

医药与日化原料

氰基苯氧氟酰胺的合成及其抗柑橘霉菌活性

黄悦坤, 杨财鑫, 冯华超, 易静, 邓青青, 汤日元*

(华南农业大学 材料与能源学院 广东 广州 515000)

摘要: 以邻羟基苯甲腈、溴氟乙酸乙酯和胺为原料, 设计、合成了 15 个氰基苯氧氟酰胺化合物, 通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 MS 鉴定了产物结构。采用菌丝生长速率法测定了这些化合物对柑橘青霉菌 (*Penicillium italicum*) 和柑橘绿霉菌 (*Penicillium digitatum*) 的抑制活性。结果表明, 这些化合物对所测菌种均有一定的抑制活性。其中, 2-(2-氰基苯氧基)-2-氟-N-苯基乙酰胺 (II a)、N-(2-噻唑基)-2-(2-氰基苯氧基)-2-氟乙酰胺 (II f)、N-(4-溴-2-噻唑基)-2-(2-氰基苯氧基)-2-氟乙酰胺 (II h)、2-(2-氰基苯氧基)-2-氟代-N-(4-甲基-2-噻唑基)乙酰胺 (II i)、2-(2-氰基苯氧基)-2,2-二氟-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 (IV c) 在质量浓度为 200 mg/L 下对 2 种菌的抑制率 $\geq 87.41\%$; 化合物 II h 的抗菌活性最高, 在质量浓度为 50 mg/L 下对柑橘青霉菌和柑橘绿霉菌的抑制率分别为 60.96% 和 53.95%, 质量浓度为 25 mg/L 下的抑制率 $> 30\%$ 。2-氰基苯氧氟酰胺化合物的抗柑橘青、绿霉菌活性均优于 2,4-二氯苯氧乙酸。

关键词: 柑橘霉菌; 柑橘青霉菌; 柑橘绿霉菌; 2,4-二氯苯氧乙酸; 酰胺; 抗菌活性; 医药与日化原料
中图分类号: TQ455 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2023) 12-2723-08

Synthesis of cyanophenoxylfluoroamide and its bacteriostatic activity against citrus fungus

HUANG Yuekun, YANG Caixin, FENG Huachao, YI Jing, DENG Qingqing, TANG Riyuan*
(College of Materials and Energy, South China Agricultural University, Guangzhou 515000, Guangdong, China)

Abstract: Fifteen 2-(2-cyanophenoxy)-2-fluoroacetamides were designed, synthesized from salicylonitrile, ethyl bromofluoroacetate and amines, and characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR and MS. The antibacterial performance of these compounds against *Penicillium italicum* and *Penicillium digitatum* was then evaluated by mycelial growth rate method. The results showed that these compounds exhibited certain antibacterial activity against the tested strains. Among them, 2-(2-cyanophenoxy)-2-fluoro-N-phenylacetamide (II a), 2-(2-cyanophenoxy)-2-fluoro-N-(thiazol-2-yl)acetamide (II f), N-(4-bromothiazol-2-yl)-2-(2-cyanophenoxy)-2-fluoroacetamide (II h), 2-(2-cyanophenoxy)-2-fluoro-N-(4-methylthiazol-2-yl)acetamide (II i), 2-(2-cyanophenoxy)-2,2-difluoro-N-(thiazol-2-yl)acetamide (IV c) displayed more than 87.41% inhibition rate against the two bacteria at a mass concentration of 200 mg/L. Compound II h showed the best antibacterial activity among all compounds. Its inhibition rates on *Penicillium italicum* and *Penicillium digitatum* were 60.96% and 53.95%, respectively, at a mass concentration of 50 mg/L, and $> 30\%$ at a mass concentration of 25 mg/L. 2-(2-Cyanophenoxy)-2-fluoroacetamides exhibited better antibacterial activity against the tested strains than 2,4-dichlorophenoxyacetic acid.

Key words: citrus fungus; *Penicillium italicum*; *Penicillium digitatum*; 2,4-dichlorophenoxyacetic acid; amides; antibacterial activity; drug and cosmetic materials

柑橘是世界上最重要的经济作物之一^[1], 有巨大的经济价值和利用价值, 是国际贸易中的第一大

收稿日期: 2023-02-14; 定用日期: 2023-05-08; DOI: 10.13550/j.jxhg.20230096

基金项目: 广东省杰出青年基金项目 (2019B151502052)

作者简介: 黄悦坤 (1997—), 男, 硕士生, E-mail: 1095926188@qq.com. 联系人: 汤日元 (1980—), 男, 教授, E-mail: rytang@scau.edu.cn.

水果^[2-3],也是中国有出口优势的农产品^[4]。中国的柑橘以鲜销为主,柑橘从采摘到销售需要长途运输,其贮藏保鲜的研究十分重要^[5]。据统计,在柑橘果实的贮藏运输过程中造成的果实损失约占柑橘总产量的 30%~40%。其中,病菌侵染带来的损失最为严重^[6]。柑橘青霉菌 (*Penicillium italicum*, 意大利青霉)和柑橘绿霉菌 (*Penicillium digitatum*, 指状青霉)是柑橘采摘后最大的病害,贮藏时引起的腐果数约占总腐果数的 80%,造成了柑橘 30%~50%的采后损失^[7-8]。由于物理和生物防治效果有限,在实际生产中控制柑橘霉菌侵染和保鲜的方法主要采用化学杀菌剂和植物生长调节剂。例如:2,4-二氯苯氧乙酸(2,4-D)通常用于延长柑橘果实留树和采后保鲜时间;咪鲜胺、多菌灵、抑霉唑、双胍三辛烷基苯磺酸盐(百可得)等用于采摘后浸果杀菌保鲜^[9]。

化学杀菌剂的长期和不规范使用使大部分病原菌已产生抗药性,导致药效降低。另外,许多杀菌剂对人体健康及生态环境存在安全问题。如 2,4-D 会污染地下水,动物吸收后会产生生理应激反应和异常行为举止^[10],其微生物降解后的产物 2,4-二氯苯酚是美国环境保护署 (US EPA) 认定的严重污染物^[11];多菌灵对哺乳动物有一定的生殖毒性,在植物中残留期较长,可通过食物链威胁人体健康^[12],2022 年 6 月 21 日,巴西国家卫生监督局 (Anvisa) 发布了《关于禁止使用多菌灵的委员会决议提案》,暂停了杀菌剂多菌灵的进口、生产、分销和商业化;咪鲜胺的降解产物 2,4,6-三氯苯酚会严重污染生态环境,有致癌性和致突变性,会危害人体神经系统和呼吸系统,巴西国家卫生监督局和欧盟委员会现已禁止使用咪鲜胺^[13-14];双胍三辛烷基苯磺酸盐则被怀疑有农残致癌作用,美国至今仍未批准其用于柑橘果实,欧盟自 2011 年起也禁止使用该药剂。因此,开发一种新型高效、安全低毒的柑橘防腐保鲜剂,尤为重要^[15]。

