

文章编号:1674-2869(2011)05-0028-06

鱼尼汀受体激活剂的研究进展

曾志刚,王 潘,骆焱平*

(海南大学环境与植物保护学院,海南 儋州 571737)

摘 要:综述了鱼尼汀受体激活剂的三个品种,邻苯二甲酰胺类和邻甲酰胺基苯甲酰胺类鱼尼汀受体激活剂的结构与活性关系,并对其发展趋势和前景作了进一步展望.

关键词:鱼尼汀受体;激活剂;进展

中图分类号:TQ450.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2011.05.009

0 引 言

现代植物保护及现代农药的主体是绿色化学农药^[1]. 寻找杀虫活性好,生物选择性高,对蜜蜂、水生生物毒副作用小的新型杀虫剂已成为农药发展的迫切需求^[2],作为一种新型环保高效的杀虫剂——鱼尼汀受体激活剂应运而生. 鱼尼汀(ryanodine)、脱氢鱼尼汀(dehydroryanodine)是从南美杀虫植物尼亚那(*ryania speciosa*)植物中分离出来的. 鱼尼汀是一种肌肉毒剂,能够使昆虫肌肉麻痹用作杀虫剂,主要作用于 Ca^{2+} 通道,影响肌肉收缩. 鱼尼汀受体激活剂通过调节 Ca^{2+} 通道来阻断害虫的神经传输,最终导致害虫死亡. 早在 1945 年,鱼尼汀制剂就得到使用,主要是尼亚那植物的提取物. 实验证明,这些化合物对鳞翅目害虫,包括欧洲玉米螟、甘蔗螟、苹果小卷蛾、苹果食心虫、舞毒蛾等十分有效. 然而,由于鱼尼汀对人畜的毒性较大,引起哺乳动物僵直性麻痹,导致该

类化合物在 1993 年退出市场^[3]. 为了降低鱼尼汀对人畜的毒性,农药科研人员进行了大量的研究工作,在鱼尼汀受体激活剂方面取得了突破性进展,下面将鱼尼汀的品种及结构活性关系进行综述.

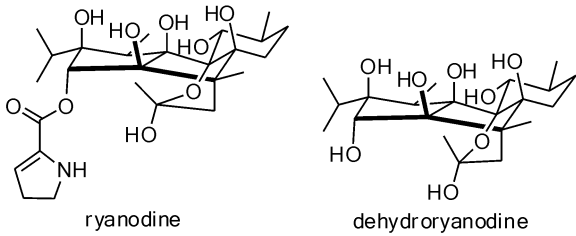


图 1 鱼尼汀及脱氢鱼尼汀结构
Fig. 1 Structures of ryanodine and dehydrory-anodine

1 鱼尼汀受体激活剂品种

近年来出现的鱼尼汀受体激活剂主要有氟虫酰胺(flubendiamide)、氯虫酰胺(chlorantraniliprole)和 CyazypyrTM(cyantraniliprole).

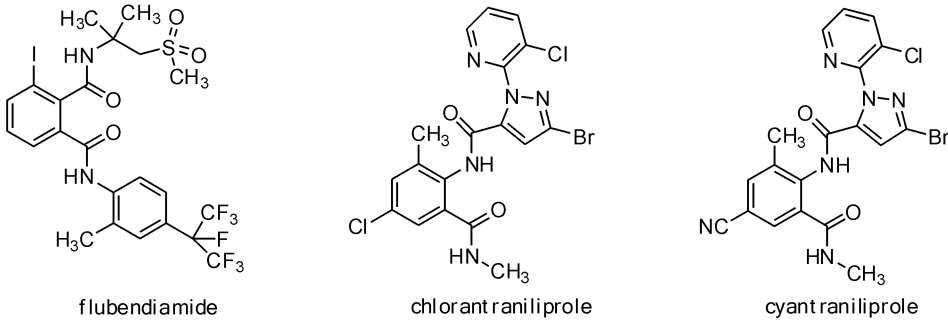


图 2 鱼尼汀受体激活剂商品化品种
Fig. 2 Commercial varieties of ryanodine receptor activator

收稿日期:2011-01-14
基金项目:海南省教育厅项目(Hj2009-19)
作者简介:曾志刚(1981-),男,湖北仙桃人,讲师,硕士研究生. 研究方向:杂环化合物的合成.
指导教师:骆焱平,副教授,博士,硕士研究生导师. 研究方向:新农药创制、生物农药. * 通信联系人

