珊, 范黎明, 苏发武**, 叶 敏**

(云南农业大学, 云南生物资源保护与利用国家重点实验室, 云南 昆明 650201)

摘要:【目的】啶酰菌胺是一种高效的烟酰胺类杀菌剂, 但国内尚无完善的生产工艺。为降低成本并筛选具有更高杀菌活性的化合物, 本研究设计、合成了一系列烟酰胺类化合物并测定其抑菌活性。【方法】通过在 2-氯烟酸中引入含氟芳环合成了 7 个含氟的烟酰胺类化合物, 化合物经 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 和 HRMS 分析确定了其化学结构, 并利用菌丝生长速率法测定了化合物对 5 种常见植物病原真菌的抑菌活性。【结果】抑菌活性结果表明: 7 种化合物对立枯丝核菌 (*Rhizoctonia solani*) 和灰葡萄孢菌 (*Botrytis cinerea*) 的菌丝生长表现出良好的抑制活性, 其中化合物 3a 和 3e 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 下对 *R. solani* 菌丝的抑制率大于 90%, 两个化合物对 *R. solani* 的 EC_{50} 值分别为 12.63 $\mu\text{g/mL}$ 和 13.99 $\mu\text{g/mL}$ 。【结论】研究所合成的化合物 3a 和 3e 对 *R. solani* 的抑菌活性与商品化杀菌剂啶酰菌胺 (boscalid) 相近 (EC_{50} 值为 7.36 $\mu\text{g/mL}$), 其抑菌活性的作用机理有待进一步研究。

关键词: 烟酰胺; 化合物; 啶酰菌胺; 植物病原真菌; 抑菌活性

中图分类号: S 482.26

文献标识码: A

文章编号: 1004-390X (2018) 02-0218-06

The Synthesis and Antifungal Activity of Nicotinamide Derivatives

WANG Kaibo, PU Te, LUO Yan, JIANG Shanshan, FAN Liming, SU Fawu, YE Min

(State Key Laboratory for Conservation and Utilization of Bio-Resources in Yunnan,

Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China)

Abstract: [Purpose] Boscalid is a kind of efficient nicotinamide fungicides, however, which is difficult to be synthesized. This study was to reduce costs and get more compounds with higher bactericidal activity. [Method] Seven nicotinamide derivatives were conveniently and efficiently synthesized from commercially available 2-chloronicotinic acid and fluorine-containing aromatic compounds in this study. All the synthesized compounds were characterized by $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ and HRMS spectra. Antifungal activities of the synthesized compounds were evaluated against plant pathogenic fungi *Fusarium oxysporum*, *Botrytis cinerea*, *Pyricularia oryzae*, *Rhizoctonia solani* and *Alternaria solani* by an *in vitro* mycelia growth inhibition assay. [Results] All the tested compounds exhibited strong antifungal activity against *R. solani* and *B. cinerea*. Furthermore, we found that the inhibition rates of compounds 3a and 3e were more than 90% at dose of 50 $\mu\text{g/mL}$, with EC_{50} values of 12.63 and 13.99 $\mu\text{g/mL}$. [Conclusion] 3a and 3e were similar to that of commercial fungicide boscalid (EC_{50} value of 7.36 $\mu\text{g/mL}$). Further research needs to identify the mechanism of antifungal action of the two synthesized compounds.

收稿日期: 2017-04-17

修回日期: 2017-07-25

网络出版时间: 2018-03-26

*基金项目: 国家自然科学基金项目 (31460487); 云南省科技计划项目面上项目 (2016FB065)。

作者简介: 王凯博 (1990—), 男, 河南许昌人, 博士研究生, 主要从事农药环境行为与化学生态学研究。

E-mail: 405052973@qq.com

**通信作者 Corresponding authors: 苏发武 (1981—), 男, 云南双柏人, 博士, 讲师, 主要从事有机化学合成研究工作。E-mail: su_fawu@126.com; 叶敏 (1960—), 男, 云南昆明人, 博士, 教授, 主要从事农药环境行为与化学生态研究。E-mail: yeminpc@126.com

网络出版地址: [http://dx.doi.org/10.12101/j.issn.1004-390X\(n\).201704030](http://dx.doi.org/10.12101/j.issn.1004-390X(n).201704030)

