

# 具有农药活性的1,3,4-噁二唑类化合物研究进展

周波, 杨子辉\*, 刘伊瑶

(山东琦基作物科学有限公司 技术部, 山东 淄博 250035)

**摘要:** 1,3,4-噁二唑类杂环化合物不仅具有广泛的生物活性,如杀菌、杀虫、抗植物病毒、除草等活性,还具有选择性好、活性高、毒性低等特点,现正逐渐成为农药的一个重要类别.因此,将1,3,4-噁二唑类化合物的活性特点进行归类,分为杀虫、杀菌、除草和抗植物病毒活性.此外,并对该类化合物的研究趋势进行了展望.

**关键词:** 1,3,4-噁二唑类;杀虫活性;杀菌活性;除草活性;抗植物病毒活性

**中图分类号:** TQ455;S482 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-5639(2017)06-0085-04

**DOI:** 10.14091/j.cnki.kmxyxb.2017.06.019

## Progress on Agrochemical Activities of 1,3,4-oxadiazole Derivatives

ZHOU Bo, YANG Zihui\*, LIU Yiyao

(Technology Department, Shandong Qiji Chemical Co Ltd, Zibo, Shandong, China 250035)

**Abstract:** 1,3,4-oxadiazole Derivatives contained not only wide biology activity in insecticidal, fungicidal, antiviral and herbicidal activities but also good selectivity, high activity but low toxicity, and gradually becomes an important sort of pesticide. So it's necessary to classify the active features of 1,3,4-oxadiazole derivatives into insecticidal, fungicidal, antiviral and herbicidal activities and to study the developing prospects of this kind of compound.

**Key words:** 1,3,4-oxadiazole; insecticidal; fungicidal; herbicidal; antiviral

1,3,4-噁二唑(1,3,4-oxadiazole),是含O和N原子的五元杂环,其具有广泛的医药和农药活性<sup>[1]</sup>.随着对五元杂环的研究深入,杂环变化位点多样,1,3,4-噁二唑类化合物在农药领域也已经有部分商品化,如法国罗纳·普朗克公司推出的原卞啉氧化酶抑制剂类丙炔噁草酮(Oxadiazargyl)<sup>[2]</sup>和噁草酮(Oxadiazon)<sup>[3]</sup>,前者可以防除水稻、马铃薯田的1年生和多年生禾本科的稗草、莎草科的异型莎草.因此,本研究依据1,3,4-噁二唑化合物结构特点,将1,3,4-噁二唑类化合物的活性进行归类,分为杀虫、杀菌、除草和抗植物病毒活性,并对该类化合物的研究趋势进行展望.

### 1 杀虫活性

近年来,有农药科技人员将研究侧重于杀虫活性

化合物的新颖机制,如昆虫生长调节剂.华东理工大学部分农药研究人员发现1,3,4-噁二唑类化合物在杀虫方面的应用.钱旭红课题组的张荣等<sup>[4]</sup>设计合成的N-(5-芳基-1,3,4-噁二唑-2-基)取代酰胺类化合物(图1),可抑制昆虫的几丁质合成,并使昆虫的蛋白质合成能力降低,大部分化合物在 $10^{-4}$  g/L质量浓度下对野果蝇有明显的杀灭作用.郑秀棉<sup>[5]</sup>发现,2,5-二取代-1,3,4-噁二唑是具有强烈生物活性的一类昆虫生长调节剂.以含氟羧酸为原料,设计并合成的含2,4-二氯-5-氟苯基的不对称取代的2,5-二芳基-1,3,4-噁二唑类新化合物,初步活性试验表明,化合物2,2-(2,4-二氯-5-氟-苯基)-5-(2-氯-4,5-二氟-苯基)-1,3,4-噁二唑(图2)在 $1.25 \times 10^{-4}$  mg/kg下的杀虫活性仍可达100%.

石炜<sup>[6]</sup>仍以2,5-二取代-1,3,4-噁二唑为母核,以

收稿日期:2017-04-07

作者简介:周波(1975—),男,山东博兴人,农艺师,主要从事除草剂剂型开发及推广研究.

