

啶酰菌胺类似物的合成及抑菌活性

杜士杰^{1,2}, 覃兆海^{*2}

(1. 铜仁学院 材料与化学工程学院, 贵州 铜仁 554300; 2. 中国农业大学 理学院, 北京 100193)

摘要: 为了筛选具有更高杀菌活性的化合物, 在啶酰菌胺结构的基础上, 设计合成了 2 个系列共计 21 个新的 2-氯烟酰胺类化合物 (**3a~3h**, **5a~5n**), 其结构均通过核磁共振氢谱、碳谱及高分辨质谱确认。离体杀菌活性测定结果表明, 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 下, 多数目标化合物对供试 7 种病原菌表现出一定的抑制活性, 其中化合物 **3h** 对西瓜炭疽病菌 *Colletotrichum orbiculare* 和番茄灰霉病菌 *Botrytis cinerea* 的抑制率分别为 94.1% 和 95.6%。精密毒力测定表明, **3h** 对棉花立枯丝核菌 *Rhizoctonia solani*、西瓜炭疽病菌和番茄晚疫病菌 *Phytophthora infestans* 的 EC_{50} 值分别为 4.56、14.35 和 58.86 $\mu\text{g/mL}$, 总体活性与啶酰菌胺相当, 具有进一步研究的价值。

关键词: 啶酰菌胺; 酰胺; 抑菌活性; 琥珀酸脱氢酶抑制剂

中图分类号: O626.32; S482.2 文献标志码: A 文章编号: 1008-7303(2016)04-0424-07

Synthesis and antifungal activity of novel analogs of boscalid

DU Shijie^{1,2}, QIN Zhaohai^{*2}

(1. College of Material and Chemical Engineering, Tongren University, Tongren 554300, Guizhou Province, China;

2. College of Science, China Agricultural University, Beijing 100193, China)

Abstract: A series of novel 2-chloro-nicotinamides (**3a-3h**, **5a-5n**) were designed and synthesized based on the lead compound boscalid. The structures were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR and HRMS. The preliminary results showed that most of the compounds possessed some fungicidal activity to seven phytopathogenic fungi at 50 $\mu\text{g/mL}$. Notably, compound **3h** showed similar fungicidal activity and the broadest spectrum as boscalid. It exhibited the inhibition rate of 94.1% and 95.6% to the *Colletotrichum orbiculare* and *Botrytis cinerea*, respectively and the EC_{50} value against *Rhizoctonia solani*, *C. orbiculare* and *Phytophthora infestans* was 4.56, 14.35 and 58.86 $\mu\text{g/mL}$, respectively.

Keywords: boscalid; amide; fungicidal activity; succinate dehydrogenase inhibitors

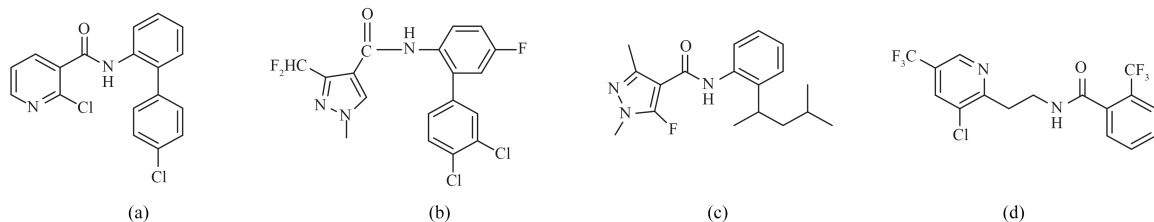
啶酰菌胺 (boscalid, 结构见图式 1) 是由德国巴斯夫公司开发的新型烟酰胺类杀菌剂, 主要用于防治白粉病、灰霉病以及各种腐烂病、褐腐病和根腐病等, 属于线粒体呼吸链中琥珀酸脱氢酶抑制剂 (SDHIs)^[1]。近年来, 一些新型 SDHIs 类杀

菌剂陆续被开发, 例如: 联苯吡菌胺 (bixafen, 拜耳农科股份有限公司, 2011)、氟唑菌苯胺 (penflufen, 拜耳农科股份有限公司, 2012) 和氟吡菌酰胺 (fluopyram, 巴斯夫股份公司, 2012), 结构式见图式 1。

收稿日期: 2016-05-03; 录用日期: 2016-06-23.

基金项目: “十二五”国家科技支撑计划资助项目(2015BAK45B01); 铜仁学院博士基金启动项目(trxyDH1509).

