

◆ 品种介绍 ◆

氟噻唑吡乙酮的开发及应用

顾林玲, 柏亚罗

(江苏省农药研究所股份有限公司, 南京 210046)

摘要: 氟噻唑吡乙酮是首个哌啶基噻唑异噁唑啉类杀菌剂, 对卵菌纲病害具有保护和治疗活性, 且持效期长。文中介绍了氟噻唑吡乙酮的理化性质、作用机理、合成方法, 重点介绍了其开发进展及应用。

关键词: 氟噻唑吡乙酮; 杀菌剂; 哌啶基噻唑异噁唑啉; 应用; 开发进展; 卵菌纲病害

中图分类号: TQ 455.4⁺⁷ 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1671-5284.2017.04.013

Development and Application of Oxathiapiprolin

GU Lin-ling, BAI Ya-luo

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

Abstract: Oxathiapiprolin is the first member of a new class of piperidinyl thiazole isoxazoline fungicides. It has excellent preventative, curative efficacy against plant diseases caused by Oomycete pathogens. The physical and chemical properties, synthesis, patent, mechanism of action were introduced in this paper. The article focused on the development and application of oxathiapiprolin.

Key words: oxathiapiprolin; fungicide; piperidinyl thiazole isoxazoline; application; development; Oomycete pathogens

植物卵菌纲病害潜育期短, 再侵染频繁, 寄主范围广, 流行性强, 发生普遍, 对马铃薯、葡萄和蔬菜等的产量和经济效益产生极大影响。单由致病疫霉(*Phytophthora infestans*)引起的马铃薯晚疫病造成的经济损失每年就达670万美元^[1]。生产上卵菌纲病害通常采用化学防治, 防治药剂包括保护性杀菌剂波尔多液、代森锰锌等, 治疗性杀菌剂霜霉威、霜脲氰等。

氟噻唑吡乙酮为杜邦公司研发的首个哌啶基噻唑异噁唑啉类杀菌剂, 兼具保护和治疗活性。其靶标位点新颖, 对晚疫病、霜霉病、根腐病、茎腐病、疫病等在内的卵菌纲病害表现出卓越的防效。结构式如图1。

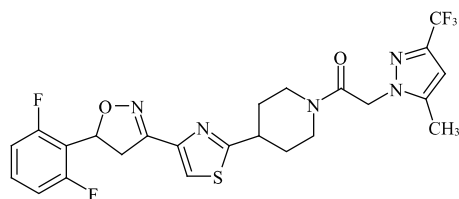


图1 氟噻唑吡乙酮结构式

1 理化性质及毒理学^[2]

1.1 理化性质

氟噻唑吡乙酮(oxathiapiprolin)试验代号为DPX-QGU42、DKF-1001, 常用商品名有Zorvec、Orondis、增威赢绿等。分子式: $C_{24}H_{22}F_5N_5O_2S$ 相对分子质量: 539.5; CAS登录号: 1003318-67-9。IUPAC名称: 1-[4-[4-[(5*RS*)-5-(2,6-二氟苯基)-4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基]-1,3-噻唑-2-基]-1-哌啶基]-2-[5-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]乙酮; 化学名称: 1-[4-[4-[5-(2,6-二氟苯基)-4,5-二氢-3-异噁唑基]-2-噻唑基]-1-哌啶基]-2-[5-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]乙酮^[3]。

氟噻唑吡乙酮纯品为灰白色结晶固体, 质量分数为98.9%。其熔点为146.4℃, 沸点前分解, 分解温度为289.5℃。在20℃时, 氟噻唑吡乙酮在水中的溶解度为0.174 9 mg/L, 在正己烷中为10 mg/L, 在邻二甲苯中为5.8 g/L, 在二氯甲烷中为352.9 g/L, 在丙酮

