

◆ 创制与生测 ◆

2-(*N*-苯磺酰基吡啶-3-基)-3-*N*-酰基-5-苯基-1,3,4-噁唑啉类化合物抑菌活性研究

田月娥,车志平*,刘圣明,夏彦飞,杨晨光,胡梅,陈根强

(河南科技大学 林学院植物保护系 河南洛阳 471003)

摘要:为了研究2-(*N*-苯磺酰基吡啶-3-基)-3-*N*-酰基-5-苯基-1,3,4-噁唑啉类化合物中具有潜在应用价值的抑菌先导化合物。在0.1 g/L质量浓度下,采用菌丝生长速率法测定了14种2-(*N*-苯磺酰基吡啶-3-基)-3-*N*-酰基-5-苯基-1,3,4-噁唑啉类化合物对小麦赤霉病菌、白菜黑斑病菌、棉花枯萎病菌、水稻稻瘟病菌和烟草赤星病菌的室内抑菌活性。结果表明,化合物1~化合物14对所测5种植物病原菌均表现出不同程度的抑菌活性,其中化合物9和化合物14对小麦赤霉病菌、白菜黑斑病菌、棉花枯萎病菌、水稻稻瘟病菌和烟草赤星病菌5种植物病原菌活性较好,其抑制率分别为15.69%~31.08%和16.28%~29.41%,表现出一定的广谱抑菌活性。初步拟定将这2个化合物作为进一步衍生修饰的先导化合物。

关键词:2-(*N*-苯磺酰基吡啶-3-基)-3-*N*-酰基-5-苯基-1,3,4-噁唑啉类化合物;菌丝生长速率法;抑菌活性

中图分类号:TQ 450.2+1 文献标志码:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2018.04.002

Antifungal Activities of 2-(*N*-Arylsulfonylindol-3-yl)-3-*N*-acyl-5-phenyl-1,3,4-oxadiazolines

Tian Yue-e, Che Zhi-ping*, Liu Sheng-ming, Xia Yan-fei, Yang Chen-guang, Hu Mei, Chen Gen-qiang

(Department of Plant Protection, College of Forestry, Henan University of Science and Technology, Henan Luoyang 471003, China)

Abstract: In order to discover applicable lead compounds with antifungal activities from 2-(*N*-arylsulfonylindol-3-yl)-3-*N*-acyl-5-phenyl-1,3,4-oxadiazolines. Fourteen 2-(*N*-arylsulfonylindol-3-yl)-3-*N*-acyl-5-phenyl-1,3,4-oxadiazolines were prepared, and their antifungal activities were evaluated against *Fusarium graminearum*, *Alternaria brassicae*, *Fusarium oxysporium* f. sp. *Vasinfestum* synder et, *Pyricularia oryzae* and *Alternaria alternate* by mycelium growth rate method *in vitro* at the concentration of 0.1 g/L, respectively. A preliminary structure-activity relationship was studied, compound 1-compound 14 showed different degrees of antifungal activities on five kinds of plant pathogenic fungi. Among all derivatives, compound 9 and compound 14 exhibited broad-spectrum antifungal activities against five kinds of plant pathogenic fungi, with the final inhibitory rates of 15.69%-31.08% and 16.28%-29.41%, respectively. Compound 9 and compound 14 could be considered as the lead compounds.

Key words: 2-(*N*-arylsulfonylindol-3-yl)-3-*N*-acyl-5-phenyl-1,3,4-oxadiazoline; mycelium growth rate method; antifungal activity

中国是农业大国,农作物种类极其丰富。相应的农作物病虫害发生也较为复杂。农业现代化建

设持续推进,成果丰硕,然而,部分不合理的农业生产引发的问题不容忽视。

收稿日期:2018-04-02

基金项目:国家自然科学基金项目(U1604105) 河南省自然科学基金项目(182300410043、182300410016) 河南科技大学博士科研启动基金项目;河南科技大学 S RTP 项目(2016150)

作者简介:田月娥(1985—),女,甘肃省会宁县人,博士。研究方向:植物病原菌群体遗传学。E-mail: tianyuee1985@163.com

通讯作者:车志平(1984—),男,甘肃省天水市人,博士。研究方向:天然产物农药(天然活性化合物结构优化)。E-mail: zhipingche@163.com

杀菌剂大量、频繁使用造成病害抗性加剧,从而导致流行性病害频繁发生,市售杀菌剂已不能满足病害有效防治的要求。目前,对已商品化杀菌剂进行广泛筛选是病害防治采取的应急手段^[1-5]。然而,从长远角度考虑,研发结构新颖,筛选抑菌活性显著的化合物,并将其开发成新型杀菌剂已成为当务之急^[6-9]。新型杀菌剂的研发对促进中国新农药创制、农作物病害高效防控,推进农业现代化均具有积极意义。

