

刘长令, 关爱莹, 李森, 等. 中间体衍生化法与新农药创制[J]. 农药, 2019, 58(3): 157-164.

中间体衍生化法与新农药创制

刘长令, 关爱莹, 李森, 杨吉春

(沈阳中化农药化工研发有限公司 新农药创制与开发国家重点实验室, 沈阳 110000)

摘要:针对新农药创制难度大、成功率低等特点, 创建了“中间体衍生化法”。该方法的特点: 在研究之初就考虑开发, 选用便宜易得、安全环保的原料, 采用易于产业化的反应, 确保产品专利权稳定、性价比优势显著。大量实践证明该方法可大幅提高新农药创制的成功率。针对农业生产中重大病虫害防治难题, 采用“中间体衍生化法”设计新农药分子, 发明了系列农药新品种, 均获国内外发明专利授权, 部分品种已实现产业化, 并产生很好的经济、社会和环境效益, 市场前景广阔。

关键词: 中间体衍生化法; 新农药创制; 品种; 专利; 市场

中图分类号: TQ460.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1006-0413(2019)03-0157-08

The Intermediate Derivatization Method and Novel Agrochemical Discovery

LIU Chang-ling, GUAN Ai-ying, LI Miao, YANG Ji-chun

(State Key Laboratory of the Discovery and Development of Novel Pesticide, Shenyang Sinochem Agrochemicals R&D Company Ltd., Shenyang 110021, China)

Abstract: Aiming at the characteristics of great difficulty and low success rate in the discovery and development of novel agrochemicals, 'the intermediate derivatization method' was established. This method has the following advantages: the future development is concomitantly considered at early research stage, selecting economically available and environmentally friendly raw materials, adopting easy-to-industrialized chemical reactions, to ensure the product with stability of patent rights and high cost-effectiveness advantages. A lot of practices have proved that the method can improve significantly the success rate of new agrochemical discovery. Faced with prevention and control of major diseases/pests/weeds in agriculture, the intermediate derivatization method was employed to design new agrochemical molecules, the patents of a series of new agrochemical candidates were all granted by domestic and foreign countries, some products were successfully launched to market with good economic, social and environmental benefits, and broad market prospects.

Key words: the intermediate derivatization method; new agrochemical discovery; product; patent; market

1 我国绿色农药创制概况

绿色农药创制难度大, 属原始创新, 也是多学科交叉的复杂系统工程, 具有周期长、投资大、成功率低、竞争激烈等特点^[1-7], 也正因为如此, 我国创制的农药品种数量极少。目前世界常用的农药品种600余种, 其中我国发明的仅有10余种, 致使我国高端农药品种基本依赖进口, 严重制约了有害生物防治水平, 亟需创制具有自主知识产权、安全高效的新农药品种。事实上, 自1985年专利法实施后, 创建绿色农药分子设计的新方法, 加速具有自主知识产权、安全、高效新农药品种的创制, 始终是我国重大科技攻关课题^[8-11], 也与农业生产安全、农产品质量安全 and 生态环境安全等密切相关。2018年绿色农药创制又被中国科协列为60个“硬骨头”重大科技难题之一^[12]。

为什么新农药创制周期越来越长、成功率越来越低, 难度越来越大? 新农药创制不仅包含方法创新和产品创新, 还有工艺过程创新和应用创新, 其中产品创新最难, 通常说的原始创新也是指产品创新, 新产品不仅要求效果好, 成本低, 而且要比现有产品更安全。公众对安全风险评估等要求越来越高, 农药登记标准在不断完善、不断提高, 以及农业病虫害种类繁多、繁衍与变异速度快, 分子靶标或受体结构很难确定, 致使新农药创制目前仍处于“试错”(trial-and-error testing)^[13-14]的时代, 据报道1956年800个化合物就可以筛选出一个产品, 之后1970年8000个化合物筛选一个产品, 再后1980年2万个化合物筛选一个产品, 尽管有计算机辅助设计的帮助, 目前仍需要16万个化合物才能筛选出一个“好”产品。以上导致新农药研发周期越来越长, 成功率越来越低, 难

收稿日期: 2019-02-05

作者简介: 刘长令(1963—), 男, 教授级高工, 从事新农药创制研究。E-mail: liuchangling@vip.163.com。

度亦愈来愈大。也只有严格登记标准,才能确保获准登记的新农药高效、安全性高、低风险,环境友好^[1-2,5-7,13-18]。

众所周知,以环境相容的天然产物为模版开展优化研究,是实现农药绿色化的重要途径。肉桂酸、尿嘧啶、香豆素等是广泛分布于植物界中的次生代谢物质,环境相容性好,具有一定的生物活性,且毒性低、分子量小、易于合成和结构多样化衍生。因此,以这些天然产物为模板、中间体,或者以合成这些天然产物的原料为中间体,进行化学反应与修饰,研制仿生新农药品种,不仅可以提高活性并解决天然产物来源不易和不稳定如见光分解等的难题,也有利于环境保护和持续发展^[7,17,18-23]。

2 中间体衍生化法的创立

针对绿色农药品种原始创新重大科技难题,经过20多年的探索、实践与研究,创建了绿色农药分子设计和品种创制的新方法“中间体衍生化法”,从市场和化学角度出发,把新农药创制的复杂过程简单化,大量实践结果表明,采用中间体衍生化法研制新农药品种,可大幅度提高新农药创制成功率、降低研发成本。

关于“中间体衍生化法”已经发表过多篇文章^[15,24-31],也出版过专著《新农药创制与合成》^[6],如发表在Chemical Review上的综述^[29],目前对其本身研究又有进展,特此撰文,供参考!

