

文章编号 :1003-8701(2012)05-0052-07

# 杂环酰胺类化合物的杀菌活性研究进展

赵文泽<sup>1</sup>,李黔柱<sup>2</sup>,解旭东<sup>1</sup>,邓基芹<sup>1</sup>,张娜<sup>1</sup>,赵启红<sup>1</sup>

(1. 山东工业职业学院,山东 淄博 256414;2. 毕节学院化学与化工学院,贵州 毕节 551700)

**摘要:** 酰胺化合物因具有广谱的生物活性而引起广泛关注,将酰胺基团引入到各种不同的杂环结构中,通过结构修饰能产生一系列具有广谱生物活性的化合物,使得它在新型超高效农药创制中发挥出越来越重要的作用。本文综述了杂环酰胺类化合物的杀菌活性,重点介绍了五元杂环、六元杂环、苯并杂环酰胺类化合物的生物活性研究,展望了该类化合物的发展趋势和应用前景。

**关键词:** 杂环酰胺;合成;杀菌活性

中图分类号:S482.2

文献标识码:A

## Advances in Antifungal Activity of Heterocyclic Amide Compounds

ZHAO Wen-ze<sup>1</sup>, LI Qian-zhu<sup>2</sup>, XIE Xu-dong<sup>1</sup>,DENG Ji-qin<sup>1</sup>, ZHANG Na<sup>1</sup>, ZHAO Qi-hong<sup>1</sup>

(1. Shandong Vocational College of Industry, Zibo 256414 ;

2. School of Chemistry and Chemical Engineering, Bijie University, Bijie 551700, China)

**Abstract:** The broad spectrum biological activity of amide compounds has been attracted more and more attention, especially in incorporating the amide moiety into many different heterocyclic structures to generate compound series with broad spectrum bioactivity. Thus, heterocyclic amide compounds play an increasingly important role in the development of highly effective pesticides. According to the different structures of heterocyclic amide compounds, their bioactivities especially antifungal activities were reviewed. The main amide classes containing five-membered heterocyclic amide compounds, six-membered heterocyclic amide compounds, benzoheterocyclic amide compounds were presented. The development trends and prospects of heterocyclic amide compounds for future application were also discussed.

**Keywords:** Heterocyclic amide; Synthesis; Antifungal activity

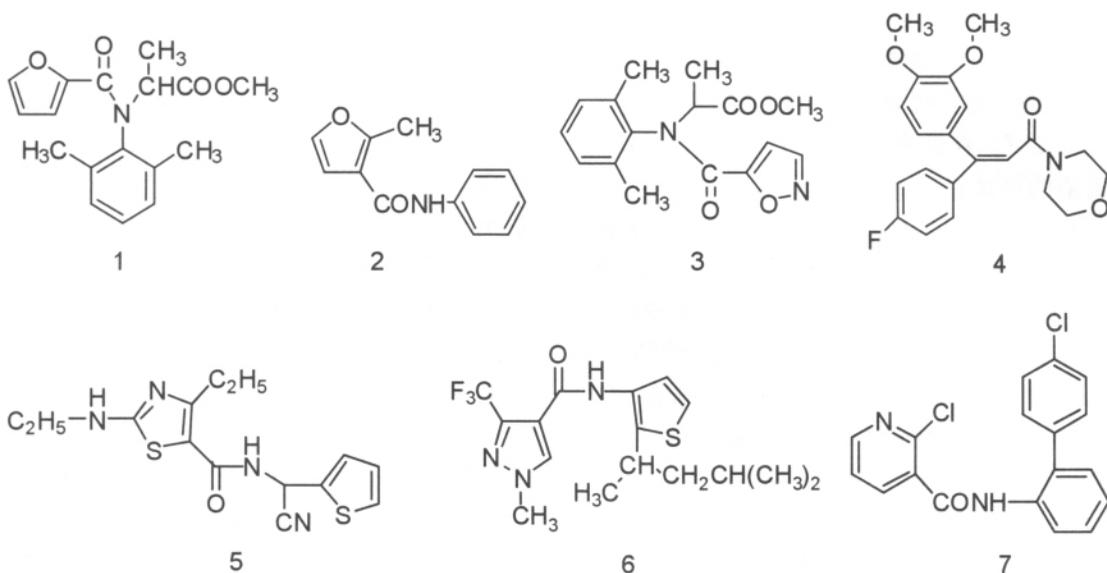
杂环酰胺类化合物在农药和医药领域是一类重要的活性物质,该类化合物具有广谱的生物活性。自从1966年丁烯酰胺类杀菌剂当中发现的最重要代表品种氧化萎锈灵和萎锈灵,在植物病害的化学防治方面是十分重大的事件,数十年来相继成功开发了数十个具有不同生物活性的商品化合物,如呋霜灵(furalaxyl 1)、甲咪酰胺(fenfuram

