

◆ 品种介绍 ◆

唑啉草酯及其应用与开发进展

柏亚罗, 顾林玲

(江苏省农药研究所股份有限公司, 南京 210046)

摘要: 2015年, 唑啉草酯成为谷物除草剂市场选择性除草剂的领先产品。文中介绍了唑啉草酯的理化性质、专利及合成方法, 重点介绍了唑啉草酯在谷物田中的应用, 其全球市场以及开发之路, 展望了唑啉草酯的应用前景。

关键词: 唑啉草酯; 选择性除草剂; 应用; 专利概况; 市场; 开发; 前景

中图分类号: TQ 457.2⁺⁹ 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1671-5284.2017.03.012

Application and Development of Pinoxaden

BAI Ya-luo, GU Lin-ling

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

Abstract: Pinoxaden is a kind of systemic herbicide, developed by Syngenta. In 2015, it advanced to become the leading herbicide for use on cereals in the global market. The physical and chemical property, patent, synthetic method of pinoxaden were introduced. The article focused on the application, global market, and development of pinoxaden.

Key words: pinoxaden; selective herbicide; application; patent; market; development; prospect

唑啉草酯是先正达历时10年成功开发的芽后、选择性除草剂, 2006年上市, 2007年全球销售额即破亿美元, 2014年销售额达4.25亿美元, 成为谷物田禾本科杂草除草剂中的领军产品。2015年, 唑啉草酯在全球除草剂中排名第九, 在先正达前十大畅销品种中位居第五, 是这些品种中唯一的专利品种。

唑啉草酯活性高, 起效快, 对作物安全, 对环境影响小。它在动物、植物、土壤和环境中降解很快, 不滞留, 不蓄积, 也不会淋溶到地下水中。唑啉草酯虽为ACCase抑制剂, 但由于其化学结构独特, 作用位点有别于其他ACCase抑制剂, 从而使其成为抗性杂草防除的重要利器。

1 理化性质及毒理学

1.1 理化性质

唑啉草酯英文通用名为pinoxaden; 化学名称: 8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)-1,2,4,5-四氢-7H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂卓-9-基2,2-二甲基丙酸酯; 分子式: $C_{23}H_{32}N_2O_4$; 相对分子质量: 400.5;

CAS登录号 [243973-20-8]; 开发代号 NOA 407855; 商品名: 爱秀、Axial等^[1-3]。其化学结构式如图1。

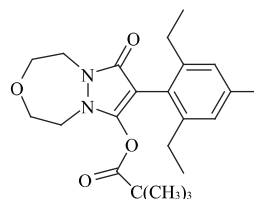


图1 唑啉草酯的化学结构式

唑啉草酯为白色无味粉末状固体, 熔点为120.5~121.6℃, 蒸气压为 2.0×10^{-4} mPa (20℃), 相对密度为1.16 (21℃)。25℃时, 唑啉草酯在水中的溶解度为200 mg/L, 在有机溶剂丙酮中溶解度250 g/L、二氯甲烷中溶解度>500 g/L、乙酸乙酯中溶解度130 g/L、甲醇中溶解度260 g/L、甲苯中溶解度130 g/L。稳定性: 水解DT₅₀值为24.1 d (pH 4)、25.3 d (pH 5)、14.9 d (pH 7)、0.3 d (pH 9)^[1]。

1.2 环境归趋

唑啉草酯在动物体内迅速代谢, 并快速排出体

收稿日期: 2017-04-13

作者简介: 柏亚罗 (1968—), 女, 江苏省盐城市人, 教授级高工, 主要从事农药信息及期刊编辑工作。E-mail: nyxxz@263.net

外,DT₅₀值<1 d。在植物体内,母体唑啉草酯迅速降解,DT₅₀值<1 d。在土壤和环境中,唑啉草酯降解快速,DT₅₀值<1 d。唑啉草酯及其代谢产物在土壤中不蓄积,也不会淋溶到地下水中^[1]。

1.3 毒理学

唑啉草酯对大鼠急性经口LD₅₀值>5 000 mg/kg,急性经皮LD₅₀值>2 000 mg/kg,对大鼠皮肤无刺激性,对眼睛有刺激,对豚鼠皮肤无致敏作用。毒性分级:WHO(有效成分)为III,EPA(制剂)为III(Axial 100EC)。