酰胺类杀菌剂具有低毒、广谱、发展潜力大等优势,得到了研究者的持续关注,新品种也层出不穷^[16]。因此,设计采用邻羟基苯甲腈与溴氟乙酸酯反应得到 2,4-D 类似物,然后将其与芳胺或者杂芳胺缩合,得到新型的抗柑橘霉菌的酰胺类活性先导物(图 1)。该类酰胺化合物可能有一些潜在优势:首先,2,4-D 对柑橘有保鲜作用^[17],以 2,4-D 类似物合成的酰胺可能有保鲜效果;其次,氰基可生成为酰胺或者羧酸,采用氰基替换 2,4-D 中的氯,有可能降低化合物的生态毒性;再次,化合物中引入 1 或 2 个氟原子,可能会提高抑菌活性,因为氟原子具有模拟效应、渗透效应、电子效应、阻碍效应、提

高脂溶性等特性^[18-22];此外,杂环有丰富的生物活性,把杂环片段引入到如图 1 所示的酰胺化合物中,可能获取高活性的抗菌剂^[23-24]。

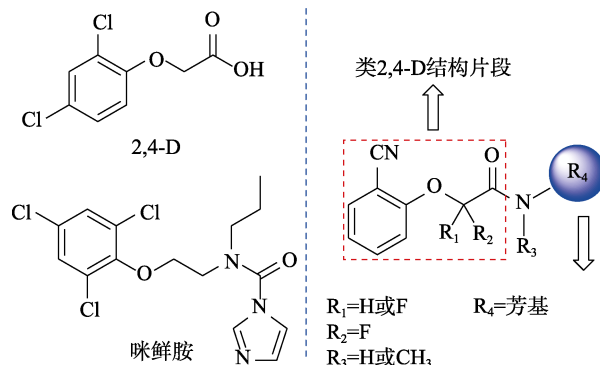


图 1 2,4-D 和咪鲜胺的结构以及氰苯氧氟酰胺的设计思路
Fig. 1 Structure of 2,4-D and prochloraz and design idea of cyanophenoxylfluoroamide

基于上述设想,本文拟设计、合成一系列 2-氰基苯氧氟酰胺衍生物,探究对柑橘青霉菌、柑橘绿霉菌的抑制活性及构效关系。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

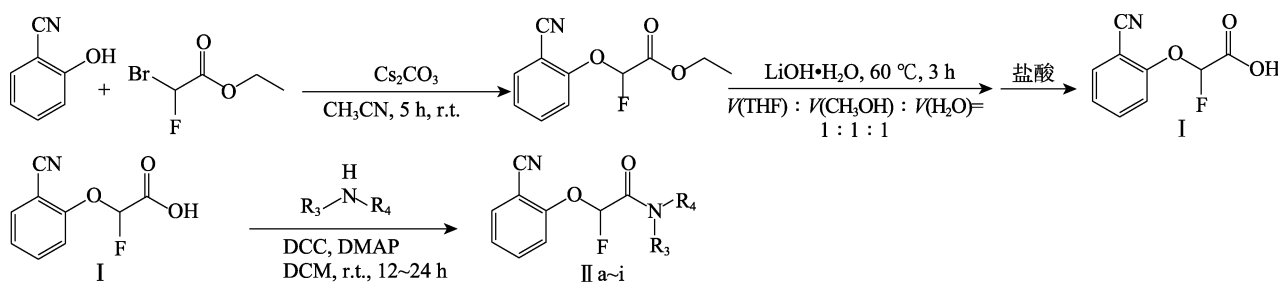
邻羟基苯甲腈、溴氟乙酸乙酯、 Cs_2CO_3 、溴二氟乙酸乙酯、NaH、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 、二环己基碳二亚胺 (DCC)、4-二甲氨基吡啶 (DMAP)、草酰氯、*N,N*-二异丙基乙胺 (DIPEA)、氯化钠、苯胺、*N*-甲基苯胺、2-溴苯胺、2-氨基-5-硝基吡啶、2-氨基嘧啶、2-氨基噻唑、2-氨基噻唑-4-甲酸甲酯、2-氨基-4-溴噻唑、2-氨基-4-甲基噻唑、2-氨基吡啶, 2,4-D, 分析纯, 安耐吉化学试剂有限公司; 咪鲜胺 (Prochloraz), 分析纯, 上海毕得医药科技股份有限公司; 马铃薯葡萄糖琼脂培养基 (PDA 培养基), 广州因忒倍尔生物科技有限公司; 柑橘青霉菌 (*Penicillium italicum*, 意大利青霉)、柑橘绿霉菌 (*Penicillium digitatum*, 指状青霉), 华南农业大学海洋学院分离提供; 其余试剂与溶剂均为市售分析纯。

AV 600 MHz 核磁共振波谱仪, 瑞士 Bruker 公司; API 3200 (ESI) 液质联用仪, 美国 AB Sciex 公司; 珠江 LRH-250A-II 霉菌培养箱, 韶关市泰宏医疗器械有限公司; GI54TW 立式压力蒸汽灭菌锅, 致微 (厦门) 仪器有限公司。

