

◆ 专论与综述 ◆

噻唑类农药活性化合物的研究进展

陈 爽,何冬梅,董 新,崔建国,甘春芳,黄燕敏*

(广西师范学院 化学与材料科学学院 南宁 530001)

摘要:噻唑衍生物是一类重要的杂环化合物,具有广泛的除草、杀虫和杀菌等生物活性,并已有系列噻唑类农药品种获得成功开发。综述近年来噻唑类农药或农药活性化合物的研究进展,包括噻二唑类、噻唑(硫)醚类、噻唑亚胺类、噻唑酰胺类、苯并噻唑类,以及苯并咪唑取代的噻唑类化合物。

关键词:噻唑类化合物;农药活性;研究进展;综述

中图分类号:TQ 450.1⁺¹ 文献标志码:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2017.01.002

Research Advance of Thiazole Compounds

CHEN Shuang, HE Dong-mei, DONG Xin, CUI Jian-guo, GAN Chun-fang, HUANG Yan-min*

(College of Chemistry and Material Science, Guangxi Teachers Education University, Nanning 530001, China)

Abstract: Thiazole derivative was an important heterocyclic compounds. It showed wide biological activities as herbicidal, insecticidal, antifungal. In this paper, research advance of thiazole pesticides or compounds was discussed.

Key words: thiazole compound; biological activity; research advance; review

随着社会的发展和科技的进步,许多新型、高效,对环境友好的农药品种应运而生。其中,新型杂环化合物占据了十分重要的地位,尤其是含氮杂环化合物的研究开发,更为化学农药的发展开辟了广阔的空间。噻唑类化合物作为杂环化合物中的一个活跃分支,越来越受到人们的关注。

噻唑是含有氮和硫原子的五元芳香杂环,易与其它分子形成氢键,易与金属离子配位。另外,噻唑环具有对人体低毒且生物活性好的特点。将其引入到不同底物中,通过结构修饰和优化,可得到具有杀菌或杀虫活性的化合物,成为绿色农药研究的热点之一。1962年,默克公司成功开发了噻唑类内吸性杀菌剂噻菌灵(thiabendazole);1964年,先令农化公司成功开发了草除灵(benazolin-ethyl)。之后,国外其他公司相继开发了具噻唑结构的除草剂安全剂解草胺(flurazole),杀虫剂噻虫胺(clothianidin)、噻虫嗪(thiamethoxam),杀菌剂拌种灵(amicarthiazol)、

噻唑菌胺(ethaboxam)、噻唑酰胺(thifluzamide)、苯噻菌胺(benthiavalicarb-isopropyl)等。本文综述了近年来噻唑类农药或农药活性化合物的研究进展。

1 噻二唑类化合物

噻二唑及其衍生物作为噻唑环体系中的一员,是一类具有广泛生物活性的物质,在未来农药研究中的地位不容忽视。以已知农药为母体,通过化学方法对其进行结构改造,进一步增强或改变农药的药效,此途径具有开发时间短,目标明确,耗资少等优点。例如,由浙江新农化工股份有限公司自主研发的含噻二唑有机锌杀菌剂噻唑锌(1),能有效防治水稻白叶枯病、细菌性条斑病和柑橘溃疡病等细菌性病害^[1]。由浙江龙湾化工有限公司自主创制的噻二唑类有机铜杀菌剂噻菌铜(thiodiazole-copper, 2),对作物细菌性病害和真菌性病害高效^[2-3]。此外,浙江东风农药厂通过对抑枯灵(3)进行结构改

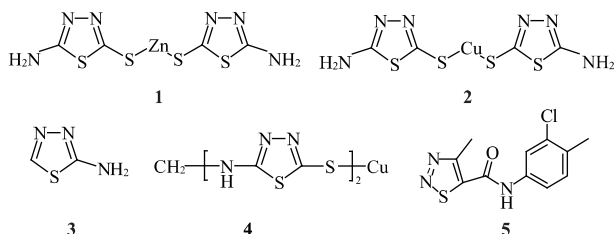
收稿日期:2016-09-13

基金项目:广西自然科学基金(2014GXNSFAA118052)、广西高校科学研究重点项目(KY2015ZD077)、南宁市产学研合作研究项目(20145203)

