

◆ 品种介绍 ◆

除草剂环磺酮应用研究与开发进展

顾林玲¹, 汪徐生²

(1. 江苏省农药研究所股份有限公司, 南京 210046 2. 安徽嘉联生物科技有限公司, 安徽桐城 231470)

摘要:环磺酮(tembotrione)是拜耳公司开发的HPPD抑制剂类除草剂。自2007年上市以来,其全球销售额总体上保持高速增长态势。环磺酮2015年全球销售额为2.3亿美元,2016年全球销售额为2.1亿美元,2010—2015年复合年增长率为19.3%。本文概述了环磺酮的理化性质、合成路线与专利状况等,并重点介绍其发展历程、应用及市场概况。

关键词:环磺酮;除草剂;HPPD 抑制剂;市场;应用;进展

中图分类号:TQ 457.2+7 文献标志码:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2017.05.013

Research and Development Progress of Herbicide Tembotrione

GU Lin-ling¹, WANG Xu-sheng²

(1. Jiangsu Pesticide Research Institute Co., Ltd., Nanjing 210046, China; 2. Anhui Jialian Biological Co., Ltd., Anhui Tongcheng 231470, China)

Abstract: Tembotrione is a herbicide as HPPD inhibitor, developed by Bayer. Since its introduction, tembotrione has made strong gains in many major maize markets. The physical and chemical property, patent and synthetic route of tembotrione were introduced. The article focused on the development process, global market, and its application.

Key words: tembotrione; herbicide; HPPD inhibitor; market; application; progress

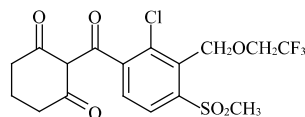
环磺酮(tembotrione)是拜耳公司开发的苯甲酰环己二酮类除草剂,为对羟基苯基丙酮酸双氧化酶(HPPD)抑制剂。其主要用于玉米,防除多种阔叶杂草和禾本科杂草,对部分抗性杂草有效^[1]。与同类品种硝磺草酮相比,环磺酮活性更高,更耐雨水冲刷,且防治适期更长。目前,环磺酮已在全球多个市场使用,取得令人瞩目的成绩^[2]。

自2007年上市以来,环磺酮总体保持高速增长态势,2009—2014年复合年增长率高达51.6%,远高于HPPD抑制剂类其他品种。2015年,其全球销售额为2.3亿美元,同比略有下降^[3]。2015年,环磺酮在玉米田除草剂中排第7位,在HPPD抑制剂类除草剂中排第2位^[3]。

1 理化性质与毒理学^[4-5]

环磺酮(tembotrione)开发代号为AE 0172747,常用商品名有Laudis、Capreno等。其分子式为

$C_{17}H_{16}ClF_3O_6S$,相对分子质量为440.8,CAS登录号[335104-84-2]。化学名称 2-[2-氯-4-(甲磺酰基)-3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]苯甲酰基]-1,3-环己二酮。化学结构式如下:



给药后,96%以上的环磺酮24 h内被大鼠排出体外。雄大鼠主要通过尿和粪便排泄,雌大鼠主要通过尿排泄。代谢物主要是环己二酮羟基化产物。环磺酮在植物体内快速代谢,代谢途径包括环己二酮环发生羟基化反应,继而发生断裂,形成相应的取代苯甲酸。

环境消解动态研究表明:有氧条件下,环磺酮在土壤中快速消解,DT₅₀值为4~56 d(平均值为13.7 d);水中DT₅₀值为14 d。土壤中代谢物有2-氯-4-(甲

收稿日期:2017-09-01

作者简介:顾林玲(1975—),女,江苏省响水县人,高级工程师,主要从事期刊编辑工作。E-mail:1415213318@qq.com

磺酰基)-3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]苯甲酸(AE-0456148)、2-氯-4-(甲磺酰基)-3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]苯酚(AE-0968400)等^[5]。

大鼠急性经口、急性经皮LD₅₀值均>2000 mg/kg。制剂对兔眼睛有中等刺激性,对兔皮肤无刺激性。大鼠急性吸入LC₅₀值>5.03 mg/L,雄大鼠NOEL值为0.04 mg/kg b.w.。ADI(EPA) aRfD为0.000 8 mg/kg, cRfD为0.000 4 mg/kg [2007]。