收稿日期: 2017-05-26

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

中为162.8 g/L。在25℃时,其蒸气压为 1.141×10^{-3} mPa,亨利常数为 3.521×10^{-3} Pa·m³·mol⁻¹。

1.2 毒理学

氟噻唑吡乙酮低毒,大鼠急性经口、经皮LD₅₀值均大于5 000 mg/kg,急性吸入LC₅₀值为5.0 mg/L,ADI值为1.04 mg/kg(b.w.),AOEL值为0.31 mg/kg(b.w.)。山齿鹑急性LD₅₀值>2 250 mg/kg,短期饲喂LC₅₀值>1 280 mg/kg。氟噻唑吡乙酮对皮肤、眼睛、呼吸系统无刺激性,也无致癌、致突变性,无神经毒性。其对鱼类、大型蚤、膨胀浮萍毒性中等。鱼类:虹鳟急性LC₅₀值>0.69 mg/L,慢性NOEC值(21 d)>0.46 mg/L。大型蚤急性EC₅₀值(48 h)>0.67 mg/L,慢性NOEC值(21 d)≥0.75 mg/L。藻类EC₅₀值(72 h)>0.351 mg/L(生长)。蜜蜂:接触LD₅₀值(48 h)>100 μg/蜂,经口LD₅₀值(48 h)>40.26 μg/蜂。蚯蚓:赤子爱蚯蚓急性LC₅₀值>1 000 mg/kg,慢性NOEC值(14 d)≥1 000 mg/kg。该药剂对使用者安全。

1.3 环境归趋

氟噻唑吡乙酮在土壤中的消解DT₅₀值分别为121.2 d(典型)、121.2 d(实验室,20℃)、71.3 d(大田),DT₉₀值分别为503.1 d(实验室,20℃)、344.5 d(大田)。在pH值为7时,其在水中稳定,水中光解较慢,DT₅₀值为15.4 d。氟噻唑吡乙酮在土壤中的主要代谢产物为1-[2-[4-[4-[5-(2,6-二氟苯基)-4,5-二氢-3-异噻唑基]-2-噻唑基]-1-哌啶基]-2-乙酰氧基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酸(IN-RAB06)。

2 作用机理

氟噻唑吡乙酮为氧化固醇结合蛋白(OSBP)抑制剂,作用位点新颖,对由卵菌纲病原菌引起的植物病害高效,尤其对由致病疫霉(*Phytophthora infestans*)引起的马铃薯晚疫病有特效。氟噻唑吡乙酮对病原菌生命周期中的多个阶段皆有效,包括游动孢子释放、休眠孢子萌发、孢囊梗发育、孢子囊形成等,且作用快速,用药后1~3 d即可见效。施用后,氟噻唑吡乙酮被植物蜡质层快速吸收,因此其具有优异的耐雨水冲刷性能。其不仅具有治疗活性,还具有预防保护作用。叶面喷雾用于预防病害时,能够抑制游动孢子释放、休眠孢子萌发;当用于治疗病害时,接种后1 d或2 d,病害就能够得到控制。氟噻唑吡乙酮还具有良好的移动性及内吸向顶传导作用,可在寄主植物体内长距离输导,不仅能从老叶向新叶转移,也能由根部向叶部移动^[1]。

3 应用

氟噻唑吡乙酮对马铃薯、葡萄、蔬菜和其他特色农作物上卵菌纲病害具有卓越防效,如黄瓜霜霉病、甜瓜霜霉病、葡萄霜霉病、白菜霜霉病、番茄晚疫病、马铃薯晚疫病、辣椒疫病等。在极低的用量下,即可表现出极好的保护和治疗活性,且持效作用好^[4]。其施用量仅为常用杀菌剂的1/100~1/5,即使在恶劣气候条件下也可有效防治晚疫病^[5]。

2015年,在葡萄霜霉病发生初期,王猛^[6]采用氟噻唑吡乙酮进行田间葡萄霜霉病防治试验。结果表明,10%氟噻唑吡乙酮可分散油悬浮剂对葡萄霜霉病有很好的防治效果,防效优于啞菌酯。且其对葡萄生长安全。

2016年,唐山市农业科学研究院采用10%氟噻唑吡乙酮可分散油悬浮剂对黄瓜霜霉病进行了防治研究。结果显示,其2 000, 3 000, 4 000倍液对黄瓜霜霉病的防效均在90%以上。3种浓度处理防效明显优于对照药剂72%霜脲·锰锌可湿性粉剂(商品名克露,8%霜脲氰+64%代森锰锌)600倍液的防效^[7]。

试验还证明,氟噻唑吡乙酮对向日葵霜霉病(*Plasmopara halstedii*)的防效不低于啞菌酯的防效;叶面喷施可有效防治罗勒霜霉病(*Peronospora belbahrii*)、烟草黑胥病(*Phytophthora nicotianae*)^[8]。

