



农药学学报

Chinese Journal of Pesticide Science

ISSN 1008-7303, CN 11-3995/S

《农药学学报》网络首发论文

题目: 中国农药创制品种概述与展望
作者: 芦志成, 张鹏飞, 李慧超, 关爱莹, 刘长令
DOI: 10.16801/j.issn.1008-7303.2019.0086
收稿日期: 2019-08-14
网络首发日期: 2019-09-03
引用格式: 芦志成, 张鹏飞, 李慧超, 关爱莹, 刘长令. 中国农药创制品种概述与展望. 农药学学报. <https://doi.org/10.16801/j.issn.1008-7303.2019.0086>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式 (包括网络呈现版式) 排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊 (光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊 (网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊 (网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物 (ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

中国农药创制品种概述与展望

芦志成, 张鹏飞, 李慧超, 关爱莹*, 刘长令*

(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 110021)

摘要: 中国是农业大国, 而现代农业生产离不开农药。中国的农药工业经过近 70 年的发展, 已从仿制国外品种到仿创结合再到自主创新的道路上逐渐发展壮大起来。在建国 70 周年之际, 本文简要总结了我国农药创制的发展历史, 对中国现有大多数农药创制品种从其化学结构、性能、创制经纬、作用机理以及专利和登记情况进行了介绍, 并做了进一步的展望。

关键词: 农药创制; 农药品种; 自主创新

中图分类号: TQ450.1

文献标志码: A

Overview and prospect of agrochemical discovery in China

LU Zhicheng, ZHANG Pengfei, LI Huichao, GUAN Aiying*, LIU Changling*

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

Abstract: China is a big agricultural country, and modern agricultural production can not do well without agricultural chemicals. After nearly 70 years of development, China's pesticide industry has gradually developed from imitation of foreign varieties to combination of imitation and independent innovation. On the occasion of the 70th anniversary of the founding of China, this paper briefly summarizes the development history of agrochemicals discovery in China, and the structure, performance, discovery process, mode of action, patent, registration and further prospect of most pesticide products discovered and developed in China are also introduced.

Keywords: Agrochemicals discovery; Pesticide products; Independent innovation

中国自古以来就是农业大国, 而农业的繁荣发展正是中华文明源远流长、长盛不衰的物质基础。新中国建国以来, 中国人口数量不断攀升, 耕地面积波动起伏, 近 10 年来维持在 1.35 亿公顷左右, 而中国粮食自给率逐年降低 (已低于世界安全标准的 90%), 每年需从外国进口大量的粮食^[1]。如何提高粮食产量成为了中国农业发展重中之重的难题, 由于不断增加耕地面积难度很大, 所以提高单位面积粮食产量与质量成为了至关重要的解决方法。尽管提高单产方法措施很多, 但施用农药则是一种投入产出比很高 (最高达 1 比 20) 的措施, 不仅可有效地防治病虫害, 而且在增加单位面积粮食产量的同时, 也可以提升质量^[2]。联合国粮农组织 (FAO) 统计数据表明, 世界粮食产量因病虫害造成的损失每年约占

收稿日期: 2019-08-14; 录用日期: 2019-08-27.

基金项目: 国家重点研发计划 (2016YFD0300709)。

作者简介: 芦志成, 男, 助理工程师, 主要从事新农药创制, **E mail:** luzhicheng@sinochem.com; *关爱莹, 共同通信作者 (Co-author for correspondence), 女, 高级工程师, 主要从事新农药创制, **E mail:** guanaiying@sinochem.com; *刘长令, 通信作者 (Author for correspondence), 男, 教授级高级工程师, 主要从事新农药创制, **E mail:** liuchangling@vip.163.com

总产量的 1/3, 若无防治措施, 农产品产量损失率在 40% 以上, 甚至绝收, 而每年通过防治病虫害等植保措施, 挽回的损失可达 1000 亿千克左右, 占总产量的 15% 以上^[3-4]。所以, 现代农业离不开农药。

尽管中国是最早使用农药的国家之一, 但现代农药创新研究和应用还是从西方引进, 起步整体晚于欧美等国家。新中国成立以来, 中国农药生产水平不断提升, 到目前为止, 生产能力已达到世界领先水平^[3]。虽然生产能力强, 但创制能力还比较薄弱, 主要是新农药创制难度大, 且新品种必须同时满足“高效、安全、经济”的要求^[5]。据 Phillips McDougall 公司统计, 成功上市 1 个新农药品种, 平均需要筛选 16 万个化合物, 耗资约 3 亿美元, 耗时 12 年^[6], 农药创制之难可见一斑。农药新品种不仅要求效果好, 而且要比现有产品更安全, 性价比优势更明显, 许多候选化合物都是活性过关, 却倒在了安全性或性价比的脚下。加之还有抗性问题, 由于农业有害昆虫和病害繁殖能力强(如棉蚜一年可繁殖 7~10 代, 螨可以繁殖 30~40 代), 草害也多是一年生杂草, 若施药方法不当或时间不合适, 就会导致病虫害极易产生抗药性, 如新杀螨剂上市往往不超过 3 年, 抗性螨类就会出现, 整体使用寿命一般也只有 5 年^[7]。除此之外, 随着对农药安全风险评估的要求越来越高, 农药登记标准不断地提高完善, 都使得新农药的创制与开发难度愈来愈大。正因为如此, 到目前为止, 中国农药创制品种仅有 50 余种, 因效果或性价比等因素, 大面积推广应用的也就 10 多种, 该比例与世界上发明的 2000 余种农药中大面积应用的品种有 600 多种的情况基本相同^[8]。

作者根据自身新农药创制工作的实践和经验, 将新农药创制分为 6 个创新层次^[9]: 第 1 层为研究已知化合物, 发现其用途或者新用途, 或利用已知中间体作为活性成分; 第 2 层为对在专利范围内的化合物进行选择发明, 研发出“me too”或是“me better”新药; 第 3 层为研制专利范围外化合物, 研发出“me too”新药; 第 4 层为研制专利范围外化合物, 研发出“me better”新药; 第 5 层为自主发现全新结构, 研发出“me first”或是“first in class”新药; 第 6 层为自主发现全新结构、全新作用机理, 研发出“first in class”新药。总体来说, 中国创制的新农药品种性价比有限, 且多属于“me too”研究, 虽能获得专利, 但专利权不够稳定, 且与国外大公司的品种相比缺乏竞争力; 而欧、美、日农药巨头在新药创新方面实力强大, 技术水平高, 近 40 年来他们大多研究第 4~6 层次化合物, 因此他们发明的化合物结构新, 效果好, 性价比优势明显, 具有市场垄断性。

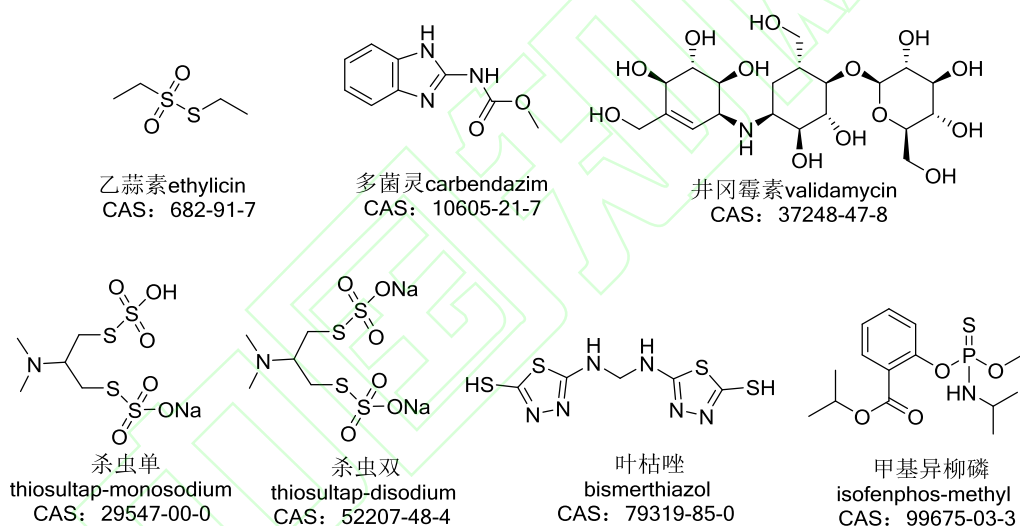
新农药创制有多种途径和方法^[10-17], 但要与时俱进, 不断创新。中国新农药创制想要在原始结构上有所创新或在作用机制上有别于现有品种, 就不能再采用以前仿制外国品种或者进行简单的生物等排替换等方法, 必须要有新的创新策略。要确保创制的新产品具有稳定的知识产权和性价比, 因为仅中国农药登记费就需要 2000 万元左右(国外登记要花费超亿元), 且耗时 5~8 年时间^[9]。作者团队针对上述问题, 经过 20 多年的探索、实践与研究创建了“中间体衍生法”^[18-25], 不仅可以进行“me better”研究, 也可以进行全新结构化合物的研究^[26-28], 更能大幅度地提高新农药创制的成功率。该创新方法与现有方法的不同之处在于: 在农药分子设计之时, 同时考虑开发。选用便宜易得、安全环保的原料(中间体), 设计现有专利保护范围之外的新农药分子, 经过多轮的“设计-合成-测试-分析”研究, 筛选出活性好、安全性及性价比高的候选新农药品种。经团队多年的实践与应用, 已从 3 万个化合物中筛选出 10 多个候选新农药品种, 其中 3 个已实现产业化, 还有多个在登记或开发中, 如性价比优势显著的除草剂 SY-1604 和杀菌剂 SY-1602 都有潜力成为销售额上亿美元的“重磅炸弹”^[8]; 其他单位如青岛清原化合物有限公司和山东省联合农药工业有限公司也使用该方法成功创制出环吡氟草酮和氟醚菌酰胺等数个新农药品种^[28]。说明“中间体衍生法”具有普适性, 可以大幅度提高新农药创制的成功率, 缩短开发周期, 降低研发成本。

1 中国早期农药研发品种

中国农药工业起步和发展与新农药品种的创制和开发已有多篇综述^[29-34], 现仅将这一时期研发的部分农药品种进行简要概述。

在老一辈化学家为农药工业发展奠定的基础上, 中国农药品种研发在 20 世纪 50 年代后期进入了快

速发展阶段。50 年代末至 60 年代，南开大学元素有机化学研究所杨石先校长领导下，启动了当时国家需求的农药品种研制计划，先后研制了“除草剂一号 (CAS:2212-17-1)”、西北地区急需防治野燕麦的“燕麦敌二号 (CAS:28217-97-2)”以及对水稻螟虫有良效的“螟铃畏 (CAS:51230-15-0)”等，经中试后投产应用，为支援农业繁荣经济做出了重要贡献^[35]；中科院上海有机化学研究所梅斌夫先生根据大蒜素优异的生物活性，选用廉价、低毒的乙醇作为原料，研发了乙蒜素（抗菌剂 401 和 402 的有效成分），于 1964 年正式投产^[36]；70 年代初期，沈阳化工研究院张少铭先生率先研发出内吸性杀菌剂多菌灵^[37]，在防治小麦赤霉病等重大病害中发挥了重要的作用；上海农药研究所沈寅初先生研发的农用抗生素井冈霉素^[38]，直到现在也是防治水稻纹枯病的重要药剂；沈阳化工研究院研制了大豆、花生田除草剂杀草安 (CAS:13508-73-1) 和防治禾谷类黑穗病的禾穗胺 (CAS:21452-18-6)；上海农药所与中国农业科学院等单位研发的杀菌拌种剂拌种灵 (CAS:21452-14-2) 可有效地防治棉苗根病；后续贵州省化工研究院研发的防治水稻螟虫的杀虫单和杀虫双；四川省化工研究院研发的叶枯唑 (川化 018)；华中师范大学张景龄先生主持研发的有机磷类杀虫剂水胺硫磷 (CAS:24353-61-5) 和甲基异柳磷等等（部分代表品种的结构式见图式 1）^[39]，都在农业生产中发挥了积极的作用。这里使用“研发”或者“研制”而不用“创制”，主要是中国在当时还没有实施专利法，还有这一时期研制或研发的品种虽不断涌现，但受当时科研条件以及其他因素的制约，只有少部分化合物属于自主原创^[40-41]。尽管如此，这并不影响他们为农业生产做出的重大贡献，也为日后中国的新农药创制打下了坚实的基础。



图式 1 中国专利法实施前部分代表品种

Scheme 1 Representative pesticides before the implementation of the patent law of China

1985 年 4 月 1 日专利法实施后，南开大学与沈阳化工研究院率先申请了一批农药品种的制备方法专利^[42-43]。1992 年专利法第一次修订，将化合物的保护纳入其中，并将保护期限延长至 20 年，增强了对创制新农药化学结构的保护，使农药创制逐步走上了正轨。1994 年 12 月 7 日，南开大学李正名课题组申请了中国第一个创制除草剂化合物专利“新型磺酰脲类化合物除草剂”^[44]；1995 年 8 月 28 日（优先权日），沈阳化工研究院申请了中国第一个创制的含氟农药品种氟吗啉的专利“含氟二苯基丙烯酰胺类杀菌剂”^[45]。

近 30 年来，在国家相关部门的支持下，先后建成了以沈阳中化农药化工研发有限公司（原沈阳化工研究院农药所）与南开大学为基地的北方农药创制中心和以湖南化工研究院、浙江省化工研究院、江苏省农药研究所和上海市农药研究所为基地的南方创制中心；同时参与新农药创制研究的还有中科院上海有机化学研究所、华东理工大学、华中师范大学、贵州大学、中国农业大学、江苏扬农化工股份有限公司和青岛清原化合物有限公司等 40 余家单位和企业^[46]；加之国家科技支撑计划、自然科学基金

(NSFC)、“863”及“973”计划等项目的支持^[47],中国新农药的自主创制脚步明显加快,自主创制品种逐年递增。据不完全统计,截至2019年7月底,中国开发或自主创制并获得过登记的农药新品种有54个(见表1),获得正式登记的有37个(经过检索发现,获得中国登记的大部分植物源农药,其化学结构和生物活性都早有报道,所以本文只列举了部分研发的植物源农药品种,没有化学结构的如微生物菌或病毒、天敌农药等未统计在内)。严格意义上讲,获得过农药登记的部分化合物不属于创制品种,因为化合物的化学结构和生物活性早有报道。通常认为,化学结构和活性都是未知,或者化学结构已知但活性未知的才算创制品种。其中获得正式登记的部分品种和未正式登记的部分品种,由于具有市场潜力、药害或毒性或性价比优势有限等而导致其并未被广泛应用,有些专利没有到期但因未缴年费而导致专利权终止,故现在市场上大面积推广应用农药品种的也就10多种。作者对54个农药品种按用途分为杀菌剂(含杀细菌剂和抗病毒剂)22个、杀虫剂(含杀螨剂)18个、除草剂10个、植物生长调节剂4个,并按专利申请时间先后排序,从化学结构(包括CAS号,他不仅仅代表一个确定的化合物,还与公开的时间有关,CAS号越小,其发现或公开时间越早)、性能、创制经纬、作用机理以及专利和登记情况进行介绍,以期为新农药创制工作者提供参考和思路,以利于未来更好地创新。

表1 中国创制或开发农药品种一览表(按登记顺序)

Table1 List of pesticide products discovered or developed in China (in order of registration)

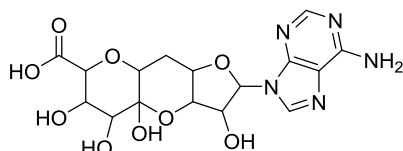
原(母)药登记号 Drug registration number	中(英)文名称 Chinese (English) name	CAS 号 CAS registry number	专利申请日 Date of filing
PD20060039	氟吗啉 flumorph	211867-47-9	19960821
PD20070339	烯肟菌酯 enoxastrobin	238410-11-2	19980210
PD20070369	单嘧磺隆 monosulfuron	155860-63-2	19941207
WP20080056	右旋反式氯丙炔菊酯	399572-87-3	19991213
PD20080773	啉菌噁唑 pyrisoxazole	847749-37-5	19990714
PD20080777	硝虫硫磷 xiaochongliulin	171605-91-7	19930112
PD20082528	氯噻啉 imidaclothiz	105843-36-5	20021021
PD20086025	噻菌铜 thiodiazole-copper	3234-61-5	19990111
PD20095214	烯肟菌胺 fenaminstrobin	366815-39-6	20000224
PD20096839	噻唑锌 zinc-thiazole	3234-62-6	20001215
PD20097120	宁南霉素 ningnanmycin	156410-09-2	19930423
PD20101575	苦皮藤素 celangulin	139979-81-0	19921119
WP20110065	氯氟醚菊酯 meperfluthrin	915288-13-0	20080707
PD20110314	申嗪霉素 phenazino-1-carboxylic acid	2538-68-3	20020208
PD20120414	丁虫腈 flufiprole	704886-18-0	20020730
PD20121663	氰烯菌酯 phenamacril	39491-78-6	20010508
PD20121672	呋喃虫酰肼 fufenozide	467427-81-1	20010326
PD20130372	单嘧磺酯 monosulfuron-ester	175076-90-1	19941207
PD20141888	异丙酯草醚 pyribambenz-isopropyl	420138-41-6	20001016
PD20141891	丙酯草醚 pyribambenz-propyl	420138-40-5	20001016
PD20151573	苯醚菌酯 ZJ-0712	852369-40-5	20030325
PD20160339	毒氟磷 dufulin	882182-49-2	20050404
PD20161257	氯啉菌酯 triclopyricarb	902760-40-1	20050206
PD20161260	丁香菌酯 coumoxystrobin	850881-70-8	20031111
PD20170010	氟醚菌酰胺 fluopimomide	1309859-39-9	20100907
PD20170015	甲噻诱胺 methiadinil	908298-37-3	20060220

PD20171435	哌虫啉 paichongding	948994-16-9	20041123
PD20171724	14-羟基芸苔素甾醇 14-hydroxylated brassinosteroid	457603-63-3	20120118
PD20171752	四氯虫酰胺 tetrachlorantraniliprole	1104384-14-6	20080707
PD20181599	唑菌酯 pyraoxystrobin	862588-11-2	20040220
PD20181610	丁吡吗啉 pyrimorph	868390-90-3	20030701
PD20181623	乙唑螨腈 chlorfenapyr	1253429-01-4	20100427
PD20184015	环氧虫啉 cycloxaprid	1281863-13-5	20081219
PD20184018	双唑草酮	1622908-18-2	20151106
PD20184021	环吡氟草酮	1855929-45-1	20151106
PD20184028	二氯喹啉草酮 G-18	1350901-36-8	20110510
PD20190058	补骨脂种子提取物 isobavachalcone	20784-50-3	20080125
LS20170343(过期 overdue)	环氧虫啉	1185987-44-3	20081217
LS20170095(过期 overdue)	戊吡虫胍 guadipyr	1376342-13-0	20081125
LS20150091(过期 overdue)	氟唑活化酯 B2-a	864237-81-0	20030516
LS20140332(过期 overdue)	氯溴虫腈 chlorfenapyr	890929-78-9	20090629
LS20140310(过期 overdue)	硫氟脒 thiofluoximate	860028-12-2	20031212
LS20110235(过期 overdue)	唑胺菌酯 pyrametostrobin	915410-70-7	20050526
LS20081360(过期 overdue)	氯胺磷 chloramine phosphorus	73447-20-8	19970624
LS20072567(过期 overdue)	长川霉素 ascomycin	104987-12-4	20011008
LS20071853(过期 overdue)	氯酰草膦 clacyfos	215655-76-8	19970430
LS20060244(过期 overdue)	甲硫嘧磺隆 methiopyrsulfuron	441050-97-1	20000511
LS20053285(过期 overdue)	呋苯硫脲 fuphenthiourea	1332625-45-2	19991215
LS20051937(过期 overdue)	双甲胺草磷 shuangjiaancaolin	189517-75-7	19961126
LS20041355(过期 overdue)	硫脒 sulfoxime	355143-88-3	19990910
LS20031278(过期 overdue)	氟螨 F1050	259726-10-8	19971215
LS20030206(过期 overdue)	菊胺酯 bachmedesh	172351-12-1	19940824
LS20021932(过期 overdue)	金核霉素 aureonuclemycin	123970-01-4	19870318
LS20020926(过期 overdue)	苯哒嗪丙酯 bachmedesh	78778-15-1	19981116

2 杀菌剂创制品种

2.1 金核霉素 (aureonuclemycin)

金核霉素 (开发代号: SPRI-371, 英文名: aureonuclemycin) 系由上海市农药研究所发现并开发的微生物源杀菌剂。



金核霉素 aureonuclemycin
分子式: $C_{16}H_{19}N_5O_9$
相对分子质量: 425.4
CAS: 123970-01-4

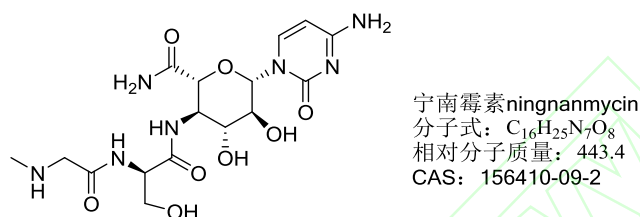
该类化合物的酯化物由 Arai 等于 1974 年从链霉菌 *Streptomyces saganonensis* 培养基中提取, 并发现其具有杀菌、除草活性^[48], 1981 年日本三共株式会社发现其对黄瓜炭疽病具有较好的杀菌活性^[49]。上海市农药研究所于 1981 年 6 月从苏州东山地区采集的土壤中分离得到金色链霉菌苏州变种 SP-371 (*Streptomyces aureus* var. *suzhouensis*) 经培养发酵首次确认并得到金核霉素, 田间药效及安全性试验表

