

昌家宇,肖转泉,罗海,等.一种新型氢化诺卜基双子季铵盐的合成及其抑菌活性研究[J].江西师范大学学报(自然科学版),2023,47(2):164-167.

CHANG Jiayu, XIAO Zhuanquan, LUO Hai, et al. The synthesis and antimicrobial activity of a novel hydronpki quaternary ammonium salt [J]. Journal of Jiangxi Normal University (Natural Science), 2023, 47(2): 164-167.

文章编号:1000-5862(2023)02-0164-04

一种新型氢化诺卜基双子季铵盐的合成及其抑菌活性研究

昌家宇¹,肖转泉²,罗海¹,范国荣¹,陈尚钊^{1*},张骥¹,廖圣良¹,王宗德²

(1.江西农业大学林学院,国家林业草原草本香料(华东)工程技术研究中心,江西南昌330045;

2.江西师范大学化学化工学院,江西南昌330022)

摘要:该文首先由 *N,N*-二甲基乙醇胺与己二酸反应合成己二酸二(β -二甲氨基)乙酯,然后将己二酸二(β -二甲氨基)乙酯与氢化诺卜基溴按物质的量比例为 1.0:2.1 进行反应,合成一种含二元酸酯基的氢化诺卜基双子季铵盐.产物结构用红外光谱、核磁共振(氢谱、碳谱)和质谱进行表征,用菌丝生长速率法评价了该季铵盐化合物对 10 种植物病原真菌的生长抑制作用.实验结果表明:当药液质量浓度为 $100.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,该季铵盐化合物对松枯梢病病原菌、烟草黑胫病病原菌、彩绒革盖菌和七叶树壳梭孢菌的抑制率达 97.0%~100.0%,远高于百菌清的抑制率,对水稻纹枯病病原菌的抑制率接近 90.0%;当药液质量浓度为 $50.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,该季铵盐化合物对以上 5 种病原菌的抑制率分别为 100.0%、88.8%、86.8%、84.4% 和 77.2%,均超过对照样百菌清的抑制率.

关键词:二元酸酯;氢化诺卜基;双子季铵盐;合成;抑菌活性

中国分类号:O 621;TQ 463 **文献标识码:**A **DOI:**10.16357/j.cnki.issn 1000-5862.2023.02.07

0 引言

松节油来源于松树的松脂,其主要成分为 α -蒎烯和 β -蒎烯,是良好的林产化工原料.为了探索 β -蒎烯的新应用,本课题组近年来以 β -蒎烯为初始原料合成了多个系列的新型化合物,如诺卜醇及其醚类^[1]、氢化诺卜醇及其卤代物^[2]、烷基醚类^[3]、羧酸酯类^[4]、氢化诺卜醛及其缩醛^[5]、氢化诺卜酸及其酰胺^[6]、氢化诺卜基甲酸及其衍生物^[7-8]、氢化诺卜基叔胺及含氢化诺卜基的季铵盐^[9-12]等.季铵盐(尤其是双子季铵盐)是一种良好的阳离子表面活性

剂,其化学性能稳定、广谱抗菌、低毒高效、使用方便,在很多领域中得到了应用^[13].

目前,含氢化诺卜基的季铵盐仅在抑制植物病原真菌生长方面进行了一些试验.实验结果表明这些季铵盐化合物均具有较好的抑菌活性,其中一些化合物(如双氢化诺卜基季铵盐^[14]、具有长碳链联接基的双子季铵盐^[15]和具有刚性碳链联接基的双子季铵盐^[16])抑菌活性较强,且对多种植物病原菌有较强的抑制作用.为了探究化合物分子结构与生物活性之间的关系,并寻找活性更好的新型化合物,本文以己二酸为原料,合成一种具有二元酸酯结构作为联接基的含氢化诺卜基的双子季铵盐,研

收稿日期:2022-06-10

基金项目:国家自然科学基金(31960295),江西省主要学科学术和技术带头人培养计划领军人才课题(20204BCJ22022),江西省林业局樟树研究专项课题(2020CXZX07)和南昌市“双百计划”人才课题(洪科字[2020]137号)资助项目.