\* 通讯作者:杨子辉(1980—),男,山东潍坊人,工程师,主要从事除草剂开发及工艺研究, E-mail: kih352869@163.com.

基本的酯、醛和羧酸为原料,合成了 2,2-二甲基-3-(2,2-二氯乙烯基)-环丙基化合物对黏虫有杀灭活性。

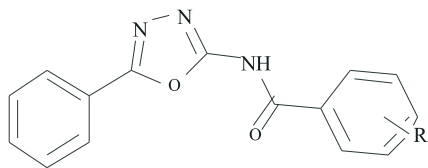


图1 *N*-(5-芳基-1,3,4-噁二唑-2-基)取代酰胺

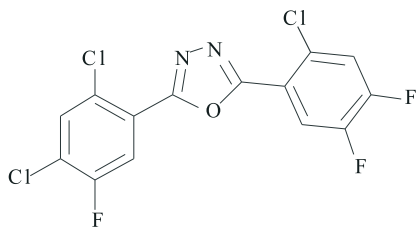


图2 2,2-(2,4-二氯-5-氟-苯基)-5-(2-氯-4,5-二氟-苯基)-1,3,4-噁二唑

陈寒松等<sup>[7]</sup>以 5-吡唑基-1,3,4-噁二唑-2-硫酮为原料,利用相转移催化法,分别与 2-溴乙基取代苯基醚和 1,ω-二溴烷烃反应,合成的 2-取代苯氧乙硫基-5-吡唑基-1,3,4-噁二唑(图 3)具有一定的杀虫活性。2009 年,张文文等<sup>[8]</sup>设计合成的以 2-氨基-5-芳基-1,3,4-噁二唑为模板的苯甲酰脲类化合物(图 4),但在 500 mg/L 质量浓度下未表现出杀虫活性。

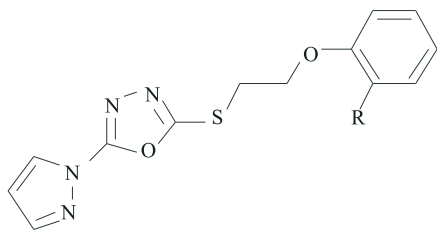


图3 2-取代苯氧乙硫基-5-吡唑基-1,3,4-噁二唑

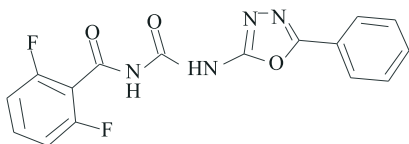
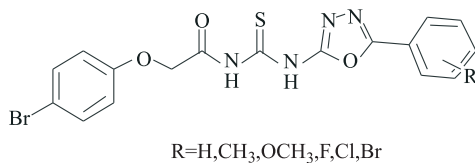


图4 含氟的苯甲酰脲类化合物

## 2 杀菌活性

吴瑛<sup>[9]</sup>将苯氧乙酸,硫脲基团与 1,3,4-噁二唑基团拼接,设计合成化合物(图 5),在 50 mg/L 质量浓度下,大部分化合物对黄瓜灰霉病抑制率均在 90% 以上,对苹果纹轮病菌有中等抑制活性,可作为先导化合物进一步研究。陈锦露等<sup>[10]</sup>报道了 5-(2-芳酰基)-芳氧甲基-2-苯基-1,3,4-噁二唑(图 6)的

合成,部分化合物活体测试条件下对黍霜霉病的防治效果较好。



R=H,CH<sub>3</sub>,OCH<sub>3</sub>,F,Cl,Br

图5 含硫脲基1,3,4-噁二唑化合物

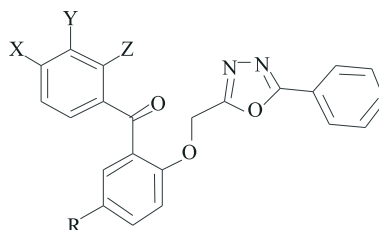


图6 5-(2-芳酰基)-芳氧甲基-2-苯基-1,3,4-噁二唑

覃章兰等<sup>[11]</sup>设计合成的系列化合物 *N*-1,3,4-噁二唑基-*N*-呋喃甲酰基硫脲(图 7),抑菌法生物活性测试结果显示,各目标产物对黄瓜灰霉病菌的抑制效果较好,最高可达 97%。