明, 金核霉素对由黄单胞杆菌 *Xanthomonas* 引起的细菌性病害如柑橘溃疡病、水稻白叶枯病、水稻条斑病等有很好的防效, 对人畜与环境安全, 但对水稻 (在扬花期使用) 等有药害^[50], 因此限制了其应用。

金核霉素专利: 新抗生素金核霉素的制备方法, 申请日期: 19870318, 专利号: ZL87100250.7, 专利权人: 上海市农药研究所, 1997 因为未缴年费专利权终止。上海农乐生物制品股份有限公司曾获得过 94% 金核霉素原药 (LS20021932) 和 30% 金核霉素可湿性粉剂 (防治柑橘溃疡病, LS20031504) 的临时登记, 现均已过期。

2.2 宁南霉素 (ningnanmycin)

宁南霉素 (通用名称: ningnanmycin) 是中国科学院成都生物研究所经历多年国家科技攻关, 于 1993 年发现的胞嘧啶核苷肽型抗生素类杀菌剂。

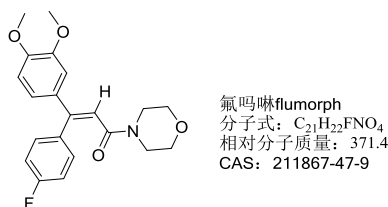


国外于 1962 年报道了其同分异构体 gougerotin, 对其化学结构和性质进行了深入的研究^[51], 1973 年日本公开了 gougerotin 的组合物及抗白粉病的专利^[52]。中国科学院成都生物研究所于 1993 年从四川省宁南县土壤中分离得到诺尔斯链霉菌西昌变种 (*Streptomyces noursei* var. *xichangensis*), 经发酵培养获得了宁南霉素。其对革兰氏阴性和阳性细菌具有抑制作用, 对多种真菌性病害、细菌性病害及病毒病均有效, 尤其对水稻白叶枯病, 小麦、黄瓜等白粉病的病原菌有良好的防治效果, 该药还可诱导植物产生病程相关 (PR) 蛋白, 破坏病毒粒体结构, 从而达到防治作物病毒病的效果^[53]。

专利名称: 一种抗生素新农药—宁南霉素, 申请日期: 19930423, 专利号: ZL93104287.9, 专利权人 (专利权转让): 黑龙江强尔生化技术开发有限公司, 2013 年专利权有效期届满失效。2009 年, 德强生物股份有限公司取得了 40% 宁南霉素母药 (PD20097120)、2% 宁南霉素水剂 (PD20097121)、8% 宁南霉素水剂 (PD20097122) 以及其他剂型与混剂的正式登记。四川金珠生态农业科技有限公司也于 2018 年获得了 40% 宁南霉素母药 (PD20180387)、2%、4%、8% 宁南霉素水剂 (PD20180828、PD20180623、PD20180223) 的正式登记。

2.3 氟吗啉 (flumorph)

氟吗啉 (试验代号: SYP-L190, 通用名称: flumorph) 是由沈阳化工研究院于 1994 年创制、开发的中国第一个发明杀菌剂, 第一个获得美国、欧洲发明专利的、第一个获得 ISO 通用名称的、第一个在国外登记销售的创新农药品种^[54]。



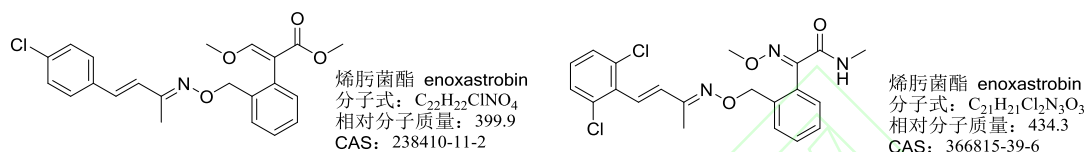
该化合物是在天然产物肉桂酸和仿生杀菌剂烯酰吗啉 (dimethomorph) 的基础上, 引入氟原子而得到的含氟杀菌剂。主要用于防治卵菌纲病原菌引起的黄瓜、葡萄、辣椒、番茄等蔬菜的霜霉病和晚疫病, 尤其用于防治抗性病害, 推荐剂量下对作物安全、无药害。氟吗啉不仅具有很好的保护作用即预防作用, 而且有很好的治疗作用, 治疗作用明显优于烯酰吗啉^[55]。其作用机理是通过抑制卵菌细胞壁的形成而起作用, 因氟原子特有的性能如模拟效应、阻碍效应、渗透效应, 致使氟吗啉的杀菌效果倍增^[54]。

专利名称: 含氟二苯基丙烯酰胺类杀菌剂, 优先权日期: 19950828, 专利号: ZL96115551.5, 专利权人: 化学工业部沈阳化工研究院; 欧洲专利申请日期: 19970221, 授权公告号: EP860438; 美国专利申请日期: 19980209, 授权公告号: US6020332, 同时还申请了德国 DE69718288 和西班牙 ES2189918

等国专利，专利权人：化学工业部沈阳化工研究院。目前，氟吗啉及其混剂产品有 4 家公司 10 余个登记产品在销售。最早于 1999 年沈阳科创化学品有限公司获得 90% 氟吗啉原药临时登记（LS992117），后期又取得了 95% 氟吗啉原药（PD20060039）及 20% 氟吗啉可湿性粉剂（PD20095953）、30% 氟吗啉悬浮剂（PD20173229）、60% 氟吗啉水分散粒剂（PD20161545）以及其混剂的正式登记；还有其他三家企业也获得氟吗啉相关混剂的正式登记，产生了很好的经济、社会和生态效益。

2.4 烯肟菌酯（enoxastrobin）与烯肟菌胺（fenaminstrobin）

烯肟菌酯（试验代号：SYP-Z071，通用名称：enoxastrobin）和烯肟菌胺（试验代号：SYP-1620，通用名称：fenaminstrobin）均为沈阳化工研究院与美国罗门哈斯（现科迪华）共同合作研发的甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂。



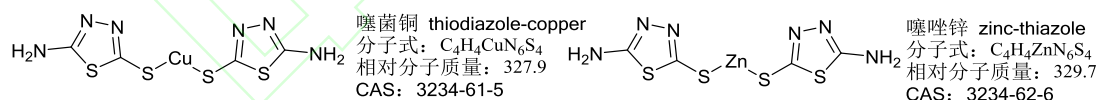
该类化合物最早由 ICI PLC（帝国化学工业公司）合成，发现其具有杀菌、杀虫和杀螨活性，于 1989 年申请了甲氧基丙烯酸酯类化合物专利^[56]，1992 年又申请了肟醚酰胺类化合物专利^[57]。

烯肟菌酯是国内开发的第 1 个甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂，对黄瓜、葡萄霜霉病、小麦白粉病等有良好的防治效果，于发病前或发病初期喷雾，对黄瓜生长无药害；烯肟菌胺则对白粉病和锈病具有很好的防治效果^[58]。这两个药剂同为真菌线粒体呼吸抑制剂，通过与细胞色素 bc1 复合体的结合，抑制线粒体的电子传递，从而破坏病菌能量合成，起到杀菌作用^[59]。

烯肟菌酯申请专利的名称：不饱和肟醚类杀虫、杀真菌剂，申请日期：19980210，专利号：ZL98113756.3，专利权人：化学工业部沈阳化工研究院与美国罗门哈斯，但在欧洲、美国等专利权利人均为美国罗门哈斯（现科迪华）。烯肟菌胺的专利名称：不饱和肟醚类杀菌剂，申请日期：20000224，专利号：ZL00110143.9，专利权人：沈阳中化农药化工研发有限公司。2007 年，沈阳科创化学品有限公司取得了 90% 烯肟菌酯原药（PD20070339）、25% 烯肟菌酯乳油（PD20070340，用于防治黄瓜霜霉病）以及其混剂的正式登记。2009 年，取得了 98% 烯肟菌胺原药（PD20095214）、5% 烯肟菌胺乳油（PD20095213，防治小麦白粉病）以及其混剂的正式登记。

2.5 噻菌铜（thiodiazole-copper）与噻唑锌（zinc-thiazole）

噻菌铜（通用名称：thiodiazole-copper）是由浙江龙湾化工有限公司开发并登记；噻唑锌（通用名称：zinc-thiazole）是浙江新农化工股份有限公司进行开发登记，二者均为噻二唑类有机金属杀细菌剂。



以上 2 个化合物早在 1965 年就有报道^[60]，1999 年浙江龙湾化工有限公司发现其具有杀细菌活性，申请了铜的络合物专利，后浙江新农化工股份有限公司发现锌、锰、镍也都有活性，于是也申请了专利，开发为杀细菌剂。

噻菌铜内吸性能好，主要防治大白菜软腐病、柑橘溃疡病、菜豆角斑病、茄科青枯病、水稻基腐病等细菌性病害，具有很好的防效，除强碱性农药外，噻菌铜均可与其他各类农药混配或混用^[61]。噻唑锌主要对水稻、果树、蔬菜作物的细菌性病害防治效果优异，对部分真菌病害的预防、保护和控制效果也比较理想，持效期长达 15d^[62]。

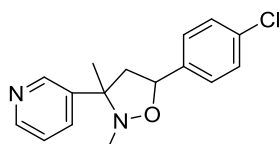
噻菌铜与噻唑锌的化学结构类似，具有相同的噻二唑基团，该基团在植物体外对细菌抑制力差，但在植物体内却是高效的治疗剂；而铜离子和锌离子具有既杀细菌又杀真菌的作用，可与病原菌细胞膜表面上的阳离子交换，导致病菌细胞膜上的蛋白质凝固而杀死病菌。铜离子也可渗透进入病原菌细胞内，与某些酶结合，影响其活性，导致机能失调，病菌因而衰竭死亡^[61]。

噻菌铜专利：主克白叶枯病的杀细菌剂，申请日期：19990111，专利号：ZL99113411.7，专利权人：

温州市龙湾化工厂, 2019 年有效期届满失效。噻唑锌专利: 噻二唑类金属络合物及其制备方法和用途, 申请日期: 20001215, 专利号: ZL00132119.6, 专利权人: 浙江新农化工有限公司。目前, 浙江龙湾化工有限公司取得了 95% 噻菌铜原药 (PD20086025) 和 20% 噻菌铜悬浮剂 (PD20086024) 的正式登记; 江苏新农化工有限公司取得了 95% 噻唑锌原药 (PD20160049) 和 30% 噻唑锌悬浮剂 (PD20161209) 及其混剂的正式登记。

2.6 啮菌噁唑 (pyrisoxazole)

啮菌噁唑 (试验代号: SYP-Z048, 通用名称: pyrisoxazole) 是沈阳化工研究院与美国罗门哈斯 (现科迪华) 共同开发的一种新型异噁唑烷类杀菌剂。



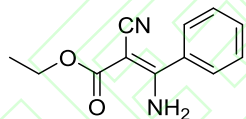
啮菌噁唑pyrisoxazole
分子式: $C_{16}H_{17}ClN_2O$
相对分子质量: 288.8
CAS: 847749-37-5

啮菌噁唑是一个结构新颖的农用杀菌剂, 对灰霉病有优异的防治效果, 不仅可有效防治黄瓜、番茄、韭菜、草莓等蔬菜、水果的灰霉病, 对小麦、黄瓜白粉病等也有实效^[63]。

该化合物最早为罗门哈斯研制, 其专利申请日: 19990311, 授权公告号: US60123783, 之后沈阳化工研究院申请了中国专利: 用作杀菌剂的杂环取代的异噁唑啉类化合物, 申请日期: 19990714, 专利号: ZL99113093.6, 当前专利权人: 沈阳中化农药化工研发有限公司。目前, 沈阳科创化学有限公司取得了 90% 啮菌噁唑原药 (PD20080773)、25% 啮菌噁唑水乳油 (PD20170676)、25% 啮菌噁唑乳油 (PD20080774) 以及其混剂的正式登记。

2.7 氰烯菌酯 (phenamacril)

氰烯菌酯 (试验代号: JS399-19, 通用名称: phenamacril) 是江苏农药研究所开发的一种氰基丙烯酸酯类杀菌剂。



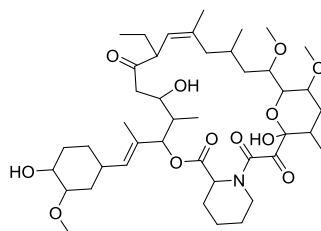
氰烯菌酯phenamacril
分子式: $C_{12}H_{12}N_2O_2$
相对分子质量: 216.2
CAS: 39491-78-6 (Z)

该化合物曾于 1965 年公开, 但并无生物活性报道^[64], 江苏农药研究所发现其具有较好的杀菌活性, 进行了开发。氰烯菌酯对镰刀菌引起的小麦赤霉病、水稻恶苗病等有效, 经田间试验比较表明, 氰烯菌酯防治小麦赤霉病优于多菌灵, 防治水稻恶苗病优于咪鲜胺^[65]。该化合物作用机理独特, 与现有杀菌剂没有交互抗性, 其作用于禾谷镰孢菌肌球蛋白-5, 可强烈抑制病菌菌丝生长和发育^[66]。

专利名称: 2-氰基-3-取代苯基丙烯酸酯类化合物、组合物及其制备方法以及在农作物杀菌剂上的应用, 申请日期: 20010508, 专利号: ZL01115593.0, 专利权人: 江苏省农药研究所。2012 年, 江苏省农药研究所股份有限公司取得 95% 氰烯菌酯原药 (PD20121663) 和 25% 氰烯菌酯悬浮剂 (PD20121670, 用于防治水稻恶苗病和小麦赤霉病) 的正式登记。

2.8 长川霉素 (ascomycin)

长川霉素 (开发代号: SPRI-2098, 英文名: ascomycin) 系由上海市农药研究所发现并开发的微生物源杀菌剂。



长川霉素ascomycin
分子式: $C_{43}H_{69}NO_{12}$
相对分子质量: 792.0
CAS: 104987-12-4

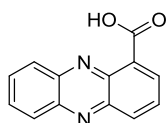
长川霉素是大环内酯类农用抗生素杀菌剂, 是从中国广西梧州地区的土壤中分离而得的生黑孢链霉

菌广西变种 (*Streptomyces melauosporofaciens* var. *guauxicus spri* 520) 发酵而得。其化学结构经确认与国外 1962 年发现的具有杀菌活性的抗生素 ascomycin 为同一物质^[67], 该杀菌剂对黄瓜灰霉病、玉米小斑病、菌核病、白粉病等多种真菌病害有较好的防治效果。试验中发现长川霉素虽有根部内吸作用, 但无叶片内吸传导作用^[68]。

长川霉素专利: 长川霉素农用杀菌剂及其制备方法和应用, 申请日期: 20011008, 专利号: ZL01126969.3, 专利权人: 上海市农药研究所, 2015 因为未缴年费专利权终止。浙江海正化工股份有限公司曾获得了 94% 长川霉素原药 (LS20072567) 和 1% 长川霉素乳油 (防治番茄灰霉病, LS20090369) 的临时登记, 现均已过期。

2.9 申嗟霉素 (phenazino-1-carboxylic acid)

申嗟霉素 (phenazino-1-carboxylic acid) 是上海交通大学生命科学技术学院和上海农乐生物制品股份有限公司共同研究开发的微生物源杀菌剂。



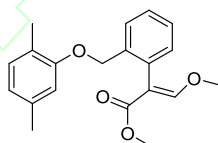
申嗟霉素 phenazino-1-carboxylic acid
分子式: $C_{13}H_8N_2O_2$
相对分子质量: 224.2
CAS: 2538-68-3

1930 年 Fritz 等从芽孢杆菌细菌代谢物中得到吩嗪-1-羧酸^[69], 1975 年 Aizenman 等发现该化合物在有效剂量下, 对各种真菌均有抑制效果^[70], 后续国外又有对其杀菌活性的报道^[71], 国内最早由欧进国等于 1982 年报道了它的合成方法^[72]。1997 年, 上海交通大学从上海郊区甜瓜根际周围的土壤中, 分离得到一株对多种植物病原菌具有强大抑菌作用的荧光假单胞菌株 M18。科研人员经过多年研究, 从荧光假单胞菌株 M18 的发酵液中提取纯化并鉴定了主要的抗菌活性物质, 其化学结构为已知具有生物活性的化合物吩嗪-1-羧酸^[73]。后经进一步研究实现了产业化, 对水稻纹枯病病害有较好的防效。

该化合物制备方法最早于 2002 年申请专利: 吩嗪-1-羧酸生产菌培养基及吩嗪-1-羧酸制备方法, 并未授权。后又申请“利用促生拮抗菌 M18 衍生菌株制备杀菌剂的方法”, 申请日期: 20060119, 获得了授权: ZL200610023459.9, 专利权人: 上海交通大学, 但因未缴年费, 2014 年专利权终止。2011 年, 上海农乐生物制品股份有限公司获得 95% 申嗟霉素原药 (PD20110314) 和 1% 申嗟霉素悬浮剂 (PD20110315) 的正式登记。

2.10 苯醚菌酯 (ZJ-0712)

苯醚菌酯 (试验代号: ZJ-0712) 是国家“九五”期间由浙江化工研究院开发的甲氧基丙烯酸甲酯类杀菌剂。



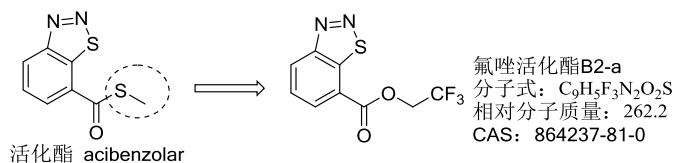
苯醚菌酯 ZJ-0712
分子式: $C_{20}H_{22}O_4$
相对分子质量: 326.4
CAS: 852369-40-5

该化合物包含在巴斯夫 1987 年申请的专利 DE3545319 中^[74], 浙江化工研究院进行详尽研究, 并实现了产业化。该药剂对作物上的白粉病、霜霉病、炭疽病等病害有良好的生物活性, 可作为瓜类、果树、蔬菜、小麦、烟草、花卉等作物的杀菌剂^[75]。其作用机理为线粒体呼吸抑制剂。

中国申请了其组合物专利: 甲氧基丙烯酸甲酯类化合物杀菌剂, 申请日期: 20030325, 专利号: ZL03120882.7, 专利权人: 中化蓝天集团有限公司和浙江省化工研究院有限公司。2015 年, 浙江禾田化工有限公司取得 98% 苯醚菌酯原药 (PD20151573) 和 10% 苯醚菌酯悬浮剂 (PD20151574, 防治黄瓜白粉病) 的正式登记。

2.11 氟唑活化酯 (B2-a)

氟唑活化酯, 又名 B2-a, 是由华东理工大学和江苏南通泰禾化工有限公司合作开发的植物诱抗剂。

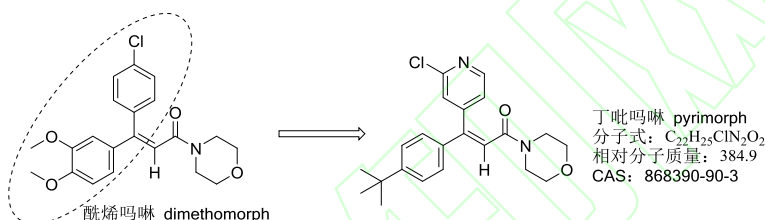


该化合物的先导化合物选自先正达开发的活化酯 (acibenzolar), 引入三氟甲基进一步优化而得。这类化合物本身并无杀菌活性, 但施于植物表面可激活植物免疫系统, 从而增强对病原菌的侵染, 主要用于预防黄瓜霜霉病和白粉病^[76]。

专利名称: 苯并噻二唑类化合物及其在植物细胞中的应用, 申请日期: 20030516, 专利号: ZL03116948.1, 专利权人: 华东理工大学和大连理工大学, 2016 年末缴年费专利权终止。南通泰禾化工股份有限公司于 2015 年获得了农药部颁发的临时登记证, 分别为 98% 氟唑活化酯原药 (LS20150091)、5% 氟唑活化酯乳油 (LS20150102, 防治黄瓜白粉病), 现已过期。

2.12 丁吡吗啉 (pyrimorph)

丁吡吗啉 (试验代号: ZNO-0317, 通用名称: pyrimorph) 是由中国农业大学、江苏耕耘化学有限公司和中国农业科学院植物保护研究所联合研究开发的丙烯酰胺类杀菌剂。

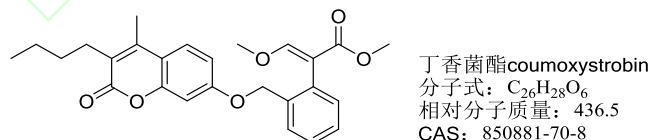


该化合物是在烯酞吗啉 (dimethomorph) 的基础上, 用吡啶环替换苯环, 经优化得到。主要防治各类作物疫病, 如番茄晚疫病、辣椒疫病、西瓜疫病、马铃薯疫病等^[77]。虽然与烯酞吗啉结构类似, 但丁吡吗啉对致病疫霉有抑制作用, 无杀菌作用, 而烯酞吗啉则表现很好的杀菌活性, 并且烯酞吗啉有较好的内吸输导活性, 而丁吡吗啉治疗效果和内吸输导性较差, 这说明两种杀菌剂在作用特性和作用方式上存在差别^[78]。

