# 2011 ~ 2017 年新农药活性成分及天然产物药效团衍生法在农药分子设计中的应用

刘伟杰,李庆山,徐凤波*

南开大学化学学院 元素有机化学国家重点实验室,天津 300071;

**摘　要**:统计了全球范围内首次登记日期位于 2011 ~ 2017 年的 102 种(不包含生物农药)农药活性成分,并以此为研究对象综述分析了 SND(Synthetic natural derived)和 NP(Natural product)类农药分子的天然产物来源、作用机制及在农药活性分子中的占比等,综合评估天然产物药效团衍生法在农药分子开发设计中的重要性,并在此基础上提供对未来发展方向。

**关键词**:新农药活性成分;天然产物药效团衍生法;农药分子设计;作用机制

**中图分类号**:R9142;O629.9　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1001-6880(2019)2-0363-09

**DOI**:10.16333/j.1001-6880.2019.2.028

# New active ingredients of pesticides from 2011 to 2017 and application of natural products derivatization method in agrochemical molecular design

LIU Wei-jie, LI Qing-shan, XU Feng-bo*

*State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, College of Chemistry, NanKai University, TianJin 300071, China*

**Abstract**: Based on the analysis of 102 new active ingredients registered for pesticides worldwide from 2011 to 2017, the natural product source, action mode and the share in new active ingredients studied of "SND(Synthetic Natural Derived)" categories and "NP (Natural Product)" categories were reviewed. Furthermore, the significance of natural products derivatization method in the design and developement of pesticides molecular was comprehensively estimated, and the prospects of this method were also put forward.

**Key words**: new active ingredients; natural products derivatization method; pesticides molecular design; action mode

自人类文明以来,天然化合物在生活的方方面面被广泛用于造福人类,最早的杀虫剂是天然产物的粗提取物,往往是由不同化合物组成的混合物。天然产物化学在近代发展迅速,筛选出来的天然化合物可以作为纯化合物直接使用,可以作为开发新产品的化学骨架,也可以作为新的生物化学作用机制的指示灯(在高通量离体筛选领域发挥着越来越重要的作用)[1]。

农药产品由活性成分和惰性成分组成,农药活性成分的定义是农药产品中能够杀死,控制和驱除害虫的化学物质,同一活性成分可在很多个不同的农药产品中找到。药效团是指药物分子中对活性起重要作用的药效特征元素及其空间排列方式,其中药效特征元素可以是药效特征,如氢键受体供体,疏水基团,正负电中心等,也可以是活性明确的结构片段,将仿照天然产物药效团设计开发药物的方法定义为"天然产物药效团衍生法",其一般是指从微生物,动植物中分离提取出具有一定生物活性的天然产物,以此为先导对天然产物中药效团进行的结构修饰、全合成和半合成具有新颖结构的药物。为了评估天然产物药效团衍生法在农药分子的设计开发中的作用,本文以全球范围内首次登记日期位于 2011 ~ 2017 年的 102 种传统(即不包含生物农药)新农药活性成分为研究对象,仿照 Newman 和 Gragg 的"categories of sources"将农药活性成分分为以下四类[2]:Natural Product "NP":源于未修饰的或者粗加工的天然产物;Synthetic Natural Derived "SND":基于天然产物药效团设计开发的;Synthetic "S":源于全合成;Biological "B":通常是从微生物或细胞株

收稿日期:2018-03-12　　接受日期:2018-07-09

* 通信作者 E-mail:nkhelanxue@163.com

天然产物研究与开发

中分离出来的或者通过生物技术生产的大分子蛋白质和肽。

在 2011 ~2017 年期间有些天然产物被直接作为农药活性成分或者产品使用,因天然产物包含重要的药效团,所以除了定义为“基于天然产物药效团设计开发的”的 SND 类农药活性分子以外,NP 类农药分子也被包含在了讨论范围内。通过讨论 SND 与 NP 类农药分子的天然产物来源,作用机制及在农药活性分子中的占比等方面综合评估天然产物药效团衍生法在农药分子开发设计中的重要性,为了分析天然产物药效团衍生法的发展趋势并预测未来发展方向,统计了全球登记日期位于 1997-2010 年 158 种(不包含生物农药)农药活性成分作为对比。

## 1 结果与讨论

全球范围内首次登记日期位于 2011-2017 年的 102 种农药(不包含生物农药)活性成分及 CAS 号见表 1,其中杀虫剂与杀螨剂 34 个,杀菌剂 41 个,除草剂 24 个,灭鼠剂 2 个,植物生长调节剂 1 个,按照分类标准进行分类,结果是,20 个 SND(19.6%),5 个 NP(4.9%),1 个 B(1.0%)和 76 个 S(74.5%)(图 1)。

**表 1 2011 ~2017 年全球登记的新农药活性成分**

Table 1 New active ingredients registered for pesticides worldwide from 2011 to 2017

