

拟除虫菊酯类杀虫剂的研究与开发进展

王莹, 石中亮*

(沈阳化工大学 理学院, 辽宁 沈阳 110142)

摘要:综述了拟除虫菊酯类杀虫剂的发展历程、作用机理、结构分类和近些年的结构修饰研究。天然除虫菊素具有高效、低毒、低残留的优点, 一直被认为是理想的杀虫剂。然而, 由于其易被日光分解, 一直无法大规模推广。多年来, 为了克服天然除虫菊素光稳定性差、合成成本高等缺点, 科研人员通过对天然除虫菊素进行立体构型分析以及结构修饰, 开发了一大批广谱且高效的拟除虫菊酯。相比天然除虫菊素, 人工合成的拟除虫菊酯的光稳定性有了很大的改善。但是, 害虫却容易对其产生抗性, 且对鱼类等水生动物有毒, 因此, 这对拟除虫菊酯类杀虫剂的开发又提出了新的要求。

关键词:拟除虫菊酯; 天然除虫菊素; 绿色农药; 发展历程; 结构修饰

中图分类号: TQ453 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2024)08-0050-09

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2024.0029

Research and Development Progress of Pyrethroid Insecticides WANG Ying, SHI Zhong-liang* (College of Science, Shenyang University of Chemical Technology, Shenyang 110142, China)

Abstract: This paper reviewed the development process, action mechanism, structural classification and structural modification researches in recent years of pyrethroid insecticides. Natural pyrethrins have the advantages of high efficiency, low toxicity and low residue, and have always been considered as an ideal insecticide. However, due to its easy decomposition by sunlight, it has not been able to be popularized on a large scale. Over the years, researchers have made a lot of efforts to overcome the shortcomings of poor photostability and high synthesis cost of natural pyrethrins. Through the three-dimensional structure analysis and structural modification of natural pyrethrins, a large number of broad-spectrum and efficient pyrethroids have been developed. Compared with natural pyrethrins, the photostability of synthetic pyrethroids has been greatly improved, but pests are easy to resist them, and they are highly toxic to aquatic animals such as fish, which puts forward new requirements for the development of pyrethroid insecticides.

Key words: pyrethroids; natural pyrethrins; green agrochemicals; development history; structural modification

20 世纪初, 化学工业的发展让人们开始研发和使用化学合成的杀虫剂。随着农业机械化和大规模生产的需求增加, 杀虫剂成为保护农作物的重要工具, 杀虫剂发展也越发迅速。国内外市场上约有 90% 的杀虫剂靶标都作用于昆虫的神经系统, 其中包括作用于门控离子通道的杀虫剂(如拟除虫菊酯类、有机氯类等), 作用于鱼尼丁受体的杀虫剂与乙酰胆碱酯酶抑制剂(如有机磷类、氨基甲酸酯类等), 作用于 γ -氨基丁酸受体的杀虫剂(如多氯环烃类、阿维菌素类、苯并咪唑类、间二酰胺类等)以及作用于烟碱乙酰胆碱受体的杀虫剂(如新烟碱类、沙蚕毒素类、乙基多杀菌素、多杀霉素等)^[1]。

拟除虫菊酯是由天然除虫菊素衍生而来的仿生杀虫剂, 由于其活性高、杀虫谱广、对哺乳动物和鸟类毒性低等显著特性, 在农业上得到了广泛的应用, 几十年来一直受到人们的关注^[2]。随着

对化学农药给农产品带来的污染问题日益关注, 人们更加认识到天然除虫菊素存在的优点和不可替代性。

1 发展历程

拟除虫菊酯类农药是以仿效天然除虫菊素的化学结构而合成的农药。除虫菊(*Tanacetum cinerariifolium*)是菊科菊属类的多年生草本植物,

收稿日期: 2024-01-10; 网络首发日期: 2024-05-15

基金项目: 辽宁省教育厅高等学校基本科研项目(LQ2020027, LJKMZ20220763); 辽宁省高等学校创新团队项目(LT2020016)。

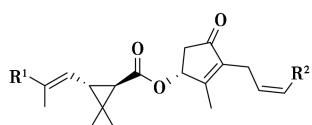
作者简介: 王莹(1995-), 女, 辽宁凌源人, 硕士生, 主要研究方向为环境污染治理及功能材料的研发。

通讯作者: 石中亮, E-mail: shzh2000@163.com。

引用本文: 王莹, 石中亮. 拟除虫菊酯类杀虫剂的研究与开发进展[J]. 化学试剂, 2024, 46(8): 50-58。

是世界三大天然杀虫植物之一,因其对蚊、蝇、虱、甲虫、蛾等害虫有驱杀作用而得名。除虫菊原产前南斯拉夫,其后在日本、非洲、南美等广为栽培并形成产业,于 1917 年左右成功引进我国。

天然除虫菊酯是由 6 种杀虫活性成分组成的复合型植物源杀虫剂,包括除虫菊素 I、除虫菊素 II、瓜叶菊素 I、II 和微量的茉莉菊素 I、II。其中,最主要的杀虫成分为除虫菊素 I (含量占比 38%) 和除虫菊素 II (含量占比 30%)^[3]。



除虫菊素 I: $R^1 = -Me; R^2 = -CH=CH_2$

除虫菊素 II: $R^1 = -COOMe; R^2 = -CH=CH_2$

图 1 除虫菊素 I 和除虫菊素 II 的结构

Fig.1 Structure of natural pyrethrin I & II

拟除虫菊酯的开发重点先是集中在天然除虫菊素的醇部分^[4],在此期间出现了炔丙菊酯、苄菊酯、熏菊酯、胺菊酯、炔醚菊酯等多个品种,直到苯醚菊酯的发现,才为这段历史渐渐画上了休止符。苯醚菊酯的发现是里程碑性的,一方面,化合物的光稳定性有了很大提高;另一方面,3-苯氧基苄醇的引入极大的降低了合成成本和合成难度。

