

1,2,4-三唑类杀菌剂的合成与生物活性

胡德禹 宋宝安* 杨 松 金林红

(贵州大学精细化工研究开发中心 教育部绿色农药与农业生物工程重点实验室 贵阳 550025)

摘 要 1,2,4-三唑类杀菌剂在农药中占有重要的地位。本文中,笔者按照不同的结构进行分类,对 1,2,4-三唑类杀菌剂从化学合成、生物活性两个方面进行了综述,并对它的发展趋势和应用前景作了展望。

关键词 1,2,4-三唑 杀菌剂 合成 生物活性

Advance in Synthesis and Biological Activity of 1,2,4-Triazole Derivatives

Hu Deyu, Song Baoan*, Yang Song, Jin Linhong

(Research and Development Center for Fine Chemicals, Guizhou University, Key laboratory of Green Pesticide & Agricultural Biological Engineering, Ministry of Education, Guiyang 550025)

Abstract 1,2,4-triazole compounds played an important role in pesticide application. According to different structures of 1,2,4-triazole compounds, their chemical synthesis and biological activity are reviewed. The developing trend and broad application prospects of 1,2,4-triazole and their derivatives are also discussed.

Key words 1,2,4-Triazole, Fungicide, Synthesis, Biological activity

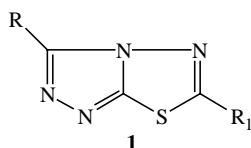
农药目前正在朝着高效、低毒、环境相容性好的方向发展,特别是近十年来,杂环化合物在农药的发展中显示了十分重要的作用,使农药的开发进入了一个新纪元。在杂环化合物中以 1,2,4-三唑最为令人关注,继 1976 年德国拜耳公司成功开发三唑酮以来,国外药物公司相继开发出了数十种 1,2,4 三唑杀菌剂品种,如戊唑醇、丙环唑、呋醚唑、羟菌唑等。正因为 1,2,4-三唑化合物具有广泛的生物活性,从而使其成为绿色农药研究的一个热点。笔者对近年来这方面研究工作按结构进行分类介绍。

1 稠杂环 1,2,4-三唑

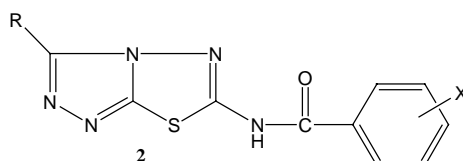
张自义等^[1]在上世纪 90 年代对三唑并噻二唑类化合物作了比较系统的研究,在 3-和 6-位上引入不同的取代基,合成了化合物 1 和 2。用它们对黄瓜灰霉(*Botrytis cinerea*)、棉花立枯(*Rhizoctonia*)、玉米大斑(*Ascochyta maydis*)、小麦赤霉(*Gibberella zeae*)、花生褐斑(*Cercospora arachidicola* Hori)、苹果黑斑(*Alternaria alternata*)进行了抑菌活性测定,发现在药剂浓度为

胡德禹 女, 39 岁, 副教授, 主要从事农药化学等相关领域研究工作。*联系人, E-mail: gzgdjh@tmail.gzu.edu.cn
国家自然科学基金(20362004)、教育部优秀青年教师基金(20021993)和贵州省攻关项目(20011067)资助项目
2003-12-22 收稿, 2004-02-23 接受

50mg/L 时, 化合物 1(R=2-萘基亚甲基, $R_1=C_4H_9$)对上述 6 种植物病原菌的平均抑制活性为 61.17%。

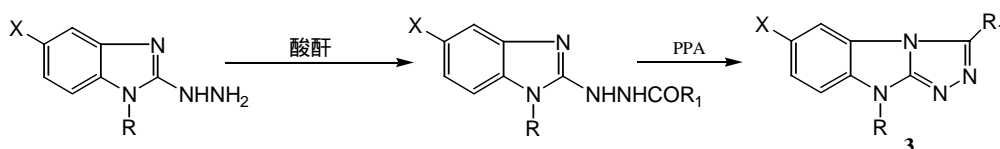


R=3-pyridyl, 4-pyridyl, aryl, 2-naphthylmethylene
 R_1 =alkyl, aryl, 3-pyridyl, 4-pyridyl,
 aroxymethylene b-naphoxymethylene



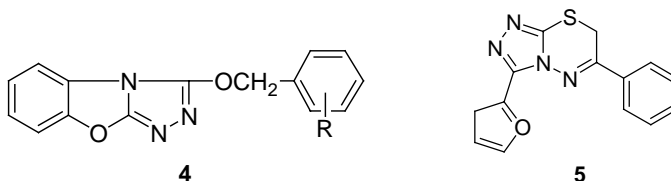
R=3-pyridyl, 4-pyridyl, aryl,
 X=CH₃O, CH₃, H, F, Cl, Br, I, NO₂.

