



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102757360 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 31

(21) 申请号 201210256980. 2

A01N 37/40 (2006. 01)

(22) 申请日 2012. 07. 24

A01P 3/00 (2006. 01)

(71) 申请人 西华大学

地址 610039 四川省成都市金牛区土桥金周
路 999 号

(72) 发明人 焦士蓉 冯慧 刘佳 唐孝荣

(74) 专利代理机构 成都虹桥专利事务所 51124

代理人 高芸 梁鑫

(51) Int. Cl.

C07C 235/64 (2006. 01)

C07C 231/02 (2006. 01)

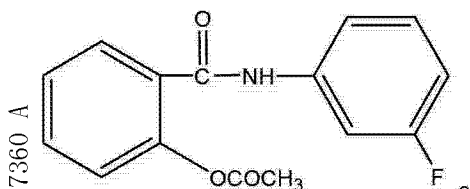
权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

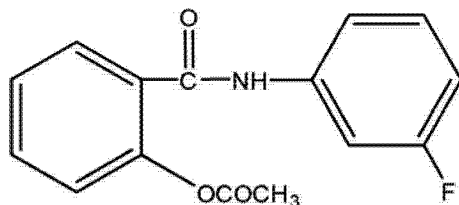
2-乙酰氧基-N-(3-氟基苯基)苯甲酰胺及其合成方法和抑菌作用

(57) 摘要

本发明属于农药领域,具体涉及2-乙酰氧基-N-(3-氟基苯基)苯甲酰胺及其合成方法和抑菌作用。本发明所解决的技术问题是提供一种新的化合物,2-乙酰氧基-N-(3-氟基苯基)苯甲酰胺,它是以邻乙酰氧基苯甲酰氯和3-氟苯胺为原料,采用酰卤的胺解法合成2-乙酰氧基-N-(3-氟基苯基)苯甲酰胺。对水稻纹枯病菌、油菜菌核病菌、番茄灰霉病菌、小麦赤霉病菌或玉米小斑病菌五种植物病原菌具有抑制作用,可用于防治水稻纹枯病、油菜菌核病、番茄灰霉病、小麦赤霉病、玉米小斑病;尤其是对油菜菌核病菌和玉米小斑病菌抑菌作用明显,具有明确的防治油菜菌核病和玉米小斑病的效果。本发明化合物结构式如下:



1. 结构如式 I 所示的化合物：



式 I。

2. 式 I 所示化合物的合成方法,其特征在于:以邻乙酰氧基苯甲酰氯和 3-氟苯胺为原料,采用酰卤的胺解法合成 2-乙酰氧基-N-(3-氟苯基)苯甲酰胺。

3. 根据权利要求 2 所述的式 I 所示化合物的合成方法,其特征在于:

A、取原料邻乙酰氧基苯甲酰氯和 3-氟苯胺,分别溶于有机溶剂,得邻乙酰氧基苯甲酰氯-有机溶剂溶液和 3-氟苯胺-有机溶剂溶液,备用;

步骤 A 中所述有机溶剂为乙醇、二氯甲烷、三氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮中的至少一种;

B、3-氟苯胺-有机溶剂溶液中加入催化剂,滴加邻乙酰氧基苯甲酰氯-有机溶剂溶液,搅拌反应,反应条件为:温度 20-40°C、反应时间 2-6 小时;

步骤 B 中所述催化剂为弱碱性催化剂;

进一步优选,步骤 B 所述反应条件为:温度 30°C,反应时间 3-4 小时;

C、步骤 B 所得反应溶液用 5-20%v/v 的盐酸溶液萃取,萃取条件为:盐酸溶液为反应溶液的 1-3 倍量体积,萃取 2-3 次;

进一步优选:步骤 C 所述盐酸溶液浓度为 10%v/v;萃取条件为:盐酸溶液为反应溶液的 2 倍量体积,萃取 2-3 次;