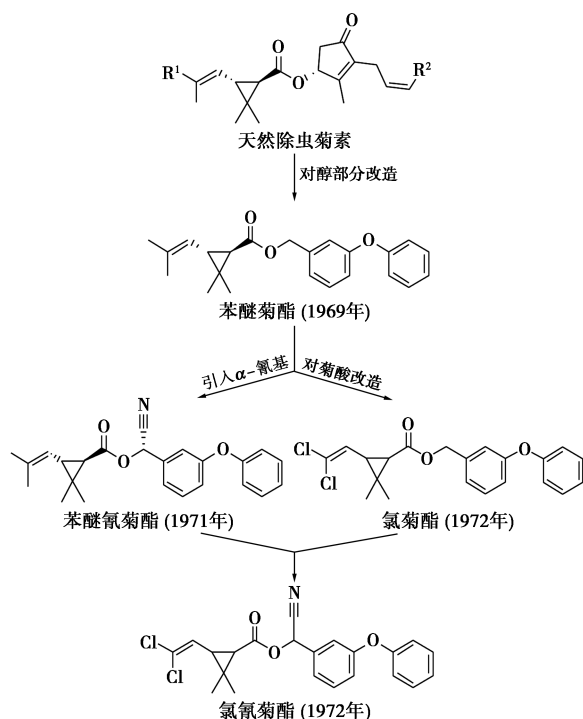


图 2 氯氰菊酯的开发

Fig.2 Development of cypermethrin

拟除虫菊酯开发过程中的第二个重大发现是

苯醚氰菊酯。在苯醚菊酯的 α 位引入氰基,不仅不影响稳定性,还能提高杀虫活性,这个发现直接导致了一系列拟除虫菊酯新品种的发现。此后,含 α -氰基的拟除虫菊酯被称为 II 型拟除虫菊酯,原本不含 α -氰基的品种则被称为 I 型拟除虫菊酯,苯醚氰菊酯也被认为是第一个 II 型拟除虫菊酯。

拟除虫菊酯开发过程中的第三个重大发现是氯菊酯。将双键上的甲基替换为卤原子,双键上的电子云密度降低之后大大提高了拟除虫菊酯的稳定性,其 α -位引入氰基后,便诞生了氯氰菊酯,杀虫性能提高了一个层次。

拟除虫菊酯的结构改造从未停止,科研人员针对菊酸构建成本高的问题,开发了氰戊菊酯,氰戊菊酯是第一个在农业上获得应用的拟除虫菊酯。随着结构改变研究的继续深入,还出现了含氟的品种,如高效氯氟氰菊酯,兼具杀虫杀螨活性,含氟品种的开发大大拓宽了拟除虫菊酯的应用范围。在此之后还出现了非酯骨架的新型拟除虫菊酯,它们拥有着传统拟除虫菊酯不具有的新特征。

2 拟除虫菊酯类杀虫剂的作用机制

拟除虫菊酯的作用机制与 DDT 类似,都作用于昆虫神经细胞轴突上的电压门控性钠离子通道 (Voltage-Gated Sodium Channels, VGSCs),钠通道会随着神经细胞膜电位的变化而打开和关闭。

正常状态下的钠离子通道电压门控机制如图 3 所示。细胞处于静息状态时,钠通道的激活门关闭而失活门开放。当受到刺激产生兴奋时, Na^+ 会在膜两侧电位差和浓度差的作用下内流向细胞内,此时激活门与失活门均处于激活状态,胞内正电位随之升高。激活的钠通道在持续的去极化刺激下很快失活,此时激活门开放而失活门关闭进入失活状态, Na^+ 停止内流。 Na^+ 内流过程中,钾通道会被激活而开放, K^+ 会在浓度差的作用下从细胞内流向细胞外,阳离子的大量外流会导致细胞膜内电位迅速下降,当膜电位发生复极化时,钠通道的构象将得以恢复,此时激活门关闭而失活门开放,细胞又回到静息时的备用状态。而后钠钾泵将流出的 K^+ 泵入并将流入的 Na^+ 泵出,恢复动作电位之前细胞膜两侧这两种离子的不均衡分布,这便完成了一次兴奋。

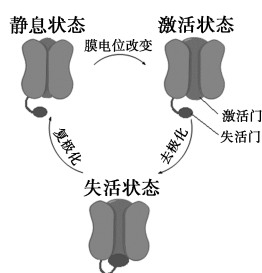


图 3 钠离子通道电压门控机制示意图

Fig.3 Schematic diagram of the voltage-gated mechanism of the sodium channels

而当拟除虫菊酯与钠通道结合后,钠通道会被固定在开放的状态,钠通道开放的时间会被延长,使 Na^+ 不断流入,此时动作电位不能达到正常峰值,负后电位延长,并导致重复后放,昆虫会表现为持续兴奋且运动不协调,最终昆虫麻痹死亡^[5]。

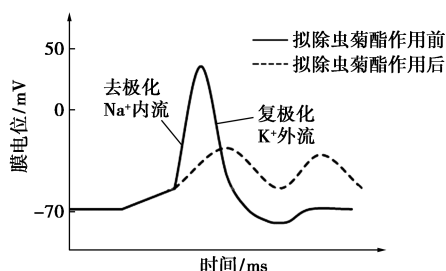


图 4 神经元神经调解过程中的电位变化曲线^[5]

Fig.4 Potential curves during neural mediation^[5]

还有相关研究指出,将钠通道蛋白和不同类型的拟除虫菊酯进行分子对接,结果显示 II 型拟除虫菊酯的 α -氰基会增强药物分子与氨基酸残基之间的相互作用,这使得 II 型拟除虫菊酯在靶蛋白的结合腔中会拥有比 I 型拟除虫菊酯更紧实的结合力,钠通道在 II 型拟除虫菊酯的作用下开放时间也会更长,因此 II 型拟除虫菊酯杀虫剂也就具备了更强的神经毒性^[6]。

