

◆ 创制与开发 ◆

含“—S=N—CN”结构的三氟甲基吡啶酰胺 衍生物的合成及杀菌活性

代阿丽, 郭声鑫, 李传会, 张仁凤, 吴 剑*

(贵州大学绿色农药与农业生物工程教育部重点实验室 / 国家重点实验室培育基地, 贵阳 550025)

摘要:合成了系列结构新颖的含“—S=N—CN”结构的三氟甲基吡啶酰胺衍生物,采用¹H NMR、¹³C NMR、¹⁹F NMR及HRMS对其结构进行了表征。杀菌活性测试结果表明,部分化合物对水稻白叶枯病菌(*Xanthomonas oryzae* pv. *Oryzae*)、柑橘溃疡病菌(*Xanthomonas axonopodis* pv. *Citri*)和烟草青枯病菌(*Ralstonia solanacearum*)均具有一定的抑制作用,在质量浓度为200 mg/L时,化合物E₁、E₂、E₄、E₁₀、E₁₁、E₁₃、E₁₄对水稻白叶枯病菌的抑制率均高于80%,化合物E₉、E₁₁、E₁₃、E₁₄对柑橘溃疡病菌的抑制作用在50%以上;质量浓度为100 mg/L时,化合物E₁、E₄、E₇、E₈、E₁₁、E₁₄、E₁₅对水稻白叶枯病菌的抑制率均高于60%,其中化合物E₁₁为78.7%。研究结果表明该类化合物可作为先导化合物作进一步优化。

关键词:—S=N—CN; 三氟甲基吡啶; 酰胺; 合成; 杀菌活性

中图分类号:TQ 460.31 文献标志码:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2020.02.005

Synthesis and Bactericidal Activity of Trifluoromethyl Pyridinamide Derivatives Containing a Structure of "—S=N—CN"

DAI Ali, GUO Shengxin, LI Chuanhui, ZHANG Renfeng, WU Jian*

(Key Laboratory of Green Pesticide and Agricultural Bioengineering, Ministry of Education, Guizhou University, State Key Laboratory Breeding Base of Green Pesticide and Agricultural Bioengineering, Guiyang 550025, China)

Abstract: A series of novel trifluoromethyl pyridinamide derivatives with -S=N-CN structure were designed and synthesized. Their chemical structures were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹⁹F NMR and HR-MS. The results of investigation for bactericidal activity indicated that some of the compounds showed a certain inhibitory effect against *Xanthomonas oryzae* pv. *Oryzae* (*Xoo*), *Xanthomonas axonopodis* pv. *Citri* (*Xac*) and *Ralstonia solanacearum* (*Rs*). Such as the activities of compounds E₁, E₂, E₄, E₁₀, E₁₁, E₁₃ and E₁₄ on *Xoo* were over 80% at 200 mg/L, and compounds E₉, E₁₁, E₁₃ and E₁₄ showed over 50% activity against *Xac*. The activities of compounds E₁, E₄, E₇, E₈, E₁₁, E₁₄ and E₁₅ on *Xoo* was higher than 60% at 100 mg/L, particularly, compound E₁₁ showed 78.7% against *Xoo*. The results indicated some of the compounds could be used as the leading compounds for further study.

Key words: -S=N-CN; trifluoromethylpyridine; amide; synthesis; fungicidal activity

由细菌引起的病害对农作物的生长生产造成严重的影响,往往可导致严重的损失。例如由水稻黄单胞菌[*Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* (*Xoo*)]引起的水稻白叶枯病,在水稻生长的各个阶段都能对

植株产生影响,分蘖期可导致叶枯病,产量损失高达80%^[1-2];再如由*Xanthomonas axonopodis* pv. *Citri* (*Xac*)引起的柑橘溃疡病使柑橘严重减产^[3-4]。当前,常用于防治细菌性病害的药剂主要为传统噻唑铜、

收稿日期:2020-03-10

基金项目:国家自然科学基金项目(21762012, 21562012), 高效低风险农药学科创新引智基地(111引智基地D20023)

作者简介:代阿丽(1996—),女,贵州铜仁人,硕士,主要从事新农药创制。E-mail:1973078278@qq.com

通信作者:吴剑(1981—),男,贵州毕节人,博士,教授,主要从事新农药创制。E-mail:jwu6@gzu.edu.cn

叶枯唑、中生霉素、锌噻唑等^[5],对农作物细菌性病害的防控药剂整体上还十分缺乏。因此,创制新型植物抗细菌药剂是绿色农药创制面临的挑战。

在绿色新农药的创制中,含氟农药一直是人们研究的热点领域^[6],其中三氟甲基吡啶作为一类重要的含氟的杂环结构,是商品化农药中的常见基团,在已登记的农药中,含三氟甲基吡啶结构的农药品种就有27个,其中,如氟吡菌酰胺、氟啶酰菌胺、氟醚菌酰胺及氟啶酰菌胺(图1)等均为含三氟甲基

吡啶结构的杀菌剂^[7]。含三氟甲基吡啶结构的农药是人们研究的热点,近年来,围绕三氟甲基吡啶结构进行开发,发现了一批具有良好农用生物活性的分子^[8-12]。此外,“ —S=N—CN ”结构也是药物分子中常见的活性亚结构^[13-16],在已产业化的农药中,杀虫剂氟啶虫胺腈就是含有该亚结构的品种^[15]。2018年,杜邦公司在专利中公开了系列含有“ —S=N—CN ”结构的噁二唑衍生物(图1,右)具有良好的杀菌效果^[16]。

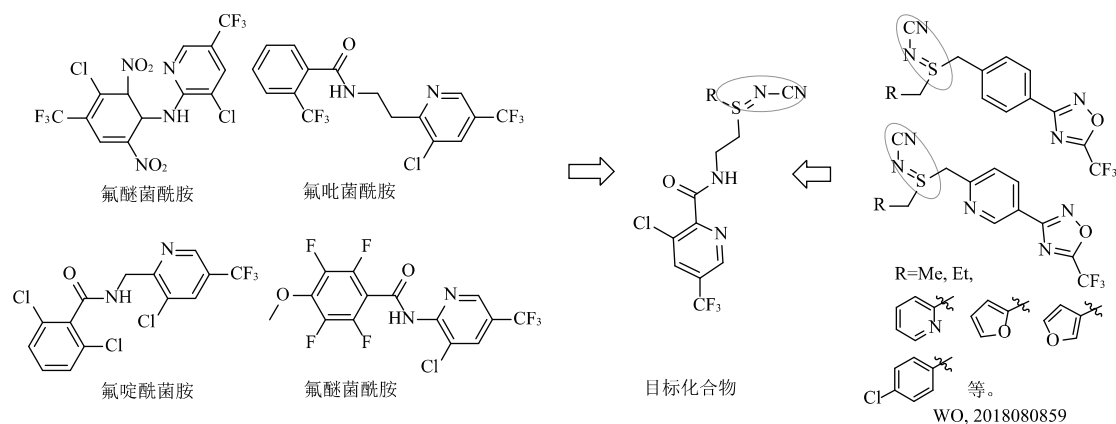


图1 含“ —S=N—CN ”的三氟甲基吡啶酰胺衍生物的设计

为开发具有良好抗细菌活性的衍生物,在三氟甲基吡啶结构基础上,通过酰胺键,引入含柔性乙基,并构建硫醚结构,进而引入“ N—CN ”结构,设计合成系列含“ —S=N—CN ”结构的三氟甲基吡啶酰胺衍生物(图1),并进行抗菌活性测试。结果表明该类化合物可作为先导化合物作进一步优化。