近几年,*N*-取代苯磺酰基咪唑基团受到广泛关注,其具有显著的生物活性,对5-羟色胺受体表现出良好的亲和力^[10],对肽基白三烯(白三烯与肽结合的产物)表现出潜在拮抗效果^[11],以及较好的抗HIV-1活性^[12-13]。此外,含有1,3,4-噁唑啉基团的衍生物表现

出良好的生物活性,诸如抗菌活性^[14]、抗病毒活性^[15]和抑制几丁质合成^[16]等。研究表明,活性基团拼接是设计、获得潜在药物的有效方法之一^[17]。本研究将*N*-取代苯磺酰基咪唑基团和1,3,4-噁唑啉基团拼接,制备了系列2-(*N*-苯磺酰基咪唑-3-基)-3-*N*-酰基-5-苯基-1,3,4-噁唑啉类化合物^[18],并在室内测定了其对于常见植物病原菌的抑菌活性,以期发现具有潜在应用价值的化合物提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 供试化合物

供试化合物1~化合物14对应的化学结构见图1。化合物结构表征参见作者前期发表的相关论文^[18]。

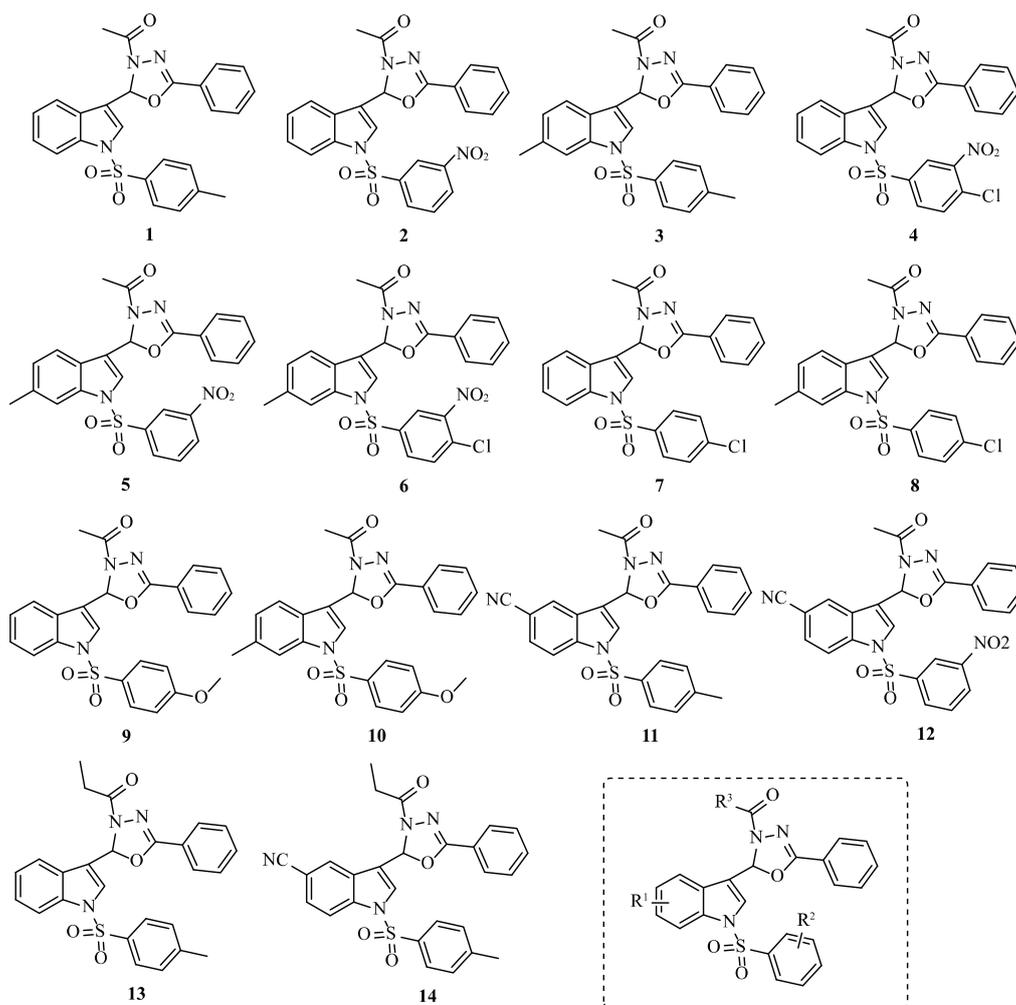


图1 化合物1~化合物14的化学结构

1.2 供试菌株及培养基

供试菌株:小麦赤霉病菌(*Fusarium graminearum* Schw.)、白菜黑斑病菌(*Alternaria brassicae* Sacc.)、

棉花枯萎病菌(*Fusarium oxysporium* f. sp. *Vasinfec-tum* synder et Hansen)、水稻稻瘟病菌(*Pyricularia oryzae* Cav.)和烟草赤星病菌(*Alternaria alternata*

Keissler)。5种病原菌株由西北农林科技大学无公害农药研究中心和河南科技大学林学院农药实验室提供。

培养基 PDA培养基(配比为马铃薯200 g、葡萄糖20 g、琼脂粉20 g,蒸馏水定容至1 000 mL)。

1.3 试验方法

将2-(*N*-苯磺酰基吡啶-3-基)-3-*N*-酰基-5-苯基-1,3,4-噁唑啉类化合物1~化合物14用一定量丙酮溶解,并在0.1 g/L质量浓度下,采用菌丝生长速率法测定其对小麦赤霉病菌、白菜黑斑病菌、棉花枯萎病菌、水稻稻瘟病菌和烟草赤星病菌的室内抑菌活性。

$$\text{抑制率}/\% = \frac{\text{对照平均生长直径} - \text{处理平均生长直径}}{\text{对照平均生长直径}} \times 100$$

2 结果与讨论