2)、抑霉威(vangard 3)、氟吗啉(flumorph 4)、噻唑菌胺(ethaboxam 5)等。其中丙烯酰胺类杀菌剂氟吗啉<sup>[1-2]</sup>是我国有史以来真正创制的农用杀菌剂,对卵菌亚纲病原菌引起病害有优异活性。近期又有许多新颖的化合物商品化,最明显的结构特点是杂环,特别值得提及的是吡噻菌胺(penthiopyrad 6)和啶酰菌胺(boscalid 7),具有广泛的杀菌活性。为了进一步研究不同杂环对该类化合物生物活性的影响,寻找具有更高生物活性的杂环酰胺类杀菌剂,作者对这类化合物近几年来有关杀菌活性研究工作进行了分类介绍。

收稿日期:2012-04-28

基金项目:贵州省科技厅科学技术基金(黔科合J字[2010]2124号)

作者简介:赵文泽(1982-),男,讲师,硕士,从事新农药的设计与合成研究。



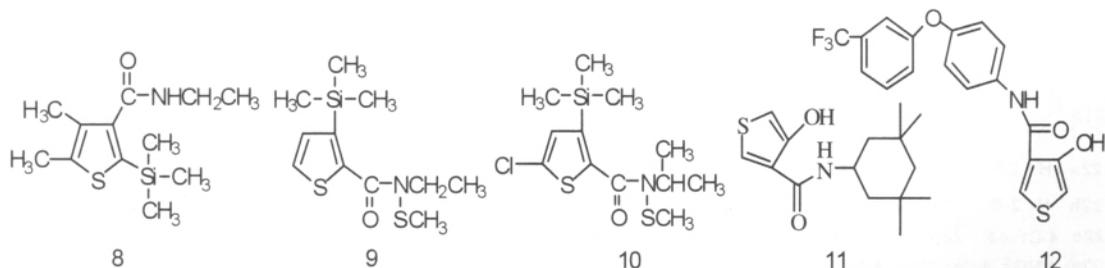
## 1 五元杂环的酰胺类化合物

### 1.1 噻吩酰胺类化合物

2001年, Dennis等<sup>[3]</sup>报道的专利化合物8、9、10, 在浓度为10 μg/mL下, 对小麦禾顶囊壳菌的抑制率分别为100%、100%、100%, 从化合物结构

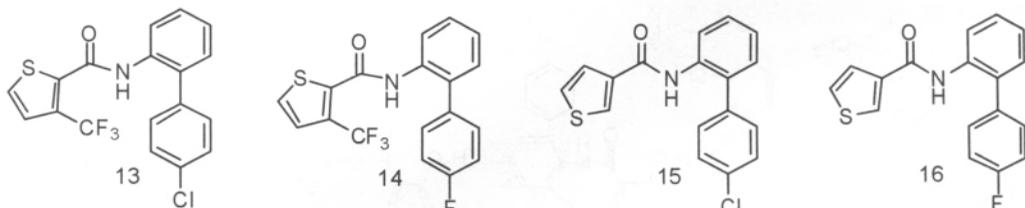
和活性初步分析, 三甲基硅烷基可能提高了其杀菌活性。同年, Michael等<sup>[4]</sup>报道的专利化合物11、12, 在浓度为100 mg/L时, 两个化合物对稻瘟病菌, 立枯丝核菌, 半知菌亚门真菌, 颖枯壳针孢菌的抑制率在25%~74%之间。

2006年, Gewehr等<sup>[5]</sup>报道了含有联苯结构的



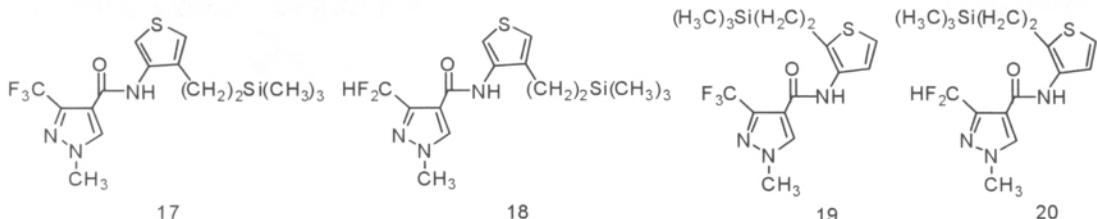
噻吩酰胺类化合物13、14、15和16, 其中13、14、16对灰葡萄孢在甜椒叶上引起的灰霉病用63 mg/L浓度的活性化合物处理的植物1%被侵染, 而未处理植物90%被侵染; 13、14、15对黄瓜白粉