野鸭急性经口LD₅₀值>292 mg/kg,山齿鹑急性经口LD₅₀值>1788 mg/kg。鱼类:虹鳟急性经口LC₅₀值(96 h)>100 mg/L。藻类:月牙藻(*Pseudokirchneriella subcapitata*)E_bC₅₀值(96 h)为0.38 mg/L, E_rC₅₀值(96 h)为0.75 mg/L。其他水生生物:膨胀浮萍(*Lemna gibba*)E_bC₅₀值(7 d)为0.006 mg/L, E_rC₅₀值(7 d)为0.008 mg/L。蜜蜂:LD₅₀值(72 h,急性经口)>92.8 μg/蜂,(接触)>100 μg/蜂。蚯蚓LC₅₀值(14 d)>1000 mg/kg(土壤)。

2 应用

环磺酮为对羟基苯基丙酮酸双氧化酶(HPPD)抑制剂。HPPD催化对羟基丙酮酸转化为尿黑酸(homogentisic acid),进而转化为光合作用中电子传递所需要的质体醌(plastoquinone)和生育酚(tocopherol)。HPPD抑制剂的作用结果是引起植物体内质体醌和生育酚减少,植物出现失绿、褪色症状,组织坏死,最终植物在2周内死亡^[1,6]。

环磺酮主要用于玉米,在向日葵和非农领域也有少量应用^[7]。环磺酮除草谱广,具有内吸性和选择性。其芽后防除玉米田多种阔叶杂草与禾本科杂草,如蓟、田旋花、婆婆纳、辣子草、鼬瓣花和猪殃殃等,且对草甘膦、ALS-抑制剂类、麦草畏等抗性杂草有效^[6]。对于一些顽固杂草,如卷茎蓼(*Polygonum convolvulus*)等,环磺酮可与溴苯腈单剂或溴苯腈+特丁津复配剂桶混施用。环磺酮每季最大用药量为100 g/hm²,可以1次施用,也可以分2次施用。首次用药后14 d,再进行第2次施用。环磺酮施用量应根据试验情况、目标杂草种类以及施用情况(单用或与其他药剂桶混)决定^[8]。环磺酮施用适期长,在玉米8叶期前皆可施用^[8]。与硝磺草酮相比,其活性更高,施用适期更长。

拜耳公司在欧洲开展的田间试验结果显示:在100 g/hm²有效成分用量下,44 g/L环磺酮+22 g/L双苯噁唑酸(isoxadifen)OD对玉米田94种杂草的防效在75%~100%之间。对甜菜(*Beta vulgaris*)、欧洲油

菜(*Brassica napus*)、多叶藜(*Chenopodium polyspermum*)、鼬瓣花(*Galeopsis tetrahit*)、大爪草(*Spergula arvensis*)等18种杂草的防效为100%;对藜(*Chenopodium album*)、*Digitaria seriata*、稗草(*Echinochloa crusgalli*)、水蓼(*Polygonum hydropiper*)、龙葵(*Solanum nigrum*)、败酱草(*Thlaspi arvense*)等23种杂草的防效在95%以上;对苘麻(*Abutilon theophrasti*)、野芝麻(*Lamium purpureum*)、野芥菜(*Raphanus raphanistrum*)、新疆野芥(*Sinapis arvensis*)、繁缕(*Stellaria media*)等15种杂草的防效大于90%;对马唐(*Digitaria sanguinalis*)、德国洋甘菊(*Matricaria chamomilla*)、山靛(*Mercurialis annua*)、黍(*Panicum miliaceum*)、桃叶蓼(*Polygonum persicaria*)、光头稗(*Echinochloa colonum*)等23种杂草防效在80%以上;对白苋(*Amaranthus albus*)、野燕麦(*Avena fatua*)、止血马唐(*Digitaria ischaemum*)、婆婆纳(*Veronica persica*)等15种杂草的防效在75%以上^[8]。

44 g/L环磺酮+22 g/L双苯噁唑酸OD制剂施用于敏感植物后,在助剂的作用下迅速渗透,并在木质部和韧皮部快速分布。试验证明,其耐雨水冲刷能力显著好于硝磺草酮、苯唑草酮^[8]。