由表1可见:所测2-(*N*-苯磺酰基吡啶-3-基)-3-*N*-酰基-5-苯基-1,3,4-噁唑啉类化合物1~化合物14对小麦赤霉病菌、白菜黑斑病菌、棉花枯萎病菌、水稻稻瘟病菌和烟草赤星病菌5种常见植物病原菌均表现出不同程度的抑菌活性,其中化合物9和化合物14对上述5种植物病原菌表现出较好的抑菌活性。

表1 化合物1~化合物14对5种植物病原菌的抑制率

%

化合物	小麦赤霉病菌	白菜黑斑病菌	棉花枯萎病菌	水稻稻瘟病菌	烟草赤星病菌
1	12.16 ± 0.68	15.69 ± 0.57	13.72 ± 0	11.63 ± 1.16	6.38 ± 0.61
2	18.92 ± 0.39	13.73 ± 0.57	11.76 ± 0.57	4.56 ± 0.67	10.64 ± 1.06
3	16.22 ± 0.68	23.53 ± 0.57	9.80 ± 0.57	30.23 ± 0.67	6.38 ± 0.61
4	13.51 ± 0.68	9.80 ± 0.57	7.84 ± 0.57	6.98 ± 1.34	25.53 ± 0.61
5	32.43 ± 0.39	13.73 ± 0.98	19.61 ± 0.57	16.28 ± 0.67	19.15 ± 1.62
6	20.27 ± 0.39	15.69 ± 0.98	13.72 ± 0.57	13.95 ± 0.67	17.02 ± 0.61
7	24.32 ± 0.39	15.69 ± 1.50	13.72 ± 0.57	13.95 ± 2.42	21.28 ± 0.61
8	31.08 ± 0.68	13.73 ± 0.57	15.69 ± 0	16.28 ± 1.16	12.77 ± 1.06
9	31.08 ± 0	29.41 ± 0.57	15.69 ± 0	27.91 ± 1.34	29.79 ± 0.61
10	24.32 ± 0.39	11.76 ± 0.57	17.65 ± 0.57	16.28 ± 1.34	19.15 ± 0.61
11	17.67 ± 0.39	13.73 ± 0.57	19.61 ± 0.57	13.95 ± 1.34	14.89 ± 0.61
12	16.22 ± 0.39	7.84 ± 0.57	18.65 ± 0.57	13.95 ± 1.78	14.89 ± 0.61
13	16.22 ± 0.39	13.73 ± 0.57	21.57 ± 0.57	13.95 ± 0	17.02 ± 0.61
14	22.97 ± 0.39	21.57 ± 0.57	29.41 ± 0.57	16.28 ± 2.01	27.66 ± 0
噁霉灵	67.12 ± 0.84	52.43 ± 1.10	70.33 ± 0.63	77.17 ± 1.23	71.73 ± 1.12

