

doi: 10.3969/j.issn.0490-6756.2017.04.030

# 二芳胺基呋喃甲酰胺类化合物的合成 设计及抗菌活性研究

王宏宇, 张肖肖, 高续恒, 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:** 酰胺类化合物是最重要的农用杀菌剂之一。为了获得具有高抗植物病原真菌活性的新型酰胺类化合物, 本论文设计、合成了 20 种结构新颖的含二芳胺结构的 2-甲基-3 呋喃甲酰胺类化合物, 并通过了<sup>1</sup>H NMR 的结构确定。采用菌丝生长速率法对合成的化合物进行抗四种植物病原真菌的活性测定, 结果表明大部分化合物对油菜菌核病菌和水稻纹枯病菌表现出显著抑菌效果。化合物 1i 对油菜菌核病菌的  $EC_{50}$  值为 1.9229 mg/L, 优于商品杀菌剂啮酰菌胺(2.6736 mg/L)和先导杀菌剂甲呋酰胺(9.9667 mg/L), 显示出较好的抗菌活性, 为进一步以此类新型杀菌剂进行先导优化提供理论基础。

**关键词:** 呋喃甲酰胺类化合物; 二芳胺; 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)04-0845-06

## Design, synthesis and antifungal activity of novel furancarboxamide analogues containing a diarylamine moiety

WANG Hong-Yu, ZHANG Xiao-Xiao, GAO Xu-Heng, 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:** Carboxylic amides are one of the most important classes of agricultural fungicides. To discover new carboxylic amide analogues with high activity against plant pathogenic fungi, twenty novel furancarboxamide analogues containing a diarylamine moiety were designed, synthesized and characterized by <sup>1</sup>H NMR. Their antifungal activities *in vitro* were evaluated against four phytopathogenic fungi (*Rhizoctonia solani*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Pythium aphanidermatum* and *Fusarium oxysporum*) by mycelium growth inhibition method. Most compounds showed significant antifungal effect on *R. solani* and *S. sclerotiorum*, however, slightly weak antifungal effect on *P. aphanidermatum* and *F. oxysporum*. Compound 1i exhibited the most potent antifungal effect on *S. sclerotiorum* with  $EC_{50}$  value of 1.9229 mg/L, superior to commercial fungicides boscalid ( $EC_{50}$  = 2.6736 mg/L) and lead fungicide fenfuram ( $EC_{50}$  = 9.9667 mg/L). The present work demonstrated that furancarboxamide analogues containing a diarylamine moiety could be used as a lead structure for further developing novel fungicides.

**Keywords:** Furancarboxamide analogues; Diarylamine; Synthesis; Antifungal activity;  $EC_{50}$

收稿日期: 2016-03-23

基金项目: “十三五”国家重点研发计划课题(2016YFC0502004)

作者简介: 王宏宇(1990-), 男, 四川内江人, 研究方向农药化学, 在读硕士研究生. E-mail: 125136095@qq.com

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

## 1 引言

咪喃类衍生物是一类具有广谱杀菌活性化合物,尤其对大部分革兰氏阳性菌和阴性菌以及真菌和原虫具有较高生物活性<sup>[1, 2]</sup>. 因此新型咪喃类化合物的设计合成与活性研究是近几年化学家和药物学家追逐的热点. 随着交叉学科的深入研究,以咪喃作为底物的新药开发也越来越多,不仅在医学领域,也在农业领域有所突破<sup>[3]</sup>. 植物致病病原真菌是影响农作物产量的主要病害之一,虽然近年来已有大量含咪喃衍生物的农业杀菌剂投入使用,

