

科技与开发

嘧菌环胺的合成与杀菌活性

柴宝山, 刘长令, 李志念

(沈阳化工研究院, 沈阳 110021)

摘要:以甲基环丙基酮和乙酸乙酯为原料,一步制得环丙酰基丙酮,再与苯基胍反应得到目标产物,其结构经核磁验证。室内生物活性测定结果表明该化合物具有广谱的杀菌活性,在100 mg/L对白粉病、灰霉病、稻瘟病具有较好的防治效果,即使在25 mg/L对灰霉病和稻瘟病仍有很好的防效。

关键词:嘧菌环胺;合成;杀菌活性

中图分类号:TQ460.3 **文献标志码:**A **文章编号:**1006-0413(2007)06-0377-02

Synthesis of Cyprodinil and Its Fungicidal Activity

CHAI Bao-shan, LIU Chang-ling, LI Zhi-nian

(Shenyang Research Institute of Chemical Industry, Shenyang 110021, China)

Abstract: Cyprodinil was synthesized by reacting 1-phenylguanidine with 1-cyclopropylbutane-1,3-dione prepared from ethyl acetate and 1-cyclopropylethanone, and its structure was confirmed by ^1H NMR. The biological test results in green house show that cyprodinil has good fungicidal activity against powdery mildew, gray mold and rice blast at 100 mg/L, and gives 80-100% control against gray mold and rice blast at 25 mg/L.

Key words: cyprodinil; synthesis; fungicidal activity

嘧啉胺类化合物是一类重要的杀菌剂,对灰霉病等有特效。嘧霉胺和嘧菌胺的作用机理是抑制病原菌蛋白质分泌,包括降低一些水解酶水平,据推测这些酶与病原菌进入寄主植物并引起寄主组织的坏死有关,而嘧菌环胺是蛋氨酸生物合成抑制剂,同三唑类、咪唑类、吗啉类、二羧酸亚胺类、苯基吡咯类杀菌剂无交互抗性,对敏感或抗性病原菌均有优异的活性^[1]。嘧菌环胺是由瑞士诺华公司(现先正达)开发,专利申请日为1987年9月28日,专利即将过期。其合成工艺简单,是很有前途的杀菌剂^[2]。嘧菌环胺合成方法很多,从环保、经济等方面进行了综合评价。选择甲基环丙基酮为起始原料,一步制得环丙酰基丙酮,再与苯基胍反应得到目标产物;并对嘧菌环胺进行了杀菌活性的测定。合成路线如下:

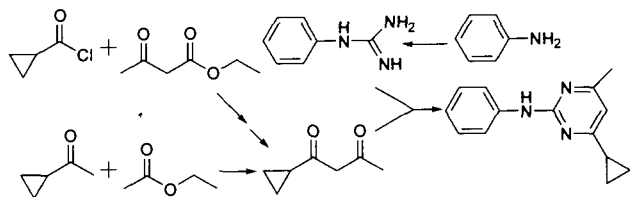


图1 嘧菌环胺的合成路线

1 实验部分

收稿日期:2007-02-10

基金项目:国家重点基础研究发展规划项目(2003CB114400);“十一五”国家科技支撑计划项目(2006BAE01A01-2)

作者简介:柴宝山(1982-),男,硕士研究生在读,研究方向:新农药创制。E-mail: chaibaoshan@163.com。

通讯作者:刘长令(1963-), Tel: 024-62353330, E-mail: liuchangling@vip.163.com。

1.1 仪器和试剂

天津分析仪器厂生产的RY-1型熔点仪,Mercury 300 (Varian)核磁共振仪(溶剂为 CDCl_3 , TMS为内标)。甲基环丙基酮、乙酸乙酯、苯基胍碳酸盐和甲基叔丁基醚均为工业品,其余未加注明均为市售化学试剂。

1.2 环丙酰基丙酮的合成

取4 g(0.1 mol)氢化钠(60%)于125 mL三口瓶中,依次加入45 mL甲基叔丁基醚、甲基环丙基酮(4.2 g, 0.05 mol),慢慢滴加乙酸乙酯(8.8 g, 0.1 mol),1 h滴完,反应液变稠,补加20 mL甲基叔丁基醚,反应3 h后过滤,取滤饼于烧杯中,加入100 mL乙酸乙酯,滴加稀盐酸调至弱酸性,分出有机层,减压脱溶得4.54 g淡黄色液体,粗收率64.4%。柱层析得3.92 g无色液体^[3]。

1.3 目标化合物嘧菌环胺的合成

取苯基胍碳酸盐(3.3 g, 0.01 mol)于125 mL反应瓶中,依次加入50 mL乙醇及(15.2 g, 0.012 mol)环丙酰基丙酮,升温回流反应5 h, TLC监测反应完毕,减压脱溶,柱层析得1.71 g白色固体,收率76%,熔点76 $^{\circ}\text{C}$ ~77 $^{\circ}\text{C}$ (文献值为75.9 $^{\circ}\text{C}$)^[4]。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (dd, 2H, Ph-2,6-2H), 7.31 (dd, 2H, Ph-3,5-2H), 7.26 (s, 1H, NH), 7.00 (m, 1H, Ph-4-H), 6.52 (s, 1H, Py-H), 2.37 (s, 3H, CH_3), 1.87 (m, 1H, CH), 1.16 (m, 2H, CH_2), 1.02 (m, 2H, CH_2)。

2 生物活性测定

2.1 试验材料与方法

药液配制:称取新化合物0.0088 g溶解到2 mL 丙酮中,加入含0.1%吐温80的水,配制成400 mg/L的药液20 mL。经再稀释可以制得需要量的低质量浓度的新化合物溶液。