1 实验部分

1.1 实验仪器

WRX-4数字显示显微熔点测定仪,上海易测仪器设备有限公司;ADVANCE 400 MHz核磁共振仪,瑞士布鲁克公司;Orbitrap LC-MS, Q-Exactive高分辨质谱,美国赛默飞世尔科技公司;N-1100旋转蒸发仪,东京理化器械株式会社;WFH-203B三用紫外分析仪,上海精科实业有限公司;AHWS-1020卧式恒温摇床,常州爱华仪器制造有限公司;PT-3502G酶标仪,北京普天新桥技术有限公司。

1.2 实验试剂

主要试剂:3-氯-5-三氟甲基吡啶甲酸、氨基乙硫醇盐酸盐、苄卤、3-溴-1,1,2-三氟丙-1-烯氢氧化锂、三乙胺、三氯氧磷、1,2-二氯乙烷、单氰胺、醋酸碘苯,本试验所用试剂均为市售化学纯或分析纯。

1.3 合成路线

目标化合物的合成是以氨基乙硫醇盐酸盐及不同的卤化物为起始原料,在碱性条件下反应生成相应的氨基乙硫醚,后与3-氯-5-三氟甲基吡啶甲酸缩合得到酰胺类衍生物,最后于醋酸碘苯氧化条件下引入“ N—CN ”结构,从而得到系列含“ —S=N—CN ”结构的三氟甲基吡啶酰胺类衍生物。其合成路线见图2。

1.4 合成步骤

1.4.1 中间体B的合成

以中间体2-(4-氟苄硫基)乙-1-胺的合成为例,称取532.1 mg (22.22 mmol) 氢氧化锂于100 mL单口瓶中并加入10 mL水搅拌溶解,加入30 mL无水乙醇、1.2 g (10.58 mmol) 氨基乙硫醇盐酸盐,缓慢加入2.0 g (10.58 mmol) 4-氟苄溴并在室温下搅拌,TLC检测4-氟苄溴反应完毕后,除去大部分溶剂后,加入二氯甲烷和水溶液萃取,有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,减压脱溶,得到白色固体。烘干后用于下一步反应。

1.4.2 硫醚中间体D的合成

以3-氯-N-(2-(4-氟苄硫基)乙基)-5-(三氟甲基)吡啶酰胺的合成为例,将1.5 g (8.1 mmol) 的原料2-(4-氟苄基)硫基)乙-1-胺、1.8 g (8.1 mmol) 三氟甲基

吡啶甲酸和819.3 mg (8.1 mmol) 三乙胺加入到带有温度计的25 mL三口瓶中,加入10 mL 1,2-二氯乙烷搅拌溶解后,缓慢滴加1.4 g (8.9 mmol) 三氯氧磷与

少量1,2-二氯乙烷混和液,继续加热,TLC检测到反应结束后,将反应液用饱和NaHCO₃溶液搅拌,进行抽滤,得到白色固体。烘干后用于下一步反应。

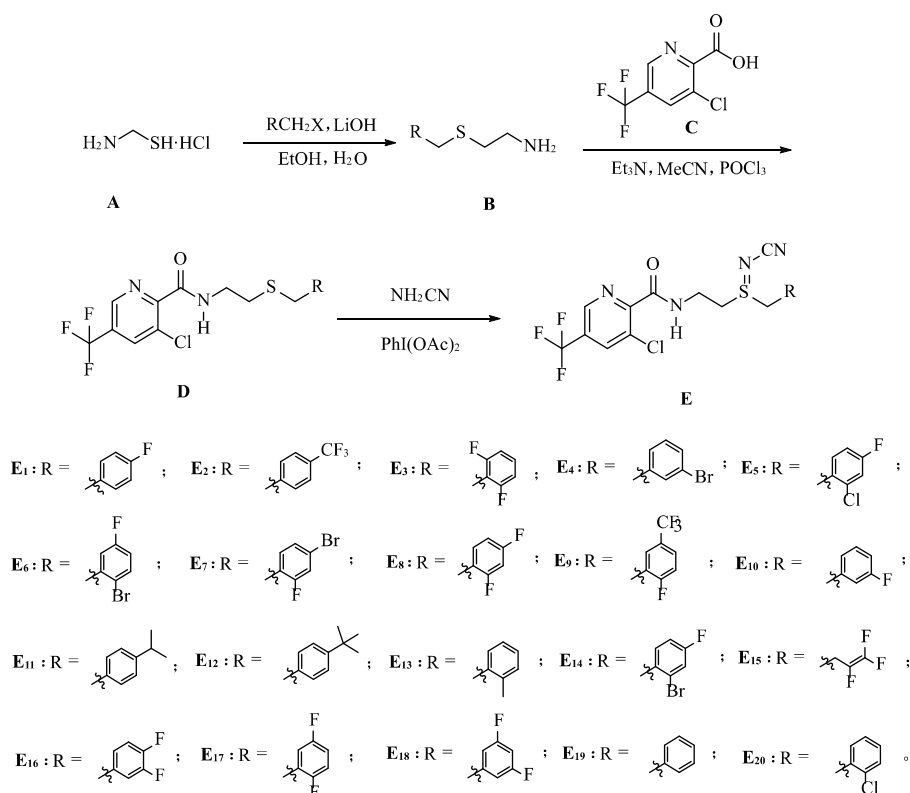


图2 目标化合物E₁~E₂₀的合成路线

1.4.3 目标化合物E的合成

以3-*N*-(2-(*N*-氰基-*S*-(4-氟苄基)-亚磺酰亚胺基)乙基)-5-三氟甲基吡啶酰胺(E₁)的合成为例,将1.0 g (2.3 mmol) 的3-氯-*N*-(2-((4-氟苄基)硫基)乙基)-5-(三氟甲基)吡啶酰胺和117.7 mg (2.8 mmol) 单氰胺加入到带有温度计的50 mL三口瓶中,加入30 mL乙腈搅拌溶解后,用冰盐浴降温至-2℃时,缓慢滴加820.0 mg (2.3 mmol) PhI(OAc)₂,继续搅拌10 h后,用TLC检测到反应结束后,旋干拌样,柱层析(石油醚+乙酸乙酯,体积比为5:1),得到白色固体。按照此方法合成其他目标产物,所合成的目标化合物的表征数据如下:

3-*N*-(2-(*N*-氰基-*S*-(4-氟苄基)-亚磺酰亚胺基)乙基)-5-三氟甲基吡啶酰胺(E₁),白色固体,收率为70%, m.p. 138~139℃。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.73 (d, *J*=1.1 Hz, 1H)、8.48 (t, *J*=5.9 Hz, 1H)、8.08 (d, *J*=1.3 Hz, 1H)、7.47-7.36 (m, 2H)、7.16-7.00 (m, 2H)、4.34 (s, 2H)、4.08-3.78 (m, 2H)、3.54-3.29 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 163.5、163.4 (d, *J*=250.3 Hz)、148.1、143.1 (q, *J*=3.8 Hz)、137.7 (q, *J*=3.5 Hz)、132.5 (d,

J=8.6 Hz)、132.1、129.6 (q, *J*=34.1 Hz)、123.4 (d, *J*=3.4 Hz)、122.0 (q, *J*=273.5 Hz)、119.9、116.5 (d, *J*=21.9 Hz)、52.4、46.8、34.3; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -62.57、-110.60; HR-MS (ESI+) *m/z* Calcd for C₁₇H₁₄N₄F₄ClSO [M+H]⁺ 433.0507; Found 433.0502。

4-氯-*N*-(2-(*N*-氰基-*S*-(4-(三氟甲基苄基)亚磺酰亚胺基)乙基)-5-三氟甲基吡啶酰胺(E₂),白色固体,收率为77%, m.p. 129~130℃。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.74 (d, *J*=1.1 Hz, 1H)、8.45 (t, *J*=6.0 Hz, 1H)、8.10 (d, *J*=1.3 Hz, 1H)、7.69 (d, *J*=8.1 Hz, 2H)、7.58 (d, *J*=8.1 Hz, 2H)、4.43 (s, 2H)、4.16-3.77 (m, 2H)、3.66-3.23 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 163.5、147.8、143.1 (q, *J*=3.7 Hz)、137.8 (q, *J*=3.6 Hz)、132.3、131.8 (q, *J*=32.9 Hz)、131.7、131.0、129.8 (q, *J*=34.1 Hz)、126.3 (q, *J*=3.7 Hz)、123.6 (q, *J*=272.5 Hz)、122.0 (q, *J*=273.6 Hz)、119.5、52.3、47.4、34.4; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -62.59、-62.91; HR-MS (ESI+) *m/z* Calcd for C₁₈H₁₄N₄F₆ClSO [M+H]⁺ 483.0475; Found 483.0467。

3-氯-*N*-(2-(*N*-氰基-*S*-(2,6-二氟苄基)亚磺酰亚胺基)乙基)-5-三氟甲基吡啶酰胺(E₃),白色固体,收

率为85%, m.p. 70~72°C。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.75 (d, *J*=1.1 Hz, 1H)、8.40 (t, *J*=5.7 Hz, 1H)、8.08 (d, *J*=1.3 Hz, 1H)、7.43 (tt, *J*=8.4、6.5 Hz, 1H)、7.07-6.95 (m, 2H)、4.43 (s, 2H)、4.09-3.82 (m, 2H)、3.59-3.38 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 163.2、161.5 (d, *J*=252.5 Hz)、161.5 (d, *J*=252.5 Hz)、148.0、143.1 (q, *J*=3.8 Hz)、137.7 (q, *J*=3.5 Hz)、132.3 (t, *J*=10.2 Hz)、129.7 (q, *J*=34.2 Hz)、122.0 (d, *J*=273.5 Hz)、119.4、112.1 (d, *J*=24.9 Hz)、104.4 (t, *J*=18.9 Hz)、46.2、42.0、34.2; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -62.58、-111.23; HR-MS (ESI+) *m/z* Calcd for C₁₇H₁₃N₄F₃ClSO [M+H]⁺ 451.0413; Found 451.0406。

N-(2-(*S*-(3-溴苄基)-*N*-氰基亚磺酰亚胺基)乙基)-5-三氟甲基吡啶酰胺 (**E₄**), 浅黄色固体, 收率为96%, m.p. 148~150°C。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.74 (d, *J*=1.1 Hz, 1H)、8.46 (t, *J*=6.0 Hz, 1H)、8.09 (d, *J*=1.3 Hz, 1H)、7.60 (t, *J*=1.7 Hz, 1H)、7.57-7.47 (m, 1H)、7.40-7.34 (m, 1H)、7.29 (t, *J*=7.9 Hz, 1H)、4.33 (s, 2H)、4.07-3.80 (m, 2H)、3.56-3.30 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 163.5、147.9、143.1 (q, *J*=3.8 Hz)、137.8 (q, *J*=3.5 Hz)、133.3、132.9、132.3、130.9、129.9、129.7 (q, *J*=34.1 Hz)、129.3、123.3、122.0 (q, *J*=273.5 Hz)、119.7、52.5、47.2、34.3; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -62.56; HR-MS (ESI+) *m/z* Calcd for C₁₇H₁₃N₄F₃Cl₂SO [M+H]⁺ 467.0117; Found 467.0105。

4-氯-*N*-(2-(*S*-(2-氯-4-氟苄基)-*N*-氰基亚磺酰亚胺基)乙基)-5-三氟甲基吡啶酰胺 (**E₅**), 白色固体, 收率为93%, m.p. 149~150°C。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.74 (d, *J*=1.1 Hz, 1H)、8.43 (t, *J*=5.8 Hz, 1H)、8.09 (d, *J*=1.3 Hz, 1H)、7.54-7.44 (m, 1H)、7.41-7.34 (m, 1H)、7.18 (td, *J*=8.0、1.0 Hz, 1H)、4.39 (d, *J*=0.9 Hz, 2H)、4.15-3.79 (m, 2H)、3.73-3.31 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 163.3、156.6 (d, *J*=251.3 Hz)、147.9、143.1 (q, *J*=3.8 Hz)、137.8 (q, *J*=3.6 Hz)、132.5、132.3、131.2 (d, *J*=2.0 Hz)、129.7 (q, *J*=34.1 Hz)、125.5 (d, *J*=4.8 Hz)、122.0 (q, *J*=273.5 Hz)、122.0 (d, *J*=17.5 Hz)、119.3、116.9 (d, *J*=14.8 Hz)、46.9、46.7、34.3; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -62.57、-116.86; HR-MS (ESI+) *m/z* Calcd for C₁₇H₁₃N₄F₃Cl₂SO [M+H]⁺ 467.0117; Found 467.0105。

O-(2-(*S*-(2-溴-5-氟苄基)-*N*-氰基亚磺酰亚胺基)乙基)-5-三氟甲基吡啶酰胺 (**E₆**), 浅黄色固体, 收率为92%, m.p. 120~121°C。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.75 (d, *J*=1.1 Hz, 1H)、8.41 (t, *J*=5.7 Hz, 1H)、8.09 (d, *J*=1.3 Hz, 1H)、7.60 (dd, *J*=8.9、5.1 Hz, 1H)、7.29 (d, *J*=3.0 Hz, 1H)、7.05 (ddd, *J*=8.8、7.8、3.0 Hz,