1.2 方法

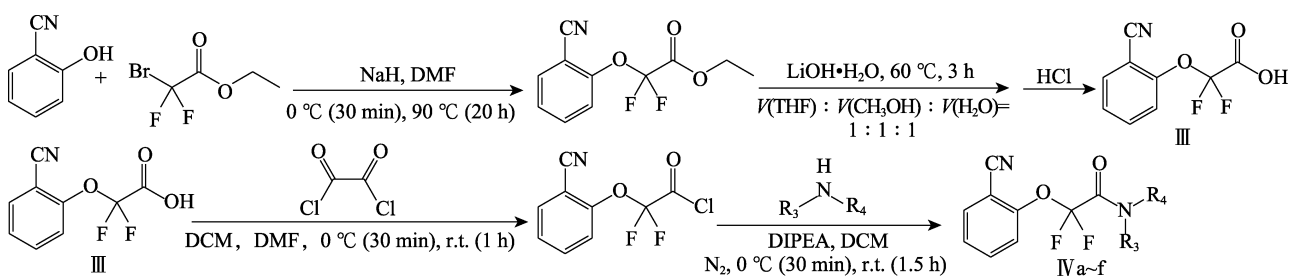
1.2.1 目标化合物的合成

目标化合物 II a~II i 的合成路线^[25]如下所示。



II a: $R_3=H$, $R_4=Phenyl$; II b: $R_3=CH_3$, $R_4=Phenyl$; II c: $R_3=H$, $R_4=2-Br-phenyl$;
 II d: $R_3=H$, $R_4=5-NO_2-pyridin-2-yl$; II e: $R_3=H$, $R_4=Pyrimidin-2-yl$; II f: $R_3=H$, $R_4=Thiazol-2-yl$
 II g: $R_3=H$, $R_4=4-CO_2CH_3-thiazol-2-yl$; II h: $R_3=H$, $R_4=4-Br-thiazol-2-yl$; II i: $R_3=H$, $R_4=4-CH_3-thiazol-2-yl$

目标化合物 IV a~IV f 的合成路线^[25]如下所示。



IV a: $R_3=CH_3$, $R_4=Phenyl$; IV b: $R_3=H$, $R_4=Pyridin-2-yl$; IV c: $R_3=H$, $R_4=Thiazol-2-yl$;
 IV d: $R_3=H$, $R_4=4-CH_3-thiazol-2-yl$; IV e: $R_3=H$, $R_4=4-Br-thiazol-2-yl$; IV f: $R_3=H$, $R_4=5-NO_2-pyridin-2-yl$

1.2.1.1 中间体 I 的制备

称取邻羟基苯甲腈 0.0595 g (0.50 mmol) 置于 50 mL 烧瓶中, 依次加入 0.1792 g (0.55 mmol) $CsCO_3$ 和 4 mL 乙腈 (CH_3CN), 然后加入溴氟乙酸乙酯 0.118 mL (1.00 mmol), 常温搅拌反应 5 h, 待反应结束后过滤掉固体残渣, 减压蒸除溶剂, 残余物经柱层析纯化 [$V(乙酸乙酯): V(石油醚)=1:3$], 减压浓缩并干燥后得到 2-氰基苯氧氟乙酸乙酯。

称取 2-氰基苯氧氟乙酸乙酯 0.1115 g (0.50 mmol) 和 $LiOH \cdot H_2O$ 0.063 g (1.50 mmol) 于 100 mL 烧瓶中, 然后加入 9 mL 的四氢呋喃 (THF) / 甲醇 (CH_3OH) / 水 (H_2O) 的混合溶剂 (体积比为 1:1:1), 在 60 °C 下反应 3 h, 反应结束后过滤, 滤液先经减压除去 THF 和 CH_3OH , 然后用 1 mol/L 盐酸调至 $pH \leq 2$ 。所得溶液用 10 mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机层, 并用饱和食盐水洗涤, 最后经无水硫酸钠 (Na_2SO_4) 干燥并减压浓缩, 得到白色固体即中间体 I, 收率 92%。

1.2.1.2 中间体 III 的制备

称取邻羟基苯甲腈 0.0595 g (0.5 mmol) 置于 50 mL 烧瓶中, 在 0 °C 下依次加入 NaH 0.0132 g (0.55 mmol)、4 mL N,N -二甲基甲酰胺 (DMF) 和溴二氟乙酸乙酯 0.118 mL (1.00 mmol), 0 °C 反应 30 min 后升温到 90 °C 反应 20 h。待反应结束后过滤掉固体残渣, 滤液中加入 10 mL 去离子水, 然后用 10 mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机层, 并用饱和食盐水洗涤, 最后经无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 残余物经柱层析纯化 [$V(乙酸乙酯): V(石油醚)=1:3$], 减压浓缩后得到 2-氰基苯氧二氟乙酸乙酯。

称取 2-氰基苯氧二氟乙酸乙酯 0.1205 g (0.5 mmol) 和 $LiOH \cdot H_2O$ 0.0630 g (1.50 mmol) 于 100 mL 烧瓶中, 然后加入 9 mL 的 THF/ CH_3OH / H_2O 的混合溶剂 (体积比为 1:1:1), 在 60 °C 下反应 3 h, 反应结束后过滤, 滤液先经减压除去 THF 和 CH_3OH , 然后用 1 mol/L HCl 将体系调至 $pH \leq 2$, 所得溶液用 10 mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机层并用饱和食盐水洗涤, 最后经无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 得到白色固体即中间体 III, 收率 86%。

1.2.1.3 目标化合物 II a~II i 的制备

以目标产物 II a 的合成例。称取 0.039 g 中间体 I (0.20 mmol) 于 15 mL 反应管中, 依次加入苯胺 0.022 mL (0.24 mmol), 0.0412 g DCC (0.20 mmol) 和 0.0049 g DMAP (0.04 mmol), 用 4 mL 二氯甲烷 (DCM) 溶解后, 密封室温反应 18 h, 反应结束后减压蒸除溶剂, 残余物经柱层析纯化 [$V(乙酸乙酯): V(石油醚)=1:2$], 在 40 °C 下减压浓缩后得到目标产物 II a, 为淡黄色固体, 收率 86%。化合物 II b~II i 的制备方法同上。

1.2.1.4 目标化合物 IV a~IV f 的制备

以目标产物 2-(2-氰基苯氧基)-2,2-二氟乙酰氯 (IV a) 的合成例。称取 0.1065 g 中间体 III (0.5 mmol) 于反应管中, 在 0 °C 下加入 8 mL DCM 溶解, 并加入 3 mL 草酰氯溶液 (2 mol/L, 即在 3 mL DCM 溶剂中加入 6 mmol 草酰氯) 和 DMF 0.03 mL, 并将反应混合物在 0 °C 下搅拌 30 min。然后将反应混合物在室温下搅拌 1 h。减压除去溶剂和过量的草酰氯, 得到 IV a。

在 50 mL 烧瓶、N₂ 氛围中依次加入 *N*-甲基苯胺 0.060 mL (0.55 mmol) 和 0.191 mL DIPEA (1.1 mmol), 在 0 °C 下用 DCM (5 mL) 溶解后加入新制备的酰氯化合物 (溶于 2 mL 无水 DCM 中)。在 0 °C 下搅拌 30 min 后, 将反应混合物升至室温继续搅拌 1.5 h。反应完成后, 减压除去 DCM。将残余物用乙酸乙酯稀释并用饱和食盐水洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥有机层, 并减压蒸除溶剂, 残余物经柱层析纯化 [V(乙酸乙酯): V(石油醚)=1:2], 在 40 °C 下减压浓缩后得到目标产物 IV a, 白色固体, 收率 83%。化合物 IV b~IV f 的制备方法同上。

