

doi: 103969/j.issn.0490-6756.2017.01.030

新型 2-甲基-3-呋喃甲酰胺类化合物的 设计、合成及抑菌活性研究

蒲桃, 王宏宇, 刘英, 金洪, 陶科, 侯太平

(四川大学生命科学学院生物资源与生态环境教育部重点实验室, 成都 610064)

摘要: 为寻找高活性抑菌化合物, 20种以杀菌剂甲呋酰胺为结构基础的新型 2-甲基-3-呋喃甲酰胺类化合物经过设计并合成, 它们的结构已通过氢核磁确定. 接着, 选取 5种常见且具有代表性的植物病原真菌(水稻纹枯病菌、油菜菌核病菌、马铃薯晚疫病菌、番茄绵腐病菌、苹果轮纹病菌)作为供试菌种, 采用生长速率法对所合成的目标化合物进行了抑菌活性初步筛选. 结果表明: 在浓度为 20 mg/L 时, 化合物 1e, 1f, 2a, 2b 和 2f 对水稻纹枯病菌的校正抑菌率分别为 88.6%、74.5%、78.5%、78.7% 和 73.1%, 优于阳性对照甲呋酰胺(70.5%). 进一步对 5种化合物抑制水稻纹枯病菌有效中浓度(EC_{50})的测定, 发现化合物 1e 的 EC_{50} 值为 2.824 mg/L, 优于阳性对照杀菌剂甲呋酰胺($EC_{50} = 7.691$ mg/L). 表明化合物 1e 对水稻纹枯病菌抑菌活性最强, 可作为先导化合物进一步结构优化.

关键词: 2-甲基-3-呋喃甲酰胺类; 合成; 抑菌活性; EC_{50}

中图分类号: S482.2

文献标识码: A

文章编号: 0490-6756(2017)01-0178-07

Design, synthesis and antifungal activity of novel 2-methyl-3-furancarboxamide derivatives

PU Tao, WANG Hong-Yu, LIU Ying, JIN Hong, TAO Ke, HOU Tai-Ping

(Key Laboratory of Bio-resource and Eco-environment of Ministry of Education,
College of Life Sciences, Sichuan University, Chengdu 610064, China)

Abstract: Based on the structure of the fungicide fenfuram for exploring high antifungal agents, twenty novel 2-methyl-3-furancarboxamide derivatives were designed, synthesized and characterized by ^1H NMR. Then, their *in vitro* antifungal activities were evaluated against five normal phytopathogenic fungi (*Rhizoctonia solani*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Phytophthora infestans*, *Pythium aphanidermatum* and *Physalospora piricola*) by mycelial growth inhibition method. In conclusion, compounds 1e, 1f, 2a, 2b and 2f exhibited stronger antifungal effects on *R. solani* with inhibition rates of 88.6%, 74.5%, 78.5%, 78.7% and 73.1%, respectively, superior to commercial fungicide fenfuram (70.5%). The EC_{50} values of the five tested compounds against *R. solani* showed that compound 1e exhibited the most potent inhibition with an EC_{50} value of 2.824 mg/L which lower than that of fenfuram ($EC_{50} = 7.691$ mg/L). As a result, compound 1e could be a lead compound for further research.

Keywords: 2-methyl-3-furancarboxamide derivatives; Synthesis; Antifungal activity; EC_{50}

收稿日期: 2015-05-18

基金项目: 国家自然科学基金(31272068)

作者简介: 蒲桃(1989-), 男, 四川巴中人, 硕士研究生. E-mail: 834976379@qq.com

通讯作者: 侯太平. E-mail: houtplab@scu.edu.cn;

1 引言

农用杀菌剂是指对病原菌起抑制或者杀灭作用的物质,具有杀死病菌孢子菌丝体或者抑制其发育生长的作用.它是农业丰收和粮食安全的重要保证,且在病菌预防和控制等方面具有不可替代的重要作用^[1-3].随着全球人口逐年增加,可耕地却逐渐减少,为了解决日益增多的人口粮食的需要,在提高单产同时,又要尽可能地减少非人为因素如病、虫、草害等造成的损失,其重要的方法之一是科学地使用杀菌剂;另一方面,杀菌剂的抗性发生较快,新作用机制、环境友好的杀菌剂新品种的开发非常重要,其品种一直处于不断更新的动态发展中^[4].

