

◆ 开发与分析 ◆

新型含支链醚结构的甲氧基嘧啶甲酰胺的合成及杀菌活性研究

孙昌兴, 李鹏辉, 张 欢, 张福豪, 姜 林*

(山东农业大学化学与材料科学学院, 泰安 271018)

摘要:本研究以1-(2-硝基苯基)乙醇、溴代烃、4-甲氧基嘧啶-5-甲酸和2-甲氧基嘧啶-4-甲酸为原料, 通过醚化、还原以及酰胺化反应, 合成了一系列*N*-(2-(1-烷氧乙基)苯基)-甲氧基嘧啶甲酰胺。初步生物活性测定表明, 部分化合物在100 mg/L时对3种植物病原菌表现出中等杀菌活性: 化合物**6c**对茄子菌核病菌的抑制率为79.6%, **6d**对水稻纹枯病菌的抑制率为73.5%, **6b**对草莓灰霉病菌的抑制率为71.8%。该研究结果为探索新型的SDHI抑制剂提供了有价值的参考。

关键词:嘧啶; 酰胺; 杀菌活性; 琥珀酸脱氢酶

中图分类号: TQ 450.1 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1671-5284.2023.04.008

Synthesis and Fungicidal Activity of Methoxypyrimidine-carboxamides Bearing the Branched Alkyl Ether Moiety

SUN Changxing, LI Penghui, ZHANG Huan, ZHANG Fuhao, JIANG Lin*

(College of Chemistry and Material Science, Shandong Agricultural University, Taian 271018, China)

Abstract: A series of *N*-(2-(1-alkoxyethyl)phenyl)-methoxypyrimidine-carboxamides have been synthesized using 1-(2-nitrophenyl)ethanol, alkyl bromide, 4-methoxypyrimidine-5-carboxylic acid and 2-methoxy pyrimidine-4-carboxylic acid as starting materials. The synthesis involved the etherification and the subsequent reduction, as well as the amidation reaction. The preliminary bioassay revealed that some compounds displayed moderate fungicidal activities at 100 mg/L against three plant pathogenic fungi. The inhibitory rate of compound **6c** against *Sclerotinia sclerotiorum* was 79.6%, **6d** against *Rhizoctonia solani* was 73.5%, and **6b** against *Botrytis cinerea* was 71.8%. The research results provide valuable references for exploring new SDHI inhibitors.

Key words: pyrimidine; carboxamide; fungicidal activity; succinate dehydrogenase

琥珀酸脱氢酶抑制剂(SDHI)是一类非常重要的杀菌剂,其销售额在农业杀菌剂排占第3位^[1]。该类杀菌剂通过干扰细胞线粒体呼吸电子传输链上复合物II的三羧酸循环,抑制电子从琥珀酸到泛醌的传递,从而阻碍病原菌的能量产生,导致菌体死亡^[2]。自1966年第1种商品化的SDHI杀菌剂——萎锈灵上市以来,已经开发出25种该类杀菌剂^[3],其中不乏一些优良品种,如啶酰菌胺、氟唑菌酰胺、吡唑萘

菌胺、联苯吡菌胺、氟唑菌酰羟胺和氟唑菌苯胺等。近20年来,设计合成新型的SDHI受到广泛关注^[3-7],成为化学农药研究的一个热点。

从结构上看,SDHI杀菌剂通常是取代苯甲酰胺或杂环甲酰胺,可分为酸部分、酰胺键和胺部分^[8]。其中,酸部分为取代苯、吡唑、吡啶、咪唑、噻唑、噻吩、噁唑啉和吡嗪环;胺部分为取代苯、联苯、二苯醚、苯并环和烷基噻吩等。在商品化的SDHI杀菌剂

收稿日期:2022-12-29

基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2020MB110)

作者简介:孙昌兴(1996—),男,山东淄博人,硕士研究生,研究方向为精细化学品合成。E-mail: sunxtn@163.com

通信作者:姜林(1965—),男,山东曲阜人,博士,教授,主要从事农药化学研究。E-mail: jiangl@sdau.edu.cn

中,氟唑菌苯胺的结构与其他杀菌剂不同,其胺部分的苯环2-位含有支链烷基(2,3-二甲基丁基)。由于氟唑菌苯胺结构的特殊性,以它作为先导结构进行优化、产生新型结构的SDHI的研究鲜有报道。