Johi 等^[2]报道了将三唑环和苯并咪唑环稠合在一个分子中而设计出的三唑并苯并咪唑类化合物 3, 其合成路线为:



用化合物 3 分别进行了杀菌(细菌和真菌)测定, 结果表明, 部分化合物对革兰氏阳性菌类链球菌(*Streptococcus faecalis*)具有最大的抑制区域(IZ)=20.0, 且 3-位上含 F 基团的取代会增加其活性。所有的化合物对黄曲霉(*Aspergillus flarns*)和白假丝酵母(*Candida albicans*)均具有较好的活性, 而对新月弯孢霉(*Curvnlaria lunatn*)则没有活性。

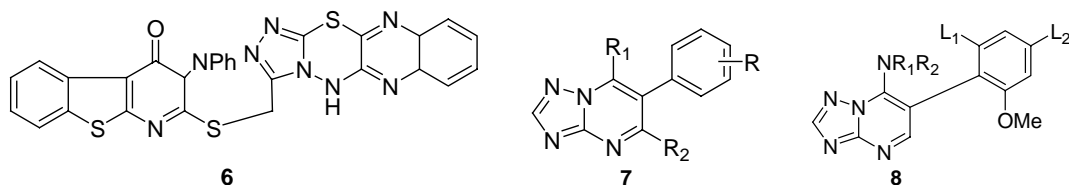
Tiwari 等^[3]合成了苯并噁唑并三唑化合物 4, 当 R=4-Cl 且浓度为 1000mg/L 时, 其对黑曲霉(*Aspergillus niger*)和稻瘟菌(*Pyricularia oryzae*)的抑制率为 94%, 与商品化杀菌剂多菌灵(carbendazim)的活性相当。



Foroumadi 等^[4]合成了 1,3,4-噁二嗪并三唑化合物 5, 对 dotuimuaol 产生抗性的真菌有较高生物活性, 对 *Candida albicaus* 有中等生物活性。

Kundel 等^[5]合成了噁二嗪并三唑化合物 6, 对黄曲霉等真菌病原菌有较高生物活性, 此外对革兰氏阳性菌类链球菌也有较高生物活性。

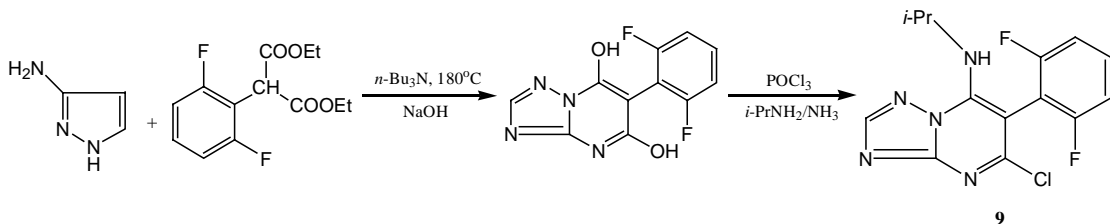
Mueller 等^[6]合成了噁啉并三唑化合物 7, 其中(7-环己烷-5-甲基-6-(2-氯-6-氟苯基))-1,2,4 三唑并[1,5-a]噁啉在药剂浓度 63mg/L 时, 对番茄早疫病菌(*Alternaria solani*)抑制率达 90%。



Tormo 等^[7]合成了噁啉并三唑化合物 8, 其中 5-氯-6-(4,6-二氟-2-甲氧苯基)-1-(1,1,1-三氟丙基-2-基)氨基-1,2,4-三唑[1,5-a]噁啉的药剂浓度为 50mg/L 时, 能把甜菜叶斑病菌(*Ceraspora*

beticola) 侵染减少到 7%, 而未处理的对照病菌感病率为 90%。

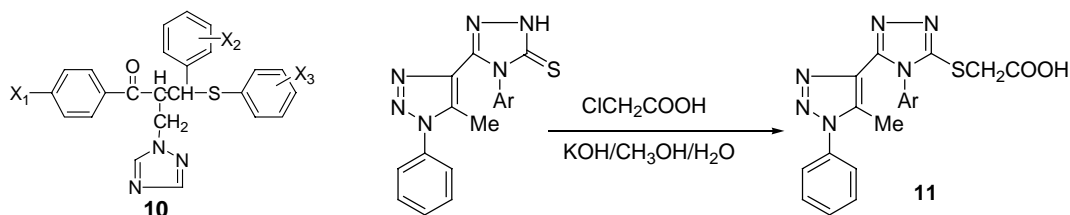
2003 年 Tormo 等^[8]报道了 6-(2,6-二氟苯基)-三唑[1,5-*a*]嘧啶(9)的合成, 合成路线为:



在药剂浓度为 250mg/L 时, 对番茄早疫病菌(*Alternaria solani*)的防效为 90%。

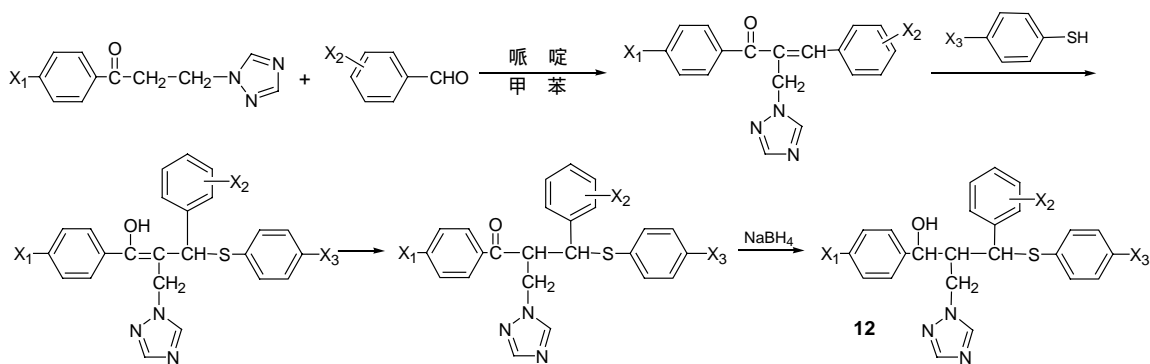
2 含硫 1,2,4-三唑化合物

陈文彬等^[9]报道了新型含硫三唑类化合物 10, 当其中的 $X_1=H$, $X_2=4-CH_3$, $X_3=4-CH_3$, 药剂浓度为 0.05% 时, 对小麦锈病(*Puccinia recondita*)的抑制率为 70%。



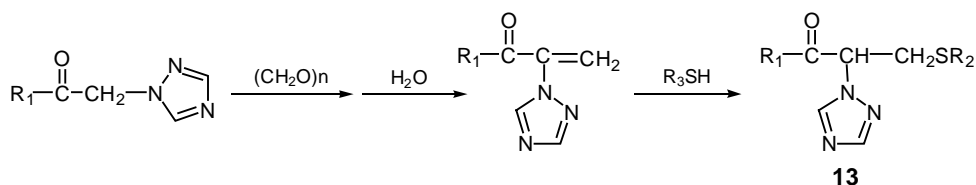
褚长虎等^[10]报道采用杂环硫酮和氯乙酸在碱性的甲醇水介质中缩合, 合成 5-(1-苯基-5-甲基-1,2,3-三唑-4-基)-4-芳基-1,2,4-三唑-3-硫基乙酸(11)。用琼脂扩散技术对代表性化合物 11c(Ar=*o*-CH₃C₆H₄), 11e(Ar=*p*-BrC₆H₄), 11i(Ar=*p*-CH₃C₆H₄), 11k(Ar=*p*-CF₃C₆H₄)作了初步的生物活性测试, 结果表明, 它们均表现出抗菌活性, 例如, 在浓度 5.0×10^{-5} mol/L 时对黄瓜灰霉病菌, 油菜菌核病、棉花立枯病, 小麦锈病和水稻纹枯病的抑制活性为 10% ~ 63.9%。

陈文彬等^[11]以戊唑醇为先导化合物, 设计合成了 2-[1H-1,2,4-三唑-1-基甲基]- β -芳基- β -芳硫基取代苯丙醇的新化合物 12。采用 THF 和甲醇混合溶剂中硼氢化钠还原合成 12, 后处理较为容易, 副产物少, 收率较高。



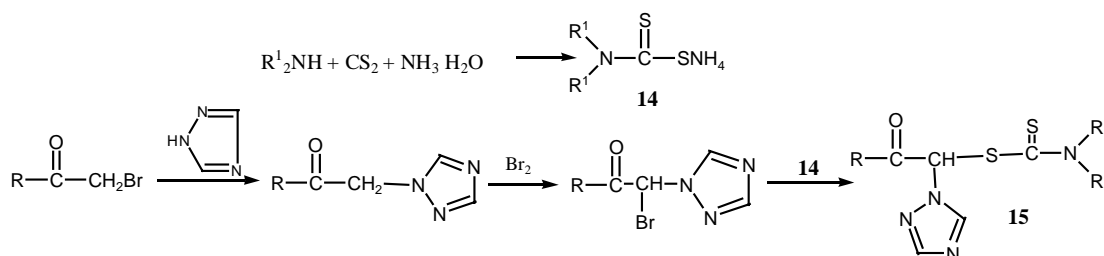
对化合物 12 进行小麦锈病测试, 当其浓度为 0.05% 时, 只有化合物 12a($X_1, X_2, X_3=H$)对小麦锈病的抑制活性达到 80%, 表现出较好的杀菌活性, 而大部分化合物活性都较低。

