

◆ 开发与分析 ◆

含三唑基团的肉桂酸酯衍生物的合成及生物活性

游江¹, 王济海², 刘贺¹, 周强^{1*}

(1. 顺毅宜昌化工有限公司, 湖北宜昌 443000; 2. 湖北省荆州市北门中学, 湖北荆州 434000)

摘要: 将肉桂酸与含三唑基团的活性亚结构拼接设计合成了19个含三唑基团的肉桂酸酯衍生物 VIa~VI_s。化合物结构经过¹H NMR、¹³C NMR和HRMS确证。生物活性测试结果显示: 化合物 VIc 对水稻恶苗病菌的EC₅₀为9.22 mg/L, 略高于对照药剂烯唑醇(6.14 mg/L)。在质量浓度为50 mg/L时, 化合物 VIc 对生姜青枯病菌的抑制率为22.24%, 稍低于对照药剂20%噻菌铜悬浮剂(27.41%)。化合物 VIc 具有一定的抑制真菌和细菌的活性, 可作为先导化合物进一步研究。

关键词: 肉桂酸; 三唑; 新化合物; 合成; 生物活性

中图分类号: TQ 450.1 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1671-5284.2024.04.005

Synthesis and biological activity of cinnamate derivatives containing triazole group

YOU Jiang¹, WANG Jihai², LIU He¹, ZHOU Qiang^{1*}

(1. Synwill Yichang Chemical Co., Ltd., Hubei Yichang 443000, China; 2. Jingzhou Beimen Middle School, Hubei Jingzhou 434000, China)

Abstract: Nineteen cinnamate derivatives were designed and synthesized by splicing with the biologically active factor containing triazole group. The structures of the new compounds were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS. The results of bioactivity tests showed that the EC₅₀ of compound VIc against *Fusarium moniliforme* was 9.22 mg/L, which was higher than the EC₅₀ of diniconazole (6.14 mg/L). At the concentration of 50 mg/L, the inhibition rate of compound VIc against *Ralstonia solanacearum* was 22.24%, which was lower than that of thiodiazole copper 20% SC (27.41%). Compound VIc had the activity of both antifungal and antibacterial, which could be used as a lead compound for the further study.

Key words: cinnamic acid; triazole; new compound; synthesis; bioactivity

天然源化合物具有对环境友好和生物活性多样等特点, 常被用于药物的研究与开发^[1]。肉桂酸主要以反式结构存在于植物体内, 在医药和农药领域中有一定的研究价值^[2]。其衍生物具有多种生物活性, 如抗癌^[3]、抗病毒^[4]、抗细菌^[5]、抗真菌^[6]、杀线虫^[7]、除草^[8]等。以肉桂酸为先导开发新药已成为农药领域重要研究方向之一, 目前已开发出多个丙烯酰胺吗啉类杀菌剂, 如烯酰吗啉、氟吗啉和丁吡吗啉等^[9]。

三唑类杀菌剂具有高效、低毒、杀菌谱广等特点, 它们一般都包含三唑环、连接氮原子的亚甲基、卤素取代的苯基等结构, 是一类非常重要的杀真菌

剂^[10]。文献报道三唑类化合物也具有一定的杀细菌活性, Zoumpoulakis等^[11]合成了系列含1,2,4-三唑的磺胺类化合物, 发现该类化合物具备一定的杀细菌活性, 部分化合物对阴沟肠杆菌和鼠伤寒沙门氏菌的最低抑菌浓度优于对照链霉素。Jiang等^[12]合成了一系列1-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羟基-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)丙基]-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮衍生物, 其中, 部分化合物对白色念珠菌、热带念珠菌和近平滑念珠菌的MIC₅₀为0.000 24~0.25 mg/L, 优于氟康唑。Nelson等^[13]合成系列含三唑环的肉桂酸酯衍生物, 部分化合物对新生隐球菌的MIC₅₀为8~13 mg/L, 活

收稿日期: 2023-11-29

作者简介: 游江(1995—), 男, 新疆克拉玛依人, 硕士, 主要从事农药先导化合物研究。E-mail: 2367885614@qq.com

通信作者: 周强(1978—), 男, 江西景德镇人, 工程师, 主要从事农药中间体化工生产研究。E-mail: zhouqiang@synwill.cn

性低于氟康唑(3 mg/L)。

结合前期研究结果^[14-15],本研究将含有不同取代基团的反式肉桂酸与含三唑基团的活性亚结构进行拼接,合成了一系列1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H-1,

2,4-三唑-1-基)乙基肉桂酸酯类化合物(见图1),并测定其杀真菌和杀细菌活性,以期发现活性较好的先导化合物,旨在为以肉桂酸开发新型天然源农药提供一定思路。

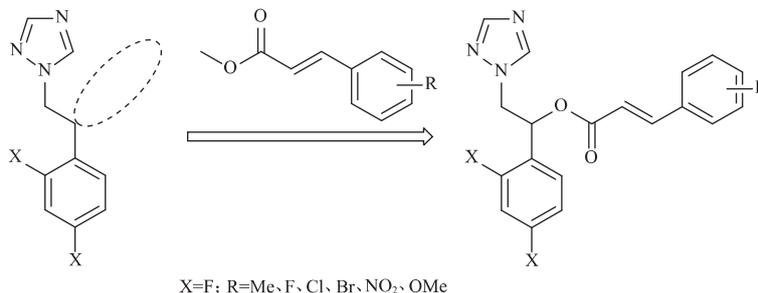


图1 含三唑基团的肉桂酸酯衍生物的分子设计

1 实验部分

1.1 菌源、试剂与仪器

98%烯唑醇(diniconazole)原药,江苏常隆农化有限公司;98%反式肉桂酸(*trans*-cinnamic acid),上海麦克林生化科技股份有限公司;20%噻菌铜(thiodiazole copper)悬浮剂,浙江龙湾化工有限公司。所用试剂均为市售国产分析纯或化学纯。

Bruker Avance DPX400型核磁共振仪(以TMS为内标物,CDCl₃和DMSO-*d*₆为溶剂),德国布鲁克光谱仪器公司;WRR熔点测定仪,上海精密科学仪器有限公司;Moscscientific Q-Exactive型高分辨质谱仪(ESI-MS),赛默飞世尔科技(中国)有限公司。

病原真菌:水稻纹枯病菌(*Rhizoctonia solani*)、水稻恶苗病菌(*Fusarium moniliforme*)、番茄早疫病菌(*Alternaria solani*)、玉米小斑病菌(*Bipolaris maydis*)、草莓炭疽病菌(*Colletotrichum gloeosporioides*)、玉米茎基腐病菌(*Pythium aphanidermatum*),由长江大学农学院植物病理实验室提供。

病原细菌:水稻白叶枯病菌(*Xanthomonas oryzae* pv. *Oryzae*)、柑橘溃疡病菌(*Xanthomonas axonopodis* pv. *Citri*)、番茄青枯病菌(*Ralstonia solanacearum*)、黄瓜角斑病菌(*Pseudomonas syringae* pv. *Lachrymans*)、生姜青枯病菌(*Ralstonia solanacearum*),由长江大学农学院植物病理实验室提供。

1.2 合成方法

1.2.1 中间体II的合成

参考文献[16]方法合成中间体II。在100 mL三口烧瓶中依次加入10.08 g(0.12 mol)无水碳酸氢钠、4.15 g(0.06 mol)1H-1,2,4-三氮唑、50 mL甲苯和

