

◆ 综述与专论 ◆

## 第二代新烟碱类农药噻虫嗪研究及应用进展

张 鹏<sup>1,2</sup>, 张宗俭<sup>1,2\*</sup>, 田迎迎<sup>3</sup>, 孙才权<sup>1,2</sup>, 张彦英<sup>1</sup>, 张春华<sup>1,2</sup>

(1. 北京广源益农化学有限责任公司, 北京 100083; 2. 中化化工科学技术研究总院有限公司, 北京 100083; 3. 谱尼测试集团有限公司, 北京 100095)

**摘要:** 本文对第二代新烟碱类杀虫剂噻虫嗪的化学名称、理化性质、作用机理等内容做了介绍, 对噻虫嗪在合成工艺、代谢及环境行为、抗性及治理、国内加工登记情况、应用技术、专利情况等方面的研究进展进行了综述。

**关键词:** 噻虫嗪; 研究进展; 应用技术; 新烟碱类农药

中图分类号: TQ 453; TQ 450.1 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1671-5284.2022.01.003

### Research on Progress and Application of the Second-Generation Neonicotinoid Pesticide Thiamethoxam

ZHANG Peng<sup>1,2</sup>, ZHANG Zongjian<sup>1,2\*</sup>, TIAN Yingying<sup>3</sup>, SUN Caiquan<sup>1,2</sup>, ZHANG Yanying<sup>1</sup>, ZHANG Chunhua<sup>1,2</sup>

(1. Beijing Grand Agro Chem Co., Ltd., Beijing 100083, China; 2. Central Research Institute of China Chemical Science and Technology Co., Ltd., Beijing 100083, China; 3. Pony Testing International Group, Beijing 100095, China)

**Abstract:** The chemical name, physicochemical properties and mechanism of second-generation neonicotinoid insecticide thiamethoxam were introduced in this paper. The research progress of thiamethoxam in synthesis process, metabolism and environmental behavior, resistance and treatment, domestic processing registration, application technology and patent were reviewed.

**Key words:** thiamethoxam; research progress; applied technology; neonicotinoid pesticide

噻虫嗪(Thiamethoxam)是市售的第一个含2-氯-5-噻唑杂环的新烟碱类杀虫剂商品,属于第二代新烟碱类杀虫剂。1991年由瑞士汽巴公司首次合成,并于1998年由诺华公司推向市场。噻虫嗪对多种重要商业害虫如蚜虫、稻飞虱、蓟马、白粉虱、潜叶蛾、叶蝉等有良好的防效,虽然速效性不如第一代烟碱类杀虫剂吡虫啉,但具有杀虫谱广,内吸性好,持效期长的优点,可用于叶面、种子和土壤处理<sup>[1]</sup>。本文针对噻虫嗪的化学名称、理化性质、安全性、作用机理、合成工艺、代谢及环境行为、抗性及治理、国内加工、登记情况、应用技术、专利情况等进行介绍。

### 1 化学名称

噻虫嗪化学名称: 3-(2-氯-1,3-噻唑-5-基甲基)-5-

甲基-1,3,5-噁二嗪-4-基亚乙基(硝基)胺; 化学式:  $C_8H_{10}ClN_5O_3S$ ; CAS号: 153719-23-4, 噻虫嗪结构式见图1。

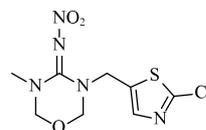


图1 噻虫嗪结构式

### 2 理化性质及安全性

噻虫嗪纯品为白色粉末; 相对分子量为291.71; 熔点为139.1℃; 蒸气压(25℃)为 $7.0 \times 10^{-6}$  mPa; 溶解度(g/L, 25℃): 水为4.1, 丙酮为48, 乙酸乙酯为7, 二氯甲烷为110, 甲苯为0.68, 甲醇为13, 正辛醇为

收稿日期: 2021-10-26

作者简介: 张鹏(1986—), 男, 山东胶州人, 硕士, 高级工程师, 主要从事表面活性剂应用技术研究。E-mail: pengz225@126.com

通信作者: 张宗俭(1964—), 男, 陕西岐山人, 博士, 教授级高级工程师, 主要从事新农药及其应用技术研究, 农药助剂与制剂的开发与应用。E-mail: zongjian\_zhang@163.com