通信作者:陈尚钊(1976—),男,江西九江人,教授,博士,主要从事林产化工教学和科研研究. E-mail:76866758@qq.com

究了该双子季铵盐的抑菌活性。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

试剂:氢化诺卜基溴由氢化诺卜醇按文献[2]方法制备;己二酸、*N,N*-二甲基乙醇胺、二甲苯、对甲苯磺酸、丙酮等均为市售试剂。百菌清为标准品,HPLC 纯度 $\geq 98\%$ 。

仪器:Bruker AVANCE-400 型核磁共振仪(CDCl_3 为溶剂,TMS 为内标);Nicolet IR6700 红外光谱仪;Trip TOFTM 5600 高分辨质谱仪;立式压力蒸汽灭菌锅 LDZX-50KBS,上海申安医疗器械厂;SW-CJ-10 无菌超净工作台,苏州净化设备有限公司;CHP-250 智能培养箱,上海三发科学仪器有限公司;44X-6T 显微熔点测定仪,上海光学仪器六厂。

1.2 供试植物病原菌

水稻纹枯病菌(*Thanatephorus cucumeris*)、油茶炭疽病菌(*Glomerella cingulata*)、毛竹枯梢病菌

(*Ceratospheeria phyllostachydis*)、枇杷炭疽病菌(*Colletotrichum acutatum*)、松枯梢病菌(*Diplodia pinea*)、烟草黑胫病菌(*Phytophthora nicotianae* var. *nicotianae*)、彩绒革盖菌(*Coriolus versicolor*)、西瓜枯萎病菌(*Fusarium oxysporum* f. sp. *niveum*)、棉腐卧孔菌(*Poria vaporaria*)、七叶树壳孢菌(*Fusicoccum aesuli*)均由江西农业大学林学院森林保护教研室提供。

1.3 目标化合物(5)的合成

1.3.1 己二酸酯(3)的合成 在 150 mL 磨口锥形瓶中加入 17.83 g *N,N*-二甲基乙醇胺(1)、14.61 g 粉状己二酸、1.5 g 对甲苯磺酸和 25.00 ~ 30.00 g 二甲苯,加入磁力搅拌子,置于磁力加热搅拌器上,在瓶口处安装水分分离器和冷凝管,开始搅拌和加热,有水分出。至回流液清亮后再加热 15 min,冷却。反应液依次用碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗净,无水硫酸钠干燥,蒸馏及水泵减压除去溶剂,用油泵真空蒸馏蒸出产物(3)。b. p.: 140 ~ 142 °C/266 Pa,合成路线如图 1 所示。