作者简介: 杜士杰, 男, 博士, E-mail: dsj5216@163.com; *覃兆海, 通信作者(Author for correspondence), 男, 博士, 教授, 主要从事新农药创制研究, E-mail: qinzhaochai@263.net

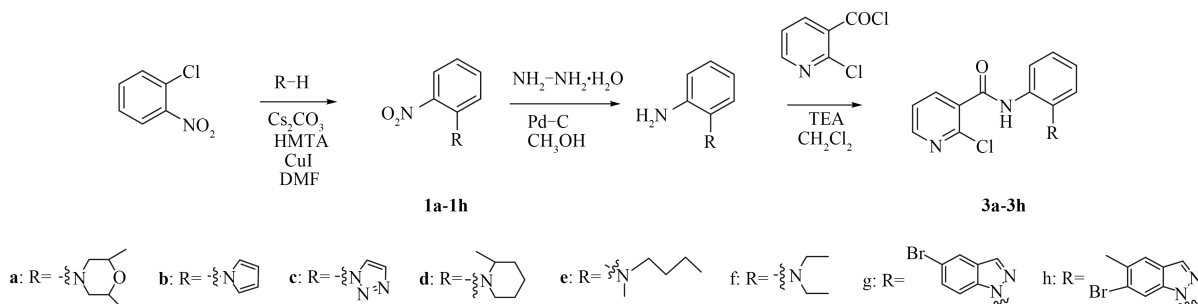


图式 1 啞酰菌胺 (A)、联苯吡菌胺 (B)、氟唑菌苯胺 (C) 和氟吡菌酰胺 (D) 的结构式

Scheme 1 Structures of boscalid (A), bixafen (B), penflufen (C) and fluopyram (D)

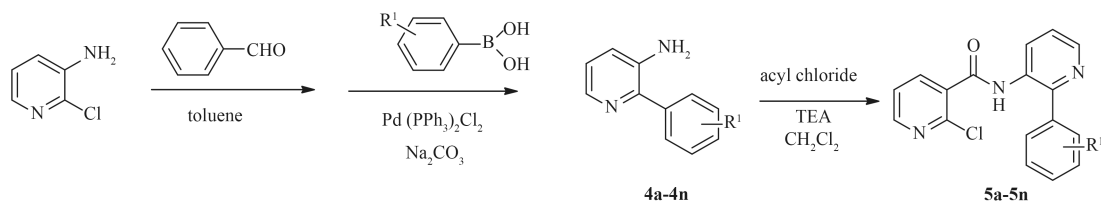
新型 SDHIs 类杀菌剂展示了不同的杀菌活性, 说明从一个核心结构单元出发能开发出具有广泛生物活性的新功能分子。一些研究表明, SDHIs 类杀菌剂的活性主要是由与靶标 SDH 酶亲合性的强弱决定的^[2], 但由于各种病原菌之间的跨膜区保守性不高, 因此由一种 SDHIs 类杀菌剂抑制所有真菌病害是不可能的, 因而有必要进一步开发出结构多样性的 SDHIs 类杀菌剂, 以延缓病原菌抗药性的产生并扩大产品的杀菌谱。

前人对啞酰菌胺结构的修饰主要集中在芳胺部分的取代基团上^[3-4], 笔者依据生物电子等排和活性亚结构拼接原理, 在保持潜在活性基团 2-氯烟酸结构不变的同时, 在酰胺部分引入了含 N 的脂肪环或芳香环, 合成了 21 个未见报道的新型酰胺类化合物 (3a~3h, 5a~5n)(合成路线分别见图式 2 和图式 3), 以期发现具有更高抑菌活性的先导化合物。采用核磁共振氢谱、碳谱及高分辨质谱对目标化合物的结构进行了表征, 并初步测定了其杀菌活性。



图式 2 目标化合物 3a~3h 的合成路线

Scheme 2 Synthetic route of compound 3a-3h



图式 3 目标化合物 5a~5n 的合成路线

Scheme 3 Synthetic route of compound 5a-5n

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

DPX300 核磁共振仪; X-4 数字显示显微熔点测定仪 (北京泰克有限公司, 温度计未校正); Accurate-Mass-Q-TOF MS 6520 高分辨质谱仪