1H)、4.51-4.37 (m, 2H)、4.13-3.86 (m, 2H)、3.65-3.43 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 163.3、161.8 (d, *J*=250.5 Hz)、148.0、143.1 (q, *J*=3.7 Hz)、137.8 (q, *J*=3.5 Hz)、134.7 (d, *J*=8.1 Hz)、132.2、129.7 (q, *J*=34.2 Hz)、129.6 (d, *J*=8.0 Hz)、122.0 (q, *J*=273.5 Hz)、120.3 (d, *J*=23.8 Hz)、119.4 (d, *J*=3.5 Hz)、119.3、118.8 (d, *J*=22.3 Hz)、53.9、46.5、34.4; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -62.57、-111.83; HR-MS (ESI+) *m/z* Calcd for C₁₇H₁₃N₄F₄ClSOBr [M+H]⁺ 510.9612; Found 510.9605。

N-(2-(*S*-(4-溴-2-氟苄基)-*N*-氰基亚磺酰亚胺基)乙基)-5-三氟甲基吡啶酰胺 (**E₇**), 浅黄色固体, 收率为92%, m.p. 153~154°C。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.74 (d, *J*=1.1 Hz, 1H)、8.40 (t, *J*=5.9 Hz, 1H)、8.09 (d, *J*=1.3 Hz, 1H)、7.44-7.31 (m, 3H)、4.33 (s, 2H)、4.12-3.80 (m, 2H)、3.64-3.27 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 163.3、160.7 (d, *J*=254.0 Hz)、147.8、143.0 (q, *J*=3.8 Hz)、137.8 (q, *J*=3.6 Hz)、133.9 (d, *J*=3.3 Hz)、132.3、129.7 (q, *J*=34.1 Hz)、128.6 (d, *J*=3.7 Hz)、124.9 (d, *J*=9.5 Hz)、122.0 (q, *J*=273.6 Hz)、119.8 (d, *J*=24.2 Hz)、119.4、114.2 (d, *J*=14.9 Hz)、46.6、46.5、34.3; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -62.57、-112.47; HR-MS (ESI+) *m/z* Calcd for C₁₇H₁₃N₄F₄ClSOBr [M+H]⁺ 510.9612; Found 510.9599。

3-氯-*N*-(2-(*N*-氰基-*S*-(2,4-二氟苄基)亚磺酰亚胺基)乙基)-5-三氟甲基吡啶酰胺 (**E₈**), 浅黄色固体, 收率为84%, m.p. 116~117°C。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.74 (d, *J*=1.1 Hz, 1H)、8.43 (t, *J*=5.9 Hz, 1H)、8.09 (d, *J*=1.3 Hz, 1H)、7.47 (td, *J*=8.5、6.1 Hz, 1H)、7.00-6.95 (m, 1H)、6.91 (ddd, *J*=10.0、8.6、2.5 Hz, 1H)、4.35 (s, 2H)、4.07-3.84 (m, 2H)、3.55-3.34 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.0 (dd, *J*=253.5、12.1 Hz)、163.3、161.3 (dd, *J*=251.9、12.2 Hz)、148.0、143.1 (q, *J*=3.8 Hz)、137.8 (q, *J*=3.6 Hz)、134.0 (dd, *J*=10.1、4.3 Hz)、132.2、129.7 (q, *J*=34.1 Hz)、122.0 (q, *J*=273.5 Hz)、119.6、112.7 (dd, *J*=21.7、3.8 Hz)、111.1 (dd, *J*=15.0、3.9 Hz)、104.7 (t, *J*=25.4 Hz)、46.5、46.5、34.3; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -62.58、-105.41、-110.56; HR-MS (ESI+) *m/z* Calcd for C₁₇H₁₃N₄F₅ClSO [M+H]⁺ 451.0413; Found 451.0407。

4-氯-*N*-(2-(*N*-氰基-*S*-(2-氟-5-三氟甲基苄基)亚磺酰亚胺基)乙基)-5-三氟甲基吡啶酰胺 (**E₉**), 白色固体, 收率为86%, m.p. 120~121°C。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.74 (d, *J*=1.1 Hz, 1H)、8.47 (t, *J*=5.9 Hz, 1H)、8.09 (d, *J*=1.3 Hz, 1H)、7.80 (dd, *J*=6.4、1.9 Hz, 1H)、7.75-7.66 (m, 1H)、7.34-7.23 (m, 1H)、4.45 (s, 2H)、4.17-3.80 (m, 2H)、3.69-3.36 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 163.5、162.9 (d, *J*=254.3 Hz)、147.9、143.1 (q, *J*=3.7

Hz)、137.8 (q, $J=3.6$ Hz)、132.3、130.3 (dt, $J=7.8$ 、4.0 Hz)、129.7 (d, $J=34.1$ Hz)、129.3 (dd, $J=9.5$ 、3.6 Hz)、127.9 (d, $J=33.5$ Hz)、127.8 (d, $J=33.7$ Hz)、123.1 (q, $J=272.3$ Hz)、122.0 (q, $J=273.6$ Hz)、119.3、116.7 (dd, $J=27.6$ 、19.3 Hz)、47.2、46.4、34.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.11、-62.60、-109.38; HR-MS (ESI+) m/z Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{F}_7\text{ClSO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 500.0321; Found 500.0308.

3-氯-*N*-(2-(*N*-氰基-*S*-(3-氟苄基)亚磺酰亚胺基)乙基)-5-三氟甲基吡啶酰胺 (**E₁₀**), 浅黄色固体, 收率为82%, m.p. 124~126°C。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.74 (d, $J=1.1$ Hz, 1H)、8.44 (t, $J=5.9$ Hz, 1H)、8.09 (d, $J=1.3$ Hz, 1H)、7.40 (td, $J=8.0$ 、5.8 Hz, 1H)、7.21 (d, $J=7.7$ Hz, 2H)、7.18-7.08 (m, 2H)、4.41-4.28 (m, 2H)、4.08-3.79 (m, 2H)、3.56-3.28 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.4、162.9 (d, $J=248.8$ Hz)、147.9、143.1 (q, $J=3.8$ Hz)、137.8 (q, $J=3.5$ Hz)、132.3、131.1 (d, $J=8.3$ Hz)、129.7 (q, $J=34.2$ Hz)、129.8 (d, $J=7.8$ Hz)、126.3、122.0 (q, $J=273.7$ Hz)、119.6、117.5 (d, $J=22.4$ Hz)、116.9 (d, $J=21.0$ Hz)、52.7、47.0、34.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.58、-110.71; HR-MS (ESI+) m/z Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{F}_4\text{ClSO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 433.0507; Found 433.0502.

