

嘧霉胺盐的合成及其生物活性研究

王慧芳¹ 孙晓红^{1,2*} 刘源发³ 陈 邦³ 杨建武¹

(¹西北大学化学研究所 ²西北大学化工学院 ³西北大学化学系 西安 710069)

摘 要 报道了 12 个具有生物活性的有机酸嘧霉胺盐, 其中 11 个为首次合成的新化合物。采用琼脂稀释法测试了它们的生物活性, 结果表明这些嘧霉胺盐对棉花、黄瓜、西瓜以及番茄枯萎病菌均具有较好的抑制作用。初步探讨了化合物结构中酸的结构与生物活性的相互关系。

关键词 合成 嘧霉胺盐 毒力测试 杀菌性能

Synthesis and Biological Activities of Pyrimethanil Salts

Wang Huifang¹, Sun Xiaohong^{1,2*},

(¹Chemical Research Institute, ²Chemistry and Engineering Institute, Northwest University, Xi'an 710069)

Liu Yuanfa³, Chen Bang³, Yang Jianwu¹

(³Department of Chemistry, Northwest University, Xi'an 710069)

Abstract Twelve pyrimethanil organic salts have been synthesized. Eleven of them are reported for the first time. Their preliminary toxicities have been tested by asp-agar-diluted method. The results showed that they exhibited excellent fungicidal activities. The relationship between the structures and the activities of these compounds has been discussed.

Key words Synthesis, Pyrimethanil salts, Toxicity test, Fungicidal activities

嘧霉胺(4,6-二甲基-N-苯基-2-嘧啶胺)是一种高效、低毒、广谱、内吸性杀菌剂,对发生在葡萄、草莓和蔬菜上的灰霉病以及苹果、梨上的黑星病具有显著的效果^[1-3]。其作用机制新颖,与现有的杀菌剂无交互抗性,在作物发病的早、中、晚期任何时间内使用均具有显著疗效,特别是对黑星病具有出色的防治作用。但由于嘧霉胺的蒸气压较高,为 $2.2 \times 10^{-3} \text{ Pa} (25^\circ \text{C})$ ^[4],易挥发,从而减小了其对作物作用的持久性,在一定程度上限制了它的使用。Stock 等^[5]报道嘧霉胺与酸结合成盐后,不但同样具有其抑制、杀灭一些植物病菌(如葡萄孢菌)的性能,而且还表现出比嘧霉胺更优良的理化性质:(1)与嘧霉胺相比,其盐的蒸气压较低,在作物表面的留存期较长,使药效能够持久发挥;(2)较低的蒸气压降低了杀菌剂在空气中的浓度,从而减小了对环境的污染;(3)大多数情况下,嘧霉胺盐对植物的光毒性较小;(4)嘧霉胺盐可将嘧霉胺的杀菌谱扩大到霉菌。为了进一步研究嘧霉胺盐的杀菌性能,寻找更为高效、广谱的杀菌剂,本文选择一

王慧芳 女, 26 岁, 硕士生, 现从事有机合成研究。*联系人 E-mail: xhsun888@yahoo.com.cn

陕西省自然科学基金资助项目(2001H11)

2003-06-11 收稿, 2003-09-28 接受

些已知具有生物活性的有机酸与嘧霉胺反应合成了 12 个嘧霉胺盐，并用琼脂稀释法测定了它们对四种植物枯萎病菌的室内毒力作用，结果表明其中大部分化合物具有很好的抑菌及杀菌效果。

1 实验

1.1 仪器与试剂

SMP3 数字熔点仪；日本岛津 IR-400 红外分光光度计(KBr 压片)；Varian unity INOVA-400 超导核磁共振仪；PE-2400 元素分析仪；WAY-阿贝折射仪；嘧霉胺(工业品经三次纯化，含量 99.5%(GC)，m.p. 96.2~96.8°C(文献值^[6]96.3°C))；其它试剂为化学纯市仪器。

