

烯肟菌酯高效体的合成与杀虫活性

孙克, 吴鸿飞, 张弘, 王凤儒, 曹巍, 赵静, 杨浩, 徐靖博

(沈阳化工研究院有限公司 新农药创制与开发国家重点实验室, 沈阳 110021)

摘要: 研究了烯肟菌酯2个高杀菌活性异构体的合成, 通过工艺条件控制, 可减少无效体的生成。对分离出的4个异构体分别进行了黏虫、桃蚜的杀虫活性测定。结果表明, 其中的2个异构体表现出较好的杀虫活性。

关键词: 烯肟菌酯; 异构体; 杀虫活性

中图分类号: TQ 455.4+9 **文献标识码:** A **doi:** 10.3969/j.issn.1671-5284.2013.01.004

Synthesis and Insecticidal Activities of Enoxastrobin Isomers with High Fungicidal Activities

SUN Ke, WU Hong-fei, ZHANG Hong, WANG Feng-ru, CAO Wei, ZHAO Jing, YANG Hao, XU Jing-bo

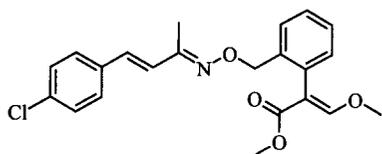
(State Key Laboratory of the Discovery and Development of Novel Pesticide, Shenyang Research Institute of Chemical Industry Co., Ltd., Shenyang 110021, China)

Abstract: The synthesis of the two enoxastrobin isomers with high fungicidal activities was studied in the paper, and it was found that the generation of the isomers with little or no fungicidal activities could be reduced by controlling process conditions. The four enoxastrobin isomers isolated were tested against *Leucania separata* and *Myzus persicae* Sulzer, respectively. The results showed that two of them had good insecticidal activities.

Key words: enoxastrobin; isomer; insecticidal activity

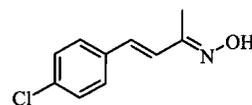
烯肟菌酯 (英文通用名: enoxastrobin; 实验代号: SYP - Z071) 是沈阳化工研究院于1997年开发的 Strobilurin 类天然化合物的模拟物, 为甲氧基丙烯酸酯类创制杀菌剂^[1-4]。

烯肟菌酯的结构式如下:

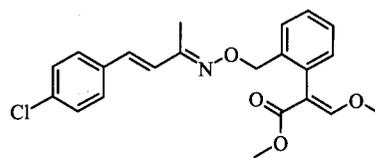


化学名称: 2-[2-[3-(4-氯苯基)-1-甲基-2-烯丙基亚氨基氧甲基]苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯。

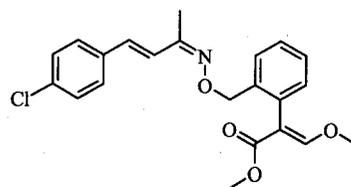
前期研究中发现, 烯肟菌酯分子结构中包含4个异构体, 这4个异构体已经核磁共振确定结构, 是由中间体4-(4-氯苯基)-3-丁烯-2-酮肟(简称“酮肟”)结构中的“碳碳双键”和“碳氮双键”引起的, 其结构式如下:



烯肟菌酯分子结构中4个异构体的结构式为:



D₁-(E,E) 体

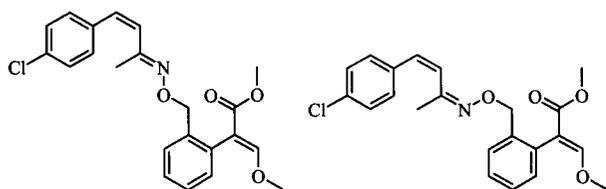


D₂-(E,Z) 体

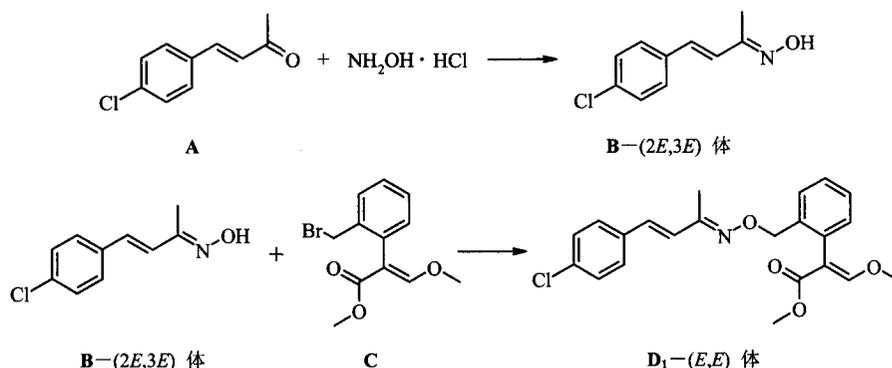
收稿日期: 2012-08-21; 修回日期: 2012-11-02

基金项目: 国家重点基础研究发展计划“973计划”项目(2010CB735601)、(2012CB724501); 国家“十二·五”科技支撑计划项目(2011BAE06B00)