11.41 g(0.06 mol)化合物I,室温搅拌,用恒压滴液漏斗缓慢滴加含0.36 g(0.60 mmol)PEG 600的10 mL甲苯溶液,滴加完毕,回流反应5 h。反应结束后加水,体系用乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥过夜,抽滤,旋干,真空干燥,得黄色固体10.04 g,收率75%。

1.2.2 中间体III的合成

参考文献[17]方法,合成中间体III。将2.23 g(0.01 mol)化合物II溶于50 mL甲醇中,冰浴下(-5~0℃)缓慢加入0.56 g(0.015 mol)硼氢化钠,室温反应1 h后,再加热回流1 h。反应液冷却至室温,减压旋转蒸发除去大部分溶剂,加水50 mL,析出大量白色固体,抽滤,水洗,烘干,得到白色固体2 g,收率90%。

1.2.3 中间体Va~Vs的合成

参考文献[18]合成方法。称取10 mmol含不同取代基的肉桂酸于烧瓶中,加入30 mL二氯甲烷,滴入2~3滴DMF,磁力搅拌,待其溶解后,冰浴下缓慢滴入含3.80 g(30 mmol)草酰氯的二氯甲烷溶液20 mL,滴加完毕后升温至40℃搅拌反应3~4 h。减压旋蒸除去溶剂和过量的草酰氯,得中间体Va~Vs。

1.2.4 化合物VIa~VIs的合成

将1.00 g(4.45 mmol)中间体III溶解于40 mL二氯甲烷中,加入0.45 g(4.68 mmol)叔丁醇钠室温下充分搅拌30 min,用恒压滴液漏斗缓慢滴加入含4.68 mmol中间体Va~Vs的二氯甲烷溶液20 mL,室温反应3 h,薄层色谱(TLC,乙酸乙酯、石油醚体积比1:1)监测至反应完毕。减压浓缩至干,残余物用层析柱(乙酸乙酯、石油醚体积比1:2)分离纯化,得到目标化合物VIa~VIs。具体合成路线如图2所示。

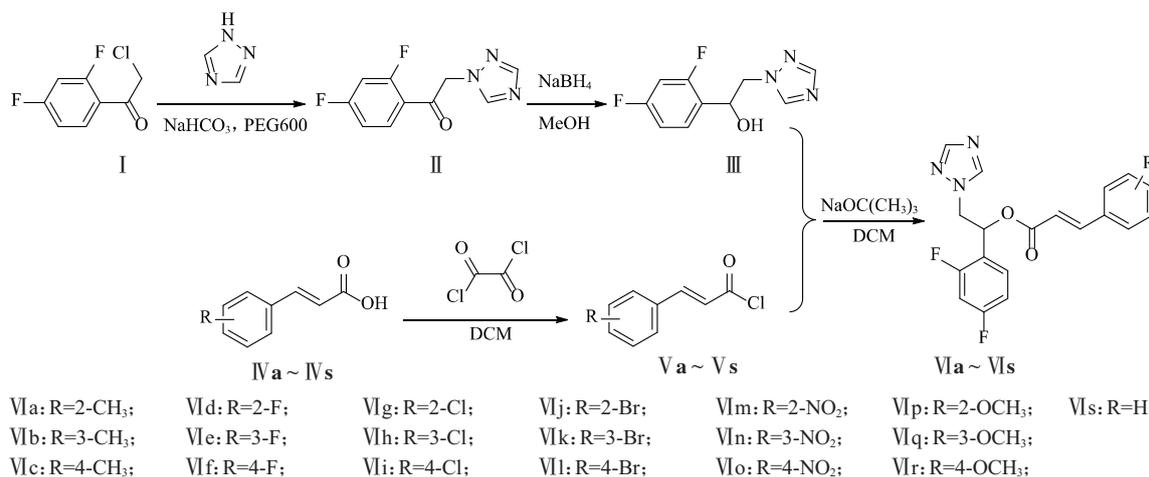


图2 目标化合物的合成路线

1-(2,4-二氟苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙基(*E*)-3-(邻甲基苯基)丙烯酸酯(VIa): 白色固体, 收率65%, 熔点118.4~120.8℃。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.07 (s, 1H)、8.01 (d, *J*=16.0 Hz, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.56 (d, *J*=8.0 Hz, 1H)、7.33~7.27 (m, 1H)、7.22 (t, *J*=8.4 Hz, 3H)、6.91~6.84 (m, 2H)、6.43 (dd, *J*=7.2, 4.4 Hz, 1H)、6.37 (d, *J*=16.0 Hz, 1H)、4.67 (qd, *J*=14.4, 6.0 Hz, 2H)、2.43 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 165.24、163.14 (dd, *J*_{C-F}=252.5, *J*_{C-F}=12.1 Hz)、160.14 (dd, *J*_{C-F}=251.5, *J*_{C-F}=12.1 Hz)、152.07、144.38、143.77、137.92、132.72、130.87、130.54、129.20 (dd, *J*=10.1, *J*=6.1 Hz)、126.39、126.36、119.66 (dd, *J*=13.1, *J*=4.0 Hz)、117.17、111.90 (dd, *J*=21.2, *J*=4.0 Hz)、104.47 (t, *J*=25.3 Hz)、68.54、52.47、19.66。HRMS ([M+H]⁺): C₂₀H₁₇F₂N₃O₂ 计算值370.136 0; 实测值370.136 2。

1-(2,4-二氟苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙基(*E*)-3-(间甲基苯基)丙烯酸酯(VIb): 白色固体, 收率69%, 熔点99.6~102.3℃。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 (s, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.66 (d, *J*=16.0 Hz, 1H)、7.30 (dd, *J*=14.4, 8.0 Hz, 3H)、7.22 (t, *J*=6.8 Hz, 2H)、6.89~6.82 (m, 2H)、6.46~6.39 (m, 2H)、4.72~4.60 (m, 2H)、2.37 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 165.18、163.13 (dd, *J*_{C-F}=251.5, *J*_{C-F}=12.1 Hz)、160.13 (dd, *J*_{C-F}=251.5, *J*_{C-F}=12.1 Hz)、152.08、146.87、143.77、138.61、133.76、131.63、129.18 (dd, *J*=10.1, *J*=5.1 Hz)、128.86、128.79、125.47、119.67 (dd, *J*=13.1, *J*=3.0 Hz)、116.11、111.86 (dd, *J*=21.2, *J*=3.0 Hz)、104.44 (t, *J*=25.3 Hz)、68.47、52.46、21.23。HRMS ([M+H]⁺): C₂₀H₁₇F₂N₃O₂ 计算值370.136 0; 实测值370.136 4。

1-(2,4-二氟苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙基(*E*)-3-(对甲基苯基)丙烯酸酯(VIc): 白色固体, 收率