1.2 制备方法

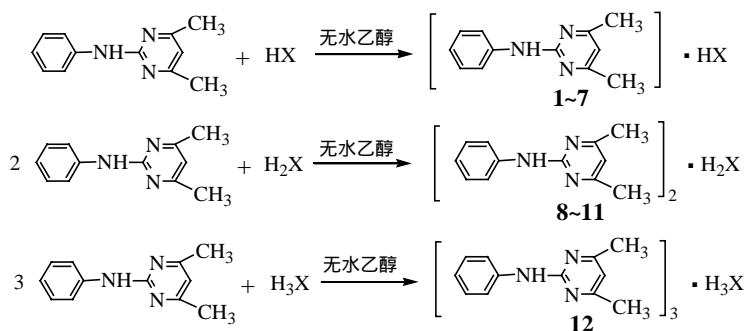
1.2.1 嘧霉胺与有机酸摩尔比为 1/1 的盐的制备 搅拌下向含有 0.01mol 有机酸的无水乙醇溶液中滴加含 0.01mol(1.99g)嘧霉胺的无水乙醇溶液，室温下反应 1h，析出固体产物，抽滤。重结晶三次得纯品 1~7。

1.2.2 嘧霉胺与有机酸摩尔比为 2/1 的盐的制备 将含 0.01mol 有机酸的无水乙醇溶液和含 0.02mol(3.98g)嘧霉胺的无水乙醇溶液加入到反应瓶中，电磁搅拌，室温下反应 1h，析出固体产物，抽滤。重结晶三次得纯品 8~11。

1.2.3 嘧霉胺与有机酸摩尔比为 3/1 的盐的制备 在反应瓶中加入含 0.01mol 有机酸的无水乙醇溶液和含 0.03mol(5.97g)嘧霉胺的无水乙醇溶液，电磁搅拌，室温下反应 1h。析出固体产物，抽滤。重结晶三次得纯品 12。