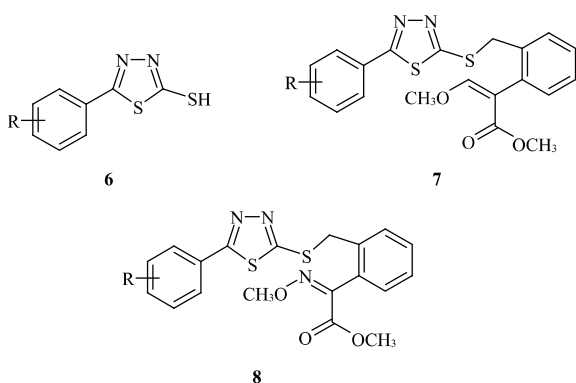
作者简介:陈爽(1991—),女,山东省淄博市人,硕士研究生。研究方向:有机合成。E-mail: chenshuang19910804@126.com

通讯作者:黄燕敏(1973—),女,广西壮族自治区隆安县人,博士,教授,主要从事有机合成工作。E-mail: huangyanmin628@163.com

造合成得到杀菌剂噻森铜(4),目前该品种已在大田中得到广泛应用^[4]。由日本农药株式会社研发的新型稻田杀菌剂噻酰菌胺(tiadinil 5)可用于防治稻瘟病^[5]。



袁小勇等^[6]以多种取代苯甲酸为原料,通过酰化、醇解、肼解、亲核加成、脱水、亲核取代等多步反应,合成了系列取代的2-苯基-5-硫基-1,3,4-噻二唑衍生物(6),再对其侧链部分进行改造修饰,合成甲氧基丙烯酸酯类化合物7和化合物8。初步杀菌活性测定结果显示,部分化合物对水稻立枯病、西瓜炭疽病、棉花枯萎病有较好的防效,其中化合物7a、7b、7c、7g、8a、8b、8c对西瓜炭疽病菌的活性优于噻菌酯,具有进一步研究的价值。



R=H(a)、2-CH₃(b)、3-CH₃(c)、4-CH₃(d)、
2-Cl(e)、4-Cl(f)、2-OCH₃(g)、4-OCH₃(h)

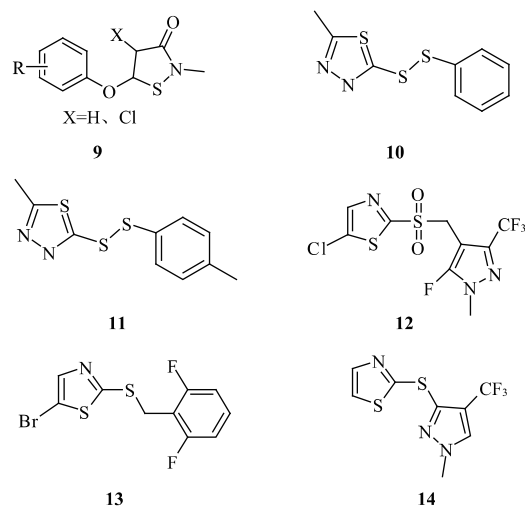
2 噻唑(硫)醚(砜)类化合物

芳醚结构的化合物具有良好的生物活性,已上市的含芳醚结构的杀菌剂有苯醚甲环唑、醚菌酯、噻唑菌酮等^[7-8]。徐英等^[9]利用“中间体衍生活”,合成芳醚类化合物9。生物活性测定发现,该类化合物在质量浓度为25 mg/L时对水稻稻瘟病和黄瓜灰霉病菌有一定的抑制作用。

