

◆ 开发与分析 ◆

高效烯酰吗啉的制备和应用

徐韶康, 叶 剑

(江苏省农药研究所股份有限公司, 南京 210046)

摘要:以邻苯二酚为起始原料,在优化的反应条件下合成了烯酰吗啉,再利用烯酰吗啉不同异构体在相同溶剂中的溶解度差异,对(Z)-异构体和(E)-异构体进行分离,得到高效烯酰吗啉((Z)-异构体),并对分离出的低效体(E)-异构体进行了消旋和循环分离。采用菌丝生长速率法测定了烯酰吗啉、高效烯酰吗啉、烯酰吗啉(E)-异构体对辣椒疫霉菌的活性。结果显示,高效烯酰吗啉对辣椒疫霉菌具有较强的抑制作用。高效烯酰吗啉具有开发应用价值。

关键词:高效烯酰吗啉;烯酰吗啉;合成;活性测试;辣椒疫霉菌

中图分类号:TQ 455.4+7 **文献标志码:**A **doi:**10.3969/j.issn.1671-5284.2024.02.008

Preparation and application of (Z)-dimethomorph

XU Shaokang, YE Jian

(Jiangsu Pesticide Research Institute Co., Ltd., Nanjing 210046, China)

Abstract: Under the optimized reaction conditions, dimethomorph was synthesized using catechol as the starting material. Based on the solubility difference of different isomers of dimethomorph in the same solvent, (Z)-isomer and (E)-isomer were separated, and (Z)-dimethomorph was obtained. (E)-isomer was racemized and cycled. The inhibitory effects of (Z)-dimethomorph on *Phytophthora capsici* were determined by the mycelial growth rate method. The results showed that (Z)-dimethomorph had a good antibacterial effect on *Phytophthora capsici*.

Key words: (Z)-dimethomorph; dimethomorph; synthesis; antibacterial assay; *Phytophthora capsici*

烯酰吗啉,英文通用名:dimethomorph;商品名:安克;化学名称:(E,Z)-4-[3-(4-氯苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯酰]吗啉。结构式如图1。

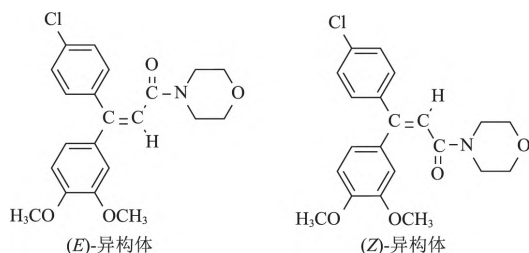


图1 烯酰吗啉的结构式

烯酰吗啉为白色晶体,其(Z)-异构体熔点为169.2~170.2℃,(E)-异构体为135.7~137.5℃,蒸气压为 2.4×10^4 Pa (20℃)。烯酰吗啉难溶于水,易溶于二氯甲烷。稳定性:资料显示,烯酰吗啉在暗处稳定

5年以上,在日光下(E)-异构体和(Z)-异构体互变,水解缓慢^[1];试验显示,(E)-异构体、(Z)-异构体单独放置日光处数月,加热至100℃,异构体未见明显变化。

烯酰吗啉属于低毒农药,大鼠急性经口LD₅₀>3 900 mg/kg,经皮LD₅₀>2 000 mg/kg,急性吸入LC₅₀>4.24 mg/L;对兔皮肤无刺激,对眼有轻微刺激,无三致作用;对蜜蜂、鸟类、天敌低毒,对鱼类中等毒。烯酰吗啉在作物中分解较快,在环境中无积蓄作用。

烯酰吗啉是上世纪80年代开发的一款吗啉类杀菌剂,最早由Celamerck公司的药物研究小组发现,后其被壳牌公司(现巴斯夫公司)收购。烯酰吗啉内吸性较强,不管是根部用药,还是叶面喷洒,都可通过根部或叶片传导至植株其他部位。烯酰吗啉主要通过破坏菌体细胞壁的形成,引起孢子囊壁的