3 拟除虫菊酯杀虫剂的简单分类

通常将含 α -氰基的拟除虫菊酯被称为 II 型拟除虫菊酯,而不含 α -氰基的品种则被称为 I 型拟除虫菊酯^[4]。

3.1 I 型拟除虫菊酯类杀虫剂

I 型拟除虫菊酯的菊酸结构与天然除虫菊素十分相似,因此大部分这类拟除虫菊酯仍保留了天然除虫菊素的多数特征。一方面,它们往往对哺乳动物毒性低、易于生物降解、不污染环境、对害虫的击倒能力强,而且大多数物质熏蒸和驱赶

害虫的能力比天然除虫菊素要好^[7];另一方面,它们同时也具有光稳定性差的缺点。因此,它们通常只能作为卫生杀虫剂使用而不能用作农作物杀虫剂。

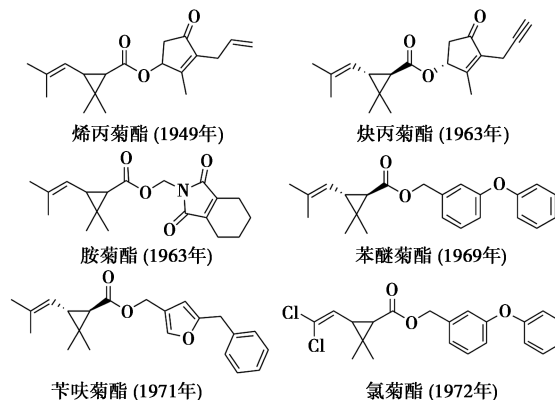


图 5 I 型拟除虫菊酯

Fig.5 Pyrethroids type I

3.1.1 烯丙菊酯

烯丙菊酯 (*Allethrin*) 是第一个人工合成的拟除虫菊酯,烯丙菊酯以除虫菊素 I 为原型,用烯丙基代替其环戊烯醇侧链的戊二烯基,是由美国 Schechter 和 Laforge 于 1947 年合成,1949 年商品化。由于上市之时,除虫菊素 I 的立体结构还没有被测定,研究人员并不知道哪个立体异构体的活性最佳,故而烯丙菊酯的原药为 8 个立体异构体的混合物。烯丙菊酯较天然除虫菊素活性变化不大,但稳定性有略微提升。主要用作家用卫生杀虫剂,用于防治家蝇、蚊虫、虱、蜚蠊等家庭害虫,以及牲畜和猫狗的体外寄生虫,具有强烈的触杀和击倒活性^[8]。

3.1.2 炔丙菊酯

炔丙菊酯 (*Prallethrin*) 是在烯丙菊酯的基础上用炔丙基取代烯丙基而得到的产物,由日本住友化学株式会社开发。炔丙菊酯的活性较烯丙菊酯有所提高,击倒和致死活性是烯丙菊酯的 4 倍,并对蜚蠊有突出的驱赶作用。其作用方式主要以挥发熏蒸和触杀为主,可用于加工蚊香、电热蚊香等产品,用以防治蚊子、苍蝇和蜚蠊等家庭害虫^[9]。

3.1.3 胺菊酯

胺菊酯 (*Tetramethrin*), 又称四甲菊酯,由日本住友化学株式会社开发,是在菊酸苄酯和菊酸不饱和脂肪醇酯的基础上改造而得,对哺乳动物低毒,对鱼类、蜜蜂和蚕毒性较高。胺菊酯对蚊子、家蝇的击倒活性高于烯丙菊酯,但致死性能

低,有复苏现象,所以通常与其他杀虫效果好的药剂如苄呋菊酯、氯菊酯、氰戊菊酯、辛硫磷、马拉硫磷等混配使用。目前胺菊酯主要用于防治蚊、蝇等飞行害虫,其对蜚蠊有驱赶作用,故而也用其防治蜚蠊^[10]。

3.1.4 苯醚菊酯

苯醚菊酯(*phenothrin*),又名速灭灵,由日本住友化学株式会社开发,是苄呋菊酯的呋喃环被苯环取代的产物。右旋苯醚菊酯的光稳定性进一步提高,且合成更加容易。其对昆虫兼具触杀及胃毒作用,对害虫的致死力较天然除虫菊素高 8.5~20 倍,且对哺乳动物低毒(大鼠经口毒性 $LD_{50} > 5\,000\text{ mg/kg}$),并被 FAA 准许用于民航客机。有研究发现右旋苯醚菊酯对蜚蠊有不错的防护效果,用 0.9% 右旋苯醚菊酯处理的白布连续接触不同的蜚蠊 6 h 后,包括日本血蜚、草原革蜚、卵形硬蜚、残缘璃眼蜚、波斯锐缘蜚在内的多种蜚蠊死亡率均达 100%^[11]。

3.1.5 苄呋菊酯

苄呋菊酯(*Resmethrin*),又称灭虫菊,由美国 FMC 公司开发。光稳定性有所提高,对家蝇、库蚊、德国小蠊的毒力较天然除虫菊素分别大 28.7、1.33、1.5 倍^[12]。苄呋菊酯对德国小蠊的毒力比胺菊酯高约 6 倍,苄呋菊酯用量为 0.5 g/m^2 时,德国小蠊接触 40 min 后,可将其全部击倒,24 h 后死亡 70%。苄呋菊酯有强烈的触杀作用,杀虫非常高效,且对哺乳动物的毒性低于天然除虫菊素,适用于家庭、畜舍、仓库等场地的蚊、蝇、蜚蠊等卫生害虫的防治。