病用63 mg/L浓度的活性化合物处理的植物没有侵染, 而未处理植物90%被侵染, 说明在噻吩酰胺化合物中引入具有卤素取代的联苯结构和三氟甲基增强了活性。



2009年, Ehrenfreund等<sup>[6]</sup>报道了专利化合物17、18、19和20, 对小麦叶锈病菌都有较高的抗

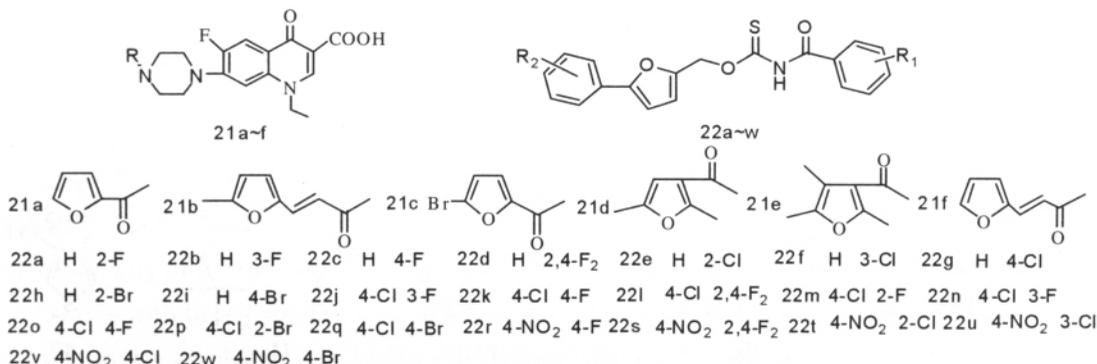
菌活性, 17、18对苹果白粉病菌具有一定的抗菌活性。



## 1.2 咪喃酰胺类化合物

2009年, Yu等<sup>[7]</sup>以杀菌剂诺氟沙星为母体, 在其氮原子上引入了咪喃杂环合成了一系列酰胺类化合物21a~f, 在浓度50 mg/L下, 21a对水稻白叶枯病菌的杀菌活性最强, 效果优于对照物诺氟沙星(抑菌圈直径22.94 mm, 对照物22.19 mm), 化合物对白菜软腐细菌的抑菌圈直径为11.19~14.94 mm, 活性低于诺氟沙星(21.52 mm)。2011年, 李映等<sup>[8]</sup>报道了一系列新型咪喃酰胺类化合物22a~w。离体杀菌活性表明, 在50?g/mL浓度下, 此系列化合物对黄瓜褐斑菌、黄瓜灰霉菌、黄瓜枯萎菌表现出明显的防效, 尤其对黄瓜灰霉菌, 大部分化合物的防效好于对照药40%菌核净WP, 如22o, 22v的抑制率为55.83%和67.34%, 而对照药为43.01%; 对黄瓜褐斑病菌显示了较好的药效, 如化合物22a, 22h的抑制率均为68.82%。

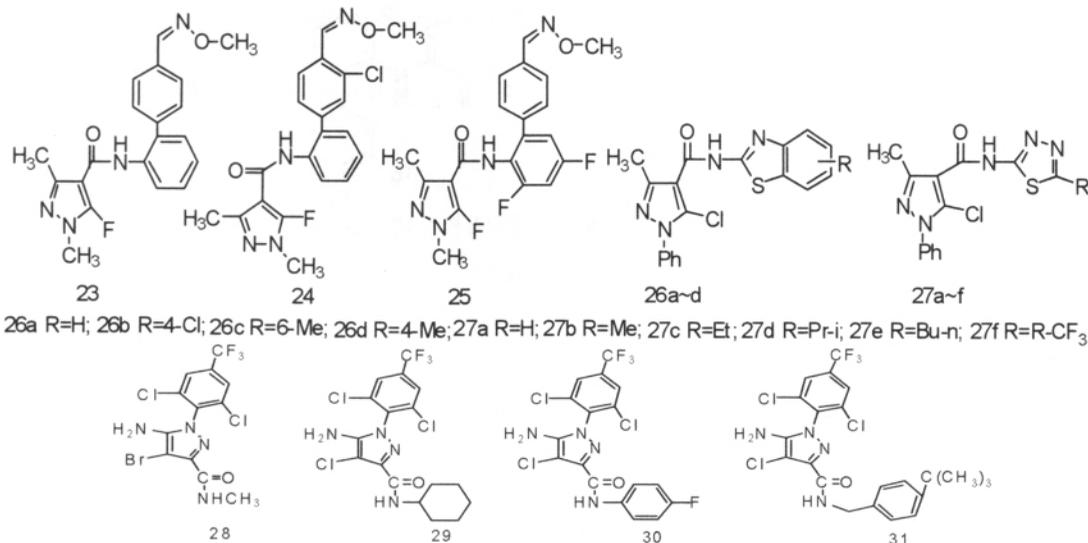
## 1.3 吡唑酰胺类化合物

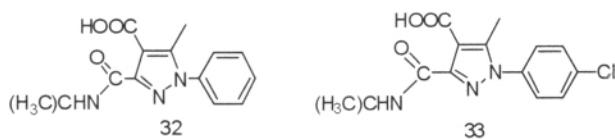


2007年, 马海军<sup>[11]</sup>报道了吡唑酰胺类化合物28、29、30和31, 活性测试得对小麦纹枯病菌的抑制率为90%~100%。同年, Vicentini等<sup>[12]</sup>报道了化合物32、33, 活性测试表明: 对终极腐霉菌具