喷雾处理:喷雾器类型为立体作物喷雾机,喷雾压力为1.5 kg/cm²,喷液量约为1000 L/hm²,同时处理上述试验材料,然后自然风干,24 h后接种病原菌。

试验材料、调查方法等参考文献^[5-10]。按0~100分级,0表示无活性,100表示全部杀死或防治效果为100%。

2.2 试验结果

对白粉病、灰霉病、稻瘟病、霜霉病、炭疽病等进行了筛选,如表1所示,噻菌环胺在较低剂量下对白粉病、灰霉病、稻瘟病均具有较好防治效果,尤其对灰霉病有特效,但对霜霉病、炭疽病无效。

表1 生物活性数据表

供试药剂	剂量 (mg·L ⁻¹)	防治靶标与防效/%		
		白粉病	灰霉病	稻瘟病
噻菌环胺	400	100	100	100
	100	85	100	100
	25	30	80	100
	8.3	10	50	50
	2.8	0	50	0

3 结论

以甲基环丙基酮及乙酸乙酯为原料,一步制得环丙酰基丙酮,再与苯基胍反应得到噻菌环胺,通过核磁验证了

其结构。对目标化合物进行了初步的生物活性测定,表明该化合物对白粉病、灰霉病、稻瘟病均具有较好防治效果,对灰霉病、稻瘟病有特效。

噻菌环胺的合成与生物活性研究,为新药创制人员的选题开扩了思路,并提供了活性数据支持,另外对工艺开发人员具有一定的指导作用。

参考文献:

- [1] 张一宾. 世界农药新进展[M]. 北京: 化学工业出版社, 2006.
- [2] 刘长令. 世界农药大全—杀菌剂卷[M]. 北京: 化学工业出版社, 2006: 237.
- [3] RIEHEN M Z. Compositions and Methods of Treating Bacteria with Cyclopropyl-2-sulphanil Amido-pyrimidines: US 3507958[P]. 1970-04-20.
- [4] MAGDEN A H. Pesticides: US, 4931560[P]. 1990-06-05.
- [5] 刘长令, 刘晓楠, 理查·捷考布森, 等. 取代三唑、咪唑、吡唑类除草剂: CN, 1118465C[P]. 2003-08-20.
- [6] ROSS R, FUJIMOTO T T, SHABER S H. Benzyloxy Substituted Aromatics and Their Use as Fungicides and Insecticides: EP, 0811614A1[P]. 1997-12-10.
- [7] JACOBSON R M, NGUYEN L T. Phosphoryl Hydrazine Insecticides: US, 6147062[P]. 2002-11-14.
- [8] 刘长令, 李正名. 新型先导化合物4-[4-(3,4-二甲氧苯基)-2-甲基噻唑-5-甲酰基]吗啉的设计、合成与生物活性[J]. 农药, 2004, 43(4): 157-159.
- [9] LIU Chang-ling, LI Zheng-ming, ZHONG Bin. Synthesis and Biological Activity of Novel 2-methyl-4-tri Fluoromethylthiazole-5-carboxamide Derivatives[J]. J Fluorine Chem, 2004, 125: 1287-1290.
- [10] LIU Chang-ling, LI Lin, LI Zheng-ming. Design, Synthesis, and Biological Activity of Novel 4-(3,4-Dimethoxy phenyl)-2-methylthiazole-5-carboxylic Acid Derivatives[J]. Bioorg Med Chem, 2004, 12: 2825-2830.

责任编辑:赵平

(上接第376页)

(2)将新一代农用喷雾助剂有机硅表面活性剂作为一个助剂组分,应用于农药制剂配方中,较大提高了药液在靶标作物的覆盖面。

(3)提高农药有效利用率、减少农药用量是我国农药使用中急需解决的问题,高质量的农药制剂是解决这一问题的关键,而合理的助剂体系则是制剂性能提升的前提。我们将高性能的润湿剂、分散剂和喷雾助剂引入农药制剂配方中,并进行全面优化,以最大限度地提高其功效,并减少不良影响。

参考文献:

- [1] TADROS T F. Suspension Concentrates[M]. United Nations Industrial Development Organization Vienna, 1998: 169-170, 172-190.
- [2] GRAYSON B T, PRICE P J, WALTER D. Effect of the Volume Rate of Application on the Glasshouse Performance of Crop Protection Agent/Adjuvant Combinations[J]. Pestic Sci,

1996, 48(3): 205-217.

- [3] 袁会珠. 农药使用技术指南[M]. 北京: 化学工业出版社, 2004: 259-261.
- [4] 联合国粮食及农业组织和世界卫生组织农药标准联席会议编写. 粮农组织和世卫组织农药标准制订和使用手册[M]. 罗马: 联合国粮食及农业组织新闻司出版管理处, 2005: 127-130.
- [5] Manual on the Development and Use of FAO Specifications for Plant Protection Products[C]. Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1998: 101-103.
- [6] 郭武棟. 液体制剂[M]. 北京: 化学工业出版社, 2004: 229.
- [7] 赵国玺, 朱埏瑶. 表面活性剂作用原理[M]. 北京: 中国轻工业出版社, 2003: 66-67, 225-239.
- [8] POLICELLO G A. Preparation of Organoamine Siloxane Alkoxylate Surfactants for Pesticide Formulations: WO, 9732475[P]. 1997-09-12.
- [9] LUCKHAM P F. The Physical Stability of Suspension Concentrates with Particular Refeence to Pharmaceutical and Pesticide Formulations[J]. Pestic Sci, 1989, 25(1): 25-34.
- [10] 沈德隆, 周英. 农药多组分悬浮体系的流变学行为研究[J]. 农药, 1995, 34(5): 6-9.

责任编辑:夏彩云