为增加安全性,环磺酮通常与安全剂双苯噁唑酸配伍使用,商品名Laudis、Soberan。此外,为延缓抗性产生,以及市场战略需要,拜耳公司还将其与公司多个品种复配。其配伍品种有:双苯噁唑酸+特丁津(商品名Laudis Plus)、莠去津、麦草畏、噁酮磺隆(商品名Capreno)等^[1]。环磺酮主要靶标为芽后中、晚期杂草,噁酮磺隆主要靶标为芽后早期禾本科杂草,环磺酮、噁酮磺隆两者复配对玉米田各生育期杂草均有效。

环磺酮主要剂型有:可分散油悬浮剂(OD)、悬浮剂(SC)等。

3 市场与开发

3.1 环磺酮全球市场

环磺酮自2007年上市以来,受到市场的欢迎,销售额一路攀升。2014年,其全球销售额达2.4亿美元,2015年,受全球农药市场的影响,其销售额略有下降,2010—2015年复合年增长率为19.3%。2016年,其全球市场继续下行,销售额下降至2.11亿美元。环磺酮是拜耳十大畅销产品之一。其销售额见表1。

在环磺酮的地区市场中,拉丁美洲市场地位最为重要,其后依次为欧洲、北美自由贸易区(NAFTA)。2016年,环磺酮在拉丁美洲的销售额为0.97亿美元,

较上年上升26.0%，占总市场的46.2%；在欧洲和NAFTA的销售额分别为0.46亿美元、0.26亿美元。其中，NAFTA地区销售额与上年相比，降幅显著^[7]。

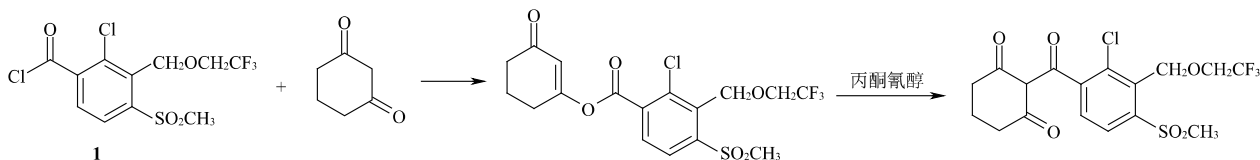
表1 2009—2016年环磺酮的全球销售额

年份/年	销售额/亿美元	同比/%
2009	<0.30	
2010	0.95	
2011	1.20	+26.3
2012	1.85	+54.2
2013	2.10	+13.5
2014	2.40	+14.3
2015	2.30	-4.2
2016	2.10	-8.7

2016年，环磺酮在巴西销售额最高，为0.96亿美元，占总市场的45.7%；美国销售居第二，为0.22亿美元，与2015年相比，销售额下降57.7%，这也是2016年环磺酮全球市场下降的主要原因。匈牙利居第三^[7]。

3.2 环磺酮开发历程

磺草酮是由捷利康(现先正达)公司开发的第1个苯甲酰环己二酮类除草剂。磺草酮的成功开发，推动了苯甲酰环己二酮类除草剂的快速发展，多个品种相继被开发。环磺酮是在磺草酮结构基础上进行优化而得^[9]。



中间体1是合成环磺酮的关键中间体，目前关于中间体1合成的报道并不多，合成路线多以2,6-二氯甲苯为起始原料^[14]。左静等^[15]选用3-氯-2-甲基苯

2007年，环磺酮在奥地利首先取得登记，并上市。产品中加入了安全剂双苯噻唑酸，商品名为Laudis，用于防除玉米田禾本科杂草和阔叶杂草。

环磺酮2008年在巴西登记，2009年在葡萄牙登记，2010年在智利上市，2011年在希腊登记，2012年在意大利上市^[10]。

2007年，环磺酮原药及其产品获得美国登记^[11]。2010年，环磺酮与噻酮磺隆(thiencarbazone)的复配产品Capreno在美国上市，其后在欧洲和拉美取得进一步登记。2016年，环磺酮与麦草畏复配剂DiFlexx Duo在美国上市，用于玉米^[2]。