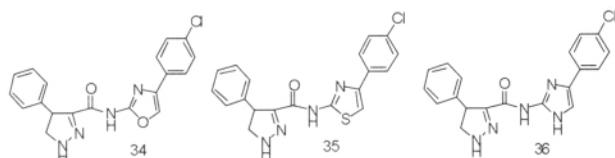
2002年, Hans等<sup>[9]</sup>报道的专利化合物23、24、25, 化合物23在施药量为100 g/hm<sup>2</sup>, 对苹果柄球菌和黄瓜单丝壳菌防治率都为100%; 化合物24在施药量为100 g/hm<sup>2</sup>, 对黄瓜单丝壳菌的防治率达到100%; 化合物25在施药量为100 g/hm<sup>2</sup>, 对苹果黑星菌的防治率达到100%, 这说明酰胺基团可能和脲基团活性叠加大大提高了生物活性。2003年, 胡利明等<sup>[10]</sup>报道了两类含双杂环的新型吡唑甲酰胺衍生物26a~d, 27a~f, 用离体含毒介质平皿法进行活性测试, 在浓度为50 μg/mL下, 对水稻纹枯病菌、小麦赤霉病菌和苹果轮纹病菌的抑制作用优于对棉花枯萎病菌和甜菜褐斑病菌。化合物26a~d, 当R为4位氯原子取代时, 活性高于烷基或无取代, 26b对水稻纹枯病菌的抑制效果达到93%, 其他均低于80%。化合物27a~f, 当R为烷基取代时, 随碳链的增长活性有所提高, 如R为正丁基取代时, 对苹果轮纹病菌的抑制效果达100%。

有较好的抑制活性, 化合物32在50 μg/mL、100 μg/mL浓度下, 抑制率均高于80%; 化合物33在50 μg/mL、100 μg/mL浓度下, 抑制率接近70%。

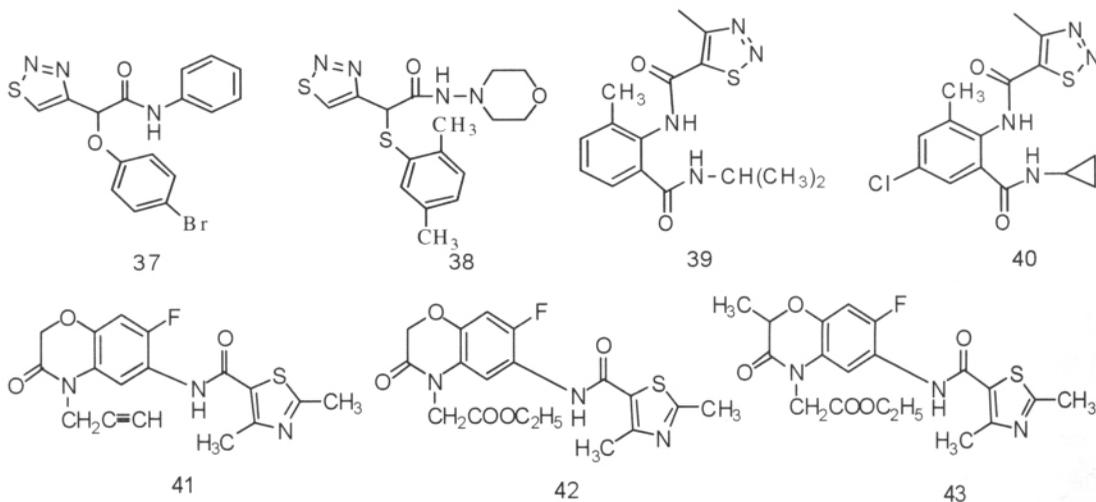




2008年, Padmavathi 等<sup>[13]</sup>报道了含吡唑的双杂环酰胺化合物 34、35 和 36, 在浓度 50 mg/L 下, 对枯草芽孢杆菌具有较高的抑制活性, 其中 36 抑菌圈直径为 33 mm, 活性和对照物氯霉素 (34 mm) 接近。



#### 1.4 噻唑及噻二唑酰胺类化合物



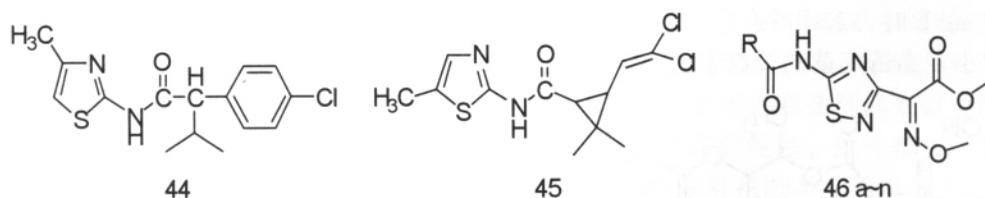
氨基噻唑为原料与拟除虫菊酯类农药的活性基团菊酸采用亚结构对接的方法合成了 N-(取代噻唑-2-基)-菊酰胺类化合物 44、45, 采用生长速率法, 在药剂浓度为 50 mg/L 下, 化合物 44 对番茄早疫病菌的抑制率为 82%, 化合物 45 对小麦纹枯病菌的抑制率为 60.7%。2011年, 乔柱等<sup>[18]</sup>报道了 14 个含 1,2,4-噻二唑环的甲氧丙烯酸酯