琥珀酸脱氢酶抑制剂(succinate dehydrogenase inhibitors, SDHIs)的作用靶点为病原菌线粒体呼吸电子传递链上的蛋白复合体II,通过影响病原菌的呼吸链电子传递系统,阻碍其能量的代谢,抑制病原菌的生长、导致其死亡^[5].目前该类已开发的杀菌剂都含有酰胺基(-CONH-),如甲咪唑酰胺、啉啉酰胺、噻咪唑酰胺、咪唑啉酰胺、以及近几年新研发的氟啉啉酰胺^[6].二芳醚作为一类常见的有机化合物,由于其独特的理化性质和生物活性而被广泛应用到新农药创制研究中.近年来,含二芳醚的农药品种不断被开发:1968年Itaya在拟除虫菊酯醇部分引入二苯醚结构,在提高杀虫活性的同时,也使化合物在光稳定性方面取得较大突破^[7];1988年Giba-Geigy公司在戊环唑分子中引入二苯

醚结构,获得杀菌活性高、抑菌谱广、稳定性好、对非靶标毒性低的新化合物噁醚唑;1972年Hochest公司开发出高效广谱含二苯醚的除草剂禾草灵^[8].

为得到抗菌活性更高、抗菌谱更广且结构新颖的化合物,本论文以商品化杀菌剂甲咪唑酰胺为结构基础,并结合实验室前期工作基础^[9, 10],采用活性亚结构拼接方法,将二芳醚类结构引入其中,共设计出2类20种结构新颖的2-甲基-3-咪唑甲酰胺类化合物,编号为1a-1h, 2a-2l(如图1),并通过生物活性测定筛选出高活性抑菌化合物,为寻找新的先导化合物,解决农药残留、抗性、再度猖獗问题及绿色新农药创制奠定基础.

2 材料与方法

2.1 材料

2类20种2-甲基-3-咪唑甲酰胺类化合物,编号为1a-1h, 2a-2l(如图1和表1).

2.2 方法

2.2.1 中间体的合成

(1) 2-甲基-3-咪唑甲酸的合成

具体步骤参照文献^[11],产物收率:82.3%.¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.55(s, 1H), 7.56(d, J = 1.93 Hz, 1H), 6.61(d, J = 1.94 Hz), 2.51(s, 3H).

(2) 2,5-二甲基-3-咪唑甲酸合成

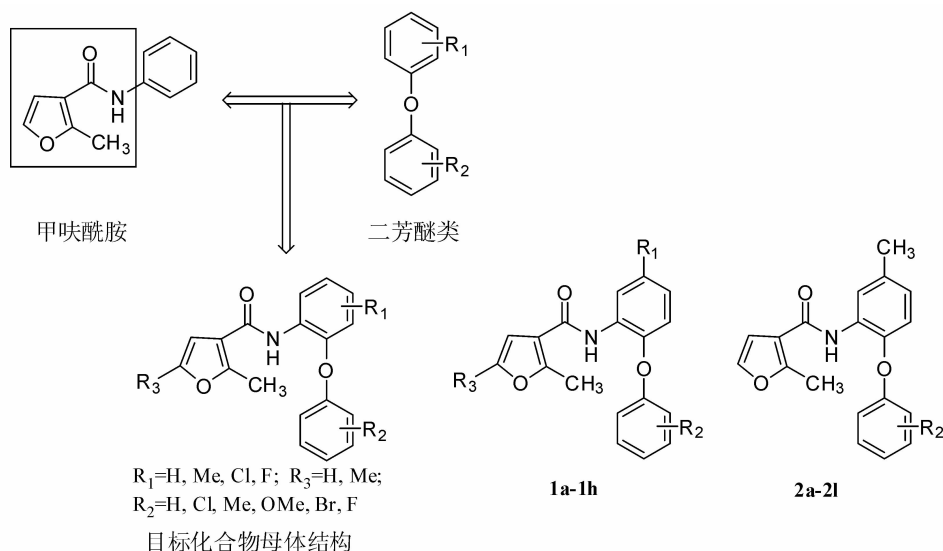


图1 目标化合物的结构设计
Fig. 1 Design of target compounds

具体步骤参照文献^[12], 产物收率: 87.1 %.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.43 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

(3) 甲基取代邻氨基二苯醚的合成

具体步骤参照文献^[13], 产物收率: 50 % ~ 80 %.

(4) 氯取代邻氨基二苯醚合成

具体步骤参照文献^[14], 产物收率: 70 % ~ 90 %.

(5) 氟取代邻氨基二苯醚合成

具体步骤参照文献^[15, 16], 产物收率: 80-95 %.