(Agilent, 美国); 试剂均为分析纯。对照药剂为啞酰菌胺 (boscalid) 原药, 纯度 98% (天津市均凯化工科技有限公司)。

1.2 化合物合成

1.2.1 化合物 (1a~1h) 的合成 以 1b 为例, 参考文献[5]的方法。在 100 mL 单口瓶中加入 2.01 g

(0.030 mol)吡咯、3.94 g (0.025 mol)邻硝基氯苯、6.9 g (0.05 mol) 碳酸钾、0.15 g 六亚甲基四胺 (HMTA)、0.2 g 碘化亚铜和 50 mL DMF, 加热至 120 °C, 反应 24 h。趁热抽滤, 将滤液缓慢加入同体积的水中, 用乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机相, 干燥, 浓缩得到橙色液体, 用石油醚: 乙酸乙酯 (8:1) 柱层析纯化得 4.7 g 1-(2-硝基苯基) 吡咯 (**1b**), 白色晶体, 产率 82% (文献值 99%^[6])。

1.2.2 化合物 (**2a~2h**) 的合成 以 **2b** 为例, 参考文献[7-8]的合成方法。在 100 mL 三口瓶中加入 3.4 g (0.018 mol) 1-(2-硝基苯基) 吡咯和 50 mL 甲醇, 加热至沸腾, 添加 0.1 g 10% 钨碳催化剂, 滴加 9 g 水合肼, 回流 10 h。抽滤, 将滤液减压旋蒸。所得固体溶解于 10% 盐酸中, 用 10% 的氢氧化钠水溶液调节 pH 至中性, 析出白色晶体 2.65 g, 为目标产物 1-(2-氨基苯基) 吡咯 (**2b**), 产率 83% (文献值 80%^[9])。

1.2.3 目标化合物 (**3a~3h**) 的合成 以 **3b** 为例, 参考文献[10]方法合成。在 50 mL 单口瓶中加入化合物 **2b** 0.5 g、25 mL 二氯甲烷和 0.5 mL 三乙胺, 冰浴搅拌。缓慢滴加预先准备的 2-氯烟酰氯约 1 mL, 反应 30 min。将反应液倒入同体积的冰水中, 淬灭过量酰氯, 用二氯甲烷萃取 (30 mL + 15 mL × 2)。合并有机相, 用无水硫酸镁干燥。浓缩反应液的浸膏, 用石油醚: 乙酸乙酯 (10:1) 柱层析纯化得 2-氯-N-(2-(吡咯-1-基)苯基) 烟酰胺 (**3b**) 0.78 g, 白色粉末, 产率 81%。

1.2.4 化合物 (**4a~4n**) 的合成 以 **4a** 为例, 参考文献[11]方法制备。在 250 mL 圆底烧瓶中加入甲苯 80 mL、2-氯-3-氨基吡啶 5 g (38.9 mmol)、1-萘硼酸 8.03 g (46.7 mmol) 和苯甲醛 4.17 g, 39.3 mmol, 室温下搅拌 10 min, 加入催化剂二 (三苯基膦) 二氯化钯 (II) 0.136 g (0.21 mmol), 搅拌 15 min 后, 加入 80 mL 含 5.0 g (46.7 mmol) 碳酸钠的水溶液, 加热回流 8 h。将混合物冷却至室温, 抽滤, 将有机相用 30 mL 3 mol/L 的盐酸处理。弃去有机层, 用 50% NaOH 水溶液调节 pH 值约为 12。用乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩后柱层析 [V(石油醚): V(乙酸乙酯)=6:1] 得 2-萘基吡啶-3-胺 (**4a**) 7.44 g, 为棕色膏状物, 产率 87%。

1.2.5 目标化合物 (**5a~5n**) 的合成 方法同 1.2.3 节化合物 (**3a~3h**) 的合成。

1.3 抑菌活性测定

采用菌丝生长速率法^[12]。立枯丝核菌 *Rhizoctonia solani*、西瓜炭疽病菌 *Colletotrichum orbiculare*、番茄晚疫病菌 *Phytophthora infestans* (Mont.) De Bary)、瓜果腐霉病菌 *Pythium aphanidermatum*、串珠镰刀菌 *Fusarium moniliforme* Sheld、苹果轮纹病菌 *Botryosphaeria berengeriana* 和番茄灰霉病菌 *Botrytis cinerea* Pers., 均由中国农业科学院植物保护研究所提供。

1.3.1 普筛 先将待测化合物和对照药剂用 DMSO 配制成 10 000 µg/mL 的母液, 再在超净无菌条件下用 PDA 培养基将母液稀释成 50 µg/mL 的含药培养基, 以不含药剂的处理为空白对照, 各处理重复 3 次。