氟虫酰胺是第一个作用靶标为鱼尼汀受体的新型邻苯二甲酰胺类杀虫剂,由日本农药公司和拜耳公司共同开发,于 2007 年上市,广泛用于防治鳞翅目害虫,且毒性试验结果表明该类化合物对哺乳动物安全。氯虫酰胺和 Cyazypyr™ 是杜邦公司在日本农药公司工作的基础上,以氟虫酰胺为先导^[4],先后发现的两个高活性邻甲酰胺基苯甲酰胺类化合物,氯虫酰胺于 2008 年上市, Cyazypyr™ 预计 2012 年上市^[5]。氟虫酰胺、氯虫酰胺和 Cyazypyr™ 对鳞翅目等害虫有优异的杀虫活性,与现有杀虫剂无交互抗性,而且对哺乳动物安全,是目前比较理想的杀虫剂。

2 鱼尼汀受体激活剂结构-活性关系

2.1 鱼尼汀受体激活剂结构类型

由于氟虫酰胺和氯虫酰胺这两类化合物结构相似,作用机制相同,广谱高效低毒^[6-7],引发了各大研究机构的浓厚兴趣,相继以它们为先导化合物来进行鱼尼汀受体激活剂的创制研究工作,形成了以邻苯二甲酰胺类(phthalic acid diamides) I 和邻甲酰胺基苯甲酰胺类(anthranilic diamides) II 鱼尼汀受体激活剂,在结构 I 和 II 中, X 为卤素或烷基; R¹、R²、R³、R⁴ 为 H,烷基、芳基、酰基、杂环等取代基。Tohnishi 等^[7]通过对邻苯二甲酰胺类化合物构效关系的研究,认为只有邻甲酰胺基苯甲酰胺类化合物的杀虫活性最佳。

从大的方面来看,两类鱼尼汀受体激活剂的基本结构都可以划分为三个部分,对邻苯二甲酰胺类 I 而言,即为苯环部分、脂肪胺和芳胺部分,

对邻甲酰胺基苯甲酰胺类 II 而言,即为苯环部分、羧酸部分和胺部分。在鱼尼汀受体激活剂的创制过程中,基本上都是围绕这三个大的方面进行修饰衍生的。

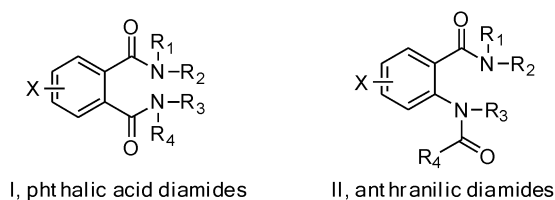


图 3 鱼尼汀受体激活剂的结构类型

Fig. 3 Structures types of ryanodine receptor activator

2.2 结构-活性关系

2.2.1 苯环上取代基的结构活性关系 两种结构类型中,苯环的 3 位或 5 位用卤素、甲基、氰基取代研究较多,活性较好。

在结构 I 中, X 以卤素取代较为常见,且卤素取代基 X 在苯环 3 位时活性最高,其中 3-I > 3-Br > 3-Cl > 3-F,说明卤素取代基的体积越大、亲酯性越高,活性越好。在商品化的品种及类似物中,苯环 3 位被碘代最为常见,如化合物 1、化合物 3 的苯环 3 位均被碘取代,化合物 2 苯环 3 位被氯取代,其中化合物 1 和 2 是拜耳公司^[8]报道的具有光学活性的化合物,对昆虫、蜘蛛类节肢动物和线虫有特别的防治效果,特别是化合物 1,在 20 mL/L 时,可以 100% 杀死甜菜夜蛾幼虫。化合物 3 由日本农药公司^[9]报道,该化合物对抗性害虫表现出很好的防治效果,甚至在较低剂量下优于其它杀虫剂,在 50 mg/L 时便可 100% 防治小菜蛾。