陈文彬等^[12]又报道了利用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丙烯-1-酮-5-取代硫酚或巯基的杂环化合物进行 1,4-亲核加成, 得到化合物 13(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)- β -芳硫基取代苯酮), 合成路线为:



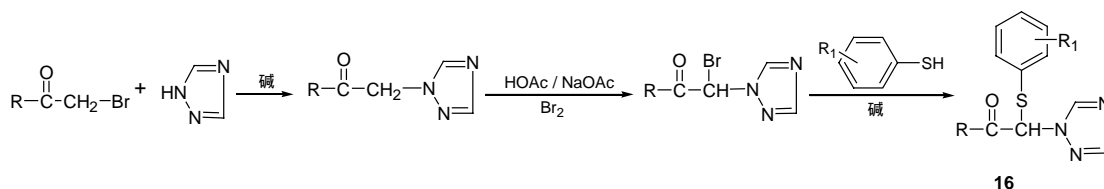
用 **3** 进行小麦锈病的活性测试, 并选择了部分化合物作了其它菌的杀菌活性测试, 结果表明, 所合成的目标化合物 **13** 中, 当 $R_2 = \text{Ar}$ 时, 对小麦锈病的活性较低, 只有化合物 **13f** ($R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) 的活性达到 80%, 而当 $R_1 = t\text{-Bu}$ 时, 化合物 **13** 对小麦锈病具有很好的抑制活性, 大部分化合物的活性都达到 90% 以上, 而且对水稻纹枯病也具有较好抑制活性, 活性为 60% ~ 90%, 另外发现所测试的化合物对番茄早疫、芦笋茎枯、苹果轮纹具有很好的抑制效果, 以化合物 **13b** ($R_1 = \text{Cl-C}_6\text{H}_4$, $R_2 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$)、**13k** ($R_1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R_2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$) 尤为突出, 对番茄早疫、芦笋茎枯均达到 100% 抑制效果。

Xu 等^[13]报道了含 *N,N*-二烷基二硫代氨基甲酸酯 1,2,4-三唑的合成与生物活性研究, 其合成路线为:

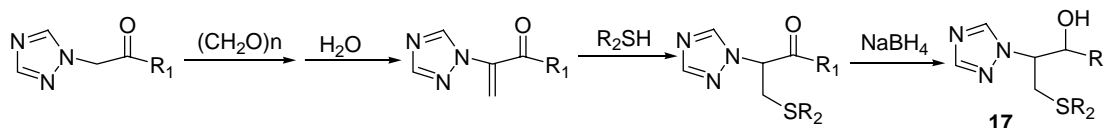


经玉米锈病(*P. zeae*)、早疫病菌(*A. solani*)、菜溃疡病菌(*P. piricola*)等五种病菌进行生物抑菌试验结果表明, 药剂浓度为 0.005% 时, **15d** ($R^1 = \text{CH}_3$, $R = \text{Ph}$) 的抑菌活性较高, 抑菌率为 32.4% ~ 97.4%。

许良忠等^[14]利用生物等排理论以常规三唑类杀菌剂三唑酮为先导物设计合成了 16 个含芳硫基的新三唑类化合物 **16**, 其合成路线为:



用活体小株法, 对合成的 16 种新化合物分别进行了小麦锈病、黄瓜灰霉病和油菜菌核病杀菌活性测试(浓度 500 μg/mL), 结果表明, 所有化合物均有一定杀菌活性, 总体上对小麦锈病的杀菌活性较黄瓜灰霉病和油菜菌核病的活性高, 化合物 **16c** ($R = \text{Me}_3\text{C}$, $R_1 = \text{F}$)、**16d** ($R = \text{Me}_3\text{C}$, $R_1 = \text{Cl}$) 等 8 个化合物对小麦锈病的杀菌活性均为 100%。