D、取下层萃取液,在 2-6°C 中放置至有固体析出,过滤、水洗涤固体,用无水乙醇对固体进行重结晶,直到得到纯物质为止。

4. 根据权利要求 2 或 3 所述的式 I 所示化合物的合成方法,其特征在于:原料邻乙酰氧基苯甲酰氯与 3-氟苯胺是等摩尔反应。

5. 根据权利要求 3 所述的式 I 所示化合物的合成方法,其特征在于:催化剂、邻乙酰氧基苯甲酰氯、3-氟苯胺的摩尔比为:1:1~3:1~3,优选摩尔比为 1:1:1。

6. 根据权利要求 3 所述的式 I 所示化合物的合成方法,其特征在于:步骤 B 所述弱碱性催化剂为吡啶、氢氧化钠-无水乙醇溶液,碳酸氢钠饱和溶液;

其中,氢氧化钠-无水乙醇溶液中氢氧化钠为 50-150g/L,优选 100g/L。

7. 式 I 所示化合物用于抑制植物病原真菌的应用,其特征在于:所述的植物病原真菌为水稻纹枯病菌、油菜菌核病菌、番茄灰霉病菌、小麦赤霉病菌或玉米小斑病菌;优选抑制油菜菌核病菌或玉米小斑病菌。

8. 式 I 所示化合物用于防治水稻纹枯病、油菜菌核病、番茄灰霉病、小麦赤霉病或玉米小斑病;优选防治油菜菌核病或玉米小斑病。

9. 农药,其特征在于,以式 I 所示化合物为活性成分,加入农药上可接受的辅料制备而成。

10. 根据权利要求 9 所述的农药,其特征在于:农药中活性成分式 I 所示化合物的浓度大于等于 6.25mg/L。

2-乙酰氧基-N-(3-氟基苯基)苯甲酰胺及其合成方法和 抑菌作用

技术领域

[0001] 本发明属于农药领域,具体涉及 2-乙酰氧基-N-(3-氟基苯基)苯甲酰胺及其合成方法和抑菌作用。

背景技术

[0002] 农药是指在农业生产中,为保障、促进植物和农作物的成长,所施用的杀虫、杀菌、杀灭有害动植物的一类药物统称。特指在农业上用于防治病虫以及调节植物生长、除草等药剂。农药与农业、畜牧业联系密切,与生活息息相关。因此人们早知道利用农药对农作物的病虫害进行防治。公元前 1000 多年,在古希腊,已有用硫磺熏蒸害虫及防病的记录;我国也在公元前 5-7 世纪,开始使用莽草、蜃炭灰、牡鞠等灭杀害虫。最初人们使用的农药主要来源于天然的植物,利用植物的某些部位或提取其有效成分制成具有杀虫或杀菌作用的农药或者利用矿物为原料,经过简单的加工制造出来的无机化合物农药。这类农药来源天然,因此具有无公害、能与环境相容、作用机理独特及开发费用低廉等特点,然而从植物中提取工序繁琐,提取出的物质成分复杂,因此具有作用效率低,使用量大,杀虫、防病或除草的作用对象单一等缺点。自 20 世纪 40 年代以来,随着化学学科的不断发 展,有机化学合成农药凭借着品种多、药效高、作用对象多样化、使用方便等优点已替代了最初的天然植物农药和无机农药。然而随着化学农药的大量使用,产生了一系列严重的问题,如农药残留,有害生物产生抗药性、环境污染,破坏生态环境等,因此寻找高效、低毒、低残留的新型农药已成为当今最重要的问题。

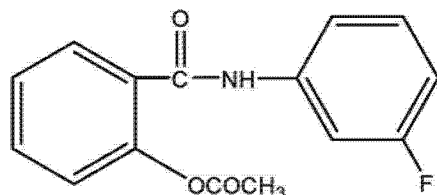
[0003] 在农业中,农作物病害是农业生产中的重大问题,也是造成经济损失的重要原因,每年因病害导致的农作物减产达 10% 以上,而在植物病害中,真菌性病害约占 80%,而现在使用的大多数杀菌剂都为化学性杀菌剂,容易造成环境污染,生物产生抗药性,农药残留等缺点。因此以植物源中具有生物活性的天然化合物为模型,进行其化合物结构的衍生和优化,制备高效,低毒和环境相容等安全的新型杀菌剂是当今杀菌剂研究的焦点。