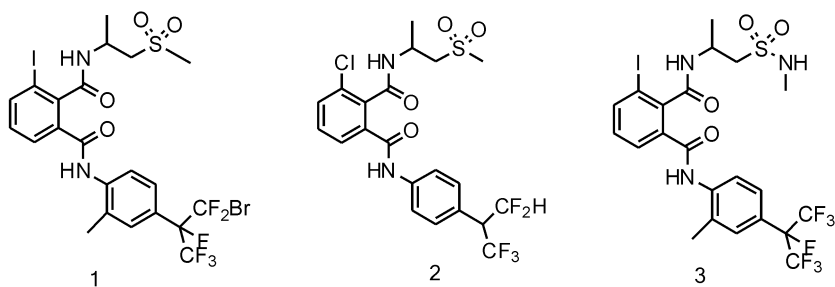


图 4 示例化合物结构

Fig. 4 Structures of the sample compounds

在结构 II 中,卤素一般出现在苯环的 3 位或 5 位,而甲基一般出现在苯环 3 位,氰基则出现在苯环 5 位。如杜邦公司^[10-11]报道的化合物 4、5,其苯环 3、5 位分别被卤素、甲基和卤素取代,都具有较好的杀虫活性,其中化合物 5 能有效防治鳞翅目害虫,且对植物安全。化合物 6 由杜邦公司报道^[12],苯环 3 位被甲基取代,具有较好的杀虫活

性。化合物 7、8 为杜邦公司^[13]报道,苯环 3、5 位分别被甲基和氰基取代,表现出很好的杀虫活性,其中化合物 8 为含硅类杀虫剂,对小菜蛾和夜蛾起到很好的防治效果^[14],并对作物安全。

2.2.2 R¹、R² 取代基的结构-活性关系 当 R¹ 为 H、R² 为脂肪烷烃、芳环、杂环,特别是 S 原子的引入对活性有明显的提高。

对于结构 I 而言,以 R^2 为脂肪烷烃时引入 S 原子较为多见.如日本农药公司报道的化合物 9、10、11, R^2 为脂肪烷烃部分以硫醚形式引入,对鳞翅目害虫有很好的防治效果,其中化合物 9 在 5 mg/L 时,便对斜纹夜蛾表现出了很好的活性^[15],化合物 11 在 50 mg/L 时对斜纹夜蛾和小

菜蛾防治效果达到 100%^[16].化合物 12^[17]、13^[16], R^2 为含砷的脂肪烷烃化合物,前者杀虫活性优于氟虫酰胺,后者在 50 mg/L 时对斜纹夜蛾和小菜蛾的防治效果都达到了 100%.当然,当 R^2 为芳环硫醚化合物 14^[18],在 50 mg/L 时可 100%防治斜纹夜蛾和小菜蛾.