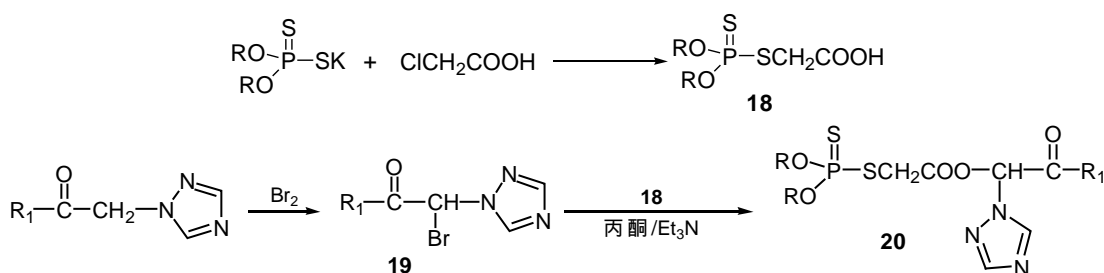


陈文彬等^[15]采用 α -3-唑基取代酮与多苯甲醛或者甲醛水溶液经羟醛缩合反应得到烯基酮, 再与

取代硫酚或杂环的巯基化合物在乙腈中发生 1,4-亲核加成, 在甲醇或 THF 中还原, 得到化合物 17(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-芳硫基取代苯丙醇), 合成路线如上:

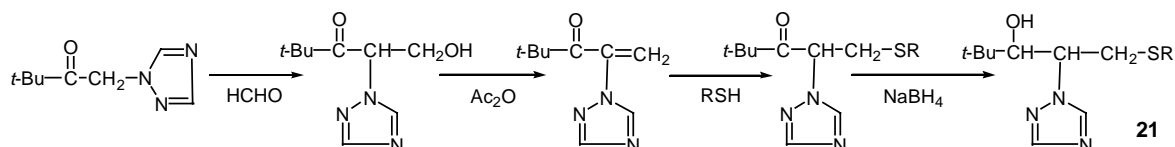
用 $5 \times 10^{-4}\%$ 的药剂浓度进行生物活性测试, 结果发现大部分化合物具有较好的抑制小麦锈病的活性和抑制水稻纹枯病的活性。 $R_1 = \text{Me}_3\text{C}$ 的活性高于 $R_1 = \text{Ar}$ 的活性, 17c($R_1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R_2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$)对水稻纹枯病抑制活性达到 82.6%, 对小麦锈病菌抑制活性为 56%, 17d($R_1 = \text{Me}_3\text{C}$, $R_2 = 2\text{-benzothiazolyl}$)对小麦锈病菌抑制率为 85%, 对水稻纹枯病抑制率为 72.4%。

陈文彬等^[16]将有机磷基团引入到 1,2,4-三唑化合物中, 不但降低了有机磷化合物对温血动物的毒性, 而且拓宽了 1,2,4-三唑化合物的使用范围, 通过活性基团拼接法, 在三唑化合物的结构中引入二硫代磷酸酯基团, 设计合成了化合物 20(*O,O*-二烷基二硫代磷酰基-5-二氧羰基三唑衍生物)。合成路线为:



药剂浓度为 500mg/L 时, 20e($R = \text{Et}$, $R_1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$)对黄瓜灰霉病具有 49.6% 抑制率。

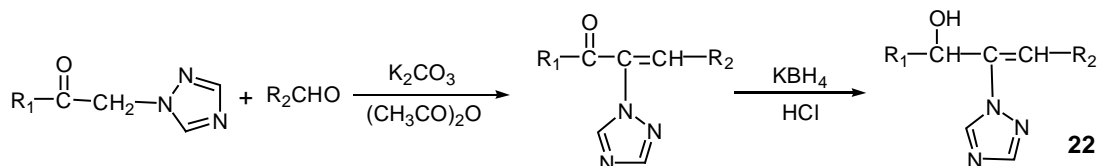
陈文彬等^[17]又用 2-三唑基片呐酮与甲醛反应, 再与酸酐反应生产烯基酮, 将其与取代硫酚或含杂环的巯基化合物反应, 合成了含硫的三唑类化合物 21。



生物测定结果发现, 化合物 21 具有很好的杀菌活性, 采用活体小株法, 浓度为 500mg/L 时, 大部分化合物对小麦锈病的抑制活性达到 100%, 而且对水稻纹枯病也有一定的杀菌活性, 个别化合物还有很好的 PGK 活性。