[0004] 水杨酸是一种植物界广泛存在的天然物质,它不仅具有重要的药理效应,而且对植物生长发育过程以及植物抗病性方面有着广泛的调控作用,发明人以此结构为先导进行衍生和优化得到邻乙酰氧基苯甲酰氯的结构,由此进一步得到 2-乙酰甲氧基-N-(3-氟基苯基)苯甲酰胺物质,并考察期植物病原真菌的抑菌作用,提供了一种新的高效、低毒、安全的新型杀菌剂。

发明内容

[0005] 本发明所解决的技术问题是提供一种新的化合物,2-乙酰氧基-N-(3-氟基苯基)苯甲酰胺,其结构式如式 I :

[0006]



[0007] 式 I。

[0008] 本发明化合物是以邻乙酰氧基苯甲酰氯和 3-氟苯胺为原料,采用酰卤的胺解法合成 2-乙酰氧基-N-(3-氟苯基)苯甲酰胺。

[0009] 本发明化合物采用平板生长速率法测定,对水稻纹枯病菌、油菜菌核病菌、番茄灰霉病菌、小麦赤霉病菌或玉米小斑病菌五种植物病原菌具有抑制作用,可用于防治水稻纹枯病、油菜菌核病、番茄灰霉病、小麦赤霉病、玉米小斑病;尤其是对油菜菌核病菌和玉米小斑病菌抑菌作用明显,具有明确的防治油菜菌核病和玉米小斑病的效果。

[0010] 进一步的,还可以本发明化合物为活性成分,加入农药上可接受的辅料制备而成农药。农药中活性成分 2-乙酰氧基-N-(3-氟苯基)苯甲酰胺的浓度大于等于 6.25mg/L 即可发挥抑菌、防治病害的作用。

[0011] 具体的,本发明化合物的合成方法包括下述步骤:

[0012] A、取原料邻乙酰氧基苯甲酰氯、3-氟苯胺,分别溶于有机溶剂,得邻乙酰氧基苯甲酰氯-有机溶剂溶液和 3-氟苯胺-有机溶剂溶液,备用;

[0013] 步骤 A 中所述有机溶剂为乙醇、二氯甲烷、三氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮中的至少一种。

[0014] B、3-氟苯胺-有机溶剂溶液中加入催化剂,滴加邻乙酰氧基苯甲酰氯-有机溶剂溶液,搅拌反应,反应条件为:温度 20-40℃、反应时间 2-6 小时;优选反应条件为:温度 30℃,反应时间 3-4 小时;

[0015] 步骤 B 中所述催化剂为弱碱性催化剂;弱碱性催化剂优选吡啶、氢氧化钠-无水乙醇溶液(该溶液中氢氧化钠为 50-150g/L,优选 100g/L),碳酸氢钠饱和溶液。

[0016] C、步骤 B 所得反应溶液用 5-20% (v/v)的盐酸溶液萃取,萃取条件为:盐酸溶液为反应溶液的 1-3 倍量体积,萃取 2-3 次;

[0017] 步骤 C 中所述盐酸溶液浓度优选 10%(v/v),优选盐酸溶液为反应溶液的 2 倍量体积。

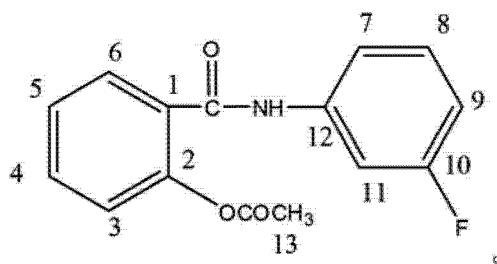
[0018] D、取下层萃取液,在 2-6℃中放置至有固体析出,过滤、用水洗涤,洗涤后的固体用无水乙醇重结晶,直到得到纯物质为止。