采用以上方法共合成了 12 个化合物(见表 1)，产物经 IR、¹H NMR 及元素分析确认。

反应式如下：



1~12 中 X 分别为：

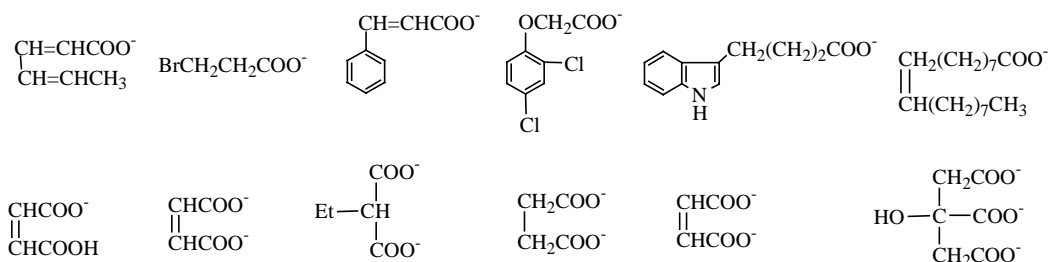


表 1 化合物的物理性质及元素分析结果

Tab.1 The physical character and the elemental analysis results of the compounds

化合物	名称	结晶状态	m.p./°C	元素分析, 实验值(理论值)/%		
				C	H	N
1	山梨酸噻霉胺盐	白色针状	96.8~97.8	69.45(69.43)	6.82(6.80)	13.53(13.50)
2	β -溴丙酸噻霉胺盐	白色针状	102.8~103.2	51.18(51.15)	5.14(5.15)	11.95(11.93)
3	桂皮酸噻霉胺盐	白色针状	119.6~120.1	72.47(72.60)	6.06(6.09)	12.12(12.10)
4	2,4-二氯苯氧乙酸噻霉胺盐	黄色针状	112.0~112.7	57.20(57.16)	4.55(4.56)	10.08(10.00)
5	3-吡啶丁酸噻霉胺盐	红褐色棱状	92.4~93.6	71.12(71.62)	6.45(6.51)	13.82(13.92)
6	油酸噻霉胺盐	黄色液体	1.52793*	74.85(74.82)	9.80(9.83)	2.83(2.91)
7	顺丁烯二酸氢噻霉胺盐	白色针状	139.7~140.1	61.01(60.94)	5.44(5.43)	13.36(13.33)
8	顺丁烯二酸二噻霉胺盐	白色针状	124.6~125.7	65.40(65.35)	5.85(5.88)	16.38(16.33)
9	乙基丙二酸二噻霉胺盐	白色针状	112.6~113.0	65.68(65.64)	6.43(6.46)	15.85(15.84)
10	丁二酸二噻霉胺盐	白色颗粒	167.9~168.4	65.22(65.10)	6.22(6.24)	16.31(16.27)
11	反丁烯二酸二噻霉胺盐	黄色颗粒	206.4~207.0	65.42(65.35)	5.86(5.88)	16.30(16.33)
12	柠檬酸三噻霉胺盐	白色针状	146.0~146.6	62.50(62.44)	5.83(5.86)	15.63(15.60)

*折光率 n_D^{25}

表 2 化合物的红外、核磁谱图数据

Tab.2 IR and ^1H NMR data of the compounds

编号	IR (KBr), ν/cm^{-1}	^1H NMR(CDCl_3), δ
1	3300(vs, -NH-), 3100(vs,=CH), 2945(vs, -CH-), 2400(br vs, -NH ₂ ⁺), 1682(vs, C=O), 1638(-Ph), 690, 756(<i>cis</i>)	1.86 (d, 3H), 2.37 (s, 6H), 5.81~6.46 (m, 5H), 7.00 (t, 1H), 7.24~7.26 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 8.84 (br s, 1H)
2	3295(vs, -NH-), 2984(vs, -CH-), 2400(br vs, -NH ₂ ⁺), 1700 (vs, C=O), 1631 (-Ph)	2.38 (s, 6H), 2.57 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.128~7.85 (m, 5H), 8.88 (br s, 1H)
3	3299(vs, -NH-), 3139(vs,=CH), 2444(vs, -NH ₂ ⁺), 1684 (vs, C=O), 1630 (-Ph)	2.24 (d, 1H), 2.40 (s, 6H), 2.56 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.52~7.81 (m, 10H), 8.80 (br s, 1H)
4	3320(vs, -NH-), 2504(vs, -NH ₂ ⁺), 1644(vs, C=O), 1597 (-Ph), 1244(vas, C-O-C)	2.41 (s, 6H), 4.71 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.85~7.72 (m, 8H), 10.22 (br d, 1H)
5	3401(vs, -NH-), 2950(vs, -CH-), 2413(vs, -NH ₂ ⁺), 1688(vs, C=O), 1629(-Ph)	2.06~2.13(m, 5H), 2.40(s, 6H), 2.43(t, 2H), 2.85(t, 2H), 6.49(s, 1H), 7.10~7.94(m, 10H), 8.80(br s, 1H)
6	3296(vs, -NH-), 2541(vs, -NH ₂ ⁺), 1700(vs, C=O)	0.92 (t, 3H, CH ₃), 1.23 ~ 2.15 (m, 26H, CH ₂), 2.34 ~ 2.42 (m, 8H, CH ₃ , CH ₂), 5.31 ~ 5.44 (m, 2H, CH), 6.47 ~ 7.73 (m, 6H, Ph-H, C ₄ N ₂ -H), 8.67 (br s, 1H, NH)
7	3295(vs, -NH-), 3085(vs,=CH), 2300(vs, -NH ₂ ⁺), 1690 (vs, C=O), 1637(-Ph), 698($\delta_{\text{C-H}}$, <i>cis</i>)	2.38 (s, 6H), 6.46 (s, 1H), 6.07~6.56 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 8.87 (br s, 1H)
8	3297(vs, -NH-), 3086(vs,=CH), 2302(vs, -NH ₂ ⁺), 1690 (vs, C=O), 1630(-Ph), 698($\delta_{\text{C-H}}$, <i>cis</i>)	2.38 (s, 6H), 6.46 (s, 1H), 6.07~6.56 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 8.87 (br s, 1H)
9	3287(vs, -NH-), 2978(vs, -CH-), 2348(vs, -NH ₂ ⁺), 1700(vs, C=O), 1595(-Ph)	1.05 (t, 3H), 2.10~2.13 (m, 2H), 2.44 (s, 6H), 3.30 (t, 1H), 7.76~7.71 (m, 5H), 9.68 (br s, 1H)
10	3294(vs, -NH-), 2932(vs, -CH-), 2395(vs, -NH ₂ ⁺), 1687(vs, C=O), 1634(-Ph)	2.37 (s, 6H), 2.38~2.39 (t, 4H), 6.49 (s, 1H), 7.01~7.34 (m, 5H), 8.86 (br s, 1H)
11	3297(vs, -NH-), 2307(br vs, -NH ₂ ⁺), 1696(vs, C=O), 1632(-Ph), 973($\delta_{\text{C-H}}$, <i>trans</i>)	2.37 (s, 6H), 6.24 (d, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.14~7.05 (m, 5H), 8.91 (br s, 1H)
12	3297(vs, -NH-), 2960(vs, -CH-), 2375(vs, -NH ₂ ⁺), 1700(vs, C=O), 1634(-Ph),	2.40 (s, 6H), 3.03 (s, 4H), 4.52 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.05~7.67 (m, 5H), 8.89 (br s, 1H)