| 序号 No. | 英文名 English name | 中文名 Chinese name | 农药类型 Pesticide type | 化学类别 Chemical class | 分类 Category | CAS 号 CAS number |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Acequinocyl | 灭螨醌 | 杀螨剂 | 萘醌 | NP | 57960-19-7 |
| 2 | Acibenzolar-s-methyl | 苯并噻二唑 | 杀菌剂 | 苯并噻二唑 | SND | 135158-54-2 |
| 3 | Afidopyropen | | 杀虫剂 | 啶南平 A 衍生物 | SND | 915972-17-7 |
| 4 | Alpha-cypermethrin | 顺式氯氰菊酯 | 杀虫剂 | 拟除虫菊酯 | SND | 67375-30-8 |
| 5 | Ametoctradin | 咪唑菌胺 | 杀菌剂 | 三唑嘧啶 | S | 865318-97-4 |
| 6 | Aminocyclopyrachlor | 氯丙嘧啶酸 | 除草剂 | 嘧啶羧酸 | S | 858956-08-8 |
| 7 | Aminocyclopyrachlor | 氯丙嘧啶酸 | 除草剂 | 嘧啶羧酸 | S | 858956-08-8 |
| 8 | Amisulbrom | 吲唑磺菌胺 | 杀菌剂 | 三唑基磺酰胺 | S | 348635-87-0 |
| 9 | Benalaxyl-M | 精苯霜灵 | 杀菌剂 | 苯乙酰胺 | S | 98243-83-5 |
| 10 | Benzobicyclon | 双环磺草酮 | 除草剂 | 三酮 | SND | 156963-66-5 |
| 11 | Benzovindiflupyr | 苯并烯氟菌唑 | 杀菌剂 | 吡唑甲酰胺 | S | 1072957-71-1 |
| 12 | Bicyclopyrone | 氟吡草酮 | 除草剂 | 三酮 | SND | 352010-68-5 |
| 13 | Bistrifluron | 双三氟虫脲 | 杀虫剂 | 苯甲酰脲 | S | 201593-84-2 |
| 14 | Bixafen | 联苯吡菌胺 | 杀菌剂 | 吡唑基甲酰胺 | S | 581809-46-3 |
| 15 | Broflanilide | | 杀虫剂 | 酰胺 | S | 1207727-04-5 |
| 16 | Clodinafop-propargyl | 炔草酯 | 除草剂 | 丙酸乙腈酯 | S | 105511-96-4 |
| 17 | Coumoxystrobin | 丁香菌酯 | 杀菌剂 | 甲氧基丙烯酸酯 | SND | 850881-70-8 |
| 18 | Cyantraniliprole | 氰虫酰胺 | 杀虫剂 | 双酰胺 | S | 736994-63-1 |
| 19 | Cyclaniliprole | 环溴虫酰胺 | 杀虫剂 | 双酰胺 | S | 1031756-98-5 |
| 20 | Cyclopyrimorate | | 除草剂 | 哒嗪 | S | 499231-24-2 |
| 21 | Cyflufenamid | 环氟菌胺 | 杀菌剂 | 苯乙酰胺 | S | 180409-60-3 |
| 22 | Cyflumetofen | 丁氟螨酯 | 杀螨剂 | 酰基乙腈 | S | 400882-07-7 |
| 23 | Demiditraz | | 杀虫剂 | 吡唑 | S | 944263-65-4 |
| 24 | Dicloromezotiaz | | 杀虫剂 | 新型介离子类 | S | 1263629-39-5 |
| 25 | Diethofencarb | 乙霉威 | 杀菌剂 | N-苯基氨基甲酸酯 | S | 87130-20-9 |
| 26 | Dimethyl Disulfide | 二硫化二甲基 | 杀菌剂 | 硫醚 | S | 624-92-0 |
| 27 | Dipymetitrone | | 杀菌剂 | 四酮 | S | 16114-35-5 |
| 28 | Dodine | 多果定 | 杀菌剂 | 十二烷基胍醋酸酯 | S | 2439-10-3 |

天然产物研究与开发

续表 1(Continued Tab. 1)

| 序号 No. | 英文名 English name | 中文名 Chinese name | 农药类型 Pesticide type | 化学类别 Chemical class | 分类 Category | CAS 号 CAS number |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 29 | Ethaboxam | 噻唑菌胺 | 杀菌剂 | 噻唑基甲酰胺 | S | 162650-77-3 |
| 30 | Ethiprole | 乙虫腈 | 杀虫剂 | 氨基吡唑 | S | 181587-01-9 |
| 31 | Fenazaquin | 喹螨醚 | 杀螨剂 | 喹啉 | S | 120928-09-8 |
| 32 | Fenpropidin | 苯锈啶 | 杀虫剂 | 派啶 | S | 67306-00-7 |
| 33 | Fenpyrazamine | 联苯吡菌酮 | 杀菌剂 | 吡唑酮 | S | 473798-59-3 |
| 34 | Fenquinotrione | | 除草剂 | 三酮 | SND | 1342891-70-6 |
| 35 | Flometoquin | | 杀虫剂 | 喹啉类 | S | 875775-74-9 |
| 36 | Florpyrauxifen-Benzyl | 氯氟吡啶酯 | 除草剂 | 皮考林酸 | S | 943832-81-3 |
| 37 | Fluensulfone | 联氟砜 | 杀虫剂 | 噻唑 | S | 318290-98-1 |
| 38 | Fluhexafon | | 杀虫剂 | 氰基硫醚 | S | 1097630-26-6 |
| 39 | Flumethrin | 氟氯苯菊酯 | 杀虫剂 | 拟除虫菊酯 | SND | 69770-45-2 |
| 40 | Fluopyram | 氟吡菌酰胺 | 杀菌剂 | 苯甲酰胺 | S | 658066-35-4 |
| 41 | fluoxastrobin | 氟嘧菌酯 | 杀菌剂 | 甲氧基丙烯酸酯 | SND | 361377-29-9 |
| 42 | Flupyradifurone | | 杀虫剂 | 百部叶碱衍生物 | SND | 951659-40-8 |
| 43 | Flutianil | | 杀菌剂 | 硫醚 | S | 958647-10-4 |
| 44 | Flutriafol | 粉唑醇 | 杀菌剂 | 三唑 | S | 77674-21-0 |
| 45 | Fluxapyroxad | 氟唑菌酰胺 | 杀菌剂 | 吡唑酰胺 | S | 907204-31-3 |
| 46 | Fomesafen | 氟磺胺草醚 | 除草剂 | 磺酰胺 | S | 72178-02-0 |
| 47 | Fosthiazate | 噻唑磷 | 杀虫剂 | 有机磷 | S | 98886-44-3 |
| 48 | Gonacon | 促性腺激素释放激素 | 杀虫剂 | 蛋白质 | B | 9034-40-6 |
| 49 | Halauxifen-methyl | 氟氯吡啶酯 | 除草剂 | 皮考林酸 | S | 943831-98-9 |
| 50 | Halosulfuron-methyl | 氯吡嘧磺隆 | 除草剂 | 磺酰脲 | S | 100784-20-1 |
| 51 | Hexythiazox | 噻螨酮 | 杀螨剂 | 噻唑烷酮 | S | 78587-05-0 |
| 52 | Indazaflam | | 除草剂 | 三嗪胺 | S | 950782-86-2 |
| 53 | Indaziflam | 茚嗪氟草胺 | 除草剂 | 三嗪 | S | 950782-86-2 |
| 54 | Iofensulfuron | | 除草剂 | 苯磺酰基脲 | S | 1144097-22-2 |
| 55 | Isofetamid | 异丙噻菌胺 | 杀菌剂 | 噻吩甲酰胺 | S | 875915-78-9 |
| 56 | Isopyrazam | 吡唑萘菌胺 | 杀菌剂 | 吡唑 | S | 881685-58-1 |
| 57 | Kasugamycin | 春雷菌素 | 杀菌剂 | 抗生素 | NP | 19408-46-9 |
| 58 | Mandestrobin | | 杀菌剂 | 甲氧基丙烯酸酯 | SND | 173662-97-0 |
| 59 | Mandipropamid | 双炔酰菌胺 | 杀菌剂 | 酰胺 | S | 374726-62-2 |
| 60 | Meptyldinocap | 硝苯菌酯 | 杀菌剂 | 二硝酚 | S | 131-72-6 |
| 61 | Metazachlor | 吡唑草胺 | 除草剂 | 吡唑 | S | 67129-08-2 |
| 62 | Metominostrobin | 苯氧菌胺 | 杀菌剂 | 甲氧基丙烯酸酯 | SND | 133408-50-1 |
| 63 | Metrafenone | 苯菌酮 | 杀菌剂 | 二苯酮 | S | 220899-03-6 |
| 64 | Momfluorothrin (S-1563) | 甲氧苄氟菊酯 | 杀虫剂 | 拟除虫菊酯 | SND | 609346-29-4 |
| 65 | Oxalic acid | 草酸 | 杀螨剂 | 脂肪酸 | NP | 144-62-7 |
| 66 | Oxathiapiprolin | 氟噻唑吡乙酮 | 杀菌剂 | 异噁唑啉 | S | 1003318-67-9 |
| 67 | Oxysilver Nitrate | | 杀菌剂 | 氧化银化合物 | S | 1152436-87-7 |