化合物专利名称: 4-[3-(吡啶-4-基)-3-取代苯基丙烯酰]吗啉——一类新型杀菌剂, 申请日期: 20030701, 专利号: ZL03148340.2, 专利权人: 中国农业大学。2018 年, 江苏耕耘化学有限公司获得 95% 丁吡吗啉原药 (PD20181610) 和 20% 丁吡吗啉悬浮剂 (防治番茄晚疫病和辣椒疫病, PD20181611) 的正式登记。

2.13 丁香菌酯 (coumoxystrobin)

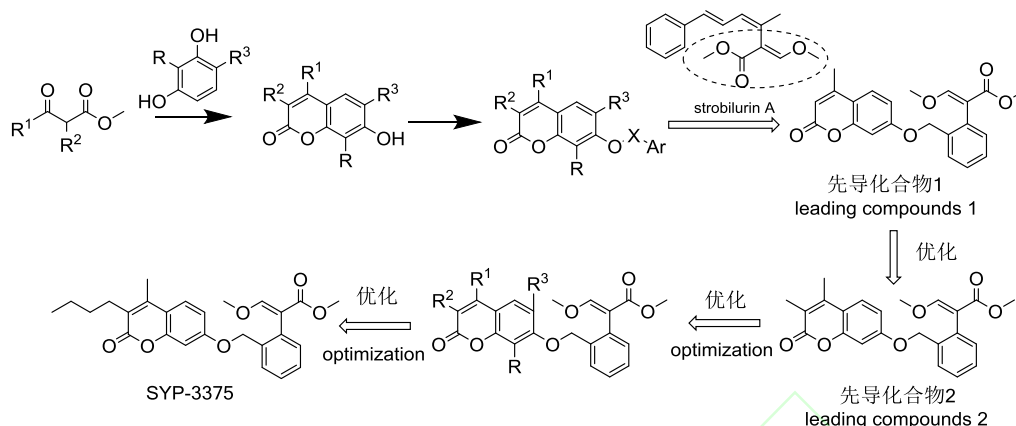
丁香菌酯 (试验代号 SYP-3375, 通用名称: coumoxystrobin) 是沈阳中化农药化工研发有限公司创制的新型仿生杀菌剂, 由吉林省八达农药有限公司登记开发。



丁香菌酯化学结构独特, 由香豆素和甲氧基丙烯酸酯两个天然产物片段组成, 仅含碳、氢、氧 3 种元素。其具有广泛的杀菌活性, 对黄瓜霜霉病、黄瓜灰霉病、小麦白粉病以及水稻纹枯病均具有很好的防效; 同时对苹果腐烂病具有优异的防治效果, 还能有效地抑制苹果树腐烂病病疤的复发, 对病疤的愈合有非常明显的促进作用, 效果也明显优于对照药剂啞菌酯等^[79]。其为线粒体呼吸抑制剂, 其对线粒体复合物 III (泛醌-细胞色素 c 还原酶) 具有明显的抑制活性, IC_{50} 值为 $0.052 \mu\text{mol/L}$, 抑制活性显著高于多个已知的甲氧基丙烯酸酯杀菌剂。

采用中间体衍生法, 以 β -酮酸酯为原料合成了数 10 个不同取代的、且含有羟基的香豆素中间体, 并引入甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂的结构片段, 得到了具有一定杀菌活性的先导化合物 1, 对 R^1 进行了优化, 发现 R^1 固定为甲基活性最好; 继而对 R^2 进行优化, 当 R^2 位置的氢被甲基替换时, 活性有较大的提

高,从而发现了先导化合物 **2**;进一步优化,最终发现了杀菌活性最好的 **SYP-3375**^[80]。

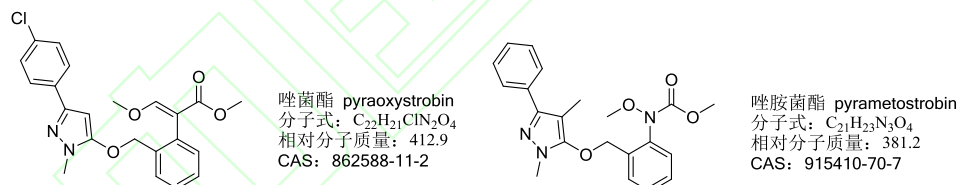


丁香菌酯已获中、美、欧、日等多国发明专利。专利名称：有杀虫、杀菌活性的苯并吡喃酮类化合物及制备与应用，申请日期：20031111，专利号：ZL200310105079.6，专利权人：沈阳中化农药化工研发有限公司。在其他国家申请的化合物专利：EP1683792、JP2007510674、US2001037876、WO2005044813等。并且国外农药公司如巴斯夫、拜耳等也都非常关注该产品，经检索与丁香菌酯相关的研究与组合物专利有 300 余件。

自 2010 年起，丁香菌酯已获得正式登记的产品如下：96% 丁香菌酯原药（2016 年正式登记 PD20161260）、20% 丁香菌酯悬浮剂（商品名武灵士，2016 年正式登记 PD20161261）、40% 丁香·戊唑醇悬浮剂（商品名享尔，2018 年正式登记 PD20184039）、0.15% 的丁香菌酯悬浮剂（商品名乐涂，2017 年正式登记 PD20172631）。

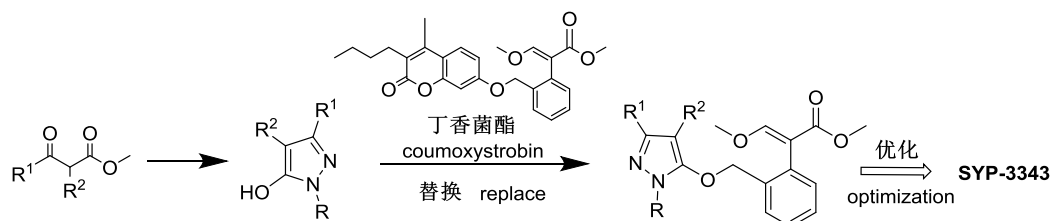
2.14 唑菌酯（pyraoxystrobin）与唑胺菌酯（pyrametostrobin）

唑菌酯（试验代号：SYP-3343，通用名称：pyraoxystrobin）与唑胺菌酯（试验代号：SYP-4155，通用名称：pyrametostrobin）均是沈阳化工研究院开发的甲氧基丙烯酸甲酯类杀菌剂。



唑菌酯对蔬菜和作物的霜霉病、白粉病、灰霉病、炭疽病、稻瘟病、褐斑病及早疫病、晚疫病等均有良好的防效，同等剂量下，优于唑菌酯，同时具有明显的杀虫、杀螨活性。在美国陶氏益农（现科迪华）的试验结果表明：在相同剂量下，唑菌酯对小麦叶枯病、霜霉病、稻瘟病等 6 种病害的活性与唑菌酯基本一致^[81]。唑胺菌酯对担子菌、子囊菌、结合菌及半知菌引起的大多数植物病害具有很好地防治作用，如霜霉病、白粉病、锈病、疫病等，与氰霜唑、戊唑醇和苯醚甲环唑之间无交互抗性。适用于黄瓜、小麦、玉米、苹果等蔬菜水果作物^[82]。二者均为线粒体呼吸抑制剂。

唑菌酯的创制是使用中间体衍生法，以中间体 β -酮酸酯为原料，合成独有的关键取代吡唑中间体，替代杀菌剂丁香菌酯化学结构中的香豆素部分。经过多轮 DSTA 即“设计-合成-测试-分析”研究而得^[81]。唑胺菌酯是在唑菌酯基础上参照吡唑醚菌酯的化学结构对甲氧基丙烯酸酯部分进行替换优化得到的。

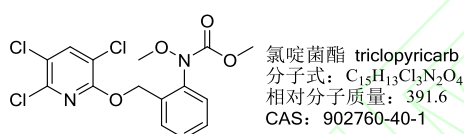


唑菌酯化合物专利名称：取代唑类化合物及其制备与应用，申请日期：20040220，专利号：ZL200410021172.3，专利权人：沈阳中化农药化工研发有限公司。同时在欧洲、美国等其他国家也都申请了专利：WO2005080344、US20080108668、EP1717231、JP2007523097、BRPI0507743。2018年，沈阳科创化学品有限公司获得 95% 原药（PD20181599）和 25% 氟吗·唑菌酯悬浮剂（PD20181598，防治黄瓜霜霉病和人参疫病）的正式登记。

唑胺菌酯化合物专利名称：一种芳基醚类化合物及其制备与应用，申请日期：20050526，专利号：ZL200510046515.6，专利权人：沈阳中化农药化工研发有限公司。同时在欧洲、美国、日本等其他国家也都申请了专利：WO2006125370、US20080275070、EP1884511、JP2008545664 等。2009年，科创公司获得 95% 唑胺菌酯原药（LS20110235）和 20% 唑胺菌酯悬浮剂（LS20110249）的临时登记，现已过期。

2.15 氯啉菌酯 (triclopyricarb)

氯啉菌酯（试验代号：SYP-7017，通用名称：triclopyricarb）是沈阳化工研究院开发的氨基甲酸酯类杀菌剂。

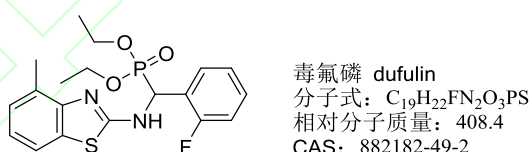


1993年，巴斯夫对氨基甲酸酯类化合物进行了深入的研究，包括吡啶基类化合物^[83]，但并未在中国申请专利，沈阳化工研究院对吡啶基进行优化后发现了氯啉菌酯。其对小麦白粉病等具有很好的活性，与三唑类药剂戊唑醇、烯唑醇、氟环唑按一定比例混配后，对小麦白粉病的防治效果明显增加^[84]。其作用机理为线粒体呼吸抑制剂。

专利名称：*N*-(2-取代苯基)-*N*-甲氧基氨基甲酸酯类化合物及其制备与应用，申请日期：20050206，专利号：ZL200510045856.1，专利权人：沈阳中化农药化工研发有限公司。同时在欧洲、美国也都申请了专利：WO2006081759、US20090048309、EP1845086。该技术转让给了江苏宝灵化工股份有限公司。2016年，该公司获得 95% 氯啉菌酯原药（PD20161257）和 15% 氯啉菌酯乳油（PD20161258）的正式登记；2018年，获得 20% 氯啉菌酯悬浮剂（PD20180174）的正式登记，用于防治小麦白粉病。

2.16 毒氟磷 (dufulin)

毒氟磷（通用名称：dufulin）由贵州大学教育部绿色农药与农业生物工程重点实验室、贵州大学精细化工研究开发中心等开发的第一个仿生合成的植物免疫激活抗病毒的新农药。



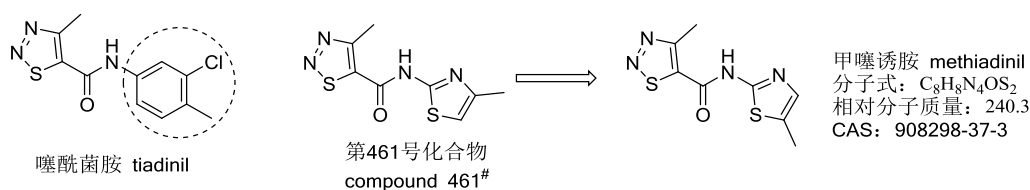
毒氟磷是以绵羊瘤胃中的氨基磷酸酯类化合物为先导，参照相关抗病毒化合物结构^[85]，引入氟原子及杂环结构单元，经优化研究而得。主要防治水稻上黑条矮缩病、条纹叶枯病、烟草花叶病以及番茄、黄瓜等蔬菜的病毒病，对蜜蜂、家蚕、鱼等非靶标生物安全^[86]。

毒氟磷作用机理独特，被作物叶片吸收后可迅速传导全株，激活水杨酸信号分子，进而激活下游 PAL、POD、SOD 等植物防御因子，提高作物总体系统抗病性，最终使病毒无法增殖^[87]。

专利名称：*N*-取代苯并噻唑基-1-取代苯基-*O,O*-二烷基- α -氨基磷酸酯类衍生物及制备方法和用途，申请日期：20050404，专利号：ZL200510003042.7，当前专利权人：广西田园生化股份有限公司。该公司于 2016 年获得 98% 毒氟磷原药（PD20160339）和 30% 毒氟磷可湿性粉剂（PD20160338，防治水稻黑条矮缩病和番茄病毒病）的正式登记。

2.17 甲噻诱胺 (methiadinil)

甲噻诱胺（试验代号：SZG-7，通用名称：methiadinil）是南开大学 2005 年创制的中国第一个具有自主知识产权的植物激活剂。

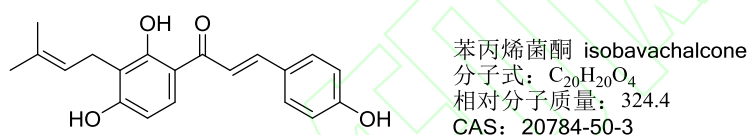


日本农药株式会社于 1996 年公布的噻啉菌胺 (tiadinil) 的专利, 其中包括列表化合物第 461 号^[88], 甲噻诱胺应是在其基础上对噻唑环优化得到的。其具有很好的诱导活性, 对烟草病毒病和水稻稻瘟病、黄瓜霜霉病、黄瓜细菌性角斑病等病害有一定的防效。一般在作物苗期或未发病之前使用, 持效期可达 10~15 天。初步研究发现, 该化合物不仅可以抑制病原真菌菌丝的生长, 也可以使菌丝畸变, 而且还能抑制病原真菌孢子的萌发, 或使孢子产生球状膨大物^[89]。

专利名称: 新型[1,2,3]噻二唑衍生物及其合成方法和用途, 申请日期: 20060220, 专利号: ZL200610013185.5, 当前专利权人: 利尔化学股份有限公司。2017 年, 四川利尔作物科学有限公司获得 96% 甲噻诱胺原药 (PD20170015) 和 25% 甲噻诱胺悬浮剂 (PD20170014, 防治烟草病毒病) 的正式登记。

2.18 补骨脂种子提取物——苯丙烯菌酮 (isobavachalcone)

苯丙烯菌酮 (通用名称: isobavachalcone) 是由沈阳化工大学从补骨脂种子提取物中筛选得到一种有效抑菌成分, 沈阳同祥生物农药有限公司对该产品进行了登记。

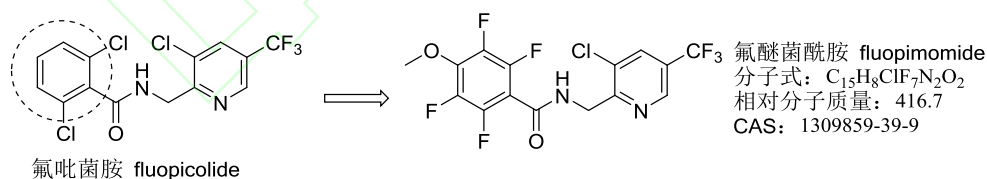


1968 年, Bhalla 等人从补骨脂中分离了五种新的黄酮类化合物, 其中就包括该化合物^[90]。1979 年, 国内朱大元等对补骨脂的化学成分进行了分析鉴定得到该化合物^[91]。苯丙烯菌酮是补骨脂种子提取物的有效成分, 对水稻稻瘟病菌、水稻纹枯病菌等均具有抑制活性^[92]。

申请专利: 补骨脂酚用于防治植物病害的用途, 申请日期: 20080125, 专利号: ZL200810010224.5, 专利权人: 沈阳同祥农化有限公司。该公司于 2019 年获得了 1.5% 补骨脂种子提取物母药 (PD20190058) 和 0.2% 补骨脂种子提取物微乳剂 (防治水稻稻瘟病, PD20190020) 的正式登记。

2.19 氟醚菌酰胺 (fluopimomide)

氟醚菌酰胺 (试验代号: LH-2010A, 通用名称: fluopimomide) 由山东省联合农药工业有限公司与山东农业大学联合创制的新型含氟苯甲酰胺类杀菌剂。



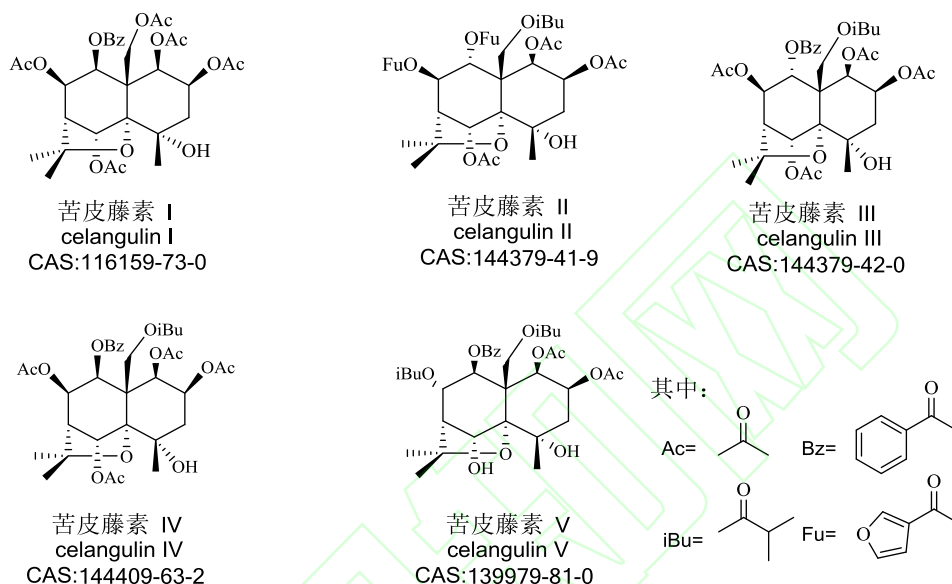
该化合物选择氟吡菌胺 (fluopicolide) 作为先导化合物, 采用“中间体衍生化法”对其结构进行替换修饰, 经过一系列构效关系研究, 最终得到了目标化合物——氟醚菌酰胺, 相对于杀菌谱较窄的氟吡菌胺, 氟醚菌酰胺对葡萄霜霉病、辣椒疫霉、马铃薯晚疫病、水稻纹枯病、棉花立枯病等多种真菌性病害都具有较高防效, 可以在黄瓜、苹果、水稻、番茄等作物上使用。氟醚菌酰胺属于 SDHI 类杀菌剂, 作用于真菌线粒体的呼吸链, 抑制琥珀酸脱氢酶的活性, 从而阻断电子传递, 主要抑制真菌生长和繁殖阶段, 杀菌作用由母体活性物质直接引起, 没有相应代谢活性^[93]。

化合物专利名称: 四氟苯氧基烟碱胺类化合物、其制备方法及其用作杀菌的用途, 申请日期: 20100907, 专利号: ZL201010274196.5, 专利权人: 山东省联合农药工业有限公司。该公司于 2017 年获得了 98% 氟醚菌酰胺原药 (PD20170010)、50% 氟醚菌酰胺水分散剂 (PD20170009, 防治黄瓜霜霉病) 及相关混剂的正式登记证。

3 杀虫剂创制品种

3.1 苦皮藤素 (celangulin)

苦皮藤素 (通用名称: celangulin) 是从卫矛科南蛇藤属的一种杀虫植物苦皮藤 (*Celastrus angulatus* Max) 中提取得到的, 其中杀虫活性最高的是苦皮藤素 V。

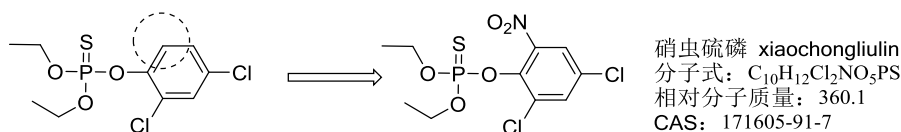


1980 年以来西北农林科技大学农药研究所吴文君课题组对杀虫植物苦皮藤进行了系统的研究, 1988 年从苦皮藤中分离到第一个非生物碱杀虫活性化合物——苦皮藤素 I, 为 7 取代的二氢沉香呋喃多元醇酯^[94-95]。以此为突破口, 在杀虫活性指导下先后从苦皮藤根皮和叶子中分离出苦皮藤素 II、III、IV 和 V 等一系列二氢沉香呋喃多元醇酯类化合物^[96-97]。1991 年河南化学研究所汪茂田等报道了从苦皮藤根皮中分离到杀虫化合物 angulatin A^[98], 吴文君等后来通过进一步的单晶衍射证实 1994 年报道的苦皮藤素 V (celangulin V) 与 angulatin A 为同一结构^[99]。苦皮藤素对害虫具有较强的拒食、麻醉和胃毒作用, 多用于蔬菜、茶树、果树、桑树、棉花等作物的咀嚼式口器害虫及家畜寄生虫、卫生害虫等的防治。阻断昆虫神经-肌肉兴奋性接点电位的传导及对钙通道的抑制可能是麻醉成分苦皮藤素 IV 的主要作用机理; 而和昆虫中肠细胞的特异性受体 V-ATP 酶 H 亚基结合, 从而破坏细胞膜的正常功能可能是毒杀成分苦皮藤素 V 的主要作用机理^[100]。

鉴于苦皮藤素 V 的高杀虫活性及其在植物材料中含量高, 吴文君课题组和赵天增课题组分别研制了以苦皮藤素 V 为主有效成份的二氢沉香呋喃多元醇酯植物源杀虫剂苦皮藤素, 并分别申请了专利^[101-102]。2010 年河南省新乡市东风化工厂获得苦皮藤素母药的正式登记 (PD20101575), 另有 5 家公司获得苦皮藤素水乳剂的正式登记。

