

王献友,薛潇沛,庞艳萍,等. 1,2,4-三唑类化合物杀菌活性的研究进展[J]. 江苏农业科学,2013,41(8):134-137.

1,2,4-三唑类化合物杀菌活性的研究进展

王献友,薛潇沛,庞艳萍,郭强,闵娜娜,窦玉蕾

(河北大学质量技术监督学院,河北保定 071002)

摘要:从杀菌剂方面对关于1,2,4-三唑类化合物的生物活性研究进行了分类综述。重点介绍了不同取代基对三唑类化合物生物活性的影响,并对其发展趋势和应用前景作出了展望。

关键词:三唑类化合物;合成;杀菌活性;进展

中图分类号:S482.2⁺7 **文献标志码:**A **文章编号:**1002-1302(2013)08-0134-04

在现有的众多杂环化合物中,1,2,4-三唑类衍生物由于其广谱的生物活性及广阔的应用前景而一直颇受人们的青睐。在农用化学品中,三唑类化合物已经被开发成为一类引人注目的超高效农药,目前已经有几十个商业化品种。目前对于该类化合物的研究和开发仍然很活跃,研究的内容和主要目标是在保留三唑环分子结构的基础上对其他部分进行适当的改造和修饰,以求达到进一步扩大其杀菌谱和应用范围,从而进一步提高其生物活性并减少其用量的目的。

自20世纪60年代中期荷兰Philiph-Dupher公司开发出了第一个1,2,4-三唑类杀菌剂——威菌灵^[1]以来,目前已报道的三唑类杀菌剂数以万计,其发展之快、数量之多,是以往的任何杀菌剂所不能比拟的。多数三唑类杀菌剂具有如下活性特点:强内吸性、广谱性、长效、高效、立体性选择和共同的作用机制。三唑类化合物的高效杀菌活性已经引起了国际农药界的高度重视,各大公司先后开发出一系列商品化的杀菌剂。

三唑类衍生物是甾醇生物合成中C-14脱甲基化酶的抑制剂,对白粉病、锈病、灰霉病等多种病害具有较高的抑制

率。通过对N-甲基碳上取代基团的变换,可以合成并筛选出一系列具有杀菌活性的三唑类衍生物^[2-3],例如三唑酮、三唑醇等。本文根据化学结构对1,2,4-三唑类杀菌剂的研究进展进行了归纳。

1 单杂环类

三唑和其他活性基团拼接会衍生出一些结构新颖的化合物,其中有些化合物不仅具有新颖的化学结构,而且具有优良的杀菌活性。根据直接与环上N原子相连的原子和基团不同,可以将含1H-1,2,4三唑基团的单杂环分为以下几类(图1)。

1.1 与烷基的碳原子相连的单杂环化合物

周文明等以小麦赤霉病菌、苹果炭疽病菌、玉米大斑病菌及南瓜枯萎病菌为供试菌种,在100 μg/mL的质量浓度下,采用抑制菌丝生长速率法对合成的化合物1(图1)进行了杀菌活性筛选,结果表明,化合物1对4种病原菌的抑制活性较好,EC₅₀均低于10 μg/mL,分别为8.27、9.79、7.39、8.22 μg/mL^[4]。李国华等对合成的浓度为10 μg/mL的化合物2(图1)进行了初步离体杀菌活性试验,结果表明,化合物2对油菜菌核病菌、小麦纹枯病菌有一定的杀菌活性,抑制率分别达59.13%、42.46%,其活性均大于对照药剂醚菌酯(抑制率仅为18.0%);此外,化合物2对小麦赤霉病菌也具有杀菌活性,抑制率达49.61%,高于对照药剂醚菌酯(35.15%)^[5]。

杨双花等设计了含有醚键和 α,β -不饱和酮结构的三唑

收稿日期:2013-02-05

项目支持:河北省自然科学基金(编号:B2012201053);河北大学2012年大学生科技创新项目(编号:2012061)。

作者简介:王献友(1972—),男,河北保定人,博士,副教授,主要从事新药物的创制研究。E-mail:xianyouwang@126.com。

[34] 缪莉,董夏伟,周晓见,等. 烟草青枯病生防真菌的分离鉴定与拮抗活性的初步研究[J]. 河南农业科学,2011,40(11):81-85.