山齿鹑急性经口LD₅₀值>2 250 mg/kg,山齿鹑和野鸭饲喂LC₅₀值(5 d)>5 620 mg/kg。虹鳟LC₅₀值(96 h)10.3 mg/L,黑头呆鱼20 mg/L。水蚤急性LC₅₀值(48 h)为52 mg/L。藻类:羊角月牙藻(*Selenastrum*)LC₅₀值(72 h)为16 mg/L;鱼腥藻(*Anabaena*)LC₅₀值(96 h)为5.0 mg/L。蜜蜂LD₅₀值(经口)>200 μg/蜂,(接触)>100 μg/蜂。蚯蚓LC₅₀值(14 d)>1 000 mg/kg(土壤)^[1]。

2 应用

唑啉草酯是由先正达发现、开发和生产的苯基吡唑啉类除草剂,拥有独特的化学结构^[4]。

唑啉草酯抑制乙酰辅酶A羧化酶(ACCCase)的活性,阻碍脂肪酸的生物合成,干扰细胞膜形成,导致杂草生长停止,最终死亡^[2]。

唑啉草酯为选择性、内吸传导型禾本科杂草除草剂,提供广泛的杂草防治谱,通过茎叶快速吸收,很少被植物根部吸收,因此,其土壤活性很小。用药后1~3周,植物出现毒害症状,分生组织很快停止生长,并迅速坏死^[1]。其主要用于芽后防除小麦和大麦田一年生禾本科杂草,如看麦娘、日本看麦娘、野燕麦、黑麦草、藨草、狗尾草、硬草、蔺草和棒头草等^[5]。有效成分用药量为30~60 g/hm²^[11]。唑啉草酯非常适合用于春季谷物,但通常加入安全剂解草酯(cloquintocet-mexyl),以提高产品安全性^[6]。

唑啉草酯用药适期灵活,在小麦2叶1心期至旗叶期均可施药,最佳时期为田间大多数禾本科杂草出苗后3~5叶期^[2]。

唑啉草酯是目前防除藨草的最好药剂。全国农技推广中心在藨草3~4叶期,采用5%唑啉草酯乳油1 050~1 200 mL/hm²开展了大麦田试验示范。结果表明,药后45 d,唑啉草酯对藨草的防效在97%以上,显著优于对照药剂精噁唑禾草灵和人工除草^[7]。唑啉草酯对多花黑麦草等顽固禾本科杂草也具有

优异防除效果^[8]。

在禾本科和阔叶杂草混生的田块,为了达到1次用药防除全田杂草的目的,唑啉草酯可与大多数阔叶杂草除草剂,如50 g/L双氟磺草胺悬浮剂(商品名普瑞麦)、58 g/L双氟·唑啉草胺悬浮剂(25 g/L双氟磺草胺+33 g/L唑啉草胺,商品名麦喜)、苯磺隆等桶混施药^[2]。

唑啉草酯对当茬小麦、大麦及非靶标生物安全,对后茬作物及环境也安全。相对于小麦而言,大麦对很多除草剂更加敏感。因此,在大麦田登记的禾本科杂草除草剂非常少,目前只有唑啉草酯和精噁唑禾草灵。在推荐剂量甚至在推荐剂量的倍量下,唑啉草酯对小麦和大麦安全性都非常好。

抗性是农药长期使用后不可避免“宿命”。抗性的产生往往基于“位点突变”及“代谢增强”等。在唑啉草酯上市之初,已有不少关于ACCCase抑制剂抗性案例的报道,而且谷物田禾本科杂草防治难度加大^[2]。虽然,唑啉草酯与芳氧苯氧丙酸酯类和环己烯酮类等除草剂同属于ACCCase抑制剂,但由于唑啉草酯具有全新的化学结构,其作用位点有所不同,所以它与前述除草剂无交互抗性。这一特性为唑啉草酯在抗性治理领域增加了发展空间。

唑啉草酯以作用位点上的差异以及抵御抗性杂草的代谢,对抗ACCCase抑制剂杂草表现出良好的防除活性,可有效防除抗性看麦娘、日本看麦娘、黑麦草、多花黑麦草、野燕麦和硬草等。唑啉草酯现已成为全球小麦田应对抗性杂草的利器。