3.2 硝虫硫磷

硝虫硫磷 (试验代号 89-1, 英文名: xiaochongliulin) 是四川省化学工业设计研究院设计并开发登记的有机磷类杀虫、杀螨剂。是中国第一个获得临时登记的具有自主知识产权的杀虫剂。

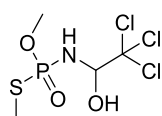


1953 年, 国外报道了芳基机磷类化合物具有杀菌杀虫活性^[103], 而硝虫硫磷就是在其基础上, 在苯环上引入硝基得到的, 其对多种刺吸式口器害虫、螨及某些介壳虫有良好的防效。主要用于小麦、棉花、柑橘、水稻等作物上害虫的防治, 尤其对柑橘矢尖蚧有特效, 且对作物安全。该药通过抑制昆虫乙酰胆碱酯酶, 阻碍神经传导而致死, 具有触杀、胃毒和强渗透作用^[104]。

该化合物专利名称: *O,O*-二烷基-*O*-(2,4-二氯-6-硝基苯基)硫代磷酸酯化合物及其制法和用途。申请日期: 19930112, 专利号: ZL93100324.5, 专利权人: 四川省化学工业研究设计院, 2013 年专利期届满失效。2008 年, 四川省化学工业研究设计院获得了 90% 硝虫硫磷原药 (PD20080777) 和 30% 硝虫硫磷乳油 (PD20080772, 用于防治柑橘树矢尖蚧) 的正式登记。

3.3 氯胺磷 (chloramine phosphorus)

氯胺磷 (通用名称: chloramine phosphorus) 由浙江乐斯化学有限公司与武汉工程大学联合研制开发的有机硫磷类杀虫剂。



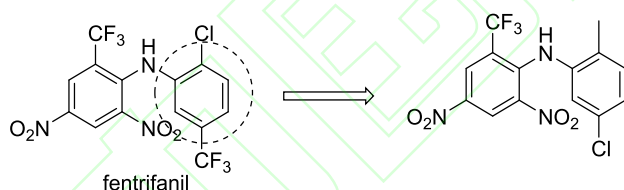
氯胺磷 chloramin phosphorus
分子式: $C_4H_9Cl_3NO_3PS$
相对分子质量: 288.5
CAS: 73447-20-8

该化合物的化学结构于 1979 年公开^[105], 1986 年德国科研人员报道了他的杀虫活性^[106], 后续武汉工程大学合成并测定其生物活性, 具有触杀、胃毒、熏蒸作用, 生物活性与甲胺磷相当^[107]。

专利名称: *O,S*-二甲基-(2,2,2-三氯-1-羟基-乙基)硫代磷酰胺, 申请日期: 19970624, 专利号: ZL97112828.6, 当前专利权人: 东方新农夫 (荆州) 生物科技有限公司, 2014 年未缴年费专利权终止。2005 年, 乐斯化学有限公司就对 95% 的氯胺磷原药 (LS20051337) 和 30% 的氯胺磷悬浮剂 (LS20051354) 进行了临时登记。因其田间活性与登记不符导致其未再进行登记。

3.4 氟螨

氟螨 (开发代号: F1050) 是由江苏省化工研究院与中科院上海有机化学研究所在“八五”创制新农药期间共同研究开发的含氟二苯胺类杀螨剂。



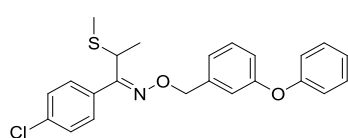
氟螨 F1050
分子式: $C_{14}H_9ClF_3N_3O_4$
相对分子质量: 375.6
CAS: 259726-10-8

氟螨是在杀螨剂 fentrifanil^[108]的基础上对苯环进行优化得到的。杀螨效果很好, 速效性高, 对螨虫各个虫态均有效, 对棉螨的毒力比常用农药哒螨灵高。作用方式以触杀作用为主, 无内吸、内渗作用^[109]。

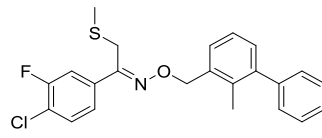
专利名称: *N*-(二硝基三氟甲基)-取代的-2-甲基苯胺衍生物、制备方法及其用途, 申请日期: 19971215, 专利号: ZL97106777.5, 专利权人: 中国科学院上海有机化学研究所与浙江省化工研究院, 2011 年未缴年费专利权终止。2003 年, 浙江省化工研究院有限公司就对 94% 的氟螨原药 (LS20031728) 和 15% 的氟螨乳油 (LS20031727) 进行了临时登记, 后因毒性等问题, 未再进行登记。

3.5 硫脲醚 (sulfoxime) 与硫氟脲醚 (thiofluoximate)

硫脲醚 (试验代号 HNPC-A9908, 通用名称: sulfoxime) 和硫氟脲醚 (试验代号 HNPC-A2005, 通用名称: thiofluoximate) 均是由湖南化工研究院自主创制的脲醚非酯拟除虫菊酯类杀虫剂。



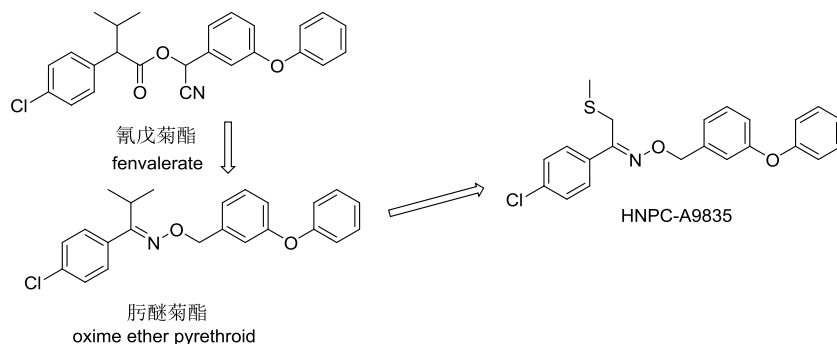
硫脲醚 sulfoxime
分子式: $C_{23}H_{22}ClNO_2S$
相对分子质量: 411.9
CAS: 355143-88-3



硫氟脲醚 thiofluoximate
分子式: $C_{23}H_{21}ClFNOS$
相对分子质量: 413.9
CAS: 860028-12-2

为解决拟除虫菊酯类农药高抗性及其高鱼毒而限制其在水田中应用的不足, 湖南化工研究院于 1992 年开始了脲醚类化合物的自主设计、合成与生物活性研究。在氰戊菊酯 (fenvalerate) 和非酯脲醚类菊酯化合物的基础上进行优化, 在结构中引入了硫原子, 于 1997 年底发现了 HNPC-A9835 等 4 个具有良好

杀虫活性的芳基含硫烷基酮肟醚类化合物。为获得具有更高杀虫活性化合物,选择 HNPC-A9835 为先导化合物进一步优化,最终得到了硫肟醚和硫氟肟醚^[110]。

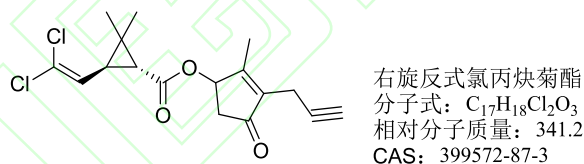


硫肟醚和硫氟肟醚的药效相当,能有效防治蔬菜,茶叶等多种作物上菜青虫、茶毛虫、茶尺蠖等鳞翅目害虫,在有效剂量下能有效防治水稻、茶树等多种作物上稻飞虱、茶小绿叶蝉、茶蚜等同翅目害虫。对害虫表现出较强的胃毒和触杀作用,且对人、畜毒性低,对作物安全^[110]。

专利名称: 杀生物的烷基-取代(杂)-芳基-酮肟-O-醚及中间体酮、肟类化合物及其制备方法。申请日期: 19990910, 专利号: ZL99115557.2, 后又申请了“杀虫、杀菌的含硫、氧肟醚类化合物”, 申请日期: 20031212, 专利号: ZL200310110647.1 专利权人均为: 湖南化工研究院, 并申请 PCT 专利 WO2005056518。2004 年, 湖南海利化工股份有限公司对 95% 硫肟醚原药(LS20041355)和 10% 硫肟醚悬浮剂(LS20140311)进行临时登记。2014 年, 又获得了 95% 硫氟肟醚原药(LS20140310)和 10% 硫肟醚水乳剂(LS20041356)的临时登记, 均已过期。

3.6 右旋反式氯丙炔菊酯

右旋反式氯丙炔菊酯(商品名: 倍速菊酯)是江苏扬农化工股份有限公司自行研究开发的具有单一光学异构体的拟除虫菊酯类杀虫剂。

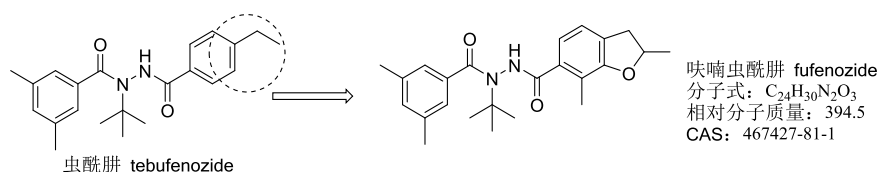


该化合物有 8 个异构体, 最早于 1981 年被日本住友化学在相关专利 DE3028290 中报道^[111]。住友化学将其拆分得到了具有杀虫活性的单一异构体(CAS:250346-55-5), 在中国等国家申请了专利^[112], 中国专利号为 ZL99107053.4。同期扬农科研人员也正在对该化合物的消旋体进行研究, 并在中国申请了单一异构体右旋反式氯丙炔菊酯的专利, 并得到了授权^[113]。该化合物对卫生害虫具有良好的击倒作用, 效果优于右旋炔丙菊酯, 为胺菊酯的 10 倍以上。但其对蚊、蝇的致死活性较差, 应与氯菊酯、苯氯菊酯等复配使用为宜^[114]。

化合物专利名称: 一种拟除虫菊酯类化合物及其制备方法和应用。申请日期: 19991213, 专利号: ZL99126022.8, 当前专利权人: 江苏扬农化工股份有限公司与江苏优士化学有限公司。2017 年, 江苏优嘉植物保护有限公司对 96% 右旋反式氯丙炔菊酯原药(WP20170145)进行了正式登记, 同时 0.12%、0.13%、0.15%、0.21%、0.34%、0.35% 气雾剂, 0.21% 水基气雾剂和 6.8% 水乳剂也都有多家公司获得正式登记。

3.7 呋喃虫酰肼(fufenozide)

呋喃虫酰肼(试验代号 JS118, 通用名称: fufenozide)是江苏省农药研究所股份有限公司自主创制的具有拟蜕皮激素作用的双酰肼类杀虫剂。

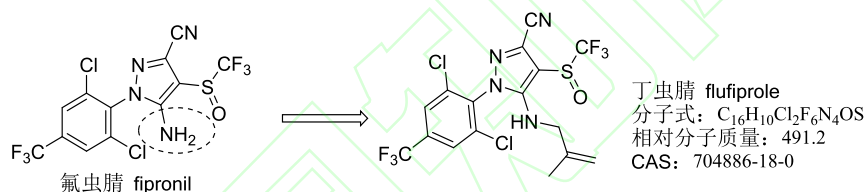


该化合物是在罗门哈斯开发的虫酰肼 (tebufenozide) 的基础上改造优化合环得到的, 对目前农业生产上几乎所有危害严重的鳞翅目害虫如甜菜夜蛾、玉米螟、小菜蛾、二化螟、柑橘潜叶蛾等都具有较高活性, 且对哺乳动物和鸟类、鱼类、蜜蜂毒性极低, 对环境友好。呋喃虫酰肼以胃毒作用为主, 属于昆虫生长调节剂, 该药模拟昆虫蜕皮激素, 能干扰或破坏昆虫体内原有激素平衡, 使昆虫正常生长发育被阻断或发生异常, 当蜕皮过程停止时, 昆虫不恢复进食, 从而导致死亡^[115]。

化合物专利名称: 作为杀虫剂的二酰基肼类化合物及制备此种化合物的中间体以及它们的制备方法, 申请日期: 20010326, 专利号: ZL01108161.9, 专利权人: 江苏省农药研究所。2012 年, 江苏省农药研究所股份有限公司获得 97% 呋喃虫酰肼原药 (PD20121672) 和 10% 呋喃虫酰肼悬浮剂 (PD20121676) 的正式登记。

3.8 丁虫脞 (原名丁烯氟虫脞, flufiprole)

丁虫脞 (试验代号 RZI-02-003, 通用名称: flufiprole) 是大连瑞泽生物科技有限公司研制开发的苯基吡唑类杀虫剂。

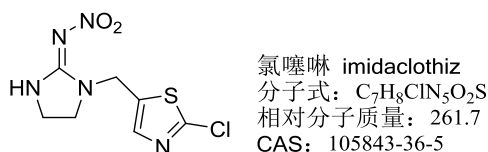


丁虫脞是在拜耳公司 1989 年开发的杀虫剂氟虫脞 (fipronil) 的基础上, 进一步反应衍生得到的。由于氟虫脞对水生生物毒性较高, 中国从 2009 年 7 月 1 日起已禁用。而丁虫脞对人畜及水生生物安全, 特别是对水稻、蔬菜等作物上的鳞翅目、蝇类和鞘翅目害虫有较高的杀虫活性, 对菜青虫、小菜蛾、螟虫、黏虫、叶甲等具有高活性, 在 0.8 mg/kg 即达到 100% 的致死率, 但对桃蚜、二斑叶螨无效。该药兼有胃毒, 触杀及内吸等多种作用方式, 主要是阻碍昆虫 γ -氨基丁酸控制的氟化物代谢^[116]。

化合物专利名称: *N*-苯基吡唑衍生物杀虫剂, 申请日期: 20020730, 专利号: ZL02128312.5, 当前专利权人: 大连九信作物科学有限公司。在其他国家申请的化合物专利: JP2005534683、AU2003242089、WO2004010785、KR100603690 等。2012 年, 大连九信作物科学有限公司获得 96% 丁虫脞原药 (PD20120414) 和 5% 丁虫脞乳油 (PD20120413, 防治甘蓝小菜蛾和水稻二化螟) 的正式登记。

3.9 氯噁啉 (imidaclothiz)

氯噁啉 (试验代号 JS-125, 通用名称: imidaclothiz) 是由江苏省南通江山农药化工股份有限公司开发并登记的一种含有噁唑的新烟碱类杀虫剂。



该化合物及其杀虫活性早在 1986 年公开的欧洲专利 EP192060 中就有报道^[117], 后来拜耳公司也研究了其合成方法^[118], 但相关研究仅停留在实验室阶段, 而南通江山对其进行了研发并实现了产业化。

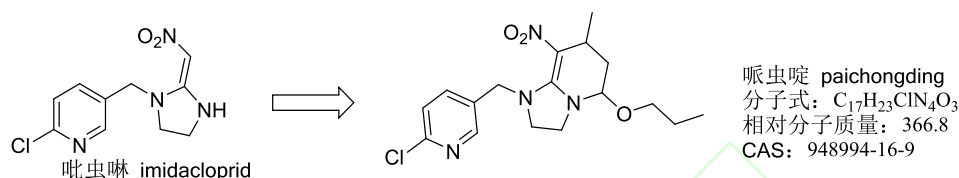
其主要防治水稻、小麦、蔬菜、烟草等作物上吮吸式口器害虫, 如蚜虫、叶蝉、飞虱, 同时对鞘翅目、双翅目和鳞翅目害虫也有效, 尤其对水稻二化螟、三化螟毒力比其它烟碱类杀虫剂高。该药作用于烟酸乙酰胆碱酯酶受体, 对害虫的突触具有神经传导阻断作用, 与烟碱类杀虫剂作用机理相同^[119]。

申请专利名称: 一种杀虫剂的组合物及其使用方法。申请日期: 20021021, 专利号: ZL02146519.3,

专利权人：南通江山农药化工股份有限公司。2008 年，江苏省南通江山农药化工股份有限公司获得 95% 氯噻啉原药 (PD20082528) 的正式登记。江苏省南通南沈植保科技开发有限公司获得 10% 氯噻啉可湿性粉剂 (PD20082527) 和 40% 氯噻啉水分散粒剂 (PD20096024) 的正式登记，用于防治水稻和烟草上的飞虱和蚜虫。

3.10 哌虫啉 (paichongding)

哌虫啉 (试验代号 IPP-44, 通用名称: paichongding) 是克胜集团联手华东理工大学共同研发创制的新烟碱类杀虫剂。

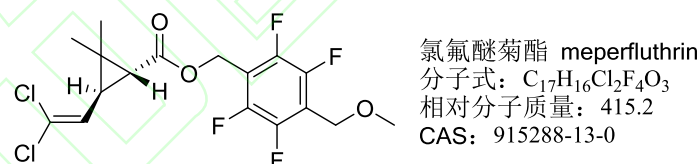


该化合物是在吡虫啉 (imidacloprid) 类似物基础上衍生、优化而得。日本拜耳作物科学公司于 1987 年申请过咪唑并吡啶类化合物用作杀虫剂的专利^[120]，但并没有进一步研究。华东理工大学以吡虫啉类似物为先导化合物，通过大量详尽研究，于 2004 年发明了结构新颖的六氢咪唑[1,2-a]并吡啶类杀虫剂哌虫啉^[121]。对各种刺吸式害虫具有杀虫速度快，防治效果好，持效期长，低毒等特点^[122]。

华东理工大学于 2004 年申请了名为“硝基亚甲基衍生物及其用途”的专利，授权公开号: CN1631887，其结构通式中包括了哌虫啉，但没有公开化合物哌虫啉的结构，同族专利包括: EP1826209、JP2008520595、US20070281950、WO2006056108。后来又申请了有关制备方法专利 CN101045728 和 WO2007101369，均公开了哌虫啉的化学结构及其制备方法。2017 年，江苏克胜集团股份有限公司获得了 95% 哌虫啉原药 (PD20171435) 和 10% 悬浮剂 (PD20171719，用于防治小麦蚜虫和水稻飞虱) 的正式登记。

3.11 氯氟醚菊酯 (meperfluthrin)

氯氟醚菊酯 (通用名称: meperfluthrin) 是由江苏扬农化工股份有限公司与江苏优士化学有限公司共同开发的拟除虫菊酯类杀虫剂。

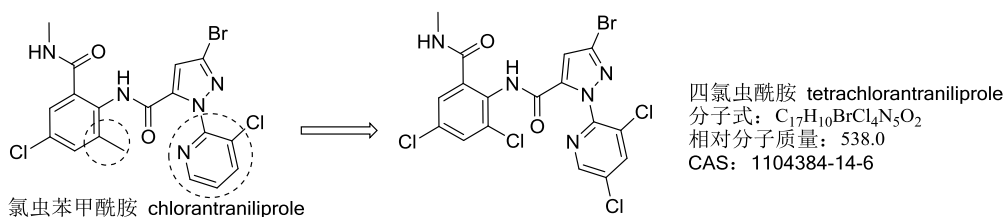


该化合物的消旋体早在相关专利中有报道，日本专利虽也报道其应用^[123]，但在中国并没有申请专利。扬农化工科研人员进行了详尽研究，发现单一异构体具有更好的活性，在中国申请了化合物和制备方法专利，并获得了授权。氯氟醚菊酯实际活性能达到右旋反式烯丙菊酯的 15~20 倍，对淡色库蚊、家蝇有很好的抑制活性^[124]。

专利名称：一种光学活性的拟除虫菊酯类化合物及其制备方法和应用。申请日期：20080707，专利号：ZL200810132612.0，当前专利权人：江苏扬农化工股份有限公司与江苏优士化学有限公司。该专利虽然申请了 PCT 专利 WO2009132526，但没有进入具体国家。2011 年江苏优嘉植物保护有限公司获得 90% 氯氟醚菊酯原药 (WP20110065) 的正式登记。

3.12 四氯虫酰胺 (tetrachlorantraniliprole)

四氯虫酰胺 (试验代号 SYP-9080, 通用名称: tetrachlorantraniliprole) 是沈阳中化农药化工研发有限公司创制中国第一个双酰胺类杀虫剂。

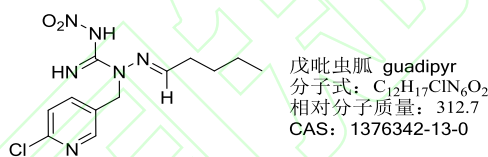


该化合物是以杜邦氯虫苯甲酰胺(chlorantraniliprole)为先导化合物, 通过对其结构中的苯环取代基、吡啶取代基进行结构修饰, 于 2008 年发现具有高杀虫活性的化合物 SYP-9080。其对甜菜夜蛾、小菜蛾、黏虫、二化螟以及稻纵卷叶螟等鳞翅目害虫具有很好的防效, 活性与氯虫苯甲酰胺相当。但原料和中间体比氯虫苯甲酰胺易于获得, 成本低于氯虫苯甲酰胺。该类化合物属于鱼尼丁受体激活剂, 具有渗透性强、内吸传导性好、持效期长等特点^[125]。