天然产物研究与开发

续表 1(Continued Tab. 1)

| 序号 No. | 英文名 English name | 中文名 Chinese name | 农药类型 Pesticide type | 化学类别 Chemical class | 分类 Category | CAS 号 CAS number |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 68 | Penflufen | 氟唑菌苯胺 | 杀菌剂 | 吡唑甲酰基苯胺 | S | 494793-67-8 |
| 69 | Penthiopyrad | 吡噻菌胺 | 杀菌剂 | 吡唑基甲酰胺 | S | 183675-82-3 |
| 70 | Picarbutrazox | | 杀菌剂 | 四氮茂基肟 | S | 500207-04-5 |
| 71 | Picoxystrobin | 啶氧菌酯 | 杀菌剂 | 甲氧基丙烯酸酯 | SND | 117428-22-5 |
| 72 | Pinoxaden | 唑啉草酯 | 除草剂 | 苯基吡唑啉 | S | 243973-20-8 |
| 73 | Polyoxin D Zinc Salt | 多氧霉素 D 锌盐 | 杀菌剂 | 多氧霉素 | SND | 146659-78-1 |
| 74 | Potassium Phosphonate | 磷酸钾酯 | 杀菌剂 | 有机磷 | S | 17466-29-4 |
| 75 | Prallethrin | | 杀虫剂 | 拟除虫菊酯 | SND | 23031-36-9 |
| 76 | Prohydrojasmon | 双氢茉莉酮酸丙酯 | 植物生长调节剂 | 茉莉酸类似物 | SND | 178602-66-9 |
| 77 | Propyrisulfuron | 丙嗪嘧磺隆 | 除草剂 | 磺酰脲 | S | 570415-88-2 |
| 78 | Proquinazid | 丙氧喹啉 | 杀菌剂 | 喹啉酮 | S | 189278-12-4 |
| 79 | Pydiflumetofen | 氟唑菌酰羟胺 | 杀菌剂 | 吡唑甲酰胺 | S | 1228284-64-7 |
| 80 | Pyflubumide | | 杀螨剂 | 甲酰苯胺 | S | 926914-55-8 |
| 81 | Pyraziflumid | | 杀菌剂 | 嘧啶基甲酰胺 | S | 942515-63-1 |
| 82 | Pyridalyl | 三氟甲吡醚 | 杀虫剂 | 二氯丙烯醚 | S | 179101-81-6 |
| 83 | Pyrifluquinazon | | 杀虫剂 | 喹啉酮 | S | 337458-27-2 |
| 84 | Pyriofenone | | 杀菌剂 | 二苯酮 | SND | 688046-61-9 |
| 85 | Pyroxasulfone | 砜吡草唑 | 除草剂 | 异噁唑啉 | S | 447399-55-5 |
| 86 | Pyroxsulam | 啶磺草胺 | 除草剂 | 三唑并嘧啶磺酰胺 | S | 422556-08-9 |
| 87 | Saflufenacil | 苯嘧磺草胺 | 除草剂 | 苯甲酰磺酰脲 | S | 372137-35-4 |
| 88 | Sedaxane | 环吡菌胺 | 杀菌剂 | 吡唑甲酰胺 | S | 874967-67-6 |
| 89 | Spinetoram | 乙基多杀菌素 | 杀菌剂 | 多杀菌素 | NP | 187166-15-0 |
| 90 | Sulfoxaflor | 氟啶虫胺腈 | 杀虫剂 | 砜亚胺 | S | 946578-00-3 |
| 91 | Teflubenzuron | 氟苯脲 | 杀虫剂 | 苯基苯甲酰脲 | S | 83121-18-0 |
| 92 | Tetraniliprole | 氰氟虫酰胺 | 杀虫剂 | 双酰胺 | S | 1229654-66-3 |
| 93 | Tioxazafen | | 杀虫剂 | 恶二唑 | S | 330459-31-9 |
| 94 | Tolfenpyrad | 唑虫酰胺 | 杀虫剂 | 吡唑基甲酰胺 | S | 129558-76-5 |
| 95 | Tolprocarb | | 杀菌剂 | 氨基甲酸酯 | S | 911499-62-2 |
| 96 | Tolpyralate | | 除草剂 | 吡唑酮 | SND | 1101132-67-5 |
| 97 | Topramezone | 苯唑草酮 | 除草剂 | 三唑啉酮 | S | 128639-02-1 |
| 98 | Triafamone | 氟酮磺草胺 | 除草剂 | 磺酰胺 | S | 874195-61-6 |
| 99 | Trifludimoxazin | | 除草剂 | 三嗪酮 | S | 1258836-72-4 |
| 100 | Triflumezopyrim | 三氟苯嘧啶 | 杀虫剂 | 新型介离子类 | S | 1263133-33-0 |
| 101 | Triptolide | 雷公藤甲素 | 灭鼠剂 | 环氧内酯 | NP | 38749-32-2 |
| 102 | Warfarin | 灭鼠灵 | 灭鼠剂 | 香豆素 | SND | 81-81-2 |