1.3.2 精密毒力测定 将 10 000 µg/mL 的母液用 PDA 培养基稀释成 100、50、25、12.5、6.25、3.125 和 1.56 µg/mL 系列质量浓度的含药培养基, 分别测定其对供试病原菌的抑制率, 参照文献[13]方法, 运用 SPSS Statistics 17 软件计算 EC₅₀ 值。

2 结果与讨论

2.1 化合物的合成

在合成中间体 **1a~1h** 时, 发现不同的缚酸剂对反应影响较大。位阻较小的反应物以碳酸钾为缚酸剂时即可完全反应, 而位阻较大的反应物则需选用碳酸铯作缚酸剂。

目标产物的理化性质及质谱数据见表 1, 核磁共振氢谱和碳谱数据见表 2。

2.2 抑菌活性

结果 (表 3) 表明, 大多数化合物对 7 种供试病原菌均具有一定的抑制活性, 其中对西瓜炭疽病菌和番茄灰霉病菌的活性尤为突出, 在 50 µg/mL 下, 化合物 **3g** 和 **3h** 对西瓜炭疽病菌及 **3e**、**3f**、**3g** 和 **3h** 对番茄灰霉病菌的抑制率均高于 90%。

通过对比两个系列化合物的抑菌活性, 发现 **3a~3h** 的活性总体高于 **5a~5n**, 且当 R 基团为吡啶时, 活性最高; 当将该结构替换为脂肪胺时, 其对番茄灰霉病菌的活性变化不大, 但对其他病菌的活性均降低了; 而将其替换为其他饱和或不饱和的含氮杂环时, 活性进一步降低。5 系列的化

表 1 目标化合物的理化性质和质谱数据

Table 1 Physicochemical and MS data of the target compounds

化合物 Compd.	收率 Yield/%	熔点 m.p./°C	高分辨质谱 HRMS (M ⁺), m/z
3a	74	146~147	346.131 7
3b	81	119~120	298.074 2
3c	80	168~170	300.064 7
3d	72	76~78	330.136 8
3e	75	18~20	318.136 8
3f	72	25~27	304.121 1
3g	69	135~136	426.995 3
3h	78	200~201	441.010 5
5a	77	200~201	360.089 5
5b	79	148~149	328.064 8
5c	72	174~176	378.061 6
5d	73	178~180	328.064 5
5e	77	132~133	340.084 9
5f	75	145~146	340.084 7
5g	83	184~186	310.073 8
5h	75	199~200	386.105 9
5i	74	193~195	366.136 8
5j	82	152~153	324.089 8
5k	75	178~180	324.089 6
5l	74	221~223	324.089 7
5m	71	192~194	338.105 6
5n	78	155~156	346.055 6

合物活性整体低于 3 系列, 除化合物 5c 对番茄灰霉病菌的抑制率达到 80.5% 外, 对其他病原菌的抑制率均相对较低。

初步构效关系研究表明, 化合物 5g、5i、5j、5k 和 5l 的活性与酰胺部分结构之间存在如下规律: 邻位取代 > 对位取代 > 间位取代。同样为间位取代时, 则较大取代基的化合物活性高于较小取代基的化合物, 例如: 化合物 5h 和 5i 的活性高于 5b、5f 和 5l。当取代基位置固定时, 则取代基为三氟甲基或氟原子的化合物活性高于取代基为甲基和甲氧基的化合物。

选择活性较高的两个化合物 3g 和 3h 进行了精密毒力测定, 结果见表 4。

结果表明: 含有溴代吡啶环的化合物 3h 活性较高, 并且具有广谱性, 对立枯丝核菌、西瓜炭疽病菌、番茄晚疫病菌和串珠镰刀菌的 EC₅₀ 值均低于对照药啉酰菌胺, 对其他 3 种病原菌的 EC₅₀ 值与啉酰菌胺接近, 具有进一步研究的价值。