4-氯-*N*-(2-(*N*-氰基-*S*-(4-异丙基苄基)亚磺酰亚胺基)乙基)-5-三氟甲基吡啶酰胺 (**E₁₁**), 白色固体, 收率为78%, m.p. 147~149°C。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.74 (d, $J=1.1$ Hz, 1H)、8.39 (t, $J=5.9$ Hz, 1H)、8.08 (d, $J=1.3$ Hz, 1H)、7.28 (qd, $J=6.2$ 、2.0 Hz, 4H)、4.30 (dt, $J=20.9$ 、10.5 Hz, 2H)、4.06-3.82 (m, 2H)、3.46-3.24 (m, 2H)、2.91 (dt, $J=13.6$ 、6.8 Hz, 1H)、1.24 (d, $J=6.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.2、150.8、148.0、143.1 (q, $J=3.7$ Hz)、137.7 (q, $J=3.5$ Hz)、132.2、130.4、129.7 (q, $J=34.2$ Hz)、127.6、127.2、122.0 (q, $J=273.6$ Hz)、120.0、53.5、45.9、34.3、33.9、23.7; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.57; HR-MS (ESI+) m/z Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{F}_3\text{ClSO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 457.1071; Found 457.1063.

O-(2-(*S*-(4-(叔丁基)苄基)-*N*-氰基亚磺酰亚胺基)乙基)3-氯-5-三氟甲基吡啶酰胺 (**E₁₂**), 白色固体, 收率为79%, m.p. 166~167°C。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.74 (d, $J=1.1$ Hz, 1H)、8.38 (t, $J=5.9$ Hz, 1H)、8.08 (d, $J=1.3$ Hz, 1H)、7.47-7.39 (m, 1H)、7.35-7.23 (m, 1H)、4.32 (dd, $J=49.0$ 、12.9 Hz, 2H)、4.08-3.79 (m, 2H)、3.47-3.24 (m, 2H)、1.31 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.2、153.0、148.0、143.1 (q, $J=3.8$ Hz)、137.7 (q, $J=3.5$ Hz)、132.2、130.1、129.7 (d, $J=34.1$ Hz)、126.5、124.1、122.0 (q, $J=273.5$ Hz)、119.9、53.3、45.9、34.7、34.3、31.1; ^{19}F

NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.57; HR-MS (ESI+) m/z Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{F}_3\text{ClSO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 471.1227; Found 471.1219.

3-氯-*N*-(2-(*N*-氰基-*S*-(2-甲基苄基)亚磺酰亚胺基)乙基)-5-三氟甲基吡啶酰胺 (**E₁₃**), 浅黄色固体, 收率为82%, m.p. 132~133°C。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.74 (d, $J=1.1$ Hz, 1H)、8.38 (t, $J=5.8$ Hz, 1H)、8.08 (d, $J=1.3$ Hz, 1H)、7.31 (td, $J=7.5$ 、1.3 Hz, 2H)、7.26-7.21 (m, 2H)、4.39 (dd, $J=45.3$ 、12.9 Hz, 2H)、4.06-3.84 (m, 2H)、3.50-3.34 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.2、148.1、143.1 (q, $J=3.7$ Hz)、137.7 (q, $J=3.5$ Hz)、137.6、132.2、131.7、131.3、130.1、129.6 (q, $J=34.2$ Hz)、127.1、125.8、122.0 (q, $J=273.5$ Hz)、119.8、52.3、46.0、34.3、19.7; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.56; HR-MS (ESI+) m/z Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{F}_3\text{ClSO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 429.0758; Found 429.0751.

N-(2-(*S*-(2-溴-4-氟苄基)-*N*-氰基-亚磺酰亚胺基)乙基)-5-三氟甲基吡啶酰胺 (**E₁₄**), 浅黄色固体, 收率为85%, m.p. 147~148°C。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.74 (d, $J=1.1$ Hz, 1H)、8.40 (t, $J=5.8$ Hz, 1H)、8.09 (d, $J=1.3$ Hz, 1H)、7.53 (dd, $J=8.6$ 、5.7 Hz, 1H)、7.40 (dd, $J=7.9$ 、2.6 Hz, 1H)、7.13 (td, $J=8.2$ 、2.6 Hz, 1H)、4.53-4.34 (m, 2H)、4.14-3.88 (m, 2H)、3.65-3.39 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.3、163.1 (d, $J=255.5$ Hz)、148.0、143.1 (q, $J=3.7$ Hz)、137.8 (q, $J=3.6$ Hz)、134.5 (d, $J=9.0$ Hz)、132.2、129.7 (q, $J=33.7$ Hz)、125.5 (d, $J=9.8$ Hz)、123.8 (d, $J=3.7$ Hz)、122.0 (q, $J=273.7$ Hz)、121.0 (d, $J=24.9$ Hz)、119.4、115.8 (d, $J=21.4$ Hz)、53.4、46.3、34.4; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.56、-107.60; HR-MS (ESI+) m/z Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{F}_4\text{ClSOBr}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 510.9612; Found 510.9608.

3-氯-*N*-(2-(*N*-氰基-*S*-(3,4,4-三氟-3-烯-1-基)-亚磺酰亚胺基)乙基)-5-三氟甲基吡啶酰胺 (**E₁₅**), 白色固体, 收率为68%, m.p. 115~116°C。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.76 (d, $J=1.1$ Hz, 1H)、8.46 (t, $J=5.4$ Hz, 1H)、8.10 (d, $J=1.3$ Hz, 1H)、4.10-3.82 (m, 2H)、3.57 (ddd, $J=13.5$ 、8.5、5.2 Hz, 1H)、3.46-3.32 (m, 2H)、3.21 (dt, $J=13.0$ 、7.8 Hz, 1H)、2.92 (dddt, $J=11.6$ 、10.2、8.7、3.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.5、153.2 (ddd, $J=289$ 、6、276.8、44.8 Hz)、147.8、143.1 (q, $J=3.8$ Hz)、137.8 (q, $J=3.3$ Hz)、132.3、129.8 (q, $J=34.1$ Hz)、125.1 (ddd, $J=235.3$ 、53.3、18.0 Hz)、122.0 (q, $J=273.4$ Hz)、119.6、47.8、43.5、34.3、20.4 (dd, $J=22.2$ 、2.3 Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.59、-100.38 (dd, $J=78.5$ 、33.4 Hz)、-119.80 (dd, $J=114.2$ 、78.4 Hz)、-175.82 (dd, $J=115.4$ 、33.5 Hz); HR-MS (ESI+) m/z Calcd for

$C_{14}H_{12}N_4F_6ClSO$ $[M+H]^+$ 433.0319; Found 433.0310。

4-氯-*N*-(2-(*N*-氰基-*S*-(3,4-二氟苄基)-亚磺酰亚胺基)乙基)-5-三氟甲基吡啶酰胺 (**E₁₆**), 乳白色固体, 收率为93%, m.p. 130~131°C。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.74 (d, $J=1.1$ Hz, 1H)、8.46 (t, $J=5.9$ Hz, 1H)、8.10 (d, $J=1.3$ Hz, 1H)、7.37-7.28 (m, 1H)、7.26-7.17 (m, 2H)、4.34 (q, $J=12.9$ Hz, 2H)、3.93 (dt, $J=11.0$ 、7.6、6.1 Hz, 2H)、3.62-3.28 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.6、151.3 (dd, $J=254.3$ 、14.2 Hz)、150.5 (dd, $J=253.1$ 、14.7 Hz)、147.8 (d, $J=1.0$ Hz)、143.1 (q, $J=3.8$ Hz)、137.8 (q, $J=3.6$ Hz)、132.3、129.8 (q, $J=34.3$ Hz)、127.2 (t, $J=5.2$ Hz)、124.6 (t, $J=5.1$ Hz)、122.0 (q, $J=273.6$ Hz)、119.7 (dd, $J=12.2$ 、7.1 Hz)、119.6、118.4 (dd, $J=12.1$ 、6.6 Hz)、51.9、47.4、34.4; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -62.59、-134.96; HR-MS (ESI+) m/z Calcd for $C_{17}H_{13}N_4F_5ClSO$ $[M+H]^+$ 451.0413; Found 451.0405。