2-(2-氰基苯氧基)-2-氟-*N*-苯基乙酰胺 (II a): 淡黄色固体, 收率 86%, ¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ: 8.56 (s, 1H, NH), 7.78 ~ 7.56 (m, 4H, ArH), 7.42 ~ 7.33 (m, 3H, ArH), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, ArH), 6.08 (d, *J* = 59.0 Hz, 1H, F—CH); ¹³CNMR (151 MHz, CDCl₃), δ: 160.4 (d, *J*_{C—F} = 25.5 Hz, C=O), 156.7 (d, *J*_{C—F} = 2.7 Hz), 136.3, 135.0, 133.6, 129.2, 125.5, 125.0, 120.1, 116.2, 115.7, 104.1, 103.1 (d, *J*_{C—F} = 236.6 Hz, C—F)。ESI-MS, *m/z*: [M+H]⁺理论值 271.1, 实际值 271.3。

2-(2-氰基苯氧基)-2-氟-*N*-甲基-*N*-苯乙酰胺 (II b): 淡黄色固体, 收率 83%, ¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ: 7.57 (dd, *J* = 7.7、1.5 Hz, 1H, ArH), 7.49 ~ 7.43 (m, 1H, ArH), 7.41 ~ 7.35 (m, 4H, ArH), 7.30 ~ 7.28 (m, 1H, ArH), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 6.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 5.90 (d, *J* = 59.0 Hz, 1H, F—CH), 3.40 (s, 3H, CH₃); ¹³CNMR (151 MHz, CDCl₃), δ: 162.0 (d, *J*_{C—F} = 28.2 Hz, C=O), 156.7 (d, *J*_{C—F} = 3.0 Hz), 140.8, 134.4, 133.9, 129.9, 128.8, 127.8, 124.1, 115.5, 103.5, 101.1 (d, *J*_{C—F} = 233.1 Hz, C—F), 38.2。ESI-MS, *m/z*: [M+H]⁺理论值 285.1, 实际值 285.3。

N-(2-溴苯基)-2-(2-氰基苯氧基)-2-氟乙酰胺 (II c): 淡黄色固体, 收率 63%, ¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ: 8.89 (s, 1H, NH), 8.37 (dd, *J* = 8.2、1.4 Hz, 1H, ArH), 7.71 ~ 7.63 (m, 2H, ArH), 7.59 (dd, *J* = 8.0、1.3 Hz, 1H, ArH), 7.39 ~ 7.32 (m, 2H, ArH), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.07 (td, *J* = 7.9、1.5 Hz, 1H, ArH), 6.18 (d, *J* = 59.0 Hz, 1H, F—CH); ¹³CNMR (151 MHz, CDCl₃), δ: 160.5 (d, *J*_{C—F} = 25.3 Hz, C=O), 156.1 (d, *J*_{C—F} = 2.6 Hz), 134.8, 134.2, 134.1, 132.6, 128.4, 126.5, 124.9, 122.1, 116.0, 115.1, 114.4, 104.2, 103.0 (d, *J*_{C—F} = 237.3 Hz, C—F)。ESI-MS, *m/z*: [M+H]⁺理论值 349.0, 实际值 349.2。

2-(2-氰基苯氧基)-2-氟-*N*-(5-硝基吡啶-2-基)乙酰胺 (II d): 淡黄色固体, 收率 64%, ¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ: 9.28 (s, 1H, NH), 9.24 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, ArH), 8.58 (dd, *J* = 9.1、2.6 Hz, 1H, ArH), 8.47 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, ArH), 7.77 ~ 7.62 (m, 2H,

ArH), 7.35 (dd, *J* = 14.2、7.4 Hz, 2H, ArH), 6.17 (d, *J* = 59.2 Hz, 1H, F—CH); ¹³CNMR (151 MHz, CDCl₃), δ: 161.3 (d, *J*_{C—F} = 26.8 Hz, C=O), 156.2 (d, *J*_{C—F} = 2.7 Hz), 153.7, 145.0, 141.5, 134.9, 134.3, 134.0, 125.5, 116.6, 115.0, 113.6, 104.6, 103.1 (d, *J*_{C—F} = 238.6 Hz, C—F)。ESI-MS, *m/z*: [M+H]⁺理论值 317.1, 实际值 317.3。

2-(2-氰基苯氧基)-2-氟-*N*-(咪啶-2-基)乙酰胺 (II e): 淡黄色固体, 收率 51%, ¹HNMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 11.37 (s, 1H, NH), 8.63 (s, 2H, ArH), 7.90 ~ 7.74 (m, 2H, ArH), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.24 (s, 1H, ArH), 6.82 (d, *J* = 57.4 Hz, 1H, F—CH); ¹³CNMR (151 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 159.0, 157.5, 157.4, 135.8, 134.4, 124.8, 118.1, 115.8, 103.0, 102.7 (d, *J*_{C—F} = 229.8 Hz, C—F), 101.4。ESI-MS, *m/z*: [M+H]⁺理论值 273.1, 实际值 273.3。

N-(2-噻唑基)-2-(2-氰基苯氧基)-2-氟乙酰胺 (II f): 淡黄色固体, 收率 71%, ¹HNMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 13.03 (s, 1H, NH), 7.89 (dd, *J* = 7.7、1.3 Hz, 1H, ArH), 7.85 ~ 7.76 (m, 1H, ArH), 7.55 (dd, *J* = 34.1、6.0 Hz, 2H, ArH), 7.36 (dd, *J* = 15.2、5.6 Hz, 2H, ArH), 6.73 (d, *J* = 58.1 Hz, 1H, F—CH); ¹³CNMR (151 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 157.0, 156.9, 135.8, 134.6, 125.0, 116.0, 115.9, 115.15, 103.0, 102.2 (d, *J*_{C—F} = 233.8 Hz, C—F)。ESI-MS, *m/z*: [M+H]⁺理论值 278.1, 实际值 278.1。