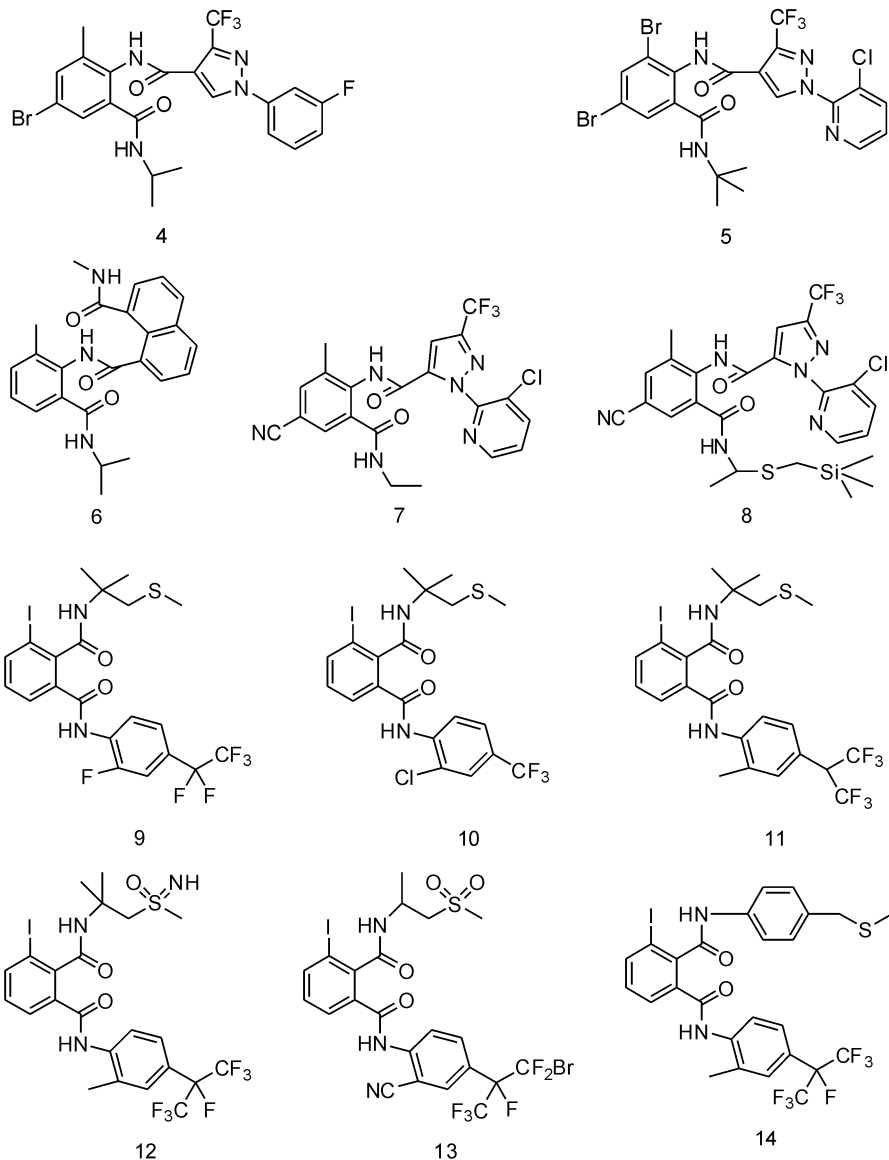


图 5 示例化合物结构

Fig. 5 Structures of the sample compounds

对于结构 II 而言,当 R^2 为脂肪烷烃时,如先正达公司^[19-20]报道的杀虫杀螨剂化合 15、16、17,其中 15、16 为脂肪烷烃部分引入砷的结构,对豆蚜、烟芽夜蛾、烟(桃)蚜、小菜蛾有较好防效.当 R^2 为芳环或杂环时,如日本农药公司报道的化合物 18、19、20,其中 18 的 R^2 为芳环,对小菜蛾有较好的防治效果^[21];19 的 R^2 为含 S 杂环,除表现出较好杀虫活性外,还表现出一定的杀菌和除草活性^[22].

2.2.3 R^3 、 R^4 取代基的结构活性关系 当 R^3 为 H、 R^4 为烷基、芳环或杂环芳基时,化合物具有

较好的杀虫活性,当 R^4 为芳基时,取代基位于芳环对位时活性最高,如 F 原子取代,特别是多 F 原子的引入对活性增加显著.

以结构 I 为例,当 R^3 为 H,以 R^4 为芳环最为常见,且当取代基如含氟烷基、杂环等位于芳环对位时活性最好.如日本农药公司^[23-24]报道的化合物 21、22,先正达公司^[25]报道化合物 23,芳环对位均被含氟烷基取代,其中化合物 21、22 在 50 mg/L 时对斜纹夜蛾和小菜蛾防治效果达到 100%,化合物 23 在 400 mg/L 对烟芽夜蛾、小菜蛾、灰翅夜

蛾等防效大于 80%。化合物 24 由拜尔公司报道^[26],芳环对位为杂环,且杂环上又连有含氟烷基,杀虫活性非常突出,在 0.8 mg/L 时对水稻纵卷叶螟的防效达到 80%。

以结构Ⅱ为例,当 R³ 为 H,以 R⁴ 为杂环最为常见,且当 R⁴ 为吡啶、嘧啶、吡咯、噻吩、噻唑、吡唑、噁唑、三唑以及苯基吡唑、吡啶基吡唑等各种不同杂环时,吡啶基吡唑对小菜蛾的杀虫活性最好^[27],当吡唑的 3 位取代基为 Br 或 CF₃ 时,表现出很高