2007年, 董卫莉等<sup>[14]</sup>报道了结构新颖的 1,2,3-噻二唑-4-乙酰胺类化合物 37、38, 使用离体平皿法, 在 50 mg/mL 质量浓度下, 对苹果轮纹病菌有较好的抑制作用。同年, 董卫莉等<sup>[15]</sup>报道了化合物 39、40。通过杀菌活性测试, 化合物 39 对黄瓜黑星病的防治效率超过 90%, 与对照药剂 40% 福星 EC 的防效相同; 化合物 40 对黄瓜褐斑病的防治效果超过 85%, 与对照药剂 75% 百菌清 WP 相同浓度的防效相当。

2009年, 罗斐贤等<sup>[16]</sup>报道了噻唑酰胺类化合物 41、42 和 43, 其中化合物 41、42 在质量浓度 500 mg/L 下, 对小麦白粉病菌抑制率为 95%、100%, 化合物 43 对油菜菌核病菌抑制率达 82.2%。

2010年, 赵金浩等<sup>[17]</sup>以含各种取代基的 2-

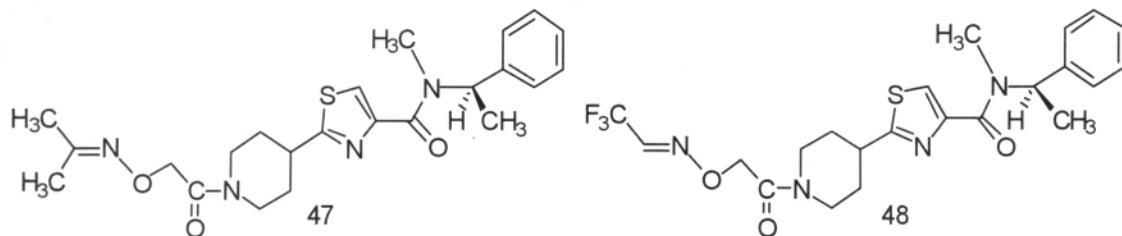
类化合物 46a~n, 采用生长速率法, 在 100 mg/L 下, 测试了化合物对烟草赤星病菌、马铃薯早疫病菌、西瓜枯萎病菌、棉花枯萎病菌、苹果炭疽病菌、小麦赤霉病菌的抑菌活性, 化合物 46j、46k、46m、46n 均有较高的抑制活性, 其中 46k、46m 对马铃薯早疫病菌的抑制率分别为 84.5%、84.8%, 此外化合物 44i 对小麦赤霉病菌的抑制率为 100%。



46a R=CH<sub>3</sub> 46b R=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 46c R=C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 46d R=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> 46e R=CH<sub>2</sub>Cl 46f R=C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>  
46g R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 46h R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 46i R=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 46j R=o-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 46k R=m-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 46l R=p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
46m R=o-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 46n R=3,4-2-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

2011年, Pasteris<sup>[19]</sup>报道了两个手性化合物 47、48, 在浓度 40 μg/mL 下, 对葡萄霜霉病菌均

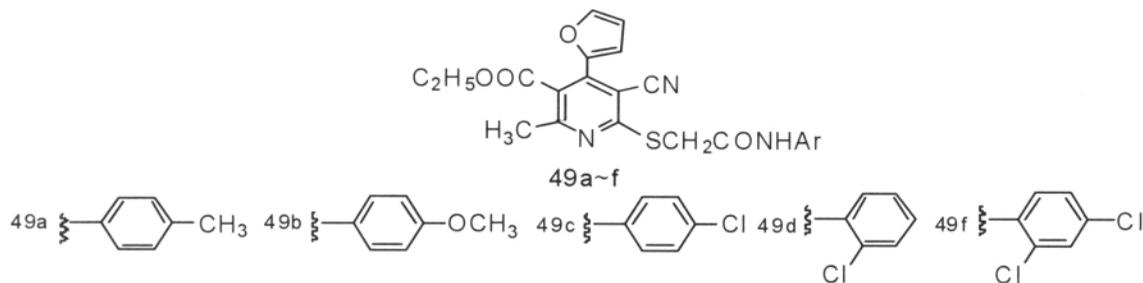
有 100% 的杀菌效果, 对马铃薯晚疫病杀菌效果分别为 91% 和 99%。



## 2 六元杂环酰胺类化合物

### 2.1 吡啶酰胺类化合物

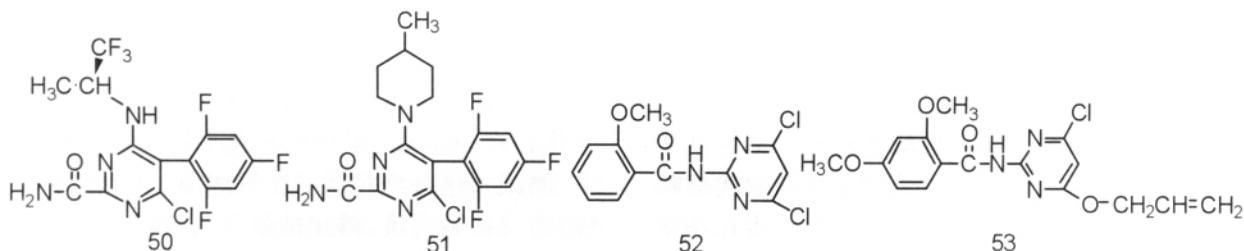
2005年,钟滨等<sup>[20]</sup>报道了化合物49a~f, 离体平皿试验结果表明,对番茄早疫病菌均显示中等程度的抑制活性。