2-[2-(2-氰基苯氧基)-2-氟乙酰胺基]噻唑-4-甲酸甲酯 (II g): 黄色固体, 收率 60%, ¹HNMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 13.48 (s, 1H, NH), 8.20 (s, 1H, ArH), 7.89 (dd, *J* = 7.6、1.2 Hz, 1H, ArH), 7.84 ~ 7.76 (m, 1H, ArH), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 6.75 (d, *J* = 57.9 Hz, 1H, F—CH), 3.82 (s, 3H, CH₃); ¹³CNMR (151 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 162.4 (d, *J*_{C—F} = 29.9 Hz, C=O), 161.7, 157.6, 156.9 (d, *J*_{C—F} = 2.3 Hz), 141.5, 135.8, 134.6, 125.1, 124.4, 116.0, 115.9, 103.1, 102.1 (d, *J*_{C—F} = 232.0 Hz, C—F), 52.5。ESI-MS, *m/z*: [M+H]⁺理论值 336.0, 实际值 336.2。

N-(4-溴-2-噻唑基)-2-(2-氰基苯氧基)-2-氟乙酰胺 (II h): 淡黄色固体, 收率 59%, ¹HNMR (600 MHz, 氘代丙酮), δ: 11.97 (s, 1H, NH), 7.87 ~ 7.79 (m, 2H, ArH), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.31 (s, 1H, ArH), 6.81 (d, *J* = 58.1 Hz, 1H, F—CH); ¹³CNMR (151 MHz, Acetone-*d*₆), δ: 205.4, 156.7 (d, *J*_{C—F} = 2.7 Hz), 135.0, 134.1, 124.8, 121.1, 115.8, 115.7, 114.9, 112.6, 103.7, 102.2 (d, *J*_{C—F} = 233.8 Hz, C—F)。ESI-MS, *m/z*: [M+H]⁺理论值 356.0/358.0, 实际值 356.2/358.2。

2-(2-氰基苯氧基)-2-氟代-*N*-(4-甲基-2-噻唑基)

乙酰胺 (II i): 淡黄色固体, 收率 63%, $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3), δ : 7.69 ~ 7.59 (m, 2H, ArH), 7.30 (dd, $J = 20.1$ 、 8.0 Hz, 2H, ArH), 6.60 (s, 1H, ArH), 6.25 (d, $J = 58.7$ Hz, 1H, F—CH), 2.35 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3), δ : 160.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 27.5$ Hz, C=O), 156.8, 156.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.6$ Hz), 147.2, 134.8, 134.0, 125.0, 116.4, 115.1, 109.3, 104.3, 103.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 237.5$ Hz, C—F), 16.8。ESI-MS, m/Z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 292.1, 实际值 292.1。

2-(2-氰基苯氧基)-2,2-二氟-*N*-甲基-*N*-苯乙酰胺 (IV a): 白色固体, 收率 83%, $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3), δ : 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.48 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, ArH), 7.36 (t, $J = 9.0$ Hz, 3H, ArH), 7.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, ArH), 3.40 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3), δ : 158.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 34.3$ Hz, C=O), 150.7, 141.3, 134.0, 133.9, 129.4, 128.7, 127.9, 125.7, 120.6, 115.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 279.3$ Hz, CF_2), 115.0, 106.1, 40.0。ESI-MS, m/Z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 303.1, 实际值 303.1。

2-(2-氰基苯氧基)-2,2-二氟-*N*-(吡啶-2-基)乙酰胺 (IV b): 白色固体, 收率 82%, $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3), δ : 9.43 (s, 1H, NH), 8.39 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, ArH), 8.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH), 7.79 (td, $J = 8.8$ 、 1.7 Hz, 1H, ArH), 7.73 (dd, $J = 7.7$ 、 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.67 (td, $J = 8.4$ 、 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.42 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 7.16 (dd, $J = 7.3$ 、 5.0 Hz, 1H, ArH); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3), δ : 156.4 (t, $J_{\text{C-F}} = 34.8$ Hz, C=O), 150.5, 149.5, 148.4, 138.7, 134.4, 133.7, 127.1, 122.4, 121.4, 115.0, 114.6, 114.2 (t, $J_{\text{C-F}} = 279.4$ Hz, CF_2), 107.7。ESI-MS, m/Z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 290.1, 实际值 290.3。

2-(2-氰基苯氧基)-2,2-二氟-*N*-(噻唑-2-基)乙酰胺 (IV c): 白色固体, 收率 80%, $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3), δ : 13.26 (s, 1H, NH), 7.70 ~ 7.63 (m, 2H, ArH), 7.52 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, ArH), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.38 (td, $J = 7.7$ 、 0.8 Hz, 1H, ArH), 7.05 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, ArH); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3), δ : 161.0, 158.6 (t, $J_{\text{C-F}} = 33.8$ Hz, C=O), 150.7, 135.0, 134.4, 133.9, 126.8, 121.9, 115.0 (t, $J_{\text{C-F}} = 280.9$ Hz, CF_2), 114.8, 114.6, 107.3。ESI-MS, m/Z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 296.0, 实际值 296.0。

2-(2-氰基苯氧基)-2,2-二氟-*N*-(4-甲基-2-噻唑基)乙酰胺 (IV d): 淡黄色固体, 收率 70%, $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3), δ : 9.58 (s, 1H, NH), 7.68 (dd, $J = 7.7$ 、 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.66 ~ 7.63 (m, 1H, ArH), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.38 (td, $J = 7.7$ 、 0.9 Hz, 1H, ArH), 6.62 ~ 6.61 (m, 1H, ArH), 2.36 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3), δ : 159.8,

158.5 (t, $J_{\text{C-F}} = 37.0$ Hz, C=O), 150.6, 144.7, 134.4, 133.8, 126.8, 122.1, 114.9, 114.6 (t, $J_{\text{C-F}} = 276.8$ Hz, CF_2), 109.4, 107.4, 16.1。ESI-MS, m/Z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 310.0, 实际值 310.0。

N-(4-溴噻唑-2-基)-2-(2-氰基苯氧基)-2,2-二氟乙酰胺 (IV e): 淡黄色固体, 收率 66%, $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3), δ : 10.62 (s, 1H, NH), 7.73 (dd, $J = 7.7$ 、 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.71 ~ 7.67 (m, 1H, ArH), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH), 7.44 (td, $J = 7.7$ 、 0.6 Hz, 1H, ArH), 7.01 (s, 1H, ArH); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3), δ : 156.8, 156.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 34.3$ Hz, C=O), 150.0, 134.5, 133.8, 127.3, 122.4, 121.7, 114.9, 113.8 (t, $J_{\text{C-F}} = 277.0$ Hz, CF_2), 113.3, 107.6。ESI-MS, m/Z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 374.0/376.0, 实际值 374.2/376.2。