1997 ~ 2010 与 2011 ~ 2017 年登记的 SND 和 NP 类农药活性分子占比对比图见图 2,与 1997 ~ 2010 年登记的农药活性分子相比,近 6 年(2011 ~ 2017 年)来虽然 SND 和 NP 类杀虫杀螨剂与杀菌剂有所下降(分别下降了 12.0% 和 6.6%),但是除草剂的占比从 8.3% 上升到了 16.7%,2011 ~ 2017 年

天然产物研究与开发

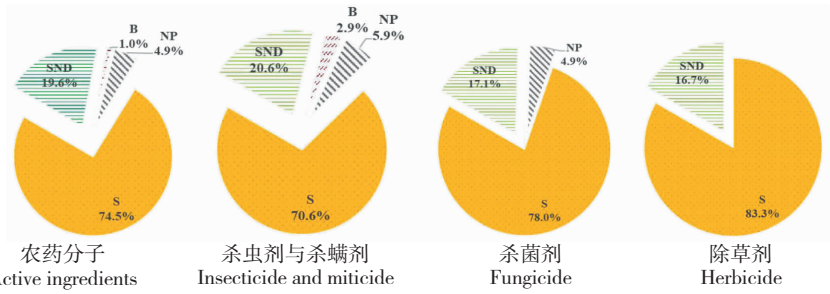



**图 1　2011 ~ 2017 年全球登记的农药活性成分、杀虫剂、杀螨剂、杀菌剂和除草剂活性成分按来源分类**

Fig. 1　Global registrations for active ingredients insecticide, miticide, fungicide and herbicide from 2011 to 2017, organized by source

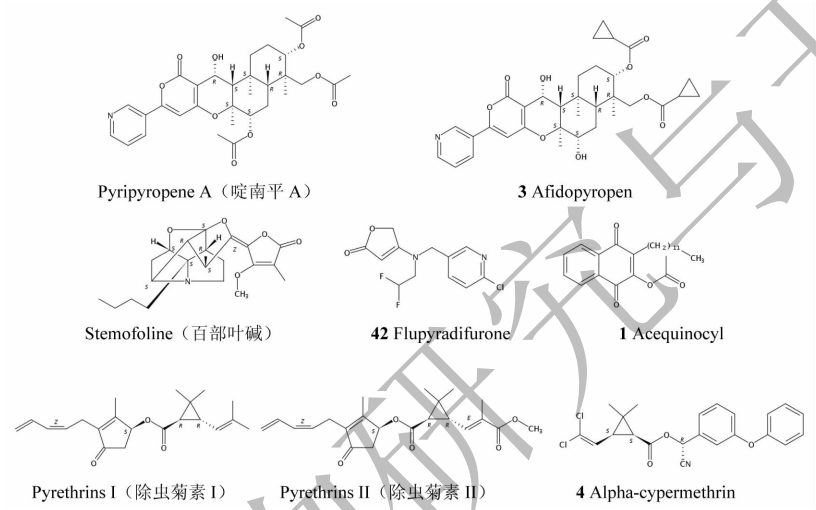



**图 2　1997 ~ 2010 与 2011 ~ 2017 年登记的 SND 和 NP 类农药活性分子占比对比图**

Fig. 2　Percentage of SND and NP active ingredients registered for pesticides, 1997-2010 and 2011-2017

统计的 3 个灭鼠剂和植物生长调节剂 100% 为 SND 和 NP 类,所以从整体上来看,运用天然产物药效团衍生法设计开发而来的农药活性分子占比呈上升趋势,此法在农药分子的设计开发中的重要性日益突出。

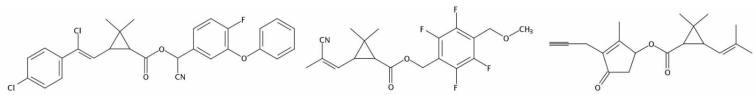
### 1.1　杀虫剂与杀螨剂

2011 ~ 2017 年全球登记的传统杀虫剂和杀螨剂活性成分 SND 和 NP 一共有六类:啶南平 A 衍生物,百部叶碱衍生物,拟除虫菊酯,萘醌和脂肪酸(图 3),其中前四类农药活性分子是天然产物药效团衍生法开发的,后两类是未经改造的天然化合物。