3.1.6 氯菊酯

氯菊酯(*Permethrin*)由美国 FMC 公司率先开发,是人工合成的第一个光稳定性拟除虫菊酯。氯菊酯对害虫有较强的触杀和胃毒作用,无内吸性,具有击倒力强、杀虫速度快的特点,尤其对鳞翅目幼虫高效。可用于蔬菜、茶叶、果树、棉花等作物防治菜青虫、棉铃虫、棉红铃虫、棉蚜、绿盲蝽、柑橘潜叶蛾、茶尺蠖、茶毛虫、茶细蛾等多种害虫,对蚊、蝇、跳蚤、蜚蠊、虱子等卫生害虫也有良好的效果。氯菊酯的毒性较大,对哺乳动物具有中等毒性(大鼠的经口毒性 LD_{50} 约为 220 mg/kg),对水生动物、蜜蜂和家蚕具有高毒性,对鸟类低毒,使用时应多加注意,避免环境污染^[13]。

3.2 II 型拟除虫菊酯类杀虫剂

II 型拟除虫菊酯除了结构上的不同之外,安

全性和效果方面较 I 型拟除虫菊酯也有不同程度的提高。

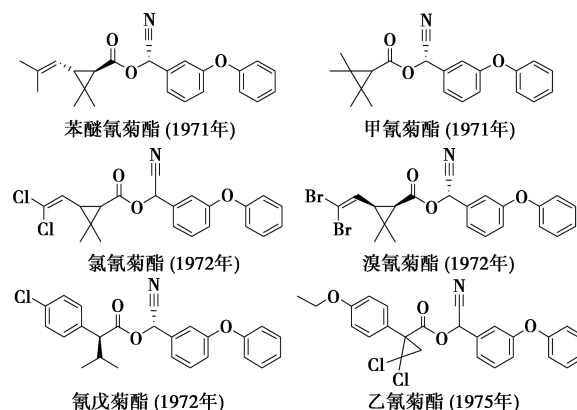


图 6 II 型拟除虫菊酯

Fig.6 Pyrethroids type II

3.2.1 苯醚氰菊酯

苯醚氰菊酯(*Cyphenothrin*),又名赛灭灵,由日本住友化学株式会社开发,右旋苯醚氰菊酯的 α -位引入氰基后,杀虫活性获得了提高。例如,它对蚊子和家蝇具有快速击倒和致死作用,对蜚蠊也有较好的控制效果。使用该品处理羊毛可有效防治袋衣蛾和幕谷蛾,药效优于氯菊酯、炔丙菊酯和右旋苯醚菊酯^[14]。苯醚氰菊酯的发现毫无疑问是开创性的,但是其应用于农业生产当中还有一些无法避免的缺陷,一是该药物的生产成本,尤其是构建菊酸环丙烷环的成本过高;二是药物分子本身的稳定性还有待提高,在氧气和光照下仍然不够稳定,不过这对后续化合物的开发指出了方向。

3.2.2 甲氰菊酯

甲氰菊酯(*Fenprothrin*),又名灭扫利,由日本住友化学株式会社开发。甲氰菊酯结构中,菊酸原有的双键部分被删除,新得到的结构在氧气和阳光下的稳定性比前体化合物有了明显提高。甲氰菊酯对昆虫兼具触杀、胃毒和一定的驱避作用,其酯溶性大,有很强的神经毒性,可用于防治棉花、苹果、甘蓝等作物的多种病害。尽管其具有高效、低毒、低残留等特点,但其对鱼类具有高毒性,甲氰菊酯对泥鳅的 LC_{50} (96 h) 为 $38.02\text{ }\mu\text{g/L}$ ^[15]。

3.2.3 氯氰菊酯和溴氰菊酯

氯氰菊酯(*Cypermethrin*)、氯菊酯及溴氰菊酯(*Deltamethrin*)最初均是由英国洛桑实验站的 Elliott 等首先研制成功,后分别被不同的公司商业化^[16]。氯氰菊酯的原药是 8 种立体异构体的

混合物,而溴氰菊酯的原药则是由 8 种光学异构体中的单一构型(1*R*,3*R*, α *S*)组成。两种杀虫剂均为对害虫毒力较高的品种,且溴氰菊酯的毒性更强,对鳞翅目、直翅目、缨翅目、半翅目、双翅目、鞘翅目等多种害虫有效。两种杀虫剂也具有更佳的光稳定性,难以被光和空气降解。但另一方面,氯氰菊酯和溴氰菊酯的危险性也比较大,世界卫生组织将其定为中等毒性,浓度达到一定净含量后,会对哺乳动物的生殖、免疫和神经系统以及水生动物都有明显的毒副作用^[17]。尽管如此,低廉的价格和高效的杀虫性能使氯氰菊酯和溴氰菊酯仍然是目前最常用的拟除虫菊酯类杀虫剂之一。

3.2.4 氰戊菊酯

氰戊菊酯(*Fenvalerate*),又称速灭菊酯,由日本住友化学株式会社开发。氰戊菊酯的结构中引入了 DDT 的片段,用取代苯替代菊酸的环丙烷结构,这使得合成成本大大降低,氰戊菊酯也成为第一个应用于农业生产的拟除虫菊酯化合物。氰戊菊酯对鳞翅目幼虫效果好,对同翅目、直翅目、半翅目等害虫也有较好效果,适用于多种作物。氰戊菊酯对哺乳动物具有中等毒性(大鼠经口毒性 LD₅₀ 为 451 mg/kg),对水生动物、蜜蜂、家蚕的毒性高,对鸟类低毒^[18]。

3.2.5 乙氰菊酯

乙氰菊酯(*Cyprothrin*),又名赛乐收,由日本化药公司开发,乙氰菊酯同样改动了菊酸的环丙烷结构。其击倒活性很高,具有触杀活性,用 10.0%乳油喷于虫体,短时间内即可使昆虫行为失去控制,30~40 min 后几乎所有的昆虫全部从寄主身上脱落。该品种的残效期也比较长,50 mg/L 浓度下叶面喷洒,可以长期抑制桃蚜的繁殖能力。乙氰菊酯对哺乳动物的毒性很低,对大鼠急性经口毒性 LD₅₀>5 000 mg/kg,对鱼类低毒,对植物安全,是少数可用于水田的拟除虫菊酯^[19]。