67%, 熔点138.8~139.6℃。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.08 (s, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.67 (d, *J*=16.0 Hz, 1H)、7.42 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)、7.22 (dd, *J*=14.4, 5.2 Hz, 3H)、6.90~6.83 (m, 2H)、6.46~6.36 (m, 2H)、4.73~4.60 (m, 2H)、2.38 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 165.32、163.13 (dd, *J*_{C-F}=251.5, *J*_{C-F}=12.1 Hz)、160.14 (dd, *J*_{C-F}=251.5, *J*_{C-F}=12.1 Hz)、152.07、146.71、143.77、141.36、131.11、129.66、129.19 (dd, *J*=10.1, *J*=6.1 Hz)、128.26、119.72 (dd, *J*=14.1, *J*=4.0 Hz)、115.22、111.86 (dd, *J*=22.2, *J*=4.0 Hz)、104.43 (t, *J*=25.25 Hz)、68.43、52.50、21.47。HRMS ([M+H]⁺): C₂₀H₁₇F₂N₃O₂ 计算值370.136 0; 实测值370.136 1。

1-(2,4-二氟苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙基(*E*)-3-(邻氟苯基)丙烯酸酯(VId): 白色固体, 收率72%, 熔点137.7~139.8℃。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 (s, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.81 (d, *J*=16.0 Hz, 1H)、7.51 (td, *J*=7.6, 1.6 Hz, 1H)、7.38 (tdd, *J*=7.2, 5.2, 1.6 Hz, 1H)、7.26 (dd, *J*=14.4, 8.0 Hz, 1H)、7.20~7.14 (m, 1H)、7.10 (ddd, *J*=10.8, 8.4, 0.8 Hz, 1H)、6.90~6.82 (m, 2H)、6.53 (d, *J*=16.0 Hz, 1H)、6.44 (dd, *J*=7.2, 4.4 Hz, 1H)、4.66 (qd, *J*=14.4, 6.0 Hz, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 165.00、161.42 (d, *J*_{C-F}=255.5 Hz)、163.17 (dd, *J*_{C-F}=252.5, *J*_{C-F}=12.1 Hz)、160.16 (dd, *J*_{C-F}=252.5, *J*_{C-F}=12.1 Hz)、152.15、143.78、139.3 (d, *J*=3.0 Hz)、132.25 (d, *J*=9.1 Hz)、129.32 (d, *J*=3.0 Hz)、129.23 (dd, *J*=10.1, *J*=6.1 Hz)、124.50 (d, *J*=4.0 Hz)、121.95 (d, *J*=11.1 Hz)、119.57 (dd, *J*=14.1, *J*=4.0 Hz)、118.98 (d, *J*=7.1 Hz)、116.25 (d, *J*=22.2 Hz)、111.91 (dd, *J*=21.2, *J*=3.0 Hz)、104.48 (t, *J*=25.3 Hz)、68.67、52.45。HRMS ([M+H]⁺): C₁₉H₁₄F₃N₃O₂ 计算值374.111 0; 实测值374.110 8。

1-(2,4-二氟苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙基 (*E*)-3-(间氟苯基)丙烯酸酯 (VIe): 白色固体, 收率 75%, 熔点 119.6~121.1°C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.05 (s, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.63 (d, *J*=16.0 Hz, 1H)、7.36 (td, *J*=8.0, 5.6 Hz, 1H)、7.28 (d, *J*=8.8 Hz, 1H)、7.25~7.18 (m, 2H)、7.10 (td, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H)、6.91~6.83 (m, 2H)、6.46~6.39 (m, 2H)、4.66 (qd, *J*=14.4, 6.0 Hz, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 164.78、163.19 (dd, *J*_{C-F}=252.5, *J*_{C-F}=12.1 Hz)、162.92 (d, *J*_{C-F}=247.5 Hz)、160.18 (dd, *J*_{C-F}=252.5, *J*_{C-F}=12.1 Hz)、152.17、145.20 (d, *J*=2.0 Hz)、143.77、136.02 (d, *J*=7.1 Hz)、130.51 (d, *J*=8.1 Hz)、129.26 (dd, *J*=10.1, *J*=5.1 Hz)、124.28 (d, *J*=3.0 Hz)、119.50 (dd, *J*=13.1, *J*=4.0 Hz)、117.82、117.65 (d, *J*=22.2 Hz)、114.41 (d, *J*=22.2 Hz)、111.92 (dd, *J*=21.2, *J*=4.0 Hz)、104.51 (t, *J*=25.3 Hz)、68.76、52.40。HRMS ([M+H]⁺): C₁₉H₁₄F₃N₃O₂ 计算值 374.111 0; 实测值 374.1111。

1-(2,4-二氟苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙基 (*E*)-3-(对氟苯基)丙烯酸酯 (VI f): 白色固体, 收率 78%, 熔点 145.3~148.1°C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.07 (s, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.66 (d, *J*=8.8 Hz, 1H)、7.55~7.49 (m, 2H)、7.29~7.21 (m, 1H)、7.13~7.05 (m, 2H)、6.92~6.83 (m, 2H)、6.43 (dd, *J*=7.2, 4.4 Hz, 1H)、6.36 (d, *J*=16.0 Hz, 1H)、4.66 (qd, *J*=14.4, 6.0 Hz, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 165.02、164.14 (d, *J*_{C-F}=252.5 Hz)、163.17 (dd, *J*_{C-F}=251.5, *J*_{C-F}=12.1 Hz)、160.16 (dd, *J*_{C-F}=251.5, *J*_{C-F}=12.1 Hz)、152.11、145.33、143.78、130.24、130.15、130.10 (d, *J*=4.0 Hz)、129.23 (dd, *J*=10.1, *J*=5.1 Hz)、119.59 (dd, *J*=13.1, *J*=4.0 Hz)、116.24、116.13 (d, *J*=3.0 Hz)、116.02、111.90 (dd, *J*=21.2, *J*=4.0 Hz)、104.49 (t, *J*=25.3 Hz)、68.62、52.44。HRMS ([M+H]⁺): C₁₉H₁₄F₃N₃O₂ 计算值 374.111 0; 实测值 374.112 1。

1-(2,4-二氟苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙基 (*E*)-3-(邻氯苯基)丙烯酸酯 (VI g): 白色固体, 收率 72%, 熔点 155.1~157.2°C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.13 (d, *J*=16.0 Hz, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.62 (dd, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H)、7.43 (d, *J*=8.0 Hz, 1H)、7.36~7.31 (m, 1H)、7.30 (d, *J*=8.0 Hz, 1H)、7.28~7.22 (m, 1H)、6.88 (dd, *J*=13.2, 5.6 Hz, 2H)、6.47~6.38 (m, 2H)、4.67 (qd, *J*=14.4, 5.6 Hz, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 164.64、163.20 (dd, *J*_{C-F}=251.5, *J*_{C-F}=12.1 Hz)、160.19 (dd, *J*_{C-F}=251.5, *J*_{C-F}=12.1 Hz)、152.18、143.80、142.32、135.16、132.06、131.54、130.25、

129.25 (dd, *J*=10.1, *J*=5.1 Hz)、127.66、127.12、119.53 (dd, *J*=14.1, *J*=4.1 Hz)、118.98、111.94 (dd, *J*=21.2, *J*=3.0 Hz)、104.52 (t, *J*=25.3 Hz)、68.79、52.43。HRMS ([M+H]⁺): C₁₉H₁₄ClF₂N₃O₂ 计算值 390.082 0; 实测值 390.081 2。