0.62, 正己烷为小于0.001; 稳定性: 在pH 5条件下稳定,  $DT_{50}$  640 d (pH=7), 8.4 d (pH=9)<sup>[2]</sup>。

在对啮齿类动物的毒性研究中, 小鼠经口毒性 $LD_{50}$ 等于1 563 mg/kg; 经皮毒性 $LD_{50}$ 大于或等于2 000 mg/kg; 吸入毒性 $LD_{50}$  (4 h) 大于或等于3 720 mg/m<sup>3</sup>。WHO风险等级为Ⅲ级, 对眼睛和皮肤无刺激性。老鼠是肝脏肿瘤发生率增大的特殊品种, 它们被认为是由非基因毒性阈值机制介导并且在正常使用剂量下与人类无相关性, 故噻虫嗪对人类无致突变、致畸和发育障碍风险。

噻虫嗪通常被认为对蜜蜂具有毒性。施腾飞等<sup>[9]</sup>研究表明, 采用噻虫嗪 $LC_{10}$ 和 $LC_5$ 经口处理4日龄意大利蜜蜂 (*Apis mellifera ligustica*) 48 h后, 蜜蜂的细胞色素P450单氧酶活性极显著增加 ( $P < 0.01$ ), 参与蜜蜂对外源物质和杀虫剂解毒和代谢过程的CYP6AS亚家族基因中的CYP6AS4、CYP6AS10和CYP6AS15表达没有受到显著影响, 而CYP6AS3基因表达显著增加 ( $P < 0.05$ ), CYP6AS14基因表达极显著被抑制 ( $P < 0.01$ );  $LC_{10}$ 经口处理能够显著诱导CYP6AS5基因上调表达 ( $P < 0.05$ )。以上结果为进一步探究蜜蜂对噻虫嗪的解毒机制提供了新的线索。

此外, 陈姣姣等<sup>[14]</sup>研究发现, 噻虫嗪对中华蟾蜍蝌蚪的毒性为低毒级别, 在噻虫嗪作用下96 h, 中华蟾蜍蝌蚪的总超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的活性逐渐降低, 表明噻虫嗪会改变中华蟾蜍蝌蚪抗氧化防御系统, 造成毒害。王召等<sup>[9]</sup>研究表明, 噻虫嗪对鲫鱼幼鱼24、48、72、96 h的半致死质量浓度分别为39.22、35.84、30.71、28.95 mg/L, 噻虫嗪胁迫可引起鲫鱼幼鱼抗氧化防御系统和神经系统的功能紊乱, 从而影响鲫鱼的正常发育。

### 3 作用机理

乙酰胆碱受体 (AChR) 是一种位于昆虫和脊椎动物体内的糖蛋白, 镶嵌在神经细胞膜内部, 主要功能是接收突触前膜释放的乙酰胆碱, 使突触后膜产生动作电位而传递神经冲动<sup>[6]</sup>。根据作用方式和药理性质的不同, 乙酰胆碱受体可分为烟碱型 (nAChR) 和蕈毒碱型 (mAChR) 2类。1984年Schroeder等<sup>[7]</sup>首次报道了硝基亚甲基类化合物硝噻嗪的作用靶标是烟碱型乙酰胆碱受体。之后, 通过放射配基结合技术、全细胞电压钳技术、全细胞单通道电流记录技术及细胞表面给药技术、分子生物学技术的应用, 证明了新烟碱类杀虫剂的作用靶标为nAChR<sup>[8-11]</sup>。新

烟碱类杀虫剂通过与昆虫体内nAChR的特异性结合, 刺激信号传递不断加剧且无法终止, 导致昆虫处于极度兴奋状态, 最终使其麻痹死亡。

新烟碱类杀虫剂虽然对昆虫毒性高, 但对脊椎动物毒性较低, 主要是因为与昆虫nAChR识别位点结合的3-吡啶甲氨基在脊椎动物体内具有高度离子化的特点。新烟碱类杀虫剂中的氨基氮原子屏蔽作用较弱, 在强吸电子基团存在的情况下, 氨基氮原子上的非共享电子对发生离域, 从而使氨基氮原子带部分正电性, 这样的氮原子足以和昆虫的nAChR发生作用, 但不能与脊椎动物的nAChR发生作用, 因此对脊椎动物毒性较低<sup>[12-13]</sup>。