3.3 氟修饰的拟除虫菊酯

随着氟化学的蓬勃发展,其在医药和农药的应用也日渐增多,拟除虫菊酯也自然而然的受其影响,出现了很多含氟的新品种。氟的引入,给拟除虫菊酯带来了许多新的特性^[20]。

3.3.1 联苯菊酯

联苯菊酯(*Bifenthrin*)由美国 FMC 公司开发,属 I 型拟除虫菊酯。具有触杀、胃毒等作用,

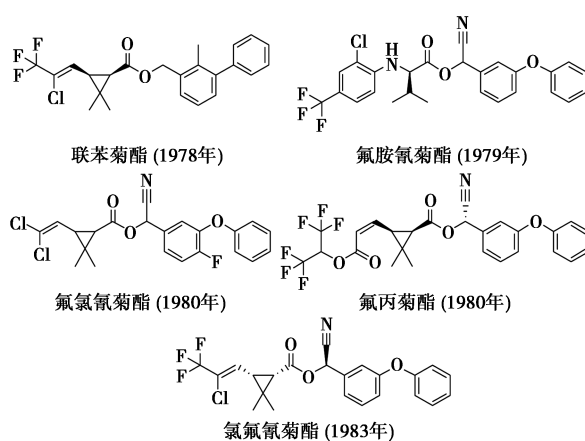


图 7 含氟拟除虫菊酯

Fig.7 Fluorine-modified pyrethroids

持效期长,杀虫快,用在多种作物上以防治蚜虫、螨类、棉铃虫、红铃虫、桃小食心虫、叶蝉等多种害虫,对哺乳动物具有中等毒性(大鼠经口毒性 LD₅₀ 约为 55 mg/kg)^[21]。联苯菊酯凭借其优异的杀虫杀螨性能现在仍是销售最好的 I 型拟除虫菊酯。

3.3.2 氟胺氰菊酯

氟胺氰菊酯(*Tau-Fluvalinate*)由左伊康工业公司开发,该品种对酸性、日光稳定,在 pH>7.5 的碱性中不稳定。氟胺氰菊酯兼具胃毒和触杀作用,即使在田间高温条件下,仍能保持其原杀虫活性,残效期较长且对作物安全。可用于防治棉铃虫、棉红铃虫、棉蚜、棉红蜘蛛、玉米螟、菜青虫、小菜蛾、柑橘潜叶蛾、茶毛虫、茶尺蠖、粉虱、小麦黏虫、大豆蚜虫、甜菜夜蛾等。由于长期连续使用的缘故,多种害虫已对其产生抗性,并造成对多种拟除虫菊酯产生交互抗性,在许多地区已停止使用^[22]。

3.3.3 氟氯氰菊酯

氟氯氰菊酯(*Cyfluthrin*),又名百树得,由德国拜尔公司开发。该品种同样对酸性、日光稳定,在碱性环境中不稳定。以触杀和胃毒作用为主,无内吸及熏蒸作用。杀虫谱广,作用迅速,持效期长,对多种鳞翅目幼虫有很好效果,亦可有效的防治某些地下害虫。同时也具有一定程度的杀卵活性,并对某些成虫有拒避作用^[23]。

3.3.4 氟丙菊酯

氟丙菊酯(*Acrinathrin*),又名罗速发,由法国罗素·优克福公司开发。氟丙菊酯是一种高效、广谱的新型拟除虫菊酯类杀螨、杀虫剂,兼具胃毒和

触杀活性,它对多种食植性害虫有良好的活性,并能有效地控制刺吸口器害虫和鳞翅目害虫,如木虱、潜叶蛾、蓟马、蚜虫等。氟丙菊酯主要应用于大豆、棉花、玉米、果树、烟草等作物^[24]。

3.3.5 氯氟氰菊酯

氯氟氰菊酯(*Cyhalothrin*),由英国帝国化学公司开发。高效氯氟氰菊酯是氯氟氰菊酯 16 个立体异构体中杀虫活性最高的异构体。对昆虫具有趋避、击倒及毒杀的作用,杀虫谱广,活性较高,药效迅速,残效期长,但长期使用易对其产生抗性。对鳞翅目、鞘翅目和半翅目等多种害虫和其他害虫,以及叶螨、锈螨、瘿螨、跗线螨等有良好效果,在虫、螨并发时可以兼治^[25]。

3.3.6 多氟苄酯类

多氟苄酯是氟化学在拟除虫菊酯类农药中应用的典型案例。如五氟苯菊酯(*Meperfluthrin*,德国拜耳)、四氟苯菊酯(*Transfluthrin*,德国拜耳)、四氟甲醚菊酯(*Dimefluthrin*,日本住友)、甲氧苄氟菊酯(*Metofluthrin*,日本住友)等几个品种,它们都有较高的挥发性,且毒性较低,可通过挥发熏蒸的方式发挥作用,常用作卫生杀虫剂,用以防治蚊虫、蝇虫、蜚蠊、跳蚤等家庭害虫。

除此之外,顺式的环丙烷异构体,如七氟菊酯(*Tefluthrin*,英国帝国化学)还具有较高的亲水性和在土壤细菌作用下较高的稳定性,可以用来防治土壤害虫。七氟菊酯也是第一个拟除虫菊酯类土壤杀虫剂^[26]。