2-(2-氰基苯氧基)-2,2-二氟-*N*-(5-硝基吡啶-2-基)乙酰胺 (IV f): 淡黄色固体, 收率 64%, $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3), δ : 9.36 (s, 1H, NH), 9.22 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, ArH), 8.59 (dd, $J = 9.1$ 、 2.6 Hz, 1H, ArH), 8.44 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, ArH), 7.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 7.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3), δ : 156.8 (t, $J_{\text{C-F}} = 37.4$ Hz, C=O), 153.4, 150.1, 144.9, 141.7, 134.6, 134.4, 133.7, 127.4, 122.4, 115.0, 113.9 (t, $J_{\text{C-F}} = 277.8$ Hz, CF_2), 113.8, 107.65。ESI-MS, m/Z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 335.1, 实际值 335.2。

1.2.2 体外抗真菌活性的测定方法

采用菌丝线性生长速率法^[26]测定了化合物 II a~II i 和 IV a~IV f 对柑橘青霉菌和柑橘绿霉菌的体外抑制活性, 以 2,4-D 和咪唑胺作为阳性对照。准确称量待测化合物, 用二甲基亚砜 (DMSO) 配制成质量浓度为 10000 mg/L 的母液, 备用。在无菌操作条件下, 定量吸取母液并与预先配制好的无菌 PDA 培养基 (马铃薯葡萄糖琼脂培养基, 按其说明书每 4.6 g 培养基粉加入 100 mL 无菌水, 并使用立式压力蒸汽灭菌锅在 115 °C 灭菌 20 min 后保温备用) 在 50 °C 左右快速混匀, 配制成目标浓度的含药培养基, 然后趁热将配制好的含药培养基 (约 15 mL) 倒入直径为 9 cm 的培养皿中, 制成相应质量浓度的含药平板, 冷却备用。把供试病原菌 (菌饼直径 6 mm) 接种到上述培养皿中, 每个测试组设 3 个平行, 同时配制不含药剂 (由与目标质量浓度含药培养基等量的 DMSO 和预制备的无菌 PDA 培养基配制而成) 的处理组作空白对照。将其置于 28 °C, 相对湿度 80% 的恒温霉菌培养箱中培养 72 h 后, 采用十字交叉法测量菌落直径 (mm), 并按式 (1) 计算菌丝生长抑制率:

$$\text{IR} / \% = [(d_{\text{ck}} - d_0) - (d_x - d_0)] / (d_{\text{ck}} - d_0) \times 100 \quad (1)$$

式中: IR 为菌丝生长抑制率, %; d_{ck} 为对照组菌落直径, mm; d_0 为菌饼直径, mm; d_x 为含药处理组菌落直径, mm。

2 结果与讨论

2.1 化合物的合成

化合物 II a~II i 和 IV a~IV f 的合成路线基本相同。由 2-羟基苯甲腈与溴氟乙酸乙酯在碱性条件下发生亲核取代反应得到氟苯氧氟乙酸酯, 然后通过水解得到对应的酸, 再与胺直接脱水缩合生成酰胺; 或将对应的酸与草酰氯反应制备对应的酰氯, 即时与胺发生酰胺化反应, 得到对应的酰胺衍生物。酰氯化物的制备需要即时制备即时使用, 反应需要在无水或者在含水量极低的溶剂中进行, 避免酰氯水解, 才能得到高收率的产物。

在第一步的亲核取代反应中, 由于溴二氟乙酸乙酯的 2 个氟原子的电子效应, 使其亲核取代的反应活性比溴氟乙酸乙酯弱, 需要用碱性更强的 NaH 与极性更大的溶剂 DMF, 在更高的温度下, 才能使













反应顺利进行。

化合物中的氟原子对邻近的 C 和 H 产生了明显的吸电子诱导效应和耦合裂分现象。在一氟化合物中, 与 F 相连的 C 上的 H 核磁信号被裂分为两重峰, 耦合常数介于 57.4~59.2 Hz 之间, 化学位移介于 6.82~5.90 之间; F 对 C 同样产生耦合裂分, 与氟相连的碳的核磁信号峰化学位移介于 103.1~101.1 之间, 耦合常数介于 229.8~238.6 Hz 之间。同样地, 在二氟化合物中, 与 2 个 F 连接的 C 信号裂分为三重峰, 化学位移介于 115.3~113.8 之间, 耦合常数介于 276.8~280.9 Hz 之间。

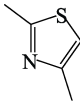
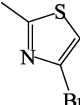
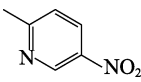
2.2 抗菌活性测定

采用 1.2.2 节的抗真菌活性测试方法, 探究了 15 个化合物对柑橘青霉菌 (PI)、柑橘绿霉菌 (PD) 在 200 mg/L 质量浓度下的抑制活性。根据初测结果, 挑选出活性较好的化合物进行了 50 和 25 mg/L 质量浓度的抗菌活性测试, 结果如表 1 所示。

表 1 目标化合物的抗菌测试结果
Table 1 Antibacterial test results of target compounds

化合物编号	R ₃	R ₄	IR/%		
			$\rho(\text{PI/PD})=200 \text{ mg/L}$	$\rho(\text{PI/PD})=50 \text{ mg/L}$	$\rho(\text{PI/PD})=25 \text{ mg/L}$
II a	—H		100.00/87.41	33.33/21.90	18.25/7.30
II b	—CH ₃		40.48/11.11	—	—
II c	—H		28.57/26.67	—	—
II d	—H		42.86/17.78	—	—
II e	—H		29.37/28.69	—	—
II f	—H		100.00/100.00	48.41/41.00	25.40/25.90
II g	—H		58.73/69.67	—	—
II h	—H		100.00/100.00	60.96/53.95	35.06/30.93
II i	—H		100.00/100.00	43.65/50.00	24.60/28.69
IV a	—CH ₃		69.05/78.96	—	—
IV b	—H		50.79/35.71	—	—
IV c	—H		100.00/88.89	44.84/23.02	21.43/8.78

续表 1

化合物编号	R ₃	R ₄	IR/%		
			$\rho(\text{PI/PD})=200 \text{ mg/L}$	$\rho(\text{PI/PD})=50 \text{ mg/L}$	$\rho(\text{PI/PD})=25 \text{ mg/L}$
IV d	—H		100.00/74.60	55.56/20.63	26.98/13.49
IV e	—H		65.87/52.38	—	—
IV f	—H		56.35/53.57	—	—
2,4-D	—	—	12.88/4.31	9.59/0.71	6.84/—4.46
咪鲜胺	—	—	100.00/100.00	90.41/100	82.19/100

