

◆ 研究与开发 ◆

氟唑菌酰胺的合成与生物活性

王 刚, 吕 亮, 刘吉永, 单中刚, 杨辉斌, 李 斌*

(沈阳中化农药化工研发有限公司 新农药创制与开发国家重点实验室 沈阳 110021)

摘要: 氟唑菌酰胺是巴斯夫公司开发的吡唑酰胺类杀菌剂。本文以二氟乙酰乙酸乙酯、原甲酸三乙酯和甲基胍等为起始原料经6步反应合成了氟唑菌酰胺, 目标化合物的结构经¹H NMR确证。杀菌活性测试结果表明: 氟唑菌酰胺对水稻纹枯病、黄瓜白粉病、大豆锈病具有优异的活性。

关键词: 氟唑菌酰胺; 合成; 杀菌活性

中图分类号: TQ 455.4⁺⁷; TQ 450.2⁺¹ 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1671-5284.2017.04.003

Synthesis and Bioactivity of Fluxapyroxad

WANG Gang, LV Liang, LIU Ji-yong, SHAN Zhong-gang, YANG Hui-bin, LI Bin*

(State Key Laboratory of the Discovery and Development of Novel Pesticide, Shenyang Sinochem Agrochemicals Research and Development Co., Ltd., Shenyang 110021, China)

Abstract: Fluxapyroxad was a novel pyrazole-carboxamide fungicide which developed by BASF Corporation. Fluxapyroxad was synthesized by using ethyl difluoroacetoacetate, triethoxy orthoformate and methylhydrazine as starting materials. The structure of the target compound was confirmed by ¹H NMR. The results of fungicidal activity at greenhouse showed that fluxapyroxad had excellent fungicidal activities against rice sheath blight, cucumber powdery mildew and soybean rust.

Key words: fluxapyroxad; synthesis; fungicidal activity

SDHI(succinate dehydrogenase inhibitors)类杀菌剂通过作用于蛋白复合体, 影响病原菌呼吸链的电子传递系统, 阻碍其能量的代谢, 抑制病原菌的生长, 导致其死亡, 从而达到防治病害的目的。其防治谱广, 药效强, 作用持久, 且增产效果显著。2015年, SDHI类杀菌剂全球销售额15.76亿美元, 其中氟唑菌酰胺销售额3.9亿美元, 占SDHI类杀菌剂销售额的24.7%。

氟唑菌酰胺(fluxapyroxad; 商品名Xemium)是巴斯夫公司于2012年上市的SDHI类杀菌剂, 兼具预防和治疗作用, 具有非常优异的内吸传导活性。氟唑菌酰胺的市场销售相当强势, 2012年, 氟唑菌酰胺上市的当年便取得了接近1亿美元的销售额(0.95亿美元), 2013年, 氟唑菌酰胺的销售额为2.30亿美元, 同比飙升142.11%, 2014年, 其全球销售额为2.85

亿美元, 销售额的增长主要受巴西市场的驱动, 这是该产品2013年引入巴西市场后的第1个全年; 2015年, 其全球销售额为3.90亿美元, 得益于其在南美洲的销量增长。目前为止, 未见对此类杀菌剂抗性问题的报道^[1-3]。

氟唑菌酰胺英文通用名为fluxapyroxad, IUPAC名称3-(二氟甲基)-1-甲基-N-(3',4',5'-三氟联苯-2-基)吡唑-4-甲酰胺, CAS名称3-(二氟甲基)-1-甲基-N-(3',4',5'-三氟[1,1'-联苯]-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。CAS登录号907204-31-3, 开发代号BAS 700 F、5094351, 分子式C₁₈H₁₂F₅N₃O, 相对分子质量381.3, 化学结构式如图1所示。氟唑菌酰胺纯品为白色晶体, 熔点156.8℃, 相对密度1.42(室温), 蒸气压(25℃)>8.1×10⁻⁹ Pa。其室温下溶解度(g/L, 20℃): 丙酮>250、乙腈167.6±0.2、二氯甲烷146.1±0.3、