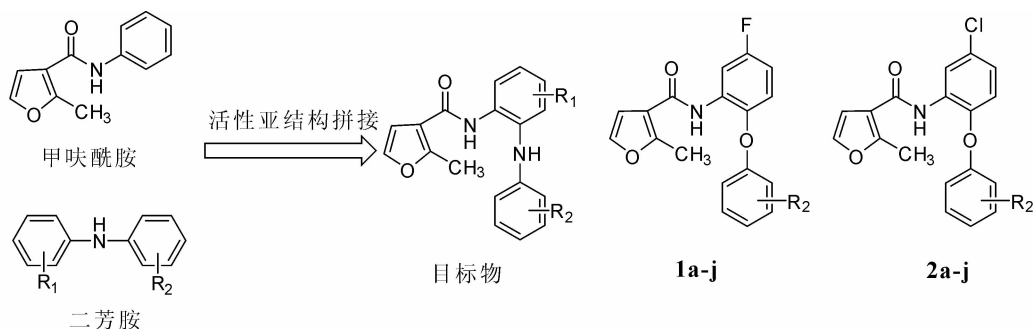


图 1 目标化合物的结构设计  
Fig. 1 Design of target compounds

## 2 材料与方法

### 2.1 材料

2 类 20 种二芳胺基咪喃甲酰胺类化合物,编号为 1a-j、2a-j(如图 1 和表 1)

### 2.2 方法

#### 2.2.1 中间体的合成

##### (1) 2-甲基-3-咪喃甲酸的合成

具体参照文献<sup>[9]</sup>,产率为 75%. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.51 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 6.61 (d, *J* = 1.94 Hz, 1H, =CH-), 7.56 (d, *J* = 1.93 Hz, 1H, -O-CH=), δ 12.55 (s, 1H, -COOH).

##### (2) 4-氟取代邻氨基二芳胺的合成

具体操作步骤参见文献<sup>[10-11]</sup>,收率为:50~85%.

##### (3) 4-氯取代邻氨基二芳胺的合成

具体操作步骤参见文献<sup>[12]</sup>,收率为:50~70%.

2.2.2 目标化合物的合成 目标化合物 1a-j 合成步骤参照<sup>[9, 13]</sup>,反应原料投入量:10 mmol 2-甲基-3-咪喃甲酸、15 mL 无水二氯甲烷、3~5 滴 DMF、8 mL 二氯亚砷、温度为 70 °C;10 mmol 甲

但仍然存在低效、难降解等问题,因此新型咪喃酰胺类杀菌剂的开发仍然具有很高的应用价值<sup>[4]</sup>.

本实验室致力于寻找结构新颖、杀菌谱广、杀菌效果显著的新型化合物<sup>[5]</sup>. 通过查阅大量文献发现,酰胺类化合物具有显著的杀菌活性,并且在酰胺中引入咪喃环后,其化合物的杀菌活性能得到显著提高<sup>[6]</sup>. 本论文以琥珀酸脱氢酶杀菌剂甲咪酰胺为先导化合物<sup>[7-8]</sup>,采用活性亚结构拼接的办法,以具有抗菌活性的二芳胺基代替甲咪酰胺上的苯基,最终设计、合成出两类新型的含二芳胺基咪喃甲酰胺类化合物 1a-j、2a-j. 化合物的结构设计如图 1 所示.

基取代邻氨基二芳胺,3~5 mL 三乙胺、15 mL 无水二氯甲烷、温度 0 °C. 目标化合物 2a-j 合成操作步骤参考目标化合物 1a-j 的合成步骤.

### 2.3 生物活性测试

2.3.1 抑菌活性初步筛选<sup>[14]</sup> 采用生长速率法测定 20 种化合物在浓度为 20mg/L 时对 4 种植物病原真菌的抑菌活性,供试菌种分别为水稻纹枯病菌(*Rhizoctonia solani*)、番茄绵腐病菌(*Pythium aphanidermatum*)、油菜菌核病菌(*Sclerotinia sclerotiorum*)和尖孢镰刀病菌(*Fusarium oxysporum*)植物病原真菌. 每种化合物平行 3 次,设置空白对照,阳性对照为啶酰菌胺和甲咪酰胺<sup>[15]</sup>.

2.3.2 化合物抑制有效中浓度(*EC*<sub>50</sub>)测定<sup>[16]</sup> 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. 具体步骤参照文献<sup>[17]</sup>.