[35] 黎起秦,彭好文,蒙荣荣,等. 植物土传病害拮抗真菌的抗药性筛选[J]. 西南农业学报,2000,13(3):45-48.

[36] El-Abayd M S, El-Sayed M A, El-Shanshoury A R, et al. Towards the biological control of fungal and bacterial diseases of tomato using antagonistic *Streptomyces* spp. [J]. Plant and Soil, 1993, 149(2):185-195.

[37] Toyoda H, Kakutani K, Ikeda S, et al. Characterization of deoxyribonucleic acid of virulent bacteriophage and its infectivity to host bacterium, *Pseudomonas solanacearum* [J]. Journal of Phytopathology, 1991, 131(1):11-21.

[38] Tanaka H, Negishi H, Maeda H. Control of tobacco bacterial wilt by an avirulent strain of *Pseudomonas solanacearum* M4S and its bacte-

riophage [J]. Annals of the Phytopathological Society of Japan, 1990, 56(2):243-246.

[39] Kawasaki T, Shimizu M, Satsuma H, et al. Genomic characterization of *Ralstonia solanacearum* phage phiRSB1, a T7-like wide-host-range phage [J]. Journal of Bacteriology, 2009, 191(1):422-427.

[40] Yamada T, Kawasaki T, Nagata S, et al. New bacteriophages that infect the phytopathogen *Ralstonia solanacearum* [J]. Microbiology, 2007, 153(Pt 8):2630-2639.

[41] Fujiwara A, Fujisawa M, Hamasaki R, et al. Biocontrol of *Ralstonia solanacearum* by treatment with lytic bacteriophages [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2011, 77(12):4155-4162.

[42] Yamada T, Satoh S, Ishikawa H, et al. A jumbo phage infecting the phytopathogen *Ralstonia solanacearum* defines a new lineage of the Myoviridae family [J]. Virology, 2010, 398(1):135-147.

类化合物3、4,在50 mg/L的质量浓度下,化合物3、4对小麦赤霉病害的抑制率分别达到了53.8%、46.0%^[6]。张静静等报道了化合物5,杀菌活性测试表明:该类化合物在400 mg/L的质量浓度下,对小麦白粉病有良好的防效,防效均为100%^[7];同时该类化合物对黄瓜灰霉病有一定的防效。部分化合物5对白粉病的防效优于商品化品种三唑酮;在化合物5的结构中,R₂为不同取代基,R₁=4-H时,化合物的活性顺序为5h>5b>5f>5a>5g,即NO₂>Cl>CH₃>H>OCH₃,吸电子取代基化合物的活性大于给电子取代基的化合物。通过比较R₁的不同取代位置发现,对位取代的化合物活性>邻位取代的化合物活性>间位取代的化合物活性。

1.2 与烯基碳原子相连的单杂环化合物

此类化合物通常通过羟醛缩合而制得,产物常常是Z体和E体的混合物。由于双键的存在,使得这类化合物有生物活性的机率增加,这可能与双键的富电子性、易于接受质子形成正离子有关。刘卫东等合成了化合物6、化合物7^[8],在50 mg/L的浓度下,化合物6、化合物7对稻瘟病菌的抑菌活性分别为96.5%、96.7%,对黄瓜灰霉病菌的抑菌活性分别达95.9%、90%。刘建兵等报道,化合物8对小麦赤霉