表 2 目标化合物的 NMR 数据

Table 2 The NMR data of the target compounds

化合物 Compd.	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ	¹³ C NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ
3a	9.75 (s, 1H, NH), 8.64~8.57 (m, 1H, pyridyl-H), 8.54 (dd, <i>J</i> = 4.7, 2.0 Hz, 1H, pyridyl-H), 8.25 (dd, <i>J</i> = 7.7, 2.0 Hz, 1H, pyridyl-H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.28~7.22 (m, 2H, Ar-H), 7.20~7.10 (m, 1H, Ar-H), 3.99~3.71 (m, 2H, CH ₂), 2.89~2.75 (m, 2H, CH), 2.65~2.45 (m, 2H, CH ₂), 1.21 (t, 6H, CH ₃).	162.00, 150.97, 146.28, 140.84, 140.02, 133.40, 131.56, 125.87, 124.42, 122.74, 121.23, 119.42, 71.95, 58.29, 18.68.
3b	8.59 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H, pyridyl-H), 8.47 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.9 Hz, 1H, pyridyl-H), 8.26 (s, 1H, NH), 8.15 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H, pyridyl-H), 7.48 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.42~7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.25 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.81 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 2H, Pyrrole-H), 6.38 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 2H, Pyrrole-H).	162.40, 151.06, 146.78, 139.68, 133.09, 131.30, 130.54, 128.65, 127.17, 124.87, 122.48, 121.91, 121.61, 110.40, 77.30, 76.88, 76.45.
3c	10.63 (s, 1H, NH), 8.52 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H, pyridyl-H), 8.13 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H, pyridyl-H), 8.05~8.12 (m, 1H, Ar-H), 8.04 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H, pyridyl-H), 7.95 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H, triazole-H), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H, triazole-H), 7.66~7.47 (m, 2H, Ar-H), 7.44 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H, Ar-H).	163.65, 150.92, 146.77, 138.48, 136.29, 132.88, 132.61, 129.95, 129.04, 126.62, 126.30, 124.63, 123.31.
3d	10.25 (s, 1H, NH), 8.62 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.4 Hz, 1H, pyridyl-H), 8.53 (dd, <i>J</i> = 4.7, 2.0 Hz, 1H, pyridyl-H), 8.27 (dd, <i>J</i> = 7.7, 2.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.7 Hz, 1H, pyridyl-H), 7.30~7.20 (m, 2H, Ar-H), 7.13 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 2.88 (d, 2H, CH ₂), 2.64 (td, 3.3 Hz, 1H, CH), 1.80 (d, 2H, CH ₂), 1.66 (d, 2H, CH ₂), 1.46~1.30 (m, 2H, CH ₂), 0.79 (d, 3H, CH ₃).	161.84, 150.83, 146.56, 140.77, 140.14, 135.33, 131.61, 125.81, 124.02, 122.79, 122.66, 118.80, 56.28, 55.66, 34.76, 26.57, 24.27, 19.93.
3e	9.78 (s, 1H), 8.54 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.49 (dt, <i>J</i> = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.28~7.06 (m, 4H), 2.88~2.76 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.36 (ddd, 2H), 1.22 (dq, 7.0 Hz, 2H), 0.79 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).	162.11, 150.74, 146.75, 142.04, 139.55, 134.12, 131.81, 125.37, 124.23, 122.56, 121.59, 119.16, 56.59, 43.41, 29.57, 20.08, 13.57.
3f	9.98 (s, 1H), 8.86~8.42 (m, 2H), 8.20 (dd, <i>J</i> = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.30~6.93 (m, 3H), 2.95 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 4H), 0.93 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6H).	161.95, 150.73, 146.74, 139.58, 139.11, 136.01, 131.78, 125.68, 124.04, 123.07, 122.58, 118.90, 49.13, 12.29.

表 2 (续表)

Table 2 (Continued)