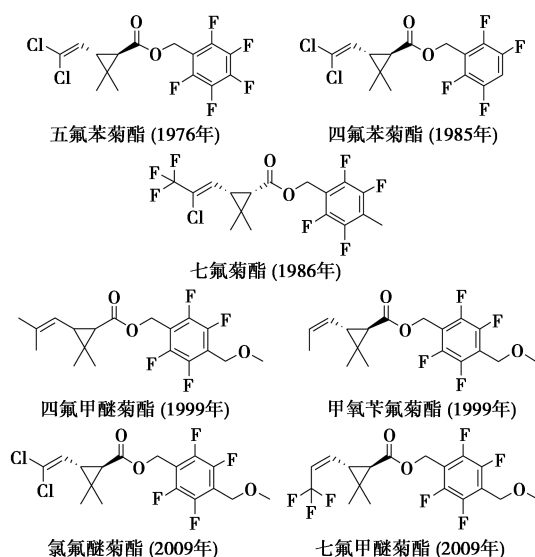


图 8 多氟苄酯类拟除虫菊酯

Fig.8 Multifluorobenzyl ester pyrethroids

值得一提的是由我国农化公司江苏扬农化工股份有限公司开发的品种氯氟醚菊酯(*Meperfluthrin*)^[27]和七氟甲醚菊酯(*Teflumethrin*)^[28]。氯氟醚菊酯结构中的酸部分采用了活性最高的右旋反式酸,这提升了化合物的生物活性,该品种的实际活性可以达到右旋反式烯丙菊酯的 15~20 倍,其毒力比四氟甲醚菊酯高 77%,2010 年已实现产业化。七氟甲醚菊酯是该公司推出的另一个新品种,以应对国外常温挥发型新剂型的新一轮进攻^[29]。经测定,其对淡色库蚊、家蝇的抑制活性优于甲氧苄氟菊酯,远优于富右旋反式烯丙菊酯,已经完成毒性测定,待制剂方面的研发完毕,该公司将进一步扩大该品种的杀虫剂市场。

3.4 非酯骨架的拟除虫菊酯

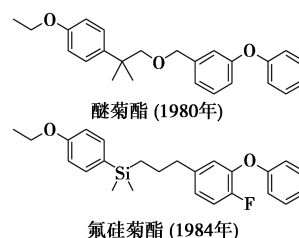


图 9 非酯骨架的拟除虫菊酯

Fig.9 Pyrethroids with ester bonds

3.4.1 醚菊酯

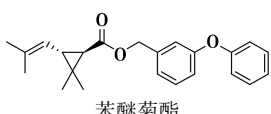
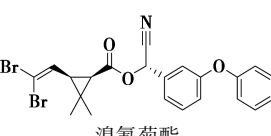
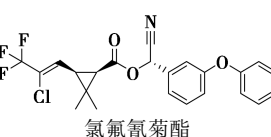
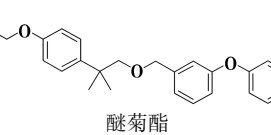
醚菊酯(*Etofenprox*),也称利来多,由日本三井东压公司开发。醚菊酯具有触杀、胃毒和内吸作用,对鳞翅目、半翅目、鞘翅目、双翅目等多种害虫有较好防效,但对螨类无效。醚菊酯对哺乳动物低毒(大鼠经口毒性 $LD_{50} > 10\,000\text{ mg/kg}$),对水生动物低毒,对作物安全。它的性质十分稳定,80℃下贮存 90 d 未见明显分解,在 pH 2.8~11.9 土壤中半衰期约 6 d,可用于稻田内褐飞虱等常见害虫的治理^[30]。

3.4.2 氟硅菊酯

氟硅菊酯(*Silafluofen*),又名硅白灵,由日本除虫菊株式会社公司开发。它是替代已禁用的有机氯(氯丹、灭蚁灵)及有机磷(毒死蜱)灭白蚁剂的理想品种。对白蚁兼具触杀、胃毒及驱避作用,适用于土壤及木材处理,或用作生产灭蚁材料的添加剂,以防白蚁危害。氟硅菊酯还对哺乳动物和鱼类低毒,硅原子的引入轻微地降低了杀虫活性,但大大降低了化合物对鱼类的毒性,这使其可以应用于水田作物^[31]。

表 1 不同类型拟除虫菊酯的比较

Tab.1 Comparison of different types of pyrethroids

类型	代表品种	优点	缺点
I 型拟除虫菊酯	 苯醚菊酯	1) 具有高击倒活性, 且对多种害虫有效 2) 易于降解、对环境污染小 3) 引入 3-苯氧基苄醇后, 光稳定性有一定提升, 合成成本也有所下降	1) 光稳定性依然很差, 只能用作卫生杀虫剂 2) 菊酸构建困难, 生产成本高 3) 对鱼类毒性较高
II 型拟除虫菊酯	 溴氰菊酯	1) α -氰基的引入使杀虫活性明显增强 2) 通过引入卤素等手段对菊酸改造后, 光稳定性有很大提高, 合成成本也进一步降低, 开始用于农业害虫的防治	1) 杀虫活性提升的同时也提升了毒性, 尤其是卤素的引入, 对鱼类等非靶标生物的毒性显著增强 2) 稳定性提高的同时也增加了环境污染的风险
含氟拟除虫菊酯	 氯氟氰菊酯	氟的引入使拟除虫菊酯具有了杀螨效果	含氟品种多对碱性环境不稳定
非酯骨架的拟除虫菊酯	 醚菊酯	1) 与传统拟除虫菊酯品种差别较大, 不仅对害虫有高杀虫活性, 而且对鱼类低毒 2) 新颖的骨架可能也具有新颖的作用机制, 具有很高的研究开发价值	1) 骨架虽然新颖, 但合成工艺并不成熟, 部分品种的生产成本较高 2) 当前的研究不够深入, 新品种的作用机制并不明确, 还需对其活性和毒性进一步研究和确证

4 拟除虫菊酯的结构改造研究

Zheng 等^[32]报道了一系列新型单卤代乙烯基拟除虫菊酯类化合物, 筛选出了一个高活性化合物 I, 它对蚊虫的毒力分别是溴氰菊酯的 2.6 倍、氯氰菊酯的 22.6 倍, 1 mg/L 浓度下, 化合物 I 对黏虫的致死率为 66.7%, 对蚜虫的致死率为 84.3%; 在 50 mg/L 浓度下, 对朱砂叶螨的致死率也能达到 91.1%, 该化合物是少数对螨虫有较高毒性的拟除虫菊酯, 该课题组在后续的研究中报道了化合物 I 最佳活性的手性构型^[33]。