收稿日期:2023-09-04

作者简介:徐韶康(1969—),男,江苏金坛人,高级工程师,主要从事农药和精细化工产品的生产管理和研发工作。E-mail:xskang@163.com

分解,使菌体死亡。它对疫霉和霜霉菌的作用方式独特。烯酰吗啉与其他吗啉类杀菌剂不同,几乎对卵菌的整个生命周期均有效,无论是在孢子形成前,还是孢子囊梗与卵孢子形成阶段,甚至可完全抑制孢子产生。烯酰吗啉现已广泛用于防治马铃薯、龙眼、黄瓜、葡萄、葫芦等作物的霜霉病和疫病,且与苯酰胺类杀菌剂(甲霜灵)无交互抗性^[2]。

烯酰吗啉1992年获批上市,目前已在欧盟、中国等多个国家和地区上市。根据中国农药信息网数据显示,截至2022年7月5日,我国烯酰吗啉农药登记证共222张,登记剂型涉及水分散粒剂、可湿性粉剂、悬浮剂、水乳剂、原药,适用作物包括葡萄、荔枝、甜瓜、番茄、辣椒、马铃薯、十字花科蔬菜等。烯酰吗啉配伍性良好,可与代森锰锌、咪鲜胺、百菌清、三乙磷酸铝、吡唑醚菌酯、甲霜灵、松脂酸酮等杀菌剂复配使用。

烯酰吗啉复配产品、适用作物众多,杀菌谱广,抗性发展缓慢,上市以来一直保持增长趋势。

目前市场销售的烯酰吗啉为*E*、*Z*混合体,其

中,仅(*Z*)-异构体(又称“高效烯酰吗啉”)具有杀菌活性。高效烯酰吗啉对辣椒疫霉菌菌丝生长具有强烈的抑制作用,EC₅₀为0.141 6 mg/L,其毒力是普通烯酰吗啉的2.2倍。开发高效烯酰吗啉对提高防治效果,减少化学农药使用,降低防治成本,提升环境相容性具有重要意义。

本文以邻苯二酚为起始原料,与硫酸二甲酯反应生成邻苯二甲醚(**I**),再与对氯苯甲酰氯反应得到4-氯-3',4'-二甲氧基二苯甲酮(**II**),4-氯-3',4'-二甲氧基二苯甲酮、*N*-乙酰吗啉反应得到烯酰吗啉^[3-5]。其合成路线如图2。

利用烯酰吗啉光学立体异构体*E*体和*Z*体在相同溶剂中溶解度的差异,对(*Z*)-异构体(*E*)-异构体进行分离,得到高效烯酰吗啉。对分离出的低效体(*E*)-异构体进行消旋和循环分离,直至全部转化分离为高效烯酰吗啉。同步验证了反应时间、温度、催化剂用量等因素对烯酰吗啉产品合成收率的影响,全面优化了工艺条件。此外,对分离出来的(*E*)-(*Z*)-异构体进行了室内生物活性测定。

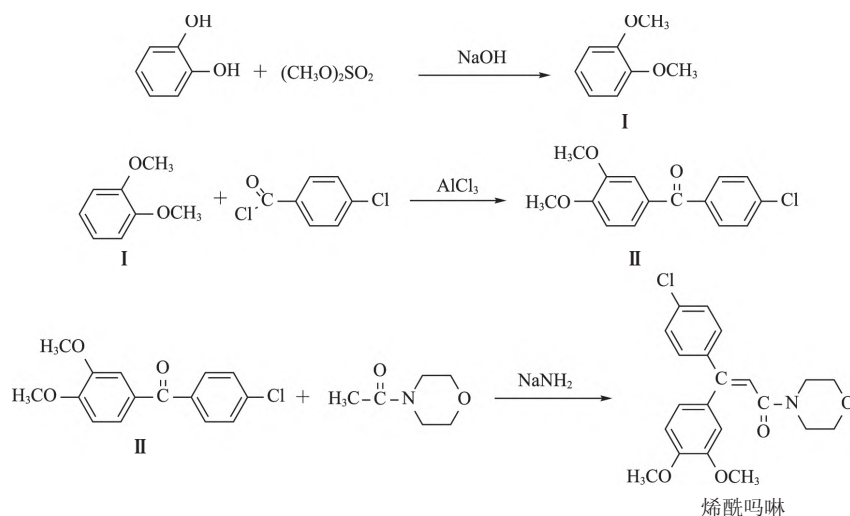


图2 烯酰吗啉合成路线

1 原料与材料

邻苯二酚(99%)、硫酸二甲酯(99%)、液碱(30%)、甲基叔丁基醚(99%)、对氯苯甲酰氯(99.5%)、三氯化铝(98%)、二氯乙烷(99%)、*N*-乙酰吗啉(99%)、甲苯(石油级)、氨基钠(98%)、甲醇(99%)、丙酮(99%)。