的杀虫活性。如日本石原产业公司^[28]报道的化合物 25,先正达^[29]报道的化合物 26,具有较好的杀虫活性,其中化合物 25 在较低剂量 3.1 mg/L 下可完全控制甘蓝斜纹夜蛾幼虫。化合物 27 对草地夜蛾防效大于 80%^[30]。化合物 28 在 50 mg/L 时对小菜蛾、斜纹夜蛾、烟(桃)蚜和蚕豆微叶蝉具有很好的防治效果^[31]。另外,当 R⁴ 为芳环时,取代基位于芳环对位活性较好。如日产化学工业公司报道的化合物 29 对环境友好、低毒,对斜纹夜蛾防效超过 80%^[32]。

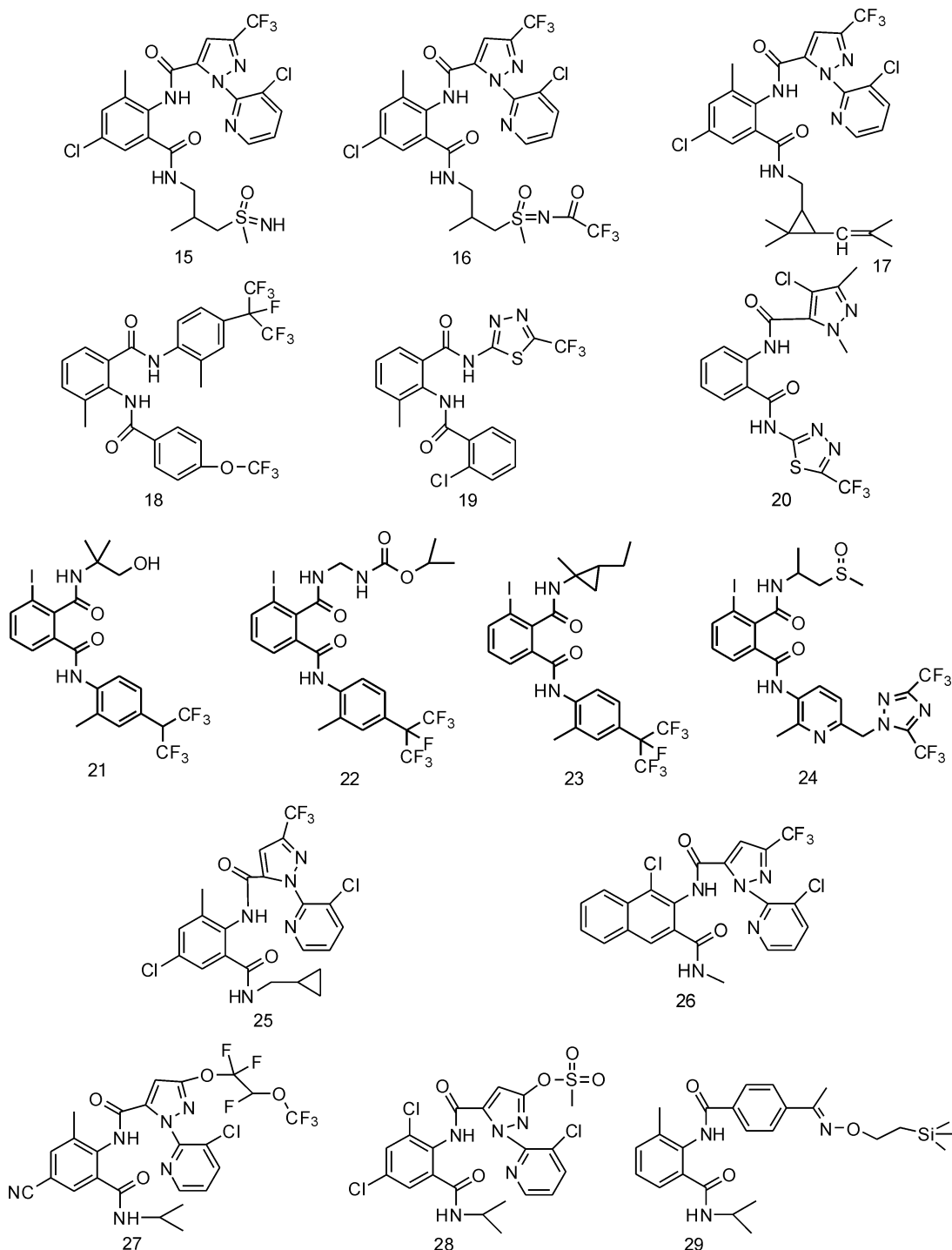


图 6 示例化合物结构

Fig. 6 Structures of the sample compounds

3 结 语

比较可以发现,上述结构-活性关系不是单一存在的,往往是多个基团在同一化合物中并列存在,并且这些化合物都具有一个共同的结构特性,大多保留了酰胺基与胺酰基在苯环上保持邻位的关系.随着研究不断深入,结构活性关系的进一步阐明,这样更加有利于该类受体激活剂的研究与开发.

