

综述

丙烷脒杀菌剂的研究进展

蔡亮 程原

中北大学化工与环境学院 (山西太原 030051)

摘要 丙烷脒是一种新型杀菌剂。主要阐述了丙烷脒的合成方法、杀菌作用、应用优势、现状和发展前景。

关键词 丙烷脒 毒性 杀菌

中图分类号 TQ 455.4

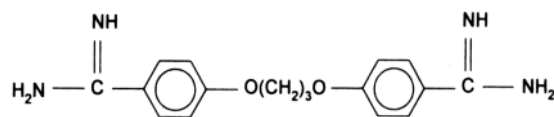
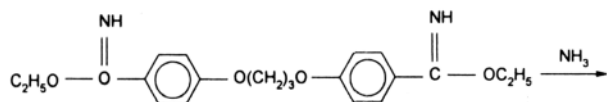
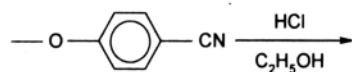
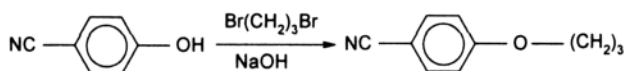
0 引言

丙烷脒(Propamidine)化学名称为 1,3-二(4-脒基苯氧基)丙烷,商品名称为恩泽霉,属芳香二脒类化合物,芳香二脒类化合物可以用于临床治疗原虫疾病。临床试验证明,丙烷脒及其类似物对前期非洲锥虫病和利什曼原虫病有一定的治疗作用^[1-8],同时该类化合物还表现出抗细菌、真菌、病毒及肿瘤的活性^[9]。该药为内吸性杀菌剂,可在植物体内吸收、分布和代谢,具有保护和治疗双重功效。毒性实验和环境生态实验表明,丙烷脒是一种低毒的化合物,其急性经口、急性经皮毒性属于低毒,对皮肤、眼睛无刺激作用,对皮肤无致敏作用,无致畸作用^[10]。该药主要用于防治田间和大棚内蔬菜、果树和经济作物上由灰霉病菌引起的多种植物病害,是目前防治灰霉病的首选产品。

本文从丙烷脒的合成方法、杀菌作用、应用优势、毒副作用、使用注意事项、发展前景几个方面进行介绍。

1 合成方法

西北农林科技大学无公害农药研究服务中心的陈安良^[11]等采用以下路线合成丙烷脒。

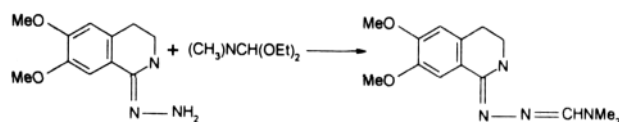


从上面的合成过程可以看出,丙烷脒原药合成所用原料为我国制药工业上常用的原料,原料易得;合成工艺分为 3 步,合成路线短;合成条件均在常温、常压下进行,合成过程的余料均可回收再利用,产生的“三废”少;合成工艺过程涉及的化工单元操作均为常见的搅拌、过滤、加热、冷却、蒸馏等简单单元操作,设备简单,易实现工业化生产。与多数农药产品合成路线长、单元操作复杂、设备要求高的生产工艺相比,丙烷脒具有较大的产业化优势。

近些年来,随着脒用途的扩大,其合成方法的研究也越来越引起科学家更多的重视,较新的合成方法有酰胺缩醛法、脒胺解法、羧酸法、氯化亚锡催化法和叠氮化物偶联法等。这使得合成脒的原料范围拓宽,有些方法简单易行,具有良好的应用前景。

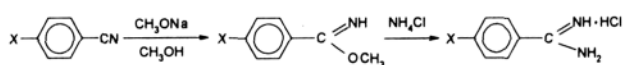
1.1 酰胺缩醛法

用酰胺缩醛法制脒方法简单、条件温和、不需要催化剂。刘毅峰^[12]等用 DMF 二甲基缩醛为原料合成脒,其产率达 90%。



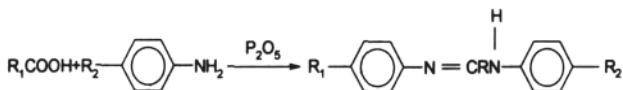
1.2 脒胺解法

王倩^[13]等利用 CH_3ONa 做催化剂, NH_4Cl 进行脒胺解,反应条件温和、周期短、无污染,对位有吸电子基的脂肪族脒及芳香脒(X 为 COOMe 或 Br) 有较高的产率(40%~60%)。