病菌、番茄早疫病病菌、芦笋茎枯病菌、苹果轮纹病菌、花生褐斑病菌和黄瓜黑腥病菌等6种菌体均表现出一定的杀菌活性^[9]。

1.3 与杂原子相连的单杂环化合物

含胺基的1,2,4-三唑类化合物具有广泛的生物活性,杜海军等于2012年合成了化合物9,并采用生长速率法测定该化合物对病原菌菌丝生长的抑制作用,发现当用药量为50 mg/L时,该化合物对半夏立枯病菌具有优异的抑制活性,抑制率达82.3%^[10]。1,2,4-三唑-5-硫酮席夫碱化合物同样也具有广泛的生物活性。陆文婷等在2012年就报道了1,2,4-三唑席夫碱化合物10^[11],生物测试结果表明,合成的该化合物对烟草赤星病菌、马铃薯干腐病菌、小麦赤霉病菌、番茄早疫病病菌、西瓜枯萎病菌等5种植物病原菌均具有较好的抑菌活性。由于含有1,2,3-噁二唑环与1,2,4-三唑-5-硫酮席夫碱的化合物均具有广泛的生物活性,杨知昆等将1,2,3-噁二唑环类化合物引入到含1,2,4-三唑席夫碱的化合物中,得到了化合物11^[12],初步的抑菌活性测试结果表明,化合物11对黄瓜灰霉病菌有较好的抑制作用,浓度为50 μg/mL时的抑制率达87%。

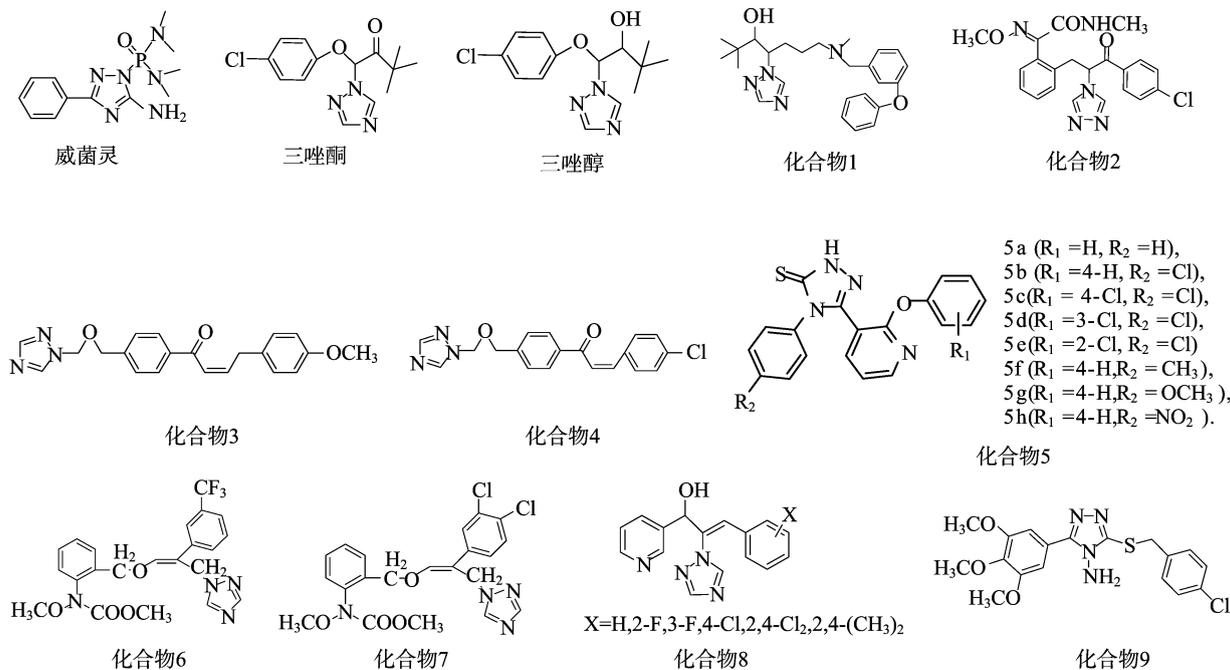


图1 几类单杂环类1,2,4-三唑类杀菌剂的化学结构

2 稠杂环类

1,2,4-三唑并嘧啶或噁唑类化合物的分子中同时含有三唑和嘧啶或噁唑这2类活性单元,它们在农药和医药等领域有着广泛的应用,如杀菌、除草、抗病毒、抗癌等。下面按照化学结构对近几年来稠杂环三唑类杀菌剂的研究进展予以介绍(图2)。