### 2.2 嘧啶酰胺类化合物

2004年,Schwogler等<sup>[21]</sup>报道了专利化合物50、51,对由致病疫霉引起的西红柿晚疫病,有效浓度为250 μg/mL时,用50处理的植物没有病菌侵染,而未处理有80%侵染;在有效浓度为16 μg/mL时,对早疫链格孢引起的西红柿早疫病,处理的植物30%被侵染,而未处理的90%被

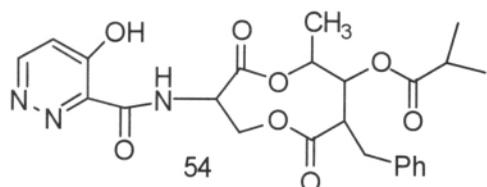
侵染;化合物51在有效浓度为16 μg/mL下,对由灰葡萄孢在甜椒叶上引起的灰霉病,处理的植物15%被侵染,未处理的100%被侵染。2005年,schieweck等<sup>[22]</sup>也对化合物50、51进行了报道,在浓度250 mg/L时,50对番茄晚疫病菌的抑制率为100%;在浓度16mg/L时,51对在甜椒叶子上由灰葡萄孢菌引起的灰霉病的抑制率为80%。



2007年,黄明智<sup>[23]</sup>等为了寻找高效、安全的杀菌活性化合物,以取代苯甲酸为原料,经氯化、酰化合成了N-(4,6-二取代嘧啶-2-基)苯甲酰胺类化合物52和53,初步生物活性测定结果表明:当浓度为25 mg/L时,52对稻瘟病菌的抑制率达85.1%,53对小麦赤霉病菌的抑制率达92.9%。

### 2.3 咪唑酰胺类化合物

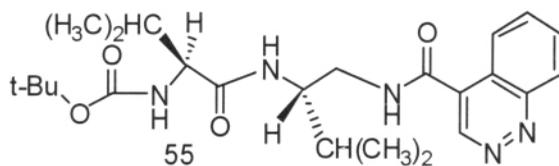
2005年,Ricks等<sup>[24]</sup>报道的专利化合物54,在浓度为100 μg/mL时,对葡萄霜霉病、小麦壳孢叶枯病、小麦锈病的抑制率在25%~74%之间。2006年,kakimoto等<sup>[25]</sup>报道了化合物55,在浓度250 mg/L下,对马铃薯晚疫病菌具有较好的杀菌



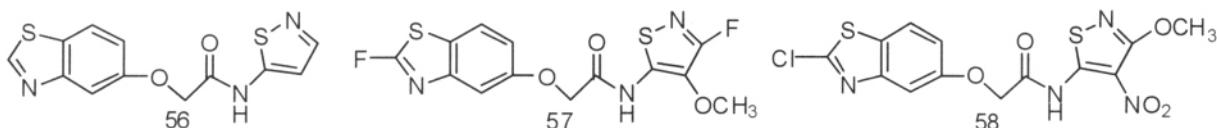
活性,抑制率≥50%。

## 3 苯并杂环酰胺类化合物

### 3.1 苯并咪唑酰胺类化合物

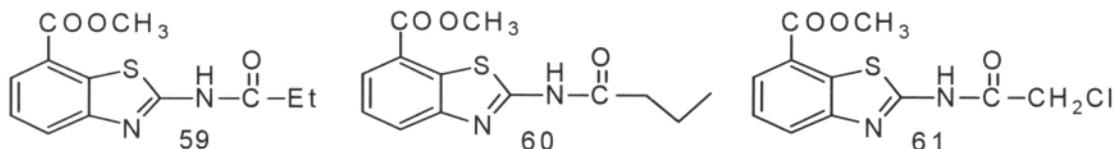


1999年,Christopher等<sup>[26]</sup>报道了专利化合物56、57、58,结果表明:在2 mmol/L下对稻瘟病、小麦叶锈病菌、小麦赤霉菌、黄瓜白粉菌、苹果白粉病菌的抑制率≥80%。