目前,唑啉草酯主要用于两大领域:谷物(小麦和大麦等)和非作物领域(草坪和园艺等)。谷物是唑啉草酯最主要的应用作物。在2014年唑啉草酯4.25亿美元的销售额中,谷物上的销售额达到2.5亿美元,占总销售额的60%,而非作物领域的销售额约为1.7亿美元,占比40%^[9]。

3 市场与开发进展

3.1 市场

1997年,先正达首次发现了唑啉草酯的生物活性,2000年决定商业化开发,2004年提交登记申请,2005年获准首个登记,2006年首次上市。从发现活性到首次上市历时10年之久。

唑啉草酯上市10年来,市场已遍及欧洲、美洲、亚太和南非等50多个国家和地区,覆盖了全球所有主要谷物市场。其主要市场包括:阿根廷、澳大利亚、奥地利、白俄罗斯、比利时、保加利亚、加拿大、

智利、捷克共和国、芬兰、法国、德国、匈牙利、爱尔兰、意大利、肯尼亚、墨西哥、摩洛哥、荷兰、新西兰、波兰、葡萄牙、罗马尼亚、俄罗斯、斯洛伐克、南非、西班牙、瑞士、土耳其、乌克兰、英国和美国等^[3]。其中,最重要的市场为欧洲和北美的谷物田除草剂市场,年销售额在1亿美元以上;在亚太地区,唑啞草酯主要用于中国和澳大利亚的谷物田;另外,唑啞草酯虽然在拉美的销售额不高,但近几年的发展较快^[2,9]。

唑啞草酯自2006年上市以来,销售额几乎逐年增长。上市后的第2年,即2007年,其年销售额已突破1.00亿美元。最近几年,该产品还受益于在欧洲尤其是法国市场的成功开发,也受益于北美市场谷物上使用的驱动。2014年,其全球销售额增至4.25亿美元,创造了历史高点^[6]。2015年,唑啞草酯的全球销售额为4.00亿美元,2010—2015年的复合年增长率为11.7%^[10]。与氟嘧菌酯、吡嘧菌胺由多家公司参与市场开发不同,唑啞草酯仍由先正达独家上市,且因其仍在专利保护期内,所以先正达唑啞草酯的销售额便是其全球销售额。其全球销售额见表1。

表1 唑啞草酯全球销售额

年份/年	销售额/亿美元	同比/%
2006	上市	
2007	1.10	
2009	2.02	
2010	2.30	+13.9
2011	3.00	+30.4
2012	3.60	+20.0
2013	4.00	+11.1
2014	4.25	+6.3
2015	4.00	-5.9

2015年,在全球前十大除草剂中,唑啞草酯位居第九。唑啞草酯是前十大除草剂中最“年轻”的品种,也是其中唯一的仍处于化合物专利保护期的品种^[4]。

谷物包括小麦、大麦、黑麦、燕麦、硬质小麦、小米、高粱和黑小麦等。2015年,全球谷物田前十大除草剂分别为:草甘膦、唑啞草酯、氟嘧草胺、甲基二磺隆、炔草酯、2,4-滴、双氟磺草胺、氯氟吡氧乙酸、啶磺草胺、咪唑禾草灵。其中,唑啞草酯排在第2位^[10]。

3.2 开发进展

唑啞草酯由Hofer U和Muehlbach M报道,2006年由先正达首先上市。其在全球主要谷物生产国迅速登记。

2003年11月,唑啞草酯获得ISO通用名^[3]。

2005年,唑啞草酯在英国首先获准登记,商品名为Axial(唑啞草酯+解草酯);继而在加拿大、印度和澳大利亚等国登记^[3]。

2005年,先正达在美国登记了98%唑啞草酯原药及其与解草酯的复配剂Axial。制剂产品茎叶喷雾,用于大麦、春小麦和冬小麦田,防除一年生黑麦草、稗草、金丝雀草、狗尾草、多花黑麦草、自生燕麦、波斯毒麦、野燕麦和野黍等^[11]。

2006年,先正达在加拿大、美国、英国、德国、澳大利亚和新西兰等国首先上市唑啞草酯,芽后防除小麦和大麦田禾本科杂草^[3-4]。

2007年,唑啞草酯在阿根廷、智利、法国、西班牙、意大利、非洲、中东、印度和巴基斯坦等地上市^[2]。

2008年,先正达在意大利上市了唑啞草酯与解草酯的二元复配产品(商品名Axial),与炔草酯、解草酯的三元复配产品(商品名Traxos)。同年,三元复配产品在法国上市^[2-3]。