2 药效试验

2.1 供试样品

化合物 1~12(自制, 重结晶三次以上, 见表 1); 噻霉胺纯品(含量 99.5%); 吐温-80(C.P. 浙江省温州清明化工厂); 丙酮(C.P.天津化学试剂厂)。

2.2 供试菌种

棉花枯萎病(*Fusarium oxysporium* f.sp.uasinfestum)、黄瓜枯萎病菌(*Fusarium oxysporium* f.sp.cucumeris)、西瓜枯萎病菌(*Fusarium oxysporium* f.sp.niveum)、番茄枯萎病菌(*Fusarium oxysporium* f.sp.cinerea)。

2.3 实验方法

2.3.1 菌种准备 在 PDA 培养基上, 将待测菌种连续培养几代, 然后在试验前 3d, 再转移一次, 26°C 下培养, 备用。

2.3.2 药液准备 准确称取 10mg 样品, 加入 2mL 吐温-80, 3mL 丙酮, 微热使之全部溶解, 然后移入 10mL 容量瓶中, 加蒸馏水, 定容, 摇匀。空白对照由 2mL 吐温-80, 3mL 丙酮, 加蒸馏水至 10mL 配成。

每个处理药剂设 4 个浓度级, 分别为: 2.5、5.0、10、20mg/mL(准备药液浓度分别为: 25、50、100、200mg/mL)。另设一个无药对照。每个处理重复 4 次(杀菌谱浓度为: 12.5、25、50、100mg/mL)。

2.3.3 打制菌饼 在无菌条件下, 将供试菌种用 0.4cm 打孔器打出一定数量的菌饼备用。

2.3.4 带药培养基的制备 待培养基融化后, 分别从低浓度到高浓度用吸管吸取 1mL 药液, 放入 25mL 刻度试管, 然后趁热倒入培养基至 10mL(此时药液浓度降低了 10 倍), 迅速倒入 9cm 培养皿中, 制成薄厚均匀的平板。以无菌水代替药液作对照试验, 标记备用。