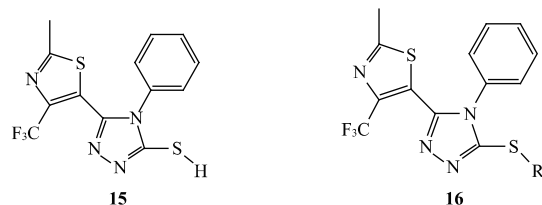
Li等^[10]合成一系列与1,3,4-噻二唑结构单元连接的芳香二硫化物,并对这些化合物进行体外植物AHAS(乙酰羟乙酸合成酶)活性测试。该系列化合物能够很好地抑制AHAS的合成。初步生测结果显

示:使用量为1 500 g/hm²,化合物10和11对白枝菀和油菜表现出100%的除草活性;在用量为750 g/hm²时,化合物11对白枝菀的除草活性为81%。

先正达公司和拜耳公司在除草剂pyroxasulfone的基础上分别报道了化合物12~14。化合物12在500 mg/L剂量下,对北方看麦娘、繁缕的防治效果均为100%^[11],化合物13对看麦娘抑制作用为90%^[12],化合物14用量在2 kg/hm²时,苗前、苗后施用对许多阔叶和禾本科杂草都有很好的防效^[13]。



钱存卫等^[14]利用活性亚结构拼接法,设计合成了一系列新型含噻唑环的二芳基硫醚类化合物。初步生物活性试验结果表明,化合物15和16均具有一定的抑菌活性。其中,化合物16b、16d和16g对纹枯病菌的抑菌活性可与对照药剂噻唑酰胺相媲美,抑制率分别为91%、92%和93%。且当化合物苯环的4-位被Cl原子(16b)、甲氧基(16d)或乙酸(16g)取代时,化合物抑菌活性更强。

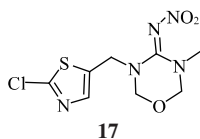


R=C₆H₅(a)、p-ClC₆H₄(b)、p-CH₃C₆H₄(c)、p-CH₃OC₆H₄(d)、
o-CH₃C₆H₄(e)、o-CH₃OC₆H₄(f)、CH₂COOH(g)

3 噻唑亚胺类化合物

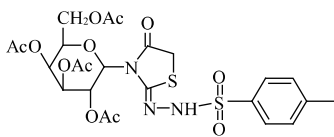
在带有亚胺基的噻唑环上,引入其他具有生物活性的杂环,在一定程度上可提高生物活性,在未来农药发展中占有极其重要位置。诺华公司在吡虫啉的基础上,进行结构修饰,合成出噻虫嗪(17),保

留了药效基团亚胺基。噻虫嗪的药效较吡虫啉更优,杀虫谱更广,对鞘翅目、双翅目、鳞翅目害虫具有明显杀虫效果,尤其对同翅目害虫有高活性。



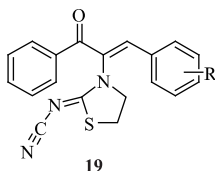
17

Li等^[15]报道了具有亚胺基结构的噻唑化合物18,该化合物对防治小麦赤霉病、番茄早疫病、花生褐斑病、苹果轮纹病等病菌有一定的效果。



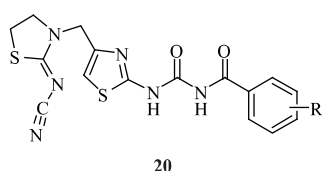
18

戴红等^[16]合成了化合物19和20。当化合物19中苯环的3-位或4-位被不同取代基取代时,表现出较好的抑菌活性。抑菌活性研究结果表明:在质量浓度为50 mg/L时,苯环4-位被Cl取代的化合物19a对小麦赤霉病菌(*G. zeae*)和番茄早疫病菌(*Alternaria solani*)的抑制率分别为61.7%和55.2%。苯环3-位被Br取代的化合物19b对花生褐斑病菌(*C. arachidicola*)和苹果轮纹病菌(*Physalospora piricola*)的抑制率分别为53.9%和66.2%。苯环的4-位被-OCH₃取代的化合物19c对番茄早疫病菌的抑制率为63.4%。苯环的3、4位分别被-CH₃取代的化合物19d、19e对花生褐斑病菌的抑制率为58.6%。



19

R=4-Cl(a)、3-Br(b)、
4-OCH₃(c)、3-CH₃(d)、
4-CH₃(e)