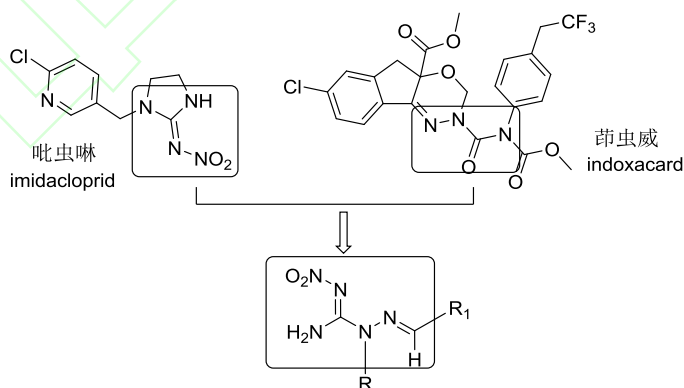
专利名称: 1-取代吡啶基-吡唑酰胺类化合物及其应用, 申请日期: 20080707, 专利号: ZL200810116198.4, 专利权人: 沈阳中化农药化工研发有限公司。其他国家申请的专利: EP2295425、BRPI0914217、US20110046186、WO2010003350 等。2017 年, 沈阳科创化学品有限公司获得了 95% 四氯虫酰胺原药(PD20171752)和 10% 四氯虫酰胺悬浮剂(PD20171751, 用于甘蓝甜菜夜蛾、稻纵卷叶螟和玉米螟)的正式登记。

3.13 戊吡虫胍(guadipyr)

戊吡虫胍(开发代号 ZNQ-08056, 英文名称: guadipyr)是中国农业大学开发的具有多靶标位点的新型杀虫剂, 由合肥星宇化学有限责任公司产业化开发和登记。



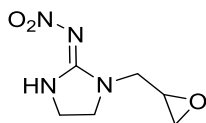
采用分子设计和活性亚结构相拼接的方法, 将新烟碱类(以吡虫啉为代表)与缩胺脒类(以茚虫威为代表)杀虫剂的活性结构组建到同一分子中, 获得的兼具新烟碱类和钠离子通道抑制剂特点的杀虫系列化合物。戊吡虫胍结构新颖, 急性经口毒性远低于吡虫啉, 比食盐还低, 对蜜蜂低毒。对豆蚜、棉蚜、菜蚜、桃蚜、稻飞虱、烟粉虱等同翅目蚜科、飞虱科、粉虱科害虫以及棉铃虫、甜菜夜蛾等鳞翅目害虫具有良好的防效, 其防治效果与吡虫啉相当, 并且对抗吡虫啉的害虫具有很好的杀灭效果^[126]。



专利名称: 硝基缩氨基胍类化合物及其制备方法与其作为杀虫剂的应用, 申请日期: 20081125, 专利号: ZL200880105824, 专利权人: 中国农业大学。其他国家申请的化合物专利: EP2216324、BRPI0818332、US20110306639、WO2010060231, 制剂专利 CN102939988。2017 年, 合肥星宇化学有限责任公司就对 96% 的戊吡虫胍原药(LS20170095)和 20% 戊吡虫胍的悬浮剂(LS20170094)进行了临时登记, 正式登记正在进行中。

3.14 环氧虫啉

环氧虫啉是武汉工程大学与武汉中鑫化工有限公司合作研制,后转让给四川和邦生物科技股份有限公司登记生产的新烟碱类杀虫剂。



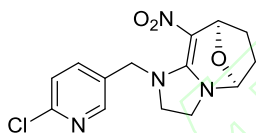
环氧虫啉
分子式: $C_6H_{10}N_4O_3$
相对分子质量: 186.2
CAS: 1185987-44-3

环氧虫啉是在吡虫啉(imidacloprid)基础上,用环氧丙基替换吡啶得到的。结构简单,活性好。试验结果表明其对甘蓝蚜虫的室内生物活性优于吡虫啉, LC_{50} 为 0.044g/mL ^[127]。且制备成本方面与传统烟碱类杀虫剂相比,有明显优势。

专利名称: 1-(2,3-环氧丙基)-N-硝基亚咪唑啉-2-基胺及其制备方法和应用, 申请日期: 20081217, 专利号: ZL200810236885.X, 当前专利权人: 四川和邦生物科技股份有限公司。2017 年, 该公司获得 95% 环氧虫啉原药 (LS20170342) 和 10% 环氧虫啉可湿性粉剂 (LS20170365) 的临时登记, 现均已过期。

3.15 环氧虫啉 (cycloxaprid)

环氧虫啉 (试验代号 IPPA152616, 通用名称: cycloxaprid) 是由华东理工大学创制后转与上海生农生化制品有限公司开发登记的新烟碱类杀虫剂。



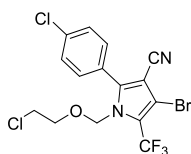
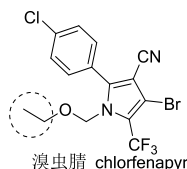
环氧虫啉 cycloxaprid
分子式: $C_{12}H_{15}ClN_4O_3$
相对分子质量: 322.8
CAS: 1281863-13-5

该化合物是一种顺式氧桥杂环结构新烟碱杀虫剂, 是在吡虫啉类似物基础上进行合环优化得到的。对半翅目的稻飞虱 (褐飞虱、白背飞虱、灰飞虱), 蚜虫 (麦蚜、棉蚜、苜蓿蚜、甘蓝蚜虫) 等具有较高的活性, 对鳞翅目类害虫如稻纵卷叶螟、黏虫和小菜蛾等有一定的杀虫效果。适用作物包括水稻、蔬菜、果树、小麦、棉花、玉米等, 既可用于茎叶处理, 也可进行种子处理。环氧虫啉作用机制独特, 目前商品化的新烟碱杀虫剂都是昆虫烟碱乙酰胆碱受体的激动剂, 而环氧虫啉是烟碱乙酰胆碱受体的拮抗剂, 与之作用机理不同, 不容易产生交互抗性^[128]。

化合物专利名称: 二醛构建的具有杀虫活性的含氮或氧杂环化合物及其制备方法, 申请日期: 20081219, 专利号: ZL200810207355.2, 专利权人: 华东理工大学。环氧虫啉化合物已获得中国、美国、日本、欧洲、印度、以色列等多国专利。化合物专利号: IN1442MUMNP2011A、IL213656、EP2377845、JP2012512191、US20110269751、WO2010069266 等。2018 年, 上海生农生化制品有限公司获得了 97% 环氧虫啉原药 (PD20184015) 和 25% 环氧虫啉可湿性粉剂 (PD20184014, 主要防治甘蓝蚜虫和水稻飞虱) 的正式登记。

3.16 氯溴虫腈 (chlorfenapyr)

氯溴虫腈 (试验代号 HNPC-A3061, 通用名称: chlorfenapyr) 是湖南化工研究院合成创制的吡咯类杀虫剂。



氯溴虫腈 chlorfenapyr
分子式: $C_{15}H_{10}BrCl_2F_3N_2O$
相对分子质量: 442.0
CAS: 890929-78-9

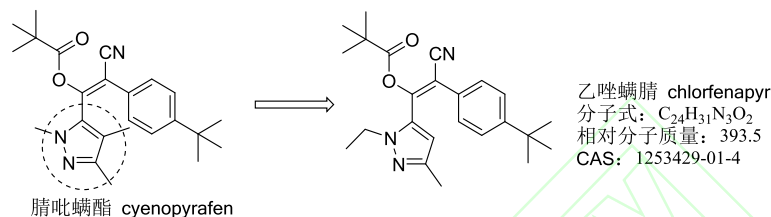
氯溴虫腈是在美国氰胺公司 (现为巴斯夫) 开发的溴虫腈 (chlorfenapyr) 基础上优化得到的。对钻蛀、刺吸和咀嚼式害虫防效优异, 能有效防治水稻、蔬菜等作物的斜纹夜蛾、小菜蛾、棉铃虫、稻纵卷叶螟、稻飞虱、茶毛虫等多种害虫。氯溴虫腈是一种杀虫剂前体, 具有较强的胃毒和一定的触杀作用及内吸活性, 本身无毒杀作用, 昆虫取食或接触后, 在昆虫体内多功能氧化酶的作用下转变为具有杀虫活

性的化合物，其靶标是昆虫体细胞中的线粒体，使细胞因缺少能量而停止生命功能，打药后害虫行动变弱、昏迷、瘫软，最终导致死亡^[129]。

专利名称：溴虫腈及其类似物的制备方法，申请日期：20090629，专利号：ZL200910043790.0，专利权人：湖南化工研究院。2014 年，湖南海利化工股份有限公司对 95% 氯溴虫腈原药（LS20140332）和 10% 氯溴虫腈悬浮剂（LS20140331）进行了临时登记，现已过期。

3.17 乙唑螨腈（chlorfenapyr）

乙唑螨腈（试验代号 SYP-9625，通用名称：chlorfenapyr）是沈阳中化农药化工研发有限公司创制的丙烯腈类杀螨剂，由沈阳科创化学品有限公司进行登记。



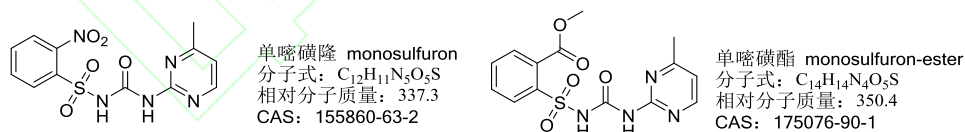
该化合物以日产化学公司开发的杀螨剂腈吡唑酯（cyenopyrafen）为先导化合物，通过对其结构中的吡唑环和羟基部分进行大量的结构修饰，于 2008 年发现了具有高杀螨活性的化合物乙唑螨腈（SYP-9625）。对朱砂叶螨成螨、若螨、螨卵均具有优异的活性，并对非靶标生物如蜜蜂等安全^[130]。

乙唑螨腈专利名称：吡唑基丙烯腈类化合物及其应用，申请日期：20100427，专利号：ZL201080016377.6，专利权人：沈阳中化农药化工研发有限公司。在其他国家申请的化合物专利：EP2426110、JP2012525340、US20120035236、WO2010124617 等。2018 年，沈阳科创化学品有限公司获得了 98% 乙唑螨腈原药（PD20181623）和 30% 乙唑螨腈悬浮剂（PD20181622，用于防治柑橘红蜘蛛、苹果叶螨、棉花叶螨）的正式登记。

4 除草剂创制品种

4.1 单嘧磺隆（monosulfuron）与单嘧磺酯（monosulfuron-ester）

单嘧磺隆（试验代号：92824，通用名称：monosulfuron）和单嘧磺酯（试验代号：92825，通用名称：monosulfuron-ester）是南开大学元素有机化学研究所李正名院士课题组创制开发的新型嘧啶磺酰脲类除草剂。是中国第一个获得临时登记的具有自主知识产权的除草剂。



自 1990 年开始，李正名课题组开始对磺酰脲类除草剂进行系统的研究，固定磺酰脲苯环上的取代基和脲桥，对嘧啶环上的取代基进行结构优化，并进行了除草活性的测定，首次发现个别单取代嘧啶环的磺酰脲分子同样具有超高效除草活性，因其杂环嘧啶仅有一个取代基，与经典的磺酰脲类除草剂杂环双取代基的结构不同，因而命名为单嘧磺隆。在研发过程中，不但对磺酰脲的除草机理进行了分子水平的研究，而且还建立了自己的磺酰脲类化合物活性三要素理论，修正和发展国际上公认的磺酰脲构效关系理论^[131-132]。创制了单嘧磺隆和单嘧磺酯两个农药新品种，且 10% 的单嘧磺隆可湿性粉剂（谷友）是中国第一个谷田专用除草剂。通过大量的田间试验，两者对除草表现有所不同。在有效剂量下，都对一年生禾本科杂草等表现出很高活性，对多年生禾本科杂草活性较低。单嘧磺酯对马唐、稗草的活性高于单嘧磺隆^[44]。

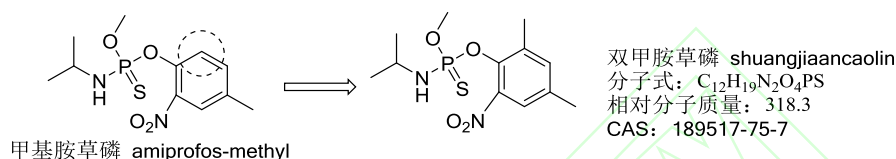
上述化合物同乙酰乳酸合成酶靶酶对接，从 K_i 活性曲线证明这两个化合物具有相似的作用机制，都是超高效 ALS 抑制剂，主要以根吸收为主，有内吸传导作用，通过抑制乙酰乳酸合成酶的活性，进而抑

制侧链氨基酸的生物合成,造成敏感植物停止生长而逐渐死亡^[133]。

化合物专利名称:新型磺酰胺类化合物除草剂,申请日期:19941207,专利号:ZL94118793.4,专利权人:南开大学。专利包括了单噻磺隆和单噻磺酯,2015年专利期届满失效。该药最早是天津市绿保农用化学科技开发有限公司于1999年进行了临时登记。现为河北兴柏农业科技有限公司于2007年获得90%单噻磺隆原药(PD20070369)和10%单噻磺隆可湿性粉剂(PD20070368,用于防治冬小麦和谷子一年生阔叶杂草)的正式登记。2013年获得90%单噻磺酯原药(PD20130372)和10%单噻磺酯可湿性粉剂(PD20130371,用于防治冬小麦和春小麦一年生阔叶杂草)的正式登记。

4.2 双甲胺草磷(H-9201)

双甲胺草磷(试验代号为H-9201,英文名:shuangjiaancaolin)是南开大学农药国家工程中心杨华铮课题组创制的硫代磷酸酯类水旱两用除草剂。



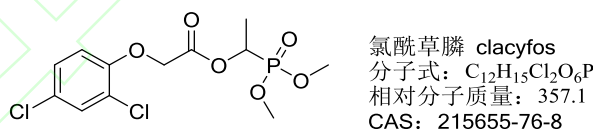
硫代磷酸酯类化合物具有除草活性,日本曾开发了甲基胺草磷(amiprofos-methyl)等品种。南开大学对该类化合物也进行了较系统的结构与活性的定量关系研究,发现当分子中芳环邻位由硝基取代,活性可较其芳基母体提高约10倍,但硝基若处于对位,则活性大大降低。对其三维结构进行了研究,根据X-衍射晶体结构数据进行量子化学计算和人工神经网络分析,预测出H-9201应具有较高的除草活性^[134]。

该药剂对禾本科杂草的活性高于阔叶草,该药主要通过抑制植物分生组织的生长而发挥药效,被用于大豆、水稻、小麦和胡萝卜等作物田中防除一年生单、双子叶杂草,对作物安全,可作为胡萝卜专用除草剂^[135]。

合成方法专利名称:水旱田两用硫代磷酸酯类除草剂,申请日期:19961126,专利号:ZL96114746.6,专利权人:南开大学,2011年末缴年费专利权终止。2005年,江苏省南通江山农药化工股份有限公司取得了该农药的临时登记证,包括95%双甲胺草磷原药(LS20051937)及10%双甲胺草磷乳油(LS20051935),均已过期。

4.3 氯酰草磷(clacyfos)

氯酰草磷(试验代号HW-02,通用名称:clacyfos)是华中师范大学开发的丙酮酸脱氢酶系(PDHc)的强抑制剂类除草剂。



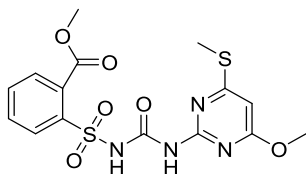
HW-02的发现是在分子水平上理解植物的关键代谢过程,运用生化推理,合理设计的方法,提出了“设计靶标酶的潜在底物来获得新型丙酮酸脱氢酶抑制剂”的新思路,合成了以丙酮酸脱氢酶系为靶标的除草剂新骨架,筛选发现了创新除草剂候选品种HW-02^[136],目前国内外未见有以丙酮酸脱氢酶系为靶标的商品化除草剂的报道。

HW-02具有内吸传导作用和较宽的杀草谱,对单子叶与阔叶植物中的PDHc具有很好的选择性,对阔叶杂草防效显著,同时也能兼治单子叶杂草及莎草科、蕨类杂草。对禾本科作物安全性好,可以作为选择性除草剂在小麦、水稻、玉米田进行应用开发,也可作为草坪、果园、茶园以及非耕地的除草剂^[137]。

化合物专利名称:具有除草活性的取代苯氧乙酰氧基烷基膦酸酯及制备,申请日期:19970430,专利号:ZL97109095.5,专利权人:华中师范大学,2017年专利届满失效。2007年,山东侨昌化学有限公司取得了该药的临时登记证,包括93%氯酰草磷原药(LS20071853)及30%氯酰草磷乳油(LS20071694),已过期。

4.4 甲硫嘧磺隆 (methiopyrsulfuron)

甲硫嘧磺隆 (试验代号: HNPC-C9908, 通用名称: methiopyrsulfuron) 是国家南方创制中心湖南基地、湖南化工研究院创制的磺酰脲类除草剂。



甲硫嘧磺隆 methiopyrsulfuron

分子式: $C_{15}H_{16}N_4O_6S_2$

相对分子质量: 412.4

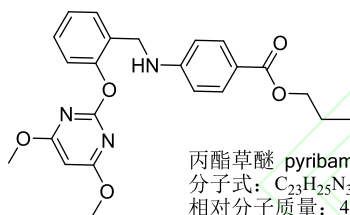
CAS: 441050-97-1

虽然该化合物包含在原杜邦公司相关专利范围内, 但并没有具体公开。湖南化工研究院通过详尽研究, 合成了甲硫嘧磺隆, 并对其进行了深入的研究。发现在有效剂量下, 可有效防除小麦田的藜、铁苋菜、藜、反枝苋等双子叶杂草, 防效在 90% 以上, 对稗草等一些禾本科杂草也具有不错的防除效果^[138]。

化合物专利名称: 具除草活性的含烷硫基或丙烯(炔)氧基磺酰脲类化合物及其制备方法, 申请日期: 20000511, 专利号: ZL00113423.X, 专利权人: 湖南化工研究院。2006 年, 湖南海利化工股份有限公司取得了该药的临时登记证, 包括甲硫嘧磺隆原药 (LS20060244) 及 10% 甲硫嘧磺隆可湿性粉剂 (LS20060229), 现已过期。

4.5 丙酯草醚 (pyribambenz-propyl) 与异丙酯草醚 (pyribambenz-isopropyl)

丙酯草醚 (试验代号 ZJ0273, 通用名称: pyribambenz-propyl) 和异丙酯草醚 (试验代号 ZJ0702, 通用名称: pyribambenz-isopropyl) 是中国科学院上海有机化学研究所吕龙课题组和浙江省化工研究院共同研发的全新嘧啶苯胺类除草剂。

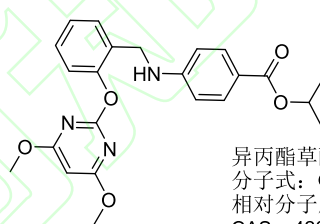


丙酯草醚 pyribambenz-propyl

分子式: $C_{23}H_{25}N_3O_5$

相对分子质量: 423.5

CAS: 420138-40-5



异丙酯草醚 pyribambenz-isopropyl

分子式: $C_{23}H_{25}N_3O_5$

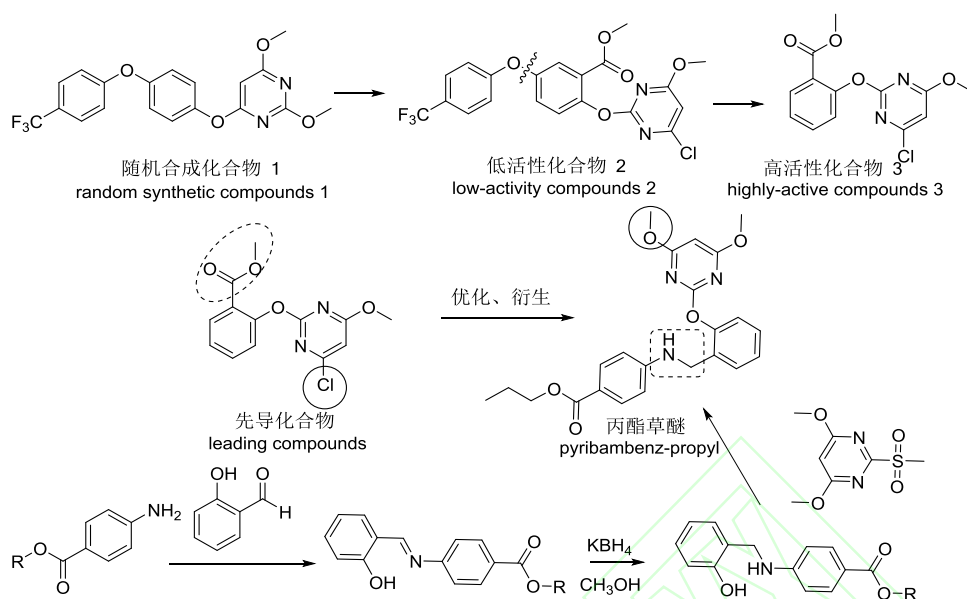
相对分子质量: 423.5

CAS: 420138-41-6

该类除草剂结构新颖, 在有效剂量下, 能有效防除油菜田中一年生禾本科及部分阔叶杂草, 对看麦娘、日本看麦娘、碎米荠、繁缕、雀舌草等有特效, 且对当季油菜和后茬作物安全, 填补了中国油菜田一次兼治单、双子叶杂草除草剂的空白, 但该药活性发挥相对较慢, 药后 10 d 杂草开始表现受害症状, 药后 20 d 杂草出现明显药害症状^[139]。

该类化合物属于 ALS 抑制剂, 通过阻止氨基酸的生物合成而起作用, 但丙酯草醚对 ALS 活性影响很小或无作用。说明其作用机理不同于嘧啶水杨酸类除草剂双草醚, 类似于前体农药, 即药剂被植物吸收后, 通过在植物体内代谢活化而发挥作用^[140]。