Afidopyropen(3),是日本明治制药株式会社和日本北里研究所共同开发的一种新型杀虫剂,是天然产物啶南平 A 的半合成衍生物[3]。啶南平 A 最初是由 Hiroshi Tomoda 等人于 1993 年自烟曲霉原变种(*Aspergillus fumigatus*)FO-1289 生物发酵分离出来的一种胆固醇酰基转移酶抑制剂[4,5],Gloer 课题组随后报道了啶南平 A 的杀虫活性[6],同时 Omura 课题组与 Meiji Seika Pharma 等人也确定了啶南平 A 是一个潜在的杀虫剂,从此开始了 Afidopyropen 的研发进程。由天然产物啶南平 A 碱性水解后再用环丙基甲酰氯酰基化可得到杀虫剂 Afidopyropen。2017 年巴斯夫公司的 Ramani Kandasamy 等人曾报道 Afidopyropen 的作用机制为通过与瞬时受体电位 TRPVs 通道结合致使昆虫出现运动不协调和禁食等症状而死亡,其昆虫的致死症状虽然与商业化杀虫剂氟啶虫酰胺相同,但是后者并不能激活昆虫的 TRPVs 通道且并不干扰 Afidopyropen 与 TRPVs 通道的结合,表明 Afidopyropen 是一个拥有新颖作用机制的杀虫剂[7]。该药剂可用于大田作物、果树、蔬菜、中耕作物、葡萄园防治蚜虫、飞風、介壳虫等吮吸性害虫,不仅可用叶面处理,还可用于种子处理和土壤处理。

Flupyradifurone 是 2014 年由拜耳公司在中美洲首次登记的一个丁烯羟酸内酯类杀虫剂,是第一个

天然产物研究与开发

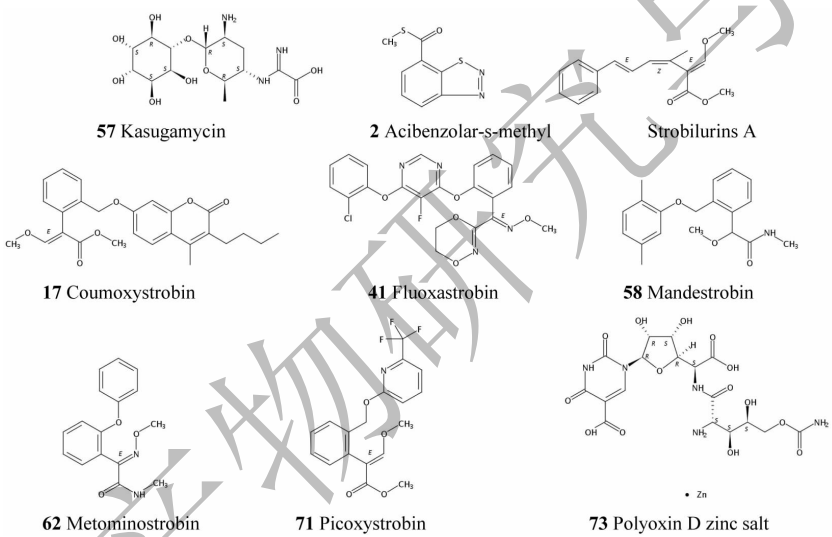


**39** Flumethrin **64** Momfluorothrin **75** Prallethrin

**图 3 2011 ~ 2017 年全球登记的 SND 和 NP 类杀虫剂,杀螨剂新活性成分化学结构**

Fig. 3 Chemical structure of new SND and NP active ingredients global registered for insecticide, miticide from 2011 to 2017

含有百部叶碱(天然化合物)衍生的丁烯羟酸内酯药效团的昆虫烟碱型乙酰胆碱受体激动剂[8,9]。百部叶碱是从东方药用植物百部(百部科)的叶子和茎中提取的一种生物碱(图 3),是已知的烟碱型乙酰胆碱受体激动剂并且具有一定的杀虫活性[10],其化学结构由笼状结构和头基组成,参考相关的 nAChR 配体结构[11],以头基部分丁烯羟酸内酯定位为药效团,将甲氧基替换为三级胺并且引入氯吡啶基得到优化产物 Flupyradifurone,它与其他商业化烟碱型乙酰胆碱受体激动剂相比具有独特的化学特性,且与其他烟碱型乙酰胆碱受体激动剂不存在代谢交互抗性,被国际杀虫剂抗性行动委员会分为新的亚类(4D),新烟碱类杀虫剂、烟碱类和氟啶虫胺腈被分为 4A、4B、4C,能快速防治一些对许多作物危害非常大的刺吸式害虫,生态毒性低,安全性高[12]。



**57** Kasugamycin **2** Acibenzolar-s-methyl Strobilurins A

**17** Coumoxystrobin **41** Fluoxastrobin **58** Mandestrobin

**62** Metominostrobin **71** Picoxystrobin **73** Polyoxin D zinc salt

**图 4 2011 ~ 2017 年全球登记的 SND 和 NP 类杀菌剂新活性成分化学结构**

Fig. 4 Chemical structure of new SND and NP active ingredients global registered for fungicide from 2011 to 2017

SND 拟除虫菊酯类杀虫剂有 Alpha-cypermethrin(**4**), Flumethrin(**39**), Momfluorothrin(**64**), Prallethrin(**75**),这四个农药分子是通过由天然除虫菊酯化学结构衍生的新拟除虫菊酯类杀虫剂。古代中国用以杀虫的除虫菊花粉是最早的除虫菊酯类杀虫剂,天然除虫菊活性成分主要由除虫菊素 I 和 II(图 3)组成[13],后期合成的拟除虫菊酯类杀虫剂分子主要由除虫菊素 I 和 II 药效团环丙烷羧酸酯衍生而来。拟除虫菊酯类杀虫剂是神经毒素类杀虫剂,作用于神经轴突上的钠离子门控通道致使钠离子流延长,所以昆虫中毒症状表现为兴奋过度,痉挛,抽搐继而死亡[14]。据 2014 年全球杀虫剂市场分析报告,拟除虫菊酯类与新烟碱类、有机磷类杀虫剂占 2014 年杀虫剂总销量的 50% 左右,其中拟除虫菊酯占比为 17%,其重要性不言而喻。