2.1 三唑并嘧啶类

离体平皿试验表明,合成的5,7-二甲基-1,2,4-三唑并[1,5-a]嘧啶-2-氧乙酰脲类化合物12在25,500 μg/L

的浓度下,对小麦赤霉病菌、水稻稻瘟病菌、小麦白粉病菌等病菌均有一定的活性,但是对辣椒疫霉菌、水稻纹枯病菌和油菜菌核病菌的抑制活性均较低^[13]。

龙德清等用离体平皿法对所合成的目标化合物13、14进行了杀菌活性测试(浓度为50 mg/L)。结果表明,目标化合物对水稻纹枯病菌和小麦赤霉病菌均有很好的抑制活性,其抑制率均达90%(A级)以上,这说明氟原子的引入能提高化合物的杀菌活性^[14]。

2008年马忠华等报道了化合物15,在浓度为50 μg/L的条件下,目标化合物对甜菜褐斑病菌、棉花枯萎病菌、小

麦赤霉病菌均表现出一定的抑制活性,抑制率分别为92%、84%、81%^[15]。2009年该作者又报道了含1,2,4-三唑环的双杂环硫醚化合物16,初步的生物活性测试表明,在50 μg/L质量浓度下,化合物16对甜菜褐斑病菌表现出较好的抑制效果,抑制率达到91%^[16]。

陈超南等合成了1,2,4-三唑并[1,5-c]噻啉-2-氧苯醚类化合物17、18,初步的生物活性测定结果表明,在200 μg/L的浓度下,化合物17、18对温室盆栽法水稻的水稻

纹枯病病菌的抑制活性达到了55.8%^[17]。同样对水稻纹枯病病菌表现出高的杀菌活性的还有化合物19,其 $EC_{50} = 5.34 \mu\text{g/mL}$,抑制活性高于多菌灵($EC_{50} = 7.62 \mu\text{g/mL}$)^[18]。

2012年,熊启中等设计并合成了含1,2,4-三唑-5-硫酮席夫碱的1,2,4-三唑并[1,5-a]噻啉类化合物20、21。初步的生物活性测试结果表明,化合物20表现出一定的抑菌活性,在50 μg/mL浓度下对小麦赤霉病菌的抑制率为45%;化合物21对辣椒枯萎病菌的抑制率为44%^[19]。