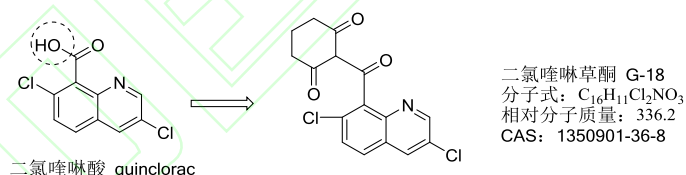
丙酯草醚与异丙酯草醚是在嘧啶水杨酸类除草剂的基础上进一步优化, 而该类化合物最早是由日本组合化学公司随机筛选发现的化合物 **1**, 再根据经验优化得到了低活性化合物 **2**, 后来将苯氧基去掉后, 发现了具有很好活性的化合物 **3**, 以其作为先导, 对苯甲酸酯部分和嘧啶部分进行改造, 再经过一系列的衍生合成与筛选得到了丙酯草醚和异丙酯草醚。



化合物专利名称: 2-嘧啶氧基苄基取代苯基胺类衍生物, 申请日期: 20001016, 专利号: ZL00130735.5, 专利权人: 浙江省化工研究院与中国科学院上海有机化学研究所。专利包括了丙酯草醚和异丙酯草醚, 专利即将于 20201016 届满失效。同时也在多国申请了专利保护: JP2004512326、WO0234724、EP1327629、DE60131437、US20030220198 等。2014 年, 山东侨昌化学有限公司获得 95% 丙酯草醚原药 (PD20141891) 和 95% 异丙酯草醚原药 (PD20141888), 以及 10% 丙酯草醚乳油 (PD20141890) 和 10% 异丙酯草醚乳油 (PD20141889) 的正式登记; 2015 年, 又取得了 10% 丙酯草醚悬浮剂 (PD20151586) 和 10% 异丙酯草醚悬浮剂 (PD20151334) 的正式登记, 均用于防治油菜田一年生杂草。

4.6 二氯喹啉草酮

二氯喹啉草酮 (试验代号 G-18) 是北京法盖银科技有限公司自主开发的 HPPD 抑制剂类除草剂。

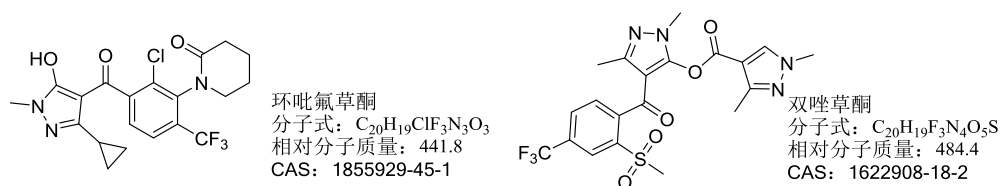


该化合物是在巴斯夫除稗剂二氯喹啉酸 (quinclorac) 基础上衍生得到的。虽然巴斯夫也申请了具有除草作用的杂芳酰基环己二酮衍生物^[141], 但并没有具体公开二氯喹啉草酮的化学结构, 而北京法盖银公司通过详尽研究, 优化得到了二氯喹啉草酮。其对秋熟杂草无芒稗、西来稗、马唐、鳢肠、陌上菜、异型莎草、碎米莎草等生物活性高, 对高龄稗草有特效, 对鸭舌草、耳叶水苋具有一定的抑制作用, 但对千金子防治效果较差。田间使用时, 可在稻田杂草 2~3 叶期喷雾法施用, 对水稻安全^[142]。

专利名称: 2-(喹啉-8-基)羰基-环己烷-1,3-二酮类化合物, 申请日期: 20110510, 专利号: ZL201110119584.0, 专利权人: 北京法盖银科技有限公司。2018 年, 定远县嘉禾植物保护剂有限责任公司取得了该药的正式登记证, 包括 98% 二氯喹啉草酮原药 (PD20184028) 及 20% 二氯喹啉草酮可分散油悬浮剂 (PD20184027, 用于水田防除稗草)。

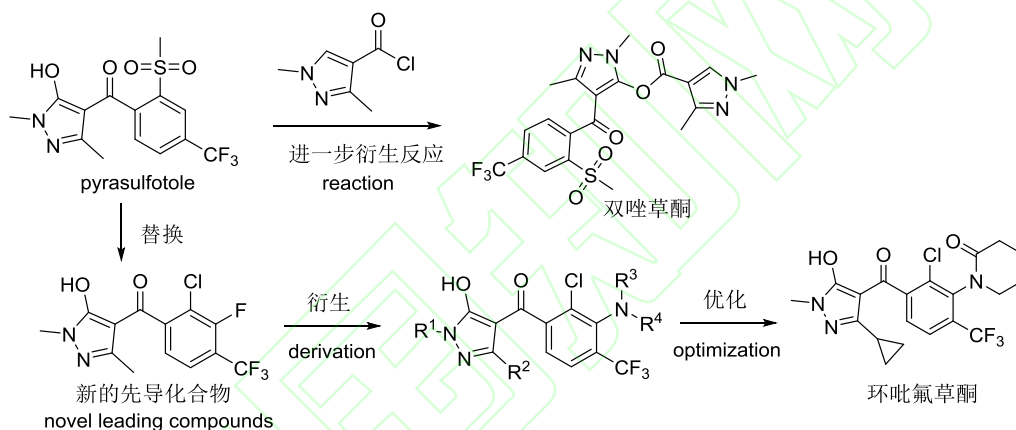
4.7 环吡氟草酮和双唑草酮

环吡氟草酮和双唑草酮是青岛清原化合物有限公司自主研发的新型对羟基苯丙酮酸双加氧酶 (HPPD) 抑制剂类除草剂, 由江苏清原农冠杂草防治有限公司独家登记。



环吡氟草酮是全球首次将 HPPD 抑制剂类化合物应用到小麦田抗性禾本科杂草的治理上; 双唑草酮是中国首次将 HPPD 抑制剂类化合物引入到小麦田抗性阔叶杂草的治理上, 为麦田抗性禾本科和阔叶杂草治理提供了有效的解决方案。这两个药剂都通过抑制 HPPD 的活性, 使对羟基苯基丙酮酸转化为尿黑酸的过程受阻, 从而导致生育酚以及质体醌无法正常合成, 影响靶标体内类胡萝卜素合成, 导致叶片发白, 最后死亡^[143]。

环吡氟草酮是在拜耳公司开发的, 主要用于防除小麦田阔叶杂草的除草剂 pyrasulfotole 基础上, 利用自己独特的中间体, 采用中间体衍生化法中的替换法, 得到了全新的先导化合物, 后经衍生化及优化研究, 成功发明了环吡氟草酮。双唑草酮也是在除草剂 pyrasulfotole 基础上采用中间体衍生化法中的衍生法进行研究, 最终优化得到。



环吡氟草酮对冬小麦不同品种表现出了优异的安全性, 可有效防除当前长江中下游稻麦轮作区抗性、多抗性 (ALS&ACCase&PPO) 的看麦娘、日本看麦娘、硬草、棒头草、早熟禾等一年生禾本科杂草和抗性、多抗性的繁缕、牛繁缕、野油菜、荠菜等一年生阔叶杂草。双唑草酮可有效防除当前长江中下游稻麦轮作区抗性、多抗性的繁缕、牛繁缕、野油菜、荠菜、碎米荠, 以及黄河流域小麦田抗性、多抗性的播娘蒿、荠菜、麦家公等一年生阔叶杂草。这两个品种与 ALS 抑制剂和 PPO 抑制剂等当前小麦田主流除草剂都不存在交互抗性^[144]。

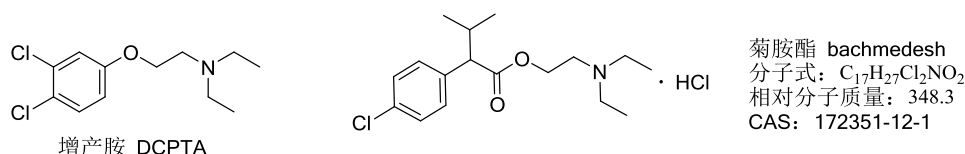
相关产品已于 2018 年在中国上市, 在全球 50 多个国家申请了专利。中国专利名称: 吡唑酮类化合物或其盐、制备方法、除草剂组合物及用途, 申请日期: 20151106, 专利号: ZL201510750677.1, 专利权人: 青岛清原化合物有限公司, 专利包括了双唑草酮和环吡氟草酮。在其他国家申请的专利保护: IN201717033107、AU2016350960、BRPI1807527、CA2979570、EP3287445、US20180055054、WO2017075910、CN107311980 等。2018 年, 江苏清原农冠杂草防治有限公司获得 5 个正式登记的产品: 96% 双唑草酮 (PD20184018); 10% 双唑草酮可分散油悬浮剂 (PD20184016, 防治冬小麦田一年生阔叶杂草); 95% 环吡氟草酮 (PD20184021); 6% 环吡氟草酮可分散油悬浮剂 (PD20184019 防治冬小麦田一年生禾本科杂草和部分阔叶杂草) 以及其混剂登记。

5 植物生长调节剂创制品种

5.1 菊胺酯 (原名菊乙胺酯, bachmedesh)

菊胺酯 (试验代号 WD-5, 通用名称: bachmedesh) 是武汉大学和湖北省化工研究设计院共同创制

的植物生长调节剂。

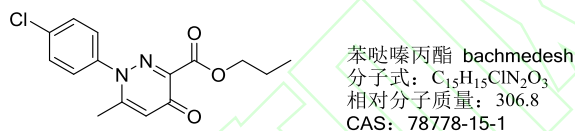


该化合物是以 70 年代发现一种“奇迹之药”——增产胺(DCPTA)为先导,进行结构修饰,根据拼合原理设计合成 12 个全新的类似物,通过筛选发现了 WD-5, 其对小麦、油菜、棉花、芝麻等作物有较好增产作用^[145]。

申请合成方法专利: 植物生长调节剂 *N,N*-二乙胺基乙基-4-氯- α -异丙基苄基羧酸酯盐酸盐的合成, 申请日期: 19930218, 专利号: ZL93102043.3, 专利权人: 武汉大学, 2005 年未缴年费专利权终止。2003 年, 湖北旺世化工有限公司取得了该药的临时登记证, 包括 95% 菊胺酯原药 (LS20030206) 及 95% 菊胺酯可溶性粉剂 (LS20030232), 已过期。

5.2 苯哒嗪丙酯 (bachmedesh)

苯哒嗪丙酯 (试验代号: BAU9403, 通用名称: fenridazon-propyl) 是中国农业大学开发的化学杂交剂。

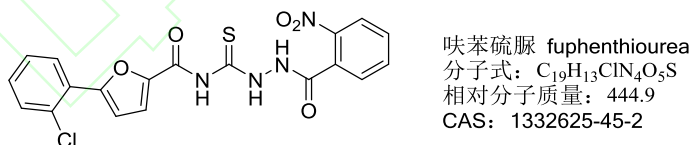


1980 年原罗门哈斯公司曾申请了作为植物生长调节剂的该化合物的制备工艺专利^[146], 中国农业大学于 1997 年合成了该化合物, 并对其进行了详尽研究。主要用于小麦, 具有良好的小麦去雄效果。田间试验表明, 在有效剂量下, 可诱导小麦雄性不育, 产生的杂交种子无干瘪现象。其无明显副作用, 且对叶片大小、穗长、小穗数和穗粒数均无明显影响^[147]。

申请合成方法专利: 一种新化学杂交剂, 申请日期: 19981116, 专利号: ZL98124742.3, 专利权人: 中国农业大学, 2010 年未缴年费专利权终止。2002 年, 河北新兴化工有限责任公司取得了该药的临时登记证, 包括 95% 苯哒嗪丙酯原药 (LS20020926) 及 10% 苯哒嗪丙酯乳油 (LS20020927), 已过期。

5.3 呋苯硫脲 (fuphenthiourea)

呋苯硫脲 (试验代号 CAU9901, 通用名称: fuphenthiourea) 是中国农业大学自主创制的新型植物生长调节剂。

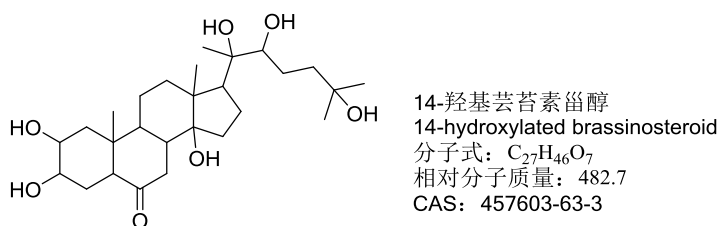


已知酰胺硫脲类化合物具有杀虫, 植物生长调节等生物活性^[148], 而 5-芳基-2-呋喃甲酸及其衍生物已有多种生物活性报道^[149], 在此基础上创制了全新的呋苯硫脲, 可调节水稻生长, 能促进秧苗发根, 根系旺盛, 提高秧苗素质, 活力增强。移栽大田后, 能促进水稻分蘖, 增加成穗数和每穗实粒数, 但对千粒重无明显影响。田间药效表明: 可使水稻增产 6-14%^[150]。

化合物专利: 含取代呋喃环的酰胺基硫脲的合成, 申请日期: 19991215, 专利号: ZL99126216.6, 专利权人: 司宗兴与程卫华, 2011 年未缴年费专利权终止。2005 年, 河北万全华化工有限责任公司取得了该药的临时登记证, 包括 90% 呋苯硫脲原药 (LS20053285) 及 10% 呋苯硫脲乳油 (LS20053409), 已过期。

5.4 14-羟基芸苔素甾醇 (14-hydroxylated brassinosteroid)

14-羟基芸苔素甾醇 (通用名称: 14-hydroxylated brassinosteroid) 是成都新朝阳作物科学有限公司发现的甾醇类植物生长调节剂。



该类芸苔素的类似物于 1970 年由 Faux 等人从蕨类植物中提取发现^[151], 2002 年中科院昆明植物研究所首次化学合成了该化合物, 但并未申请专利^[152], 后来由成都新朝阳作物科学有限公司从花粉中提取分离得到了 14-羟基芸苔素甾醇, 其活性主要表现为促进植物生长, 提高结实率, 增加产量、改善品质、抗逆等。极其微小的剂量就可表现出良好的调节效果。其作用方式主要是促进细胞伸长和分裂, 调控叶片形状; 改变细胞膜电位和酶活性, 增强光合作用; 促进 DNA、RNA 和蛋白质的生物合成, 提高植株对环境胁迫的耐受力等^[153]。

化合物制备及组合物专利: 天然芸苔素内酯类似物的应用, 申请日期: 20120118, 专利号: ZL201210026285.7, 专利权人: 成都新朝阳作物科学有限公司。同族专利由 WO2013106975、US20150005169、AU201410070。该公司于 2007 年取得了该农药的正式登记证, 2017 年又获得了包括 5% 14-羟基芸苔素甾醇母药 (PD20171724) 及 0.01% 14-羟基芸苔素甾醇的水剂 (PD20171723, 用于水稻调节生长) 的正式登记。

6 展望

由于中国专利法 1985 年才开始实施, 加之新农药创制难度极大, 所以中国发明的大多数化合物多与已有农药品种化学结构 (类型) 有关。部分化合物属于已有专利范围内的化合物, 创新性有限, 与国外大公司相比, 差距很大。但从申请专利的时间顺序上来看, 近期登记的一些创制品种, 已经体现了中国农药创制水平在不断提高。从化学结构分析, 相对而言, 啶菌噁唑、丁香菌酯、毒氟磷、环氧虫啶、戊吡虫胍、环吡氟草酮等与已知农药品种的化学结构差别还是比较大的。同时正处于登记中的候选品种, 则具有结构新颖、活性优异、安全性高、专利权稳定等特点, 如青岛清原化合物有限公司针对玉米田抗性杂草的苯唑氟草酮^[154]以及水稻田除草剂三唑磺草酮^[155]、华中师范大学的喹草酮^[156]、华南农业大学的唑虫酯^[157]以及沈阳中化农药化工研发有限公司发明的异恶唑啉类除草剂 SY-1604^[158]和嘧啶胺类杀菌剂 SY-1602^[159]等, 都显示出了中国自主创制能力提升明显, 且部分品种达到了国外大公司的创制水准。

在国家和相关部门的支持下, 中国新农药创制在平台建设, 理论体系发展, 方法创新和品种创制上均取得了显著的进步^[160-161], 为广大农药科学工作者提供了很好的科研环境。期待中国农药创制科研工作者能抓住机会, 与时俱进, 高度重视化合物创新、重视性价比, 同时采用科学的方法, 不断提升中国新农药的创制成功率和创制水平。以市场为导向, 参照中间体衍生化法, 在研究之初, 就考虑开发, 从便宜易得、安全环保的原料出发, 或者参照活性基团拼接、基于基因组、基于配体、基于受体结构或靶点结构、基于片段、基于药效团、基于骨架跃迁、以及基于天然产物、代谢产物等等适宜的创新策略^[162]设计新化合物分子结构, 经过筛选发现新的先导化合物, 再经多轮 DSTA 优化研究, 最终创制出与环境相容的“重磅炸弹”, 也即符合“效果好、成本低、安全性高、专利权稳定、市场前景好”的绿色农药或生态农药, 更好地为农业提质增效、减量增效、增产增收服务, 为绿水青山和人类提供安全放心食品而努力奋斗。

作者简介:



芦志成, 男, 硕士, 2019年毕业于沈阳化工研究院应用化学专业, 现就职于沈阳中化农药化工研发有限公司(原沈阳化工研究院农药所)杀菌研发部, 助理工程师, 从事新农药创制与开发研究。



关爱莹, 女, 博士, 2018年毕业于中国农业大学农药学专业, 现任沈阳中化农药化工研发有限公司(原沈阳化工研究院农药所)杀菌研发部新药创制高级经理, 高级工程师, 从事新农药创制与开发研究。获2019年全国农药优秀科技工作者、2018年中国石化联合会技术发明奖一等奖、2018年中国石化联合会青年科技突出贡献奖、2018年侯德榜化工科技青年奖、2016年中国石化联合会创新团队奖等奖励与荣誉。



刘长令, 男, 博士, 2005年毕业于南开大学农药学专业。曾任沈阳化工研究院总工程师, 现任中化国际创新中心首席科学家; 兼任沈阳中化农药研发有限公司(原沈阳化工研究院农药所)杀菌研发部总监, 中国化工学会农药专业委员会主任委员, 农药(沈阳)国家工程研究中心主任, 新农药创制与开发国家重点实验室常务副主任。教授级高级工程师, 从事新农药创制与开发研究包括创新方法研究。获国务院政府特殊津贴、新世纪百千万人才工程国家级人选、全国杰出专业技术人才等多项荣誉。获国家技术发明奖二等奖1项、中国发明专利奖金奖1项、辽宁省专利奖特别金奖1项、省部级技术发明奖一等奖4项、省部级科技进步奖一等奖1项、省部级创新团队奖1项以及建国60周年中国农药行业突出贡献奖等多项奖励。

参考文献(Reference):

- [1] 中华人民共和国自然资源部. 2017 中国土地矿产海洋资源统计公报发布[EB/OL]. (2018-05-21) [2019-08-08]. <http://www.mnr.gov.cn/sj/tjgb/>.
Ministry of Natural Resources of the People's Republic of China. China's land, mineral and marine resources statistics bulletin 2017[EB/OL]. (2018-05-21) [2019-08-08]. <http://www.mnr.gov.cn/sj/tjgb/>.
- [2] 李正名. 农药化学现状和发展动向[J]. 应用化学, 1993, 10(5): 14-21.
LI Z M. The status and development of pesticide chemistry research[J]. Chin J Appl Chem, 1993, 10(5): 14-21.