3-氯-*N*-(2-(*N*-氰基-*S*-(2,5-二氟苄基)-亚磺酰亚胺基)乙基)-5-(三氟甲基)吡啶酰胺 (**E₁₇**), 白色固体, 收率为92%, m.p. 129~131°C。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.74 (d, $J=0.9$ Hz, 1H)、8.45 (t, $J=5.8$ Hz, 1H)、8.09 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)、7.24-7.17 (m, 1H)、7.15-7.07 (m, 1H)、4.35 (s, 2H)、3.95 (dddd, $J=14.5$ 、9.4、7.6、4.5 Hz, 2H)、3.59-3.33 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.4、158.6 (dd, $J=245.7$ 、2.3 Hz)、157.1 (dd, $J=245.6$ 、2.7 Hz)、147.9、143.1 (q, $J=3.7$ Hz)、137.8 (q, $J=3.4$ Hz)、132.2、129.7 (q, $J=34.2$ Hz)、122.0 (q, $J=273.5$ Hz)、119.4、119.2 (dd, $J=24.9$ 、2.9 Hz)、118.6 (dd, $J=24.0$ 、8.6 Hz)、117.2 (dd, $J=24.2$ 、8.6 Hz)、116.5 (dd, $J=17.5$ 、8.3 Hz)、46.7、46.6、34.3; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -62.57、-116.25 (d, $J=17.8$ Hz)、-120.95 (d, $J=17.9$ Hz); HR-MS (ESI+) m/z Calcd for $C_{17}H_{13}N_4F_5ClSO$ $[M+H]^+$ 451.0413; Found 451.0404。

O-(2-(*S*-苄基-*N*-氰基亚磺酰亚胺)乙基)-3-氯-5-(三氟甲基)吡啶酰胺 (**E₁₈**), 白色固体, 收率为94%, m.p. 143~145°C。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.73 (d, $J=0.6$ Hz, 1H)、8.45 (t, $J=5.4$ Hz, 1H)、8.07 (d, $J=0.8$ Hz, 1H)、7.57-7.33 (m, 5H)、4.35 (dd, $J=31.4$ 、12.8 Hz, 2H)、4.07-3.79 (m, 2H)、3.54-3.27 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.3、148.2、143.1 (q, $J=3.8$ Hz)、137.6 (q, $J=3.5$ Hz)、132.1、130.5、129.7、129.5、129.6 (d, $J=32.0$ Hz)、127.4、122.0 (q, $J=273.5$ Hz)、120.0、53.5、46.4、34.3; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -62.55; HR-MS (ESI+) m/z Calcd for $C_{17}H_{13}N_4F_5ClSO$ $[M+H]^+$ 451.0413; Found 451.0402。

4-氯-*N*-(2-(*N*-氰基-*S*-(3,5-二氟苄基)-亚磺酰亚胺基)乙基)-5-(三氟甲基)吡啶酰胺 (**E₁₉**), 浅黄色固体, 收率为91%, m.p. 143~145°C。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.75 (s, 1H)、8.46 (t, $J=5.7$ Hz, 1H)、8.11 (s, 1H)、7.10-6.94 (m, 2H)、6.88 (ddd, $J=8.8$ 、5.5、2.2 Hz, 1H)、4.42-4.30 (m, 2H)、4.11-3.79 (m, 2H)、3.62-3.33 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.6、163.3 (d, $J=251.6$ Hz)、163.2 (d, $J=251.5$ Hz)、147.6、143.1 (q, $J=3.7$ Hz)、137.9 (q, $J=3.6$ Hz)、132.4、131.2 (t, $J=9.8$ Hz)、129.8 (d, $J=34.2$ Hz)、122.0 (q, $J=273.3$ Hz)、119.4、113.7 (dd, $J=26.5$ Hz, 11.3 Hz)、105.5 (t, $J=25.0$ Hz)、52.0、47.7、34.4; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -62.58、-107.15; HR-MS (ESI+) m/z Calcd for $C_{17}H_{13}N_4F_5ClSO$ $[M+H]^+$ 413.0445; Found 413.0427。

3-氯-*N*-(2-(*S*-(2-氯苄基)-*N*-氰基亚磺酰亚胺基)乙基)-5-三氟甲基吡啶酰胺 (**E₂₀**), 浅黄色固体, 收率为61%, m.p. 119~121°C。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.74 (s, 1H)、8.41 (t, $J=5.7$ Hz, 1H)、8.08 (s, 1H)、7.50 (dd, $J=7.3$ 、1.7 Hz, 1H)、7.46 (dd, $J=7.8$ 、1.2 Hz, 1H)、7.42-7.37 (m, 1H)、7.35 (dt, $J=7.4$ 、4.0 Hz, 1H)、4.47 (s, 2H)、4.09-3.86 (m, 2H)、3.58-3.39 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.2、148.1、143.1 (q, $J=3.7$ Hz)、137.7 (q, $J=3.6$ Hz)、134.7、133.2、132.2、131.4、130.2、129.6 (d, $J=34.1$ Hz)、127.8、125.8、122.0 (q, $J=273.5$ Hz)、119.5、51.8、46.2、34.3; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -62.56; HR-MS (ESI+) m/z Calcd for $C_{17}H_{14}N_4F_3Cl_2SO$ $[M+H]^+$ 449.0212; Found 449.0202。

1.5 生物活性测试

采用浊度法^[17-19], 对所合成的三氟甲基吡啶酰胺类衍生物进行水稻白叶枯病菌、柑橘溃疡病菌和烟草青枯病菌的抑制活性测试。称取酵母粉1 g, 牛肉膏4.5 g, 蛋白胨7.5 g, 葡萄糖15 g于装有二次水的1.5 L大烧杯中, 常温搅拌使所称营养物质溶解及培养液澄清, 用5 mol/L NaOH溶液调节培养基的pH至7.0~7.2, 灭菌20 min。将待测药剂和对照药剂加入培养基中, 配制成200 mg/L和100 mg/L含毒培养基, 分别加入40 μ L细菌菌液, 置于恒温摇床里振荡培养(28°C, 180 r/min), 水稻白叶枯细菌需振荡36~48 h, 柑橘溃疡细菌需振荡24~36 h, 烟草青枯病菌需振荡16~24 h, 至细菌生长对数期后, 用移液枪吸取200 μ L菌液于96孔板之中, 用酶标仪在波长为595 nm处测定所有菌液OD值, 根据所测OD值计算待测药物对细菌的抑制率。菌液校正OD值与细菌抑制率分别按式(1)、式(2)计算。

$$\text{校正OD值} = \text{含菌培养基OD值} - \text{无菌培养基OD值} \quad (1)$$

$$\text{抑制率} = \frac{\text{校正后对照培养基菌液OD值} - \text{校正含毒培养基菌液OD值}}{\text{校正后对照培养基菌液OD值}} \times 100\% \quad (2)$$