注：“—”代表无。

由表 1 可以看出, 2-氰基苯氧氟酰胺化合物均对 PI 和 PD 有一定的抑制活性。其中, II a、II f、II h、II i、IV c 具有较高的活性, 在 200 mg/L 质量浓度下对 2 种霉菌的抑制率 $\geq 87.41\%$ 。进一步的活性测试结果表明, 化合物 II h、IV d 在 50 mg/L 质量浓度下对 PI 的抑制率 $\geq 50\%$; 化合物 II h、II i 在 50 mg/L 质量浓度下对 PD 的抑制率 $\geq 50\%$ 。其中, 化合物 II h 的活性最优, 在 50 mg/L 质量浓度下对 PI 的抑制率达到了 60.96%, 对 PD 的抑制率也达到了 53.95%, 且在 25 mg/L 质量浓度下对 2 种菌仍有 30% 以上的抑制率。总体上看, 引入氰基、氟原子与酰胺等官能团后, 所有合成的化合物对 PI 和 PD 的抑菌活性与 2,4-D 相比均显著增强, 但是这些化合物的抑菌活性与咪鲜胺相比还有一定的差距。

构效关系分析结果如下: (1) 当酰胺 N 上的 H 被 CH₃ 取代时, 抗菌活性明显降低, 如化合物 II a 在 200 mg/L 质量浓度下对柑橘青绿霉菌的活性明显优于 II b, 这可能是因为酰胺的 N—H 是活性结合位点, 能与靶标蛋白氨基酸残基形成氢键; (2) R₄ 结构对化合物的抑菌活性也有较大影响。当 R₄ 为噻唑时, 化合物 II f、II h、II i、IV c、IV d 的抑菌活性较高。当 R₄ 为噻啉或吡啉时, 化合物 II d、II e、IV b 的抑菌活性有所降低; (3) R₄ 为噻唑环时, 一氟化合物中含 4-溴噻唑基的化合物 II h 的活性较高, 而含 4-甲氧基甲酰基噻唑基的化合物 II g 的活性却很低, 这可能因为酯基在生物体内容易被降解所致; 二氟化合物中噻唑环 4 号位的取代基为供电子基时, 其抑菌活性高于吸电子基的活性, 如化合物的活性从大到小顺序为: IV d > IV c > IV e; (4) 当 R₄ 为苯环时, 无取代的 II a 活性明显优于苯环上有溴取代的 II c。以上结果表明, R₄ 为噻唑环或者苯环的化合物有进一步开发的价值。

3 结论

本文设计合成了一系列 2-氰基苯氧氟酰胺类化合物, 并进行了抗菌活性研究, 这些化合物对柑橘青绿霉菌的抑制活性比 2,4-D 更强, 证明了设计思路的可行性, 其中活性最高的化合物 II h 在 50 mg/L 的质量浓度下对柑橘青霉菌和柑橘绿霉菌的抑制率分别为 60.96% 和 53.95%, 在 25 mg/L 的质量浓度下对 2 种霉菌有 30% 左右的抑制率。本研究提供了一类苯氧氟酰胺类抗柑橘霉菌活性先导物, 具有后续结构衍生和优化的价值, 也为新型柑橘抗菌剂的研发提供了一定的参考。

参考文献:

- [1] QI C J (祁春节), GU Y M (顾雨檬), ZENG Y (曾彦). Research progress of citrus industry economy in China[J]. Journal of Huazhong Agricultural University (华中农业大学学报), 2021, 40(1): 58-69.
- [2] LIAO W (廖炜). Research progress on postharvest storage and preservation technology of citrus[J]. China Market (中国市场), 2011, (49): 28-29, 37.
- [3] LUO Z (罗政), GUO Y Y (郭媛媛), CHEN F P (陈飞平), et al. Analysis of the difference between the components of the raw material of citrus grandiflora and other typical citrus[J]. Chinese Journal of Tropical Crops (热带作物学报), 2019, 40(1): 174-179.
- [4] SHEN Z M (沈兆敏). Current situation and development trend of citrus production and sales in China[J]. Fruit Growers' Friend (果农之友), 2021, (3): 1-4.
- [5] TAO A Q (陶爱群), YI G J (易干军), SHI X H (石雪晖), et al. Research progress in preservation of citrus trees[J]. Guangdong Agricultural Science (广东农业科学), 2012, 39(24): 45-49.
- [6] DENG Y Y (邓雨艳), ZENG K F (曾凯芳). Research progress in control technology of postharvest infectious diseases of citrus fruit[J]. Food Science and Technology (食品科技), 2008(4): 211-214.
- [7] GUO J H (郭娟华). Screening and application of antagonistic bacteria against postharvest penicilliosis of citrus[D]. Nanchang: Jiangxi Agricultural University (江西农业大学), 2013.
- [8] DENG B X (邓伯勋). Horticultural products storage and marketing: For horticulture, gardening, agronomy and other majors[M]. Beijing: China Agriculture Press (中国农业出版社), 2002.
- [9] XU W S, TAN Y H, ZHOU Z B, et al. Chemical application for prevention and control of post-harvest citrus diseases[J]. Plant Diseases and Pests, 2015, 6(1): 25-27.
- [10] TANG T (汤题), CHEN J X (陈军霞), LI A M (李爱民). Research