2 合成步骤和操作方法

2.1 邻苯二甲醚(**I**)的合成

邻苯二甲醚是烯酰吗啉和氟吗啉的关键中间

体,按起始原料的不同,分为愈创木酚法和邻苯二酚法2种合成方法。在邻苯二酚法中,甲基化试剂可采用碘甲烷、硫酸二甲酯和氯甲烷^[6]。采用这几种甲基化试剂的合成收率接近,其中,碘甲烷和硫酸二甲酯是较经典的甲基化试剂。本试验采用硫酸二甲酯为甲基化试剂。

将经计量的邻苯二酚和硫酸二甲酯投入到反应釜中,搅拌,开夹套冷却水,控制温度在40℃以下滴加液碱,在2 h内滴加结束;然后升温到90~95℃保温反应2 h。反应结束后将反应液冷却到50℃以下,加入经计量的甲基叔丁基醚,搅拌15 min后静置分

层。分出下层水层,有机层水洗2次,常压控制釜温100℃以下脱除甲基叔丁基醚(套用),改负压蒸馏得产品。收率≥95%,质量分数≥99%(GC归一法)。

现工艺在以下几个方面进行了优化:(1)调整投料比,邻苯二酚、硫酸二甲酯、氢氧化钠投料比(物质的量之比)为1:2:2.1。(2)简化工艺,直接采用30%~32%液碱替代原38.5%~40%氢氧化钠水溶液(用固体氢氧化钠加水配制)。(3)以回收级的甲基叔丁基醚为萃取溶剂,替换原工艺中萃取溶剂甲苯。以甲苯为萃取溶剂,虽其沸点高、消耗低,但甲苯萃取后需精馏分离,避免因甲苯分离不净,在进行傅-克酰基化反应时产生杂质,最终影响4-氯-3',4'-二甲氧基二苯甲酮的品质和收率;而以甲基叔丁基醚为溶剂,沸点低、分离完全,不参与后续傅-克反应,且后处理容易。(4)原料投加次序优化,给操作带来了方便。原工艺中,先将邻苯二酚和部分氢氧化钠水溶液加入反应釜,控制pH为8~9,同时滴加剩余的氢氧化钠水溶液和硫酸二甲酯;现工艺中,将邻苯二酚和硫酸二甲酯加入反应釜,在40℃以下滴加30%液碱,中途不需要测pH,滴加液碱后反应体系pH为8~10。

2.2 4-氯-3',4'-二甲氧基二苯甲酮(II)的合成

在反应釜中投入经计量的三氯化铝、二氯乙烷,启动搅拌,缓慢滴加预先置于高位槽、经计量的邻苯二甲醚,控制反应釜温度不超过30℃,加完后控制温度在35~40℃,滴加预先置于高位槽、经计量的对氯苯甲酰氯,2 h内加完。控制温度在35~40℃保温反应4 h^[7]。

将反应结束的物料冷却到25℃以下,将反应物料滴加到另一水解反应釜中(预置经计量的水,提前冷却到10℃以下),同时打开反应釜夹套冷冻盐水冷却,控制温度在30℃以下。水解结束静置分层,分出水层,有机相常压脱除二氯乙烷(经干燥后可循环套用),蒸馏完毕,趁热放料经切片机制片,得中间体4-氯-3',4'-二甲氧基二苯甲酮。质量分数96%,收率96.9%。

2.3 烯酰吗啉的合成

将经计量的甲苯加入到带有搅拌、温度计、冷凝器的反应釜中,氮气保护下,加入经计量的氨基钠,搅拌下逐一加入经计量的4-氯-3',4'-二甲氧基二苯甲酮和*N*-乙酰吗啉,升温至回流,反应2 h^[8]。反应完毕冷却至室温,加入经计量的水洗涤2次,分出水层,有机相脱除甲苯,冷冻结晶,过滤烘干得烯酰吗啉产品。质量分数98%,收率87.6%。