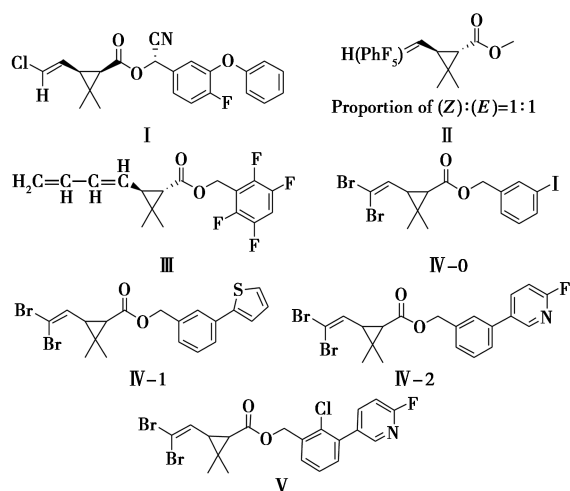


图 10 拟除虫菊酯衍生物

Fig.10 Pyrethroids derivative

巴西 Vicosia 大学 Elson 等^[34]报道了包括化

合物 II 在内的 5 种由 D-甘露醇为原料制备的新型拟除虫菊酯, 并测试了它们对菜豆象(施药量 50 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 按害虫体重每毫克施以 50 μg 化合物, 下同)、玉米象(施药量 50 $\mu\text{g}/\text{mg}$)、美洲大蠊(施药量 5 $\mu\text{g}/\text{mg}$)的杀虫活性。施以化合物 II 的测试害虫在施药 12 d 后几乎全部死亡, 化合物 II 对美洲大蠊和玉米象的杀虫活性比氯氰菊酯高 10% 以上。

意大利 CNR 有机合成和光化学研究所 Ferromi 等^[35]报道了由菊酸酯衍生出的几种高杀虫活性的烯基环丙烷羧酸酯, 其中化合物 III 对黄热病蚊、埃及伊蚊、致倦库蚊和家蝇均有良好的杀虫活性, 毒力与四氟苯菊酯、甲氧苄氟菊酯相当。

Zhu 等^[36]报道了一系列不含苯氧苄基的二卤代拟除虫菊酯的合成, 包括化合物 IV-0、IV-1 和 IV-2。其中化合物 IV-0 活性与溴氰菊酯相当, 但细胞毒性评价表明化合物 IV-0 对多巴胺能神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞系的毒性高于溴氰菊酯和氯氰菊酯, 因此不宜将其进一步开发。而化合物 IV-1 和化合物 IV-2 的毒性虽然低于化合物 IV-0, 但仍可以媲美氯菊酯, 且化合物 IV-1 和 IV-2 的细胞毒性很低, 再加上新合成的不含苯氧基的二卤烯基杂环拟除虫菊酯不产生污染物二苯并呋喃, 这对于后续药物的开发很有借鉴意义。两年后该课题组^[37]报道了一系列 2-氯联苯菊酯和 2-

苯基吡啶菊酯的制备和应用方法,其中化合物 V 的效果最为理想,其毒力大约是联苯菊酯的 4.69 倍,对白纹伊蚊的幼虫和成虫都有非常高的杀虫活性^[37]。此外,生态毒性测试表明化合物 V 对鱼类、水蚤、绿藻的毒性低于联苯菊酯,细胞毒性评价表明该化合物对人多巴胺能神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞系无毒,降解过程比联苯菊酯也更容易,是一个极具潜力的候选药物,相关研究成果目前已获专利授权^[38]。

5 结论

从天然除虫菊素到现在的各类拟除虫菊酯,已经历经了几十年的发展历程。英、法、日、美、德等多个国家积极参与到拟除虫菊酯的研发浪潮中,至今已产生了近百个新品种。在拟除虫菊酯不断发展迭代的过程中,相继暴露出了一些问题和不足。为了进一步提高其使用效果和安全性,可以在以下几个方面进行改进和发展:1)减少对非靶标生物的影响。要深入研究拟除虫菊酯对非靶标生物的作用机制,尤其是对其他昆虫和水生生物的毒性影响。同时也要加大投入开发选择性更高的拟除虫菊酯品种,减少对非靶标生物的误杀和破坏,从而维护生态平衡。2)降低环境残留与污染。一方面要优化生产工艺,减少生产过程中的危废排放,同时也要开发新型制剂配方,降低拟除虫菊酯在土壤和水中的残留量,减少其对生态环境的长期潜在危害。3)抗药性管理与创新。拟除虫菊酯中的许多品种已经在面临抗性的尴尬境地,要尝试开发新型拟除虫菊酯品种或与其他类型农药的复配剂,以提高防效并延缓抗药性的产生,也要积极监测害虫对拟除虫菊酯的抗药性发展,及时调整使用策略,避免过度依赖单一农药品种。

拟除虫菊酯杀虫剂需要不断创新和改进,以适应社会发展的需求。未来拟除虫菊酯杀虫剂的研发势必会更加注重环境友好性和生态安全性,减少对非靶标生物的影响。通过科学合理的使用和监管,拟除虫菊酯杀虫剂可以为农业生产和公共卫生做出更大的贡献。

参考文献:

- [1] 李昌兴,刘东东,高一星,等.新烟碱类杀虫剂的研究与开发进展[J].化学试剂,2023,45(3):29-36.
- [2] 张鹤耀,国菲,贾振军,等.拟除虫菊酯类农药残留检