2.1 中间体衍生化法的技术思路

农药创新与医药相似,如果能知道受体的三维结构,设计化合物就相对容易了,但由于病虫害种类繁杂,变异速度快,很难研究清楚受体的结构;即使搞清楚受体的结构,由于施药方式的不同,计算机预测在细胞或者分子水平有效的化合物,绝大多数在活体测试时却没有效果,所以,就如前文所述,目前新农药创制研究仍处于“试错”的时代,类似不知锁头结构配钥匙(Lock and Key),只能多试,多总结,但如何做,才能使效率更高?也就是如何做才能提高满足市场需求新农药的创制成功率?如何使复杂问题简单化?

首先从市场角度分析,如果希望新农药的市场占有率高,就必须具有独占市场的专利权和性价比(高安全性、高活性、低成本)优势。而专利授权必须具备的“三性”即新颖性(首创性)、创造性(先进性)和实用性由化学结构决定;性价比与性能和成本有关,其中性能如活性和安全性也由化学结构决定,成本则与化学结构及其制备所需要的原料(中间体)的价格、工艺或反应过程有关,即农药的专利、性能与成本都与化学结构有关。

其次从化学角度分析,农药多属于小分子,分子量

大多在150~500之间,基于逆合成分析^[32],农药品种的化学结构则是由一个或几个原料(中间体)经化学反应得到,因此选择适宜的原料或中间体是关键。

综上,通过20多年的研究实践,创建了“中间体衍生化法”^[6,15,24-31]。

2.2 中间体衍生化法的关键技术

中间体衍生化法创制新农药品种与现有方法不同之处:在绿色农药分子设计之时,同步考虑开发,确保未来产品的专利权稳定、性能与成本优势显著。

在研究之初就考虑开发,首先选用便宜易得、安全环保的原料(中间体)(考虑成本与安全性),设计现有专利保护范围之外的新农药分子或新化合物(确保化学结构新颖),同时利用常规、易于工业化的化学反应合成新化合物(确保制造成本低廉);其次对合成的新化合物按照农药研究程序进行测试(包括生物活性筛选、安全性评价等),发现新的先导化合物;随后经多轮DSTA即“设计-合成-测试-分析”优化研究,筛选出安全性好、活性高的化合物(确保先进性和实用性)。依照此方法筛选获得的化合物,具备了专利授权需要的“三性”和性价比优势^[6,15,24-31,33-37]。利用该创新方法,不仅可以进行“Me too”研究,也可以进行全新结构化合物的研究,大幅度提高了新农药创制的成功率。

以丁香菌酯为例,逆合成分析见图1。

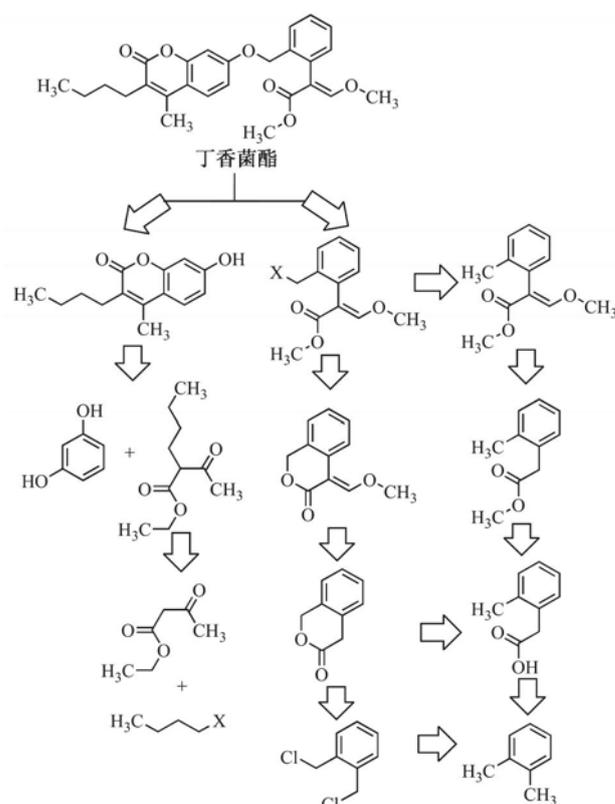


图1 丁香菌酯的逆合成分析

丁香菌酯主要原料是二甲苯、乙酰乙酸乙酯、间苯二酚和氯丁烷。丁香菌酯结构新颖,与现有农药品种结构显著不同,且防病效果好,因此获得多国发明专利,专利授权范围较大,说明专利权稳定;其性能主要由化学结构决定,成本与结构及其相关主要原料二甲苯、乙酰

乙酸乙酯、间苯二酚和氯丁烷的价格及相关反应有关(见图2),相关原料便宜、易得、安全,且采用的反应适宜于工业化,因此成本低廉,加上防治苹果树腐烂病和水稻纹枯病等效果好,且安全环保,因此性价比优势显著,应用前景广阔。

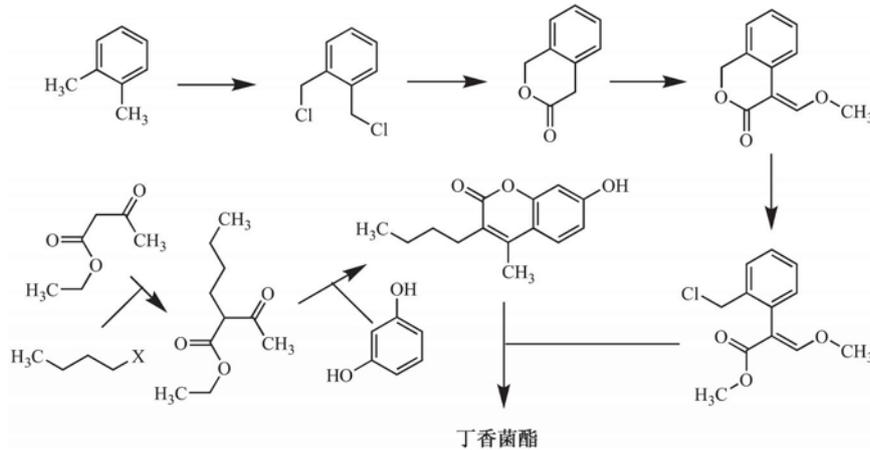


图2 丁香菌酯的合成路线

2.3 中间体衍生化法的具体实施

中间体衍生化法是在市场分析和逆合成分析基础上创建的,关注的重点是中间体(原料),所选中间体需具有结构简单、容易合成、安全性好、价格便宜等特点。主要来源:1)常用、易得的原料或其经化学反应获得的新中间体;2)有活性的天然产物或其片段,已知农药、医药品种或其片段或其合成原料。