20

R=4-F(a)、4-CH₂CH₃(b)、
4-Cl(c)、4-Br(d)、
2-Cl(e)、4-Cl(f)

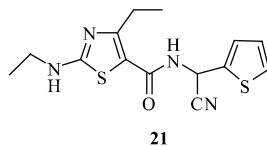
当化合物20中苯环的4-位被不同取代基取代时,均表现出较好的杀菌活性^[17]。初步试验结果表明,苯环4-位被F取代的化合物20a对小麦赤霉病菌和番茄早疫病菌的抑制率分别为65.3%和64.2%。苯环的4-位被-CH₂CH₃取代的化合物20b对番茄早疫病菌的抑制率为62.7%。苯环4-位被Cl取代的化合物20c对花生褐斑病菌的抑制率为67.3%。苯环的4-位被Br取代的化合物20d对苹果轮纹病菌的抑制率为56.1%。苯环的2、4位被Cl取代的化合物20e、化合物

20f对小麦赤霉病菌和苹果轮纹病菌的抑制率分别为58.5%和56.8%。

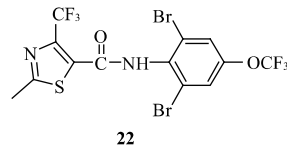
4 噻唑酰胺类化合物

噻唑酰胺类化合物作为农药已有多年的历史,并且已有多个商品化品种。化合物21噻唑菌胺(ethaboxam)是由韩国LG生命科学公司开发的新型噻唑酰胺类杀菌剂,主要用于防治卵菌纲病原菌引起的各种病害,能有效抑制马铃薯晚疫病菌丝的生长和孢子的形成,而且能用于苯基酰胺类和strobilurin类杀菌剂的抗性治理^[18]。化合物22噻唑酰胺(thifluzamide)为孟山都公司开发的琥珀酸脱氢酶抑制剂,叶面喷雾或土壤浇灌施用,对水稻、马铃薯、玉米上由担子菌引起的病害有效^[19]。此外,Uniroyal公司开发的内吸性杀菌剂噻唑菌胺(metsulfonax 23),对禾谷类作物、棉花、观赏植物和马铃薯上由担子菌引起的病害有效^[20]。

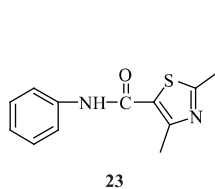
巴斯夫公司以啉酰菌胺(boscalid)为先导化合物,用噻唑环替换吡啶环得到化合物24,在4 mg/L质量浓度下,对小麦叶锈病的防效为93%^[21]。以同样方法,拜耳公司合成了化合物25,在剂量为100 g/hm²时,对黑星病、葡萄灰霉病的防效均为100%^[22]。



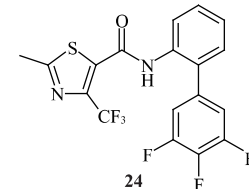
21



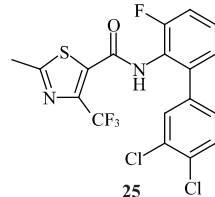
22



23

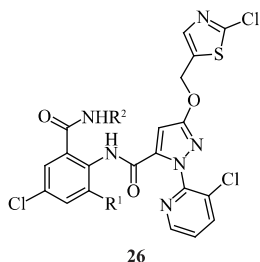


24



25

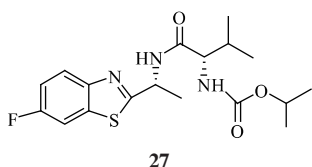
2016年,张画轻等^[23]将活性基团2-氯-5-噻唑甲基引入邻甲酰氨基苯甲酰胺类杀虫剂结构中,合成了系列含2-氯-5-噻唑甲氧基的邻甲酰氨基苯甲酰胺类化合物26。杀虫活性测试结果表明:在质量浓度为1 mg/L时,化合物26对小菜蛾的致死率均达到100%;在质量浓度为100 mg/L时,对桃蚜的致死率为100%;在10 mg/L质量浓度下,大多数化合物对稻飞虱的校正死亡率在80%以上,优于对照氯虫苯甲酰胺。