Keywords: nicotinamide; compounds; boscalid; plant pathogenic fungi; antifungal activity

大部分农作物病害由真菌侵染引起且所致损失较大,目前植物病害的防治仍然以化学手段为主。酰胺类杀菌剂是一类常见的杀菌剂,广泛应用于作物病害防治,国内外对酰胺类杀菌剂的合成及生物活性已有大量的研究^[1-3]。杂环化合物因其具有选择性好、活性高、毒性低等特点,是近年来国内外农用杀菌剂研发的热点,许多含杂环结构的化合物已作为商品化杀菌剂,被广泛用于作物病害的防治^[4-6]。啉酰菌胺(boscalid)是一种由巴斯夫公司开发的高效烟酰胺类内吸性杀菌剂,对由灰葡萄孢菌(*Botrytis cinerea*)引起的真菌性病害具有较好的防治效果。啉酰菌胺是一种琥珀酸辅酶Q还原酶抑制剂,而琥珀酸辅酶Q还原酶是真菌细胞TCA循环中一种重要的酶,其功能是催化琥珀酸成为延胡索酸,一旦被抑制,将会阻碍真菌细胞正常的生理过程^[7]。啉酰菌胺对菌丝生长和孢子萌发都有很强的抑制效果^[8],常用于灰霉病、白粉病、菌核病、褐腐病和根腐病等真菌性病害的防治^[9-10],具有良好的抑菌活性和广泛的应用前景,但其生产过程中所需的原料、催化剂等价格昂贵,涉及的反应条件苛刻,工业生产难度较大^[10-13]。迄今为止,国内尚无完善的啉酰菌胺生产工艺。

国内对啉酰菌胺类似物的合成及活性研究主要集中于其杀菌活性,但也有对其除草等生物活性的研究,如:霍静倩等^[14]合成了数个啉酰菌胺同系物并测定了其除草活性,但只有在高浓度(1 000 mg/L)下才有效果。啉酰菌胺类似物普遍具有一定的抗真菌活性。吴志兵等^[15]合成了5个N-(1,4取代吡唑基)-烟酰胺类化合物,但其抑菌活性较低;于康平等^[16]合成了数个啉酰菌胺及其同系物,初步杀菌活性结果表明:部分化合物在50 mg/L浓度下对供试病原菌表现出良好的活性;杜士杰等^[17]在啉酰菌胺结构的基础上,设计合成了数个2-氯烟酰胺类化合物,部分化合物与啉酰菌胺抑菌效果接近。

含氟农药是近年来新农药开发的又一热点,也是新型杀菌剂研发的重要方向^[18]。常见的含氟农药以含芳香族氟取代物和芳香族三氟甲基化合物为主。由于氟原子具有的特殊理化性质,可影响化合物的脂溶性、稳定性、渗透性等,使得含

氟农药可能具有更好的生物学活性^[19]。本试验以啉酰菌胺为母体,根据活性亚结构拼接原理,将烟酰胺和含氟的苯胺结合,通过用含氟或者三氟甲基的苯胺替代联苯结构与烟酸或2-氯烟酸反应,合成了数个含氟的啉酰菌胺类似物,并测定了这些化合物对5种常见植物病原真菌的抑菌活性,以期在化合物结构简化和降低生产成本的同时,能够筛选出具有较好抑菌活性的烟酰胺类杀菌活性成分。

1 材料与方法

1.1 试剂

本研究所用试剂和溶剂均为市售分析纯,试剂未经进一步纯化直接使用,溶剂中三乙胺和二氯甲烷经氢化钙除水处理。

1.2 供试菌种

本研究使用的供试菌种:尖镰孢菌(*Fusarium oxysporum*)和灰葡萄孢菌(*Botrytis cinerea*)由云南农业大学植物保护学院何月秋教授提供;稻梨孢菌(*Pyricularia oryzae*)由云南农业大学植物保护学院李成云教授提供;立枯丝核菌(*Rhizoctonia solani*)由云南省农业科学院农业环境资源研究所杨勤忠研究员提供;茄链格孢菌(*Alternaria solani*)为云南农业大学云南省植物病理重点实验室保藏菌种。