- [3] 周喜应. 浅谈我国的农药与粮食安全[J]. 农药科学与管理, 2014, 35(8): 5-8.
ZHOU X Y. On Chinese pesticide and food security[J]. Pestic Sci Admin, 2014, 35(8): 5-8.
- [4] 王道全, 席真, 李钟华, 等. 农药学学科发展研究[C]. 2010—2011 植物保护学学科发展报告. 北京: 中国科学技术出版社, 2011: 115-134.
- WANG D Q, XI Z, LI Z H, et al. Research on the development of pesticide science [C]. 2010—2011 Report on advances in plant protection. Beijing: China Science and Technology Press, 2011: 115-134.
- [5] 刘长令. 新农药研究开发文集[M]. 北京: 化学工业出版社, 2002: 8-12.
- LIU C L. Collected papers on research and development of novel pesticides [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2002: 8-12.
- [6] MCDUGALL P. The cost of new agrochemical product discovery, development and registration in 1995, 2000, 2005-2008 and 2010-2014. R&D expenditure in 2014 and expectations for 2019[J/OL]. (2016-03-15) [2019-08-08]. <http://www.ecpa.eu/article>.
- [7] 张一宾. 全球杀螨剂市场的发展[J]. 世界农药, 2017, 39(1): 18-21.
- ZHANG Y B. Global market and development of acaricide[J]. World Pestic, 2017, 39(1): 18-21.
- [8] 刘长令, 关爱莹, 李淼, 等. 中间体衍生化法与新农药创制[J]. 农药, 2019, 58(3): 157-164.
- LIU C L, GUAN A Y, LI M, et al. The intermediate derivatization method and novel agrochemical discovery[J]. Agrochemicals, 2019, 58(3): 157-164.
- [9] 刘长令. 农药行业产学研联合实现创新发展的思考和体会[J]. 农药市场信息, 2017(30): 6-9.
- LIU C L. Thoughts and experiences on innovative development of Industry-University-Research cooperation in pesticide industry [J]. Pestic Market News, 2017(30): 6-9.
- [10] 见里朝正, 沈寅初. 新农药的开发方法[J]. 农药译丛, 1984, 6(6): 2-7.
- JIANLI C Z, SHEN Y C. Development methods of new pesticides [J]. World Pestic, 1984, 6 (6): 2-7.
- [11] GOOSEY M W. Towards the rational design of crop protection agents[J]. Pestic Sci, 1992, 34(4): 313-320.
- [12] 李正名. 新农药创制的现状和发展趋势[J]. 世界农药, 1999, 21(6): 1-4.
- LI Z M. Current situation and development trend of new agrochemicals discovery[J]. World Pestic, 1999, 21(6): 1-4.
- [13] 刘长令, 李正名. 以天然产物为先导化合物开发的农药品种(I)——杀菌剂[J]. 农药, 2003, 42(11): 1-4.
- LIU C L, LI Z M. Agrochemicals discovered and developed from natural leads(I)—fungicides[J]. Pesticides, 2003, 42(11): 1-4.
- [14] 王大翔. 谈谈新农药的创制[J]. 上海化工, 2004, 29(2): 7-12.
- WANG D X. About creation of novel pesticides[J]. Shanghai Chem Ind, 2004, 29(2): 7-12.
- [15] 张一宾. 新农药创制方法概述[J]. 农药, 2006, 45(6): 364-367.
- ZHANG Y B. Pesticide discovery methods-a review[J]. Agrochemicals, 2006, 45(6): 364-367.
- [16] HAO G F, WANG F, LI H, et al. Computational discovery of picomolar Q(o) site inhibitors of cytochrome bc1 complex[J]. J Am Chem Soc, 2012, 134(27): 11168-11176.
- [17] 车传亮, 杨冬燕, 万川, 等. 分子插件法及其在农药分子设计中的应用[J]. 农药学报, 2017, 19(5): 533-542.
- CHE C L, YANG D Y, WAN C, et al. The plug-in molecules method and its application in designing of novel agrochemicals[J]. Chin J Pestic Sci, 2017, 19(5): 533-542.
- [18] 刘长令. 新农药创新方法与应用(I)——中间体衍生化方法[J]. 农药, 2011, 50(1): 20-22.
- LIU C L. New approach for agrochemical discovery and application(I): intermediate derivatization method[J]. Agrochemicals, 2011, 50(1): 20-22.
- [19] GUAN A Y, LIU C L, YANG X P, et al. Application of the intermediate derivatization approach in agrochemical discovery[J]. Chem Rev, 2014, 114(14): 7079-7107.
- [20] GUAN A Y, LIU C L, HUANG G, et al. Design, synthesis, and structure-activity relationship of novel aniline derivatives of chlorothalonil[J]. J Agric Food Chem, 2013, 61(49): 11929-11936.
- [21] LI H C, GUAN A Y, HUANG G, et al. Design, synthesis and structure-activity relationship of novel diphenylamine derivatives[J]. Bioorg Med Chem, 2016, 24(3): 453-461.
- [22] GUAN A Y, LIU C L, HUANG G, et al. Synthesis and fungicidal activity of fluorine-containing chlorothalonil derivatives[J]. J Fluorine Chem, 2014, 160: 82-87.
- [23] GUAN A Y, LIU C L, SUN X F, et al. Discovery of pyridine-based agrochemicals by using intermediate derivatization methods[J]. Bioorg Med Chem, 2016, 24(3): 342-353.
- [24] LIU C L, GUAN A Y, YANG J D, et al. Efficient approach to discover novel agrochemical candidates: intermediate derivatization method[J]. J Agric Food Chem, 2016, 64(1): 45-51.
- [25] 刘长令, 柴宝山. 新农药创制与合成[M]. 北京: 化学工业出版社, 2013: 38-39.
- LIU C L, CHAI B S. New agrochemicals discovery and synthesis[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2013: 38-39.
- [26] LIU C L, XIE Y, SONG Y Q, et al. Aryl pyridine (pyrimidine) compound and use thereof: WO2015032280[P]. 2015-03-12.
- [27] XIE Y, XU Y, LIU C L, et al. Intermediate derivatisation method in the discovery of new acaricide candidates: synthesis of N-substituted piperazine derivatives and their activity against *Phytophagous mites*[J]. Pest Manag Sci, 2017, 73(5): 945-952.
- [28] 刘长令, 谢勇, 关爱莹. 中间体衍生化法与新农药创制[M]. 北京: 化学工业出版社, 在出版中.
- LIU C L, XIE Y, GUAN A Y. Intermediate derivatization method and novel agrochemicals discovery[M]. Beijing: Chemical Industry Press, in print.
- [29] 李正名. 我国农药化学进展[J]. 化学通报, 1992, 55(8): 31-35.
- LI Z M. Progress in pesticide chemistry in China [J]. Chemistry, 1992, 55(8): 31-35.
- [30] LI Z M, ZHANG Y B. The Outset Innovation of Agrochemicals in China[J]. Outlooks on Pest Manag, 2008, 19(3): 136-138.
- [31] 李宗成. 中国农药的创制[J]. 中国农药, 2008(2): 11-20.
- LI Z C. Agrochemicals discovery in China [J]. J Chin Agroc, 2008(2): 11-20.
- [32] 尹仪民. 我国现代农药工业起步和发展的几个关键时期——为庆祝建国六十周年[J]. 化学工业, 2009, 27(7): 13-22.

- YIN Y M. Several key periods for the start and development of China's modern pesticide industry: to celebrate the 60th anniversary of the founding of the People's Republic of China [J]. Chem Ind, 2009, 27(7): 13-22.
- [33] 沈寅初. 我国微生物源杀菌抗生素的研究开发[J]. 世界农药, 2011, 33(4): 1-3.
- SHEN Y C. The research and development on bactericidal antibiotics from microorganisms[J]. World Pestic, 2011, 33(4): 1-3.
- [34] 宋宝安, 吴剑, 李阳. 我国农药创新研究回顾及思考[J]. 农药市场信息, 2019(8): 6-11.
- SONG B A, WU J, LI Y. Review and reflection on innovation of pesticide in China[J]. Pestic Market News, 2019(8): 6-11.
- [35] 杨光伟. 杨石先传[M]. 天津: 南开大学出版社, 1991.
- YANG G W. Biography of Yang Shi-xian [M]. Tian jin: Nankai University Press, 1991.
- [36] 中国科学院上海有机化学研究所四室. 抗菌剂 401 和抗菌剂 402 的初步报告[J]. 有机化学, 1977(Z1): 1-2.
- Shanghai Institute of Organic Chemistry. Preliminary report on antimicrobial agent 401 and 402[J]. Chin J Org Chem, 1977(Z1): 1-2.
- [37] 张少铭. 内吸性杀菌剂多菌灵(苯并咪唑 44[#])研究(第一报)[J]. 农药, 1973(1): 11-25.
- ZHANG S M. Study on carbendazim (benzimidazole 44[#]) as an endogenous fungicide (report 1)[J]. Pesticides, 1973(1): 11-25.
- [38] 广东省农科院植保所稻病组. 新农用抗菌素井冈霉素试制成功[J]. 广东农业科学, 1974(3): 63-64.
- Plant Protection Research Institute Guangdong Academy of Agricultural Sciences. Trial-production of Jinggangmycin, a new agricultural antibiotic[J]. Guangdong Agric Sci, 1974(3): 63-64.
- [39] 北京市农科所. 我国研制成功一批新农药[J]. 科技简报, 1972(16): 5.
- Beijing Academy of Agricultural and Forestry Sciences. A batch of new pesticides have been successfully developed in China[J]. Briefing Sci Tech, 1972(16): 5.
- [40] 方光斌, 周明国. 叶枯唑防治水稻白叶枯病的作用方式研究[J]. 农药学报, 2001, 3(3): 35-39.
- SHEN G B, ZHOU M G. Action mode of bismethiazol against rice leaf blight[J]. Chin J Pestic Sci, 2001, 3(3): 35-39.
- [41] 张景龄, 刘钊杰, 贺红武, 等. 甲基异柳磷合成工艺研究[J]. 华中师院学报(自然科学版), 1982(2): 67-75.
- ZHANG J L, LIU Z J, HE H W, et al. Study on the synthesis of methyl isosulphos [J]. J Central Chin Normal Univ (Natural Sciences), 1982 (2): 67-75.
- [42] 王笃祜, 彭永冰. 制取三唑醇的方法: CN85102944[P]. 1986-01-10.
- WANG D H, PENG Y B. Method for preparing triazole alcohol: CN85102944 [P]. 1986-01-10.
- [43] 林柄栋, 翟树德, 蔡一江, 等. 由 *N*-(2, 6-二甲苯基)氨基丙酸甲酯合成甲霜灵的新方法: CN85106327 [P]. 1986-11-26.
- LIN B D, ZHAI S D, CHAI Y J, et al. Synthesis of metalaxyl from *N*-(2,6-dimethylphenyl) amino-meth-acrylate: CN85106327 [P]. 1986-11-26.
- [44] 李正名, 贾国锋, 王玲秀, 等. 新型磺酰脲类化合物除草剂: CN1106393[P]. 1995-08-09.
- LI Z M, JIA G F, WANG L X, et al. Sulfonylurea compound herbicide: CN1106393 [P]. 1995-08-09.
- [45] 李宗成, 刘长令, 刘武成. 含氟二苯基丙烯酸酯类杀菌剂: CN1155977[P]. 1997-08-06.
- LI Z C, LIU C L, LIU W C. Acrylamide germicide containing fluoro-diphenyl: CN1155977 [P]. 1997-08-06.
- [46] 李钟华. 农药产业崛起中国力量[J]. 农药市场信息, 2018(29): 1.
- LI Z H. The rise of pesticide industry in China[J]. Pestic Market News, 2018(29): 1.
- [47] 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. 北京: 中国农业科学技术出版社, 2008: 23-24.
- QIAN X H. Basic research progress of green chemical pesticides in china: leading structures and targets [C]. Innovation and development of plant protection science and technology: the 2008 annual academic conference of the Chinese society for plant protection. Beijing: China Agricultural and Technology Press, 2008: 23-24.
- [48] ARAI M, HANEISHI T, TERAHARA A, et al. Antimicrobial and herbicidal compositions containing herbicidines: JP49101523[P]. 1974-09-25.
- [49] HONMA T, KONDOU Y, TAKIGUCHI H. Herbicidines E and F as herbicides and fungicides: JP56030907[P]. 1981-03-28.
- [50] 陶黎明, 徐文平. 新颖微生物源杀菌剂——金核霉素[J]. 世界农药, 2005, 27(3): 45-46.
- TAO L M, XU W P. A novel microbial fungicide—aureonuclemycin [J]. World Pestic, 2005, 27(3): 45-46.
- [51] IWASAKI H. Studies on the structure of gougerotin (1-10)[J]. Yakugaku Zasshi, 1962, 82(10): 1358-1392.
- [52] Hata T, Saitoh J, Kudamatsu T, et al. Fungicidal compositions containing gougerotin for control of powdery mildews: JP48028643[P]. 1973-04-16.
- [53] 向国西, 胡厚芝, 陈家任, 等. 一种新的农用抗生素——宁南霉素[J]. 微生物学报, 1995, 35(5): 368-374.
- XIANG G X, HU H Z, CHEN J R, et al. A new agricultural antibiotic—ningnanmycin[J]. Acta Microbiol Sin, 1995, 35(5): 368-374.
- [54] 刘武成, 刘长令. 新型高效杀菌剂氟吗啉[J]. 农药, 2002, 41(1): 8-11.
- LIU W C, LIU C L. A new high efficiency fungicide flumorph [J]. Pesticides, 2002, 41(1): 8-11.
- [55] 刘长令. 卵菌纲病害防治剂—氟吗啉(flumorph)[J]. 世界农药, 2005, 27(6), 48-49.
- LIU C L. Oomycetes disease control agent—flumorph[J]. World Pestic, 2005, 27(6): 48-49.
- [56] DE FRAINE P J, MARTIN A. Fungicides: EP370629 [P]. 1990-05-30.
- [57] CLOUGH J, GODFREY C R, DE FRAINE P J, et al. Fungicides: WO9213830 [P]. 1992-08-20.
- [58] 司乃国, 刘君丽, 李志念, 等. 创制杀菌剂烯肟菌酯生物活性及应用研究(I)——黄瓜霜霉病[J]. 农药, 2003, 42(10): 36-38.
- SI N G, LIU J L, LI Z N, et al. Study on biological activity and application of creating fungicide enoxastrobin (I)—cucumber downy mildew [J]. Pesticides, 2003, 42(10): 36-38.
- [59] 司乃国, 刘君丽, 陈亮, 等. 创制杀菌剂烯肟菌酯生物活性及应用(I)——小麦白粉病[J]. 农药, 2008, 47(10): 712-714.
- SI N G, LIU J L, CHEN L, et al. There search of biological activity and application of novel fungicide SYP-1620(I)—wheat

- powdery mildew[J]. Agrochemicals, 2008, 47(10): 712-714.
- [60] DOMAGALINA E, PRZYBOROWSKI L. Use of 2-amino-1,3,4-thiadiazole-5-thiol in analytical chemistry[J]. Fresenius Zeits Anal Chemie, 1965, 6(207): 411-414.
- [61] 梁帝允. 高效、低毒、安全新杀菌剂——龙克菌(噻菌铜)[C]. 第十九届全国植保信息交流暨农药械交易会. 北京: 中国农业出版社, 2003: 344-347.
- LIANG D Y. A new bactericide with high efficiency, low toxicity and safety-longke bactericide (*Thiobacillus copper*) [C]. The 19th National Plant Protection Information Exchange and Pesticide and Medicinal Trade Fair, Beijing: China Agricultural Press, 2003:344-347.
- [62] 魏方林, 戴金贵, 朱国念, 等. 创制杀菌剂: 噻唑锌[J]. 世界农药, 2008, 30(2): 47-48.
- WEI F L, DAI J G, ZHU G N, et al. A novel bactericide: zinc thiazole [J]. World Pestic, 2008, 30(2): 47-48.
- [63] 陈凤平, 韩平, 张真真, 等. 啉菌噻唑对番茄灰霉病菌的抑菌作用研究[J]. 农药学学报, 2010, 12(1): 42-48.
- CHEN F P, HAN P, ZHANG Z Z, et al. Studies on antifungal activity of fungicide 5-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-3-(pyridine-3)-oxazoline against *Botrytis cinerea*[J]. Chin J Pestic Sci, 2010, 12(1): 42-48.
- [64] NAKAO H, SOMA N, SUNAGAWA G. Studies on seven-membered ring compounds. XX. reactions of troponeimine derivatives[J]. Chem Pharm Bull, 1965, 13(7): 828-837.
- [65] 王风云, 粟寒, 倪珏萍, 等. 2-氰基-3-取代苯基丙烯酸酯类化合物、组合物及其制备方法以及在农作物杀菌剂上的应用: CN1317483[P]. 2001-10-17.
- WANG F Y, LI H, NI Y P, et al. 2-Cyano-3-substituted phenylacrylate compounds, compositions and their preparing process and application as disinfectant of agricultural crops: CN1317483[P]. 2001-10-17.
- [66] HOU Y P, QU X P, MAO X W, et al. Resistance mechanism of *Fusarium fujikuroi* to phenamacril in the field[J]. Pest Manag Sci, 2018, 74(3): 607-616.
- [67] ARAI T, KOUAMA Y, SUENAGA T, et al. Ascomycin, an antifungal antibiotic[J]. J antibiot, 1962, 15: 231-232.
- [68] 陶黎明, 顾学斌, 倪长春, 等. 长川霉素的研究[J]. 农药, 2002, 41(12): 11-13.
- TAO L M, GU X W, NI C C, et al. Study of biofungicide changchuanmycin[J]. Pesticides, 2002, 41(12): 11-13.
- [69] KÖGL F, POSTOWSKY J J. Überdas grüne stoffwechselprodukt des *Bacillus chlororaphis*[J]. Justus Liebigs Ann Chem, 1930, 480(1): 280-297.
- [70] AIZENMAN B E, GARAGULYA A D, PIDOPLICHKO V N, et al. Effect of bacteria of the genus *Pseudomonas* and antibiotics formed by them on phytopathogenic fungi[C]. Tr. S'ezda Mikrobiol Ukr 4th, 1975, 123-124.
- [71] PATYKA V F, ZEL'TSER Y V, PONOMAREV N V, et al. Quantum-chemical characteristics of microbial metabolites and their pesticidal activity[J]. Mikrobiol, 1983, 39: 16-18.
- [72] 欧进国, 陆蕴华. 滤色剂: 吩嗪-1-羧酸的制备[J]. 化学试剂, 1982, 4(1): 41-43, 67.
- OU J G, LU Y H. Synthesis of α -phenazine carboxylic acid: a liquid light filter agent[J]. Chem Reagents, 1982, 4(1): 41-43, 67.
- [73] 方运玲, 孙爽, 申阅, 等. 微生物源农药申嗪霉素的研制与应用[J]. 农药学学报, 2014, 16(4): 387-393.
- FANG Y L, SUN S, SHEN Y, et al. Progress on the development and application of biopesticide shenqinmycin[J]. Chin J Pestic Sci, 2014, 16(4): 387-393.
- [74] SCHIRMER U, KARBACH S, POMMER E H, et al. Acrylic acid esters and fungicides containing these compounds: DE3545319[P]. 1987-06-25.
- [75] 许天明. 新型高效杀菌剂——苯醚菌酯[J]. 世界农药, 2006, 28(6): 51-52.
- XU T M. A new high efficient fungicide—phenylether bacteriol [J]. World Pestic, 2006, 28(6): 51-52.
- [76] XU Y, ZHAO Z, QIAN X, et al. Novel, unnatural benzo-1,2,3-thiadiazole-7-carboxylate elicitors of taxoid biosynthesis[J]. J Agric Food Chem, 2006, 54(23): 8793-8798.
- [77] 覃兆海, 慕长伟, 毛淑芬, 等. 4-[3-(吡啶-4-基)-3-取代苯基丙烯酸酯]吗啉——一类新型杀菌剂: CN1566095 [P]. 2005-01-19.
- QIN Z H, MU C W, MAO S F, et al. Novel bactericide of 4-[3-(pyridine-4-group)-3-substituted phenyl acryloyl] morpholine: CN1566095[P]. 2005-01-19.
- [78] 陈小霞, 袁会珠, 覃兆海, 等. 新型杀菌剂丁吡吗啉的生物活性及作用方式初探[J]. 农药学学报, 2007, 9(3): 229-234.
- CHEN X X, YUAN H Z, QIN Z H, et al. Preliminary studies on antifungal activity of pyrimorph[J]. Chin J Pestic Sci, 2007, 9(3): 229-234.
- [79] GUAN A Y, LIU C L, LI M, et al. Design, synthesis and structure-activity relationship of novel coumarin derivatives[J]. Pest Manag Sci, 2011, 67(6): 647-655.
- [80] 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.
- GUAN A Y, LIU C L, LI Z N, et al. The discovery of fungicide coumoxystrobin[J]. Agrochemicals, 2011, 50(2): 90-92.
- [81] 李淼, 刘长令, 李志念, 等. 杀菌剂啉菌酯的创制经纬[J]. 农药, 2011, 50(3): 173-174.
- LI M, LIU C L, LI Z N, et al. The discovery of fungicide pyraoxystrobin[J]. Agrochemicals, 2011, 50(3): 173-174.
- [82] 曹秀凤, 刘君丽, 李志念, 等. 新杀菌剂啉胺菌酯的作用特性[J]. 农药, 2010, 49(5): 323-325, 343.
- CAO X F, LIU J L, LI Z N, et al. The characteristics of the new fungicide pyrametostrobin[J]. Agrochemicals, 2010, 49(5): 323-325, 343.
- [83] MUELLER B, SAUTER H, ROEHL F, et al. Carbamates and plant-protecting agents containing them: WO9315046[P]. 1993-08-05.
- [84] 虞卉, 黄坤敏. 新颖甲氧丙烯酸酯类杀菌剂——氯啉菌酯[J]. 世界农药, 2012, 34(2): 54-55.
- YU H, HUANG K M. A novel methoxyacrylate fungicide—triclopyricarb[J]. World Pestic, 2012, 34(2): 54-55.
- [85] 李在国, 黄润秋, 杨焰, 等. 含苯并噻唑杂环的 α -氨基烷基膦酸二乙酯的合成及生物活性[J]. 高等学校化学学报, 1998, (12): 95-99.
- LI Z G, HUANG R Q, YANG Z, et al. The synthesis and biological activity of diethyl-N-(2-benzothiazolyl)- α -aminoalkyl-phosphonate[J]. Chem Res Chin Univ, 1998, 19(12): 95-99.