在实际应用中,根据中间体(原料)的特点和来源不同,该创新方法又分为如下3种^[6,24-27]:

1)直接合成法:用结构简单的中间体,进行进一步化学反应得到新化合物,经生物活性和安全性测试,发现新先导化合物,经DSTA优化研究,发明结构全新、性能优异的候选农药品种(见图3)。

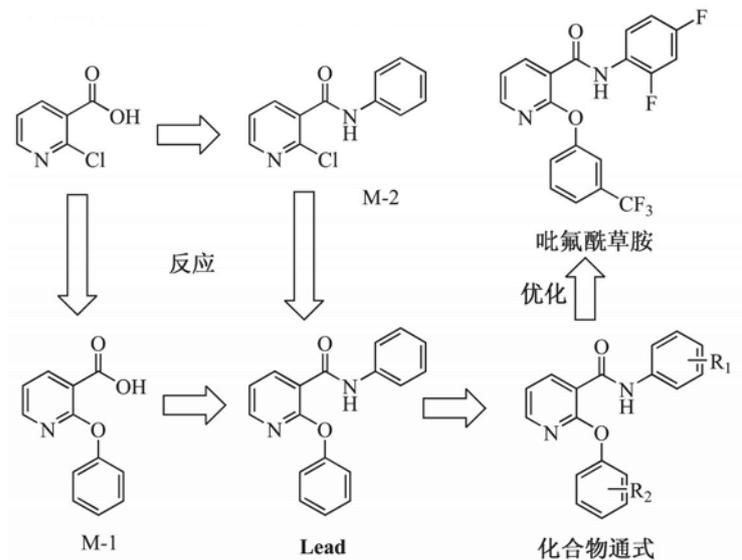


图3 除草剂吡氟酰草胺的创制路线(2-氯烟酸为原料,直接合成法)

2)替换法:使用所选的中间体替换已知农药品种结构的一部分(通常为非等排替换,也可以等排替换,类似生物等排),得到已有专利范围外的新化合物,经测试和优化研究,发明性能更优的候选农药品种(见图7、9、10)。

3)衍生法:利用已知具有生物活性的化合物作为中间体,进行衍生得到新化合物,经测试和优化研究,发明性能更优或性能完全不同的候选农药品种(见图4)。

以上3种方法可单独使用,也可以同时或交替使用

(见图5、6、8)。

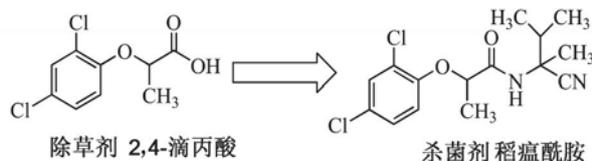


图4 杀菌剂稻瘟酰胺的创制路线(衍生法)

3 中间体衍生化法的实际应用

中间体衍生化法为新农药原始创新提供了一种新思路,使新农药创制的复杂过程简单化,并确保农药品种专利权稳定、性价比优势显著。据报道,国外一个农药品种的创制通常需要筛选16万个化合物^[1],成功率低,其主要原因是大多候选化合物安全性差或性价比不高。1999—2013年,我们团队采用中间体衍生化法,选用便宜易得、安全环保的原料(中间体)并采用易于工业化的化学反应,大幅提高了“高效低毒、环境友好、性价比优势突出”候选化合物的发现几率,从3万个化合物中可选出3个农药品种和10多个候选农药品种,使新农药创制成功率提高了90%。

“中间体衍生化法”在实际应用中证实了其普适性。除了在我们团队中取得了好的成效外,其他单位如青岛清原抗性杂草防治有限公司(青岛清原)、山东省联合农药工业有限公司(山东联合)应用该创新方法也取得了满意的效果。青岛清原发明了4个除草剂,其中环吡氟草酮和双唑草酮已获准登记并实现了产业化;山东联合发明了多个杀菌剂和杀线虫剂^[38-39],其中杀菌剂氟醚菌酰胺已获准登记并实现了产业化。通过实践,“中间体衍生化法”证明了其优势,不仅突破了已有专利保护,而且可发明性能更优的产品,大幅度提高新农药创制的效率与成功率、缩短研发周期、降低研发成本。

2014年8月刘长令受邀在美国旧金山召开的IUPAC国际农药大会做大会主旨报告《有效创制新农药品种的途径:中间体衍生化法》^[27]。

“中间体衍生化法”得到了同行的好评:英国Agranova公司总裁Rob Bryant博士在2012年11月世界农用化学品大会上做报告,评价“中间体衍生化法是一种成效显著的创新方法”^[40];2013年3月国际重要农药刊物《Agrow》也报道了该方法及其应用成果,认为“该方法可以有效地进行新农药创制”^[41];国际期刊《Bioorg. Med. Chem.》(农药特刊)主编Stephane Jeanmart评价中间体衍生化法“通过总结现有活性化合物的创制,提出了一种与众不同的创新方法”^[42];拜耳高级研究人员McConnell博士在《J. Agric. Food Chem.》发表关于第13届IUPAC国际农药会议总结中评价“中间体衍生化法是一种高效可行的新农药创新途径”^[43]。

4 中间体衍生化法与农业重大病害防治药剂的原始创新

针对农业重大病虫害防治药剂缺乏的难题,采用中间体衍生化法,以天然产物为模板,发明新型高效、环境友好的仿生农药品种,获准登记、实现产业化、获得大面积推广应用,产生很好的经济、社会和环境效益。