1.3 试验方法

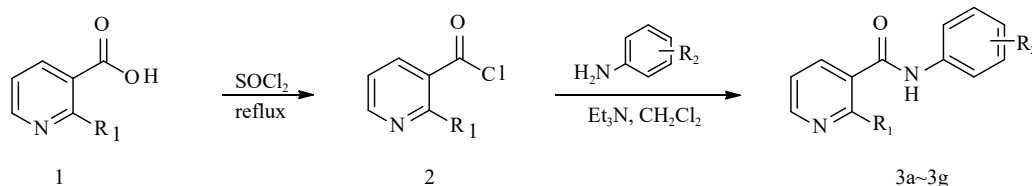
1.3.1 合成路线

目标化合物的合成路线如图1所示。

1.3.2 中间体及目标化合物的合成

中间体2的合成:称取2.2 mmol的2-氯烟酸1(或烟酸)加入到10 mL的单口瓶中,加入3 mL的氯化亚砷,加热至79℃回流4 h,减压蒸馏除去溶剂后得白色固体2,所得化合物2直接用于下一步反应。

目标化合物3的合成:0℃下,将化合物2溶解于4 mL的无水二氯甲烷中,缓慢滴加入0.6 mL三乙胺,并于冰浴下搅拌2 min,将2 mmol的苯胺加入到反应瓶中,升至室温反应2 h。将反应液倒入10 mL的冰水中淬灭反应,用二氯甲烷萃取(10 mL×3),无水硫酸钠干燥,减压浓缩,用石油醚:乙酸乙酯(10:1,体积比)柱层析纯



a: $R_1 = -Cl$, $R_2 = -2-F$; b: $R_1 = -Cl$, $R_2 = -3-F$; c: $R_1 = -Cl$, $R_2 = -4-F$; d: $R_1 = -Cl$, $R_2 = -2-CF_3$;

e: $R_1 = -Cl$, $R_2 = -3-CF_3$; f: $R_1 = -H$, $R_2 = -2-CF_3$; g: $R_1 = -H$, $R_2 = -3-CF_3$.

图 1 目标化合物 3a~3g 的合成路线

Fig. 1 Synthetic route for the preparation of compound 3a-3g

化得到目标化合物 3。

1.3.3 化合物结构鉴定

对合成的化合物 3a~3g 进行结构鉴定, 1H NMR、 ^{13}C NMR 数据由 BRUKER ASCEND/AVANCE III 500JEOL-500 MHz 核磁共振仪 (TMS 为内标, $CDCl_3$ 为溶剂) 测定; 高分辨质谱由美国 Thermo Fisher Scientific 公司的 TSQ Endura 仪测定。

目标化合物 (3a~3g) 的理化数据如下: *N*-2'-氟苯基-2-氯烟酰胺 (3a): 白色固体, 产率 86%, M.p. 138.6~139.7 $^{\circ}C$, 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ : 8.56 (s, 1H, NH), 8.54 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, pyridyl-H), 8.45 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, pyridyl-H), 8.25 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, pyridyl-H), 7.42 (m, 1H, Ar-H), 7.20 (m, 1H, Ar-H), 7.16 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Ar-H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$), δ : 162.8, 151.5, 147.1, 140.31, 130.8, 125.3, 125.3, 124.8, 122.9, 122.0, 112.1, 114.9. HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calcd. $C_{12}H_9ClFN_2O$: 251.038 7; found: 251.038 3.

N-3'-氟苯基-2-氯烟酰胺 (3b): 白色固体, 产率 90%, M.p. 85.4~86.5 $^{\circ}C$, 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ : 8.52 (s, 1H, pyridyl-H), 8.32 (s, 1H, NH), 8.18 (m, 1H, pyridyl-H), 7.63 (d, $J = 10.4$ Hz, pyridyl-H), 7.41 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.34 (m, 1H, Ar-H), 7.27 (s, 1H, Ar-H), 6.91 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$), δ : 164.0, 162.9, 151.5, 146.9, 140.09, 130.4, 130.3, 123.0, 115.5, 112.1, 111.9, 107.9, 107.8. HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calcd. $C_{12}H_9ClFN_2O$: 251.038 7; found: 251.038 4.

