

苯氧菌胺研究开发综述

徐英^{1,2,3}, 高德良^{1,2}, 刘定蓉^{1,2}, 徐娜娜^{1,2}, 朱芹芹^{1,2}, 宋化稳^{1,2}, 刘钰^{1,2}, 庄占兴^{1,2}

(1. 山东省农药科学研究院, 山东 济南 250033; 2. 山东省化学农药重点实验室, 山东 济南 250033; 3. 山东祥丰种业有限责任公司, 山东 嘉祥 272000)

摘要: 苯氧菌胺由日本盐野义制药公司研发成功, 1993年在日本获得登记, 1999年上市, 成为防治稻瘟病的优良杀菌剂。苯氧菌胺是甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂, 线粒体呼吸抑制剂, 对14-脱甲基化酶抑制剂、苯甲酰胺类、二羧酰胺类和苯并咪唑类产生抗性的菌株有效, 具有保护、治疗、铲除、渗透、内吸活性, 适宜作物为水稻, 防治稻瘟病有特效, 也用于防治大豆锈病。综述了苯氧菌胺的发现、理化性质、合成路线、分析方法、应用现状、作用机理、抗药性、安全性等方面的研究开发现状, 并对其开发前景进行了展望。

关键词: 苯氧菌胺; 研究开发; 展望; 综述

中图分类号: TQ455.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1463(2021)05-0087-05

[doi:10.3969/j.issn.1001-1463.2021.05.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1463.2021.05.020)

Review on Research and Development of Metominostrobin

XU Ying^{1,2,3}, GAO Deliang^{1,2}, LIU Dingrong^{1,2}, XU Nana^{1,2}, ZHU Qinqin^{1,2}, SONG Huawen^{1,2}, LIU Yu^{1,2}, ZHUANG Zhanxing^{1,2}

(1. Key Laboratory for Chemical Pesticide of Shandong Province, Jinan Shandong 250033, China; 2. Shandong Key Laboratory of Chemical Pesticides, Jinan Shandong 250033, China; 3. Shandong Xiangfeng Seed Industry Limited Liability Company, Jiexiang Shandong 272000, China)

Abstract: Metominostrobin was successfully developed by Shionogi & Co., Ltd.. It was registered in Japan in 1993 and listed in 1999. It has become an excellent fungicide for the control of rice blast. Phenoxystrobin is a methoxyacrylate fungicide and mitochondrial respiratory inhibitor. It is effective for strains resistant to 14-demethylase inhibitors, benzamides, dicarboxyamides and benzimidazoles, and has the activities of protection, treatment, eradication, penetration and absorption. Suitable crops for rice, rice blast control has a special effect, but also used to control soybean rust. In this paper, the discovery, physical and chemical properties, synthetic routes, analytical

收稿日期: 2021-01-27

基金项目: 山东省农业科学院农业科技创新工程(CXGC2018E19)。

作者简介: 徐英(1984—), 女, 山东济宁人, 农艺师, 主要从事室内毒力测定和大田药效工作。

Email: yingzi1044@163.com。

通信作者: 庄占兴(1965—), 男, 山东临沂人, 研究员, 博士, 主要从事农药理化性质及应用技术研究工作。Email: zhzhx206@126.com。

- [6] 景海霞, 董荣, 孙叶. 灵台县推进粮食生产功能区建设的对策建议[J]. 农业与技术, 2016, 36(22): 237-239.
- [7] 李怀中. 灵台县玉米品种布局建议[J]. 甘肃农业科技, 2011(6): 60-61.
- [8] 杨永春, 李贵喜, 孙海涛. 灵台县粮食生产现状及发展建议[J]. 甘肃农业科技, 2014 (9): 53-54.
- [9] 常克勤, 宋刚. 宁夏小杂粮生产布局及发展建议[J]. 甘肃农业科技, 2007(8): 44-46.
- [10] 张研. 我国小杂粮生产现状与发展对策[J]. 河北农业大学学报, 2010, 12(3): 432-436.

(本文责编: 陈伟)

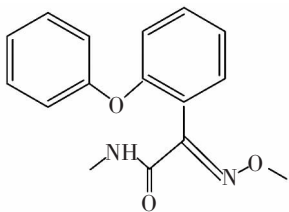
methods, application status, sterilization mechanism, drug resistance and safety of metominostrobin were reviewed, and its development prospects were prospected.