3 含烯基三唑化合物

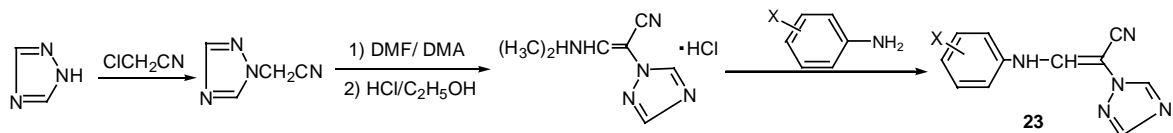
刘建兵等^[18]以烯唑醇(S3308)为模板, 利用生物等排原理, 在保留其活性部分的同时, 用吡啶环取代其中的芳香环, 同时疏水的叔丁基也改用不同芳香基团来替代, 利用 2-吡啶醛或者 4-吡啶醛与 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)酮发生羟醛缩合反应, 用 K_2CO_3 作催化剂, 乙酸酐作溶剂, 兼吸收反应生成的水, 制得含吡啶基的 1,2,4-三唑酮类化合物, 用 NaBH_4 还原制得相应的 1,2,4-三唑醇化合物 22。



用浓度为 500 $\mu\text{g/L}$ 的目标化合物, 采用活体小株法处理小麦锈病, 测试的所有化合物均显

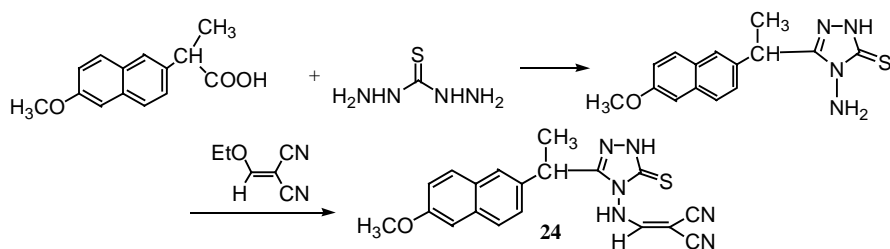
示一定的活性, 其中 **22b**($R_1=C(CH_3)_3$, $R_2=2$ -pyridinyl)和 **22c**($R_1=p$ -FC₆H₄, $R_2=2$ -pyridinyl)抑制率为 100%, 用离体平皿法浓度为 50 μ g/L 时, 供试化合物对番茄早疫、苹果轮纹和花生褐斑等病害也均显示一定的活性。

李扬州等^[19]以烯效唑和抑芽唑为先导化合物, 设计合成了 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)- β -芳胺基丙烯腈的化合物 **23**:



部分目标化合物采用离体平皿法进行了对水稻恶苗病、葡萄白腐病、水稻曲霉病、黄瓜黑星、水稻稻瘟病等各种病菌的抑菌活性测定, 化合物 **23g**($X=4$ -NO₂), **23l**($X=2$ -OCH₃), **23o**($X=4$ -CF₃), **23r**($X=2$ -Cl-4-NO₂)对葡萄白腐病菌具有一定的抑制作用, 在浓度为 50 μ g/mL 下抑制率为 65%, 活体小株法测定了对小麦锈病的抑菌活性, 在质量浓度 50 μ g/mL 下, 化合物 **23m**($X=4$ -F)的抑菌率为 50%。

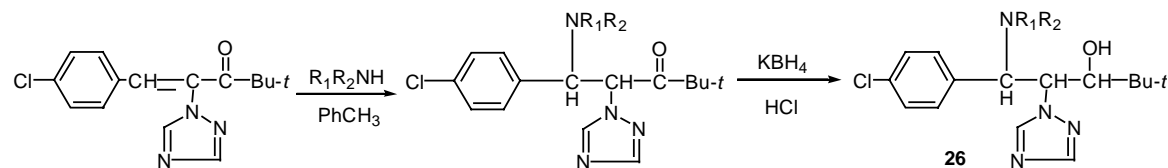
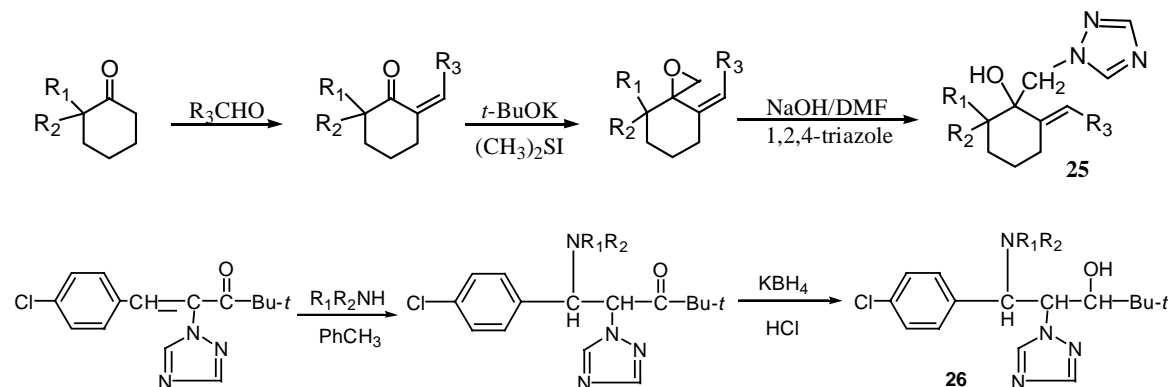
Ammar 等^[20]报道采用 2-(6-甲氧-2-萘基)丙酸和硫代碳酰肼(thiocarbohydrazide)环化反应生成 1-(6-甲氧-2-萘基)-1-(5'-氨基-4'-巯基-(三唑-3-基)乙烷), 再与乙氧甲叉丙二腈反应, 得到目标化合物 **24**。