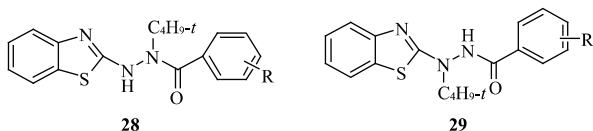
26
a: $R^1=CH_3$, $R^2=CH_3$; b: $R^1=CH_3$, $R^2=CH(CH_3)_2$; c: $R^1=CH_3$, $R^2=CH_2CH_2OCH_3$; d: $R^1=Cl$, $R^2=CH_2CH_2CH_2CH_3$; e: $R^1=Cl$, $R^2=CH_3$; f: $R^1=Cl$, $R^2=CH(CH_3)_2$

5 苯并噻唑类化合物

苯并噻唑类化合物常含有胍基、酰胺基、磷酸酯基、硫脲等基团,取代基不同,所表现出的生物活性也不同,在杀菌剂中应用较为广泛。化合物27苯噻菌胺(benthiavalicarb-isopropyl)2003年在英国格拉斯哥植保会议上报道,该新型杀菌剂由日本组合化学和Ihara化学工业株式会社联合开发,对多种作物上由卵菌纲病原菌引起的病害有很好的活性。在有效成分用量仅为25~75 g/hm²时就能够有效控制马铃薯和番茄晚疫病、葡萄霜霉病、黄瓜霜霉病(*Pseudoperonospora cubensis*)、寄生霜霉病(*Peronospora parasitica*)等^[24]。

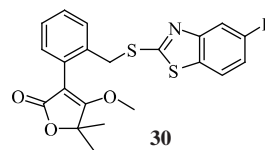


侯仲珂等^[25]在昆虫生长调节剂虫酰肼的基础上,将芳基酰肼中的一个羰基替换成为具有碳氮双键的稠杂环,合成了N-特丁基位置异构的2种构型化合物28和29,并采用含毒介质法进行活性测定。在质量浓度为0.5 g/L时, R=4-F的化合物28和R=2-Cl的化合物29对油菜菌核病的抑制率分别为95.8%和96.5%, 3、5位被CH₃取代的化合物29对小麦赤霉病的抑制率高达97.5%, R=4-CH₂CH₃的化合物29对黄瓜灰霉病的抑制率为82.5%。同时发现,化合物29的活性略高于化合物28。



赵培亮等^[26]借鉴氟嘧菌酯的研发思路,对药效基团采用环化策略,设计合成了18个结构新颖的苯并噻唑硫醚类衍生物。杀菌活性测试结果表明,在

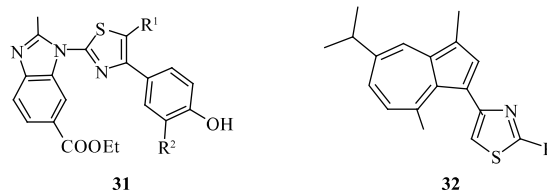
200 mg/L质量浓度下,部分化合物对黄瓜霜霉病菌表现出一定的抑菌活性,其中化合物30对黄瓜白粉病菌和黄瓜霜霉病菌的抑制活性达到67%。



6 苯并咪唑取代的噻唑类化合物

苯并咪唑类化合物具有广泛的生物活性,利用拼接原理,在苯并咪唑结构中引入噻唑环,可得到一系列新的苯并咪唑衍生物,这种稠杂环化合物在杀菌领域中占相当重要地位。胡艾希等^[27]报道了具有苯并咪唑结构的噻唑化合物31,其中化合物31a(500 mg/L)对小麦白粉病菌抑制率高达95%;化合物31b(25 mg/L)对辣椒疫霉病菌的抑制率达61.9%,其(500 mg/L)对油菜菌核病菌的抑制率高达97.2%。