### 4 合成工艺

据报道, 噻虫嗪的主要合成路线有4条 (图2), 采用3-甲基-4-硝基亚胺基全氢化-1,3,5-噁二嗪, 分别与2-氯-5-氯甲基噻唑 (路线一)、5-(氯甲基)-2-((环己基甲基)硫代)噻唑 (路线二)、2-苄硫基-5-氯甲基噻唑 (路线三)、2-苄硫基-5-氯甲基噻唑 (路线四) 反应<sup>[14-16]</sup>。

范文政等<sup>[17]</sup>采用2,3-二氯-1-丙烯和硫氰酸钠反应生成2-氯丙烯硫代异氰酸酯, 再与氯气反应, 最后和3-甲基-4-硝基亚胺-1,3,5-噁二嗪反应制得噻虫嗪。陶贤鉴等<sup>[18]</sup>采用2,3-二氯丙烯、硫氰酸钠、苄基硫醇、碳酸氢钠、氯苯、硝基胍、甲胺、甲醛、甲酸、无水碳酸钾、丁酮、盐酸、氯气、氢氧化钠等原料按照路线四 (图2) 的工艺合成噻虫嗪, 收率为87%, 纯度为97%。程超等<sup>[19]</sup>按照合成路线一的工艺, 以3-甲基-4-硝基亚胺基全氢化-1,3,5-噁二嗪和2-氯-5-氯甲基噻唑为原料, 采用一锅法制得噻虫嗪, 收率为92%, 纯度为99.2%。通过对反应溶剂、温度、缚酸剂的种类和物料配比进行优化, 最终确定的工艺操作具有简便、产品收率及含量较高、三废少的特点, 符合绿色化工和清洁生产的要求。

此外, 曹丽<sup>[20]</sup>通过2,3-二氯-1-丙烯和硫氰酸钠回流得到1-硫氰酸基-2-氯-2-丙烯, 再经高温重排、环化得到中间体2-氯-5-氯甲基噻唑; 硝基胍与甲胺水溶液反应生成N-甲基-N'-硝基胍, 再与多聚甲醛反应生成另外一中间体3-甲基-4-硝基亚胺基全氢化-1,3,5-噁二嗪; 2-氯-5-氯甲基噻唑与3-甲基-4-硝基亚胺基全氢化-1,3,5-噁二嗪反应生成噻虫嗪。吴绵园<sup>[21]</sup>采用电化学氯化法合成了噻虫嗪的关键中间体2-氯-5-氯甲基噻唑, 并优化了噻虫嗪、氯噻啉和噻虫胺的合成工艺。

