

◆ 品种介绍 ◆

杀线虫剂 Tioxazafen 应用研究与开发进展

陈 晨

(江苏省农药研究所股份有限公司, 南京 210046)

摘要: Tioxazafen (NemaStrike™) 是孟山都公司最新研发的广谱杀线虫剂, 全新的化学结构赋予其新颖的作用机理和优异的产品性能, 主要用于玉米、大豆和棉花等三大作物。本文概述了 tioxazafen 的理化性质、作用机理、合成路线, 重点介绍了其开发进展及应用。

关键词: tioxazafen; 杀线虫剂; 应用; 开发进展

中图分类号: TQ 450.1 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1671-5284.2018.01.014

Development and Application of Tioxazafen

CHEN Chen

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

Abstract: Tioxazafen (NemaStrike™) is Monsanto's new seed treatment nematicide owning entirely new chemical constitution, mechanism and performance, which designed to provide consistent broad-spectrum control on nematodes in corn, soy bean, and cotton. The physical and chemical properties, synthesis, patent, mechanism of action were introduced in this paper. The article focused on the development process and application of tioxazafen.

Key words: tioxazafen; nematicide; application; development

植物寄生线虫是重要的植物病原物之一, 具有隐蔽性、多寄主性、顽固性和易传播等特点。其种群增长迅速、防治困难, 对我国粮食、蔬菜、经济作物等产量和经济效益造成严重影响^[1]。其主要寄主作物包括大豆、马铃薯、棉花、玉米、番茄、胡萝卜和甜菜等^[2]。

目前线虫危害日趋严重, 对农作物生产构成严重威胁。全球每年由线虫危害导致的作物减产可达14%, 造成经济损失800亿~1 000亿美元^[3]。我国每年因线虫侵害导致的作物减产高达12%, 单由线虫引起的大豆年产量损失在5%~80%之间^[1]。寄生线虫破坏植物根部, 侵染后易引发病原真菌感染, 加剧细菌、真菌和病毒的侵害, 破坏植物生长, 降低农作物产量和品质^[4]。

长期以来, 生产上植物线虫通常使用化学杀线虫剂进行防治。熏蒸剂溴甲烷禁用后, 常用杀线虫剂有氨基甲酸酯和有机磷类杀线虫剂, 如涕灭威和噻唑磷, 生物杀线虫剂阿维菌素等。其中多种杀

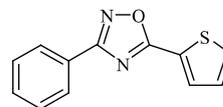
线虫剂存在高毒、高残留、抗性和残效期长等问题, 被禁用或限用^[5-6]。

Tioxazafen (NemaStrike™) 为孟山都公司最新研发的一种广谱杀线虫剂, 其作用机理新颖, 对孢囊线虫、根结线虫和肾形线虫等表现出卓越防效。

1 理化性质与毒理学

1.1 理化性质^[7-8]

Tioxazafen 常用商品名为: MON 102133 SC、NemaStrike、Acceleron N-364、Acceleron NemaStrike ST、Acceleron NemaStrike ST Soybean 等。分子式: C₁₂H₈N₂OS; 相对分子质量: 228.27; CAS 登录号: 330459-31-9; 化学名称: 3-苯基-5-(噻吩-2-基)-1,2,4-噁二唑。其化学结构式如下:



收稿日期: 2017-12-20; 修回日期: 2018-01-23

作者简介: 陈晨(1989—), 女, 河北省崇礼县人, 硕士研究生, 主要从事期刊编辑工作。E-mail: 15195982419@163.com

Tioxazafen纯品为浅灰色固体,有芳香气味,熔点为109℃,沸点为(390.8±34.0)℃,蒸气压 7.76×10^{-5} Pa(25℃)。溶解度:Tioxazafen在水中的溶解度为1.24 mg/L,在正己烷中为6.64 g/L,在甲醇中为11.1 g/L,在正辛醇中为13.3 g/L,在丙酮中为100 g/L,在乙酸乙酯中为106 g/L,在甲苯中为121 g/L,在二氯甲烷中为284 g/L(20℃)。