化合物 Compd.	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ	¹³ C NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ
3g	9.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J = 4.7, 1.7$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.98~7.84 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.57~7.34 (m, 4H), 7.34~7.13 (m, 5H).	162.70, 150.75, 146.94, 139.69, 138.99, 135.89, 132.06, 131.38, 129.05, 128.21, 127.64, 124.85, 124.67, 123.51, 123.44, 122.36, 121.86, 121.11, 110.23.
3h	9.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.36~8.31 (m, 1H), 8.06 (dd, $J = 4.3, 0.7$ Hz, 1H), 7.98~7.87 (m, 1H), 7.53~7.36 (m, 4H), 7.36~7.18 (m, 4H), 2.43 (s, 3H).	162.67, 150.69, 150.65, 146.92, 138.96, 138.83, 138.29, 135.32, 131.89, 131.34, 129.67, 127.91, 124.80, 123.38, 122.32, 122.28, 121.39, 120.09, 109.87, 22.82.
5a	8.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J = 4.7, 1.1$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (dd, $J = 4.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.98~7.79 (m, 3H), 7.61~7.33 (m, 6H), 7.12 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1H).	162.30, 150.95, 149.15, 146.32, 145.32, 139.93, 133.77, 133.60, 132.80, 131.07, 129.83, 129.50, 128.58, 128.34, 127.34, 126.83, 126.20, 125.32, 124.62, 122.99, 122.33.
5b	9.21 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.34 (dd, 2H), 8.07 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.53~7.38 (m, 3H), 7.34~7.21 (m, 3H).	163.97, 162.88, 161.95, 153.82, 150.59, 150.52, 145.69, 136.27, 133.25, 131.11, 131.04, 130.73, 130.03, 127.10, 123.07, 117.82, 117.66.
5c	8.63 (dd, $J = 8.1, 5.1$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J = 4.7, 1.9$ Hz, 1H), 8.11~8.00 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.40~7.27 (m, 2H).	162.77, 151.22, 151.01, 149.04, 146.37, 145.93, 139.53, 137.76, 132.13, 131.21, 130.45, 130.26, 129.32, 125.64, 125.60, 123.25, 122.57, 121.61.
5d	8.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.43 (td, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52~7.20 (m, 5H), 7.20~7.04 (m, 1H).	162.61, 151.27, 146.38, 145.53, 139.84, 131.27, 130.58, 130.47, 130.29, 129.58, 124.30, 124.26, 123.09, 122.63, 116.16, 116.13, 115.86.
5e	8.80 (s, 1H), 8.45 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.31~8.07 (m, 2H), 7.87 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.16 (ddd, $J = 7.9, 9.7, 6.1$ Hz, 3H), 7.03~6.87 (m, 2H), 6.79 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.67 (d, 3H).	162.83, 159.67, 150.82, 150.18, 146.45, 145.19, 139.12, 137.96, 131.18, 130.67, 129.68, 122.56, 122.34, 120.65, 114.44, 114.27, 54.97.
5f	8.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.46~8.39 (m, 2H), 8.13 (dt, $J = 8.9, 5.4$ Hz, 1H), 7.62~7.44 (m, 2H), 7.34 (td, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 2H), 7.08~6.88 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).	162.63, 160.06, 151.13, 149.81, 146.51, 145.24, 139.63, 131.29, 130.59, 130.02, 129.00, 128.86, 122.56, 122.29, 114.28, 55.10.
5g	8.86~8.71 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (ddd, $J = 8.4, 4.7, 1.7$ Hz, 2H), 8.12 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.62~7.41 (m, 5H), 7.39~7.29 (m, 2H).	162.58, 151.15, 150.10, 146.47, 145.32, 139.74, 136.70, 131.32, 130.42, 129.10, 128.98, 128.88, 128.62, 122.66, 122.55.
5h	8.74 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.43 (dt, $J = 6.6, 3.3$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J = 4.7, 1.9$ Hz, 1H), 8.07 (td, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.74~7.64 (m, 2H), 7.64~7.54 (m, 4H), 7.52~7.23 (m, 5H).	162.87, 153.82, 150.59, 150.52, 145.69, 144.80, 140.35, 136.27, 134.93, 133.25, 130.74, 130.03, 129.91, 128.91, 12.88, 127.40, 127.10, 124.77, 123.07.
5i	8.78 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J = 8.7, 4.9$ Hz, 2H), 8.07 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.53~7.38 (m, 4H), 7.34~7.21 (m, 3H), 1.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 10H).	162.51, 152.14, 151.05, 150.22, 146.49, 145.15, 139.82, 133.78, 131.39, 130.43, 129.00, 128.34, 125.78, 122.49, 122.37, 34.46, 30.97.
5j	8.91 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 4.4, 1.7$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.44~7.24 (m, 5H), 2.13 (s, 3H).	162.01, 151.32, 150.05, 146.41, 144.99, 140.66, 136.56, 135.70, 132.15, 130.75, 129.70, 129.30, 128.84, 127.72, 126.38, 122.72, 122.66, 19.05.
5k	8.83 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (ddd, $J = 6.0, 4.8, 1.7$ Hz, 2H), 8.15 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.40~7.30 (m, 5H), 7.25 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).	162.61, 151.09, 150.22, 146.45, 145.21, 139.64, 138.70, 136.61, 131.32, 130.56, 129.70, 129.32, 128.96, 128.71, 125.55, 122.51, 21.13.
5l	8.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.48~8.42 (m, 2H), 8.15 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.39~7.25 (m, 5H), 2.41 (d, 3H).	162.50, 151.19, 149.97, 146.53, 145.25, 139.85, 139.02, 133.75, 131.38, 130.50, 129.61, 128.56, 128.51, 122.59, 122.45, 21.02.
5m	8.72 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 4.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 2.27 (s, 6H).	162.56, 151.10, 150.24, 146.39, 145.08, 139.72, 138.54, 136.50, 131.35, 130.62, 130.57, 128.64, 126.32, 122.51, 122.42, 21.00.
5n	8.58 (dd, $J = 6.1, 3.2$ Hz, 1H), 8.52 (dt, $J = 9.0, 4.5$ Hz, 2H), 8.22 (ddd, $J = 9.7, 7.7, 1.8$ Hz, 2H), 7.53 (ddd, $J = 7.8, 7.7, 4.8$ Hz, 3H), 7.33 (dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 2H).	166.94, 162.87, 154.29, 150.59, 150.52, 145.77, 136.27, 135.39, 133.98, 130.74, 129.22, 127.39, 123.07, 112.15, 104.77.