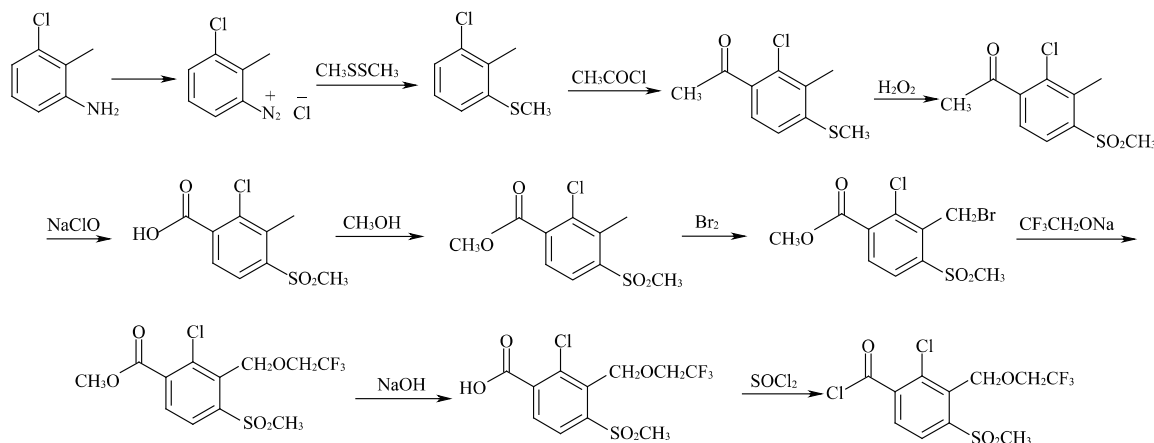
2014年5月1日，环磺酮被列入欧盟农药登记条例(1107/2009)已登记有效成分名单，有效期至2024年4月30日。奥地利为其文件起草国，目前已在奥地利、比利时、保加利亚、捷克、德国、EL、西班牙、法国、克罗地亚、匈牙利、意大利、卢森堡、荷兰、波兰、罗马尼亚、斯洛文尼亚、斯洛伐克、英国等取得登记^[12]。

截至2017年8月，环磺酮未获得我国登记。

4 合成工艺

苯甲酰环己二酮类除草剂通常由环己二酮类化合物和取代的苯甲酰氯经过缩合、重排得到^[6,13]。环磺酮也由此方法制得，反应方程式如下。

胺为原料，通过重氮化、傅克酰基化、氧化、卤仿、酯化、溴化、缩合、水解、酰氯化等反应合成关键中间体1，工艺路线如下。



5 专利

1999年9月9日,德国安万特作物科学公司(现拜耳公司)对环磺酮等化合物提出PCT申请。专利号:WO0021924,专利名称:苯甲酰基环己烷二酮的制法,及其作为除草剂与植物生长调节剂的用途(Benzoylcyclohexandiones, method for the production and use thereof as herbicides and plant growth regulators)。该申请获得阿根廷、奥地利、澳大利亚、保加利亚、巴西、加拿大、中国、德国、匈牙利、意大利、日本、韩国、墨西哥、俄罗斯、美国等多个国家和地区的专利授权。其欧洲和中国专利将于2019年9月8日到期,其美国专利(US6376429)到期日为2019年10月7日^[16]。

环磺酮虽离专利期满尚有些时日,但一些国内外企业已着手登记工作。截至2017年8月,已有4家公司7个环磺酮产品进入田间试验阶段。它们分别为5%、6%可分散油悬浮剂,420 g/L、40%悬浮剂,以及环磺酮、烟嘧磺隆、莠去津三元复配可分散油悬浮剂(29%),环磺酮、异丙甲草胺、莠去津三元复配悬浮剂(52%)等。

6 竞争品种

玉米是除草剂的第二大用药作物,仅次于谷物。2015年,玉米田除草剂全球市场为39.33亿美元,占全球除草剂市场的18.2%。2015年,玉米田除草剂销售额居前十的品种有:草甘膦、莠去津、硝磺草酮、异丙甲草胺、乙草胺、烟嘧磺隆、环磺酮、异噁唑草酮、百草枯、噻酮磺隆。环磺酮居玉米除草剂市场第7位,硝磺草酮位居第三,异噁唑草酮居第8位。玉米田除草剂销售额居前10位的国家有:美国、中国、巴西、阿根廷、法国、德国、墨西哥、罗马尼亚、意大利、匈牙利。美国玉米田除草剂占玉米田除草剂全球市场的31%,环磺酮是美国、巴西玉米田重要的除草剂品种。