另一方面,嘧啶是重要的六元杂环,其衍生物在自然界中分布广泛,如胞嘧啶、尿嘧啶、胸腺嘧啶、硫胺素和乳清酸。嘧啶衍生物具有多种生物活性,如抗病毒^[9]、抗肿瘤^[10]、杀菌^[11-12]、除草^[13]等活性。目前,嘧啶衍生物因其高活性、低毒性和良好的生

物相容性而被广泛应用于药物和农药创制研究。自1968年发现第1个嘧啶类杀菌剂乙嘧酚以来,已有10多种此类杀菌剂问世^[14],如嘧菌酯、氟嘧菌胺、嘧霉胺和嘧菌环胺等。受上述研究成果启发,为继续开展本课题组关于嘧啶甲酰胺类化合物的研究^[15-16]。本研究以氟唑菌苯胺为先导化合物,以嘧啶环替代其中的吡唑环作为酸部分,以2-支链烷基醚苯基替代其中的(2,3-二甲基丁基)苯基作为胺部分,设计合成一系列甲氧基嘧啶甲酰胺。设计策略如图1所示。

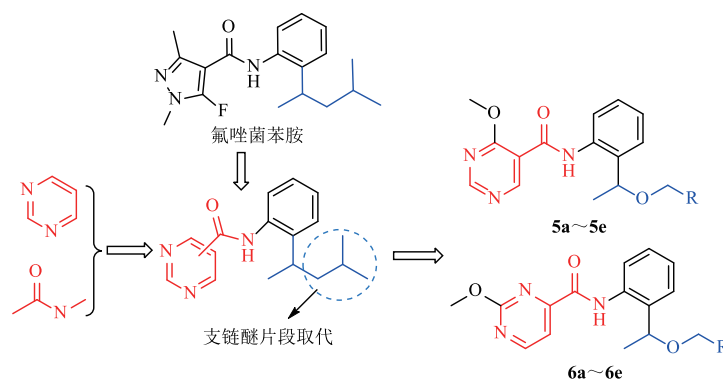


图1 目标化合物的设计策略

1 材料与方法

1.1 仪器和试剂

Burker AV-500型核磁共振谱仪,德国布鲁克公司;RODS型高分辨质谱仪,安捷伦科技(日本)有限公司;Nicolet 380型傅里叶变换红外光谱仪,美国尼高力仪器公司;GXZ-500型智能光照培养箱,宁波扬辉仪器有限公司。

1-(2-硝基苯基)乙醇、2-甲氧基嘧啶-4-甲酸、4-甲氧基嘧啶-5-甲酸,上海阿拉丁生化科技有限公司;溴乙烷、1-溴丙烷、1-溴丁烷、溴甲基环丙烷、1-溴-3-甲基-2-丁烯、98%啉酰菌胺原药,上海毕得医药科技有限公司。

1.2 合成

1.2.1 中间体的合成

1-(1-羟氧乙基)-2-硝基苯(1a~1e)参考文献[17]方法合成。60%氢化钠1.36 g(34 mmol)和干燥的四氢呋喃20 mL加至50 mL圆底烧瓶中,于0℃下缓慢滴加1-(2-硝基苯基)乙醇1.50 g(8.5 mmol)、相转移催化剂15-冠-5 0.1 mL。反应混合物搅拌30 min后加入溴代烃10.8 mmol,室温下搅拌4 h。反应完毕,用适量95%乙醇分解多余的氢化钠。旋蒸除去溶剂,得到褐色黏稠液体,石油醚作为洗脱剂柱层析

纯化,得1-(1-羟氧乙基)-2-硝基苯(1a~1e),浅黄色液体。

2-(1-羟氧乙基)苯胺(2a~2e)参考文献[18]、[19]方法合成。1-(1-羟氧乙基)-2-硝基苯7.6 mmol溶于21 mL甲醇-四氢呋喃-水(3:3:1)的混合溶剂,加入氯化铵粉末0.83 g(15.2 mmol)和还原铁粉1.20 g(22.8 mmol),然后加热回流30 min。反应完毕滤除铁粉与氯化铵,旋蒸除去溶剂,再向其中加入适量水后用15 mL乙酸乙酯萃取3次。有机相用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,得到褐色液体,乙酸乙酯-石油醚(V:V=1:4)作为洗脱剂柱层析纯化,得2-(1-羟氧乙基)苯胺(2a~2e),棕色液体。