该类杀虫剂自 2007 年陆续上市以来,由于作用机理独特,与现有杀虫剂无交互抗性,且杀虫的持效期长,杀虫效果显著,已经赢得广大农户喜爱.因此,进一步研究开发这类农药成为农药科研者的首要选择.

参考文献:

[1] 钱旭红. 我国绿色化学农药的基础研究进展——先导结构和作用靶标[C]. 植物保护科技创新与发展——中国植物保护学会 2008 年学术年会论文集, 2008: 3-4.

[2] 陈 达, 李 阳, 余 勇, 等. 苯基吡啶类衍生物的合成[J]. 武汉工程大学学报, 2010, 32(5): 31-33, 37.

[3] United States Environmental Protection Agency R. E. D FACTS Ryanodine; <http://www.epa.gov/oppsrrdl/REDs/factsheets/2595fact.pdf>.

[4] 李 洋, 李 森, 柴宝山. 新型杀虫剂氟虫酰胺[J]. 农药, 2007, 46(3): 148-153.

[5] 刘长令. 2008 年公开的新农药品种[J]. 农药, 2009, 48(1): 60-60.

[6] Ralf N. Perspectives Insecticide Mode of Action; Return of the Ryanodine Receptor[J]. Pest Manag Sci, 2006, 62: 690-692.

[7] Tohnishi M, Nakao H, Furuya T, et al. Flubendiamide, a Novel Insecticide Highly Active Against Lepidopterous Insect Pests [J]. J Pesticide Sci, 2005(30): 354-360.

[8] Fischer R, Funke C, Malsam O, et al. Optically Active Phthalamides and Their Preparation. Agronomical Compositions, and Use as Insecticides and other Pesticides; WO 2006024412[P]. 2006-03-09.

[9] Yamaguchi M, Nakao H, Goto M, et al. Preparation of Sulfonamide Derivatives as Insecticides for Agricultural and Horticultural Use; WO, 2004018415[P]. 2004-03-04.

[10] Lahm G P, Selby T P. Preparation of Pyrazolylcarbonyl Anthranilamides as Insecticides; WO, 2005118552[P]. 2005-12-15.

[11] Lahm G P, Selby T P, Stevenson T M. Arthropodical Anthranilamides; WO, 2003015519[P]. 2003-02-27.

[12] Selby T P, Sun K M. Insecticidal 1, 8 - Naphthalenedicarboxamides and Their Preparation, Use, and Compositions; WO, 2002032856 [P]. 2002-04-25.

[13] Hughes K A, Lahm G P, Selby T P, et al. Preparation of Cyano Anthranilamide Insecticides; WO, 2004067528[P]. 2004-08-12.

[14] Lahm G P, Selby T P, Stevenson T M. Preparation of Anthranilamide Derivatives for Controlling Invertebrate Pests; WO, 2004033468[P]. 2004-04-22.

[15] Nakao H, Harayama H, Yamaguchi M, et al. Preparation of Phthalamide Derivatives as Insecticides; WO, 2002088074[P]. 2002-11-07.

[16] Goto M, Yamaguchi M, Harayama H, et al. Preparation of Aromatic Amides as Agrohorticultural Insecticides; WO, 2002094765[P]. 2001-11-28.

[17] Jeanguenat A, O' Sullivan A C. Preparation of Phthalamide Derivatives as Insecticides; WO, 2006032462[P]. 2006-03-30.

[18] Goto M, Shimizu T, Tohnishi M, et al. Preparation of Phthalamide Derivatives as Insecticide; WO, 2002 094766[P]. 2002-11-28.

[19] Jeanguenat A, O' Sullivan A C. Anthranilamide Derivatives as Insecticides, and Their Preparation, Pesticidal Compositions and Formulation; WO, 2006061200[P]. 2006-06-15.