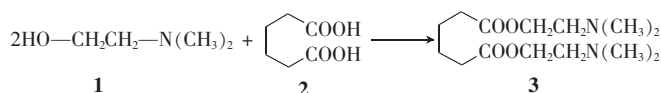


图 1 己二酸酯的合成路线

1.3.2 双子季铵盐(5)的合成 按物质的量比例为 2.1:1.0 使氢化诺卜基溴(4)和己二酸酯(3)在 80 mL 丙酮中回流反应(在反应过程中注意补充丙

酮)24 h,然后冷却结晶,在过滤后结晶体用冷丙酮洗涤 3 ~ 5 次,滤干、真空干燥得产品(5)。合成路线如图 2 所示。

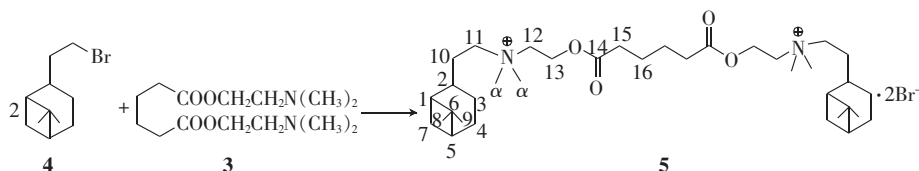


图 2 双子季铵盐的合成路线

1.4 抑菌活性测试

采用菌丝生长速率法,按文献[17]的方法以无任何化合物的 PDA 培养基平板作为空白对照,以 98% 百菌清为阳性对照,药液按一定比例加入至经灭菌处理的马铃薯葡萄糖琼脂培养液中,用二倍稀释法将双子季铵盐(5)和阳性对照物百菌清配制成最终质量浓度分别为 200.0、100.0、50.0、25.0、12.5 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的药液,每种处理重复 3 次;接菌后置于 25 °C 恒温培养箱培养数天。待空白对照组平板的菌落直径生长至 6 cm 以上时,用十字交叉法测量其直径,根据菌落直径计算出它们对 10 种植物病原真菌的抑制率,计算公式为:菌丝生长抑制率 = (对照组菌丝净生长量 - 实验组菌丝净生长量)/对照组菌丝净生长量 $\times 100\%$ 。

2 结果与分析

2.1 双子季铵盐 5 的结构分析

化合物 5:白色固体,m. p. 164.3 ~ 166.5 °C,产率 83.5%。IR, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3 429, 2 951, 2 867, 2 782 ($\text{C}-\text{H}$), 1 736 ($\text{C}=\text{O}$), 1 634 ($\text{C}-\text{N}$), 1 459 (CH_2), 1 396, 1 376, 1 353 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1 265, 1 174 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$); NMR, δ_{H} (CDCl_3): 4.555 (br, 4H, 2- $_{12}$ - CH_2), 3.984 (br, 4H, 2- $_{11}$ - CH_2), 3.552 (m, 4H, 2- $_{13}$ - CH_2), 3.447 (m, 2H, 2- $_{2}$ -CH), 3.366 (s, 12H, 4- $_{\alpha}$ - CH_3), 2.374 (br, 4H, 2- $_{15}$ - CH_2), 1.918 ~ 1.792 (m, 16H, 2- $_{7}$ -CH, 10- CH_2 , 1- CH , 5- CH , 4- CH_2 , 3-CH), 1.621 (br, 4H, 2- $_{16}$ - CH_2), 1.452 (m, 2H, 2- $_{3}$ -CH),

1. 149 (s, 6H, 2₉-CH₃), 0. 985 (s, 6H, 2₈-CH₃), 0. 832 (d, *J* = 10 Hz, 2H, 2₇-CH); δ_c (CDCl₃): 171. 43 (2C₁₄), 66. 38 (2C₁₂), 64. 12 (2C₁₁), 59. 53 (2C₁₃), 53. 37 (4C_α), 47. 75 (2C₂), 42. 70 (2C₅), 40. 18 (2C₆), 40. 07 (2C₁), 35. 16 (2C₁₅), 34. 93 (2C₁₀), 31. 79 (2C₇), 29. 56 (2C₉), 27. 71 (2C₄), 25. 45 (2C₁₆), 24. 94 (2C₈), 23. 64 (2C₃); LC-MS, C₃₆H₆₆N₂O₄Br₂:

669. 6, 671. 6 (M⁺ - Br), 827. 3, 829. 3, 831. 3, 833. 3.

2.2 双子季铵盐 5 对 10 种植物病原菌的抑菌测试结果

双子季铵盐 5 与对照样百菌清在 5 个不同药液质量浓度(200. 0、100. 0、50. 0、25. 0、12. 5 mg · L⁻¹) 下对 10 种植物病原菌的抑制率如表 1 所示.