1.2.2 目标化合物的合成

将4-甲氧嘧啶-5-羧酸(3)[或2-甲氧嘧啶-4-羧酸(4)]1.02 g(6.6 mmol)溶于20 mL干燥的二氯甲烷,然后加入1.26 g(6.6 mmol)1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDCI)和4-二甲基氨基吡啶(DMAP)0.40 g(3.3 mmol)。搅拌0.5 h后加入(6.6 mmol)2-(1-羟氧乙基)苯胺(2),并于室温下搅拌12 h。反应完毕用水洗涤反应混合物除去可溶性盐,有机相在旋转蒸发器上脱溶剂后得到棕色固体。粗产物用乙酸乙酯-石油醚(V:V=3:5)作为洗脱剂,通过快速制备色谱纯化,得到目标化合物5和6。

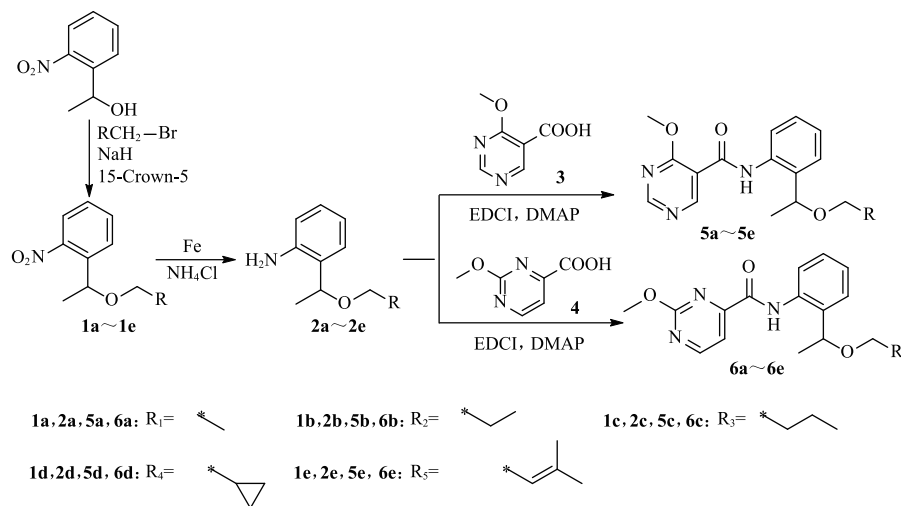


图2 目标化合物的合成路线

N-[2-(1-乙氧乙基)苯基]-4-甲氧基嘧啶-5-甲酰胺 (**5a**): 灰白色固体, 熔点 $67 \sim 68^\circ\text{C}$, 产率 58%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.67 (s, 1H)、9.35 (s, 1H)、8.89 (s, 1H)、8.54 (dd, $J=8.3, 1.2$ Hz, 1H)、7.34 (t, $J=8.6$ Hz, 1H)、7.16~7.08 (m, 2H)、4.56 (q, $J=6.8$ Hz, 1H)、4.22 (s, 3H)、3.40 (q, $J=7.1$ Hz, 2H)、1.59 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)、1.16 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ : 165.7、160.9、160.5、160.0、136.1、131.3、128.6、128.3、124.3、122.9、114.8、79.3、64.2、54.5、21.0、15.3; IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 283 (N-H)、1 667 (C=O)、1 088 (C-O-C); HRMS m/z : $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ [M+H] $^+$, 计算值为 302.150 4; 实测值为 302.150 8。

N-[2-(1-丙氧乙基)苯基]-4-甲氧基嘧啶-5-甲酰胺 (**5b**): 灰白色固体, 熔点 $58 \sim 59^\circ\text{C}$, 产率 60%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.62 (s, 1H)、9.33 (s, 1H)、8.89 (s, 1H)、8.55 (dd, $J=8.3, 1.1$ Hz, 1H)、7.34 (t, $J=8.6$ Hz, 1H)、7.16~7.08 (m, 2H)、4.55 (q, $J=6.8$ Hz, 1H)、4.21 (s, 3H)、3.32~3.25 (m, 2H)、1.60 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)、1.58~1.53 (m, 2H)、0.84 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ : 165.7、160.9、160.5、160.0、136.1、131.3、128.7、128.5、124.3、122.9、114.9、79.5、70.7、54.5、22.9、20.9、10.5; IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 280 (N-H)、1 660 (C=O)、1 089 (C-O-C); HRMS m/z : $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ [M+H] $^+$, 计算值为 316.166 1; 实测值为 316.166 2。