Key words: Metominostrobin; Research and development; Prospect; Review

日本盐野义制药公司很早就从事具异噁唑基化合物的合成, 1958 年开发了医用抗菌剂 metominostrobin (sinomin[®]), 1973 年开发了除草剂 isoxyl 等, 之后又通过对异噁唑基及其生理活性的探讨, 成功开发了新颖杀菌剂苯氧菌胺。苯氧菌胺为甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂, 1993 年在日本获得登记, 1999 年上市, 成为防治稻瘟病的优良杀菌剂品种之一^[1-2]。该杀菌剂具有保护、治疗、铲除、渗透、内吸活性, 除对稻瘟病有特效外, 也可用于防治其他作物的病害^[3-7]。我们对具有杀菌活性的苯氧菌胺的理化性质、合成路线、分析方法、应用现状、杀菌机理、抗药性、安全性等方面进行综述, 为该类药物化合物的开发利用推广提供参考。

1 苯氧菌胺的理化性质

日本盐野义制药公司将苯氧菌胺的商品名定为 Oribright, 其结构式为:



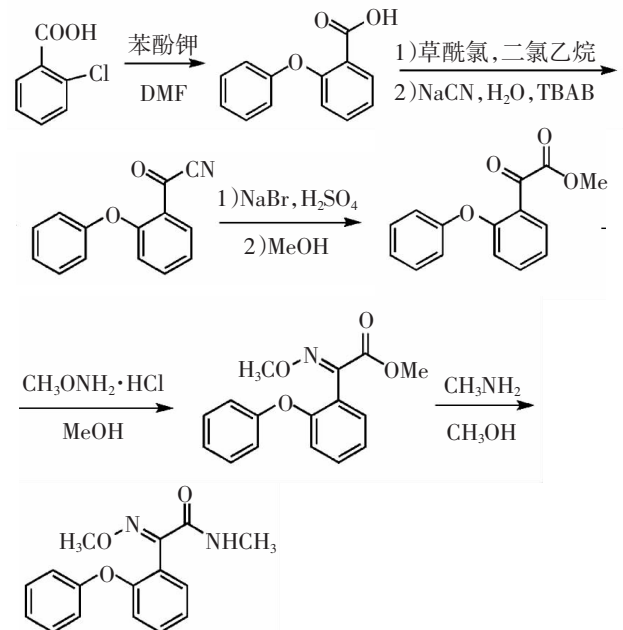
其有效成分的化学名为(E)-2-甲氧亚氨基-N-甲基-2-(2-苯氧苯基)乙酸胺; 分子式为 $C_{16}H_{16}N_2O_3$, 分子量 284.32; 熔点 $88.8\text{ }^{\circ}\text{C}$, 蒸气压 $1.8 \times 10^{-5}\text{ Pa}$ ($25\text{ }^{\circ}\text{C}$), 分配系数(正丁醇/水) $\log P = 2.3$ ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$); 水中溶解度 0.128 g/L ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$)^[1]。

2 苯氧菌胺的合成

据李爱军等^[8]报道, 苯氧菌胺的合成路线主要有以下 3 种。路线 1: 以二苯醚为原料, 在正丁基锂存在下与草酸二甲酯作用, 苯氧基的邻位发生酰化反应, 再经过胺解、胺化和顺反异、构体分离等步骤合成苯氧菌

胺。路线 2: 邻氯硝基苯首先与苯酚在碱的存在下发生醚化反应, 然后硝基还原为氨基, 再经过溴化、格氏反应、酰化等步骤合成最终产物。路线 3: 以较为昂贵的 2-苯氧基苯甲醛为原料, 首先与羟胺的盐酸盐发生肟化反应, 再依次经过氯化、氰化、甲基化、胺解等步骤合成苯氧菌胺。

以上 3 种合成路线中, 路线 1 使用了昂贵且危险的试剂正丁基锂, 不适合规模化生产; 路线 2 采用了格氏反应, 同样不适合规模化生产; 路线 3 在反应过程中的 3 个中间体均为顺反异构混合物, 极难分离, 得到的苯氧菌胺 Z-异构体比例很大, 导致苯氧菌胺的总收率很低。苯氧菌胺的结构与肟菌酯、醚菌胺类似, 参考肟菌酯和醚菌胺的合成路线及苯氧菌胺的合成路线, 对苯氧菌胺的合成工艺进行了改进, 采用的合成路线如下:



该条路线通过控制反应条件, 如温度、加料方式等操作就可以最大限度地控制顺式异构体的产生, 为后续最终产物的分离提纯

创造了有利条件。本条路线只有5步反应,总收率为27.02%,经过重结晶后苯氧菌胺的纯度为99.6%,适合大规模生产。

3 苯氧菌胺残留分析方法

目前,对甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂的多残留检测方法主要有气相色谱-质谱法、液相色谱-大气压化学电离(APCI)源-串联质谱法、液相色谱-电喷雾电离(ESI)源-串联质谱法^[9]。

周瑶等^[9]建立了超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)同时测定橙子、香蕉、苹果、菠萝中E-苯氧菌胺等6种甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂残留的方法。采用计算机辅助谱图解析软件ACD Lab/MS Fragmenter对质谱裂解路径进行了分析。样品经乙腈提取,氨基固相萃取柱(Supelclean LC-NH₂)净化,采用ACQUITY UPLC BEH C₁₈色谱柱(50 mm × 2.1 mm, 1.7 μm)进行分离,以含0.1%(V/V)甲酸的10 mmol/L乙酸铵溶液和含0.1%(V/V)甲酸的乙腈溶液为流动相进行梯度洗脱,在电喷雾正离子模式下,采用多反应监测(MRM)模式监测,外标法定量。结果显示,E-苯氧菌胺在5~100 μg/L范围内的决定系数(r^2)为0.999 9,检出限(LOD)为0.5 μg/kg,定量限(LOQ)为2.0 μg/kg。E-苯氧菌胺在橙子、香蕉、苹果和菠萝中的添加回收率为69.9%~113.0%,相对标准偏差(RSD)为7.12%~9.52%($n=6$)。该法能满足橙子、香蕉、苹果和菠萝中6种甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂残留量的检测要求。

张育乐等^[10]建立了采用固相萃取-液相色谱-串联质谱同时测定麦冬、玄参、延胡索中7种甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂残留量的方法。样品经乙酸乙酯提取、氨基固相萃取柱净化后,经C₁₈色谱柱分离,以甲醇和0.1%甲酸溶液为流动相梯度洗脱,电喷雾正离子模式离子化,旋转反应监测方式监测,串联质谱测定,外标法定量。结果显示,

E-苯氧菌胺在5.0~100 μg/L范围内的相关系数(r)为0.999 7,检出限(LOD)为3 μg/kg,定量限(LOQ)为10 μg/kg。E-苯氧菌胺在麦冬、玄参、延胡索中的添加回收率为82.4%~104%,相对标准偏差(RSD)为2.0%~4.9%($n=6$)。

王璐芳等^[11]建立了同时检测6种不同植被类型土壤中11种甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂(丁香菌酯、氯啉菌酯、啉氧菌酯、氟啶菌酯、肟菌酯、E-苯氧菌胺、醚菌酯、醚菌胺、肟醚菌胺、唑菌酯和烯肟菌胺)的QuEChERS-超高效液相色谱-串联质谱分析方法。土壤样品经0.1%(体积分数)醋酸乙腈提取,用100 mg N-丙基乙二胺(PSA)和100 mg C₁₈净化。采用C₁₈色谱柱进行色谱分离和分析,以甲醇和水为流动相进行梯度洗脱,以电喷雾正离子、多反应监测模式进行定性分析,采用基质标准曲线外标法进行定量分析。结果表明11种甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂在0.1~100 μg/kg范围内线性关系良好,相关系数为0.980 5~0.999 9。E-苯氧菌胺的检出限(LOD)为0.004~0.010 μg/kg,定量限(LOQ)为0.01~0.02 μg/kg。E-苯氧菌胺在5、10和50 μg/kg添加水平下,黑土、灰漠土、高山土、潮土、红壤土和砂土中的平均添加回收率为79.4%~93.7%,相对标准偏差(RSD)为0.57%~5.60%($n=3$)。该方法能够满足不同植被类型土壤(黑土、红壤土、砂土、潮土、灰漠土、高山土)中11种甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂痕量的检测要求。

薄海波等^[12]建立了一种专属、灵敏的气相色谱-质谱分析方法,用于检测水果、蔬菜、饮料、粮谷类、坚果类和肉、蛋、奶等多种类型食品中Z-苯氧菌胺、E-苯氧菌胺等11种甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂残留量。对于不同类型的样品,使用不同有机溶剂对甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂进行超声波提取,经凝胶渗透色谱对样品提取液进行净