滕信焕等<sup>[12]</sup>设计合成的 2-取代苯胺基-5-[5-甲基-3-(4-三氟甲基苯基)-4-异噁唑-4-基]-1,3,4-噁二唑化合物(如图 8 所示),大部分化合物对番茄灰霉病菌表现出较好的抑制活性,其最好的活性化合物  $EC_{50} = 14.03 \mu\text{g/mL}$ ,均低于对照药剂多菌灵 ( $48.68 \mu\text{g/mL}$ )。李秀文等<sup>[13]</sup>设计合成的 *N*-1,3,4-(噁)二唑基-*N'*-对溴苯氧乙酰基硫脲(图 9),在 50 mg/L 质量浓度下,大部分化合物对水稻纹枯病菌(*Rhizatoniasolani*)和黄瓜灰霉病菌(*Botrytis cinerea*)的抑制率均达 85% 以上。

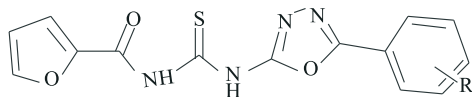


图7 *N*-1,3,4-噁二唑基-*N*-呋喃甲酰基硫脲

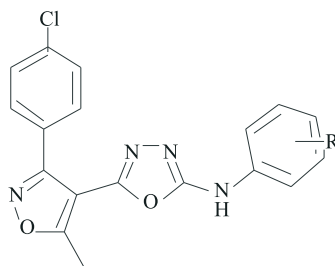


图8 2-取代苯胺基-5-[5-甲基-3-(4-三氟甲基苯基)-4-异噁唑-4-基]-1,3,4-噁二唑化合物

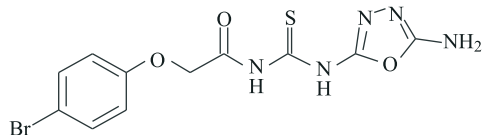


图9 N-1,3,4-(噁)二唑基-N'-对溴苯氧乙酰基硫脲

郑娟等<sup>[14]</sup>以4-吡啶甲酸、芳香醛为原料,经缩合、氧化成环和酰化等多步反应,合成了吡啶甲酰胺噁二唑类化合物,活性测试结果显示,化合物对所测的5种供试病原菌都具有较好的杀菌活性,其中2-(吡啶-4-甲酰胺基)-5-对甲基苯基-1,3,4-噁二唑(图10)对小麦赤霉病菌的抑制活性可达到100%。徐维明等<sup>[15]</sup>报道了含1,3,4-噁二唑的硫醚类化合物-2-取代基-5-(2,4-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑类(图11),其对半夏立枯病菌有明显的抑制活性。

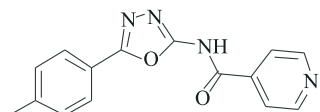


图10 2-(吡啶-4-甲酰胺基)-5-对甲基苯基-1,3,4-噁二唑

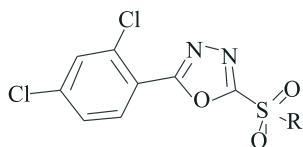


图11 2-取代基-5-(2,4-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑类

总之,针对1,3,4-噁二唑基团报道的杀菌活性化合物,多以含硫脲和杂环与1,3,4-噁二唑相连接。而基于已有商品化品种进行改造和衍生,可以在先导杀菌化合物发现上减少难度。

### 3 除草活性

杨小洪等<sup>[16]</sup>以脱氢松香酸为原料,经酯化、腈解、关环和亲核取代反应得到了2-取代硫醚-5-脱氢松香基-1,3,4-噁二唑(图12),采用小杯法测试活性,结果表明部分化合物对稗草根茎有一定抑制活性。陈寒松<sup>[17]</sup>合成的化合物(图13),对稗草和油菜有一定抑制活性。