Acequinocyl 是自玄参科(毛地黄)Scrophulariaceale 提取的一种天然萘醌类杀螨剂[15,16]。

其脱乙酰化水解产物能够抑制复合体 III 与细胞色素 b 的辅酶 Q 的键合位点 $Q_0$ 结合从而阻碍细胞呼吸以达到杀螨作用[17]。

## 1.2 杀菌剂

Kasugamycin(春雷菌素,**57**)(图 4)是首次从土壤放射菌春日链霉菌中分离出来的天

然抗生素[18]。它能够抑制氨酰基-tRNA 与 mRNA-30S 和-70S 核糖体亚基复合物的结合从而抑制蛋白质的合成以达到杀菌目的[19]。该杀菌剂对

天然产物研究与开发

水稻上的稻瘟病有优异防效和治疗作用,防治西瓜细菌性角斑病,桃树流胶病,疮痂病,穿孔病等病害有特效[20]。

Acibenzolar-s-methyl(**2**)是由汽巴-嘉基公司由植物激素水杨酸药效团衍生开发的第一个商业化的植物激活剂[21],它同水杨酸一样通过诱发寄主植物抗性来发挥作用[22],对控制多叶蔬菜霜霉病有特效[23]。

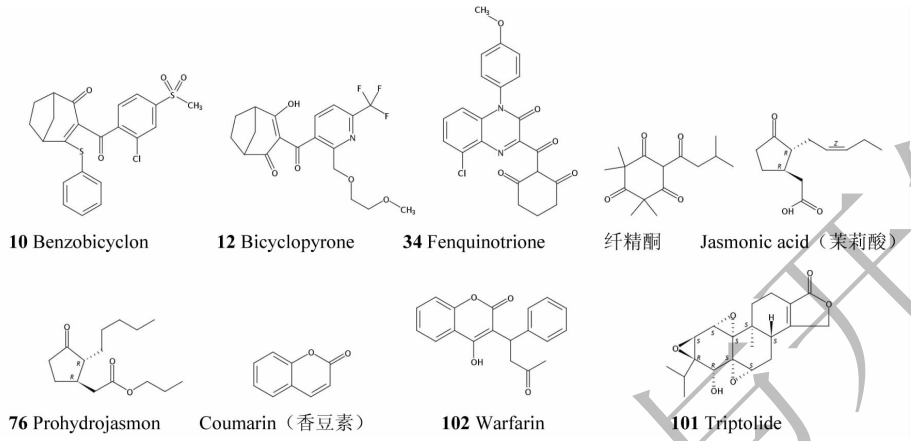



**图 5　2011-2017 年全球登记的 SND 和 NP 类传统除草剂,灭鼠剂和植物生长调节剂活性成分化学结构**

Fig. 5　Chemical structure of new SND and NP active ingredients global registered for conventional herbicide, rodenticide, plant growth regulators from 2011 to 2017

Strobilurins(甲氧基丙烯酸酯)类杀菌剂是以担子菌亚门(Basidiomycotina)品系次生代谢物 Strobilurins A(图 5)为模型设计合成的化合物[24],通过对先导化合物中药效团 $\beta$-甲氧基丙烯酸酯电子等排分析设计的 Strobilurins 类杀菌剂活性基团主要有:甲氧基丙烯酸酯类,甲氧基氨基甲酸酯类,肟基乙酸酯类,肟基乙酰胺类,唑烷二酮类,咪唑啉酮和肟基二嗪类。Strobilurins 类杀菌剂通过与细胞色素 b 的辅酶 Q 的键合位点 $Q_0$ 结合从而抑制线粒体呼吸链中的电子传递致使细菌死亡[25]。2011-2017 年登记的 Strobilurins 类杀菌剂有:Coumoxystrobin(**17**),Fluoxastrobin(**41**),Mandestrobin(**58**),Metominostrobin(**62**),Picoxystrobin(**71**)(图 4)。该类杀菌剂几乎对所有真菌(卵菌纲、藻菌纲、子囊菌纲和半知菌纲)病害,如白粉病、锈病、颖枯病、网斑病、霜霉病、稻瘟病等均有良好的活性,并且能有效地防治对其他杀菌剂产生抗性的病原菌系列,还有延长作物的营养生长、提高产量的功效[26]。自 1997 年上市以来甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂发展迅速,2014 年甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂以 37.43 亿美元的销售额(杀菌剂销售额的 22.9%)超越了三唑类杀菌剂,成为全球第一大杀菌剂产品类型,并有进一步抢占市场份额的趋势。

Polyoxin D zinc salt(**17**)是 Kaken Pharmaceutical 公司于 2016 年在新西兰登记的一种新颖的多氧霉素类杀菌剂。多氧霉素是从日本土壤细菌可可链霉菌中分离得到的天然抗生素,Polyoxin D zinc salt 是在多氧霉素的药效团基础上衍生而来。此活性成分通过抑制几丁质的合成而控制植物病原菌,是一种广谱杀菌剂[27]。

### 1.3　除草剂

2011-2017 年登记的 SND 类除草剂有:Benzobicyclon(**10**),Bicyclopyrone(**12**),Fenquinotrione(**34**)(图 5)和 Tolpyralate(**96**),其中前三个均属于三酮类除草剂。此类除草剂的发现源于 1977 年 Reed Gray 发现红千层类植物能够抑制周围植物的生长,意味着此类植物能够分泌强大的化感作用剂,经过一系列的分离鉴定工作最终发现了能够致使草苗萎缩和白化的纤精酮(图 5),仿照纤精酮的药效团三酮骨架开发的三酮类除草剂于 1980 年申请专利[28]。