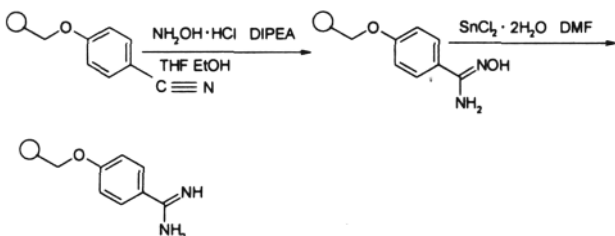
1.3 羧酸法

Pederson^[14]等用 P_2O_5 作缩合剂使羧酸(R_1 为 Ph 或 4-MeOC₆H₄)和胺(R_2 为 H 或 MeO、Me、Cl)进行缩合反应得到相应的脒,产率为 30%~83%,具有较好的实用性。



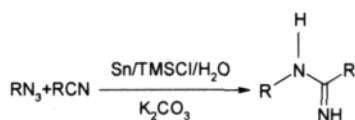
1.4 氯化亚锡催化法

Kristina^[15]等用盐酸羟胺和二异丙基乙胺将脞基还原成脞基,然后使用 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 为催化剂使氨基转化为脞基,此方法简便易行并且高效,可以用于芳香族脞和脂肪族脞的制备。



1.5 叠氮化物偶联法

方乐平、吴华悦^[16]发现,室温下在 $\text{Sn/TMSCl}/\text{H}_2\text{O}$ (微量)体系中,芳香族叠氮化合物与芳脞或脂肪脞反应,可以很容易得到相应的脞,条件温和、产率较高、环境友好。



2 杀菌作用

2.1 杀菌剂作用分类

杀菌剂是对病原微生物具有毒杀作用的化合物,按作用主要分为保护性杀菌剂和治疗(内吸)性杀菌剂两种。

2.1.1 保护性杀菌剂杀菌作用^[17]

保护性杀菌剂是在病菌入侵植物体内之前,从表面杀菌或阻止病菌入侵,从而使植物得到保护,即在发病前或发病初期使用保护性杀菌剂,防患未然。

2.1.2 治疗性杀菌剂杀菌作用

治疗(内吸)性杀菌剂是在植物发病或感病后,杀菌剂进入植物体内对植物或病发生作用而改变病

的致病过程,从而达到减轻或消除病害的目的^[18]。

2.2 丙烷脒的杀菌作用

丙烷脒具有内吸性杀菌活性。一般来说,杀菌剂对病菌菌丝形态的影响(即杀菌作用)和其作用机理有着密切的联系。三唑类杀菌剂是目前杀菌剂品种中生产和应用最多的一类杀菌剂品种,主要通过阻碍真菌麦角甾醇的生物合成而影响真菌细胞壁的形成^[19]。丙烷脒对灰霉病菌菌丝形态及超微结构的影响不同于三唑类杀菌剂。陈安良、冯美杰^[20]等采用扫描电镜和透射电镜研究丙烷脒对灰霉病菌菌丝形态和超微结构的影响,结果发现:丙烷脒对番茄灰霉病菌菌丝形态的影响主要表现为使菌丝膨大、菌丝隔膜间距变短,而对菌丝生长点的影响不是很明显。菌丝局部膨大、隔膜间距变短,均是菌丝在严重不良环境下生长受到抑制的表现,说明丙烷脒作用于病菌菌丝后,使菌丝处于不良生长环境,抑制了病菌菌丝的正常生长。丙烷脒处理 1 d,菌丝线粒体体积膨大,数目增多,形态发生较大变化。电镜图片中细胞核的结构已不明显,说明细胞核的结构同时发生了变化;3 d 后,菌丝细胞内出现空腔,各种细胞器形态变异,胞内有不明内含物,细胞质外渗。因此,丙烷脒的作用位点很可能是细胞核和线粒体。可以推测,丙烷脒作用于灰霉菌后,首先与细胞核中的 DNA 和(或)线粒体中的 DNA 结合,进而影响细胞的生理生化过程,使细胞的代谢紊乱,最终导致病菌细胞死亡。虽然目前从试验结果还无法准确判断丙烷脒的第一作用位点是细胞核或是线粒体,但从丙烷脒对菌丝细胞形态和超微结构的影响情况可知,丙烷脒对病菌的作用机制不同于三唑类、嘧啶胺类^[21]和其他常用杀菌剂。