表3 目标化合物在 50 $\mu\text{g/mL}$ 时对 7 种病原菌的离体抑制率Table 3 Antifungal activity of the target compounds against seven phyto-pathogenic fungi *in vitro* (at 50 $\mu\text{g/mL}$)

化合物 Compd.	抑制率 Inhibition rate/%						
	立枯丝核菌 <i>R. solani</i>	西瓜炭疽病菌 <i>C. orbiculare</i>	番茄晚疫病菌 <i>P. infestans</i>	瓜果腐霉病菌 <i>P. aphanidermatum</i>	串珠镰刀菌 <i>F. moniliforme</i>	苹果轮纹病菌 <i>B. berengeriana</i>	番茄灰霉病菌 <i>B. cinerea</i>
3a	48.9	20.6	29.2	25.2	17.7	29.8	28.5
3b	55.5	19.0	37.4	29.7	11.0	30.8	25.8
3c	37.8	9.5	22.9	17.1	15.7	44.1	49.2
3d	46.9	47.2	42.0	42.9	38.0	42.2	23.8
3e	58.1	61.4	47.0	64.3	41.9	48.9	90.9
3f	41.3	60.1	56.1	42.8	33.2	41.2	92.0
3g	81.8	92.8	51.0	88.1	25.7	62.5	96.8
3h	84.7	94.1	54.6	83.5	41.2	71.0	95.6
5a	25.6	17.0	19.7	26.4	38.8	31.5	54.4
5b	23.9	60.1	24.2	35.2	23.7	28.1	48.8
5c	37.0	44.4	31.8	45.8	39.1	51.1	80.5
5d	32.2	57.5	21.7	30.6	31.7	29.3	45.6
5e	29.3	39.2	34.9	27.7	21.9	29.0	60.2
5f	27.4	60.1	39.9	43.5	30.8	22.7	69.8
5g	28.8	7.8	9.6	16.0	20.6	8.5	44.1
5h	41.6	61.4	31.8	48.5	29.2	77.0	51.0
5i	38.2	65.4	37.9	51.6	32.0	70.2	60.1
5j	33.9	66.7	31.9	44.0	28.0	41.8	60.0
5k	17.1	32.7	32.8	29.1	26.2	29.0	44.9
5l	29.6	53.6	33.8	34.5	33.9	41.5	52.9
5m	35.6	35.3	27.8	19.5	17.9	26.4	44.4
5n	22.5	58.8	54.6	43.1	20.9	31.8	43.9
啞酰菌胺 boscalid	91.7	83.6	36.4	85.6	31.1	79.6	83.7

表4 部分化合物对 7 种病原菌的 EC_{50} 值Table 4 EC_{50} value of **3g** and **3h** against seven fungi

化合物 Compd.	EC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)						
	立枯丝核菌 <i>R. solani</i>	西瓜炭疽病菌 <i>C. orbiculare</i>	番茄晚疫病菌 <i>P. infestans</i>	瓜果腐霉病菌 <i>P. aphanidermatum</i>	串珠镰刀菌 <i>F. moniliforme</i>	苹果轮纹病菌 <i>B. berengeriana</i>	番茄灰霉病菌 <i>B. cinerea</i>
3g	8.23	27.26	80.71	30.24	110.29	31.80	26.62
3h	4.56	14.35	58.86	21.23	74.40	34.94	28.64
啞酰菌胺 boscalid	5.86	15.48	79.80	15.58	86.28	33.39	19.69