4.1 杀菌剂氟吗啉

针对霜霉病、晚疫病等毁灭性气传病害,以对氟苯甲酸为中间体,对先导化合物天然产物肉桂酸衍生物进行结构改造,通过结构活性关系研究,发明了环境相容性好、兼具很好预防及治疗活性的氟吗啉(英文通用名称flumorph),解决了该类杀菌剂治疗活性差的重大缺陷,极大提高了防效并实现产业化,为我国新农药创制起到示范带动作用^[6-7,44-45]。具体创制路线和合成见图5。

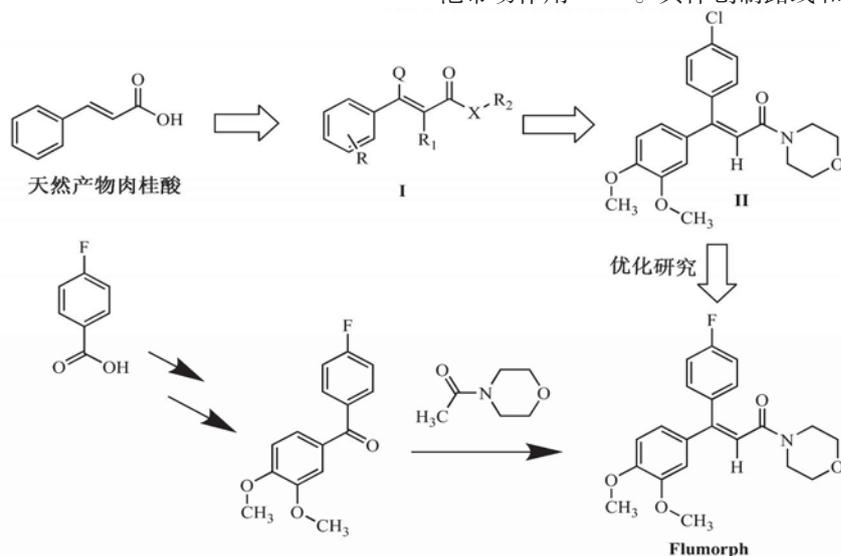


图5 氟吗啉的创制路线与合成方法(替换法、衍生法)

4.2 杀菌剂丁香菌酯

针对重大病害如苹果树腐烂病(类似癌症)以及水稻纹枯病等,以天然产物香豆素为模板和中间体,进行衍生,并引入甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂的结构片段,经过多轮DSTA即“设计-合成-测试-分析”研究,3次先导化合物的优化升级,最终成功发明了由香豆素和甲氧基丙

烯酸酯2个天然产物片段组成、仅含碳、氢、氧3种元素的新型仿生杀菌剂丁香菌酯(英文通用名称coumoxystrobin),获中、美、欧、日多国发明专利^[46-47]。丁香菌酯对苹果树腐烂病和水稻纹枯病的防治效果显著优于多种常用药剂^[48-49],于2010年获准新农药登记,并实现了产业化。具体创制路线见图6。

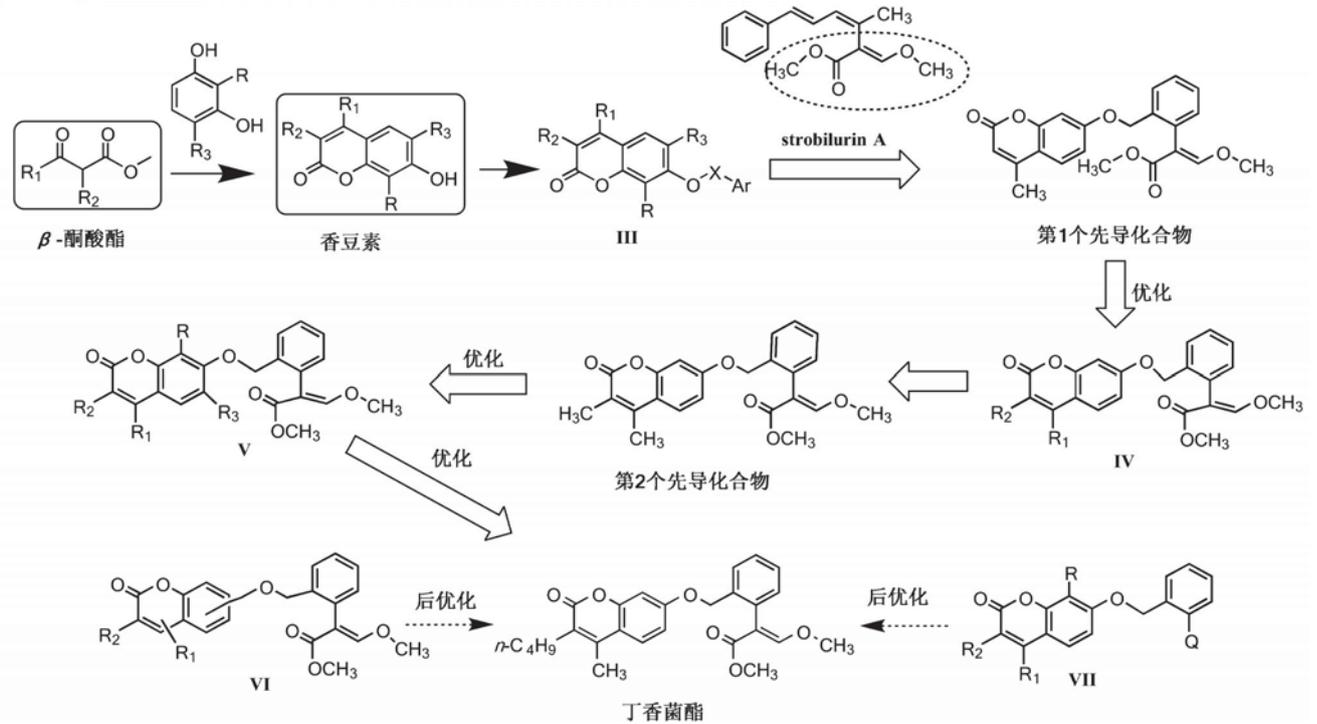


图6 丁香菌酯的创制路线(替换法、衍生法)