N-4'-氟苯基-2-氯烟酰胺 (3c): 淡黄色固体, 产率 85%, M.p. 103.0~104.2 $^{\circ}C$, 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ : 8.51 (s, 1H, pyridyl-H), 8.23 (s,

1H, NH), 8.19 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, pyridyl-H), 7.61 (m, 2H, Ar-H), 7.39 (m, 1H, pyridyl-H), 7.09 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ar-H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$), δ : 162.6, 160.9, 151.4, 146.9, 140.1, 140.0, 133.1, 131.2, 122.9, 122.3, 122.2, 116.1, 115.9. HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calcd. $C_{12}H_9ClFN_2O$: 251.038 7; found: 251.038 4.

N-2'-(三氟甲基)苯基-2-氯烟酰胺 (3d): 淡黄色固体, 产率 74%, M.p. 130.8~132.6 $^{\circ}C$, 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ : 8.34 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H, pyridyl-H), 7.80 (s, 1H, NH), 7.78 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.68 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, pyridyl-H), 7.65 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$), δ : 166.9, 150.9, 147.1, 136.7, 133.6, 131.7, 130.9, 130.3, 127.9, 121.9. HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calcd. $C_{13}H_9ClF_3N_2O$: 301.035 6; found: 301.035 6.

N-3'-(三氟甲基)苯基-2-氯烟酰胺 (3e): 白色固体, 产率 75%, M.p. 117.7~119.4 $^{\circ}C$, 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ : 8.53 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, pyridyl-H), 8.38 (s, 1H, NH), 8.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, pyridyl-H), 7.97 (s, 1H, Ar-H), 7.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ar-H), 7.52 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, pyridyl-H), 7.46 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar-H), 7.42 (m, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$), δ : 162.7, 151.7, 146.9, 140.2, 137.7, 130.8, 129.8, 123.3, 123.1, 121.9, 117.0. HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calcd. $C_{13}H_9ClF_3N_2O$: 301.035 6; found: 301.035 5.

N-2'-(三氟甲基)苯基-烟酰胺 (3f): 淡黄色固体, 产率 86%, M.p. 86.2~87.9 $^{\circ}C$, 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ : 9.12 (s, 1H, pyridyl-H), 8.83 (d,

1H, $J = 4.6$ Hz, pyridyl-H), 8.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, pyridyl-H), 8.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar-H), 8.19 (s, 1H, NH), 7.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.64 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, pyridyl-H), 7.48 (t, 1H, Ar-H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), δ : 163.7, 153.0, 148.1, 135.1, 134.9, 133.1, 130.0, 126.3, 126.3, 125.1, 124.6, 123.8. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: 267.074 5; found: 267.073 8.

N-3'-(三氟甲基)苯基-烟酰胺 (3g): 白色固体, 产率 82%, M.p. 148.2~149.6 °C, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 9.11 (s, 1H, pyridyl-H), 8.79 (s, 1H, pyridyl-H), 8.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, pyridyl-H), 8.12 (s, 1H, NH), 7.96 (s, 1H, Ar-H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, pyridyl-H), 7.46 (m, 2H, Ar-H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), δ : 164.0, 152.8, 147.8, 147.6, 135.4, 134.1, 130.3, 129.8, 123.8, 123.5, 121.6, 117.2. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: 267.074 5; found: 267.073 5.

1.3.4 抑菌活性测定

采用菌丝生长速率法进行化合物对植物病原菌的抑菌活性测定。将上述 7 种待测化合物用一定量的丙酮溶解, 加入与丙酮等量的吐温-80 摇匀后用灭菌蒸馏水配制成含系列浓度的化合物乳浊液, 待 PDA 培养基冷却至 45 °C 时, 按化合物乳浊液体积与培养基体积比为 1:9 的量, 将化合物乳浊液加至 PDA 培养基中, 充分混匀后移至直径为 9 cm 的培养皿中制成 PDA 含药平板, 空白对照培养基加入与处理培养基等量的丙酮和吐温-80。

将经预培养的供试病原菌菌落边缘用内径 5 mm 的打孔器制取菌饼, 分别接种到含化合物和对照 PDA 培养基平板上, 每处理重复 3 次, 避光培养。其中, 稻梨孢菌 (*P. oryzae*)、灰葡萄孢菌 (*B. cinerea*)、茄链格孢菌 (*A. sonali*) 和尖镰孢菌 (*F. oxysporum*) 的培养温度为 26 °C; 立枯丝核菌 (*R. solani*) 的培养温度为 28 °C。待空白对照处理的菌落生长至平板的 3/4 时, 以十字交叉法测量菌落直径, 取其平均值计算不同浓度化合物对病原菌菌丝生长的抑制率。根据化合物的剂量对数值和抑制率概率值进行线性回归分析, 评价化合物的抑菌活性。