- 测技术研究进展[J].分析试验室,2022,41(10):1 227-1 233.
- [3] 程暄生,赵平,于涌.天然除虫菊[J].农药,2005,44(9):10-13.
- [4] 韩云轩.拟除虫菊酯结构修饰的发展过程[J].世界农药,2020,42(1):8-15.
- [5] 王举梅,李兵,沈卫德.菊酯类杀虫剂和昆虫的抗药性关系研究进展[J].浙江农业科学,2010,(3):570-575.
- [6] DAVIES T E, O'REILLY A O, FIELD L M, et al. Knock-down resistance to DDT and pyrethroids: From target-site mutations to molecular modelling[J]. *Pest Manag. Sci.*, 2008, 64(11):1 126-1 130.
- [7] 汪诚信.有害卫生病防治[M].北京:化学工业出版社,2005.
- [8] 梁丽燕,越飞,李红艳,等.S-生物烯丙菊酯亚慢性经口毒性和致突变性研究[J].中国职业医学,2005,32(2):21-23.
- [9] 谢维跃,蒋佑清,李芸,等.新型拟除虫菊酯—丙炔菊酯的合成[J].中华卫生杀虫药械,2001,7(3):26-27.
- [10] ZHAO P, DONG X, CHEN X, et al. Stereoselective analysis of chiral pyrethroid insecticides tetramethrin and α -cypermethrin in fruits, vegetables, and cereals[J]. *J. Agric. Food Chem.*, 2019, 67(33):9 362-9 370.
- [11] 杨银书,李强,第五进学,等.右旋苯醚菊酯对蜚的防治效果研究[J].中华卫生杀虫药械,2014,20(5):465-467.
- [12] 朱嘉年,樊天霖,陈良,等.生物苜蓿菊酯的合成研究[J].农药,1982,(4):6-10.
- [13] 闻雅.氯菊酯的研究[J].农业灾害研究,2012,2(3):42-44.
- [14] 林跃华,龙清平.右旋苯氰菊酯的合成工艺研究[J].广东化工,2012,39(16):66-67.
- [15] 张江,周焰西.高效杀虫杀螨剂—甲氰菊酯[J].四川农业科技,1997,(1):24.
- [16] 华纯.拟除虫菊酯类农药的进展和剂型[J].世界农药,2009,31(5):39-44.
- [17] 邓宁.溴氰菊酯慢性暴露致鹌鹑肾损伤的机制研究[D].哈尔滨:东北农业大学,2023.
- [18] 曹广宏.氰戊菊酯的合成、加工与应用[J].农药,1990,29(2):50-52.
- [19] SHIGEK K, 马晓芳.新杀虫剂乙氰菊酯[J].农药,1989,28(4):40.
- [20] 胡金波,丁奎岭.有机氟化学:独特和有用的化学研究前沿[J].化学学报,2018,76(12):905-906.
- [21] 王爱芬,李小鹰.联苯菊酯的应用开发研究综述[J].白蚁科技,2000,17(2):3-10.
- [22] 祝捷,方维臻,陆群.氟胺氰菊酯的合成[J].农药,

- 2011, **50**(7):487-488.
- [23] 王学军, 霍新北, 宫学诗, 等. 两种剂型氟氯氰菊酯对家蝇的灭效分析[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 1997, **8**(6):434-435.
- [24] 王教飞, 顾双双. 氟丙菊酯合成工艺研究[J]. 广东化工, 2022, **49**(19):69-71.
- [25] 阚李斌, 周勇, 陈迎春, 等. 氯氟氰菊酯防治稻螟蛉试验[J]. 植保技术与推广, 1994, (5):37.
- [26] 罗守进. 七氟菊酯[J]. 农业灾害研究, 2013, **3**(5):19-21.
- [27] 吕杨, 戚明珠, 周景梅, 等. 卫生杀虫剂氯氟醚菊酯的创制研究[J]. 世界农药, 2014, **36**(6):25-28.
- [28] 戚明珠, 周景梅, 姜友法, 等. 新型卫生杀虫剂右旋七氟甲醚菊酯的创制开发[J]. 现代农药, 2011, **10**(4):15-19.
- [29] KAZUYA U, NORITADA M, TATSUYA M, et al. Metofluthrin: Novel pyrethroid insecticide and innovative mosquito control agent [J]. *J. Pestic. Sci.*, 2008, **33**(2):178-179.
- [30] 王天桃, 张应阔, 姜志宽, 等. 醚菊酯的合成及药效研究[J]. 中华卫生杀虫药械, 2005, **11**(6):390-393.
- [31] 丛杉, 沈德隆, 孙娜波, 等. 广谱杀虫杀螨剂氟硅菊酯的合成综述[J]. 现代农药, 2007, **6**(1):8-11.
- [32] ZHENG Z, WANG J, ZHANG D, et al. Design, synthesis, and insecticidal activities of novel monohalovinylated pyrethroids [J]. *J. Agric. Food Chem.*, 2011, **59**(4):1171-1177.
- [33] 郑祖彪, 李新军, 王翠翠, 等. 偏氯含氟菊酯异构体的合成及其杀虫活性[J]. 有机化学, 2011, **31**(10):1624-1630.
- [34] ELSON A, VANIA C, GABRIELA R, et al. Synthesis and insecticidal activity of an oxabicyclic lactone and novel pyrethroids [J]. *Molecules.*, 2012, **17**(12):13989-14001.
- [35] FERRONI C, BASSETTI L, BORZATTA V, et al. Poly-enylcyclopropane carboxylic esters with high insecticidal activity[J]. *Pest Manag. Sci.*, 2015, **71**(5):728-736.
- [36] ZHU Q, YANG Y, LAO Z, et al. Synthesis, insecticidal activities and resistance in aedes albopictus and cytotoxicity of novel dihaloacetylated heterocyclic pyrethroids [J]. *Pest Manag. Sci.*, 2020, **76**(2):636-644.
- [37] YANG Y, ZHU Q, ZHANG K, et al. Synthesis, antimosquito activities, photodegradation, and toxic assessment of novel pyrethroids containing 2-chlorobiphenyl and 2-chlorophenylpyridine [J]. *Pest Manag. Sci.*, 2021, **77**(6):2773-2784.
- [38] 张琨, 杨洋, 赵肃清, 等. 一种新型含氯联苯菊酯、制备方法及其应用; CN109896994[P]. 2019-06-18.