[0019] 其中,原料邻乙酰氧基苯甲酰氯与 3-氟苯胺是等摩尔反应。

[0020] 催化剂、邻乙酰氧基苯甲酰氯、3-氟苯胺的摩尔比为:1:1~3:1~3,优选摩尔比为 1:1:1。

[0021] 上述反应所得化合物经 IR, ¹H NMR 进行结构确认,其结构式如下:

[0022]

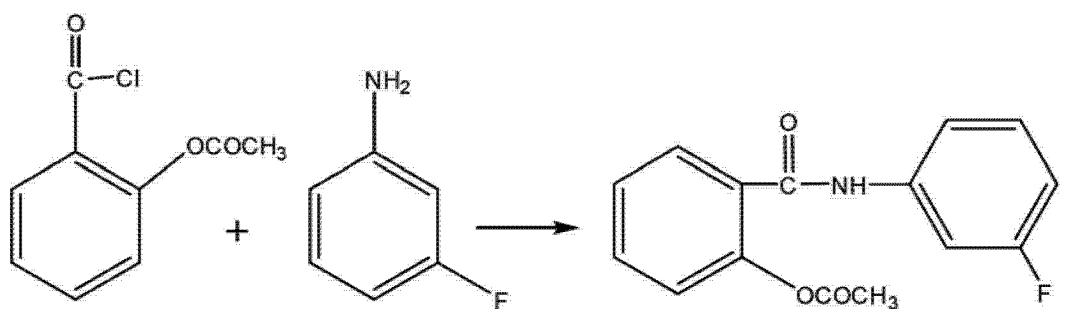


具体实施方式

[0023] 以下通过对本发明具体实施方式的描述说明但不限制本发明。

[0024] 本发明化合物 2-乙酰氧基-N-(3-氟苯基)苯甲酰胺以邻乙酰氧基苯甲酰氯和 3-氟苯胺为原料,采用酰卤的胺解法合成 2-乙酰氧基-N-(3-氟苯基)苯甲酰胺。

[0025]



[0026] 具体的合成方法为：

[0027] 将 3-氟苯胺物质(30mmol),邻乙酰氧基苯甲酰氯(30mmol)分别都溶于 10mL 的二氯甲烷中,将溶解好的 3-氟苯胺类物质放到三口瓶中,再加入吡啶(30mmol)放入 30℃ 恒温水浴锅中,再将溶解好的邻乙酰氧基苯甲酰氯缓缓的滴入三口瓶中,采用磁力搅拌装置不断搅拌 3-4 小时,取出用 2 倍于反应液体体积的 10% 的盐酸萃取 2-3 次,取下层萃取液,在 2-6℃ 冰箱中放置,直到有固体析出,过滤、用水洗涤固体,用无水乙醇对固体进行重结晶,直到得到纯物质为止。

[0028] 其中,二氯甲烷可用乙醇、三氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮替换;吡啶可用氢氧化钠-无水乙醇溶液(该溶液中氢氧化钠为 50-150g/L,优选 100g/L)、碳酸氢钠饱和溶液等弱碱性催化剂替换。

[0029] 通过 IR, ¹H NMR 进行结构确认,分析的结果如下：

[0030] 2-乙酰氧基-N-(3-氟苯基)苯甲酰胺为白色晶体,产率为:20%, m. p. 116-117 °C ;IR(KBr) ν max (cm⁻¹):3296, 3187, 3077, 1770, 1743, 1666, 1593, 1484, 1450, 1368, 1316, 1227, 1162, 1135, 785, 775, 751, 696, 680, 583 ;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) :2. 32(s, 3H), 7. 13(t, J=8. 4Hz, 2H), 7. 26(t, J=8. 0Hz, 1H), 7. 33(t, J=8. 0Hz, 1H), 7. 40(d, J=8. 0Hz, 1H), 7. 51(t, J=7. 2Hz, 1H), 7. 74(s, 1H), 7. 79(d, J=8. 0Hz, 1H), 8. 14(s, 1H)。