2 结果与讨论

2.1 目标化合物的合成及波谱解析

以目标化合物E₁为例,对其波谱进行简要的分析。在¹H NMR谱中,由于受到间位H的耦合(这种耦合在部分化合物中并不明显),吡啶环上的两个H均裂分为双重峰,在N原子邻位的H和在Cl原子邻位的H,其化学位移值分别在 δ 8.73 ppm和 δ 8.08 ppm处,其耦合常数分别为 $^4J=1.1$ Hz和 $^4J=1.3$ Hz;苯环上的H原子因同时受到相邻H及F原子的耦合,通常裂分成多重峰,其化学位移值分别在 δ 7.16–7.00 ppm和 δ 7.47–7.36 ppm处;酰胺中的—NH由于受到与之相连亚甲基的耦合裂分成三重峰,其化学位移值在 δ 8.58 ppm处,耦合常数 $^3J=5.3$ Hz。在¹³C NMR中,由于受3个F原子的耦合作用,三氟甲基上的C裂分成四重峰,其化学位移值在 δ 122.0 ppm处,耦合常数 $J=273.5$ Hz,与三氟甲基相邻的吡啶环上C被裂分成四重峰,其化学位移值在 δ 129.6 ppm处,耦合常数 $J=34.1$ Hz,吡啶环上的两个 γ 位C也裂分成四重峰,在 δ 143.1 ppm和 δ 137.7 ppm处出峰,其耦合常数 $J=3.8$ Hz和 $J=3.5$ Hz;此外,苯环上连接的F原子使其相连的C受到F原子的耦合而裂分为双重峰,在 δ 163.4 ppm处出峰,耦合常数 $J=250.3$ Hz,苯环上的两个 β C也受到F原子的影响,裂分成双重峰,在 δ 116.5 ppm处出峰,其耦合常数为 $\delta=21.9$ Hz,而 γ C受到F原子的耦合作用也裂分为双重峰,在132.5 ppm处出峰,耦合常数 $J=8.6$ Hz,以及F原子对位C也会受到耦合作用裂分为双重峰,其化学位移值在 δ 123.4 ppm处,耦合常数 $J=3.4$ Hz。

2.2 目标化合物的抑菌活性

化合物E₁~E₂₀对水稻白叶枯病菌的抑制活性测试见表1。从表1可见,所合成的化合物中,大部分化合物在测试浓度下对水稻白叶枯病菌均具有良好的抑制活性。在质量浓度为200 mg/L时化合物E₁、E₂、E₄、E₁₀、E₁₁、E₁₃、E₁₄对水稻白叶枯病菌的抑制率都在80%以上。在100 mg/L时,大部分化合物的活性也都高于50%,活性均高于对照药剂噻菌酮。质量浓度为100 mg/L时,化合物E₁、E₄、E₇、E₈、E₁₁、E₁₄、E₁₅对水稻白叶枯病菌的抑制率均高于60%,其中化合物E₁₁为78.7%。

化合物E₁~E₂₀对柑橘溃疡病菌的抑制活性测

试结果见表2。由表2可见,所合成的目标化合物对柑橘溃疡病菌也具有一定的抑制作用,与对照药剂噻菌酮相比,部分化合物的活性较高,如化合物E₉、E₁₁、E₁₃、E₁₄对柑橘溃疡病菌的抑制率在50%以上,显著高于对照药剂噻菌酮(35.4%)。

表1 目标化合物对水稻白叶枯病菌的抑制活性 %

化合物	抑制活性		化合物	抑制活性	
	200 mg/L	100 mg/L		200 mg/L	100 mg/L
E ₁	82.1 ± 1.5	64.8 ± 1.2	E ₁₂	78.7 ± 1.4	58.1 ± 1.7
E ₂	86.0 ± 1.7	54.4 ± 2.8	E ₁₃	80.0 ± 2.4	54.3 ± 2.3
E ₃	73.0 ± 1.9	48.5 ± 0.9	E ₁₄	82.1 ± 1.9	66.1 ± 4.2
E ₄	82.8 ± 1.3	61.7 ± 1.3	E ₁₅	74.5 ± 3.6	60.8 ± 1.5
E ₅	66.9 ± 1.1	42.9 ± 1.4	E ₁₆	59.1 ± 1.3	54.5 ± 0.9
E ₆	49.4 ± 3.2	27.3 ± 3.3	E ₁₇	14.3 ± 1.6	10.9 ± 2.7
E ₇	64.6 ± 1.5	64.6 ± 0.3	E ₁₈	66.1 ± 3.9	28.6 ± 1.5
E ₈	71.5 ± 1.9	65.0 ± 3.2	E ₁₉	21.0 ± 0.9	14.2 ± 1.7
E ₉	61.8 ± 0.6	33.9 ± 1.9	E ₂₀	21.2 ± 2.7	19.8 ± 2.2
E ₁₀	85.2 ± 2.4	58.9 ± 3.2	叶枯唑	95.6 ± 3.0	86.9 ± 0.3
E ₁₁	84.5 ± 0.7	78.7 ± 1.2	噻菌酮	79.9 ± 1.6	38.9 ± 1.3

表2 目标化合物对柑橘溃疡病菌的抑制活性 %

化合物	抑制活性		化合物	抑制活性	
	200 mg/L	100 mg/L		200 mg/L	100 mg/L
E ₁	45.8 ± 0.4	40.3 ± 0.6	E ₁₂	43.0 ± 2.7	38.5 ± 3.1
E ₂	41.2 ± 1.9	40.9 ± 0.2	E ₁₃	65.2 ± 1.8	47.8 ± 0.4
E ₃	41.7 ± 1.3	36.6 ± 4.2	E ₁₄	60.0 ± 2.3	49.2 ± 2.8
E ₄	40.0 ± 1.9	38.9 ± 1.4	E ₁₅	41.5 ± 3.6	35.3 ± 1.1
E ₅	38.2 ± 1.0	38.1 ± 1.5	E ₁₆	28.2 ± 1.8	26.9 ± 2.4
E ₆	47.1 ± 2.4	42.0 ± 2.1	E ₁₇	27.8 ± 1.5	27.1 ± 0.6
E ₇	39.1 ± 3.3	34.3 ± 1.3	E ₁₈	26.3 ± 1.5	24.2 ± 4.6
E ₈	49.0 ± 2.9	44.0 ± 3.3	E ₁₉	24.5 ± 1.1	22.5 ± 3.1
E ₉	51.6 ± 2.5	46.5 ± 1.6	E ₂₀	32.8 ± 0.6	32.1 ± 3.3
E ₁₀	47.8 ± 3.5	44.6 ± 2.8	叶枯唑	88.2 ± 1.5	61.4 ± 1.1
E ₁₁	53.4 ± 0.8	44.0 ± 2.4	噻菌酮	35.4 ± 1.4	32.1 ± 1.1