2.3.5 接菌 用接菌针将菌饼移置于含药培养基上, 菌丝一面向下, 每皿一块, 放在中央, 26°C 恒温箱中培养。

2.3.6 数据处理 培养 72h 以后, 将培养皿取出, 用游标卡尺测量菌落直径(十字交叉测量两次, 取平均值)。以 4 次重复菌落直径的平均值计算抑制率^[7]。

$$\text{抑制率} / \% = \frac{\text{对照菌落直径} - \text{处理菌落直径}}{\text{对照菌落直径} - 0.4} \times 100$$

对药剂浓度的对数值 X 与抑制率的几率值 Y 进行相关分析, 得出毒力回归方程、相关系数 r 、抑制中浓度 EC_{50} 和 95%抑制浓度 EC_{95} 。

3 试验结果

室内毒力测试结果见表 3。

表 3 化合物对几种植物枯萎病菌的毒力测定结果

Tab.3 The biological test results of the compounds to several vegetable pathogen

化合物	病菌名称	毒力回归方程	相关系数 r	EC_{50}	EC_{95}
1	棉花枯萎病菌	$Y = -0.8201 + 6.5633x$	0.9797	7.70	13.72
	黄瓜枯萎病菌	$Y = -3.5132 + 7.6858x$	0.9917	12.81	20.97
	西瓜枯萎病菌	$Y = -1.3015 + 6.6088x$	0.9665	8.98	15.94
	番茄枯萎病菌	$Y = -5.4441 + 8.8342x$	0.9981	15.21	23.36
2	棉花枯萎病菌	$Y = -4.3459 + 6.4311x$	0.8554	28.39	51.17