2.2.2 目标化合物的合成 目标化合物 1a-1h 具体步骤参照^[17, 18], 反应原料投入量为: 2-甲基-3-咪唑甲酸 20 mmol、25 mL 无水二氯甲烷、6-7 滴 DMF, 10 mL 二氯亚砷, 甲基取代邻氨基二苯醚 20 mmol, 25 mL DCM、5-7 mL 三乙胺.

化合物 2a-2l 的具体操作步骤与目标化合物 1a-1h 类似.

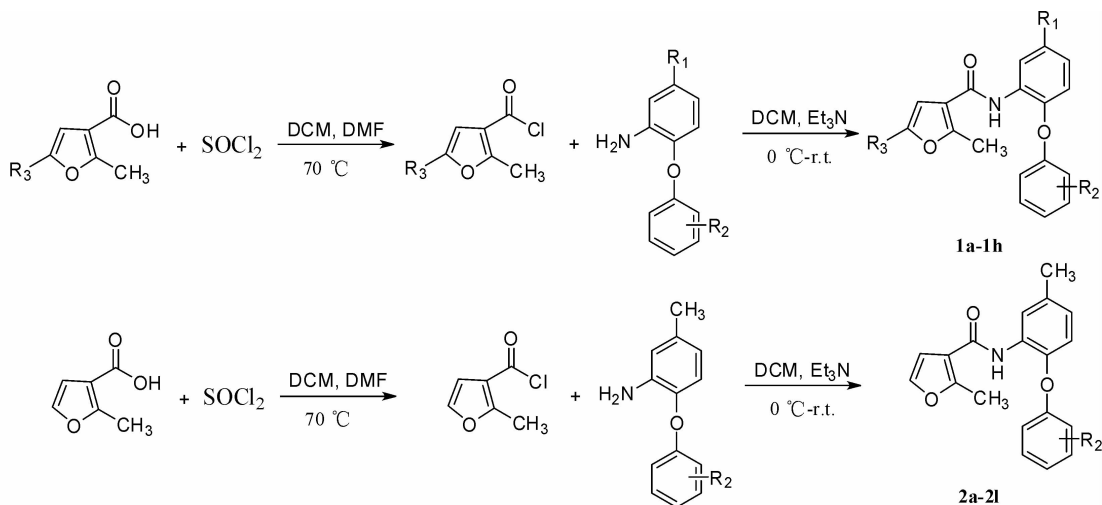


图 2 目标化合物 1a-1h 和 2a-2l 的合成

Fig. 2 Synthesis of the target compounds 1a-1h and 2a-2l

2.2.3 抑菌活性初步筛选^[19] 采用生长速率法对目标化合物 1a-1h 和 2a-2l 进行植物病原性真菌抑菌活性测试, 选取水稻纹枯病菌 (*Rhizoctonia solani*)、油菜菌核病菌 (*Sclerotinia sclerotiorum*)、马铃薯晚疫病菌 (*Phytophthora infestans*)、番茄绵腐病菌 (*Pythium aphanidermatum*) 和苹果轮纹病菌 (*Physalospora piricola*) 为供试对象, 对化学合成得到的所有目标化合物抑菌活性进行初步筛选并选取甲咪酰胺作为阳性对照进行对比, 具体操作步骤参照文献, 采用 PDA 培养基, 供试化合物的量为 20 mg, 然后稀释成浓度为 20 mg/L 含毒培养基, 每种化合物平行测定 3 次。计算校正抑菌率。

2.2.4 化合物抑制有效中浓度 (EC_{50}) 测定 具体步骤参照文献^[18], 称取供试化合物的量为 25 mg, 采用二倍稀释法最终配制成浓度梯度为 50 mg/L, 25 mg/L, 12.5 mg/L, 6.25 mg/L, 3.125 mg/L 的含毒培养基, 每种化合物平行测定 3 次, 计算校正抑菌率。

3 结果与分析

3.1 合成

两类目标化合物 1a-1h, 2a-2l 的收率、性状、熔点及核磁图谱数据结果汇总如下:

N-(5-氯-2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-2,5-二甲基-3-咪唑甲酰胺 1a.

收率, 71.2 %; 白色晶体, 熔点: 87~88 °C; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.48 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 11.19 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 3.29 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.21 Hz), 6.68 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.26 (s, 3H);

N-(5-氯-2-(4-氯苯氧基)苯基)-2,5-二甲基-3-咪唑甲酰胺 1b.

收率, 68.6 %; 白色晶体; 熔点, 86~88 °C; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, J = 2.45 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.33 (m, J = 15.