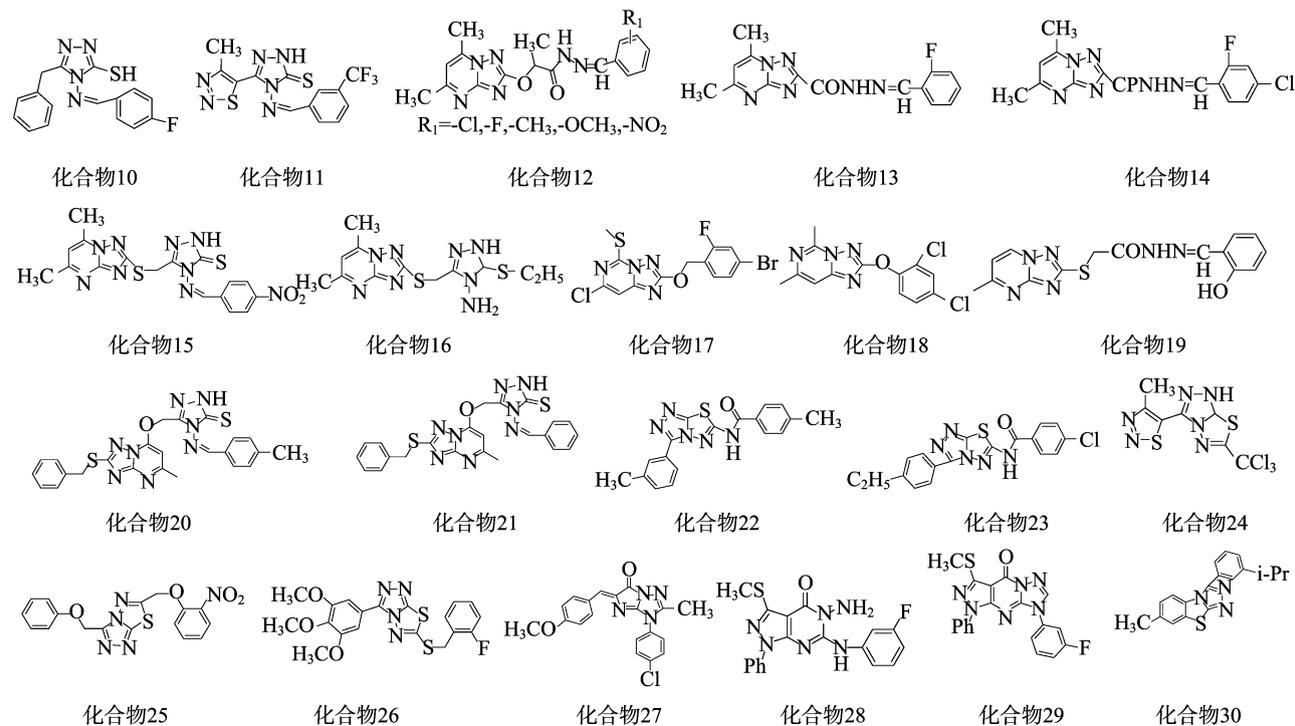


图2 几类稠杂环类1,2,4-三唑类杀菌剂的化学结构

2.2 三唑并噻啉类

张欣等报道了化合物22,并采用平皿生长速率法对其进行了杀菌活性测试。结果表明,在浓度为50 mg/L的条件下,目标化合物对水稻纹枯病病菌的抑制效果高达91.76%^[20]。

覃章兰等在原有工作的基础上,用氯取代甲基合成了化合物23,通过对目标化合物进行的抑菌活性测试表明,化合物的抑菌活性有明显提高。在浓度为50 mg/L的条件下,化合物23对水稻纹枯病病菌的抑制效果达到96.34%^[21]。

2010年Fan等报道了具有光谱杀菌活性的化合物24,在50 μg/mL的条件下,该化合物对马铃薯早疫病病菌、花生褐斑病菌、甜菜褐斑病菌、黄瓜灰霉病菌、香蕉枯萎病菌、马铃薯晚疫病病菌、苹果轮纹病菌、水稻纹枯病菌、小麦叶锈病菌和玉米纹枯病菌具有较好的杀菌活性,抑菌率分别为66.7%、63.6%、71.4%、64.7%、75.0%、70.7%、83.9%、84.8%、78.9%、83.3%^[22]。

孙晓红等设计合成了化合物25并对其进行室内毒力测试,生物活性结果表明:该化合物具有较好的杀菌活性,对所测试的马铃薯干腐病菌、烟草赤星病菌、小麦赤霉病菌等3种植物病菌的 EC_{50} 和 EC_{95} 值均小于对照药剂三唑酮^[23]。

2012年杜海堂等报道了化合物26,初步的生物活性测试结果表明,在浓度50 mg/L的条件下,目标化合物对小麦赤霉病菌、黄瓜灰霉病菌、新月弯孢病菌具有一定的杀菌活性,抑菌率分别为67.6%、37.5%、37.0%^[24]。

2.3 三唑啉(硫)酮类

付伯桥等报道了4,5-二氢咪唑并[1,2-b]-1',2',4'-三唑-4-酮衍生物27,结果表明,目标化合物表现出良好的杀菌活性^[25]。在50 mg/L的浓度时,该化合物对棉花枯萎病菌、稻瘟病菌、黄瓜灰霉病菌和油菜菌核病菌的抑制率均达100%,这可能与化合物27分子中取代基的特点有关,该分子中环上的取代基同时存在MeO、Me、Cl,从而使其具有较好的渗透性。

Wang等报道了化合物28,并在原甲酸三乙酯的作用下,将化合物28关环而得到化合物29。杀菌活性测试表明,化合物28、29在浓度为50 mg/L的条件下对番茄灰霉病菌、油菜菌核病菌均具有优异的杀菌活性,抑菌率分别为87%、91%和96%、100%^[26]。从生物活性的测定结果来看,关环后产物的杀菌活性略有提高。