化合物	病菌名称	毒力回归方程	相关系数 r	EC ₅₀	EC ₉₅
	黄瓜枯萎病菌	$Y = -4.835\ 3 + 6.818\ 4\ x$	0.997\ 8	27.70	48.27
	西瓜枯萎病菌	$Y = -5.766\ 7 + 7.255\ 1\ x$	0.988\ 2	30.48	51.37
	番茄枯萎病菌	$Y = -7.898\ 2 + 9.303\ 4\ x$	0.987\ 9	24.34	36.58
3	棉花枯萎病菌	$Y = 0.586\ 8 + 5.397\ 5\ x$	0.991\ 7	6.57	13.26
	黄瓜枯萎病菌	$Y = -1.728\ 8 + 4.345\ 6\ x$	0.991\ 9	35.35	84.52
	西瓜枯萎病菌	$Y = -3.110\ 7 + 4.868\ 3\ x$	0.999\ 8	46.35	100.9
	番茄枯萎病菌	$Y = -4.586\ 9 + 6.661\ 1\ x$	0.975\ 3	27.49	48.55
4	棉花枯萎病菌	$Y = -4.531\ 2 + 5.957\ 5\ x$	0.978\ 0	39.80	75.16
	黄瓜枯萎病菌	$Y = -4.152\ 4 + 5.628\ 7\ x$	0.995\ 8	42.27	82.84
	西瓜枯萎病菌	$Y = -4.326\ 4 + 5.764\ 6\ x$	0.970\ 3	41.48	80.02
	番茄枯萎病菌	$Y = 16.578\ 2 + 6.522\ 6\ x$	0.971\ 4	33.34	59.58
5	棉花枯萎病菌	$Y = -1.811\ 6 + 5.770\ 1\ x$	0.986\ 9	15.15	29.21
	黄瓜枯萎病菌	$Y = -2.029\ 0 + 5.223\ 6\ x$	0.988\ 9	22.16	45.76
	西瓜枯萎病菌	$Y = -1.727\ 7 + 5.786\ 5\ x$	0.980\ 2	14.54	27.98
	番茄枯萎病菌	$Y = -7.798\ 3 + 9.313\ 5\ x$	0.987\ 5	24.44	37.58
6	棉花枯萎病菌	$Y = 0.282\ 3 + 1.149\ 5\ x$	0.937\ 6	1920.5	8436.2
	黄瓜枯萎病菌	$Y = -1.870\ 6 + 2.744\ 2\ x$	0.929\ 4	318.9	1267.9
	西瓜枯萎病菌	$Y = -1.500\ 0 + 2.043\ 7\ x$	0.980\ 1	1515.3	9668.7
	番茄枯萎病菌				
7	棉花枯萎病菌	$Y = -5.246\ 5 + 6.334\ 3\ x$	0.999\ 8	41.46	75.39
	黄瓜枯萎病菌	$Y = -3.686\ 8 + 5.906\ 6\ x$	0.989\ 1	29.56	56.13
	西瓜枯萎病菌	$Y = -2.423\ 3 + 4.298\ 6\ x$	0.993\ 6	53.32	128.7
	番茄枯萎病菌	$Y = -3.950\ 5 + 6.030\ 8\ x$	0.999\ 8	30.49	57.13
8	棉花枯萎病菌	$Y = -1.085\ 9 + 2.911\ 9\ x$	0.999\ 9	123.0	451.8
	黄瓜枯萎病菌	$Y = -1.443\ 1 + 3.541\ 8\ x$	0.995\ 7	65.94	192.1
	西瓜枯萎病菌	$Y = -0.408\ 1 + 3.566\ 4\ x$	0.990\ 5	32.84	94.98
	番茄枯萎病菌	$Y = -1.900\ 4 + 5.417\ 1\ x$	0.989\ 6	18.79	37.80
9	棉花枯萎病菌	$Y = -2.789\ 2 + 5.297\ 2\ x$	0.996\ 4	29.54	60.39
	黄瓜枯萎病菌	$Y = -1.768\ 9 + 4.893\ 1\ x$	0.996\ 5	24.17	52.42
	西瓜枯萎病菌	$Y = -3.809\ 3 + 5.865\ 1\ x$	0.999\ 9	31.77	60.59
	番茄枯萎病菌	$Y = -10.448\ 2 + 10.631\ 8\ x$	0.878\ 0	28.38	40.53
10	棉花枯萎病菌	$Y = -1.616\ 8 + 4.303\ 6\ x$	0.999\ 2	34.46	83.12
	黄瓜枯萎病菌	$Y = -1.144\ 9 + 4.936\ 8\ x$	0.989\ 2	17.57	37.84
	西瓜枯萎病菌	$Y = 0.041\ 5 + 3.328\ 3\ x$	0.852\ 9	30.89	96.39
	番茄枯萎病菌	$Y = 3.888\ 7 + 3.256\ 1\ x$	0.945\ 7	2.19	7.02
11	棉花枯萎病菌	$Y = -3.695\ 8 + 6.089\ 1\ x$	0.937\ 3	26.80	49.92
	黄瓜枯萎病菌	$Y = -1.662\ 7 + 4.686\ 8\ x$	0.998\ 1	26.40	59.23
	西瓜枯萎病菌	$Y = -5.880\ 4 + 7.698\ 8\ x$	0.999\ 7	25.90	42.36
	番茄枯萎病菌	$Y = -2.166\ 7 + 6.755\ 9\ x$	0.941\ 2	11.50	20.15
12	棉花枯萎病菌	$Y = -2.973\ 2 + 5.193\ 8\ x$	0.997\ 8	34.29	71.09
	黄瓜枯萎病菌	$Y = -5.522\ 1 + 7.478\ 2\ x$	0.986\ 3	25.53	42.36
	西瓜枯萎病菌	$Y = -1.106\ 5 + 3.871\ 0\ x$	0.964\ 0	37.80	100.6
	番茄枯萎病菌	$Y = -1.696\ 3 + 5.163\ 1\ x$	0.998\ 5	19.81	41.26
咪霉胺	棉花枯萎病菌	$Y = -0.616\ 1 + 4.852\ 6\ x$	0.993\ 8	14.37	31.36
	黄瓜枯萎病菌	$Y = 1.122\ 8 + 3.686\ 3\ x$	0.979\ 2	11.27	31.48
	西瓜枯萎病菌	$Y = -1.722\ 0 + 5.252\ 8\ x$	0.999\ 8	19.04	39.16
	番茄枯萎病菌	$Y = -4.345\ 9 + 6.431\ 1\ x$	0.955\ 4	28.39	51.17