对于葡萄霜霉病、马铃薯晚疫病、番茄晚疫病、辣椒疫病、黄瓜霜霉病等,氟噻唑吡乙酮均宜在发病前保护性用药,每隔10 d左右施用1次,共计2~3次^[9]。在有效成分用量20~30 g/hm²,其能有效抑制葡萄霜霉病,对叶和果实都具有保护作用。在有效成分用量12~30 g/hm²,其对马铃薯晚疫病具有杰出的预防和治疗活性,持效期长达7~10 d;其对黄瓜霜霉病和辣椒根腐病均能有效防治,防治效果好于一般市售产品^[1]。

氟噻唑吡乙酮通常用作种子处理剂,这是杜邦种子应用技术产品组合中的最新成员。氟噻唑吡乙酮处理过的种子出苗快,根系发达,植株更加健康。氟噻唑吡乙酮处理大豆种子,大豆疫霉病的发生明显降低。相对于常规种子处理杀菌剂,氟噻唑吡乙酮为大豆种子提供了更好的保护作用,从而使其免遭疫霉病的侵害^[10]。

采用氟噻唑吡乙酮处理向日葵种子,相对于未处理的种子,该药剂处理后向日葵霜霉病发病率降低76%~96%;相对于常规种子处理杀菌剂处理的

种子,该药剂处理后向日葵的霜霉病发病率降低20%~41%,霜霉病发病率大大降低^[10]。

氟噻唑吡乙酮主要剂型有可分散油悬浮剂和悬浮剂。其100 g/L可分散油悬浮剂持效期长达10 d,耐雨水冲刷,在超低使用剂量下对病害具有显著的抑制效果,且对作物安全,对人和环境安全。

杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)将氟噻唑吡乙酮归为U15组,其是该组中唯一的有效成分,与其他杀菌剂无交互抗性。但氟噻唑吡乙酮作用位点单一,具有中高水平抗性风险,需要进行抗性管理。为有效延缓抗药性的产生,延长药剂生命周期,氟噻唑吡乙酮可以与不同作用机理的杀菌剂进行复配或者轮换使用,如代森锰锌、嘧啶菌酮等,并选择合适的施药时间,形成相应的作物解决方案。

4 开发进程及专利状况

杜邦公司采用一系列不同的酸和胺组建嘧啶基噻唑酰胺结构(见图2)。化合物1(见图3)是此系列中唯一对番茄晚疫病、黄瓜白粉病表现出一定活性的化合物,此外还对早期葡萄霜霉病表现出微弱的活性。其对卵菌纲病害的活性引起研究者的关注,杜邦公司以此为先导,进行了一系列优化试验^[1]。

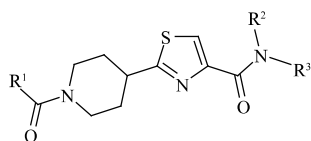


图2 嘧啶基噻唑酰胺结构

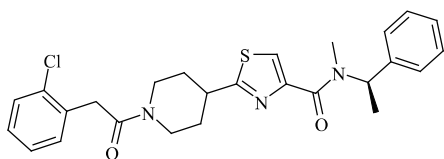


图3 化合物1结构式

氟噻唑吡乙酮是在此基础上优化而得的嘧啶基噻唑异噻唑啉类杀菌剂,结构中包括异噻唑啉环、吡唑环和噻唑环等,对卵菌纲病害具有卓越防效。

2012年,氟噻唑吡乙酮获得ISO通用名。2013年5月,杜邦就氟噻唑吡乙酮与先正达的苯并烯菌唑(benzovindiflupyr,商品名Solatenol)签署了全球相互授权协议。根据协议,先正达获得了在北美所有作物叶面和土壤使用氟噻唑吡乙酮以及在全球草坪和花园使用该产品的独家经销权,另外,还获得了在某些作物上种子处理的全球使用权,以及在北美以外市场某些作物上叶面和土壤使用的开发权^[11]。