参考文献(Reference):

- [1] de MICCOLIS ANGELINI R M, MASIELLO M, ROTOLO C, et al. Molecular characterisation and detection of resistance to succinate dehydrogenase inhibitor fungicides in *Botryotinia fuckeliana* (*Botrytis cinerea*)[J]. Pest Manage Sci, 2014, 70(12): 1884-1893.
- [2] WANG Z J, GAO Y, HOU Y L, et al. Design, synthesis, and fungicidal evaluation of a series of novel 5-methyl-1*H*-1, 2, 3-triazole-4-carboxyl amide and ester analogues[J]. Eur J Med Chem, 2014, 86: 87-94.
- [3] 刘长令, 迟会伟, 李志念, 等. *N*-(取代的吡啶)酰胺类化合物及其制备与应用: CN 1927838[P]. 2007-03-14.
- LIU C L, CHI H W, Li Z N, et al. The preparation and application of *N*-(substituted pyridyl) amides: CN 1927838[P]. 2007-03-14.
- [4] YE Y H, MA L, DAI Z C, et al. Synthesis and antifungal activity of

- nicotinamide derivatives as succinate dehydrogenase inhibitors[J]. J Agric Food Chem, 2014, 62(18): 4063-4071.
- [5] CAO C S, LU Z B, CAI Z Y, et al. Cheap Cu(I)/hexamethylenetetramine (HMTA) catalytic system for C-N coupling reactions[J]. Synth Commun, 2012, 42(2): 279-284.
- [6] LIKHAR P R, ARUNDHATI R, KANTAM M L. Two component recyclable heterogeneous catalysts, process for preparation there of and its use for preparation of amines: US 20110313158[P]. 2011-12-22.
- [7] BAVIN P M G. 2-aminofluorene[J]. Org Synth, 1973, 5: 30.
- [8] YADAV V, GUPTA S, KUMAR R, et al. Polymeric PEG35k-Pd nanoparticles: efficient and recyclable catalyst for reduction of nitro compounds[J]. Synth Commun, 2012, 42(2): 213-222.
- [9] HO G D, TULSHIAN D, BERCOVICI A, et al. Discovery of pyrrolo-benzo-1, 4-diazines as potent Nav 1.7 sodium channel blockers[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2014, 24(17): 4110-4113.
- [10] PRITCHARD G, BOWMAN W R, LYON J E. Palladium-mediated synthesis of phenanthridines: the first report of palladium insertion into imidoyl selenides[J]. Synlett, 2008(14): 2169-2171.
- [11] CARON S, MASSETT S S, BOGLE D E, et al. An efficient and cost-effective synthesis of 2-phenyl-3-aminopyridine[J]. Org Proc Res Dev, 2001, 5(3): 254-256.
- [12] 农药室内生物测定试验准则 杀菌剂 第2部分: 抑制病原真菌菌丝生长试验 平皿法: NY/T 1156.2—2006[S]. 2006. Pesticides guidelines for laboratory bioactivity tests Part 2: Petri plate test for determining fungicide inhibition of mycelial growth: NY/T 1156.2—2006[S]. 2006.
- [13] 张文彤. SPSS11统计分析教程(高级篇)[M]. 北京: 北京希望电子出版社, 2002: 119-123. ZHANG W T. The SPSS11 course of statistics and analysis (Advanced)[M]. Beijing: Beijing Hope Electronic Publishing, 2002: 119-123.

(责任编辑: 金淑惠)

欢迎订阅 2017 年《农药学学报》

《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, 已入选“百种中国杰出学术期刊”“中国精品科技期刊”“中国国际影响力优秀学术期刊”“中国科技核心期刊”“中国高校精品科技期刊”“中文核心期刊要目总览入编期刊”“中国科技引文数据库”源刊及“RCCSE 中国核心学术期刊(A)”。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, 促进农药的原始创新绿色生产及合理使用, 是了解我国农药学研究动态的理想园地。

本刊现设 3 个栏目: 专论与综述、研究论文和研究简报。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, CA》、英国《动物学记录, ZR》和《剑桥科学文摘, CSA》等国际重要检索机构收录; 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。

《农药学学报》现为 A4 开本, 双月刊。全国统一邮政发行(邮发代号 2-949), 国内定价为 30 元/期, 全年 6 期共 180 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(1999~2016 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 理学楼 340 室 《农药学学报》编辑部

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

欢迎投稿! 欢迎订阅! 欢迎刊登广告!