- [86] 宋宝安, 张国平, 胡德禹, 等. *N*-取代苯并噻唑基-1-取代苯基-*O,O*-二烷基- α -氨基磷酸酯类衍生物及制备方法和用途: CN1687088[P]. 2005-10-26.
- SONG B A, ZHANG G P, HU D Y, et al. *N*-substituted benzothiazolyl-1-substituted phenyl-*O,O*-dialkyl- α -amino-phosphonate ester derivatives preparation and application: CN1687088[P]. 2005-10-26.
- [87] 陈卓, 杨松. 自主创制抗植物病毒新农药——毒氟磷[J]. 世界农药, 2009, 31(2): 52-53.
- CHEN Z, YANG S. Independently create a new anti-plant virus pesticide—dufulin[J]. World Pestic, 2009, 31(2): 52-53.
- [88] KIYOSHI K, TORU U, SOKICHI T, et al. An agricultural and horticultural disease controller and a method for controlling the diseases: WO9629871[P]. 1996-10-03.
- [89] 范志金, 石祖贵, 刘秀峰, 等. 新型[1,2,3]噻二唑衍生物及其合成方法和用途: CN1810808[P]. 2006-08-02.
- FAN Z J, SHI Z G, LIU X F, et al. New [1,2,3]-thiobiazole derivative and its synthesis and use: CN1810808 [P]. 2006-08-02.
- [90] BHALLA V K, NAYAK U R, DEV S. Some new flavonoids from *Psoralea corylifolia*[J]. Tetrahedron Lett, 1968, 9(20): 2401-2406.
- [91] 朱大元, 陈政雄, 周炳南, 等. 补骨脂化学成分的研究[J]. 药学报, 1979, 14(10): 605-611.
- ZHU D Y, CHEN Z X, ZHOU B N, et al. Studies on chemical constituents of bu-gu-zhi, the seeds of *Psoralea corylifolia* L.[J]. Acta Pharm Sin, 1979, 14(10): 605-611.
- [92] 关丽杰, 邵红, 蔡丽丽, 等. 用于防治植物病害的补骨脂酚: CN101219932 [P]. 2008-07-16.
- GUAN L J, SHAO H, CAI L L, et al. Bakuchiol for preventing and controlling plant disease: CN101219932[P]. 2008-07-16.
- [93] 唐剑峰, 刘杰. 氟醚菌酰胺的创制与开发[J]. 中国农药, 2018(2): 51-53.
- TANG J F, LIU J. Production and development of fluopimomide [J]. J Chin Agroc, 2018 (2): 51-53.
- [94] 吴文君. 新化合物苦皮藤素 I 的分离及其生物活性[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 1988, 16(2): 93-96.
- WU W J. Isolation and biological activity of the novel compound celangulin I[J]. J Northwest Sci-Tech Univ Agric Fore (Nat Sci Ed.), 1988 16(2): 93-96.
- [95] WAKABAYASHI N, WU W J, WATERS R M, et al. Celangulin: a nonalkaloidal insect antifeedant from chinese bittersweet, *Celastrus angulatus*[J]. J Nat Prod, 1988, 51(3): 537-542.
- [96] WU W J, TU Y Q, LIU H X, et al. Celangulins II, III, and IV: new insecticidal sesquiterpenoids from *Celastrus angulatus*[J]. J Nat Prod, 1992, 55(9): 1294-1298.
- [97] 吴文君, 李绍白, 朱靖博, 等. 新化合物苦皮藤素 V 的分离与结构鉴定简报[J]. 西北农业大学学报, 1994, 22(4): 116-117.
- WU W J, LI S B, ZHU J B, et al. New sesquiterpenoid celangulin V: isolation and determination[J]. J Northwest Sci Tech Univ Agric Fore, 1994, 22(4): 116-117.
- [98] WANG M T, QIN H L, KONG M, et al. Insecticidal sesquiterpene polyol ester from *Celastrus angulatus*[J]. Photochem, 1991, 30(12): 3931-3933.
- [99] ZHANG J W, CUI L H, LI L B, et al. Synthesis and insecticidal activities of novel nitrogenous derivatives of celangulin-V[J]. Nat Prod Commun, 2014, 9(6): 745-748.
- [100] 吴文君. 植物杀虫剂苦皮藤素研究与应用[M]. 北京: 化学工业出版社, 2011: 122-171, 222-266.
- WU W J. Research and application of plant pesticide celangulin[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2011: 122-171, 222-266.
- [101] 吴文君, 刘惠霞, 赵西林, 等. 植物杀虫剂苦皮藤乳油及其制造方法: CN1086961[P]. 1994-05-25.
- WU W J, LIU H X, ZHAO X L, et al. *Celastrus angulatus* emulsified oil as plant's pesticide and producing process thereof: CN1086961[P]. 1994-05-25.
- [102] 赵天增, 秦海林, 范辑玉, 等. 苦皮素乳油: CN1109270[P]. 1995-10-04.
- ZHAO T Z, QIN H L, FAN J Y, et al. Emulsion oil of angulatin: CN1109270[P]. 1994-10-04.
- [103] MEL'NIKOV N N, KHOKHLOV D N. Organic insectofungicides. XV. Synthesis of some esters of thiophosphoric acid containing various substituents in the aromatic radical [J]. Zhurnal Obshchei Khimii, 1953 (23): 1357-1364.
- [104] 万积秋, 李建强, 张雄, 等. 硝虫硫磷的合成及对矢尖蚱的药效试验[J]. 现代农药, 2002, 1(1): 14-15, 20.
- WAN J Q, LI J Q, ZHANG X, et al. Synthesis of xiaochongliulin and its field insecticidal efficacy for controlling arrowhead scale[J]. Mod Agrochem, 2002, 1(1): 14-15, 20.
- [105] GUENTHER E, KOCHMANN W, NAUMANN K, et al. 1-Substituted *N*-(2,2,2-trichloroethyl)-*O,O*-dialkylphosphoric acid diesteramides: DD137839 [P]. 1979-09-26.
- [106] TEICHMANN H, SCHNELL M, STEINKE W, et al. Preparation of *O*-alkyl *N*-(dichlorovinyl)phosphoramidates or phosphineamidates: DD239797[P]. 1986-10-08.
- [107] 李坚, 巨修练, 梁帝允, 等. 新杀虫剂氯胺磷[J]. 世界农药, 2005, 27(2): 44-46.
- LI J, JU X L, LIANG D Y, et al. New insecticide chloramidophos[J]. World Pestic, 2005, 27(2): 44-46.
- [108] NIZAMANI S M, HOLLINGWORTH R M. Fentrifanil: a diarylamine acaricide with potent mitochondrial uncoupling activity[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1980, 96(2): 704-710.
- [109] 王松尧, 柴伟纲, 傅荣幸, 等. 新化合物 F1050 生物活性及作用方式研究[J]. 农药学报, 2001, 3(2): 86-89.
- WANG S Y, CHAI W G, FU R X, et al. Study of the new compound F1050 on bioactivity and mode of activity[J]. Chin J Pestic Sci, 2001, 3(2): 86-89.
- [110] 柳爱平, 王晓光, 欧晓明, 等. 杀虫剂硫氟肟醚的创制经纬[J]. 精细化工中间体, 2011, 41(5): 1-6.
- LIU A P, WANG X G, OU X M, et al. The discovery of insecticide sufluoxime[J]. Fine Chem Intermed, 2011, 41(5): 1-6.
- [111] Hirano M, Matsuo N. Insecticidal 2,2-dimethyl-3-(2',2'-dihalovinyl)cyclopropane carboxylic acid 2-methyl-3-(2'-propynyl)-cyclopent-2-en-4-on-1-yl esters: DE3028290[P]. 1981-02-19.
- [112] OTAKA K, ISHIWATARI T. Pyrethroid compound and composition containing the same for controlling pests: EP0960565[P]. 1999-12-01.
- [113] 周景梅, 王东朝. 一种拟除虫菊酯类化合物及其制备方法和应用: CN1303846[P]. 2001-07-18.
- ZHOU J M, WANG D Z. Pyrethroids compounds and preparation method and application thereof: CN1303846[P]. 2001-07-18.

- [114] 林彬, 黄明高, 林永慧, 等. 右旋反式氯丙炔菊酯的合成及其药效研究[J]. 中华卫生杀虫药械, 2004, 10(4): 211-213.
LIN B, HUANG M G, LIN Y H, et al. Synthesis and efficacy of (S)-2-methyl-4-oxo-3-(2-propynyl)-cyclopent-2-enyl-(1R)-trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate[J]. Chin J Hygienic Insectic Equipments, 2004, 10(4): 211-213.
- [115] 张湘宁. 新型昆虫生长调节剂——呋喃虫酰肼[J]. 世界农药, 2005, 27(4): 48-49.
ZHANG X N. A new insect growth regulator—fufenozide[J]. World Pestic, 2005, 27(4): 48-49.
- [116] 李彦龙. 创制杀虫剂丁虫腈[J]. 农药, 2014, 53(2): 126-128.
LI Y L. A novel insecticide flufi prole[J]. Agrochemicals, 2014, 53(2): 126-128.
- [117] KOZO S, SHINICHI T, SHINZO K, et al. Heterocyclic compounds: EP192060 [P]. 1986-08-27.
- [118] WOLF H, BECKER B, HOMEYER B, et al. 3-Substituierte 1-(2-chlor-thiazol-5-yl-methyl)-2-nitroimino-1,3-diazacycloalkane: DE3712307 [P]. 1988-10-20.
- [119] 戴宝江. 新颖杀虫剂——氯噻啉[J]. 世界农药, 2005, 27(6): 46-47.
DAI B J. A novel insecticide chlorothioline[J]. World Pestic, 2005, 27(6): 46-47.
- [120] KOZO S, SHINICHI T, AKITAKA S, et al. Nitro-substituted heterocyclic compound and insecticide: JP64003184[P]. 1989-01-06.
- [121] 钱旭红, 李忠, 田忠贞, 等. 硝基亚甲基衍生物及其用途: CN1631887[P]. 2005-06-29.
QIAN X H, LI Z, TIAN Z Z, et al. Nitryl methylene derivatives and uses thereof: CN1631887[P]. 2005-06-29.
- [122] 徐晓勇, 邵旭升, 吴重言, 等. 新颖杀虫剂——哌虫啉[J]. 世界农药, 2009, 31(4): 52.
XU X Y, SHAO X S, WU Z Y, et al. Novel insecticide—paichongding[J]. World Pestic, 2009, 31(4): 52.
- [123] KEISUKE W, TOMONORI I, HIROAKI T. Insect pest control agent: JP2006321795[P]. 2006-11-30.
- [124] 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.
LYU Y, QI M Z, ZHOU J M, et al. The innovation research of a hygienic insecticide meperfluthrin[J]. World Pestic, 2014, 36(6): 25-28.
- [125] 李斌, 杨辉斌, 王军峰, 等. 四氯虫酰胺的合成及其杀虫活性[J]. 现代农药, 2014, 13(3): 17-20.
LI B, YANG H B, WANG J F, et al. Synthesis and insecticidal activity of tetrachlorantraniliprole[J]. Mod Agrochem, 2014, 13(3): 17-20.
- [126] 覃兆海, 马永强, 苏旺苍, 等. 硝基缩氨基胍类化合物及其制备方法与其作为杀虫剂的应用: CN101821232[P]. 2010-09-01.
QIN Z H, MA Y Q, SU W C, et al. Condensed amino nitroguanidine compounds, synthesis and use as botanical insecticides thereof: CN101821232[P]. 2010-09-01.
- [127] 巨修练, 卢伦, 李黎, 等. 1-(1,2-环氧丙基)-N-硝基亚咪唑烷-2-基胺及其制备方法和应用: CN101503406[P]. 2009-08-12.
JU X L, LU L, LI L, et al. 1-(1, 2-Epoxy propyl)-N-nitroimidazolene amine-2, preparation and use thereof: CN101503406[P]. 2009-08-12.
- [128] SHAO X S, FU H, XU X Y, et al. Divalent and oxabridged neonicotinoids constructed by dialdehydes and nitromethylene analogues of imidacloprid: design, synthesis, crystal structure, and insecticidal activities[J]. J Agric Food Chem, 2010, 58(5): 2696-2702.
- [129] 柳爱平, 庞怀林, 欧晓明, 等. 新型芳基吡咯杀虫剂氯溴虫腈的创制研究[J]. 精细化工中间体, 2014, 44(4): 1-5.
LIU A P, PANG H L, OU X M, et al. The discovery of HNPC-A3061: a novel arylpyrrole insecticide[J]. Fine Chem Intermed, 2014, 44(4): 1-5.
- [130] 李斌, 于海波, 罗艳梅, 等. 乙唑螨腈的合成及其杀螨活性[J]. 现代农药, 2016, 15(6): 15-16, 20.
LI B, YU H B, LUO Y M, et al. The synthesis and acaricidal activity of SYP-9625[J]. Mod Agrochem, 2016, 15(6): 15-16, 20.
- [131] LI Z M. The Structure-activity relationship study on herbicidal sulfonylureas, crop protection chemicals present[R]. Developments and Future Prospects in 21st Century, 1999.
- [132] WANG J G, LI Z M, MA N, et al. Structure-activity relationships for a new family of sulfonylurea herbicides[J]. J Comput Aided Mol Des, 2005, 19(11): 801-820.
- [133] 范志金, 陈俊鹏, 党宏斌, 等. 单噻磺隆对靶标乙酰乳酸合成酶活性的影响[J]. 现代农药, 2003, 2(2): 15-17.
FAN Z J, CHEN J P, DANG H B, et al. Effect of monosulfuron on the activity of its target enzyme acetolactate synthase[J]. Mod Agrochem, 2003, 2(2): 15-17.
- [134] 杨华铮, 邹小毛, 王磊光, 等. 新型除草剂 H-9201 的研究与开发历程[J]. 华中师范大学学报(自然科学版), 2006, 40(4): 532-539.
YANG H Z, ZOU X M, WANG L G, et al. Research and development of a novel herbicide H-9201[J]. J Center Chin Normal Univ(Nat Sci), 2006, 40 (4): 532-539.
- [135] 吴明, 戴宝江, 邹小毛. 水旱两用除草剂 20% 双甲胺草磷乳油的应用研究[J]. 现代农药, 2004, 3(6): 16-18.
WU M, DAI B J, ZOU X M. Research on application of 20% H9201 EC for the control of weeds[J]. Mod Agrochem, 2004, 3(6): 16-18.
- [136] 贺红武, 刘钊杰, 万树青, 等. 具有除草活性的取代苯氧乙酰氧基烷基膦酸酯及制备: CN1197800[P]. 1998-11-04.
HE H W, LIU Z J, WAN S Q, et al. Substituted phenoxy acetyloxy hydrocarbyl phosphonate with phytocidal activity and its preparation: CN1197800[P]. 1998-11-04.
- [137] HE H W, YUAN J L, PENG H, et al. Studies of *O,O*-dimethyl α -(2,4-dichlorophenoxyacetoxymethyl)phosphonate (HW02) as a new herbicide. 1. Synthesis and herbicidal activity of HW02 and analogues as novel inhibitors of pyruvate dehydrogenase complex[J]. J Agric Food Chem, 2011, 59(9): 4801-4813.
- [138] 庞怀林, 杨剑波, 黄明智, 等. 甲硫磺隆的合成与除草活性[J]. 农药, 2007, 46(2): 86-88.
PANG H L, YANG J B, HUANG M Z, et al. Syntheses and herbicidal activity of 2-[[[(4-methoxy-6-methylthio-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]amino]sulfonyl]benzoic acid methyl ester[J]. Agrochemicals, 2007, 46(2): 86-88.

- [139] 唐庆红, 陈杰, 吕龙. 新型高效油菜田除草剂丙酯草醚的创制研究[J]. 农药, 2005, 44(11): 496-502.
TANG Q H, CHEN J, LU L. An innovative research for novel rape herbicide ZJ0273[J]. Pesticides, 2005, 44(11): 496-502.
- [140] 陈杰, 袁军, 刘继东, 等. 新型除草剂丙酯草醚的作用机理[J]. 植物保护学报, 2005, 32(1): 48-52.
CHEN J, YUAN J, LIU J D, et al. Mechanism of action of the novel herbicide ZJ0273[J]. Acta Phytopylacica Sin, 2005, 32(1): 48-52.
- [141] OTTEN M, GOETZ N, WOLFGANG V D, et al. Heteroyl cyclohexanedione derivatives with herbicidal effect: WO9812180 [P]. 1997-09-09.
- [142] 王红春, 李小艳, 孙宇, 等. 新型除草剂二氯喹啉草酮的除草活性及对水稻的安全性评价[J]. 江苏农业学报, 2016, 32(1): 67-72.
WANG H C, LI X Y, SUN Y, et al. Herbicidal activity of quintrione and its safety to rice[J]. Jiangsu J Agric Sci, 2016, 32(1): 67-72.
- [143] 石凌波. 清原农冠专利除草剂环吡氟草酮和双唑草酮将在我国首获登记[J]. 农药市场信息, 2018(22): 35.
SHI L B. Qingyuan Agricultural Crown patented herbicides cyclopyfloraxone and diflufenican will be registered for the first time in China[J]. Pestic Market News, 2018(22): 35.
- [144] 连磊, 征玉荣, 何彬, 等. 吡唑酮类化合物或其盐、制备方法、除草剂组合物及用途: CN105218449[P]. 2016-01-06.
LIAN L, ZHENG Y R, HE B, et al. Pyrazolone compound or salt of pyrazolone compound, preparation method, herbicide composition and application: CN105218449[P]. 2016-01-06.
- [145] 黄艳刚, 徐玫, 董小文, 等. 植物生长调节剂菊乙胺酯[J]. 现代化工, 2003, 23(S1): 252-254.
HUANG Y G, XU M, DONG X W, et al. Bachmedesh(WD-5): a new plant growth regulators[J]. Mod Chem Ind, 2003, 23(S1): 252-254.
- [146] CARLSON G R. Process for the preparation of pyridazine derivatives: EP0025498[P]. 1981-03-25.
- [147] 陈万义, 王道全, 蒋明亮, 等. 一种新化学杂交剂: CN1253949[P]. 2000-05-24.
CHEN W Y, WANG D Q, JIANG M L, et al. Chemical hybridization agent: CN1253949[P]. 2000-05-24.
- [148] POTTS K T. The chemistry of 1,2,4-triazoles[J]. Chem Rev, 1961, 61(2): 87-127.
- [149] WRIGHT G, BURCH H, GOLDENBERG M, et al. 3-Diethylamino-2,2-dimethylpropyl 5-(substituted phenyl)-2-furoates: US3856825[P]. 1974-12-24.
- [150] 司宗兴. 创新型植物生长调节剂—呋苯硫脲[J]. 世界农药, 2007, 29(4): 48.
SI Z X. Innovative plant growth regulator furosethiourea[J]. World Pestic, 2007, 29(4): 48.
- [151] FAUX A, GALBRAITH M N, HORN D H S, et al. The structures of two ecdysone analogues, cheilanthones A and B, from the *Fern cheilanthus tenuifolia*[J]. J Chem Soc D, 1970 (4): 243.
- [152] ZHU W M, ZHU H J, TIAN W S, et al. The selectived ehydroxylation of 20-hydroxyecdysone by Zn powder and anhydrous acetic acid[J]. Synth Commun, 2002, 32(9): 1385-1391.
- [153] 任丹, 姜勇. 植物生长调节剂 14-羟基芸苔素甾醇[J]. 农药科学与管理, 2018, 39(1): 67.
REN D, JIANG Y. Plant growth regulator 14-hydroxylated brassinosteroid [J]. Pestic Sci Admin, 2018, 39(1): 67.
- [154] 连磊, 征玉荣, 何彬, 等. 取代的苯甲酰基异恶唑类化合物或其互变异构体、盐、制备方法、除草剂组合物及应用: CN107759581 [P]. 2018-03-06.
LIAN L, ZHENG Y R, HE B, et al. Substituted benzoyl isoxazole compound or tautomer and salt thereof, preparation methods, weeding composition and application : CN107759581[P]. 2018-03-06.
- [155] 连磊, 征玉荣, 何彬, 等. 吡唑类化合物或其盐、制备方法、除草剂组合物及用途: CN105503728[P]. 2016-04-20.
LIAN L, ZHENG Y R, HE B, et al. Pyrazole compounds or salts thereof and preparation method thereof, and weedicide composition and application thereof: CN105503728 [P]. 2016-04-20.
- [156] 杨光富, 王大伟, 陈琼. 三酮类化合物及其制备方法和应用: CN104557739[P]. 2015-04-29.
YANG G F, WANG D W, CHEN Q. Triketone compound as well as preparation method and application thereof: CN104557739 [P]. 2015-04-29.
- [157] 徐汉虹, 江薰垣, 魏孝义, 等. 一类含吡唑环的稠合杂环化合物及其应用: CN108129481[P]. 2018-06-08.
XU H H, JIANG X Y, WEI X Y, et al. Fused heterocycle compounds containing pyrazolone rings and applications thereof: CN108129481[P]. 2018-06-08.
- [158] 刘长令, 杨吉春, 马宏娟, 等. 一种含异恶唑啉的嘧啶类化合物及其用途: CN106536517[P]. 2017-03-22.
LIU C L, YANG J C, MA H J, et al. Uracil compound containing isoxazolines and use thereof: CN106536517[P]. 2017-03-22.
- [159] 刘长令, 关爱莹, 王军峰, 等. 含嘧啶的取代吡唑类化合物及其制备方法和用途: WO2016184378[P]. 2016-11-24.
LIU C L, GUAN A Y, WANG J F, et al. Substituted pyrazole compounds containing pyrimidine and preparation method and use thereof: WO2016184378 [P]. 2016-11-24.
- [160] 宋宝安. 从以仿为主迈向自主创新[J]. 农药市场信息, 2018(30): 1.
SONG B A. From imitation to independent innovation[J]. Pestic Market News, 2018(30): 1.
- [161] QIAN X H, LEE P W, CAO S. China: forward to the green pesticides via a basic research program[J]. J Agric Food Chem, 2010, 58(5): 2613-2623.
- [162] 方浩. 药物设计学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
FANG H. Pharmaceutical Design[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016.

(责任编辑: 金淑惠)