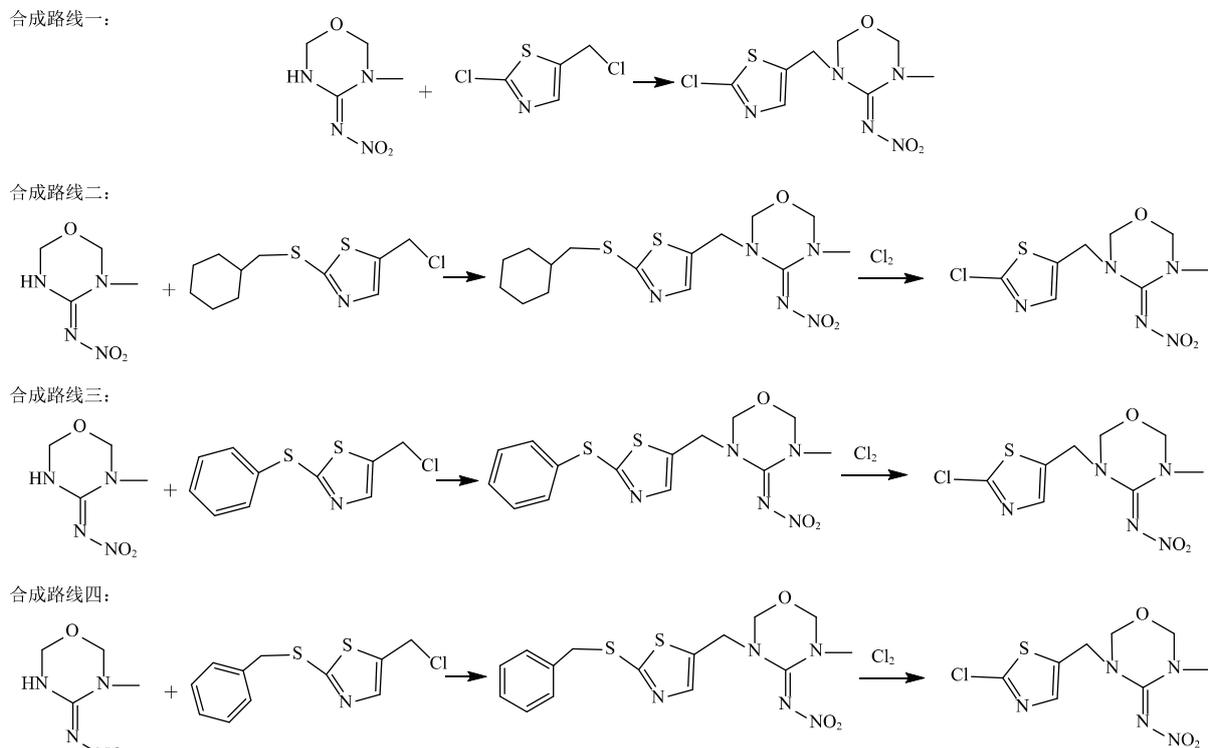


图2 噻虫嗪合成路线

## 5 代谢及环境行为

噻虫嗪的药效基团为硝基亚胺,噻二嗪环上的氧原子和5位氮原子上的甲基提高了噻虫嗪对刺吸式口器害虫的活性,尤其是2-氯-噻唑-5-甲基杂环的存在提高了其对咀嚼式口器害虫的活性。噻虫嗪在植物、昆虫和哺乳动物中的主要代谢产物有噻虫胺、去甲基噻虫嗪、噻虫嗪亚硝基亚胺、噻虫嗪胍、噻虫嗪氨基胍和噻虫嗪脒。在小白鼠和菠菜中,噻虫嗪经 I 相代谢生成的产物噻虫胺部分直接排出体外,部分则继续发生 II 相耦合反应,通过去甲基化、乙酰化及葡萄糖苷酸、葡萄糖苷、氨基酸、硫酸盐、谷胱甘肽衍生等产生新的极性更强的代谢物,从而有利于排出体外。噻虫嗪在昆虫草地夜蛾及蜚蠊中可代谢为噻虫胺,微生物假单胞菌(*Pseudomonas*)能将噻虫嗪代谢为亚硝基胍、胍及脒等产物<sup>[22]</sup>。

噻虫嗪在生物体内代谢涉及到的主要酶系是细胞色素P450s酶系和醛氧化酶。细胞色素P450s酶系可将噻虫嗪代谢为噻虫胺和去甲基化的噻虫嗪,醛氧化酶可将噻虫嗪分子中的 $-NO_2$ 还原为 $-NO$ 和 $-NH_2$ 。昆虫体内细胞色素P450s酶系和醛氧化酶的改变是对其新烟碱类杀虫剂产生代谢抗性的主要原因。Karunker等<sup>[23]</sup>研究表明,B型和Q型烟粉虱细

胞色素P450基因*Cyp6cm1*的组成型过高表达(高达17倍)与其对新烟碱类杀虫剂吡虫啉的耐药性密切相关;用增效剂PBO处理烟粉虱(*Bemisia tabaci*)、马铃薯甲虫(*Leptinotarsa decemlineata*)及稻飞虱后,提高了吡虫啉对其毒性。这些结果表明,昆虫对新烟碱类杀虫剂产生抗性可能与细胞色素P450s有关。