2008年11月12日,唑啞草酯与双氟磺草胺二元复配产品(Axial TBC)在美国获准登记,用于苜蓿、大麦、豆类、油菜、鹰嘴豆、玉米、亚麻、小扁豆、燕麦、豌豆和马铃薯等,防除一年生向日葵、稗草、黑芥、金丝雀草、猪殃殃、繁缕、藜、豚草、春黄菊、蒲公英、洋甘菊、败酱草和播娘蒿等。2009年上市^[11]。

2009年,先正达在加拿大登记了唑啞草酯+双氟磺草胺产品(Broadband),同年上市^[2-3]。

2009年,瑞士先正达作物保护有限公司在我国临时登记了95%唑啞草酯原药和5%唑啞·炔草酯乳油(2.5%唑啞草酯+2.5%炔草酯,商品名大能),2010年获准正式登记。2010年,5%唑啞草酯乳油(商品名爱秀)获得我国临时登记,2013年获准正式登记。其中,5%唑啞草酯乳油登记防除大麦和小麦田一年生禾本科杂草,茎叶喷雾,大麦田有效成分用量为45~75 g/hm²,小麦田用药量为45~60 g/hm²;5%唑啞·炔草酯乳油登记防除春小麦和冬小麦田禾本科杂草,茎叶喷雾,春小麦田有效成分用药量为30~60 g/hm²,冬小麦田用药量为45~75 g/hm²^[5]。

2010年,唑啞草酯+炔草酯+解草酯(Traxos)与唑啞草酯+氯氟吡氧乙酸(Axial Xtreme)2种制剂产品在加拿大登记^[2]。

2011年2月16日,唑啞草酯+氯氟吡氧乙酸复配产品在美国登记,商品名Axial Star,茎叶喷雾用于大麦、春小麦和冬小麦田,防除一年生禾本科杂草和阔叶杂草,如黑麦草、稗草、翦股颖、金丝雀草、猪殃殃、苍耳、豚草、狗尾草、多花黑麦草、地肤、自

生燕麦和波斯毒麦等^[11]。

2011年,唑啉草酯在法国、葡萄牙和中东上市^[3]。

2012年,先正达在西班牙登记了2个基于唑啉草酯的除草剂产品:唑啉草酯+解草酯(Axial)、唑啉草酯+炔草酯+解草酯(Traxos),用于谷物田^[12]。

2012年,先正达在加拿大上市了唑啉草酯+解草酯(Axial)制剂产品,该产品中加入了新的助剂,与常用的植物油或甲基化种子油助剂相比,新助剂提高了产品的吸收速度,致效更快^[13]。同年,在加拿大登记了唑啉草酯+氯氟吡氧乙酸(Axial Xtreme)复配产品,用于春小麦和大麦,防除禾本科杂草及阔叶杂草^[14]。

2015年,唑啉草酯+炔草酯+2,4-滴丁酯+氯氟吡氧乙酸复配产品在加拿大上市,商品名TraxosTwo,防除春小麦和硬质小麦田一年生禾本科杂草和阔叶杂草^[4]。

2016年7月1日,唑啉草酯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2026年6月30日。英国为其文件起草国。截至2017年3月,唑啉草酯已在欧盟25个成员国取得登记,这些国家为奥地利、比利时、保加利亚、塞浦路斯、捷克、德国、爱沙尼亚、EL、西班牙、芬兰、法国、克罗地亚、匈牙利、爱尔兰、意大利、立陶宛、卢森堡、拉脱维亚、荷兰、波兰、葡萄牙、罗马尼亚、斯洛文尼亚、斯洛伐克和英国。瑞典正在登记中^[15]。