1-(2,4-二氟苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙基 (*E*)-3-(间氯苯基)丙烯酸酯 (VI h): 白色固体, 收率 74%, 熔点 101.1~103.4°C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 (s, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.62 (d, *J*=16.0 Hz, 1H)、7.51 (t, *J*=1.6 Hz, 1H)、7.41~7.38 (m, 2H)、7.36~7.31 (m, 1H)、7.25 (dd, *J*=12.8, 10.4 Hz, 1H)、6.92~6.84 (m, 2H)、6.47~6.41 (m, 2H)、4.66 (qd, *J*=14.4, 6.0 Hz, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 164.89、163.19 (dd, *J*_{C-F}=252.5, *J*_{C-F}=12.1 Hz)、160.18 (dd, *J*_{C-F}=251.5, *J*_{C-F}=12.1 Hz)、152.18、144.98、143.77、135.61、134.97、130.62、130.17、129.26 (dd, *J*=10.1, *J*=5.1 Hz)、127.89、126.45、119.49 (dd, *J*=13.1, *J*=4.0 Hz)、117.89、111.93 (dd, *J*=22.2, *J*=4.0 Hz)、104.52 (t, *J*=25.3 Hz)、68.77、52.40。HRMS ([M+H]⁺): C₁₉H₁₄ClF₂N₃O₂ 计算值 390.082 0; 实测值 390.081 9。

1-(2,4-二氟苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙基 (*E*)-3-(对氯苯基)丙烯酸酯 (VI i): 白色固体, 收率 76%, 熔点 142.8~144.1°C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 (s, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.63 (d, *J*=16.0 Hz, 1H)、7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)、7.36 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)、7.28~7.21 (m, 1H)、6.91~6.83 (m, 2H)、6.46~6.37 (m, 2H)、4.66 (qd, *J*=14.4, 6.0 Hz, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 164.91、163.19 (dd, *J*_{C-F}=251.5, *J*_{C-F}=12.1 Hz)、160.17 (dd, *J*_{C-F}=252.5, *J*_{C-F}=12.1 Hz)、152.11、145.19、143.78、136.75、132.31、129.40、129.23、129.22 (dd, *J*=14.1, *J*=4.0 Hz)、119.52 (dd, *J*=14.1, *J*=4.0 Hz)、116.95、111.92 (dd, *J*=21.2, *J*=3.0 Hz)、104.51 (t, *J*=25.3 Hz)、68.70、52.42。HRMS ([M+H]⁺): C₁₉H₁₄ClF₂N₃O₂ 计算值 390.082 0; 实测值 390.081 2。

1-(2,4-二氟苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙基 (*E*)-3-(邻溴苯基)丙烯酸酯 (VI j): 白色固体, 收率 69%, 熔点 136.9~139.1°C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.10 (d, *J*=16.0 Hz, 1H)、8.08 (s, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.64~7.59 (m, 2H)、7.34 (t, *J*=7.6 Hz, 1H)、7.29~7.22 (m, 2H)、6.91~6.84 (m, 2H)、6.44 (dd, *J*=7.2, 4.4 Hz, 1H)、6.38 (d, *J*=16.0 Hz, 1H)、4.68 (qd, *J*=14.4, 6.0 Hz, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 164.51、163.18 (dd, *J*_{C-F}=251.5, *J*_{C-F}=12.1 Hz)、160.16 (dd, *J*_{C-F}=252.5, *J*_{C-F}=12.1 Hz)、152.16、144.85、143.81、133.80、

133.49、131.69、129.22 (dd, $J=10.1, J=5.1$ Hz)、127.76、127.74、125.57、119.52 (dd, $J=13.1, J=4.0$ Hz)、119.16、111.93 (dd, $J=21.2, J=3.0$ Hz)、104.50 (t, $J=25.3$ Hz)、68.78、52.41。HRMS ($[M+H]^+$): $C_{19}H_{14}BrF_2N_3O_2$ 计算值434.031 0; 实测值434.031 2。

1-(2,4-二氟苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙基 (*E*)-3-(间溴苯基)丙烯酸酯 (VIk): 白色固体, 收率66%, 熔点107.4~110.1°C。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.05 (s, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.66 (s, 1H)、7.59 (d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.52 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.42 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.25 (t, $J=12.4$ Hz, 2H)、6.91~6.83 (m, 2H)、6.46~6.39 (m, 2H)、4.66 (qd, $J=14.4, 6.0$ Hz, 2H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.70、163.20 (dd, $J_{C-F}=252.5, J_{C-F}=12.1$ Hz)、160.19 (dd, $J_{C-F}=251.5, J_{C-F}=12.1$ Hz)、152.15、144.88、143.78、135.88、133.52、130.83、130.42、129.26 (dd, $J=10.1, J=6.1$ Hz)、126.89、123.05、119.47 (dd, $J=14.1, J=4.0$ Hz)、117.91、111.93 (dd, $J=21.2, J=3.0$ Hz)、104.52 (t, $J=25.3$ Hz)、68.78、52.39。HRMS ($[M+H]^+$): $C_{19}H_{14}BrF_2N_3O_2$ 计算值434.031 0; 实测值434.030 8。

1-(2,4-二氟苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙基 (*E*)-3-(对溴苯基)丙烯酸酯 (VIl): 白色固体, 收率63%, 熔点136.4~138.2°C。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.05 (s, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.61 (d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.52 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.37 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.28~7.21 (m, 1H)、6.91~6.83 (m, 2H)、6.46~6.38 (m, 2H)、4.66 (qd, $J=14.4, 6.0$ Hz, 2H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.91、163.19 (dd, $J_{C-F}=252.5, J_{C-F}=12.1$ Hz)、160.15 (dd, $J_{C-F}=252.5, J_{C-F}=12.1$ Hz)、152.14、145.27、143.78、132.73、132.21、129.59、129.26 (dd, $J=10.1, J=6.1$ Hz)、125.15、119.52 (dd, $J=13.1, J=4.0$ Hz)、117.07、111.93 (dd, $J=21.2, J=4.0$ Hz)、104.52 (t, $J=25.3$ Hz)、68.73、52.42。HRMS ($[M+H]^+$): $C_{19}H_{14}BrF_2N_3O_2$ 计算值434.031 0; 实测值434.029 7。

1-(2,4-二氟苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙基 (*E*)-3-(邻硝基苯基)丙烯酸酯 (VI m): 白色固体, 收率54%, 熔点149.7~152.5°C。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.19 (d, $J=16.0$ Hz, 1H)、8.10 (s, 1H)、8.07 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.65 (dt, $J=14.4, 7.6$ Hz, 2H)、7.57 (t, $J=7.6$ Hz, 1H)、7.31~7.22 (m, 1H)、6.88 (t, $J=9.2$ Hz, 2H)、6.44 (dd, $J=7.6, 4.4$ Hz, 1H)、6.33 (d, $J=16.0$ Hz, 1H)、4.67 (qd, $J=14.4, 5.6$ Hz, 2H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.87、163.25 (dd, $J_{C-F}=252.5, J_{C-F}=12.1$ Hz)、160.2 (dd, $J_{C-F}=252.5, J_{C-F}=12.1$ Hz)、

152.19、148.18、143.89、141.83、133.66、130.72、130.08、129.29 (dd, $J=10.1, J=5.0$ Hz)、129.11、125.06、121.56、119.35 (dd, $J=13.1, J=4.0$ Hz)、112.01 (dd, $J=21.2, J=4.0$ Hz)、104.55 (t, $J=25.3$ Hz)、69.01、52.41。HRMS ($[M+H]^+$): $C_{19}H_{14}F_2N_4O_4$ 计算值401.106 0; 实测值401.104 3。