水解与光解研究表明,噻虫嗪在酸性条件下水解缓慢,碱性条件下水解加速,且随温度升高,水解速度增加。噻虫嗪在丙酮中几乎不发生光解,但在甲醇中的光解速度比在水中快,且随pH值升高而加快,而温度对噻虫嗪在水中光解速度的影响不大<sup>[24]</sup>。噻虫嗪在土壤中主要通过微生物降解的方式迁移转化,自然界中可降解噻虫嗪的微生物很多,如枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*) GB03、假单胞菌(*Pseudomonas*) 1G、恶臭假单胞菌(*Pseudomonas putida*)等,而影响微生物降解噻虫嗪的因素有pH、温度、微生物菌属、土壤中水分和有机物浓度等。噻虫嗪在不同类型土壤中的半衰期不同,在红壤土、潮土和水稻土中的半衰期相对较长;在黑土、棕土和淡灰钙土中半衰期相对较短。噻虫嗪在土壤中的迁移受土壤性质和剂型影响:相比阳离子交换量和pH指标,黏粒和有机质的含量对噻虫嗪在土壤中的吸附起了更主要的作用<sup>[25]</sup>。段亚玲等<sup>[26]</sup>研究发现噻虫嗪在水稻土、红土、黑土及石灰土中属于中等移动,

在黄土中不易移动。张鹏等<sup>[27]</sup>研究发现噻虫嗪在土壤中的移动性由大到小为砂土、粉砂壤土、砂姜黑土；4种不同剂型的噻虫嗪在土壤中的淋溶速率由大到小为水悬浮剂、油悬浮剂、水分散粒剂、颗粒剂。

此外,关于噻虫嗪对土壤环境中非靶标生物毒性效应的影响已有相关研究。Marioara等<sup>[28]</sup>发现噻虫嗪及其光解产物对土壤微生物呼吸作用具有抑制效果。王彦华等<sup>[29]</sup>通过人工土壤法测试发现噻虫嗪对蚯蚓的 $LC_{50}$ 值在7和14 d均大于1 200 mg/kg,表现为低毒。吴若涵等<sup>[30]</sup>发现噻虫嗪对赤子爱胜蚓14 d的 $LC_{50}$ 值大于100 mg/kg,表现为低毒。张松等<sup>[31]</sup>研究发现亚致死剂量的噻虫嗪可影响日本弓背蚁的觅食和亲系识别,而且通过个体间的信息交流,农药对蚂蚁社会行为的影响可以传递给其他未直接接触到药剂的蚂蚁,从而影响日本弓背蚁的种群发展。李易芯等<sup>[32]</sup>通过测定不同代谢抑制剂和细胞色素P450s抑制剂来研究噻虫嗪对上海青的影响。该测试结果推测,上海青体内含有能代谢噻虫嗪的P450s多功能氧化酶,吸收噻虫嗪的过程需要能量的供应,且进入体内的噻虫嗪会被细胞色素P450s代谢。廖琳慧等<sup>[33]</sup>研究表明,在播种期和苗期使用后,噻虫嗪在豇豆中的残留量低于定量限,可安全使用;结荚初期可以间隔5 d,连续使用2次,安全间隔期为3 d;盛产期使用需要约5 d的安全间隔期,由于盛产期豇豆采收间隔为1~2 d,为保证豇豆质量安全,噻虫嗪不应在盛产期使用。

## 6 抗性及治理

据报道,1999年西班牙地区采集的Q型烟粉虱对噻虫嗪的敏感性下降了100倍以上,且2年内其敏感性不能恢复。2000—2001年采自西班牙和德国的烟粉虱对噻虫嗪的抗性分别为301和1 284倍。2003年美国长岛地区的马铃薯甲虫种群对噻虫嗪的抗性为敏感种群的15倍。噻虫嗪和吡虫啉在来自西班牙Almeria地区的烟粉虱种群上表现出了较高的交互抗性;在美国长岛地区的马铃薯甲虫种群上表现出了一定水平的交互抗性。此外,王彦华等<sup>[34]</sup>对褐飞虱种群的室内测试表明,褐飞虱种群对吡虫啉和噻虫嗪不存在交互抗性。

封云涛<sup>[35]</sup>研究B型烟粉虱对噻虫嗪的抗药性风险。结果表明,B型烟粉虱对噻虫嗪的抗药性在培育的前17代增长缓慢,从第18代到23代增长加快,从30代开始迅速增长,最终稳定在60倍。交互抗性结果显示,噻虫嗪对吡虫啉、啉虫脒及啉虫脒交互