作者简介: 孙克(1962—), 男, 沈阳市人, 教授级高级工程师, 主要从事农药研究与开发工作。Tel: 024-85869168; E-mail: sunke@sinochem.com

 D_3 -(*Z,E*) 体 D_4 -(*Z,Z*) 体

这 4 个异构体表现出不同的杀菌活性, 其中 (*E,E*) 体和 (*E,Z*) 体具有很好的杀菌活性^[5]。经过深入研究发现, (*E,E*) 体和 (*E,Z*) 体也表现出较好的杀虫活性。由于烯肟菌酯分子结构中另外 2 个异构体 (*Z,E*) 体和 (*Z,Z*) 体为无效体, 在工艺研究中通过工艺条件控制, 减少无效体的生成将会有效地降低原料成本。



A

B-(*2E,3E*) 体B-(*2E,3E*) 体

C

 D_1 -(*E,E*) 体

2 实验部分

2.1 仪器和试剂

仪器: Mercury 300 (Varian) 核磁共振仪 (溶剂为 $CDCl_3$, TMS 为内标); RY-1 型熔点仪 (天津分析仪器厂)。

原料与试剂: (*E*)-4-(4-氯苯基)-3-丁烯-2-酮 (98%, 沈阳科创化学品有限公司产品); (*E*)-2-[2-(溴甲基)苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯 (98%, 沈阳科创化学品有限公司产品); 其它原料和试剂均为市售分析纯或化学纯产品。

2.2 合成步骤

2.2.1 (*2E,3E*)-4-(4-氯苯基)-3-丁烯-2-酮肟 (B) 的制备

将 9.2 g (0.050 mol) (*E*)-4-(4-氯苯基)-3-丁烯-2-酮 (A)、4.2 g (0.060 mol) 盐酸羟胺、溶剂加入反应瓶中, 加热回流下滴加 5.2 g (0.065 mol) 吡啶, 加完后继续回流 5 h, 降温, 加入 150 mL 水, 搅拌, 过滤, 干燥, 得 4-(4-氯苯基)-3-丁烯-2-酮肟 (B, B')。

取 5.0 g (0.026 mol) 4-(4-氯苯基)-3-丁烯-2-酮肟 ($m_B : m_{B'} = 85 : 15$), 加入 20 mL 甲醇, 加热回流,

1 合成路线

在工艺研究中发现, 烯肟菌酯异构体的构型主要是由中间体 4-(4-氯苯基)-3-丁烯-2-酮肟的构型决定的, 在最后缩合反应过程中, 构型很少发生变化, 因此本文采用以 (*E*)-4-(4-氯苯基)-3-丁烯-2-酮 (A) 为原料制备 (*2E,3E*)-4-(4-氯苯基)-3-丁烯-2-酮肟 (B) 和 (*2Z,3E*)-4-(4-氯苯基)-3-丁烯-2-酮肟 (B'), 这 2 种构型的酮肟再分别与 (*E*)-2-[2-(溴甲基)苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯 (C) 缩合反应制得烯肟菌酯高效体 (*E,E*) 体 (D_1) 和 (*E,Z*) 体 (D_2) 的合成路线, 其中, 生成烯肟菌酯 (*E,E*) 体的反应式如下:

使酮肟全部溶解, 然后降温至室温, 有结晶析出, 过滤得 2.4 g 酮肟 ($m_B : m_{B'} = 97 : 3$)。

2.2.2 (*2Z,3E*)-4-(4-氯苯基)-3-丁烯-2-酮肟 (B') 的制备

向 250 mL 圆底烧瓶中加入 4.0 g (0.021 mol) 4-(4-氯苯基)-3-丁烯-2-酮肟样品 ($m_B : m_{B'} = 85 : 15$) 和 30 mL 二氯甲烷, 充分溶解, 加入 10 g 硅胶 (GF 254, 150 μm), 搅拌均匀, 然后用旋转蒸发器蒸除溶剂, 备用。