1.3.5 数据分析

用 SPSS 22 数据处理软件对各处理的数据, 结合 Student-Newman-Keuls 检验进行单向 ANOVA 分析, 评价处理间的差异显著性和重复间的离散度。

2 结果与分析

2.1 合成

以氯烟酸 (烟酸) 为起始原料, 与氯化亚砷反应得到烟酰氯 2, 化合物 2 在碱性条件下 (三乙胺) 与苯胺反应得到氯酰胺 3。

2.2 抑菌活性

初步的抑菌活性测定结果表明: 本研究合成的烟酰胺类化合物对尖镰孢菌 (*F. oxysporum*) 等 5 种重要植物病原菌的菌丝生长, 均有不同程度的抑制效果, 其中对 *R. solani* 和 *B. cinerea* 的抑菌活性较高。化合物 3a、3b 和 3e 对 *R. solani* 和 *B. cinerea* 表现出良好的抑菌活性 (图 2)。化合物 3b 和 3e 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 下对 *R. solani* 的菌丝生长抑制率大于 90%, 其效果接近商品化的杀菌剂啮酰菌胺。化合物 3b 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 质量浓度下对 *B. cinerea* 的菌丝生长抑菌率为 72.29%, 是合成的 7 个化合物中对 *B. cinerea* 抑菌活性最高的一个化合物, 但其活性与啮酰菌胺相比, 仍有一定差距。

通过对比本研究合成的化合物和啮酰菌胺的抑菌活性可以发现: 在保留啮酰菌胺的活性基团 3-吡啶甲酸的前提下, 引入含氟的芳环可获得与啮酰菌胺抑菌活性相当的化合物。总体来看 (表 1), R_1 取代基为氯的化合物 (3d 和 3e) 高于无取代的化合物 (3f 和 3g), 含氟取代基的化合物的抑菌活性 $3\text{b}>3\text{a}>3\text{c}$, 含三氟甲基取代基的化合物的抑菌活性 $3\text{e}>3\text{d}$, $3\text{g}>3\text{f}$ 。经初步构效关系分析可知: 2-氯烟酰结构是烟酰胺类化合物抑菌的活性基团, 酰胺部分为邻位取代基的化合物活性最高。

对在 50 $\mu\text{g/mL}$ 质量浓度下活性较好的化合物 3a、3b 和 3e 进行了不同质量浓度梯度的抑菌活性测定。表 2 表明: 上述 3 个化合物对 *R. solani* 和 *B. cinerea* 的菌丝生长均有较好抑制活性, 其效果与对照药剂啮酰菌胺的活性接近, 其中化合物 3a 和 3e 对 *R. solani* 的 EC_{50} 值分别为 12.63 $\mu\text{g/mL}$ 和 13.99 $\mu\text{g/mL}$, 化合物 3b 对 *R. solani* 的 EC_{50} 值高于化合物 3a, 但其在高质量浓



图 2 化合物 3a、3b、3e 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 质量浓度下对 2 种病原真菌菌丝生长的抑制效果
Fig. 2 Antifungal effect of compound 3a, 3b and 3e against *R. solani* and *B. cinerea* at 50 $\mu\text{g/mL}$

表 1 化合物在 50 $\mu\text{g/mL}$ 质量浓度下对 5 种植物病原真菌的抑菌活性
Tab. 1 *In vitro* antifungal activity of compounds against pathogenic fungi at 50 $\mu\text{g/mL}$