51Hz, 2H), 6.98(m, $J = 11.11\text{Hz}$, 2H), 6.96(d, $J = 2.07\text{Hz}$, 1H), 6.78(d, $J = 8.67\text{Hz}$), 5.95(s, 1H), 2.56(s, 3H), 2.24(s, 3H);

N-(5-氯-2-苯氧基苯)-2,5-二甲基-3-咪喃甲酰胺 1c.

收率, 57.3%; 黄色晶体; 熔点, 85~86 °C; $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.38 (m, $J = 15.93\text{Hz}$, 2H), 7.17 (m, $J = 14.86\text{Hz}$), 7.04 (m, $J = 9.68\text{Hz}$, 2H), 6.97 (t, $J = 11.25\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J = 8.68\text{Hz}$, 1H), 5.96 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.23 (s, 3H);

N-(5-氯-2-(甲苯基)苯)-2,5-二甲基-3-咪喃甲酰胺 1d.

收率, 55.7%; 浅黄色固体; 熔点, 75~77 °C; $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65(d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.23\text{Hz}$, 2H), 6.94 (t, $J = 8.62\text{Hz}$, 2H), 6.92 (m, $J = 3.14\text{Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J = 8.73\text{Hz}$, 1H), 5.99 s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H);

N-(2-(2,4-二氯苯氧基)-5-甲基苯基)-2,5-二甲基-3-咪喃甲酰胺 1e.

收率, 63.4%; 浅黄色固体; 熔点: 81~82 °C; $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40(d, 1H), 7.90(s, 1H), 7.48 (d, $J = 2.48\text{Hz}$, 1H), 7.18 (q, $J = 11.34\text{Hz}$, 1H), 6.90(d, $J = 8.85\text{Hz}$, 1H), 6.83 (t, $J = 10.31\text{Hz}$, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.05(s, 1H), 2.57(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.26(s, 3H);

N-(2-(4-氯苯氧基)-5-甲基苯基)-2,5-二甲基-3-咪喃甲酰胺 1f.

收率, 60.2%; 浅黄色固体; 熔点: 78~79 °C; $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 1.88$, 1H), 7.36(d, $J = 15.83\text{Hz}$, 2H), 7.02(q, $J = 10.17\text{Hz}$, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.92 (t, $J = 10.84\text{Hz}$, 2H), 6.39(s, 1H), 2.40(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.20(s, 3H);

N-(5-氯-2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-2-甲基-3-咪喃甲酰胺 1g.

收率, 76.3%; 白色固体; 熔点: 80~82 °C; $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 7.87(d, $J = 2.55\text{Hz}$, 1H), 7.74(d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H), 7.58(d, $J = 2.10\text{Hz}$, 1H), 7.42 (q, $J = 11.17\text{Hz}$, 1H), 7.26(q, $J = 11.54\text{Hz}$,

1H), 7.06(d, $J = 8.89\text{Hz}$, 1H), 6.95(d, $J = 8.89\text{Hz}$, 1H), 6.89(d, $J = 2.10\text{Hz}$, 1H), 2.49 (s, 3H);

N-(2-(2,4-二氯苯氧基)-5-氟苯基)-2-甲基-3-咪喃甲酰胺 1h.

收率, 78.7%; 白色固体; 熔点: 85~86 °C; $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41(s, 1H), 7.72 (d, $J = 2.41\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 2.79\text{Hz}$, 1H), 7.57(d, $J = 2.03\text{Hz}$, 1H), 7.38(q, $J = 11.47\text{Hz}$, 1H), 7.08 (q, $J = 13.82\text{Hz}$, 1H), 7.04(t, $J = 8.75\text{Hz}$, 1H), 6.96(d, $J = 8.94\text{Hz}$, 1H), 6.86(d, $J = 2.00\text{Hz}$, 1H), 2.48(s, 3H);

2-甲基-N-(5-甲基-2-苯氧基苯基)-3-咪喃甲酰胺 2a.

收率: 37.5%; 黄色液体; $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19(s, 1H), 7.60(d, $J = 1.94\text{Hz}$, 1H), 7.51(d, $J = 2.05$, 1H), 7.32 (m, $J = 16.07\text{Hz}$, 2H), 7.03(m, $J = 25.33\text{Hz}$, 2H), 6.93(m, $J = 19.48\text{Hz}$, 3H), 6.81(d, $J = 2.05\text{Hz}$, 1H), 2.45(s, 3H), 2.32(s, 3H);

N-(2-(4-氯苯氧基)-5-甲基苯基)-2-甲基-3-咪喃甲酰胺 2b.