取适量的硅胶 (GF254, 150 μm) 加入 500 mL 烧杯中, 加入适量的乙酸乙酯+石油醚 (60~90 $^{\circ}C$)(体积比为 1:7), 充分搅拌, 使硅胶全部润湿, 然后加入长 0.5 m、内径 0.02 m 的层析柱中, 加入上面准备好的硅胶样品, 使用乙酸乙酯+石油醚 (60~90 $^{\circ}C$)(体积比为 1:7) 淋洗, 分别收集淋洗液, 使用板层析监测, 共收集 2 份, 第 1 份 (R_f 值较大) 为 (*2E,3E*) 体, 第 2 份 (R_f 值较小) 为 (*2Z,3E*) 体。将第 2 份蒸除溶剂得到白色固体 0.5 g, 即为 (*2Z,3E*)-4-(4-氯苯基)-3-丁烯-2-酮肟 (B')。

2.2.3 烯肟菌酯高效体 (*E,E*) 体 (D_1) 的制备

向反应瓶内加入 10 mL DMF、0.8 g (0.02 mol)

NaOH, 搅拌下加入 1.96 g (0.01 mol) (2*E*,3*E*)-4-(4-氯苯基)-3-丁烯-2-酮脲 (**B**)、2.91 g (0.01 mol) (*E*)-2-[2-(溴甲基)苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯 (**C**), 室温下继续搅拌反应 16 h, 然后倒入 30 mL 乙酸乙酯和 30 mL 水的混合液中, 静置, 分层, 水层用 20 mL 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相用水洗 2 次 (20 mL×2), 再用 20 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 脱溶得油状物。用乙酸乙酯+石油醚 (60~90℃)(体积比为 1:7) 为淋洗液进行柱层析, 得到烯脲菌酯高效体 **D**₁ 白色固体 1.5 g, 收率为 37%。熔点为 89~90℃。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.08 (3H, s, -CH₃), 3.68 (3H, s, -OCH₃), 3.82 (3H, s, -OCH₃), 5.10 (2H, s, -CH₂-), 6.78 (2H, s, =CH-), 7.17-7.38 (8H, m, -C₆H₄), 7.57 (1H, s, =CH-O)。

2.2.4 烯脲菌酯高效体 (*E,Z*) 体 (**D**₂) 的制备

向反应瓶内加入 10 mL DMF、0.4 g (0.01 mol) NaOH, 搅拌下加入 0.98 g (0.005 mol) (2*Z*,3*E*)-4-(4-氯苯基)-3-丁烯-2-酮脲 (**B'**)、1.46 g (0.005 mol) (*E*)-2-[2-(溴甲基)苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯 (**C**), 室温下继续搅拌反应 16 h, 然后倒入 30 mL 乙酸乙酯和 30 mL 水的混合液中, 静置, 分层, 水层用 20 mL 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相用水洗 2 次 (20 mL×2), 再用 20 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 脱溶得油状物。用乙酸乙酯+石油醚 (60~90℃)(体积比为 1:7) 为淋洗液进行柱层析, 得到烯脲菌酯高效体 **D**₂, 油状物 0.75 g, 收率为 37%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.08 (3H, s, -CH₃), 3.63 (3H, s, -OCH₃), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 5.06 (2H, s, -CH₂-), 6.79-6.84 (1H, d, =CH-), 7.14-7.52 (9H, m, -C₆H₄, =CH-), 7.55 (1H, s, =CH-O)。

3 杀虫活性测定

3.1 供试药剂

分离出的烯脲菌酯异构体 (*E,E*) 体、(*E,Z*) 体、(*Z,E*) 体和 (*Z,Z*) 体样品。

3.2 供试昆虫

黏虫 (*Leucania separata*), 3 龄幼虫; 桃蚜 (*Myzus persicae* Sulzer), 混合虫态, 均为室内常年饲养标准试虫。

3.3 试验方法

3.3.1 药液配制

称取适量烯脲菌酯, 先用丙酮充分溶解, 然后加入等体积、含有 0.2% 吐温 80 的自来水, 得到含

有 0.1% 吐温 80 的供试药剂母液。然后用混合溶剂丙酮+水 (体积比为 1:1, 含有 0.1% 吐温 80) 将母液稀释成一系列质量浓度, 供试, 并以相同混合溶剂处理作为空白对照。