2.4 高效烯酰吗啉的制备

2.4.1 (Z)-异构体分离

将2.3中合成的烯酰吗啉原药与丙酮按质量比1:1计量,投入反应釜,升温至55℃左右,搅拌回流1 h,使大部分原药溶解,匀速降温至20℃进行第1次重结晶、离心。重结晶、离心过程共计3次,离心湿品经计量后直接投入反应釜,丙酮的用量为湿品质量的80%。对湿品品质进行监控,如果(Z)-异构体质量分数低于98%,则增加1次重结晶、离心过程,直至(Z)-异构体质量分数≥99%。

2.4.2 (E)-异构体分离

合并2.4.1中重结晶丙酮母液,计量后集中到脱溶釜,升温常压脱除母液总质量70%的丙酮,趁热将母液放入大口桶中自然冷却静态结晶(当温度低于40℃时加入少量晶种诱导结晶)。放置约24 h左右进行第1次离心,得富E体烯酰吗啉,中控(E)-异构体质量分数在93%左右。将富E体烯酰吗啉用丙酮重结晶2次,丙酮用量为湿品质量的80%。重结晶后(E)-异构体质量分数在99%左右。

2.4.3 (E)-异构体转位

基于烯酰吗啉(E)-异构体为低效体,实际生产中省去(E)-异构体分离工序。合并2.4.1中重结晶丙酮母液至反应釜脱溶,升温常压脱除丙酮(套用)后加入经计量的甲苯,升温至80℃搅拌30 min,釜内物料全溶后取样分析。气相色谱检测显示,(Z)-异构体质量分数为30.22%、(E)-异构体质量分数为69.08%。

反应液冷却降温至60℃,缓慢加入经计量的30%盐酸,搅拌升温至回流,并从分水器中分出水分,当釜内温度达到112℃以上时保温1 h。取样中控,(Z)-异构体与(E)-异构体质量比大于44:56后,冷却至80℃,用30%液碱中和至中性,静置15 min。分出水层,甲苯层用定量的水分3次洗涤至中性,转入蒸馏脱溶釜脱除定量的甲苯,冷却到20℃析晶,离心、烘干得消旋的烯酰吗啉原药。取样分析,(Z)-异构体质量分数为44.33%、(E)-异构体为55.67%。

2.5 高效烯酰吗啉的室内生测试验

为验证高效烯酰吗啉的生物活性,采用菌丝生长速率法,测定了烯酰吗啉、高效烯酰吗啉及烯酰吗啉(E)-异构体对辣椒疫霉菌的毒力。

2.5.1 试验设计

2.5.1.1 试验材料

辣椒疫霉菌(*Phytophthora capsici*)从南京市郊区辣椒植株上分离、鉴定,保存在10℃专用冰箱中。

烯酰吗啉原药、高效烯酰吗啉、烯酰吗啉(E)-异

构体原药,质量分数均为99%。

所用仪器设备包括培养箱、灭菌锅、双人双面净化工作台、培养皿等。

2.5.1.2 试验处理

测定前,辣椒疫霉菌在利马豆培养基平板上于25℃预培养5 d,沿菌落边缘取直径5 mm的菌丝块用于测定。

用甲醇将供试药剂配制成质量浓度为5 000 mg/L的母液,并稀释成设计的浓度,加入利马豆培养基中,制备含药平板。同时设无药平板作为对照,各浓度处理重复4次。烯酰吗啉测定质量浓度分别为0.400、0.350、0.300、0.250、0.200 mg/L,烯酰吗啉

(*E*)-异构体测定质量浓度分别为10.000、5.000、2.500、1.250、0.625 mg/L,高效烯酰吗啉测定质量浓度分别为0.250、0.200、0.150、0.100、0.050 mg/L。