收率: 75.6%; 白色固体; 熔点: 65~67 °C; $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25(s, 1H), 7.55 (d, $J = 1.60\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J = 2.09\text{Hz}$, 1H), 7.36(t, $J = 4.69\text{Hz}$, 1H), 7.34(d, $J = 2.22\text{Hz}$, 1H), 7.05(q, $J = 10.49\text{Hz}$, 1H), 6.94 (t, $J = 3.96\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J = 2.29\text{Hz}$, 1H), 6.86(q, $J = 9.05\text{Hz}$, 1H), 6.81(d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 2.45(s, 3H), 2.32(s, 3H);

N-(2-(2-氯苯氧基)-5-甲基苯基)-2-甲基-3-咪喃甲酰胺 2c.

收率: 71.9%; 白色固体; 熔点: 70~72 °C; $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24(s, 1H), 7.56(d, $J = 1.97\text{Hz}$, 1H), 7.55(d, $J = 2.12\text{Hz}$, 1H), 7.53(q, $J = 9.61\text{Hz}$, 1H), 7.28(m, $J = 17.33\text{Hz}$, 1H), 7.12(m, $J = 16.95\text{Hz}$, 1H), 7.02(q, $J = 10.57\text{Hz}$, 1H), 6.94(q, $J = 9.64\text{Hz}$, 1H), 6.86(d, $J = 2.04\text{Hz}$, 1H), 6.81(d, $J = 8.20\text{Hz}$, 1H), 2.47(s, 3H), 2.32(s, 3H);

N-(2-(2,4-二氯苯氧基)-5-甲基苯基)-2-甲基-3-咪喃甲酰胺 2d.

收率: 65.7%; 白色固体; 熔点: 75~77 °C;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28(s, 1H), 7.68(d, $J = 2.49\text{Hz}$, 1H), 7.54(d, $J = 2.04\text{Hz}$, 1H), 7.51(d, $J = 1.75\text{Hz}$, 1H), 7.35(q, $J = 11.43\text{Hz}$, 1H), 7.05(q, $J = 10.35\text{Hz}$, 1H), 6.89(q, $J = 19.89\text{Hz}$, 2H), 6.85(d, $J = 2.04\text{Hz}$, 1H), 2.46(s, 3H), 2.32(s, 3H);

N-(2-(2,4-二甲苯氧基)-5-甲基苯基)-2-甲基-3-咪喃甲酰胺 2e.

收率: 59.3%; 淡黄色液体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.55(d, $J = 2.06\text{Hz}$, 1H), 7.07(d, $J = 2.03\text{Hz}$, 1H), 6.94(m, $J = 17.32\text{Hz}$, 2H), 6.89(d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 6.69(d, $J = 8.23\text{Hz}$, 1H), 6.60(d, $J = 8.37\text{Hz}$, 1H), 2.50(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.23(s, 3H), 2.15(s, 3H);

2-甲基-N-(5-甲基-2-(对甲苯基)苯基)-3-咪喃甲酰胺 2f.

收率: 43.1%; 淡黄色; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17(s, 1H), 7.59(d, $J = 2.11\text{Hz}$, 1H), 7.53(d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 7.13(s, 1H), 7.11(s, 1H), 6.99(q, $J = 10.24\text{Hz}$, 1H), 6.86(d, $J = 2.94\text{Hz}$, 1H), 6.84(q, $J = 4.36\text{Hz}$, 2H), 6.83(d, $J = 1.97\text{Hz}$, 1H); 2.47(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.24(s, 3H);

2-甲基-N-(5-甲基-2-(邻甲苯基)苯基)-3-咪喃甲酰胺 2g.

收率: 27.9%; 白色固体; 熔点: 65~67 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16(s, 1H), 7.57(d, $J = 2.00\text{Hz}$, 1H), 7.54(d, $J = 2.06\text{Hz}$, 1H), 7.25(d, $J = 7.56\text{Hz}$, 1H), 7.13(m, $J = 17.00\text{Hz}$, 1H), 6.99(m, $J = 27.87\text{Hz}$, 2H), 6.84(d, $J = 2.06\text{Hz}$, 1H), 6.74(q, $J = 9.06\text{Hz}$, 1H), 6.69(d, $J = 8.26\text{Hz}$, 1H), 2.47(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.22(s, 3H);

N-(2-(2-甲氧基苯氧基)-5-甲基苯基)-2-甲基-3-咪喃甲酰胺 2h.