## 3 结果与分析

### 3.1 合成

目标化合物 1a-j、2a-j 的名称、收率、性状及核磁数据如下:

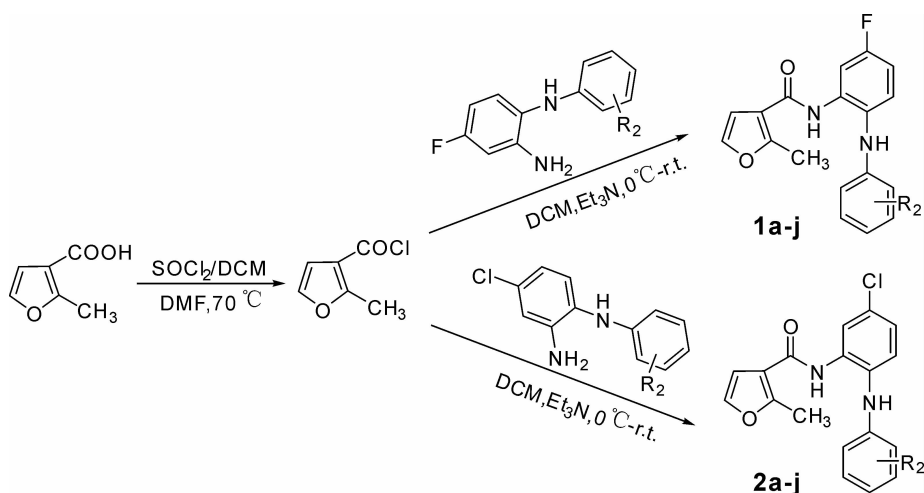


图2 目标化合物 1a-j、2a-j 的合成

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

N-(4-氟-2-(苯胺基)苯基)-2-甲基-3-咪唑甲酰胺 1a

产率: 60.7%; 白色粉末; 熔点: 124.5-125.4 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.10 (s, 1H), 7.67 (dd,  $J = 10.6, 3.0$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.29 (dd,  $J = 8.9, 5.9$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J = 8.4, 7.4$  Hz, 2H), 7.00 (td,  $J = 8.5, 3.0$  Hz, 1H), 6.80~6.71 (m, 4H), 2.51 (s, 3H).

N-(4-氟-2-(4-氟苯氨基)苯基)-2-甲基-3-咪唑甲酰胺 1b

产率: 53.9%; 白色固体; 熔点: 145.1~145.6 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.24 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.07 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.89 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 2.53 (s, 3H).

N-(2-((3,4-二氟苯氨基)-4-氟苯基)-2-甲基-3-咪唑甲酰胺 1c

产率: 61.2%; 褐色固体; 熔点: 149.9-150.5 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.17 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.20 (dd,  $J = 19.1, 9.5$  Hz, 1H), 7.03 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.69 (dd,  $J = 10.6, 6.7$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 2.51 (s, 3H).

N-(2-(2,4-二氟苯氨基)-4-氟苯基)-2-甲基-3-咪唑甲酰胺 1d

产率: 52.1%; 淡黄色固; 熔点: 143.4-116.4 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.47

(s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (dd,  $J = 10.2, 2.4$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 11.9$  Hz, 2H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.03 (td,  $J = 8.5, 2.5$  Hz, 1H), 6.94-6.83 (m, 3H), 2.54 (s, 3H).

N-(4-氟-2-(3-氯苯氨基)苯基)-2-甲基-3-咪唑甲酰胺 1e

产率: 49.2%; 棕色固体; 熔点: 138.1-138.9 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.14 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (dd,  $J = 10.6, 3.0$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 8.8, 5.9$  Hz, 1H), 7.15 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.04 (td,  $J = 8.5, 3.0$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.72-6.61 (m, 2H), 2.51 (s, 3H).

N-(2-(4-氯苯氨基)-4-氟苯基)-2-甲基-3-咪唑甲酰胺 1f

产率: 73.8%; 棕色固体; 熔点: 136.2-137.1 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24 (dd,  $J = 10.7, 2.9$  Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.20 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 6.83-6.78 (m, 1H), 6.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.16 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 2.55 (s, 3H).

N-(2-(2,4-二氯苯氨基)-4-氟苯基)-2-甲基-3-咪唑甲酰胺 1g

产率: 56.7%; 淡黄色粉末; 熔点: 112.9-113.6 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.70 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.37 (dd,  $J = 8.9, 5.9$  Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 6.85 (d,  $J$

= 2.0 Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 2.54 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H).

N-(2-(4-溴苯氨基)-4-氟苯基)-2-甲基-3-咪喃甲酰胺 1h

产率: 60.1%; 棕色固体; 熔点: 139.2-140.5 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.14 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 29.5$  Hz, 3H), 7.29 (s, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.83-6.63 (m, 3H), 2.51 (s, 3H).