4.3 杀菌剂唑菌酯

针对霜霉病、稻瘟病、白粉病、炭疽病等重大病害,以制备香豆素的中间体为原料,首先合成关键中间体取代吡唑,替代杀菌剂丁香菌酯结构中的香豆素部分。经过多轮DSTA即“设计-合成-测试-分析”研究,发明了获中、美、欧、日和巴西等多国专利、性能独特的唑菌酯(英文通用名称pyraoxystrobin),在增强植物本身抗病能力、防治众多重要病害如霜霉病、稻瘟病、白粉病、炭疽病等

的同时,还拥有其他产品不具备的杀虫、抗病毒和促进作物生长的性能,增产非常显著(仅作为植物生长调节剂可使马铃薯、苹果、水稻均增产超10%)。利用组合增效原理,发明目前我国唯一由2个具有自主知识产权的唑菌酯和氟吗啉组成的新产品“百达通”,扩大应用范围、进一步延缓抗性产生^[50-51]。制定唑菌酯及制剂2项国际标准,开创了我国制定创制农药FAO标准的先河^[52]。唑菌酯的创制路线见图7。

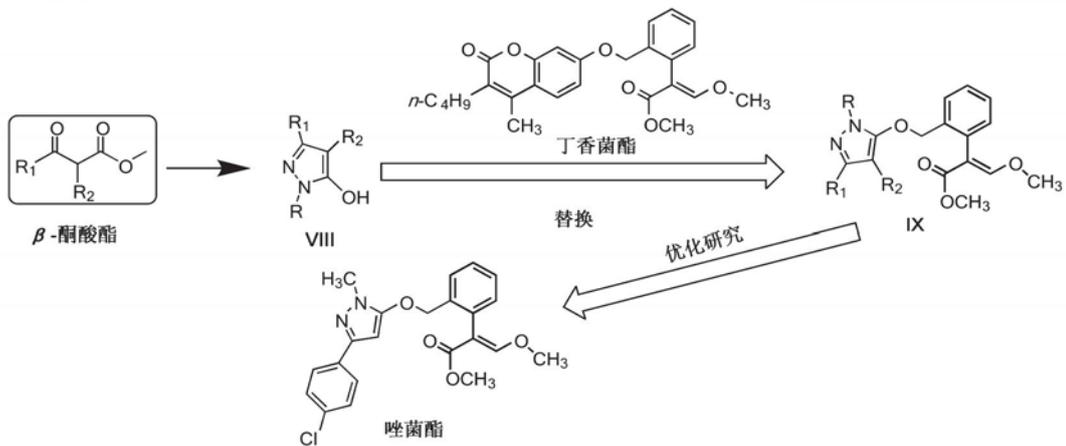


图7 唑菌酯的创制路线(替换法)

4.4 新型除草剂SY-1604

针对百草枯禁用及草甘膦抗性严重的问题,经过详尽研究,在“近20年效果最好除草剂”苯嘧磺草胺(saflufenacil)的逆合成分析基础上,利用取代苯甲醛为中间体,经衍生化,多轮DSTA研究,发明了新型除草剂SY-1604,对数十种重要的阔叶和禾本科杂草都有很好的防

除效果,对草甘膦产生抗性的杂草同样有效,效果显著优于苯嘧磺草胺(仅对阔叶草有效),解决了同类产品对禾本科杂草无效的难题,且与草甘膦混用可有效防除对草甘膦产生抗性的杂草,性价比优势明显,填补了草甘膦抗性杂草防除的空白,应用前景十分广阔,目前尚在产业化开发过程中^[53]。创制路线见图8。

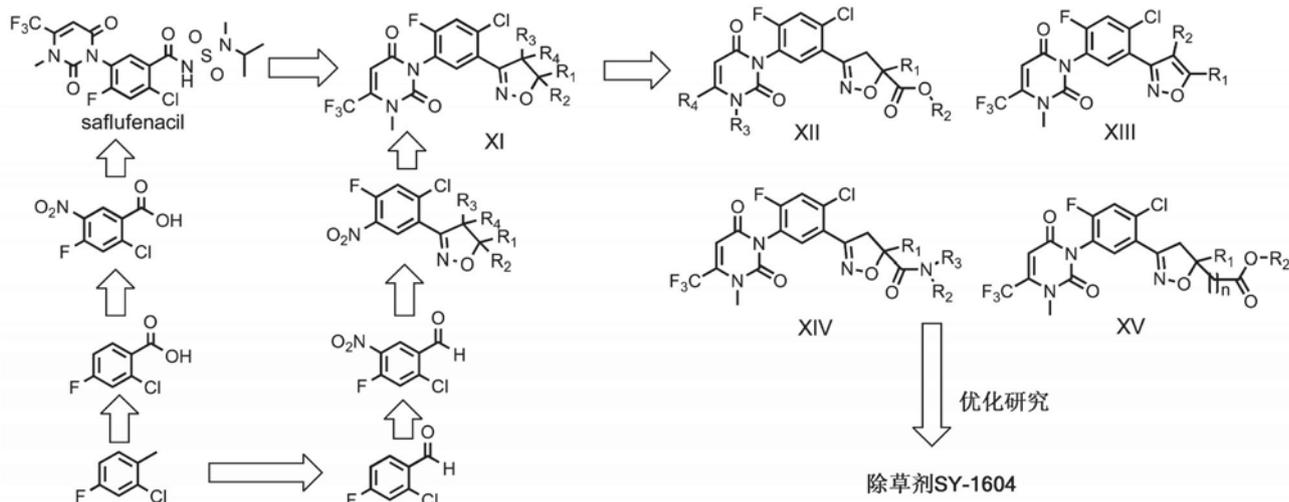


图8 除草剂SY-1604的创制路线(衍生法,替换法)