抗性倍数分别为47.25、35.82和9.99倍;对阿维菌素和丁硫克百威的交互抗性分别为5.33和4.43倍;对氟虫腈、溴氰菊酯和毒死蜱未表现出交互抗性,解释了噻虫嗪抗性可能存在靶标不敏感性。袁家瑜等<sup>[36]</sup>研究噻虫嗪亚致死量对月季长管蚜解毒活性的影响。结果表明,噻虫嗪亚致死浓度对长管蚜的乙酰胆碱酯酶、谷胱甘肽-S-转移酶和羧酸酯酶等的活力表现出一定的时间效应和剂量效应。谷胱甘肽-S-转移酶和羧酸酯酶活性的升高、乙酰胆碱酯酶活力的变化是月季长管蚜对噻虫嗪的代谢解毒机制,也可能是月季长管蚜对噻虫嗪产生抗性的原因之一。张钰明等<sup>[37]</sup>研究表明,褐飞虱(*Nilaparvata lugens*)种群对噻虫嗪表现出高水平抗性,抗性倍数达277.92倍。胡椒基丁醚对噻虫嗪的增效作用最强,增效倍数为1.99倍。温室抗性品种的细胞色素P450s的活性为室内敏感品系的2.13倍,该差异可能是褐飞虱对噻虫嗪产生代谢抗性的主要原因。害虫的抗药性治理需要采取多手段的综合措施,包括加强抗性监测,研究抗性产生的机理,制定科学合理的用药方案等,才能更好地解决害虫对其产生的抗药性问题。

## 7 国内登记及加工情况

至2021年9月份,在中国有效期内登记的噻虫嗪产品共计616个,其中噻虫嗪原药登记62个,制剂登记554个。不同剂型产品登记情况见图3。从制剂产品登记来看,水分散粒剂、悬浮剂、悬浮种衣剂、种子处理悬浮剂、颗粒剂等剂型登记的产品较多,可占登记数量的80%以上。除用于防治农业害虫之外,噻虫嗪还登记为卫生用药,用于防治苍蝇、蚂蚁等,如瑞士先正达作物保护有限公司登记的0.01%噻虫嗪胶饵、15.1%噻虫嗪·高效氯氟氰菊酯微囊悬浮-悬浮剂;广东省佛山市盈辉作物科学有限公司登记的12%噻虫嗪悬浮剂、20%吡丙醚·噻虫嗪悬浮剂;江门市植保有限公司登记的1%噻虫嗪颗粒剂;山东科大创业生物有限公司登记的1%噻虫嗪饵剂等。

噻虫嗪水分散粒剂一般加工成25%、50%、70% 3个含量规格,一个典型的噻虫嗪水分散粒剂配方包括噻虫嗪原药、润湿剂、分散剂、填料。润湿剂可选用十二烷基苯磺酸钠、十二烷基硫酸钠、丁基萘磺酸钠、二异丙基萘磺酸钠、烷基萘磺酸钠、烯烴磺酸钠等。分散剂常选择聚羧酸盐分散剂和萘磺酸盐分散剂搭配使用,有良好的分散效果。聚羧酸盐分子量较大,且含有“梳状”排列的功能基团,能够多

点吸附在农药颗粒表面,形成良好的包裹层,对原药提供较好的空间位阻保护。另外,聚羧酸盐分散剂为阴离子分散剂,吸附在原药颗粒上之后会形成双电层,让不同原药颗粒带上同种电荷而发生相互排斥作用,从而使原药在水中快速、稳定地分散。填料一般选用玉米淀粉、高岭土搭配硫酸铵使用。