收稿日期: 2017-04-07

作者简介: 王刚(1984—), 硕士。研究方向: 新农药创制。E-mail: wanggang8@sinochem.com

通讯作者: 李斌(1964—), 博士。研究方向: 新农药创制。E-mail: libin1@sinochem.com

乙酸乙酯 123.3 ± 0.2 、甲醇 53.4、甲苯 20.0、正辛醇 4.69、正庚烷 0.106。辛醇/水分配系数(20℃) K_{ow} logP 为 3.08(去离子水)、3.09(pH4)、3.13(pH7)、3.09(pH9)。pH值4~9时,氟唑菌酰胺水解稳定,在使用人造光的天然水中无光解转换现象(DT₅₀和量子产率未计入)^[4]。

氟唑菌酰胺的主要剂型有:乳油(EC)、悬浮剂(SC)和种子处理悬浮剂(FS)等。

氟唑菌酰胺对哺乳动物的急性毒性很低,大鼠(雌性)急性经口LD₅₀值>2 000 mg/kg,大鼠急性经

皮LD₅₀值>2 000 mg/kg,对皮肤和眼睛无刺激性^[4]。

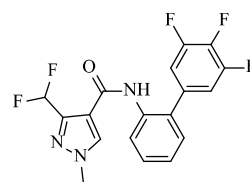


图1 氟唑菌酰胺化学结构式

本文以二氟乙酰乙酸乙酯、原甲酸三乙酯为起始原料,经过缩合、合环、水解、酰氯化、胺解等6步反应合成氟唑菌酰胺,合成路线如图2所示。

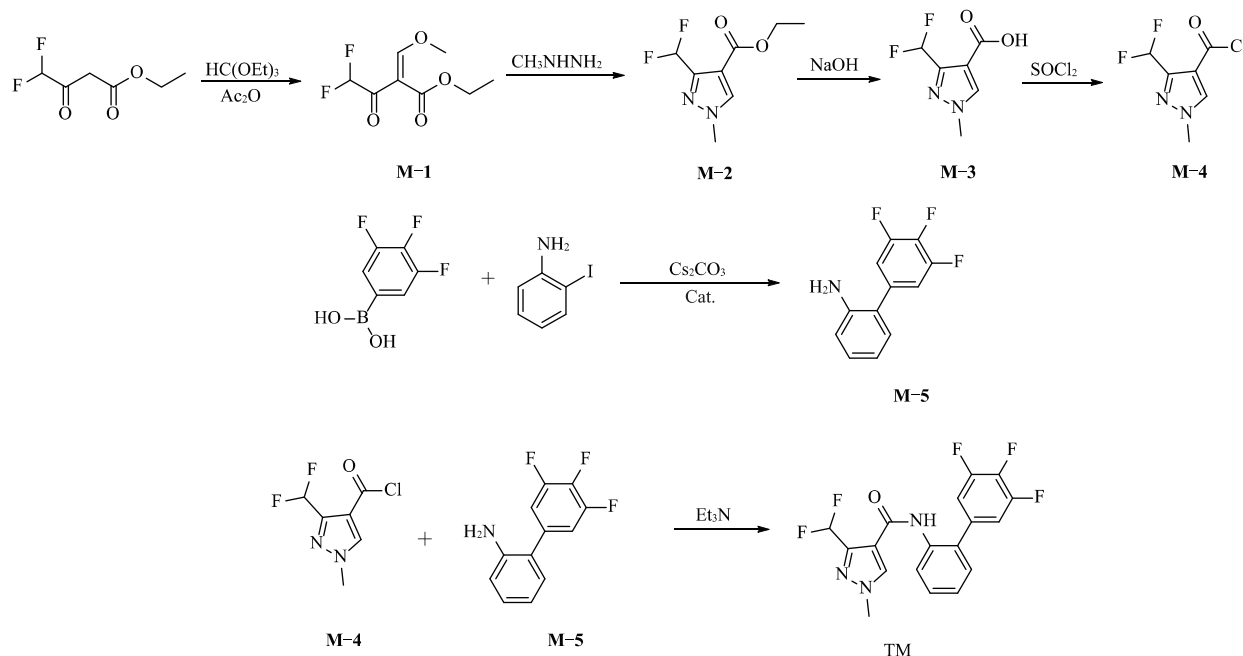


图2 氟唑菌酰胺的合成

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

主要试剂:所用试剂为市售化学纯或分析纯。

主要仪器:Mercury 300(Varian)核磁共振仪(溶剂为DMSO, TMS为内标);天津分析仪器厂生产的RY-1型熔点仪;Agilent 1100系列高效液相色谱。

1.2 关键中间体的合成步骤

1.2.1 4,4-二氟-2-(甲氧基亚甲基)-3-氧代丁酸乙酯(M-1)的合成

将二氟乙酰乙酸乙酯 16.6 g(100 mmol)、原甲酸三乙酯 17.77 g(120 mmol)、乙酸酐 30.6 g(300 mmol)加入到500 mL反应瓶中,升温至回流,反应4 h,反应液冷却至室温,减压条件下蒸除低沸点物,蒸至无液滴滴下(水浴60℃),得中间体M-1淡黄色液体19.97 g,收率96%。

1.2.2 1-甲基-3-二氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(M-2)的合成

将19.97 g(96 mmol)中间体M-1溶于20 mL乙醇,并将其滴加到16.59 g(144 mmol)40%甲基胍水溶液及30 mL乙醇混合液中,室温下搅拌0.5 h后反应完毕,蒸除大部分溶剂后,加入水和乙酸乙酯萃取,有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤,无水硫酸镁干燥,减压脱溶,残余物经柱色谱提纯(淋洗液为体积比5:1的PE+EA),得M-2淡黄色固体17.05 g,收率87%。