4.5 安全高效杀菌剂SY-1602

国外各大公司研究半个多世纪毒性高的嘧啶胺类化合物,如flufenarim效果好,因毒性高不能产业化,所以针对毒性难题,历经3代结构的迭代升级,解析结构-活性-毒性-关系,成功破解了毒性难题,发明结构新颖、高

效、急性经口毒性比食盐还低的嘧啶胺类杀菌剂SY-1602。田间试验结果表明:对霜霉病、白粉病、靶斑病等效果显著优于众多商品化产品,性价比优势显著:如防治霜霉病,性能好于氟吗啉3~5倍,而成本和氟吗啉相似,在产业化开发中^[54-56]。创制路线见图9。

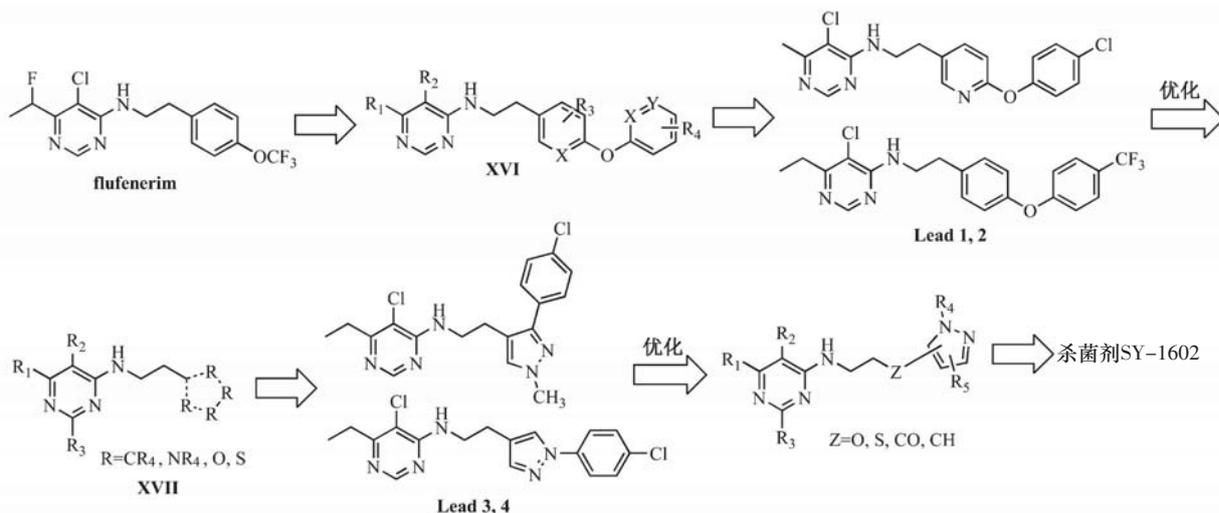


图9 杀菌剂SY-1602的创制路线(替换法)

4.6 新型杀虫剂SY-1606

针对抗性小菜蛾、甜菜夜蛾等害虫,利用丁香茴酯和唑菌酯研制过程中的中间体,替代已知杀虫剂结构中的吡啶基团,经优化研究,发明了新型杀虫剂SY-1606。

田间试验结果表明:可有效防除抗性害虫等,性价比高。SY-1606性能与pyridalyl相似,但原材料成本仅是其一半,在产业化开发中^[57-58]。杀虫剂SY-1606的创制路线见图10。

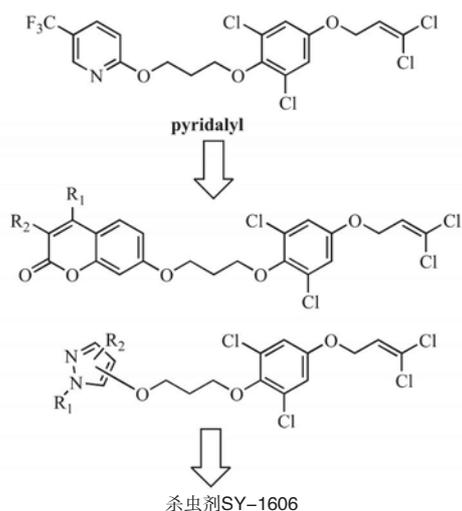


图10 杀虫剂SY-1606的创制路线(替换法)

5 结语与展望

针对新农药原始创新投入大、成功率低的难题,从市场和化学角度出发,创建了“中间体衍生化法”。利用该创新方法,针对农业生产中重大病虫害防治药剂缺乏的难题,发明了获多国发明专利的杀菌剂、杀虫剂和除草剂,效果显著优于农业生产中多种常用药剂;经过大量的试验研究,确认对环境友好,并且探明相关药剂的作用机制和抗性机制,研发出安全环保、经济有效、使用方便的水基化绿色农药剂型,获准登记并实现产业化。不仅符合农药“零”甚至“负”增长要求,而且与环境相容,经济、社会和生态环境效益好,应用前景广阔。相信“中间体衍生化法”本身会得到进一步发展,也会得到更广泛的应用,进而更好地为新农药创制和农业可持续发展服务。

参考文献:

- [1] MCDUGALL P. The Cost of New Agrochemical Product Discovery, Development and Registration in 1995, 2000 and 2005-8. R&D Expenditure in 2007 and Expectations for 2012 Final Report. <http://www.ecpaeu/article/regulatory-affairs/development-pesticide-products>.
- [2] LAMBERTH C. Current Challenges and Trends in the Discovery of Agrochemicals[J]. *Science*, 2013, 341: 742-746.
- [3] 李正名. 农药化学现状与发展动向[J]. *应用化学*, 1993, 10: 14-21.
- [4] 李宗成. 国外农药研究动向[J]. *农药*, 1998, 37(1): 1-12.
- [5] BASF Innovation: the Secret of Our Success, Research & Development Process. http://www.agro.basf.com/agr/AP-Internet/en/content/competences/r_and_d_strategy/index.
- [6] 刘长令, 柴宝山. 新农药创制与合成[C]. 北京: 化学工业出版社, 2013.
- [7] 刘长令. 新农药研究开发文集[C]. 北京: 化学工业出版社, 2002.
- [8] QIAN Xu-hong, LEE P W, CAO Song. Forward to the Green Pesticides via a Basic Research Program[J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(5): 2613-2623.
- [9] 宋宝安, 吴剑. 我国农药产业创新发展的路径思考[J]. *农药市场信息*, 2015(21): 28-31.
- [10] 黄文耀, 李钟华. 中国农药技术创新的进展[J]. *今日农药*, 2013(6): 25-26.
- [11] 李钟华. 农药产业崛起中国力量[J]. *农药市场信息*, 2018(29): 1.
- [12] 中国青年报. 中国科协发布60个重大科技难题: 代表我国科技领域真正的“硬骨头”. http://www.cast.org.cn/art/2018/5/28/art_90_77659.html.
- [13] WALTER M W. Structure-based Design of Agrochemicals[J]. *Nat Prod Rep*, 2002, 19(3): 278-291.
- [14] NESHICH I A, NISHIMURA L, DE MORAES F R, *et al.* Computational Biology Tools for Identifying Specific Ligand Binding Residues for Novel Agrochemical and Drug Design[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2015, 16(8): 701-717.
- [15] 刘长令. 以市场为导向, 破解农药创新难题. http://www.agroinfo.com.cn/other_detail_5370.html.
- [16] STETTER J. Pesticide Innovation: Trends in Research and Development. <http://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/1039285.pdf>.
- [17] LA Clair J J. Natural Product Mode of Action(MOA) Studies: A Link Between Natural and Synthetic Worlds[J]. *Nat Prod Rep*, 2010, 27(7): 965-969.
- [18] 见礼朝正(沈寅初摘译). 新农药的开发方法[J]. *农药译丛*, 1986(6): 2-7.
- [19] 刘长令, 李正名. 以天然产物为先导化合物开发的农药品种——杀菌剂[J]. *农药*, 2003, 42(11): 1-4.
- [20] 刘长令, 钟滨, 李正名. 以天然产物为先导化合物开发的农药品种——杀虫杀螨剂[J]. *农药*, 2003, 42(12): 1-8.
- [21] 刘长令, 韩亮, 李正名. 以天然产物为先导化合物开发的农药品种——除草剂[J]. *农药*, 2004, 43(1): 1-4.
- [22] 杨华铮. 农药分子设计[C]. 北京: 科学出版社, 2003.
- [23] 张一宾. 新农药创制方法概述[J]. *农药*, 2006, 45(6): 364-367.
- [24] 刘长令. 创新研究方法及候选农药品种 [J]. *高科技与产业化*, 2008, 9: 79-81.
- [25] 刘长令. 新农药创新方法与应用—中间体衍生化法 [J]. *农药*, 2011, 50(1): 20-23.
- [26] GUAN Ai-ying, LIU Chang-ling, YANG Xiao-ping, *et al.* Application of the Intermediate Derivatization Approach in Agrochemical Discovery[J]. *Chem Rev*, 2014, 114(14): 7079-7107.
- [27] LIU Chang-ling, GUAN Ai-ying, YANG Jin-dong J D, *et al.* Efficient Approach to Discover Novel Agrochemical Candidates: Intermediate Derivatization Method[J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64: 45-51.
- [28] LI Hui-chao, GUAN Ai-ying, HUANG Guang, *et al.* Design, Synthesis and Structure Activity Relationship of Novel Diphenylamine Derivatives[J]. *Bioorgan Med Chem*, 2016, 24: 453-461.
- [29] GUAN Ai-ying, LIU Chang-ling, Sun Xu-feng, *et al.* Discovery of Pyridine-based Agrochemicals by Using Intermediate Derivatization Methods[J]. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24: 342-353.
- [30] GUAN Ai-ying, LIU Chang-ling, HUANG Guang, *et al.* Design, Synthesis, and Structure Activity Relationship of Novel Aniline Derivatives of Chlorothalonil [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61: 11929-11936.
- [31] GUAN Ai-ying, LIU Chang-ling, HUANG Guang, *et al.* Synthesis and Fungicidal Activity of Fluorine-containing Chlorothalonil Derivatives[J]. *J Fluorine Chem*, 2014, 160: 82-87.