4 讨论

在本文合成的 12 个嘧霉胺盐中,除化合物 6 外,其余均未见文献报道。化合物 6 为液体,其余化合物均为固体,均溶于乙醇、氯仿、丙酮和二甲亚砜,微溶于水,且均很稳定,长期放置外观无明显变化。化合物结构组成经元素分析(见表 1)、IR 和 ^1H NMR(见表 2)得到确证。

在制备嘧霉胺盐的过程中,加入原料后可适当加热使反应物完全溶解,促进反应完全。反应结束后,由于有些嘧霉胺盐(如 3-吡啶丁酸嘧霉胺盐)在乙醇中的溶解度较大,需冰浴冷却或浓缩溶剂使其全部析出,以提高产率。其中,油酸嘧霉胺盐为液体,反应完成后减压下蒸出溶剂即得产物。化合物 1~12 对蔬菜、瓜果及经济类枯萎病菌的室内毒力作用的初步测定结果(表 3)表明它们对被测病菌均有不同程度的抑制作用。从 EC_{50} 比较可以看出,除化合物 4、6 外,化合物 1~12 对番茄枯萎病菌的 EC_{50} 和 EC_{95} 值均小于对照药剂,预示该类化合物对番茄枯萎病有特效。尤其是化合物 10,它对番茄枯萎病菌的 EC_{50} 仅为 2.19, $\text{EC}_{95} < 10$,不失为优良的杀菌剂。化合物 1、3 对棉花枯萎病菌及 5 对西瓜枯萎病菌的 EC_{50} 均远远小于对照药剂;化合物 1、2、5、9、10、11、12 对所有病原菌的 EC_{50} 均在 20 左右,特别是化合物 1 几乎对所有病原菌的 EC_{50} 和 EC_{95} 都小于对照药剂,是极为优良的杀菌剂。这些都表明该类化合物具有很好的抑菌、杀菌作用。而且:在合成的所有化合物中,新化合物(1~5, 7~12)对供试菌种的杀菌效果都远远优于已报道过的化合物 6,具有很好的开发前景。

从化合物结构上看, C_4 和 C_6 的有机酸无论饱和与不饱和酸,均具有良好的抑菌杀菌作用,对丁烯二酸化合物来说,反式的杀菌活性比顺式的好。脂肪族酸中含共轭体系的抑菌杀菌活性比不含共轭体系的好;支链脂肪酸的活性比直链的好。含杂原子的芳香族酸的活性较好。

参考文献

- [1] G L Neumann, E H Winter, J E Pitts. Brighton Crop Prot. Conf. Pests Dis., 1992, 5(1): 395~402.
- [2] B Dubos, J Roudet, P Lagouarde. Phytoma, 1996, 483: 47~50.
- [3] E H Winter, C Versmissen, E Elpers et al. Meded.-Fac. Landbouwk. Toegepaste Boil. Wet., 1994, 59(3a): 1103~1110.
- [4] S A Green, R J Williams, D Stock. Pestic. Sci., 1998, 54(3): 313~314.
- [5] D Stock, G G Briggs, D J Simpson. WO: 9740682.
- [6] 刘长令. 国外农药品种手册(增补本). 北京:全国农药工业信息站, 2000: 180~184.
- [7] 吴世昌. 新农药荟萃. 北京: 中国农业出版社, 1992: 291~315.