唑啉草酯的剂型以乳油为主,与其配伍的品种主要有双氟磺草胺、炔草酯、氯氟吡氧乙酸以及2,4-滴丁酯等。

4 专利情况

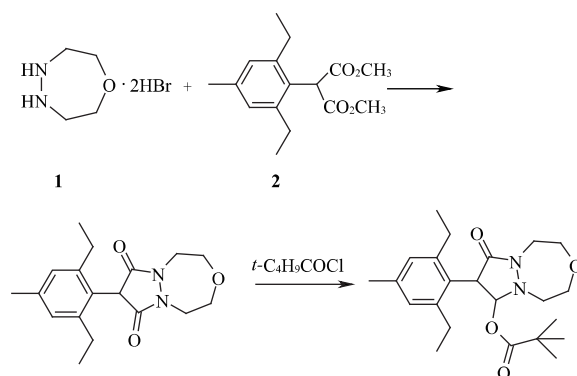
唑啉草酯于1999年3月11日提出PCT申请,专利名称为:具有除草活性的3-羟基-4-芳基-5-氧代吡唑啉衍生物(Herbicidally active 3-hydroxy-4-aryl-5-oxopyrazoline derivatives),优先权1998年3月13日。该申请已先后获得欧洲、美国、中国、日本、巴西、澳大利亚和加拿大等多个国家或地区的专利授权,目前仍在化合物专利保护期内。其美国专利将于2019年3月11日届满,欧洲、中国及其他国家或地区的专利都将于2019年3月10日到期^[6]。其欧洲专利(EP1062217)因获得了SPC保护,其保护期最长将延至2020年9月21日。

尽管唑啉草酯离专利到期尚需时日,但自2014年以来,国内企业就纷纷投入唑啉草酯产品的田间试验中。截至2017年3月底,已有56个产品获准田间

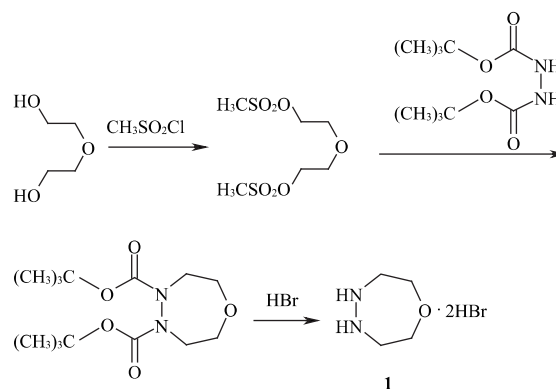
试验,涉及30余家国内企业。试验产品既有唑啉草酯的单剂,也有唑啉草酯与炔草酯、精喹唑禾草灵、甲基二磺隆、双氟磺草胺、氯氟吡氧乙酸异辛酯、辛酰溴苯腈、氟唑磺隆+甲基二磺隆等的复配产品。产品的主要剂型包括乳油和可分散油悬浮剂,主要用于春小麦、冬小麦和大麦田防除一年生禾本科杂草。

5 合成方法

唑啉草酯主要由[1,4,5]氧二氮杂庚烷二氢溴酸盐(1)和2,6-二乙基-4-甲基苯丙二酸二甲酯(2)通过酰胺化和酯化反应合成^[16-17]。



中间体[1,4,5]氧二氮杂庚烷二氢溴酸盐(1)通过如下方法合成。中间体2合成方法较多。



6 市场前景

谷物田芽后使用的禾本科杂草除草剂主要包括:炔草酯、唑啉草酯、禾草灵、氟唑磺隆、喹唑禾草灵、三甲苯草酮、丙苯磺隆。显然,具有类似杂草防治谱的这些品种及其产品在市场上互为竞争对手,而唑啉草酯的优势更胜一筹,它或将成为三甲苯草酮、炔草酯和喹唑禾草灵等的替代品种。

近年来,麦田杂草优势种群变化较大,尤其是禾本科杂草呈上升趋势,且抗性杂草发展迅速,为杂草控制增加了难度,这一现状给以唑啉草酯为首

的谷物田禾本科杂草除草剂带来了发展机遇。

唑啉草酯高效、广谱,起效快,对环境影响小,对作物和后茬安全。该产品应用适期宽,与其他除草剂相容性好,可与大多数麦田阔叶杂草除草剂桶混或复配使用,以一次性解决麦田所有杂草。唑啉草酯为ACCase抑制剂,具有全新的化学结构,因作用位点上的差异,它与其他ACCase抑制剂类除草剂无交互抗性,是目前防除麦田抗性杂草的重要利器。