1.2 毒理学^[7,9]

Tioxazafen低毒,大鼠急性经口、经皮LD₅₀值均大于5 000 mg/kg,繁殖NOEL值60 mg/kg,急性吸入LC₅₀值≥5.06 mg/mL。山齿鹑急性经口LD₅₀值为4 500 mg/kg。金丝雀急性经口LD₅₀值315 mg/kg。蜜蜂:急性经口LC₅₀值(48 h)>0.41 μg/蜂,急性接触LC₅₀值(48 h)>100 μg/蜂。鱼类:虹鳟急性LC₅₀值(96 h)值0.091 1 mg/L;羊头鱼(*Cyprinodon variegates*)急性LC₅₀值(96 h)>0.084 mg/L。水生无脊椎动物:大型蚤(*Daphnia magna*)EC₅₀值(48 h,急性)>1.2 mg/L,NOEC值(21 d,慢性)为0.005 9 mg/L。藻类:月牙藻(*Pseudokirchneriella subcapitata*)E₀C₅₀值0.711 4 mg/L。其他水生生物:膨胀浮萍(*Lemna gibba*)IC₅₀值(7 d)>0.954 mg/L。赤子爱蚯蚓(*Eisenia andrei*)慢性NOEC值为1 000 mg/kg。

1.3 环境归趋^[9]

Tioxazafen在土壤中的DT₅₀值为48~303 d(有氧条件)、28~505 d(厌氧条件)。K_{oc}值为2 996~10 318 mL/g。土壤中光解DT₅₀值为26.9~220 d。在水中,DT₅₀值为4.4~5.9 d(有氧环境)、4.4~6.0 d(厌氧环境)。水中水解DT₅₀值为985~2 289 d,水中光解DT₅₀值为0.19 d。

Tioxazafen挥发性较低,在土壤中通过径流作用流入地下水中,还可以通过径流淋溶、吸附方式残留在地表水中。Tioxazafen主要降解物有亚氨基酰胺、苯甲脒和噻吩酸等,其中部分降解产物对水生植物毒性大于tioxazafen。

2 作用机理

Tioxazafen作为新型、广谱、内吸性种子处理非熏蒸性杀线虫剂,拥有全新的作用机理,通过干扰线虫核糖体的活性,引起靶标线虫体内基因突变^[7],进而发挥药效。Tioxazafen只影响为害寄生线虫,对非靶标线虫无影响^[10]。

Tioxazafen悬浮剂可长时间滞留在植物根部,能够提供长达75 d的持效作用,有效控制2代线虫^[7]。

因tioxazafen对地下水存在污染问题,禁止在地下水位高的地区使用^[10]。

另外,tioxazafen处理过的种子可能对野生动物有害,因此播种时不能直接将处理过的种子撒播到土壤表面,且处理后的玉米和大豆种子应播种到2.5 cm深的土壤中。Tioxazafen仅登记用于拥有全自动种子处理装备的工厂,使用密封的传送和应用装置,禁止用于现场种子处理。种子处理和播种等相关工作人员需要适当的防护设备^[9]。

3 应用

Tioxazafen具有高效、广谱的杀线虫活性,对大豆上的大豆孢囊线虫、根结线虫和肾形线虫等,玉米根腐线虫、根结线虫和针线虫等,棉花肾形线虫和根结线虫等都具有卓越的防效^[3]。Tioxazafen为内吸性种子处理杀线虫剂,不仅拥有全新作用机理,能够有效防治线虫侵害,而且能够增强作物根系活力,显著增加作物产量。

M. S. South等^[2]2012—2014年研究发现,tioxazafen主要分布在作物根部区域,不会上移到营养组织,tioxazafen的根部保留特性是线虫管理的最佳选择。大量田间试验研究结果表明,tioxazafen对常见大田作物的孢囊线虫、根结线虫和肾形线虫引起的病害具有良好抑制效果,且优于目前商品化产品。在被肾形线虫侵染的大豆田间试验中,tioxazafen悬浮剂有效增强根系活力,作物产量增加468.76~535.72 kg/hm²,增产效果显著优于商品化产品^[2]。