自三酮类除草剂开发以来,除了异恶草酮之外此类除草剂均作用于类胡萝卜素合成的关键酶八氢番茄红素脱氢酶(PDS, phytoene desaturase)。三酮类除草剂能够像 PDS 抑制剂那样导致八氢番茄红素的上升但是并不抑制 PDS。实际上,三酮类除草剂能够抑制尿黑酸(HGA, homogentisate)合成催化酶对羟基苯丙酮酸双加氧酶(HPPD),而尿黑酸的

天然产物研究与开发

形成是酪氨酸分解代谢的第一个关键步骤[29]。植物体中,HPPD 催化产物尿黑酸是 α-生育酚和质体醌的一个重要的先驱物,其中质体醌是 PDS 所需要的辅因子,因而三酮类除草剂对 HPPD 的抑制间接地导致 PDS 的下降,类葫芦卜素量的下降导致在高强度光照下过量的光能无法传递和吸收从而损坏叶绿素,最终导致植物叶出现白化现象[30]。三酮类除草剂具有广泛的除草谱,其中,Fenquinotrione(**34**)是日本组合化学株式会社 2013 公开的三酮类除草剂,它不仅对于莎草和阔叶杂草具有良好的除草活性,而且在水稻生产体系中对水稻表现出良好的选择性,是 HPPD 抑制剂同时对于令人棘手的稻田中普遍存在的乙酰乳酸合酶(ALS)抗性杂草有效。

### 1.4 灭鼠剂与植物生长调节剂

Prohydrojasmon(**76**)(图 5)是 Fine Agrochemicals 于 2015 年在加拿大登记的一种植物生长调节剂,是高等植物体内的内源生长调节物质茉莉酸的衍生物[31],可用于苹果、葡萄、柑橘等水果的着色和促熟,可以促进葡萄果实着色,提高果实可溶性固形物含量,降低含酸量,提早成熟,改善果实的外观和内在品质[32]。

Warfarin(灭鼠灵,**102**)是天然香豆素的衍生物,属于抗凝血性灭鼠剂 4-羟基香豆素类。同一类灭鼠剂还有 Difenacoum(联苯杀鼠萘)等[33]。

Triptolide(**101**)与 4-乙烯基环己烯混配药剂是 2016 年 SenesTech 公司与美国环保署(EPA)登记的灭鼠剂活性成分,其中有效成分 Triptolide 是从卫矛科植物雷公藤的根、叶、花及果实中提取的一种环氧二萜内酯化合物[34]。Triptolide 可以作为抗雄激素与激素结合袋中的雄性激素结合,野生型和突变型雄性激素受体活性被抑制从而起到老鼠避孕节育的作用[35]。

## 2 总结与展望

对于全球首次登记日期位于 2011-2017 年的 102 种农药活性成分中 SND 类和 NP 类农药活性分子的分析表明天然产物药效团衍生法在农药分子设计中起到了关键的作用,其中有四分之一是天然产物与通过天然产物药效团衍生法设计而来,按农药类型分开讨论,杀虫剂杀螨剂,杀菌剂,除草剂中,SND 与 NP 类分别占 26.5%、22.0%、16.7%(图 1),虽然这些比例并不能够代表市场份额,但是拟除虫菊酯类杀虫剂,甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂与三酮类除草剂均是非常成功的经天然产物衍生设计开发的农药产品并且在全球占有很大的市场份额,2014 年农药市场报告显示,拟除虫菊酯类全球杀虫剂销售额排名第 2 位,甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂超越了三唑类杀菌剂成为全球第一大杀菌剂产品类型,三酮类除草剂作为新作用靶标对羟基苯基丙酮酸双氧化酶(HPPD)抑制剂类除草剂重要组成部分,其重要性日渐突出。Flupyradifurone 是第一个含有百部叶碱衍生的丁烯羟酸内酯药效团的昆虫烟碱型乙酰胆碱受体激动剂,作用快,具有良好的内吸作用,对温血动物低毒,对抗新烟碱类杀虫剂的害虫防效极好,有望以此为先导化合物,开发新一类天然产物药效团衍生杀虫剂。与 1997~2010 年相比,近六年来运用天然产物药效团衍生法开发设计农药分子的比例呈上升趋势。几十年来,天然产物一直是药物和药物先导化合物的重要源泉,根据美国国立肿瘤研究所(NCI)D. J. Newman 等人最近的一项调查,1981~2014 年间全世界推出的 1562 个药物小分子新化学实体(NCEs)中,65.0% 可追溯到天然产物或天然产物给予的灵感,在抗肿瘤领域,此比例高达 83.0%[2,36]。实践证明,组合化学作为药物发现的工具目前仍有其局限性,有待进一步发展和完善,天然产物药效团衍生法在药物发现中有独特作用,随着基础科学、高新技术和有机合成化学的发展,人们对于绿色农药与生态环境的重视,天然产物作为农药活性分子先导化合物的可能性将进一步扩大,天然产物药效团衍生法在未来农药分子设计开发中具有非常可观的发展潜力。但是,天然产物来源广泛,化学结构复杂,如何从数量庞大的天然样品中发现新颖结构的具有杀虫杀菌杀螨等生物活性的天然产物,继而从天然产物化学结构中高效、快速确定药效团的位置,是运用天然产物药效团衍生法设计农药活性分子必须面临的首要问题。研究改进色谱、色谱与波谱联用等结构在线分析技术和多种筛选技术提高鉴别分离活性天然产物的效率,建立完备完善的潜在农药活性分子天然产物活性化合物数据库,将先进的计算机软件如 PASS,Scaffold Hunter,引入设计农药分子的研发流程中,是拓宽未来天然产物药效团衍生法在农药分子设计中应用的一个非常值得努力的方向。

### 参考文献

1 Copping LG, et al. Natural products that have been used commercially as crop protection agents[J]. Pest Manag Sci, 2007,63:524-554.