1.2.3 1-甲基-3-二氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸(M-3)的合成

将17.05 g(83.5 mmol)M-2加入到500 mL反应瓶中,再加入66.8 g 10%氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌2 h。停止反应,将反应液倾入200 mL水中,并加入50 mL乙酸乙酯萃取2次,分液,水相用浓盐酸调

节pH值 ≤ 2 ,有大量白色固体析出。过滤,水洗,干燥得M-3白色固体14.41 g(83.5 mmol),收率98%。

1.2.4 1-甲基-3-二氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰氯(M-4)的合成

将0.19 g(1.08 mmol)M-3和10 mL乙腈加入到100 mL反应瓶中,滴加氯化亚砷0.51 g(4.32 mmol),滴毕加热回流2 h。减压蒸除残余的氯化亚砷和溶剂后得酰氯(M-4)粗品,将其溶于二氯甲烷中备用。

1.2.5 3',4',5'-三氟联苯基-2-胺(M-5)的合成

将2-碘苯胺0.66 g(3.01 mmol)、3,4,5-三氟苯硼酸0.583 g(3.31 mmol)、碳酸铯1.964 g(6.03 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨0.044 g(0.06 mmol)加入100 mL反应瓶中,再加入5 mL水和20 mL二氧六环,102℃条件下,加热回流反应。TLC监测反应进程,3 h后结束反应。蒸除大部分溶剂后,加入水和乙酸乙酯萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,减压脱溶,残余物经柱色谱提纯(淋洗液为体积比2:1的PE+EA),得到M-5黄色固体0.58 g(2.60 mmol),收率86%。

1.3 目标化合物氟唑菌酰胺的合成

将0.20 g(0.89 mmol)M-5溶于10 mL二氯甲烷中,加入三乙胺0.109 g(1.075 mmol)和3-二氟甲基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰氯(M-4)0.209 g(1.075 mmol),室温搅拌反应。TLC监测反应进程,2 h后反应结束。反应液中加入二氯甲烷和水萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,减压脱溶,残余物经柱色谱提纯(淋洗液为体积比2:1的PE+EA),得到产物氟唑菌酰胺黄色固体0.15 g(0.39 mmol),收率41.7%,质量分数95.2%(HPLC归一)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.93 (s, 3H), 6.64 (t, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.97 (1H), 8.20 (1H)。