个别化合物具有高度选择性,仅对某种植物病原菌具有较好的抑菌活性。化合物3仅对水稻稻瘟病菌表现出较好的抑菌活性,其抑制率为30.23%;化合物4仅对烟草赤星病菌表现出较好的抑菌活性,其抑制率为25.53%;化合物5和化合物8均仅对小麦赤霉病菌表现出较好的抑菌活性,抑制率分别为32.43%和31.08%。初步拟定将化合物9和化合物14作为衍生合成新型杀菌剂的先导化合物,为进一

在0.1 g/L质量浓度下,化合物9和化合物14对上述5种植物病原菌的抑制率分别为31.08%、29.41%、15.69%、27.91%、29.79%和22.97%、21.57%、29.41%、16.28%、27.66%。整体而言,当取代基R¹为H、5-CN, R²为*p*-OCH₃、*p*-CH₃, R³为*p*-CH₃、*p*-CH₂CH₃时,所得化合物抑菌活性较好。

活性测定结果表明,化合物5、化合物8、化合物9、化合物7和化合物10对小麦赤霉病菌的抑菌率分别为32.43%、31.08%、31.08%、24.32%和24.32%;化合物3、化合物9和化合物14对白菜黑斑病菌的抑菌率分别为23.53%、29.41%和21.57%;化合物5、化合物11、化合物13和化合物14对棉花枯萎病菌的抑菌率分别为19.61%、19.61%、21.57%和29.41%;化合物3、化合物9和化合物14对水稻稻瘟病菌的抑菌率分别为30.23%、27.91%和16.28%;化合物4、化合物9和化合物14对烟草赤星病菌的抑菌率分别为25.53%、29.79%和27.66%。由此可见,化合物9和化合物14具有广谱抑菌活性。化合物9对小麦赤霉病菌、白菜黑斑病菌、水稻稻瘟病菌和烟草赤星病菌的抑菌率均大于25%;化合物14对小麦赤霉病菌、白菜黑斑病菌、棉花枯萎病菌和烟草赤星病菌的抑菌率均大于20%。

步衍生合成高抑菌活性化合物提供依据。

3 结论

为了发现具有潜在应用价值的抑菌先导化合物,本研究采用菌丝生长速率法在0.1 g/L质量浓度下测定了14个2-(*N*-苯磺酰基吡啶-3-基)-3-*N*-酰基-5-苯基-1,3,4-噁唑啉类化合物对5种常见植物病原菌菌丝生长的抑制活性。抑菌活性试验结果表明,化

合物9和化合物14对小麦赤霉病菌、白菜黑斑病菌、棉花枯萎病菌、水稻稻瘟病菌和烟草赤星病菌5种植物病原菌均表现出较好的抑菌活性,具有广谱抑菌活性。结果表明,当取代基 R^1 为H、5-CN, R^2 为 p -OCH₃、 p -CH₃, R^3 为 p -CH₃、 p -CH₂CH₃时,所得化合物9和化合物14抑菌活性较好。该研究为今后选择合成高抑菌活性的2-(*N*-苯磺酰基吡啶-3-基)-3-*N*-酰基-5-苯基-1,3,4-咪唑啉类衍生物及其在农用活性方面的研究提供了一定的借鉴和参考。