3.3.2 对黏虫作用效果比较

采用浸叶片 (叶碟) 饲喂法。将边长为 2 cm 正方形玉米叶片在稀释好的药液中浸渍 5 s, 取出后放入直径 6 cm 培养皿 (皿底覆 1 层滤纸), 每皿 1 个叶片, 阴干后接入 1 头 3 龄黏虫幼虫, 每处理 20 头。处理后置于 25℃、相对湿度 50%~60%、L:D=14 h:10 h 的观察室。处理后逐日观察幼虫的死亡情况, 计算幼虫死亡率; 并用目测法估计各处理幼虫对叶片的平均取食率。试验结果见表 1。

表 1 烯脲菌酯异构体对黏虫活性比较

烯脲菌酯异构体	剂量/mg·L ⁻¹	处理后 3 d 取食率/%	处理后 3 d 幼虫死亡率/%
<i>(E,E)</i> 体	500	0.9	100
	250	2.3	100
	100	7.5	60
	50	23	40
<i>(E,Z)</i> 体	500	75	0
	250	100	0
<i>(Z,E)</i> 体	250	100	0
	100	100	0
<i>(Z,Z)</i> 体	250	100	0
	100	100	0
空白对照	-	100	0

从表 1 中结果看出, 烯脲菌酯异构体中, 以 (*E,E*) 体对黏虫的活性最高, (*E,Z*) 体在 500 mg/L 质量浓度下对黏虫有一定的抑制取食作用, 但无明显的致死效果。其它 2 个异构体对黏虫无明显的效果。

3.3.3 对桃蚜作用效果比较

采用浸叶片 (叶碟) 饲喂法, 处理方法同 3.3.2。试验结果见表 2。

表 2 烯脲菌酯异构体对桃蚜活性比较

异构体	剂量/mg·L ⁻¹	处理后 2 d 桃蚜死亡率/%
<i>(E,E)</i> 体	250	100
	100	99
<i>(E,Z)</i> 体	250	100
	100	90
<i>(Z,E)</i> 体	250	0
	100	0
<i>(Z,Z)</i> 体	250	50
	100	0
空白对照	-	0

(下转第 25 页)

253℃时具有良好的热稳定性。

3) 通过比较制备的阿维菌素微胶囊在水、乙腈和20%乙腈水溶液中的释放行为可知,释放速度与有效成分在释放介质中的溶解度有很大关系,溶解度越高,释放越快;与原药在硅藻土中释放相比,微胶囊中的阿维菌素释放周期更长,不易与硅藻土结合,更易进入硅藻土深层,能够更好地起到防治地下害虫的作用。

参考文献

- [1] 刘开林, 何林, 王进军, 等. 害虫及青螨对阿维菌素抗药性研究进展 [J]. 昆虫知识, 2007, 44 (2): 194 - 201.
- [2] 李保同, 裴春梅, 石庆华, 等. 阿维菌素对二化螟和稻纵卷叶螟的生物活性及稻田天敌的影响 [J]. 植物保护学报, 2009, 36 (6): 550 - 554.
- [3] MacConnell J G, Demchak R J, Preiser F A, et al. Relative Stability, Toxicity, and Penetrability of Abamectin and Its 8,9-Oxide [J]. J Agric Food Chem, 1989, 37 (6): 1498 - 1501.
- [4] Bloom R A, Matheson J C. Environmental Assessment of Avermectins by the US Food and Drug Administration [J]. Veterinary Parasitology, 1993, 48 (1 - 4): 281 - 294.
- [5] 韩志任, 杜有辰, 李刚, 等. 阿维菌素脲醛树脂微胶囊的制备及其

缓释性能 [J]. 农药学报, 2007, 9 (4): 405 - 410.