此外,测试了部分化合物对烟草青枯病菌的抑制活性,结果见表3。由表3可见,化合物对烟草青枯病菌的抑制效果不明显,仅化合物E₁₈对烟草青枯病菌的抑制率与对照药剂噻菌酮(55.6%)接近。

表3 目标化合物对烟草青枯病菌的抑制活性 %

化合物	抑制活性		化合物	抑制活性	
	200 mg/L	100 mg/L		200 mg/L	100 mg/L
E ₁₅	51.3 ± 0.7	46.1 ± 1.1	E ₁₉	45.2 ± 1.5	44.4 ± 2.8
E ₁₆	40.8 ± 0.9	34.8 ± 2.7	E ₂₀	51.5 ± 2.9	44.3 ± 3.8
E ₁₇	38.1 ± 1.2	37.7 ± 2.4	叶枯唑	75.2 ± 2.9	59.3 ± 2.4
E ₁₈	54.5 ± 0.4	52.2 ± 0.8	噻菌酮	55.6 ± 1.7	45.6 ± 2.6

3 结 论

设计合成了系列含“—S—N=CN”结构的三氟甲基吡啶酰胺衍生物,对其结构进行了确证。采用“浊度法”测试了所合成的化合物对水稻白叶枯病菌、柑橘溃疡病菌和烟草青枯病菌的杀菌活性,结果表明,所合成的化合物对上述植物细菌性病害均具有一定的防治效果。在测试浓度下,化合物E₁、E₄、E₇、E₈、E₁₁、E₁₄、E₁₅等对水稻白叶枯病菌的活性显著高于对照药剂噻菌铜,该部分化合物可作为抗细菌活性先导进行进一步的优化。

参考文献

- [1] OU S H. Rice diseases[J]. Kew Commonwealth Mycological Institute, 1985, 86(3): 517.
- [2] HUANG N, ANGELES E R, DOMINGO J, et al. Pyramiding of bacterial blight resistance genes in rice: marker-assisted selection using RFLP and PCR[J]. Theoretical and Applied Genetics, 1997, 95(3): 313-320.
- [3] DAS A K. Citrus canker: a review[J]. Journal of Applied Horticulture, 2003, 5(1): 52-60.
- [4] GOTTWALD T R, HUGHES G, GRAHAM J H, et al. The citrus canker epidemic in Florida: the scientific basis of regulatory eradication policy for an invasive species[J]. Phytopathology, 2001, 91(1): 30-34.
- [5] LIN Y, HE Z, ROSSKOPF E N, et al. A nylon membrane bag assay for determination of the effect of chemicals on soilborne plant pathogens in soil[J]. Plant Disease, 2010, 94(2): 201-206.
- [6] 杨吉春, 吴峤, 刘允萍, 等. 含氟农药开发的新进展[J]. 农药, 2011, 50(4): 289-295.
- [7] 邓红霞. 三氟甲基吡啶衍生物类农药综述[J]. 浙江化工, 2011, 42(8): 1-3; 9.
- [8] EDMUNDS A, JUNG P J M, MUEHLEBACH M, et al. Preparation of pesticidally active polycyclic derivatives with sulfur containing substituents[P]. WO, 2016107831, 2016-07-07.
- [9] TANABE T, NOKURA Y, MAEHATA R, et al. Preparation of bipyridine compounds for noxious arthropod control[P]. WO, 2016121969, 2016-08-04.
- [10] XU F Z, WANG Y Y, LUO D X, et al. Novel trifluoromethyl pyridine derivatives bearing a 1,3,4-oxadiazole moiety as potential insecticide[J]. Chemistry Select, 2018, 3(10): 2795-2799.
- [11] BURRIS A, EDMUNDS ANDREW J F, EMERY D, et al. The importance of trifluoromethyl pyridines in crop protection[J]. Pest Management Science, 2018, 74(6): 1228-1238.
- [12] BABCOCK J M. Increasing plant vigor with sulfoximines[P]. US, 20090023782, 2009-01-22.
- [13] AHRENS H, DOERNER-RIEPING S, LEHR S, et al. Preparation of sulfonimidoyl and sulfonimidoylbenzoyl derivatives as herbicides[P]. WO, 2013124230, 2013-08-29.
- [14] ZHU Y M, ROGERS R B, HUANG J X. Preparation of N-substituted sulfoximines as insecticides[P]. US, 20050228027, 2005-10-13.
- [15] 朱亚娟, 顾林玲. 作用于烟碱乙酰胆碱受体的杀虫剂新品种的应用开发进展[J]. 现代农药, 2018, 17(4): 1-7.
- [16] PASTERIS R J, BEREZNAK J F, CHITTABOINA S. Preparation of oxadiazoles as fungicides[P]. WO, 2018080859, 2018-05-03.
- [17] XU W M, HAN F F, HE M, et al. Inhibition of tobacco bacterial wilt with sulfone derivatives containing an 1,3,4-oxadiazole moiety [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2012, 60(4): 1036-1041.
- [18] DALGAARD P, ROSS T, KAMPERMAN L, et al. Estimation of bacterial growth rates from turbidimetric and viable count data[J]. International Journal of Food Microbiology, 1994, 23(3/4): 391-404.
- [19] WANG P Y, ZHOU L, ZHOU J, et al. Synthesis and antibacterial activity of pyridinium-tailored 2,5-substituted-1,3,4-oxadiazole thioether/sulfoxide/sulfone derivatives[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2016, 26(4): 1214-1217.

(责任编辑:范小燕)

澳大利亚拟批准拜耳开发的含四唑虫酰胺的杀虫剂

澳大利亚农药和兽药管理局(APVMA)已提议批准拜耳作物科学部门的杀虫剂Vayego 200 SC(tetraniliprole 200 g/L),这将是含四唑虫酰胺活性成分的农药产品在澳大利亚的首次登记。该杀虫剂主要用于防治扁桃、澳洲坚果、柚子、核果等果树上的多种鳞翅目、鞘翅目、双翅目害虫。四唑虫酰胺是一种通过摄入起作用的邻氨基苯甲酰胺杀虫剂,通过干扰昆虫鱼尼丁受体的钙释放通道,导致肌肉失去控制,使其迅速停止取食,最终致死。

Vayego 200 SC已在津巴布韦、韩国和柬埔寨获得批准。目前,四唑虫酰胺正在美国和加拿大注册。加拿大害虫管理监管局(PMRA)于2019年底提议批准四种基于拜耳新杀虫剂有效成分四唑虫酰胺的产品。美国环保署在1月底前已经做出了登记决定。APVMA提议的批准决定于4月7日之前将公开征求公众意见。

(范小燕译自《AGROW》)