L. U. Elvio等^[2]研究表明,tioxazafen悬浮剂防治线虫的效果优于常规商品化杀线虫剂(吡虫啉+硫双威),且每颗种子最佳有效成分用量分别为大豆爪哇根结线虫(*M. javanica*)和最短尾短体线虫(*P. brachyurus*)0.250 mg、大豆孢囊线虫(*H. glycines*)和玉米南方根结线虫(*M. incognita*)0.500 mg,棉花南方根结线虫(*M. incognita*)0.750 mg,玉米根结线虫(*P. zaeae*)1.000 mg。Tioxazafen处理对作物无药害,与对照处理相比,并未造成作物减产。上述结果表明,tioxazafen主要作用对象为大豆、玉米和棉花田中的线虫,且没有药害风险。

2015—2017年,孟山都公司3年的田间试验结果表明,tioxazafen在保护作物产量方面表现优异^[5]。与对照组相比,tioxazafen处理的作物产量显著增加,其中,玉米平均增产438 kg/hm²(n=100),大豆增产205.5 kg/hm²(n=113),棉花增产90 kg/hm²(n=51)。

因各地线虫侵染情况不同,不同试验地点测试结果略有差异^[10]。

4 开发进程

2013年,孟山都开发了tioxazafen。Tioxazafen为二取代噁二唑类化合物,其化学结构简单、新颖,作用机理独特。

2015年,孟山都申请了tioxazafen在北美自由贸易区(NAFTA)的联合评审。

2017年5月1日,美国环保署(EPA)批准登记了82.5% tioxazafen原药^[11]和45.9%(或541 g/L)tioxazafen悬浮剂^[12]。作为新有效成分,其10年期的登记资料保护权将终止于2027年4月30日^[3]。

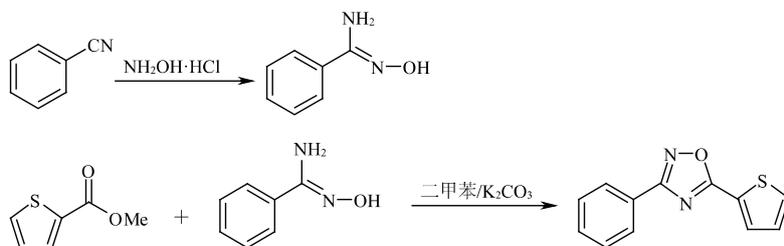
EPA批准登记的tioxazafen悬浮剂(NemaStrike),用于玉米、大豆和棉花等三大作物,基于EPA登记,NemaStrike现已获得美国45个州登记,将于2018年种植季上市。

NemaStrike配方组成为:tioxazafen 45.88%,表面活性剂 $\leq 3\%$,有机烃溶剂(CAS登录号64742-47-8) $\leq 3\%$,其它助剂 $\leq 3\%$,水及小分子加工成分 $\leq 46\%$ ^[3]。

2017年5月1日,EPA发布tioxazafen的最大残留限量(MRLs),其在玉米饲料、粮食、干草中MRLs值为0.02 mg/kg,棉花轧棉副产品、毛籽中MRLs值为0.02 mg/kg,大豆饲料、干草、豆粕和种子中MRLs值分别为0.15 mg/kg、0.30 mg/kg、0.05 mg/kg和0.04 mg/kg^[13]。

Tioxazafen作为种子处理剂在大豆、玉米、棉花种子上的有效成分用量分别为0.25~0.5 mg、0.5~1.0 mg和0.5~1.0 mg,登记的最大年有效成分使用量分别为0.998 kg/hm²、0.314 kg/hm²和0.213 kg/hm²^[3]。

截至2017年12月,tioxazafen未获得欧盟和我国登记。



刘安昌等^[17]采用2-噁吩甲酰氯代替上述过程中的2-噁吩甲酸甲酯,与N-羟基苯甲脒反应制备了tioxazafen。其合成路线如右:

5 专利

Tioxazafen相关的化合物专利最初由丹麦的一家医药公司于2005年4月26日申请,作为医药用途,已获美国和欧洲专利授权。因此,该专利与杀线虫剂无实质性知识产权关系。

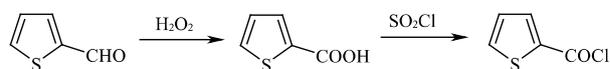
此后,孟山都公司发现了包括tioxazafen在内的一系列噁唑、噁二唑和噁三唑类化合物的杀线虫活性,遂于2007年8月13日申请了相关防治线虫的组合物专利,2008年8月13日进一步申请PCT专利,并已获多国专利授权,包括中国、美国、欧洲、加拿大、澳大利亚、日本、韩国等。由于有丹麦公司的化合物专利在先,故孟山都的专利仅为组合物专利。

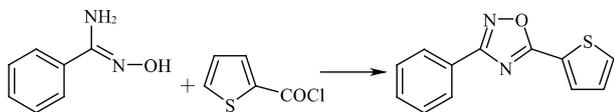
Tioxazafen组合物专利:控制线虫的组合物和方法(Compositions and methods for controlling nematodes),WO2009023721,PCT申请日2008年8月13日。其同族专利包括:AP2942A、AR068193A1、AU2008286879A1、AU2008266879B1、CA2699980C、BRPI0815407A2、CA2699980A1、CA2884347A1、CA2952986A1、CL2008002382A1等,共53个。中国专利有:CN101820761B、CN104054719B。美国专利为US 8435999B2^[14]。

2017年3月31日,巴斯夫股份公司和巴斯夫中国有限公司对tioxazafen混合物提出PCT申请。专利申请号:WO2017178917;专利名称:tioxazafen混合物的杀线虫剂活性(Pesticidally active mixtures of tioxazafen)^[15]。

6 合成化学

Tioxazafen的合成以苯腈为起始原料,经与盐酸羟胺反应得N-羟基苯甲脒,再与2-噁吩甲酸甲酯经过酰化、脱水环化后,生成3-苯基-5-(噁吩-2-基)-1,2,4-噁二唑,即目标产物。其合成路线如下^[2,16]。





7 小结

Tioxazafen作为孟山都公司最新研发的内吸性种子处理杀线虫剂,主要用于大豆、玉米和棉花三大作物,将成为有害生物综合治理和线虫抗性管理的重要工具。Tioxazafen以其全新的化学结构和作用机理,不仅能够广谱防治植物寄生线虫,还可以长时间滞留在作物根部,提供长达75 d的持效作用,防治2代线虫,具有广阔的市场前景。

参考文献

- [1] 张楠. 我国杀线虫剂登记现状及问题分析 [J]. 农药科学与管理, 2017, 38 (7): 23-30.
- [2] Slomczynska U, South M S, Bunkers G J, et al. Tioxazafen: A New Broad-Spectrum Seed Treatment Nematicide [C]//Bunkers G J. Development of Tioxazafen as a Next-generation Seed treatment Nematicide. Washington: Phytopathology, 2015: 129-147.
- [3] 柏亚罗. 最新杀线虫剂、全新化学结构——孟山都tioxazafen全球首发 [DB/OL]. [2017-12-18]. http://www.agroinfo.com.cn/other_detail_4529.html.
- [4] Dong L Q, Zhang K Q. Microbial Control of Plant-parasitic Nematodes: A Five-party Interaction [J]. Plant & Soil, 2006, 288 (1/2): 31-45.
- [5] PR Newswire. 孟山都公司Nemastrike Technology 获美环保署批准 [DB/OL]. [2017-12-18]. <http://www.prnasia.com/story/177107-1.shtml>.
- [6] 江绪文, 李贺勤. 植物内生菌防治植物寄生线虫的研究进展 [J]. 生物技术通报, 2014 (9): 7-12.