N-(4-氟-2-(4-甲苯氨基)苯基)-2-甲基-3-咪喃甲酰胺 1i

产率: 63.2%; 紫色固体; 熔点: 111.3-121.5 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.12 (s, 1H), 7.63 (dd,  $J = 10.6, 3.0$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (dd,  $J = 8.9, 5.9$  Hz, 1H), 7.02-6.91 (m, 3H), 6.76 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

N-(4-氟-2-((4-甲氧基苯氨基)苯基)-2-甲基-3-咪喃甲酰胺 1j

产率: 49.8%; 紫色固体; 熔点: 15.7-144.6 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.14 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (dd,  $J = 8.9, 5.8$  Hz, 1H), 6.94 (td,  $J = 8.5, 3.0$  Hz, 1H), 6.83 (s, 5H), 3.68 (s, 3H), 2.52 (d,  $J = 5.4$  Hz, 3H).

N-(4-氯-2-(苯胺基)苯基)-2-甲基-3-咪喃甲酰胺 2a

产率: 61.1%; 粉红色固体; 熔点: 114.5-115.2 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.24 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.17 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.90 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.82 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 2.52 (d,  $J = 5.5$  Hz, 3H).

N-(4-氯-2-(4-氟苯氨基)苯基)-2-甲基-3-咪喃甲酰胺 2b

产率: 67.1%; 白色固体; 熔点: 119.2-120.5 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.13 (s, 1H), 7.64 (dd,  $J = 10.5, 2.5$  Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (dd,  $J = 8.6, 6.0$  Hz, 1H), 7.06-6.95 (m, 3H), 6.84-6.75 (m, 3H), 2.52 (s, 3H).

N-(4-氯-2-((2,4-二氟苯氨基)苯基)-2-甲基-3-咪喃甲酰胺 2c

产率: 69.7%; 白色固体; 熔点: 127.7-128.9 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.51 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (ddd,  $J = 11.6, 8.9, 2.8$  Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H), 7.05 (td,  $J = 9.2, 5.9$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 2.54 (s, 3H).

N-(4-氯-2-((3,4-二氟苯氨基)苯基)-2-甲基-3-咪喃甲酰胺 2d

产率: 60.7%; 棕色固体; 熔点: 140.7-141.9 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.27 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 7.31-7.17 (m, 3H), 6.92-6.79 (m, 2H), 6.68 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 2.52 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

N-(4-氯-2-((3-氯苯氨基)苯基)-2-甲基-3-咪喃甲酰胺 2e

产率: 49.1%; 黄色固体; 熔点: 132.4-133.9 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.23 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.58 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.87-6.77 (m, 4H), 2.52 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H).

N-(4-氯-2-((4-氯苯氨基)苯基)-2-甲基-3-咪喃甲酰胺 2f

产率: 63.6%; 棕色固体; 熔点: 107.2-108.1 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.22 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.18 (q,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1H), 6.71-6.66 (m, 2H), 6.20 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 2.57 (s, 3H).

N-(4-氯-2-((2,4-二氯苯氨基)苯基)-2-甲基-3-咪喃甲酰胺 2g

收率: 54.2%; 棕色固体; 熔点: 120.3-121.6 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.26 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.14 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 7.29-7.15 (m, 1H), 7.12 (dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.21 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 2.57 (s, 3H).

N-(2-((4-溴苯氨基)-4-氯苯基)-2-甲基-3-咪喃甲酰胺 2h

产率: 63.4%; 棕色固体; 熔点: 147.1-148.3 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.29 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.14 (td,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.25 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 2.58 (s, 3H).

N-(4-氯-2-(4-甲基苯氨基)苯基)-2-甲基-3-咪喃甲酰胺 2i

产率: 59.7%; 白色固体; 熔点: 138.9-140.2 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.25 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 13.0$  Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.16 (d,  $J = 18.3$  Hz, 2H), 7.04 (s, 2H), 6.87 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

N-(4-氯-2-((4-甲氧基苯氨基)苯基)-2-甲基-

3-咪喃甲酰胺 2j

产率: 71.3%; 白色固体; 熔点: 125.7-126.5 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.27 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d,  $J = 45.6$  Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 20.8$  Hz, 3H), 6.87 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.53 (d,  $J = 11.9$  Hz, 3H).