表 1 季铵盐化合物 5 对 10 种植物病原菌的抑制率 %

病原菌	药液质量浓度/(mg · L ⁻¹)									
	200. 0		100. 0		50. 0		25. 0		12. 5	
	化合物 5	百菌清	化合物 5	百菌清	化合物 5	百菌清	化合物 5	百菌清	化合物 5	百菌清
A	91. 5	91. 4	88. 8	80. 2	77. 2	76. 5	58. 0	75. 9	36. 7	64. 9
B	71. 2	59. 8	56. 2	57. 9	32. 6	56. 2	20. 9	54. 0	12. 0	45. 2
C	79. 5	68. 0	48. 4	60. 1	39. 6	51. 8	27. 9	40. 3	27. 0	31. 4
D	59. 1	71. 1	43. 6	69. 3	21. 6	56. 9	9. 4	23. 9	3. 5	18. 7
E	100. 0	74. 2	100. 0	65. 8	100. 0	60. 2	48. 1	58. 3	34. 0	57. 5
F	100. 0	87. 9	100. 0	84. 5	88. 8	78. 2	79. 1	76. 6	41. 1	58. 2
G	62. 0	45. 1	60. 4	41. 5	48. 4	38. 2	43. 3	36. 7	36. 1	33. 7
H	97. 1	61. 9	93. 0	61. 6	84. 4	57. 6	73. 8	57. 1	62. 3	55. 9
I	97. 6	56. 9	91. 0	49. 8	86. 8	44. 9	84. 3	24. 4	81. 3	15. 7
J	88. 3	85. 2	79. 6	80. 9	72. 2	78. 8	69. 4	77. 6	60. 7	62. 5

注:A 为水稻纹枯病菌,B 为油茶炭疽病菌,C 为毛竹枯梢病菌,D 为枇杷炭疽病菌,E 为松枯梢病菌,F 为烟草黑胫病菌,G 为西瓜枯萎病菌,H 为七叶树壳孢菌,I 为彩绒革盖菌,J 为棉腐卧孔菌.

从表 1 可以看出:在药液质量浓度为 200.0 mg · L⁻¹ 时,双子季铵盐化合物 5 对所试的 10 种植物病原菌(除枇杷炭疽病菌外)的抑制率比对照样百菌清的均更高,如化合物 5 对彩绒革盖菌、七叶树壳梭孢菌和松枯梢病菌的抑制率分别为 97. 6%、97. 1%、100. 0%,而百菌清对这 3 种病菌的抑制率分别为 56. 8%、61. 9%、74. 2%. 在药液质量浓度为 50. 0 mg · L⁻¹ 时,化合物 5 对松枯梢病菌的抑制率仍达 100. 0%,对烟草黑胫病菌、彩绒革盖菌、七叶树壳梭孢菌的抑制率仍在 80. 0% 以上;而百菌清仅在药液质量浓度为 100. 0 mg · L⁻¹ 时,对烟草黑胫病菌、棉腐卧孔菌和水稻纹枯病菌的抑制率在 80. 0% 以上. 在 5 个不同质量浓度下,化合物 5 对彩绒革盖菌、七叶树壳梭孢菌和西瓜枯萎病菌的抑制率均高于百菌清,其中对彩绒革盖菌抑制率在 5 个不同质量浓度下均在 80. 0% 以上,而百菌清在质量浓度为 200. 0 mg · L⁻¹ 时对彩绒革盖菌的抑制率只有 56. 8%.

3 结论

本文合成了一种新型的氢化诺卜基双子季铵盐化合物 5,用红外光谱、核磁共振与质谱分析表征了其结构,采用菌丝生长速率法,测试了该化合物对 10 种植物病原菌生长的抑制率. 实验结果表明:该双子季铵盐化合物对彩绒革盖菌的抑制效果最高,对松枯梢病菌、烟草黑胫病菌、七叶树壳梭孢菌和西瓜枯萎病菌的抑制率均高于百菌清.

4 参考文献

[1] 王宗德,肖转泉,陈金珠. 相转移催化合成诺卜基醚类化合物 [J]. 化学通报,2003,66(7):504-508.
[2] 赵玲华,肖转泉,陈金珠,等. 氢化诺卜醇及其卤代物的合成与结构分析 [J]. 林产化学与工业,2012,32(1):39-42.