化合物 compounds	R_1	R_2	抑菌率/% inhibition rate				
			<i>R. solani</i>	<i>F. oxysporum</i>	<i>B. cinerea</i>	<i>A. solani</i>	<i>P. oryzae</i>
3a	-Cl	-2-F	84.88±1.22 b	-2.75±6.87 bc	68.39±0.28 c	7.13±5.36 bc	6.42±0.48 e
3b	-Cl	-3-F	93.98±2.46 a	18.18±13.41 ab	72.29±0.59 b	15.35±6.69 ab	13.32±0.19 d
3c	-Cl	-4-F	70.64±3.08 c	13.55±9.19 abc	48.85±1.43 f	5.23±3.27 bc	5.94±1.29 e
3d	-Cl	-2-CF ₃	25.71±3.42 e	35.11±0.93 a	31.24±2.86 g	19.84±4.08 a	39.71±0.06 b
3e	-Cl	-3-CF ₃	90.13±6.07 ab	12.12±5.74 abc	55.50±1.80 d	16.08±3.24 ab	15.69±1.12 cd
3f	-H	-2-CF ₃	10.88±5.48 f	-7.18±4.11 c	11.48±1.73 h	-2.06±4.41 c	2.49±0.76 f
3g	-H	-3-CF ₃	55.14±0.21 d	19.11±4.39 ab	33.78±1.16 g	25.29±2.70 a	60.29±2.52 a
啮酰菌胺 boscalid			98.58±0.55 a	34.09±7.17 a	89.88±0.42 a	23.71±0.99 a	17.12±0.28 c

注：同列中不字母相同表示在 $P = 0.05$ 水平显著差异。
Note: Different letters within a column mean significant difference at 0.05 levels.

表 2 化合物对 2 种植物病原菌的毒力回归方程和 EC_{50} 值
Tab. 2 Regression equation and EC_{50} value of compounds

化合物 compounds	靶标菌 pathogens	回归方程 regression equation	$\text{EC}_{50}/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	95% 的置信/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)
3a	<i>R. solani</i>	$y=1.747x-1.924$	12.63	10.32~15.00
	<i>B. cinerea</i>	$y=2.875x-4.548$	38.20	34.12~42.99
3b	<i>R. solani</i>	$y=2.977x-3.822$	19.21	7.94~30.04
	<i>B. cinerea</i>	$y=2.831x-4.447$	37.21	27.68~51.85
3e	<i>R. solani</i>	$y=2.593x-2.971$	13.99	12.24~15.82
	<i>B. cinerea</i>	$y=1.964x-3.011$	34.12	20.66~66.13
啮酰菌胺 boscalid	<i>R. solani</i>	$y=1.925x-1.668$	7.36	1.45~12.56
	<i>B. cinerea</i>	$y=2.597x-3.200$	17.07	11.12~24.59

度时对 *R. solani* 的抑制效果则高于化合物 3a。总体来看，3 个化合物对 *R. solani* 的抑菌活性均高于对 *B. cinerea* 的抑菌活性。

3 讨论

本研究合成了 7 个含氟的烟酰胺类化合物，

通过抑菌活性测定，筛选出了抑菌活性较强的化合物 3a、3b 和 3e，这 3 个化合物的共同特点是对立枯丝核菌 (*R. solani*) 和灰霉病菌 (*B. cinerea*) 均具有较强的抑菌活性。研究合成的具有 2-氯烟酰结构的化合物，其抑菌活性明显高于其他化合物，而化合物苯胺部分的取代基不同，对抑菌活

性影响差异不显著 ($P>0.05$), 故初步推测 2-氯烟酰胺结构是烟酰胺类化合物抑菌活性所必需的基团。由于合成的几个含氟的烟酰胺类化合物是吡啶菌胺的类似物, 具有与吡啶菌胺相同的药效团, 因而可能与吡啶菌胺的抑菌作用靶标相同, 是一种潜在的琥珀酸辅酶 Q 还原酶抑制剂, 从而与吡啶菌胺表现出相似的抑菌作用。

近年来, 随着吡啶菌胺在中国专利保护期的结束, 吡啶菌胺类似物的合成及其活性研究是国内新农药开发的一个热点。这些吡啶菌胺类似物的合成研究均是在保留吡啶菌胺活性基团的基础上, 对其进行结构修饰, 其合成路线较为复杂^[15-18]。与这些研究不同, 本研究在保留吡啶菌胺吡啶甲酸结构的基础上, 通过与含氟苯胺反应, 引入含氟芳环合成了数个含氟的烟酰胺类化合物。本研究合成的化合物结构简单, 涉及的合成步骤反应温和, 产物得率较高且易于纯化, 适合工业化。