2.4 其他的三唑类

翁建全等于2012年报道了1,2,4-三唑并[3,4-b]苯

并噻唑化合物 30, 研究表明该化合物具有较好的杀菌活性。以戊菌唑、三环唑为对照药剂, 当药剂的质量浓度为 50 mg/L 时, 该化合物对立枯丝核菌的抑制活性为 70.43%, 对烟草炭疽病菌的抑制率为 60.05%^[27]。

3 结论与展望

从近几年来 1,2,4-三唑类化合物在杀菌活性方面的研究进展可以看出, 目前对三唑类化合物的研究仍然非常活跃。三唑类杀菌剂主要通过内吸性传导, 持效期长, 具有保护和治疗作用, 其作用机理是阻碍真菌中麦角甾醇的生物合成, 从而破坏真菌的细胞膜功能, 导致细胞死亡, 最终起到防病治病的目的。三唑类杀菌剂具有广谱杀菌的特点, 对赤霉病菌、灰霉病菌等多种病原菌都有很高的生物活性, 但对疫病、霜霉病等细菌性病害和卵菌病害的效果较差。目前对三唑类化合物的研究工作主要是集中在保留三唑环的母体结构上, 对其他结构部分进行适当修饰或改造, 以提高其生物活性。目前开展稠杂环的三唑类化合物的研究仍是这类化合物的开发热点之一, 这类化合物的结构特点是在引入各种取代基的芳香环等活性基团后再与稠环部分相连。

三唑类杀菌剂在保障农作物产量上起到了很好的作用并产生了一定的经济和社会价值。但是一个农药品种的长期使用也会带来比较严重的抗药性问题和在非靶标生物的危害毒性问题, 因此继续寻找多作用靶标和发现具有新作用机制的药物是解决抗性最好的途径之一。

笔者所在实验室目前的主要研究是在保留 1,2,4-三唑环的基础上, 引入甲氧丙烯酸酯类化合物的活性单元(真菌细胞线粒体呼吸抑制剂, 其作用靶标为线粒体内的复合物 III), 从而生成多靶点作用机制的三唑类杀菌剂。有理由相信, 随着对三唑类杀菌剂构效关系研究的逐步深入, 此类杀菌剂的合成会越来越具有导向性, 并且在不久的将来会出现更高效、低毒、环境友好的新型三唑类杀菌剂。

参考文献:

[1] 林炳栋. 新 1,2,4-三唑类杀菌剂[J]. 农药, 1983, 1(1): 31-35.
 [2] 胡德禹, 宋宝安, 何伟, 等. 噻唑类杀菌剂的合成及生物活性研究进展[J]. 合成化学, 2006, 14(4): 319-328.
 [3] 曹克广, 杨夕强. 三唑类化合物杀菌剂的发展现状与展望[J]. 精细石油化工, 2007, 24(6): 82-86.
 [4] 周文明, 王昌钊, 李长杰, 等. 新三唑类化合物的合成及抑菌活性研究[J]. 西北农林科技大学学报: 自然科学版, 2005, 33(6): 147-150.
 [5] 李国华, 杨红. 2-[2-[3-(取代苯基)-3-氧代-2-1,2,4-三唑-1-基-丙基]-苯基]-2-甲氧氨基乙酸甲酯和乙酰甲胺类衍生物的合成与杀菌活性研究[J]. 有机化学, 2008, 28(11): 1918-1924.
 [6] 杨双花, 翟智卫, 许良忠. 含醚键的新型三唑类化合物的合成及生物活性[J]. 农药, 2010, 49(9): 645-647, 649.
 [7] 张静静, 姜鸿飞, 张金波, 等. 三唑硫酮类化合物的合成与生物活性[J]. 农药, 2012, 51(4): 243-245.
 [8] 刘卫东, 邓义, 兰支利, 等. 含 1,2,4-三唑基和脞基的 N-甲氧氨基甲酸酯类化合物的合成及杀菌活性[J]. 农药学报, 2004, 6(4): 13-17.