- progress on the impact and degradation of herbicide 2,4-D in the environment[J]. Shandong Chemical Industry (山东化工), 2022, 51(12): 68-72.
- [11] QURRATU A, REEHAN A. A review of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) derivatives: 2,4-D dimethylamine salt and 2,4-D butyl ester[J]. International Journal of Applied Engineering Research, 2016, 1: 9946-9955.
- [12] WANG Z C, WANG Y Y, GONG F F, *et al.* Biodegradation of carbendazim by a novel actinobacterium *Rhodococcus jialingiae* dj1-6-2[J]. Chemosphere, 2010, 81(5): 639-644.
- [13] LI H B, LI J, HOU C T, *et al.* A sub-nanomole level electrochemical method for determination of prochloraz and its metabolites based on medical stone doped disposable electrode[J]. Talanta, 2010, 83(2): 591-595.
- [14] DAI S G (戴树桂). Environmental Chemistry[M]. Beijing: Higher Education Press (高等教育出版社), 1997.
- [15] XU W (徐玮). Study on the control effect of imidazole sulfate on citrus diseases during the fresh-keeping period[D]. Ya'an: Sichuan Agricultural University (四川农业大学), 2019.
- [16] ZHAN J S (詹家绥), WU E J (吴娥娇), LIU X L (刘西莉), *et al.* Molecular mechanism of resistance of plant pathogenic fungi to several important unit point fungicides[J]. Scientia Agricultura Sinica (中国农业科学), 2014, 47(17): 3392-3404.
- [17] REN Z H (任志华). Study on the residue of 2,4-D in citrus fruit and its fresh-keeping effect[D]. Guangzhou: South China Normal University, (华南师范大学), 2005.
- [18] LIU C L (刘长令). New progress in the development of fluorine-containing pesticides[J]. Fine and Specialty Chemicals (精细与专用化学品), 2000(6): 3-6.
- [19] HUANG Z H, GUO X Y, XIONG L T, *et al.* A versatile triazole selenoureas against pests, fungi, and weeds[J]. ACS Agricultural Science & Technology, 2022, 2: 754-760.
- [20] GUO X Y, HUANG Z H, XIONG L T, *et al.* Azole selenoureas disrupt the midgut and cause malformed development of plutella xylostella[J]. Journal of Integrative Agriculture, 2022, 4(22): 2-14.
- [21] LIU C L (刘长令). Ways to create fluorine-containing pesticides[J]. Pesticide (农药), 1998(8): 3-7, 19.
- [22] SONG X J (宋新建), SHAO Y (邵宇), YANG P (杨平), *et al.* Synthesis and biological activity of fluorinated 1,3,4-thiadiazolylureas[J]. Fine Chemicals (精细化工), 2012, 29(3): 290-293.
- [23] WANG D X (王大翔). The important role of heterocyclic compounds in the development of pesticides[J]. Pesticide (农药), 1995, (1): 6-9.
- [24] LIU T (刘婷), TIAN H K (田辉凯), TONG Y L (童益利), *et al.* Research progress of pyrazole formamide pesticides[J]. Modern Agrochemicals (现代农药), 2009(6): 5-13.
- [25] TANG R Y, LI G, YU J Q. Conformation-induced remote meta-C—H activation of amines[J]. Nature, 2014, 507(7491): 215-220.
- [26] XIE Y Y (谢昀焯), WANG L P (王连平), FANG L (方丽), *et al.* Compared the sensitivity of four fungicides to strawberry gray mold in different regions of Zhejiang province[J]. Pesticide (农药), 2017, 56(2): 135-137.

(上接第 2608 页)

- [56] GUO R Y (郭茹月), BAO Y (鲍艳). Research progress on wearable piezoresistive strain sensors based on two-dimensional conductive materials/flexible polymer composites[J]. Fine Chemicals (精细化工), 2021, 38(4): 649-661.
- [57] XIA P P, LIU P, WU S G, *et al.* Highly stretchable and sensitive flexible resistive strain sensor based on waterborne polyurethane polymer for wearable electronics[J]. Composites Science and Technology, 2022, 221: 109355.
- [58] LIU L B, ZHANG X Z, XIANG D, *et al.* Highly stretchable, sensitive and wide linear responsive fabric-based strain sensors with a self-segregated carbon nanotube (CNT)/polydimethylsiloxane (PDMS) coating[J]. Progress in Natural Science: Materials International, 2022, 32(1): 34-42.
- [59] CHENG H N, YANG C, ZHANG N Y, *et al.* High-performance pressure/strain sensors featuring a conductive network constructed from e-MWCNTs and nanospheres for human activity monitoring[J]. Journal of Materials Chemistry C, 2022, 10(32): 11755-11766.
- [60] DING Y C, XU T, ONYILAGHA O, *et al.* Recent advances in flexible and wearable pressure sensors based on piezoresistive 3D monolithic conductive sponges[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2019, 11(7): 6685-6704.

(上接第 2681 页)

- [16] HUANG X, ZHANG K, LUO B, *et al.* Polyethylenimine expanded graphite oxide enables high sulfur loading and long-term stability of lithium-sulfur batteries [J]. Small, 2019, 15(29): e1804578.
- [17] YI H (易欢). Aqueous-processable polymer binders for cathode of lithium sulfur batteries [D]. Guangzhou: South China University of Technology (华南理工大学), 2018.
- [18] DING Y Y (丁阳阳). The properties and application of sodium alginate in aqueous zinc ion batteries[D]. Changchun: Changchun University of Technology (长春工业大学), 2021.
- [19] SORACHA K, NATAPOL M, SALATAN D, *et al.* Strong cooperative interaction of lithium and hydrogen bonds between 4-aminobenzoic acid modified interlayer and polysulfides for lithium-sulfur batteries[J]. Carbon, 2019, 155(C): 553-561.
- [20] YAN L L, GAO X G, WAHID P F, *et al.* A novel epoxy resin-based cathode binder for low cost, long cycling life, and high-energy lithium-sulfur batteries[J]. Journal of Materials Chemistry A, 2018, 6(29): 14315-14323.
- [21] KWOK C Y, PANG Q, WORKU A, *et al.* Impact of the mechanical properties of a functionalized cross-linked binder on the longevity of Li-S batteries[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2019, 11(25): 22481-22491.
- [22] SHEN X W, XU N, LIU X J, *et al.* Strongly trapping soluble lithium polysulfides using polar cysteamine groups for highly stable lithium sulfur batteries[J]. Nanotechnology, 2020, 31(48): 485403.

(上接第 2713 页)

- [22] LIU R (刘芮), ZHANG W C (张文成). Antibacterial activity and mechanism of flavonoids from *Ginkgo biloba* L.[J]. Food Research and Development (食品研究与开发), 2022, 43(24): 73-79.
- [22] VAVALA E, COLONE M, PASSARIELLO C, *et al.* Characterization of biofilms in drug-sensitive and drug-resistant strains of *Candida albicans*[J]. Journal of Chemotherapy, 2013, 25(2): 87-95.
- [23] WALL G, MONTELONGO J D, BONIFACIO B V, *et al.* *Candida albicans* biofilm growth and dispersal: Contributions to pathogenesis[J]. Current Opinion in Microbiology, 2019, 52: 1-6.
- [24] GAO Y (高原), JI Y B (季宇彬), QU Y (曲颖), *et al.* Study on inhibition of *Candida albicans* and its biofilm formation by eugenol [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine (中华中医药学刊), 2021, 39(11): 80-83,262.