N-[2-(1-丁氧乙基)苯基]-4-甲氧基嘧啶-5-甲酰胺 (**5c**): 灰白色固体, 熔点 $47 \sim 48^\circ\text{C}$, 产率 55%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.60 (s, 1H)、9.33 (s, 1H)、8.89 (s, 1H)、8.55 (dd, $J=8.2, 1.1$ Hz, 1H)、7.34 (t, $J=8.6$ Hz, 1H)、7.16~7.08 (m, 2H)、4.54 (q, $J=6.8$

Hz, 1H)、4.21 (s, 3H)、3.34~3.30 (m, 2H)、1.59 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)、1.54~1.48 (m, 2H)、1.30~1.25 (m, 2H)、0.82 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ : 165.7、160.9、160.5、160.0、136.1、131.3、128.7、128.5、124.3、122.8、114.9、79.5、68.8、54.5、31.9、20.9、19.3、13.8; IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 303 (N-H)、1 666 (C=O)、1 089 (C-O-C); HRMS m/z : $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ [M+H] $^+$, 计算值为 330.181 7; 实测值为 330.181 9。

N-[2-(1-环丙基甲氧乙基)苯基]-4-甲氧基嘧啶-5-甲酰胺 (**5d**): 灰白色固体, 熔点 $83 \sim 84^\circ\text{C}$, 产率 58%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.80 (s, 1H)、9.34 (s, 1H)、8.89 (s, 1H)、8.56 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)、7.34 (t, $J=8.7$ Hz, 1H)、7.14~7.07 (m, 2H)、4.58 (q, $J=6.8$ Hz, 1H)、4.25 (s, 3H)、3.28 (q, $J=6.5$ Hz, 1H)、3.03 (q, $J=7.5$ Hz, 1H)、1.60 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)、1.01~0.98 (m, 1H)、0.46~0.44 (m, 1H)、0.37~0.34 (m, 1H)、0.12~0.09 (m, 1H)、-0.01~-0.04 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ : 165.8、160.9、160.5、160.0、136.2、131.1、128.7、128.5、124.3、122.8、79.3、73.7、54.5、21.1、10.7、3.1、3.0; IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 281 (N-H)、1 666 (C=O)、1 084 (C-O-C); HRMS m/z : $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ [M+H] $^+$, 计算值为 328.166 1; 实测值为 328.165 9。

N-{2-[1-(3-甲基丁-2-烯-1-基)氧乙基]苯基}-4-甲氧基嘧啶-5-甲酰胺 (**5e**): 棕色固体, 熔点 $51 \sim 52^\circ\text{C}$, 产率 57%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.69 (s, 1H)、9.34 (s, 1H)、8.89 (s, 1H)、8.52 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)、7.35 (t, $J=7.4$ Hz, 1H)、7.15~7.09 (m, 2H)、5.29 (t, $J=7.1$ Hz, 1H)、4.59 (q, $J=6.8$ Hz, 1H)、4.18 (s, 3H)、3.91~3.81 (m, 2H)、1.65 (s, 3H)、1.56 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)、1.48 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3)

δ : 165.8、160.8、160.5、160.0、137.4、136.2、131.2、128.7、128.5、124.3、123.0、120.6、114.8、78.5、65.0、54.4、25.7、21.2、17.8; IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 296 (N-H)、1 665 (C=O)、1 084 (C-O-C); HRMS m/z : $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ [M+H]⁺, 计算值为342.181 8; 实测值为342.181 7。

N-[2-(1-乙氧乙基)苯基]-2-甲氧基嘧啶-4-甲酰胺 (**6a**): 灰白色固体, 熔点99~100℃, 产率56%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 11.47 (s, 1H)、8.80 (d, $J=4.8$ Hz, 1H)、8.63 (d, $J=8.1$ Hz, 1H)、7.84 (d, $J=4.8$ Hz, 1H)、7.36 (t, $J=8.6$ Hz, 1H)、7.16~7.09 (m, 2H)、4.60 (q, $J=6.8$ Hz, 1H)、4.17 (s, 3H)、3.47 (q, $J=7.1$ Hz, 2H)、1.59 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)、1.21 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 165.3、162.1、160.7、159.3、135.9、131.2、128.6、124.4、121.6、112.3、79.6、64.5、55.7、21.5、15.4; IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 292 (N-H)、1 693 (C=O)、1 108 (C-O-C); HRMS m/z : $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ [M+H]⁺, 计算值为302.150 4; 实测值为302.150 9。