[9] 刘建兵, 陶伟峰, 胡燕, 等. 3-芳基-1-(吡啶-3-基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丙烯-1-醇的合成及生物活性研究[J]. 有机化学, 2006, 26(11): 1566-1570.
 [10] 杜海军, 杜海堂, 桑维钧, 等. 3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-氨基-5-取代苯硫基-1,2,4-三唑的合成及其生物活性[J]. 合成化学, 2012, 20(1): 76-79.
 [11] 陆文婷, 孙晓红, 刘源发, 等. 5-苄基-4-氨基-3-硫基-1,2,4-三唑席夫碱合成与生物活性研究[J]. 化学通报, 2012, 75(4): 361-364.
 [12] 杨知昆, 张海科, 范志金, 等. 1,2,3-噻二唑联-1,2,4-三唑衍生物的合成及抑菌活性[J]. 农药学报, 2009, 11(1): 19-24.
 [13] 陈琼, 龙德清, 程靖, 等. 5,7-二甲基-1,2,4-三唑并[1,5-a]噻唑-2-氧乙酰胺类衍生物的合成与生物活性[J]. 高等学校化学学报, 2006, 27(3): 454-459.
 [14] 龙德清, 李德江. 新型三唑并噻唑甲酰胺类化合物的合成及杀菌活性[J]. 化学试剂, 2008, 30(3): 206-208.
 [15] 马忠华, 刘祖明, 陈琼. 5,7-二甲基-1,2,4-三唑并[1,5-a]噻唑双杂环衍生物的合成与生物活性[J]. 有机化学, 2008, 28(11): 1965-1970.
 [16] 马忠华, 陈琼. 三唑并噻唑硫亚甲基三唑硫醚衍生物的合成与生物活性[J]. 应用化学, 2009, 26(8): 885-889.
 [17] 陈超南, 陈琼, 杨光富. 取代 1,2,4-三唑并[1,5-c]噻唑衍生物的合成与生物活性[J]. 有机化学, 2009, 29(2): 245-251.
 [18] Chen Q, Liu Z M, Chen C N, et al. Synthesis and fungicidal activities of new 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines[J]. Chemistry & Biodiversity, 2009, 6(8): 1254-1265.
 [19] 熊启中, 林选福, 刘军虎, 等. 含 1,2,4-三唑-5-硫酮席夫碱的新型 1,2,4-三唑并[1,5-a]噻唑衍生物的合成及生物活性研究[J]. 有机化学, 2012, 32(7): 1255-1260.
 [20] 张欣, 覃章兰. 3-芳基-6-对甲苯甲酰氨基均三唑并[3,4-b]-1,3,4-噻二唑的合成及生物活性[J]. 有机化学, 2006, 26(6): 870-873.
 [21] 覃章兰, 张欣. 3-芳基-6-对氯苯甲酰氨基均三唑并[3,4-b]-1,3,4-噻二唑的合成及生物活性[J]. 有机化学, 2008, 28(8): 1483-1486.
 [22] Fan Z J, Yang Z K, Zhang H K, et al. Synthesis, crystal structure, and biological activity of 4-methyl-1,2,3-thiadiazole-containing 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010, 58(5): 2630-2636.
 [23] 孙晓红, 白燕, 刘源发, 等. 3,6-二苯氧甲基-1,2,4-三唑并[3,4-b]-1,3,4-噻二唑衍生物的合成及生物活性[J]. 高等学校化学学报, 2011, 32(6): 1312-1317.
 [24] 杜海堂, 桑维钧, 王慧. 6-取代苯硫基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-b][1,3,4]噻二唑类化合物的合成与抑菌活性[J]. 有机化学, 2012, 32(8): 1539-1542.
 [25] 付伯桥, 袁菊珍, 丁明武. 4,5-二氧咪唑并[1,2-b]-1',2',4'-三唑-4-酮衍生物的合成与杀菌活性[J]. 有机化学, 2007, 27(10): 1268-1272.
 [26] Wang H Q, Zhou W P, Wang Y Y, et al. Synthesis and antifungal activities of novel 5-amino-6-arylamino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-one derivatives[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2008, 56(16): 7321-7325.
 [27] 翁建全, 黄华, 谭成侠, 等. 新型取代 3-芳基-1,2,4-三唑并[3,4-b]苯并噻唑的合成及其杀菌活性[J]. 有机化学, 2012, 32(5): 957-961.