愈创兰烃萘(Guaiazulene)为洋菊花的有效成分,具有良好的杀菌活性。王道林等^[28]在愈创兰烃萘结构中引入氨基噻唑基团,得到化合物32。在质量浓度为100 mg/L时,其对枯草杆菌有较强的抑制作用,对小麦赤霉病菌、黄瓜灰霉病菌具有一定抑菌活性,与氯霉素相当。



31 a: $R^1=R^2=H$ b: $R^1=CH_3$, $R^2=Br$

7 结语

本文对近年来一些在农业上具有杀虫、杀菌或除草活性的噻唑类化合物作了简单介绍。随着农药的大量使用,导致抗性激增。目前,杂环化合物的发展呈多元化的趋势,噻唑类杂环化合物具有高活性、广谱、对人低毒、对环境友好等特点,引起了人们的广泛关注,成为绿色农药研究的一个热点。随着科学技术和计算机技术的发展,噻唑类农药作用机理将得到更深入研究,为今后绿色农药的研发提供更全面的理论基础。

参考文献

- [1] 魏方林,戴金贵,朱国念,等.创制杀菌剂—噻唑唑[J].世界农药,2008,30(2):47-48.

- [2] 张学郎, 贾伟龙, 王一风. 主克白叶枯病的杀菌剂化合物: ZL, 99113411.7 [P]. 1999-09-01.
- [3] 张学郎. 一种含有噻菌酮的复合杀菌剂: ZL, 201410442628.7 [P]. 2014-12-24.
- [4] 贾海燕, 王立彤. 防治农作物细菌性病害的农药: ZL, 00132657.0 [P]. 2003-05-28.
- [5] 赵卫光, 刘桂龙, 王素华, 等. 新型稻田杀菌剂噻酰菌胺 [J]. 农药, 2003, 42 (10): 47-48.
- [6] 袁小勇, 张鹭, 韩小强, 等. 含1,3,4-噻二唑杂环的甲氧基丙烯酸酯类化合物的合成与杀菌活性研究 [J]. 有机化学, 2014 (1): 170-177.
- [7] 张一宾. 水稻田杀菌剂苯氧菌胺 (metominostrobin) 的开发 [J]. 世界农药, 2002, 24 (2): 6-12.
- [8] 亦冰. 新颖杀菌剂霜脲氰/噻唑菌酮的开发及作用特性 [J]. 世界农药, 2001, 23 (5): 47-48.
- [9] 徐英, 张静, 李森, 等. 异噻唑啉酮类化合物的合成与生物活性 [J]. 农药, 2014, 53 (10): 712-714.
- [10] Li Z S, Wang W M, Lu W, et al. Synthesis and Biological Evaluation of Nonsymmetrical Aromatic Disulfides as Novel Inhibitors of Acetohydroxyacid Synthase [J]. Bioor Med Chem Lett, 2013, 23 (13): 3723-3727.
- [11] Elliott A C, Hughes P, Plant A. Novel Herbicides: WO, 2006123088 [P]. 2006-11-23.
- [12] Dietrich H, Martelletti A, Rosinger C, et al. Chiral 2- (Benzylsulfinyl)-thiazole Derivatives and 2-[(1H-Pyrazol-4-ylmethyl)sulfinyl]-thiazole Derivatives, Method for the Production Thereof, and Use of Same as Herbicides and Plant Growth Regulators: WO, 2009068170 [P]. 2009-06-04.
- [13] Martelletti A, Dietrich H, Hoffmann M G, et al. New Thiazole Derivatives Useful as Herbicides and Plant Growth Regulators: DE, 102007012168 [P]. 2009-09-18.
- [14] 钱存卫, 黄海军, 费正皓, 等. 含噻唑、硫醚结构的1, 2, 4-三唑类化合物的合成及生物活性 [J]. 应用化学, 2015, 32 (4): 399-404.