3 丙烷脒杀菌剂的应用优势

3.1 丙烷脒在温室大棚中的优势

温室大棚由于具有高湿、弱光、高温和单一作物种植等特点,近些年来病虫害发生很多且常常多种病害混合发生,为害猖獗,造成的经济损失很大。目前对付温室大棚病害时,粉尘剂防治技术要优于化学喷雾技术^[22-23]。温室大棚病害防治的药剂多为可湿性粉剂和烟剂,由于温室大棚中环境相对封闭,无风吹和雨水冲刷,用药强度和频率高,造成可湿性粉剂中的填料和烟剂的颗粒沉积在植物叶片上,严重影响了植物的光合作用和正常生长。尤其在番茄上和

黄瓜上的表现最为突出,因为它们的生长相对缓慢,可湿性粉剂中不溶物在叶片上的沉积严重影响了番茄正常的生长,而丙烷脒水剂成分均溶于水,施用后不会造成不溶性物质在叶片上的沉积,对植物生长不会造成影响,并且水剂化制剂也符合农药制剂“绿色化”发展方向^[24]。

3.2 丙烷脒高效性和广泛性的优势

灰霉病是蔬菜生产中的一种主要病害,化学防治是蔬菜灰霉病害的主要防治措施。但是高强度、高频次的化学防治,致使灰霉菌已对常用的杀菌剂产生了抗药性^[25-26],比如随着苯并咪唑类杀菌剂的过量使用,许多病原菌已相继产生了抗药性并且抗药性水平不断升高。如水稻恶苗病菌、小麦赤霉病菌、黄瓜黑星病菌、番茄叶霉病菌、柑桔青霉菌等都对这类杀菌剂产生了不同程度的抗药性。山西各地灰霉菌对多菌灵的中、高抗菌株的抗药性倍数已达到 262.7 倍及 1 000 倍以上,抗药性频率达到 80%以上^[27]。

丙烷脒对灰霉菌的防效高、用量少,较好地解决了灰霉病防治及其抗药性的问题。事实上,除了灰霉菌,丙烷脒作为内吸性杀菌剂,应用十分广泛,如表 1 所示。

表 1 丙烷脒应用范围

| 蔬菜类 | 经济作物类 | 果树类 | 热带水果类 | 花卉类 |
|-----|-------|-----|--------|-----|
| 灰霉病 | 黑胫病 | 黑星病 | 荔枝霜疫霉病 | 白粉病 |
| 霜霉病 | 疫霉病 | 落叶病 | 香蕉叶斑病 | 炭疽病 |
| 叶霉病 | 菌核病 | 褐斑病 | 芒果炭疽病 | 灰霉病 |
| 枯萎病 | 黑斑病 | 黑痘病 | 菠萝心腐病 | 黑斑病 |
| 根腐病 | 叶斑病 | 白粉病 | 杨桃炭疽病 | 褐斑病 |

4 关于丙烷脒毒性

按照我国农药毒性分级标准,丙烷脒杀菌剂属低毒杀菌剂,环境生物安全。在进行丙烷脒杀菌剂产品登记时,国家环保总局南京环境科学研究所进行了丙烷脒原药和制剂的毒性测定以及对环境生物的安全性评价。检测结果表明,大鼠经口毒性 681 mg/kg(雌)、1 470 mg/kg(雄),制剂对雌雄大鼠急性经口毒性均大于 5 000 mg/kg;大鼠急性经皮毒性:原药以及制剂对雌雄大鼠急性经皮毒性均大于 4 640 mg/kg,最大无作用剂量为 12 mg/kg,无致畸、致突变、致癌作用。实验结果表明,丙烷脒杀菌剂对

灰霉病防治效果高、用量低、单位面积的有效成分剂量小、对环境的化学污染程度很低。丙烷脒制剂为水剂,符合固体化、水基化的农药制剂发展方向^[28]。所以,丙烷脒是一种可以用于作物灰霉病防治的理想杀菌剂品种。