- [6] 周菁, 付仁春, 隆泉, 等. 阿维菌素微胶囊的制备工艺优化 [J]. 云南大学学报: 自然科学版, 2003, 25 (6): 511 - 514.
- [7] 周菁, 陈韬, 溥江, 等. 微胶囊缓释性能的对比研究 [J]. 玉溪师范学院学报, 2007, 23 (3): 68 - 70.
- [8] 周菁, 王晓艳, 陈韬, 等. 阿维菌素微胶囊制备工艺的研究 [J]. 云南化工, 2007, 34 (1): 16 - 19.
- [9] 李荣普, 吕万良, 张强. 生物降解型吡啶酮微囊的构建及其药剂学性质的研究 [J]. 中国兽医杂志, 2002, 38 (3): 14 - 16.
- [10] 王敏儒, 陈杖榴, 冯洪辉. 伊维菌素聚乳酸微球的研制及其体外释药试验 [J]. 中国兽医科技, 1999, 29 (8): 10 - 12.
- [11] 易金娥, 孙志良, 刘进辉, 等. 阿维菌素微囊的制备及其体外释药的研究 [J]. 湖南农业大学学报: 自然科学版, 2006, 32 (1): 67 - 69.
- [12] Hsieh Wenchuan, Chang Chihpong, Gao Yinglin. Controlled Release Properties of Chitosan Encapsulated Volatile Citronella Oil Microcapsules by Thermal Treatments [J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2006, 53 (2): 209 - 214.
- [13] Jiang Xuguang, Li Chunyu, Chi Yong, et al. TG-FTIR Study on Urea-formaldehyde Resin Residue During Pyrolysis and Combustion [J]. Journal of Hazardous Materials, 2010, 173 (1 - 3): 205 - 210.

(上接第19页)

从表2中结果看出,烯炔菌酯4个异构体中,(*E,E*)体和(*E,Z*)体对桃蚜有较高的活性,(*Z,Z*)体在250 mg/L质量浓度下对桃蚜略有活性,而(*Z,E*)体则无明显活性。

3.3.4 全株喷雾法比较(*E,E*)体和(*E,Z*)体的活性

将药剂用水稀释成一系列剂量的药液。将侵染有30~50头桃蚜(混合种群)的盆栽甘蓝苗保留1个叶片,调查基数后采用Airbrush喷雾处理,喷雾压力 6.895×10^4 Pa,喷液量每株2 mL,每处理3次重复。处理后放入观察室,3 d后调查存活蚜虫数,计算死亡率,并进行毒力分析。

表3 烯炔菌酯异构体(*E,E*)体和(*E,Z*)体对桃蚜活性比较

异构体	毒力回归方程	LC ₅₀ /mg·L ⁻¹	毒力指数
(<i>E,E</i>)体	$y = -0.087 + 1.347x$	43.692	1.000
(<i>E,Z</i>)体	$y = 0.463 + 1.265x$	75.110	0.582

从表3中结果看出,烯炔菌酯异构体(*E,E*)体和(*E,Z*)体对桃蚜的LC₅₀分别为43.692和75.110 mg/L,前者毒力高于后者。

4 结果与讨论

对烯炔菌酯高效体(*E,E*)体和(*E,Z*)体的合

成研究发现,通过工艺条件控制,促进(*2E,3E*)型和(*2Z,3E*)型4-(4-氯苯基)-3-丁烯-2-酮炔中间体的生成,从而可以提高烯炔菌酯高效体生成。杀虫活性试验结果表明,(*E,E*)体和(*E,Z*)体为有效体,(*Z,E*)体和(*Z,Z*)体为无效体。比较它们的结构可以发现,主要是酮炔中间体结构中的碳碳双键的构型决定了杀虫活性,碳碳双键为*E*型的有杀虫活性,碳碳双键为*Z*型的活性很差。(*E,E*)体和(*E,Z*)体的空间构型为伸展的线形结构;(*Z,E*)体和(*Z,Z*)体的空间构型为紧缩的团形结构,这有可能是生物活性的决定因素。

参考文献

- [1] 司乃国,李志念,刘君丽,等. 新广谱杀菌剂SYP-Z071的生物活性评价 [J]. 浙江化工, 2000, 31 (S): 94 - 96; 77.
- [2] 司乃国,刘君丽,李志念,等. 创制杀菌剂烯炔菌酯生物活性及应用研究(I)——黄瓜霜霉病 [J]. 农药, 2003, 42 (10): 38 - 40.
- [3] 司乃国,刘君丽,张宗俭,等. 创制杀菌剂烯炔菌酯生物活性及应用研究(II)——小麦白粉病 [J]. 农药, 2003, 42 (11): 41 - 42.
- [4] 刘君丽,司乃国,陈亮,等. 创制杀菌剂烯炔菌酯生物活性及应用研究(III)——葡萄霜霉病 [J]. 农药, 2003, 42 (12): 34 - 35.
- [5] 孙克,吕良忠,司乃国,等. 创制杀菌剂烯炔菌酯异构体的鉴定及杀菌活性 [J]. 农药, 2012, 51 (3): 168 - 171.