通过烟酰胺类化合物的合成及其抑菌活性研究, 研究获得了 3a, 3b 和 3e 这 3 个结构简单且抑菌活性较高的化合物, 其对 *R. solani* 和 *B. cinerea* 的菌丝生长具有较好的抑制效果, 有潜在的应用价值。在进一步的研究中, 可考虑在现已合成的化合物的结构基础上, 在苯环不同位置同时引入氟或者三氟甲基, 合成多取代的含氟的烟酰胺类化合物, 以期能获取具有更好抑菌活性的化合物。

[参考文献]

- [1] 罗青春, 田珈源, 刘森, 等. 2-氯-N-苯基苯甲酰胺的合成及其抑菌活性研究[J]. 西华大学学报(自然科学版), 2011, 30(6): 85.
- [2] 张智嘉, 于良民, 姜晓辉. 2-叔丁基对甲基酚酰胺衍生物的合成及其抑菌和防污性能的研究[J]. 涂料工业, 2012, 42(12): 20. DOI: 10.3969/j.issn.0253-4312.2012.12.005.
- [3] 潘永萍, 姜晓辉, 于良民. 含辣素活性结构的苯甲酰胺衍生物的合成、抑菌及海洋防污性能[J]. 精细化工, 2014, 31(1): 7. DOI: 10.13550/j.jxhg.2014.01.024.
- [4] 宋宝安. 新杂环农药. 杀菌剂[M]. 北京: 化学工业出版社, 2009.
- [5] 刘长令. 世界农药大全[M]. 北京: 化学工业出版社, 2012.
- [6] 刘长令, 柴宝山. 新农药创制与合成[M]. 北京: 化学工业出版社, 2013.
- [7] 颜范勇, 刘冬青, 司马利锋, 等. 新型烟酰胺类杀菌剂—吡啶菌胺[J]. 农药, 2008, 47(2): 132. DOI: 10.16820/j.cnki.1006-0413.2008.02.021.
- [8] GLASNOV T N, KAPPE C O. Toward a continuous-flow synthesis of Boscalid®[J]. Advanced Synthesis & Catalysis, 2010, 352(17): 3089. DOI: 10.1002/adsc.201000646.
- [9] 迟会伟, 李志念, 刘长令. 吡啶菌胺的合成与生物活性研究[J]. 精细化工中间体, 2007, 37(4): 39.
- [10] 于乐祥, 张秀珍. 新型烟酰胺类杀菌剂吡啶菌胺的研究进展[J]. 山东农药信息, 2009(11): 21.
- [11] 张晓光, 王安勇, 钱一石, 等. 吡啶菌胺的合成研究进展[J]. 精细化工中间体, 2012, 42(4): 21.
- [12] 吴鸿飞, 孙克, 张敏恒. 吡啶菌胺合成方法述评[J]. 农药, 2014, 53(8): 619. DOI: 10.16820/j.cnki.1006-0413.2014.08.025.
- [13] 程传杰, 曹星星, 白雄雄, 等. 吡啶菌胺的合成[J]. 农药, 2016, 55(2): 96. DOI: 10.16820/j.cnki.1006-0413.2016.02.004.
- [14] 霍静倩, 张静, 张哲, 等. 吡啶酰胺类化合物的合成及其除草活性[J]. 农药, 2016, 55(5): 328. DOI: 10.16820/j.cnki.1006-0413.2016.05.005.
- [15] 吴志兵, 邝继清, 尹娟, 等. 吡啶酰胺类化合物的合成及其抗植物真菌活性[J]. 贵州农业科学, 2013, 41(1): 93.
- [16] 于康平, 李泽方, 尹洪波, 等. 吡啶菌胺及其同系物的合成及杀菌活性研究[J]. 现代农药, 2015(2): 4.
- [17] 杜士杰, 覃兆海. 吡啶菌胺类似物的合成及抑菌活性[J]. 农药学报, 2016, 18(4): 424. DOI: 10.16801/j.issn.1008-7303.2016.0059.
- [18] 张广忠, 杨燕茹, 郝爱友. 含氟农药发展概况[J]. 有机氟工业, 2004(2): 28.
- [19] THEODORIDIS G. Chapter 4 fluorine-containing agrochemicals: an overview of recent developments[J]. Advances in Fluorine Science, 2006, 2(6): 121. DOI: 10.1016/S1872-0358(06)02004-5.

责任编辑: 何馨成