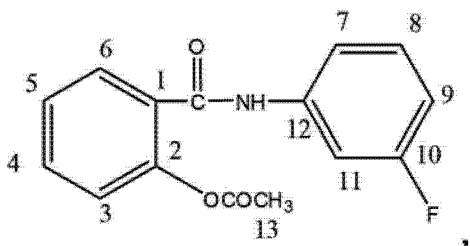
[0031] 红外光谱中:3296、3261、3187cm⁻¹ 出现吸收峰表明有仲胺基存在,3077cm⁻¹ 和 1593、1537cm⁻¹, 和 1484, 1450cm⁻¹ 出现吸收峰表示有苯环存在,1770、1743cm⁻¹ 出现吸收峰表示有乙酰基中双键存在,1666cm⁻¹ 出现吸收峰表示有酰胺基存在,1368、1316cm⁻¹ 出现吸收峰表示有甲基存在,1227、1162、1135cm⁻¹ 出现吸收峰表示有乙酰甲氧基存在。785、696cm⁻¹

出现吸收峰表示有 1,3 二取代苯环,774、751 cm^{-1} 出现吸收峰表示有 1,2- 二取代苯环,696、68、583 cm^{-1} 出现吸收峰表示有酰胺基中的碳氧双键存在。

[0032] ^1H NMR 光谱中: δ 2.32 为 13 位上的乙酰甲氧基上三个 H. δ 7.13 为 9 位上的 H,它与 7、9 位上的 H 相互耦合裂分为三重峰,耦合常数为 8.4Hz. δ 7.26 为 7 位上的 H,它与 8、9 位上的 H 相互耦合裂分为三重峰,耦合常数为 8.0Hz. δ 7.33 为 8 位上的 H,它与 7、9 位上的 H 相互耦合为三重峰,耦合常数为 8.0Hz. δ 7.40 为 5 上的 H,它与 5 位上的 H 相互耦合分裂为二重峰,耦合常数为 8.0Hz. δ 7.74 为 11 位上 H, δ 7.79 为 3 位上 H 它与 4 上的 H 相互耦合为分裂为二重峰,耦合常数为 8.0Hz, δ 8.14 为 仲胺基上的 H.

[0033] 综合红外和质谱数据分析鉴定了所试化合物的结构式如下所示,确定了合成的物质为 2- 乙酰氧基 -N- (3- 氟基苯基) 苯甲酰胺。

[0034]



[0035] 以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。

[0036] 实施例 1 2- 乙酰氧基 -N- (3- 氟基苯基) 苯甲酰胺物质抑菌活性研究

[0037] 方法:将供试化合物和多菌灵分别溶解于二甲亚砜(DMSO)中,再加入 0.1%吐温自来水,采用二倍稀释法,制成一系列 2- 乙酰氧基 -N- (3- 氟基苯基)苯甲酰胺和多菌灵溶液各 1.0mL,并分别加入链霉素 1.0mg (使链霉素在培养基的最终浓度为 50mg/L)。以不含化合物的相应溶液作空白对照,配制成厚薄均匀的含药平板备用(培养基先灭菌再加药剂),每处理重复三次。用灭菌的打孔器打取选取 Φ 5mm 生长良好,无污染,长势均匀的菌落的菌饼,在无菌条件下接入含药培养基中心(每个平板接种一个菌饼),在 28 $^{\circ}\text{C}$ 分别恒温培养 1-3d 后测量菌落直径(时间为菌落直径为 50mm 左右的培养时间)。按 Abbott 公式对抑菌率进行校正,再根据几率值分析法,采用 SPSS 软件计算 EC_{50} 值及其置信区间并求出相关系数和回归方程。相对抑菌率公式如下:

[0038]

$$\text{相对抑菌率}(\%) = \frac{\text{对照菌落平均直径} - \text{处理菌落平均直径}}{\text{对照菌落平均直径}} \times 100\%$$

[0039] 结果:

[0040] 通过上述方法检测:水杨酸(浓度为 100mg/L) 的抑菌结果如下:对水稻纹枯病菌、油菜菌核病菌、番茄灰霉病菌、小麦赤霉病菌和玉米小斑病菌的抑制率分别为:3.82%、-1.94%、11.15%、9.67%、-0.34%。

[0041] 经过初次筛选,得出 2- 乙酰氧基 -N- (3- 氟基苯基) 苯甲酰胺在浓度为 100mg/L 时对水稻纹枯病菌、油菜菌核病菌、番茄灰霉病菌、小麦赤霉病菌和玉米小斑病菌的抑制率分别为:50.75%、91.10%、72.21%、33.50%、90.14%,其中对于油菜菌核和玉米小斑病菌的抑制效果最佳,达到 90% 以上。

[0042] 在初筛基础上,测定了 2- 乙酰氧基 -N- (3- 氟基苯基) 苯甲酰胺对油菜菌核菌和玉

米小斑病菌的抑菌活性,结果见表 1、2。结果表明,2-乙酰氧基-N-(3-氟基苯基)苯甲酰胺对油菜菌核病菌的抑制活性,其 EC_{50} 值 8.34mg/L,浓度与药效间存在着显著的相关关系,其线性回归方程为 $Y=2.4054+2.7838$ 相关系数为 0.9643,经卡方 ($\chi^2=2.736$, $df=3$, $P>0.05$) 检验其结果是可靠。

[0043] 2-乙酰氧基-N-(3-氟基苯基)苯甲酰胺对玉米小斑病菌的抑制活性,其 EC_{50} 值 0.92mg/L,浓度与药效间存在着显著的相关关系,其线性回归方程为 $Y=0.5972X+4.9787$ 相关系数为 0.9594,经卡方 ($\chi^2=0.448$, $df=3$, $P>0.05$) 检验其结果是可靠。

[0044] 表 1 本发明化合物 2-乙酰氧基-N-(3-氟基苯基)苯甲酰胺对油菜菌核病菌的抑制活性

[0045]

材料	本发明化合物					多菌灵				
浓度 mg/L	25	12.5	6.25	3.13	1.57	50	25	12.5	6.25	3.13
抑制率%	91.1	61.35	36.92	15.74	5.13	94.05	85.52	74.86	61.12	49.5
回归方程 $Y = aX + b$	$Y=2.4054X+ 2.7838$					$Y = 1.2693 X + 5.6882$				
EC_{50} (mg/L)	8.34					3.48				
95 % CL	7.36~9.52					2.29~4.65				
相关系数 r	0.9643					0.9613				
卡方值 χ^2	2.736					0.536				

[0046] 表 2 本发明化合物 2-乙酰氧基-N-(3-氟基苯基)苯甲酰胺对玉米小斑病菌的抑制活性

[0047]

材料	本发明化合物					多菌灵				
浓度 mg/L	100	50	25	12.5	6.25	100	50	25	12.5	6.25
抑制率%	91.1	83.46	80.19	74.36	70.1	87.45	70.78	57.46	41.46	35.49
回归方程 $Y = aX + b$	$Y=0.5972X +4.9787$					$Y = 0.2060 X +1.7751$				
EC_{50} (mg/L)	0.92					15.72				
95 % CL	3.38~6.60					12.11~19.59				
相关系数 r	0.9594					0.9871				
卡方值 χ^2	0.448					2.915				

[0048] 综上,本发明化合物 2-乙酰氧基-N-(3-氟基苯基)苯甲酰胺对水稻纹枯病菌、油菜菌核病菌、番茄灰霉病菌、小麦赤霉病菌、玉米小斑病菌五种植物病原菌具有抑制作用,可用于防治水稻纹枯病、油菜菌核病、番茄灰霉病、小麦赤霉病、玉米小斑病;尤其是对油菜菌核病菌和玉米小斑病菌抑菌作用明显,具有明确的防治油菜菌核病和玉米小斑病的效果。