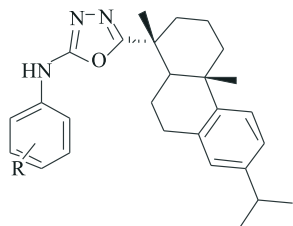


图12 2-取代硫醚-5-脱氢松香基-1,3,4-噁二唑

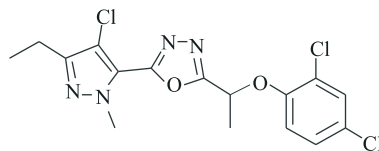


图13 含吡唑基的1,3,4-噁二唑

朱有全等<sup>[18]</sup>报道的3-(嘧啶基-2)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮衍生物(图14),并总结了定量的结构与活性关系,研究表明,采用油菜平皿法和稗草小杯法进行测试,部分化合物表现出较好的除草活性。

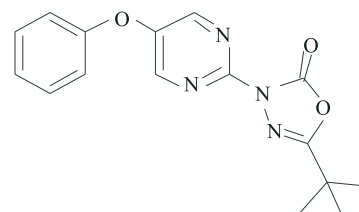


图14 3-(嘧啶基-2)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

### 4 抗植物病毒活性

烟草花叶病毒(Tobacco mosaic virus, TMV)是最常见的植物病毒之一,它能侵染烟草、黄瓜、马铃薯、番茄等,而目前防治该病毒的药剂如病毒必克、病毒A、宁南霉素,防治效果一般。因此,开发新型抗植物病毒药物具有一定前景。

甘秀海等<sup>[19]</sup>以查尔酮为母核,设计合成了26个新型含1,3,4-噁二唑查尔酮衍生物,该类化合物对烟草花叶病毒具有较高的抑制活性,如化合物(图15)对TMV表现出较好的抑制活性, $EC_{50}$ 值为20.9  $\mu\text{g/mL}$ ,优于对照药剂宁南霉素(37.9  $\mu\text{g/mL}$ )。

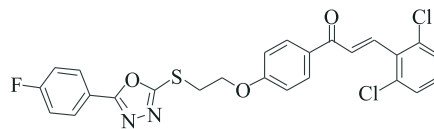


图15 含1,3,4-噁二唑查尔酮

### 5 总结与展望

本文对近年来一些具有农药活性的1,3,4-噁二唑类化合物进行了简要介绍,从上述可以看出,该类化合物具有广泛的活性应用,主要有以下几点:1)从杀虫活性来看,2,5-双取代的1,3,4-噁二唑化合物具有较好的杀虫活性,且有较广的杀虫谱。该类化合物与一些吡啶、噻唑等杂环连接,可能会提高新化合物的杀虫活性。2)在杀菌方面,将1,3,4-噁二唑与含硫的基团,如硫脲,砒基拼合,可提供广阔的发展空间。3)所报道的除草和抗植物病毒活性的化合

物结构多样,具有一定的潜力.

目前,所含有 1,3,4-噁二唑的农药品种主要应用于除草,如丙炔噁草酮,该品种应用于玉米和小麦等作物的阔叶杂草防除,具有低剂量、低毒和高效的特点,使用剂量仅为  $30 \sim 45 \text{ g/hm}^2$ ,且对小麦安全,在小麦田除草剂市场占有一定的市场份额.由于新型杀虫剂 1,3,4-噁二唑在有些方面的开发尚属空白,特别是对蜜蜂低毒、低残留和速效杀虫剂的开发势在必行.需要指出的是,所研发的 1,3,4-噁二唑类化合物,要进行系统的活性筛选,毒理和安全性评价,以及大田试验,深入考虑低剂量和活性因素等特点,以增加该类杀虫剂与其他品种(如烟碱类)的竞争优势.另外,在抗植物病毒和杀线虫方面,1,3,4-噁二唑类化合物也可进行合成和深入开发研究.总之,在以后的研究中,有望通过结构修饰得到高效低毒的绿色新型 1,3,4-噁二唑类农药.