N-[2-(1-丙氧乙基)苯基]-2-甲氧基嘧啶-4-甲酰胺 (**6b**): 灰白色固体, 熔点66~67℃, 产率60%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 11.42 (s, 1H)、8.80 (d, $J=4.7$ Hz, 1H)、8.63 (dd, $J=8.2$, 1.1 Hz, 1H)、7.84 (d, $J=4.8$ Hz, 1H)、7.37 (t, $J=8.6$ Hz, 1H)、7.17~7.10 (m, 2H)、4.59 (q, $J=6.8$ Hz, 1H)、4.16 (s, 3H)、3.35 (t, $J=8.0$ Hz, 2H)、1.63~1.58 (m, 5H)、0.85 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 165.2、162.2、160.7、159.3、135.9、131.2、128.6、128.6、124.4、121.6、112.3、79.7、71.0、55.6、22.9、21.4、10.5; IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 301 (N-H)、1 694 (C=O)、1 105 (C-O-C); HRMS m/z : [M+H]⁺ $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$, 计算值为316.166 1; 实测值为316.166 5。

N-[2-(1-丁氧乙基)苯基]-2-甲氧基嘧啶-4-甲酰胺 (**6c**): 棕色固体, 熔点38~39℃, 产率62%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 11.41 (s, 1H)、8.80 (d, $J=4.8$ Hz, 1H)、8.62 (dd, $J=8.2$, 1.1 Hz, 1H)、7.84 (d, $J=4.8$ Hz, 1H)、7.37 (t, $J=8.6$ Hz, 1H)、7.17~7.09 (m, 2H)、4.58 (q, $J=6.8$ Hz, 1H)、4.16 (s, 3H)、3.40~3.37 (m, 2H)、1.60~1.54 (m, 5H)、1.33~1.29 (m, 2H)、0.83 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 165.2、162.1、160.7、159.3、135.9、131.2、128.6、128.6、124.4、121.6、112.3、79.8、69.1、55.6、31.9、21.4、19.3、13.8; IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 290 (N-H)、1 688 (C=O)、1 095 (C-O-C); HRMS m/z : $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ [M+H]⁺, 计算值为330.181 8; 实测值为330.181 9。

N-[2-(1-环丙基甲氧乙基)苯基]-2-甲氧基嘧啶

-4-甲酰胺 (**6d**): 灰白色固体, 熔点80~81℃, 产率65%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 11.58 (s, 1H)、8.80 (d, $J=4.7$ Hz, 1H)、8.64 (d, $J=8.1$ Hz, 1H)、7.83 (d, $J=4.8$ Hz, 1H)、7.36 (t, $J=8.6$ Hz, 1H)、7.15~7.10 (m, 2H)、4.63 (q, $J=6.8$ Hz, 1H)、4.21 (s, 3H)、3.30 (dd, $J=10.2$, 7.0 Hz, 1H)、3.13 (dd, $J=10.2$, 7.0 Hz, 1H)、1.61 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)、1.08~0.94 (m, 1H)、0.52~0.45 (m, 1H)、0.38~0.33 (m, 1H)、0.13~0.10 (m, 1H)、-0.01~-0.02 (m, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 165.3、162.2、160.7、159.2、135.9、130.9、128.7、128.6、124.3、121.5、112.2、79.5、73.6、55.7、21.6、10.7、3.3、3.1; IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 290 (N-H)、1 691 (C=O)、1 104 (C-O-C); HRMS m/z : $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$ [M+Na]⁺, 计算值为350.147 5; 实测值 350.148 0。