[20] O'Sullivan A C, Hughes D, Jeanguenat A, et al. Preparation of Anthranilamide Derivative Acaricides and Insecticides; WO, 2006040113[P]. 2006-04-20.

[21] Nakao Isami, Matsuzaki Y, Harayama H, et al. Preparation of Benzamides and Their Use as Agrochemicals; JP, 2003034671[P]. 2003-02-07.

[22] Nakao H, Matsuzaki Y, Tohnishi M, et al. Preparation of Thiadiazole Derivatives as Agricultural Pesticides; WO, 2002092584[P]. 2002-11-21.

[23] Goto M, Yamaguchi M, Harayama H, et al. Preparation of Aromatic Amides as Agrohorticultural Insecticides; WO, 2002094765[P]. 2002-11-28.

[24] Tohnishi M, Kohno E, Nakao H, et al. Preparation of Aromatic and Heteroaromatic Diamide Derivatives as Insecticides; WO, 2001046124[P]. 2001-06-28.

[25] O' Sullivan A C, Luts W, Jeanguenat A, et al. Phthalamide Derivatives, and Their Preparation, Agrochemical Compositions, and Use as Insecticides ; WO, 2006024523[P]. 2006-03-09.

[26] Fischer R, Funke C, Malsam O, et al. N -

heterocyclyl Phthalic Acid Diamides as Insecticides; WO, 2006053643[P]. 2006-05-26.

[27] Lahm G P, Myers B J, Selby T P, et al. Insecticidal Anthranilamides; WO, 0170671[P]. 2001-09-27.

[28] Koyanagi T, Morita M, Nakamoto K. Preparation of Anthranilamides as Pesticides; WO, 2005077934[P]. 2005-08-25.

[29] Hughes D, Peace J E, Riley S. Preparation of Pyrazolecarboxamides as Novel Insecticides; WO, 2005085234[P]. 2005-09-15.

[30] Hughes K A, Lahm G P, Selby T P. Novel Pyrazolebased Anthranilamide Insecticides and Their Preparation, Compositions, and Use; WO, 2004046129[P]. 2004-06-03.

[31] Nakao H, Matsuzaki Y, Tohnishi M, et al. Preparation of Thiadiazole Derivatives as Agricultural Pesticides; WO, 2002092584[P]. 2002-11-21.

[32] Mita T, Hotta H, Shimomiya D, et al. Preparation of N-(Thio)acyl(thio)anthranilamides as Insecticides and Acaricides;JP, 2003212834[P]. 2003-07-30.

Progress on ryanodine receptor activator insecticides

ZENG Zhi-gang, WANG Pan, LUO Yan-ping

(College of Environment and Plant Protection of Hainan University, Danzhou 571737, China)

Abstract: This article reviewed three varieties of ryanodine receptor activators, structure-activity relationships of phthalic acid diamides and anthranilic diamides, the developing trends and prospects of new ryanodine receptor insecticides were also introduced.

Key words: ryanodine receptor; activators; progress

本文编辑:张瑞



(上接第 27 页)

Synthesize of Nanometer-sized ZrO₂ and its adsorption behavior of copper

YU De-zhong, WANG Si-si, WAN Qi-jin

(School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, Wuhan 430074, China)

Abstract: A new and simple method using nanometer-sized ZrO₂ as a solid phase extractant coupled with spectrophotometry was proposed for determination of copper(Ⅱ). The nanometer-sized ZrO₂ was prepared through sol-gel method. And the adsorption pH curve、adsorption capacity was obtained. It was found that the fraction of adsorbed Cu²⁺ was more than 95% under pH 9.0—11.0, and 0.7 mol·L⁻¹ HCl was sufficient for complete elution. Nanometer-sized ZrO₂ possesses a significant capacity (3.1 mg/g) for the adsorption of Cu²⁺. The fraction of Cu²⁺ absorbed on the recycled nanometer-sized ZrO₂ still reached quite a high level, which showed that the nanometer-sized ZrO₂ was reusable in practice. The study on interference of co-existing ions indicated that ZrO₂ had high selectivity for copper ion. The method was applied to enrichment of trace copper (Ⅱ) in water samples with satisfactory results.

Key words: nanometer-sized ZrO₂; Cu; separation and enrichment; adsorption

本文编辑:张瑞