5 使用注意事项

当作物灰霉病发生程度不同时,使用丙烷脒进行防治的效果不同。发病程度高时防效较低,发病程度低或还没有发病时,防治效果较高。因此,丙烷脒应该在作物未发病或发病初期使用才能获得较高的防治效果和经济效益。

除此之外,在丙烷脒的使用过程中还应该注意以下几个方面的问题。

(1) 使用时应合理掌握使用浓度和使用次数,按各种作物的推荐使用浓度,在作物生长季节连续使用 3~4 次,根据病情间隔期为 7~10 d。同时注重大规模生态综合防治和小面积零散防治相结合^[29]。

(2) 本品在酸性和中性条件下稳定,对光、热稳定,在碱性条件下易分解,故不能和碱性农药混用。

(3) 由于本产品为水剂,单独使用时应加入万分之三的洗衣粉,以增加药液的粘着性。低温条件下使用时,应保证稀释用水温度高于 20 ℃。

6 现状和开发研究前景

由于蔬菜种植面积的逐年扩大,蔬菜灰霉病已由次要病害上升为主要病害^[30]。在黄瓜、番茄、茄子和草莓等作物上的危害尤为严重。据测算,常年损失达 20%~30%,流行年份损失可达 40%~60%,重到绝产。苯并咪唑类杀菌剂是防治灰霉病应用最早的一类内吸性杀菌剂,但灰霉病对苯并咪唑类和二甲酰胺类杀菌剂的抗药性最为严重,使得这些药剂对灰霉病的防治效果大大降低。国外多篇文章报道了灰霉菌在番茄和草莓等植物果实上对一些真菌杀菌剂的抗药性^[31-35]。生产实践中应用效果较好的施佳乐和速克灵由于价格较高,实际防治中应用并不多。丙烷脒和施佳乐、速克灵两个品种相比,主要优势在于其价格,由于其防治成本低,所以具有较强的市场竞争力。

在田间药效试验的基础上,2003 年和 2004 年,陕西三原、渭南、杨凌等地进行了 2%丙烷脒水剂防治温室大棚番茄和黄瓜灰霉菌的小面积示范推

广,并进行了防治灰霉病杀菌剂的市场调查。试验结果表明,丙烷脒杀菌剂对灰霉病防效高、用量低、单位面积的有效成分投入量小,对环境的化学污染程度很低。丙烷脒制剂为水剂,符合固体化、水基化的农药制剂发展方向^[36-37],因此丙烷脒是一种可用于作物灰霉病防治的理想杀菌剂品种。同时丙烷脒的作用机理独特,不同于常用的杀菌剂品种,所以丙烷脒的推广和应用不会受到病菌交互抗性的限制。丙烷脒的分子结构简单,且具有很强的修饰性,其系列衍生物是开发新型杀菌剂的宝贵资源。

西北农林科技大学无公害农药研究服务中心与美国 NZYM 公司合作,自 2000 年以来对该类化合物的农用活性进行了研究,开发出了新型杀菌剂丙烷脒,获得国家农药登记(原药登记证号为 L\$20040092,2% 丙烷脒水剂登记证号为 L\$20040130)。同时,丙烷脒为我国自主开发研制的杀菌剂品种,具有自主知识产权,不同于其他仿制的杀菌剂品种,还具有进入国际市场的潜力。

总之,杀菌剂丙烷脒作为一种高效、安全、经济、使用方便的杀菌剂品种,符合农药发展方向,具有广阔的推广应用前景。

现阶段,我国绝大部分地区仍然是以见效快、效果直接的化学农药作为有害生物最直接的防治手段,但化学农药特别是剧毒、高残留农药对生态环境的破坏是显而易见的。在人们对无污染的“绿色食品”需求呼声日益增高的今天,推广使用无公害农药已势在必行^[38-40]。环境的现状和绿色化学的实施对化学农药提出了挑战,同时也为化学农药的发展提供了机遇。上世纪 90 年代后开发的杀菌剂的特点是无交互抗性,即解决了以前杀菌剂产生抗性的问题。尽管如此,随着时间的推移,病原菌对这些新杀菌剂的抗性仍是值得关注的^[41]。今后在丙烷脒类农药的研究发展过程中应当注重以下几个方面:(1) 在新农药研究开发中,主要进行药效高、选择性强、低毒安全农药新品种的研制,注重农药原料天然化;(2) 进行农药制剂加工技术研究,使药肥合二为一,促使农药杀菌除虫和农作物增收相结合;(3) 研究施药新技术,使高毒农药低毒化,低毒农药微毒化,达到农药使用安全化。

参考文献:

[1] Alexa C Rosypal, James E Hall, Svetlana Bakunova, et al. In vitro activity of dicationic compounds against a

North American foxhound isolate of *Leishmania infantum*[J]. *Veterinary Parasitology*, 2007, 145(3-4):207-216.