2 生物活性测定

2.1 室内对水稻纹枯病的保护活性试验

供试药剂95%氟唑菌酰胺原药,试验质量浓度设为100, 50, 25, 12.5, 6.25 mg/L,另设不施药剂的空白对照,每处理2次重复。

选择生长整齐一致、叶龄相同的水稻盆栽幼苗,按上述药剂浓度,使用作物喷雾机进行叶片喷雾处理,喷雾后放置通风橱内晾干,24 h后接种水稻纹枯病病原菌,采用夹接菌块法接种,每盆接3块0.25 cm²水稻纹枯病病原菌菌块,接于稻苗基部。接种后置于人工气候温室(温度:昼28℃、夜25℃;相

对湿度95%),保湿见光培养7 d,然后调查。调查时每盆调查夹接菌块的叶片,根据水稻叶鞘和叶片为害症状程度分级,以病情指数计算防治效果。

2.2 室内对黄瓜白粉病的保护活性试验

供试药剂95%氟唑菌酰胺原药,试验质量浓度为200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25 mg/L。选择生长整齐一致的盆栽黄瓜幼苗,按上述药剂浓度在作物喷雾机上进行喷雾处理,喷雾后放置通风橱中晾干。24 h后接种黄瓜白粉病孢子悬浮液(5×10^6 个/mL),接种后放置温室正常管理(温度:昼23~28℃,夜18~20℃),培养8 d后调查防治效果,调查每张叶片病菌侵染的发展程度。以病情指数计算防治效果。

2.3 室内对大豆锈病的保护活性试验

供试药剂95%氟唑菌酰胺原药,试验质量浓度为100, 25, 6.25, 1.56, 0.39 mg/L。选择生长整齐一致盆栽大豆幼苗(品种:辽豆10),剪下生长点,保留2片真叶,按所设浓度在作物喷雾机上进行喷雾处理,另设不施药剂的空白对照,每处理3次重复。喷雾后放置通风橱中晾干。24 h后接种大豆锈病孢子悬浮液(1×10^6 个/mL),接种后放置人工气候室(温度:昼25℃、夜20℃,相对湿度95%~100%)培养1 d,然后移至温室,正常管理(温度:昼23~28℃,夜18~20℃),培养10 d后调查,按病原菌侵染面积分级,以病情指数计算防治效果并求EC₉₀值。

2.4 实验结果

试验结果表明,95%氟唑菌酰胺原药对水稻纹枯病、黄瓜白粉病、大豆锈病具有很好的活性,结果详见表1。

表1 95%氟唑菌酰胺原药室内生物活性试验结果

	回归方程式	EC ₉₀ 值/(mg·L ⁻¹)	相关系数
水稻纹枯病	$y=5.6475+0.7873x$	6.39	0.95
黄瓜白粉病	$y=5.2427+1.4248x$	5.36	0.95
大豆锈病	$y=4.7027+2.0511x$	5.88	0.93

3 结果与讨论

本文以二氟乙酰乙酸乙酯、原甲酸三乙酯和甲基胍等为起始原料经6步反应合成了氟唑菌酰胺,目标化合物的结构经 $^1\text{H NMR}$ 确证。目标化合物杀菌活性测试结果表明:氟唑菌酰胺对水稻纹枯病、黄瓜白粉病、大豆锈病具有优异的活性。

4 结论

文章详细阐述了氟唑菌酰胺的合成与生物活
(下转第34页)

表1 40%烯酰·氟啶胺悬浮剂精密度测定结果

有效成分	质量分数/%	平均值/%	标准偏差	变异系数/%
烯酰吗啉	15.39	15.43	0.078	0.51
	15.46			
	15.41			
	15.37			
	15.54			
氟啶胺	25.08	25.05	0.065	0.26
	24.96			
	25.01			
	25.09			
	25.12			