收率: 57.2%; 黄色固体; 熔点: 70~72 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10(s, 1H), 7.64(d, $J = 2.01\text{Hz}$, 1H), 7.57(d, $J = 2.04\text{Hz}$, 1H), 7.14(t, $J = 3.26\text{Hz}$, 1H), 7.13(d, $J = 0.93\text{Hz}$, 1H), 6.98(q, $J = 8.64\text{Hz}$, 1H), 6.93(q, $J = 8.82\text{Hz}$, 1H), 6.91(d, $J = 3.28\text{Hz}$, 1H), 6.90(q, $J = 5.06\text{Hz}$, 1H), 6.64(d, $J = 8.34\text{Hz}$, 1H), 3.75(s, 3H), 2.52(s,

3H), 2.28(s, 3H);

N-(2-(4-甲氧基苯基)-5-甲基苯基)-2-甲基-3-咪喃甲酰胺 2i.

收率: 64.7%; 淡黄色固体; 熔点: 65~66 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18(s, 1H), 7.57(d, $J = 2.01\text{Hz}$, 1H), 7.54(d, $J = 2.06\text{Hz}$, 1H), 6.97(m, $J = 15.93\text{Hz}$, 1H), 6.93(q, $J = 9.20\text{Hz}$, 2H), 6.91(t, $J = 5.76\text{Hz}$, 2H), 6.89(q, $J = 2.01\text{Hz}$, 1H), 6.77(m, $J = 8.23\text{Hz}$, 1H), 6.90(q, $J = 5.06\text{Hz}$, 1H), 6.64(d, $J = 8.34\text{Hz}$, 1H), 3.71(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.29(s, 3H);

N-(2-(4-溴苯氧基)-5-甲基苯基)-2-甲基-3-咪喃甲酰胺 2j.

收率: 73.3%; 黄色固体; 熔点: 80~81 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25(s, 1H), 7.54(d, $J = 1.94\text{Hz}$, 1H), 7.52(t, $J = 5.85\text{Hz}$, 1H), 7.47(m, $J = 15.80\text{Hz}$, 2H), 7.03(q, $J = 10.59\text{Hz}$, 1H), 6.96(q, $J = 13.24\text{Hz}$, 1H), 6.87(m, $J = 21.40\text{Hz}$, 2H), 6.81(d, $J = 1.97\text{Hz}$, 1H); 2.44(s, 3H), 2.32(s, 3H);

N-(2-(4-氟苯氧基)-5-甲基苯基)-2-甲基-3-咪喃甲酰胺 2k.

收率: 63.4%; 白色固体; 熔点: 77~78 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23(s, 1H), 7.54(d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 7.53(d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 7.15(m, $J = 25.78\text{Hz}$, 2H), 7.02(q, $J = 10.37\text{Hz}$, 1H), 6.96(m, $J = 21.69\text{Hz}$, 2H), 6.88(d, $J = 8.18\text{Hz}$, 1H), 6.84(d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H); 2.46(s, 3H), 2.31(s, 3H);

N-(2-(4-叔丁基苯氧基)-5-甲基苯基)-2-甲基-3-咪喃甲酰胺 2l.

收率: 56.3%; 淡黄色固体; 熔点: 62~64 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15(s, 1H), 7.59(d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 7.52(d, $J = 1.93\text{Hz}$, 1H), 7.33(m, $J = 18.86\text{Hz}$, 2H), 7.00(q, $J = 10.31\text{Hz}$, 1H), 6.88(m, $J = 11.03\text{Hz}$, 2H), 6.85(d, $J = 3.36\text{Hz}$, 1H), 6.81(d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 2.45(s, 3H), 2.30(s, 3H), 1.24(s, 9H);

3.2 目标化合物抑菌活性的初筛

两类目标化合物对五种植物性病原真菌的抑菌活性测定,结果如表 1 所示.

表 1 目标化合物在浓度为 20 mg/L 时对 5 种植物病原真菌的抑菌率

Tab. 1 The correct inhibition against five phytopathogenic fungi of target compounds at 20 mg/L concentration