- [32] 张霁. 科里教授和逆合成分析法[J]. 化学教育, 1992(1): 4-6.
- [33] 刘长令. 国外农药开发现状与中间体需求(1)[J]. 农药, 1996, 35(10): 32-35.
- [34] 刘长令. 国外农药开发现状与中间体需求(2)[J]. 农药, 1996, 35(11): 26-29.
- [35] 刘长令. 浅谈农药中间体的共用性—目前国外新农药创制的新特点之一[J]. 化工科技动态, 1997(6): 20-21.
- [36] 刘长令. 含氟农药的创制途径[J]. 农药, 1998, 37(8): 1-5
- [37] 刘长令. 生物电子等排及其在新农药创制中的应用 [J]. 农药, 1998, 37(2): 1-7.
- [38] 潘光民, 唐剑峰, 吴建挺, 等. 新型杀线虫剂三氟杀线酯的合成及其应用[J]农药, 2018, 57(5): 329-330.
- [39] 唐剑峰, 刘杰. 氟醚菌酰胺的创制与开发, [Http://cn.agropages.com/News/NewsDetail---16106.htm](http://cn.agropages.com/News/NewsDetail---16106.htm).
- [40] BRYANT R. Agrochemical Pest Control: New Active Ingredients are Still Needed. [Http://www.agranova.co.uk/pdf/RJB20121127.pdf](http://www.agranova.co.uk/pdf/RJB20121127.pdf).
- [41] HAN S Y. New Agrochemicals Invented in China in Recent Years[J]. Agrow, 2013, 660: VI-VII.
- [42] JEANMART S. Recent Development in Agrochemistry[J]. Bioorg Med Chem, 2016, 24(3): 315-316.
- [43] McConnell L L. 13th IUPAC International Congress of Pesticide Chemistry: Crop, Environment, and Public Health Protection, Technologies for a Changing World [J]. J Agric Food Chem, 2016, 64: 4-5.
- [44] 刘武成, 刘长令. 新型高效杀菌剂氟吗啉[J]. 农药, 2002, 41(1): 8-11.
- [45] 刘武成, 李志念, 张越, 等. 氟吗啉药效应用研究(1)—室内生物活性测定[J]. 农药, 1999, 38(4): 10-13.
- [46] GUAN Ai-ying, LIU Chang-ling, LI Miao, *et al.* Design, Synthesis and Structure Activity Relationship of Novel Coumarin Derivatives[J]. Pest Manag Sci, 2011, 67(6): 647-655.
- [47] 关爱莹, 刘长令, 李志念, 等. 杀菌剂丁香菌酯的创制经纬[J]. 农药, 2011, 50(2): 90-92.
- [48] 陈亮, 刘君丽, 司乃国, 等. 丁香菌酯对苹果树腐烂病的防治[J]. 农药, 2009, 48(6): 402-404.
- [49] 宋益民, 刁亚梅, 顾春燕, 等. 10种杀菌剂防治水稻纹枯病的田间药效比较[J]. 现代农药, 2012, 11(2): 55-56.
- [50] LI Miao, LIU Chang-ling, LI Lin, *et al.* Design, Synthesis and Biological Activities of New Strobilurin Derivatives Containing Substituted Pyrazoles[J]. Pest Manag Sci, 2010, 66: 107-112.
- [51] 李森, 刘长令, 李志念, 等. 杀菌剂唑菌酯的创制经纬[J]. 农药, 2011, 50(2): 20-22.
- [52] 汪建沃. 坚持技术创新 实现零的突破 沈阳化工研究院两项农药产品标准通过FAO评审[J]. 今日农药, 2016(8): 22.
- [53] 杨吉春, 吴峤, 关爱莹, 等. 灭生性除草剂SY-1604的创制[C]. 中国化工学会农药专业委员会第十八届年会论文集, 2018: 113-118.
- [54] GUAN Ai-ying, LIU Chang-ling, CHEN Wei, *et al.* Design, Synthesis, and Structure Activity Relationship of New Pyrimidinamine Derivatives Containing an Aryloxy Pyridine Moiety[J]. J Agric Food Chem, 2017, 65: 1272-1280.
- [55] GUAN Ai-ying, WANG Ming-an, YANG Jin-long, *et al.* Discovery of a New Fungicide Candidate Through Lead Optimization of Pyrimidinamine Derivatives and Its Activity Against Cucumber Downy Mildew[J]. J Agric Food Chem, 2017, 65: 10829-10835.
- [56] GUAN Ai-ying, WANG Ming-an, CHEN Wei, *et al.* Design, Synthesis and Antifungal Activity of New Substituted Difluoromethylpyrimidinamine Derivatives: A Structure Activity Relationship Study[J]. J Fluorine Chem, 2017, 201: 49-54.
- [57] 刘长令, 李森, 王军锋, 等. 具有含氮五元杂环的醚类化合物及其应用: CN, 101747276[P]. 2010-06-23.
- [58] LI Miao, LIU Chang-ling, ZHANG Jing, *et al.* Design, Synthesis and Structure Activity Relationship of Novel Insecticidal Dichloro-allyloxy-phenol Derivatives Containing Substituted Pyrazol-3-ols[J]. Pest Manage Sci, 2013, 69(5): 635-641.

责任编辑:赵平

巴西马托格罗索州发现抗性粉虱

研究人员首次在巴西马托格罗索州检测到Q生物型粉虱(*Bemisia tabaci*)的存在。该品种被认为是巴西的入侵物种,其特点是对农业中使用的一系列杀虫剂具有越来越强的抗性。目前尚不清楚该品种是否已经存在于该地区的作物中。

Q生物型粉虱起源于地中海地区,它于2013年底由位于南里奥格兰德州的种植园的一组研究人员在巴西首次收集和鉴定。从那时起,它开始遍布全国各地,并在南部各州以及圣保罗和戈亚斯被发现。粉虱会对作物造成损害,尤其对甜椒,大豆和棉花造成很大的经济损失。

Q生物型粉虱的鉴定工作由巴西国家农业研究公司(Embrapa)的研究员Rafael Pitta,马托格罗索联邦大学(UFMT)的学生和圣保罗州立大学的研究人员利用分子生物学技术共同协调完成。

根据Rafael Pitta的说法,在马托格罗索寻找有害生物的倡议是在参加科学活动的一次演讲之后开始的,他在该活动中看到这种粉虱品种存在于圣保罗州的花卉种植园中。由于该地区的植物被送往全国各地,所以其他地区很可能会发现该种害虫。

马托格罗索联邦大学的农学生收集了在番茄、木槿、猫尾草、曼陀罗和马缨丹中发现的粉虱,在所分析的所有个体昆虫中,马缨丹中存在的5种中的2种是Q生物型粉虱,其他的是B生物型粉虱,后者在该区域中更常见。Pitta解释说,我们还需要进一步研究这种粉虱品种是否已经存在于马托格罗索州的作物中,大豆和棉花面临的风险会比较大。

“由于该品种对一系列杀虫剂具有抗性,因此喷洒杀虫剂可能导致其选择压力增大,抗性提高,使得控制粉虱更加困难和昂贵。所以在早期最好只是监测作物,当害虫开始破坏作物时再使用杀虫剂。”Pitta建议。虽然没有深入研究,但Pitta认为最好的预防工具是病虫害综合治理(IPM)。