- [2] Felipe Androea, Jose Dominguez, Juan Ruiza. Impact of rapid urine antigen tests to determine the etiology of community-acquired pneumonia in adults[J]. *Respiratory Medicine*, 2006,100: 884-891.
- [3] Gilles Eperon, Caecilia Schmid, Louis Loutan. Clinical presentation and treatment outcome of sleeping sickness in Sudanese pre-school children[J]. *Acta Tropica*, 2007, 101(1): 31-39.
- [4] Veerle Lejon, Dominique Legros, Alexia Savignoni. Neuro-inflammatory risk factors treatment failure in “early second stage” sleeping sickness patients treated with Pentamidine[J]. *Neuroimmunology*, 2003,144(1-2): 132-138.
- [5] R Dietzel, S M S Fagundes, E F Brito, et al. Treatment of kala-azar in Brazil with Amphocil (amphotericin B cholesterol dispersion) for 5 days[J]. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 89(3): 309-311.
- [6] C P Thakur. A single high dose treatment of kala-azar with Ambisome (amphotericin B lipid complex): a pilot study [J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2001, 17(1): 67-70.
- [7] Vonderfecht S I, Miskuff R I, Wee S B, et al. Protease inhibitors suppress the in vitro and in vivo replication of rotavirus[J]. *Clin Invest*, 1988, 82: 2 011-2 016.
- [8] Chien Liang Wu, Fung J Lin, Shih Yi Lee, et al. Early evolution of arterial oxygenation in severe community-acquired pneumonia: A prospective observational study[J]. *Journal of Critical Care*, 2007, 22(2): 129-136.
- [9] Vonderfecht S I, Miskuff R I, Wee S B, et al. Protease inhibitors suppress the in vitro and in vivo replication of rotavirus[J]. *Clin Invest*, 1988, 82: 2011-2 016.
- [10] 陈安良,廉应江,叶海洋,等. 丙烷脒防治番茄灰霉病效果初报[J]. *中国农学通报* 2005 21(11) 301-303.
- [11] 廉应江,陈安良,朱海云. 丙烷脒类似物抑菌活性研究[J]. *农药* 2005 44(1) 8-10.
- [12] 刘毅锋,张娟. 脒的合成及研究进展 [J]. *化学通报*, 1996, 11: 1.
- [13] 王倩,史东辉,方方. 合成脒盐的一种方便方法[J]. *化学试剂*, 1993, 15(6) 376.
- [14] Pederson E B, Carlsen D. *Chem Scr*, 1984, 23(3): 123.
- [15] Jozko Cesar, Kristina Nadrah, Marija Sollner Dolenc. Solid-phase synthesis of amidines by the reduction of amidoximes [J]. *Tetrahedron Letters*, 2004, 45 (40):