2 Newman DJ, et al. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014[J]. J Nat Prod, 2016,79:629-661.

天然产物研究与开发

3 Jeanmart S, et al. Synthetic approaches to the 2010-2014 new agrochemicals[J]. Bioorg Med Chem, 2016, 24: 317-341.
4 Omura S, et al. Pyripyropenes, highly potent inhibitors of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase produced by Aspergillus fumigatus[J]. J Antibiot, 1993, 46: 1168-1169.
5 Ding Z, et al. Phenylpyropenes E and F: new meroterpenes from the marine-derived fungus Penicillium concentricum ZLQ-69[J]. J Antibiot, 2015, 68: 748-751.
6 Wang HJ, et al. Aflavinines and other antiinsectan metabolites from the ascostromata of Eupenicillium crustaceum and related species[J]. Appl Environ Microbiol, 1995, 61: 4429-4435.
7 Kandasamy R, et al. Afidopyropen: New and potent modulator of insect transient receptor potential channels[J]. Insect Biochem Mol Biol, 2017, 84: 32-39.
8 Zhao GJ, et al. Reviews on synthetic methods of flupyradifurone[J]. Zhejiang Chem Indus, 2014, 45: 9-12.
9 Yang JC, et al. Synthesis and insecticidal activity study of flupyradifurone[J]. Agrochem, 2013, 52: 561-562.
10 Kaltenegger E, et al. Insecticidal pyrido[1,2-a]azepine alkaloids and related derivatives from *Stemona species*[J]. Phytochemistry, 2003, 63: 803-816.
11 Jeschke P, et al. Insecticidal azoles: US6838462[P]. 2005-01-04.
12 Jeschke P, et al. Sivanto-a novel insecticide with a sustainable profile[J]. ACS Symp Ser, 2015, 1204: 331-344.
13 Rédei, GP, et al. Pyrethrum (*Chrysanthemum* spp)[J]. EGGPB, 2008, 3: 1606-1606.
14 Clark JM, et al. Insecticides as tools in probing vital receptors and enzymes in excitable membranes[J]. Pestic Biochem Physiol, 1997, 57: 235-254.
15 Bps K, et al. The potential of natural naphthoquinones as the basis for a new class of pest control agents--an overview of research at IACR-Rothamsted[J]. Crop Prot, 2000, 19: 597-601.
16 Ando T, et al. Development of pesticide residue analytical methods using supercritical fluid extraction and separation[J]. Sei Koga Kais, 2016, 94: 409-411.
17 Koura Y, et al. Respiratory inhibition of acaricide AKD-2023 and its deacetyl metabolite[J]. J Pest Sci, 1998, 23: 18-21.
18 Umezawa H, et al. A New antibiotic, kasugamycin[J]. J Antibiot, 1965, 18: 101-103.
19 Tanaka N, et al. Mechanism of kasugamycin action on polypeptide synthesis[J]. J Biochem, 1966, 60: 429-434.
20 Ishijima C, et al. Effects of pesticides on pupae of trichogramma dendrolimi matsximwca (hymenoptera: trichogrammatidae), an egg parasitoid of the tea tortrix[J]. Chagyo Kenkyu Hokoku, 2015, 119: 29-31.
21 Cole DL, et al. The efficacy of acibenzolar-S-methyl, an inducer of systemic acquired resistance, against bacterial and fungal diseases of tobacco[J]. Crop Prot, 1999, 18: 267-273.
22 Zhu W, et al. Derivatives of benzothiadiazole-7-carboxylates: synthesis and biological activity[J]. Cheminform, 2008, 39: 1067-1071.
23 Solino AJdS, et al. Induction of defense mechanisms from filtrates of saprophytic fungi against early blight disease in tomato[J]. Afr J Microbiol Res, 2016, 10: 1849-1859.
24 Sauter H, et al. Strobilurins: evolution of a new class of active substances[J]. Angew Chem: Int Edit, 1999, 38: 1328-1349.
25 Yamaguchi I, et al. Recent topics on action mechanisms of fungicides[J]. J Pest Sci, 2005, 30: 67-74.
26 Hua NZ Varieties, markets, formulations and applications of strobilurins fungicides (I)[J]. Xiandai Agrochem, 2013, 12: 6-11.
27 Hausbeck MK, et al. Optimal use of fungicides to manage purple spot and rust on asparagus ferns[J]. Acta Hortic, 2008, 776: 153-160.
28 Gray RA, et al. 1-Hydroxy-2-(alkylketo)-4,4,6,6-tetramethyl cyclohexen-3,5-dione herbicides. US4227919[P]. 1980.
29 Mattar T, et al. Inhibition of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase activity by leflunomide[J]. FEBS Letters, 1993, 334: 161-164.
30 Norris SR, et al. Genetic dissection of carotenoid synthesis in arabidopsis defines plastoquinone as an essential component of phytoene desaturation[J]. Plant Cell, 1995, 7: 2139-2149.
31 Watanabe K, et al. Preparation of dihydrojasmonic acid esters[P]. JP2000309562A. 2000.
32 Wang S, et al. Jasmonate application influences endogenous abscisic acid, jasmonic acid and aroma volatiles in grapes infected by a pathogen (*Glomerella cingulata*)[J]. Sci Hortic (Amsterdam, Neth), 2015, 192: 166-172.
33 Monfared AA, et al. One-pot condensation for synthesis 2-methyl-4-phenylpyrano[3,2-c] chromen-5(4H)-one and synthesis of warfarin by Ionic liquid catalysis[J]. IJPR, 2016, 15: 343-367.
34 Liu C, et al. Fast and comprehensive characterization of chemical ingredients in traditional Chinese herbal medicines by extractive atmospheric pressure photoionization (EAPPI) mass spectrometry[J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2017, 31: 1491-1498.
35 Yang H, et al. Identification of triptophenolide from Tripterygium wilfordii as a pan-antagonist of androgen receptor[J]. Acs Med Chem Lett, 2016, 7: 1024-1027.
36 Xu GB, et al. Review on the secondary metabolites and its biological activities from *Chaetomium fungi*[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2018, 30: 515-525.

天然产物研究与开发