- [7] Royal Society of Chemistry. Tioxazafen [DB/OL]. [2017-12-19]. <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.606158.html>.
- [8] EPA Department of Agriculture. New Active Ingredient Review: Tioxazafen [DB/OL]. [2017-12-19]. <http://www.mda.state.mn.us/chemicals/pesticides/regs/~media/Files/chemicals/reviews/nair-tioxazafen.pdf>.
- [9] Health Canada Pest Management Regulatory Agency. Tioxazafen and MON 102133 SC Nematicide Seed Treatment [FB/OL]. [2017-07-06]. http://publications.gc.ca/collections/collection_2017/sc-hc/H113-9/H113-9-2017-10-eng.pdf.
- [10] Monsanto Company. New Technology to Manage Nematodes [DB/OL]. (2017-07-06). [2017-12-19]. <http://www.channel.com/agronomics/Pages/New%20Technology%20to%20Manage%20Nematodes-170525070413.aspx>.
- [11] US EPA. Pesticide Product Label, Tioxazafen Technical (Wetcake) [EB/OL]. [2017-12-18]. https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/ppls/000524-00623-20170501.pdf.
- [12] US EPA. Pesticide Product Label, MON 102133 SC; Nematicide Seed Treatment [EB/OL]. [2017-12-18]. https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/ppls/000524-00624-20170501.pdf.
- [13] Environmental Protection Agency. Tioxazafen; Pesticide Tolerances [J]. Federal Register, 2017, 82: 20279-20284.
- [14] Williams D J, Dimmic M W, Haakenson J R, et al. Compositions and Methods for Controlling Nematodes: US, 8435999B2 [P]. 2009-02-19.
- [15] Bas E, Edgington T, Wilhelm R, et al. Pesticidally Active Mixtures of Tioxazafen: WO, 2017178917A1 [P]. 2017-10-19.
- [16] Dahl B H, Peters D, Olsen A M, et al. Novel Oxadiazole Derivatives and Their Medical Use: US, 2009312347A1 [P]. 2009-12-17.
- [17] 刘安昌, 冯佳丽, 贺晓露, 等. 新型杀线虫剂Tioxazafen的合成 [J]. 农药, 2014, 53 (8): 561-563.

(责任编辑:顾林玲)

(上接第45页)

- [1] 行为研究 [J]. 湖南农业科学, 2013 (1): 80-83.
- [4] 何红梅, 赵华, 张春荣, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定水稻基质中阿维菌素残留量 [J]. 分析化学, 2012, 40 (1): 140-144.
- [5] 汪芙蓉, 张家俊, 吴萍, 等. 噻嗪酮-烯啶虫胺在水稻田样品中的残留检测方法 [J]. 南京农业大学学报, 2013, 36 (6): 128-134.
- [6] 刘檀, 任红波, 陈国峰, 等. 大米中吡虫啉和噻嗪酮残留分析方法 [J]. 中国粮油学报, 2012, 27 (2): 118-121.
- [7] 张永忠, 刘檀, 任红波, 等. 16%吡虫啉·噻嗪酮可湿性粉剂在水稻田中的残留动态研究 [J]. 东北农业大学学报, 2013, 44 (4): 88-93.

- [8] 刘龙腾, 龙胜基, 陈钟, 等. 超高效液相色谱法测定水稻中茚虫威的残留 [J]. 农药科学与管理, 2013, 34 (3): 33-38.
- [9] 杨方, 杨守深, 林永辉, 等. 超高效液相色谱-电喷雾电离串联质谱联用法检测茶叶中阿维菌素类药物残留 [J]. 色谱, 2009, 27 (2): 153-157.
- [10] 徐妍, 占瑞, 马超, 等. 30%噻虫嗪·氯虫苯甲酰胺悬浮剂高效液相色谱分析 [J]. 农药, 2009, 48 (7): 494-503.
- [11] 汪传炳, 黄秀根, 樊晓青, 等. 微量叠加定量法校准蔬菜农药残留色谱分析中的基质效应 [J]. 上海农业学报, 2013, 29 (4): 36-41.

(责任编辑:顾林玲)