表2 回收率测定结果

有效成分	理论值/mg	实测值/mg	回收率/%	平均回收率/%
烯酰吗啉	14.8	14.9	100.68	99.58
	15.0	14.7	98.00	
	15.4	15.6	101.30	
	15.1	15.0	99.34	
	14.3	14.1	98.60	
氟啶胺	23.4	23.6	100.85	99.76
	24.1	23.8	98.76	
	23.9	24.0	100.42	
	23.7	23.5	99.16	
	24.5	24.4	99.59	

3 结论

该方法操作简便,较高的准确度和精密度能够满足定量分析的检验要求,可用于烯酰吗啉和氟啶胺复配制剂的质量控制。

参考文献

- [1] 邱利平, 苏华, 陈国珍, 等. 烯酰吗啉的高效液相色谱分析 [J]. 应用化工, 2016, 45 (6): 1191-1192.
- [2] 姜宜飞. 氟啶胺高效液相色谱分析方法研究 [J]. 农药科学与管理, 2005, 26 (8): 8-10.
- [3] 成妙金. 40%烯酰·异菌脲悬浮剂液相色谱定量分析 [J]. 世界农药, 2013, 35 (2): 56-57.
- [4] 董广新, 周惠中, 崔勇, 等. 20%氟吗啉·氟啶胺悬浮剂的高效液相色谱分析 [J]. 农药, 2016, 55 (1): 36-38.
- [5] 徐妍, 范腾飞, 吴学民. 40%烯酰·双脲氟悬浮剂高效液相色谱分析 [J]. 现代农药, 2010, 9 (6): 25-27.

(责任编辑: 顾林玲)

(上接第14页)

性研究。该化合物对水稻纹枯病、黄瓜白粉病、大豆锈病具有很好的防治效果。本文对氟唑菌酰胺的研究开发具有重要意义。

参考文献

- [1] 柏亚罗. 敢与“最好”叫板的杀菌剂——巴斯夫氟唑菌酰胺 [DB/OL]. (2015-09-18) [2017-04-01]. http://www.agroinfo.com.cn/other_detail_1965.html.

cn/other_detail_1965.html.

- [2] 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, 2014, 13 (6): 1-7.
- [3] Phillips McDougall. AgriService Products Section—2015 Market [R]. Phillips McDougall—AgriService, 2015.
- [4] MacBean C, 胡笑彤. 农药手册(原著第16版) [M]. 化学工业出版社, 2015: 502-503.

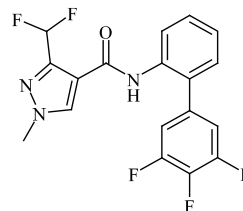
(责任编辑: 顾林玲)

巴斯夫将在法国上市杀菌剂 Sercadis

2017—2018年种植季,巴斯夫将在法国上市杀菌剂Sercadis。其活性成分为氟唑菌酰胺(fluxapyroxad),商品名Xemium(300 g/L)。Sercadis为悬浮剂,主要用于防治马铃薯丝核菌属(*Rhizoctonia* spp)引起的病害以及马铃薯银腐病(*Helminthosporium solani*)。Sercadis是目前唯一一款用于马铃薯块茎的种子处理杀菌剂,防治种传和土传病害。

氟唑菌酰胺为巴斯夫公司发现的联苯吡唑酰胺类杀菌剂,它能抑制孢子发芽、芽孢管伸长、菌丝体生长和孢子形成,可有效防治谷物、大豆、玉米、油菜、果树、蔬菜、甜菜、花生、棉花、草坪和特种作物等的主要病害。2009年12月,巴斯夫向英国、法国、德国提交了氟唑菌酰胺的登记申请;2011年10月,基于氟唑菌酰胺的复配产品Adexar(氟唑菌酰胺+氟环唑)首先在英国登记,用于谷物;同月,在法国和德国取得登记,也用于谷物。

2013年1月1日,氟唑菌酰胺被列入欧盟农药登记条例(1107/2009)已登记有效成分名单,有效期至2022年12月31日,英国为其文件起草国。



(陈晨译自《AGROW》)