1-(2,4-二氟苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙基 (*E*)-3-(间硝基苯基)丙烯酸酯 (VI n): 白色固体, 收率55%, 熔点151.8~154.3°C。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.38 (s, 1H)、8.25 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.71 (d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.59 (t, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.28 (dd, $J=14.4, 8.0$ Hz, 1H)、6.88 (t, $J=8.4$ Hz, 2H)、6.56 (d, $J=16.0$ Hz, 1H)、6.45 (dd, $J=7.6, 4.4$ Hz, 1H)、4.67 (qd, $J=14.4, 6.0$ Hz, 2H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.35、163.25 (dd, $J_{C-F}=252.5, J_{C-F}=12.1$ Hz)、160.22 (dd, $J_{C-F}=251.5, J_{C-F}=12.1$ Hz)、152.25、148.62、143.80、143.62、135.54、133.86、130.05、129.34 (dd, $J_{C-F}=10.1, J_{C-F}=6.0$ Hz)、124.95、122.47、119.65、119.32 (dd, $J=13.1, J=4.0$ Hz)、111.99 (dd, $J=21.2, J=3.0$ Hz)、104.58 (t, $J=25.3$ Hz)、69.05、52.33。HRMS ($[M+H]^+$): $C_{19}H_{14}F_2N_4O_4$ 计算值401.106 0; 实测值401.104 5。

1-(2,4-二氟苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙基 (*E*)-3-(对硝基苯基)丙烯酸酯 (VI o): 白色固体, 收率59%, 熔点173.3~174.7°C。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.25 (d, $J=6.8$ Hz, 2H)、8.06 (s, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.70 (d, $J=16.0$ Hz, 3H)、7.26 (s, 1H)、6.88 (s, 2H)、6.55 (d, $J=16.0$ Hz, 1H)、6.45 (s, 1H)、4.66 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.27、163.30 (dd, $J_{C-F}=253.5, J_{C-F}=12.1$ Hz)、160.26 (dd, $J_{C-F}=251.5, J_{C-F}=12.1$ Hz)、152.26、148.73、143.80、143.56、139.84、129.38 (dd, $J=10.1, J=6.1$ Hz)、128.84、124.19、120.74、119.27 (dd, $J=13.1, J=4.0$ Hz)、112.01 (dd, $J=21.2, J=3.0$ Hz)、104.62 (t, $J_{C-F}=25.3$ Hz)、69.18、52.32。HRMS ($[M+H]^+$): $C_{19}H_{14}F_2N_4O_4$ 计算值401.106 0; 实测值401.105 9。

1-(2,4-二氟苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙基 (*E*)-3-(邻甲氧基苯基)丙烯酸酯 (VI p): 白色固体, 收率73%, 熔点112.2~113.1°C。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.09 (s, 1H)、8.01 (d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.50 (dd, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H)、7.40~7.35 (m, 1H)、7.24 (dd, $J=13.2, 10.4$ Hz, 1H)、6.97 (t, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.92 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、6.90~6.82 (m, 2H)、6.54 (dd, $J=16.0, 5.2$ Hz, 1H)、6.43 (dd, $J=7.0, 4.4$ Hz, 1H)、

4.67 (qd, $J=14.4, 6.0$ Hz, 2H)、3.90 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 165.67、163.08 (dd, $J_{C-F}=251.5, J_{C-F}=12.1$ Hz)、160.09 (dd, $J_{C-F}=251.5, J_{C-F}=12.1$ Hz)、158.48、151.91、143.80、142.20、132.05、129.21、129.13 (dd, $J=10.1, J=5.1$ Hz)、122.77、120.69、119.79 (dd, $J=14.1, J=4.0$ Hz)、116.72、111.81 (dd, $J=21.2, J=3.0$ Hz)、111.14、104.37 (t, $J=25.3$ Hz)、68.27、55.47、52.56。HRMS ($[M+H]^+$): C₂₀H₁₇F₂N₃O₃ 计算值386.131 0; 实测值386.130 7。

1-(2,4-二氟苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙基(*E*)-3-(间甲氧基苯基)丙烯酸酯(VIq): 白色固体, 收率74%, 熔点77.6~79.7℃。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.06 (s, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.65 (d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.33~7.21 (m, 2H)、7.10 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)、7.04~7.01 (m, 1H)、6.95 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H)、6.90~6.82 (m, 2H)、6.46~6.38 (m, 2H)、4.66 (qd, $J=14.4, 6.0$ Hz, 2H)、3.82 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 165.07、163.14 (dd, $J_{C-F}=251.5, J_{C-F}=12.1$ Hz)、160.14 (dd, $J_{C-F}=251.5, J_{C-F}=12.1$ Hz)、159.87、152.09、146.60、143.77、135.14、129.92、129.20 (dd, $J=10.1, J=5.1$ Hz)、120.98、119.61 (dd, $J=14.1, J=4.0$ Hz)、116.70、116.64、112.97、111.86 (dd, $J=21.2, J=4.0$ Hz)、104.45 (t, $J=25.3$ Hz)、68.55、55.28、52.44。HRMS ($[M+H]^+$): C₂₀H₁₇F₂N₃O₃ 计算值386.131 0; 实测值386.131 0。

1-(2,4-二氟苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙基(*E*)-3-(对甲氧基苯基)丙烯酸酯(VI r): 白色固体, 收率77%, 熔点131.2~135.8℃。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.08 (s, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.65 (d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.48 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.28~7.21 (m, 1H)、6.95~6.88 (m, 2H)、6.88~6.83 (m, 2H)、6.43 (dd, $J=6.8, 4.4$ Hz, 1H)、6.31 (dd, $J=16.0, 6.4$ Hz, 1H)、4.73~4.60 (m, 2H)、3.84 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 165.46、163.15 (dd, $J_{C-F}=252.5, J_{C-F}=12.1$ Hz)、161.76、160.10 (dd, $J_{C-F}=251.5, J_{C-F}=12.1$ Hz)、152.00、146.36、143.78、130.01、129.15 (dd, $J=10.1, J=6.1$ Hz)、126.55、119.77 (dd, $J=14.1, J=4.0$ Hz)、114.35、113.68、111.84 (dd, $J=21.2, J=4.0$ Hz)、104.41 (t, $J=25.3$ Hz)、68.30、55.35、52.52。HRMS ($[M+H]^+$): C₂₀H₁₇F₂N₃O₃ 计算值386.131 0; 实测值386.129 9。

1-(2,4-二氟苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)肉桂酸乙酯(VI s): 白色固体, 收率80%, 熔点120.7~122.4℃。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.07 (s, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.70 (dd, $J=16.0, 3.6$ Hz, 1H)、7.52 (dd, $J=6.8, 2.8$ Hz,

2H)、7.41~7.37 (m, 3H)、7.25 (dd, $J=12.8, 10.4$ Hz, 1H)、6.90~6.83 (m, 2H)、6.47~6.40 (m, 2H)、4.66 (qd, $J=14.4, 5.6$ Hz, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 165.13、163.15 (dd, $J_{C-F}=252.5, J_{C-F}=13.1$ Hz)、160.14 (dd, $J_{C-F}=251.5, J_{C-F}=13.1$ Hz)、152.05、146.69、143.78、133.81、130.79、129.20 (dd, $J=10.1, J=6.1$ Hz)、128.92、128.25、119.63 (dd, $J=14.1, J=3.0$ Hz)、116.36、111.89 (dd, $J=22.2, J=3.0$ Hz)、104.46 (t, $J=25.3$ Hz)、68.53、52.46。HRMS ($[M+H]^+$): C₁₉H₁₅F₂N₃O₂ 计算值356.121 0; 实测值356.121 1。