### 3.2 目标化合物抗菌活性的初筛

两类目标化合物对4种植物病原真菌的抑菌活性测定结果如下列表1所示:在20 mg/L浓度下,化合物1b、1h、1i、1j和2b对油菜菌核病菌的校正抑制率分别为92.86%、90.48%、93.09%、90.74%和93.96%,均高于先导商品杀菌剂甲咪唑胺(65.61%),也高于商品杀菌剂啉酰菌胺(89.71%)。同时化合物1a对水稻纹枯病菌的抑菌活性为79.65%,也高于先导杀菌剂甲咪唑胺和商品杀菌剂啉酰菌胺。

表1 目标化合物在20 mg/L浓度下对四种植物病原菌的校正抑菌率

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

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	抑菌活性率(%)			
			水稻纹枯病菌	油菜菌核病菌	番茄溃疡病菌	尖孢镰刀病菌
1a	F	H	79.65	82.09	71.78	30.63
1b	F	4-F	70.73	92.86	64.68	0.11
1c	F	2,4-F <sub>2</sub>	24.19	80.23	7.32	28.22
1d	F	3,4-F <sub>2</sub>	41.46	64.00	19.34	12.65
1e	F	3-Cl	64.02	53.97	10.82	11.78
1f	F	4-Cl	70.33	82.07	65.27	32.71
1g	F	2,4-Cl <sub>2</sub>	58.54	83.22	32.77	39.64
1h	F	4-Br	70.12	90.48	54.37	42.27
1i	F	4-CH <sub>3</sub>	65.24	93.09	51.07	7.16
1j	F	4-OCH <sub>3</sub>	56.09	90.74	33.13	24.37
2a	Cl	H	70.68	79.74	74.96	41.46
2b	Cl	4-F	71.41	93.96	79.43	38.29
2c	Cl	2,4-F <sub>2</sub>	64.79	70.25	77.29	30.64
2d	Cl	3,4-F <sub>2</sub>	51.12	89.63	76.53	32.38
2e	Cl	3-Cl	67.77	56.25	64.48	33.62
2f	Cl	4-Cl	63.41	26.65	29.62	5.58
2g	Cl	2,4-Cl <sub>2</sub>	65.12	34.78	51.79	31.72
2h	Cl	4-Br	54.43	81.32	58.58	35.00
2i	Cl	4-CH <sub>3</sub>	52.77	65.23	65.22	33.04
2j	Cl	4-OCH <sub>3</sub>	52.02	73.37	68.24	34.39
甲咪唑胺	—	—	75.63	65.61	21.44	9.34
啉酰菌胺	—	—	70.52	89.71	46.92	19.28

### 3.3 五种化合物对油菜菌核病菌 EC<sub>50</sub>测定

按照“3.2”步骤选出具有明显抑菌活性的5种化合物(1b、1h、1i、1j和2b),对油菜菌核病菌(*S. sclerotiorum*)进行了EC<sub>50</sub>值的测定,结果如表2所示:5种

化合物对油菜菌核病菌的EC<sub>50</sub>值均低于先导杀菌剂甲咪唑胺(9.9667 mg/L)。其中化合物1i的EC<sub>50</sub>值(1.9229 mg/L)显著优于商品杀菌剂啉酰菌胺的EC<sub>50</sub>值(2.6736 mg/L),具有较好的抑菌活性。

表 2 五种化合物对油菜菌核病菌  $EC_{50}$  值Tab. 2  $EC_{50}$  values of five compounds against *S. sclerotiorum*

化合物	毒力线性回归方程 (mg/L)	相关系数/r	$EC_{50}$
1b	$y=4.3825+1.0131x$	0.9825	4.4993
1h	$y=4.0483+1.5812x$	0.9821	3.9982
1i	$y=4.47857+0.7547x$	0.9917	1.9229
1j	$y=4.5967+0.6629x$	0.9825	4.0585
2b	$y=4.0814+1.5062x$	0.9919	4.0727
甲呋酰胺	$y=4.2876+0.7231x$	0.9637	9.9667
啉酰菌胺	$y=4.4910+1.1916x$	0.9780	2.6736