N-{2-[1-(3-甲基丁-2-烯-1-基)氧乙基]苯基}-2-甲氧基嘧啶-4-甲酰胺 (**6e**): 棕色固体, 熔点39~40℃, 产率63%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 11.52 (s, 1H)、8.80 (d, $J=4.7$ Hz, 1H)、8.62 (dd, $J=8.3$, 1.1 Hz, 1H)、7.83 (d, $J=4.7$ Hz, 1H)、7.37 (t, $J=8.4$ Hz, 1H)、7.16~7.10 (m, 2H)、5.34 (t, $J=7.1$ Hz, 1H)、4.63 (q, $J=6.8$ Hz, 1H)、4.14 (s, 3H)、3.97~3.87 (m, 2H)、1.66 (s, 3H)、1.57 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)、1.48 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 165.6、162.2、160.7、159.2、137.4、135.9、131.1、128.7、128.6、124.4、121.6、120.6、112.2、78.8、65.3、55.6、25.6、21.6、17.8; IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 269 (N-H)、1 688 (C=O)、1 090 (C-O-C); HRMS m/z : $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$ [M+Na]⁺, 计算值为364.163 2; 实测值为364.165 1。

1.3 杀菌活性

采用菌丝生长速率法测试目标化合物的体外杀菌活性^[20]。选择3种植物病原菌, 茄子菌核病菌 (*Sclerotinia sclerotorum*)、水稻纹枯病菌 (*Rhizoctonia solani*) 和草莓灰霉病菌 (*Botrytis cinerea*), 作为测试菌。以商品化SDHI杀菌剂98%啶酰菌胺原药作为阳性对照。首先将目标化合物**5**、**6**和98%啶酰菌胺原药分别与适量的表面活性剂、助剂及无菌水混合, 球磨制得1%的水悬浮剂。药剂用水稀释并与熔融的马铃薯-葡萄糖-琼脂(PDA)培养基混合, 获得浓度为50 mg/L和100 mg/L含药培养基。然后将直径5 mm的菌饼移接在带药培养基上, 并在(25±1)℃的光照培养箱中培养, 每个处理3个重复。药后72 h测定药剂对菌落生长的抑制率, 并根据式(1)计算抑制率。

$$\text{抑制率}/\% = \frac{\text{对照菌落扩展直径} - \text{处理菌落扩展直径}}{\text{对照菌落扩展直径}} \times 100 \quad (1)$$

2 结果与讨论

2.1 波谱分析

通过¹H NMR、¹³C NMR、IR和HRMS对目标化合物**5**和**6**进行了结构表征。例如在**5a**的¹H NMR谱中, δ 10.67处的单峰属于酰胺键的NH质子, δ 9.35和8.89处的两个单峰分别对应于嘧啶环2,6-位质子;在7.08~8.54的3个峰归属于苯环的4个质子;δ 4.56处的四重峰为连接在苯环上的CH质子;δ 4.22处的单峰属于甲氧基上的质子,而δ 1.59处的双峰则是连在CH上的甲基氢。在**5a**的¹³C NMR谱中, δ 165.7处的峰对应于酰胺键的碳;在114.8~160.9范围内的10个峰属于嘧啶和苯环的碳;δ 79.3和64.2处的信号归属于醚键上的两个碳,而δ 54.5处的峰则是由于嘧啶环的甲氧基碳;在δ 21.0和15.3处观察到两个甲基碳的信号。在**5a**的红外光谱中, 3 382 cm⁻¹处的吸收峰

归属于酰胺键的N-H, 1 667 cm⁻¹处的强吸收峰对应于C=O, 1 088 cm⁻¹处的强吸收峰属于醚键C-O-C。

2.2 杀菌活性

目标化合物对茄子菌核病菌、水稻纹枯病菌和草莓灰霉病菌的离体杀菌活性见表1。在50 mg/L浓度下,化合物**6b**、**6d**和**6e**对3种病原菌的抑制率大于50%,显示出一定的杀菌活性。当浓度为100 mg/mL时,化合物**6b**和**6c**对3种病原菌抑制率均大于60%,表现出中等活性;**6c**对茄子菌核病菌的最高抑制率为79.6%,**5c**、**6c**、**6d**和**6e**对水稻纹枯病菌的抑制率分别达到64.5%、65.2%、73.5%和62.2%,**6b**对灰霉病菌的抑制率为71.8%。但它们的杀菌活性均低于啮酰菌胺。由表1可知,嘧啶环上甲氧基和酰胺键的位置对杀菌活性有较大影响,嘧啶环的2-位为甲氧基,4-位为酰胺键的化合物(**6a**~**6e**)通常表现出相对较高的杀菌活性。