1.3 离体杀菌活性测试

参考文献[19]中菌丝生长速率法, 测定化合物VIa~VI s对6种植物病原真菌的杀菌活性。药剂质量浓度为50 mg/L, 以反式肉桂酸和烯唑醇为对照药剂, 每个处理设3次重复。菌饼直径7 mm。按式(1)计算抑制率。

$$I/\% = \frac{D_{ck} - D_t}{D_{ck} - 7} \times 100 \quad (1)$$

式中: I 为抑制率, %; D_{ck} 为空白对照菌落直径, mm; D_t 为药剂处理菌落直径, mm。

选择活性良好的化合物进行EC₅₀测定, 采用软件DPS18.10计算EC₅₀的95%置信区间。

采用浑浊度法^[20], 测试化合物VIa~VI s对5种植物病原细菌的杀菌活性。药剂质量浓度为50 mg/L, 以反式肉桂酸和20%噻菌铜悬浮剂为对照药剂, 每个处理设3次重复。按式(2)计算抑制率 I (%)。

$$I/\% = \frac{OD_{ck} - OD_t}{OD_{ck}} \times 100 \quad (2)$$

式中: OD_{ck} 为校正后空白培养基菌液的吸光度; OD_t 为校正后含药菌液培养基的吸光度; 校正 OD 为含菌培养基 OD 与无菌培养基 OD 之差。

2 结果与讨论

2.1 结构与表征

在¹H NMR中, 三唑环的2个活泼氢化学位移(δ) 在8.09~7.90之间, 苯环上Ar-H主要集中在8.38~6.39之间。受到F原子的吸电子效应影响, 邻位的氢原子化学位移向低场运动; 受到硝基的吸电子效应影响, 邻位的氢原子化学位移向高场运动。连接氮原子的亚甲基的活泼氢化学位移在4.73~4.60之间; 酯键上的氢在6.46~6.38之间。在¹³C NMR中, 羰基碳的化学位移在165附近, 二氟苯环上受F原子影响而裂解成四重峰的2个碳分别出现在163和160附近; 受1个F原子影响而裂解成双重峰的碳, 随着F原

子由邻位到对位,化学位移逐渐向高场活动,出现在164和161附近;苯环上其他碳原子的化学位移出现在139~104附近;三唑环的2个碳分别在152和146附近;异丙基碳出现在58附近;直链上的甲基碳在55附近及以下。

2.2 目标化合物离体杀真菌活性

离体杀真菌活性测试结果见表1。结果表明:在50 mg/L时,目标化合物VIc对于水稻恶苗病菌、番茄早疫病菌和草莓炭疽病菌的生长均有良好的抑制作用,抑制率分别为60.23%、67.19%和60.32%;化合物VIi和VI s对水稻纹枯病菌也有良好的抑菌活性,

但低于对照药剂反式肉桂酸及烯唑醇。分析对水稻纹枯病菌和番茄早疫病菌的杀菌活性结果发现:肉桂酸苯环上对位取代化合物的活性均大于邻、间位取代化合物。分析对水稻恶苗病菌的杀菌活性结果发现:肉桂酸苯环上取代基为供电子基时,对位取代化合物的活性均大于邻、间位取代化合物。苯环上取代基为吸电子基时,邻位取代化合物的活性均大于间位与对位取代化合物。卤素取代时,随着吸电能力的减弱,化合物杀菌活性则增强。取代基为F时,化合物杀菌活性顺序为邻位>间位>对位;取代基为Br时,化合物杀菌活性顺序为对位>间位>邻位。

表1 目标化合物对6种病原真菌的体外抑制率

%

化合物	水稻纹枯病菌	水稻恶苗病菌	番茄早疫病菌	玉米小斑病菌	草莓炭疽病菌	玉米茎基腐病
VIa	40.37 ± 1.61	35.53 ± 0.67	46.41 ± 0.98	30.34 ± 1.95	43.06 ± 1.24	53.46 ± 1.20
VIb	39.94 ± 0.49	34.37 ± 1.35	50.94 ± 1.08	22.47 ± 1.69	38.29 ± 1.72	50.77 ± 1.76
VIc	46.46 ± 1.70	60.23 ± 1.87	67.19 ± 1.62	35.56 ± 1.82	60.32 ± 1.37	54.23 ± 0.67
VI d	28.05 ± 1.30	53.01 ± 1.35	44.22 ± 1.24	13.76 ± 1.75	34.52 ± 1.19	51.92 ± 1.33
VIe	34.28 ± 1.77	50.68 ± 1.35	39.78 ± 1.01	26.01 ± 1.44	26.59 ± 0.69	47.69 ± 0.67
VI f	50.71 ± 1.47	45.55 ± 1.26	47.03 ± 0.81	33.15 ± 0.97	18.06 ± 1.37	39.23 ± 0.67
VI g	53.54 ± 1.61	36.78 ± 1.20	45.63 ± 0.94	0	25.79 ± 1.37	37.31 ± 1.76
VI h	42.78 ± 2.45	49.20 ± 1.49	58.44 ± 1.08	21.91 ± 0.97	17.66 ± 1.91	49.42 ± 1.85
VI i	55.52 ± 1.30	36.31 ± 1.78	58.91 ± 1.89	34.55 ± 1.29	22.42 ± 1.24	44.62 ± 1.15
VI j	40.23 ± 0.49	39.61 ± 1.68	36.88 ± 0.54	34.27 ± 1.69	29.56 ± 1.50	46.92 ± 1.15
VI k	56.66 ± 1.70	46.17 ± 1.53	47.34 ± 0.72	25.00 ± 1.46	28.17 ± 0.69	33.46 ± 1.33
VI l	60.34 ± 0.49	57.20 ± 1.78	57.53 ± 0.57	35.11 ± 0.84	34.92 ± 1.24	43.85 ± 1.76
VI m	16.29 ± 0.42	50.68 ± 1.35	18.84 ± 0.48	37.64 ± 1.46	16.67 ± 1.19	46.15 ± 1.45
VI n	25.50 ± 1.77	13.40 ± 1.35	8.28 ± 0.98	24.16 ± 1.69	0	10.77 ± 1.76
VI o	47.88 ± 1.96	18.45 ± 1.17	20.19 ± 0.96	21.91 ± 0.97	0	10.38 ± 1.33
VI p	48.44 ± 0.98	31.46 ± 2.05	20.00 ± 0.54	38.76 ± 1.75	26.19 ± 1.19	33.85 ± 1.76
VI q	50.14 ± 1.30	33.40 ± 1.68	50.31 ± 1.88	0	46.03 ± 0.69	59.62 ± 1.15
VI r	55.24 ± 1.49	43.30 ± 1.78	53.75 ± 1.43	38.20 ± 0.97	15.08 ± 0.69	30.58 ± 0.88
VI s	63.88 ± 1.95	42.52 ± 1.35	59.84 ± 1.18	20.79 ± 1.69	32.70 ± 0.96	51.92 ± 1.76
反式肉桂酸	74.50 ± 1.85	0	0	0	0	42.31 ± 1.73
烯唑醇	100.00	64.95 ± 0.67	100.00	100.00	92.46 ± 0.69	90.00 ± 0.67