## 4 讨论

本文共设计合成了 20 种化合物,全部通过  $^1\text{H-NMR}$  对其结构进行确定,并对合成化合物进行了 4 种植物病原真菌的生物活性测定. 结果表明化合物 1b, 1h, 1i, 1j, 2b 对油菜菌核病菌表现出较高抑菌活性,在浓度为 20mg/L 时均高于先导杀菌剂甲呋酰胺(65.61%),且高于商品杀菌剂啉酰菌胺(89.71%). 当  $R_1$  基团为  $-\text{F}$  时,对油菜菌核病菌具有高杀菌活性. 但当取代基为  $-\text{Cl}$  时,活性有所降低. 根据  $EC_{50}$  的结果判断,20 种化合物中,对油菜菌核病菌抑菌效果最优的是化合物 1i ( $EC_{50}=1.9229$  mg/L),当  $R_2$  取代位置在 4 位时,对油菜菌核病菌杀菌效果有显著提高,尤其当 4 位被  $-\text{CH}_3$  取代时抑菌效果最为显著. 实验结果表明,在呋喃甲酰胺类化合物中,取代二芳胺的引入大大提高了其抗菌活性,可推测含有部分取代基团的该类化合物可作为油菜菌核病原菌杀菌剂的前导结构,进行更深一步的研究.

### 参考文献:

- [1] 杨吉春, 吴峤, 刘允萍, 等. 含氟农药开发的新进展 [J]. 农药, 2011, 50: 289.
- [2] 郑玉国, 郭晴晴, 余忠林. 酰胺类化合物农药生物活性的研究进展 [J]. 精细化工中间体, 2015, 45: 10.
- [3] Kang S H, Bao A S, Jian W. Design, synthesis and insecticidal activities of novel acetamido derivatives containing N-pyridylpyrazole carboxamides [J]. Eur J Med Chem, 2013, 67: 14.
- [4] 谢勇, 关爱莹. 当前农药研发的挑战和趋势 [J]. 世界农药, 2013, 35: 20.
- [5] Wen F, Jin H, Tao K, *et al.* Design, synthesis and antifungal activity of novel furancarboxamide deriva-

- tives [J]. Eur J Med Chem, 2016, 120: 244-251.
- [6] 蒲桃, 王宏宇, 刘英, 等. 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 [J]. 四川大学学报(自然科学版), 2017, 54: 178.
- [7] 李良孔, 袁善奎, 潘洪玉, 等. 琥珀酸脱氢酶抑制剂类(SDHIs)杀菌剂及其抗性研究进展 [J]. 农药, 2011, 50: 165.
- [8] 申瑞平, 宋莹莹, 王秋红, 刘峰. 两种新型琥珀酸脱氢酶抑制剂的抑菌活性比较 [J]. 农药科学与管理, 2014, 35: 52.
- [9] Nazef N, Davies R D, Greaney M F. Formal synthesis of merrilactone using a domino cyanide 1,4-addition-aldol cyclization [J]. Org Lett, 2012, (14): 3720.
- [10] Liu X G, Sun W. Synthesis, Photophysics, and Reverse Saturable Absorption of Bipyridyl Platinum (II) Bis(acetylide) Complexes Bearing Aromatic Electron-Withdrawing Substituents on the Acetylide Ligands [J]. J Phys Chem A, 2014, 118: 10318.
- [11] Sun Q, Wu R, Cai S. Synthesis and Biological Evaluation of Analogues of AKT (Protein Kinase B) Inhibitor-IV [J]. J Med Chem, 2011, 54(5): 1126.
- [12] Wen F, Zhang H, Yu Z Y, *et al.* Design, synthesis and antifungal/insecticidal evaluation of novel nicotinamide derivatives [J]. Pestic Biochem Phys, 2010, 98(2): 248.
- [13] Tang R, Jin L, Mou C. Synthesis, antifungal and antibacterial activity for novel amide derivatives containing a triazole moiety [J]. Chem Cent J, 2013, 7: 30.
- [14] 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]. Eur J Med Chem, 2008, 43: 595.
- [15] 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]. Chem Biol Drug Des, 2009, 73: 661.
- [16] 邓之亮, 杨新东, 姜莉莉. 8 种杀菌剂对棉花立枯丝核菌的室内毒力测定 [J]. 世界农药, 2015, 37: 58.
- [17] 潘以楼, 朱桂梅, 郭建, 等. 油菜菌核病菌对啉酰菌胺的敏感性及对不同杀菌剂敏感性的相关分析 [J]. 西南农业学报, 2012, 25: 507.