化、富集,采用气相色谱-质谱法以选择离子监测模式进行定性,外标法定量。结果显示,E-苯氧菌胺在 0.05~2.50 mg/kg 浓度范围内相关系数(r)为 0.996,检出限(LOD)为 0.002 mg/kg,定量限(LOQ)为 0.005 mg/kg;Z-苯氧菌胺在 0.10~5.00 mg/kg 浓度范围内相关系数(r)为 0.999,检出限(LOD)为 0.003 mg/kg,定量限(LOQ)为 0.010 mg/kg。

4 苯氧菌胺的应用

苯氧菌胺为甲氧基丙烯酸酯类广谱性杀菌剂,具有保护、铲除、渗透和治疗作用,主要用于防治稻瘟病、白粉病、霜霉病等病害,在病害发生前或发生期使用,适宜作物为水稻、小麦、果树和蔬菜等^[3],也用于棉花、芸豆、玉米、大豆^[4]。该类杀菌剂主要用于叶面喷雾。用于谷物时,可增绿,延缓衰老,使籽粒饱满,从而实现增产^[5]。

苯氧菌胺通过阻止复合物Ⅲ(在真菌中,核心呼吸途径包括Ⅰ、Ⅲ和Ⅳ3个质子传递复合物)Q_o位点(还原型辅酶Q的氧化位点)的电子流动来抑制呼吸作用。苯氧菌胺阻止了细胞色素媒介途径,靶标病害稻瘟病菌就会诱使抗氧化物 AOX 呼吸作用。由于苯氧菌胺诱使产生的抗氧化物呼吸作用过程中会产生过氧化物阴离子,而植物体内的类黄酮能清除病菌细胞产生的过氧化物阴离子,从而干扰病菌抗氧化物呼吸作用的产生,即苯氧菌胺与水稻植物产生的类黄酮通力合作,达到了有效控制稻瘟病的作用^[6]。

除稻瘟病外,苯氧菌胺以茎叶喷洒和水面处理对水稻纹枯病、水稻胡麻叶枯病也表现了较高的防治效果,但对水稻纹枯病的防治活性稍差。另外,该药剂对水稻叶鞘腐败病也同样有效^[1]。Metominostrobin 的亲酯性(lgPow=2.3)更低,水中溶解度是 azoxystrobin 的 20 倍。由于其药效基团脲醚酰氨基有特别高的代谢稳定性,施于稻田水面或籽苗的土壤中,能通过根部进入到水稻体内,进行内吸

传递,推荐剂量下对作物安全、无药害^[7]。

5 苯氧菌胺的作用机理及抗药性现状

5.1 苯氧菌胺的作用机理

苯氧菌胺是甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂,线粒体呼吸抑制剂,即通过在细胞色素 b 和 c1 间电子转移抑制线粒体的呼吸,对 14-脱甲基化酶抑制剂、苯甲酰胺类、二羧酰胺类和苯并咪唑类产生抗性的菌株有效,具有保护、治疗、铲除、渗透、内吸活性^[4]。

5.2 苯氧菌胺的抗性

甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂为高效杀菌剂,广泛用于多种作物上四大菌纲病害的防治。然而,由于它们作用位点单一,杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)将其抗性发展归类为“高风险”,这也是此类杀菌剂发展的最大障碍。抗性已成为甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂市场的一个重要问题,尤其是谷物市场^[13]。

毕秋艳等^[14]用喷雾离体段法检测小麦白粉病菌对苯氧菌胺、唑胺菌酯、啞菌酯 3 种甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂的敏感性,结果表明苯氧菌胺对 70 株小麦白粉病菌的 EC_{50} 值最低为 0.062 $\mu\text{g}/\text{mL}$,最高为 1.397 $\mu\text{g}/\text{mL}$,相差 22.6 倍。通过 SPSS 分析 W 正态检验结果为: $W=0.960$, $P=0.690 > 0.05$,对苯氧菌胺敏感性的频率分布符合正态分布,所以将其平均 EC_{50} 值 (0.568 ± 0.280) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 作为苯氧菌胺对小麦白粉病菌的敏感基线。交互抗性检测结果表明,这 3 种杀菌剂间存在相互抗性,因此生产中应与不同作用机制的杀菌剂轮换使用。