NO.	R ₂	R ₁	R ₃	校正抑菌率(%)				
				水稻纹枯病菌	油菜菌核病菌	马铃薯晚疫病菌	番茄绵腐病菌	苹果轮纹病菌
1a	2,4-Cl ₂	Cl	Me	19.4	55.8	13.3	--	14.9
1b	4-Cl	Cl	Me	27.1	36.7	15.6	--	12.7
1c	H	Cl	Me	10.3	44.6	12.1	--	11.8
1d	4-Me	Cl	Me	11.6	34.5	11.8	--	55.7
1e	2,4-Cl ₂	Me	Me	88.6	76.5	15.7	--	47.2
1f	4-Cl	Me	Me	74.5	52.7	14.4	--	54.9
1g	2,4-Cl ₂	Cl	H	27.2	81.3	11.4	--	51.7
1h	2,4-Cl ₂	F	H	35.1	56.8	12.3	--	8.3
2a	H	Me	H	78.5	77.	33.3	65.4	45.1
2b	4-Cl	Me	H	78.7	53.4	35.5	40.1	25.6
2c	2-Cl	Me	H	55.9	77.6	28.4	37.2	25.2
2d	2,4-Cl ₂	Me	H	60.3	60.7	20.4	32.0	27.0
2e	2,4-Me	Me	H	62.2	72.0	27.8	34.5	29.2
2f	4-Me	Me	H	73.1	67.2	24.3	48.1	21.9
2g	2-Me	Me	H	61.6	50.7	26.8	38.5	26.3
2h	2-OMe	Me	H	54.2	39.8	34.8	48.5	27.9
2i	4-OMe	Me	H	67.8	68.	23.2	57.8	25.7
2j	4-Br	Me	H	67.4	60.4	23.2	22.2	24.5
2k	4-F	Me	H	66.4	63.6	21.8	21.1	22.3
2l	4-tBu	Me	H	52.6	78.7	12.3	29.8	35.4
	甲咪酰胺			70.5	51.7	15.7	44.5	26.3

注:“--”表示未有抑菌活性。

从表 1 可以看出,两类化合物对水稻纹枯病菌、油菜菌核病菌表现出强劲的抑菌活性,而对马铃薯晚疫病菌、番茄绵腐病菌、苹果轮纹病菌抑菌活性稍弱,可见,该类酰胺类化合物在抑菌方面有着较强的选择性。在初始浓度为 20 mg/L 时,第一类化合物对水稻纹枯病菌抑菌率在 10 %~90 % 之间,对油菜菌核病菌的抑菌率在 30 %~90 % 之间,对另外三种菌抑菌活性低于 60%。其中化合物 1e、1f 对水稻纹枯病菌的校正抑菌率分别为 88.6 %、74.5 %,优于阳性对照甲咪酰胺(70.5 %)。第二类化合物对水稻纹枯病菌抑菌率在 50 %~80 % 之间,对油菜菌核病菌抑菌率在 30 %~80 % 之间,对另外三种菌抑菌率低于 70 %。其中化合物 2a、2b 和 2f 对水稻纹枯病菌的校正抑菌率分别为 78.5 %、78.7 % 和 73.1 %,优于甲咪酰胺(70.5 %)。这表明当目标化合物母体结构中 R₁ 位置处有供电子基团取代且 R₂ 在芳环对位取代时,化合物对水稻纹枯病菌表现出较强的抑菌效果。

3.3 五种化合物对水稻纹枯病菌 EC₅₀ 测定

按照“3.2”步骤对具有明显抑菌活性的 5 种化合物(1e、1f、2a、2b、2f),进行了对水稻纹枯病菌(*R. solani*)的 EC₅₀ 值的测定,结果如表 2 所示。

表 2 五种化合物对水稻纹枯病菌 EC₅₀ 的测试Tab. 2 EC₅₀ values against *R. solani* of five compounds

化合物	EC ₅₀ ± SD(mg/L)	correlation/r
1e	2.824 ± 1.430	0.9926
1f	6.854 ± 1.177	0.9920
2a	6.6105 ± 2.048	0.9724
2b	6.3560 ± 1.431	0.9740
2f	7.089 ± 5.244	0.9896
fenfuram	7.691 ± 1.217	0.9874

从表 2 可以看出,5 种供试化合物对水稻纹枯病菌的 EC₅₀ 值都低于杀菌剂甲咪酰胺(EC₅₀ = 7.691 mg/L),其中化合物 1e 的 EC₅₀ 值最低,为 2.824 mg/L,进一步说明该化合物的抑菌效果强于其他的化合物和阳性对照甲咪酰胺。