环磺酮主要用于芽后防除禾本科杂草和阔叶杂草。其他用于玉米田芽后除草的品种有烟嘧磺隆、氟磺隆、苯吡唑草酮、甲酰氨基嘧磺隆、氟吡草胺、丙炔氟草胺、砒嘧磺隆、硝磺草酮、磺草酮、特丁津等。环磺酮在玉米田除草剂市场既有同类品种的竞争,也有来自其他品种的竞争。

6.1 硝磺草酮

硝磺草酮是HPPD抑制剂类除草剂的领先产品。2001年,硝磺草酮由先正达公司上市,主要用于

玉米,现已扩作至水稻和谷物。硝磺草酮为广谱、内吸、选择性除草剂,对一年生阔叶杂草和一些禾本科杂草有效,尤其对磺酰脲类抗性杂草有效。硝磺草酮不仅对玉米安全,而且对环境、后茬作物安全^[17]。2015年其全球销售额为6.10亿美元,2010—2015年复合年增长率为5.6%^[2]。

6.2 异噁唑草酮

异噁唑草酮也为HPPD抑制剂类除草剂,具有异噁唑类结构。异噁唑草酮由拜耳公司于1992年发现,1996年上市。其亦为内吸、选择性除草剂,广泛用于玉米和甘蔗,芽前或芽后早期防除多种一年生禾本科杂草和阔叶杂草。2015年,其全球销售额为2.05亿美元,在HPPD抑制剂类除草剂中仅排在硝磺草酮和环磺酮之后,2010—2015年复合年增长率为8.7%。异噁唑草酮上市之初,市场受耐草甘膦玉米上市影响。近期销售上升,主要得益于其在多种复配制剂中的应用,以及在甘蔗上用量的增加。异噁唑草酮还用于转基因性状大豆,其市场或将持续上升。

6.3 烟嘧磺隆

烟嘧磺隆是1992年上市的磺酰脲类除草剂,具有内吸、选择性。烟嘧磺隆主要用于玉米,防除一年生禾本科杂草和一些阔叶杂草。其用量低,防效好,可与多种药剂混用。其应用技术要求严格,抗性水平较高,对少数玉米有药害,这些限制了其应用发展。2015年,烟嘧磺隆全球销售额为2.2亿美元,同比下降15.4%,2010—2015年复合年增长率为-4.0%。

7 小结

环磺酮是由拜耳公司开发的苯甲酰环己二酮类除草剂,也是重要的HPPD抑制剂类除草剂。其主要用于玉米,是美国、巴西玉米田除草剂市场的重要品种。环磺酮2007年上市之后,其销售额总体保持高速增长态势。2015—2016年,受全球农药市场影响,其销售额持续下降。

环磺酮为芽后选择性除草剂,对众多一年生禾本科杂草和阔叶杂草高效,此外,其对一些抗性杂草也具有防除效果。拜耳为了延缓其抗性产生,将其与多个品种复配,其中,环磺酮与噻酮磺隆的复配尤为成功,该产品已在美国、欧洲、拉美等多个国家和地区上市。此外,拜耳和先正达已经达成了一项协议,共同开发耐HPPD抑制剂类除草剂大豆,其中包括环磺酮^[18]。

玉米是我国重要的粮食作物。2015年,全球玉

米种植面积为1.737亿hm²,我国玉米种植面积最大,所占份额为21.9%。我国玉米田除草剂市场居世界第二,给环磺酮提供了巨大的想象空间。

环磺酮具有优异的性能,巨大的市场容量,其全球销售额预计会有较大的上升空间。环磺酮未来或将成为硝磺草酮强有力的竞争者。但需要注意的是,环磺酮对水生植物生长有一定影响,且其残效期较长,具有一定的环境残留风险。

参考文献

- [1] 顾林玲,王欣欣.全球除草剂市场、发展概况及趋势() [J].现代农药,2016,15(3):1-5;31.
- [2] Phillips McDougall. AgriService Crops Section—2015 Market [R]. Phillips McDougall, 2015.
- [3] Phillips McDougall. AgriService Products Section—2015 Market [R]. Phillips McDougall, 2015.
- [4] Tomlin C D S. The e-Pesticide Manual [DB/CD]. 16th ed. Brighton: British Crop Production Council, 2011.
- [5] University of Hertfordshire. PPDB: Pesticide Properties DataBase—Tembotrione [DB/OL]. (2016-11-16) [2017-08-25]. <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/1118.htm#none>.
- [6] Almsick A, Benet-Buchholz J, Olenik B, et al. Tembotrione, a New Exceptionally Safe Vross-spectrum Herbicide [J]. Bayer CropScience Journal, 2009, 62 (1): 5-16.
- [7] Phillips McDougall. Active Ingredient Results Presented By Region [DB/OL]. [2017-08-21]. http://www.agraspire.com/searchByProduct_detailRegion.asp.
- [8] Santel H J. Laudis® OD—A New Herbicide for Selective Postemergence Weed Control in Corn (*Zea mays* L.) [J/OL]. [2017-08-25]. http://laudis.gr/Tembotrione_Santel.pdf.