目前,先正达亦已申请登记2个基于氟噻唑吡乙酮的产品,用于观赏植物和高尔夫球场草坪^[5]。

2015年,两公司迅速开展氟噻唑吡乙酮及相关产品在全球的登记和推广。杜邦氟噻唑吡乙酮以Zorvec商品名上市,先正达以Orondis品牌推出。

2015年,先正达公司在美国登记了18.7%氟噻唑吡乙酮悬浮剂(商品名Segovis、Orondis)、10.2%可分散油悬浮剂、18.7%种子处理悬浮剂,以及氟噻唑吡乙酮与百菌清复配悬浮剂(0.5%氟噻唑吡乙酮+33.2%百菌清,商品名Orondis Opti)、与双炔酰菌胺复配悬浮剂(2.77%氟噻唑吡乙酮+23.10%双炔酰菌胺,商品名Orondis Ultra)、与精甲霜灵复配水乳剂(6.45%氟噻唑吡乙酮+19.30%精甲霜灵,商品名Orondis Gold)^[12]。

同年,杜邦公司97%氟噻唑吡乙酮原药、10.2%可分散油悬浮剂(商品名Zorvec Enicade)、18.7%悬浮剂(商品名Zorvec Epicaltrin)也在美国登记^[12]。

2015年12月19日,美国杜邦公司取得95%氟噻唑吡乙酮原药、10%氟噻唑吡乙酮可分散油悬浮剂(商品名增威赢绿)在中国的临时登记,并于2016年2月25日获得正式登记。制剂产品微毒,喷雾防治番茄晚疫病、黄瓜霜霉病、辣椒疫病、马铃薯晚疫病和葡萄霜霉病^[13]。此外,氟噻唑吡乙酮与嘧啶菌酮复配悬浮剂(300 g/L嘧啶菌酮+30 g/L氟噻唑吡乙酮)、与双炔酰菌胺复配悬浮剂、与啉菌酯复配悬浮剂已申请了我国田间试验。

氟噻唑吡乙酮原药及制剂产品还获得加拿大、澳大利亚、新西兰、墨西哥、阿根廷等国登记^[11,14]。

2017年3月3日,氟噻唑吡乙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2027年3月3日。爱尔兰为其文件起草国,目前,爱尔兰、意大利正在登记中^[15]。

2007年7月27日,杜邦公司对氟噻唑吡乙酮等化合物提出了PCT申请。专利号:WO2008013925、WO2008013622;专利名称:杀真菌的氮环酰胺(Fungicidal azocyclic amides)。该申请已获得澳大利亚、智利、中国、欧洲、德国、意大利、日本、韩国、美国、菲律宾、俄罗斯等多个国家和地区的专利授权。其美国专利将于2027年7月27日到期,欧洲、中国专利将于2027年7月26日到期。

5 合成化学

氟噻唑吡乙酮合成路线主要有2条。

合成路线1见图4^[1]。

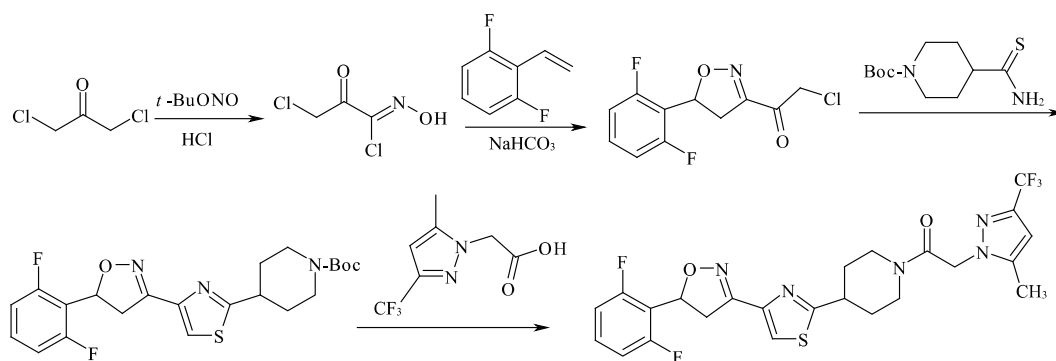


图 4 合成路线 1

合成路线2与合成路线1相比,路线增加1步。具体路径见图5^[16-17]:

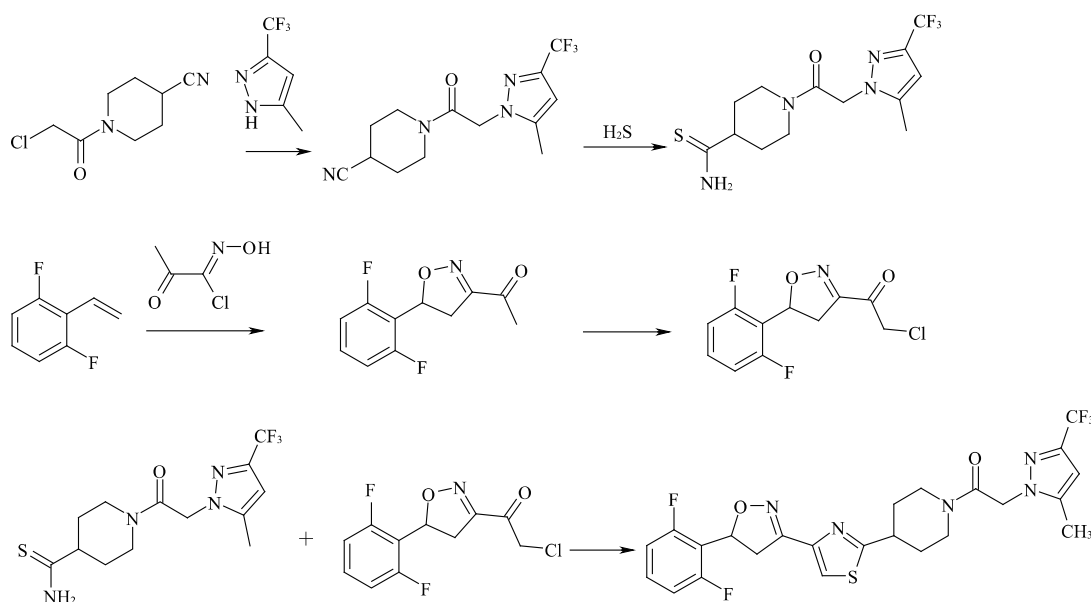


图 5 合成路线 2

6 小结

氟噻唑吡乙酮对马铃薯、黄瓜、葡萄、番茄、辣椒等作物上卵菌纲病害防效稳定。在极低的用量下,其对各个时期的病害均具有很好的防效。其具有优良的内吸传导性,耐雨水冲刷,对新生组织也具有保护作用。由于氟噻唑吡乙酮具有新颖的作用机理,因此,可用于抗性治理策略。但作用位点单一,又使其具有中高水平抗性风险,因此其可与百菌清、双炔酰菌胺、精甲霜灵、嘧啶菌酮、嘧菌酯等复配或轮换使用,以延缓抗性产生,延长药剂生命周期。

参考文献

[1] Pasteris R J, Hanagan M A, Bisaha J J, et al. Discovery of Oxathi-

apiprolin, a New Oomycete Fungicide That Targets an Oxysterol Binding Protein [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2015, 24 (3): 354-361.

[2] University of Hertfordshire. Pesticide Properties DataBase [DB/OL]. [2017-02-02]. <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/2618.htm>.

[3] Tomlin C D S. The e-Pesticide Manual [DB/CD]. 16th ed. Brighton: British Crop Production Council, 2011.

[4] Cohen Y. The Novel Oomycete Oxathiapiprolin Inhibits All Stages in the Asexual Life Cycle of *Pseudoperonospora cubensis* - Causal Agent of Cucurbit Downy Mildew [J/OL]. [2017-03-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4599937/pdf/pone.0140015.pdf>.

[5] 陈燕玲. 杜邦重点杀菌剂氟噻唑吡乙酮在我国首获登记 [J]. 农药 (下转第 50 页)

表 2 不同药剂和防治次数对二化螟的防治效果

处理/[(mL, g)·hm ⁻²]	1次用药				2次用药			
	螟害数/株	保穗效果/%	残留活虫/头	杀虫效果/%	螟害数/株	保穗效果/%	残留活虫/头	杀虫效果/%
40%甲氧·茚虫威SC 300	720	56.6	1 030	60.1	260	84.3	290	88.8
33%阿维·抑食肼WP 900	530	68.1	550	78.7	100	94.0	70	97.3
20%氯虫苯甲酰胺SC 150	480	71.1	1 160	55.0	170	89.8	200	92.2
34%乙多·甲氧虫SC 450	350	78.9	340	86.8	190	88.6	750	70.9
10%阿维·甲虫肼SC 1 200	520	68.7	1 610	37.6	70	95.8	0	100.0
5.7%甲氨基阿维菌素苯甲酸盐SC 450	250	84.9	670	74.0	190	88.6	200	92.2
20%阿维·二嗪磷SC 1 500+5.7%甲氨基阿维菌素苯甲酸盐SC 225	990	40.4	2 080	19.4	600	63.9	800	69.0
CK	1 660		2 580		1 660		2 580	