4 讨 论

本论文共设计、合成了 20 种 2-甲基-3-咪喃甲酰胺类系列化合物, 它们的结构得到了¹H-NMR 的确定。在对 5 种常见且具有代表性植物病原性真菌抑菌活性的测定中, 筛选出 5 种化合物即 1e、1f、2a、2b 和 2f 对水稻纹枯病菌有较强的抑菌活性, 结果显示优于阳性对照杀菌剂甲咪酰胺(70.5%)。此外, 5 种化合物对水稻纹枯病菌的 EC_{50} 测定结果表明, 化合物 1e 的 EC_{50} 值最低, 为 2.824 mg/L, 优于其他化合物及甲咪酰胺($EC_{50} = 7.691$ mg/L)。对甲咪酰胺引入二芳醚类结构优化时, 获得了较好结果, 并且卤素原子在二芳醚环上的取代会大大增强化合物的抑菌活性, 可推测具有该类结构化合物对水稻纹枯病菌能够显示出较强抑菌活性, 可作为先导化合物进一步结构优化。

参考文献:

[1] Stefan B, Julia K, Carl F N. Chemistry and biology of mycotoxins and related fungal metabolites [J]. Chemical Review, 2009, (109): 3903.

[2] David J, Newman G M, Kenneth M S. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002 [J]. Journal of Natural Products, 2003, (66): 1022.

[3] 莫捷, 王圣航, 罗锟, 等. 玉米灰斑病拮抗链霉菌 S3-5 的筛选及鉴定. 四川大学学报: 自然科学版, 2016, 53(1): 175.

[4] Clemens L, Stephane J, Torsten L, *et al.* Current challenges and trends in the discovery of agrochemicals [J]. Science, 2013, (341): 742.

[5] 仇是胜, 柏亚罗. 琥珀酸脱氢酶抑制剂类杀菌剂的研发进展(I) [J]. 现代农药, 2014, (6): 41.

[6] 林雨佳, 华乃震. 新一代 SDH 抑制剂型杀菌剂品种进展、市场和应用 [J]. 中国农药, 2013, (9): 36.

[7] 王鸣华, 杨春龙, 蒋木庚. 含二芳醚农药的研究进展 [J]. 世界农药, 2002, (2): 13.

[8] 李敬, 柴凤兰, 董玉涛. 杀菌剂噁醚唑合成工艺研究 [J]. 广州化工, 2011, (21): 99.

[9] Liu W, Shi H M, Jin H, *et al.* Design, Synthesis and antifungal activity of a series of novel analogs

based on diphenyl ketones [J]. Chemical Biology & Drug Design, 2009, 73(6): 661.

[10] Wen F, Zhang H, Yu Z Y, *et al.* Design, synthesis and antifungal/insecticidal evaluation of novel nicotinamide derivatives [J]. Pesticide Biochemistry and Physiology, 2010, 98(2): 248.

[11] Nazef N, Davies R D, Greaney M F. Formal synthesis of merrillactone using a domino cyanide 1,4-addition--aldol cyclization [J]. Organic Letters, 2012, (14): 3720.

[12] Hurd C D, Wilkinson K. C-Alkylation and O-Alkylation in the synthesis of substituted Furoic acids [J]. Journal of the American Chemical Society, 1948, 70(2): 739.

[13] Rockway T W, Betebenner, D A, Krueger A C, *et al.* Preparation of 1,6-and 1,8-naphthyridines as antiviral compounds for treatment of HCV infections [P]. PCT Int. Appl. WO 2007076035, 2007.

[14] 朱泉, 李世琪, 何瑾馨, 等. 织物抗菌整理剂 2,4,4-三氯-2-羟基二苯醚的合成 [J]. 中国纺织大学学报, 1991, 17(3): 48.

[15] Zhang M R, Jun K K, Terushi H, *et al.* N-(5-Fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-(2-[¹³¹I]iodo-5-methoxybenzyl) acetamide: apotent iodinated radioligand for the peripheral-type benzodiazepine receptor in Brain [J]. Journal of Medical Chemistry, 2007, 50: 848.

[16] Wang M, Gao M, Hutchins G D. Synthesis of [¹¹C]FEDAA1106 as a new PET imaging probe of peripheral benzodiazepine receptor expression [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 44(6): 2748.

[17] Rashmi P, Rao G K, Devi K A. novel aryl ether derivatives as antiinflammatory and analgesics [J]. E. J. Chem. 2011, 8: 1401.

[18] Rino L, Daniele N. Peroxydicarbonate-mediated oxidation of IV-(ortho-aryloxyphenyl) and N-(ortho-arylaminophenyl) aldimines [J]. Tetrahedron. 1995, 51: 12143.

[19] Chen Q, Zhu X L, Jiang L L. Synthesis, antifungal activity and CoMFA analysis of novel 1,2,4-triazolo [1,5-a]pyrimidine derivatives [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 43(3): 595.