唑啉草酯不仅应用于谷物,而且在非作物领域也拥有很大的市场,而且后者或将成为唑啉草酯区别于其他除草剂的重要发展领域。

唑啉草酯自上市以来,其市场基本呈现增长态势,并仍处于上升通道。2015年,唑啉草酯的全球销售额为4.00亿美元,2010—2015年的复合年增长率为11.7%。

2019年3月10日,唑啉草酯在中国的化合物专利到期,这是一个值得国内企业重点关注并开发的麦田禾本科杂草除草剂。

参考文献

- [1] Tomlin C D S. The e-Pesticide Manual [DB/CD]. 16th ed. Brighton: British Crop Production Council, 2012: 694.
- [2] 柏亚罗. 最年轻的“单项冠军”——先正达麦田除草剂唑啉草酯(爱秀) [J]. 农药快讯, 2016 (17): 26-28.
- [3] Enigma Marketing Research. New Off-Patent/Generic Agrochemicals-Post 2015 [R]. Agrochemical Consultancy Company, 2014.
- [4] Phillips McDougall AgriService. Products Section—2014 Market [R]. Phillips McDougall—Agriservice, 2015.
- [5] 农业部农药检定所. 中国农药信息网 [EB/OL]. [2013-04-22]. <http://www.chinapesticide.gov.cn/hysj/index.jhtml>.
- [6] 柏亚罗. 唑啉草酯等其他除草剂跑赢大盘 [J]. 农药快讯, 2016 (14): 34-36.
- [7] 肖文祥, 孟继枝, 杨祚斌, 等. 50 g/L唑啉草酯EC防除大麦田藨草效果评价 [J]. 中国农学通报, 2015, 31 (17): 86-89.
- [8] 世界农化网. 先正达唑啉草酯除草剂爱秀®: 小麦田难除杂草的克星 [EB/OL]. [2017-04-08]. <http://cn.agropages.com/News/News-Detail---10782.htm>.
- [9] 赵平. 2015年全球农药市场概况及发展趋势 [J]. 农药快讯, 2017 (6): 36-39.
- [10] Phillips McDougall AgriService. Crop Section—2015 Market [R]. Phillips McDougall—Agriservice, 2016.
- [11] EPA. Search by Product: pinoxaden [EB/OL]. [2017-04-03]. https://iaspub.epa.gov/apex/pesticides/f?p=105:6:::NO::P6_XCHEMIC-AL_ID:3425.
- [12] Phillips McDougall AgriService. Companies Section Part 1 [R]. Phillips McDougall—Agriservice, 2015.
- [13] Phillips McDougall AgriService. Industry Overview—2015 Market [R]. Phillips McDougall—Agriservice, 2016.
- [14] 世界农化网. 加拿大批准Axial Xtreme登记 [EB/OL]. [2017-04-08]. <http://cn.agropages.com/News/NewsDetail---3070.htm>.
- [15] European Commission. EU Pesticides Database: Pinoxaden [EB/OL]. [2017-04-02]. <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.detail&language=EN&selectedID=1711>.
- [16] 万琴. 除草剂唑啉草酯的合成研究 [J]. 现代农药, 2015, 14 (2): 25-27.
- [17] Muehlebach M, Glock J, Maetzel T, et al. Herbicidally Active 3-Hydroxy-4-aryl-5-oxopyrazoline Derivatives: US, 6410480 [P]. 2002-06-25.

(责任编辑:顾林玲)

(上接第39页)

Acta, 2016, 935: 161-172.

- [5] Hengel M, Lee P. Community Air Monitoring for Pesticides-part 2: Multiresidue Determination of Pesticides in Air by Gas Chromatography, Gas Chromatography-mass Spectrometry, and Liquid Chromatography-mass Spectrometry [J]. Environmental Monitoring & Assessment, 2014, 186 (3): 1343-1353.
- [6] Mousavi M, Arefhosseini S, Alizadeh Nabili A A, et al. Development of an Ultrasound-assisted Emulsification Microextraction Method for the Determination of Chlorpyrifos and Organochlorine

Pesticide Residues in Honey Samples Using Gas Chromatography with Mass Spectrometry [J]. Journal of Separation Science, 2016, 39 (14): 2815-2822.

- [7] 黄梦莹, 王娜, 郭欣妍, 等. 固相萃取-气相色谱-串联质谱法同时测定人体尿液中4种有机磷农药代谢物 [J]. 分析化学, 2016, 44 (5): 723-730.
- [8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会, 中华人民共和国农业部. GB 2763—2014 食品安全国家标准 食品中农药最大残留限量 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2014.

(责任编辑:柏亚罗)

欢迎订阅 2017 年《现代农药》和《农药快讯》