- [9] 张一宾. HPPD抑制剂类除草剂及其市场开发进展 [J]. 现代农药, 2013, 12 (5): 5-8.
- [10] 陈燕玲. 2019年专利到期, 玉米田新型优秀除草剂——环磺酮值得关注 [DB/OL]. (2016-09-29) [2017-08-28]. http://www.agroinfo.com.cn/other_detail_3315.html.
- [11] US EPA. Search by Chemical Name (Active Ingredients): "Tembotrione" [EB/OL]. [2017-08-28]. <https://iaspub.epa.gov/apex/pesticides/f?p=PPLS:17:::NO::>.
- [12] European Commission. EU Pesticides Database [EB/OL]. [2017-08-25]. <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.detail&language=EN&selectedID=1919>.
- [13] 杨丽,张荣全,叶非.对羟苯基丙酮酸双氧化酶抑制剂的研究进展 [J].现代农药,2003,2(5):1-4.
- [14] Auler T, Willms L, Almsick A V, et al. New Benzoyl-cycloalkaneone and Benzoyl-cycloalkanedione Derivatives Useful as Herbicides, Especially for Selective Weed Control in Crops, and Plant Growth Regulators: DE, 19846792 [P]. 2000-04-13.
- [15] 左静,张大永.除草剂Tembotrione的合成研究 [J].现代农药,2016,15(3):20-22;28.
- [16] European Patent Office. Espacenet Patent Search [DB/OL]. [2017-08-28]. https://worldwide.espacenet.com/searchResults?ST=singleline&locale=en_EP&submitted=true&DB=&query=WO0021924&Submit=Search.
- [17] 柏亚罗,陈燕玲.除草剂硝磺草酮的应用与开发进展 [J].现代农药,2016,15(2):42-47.
- [18] 柏亚罗.先正达硝磺草酮领军不领涨,多家跨国公司抢滩此类除草剂 [DB/OL]. (2016-05-31) [2017-08-28]. http://www.agroinfo.com.cn/other_detail_2886.html.

(责任编辑:柏亚罗)

(上接第12页)

杂草马唐和稗草的防治效果较好,与对照药剂108 g/L高效氟吡甲禾灵乳油60.75 g/hm²处理的防效相近。

3 结果与讨论

合成苯甲酰肼和苯乙酰肼时,乙醇既为酯化试剂,也为反应溶剂,该方法后处理简便,中间体苯甲酸乙酯、苯乙酸乙酯易于提纯。中间体酯与水合肼反应,是酯的肼解反应,产物为固体,以乙醇重结晶,收率大于70%。

目标化合物合成中,由于苯甲酰肼的反应活性较低,采用了酰氯与酰肼在缚酸剂存在下反应,产物易于提纯,反应时间较短,收率较高。目标化合物结构经核磁及质谱确证。

在有成效分用量为150 g/hm²时,3种化合物中5a、5c对单子叶杂草有一定抑制活性,5b无活性。其中化合物5c在双酰肼位置引入一个亚甲基,活性与5a相当,该类化合物的结构具有一定优化价值。

参考文献

- [1] 顾林玲,王欣欣.全球除草剂市场、发展概况及趋势() [J].现代农药,2016,15(3):1-5;31.
- [2] 贡云芸.吡唑羧酸衍生物的合成及生物活性研究 [D].杭州:浙江工业大学,2014.
- [3] 刘东卫,程季中,常青,等.苯氧苯氧基丙酸炔丙基酯化合物及其制备方法和用途: ZL, 201611073104.0 [P]. 2017-05-10.
- [4] 胡伟群,朱卫刚,陈定花,等.甲氧基丙烯酸酯类新化合物ZJ1621的生物活性 [J].农药学报,2007,9(3):240-244.

(责任编辑:顾林玲)