2.5.2 试验方法

采用菌丝生长速率法,挑取预培养的菌丝块接种于不同浓度的含药培养基平板,25℃培养4 d,测定菌落直径,计算各药剂处理的菌丝生长抑制率。根据各药剂浓度对数值及对应的菌丝生长抑制率的几率值进行线性回归分析,计算出各药剂的EC₅₀、EC₉₀及其95%置信限。

2.5.3 数据调查与统计分析

各药剂对辣椒疫霉菌的毒力见表1。

表 1 高效烯酰吗啉等药剂对辣椒疫霉菌的毒力

药剂	质量浓度/ (mg/L)	抑制率/ %	毒力回归方程	相关 系数(<i>r</i>)	标准 误差	EC ₅₀ (95%置信限) / (mg/L)	EC ₉₀ (95%置信限) / (mg/L)
烯酰吗啉	0.40	72.92	$y=8.793\ 5+7.516\ 1x$	0.98	0.835\ 7	0.312\ 8(0.295\ 9~0.330\ 7)	0.463\ 2(0.413\ 2~0.519\ 3)
	0.35	66.15					
	0.30	52.60					
	0.25	26.56					
	0.20	5.21					
高效烯酰吗啉	0.25	85.93	$y=8.353\ 2+3.949\ 3x$	0.98	0.452\ 7	0.141\ 6(0.124\ 4~0.161\ 1)	0.298\ 8(0.238\ 4~0.374\ 6)
	0.20	77.89					
	0.15	45.73					
	0.10	19.60					
	0.05	5.53					

烯酰吗啉、高效烯酰吗啉对辣椒疫霉菌菌丝生长具有较强的抑制作用,EC₅₀分别为0.312 8 mg/L、0.141 6 mg/L,EC₉₀分别为0.463 2 mg/L、0.298 8 mg/L。烯酰吗啉(*E*)-异构体对辣椒疫霉菌菌丝生长的EC₅₀大于10 mg/L,对菌丝生长的抑制效果远弱于烯酰吗啉及高效烯酰吗啉。高效烯酰吗啉除抑制病菌菌丝生长外,对孢子囊释放游动孢子、孢子游动、休眠孢子萌发均具有一定的抑制作用。以上数据仅为室内生测结果,可进一步通过盆栽和大田试验完善高效烯酰吗啉对辣椒疫霉菌的毒力和防治效果。

3 结果和结论

以邻苯二酚为起始原料,经过邻苯二甲醚、4-氯-3',4'-二甲氧基二苯甲酮2个中间体共3步反应合成了烯酰吗啉,优化后的总收率为80.64%,产品质量分数≥98%。利用烯酰吗啉不同异构体在相同溶剂中溶解度的差异,对高效体进行了有效分离,对低效体进行了消旋和综合利用。经室内生物活性测试,高效烯酰吗啉的生物活性约为烯酰吗啉的2.2

倍。本制备工艺具有产品质量优、操作简单、收率高、“三废”量少等优点,具有工业化生产和推广的价值。

参考文献

[1] 朴秀英,陶传江,姜辉,等. 烯酰吗啉顺反异构体在土壤中的降解动态研究[J]. 农药学报, 2011, 13(2): 169-173.

[2] 李新,赵平,严秋旭,等. 杀菌剂烯酰吗啉的应用及市场概况[J]. 农药, 2011, 50(12): 862-863; 887.

[3] 李泽方,徐韶康. 烯酰吗啉的制备方法: ZL, 200310112726.6[P]. 2005-06-29.

[4] 李宗成,刘长令,刘武成. 含氟二苯基丙烯酸酯类杀菌剂: ZL, 96115551.5[P]. 1997-12-17.

[5] 王伯周,张志忠,石尊常. 新型杀菌剂安克的合成及应用[J]. 湖南化工, 1997, 27(3):13-14.

[6] 张海滨,郭建平. 邻苯二甲醚的合成改进 [J]. 现代农药, 2005, 4 (3): 15-16.

[7] 卓芸芸. Friedel-Crafts(傅-克)酰化反应的催化剂的研究进展[J]. 广东化工, 2013, 40(5): 59-60.

[8] 刘瑞江,张业旺,闻崇炜,等. *N*-乙酰吗啉合成工艺的研究进展[J]. 化工进展, 2009, 28(10): 1828-1832.

(编辑:顾林玲)