注:表中数据为3次重复平均值±标准差;药剂质量浓度为50 mg/L。

根据初筛结果,进一步测定活性良好的化合物对水稻恶苗病菌的 EC_{50} 。从表2的数据可以看出,化合物VIc对水稻恶苗病菌的抑菌活性良好,其 EC_{50} 为9.22 mg/L,高于对照药剂烯唑醇 EC_{50} (6.14 mg/L)。

表2 部分化合物对水稻恶苗病菌的 EC_{50}

化合物	毒力回归方程	相关系数	EC_{50} /(mg/L)	95%置信区间/(mg/L)
VIc	$y=4.6629+0.3495x$	0.9809	9.22	7.3~11.6
VI d	$y=4.3974+0.4419x$	0.9845	23.09	17.7~30.1
VI i	$y=4.5466+0.3430x$	0.9939	20.99	17.8~24.6
烯唑醇	$y=4.6394+0.4576x$	0.9839	6.14	4.9~7.6

2.3 目标化合物离体杀细菌活性

离体抑制细菌活性测试结果见表3。结果表明:在药剂质量浓度为50 mg/L时,化合物VIb和VI s对水稻白叶枯病菌抑制率分别为27.20%和26.69%,与反式肉桂酸(29.35%)和20%噻菌铜悬浮剂(29.04%)相当;化合物VIi对番茄青枯病菌的抑制率为26.11%,高于20%噻菌铜悬浮剂(20.59%);化合物VIg和VIh对黄瓜角斑病菌的抑制率分别为28.37%和33.56%,与20%噻菌铜悬浮剂(30.05%)相当;化合物VIc和VIh对生姜青枯病菌的抑制率分别为22.24%和22.38%,低于20%噻菌铜悬浮剂(27.41%)。

分析对番茄青枯病菌、黄瓜角斑病菌和生姜青枯病菌的杀细菌活性结果发现:肉桂酸苯环上取代基为甲基时,对位取代化合物的活性均优于邻、间位。分析对水稻白叶枯病菌的杀菌活性结果发现:

肉桂酸苯环上取代基为卤素时,杀菌活性随着吸电能力增强而增强;肉桂酸苯环上取代基为硝基时,对位取代化合物对供试5种细菌的活性优于间位和邻位。

表 3 目标化合物对 5 种病原细菌的体外抑制率

%

化合物	水稻白叶枯病菌	柑橘溃疡病菌	番茄青枯病菌	黄瓜角斑病菌	生姜青枯病菌
VIa	14.88 ± 1.07	6.55 ± 1.96	6.46 ± 1.85	2.54 ± 0.88	0
VIb	27.20 ± 2.49	8.91 ± 2.00	7.96 ± 2.43	5.52 ± 1.73	0
VIc	17.54 ± 1.94	9.64 ± 2.77	17.65 ± 0.86	13.63 ± 3.03	22.24 ± 2.44
VId	0	0	0	0	0
VIe	0	0	0	0	0
VI f	0	11.09 ± 3.26	0	7.92 ± 0.79	0
VIg	7.98 ± 1.88	0	0	28.37 ± 1.97	0
VIh	6.90 ± 1.48	0	6.35 ± 2.84	33.56 ± 4.25	22.38 ± 4.06
VIi	9.97 ± 0.31	0	0	21.94 ± 1.50	4.40 ± 2.22
VIj	24.39 ± 1.92	13.40 ± 3.22	10.40 ± 3.75	19.83 ± 4.08	8.27 ± 1.40
VIk	24.49 ± 2.53	9.12 ± 2.67	7.96 ± 3.50	20.55 ± 2.45	6.09 ± 1.43
VI l	13.80 ± 1.81	4.11 ± 0.74	26.11 ± 1.53	7.63 ± 3.27	19.28 ± 1.61
VI m	4.50 ± 0.58	0	0	11.67 ± 3.70	0
VI n	16.56 ± 2.38	0	0	13.01 ± 0.80	0
VI o	18.97 ± 1.19	0	15.85 ± 1.69	16.90 ± 2.76	21.53 ± 1.36
VI p	0	15.93 ± 2.57	0	11.33 ± 3.05	0
VI q	7.41 ± 2.53	0	0	15.17 ± 1.75	0
VI r	22.24 ± 2.80	0	0	9.36 ± 2.61	0
VI s	26.69 ± 2.30	14.82 ± 2.57	0	4.08 ± 0.86	0
反式肉桂酸	29.35 ± 2.36	0	0	8.16 ± 1.08	0
20%噻菌铜悬浮剂	29.04 ± 2.20	34.3 ± 2.33	20.59 ± 3.63	30.05 ± 2.50	27.41 ± 1.64

注:表中数据为3次重复平均值 ± 标准差;药剂质量浓度为50 mg/L。

3 结论

本文设计并合成了系列三唑类肉桂酸酯衍生物,所有目标化合物均经¹HNMR、¹³CNMR、HRMS结构表征。分析化合物肉桂酸上苯基不同取代基对杀真菌和细菌活性的影响:当取代基为4-CH₃,化合物VIc在质量浓度50 mg/L时,对水稻恶苗病菌、番茄早疫病菌和草莓炭疽病菌具有良好的抑制作用,杀菌活性均大于60%;其还具备一定的杀细菌活性,对生姜青枯病菌的抑制率略低于20%噻菌铜悬浮剂。化合物VIc具备一定的杀真菌与杀细菌活性,可作为先导化合物进一步研究其潜在的应用价值。

系列三唑类肉桂酸酯衍生物具备一定的杀真菌和细菌活性,推测是肉桂酸酯片段及三唑环共同作用导致。以肉桂酸为先导,拼接杂环结构,可开发出潜在的杀菌化合物。

参考文献

[1] 刘长令. 源于天然产物的农药品种[J]. 精细与专用化学品, 2004,

12(6): 1-5.

- [2] RUWIZHI N, ATIM ADERIBIGBE B. Cinnamic acid derivatives and their biological efficacy[J]. International Journal of Molecular Science, 2020, 21(16): 5712.
- [3] WANG R, YANG W, FAN Y Q, et al. Design and synthesis of the novel oleanolic acid-cinnamic acid ester derivatives and glycyrrhetic acid-cinnamic acid ester derivatives with cytotoxic properties [J]. Bioorganic Chemistry, 2019, 88: 102951.
- [4] WANG Y J, HE F C, WU S K, et al. Design, synthesis, anti-TMV activity, and preliminary mechanism of cinnamic acid derivatives containing dithioacetal moiety[J]. Pesticide Biochemistry and Physiology, 2020, 164(12): 115-121.
- [5] HUANG Q S, ZHU Y J, LI H L, et al. Inhibitory effects of methyl *trans*-cinnamate on mushroom tyrosinase and its antimicrobial activities[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2009, 57(6): 2565-2569.
- [6] PEREZ-CASTILLO Y, LIMA T C, FERREIRA A R, et al. Bioactivity and molecular docking studies of derivatives from cinnamic and benzoic acids[J]. BioMed Research International, 2020: 6345429.