- [15] Li Y X, Wang S H, Li Z M, et al. Synthesis of Novel 2-Phenylsulfonylhydrazono-3-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl- β -glucopyranosyl)thiazolidine-4-ones from Thiosemicarbazide Precursors [J]. Carbohydrate Research, 2006, 341 (17): 2867-2870.
- [16] 戴红, 苗文科, 刘建兵, 等. 新型含2-取代-1,3-噻唑烷的查尔酮类化合物的合成及其生物活性 [J]. 有机化学, 2012, 32 (9): 1690-1694.
- [17] 戴红, 赵元飞, 牛平, 等. 1-{4-[(2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷-3-基)甲基]-噻唑-2-基}-3-取代苯甲酰胺类化合物的合成及其生物活性 [J]. 有机化学, 2013, 33 (7): 1568-1572.
- [18] Kim D S, Kang S H, Kang K G, et al. Fungicidal Composition Containing *N*-(α -cyano-2-thenyl)-4-ethyl-2-(ethylamino)-5-thiazolecarboxamide: US, 2003203949 [P]. 2003-10-30
- [19] 仇是胜, 柏亚罗. 琥珀酸脱氢酶抑制剂类杀菌剂的研发进展 () [J]. 现代农药, 2015, 14 (1): 1-7.
- [20] Harrison W, Kulka M. Certain 2,4-Dimethyl-5-carboxamido-thiazoles: US, 3725427 [P]. 1973-04-03.
- [21] Dietz J, Gewehr M, Grote T, et al. Thiazole Carboxylic Acid Anilides: WO, 2006122933 [P]. 2006-11-23.
- [22] Dunkel R, Elbe H L, Greul J N, et al. Biphenylthiazolcarboxamide: DE, 102004041530 [P]. 2006-03-02.
- [23] 张画轻, 龚大伟, 许良忠. 含2-氯-5-噻唑甲氧基氯虫苯甲酰胺类化合物合成及生物活性 [J]. 农药, 2016, 55 (3): 170-173.
- [24] 柏亚罗, 顾林玲, 张晓进, 等. 专利过期重要农药品种手册 (2012—2016) [M]. 北京: 化学工业出版社, 2014: 2-11
- [25] 侯仲轲, 任叶果, 张立杰, 等. *N*-苯并噻唑-*N'*-特丁基酰胺类化合物的合成及生物活性研究 [J]. 精细化工中间体, 2002, 32 (4): 18-19.
- [26] 赵培亮, 王福, 黄伟, 等. 一种结构新颖的苯并噻唑硫醚类化合物的合成及杀菌活性 [J]. 有机化学, 2010, 30 (10): 1567-1573.
- [27] 胡艾希, 贺丽敏, 董敏宇, 等. 2-甲基-1-(4-芳基噻唑-2-基)-苯并咪唑-6-甲酸乙酯的合成、表征及生物活性 [J]. 高等学校化学学报, 2008, 29 (4): 739-744.
- [28] 王道林, 韩珊, 黄孝东, 等. 3-(2-取代噻唑-4-基)愈创兰烃萘的合成及抗菌活性 [J]. 有机化学, 2009, 29 (10): 1659-1663.

(责任编辑: 柏亚罗)

欧盟拟延长 45 种有效成分登记期限

欧盟成员国已投票决定延长45种农药有效成分的登记期限,以便有足够的时间来完成在欧盟的续展登记。这些有效成分均处于续展登记第4期(AIR-4),且这45种有效成分现有登记均于2019—2021年期满。AIR-4优先考虑低风险农药品种。45种有效成分中有25种属于这类低风险农药,它们大多是天然物质,登记有效期将延长1年。杀虫剂联苯菊酯、杀菌剂霜脲氰、除草剂吡唑草胺等3种有效成分登记有效期将延长2年。其余17种有效成分的登记期限将延长3年。这17种有效成分分别为杀虫剂吡虫啉、除虫菊素,杀菌剂十二环吗啉、丁香油,除草剂乙酸、苯草醚、香茅油、苯噻草酮、磺草酮,植物生长调节剂2,5-二氯苯甲酸甲酯、乙烯和留兰香油,杀鼠剂磷化铝、磷化钙、磷化镁,驱避剂碳钙钙、denathonium benzoate。该登记延长决定需要发布在欧盟官方公报上方能正式生效。

(顾林玲编译)