2.3 安全性

药后不定期观察各处理区,水稻生长正常,未出现明显的药害现象。

3 小结与讨论

试验结果表明:10%阿维·甲虫肼SC 1 200 mL/hm²、20%氯虫苯甲酰胺SC 150 mL/hm²、5.7%甲氨基阿维菌素苯甲酸盐SC 450 g/hm²对大螟的防治效果好,轻发年份防治1次就能达到较好的防治效果。34%乙多·甲氧虫SC 450 mL/hm²、33%阿维·抑食肼WP 900 g/hm²对大螟也有较好的防治效果,但要连续用药2次。上述药剂可以作为防治大螟的替代药剂使用。

33%阿维·抑食肼WP 900 g/hm²、5.7%甲氨基阿

维菌素苯甲酸盐SC 450 g/hm²、34%乙多·甲氧虫SC 450 mL/hm²对二化螟的防治效果较好,轻发年份防治1次就能达到较好的防治效果。10%阿维·甲虫肼SC 1 200 mL/hm²、20%氯虫苯甲酰胺SC 150 mL/hm²对二化螟也有较好的防治效果,但要连续用药2次。上述药剂可以作为防治二化螟的替代药剂。

5.7%甲氨基阿维菌素苯甲酸盐SC 450 g/hm²、20%氯虫苯甲酰胺SC 150 mL/hm²、10%阿维·甲虫肼SC 1 200 mL/hm²、33%阿维·抑食肼WP 900 g/hm²对大螟、二化螟的防治效果均较好,对于大螟、二化螟混发田块,可以选用上述药剂进行防治。对于大螟、二化螟发生重且发生期长的年份,需连续防治2次,且应注意以上药剂的交替轮用,避免和减缓抗药性的产生。

(责任编辑:顾林玲)

(上接第 45 页)

快讯, 2016 (2): 35.

[6] 王猛. 氟噻唑吡乙酮防治葡萄霜霉病田间药效试验 [J]. 农药科学与管理, 2016, 37 (5): 47-49.

[7] 王永存, 李聪晓, 刘桂芳. 10%氟噻唑吡乙酮对黄瓜霜霉病防治效果研究 [J]. 农业灾害研究, 2016, 6 (6): 60-61.

[8] 何秀玲. 新型杀菌剂——oxathiapiprolin [J]. 世界农药, 2015, 37 (1): 58-59.

[9] 任晓东, 张小梅. 2015年农药新品种基本情况介绍及特点浅析 [J/OL]. [2017-03-16]. http://www.agroinfo.com.cn/news_detail_6989.html.

[10] 世界农化网. 杜邦最新氟噻唑吡乙酮种子处理杀菌剂获美国环保署批准登记 [DB/OL]. [2017-02-02]. <http://news.agropages.com/News/NewsDetail---20359.htm>.

[11] Phillips McDougall—AgriService. Company Section Part 1—2014 Market [R]. Phillips McDougall—AgriService, 2015.

[12] US EPA. Pesticide Product Label [EB/OL]. [2017-03-17]. https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/ppls/000100-01590-20161114.pdf.

[13] 中华人民共和国农业部农药检定所. 农药登记数据 [EB/OL]. [2017-05-01]. <http://www.chinapesticide.gov.cn/hysj/index.jhtml>.

[14] Beer A. 2016年全球登记或上市的49个新农药 [DB/OL]. (2016-11-11) [2017-03-17]. http://www.agroinfo.com.cn/other_detail_3449.html.

[15] European Commission. EU—Pesticides Database [EB/OL]. [2017-06-01]. <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=homepage&language=EN>.

[16] Gregory V, Pasteris R J, Hanagan M A, et al. Fungicidal Mixtures: US, 2010240619 [P]. 2010-09-23.

[17] Shapiro R, Hanagan M A, Pasteris R J. Fungicidal Azocyclic Amides: WO, 2008013925 [P]. 2008-01-31.

(责任编辑:柏亚罗)