- 7 445-7 449.
- [16] 方乐平,吴华悦. 一种简便的合成脒的新方法[J]. 浙江师范大学学报 2003 26(3) 262-264.
- [17] 王忠跃. 浅谈果园保护性杀菌剂和内吸治疗性杀菌剂[J]. 中外葡萄与葡萄酒 2001 1 42-43.
- [18] 李 斌. 杀菌剂研发进展[J]. 农药 2001 40(5) 6-8.
- [19] 顾晓军,谢联辉. 21 世纪我国农药发展的若干思考[J]. 世界科技研究与发展 2003 25(2) :13-20.
- [20] 陈安良,冯美杰,冯俊涛. 丙烷脒对灰霉病菌菌丝形态和超微结构的影响 [J]. 中国农业科学 2007 40(3) : 633-637.
- [21] 马忠华,叶钟音. 噁啉胺类杀菌剂作用机制[J]. 农药科学与管理 1997 6(1) 30-32.
- [22] 李为能. 蔬菜大棚病害的综合治理技术 [J]. 广西植保, 2006 19(3) :15-16.
- [23] 张会孔,靳桂芝,孔 慧. 粉尘剂防治大棚黄瓜霜霉病[J]. 农药 1999 38 (3) 20.
- [24] 成家壮. 农药水性化剂型的前景 [J]. 广州化工, 2001 29 (3) :1-3.
- [25] 杨 涛,关天舒. 保护地番茄灰霉病菌抗药性治理策略的理论模型与实践[J]. 中国农业科学 2002 35(8) : 1 030-1 032.
- [26] 袁章虎,张小风,韩秀英. 灰霉菌抗药性研究进展[J]. 河北农业大学学报,1996 19(3) :107-110.
- [27] 祁之秋,王建新,陈长军. 现代杀菌剂抗性研究进展[J]. 农药 2006 45(10) 655-659.
- [28] 顾晓军,谢联辉. 21 世纪我国农药发展的若干思考[J]. 世界科技研究与发展 2003 25(2) :13-20.
- [29] 刘扬涛,吕选忠,于 宙. 无公害绿色农药的发展方向[J]. 农业环境与发展 2006 6 :11-13.
- [30] 郭培军,孙小玲,张志轩. 温室大棚番茄灰霉病的防治技术[J]. 河北农业科技 2007 10 25
- [31] Marie Therese Charles, Julien Mercier, Joseph Makhlof, et al. Physiological basis of UV-C induced resistance to Botrytis cinerea in tomato fruit: I. Role of pre- and post-challenge accumulation of the phytoalexin-rishitin[J]. Postharvest Biology and Technology, 2008, 47(1): 10-20.
- [32] Marie Therese Charles, Joseph Makhlof, Joseph Arul. Physiological basis of UV-C induced resistance to Botrytis cinerea in tomato fruit: II. Modification of fruit surface and changes in fungal colonization[J]. Postharvest Biology and Technology, 2008, 47(1): 21-26.
- [33] Urszula Malolepsza, Sylwia Rozalska. Nitric oxide and hydrogen peroxide in tomato resistance: Nitric oxide modulates hydrogen peroxide level in o-hydroxyethylorutin-induced resistance to Botrytis cinerea in tomato [J]. Plant Physiology and Biochemistry, 2005, 43 (6): 623-635.
- [34] Urszula Malolepsza. Induction of disease resistance by acibenzolar-S-methyl and o-hydroxyethylorutin against Botrytis cinerea in tomato plants [J]. Crop Protection, 2006, 25(9): 956-962.
- [35] W S Washington, N Shanmuganathan, C Forbes. Fungicide control of strawberry fruit rots, and the field occurrence of resistance of Botrytis cinerea to iprodione, benomyl and dichlofluanid[J]. Crop Protection, 1992,11(4): 355-360.
- [36] 张 兴,陈安良,冯俊涛. 新型杀菌剂丙烷脒开发研究[J]. 中国农资 2006 21(3) 57-58.
- [37] 廉应江,陈安良,冯俊涛,等. 芳香二脒类化合物合成及抑菌活性的初步研究[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版) 2005 33(7) 45-48
- [38] 丁 伟,赵志模,贾明芳. 区域性无公害农药应用技术体系的建立及展望 [J]. 农业现代化研究 2001 21(5) : 313-316.
- [39] 姜雅军. 推广使用无公害农药 保护农业生态环境[J]. 吉林农业 2000 9 :19.
- [40] Yigal Elad, Nikolaos E. Malathrakist Biological control of Botrytis-incited diseases and powdery mildews in greenhouse crops[J]. Crop Protection, 1996, 1(3): 224-240.
- [41] 刘长令,翟煜翥,张运晓. 防治灰霉病用杀菌剂的开发 [J]. 农药 2000 39(3) :1-3.

收稿日期 2008 年 12 月

Investigating Progress of Propamidine Bactericide

Cai Liang Cheng Yuan

Abstract: Propamidine is a new kind of bactericide. Following aspects about propamidine are mainly expounded in this article: synthesis, sterilization, advantages of application, current situation and prospect of development.

Keywords: Propamidine; Toxicity; Sterilization