表1 目标化合物对3种病原菌的抑制率

化合物	对茄子菌核病菌的抑制率/%		对水稻纹枯病菌抑制率/%		对草莓灰霉病菌抑制率/%	
	50 mg/L	100 mg/L	50 mg/L	100 mg/L	50 mg/L	100 mg/L
5a	16.8	30.0	28.2	39.3	17.6	37.2
5b	27.2	46.0	36.1	50.4	24.0	43.8
5c	40.4	55.8	48.1	64.5	31.6	50.8
5d	26.6	33.3	35.8	47.4	17.6	32.2
5e	44.3	49.0	40.4	56.9	30.3	52.5
6a	25.3	52.4	54.2	62.6	45.6	56.3
6b	56.7	61.2	58.8	63.8	50.0	71.8
6c	69.3	79.6	56.6	65.2	49.4	60.2
6d	54.1	62.6	60.6	73.5	50.6	59.1
6e	51.0	58.7	58.8	62.2	51.7	57.2
98%啮酰菌胺原药	97.8	100.0	90.2	100.0	74.6	91.0

3 结论

本文采用生物等排及活性亚结构拼接原理,设计合成了5个N-(2-(1-羟氧乙基)苯基)-4-甲氧基嘧啶-5-甲酰胺(**5a**~**5e**)和5个N-(2-(1-羟氧乙基)苯基)-2-甲氧基嘧啶-4-甲酰胺(**6a**~**6e**)。离体杀菌活性测试表明,部分化合物在50 mg/L时对3种植物真菌表现出杀菌活性,当施用质量浓度为100 mg/L时,**6c**对茄子菌核病菌的抑制率为79.6%,**6d**对水稻纹枯病菌的抑制率是73.5%,**6b**对草莓灰霉病的抑制率是71.8%。该研究为探索新型结构的SDHI抑制剂提供了有价值的参考。

参考文献

- [1] 毛玉帅,段亚冰,周明国. 琥珀酸脱氢酶抑制剂类杀菌剂抗性研究进展[J]. 农药学报, 2022, 24(5): 937-948.
- [2] 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, 13(6): 1-7; 47.
- [3] SUN Y, YANG, Z H, LIU Q S, et al. Design, synthesis, and fungicidal evaluation of novel 1,3-benzodioxole-pyrimidine derivatives as potential succinate dehydrogenase inhibitors[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, 70(24): 7360-7374.
- [4] WANG M L, DU Y, LING C, et al. Design, synthesis and antifungal/anti-oomycete activity of pyrazole oxime ether as novel potential succinate dehydrogenase inhibitors[J]. Pest Management Science, 2021, 77(9): 3910-3920.
- [5] LI H, GAO M Q, CHEN Y, et al. Discovery of pyrazine-carboxamide-

- diphenyl-ethers as novel succinate dehydrogenase inhibitors via fragment recombination[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(47): 14001-14008.
- [6] YU W, ZHAI ZW, WEDGE D E, et al. Synthesis and biological activity of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives containing a pyrazole moiety[J]. Research on Chemical Intermediates, 2019, 45(12): 5989-6001.
- [7] 程敬丽, 李安邦, 肖豆鑫, 等. *N*-取代苯基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-甲酰胺的合成、杀菌活性及分子对接[J]. 农药学报, 2021, 23(5): 877-885.
- [8] 朱晓磊, 胡生全, 蒋莉娜, 等. *N*-(1-苯胺基-2,2,2-三氯乙基)-1*H*-吡唑酰胺类抑制剂的设计、合成及生物活性研究[J]. 中国科学: 化学, 2016, 6(11): 1188-1194.
- [9] TANASE C I, DRAGHICI C, COJOCARU A, et al. New carbocyclic N⁶-substituted adenine and pyrimidine nucleoside analogues with a bicycloheptane fragment as sugar moiety; synthesis, antiviral, anticancer activity and X-ray crystallography [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2015, 23(19): 6346-6354.
- [10] XIAO Z, ZHOU Z H, CHU C L, et al. Design, synthesis and antitumor activity of novel thiophene-pyrimidine derivatives as EGFR inhibitors overcoming T790M and L858R/T790M mutations [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2020, 203: 112511.
- [11] MALIK N, DHIMAN P, VERMA P K, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of thiourea and guanidine derivatives of pyrimidine-6-carboxylate[J]. Research on Chemical Intermediates. 2015, 41(10): 7981-7993.
- [12] SUN C X, ZHANG S, QIAN P, et al. Synthesis and fungicidal activity of novel 2-(2-alkylthio-6-phenylpyrimidin-4-yl)-1*H*-benzimidazoles[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2021, 47, 128210.
- [13] MA H J, ZHANG J H, XIA, X D, et al. Design, synthesis and herbicidal evaluation of novel 4-(1*H*-pyrazol-1-yl)pyrimidine derivatives[J]. Pest Management Science, 2015, 71(8): 1189-1196.
- [14] 严映坤, 程玮, 肖婷婷, 等. 新型2,4,6-三取代嘧啶衍生物作为琥珀酸脱氢酶抑制剂的合成、杀菌活性及分子对接[J]. 有机化学, 2020, 40(12): 4327-4248.
- [15] WANG S C, WAN F X, LIU S, et al. Synthesis and antifungal activity evaluation of novel substituted pyrimidine-5-carboxamides bearing the pyridine moiety[J]. Journal of the Chinese Chemistry Society, 2018, 65(4): 445-451.
- [16] 时艳华, 张帅, 万福贤, 等. 新型*N*-[2-((取代苯基)氨基)吡啶-3-基]嘧啶甲酰胺的合成、杀菌活性及分子对接[J]. 有机化学, 2020, 40(7): 1948-1954.
- [17] ASPINALL H C, GREEVES N, LEE W M, et al. An improved Williamson etherification of hindered alcohols promoted by 15-crown-5 and sodium hydride[J]. Tetrahedron Letters, 1997, 38(26): 4679-4682.
- [18] 李连连, 张庆文. 3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺的合成[J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(3): 245-246.
- [19] 孙昌兴. 新型嘧啶酰胺类化合物的设计合成及杀菌活性研究[D]. 泰安: 山东农业大学, 2022.
- [20] 孙家隆, 慕卫. 农药实验技术与指导[M]. 北京: 化学工业出版社, 2009.