2006年,侯太学等<sup>[27]</sup>报道了化合物59、60、61,在离体条件下,在浓度1 000 mg/L下,对黄瓜

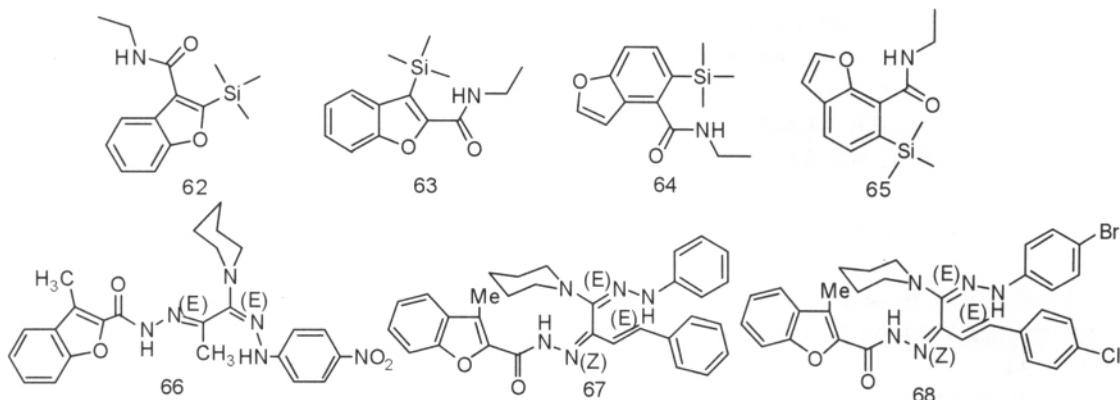
灰霉菌抑制率分别为72.7%、61.4%和62.5%。



### 3.2 苯并咪唑酰胺类化合物

1999年,Phillion等<sup>[28]</sup>在专利中报道了化合物62、63、64、65,在浓度0.1 μg/mL时,62、64、65对禾顶囊壳菌有很好的抑制活性,抑制率为97%、90%和98%,而63对禾顶囊壳菌的抑制率

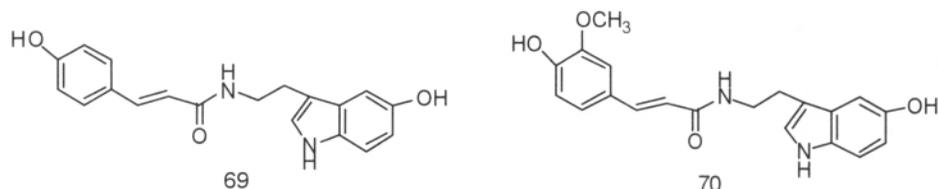
为27%,说明酰胺基位置对活性的影响很大,在苯并咪唑杂环的2位引入酰胺基将会大大降低活性。2003年,Abdel-Aziz等<sup>[29]</sup>报道了化合物66、67和68,在浓度500 mg/L下,对枯草芽孢杆菌均有很好的抑制活性。



### 3.3 吲哚酰胺类化合物

2003年,Tanaka等<sup>[30]</sup>报道从被感染的嫩枝中分离得到了两个新型含有吲哚杂环的酰胺类化合

物69、70,化合物69对竹针孢座囊菌有很好的抑制活性,MIC=100 μg/mL,化合物70的MIC ≤ 100 μg/mL。



## 4 结论与展望

上面对近年来具有杀菌活性的杂环酰胺类化合物作了简单的介绍,可以看出五元杂环中噻吩、吡唑具有优良广谱的杀菌活性,噻吩酰胺化合物中引入具有卤素取代的联苯结构、三氟甲基、三甲基硅烷基时,表现出较高的杀菌活性,如化合物8、13、15;吡唑-3或4-酰胺化合物引入卤素取代的联苯结构、三氟甲基、羧基或脲基时杀菌效果较好,可能是各部分活性结构和酰胺基团活性叠加提高了杀菌活性,如化合物25、29、33。在六元杂环中嘧啶酰胺类化合物表现最好,如化合

物51、52,其共同的特点是酰胺基团引入的位置是嘧啶环的2位;在苯并杂环中苯并噻唑、苯并咪唑活性较好,如化合物56、57、62、64,其特点是苯并噻唑和噻唑形成的双杂环体系以及在苯并咪唑上引入了三甲基硅烷基,这些都大大提高了杀菌活性。不同的杂环酰胺类结构引入不同基团,具有不同的生物活性,分子中含有吸电子基团的结构,其杀菌、抑菌活性有较大幅度提高。若将上述不同的具有生物活性的杂环聚集于同一分子中,同时加入酰胺基团、不同的取代基以及手性原子,有望获得具有更高生物活性的物质。总之,由于环境对农药开发要求越来越严格,开发高效、低毒、低残

留的农药杀菌剂已经成为研究热点。相信将来,越来越多新颖的含杂环的酰胺类农药将会被发现。

参考文献:

- [1] 刘武成,刘长令.新型高效杀菌剂氟吗啉[J].农药,2002,41(1):8-11.
- [2] 刘长令,刘武成.新型高效杀菌剂氟吗啉[J].精细与专用化学品,2002,10(5):17-19.
- [3] Dennis P. P., Diane S. B., Matthew J. G., et al. Daniel M. W.; Sai C. W. US 6133252. 2001.
- [4] Michael, J. R., William, H. D. I., Richard, B. R., et al. WO 2001005769. 2001.
- [5] Gewehr, M., Muller, B., Grote, T., et al. US 20060172891A1. 2006.
- [6] Ehrenfreund, J., Walter, H., Tobler, H., et al. US7582589B2. 2009.
- [7] Yu, Z., Shi, G., Sun, Q., et al. Design, synthesis and in vitro antibacterial/antifungal evaluation of novel 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)quinoline-3-carboxylic acid derivatives [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 44(11): 4726-4733.
- [8] 李映,李宝聚,杨新玲,等.取代苯甲酰胺基硫代甲酸-(5-取代苯基-2-咪唑)-甲酯的合成及杀菌活性[J].有机化学,2011,31(9):1411-1418.
- [9] Hans, E. L., Heiko, R., Ralf, D., et al. WO 2002008195. 2002.
- [10] 胡利明,李学恕,陈致远,等.含1H-吡唑和噻(二)唑的新型双杂环化合物的合成及其生物活性[J].有机化学,2003,23(10):1131-1134.
- [11] 马海军,郭丽琴,倪珏萍,等.1-芳基-3-吡唑酰胺类化合物的合成与生物活性研究[J].精细化工中间体,2007,37(3):27-29.
- [12] Vicentini, C. B., Romagnoli, C., Andreotti, E., et al. Synthetic pyrazole derivatives as growth inhibitors of some phytopathogenic fungi [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2007, 55(25): 10331-10338.
- [13] Padmavathi, V., Prema, C. K., Venkatesh, B. C., et al. Synthesis and antimicrobial activity of amido linked pyrrolyl and pyrazolyl-oxazoles, thiazoles and imidazoles [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 46(11): 5317-5326.
- [14] 董卫莉,姚红伟,王凤龙,等.1,2,3-噻二唑-4-乙酰胺(吗啉)类衍生物的合成与生物活性[J].高等学校化学学报,2007,28(9):1671-1676.
- [15] 董卫莉,徐俊英,刘幸海,等.含1,2,3-噻二唑的邻甲酰胺基苯甲酰胺类化合物的合成、晶体结构与生物活性[J].高等学校化学学报,2008,29(10):1990-1994.
- [16] 罗斐贤,张士娥,黄明智,等.N-苯并[b][1,4]噻唑-6-基-2,4-二甲基-5-噻唑酰胺类化合物的合成及杀菌活性[J].农药,2009,48(1):19-22.
- [17] 赵金浩,周勇,徐旭辉,等.N-(取代噻唑-2-基)-菊酰胺类化合物的合成及生物活性研究[J].有机化学,2010,30(5):719-725.
- [18] 乔柱,张剑,廖国辉,等.新型含1,2,4-噻二唑环的甲氧丙烯酸酯类化合物的合成及抑菌活性[J].农药学报,2011,13(2):197-200.
- [19] Pasteris, R. J. US 20110224258A1. 2011.
- [20] 钟滨,李正名,韩亮,等.多取代吡啶类化合物的合成及生物活性[J].应用化学,2005,22(12):1354-1356.
- [21] Schwoegler, A., Gewehr, M., Mueller, B., et al. CN 1829700A. 2004.
- [22] Schieweck, F., Tormoi, B. J., Blettner, C. WO 2005019187. 2005.
- [23] 黄明智,罗晓艳,任叶果,等.N-(4,6-二取代噻唑-2-基)苯甲酰胺类化合物的合成与杀菌活性[J].农药学报,2007,9(1):76-79.
- [24] Ricks, M. J., Dent, W. H., Rogers, R. B., et al. EP 1516874. 2005.
- [25] Kakimoto, T., Kamekawa, H., Chiba, Y., et al. WO 2006009134. 2006.
- [26] Christopher, M. J., Patricia, B. S., Christopher, S. S., et al. CA 2338048. 1999.
- [27] 侯太学,王敏,江树人,等.2-酰氨基苯并噻唑-7-甲酸甲酯类化合物的合成及其抗病诱导活性[J].农药学报,2006,8(3):222-226.
- [28] Phillion, D. P., Graneto, M. J., Pratt, K. J., et al. US 5994270. 1999.
- [29] Abdel-Aziz, H. A., Mekawey, A. A. Stereoselective synthesis and antimicrobial activity of benzofuran-based (1E)-1-(piperidin-1-yl)-N2-arylamidrazones[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 44(12): 4985-4997.
- [30] Tanaka, E., Tanaka, C., Morib, N. Phenylpropanoid amides of serotonin accumulate in witches' broom diseased bamboo [J]. Phytochemistry, 2003, 64(5): 965-969.

## 欢迎订阅 2013 年《种业导刊》

《种业导刊》全年 12 期,每月 10 日出版。国内邮发代码:36-119,每期定价 8.0 元,全年 96 元,全国各地邮局均可订阅。

敬请赐稿!欢迎订阅!

地址:郑州市花园路 116 号 河南省农业科学院《种业导刊》编辑部 QQ 在线:1661317955

邮编:450002 邮箱:zydaokan@126.com 网址:种业在线(www.seedsee.com)

电话:0371-87000220 65727121 65719198