- [7] XIAO Y M, YANG X L, LI B, et al. Design, synthesis and antifungal/insecticidal evaluation of novel cinnamide derivatives[J]. *Molecules*, 2011, 16(11): 8945-8957.
- [8] 高亚强, 马俊豪, 周蒲, 等. 4-(吩嗪-1-酰氧基)肉桂酸酯和N-吩嗪-1-甲酰基-N'-肉桂酰基乙二胺的合成及生物活性[J]. *农药学报*, 2022, 24(1): 49-58.
- [9] 赵斌, 陈来, 张乃楼, 等. 新型杀菌化合物靶标识别及其靶向候选药剂设计概述[J]. *农药学报*, 2018, 20(4): 397-407.
- [10] 万昆. 三唑类新化合物的设计合成及抗真菌和抗细菌活性研究[D]. 重庆: 西南大学, 2010.
- [11] ZOUPOULAKIS P, CAMOUTSIS C, PAIRAS G, et al. Synthesis of novel sulfonamide-1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,3,4-oxadiazoles, as potential antibacterial and antifungal agents. Biological evaluation and conformational analysis studies[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2012, 20(4): 1569-1583.
- [12] JIANG Y W, ZHANG J, CAO Y B, et al. Synthesis, in vitro evaluation and molecular docking studies of new triazole derivatives as antifungal agents[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2011, 21(15): 4471-4475.
- [13] NELSON G L, WILLIAMS M J, JONNALAGADDA S, et al. Synthesis and evaluation of Baylis-Hillman reaction derived imidazole and triazole cinnamates as antifungal agents[J]. *International Journal of Medicinal Chemistry*, 2018(1): 1-8.
- [14] 张敏, 张立孔, 孟振国, 等. 1-[2-氧基-2-(2,4-二氟苯基)乙基]-1H-1,2,4-三唑衍生物的合成及杀菌活性[J]. *农药学报*, 2020, 22(3): 413-422.
- [15] 邓坤钊, 李旭军, 朱祥, 等. 新型三唑哌嗪类衍生物的合成及生物活性[J]. *农药学报*, 2021, 23(2): 269-278.
- [16] 吴春丽, 李幸, 施秀芳, 等. 氟康唑的合成工艺研究及优化[J]. *中国药物化学杂志*, 2011, 21(4): 304-307.
- [17] 游江, 高亚强, 周蒲, 等. N-取代苯基-1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基氨基甲酸酯的合成及生物活性[J]. *农药学报*, 2022, 24(4): 723-731.
- [18] LU X L, QIN C, CAI J L, et al. Study on the selectivity and phloem mobility of fenoxaprop-P amino acid ester conjugates on rice and barnyard grass[J]. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 2022, 183: 105086.
- [19] 中华人民共和国农业部. 农药室内生物测定实验准则 杀菌剂 第2部分: 抑制病原真菌菌丝生长实验 平皿法: NY/T 1156.2—2006[S]. 北京: 中国农业大学出版社, 2006.
- [20] 中华人民共和国农业部. 农药室内生物测定实验准则 杀菌剂 第16部分: 抑制细菌生长量试验 浑浊度法: NY/T 1156.16—2008[S]. 北京: 中国农业大学出版社, 2006.

(编辑: 顾林玲)

(上接第6页)

- [15] LI X, SHI H, GAO X, et al. Characterization of UDP-glucuronosyltransferase genes and their possible roles in multi-insecticide resistance in *Plutella xylostella* (L.)[J]. *Pest Manag Sci*, 2018, 74(3): 695-704.
- [16] SHAN J, SUN X, LI R, et al. Identification of ABCG transporter genes associated with chlorantraniliprole resistance in *Plutella xylostella* (L.)[J]. *Pest Manag Sci*, 2021, 77(7): 3491-3499.
- [17] 王志超, 康志娇, 史雪岩, 等. 有机磷类杀虫剂代谢机制研究进展[J]. *农药学报*, 2015, 17(1): 1-14.
- [18] 封云涛, 徐宝云, 吴青君, 等. 杀虫剂分子靶标烟碱型乙酰胆碱受体研究进展[J]. *农药学报*, 2009, 11(2): 149-158.
- [19] 舒玥, HADIATULLLAH H, 王纹岚, 等. 昆虫鱼尼丁受体结构功能及抗性机制研究进展[J]. *农药学报*, 2024, 26(2): 1-14.
- [20] 任宗杰, 郭永旺, 秦萌, 等. 2022年全国农业有害生物抗性监测评估与治理对策[J]. *中国植保导刊*, 2023, 43(3): 62-71.
- [21] 任宗杰, 秦萌, 郭永旺, 等. 2021年全国农业有害生物抗性监测报告与治理对策(水稻、玉米部分)[J]. *中国植保导刊*, 2022, 42(3): 54-60.
- [22] 任宗杰, 秦萌, 郭永旺, 等. 2021年全国农业有害生物抗性监测报告与治理对策(小麦、棉花、蔬菜部分)[J]. *中国植保导刊*, 2022, 42(4): 68-73.
- [23] 任宗杰, 郭永旺, 王云鹏, 等. 2023年全国农业有害生物抗性监测结果与治理对策[J]. *中国植保导刊*, 2024, 44(5): 69-76.
- [24] 姜玉英, 刘杰, 曾娟, 等. 中国棉花害虫测报: 70年回顾[J]. *植物保护学报*, 2021, 48(5): 940-946.
- [25] 吴益东, 沈慧雯, 张正, 等. 草地贪夜蛾抗性概况及其治理对策[J]. *应用昆虫学报*, 2019, 56(4): 599-604.
- [26] SUN X, WEI R, LI L, et al. Resistance and fitness costs in diamondback moths after selection using broflanilide, a novel meta-diamide insecticide[J]. *Insect Sci*, 2022, 29(1): 188-198.
- [27] 张志刚, 梅正鼎, 杨晓萍. 我国转基因Bt抗虫棉的进展分析与生态风险评估[J]. *生物技术通报*, 2006(增刊): 75-78; 82.
- [28] 米莹莹, 杨亚洁, 王甦, 等. 基于捕食性天敌及害虫种群动态筛选功能植物的研究[J]. *环境昆虫学报*, 2024, 46(2): 1-16.
- [29] 陈学新, 杜永均, 黄健华, 等. 我国作物病虫害生物防治研究与应用最新进展[J]. *植物保护*, 2023, 49(5): 340-347.
- [30] 邹春华, 刘继辉, 吴伟, 等. 草地贪夜蛾病原白僵菌的分离鉴定及其致病力研究[J]. *植物保护*, 2023, 49(6): 242-246.
- [31] 秦启联, 程清泉, 张继红, 等. 昆虫病毒生物杀虫剂产业化及其展望[J]. *中国生物防治学报*, 2012, 28(2): 157-164.
- [32] 李而涛, 鲁祺晗, 张丹凤, 等. 小卷蛾斯氏线虫侵染对草地贪夜蛾幼虫天然免疫反应的影响[J]. *昆虫学报*, 2022, 65(12): 1623-1635.
- [33] 张海剑, 孙雪莲, 郝浩阳, 等. 草地贪夜蛾病原微孢子虫的鉴定及其致病力分析[J]. *植物保护学报*, 2022, 49(5): 1513-1520.
- [34] 冯帆. 浙西北梨瘿蚊、梨小食心虫的发生规律与物理防治技术研究[D]. 杭州: 浙江农林大学, 2014.

(编辑: 顾林玲)