在药剂浓度为 1mg/L, 试验菌种为 *Candida albicans*, *Penicillium chrysogenum*, *Aspergillus flavus* 时, 化合物 **24** 抑菌直径为 10 ~ 36mm。

4 含羟基三唑化合物

Popkiv 等^[21]报道了 2-甲基环己酮和取代苯甲醛经 Claisen-Schmidt 缩合, 通过 dimethyl sulfonium methylide 环氧化, 再与 1,2,4-三唑试剂反应得到化合物 **25**。

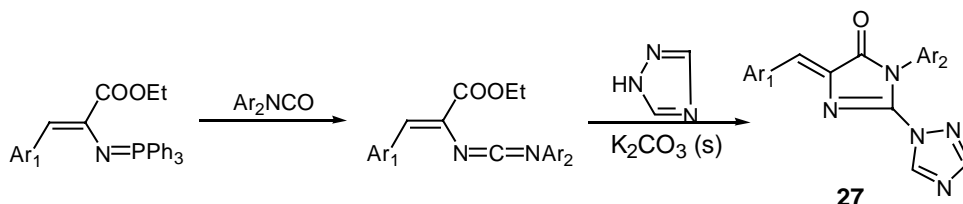


刘建兵等^[22]利用烯唑醇为母体, 利用其母体结构中的 α , β -不饱和结构部分对其进行结构胺

衍生化, 制得一系列三唑酮化合物, 经过 KBH_4 还原得到化合物 **26**。对 **26** 进行杀菌活性测试表明, 这些化合物均具有一定的杀菌活性, 而且某些化合物显示出较高活性, 如 **26b** ($\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{CH}_3$) 对棉花立枯病菌的抑制率为 94.7%, **26a** ($\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) 对苹果轮纹病的抑制率分别为 89.5% 和 94.7%。

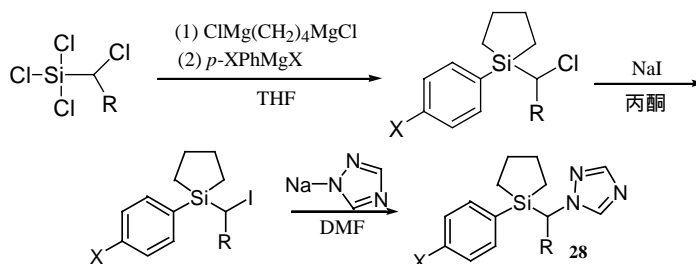
5 N-取代杂环三唑衍生物

丁明武等^[23]应用易制备的烯基膦亚胺与芳基异氰酸酯的氮杂 Wittig 反应得到碳二亚胺, 再在固体碳酸钾存在下, 与 1,2,4-三唑反应, 得到 1-(2-咪唑啉酮基)-1H-1,2,4-三唑衍生物 **27** 采用含毒介质法(50mg/L), 对部分衍生物的杀菌活性进行初步测试。结果表明, 此类化合物表现出良好的抑菌活性, 所测化合物中有 7 个对部分菌种表现出 100% 的抑制活性, 和 2-氨基咪唑啉酮相比活性有大幅度提高, 其中以 **27d** ($\text{Ar}_1=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}_2=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) 活性最好, 对稻瘟病、水稻纹枯病、棉花枯萎病、苹果轮纹病及小麦赤霉病菌的抑制率均达 100%, 对芦笋褐斑病的抑制率达 81%。



6 含硅三唑化合物

Yoo 等^[24]报道了[1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)烷基]-1-硅杂环戊烷化合物(**28**)的合成, 合成路线为:



以苹果轮斑病菌(*Alternaria mali*)、水稻立枯病菌(*Rhizoctonia Solani*)、黄瓜灰霉病菌(*Botrytis cinerea*)、辣椒疫病(*Phytophthora capsici*)、水稻茎腐病(*Fusarium moniliforme*)、水稻根腐病菌(*Magnaporthe grisea*)、苹果溃疡病菌(*Botryosphaeria doihideo*)等病原菌为试验对象, 在药剂浓度为 12.5 ~ 50 $\mu\text{g/L}$ 时, 生物测定结果表明, 苯环对位取代基生物活性顺序依次为 $\text{F} > \text{Cl} > \text{Ph} > \text{OEt} > \text{H}$, 其中化合物 **28b** ($\text{R}=\text{H}$, $\text{X}=\text{F}$)、**28c** ($\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{X}=\text{F}$) 具有高效和广谱生物活性, 对上述 9 种病菌抑制率均在 65% ~ 100% 范围。

7 结语

上面对近年来 1,2,4-三唑化合物在杀菌剂中的应用及其合成作了一个简单的介绍, 从介绍过的不同结构化合物不难看出: 稠杂环和含硫 1,2,4-三唑化合物是两个研究较为广泛的化合物, 其中有不少化合物具有广谱和高效活性, 已经开发了不少商品化的品种。目前对大多数 1,2,4-

三唑化合物活性研究,多数是先合成再筛选活性,在方法上,合理设计方面研究还不多,合成工作有一定随机性。由于 1,2,4-三唑化合物独特结构,在农用杀菌剂中应用日趋广泛,值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] (a) 张自义,陈 新. 化学学报, 1991, 49: 513~520.
- (b) 张自义,陈 新,赵 岚 等. 有机化学, 1993, 13: 397~402.
- (c) 张自义,赵 岚,李 明 等. 高等学校化学学报, 1994, 15(2): 220~223.
- (d) 张自义,赵 岚,李 明 等. 高等学校化学学报, 1993, 14(4): 512~516.
- (e) 陈文彬,金桂玉. 农药学学报, 2000, 2(4): 1~10.
- [2] K C Joshi, R Jain, A Denes et al. Pestic. Sci., 1990, 29(2): 143~149.
- [3] S Tiwari, M H Khan, H Nizamuddin. Indian J. Chem. B, 1997, 36B(8): 711~714.
- [4] A Foroumadi, M Mirzaei, S Emami et al. Daru, J. Faculty Pharmacy, Tehren University of Medical Sciences, 2002, 10(1): 34~37.
- [5] M M Kandeal, A K El-Ansary, N A Moneib. Alexandria J. Pharmaceut. Sci., 2002, 16(1): 19~26.
- [6] B Muller, H Sauter, M Geweh et al. PCT Int. Appl. WO: 034465, 2003.
- [7] I B J Torno, H Sauter, B Mueller et al. PCT Int. Appl. WO: 038416, 2003.
- [8] I B J Torno, H Sauter, B Mueller et al. PCT Int. Appl. WO: 038415, 2003.
- [9] 陈文彬,金桂玉. 高等学校化学学报, 2001, 22(7): 1147~1151.
- [10] 褚长虎,张 艳,惠新平 等. 兰州大学学报(自然科学版), 2001, 37(2): 91~94.
- [11] 陈文彬,金桂玉. 应用化学, 2002, 19(6): 527~530.
- [12] 陈文彬,张耀淇,金桂玉. 化学学报, 2002, 60(7): 1303~1310.
- [13] L Z Xu, K Jiao, S S Zhang et al. Bull. Kor. Chem. Soc., 2002, 23(12): 1699~1701.
- [14] 许良忠,陆小兰,张书圣 等. 高等学校化学学报, 2002, 23(3): 419~421.
- [15] 陈文彬,张耀淇,金桂玉. 合成化学, 2003, 11(1): 32~36.
- [16] 陈文彬,金桂玉. 中国化工学会农药专业委员会第十一届年会论文集, 成都, 2003: 161~164.
- [17] 陈文彬,张耀淇,金桂玉. 中国化工学会农药专业委员会第十一届年会论文集, 成都, 2003: 214~217.
- [18] 刘建兵,赵国峰,李煜昶 等. 高等学校化学学报, 2001, 10(增刊): 96~99.
- [19] 李扬州,成俊然,郭湘云 等. 南开大学学报(自然科学版), 2002, 35(3): 11~14.
- [20] Y A Ammar, M M Ghorab, H M S El-Sharief et al. Heteroatom Chem., 2002, 13(2): 199~206.
- [21] S V Popko, L V Kovalenko, M M Bobylev et al. Pestic. Sci., 1997, 49: 125~129.
- [22] 刘建兵,赵国峰,李煜昶 等. 高等学校化学学报, 2001, 10(增刊): 92~95.
- [23] 丁明武,宿亚丽,刘小鹏 等. 化学学报, 2002, 60(10): 1893~1898.
- [24] B R Yoo, M Y Suk, J S Han et al. Pestic. Sci., 1998, 52: 138~144.