6 苯氧菌胺的登记情况

苯氧菌胺已经在全球最大大豆生产国阿根廷,以及哥伦比亚、厄瓜多尔、秘鲁和玻利维亚等其他拉美国家,作为作物保护产品进行了登记。此外,还在亚洲(包括越南、菲律宾、马来西亚、印度尼西亚、以色列)登记用于作物保护用途。目前主要市场在日本

和阿根廷,主要作物为水稻和大豆,在中国尚无产品登记^[4]。

7 苯氧菌胺的安全性

甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂对作物的选择性是来自体内酶的脱脂化作用,由于酶的脱脂化使其毒力丧失。因此,药剂不会到达动植物的线粒体,不会影响植物、昆虫、哺乳动物的电子传递,故对动植物安全,没有致癌和致突变作用^[15]。

另外,这类杀菌剂的毒性也很低。苯氧菌胺对雌、雄大鼠的急性经口毒性(LD₅₀)分别为708、776 mg/kg,对雌、雄小鼠的急性经口毒性(LD₅₀)分别为1413、1778 mg/kg,对雌、雄大鼠的急性经皮毒性(LD₅₀)均>2000 mg/kg,Ames试验为阴性。可见,苯氧菌胺是一种对人畜安全的药剂。其对鱼的毒性为:鲤鱼TLm(48 h)为158 mg/kg,水蚤TLm(3 h)为3910 mg/L,且对鸟、蚯蚓、蜜蜂等环境生物亦安全,为环境相容性较高的农药^[1]。

8 展望

由于甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂独特的作用机制、广泛的杀菌谱、杰出的杀菌效果,以及对环境的相容性,使对此类化合物的模拟成为杀菌剂领域中活跃的研究课题。具有这类结构的其他化合物还具有杀虫、杀螨和除草活性,所以在不久的将来这类化合物很可能还会以其他身份出现在世界农化市场上。尽管甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂的作用位点单一,存在抗性,但只要严格执行抗性治理策略,合理使用药剂,相信它们会为持续植保事业作出较大的贡献^[2]。

参考文献:

- [1] 张一宾. 水稻田杀菌剂苯氧菌胺_metominos-trobin_的开发[J]. 世界农药, 2002, 24(2): 7-12.
- [2] 王丽, 石延霞, 李宝聚, 等. 甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂研究进展[J]. 农药科学与管

理, 2008, 29(9): 24-27.

- [3] 张国生. 甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂的应用、开发现状及展望[J]. 农药科学与管理, 2003, 24(12): 30-34.
- [4] 巴西国家卫生监督局批准登记苯氧菌胺[J]. 农药, 2017, 56(2): 156.
- [5] 严明, 柏亚罗. 甲氧基丙烯酸酯类等四大类杀菌剂市场概况及前景展望[J]. 现代农药, 2016, 15(6): 1-8; 11.
- [6] 柏亚罗. Strobilurins类杀菌剂研究开发进展[J]. 农药, 2007, 46(5): 289-295.
- [7] 毛春晖, 黄路, 黄明智. Strobilurin类杀菌剂的研究进展[J]. 精细化工中间体, 2001, 31(1): 5-8.
- [8] 李爱军, 李赞. 苯氧菌胺的合成[J]. 农药, 2018, 57(9): 638-640.
- [9] 周瑶, 杨惠琴, 时逸吟, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法检测水果中6种甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂及其质谱裂解规律[J]. 色谱, 2017, 35(9): 970-979.
- [10] 张育乐, 黄超群, 朱晓雨, 等. 固相萃取-液相色谱-串联质谱测定药材中7种甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂的残留量[J]. 色谱, 2013, 31(3): 264-269.
- [11] 王璐芳, 李春梅, 许佳彬, 等. QuEChERS-超高效液相色谱-串联质谱法测定不同植被类型土壤中11种甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂[J]. 色谱, 2018, 36(8): 730-737.
- [12] 薄海波, 王金花, 郭春海, 等. 气相色谱/质谱法测定食品中甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂残留[J]. 分析化学, 2008, 36(11): 1471-1475.
- [13] 赵平, 严秋旭, 李新, 等. 甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂的开发及抗性发展现状[J]. 农药, 2011, 50(8): 547-551, 572.
- [14] 毕秋艳, 马志强. 小麦白粉病菌对甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂敏感性及其交互抗性[J]. 植物病理学报, 2012, 42(3): 315-318.
- [15] 思彬彬, 杨卓. 甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂作用机理研究进展[J]. 世界农药, 2007, 29(6): 5-9.

(责任编辑: 郑丹丹)