参考文献

- [1] 田雪莲,尹显慧,李荣玉,等.几种杀菌剂对番茄枯萎病的毒力及田间防效[J].农药,2015,54(2):143-145.
- [2] 刘圣明,海飞,车志平,等.4种杀菌剂及其复配剂对番茄灰霉病菌的毒力[J].植物保护,2017,43(2):230-234.
- [3] 黄世广,吴锦霞,乔德丰,等.5种杀菌剂防治小麦赤霉病的田间药效评价[J].世界农药,2015,37(4):59-60.
- [4] 王恒亮,郭艳春,穆长安,等.不同杀菌剂对小麦纹枯病和赤霉病的防治效果[J].植物保护,2017,43(1):193-198.
- [5] 李斌,黄福旦,王国荣.5种杀菌剂防治小麦赤霉病的效果[J].浙江农业科学,2017,58(3):442-443.
- [6] 车志平,刘圣明,魏素玲,等.3-醛基咪唑类化合物的合成及对玉米大、小斑病菌的抑制作用[J].农药,2015,54(3):177-179.
- [7] 车志平,田月娥,刘圣明,等.几种含羟基类化合物的抑菌活性[J].农药,2015,54(12):930-932.
- [8] 陈根强,车志平,田月娥,等.取代咪唑-3-甲醛类化合物抑菌活性研究[J].现代农药,2016,15(5):12-14.
- [9] Xu H, Zeng X W. Synthesis of Diaryl-azo Derivatives as Potential Antifungal Agents [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2010, 20 (14): 4193-4195.
- [10] Pullagurta M, Siripurapu U, Kolanos R, et al. Binding of Amine-substituted *N*-Benzenesulfonylindoles at Human 5-HT₆ Serotonin Receptors [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2005, 15 (23): 5298-5302.
- [11] Brown F J, Cronk L A, Aharony D, et al. 1,3,6-Trisubstituted Indoles as Peptidoleukotriene Antagonists: Benefits of a Second, Polar, Pyrrole Substituent [J]. J Med Chem, 1992, 35 (13): 2419-2439.
- [12] Che Z P, Tian Y E, Hu Z J, et al. Synthesis and *in vitro* Anti-HIV-1 Activity of a Series of *N*-Arylsulfonyl-3-propionylindoles [J]. Z Naturforsch C, 2016, 71 (5/6): 105-109.
- [13] Xu H, Lv M. Developments of Indoles as Anti-HIV-1 Inhibitors [J]. Current Pharmaceutical Design, 2009, 15 (18): 2120-2148.
- [14] Li D J, Dan F J, Fu H Q. Synthesis and Antibacterial Activities of Bis-1,3,4-oxadiazoline Derivatives [J]. Heterocyclic Communications, 2008, 14 (6): 465-468.
- [15] El-Emam A A, Al-Deeb O A, Al-Omar M, et al. Synthesis, Antimicrobial, and Anti-HIV-1 Activity of Certain 5-(1-Adamantyl)-2-substituted Thio-1,3,4-oxadiazoles and 5-(1-Adamantyl)-3-substituted Aminomethyl-1,3,4-oxadiazoline-2-thiones [J]. Bioorg Med Chem, 2004, 12 (19): 5107-5113.
- [16] Ke S Y, Liu F Y, Wang N, et al. 1,3,4-Oxadiazoline Derivatives as Novel Potential Inhibitors Targeting Chitin Biosynthesis: Design, Synthesis and Biological Evaluation [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19 (2): 332-335.
- [17] Lima L M, Barreiro E J. Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design [J]. Curr Med Chem, 2005, 12 (1): 23-49.
- [18] Xu H, Che Z P, Wang Q. An Efficiently Sonochemical Synthesis of 2-(*N*-Arylsulfonylindol-3-yl)-3-*N*-acyl-5-phenyl-1,3,4-oxadiazolines [J]. Heterocycles, 2010, 82 (1): 825-832.

(责任编辑:顾林玲)

欧盟将不再续登乙螨唑和苯氧喹啉

欧盟委员会发布草案,决定不再批准杀螨剂乙螨唑、杀菌剂苯氧喹啉续展登记。乙螨唑未获得欧盟续展登记的原因主要有:其对水生无脊椎动物、非靶标节肢动物存在高风险;由于缺少残留数据支持,消费者膳食风险评估无法完成;此外,乙螨唑具有生物富集性和毒性。苯氧喹啉未获得欧盟续展登记的原因为其具有危险特性,残效期长,具有生物富集性和毒性。早在2013年,苯氧喹啉就被欧盟认定为对地表水具有重大风险,为优先危险物质。

目前,草案尚未通过欧盟成员国投票表决,欧盟委员会预计该项草案将在2018年第4季度通过。乙螨唑登记有效期已延长至2019年7月31日,苯氧喹啉延长至2019年4月30日。一旦草案通过,则乙螨唑、苯氧喹啉登记延长或将取消。

乙螨唑(Yashima化学公司)由日本住友化学递交续展登记申请,用于仁果、李子、桃子、油桃、杏子、樱桃、柑橘、葡萄树、草莓、番茄、茄子、葫芦、棉花和观赏植物。苯氧喹啉由陶氏益农递交续展登记申请,用于谷物、葡萄树、瓜类和草莓等。

(顾林玲译自《AGROW》)