- [3] 赵玲华,肖转泉,陈金珠,等. 氢化诺卜醇及其烷基醚的合成与表征 [J]. 化学研究与应用, 2012, 24(1): 123-126.
- [4] 赵玲华,刘显亮,肖转泉,等. 氢化诺卜醇及其羧酸酯的合成与结构分析 [J]. 江西师范大学学报(自然科学版), 2012, 36(1): 12-15.
- [5] 徐丽锋,肖转泉,王鹏,等. 氢化诺卜醛环状缩醛类化合物的合成及其抑菌活性 [J]. 江西师范大学学报(自然科学版), 2014, 38(5): 472-475.
- [6] 赵玲华,肖转泉,陈金珠,等. 氢化诺卜酸及其酰胺的合成 [J]. 化学研究与应用, 2013, 25(2): 245-248.
- [7] 刘艳,肖转泉,卢平英,等. 氢化诺卜基甲酸及其酯的合成与结构分析 [J]. 林产化学与工业, 2013, 33(4): 57-61.
- [8] 刘艳,肖转泉,卢平英,等. 氢化诺卜基甲酰胺类化合物的合成与结构表征 [J]. 江西师范大学学报(自然科学版), 2013, 37(5): 515-518.
- [9] 金霖霖,肖转泉,范国荣,等. *N*-氢化诺卜基吡啶类卤化铵的合成及抑菌活性研究 [J]. 林产化学与工业, 2017, 37(3): 122-128.
- [10] 刘显亮,金霖霖,肖转泉,等. 二烷基氢化诺卜基苄基卤化铵的合成及抑菌活性 [J]. 江西师范大学学报(自然科学版), 2017, 41(6): 569-573.
- [11] 陈金珠,肖转泉,徐丽锋,等. 含氢化诺卜基的叔胺类化合物的合成与结构分析 [J]. 江西师范大学学报(自然科学版), 2016, 40(2): 179-182.
- [12] 冯雪贞,肖转泉,卢平英,等. 氢化诺卜基二甲基烷基卤化铵的合成及抑菌活性 [J]. 林产化学与工业, 2019, 39(1): 35-40.
- [13] 董乐,高文超,李兴,等. 季铵盐双子表面活性剂的合成研究进展 [J]. 日用化学工业, 2015, 45(6): 347-353.
- [14] FENG Xuezheng, XIAO Zhuanquan, YANG Yuling, et al. β -pinene derived products with enhanced in vitro antimicrobial activity [J]. Natural Product Communications, 2021, 16(2): 1-8.
- [15] 冯雪贞,肖转泉,王宗德,等. 对称型含氢化诺卜基的双子季铵盐的合成与抑菌活性 [J]. 化学研究与应用, 2020, 32(7): 1249-1254.
- [16] 冯雪贞,肖转泉,范国荣,等. 刚性氢化诺卜基双子季铵盐的合成与抗菌作用 [J]. 林产化学与工业, 2020, 40(6): 77-84.
- [17] 吴文君. 植物化学保护实验技术导论 [M]. 西安:陕西科学技术出版社, 1988.

The Synthesis and Antimicrobial Activity of a Novel Hydronopki Quaternary Ammonium Salt

CHANG Jiayu¹, XIAO Zhuanquan², LUO Hai¹, FAN Guorong¹, CHEN Shangxing^{1*},
ZHANG Ji¹, LIAO Shengliang¹, WANG Zongde¹

(1. College of Forestry, East China Woody Fragrance & Flavor Engineering Technology Research Center of National Forestry and Grassland Administration, Jiangxi Agricultural University, Nanchang Jiangxi 330045, China; 2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Jiangxi Normal University, Nanchang Jiangxi 330022, China)

Abstract: Bis (β -dimethylamine) ethyl adipate is synthesized by the reaction of *N*, *N*-dimethylethanolamine with adipic acid. The latter reacts with hydronopyl bromide (molar ratio 1.0:2.1) to synthesize a hydronopyl bisquaternary ammonium salt containing diacid ester group. The structure of the product is characterized by IR, NMR (¹H, ¹³C) and MS. The results show that when the concentration of the solution is 97.0%—100.0 mg · L⁻¹, the inhibition rate against the pathogen of pine shoot dieback and tobacco black shack is 100.0%, and the inhibition rate against the pathogen of rice sheath blight is close to 90.0%. When the concentration of the liquid is 50 mg · L⁻¹, the inhibition rates of the above five pathogens are 100.0%, 88.8%, 86.8%, 84.4% and 77.2%, respectively, which are more than the same chlorothalonil.

Key words: diacid ester; hydrogenated nopki; gemini quaternary ammonium salt; synthesis; antibacterial activity

(责任编辑:刘显亮)