#### [参考文献]

- [1] GIBSON M S. Intramolecular 1,3-dipolar additions nitro-and carbonyl groups[J]. Tetrahedron, 1962, 18(12): 1377-1380.
- [2] 孙家隆,周凤艳. 现代农药应用技术丛书:除草剂卷[M]. 北京:化学工业出版社,2016.
- [3] 刘长令,柴宝山. 新农药创制与合成[M]. 北京:化学工业出版社,2013.
- [4] 张荣,钱旭红. *N*-(5-芳基-1,3,4-噁二唑-2-基)取代酰胺的合成及生物活性[J]. 农药学学报,1999(2): 88-90.
- [5] 郑秀棉. 新型含氟 1,3,4-噁二唑类昆虫生长调节剂的合成、活性及构效关系[D]. 上海:华东理工大学,2003.
- [6] 石玮. 新型噁二唑类昆虫生长调节剂的合成、活性及构效关系[D]. 上海:华东理工大学,2000.
- [7] 陈寒松,李正名,王忠文. 2-取代苯氧乙硫基-5-吡唑基-1,3,4-噁二唑和 1,ω-二(5-吡唑基-1,3,4-噁二唑-2-硫代)烷烃的合成及生物活性[J]. 合成化学,1999(2): 164-169.
- [8] 张文文,郑震,彭延庆,等. 苯甲酰脲类化合物的合成及杀虫活性[J]. 农药学学报,2009,11(1): 36-40.
- [9] 吴瑛. 1,3,4-噁二唑类衍生物的合成及杀菌活性研究[J]. 岳阳职业技术学院学报,2011,26(5): 67-71.
- [10] 陈锦露. 5-(2-芳酰基)-芳氧甲基-2-苯基-1,3,4-噁二唑的合成及对黍霜霉病的防治活性[J]. 世界农药,2005,27(3): 18-21.
- [11] 覃章兰,王芬华,李秀文,等. *N*-1,3,4-(噁)二唑基-*N'*-噻甲酰基硫脲的合成及杀菌活性研究[J]. 应用化学,2006,23(2): 215-217.
- [12] 滕信煥,姜林,周少方,等. 含异噁唑环的 2,5-二取代-1,3,4-噁二唑化合物的合成及杀菌活性[J]. 合成化学,2012,20(1): 73-75.
- [13] 李秀文,覃章兰. *N*-1,3,4-(噁)二唑基-*N'*-对溴苯氧乙酰基硫脲的合成及其抑菌活性[J]. 农药学学报,2006,8(1): 83-86.
- [14] 郑娟,陈雨,吴孔丽,等. 吡啶-4-甲酰胺噁二唑化合物的合成及性质研究[J]. 有机化学,2013,33(7): 1536-1539.
- [15] 徐维明,宋宝安,杨松,等. 2-取代基-5-(2,4-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑类衍生物及其合成方法和应用: CN101812034A [P]. 2010-08-25.
- [16] 杨小洪,曹宇,史伯安,等. 2-取代硫醚-5-脱氢松香基-1,3,4-噁二唑/噁二唑类化合物的合成及生物活性[J]. 化学研究与应用,2015(5): 717-721.
- [17] 陈寒松,李正名,李佳凤,等. 2-取代-5-吡唑基-1,3,4-噁二唑类化合物的合成及生物活性[J]. 高等学校化学学报,2000,21(10): 1520-1523.
- [18] 朱有全,刘卫敏,刘斌,等. 具有除草活性的 3-(噻唑基-2)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮衍生物的设计、合成与定量构效关系的研究[J]. 有机化学,2009,29(4): 638-642.
- [19] 甘秀海,胡德禹,王艳娇,等. 含 1,3,4-噁二唑查尔酮衍生物的设计、合成、抗病毒活性及相互作用研究[J]. 中国科学(化学),2016,46(11): 1204-1209.