(责任编辑: 金兰)

2023年夏秋季蔬菜主要病虫害发生趋势分析

一、发生趋势

预计夏秋季在田蔬菜主要病虫害总体中等偏重发生, 其中蓟马、烟粉虱、霜霉病偏重发生; 甜菜夜蛾、斜纹夜蛾中等、局部偏重发生; 白粉病中等发生; 蚜虫、红蜘蛛、黄曲条跳甲等在局部地区有偏重发生趋势。

二、病虫害发生基数

(1) 蓟马: 在豇豆、茄子、黄瓜等作物上虫量较高、发生较重。豇豆上, 东台百花虫量533.3头, 浦口、常熟、太仓百花虫量102.5~173.3头; 丰县、如皋、新沂、兴化等地百花虫量3~90头。茄子上, 通州百叶虫量428头, 较2022年增长120.7%; 昆山百花虫量446.2头。黄瓜上, 铜山百花虫量925头。

(2) 烟粉虱: 在茄子、辣椒、黄瓜等作物上发生普遍, 是近年来发生较重的一年。茄子上, 东台百叶虫量1 950头, 列近10年来第1位; 大丰百叶虫量1 409.3头, 高于2022年; 张家港、太仓、昆山、海门、通州、如皋、丰县百叶虫量33~121.5头。辣椒上, 太仓百叶虫量2 000头, 列2013年以来第1位; 大丰百叶虫量168.8头, 高于2022年; 常熟百叶虫量162.3头; 东台百叶虫量49.6头, 与上年相当。黄瓜上, 东台百叶虫量533.3头, 高于常年; 铜山百叶虫量312头。菜(甜)瓜上, 东台百叶虫量625头, 列近10年来第1位。

(3) 甜菜夜蛾: 各地6月20至7月20日成虫性诱数量、田间虫量明显低于2022年同期。六合单盆性诱累计491头, 较2022年下降76.3%; 大丰单盆性诱累计468头, 低于2022年。

(4) 霜霉病: 在黄瓜上发生普遍, 重于2022年。东台、大丰病叶率超过50%, 是近年发生较重的年份。海门病叶率49.4%, 较上年增长19.5%; 丰县病叶率40%, 较2022年增长89.2%; 张家港病叶率17.2%, 较2022年增长2.7%; 通州病叶率19.3%, 较2022年增长137.2%; 如皋病叶率9.5%, 重于2022年。

(5) 白粉病: 主要发生在黄瓜上, 辣椒、豇豆、茄子上零星查见。通州病叶率15.6%, 较上年增长29.5%; 张家港病叶率14%, 较2022年增长7.3%。

(来源: 江苏植保)