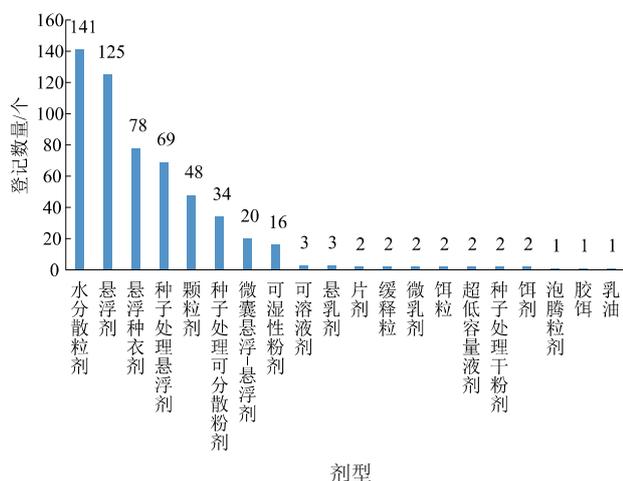


图3 噻虫嗪不同剂型产品登记数量

近几年干悬浮剂发展迅速,许多水分散粒剂产品都倾向于加工成干悬浮剂,噻虫嗪也是干悬浮剂加工的常见品种。噻虫嗪干悬浮剂分散剂体系通常有2种:采用聚羧酸盐分散剂搭配萘磺酸盐分散剂使用或者采用聚羧酸盐分散剂搭配木质素磺酸盐分散剂使用。干悬浮剂加工过程中需经过喷雾干燥,样品由含50%固体的液体料浆在短时间内干燥成为水分含量不高于3%的固体颗粒,这对助剂的吸附性能和耐高温性能要求很高,需要助剂在浆料升温失水的过程中与原药牢固结合,起到隔离保护的作用,以便于成品兑水使用时能够良好地分散开。单纯采用萘磺酸盐分散剂或木质素磺酸盐分散剂制备的噻虫嗪干悬浮剂容易出现分散不细腻或经时贮存稳定性差的问题,因此在配方中加入聚羧酸盐分散剂能够起到关键作用,有利于提高样品的分散效果和贮存稳定性。与水分散粒剂相比,干悬浮剂中分散剂的用量更大,通常聚羧酸盐分散剂的加入量在1%~5%甚至更多;萘磺酸盐分散剂或木质素磺酸盐分散剂的加入量约为20%;噻虫嗪干悬浮剂中助剂用量约为20%~25%。

噻虫嗪悬浮剂的加工通常采用改性聚醚类润湿剂搭配磷酸酯类或聚羧酸盐类分散剂,即可满足加工需求。另外,配方中可加入适量(1%~2%)农乳500#,有助于抑制噻虫嗪悬浮剂在贮存过程中粒径

变大。由于噻虫嗪在酸性条件下稳定,加工时注意控制样品pH为弱酸性,这有利于抑制噻虫嗪水解。

栗乃庆等<sup>[38]</sup>以脲醛树脂作为囊壁材料,采用原位聚合法制备噻虫嗪微胶囊。当尿素和甲醛的比例为1:1.8时,对噻虫嗪的包埋率和载药量为最佳,所制备的18.54%噻虫嗪微胶囊田间用量为900 g a.i./hm<sup>2</sup>时,对稻飞虱有很好的杀灭效果,可在18 d内均匀释放。杨君等<sup>[39]</sup>利用胆固醇和硬酯胺组装成的非磷脂类纳米脂质体作为载体,构建了具有缓控释特性的噻虫嗪纳米脂质体,该噻虫嗪纳米脂质体具有缓释效果和对碱性敏感的特点,有助于噻虫嗪在鳞翅目昆虫独特的碱性肠环境中进行响应性释放和积累,为农药活性成分的定向可控递送和缓控释提供了新的理论依据与技术途径。

## 8 应用技术

噻虫嗪是一种广谱性的杀虫剂,田间应用表明其对蚜虫、粉虱、蓟马、稻飞虱、马铃薯甲虫、跳甲、金针虫、潜叶虫以及一些鳞翅目害虫均有良好的防效,可用于玉米、棉花、甜菜、油菜、谷物等多种作物的种子处理<sup>[1,12]</sup>。随着应用场景的增多和应用技术的成熟,噻虫嗪的更多应用潜力逐渐被发掘出来。王季芳等<sup>[40]</sup>研究25%噻虫嗪水分散粒剂对烟蚜的田间防效,结果表明25%噻虫嗪水分散粒剂4 000倍在苗期灌根,10 000~12 000倍在茎叶期喷雾,对烟蚜田间防效均为100%,持效期为20 d左右。谷静秀等<sup>[41]</sup>研究13%丁硫克百威·噻虫嗪微囊悬浮剂对小麦蚜虫的防效,结果表明13%丁硫克百威·噻虫嗪微囊悬浮剂260~433 g/100 kg种子处理对小麦蚜虫防效显著,药后3 d防效达87.14%~90.20%,药后7 d防效达97.74%~98.57%,可作为高效低毒的农药进行推广。陈博聪等<sup>[42]</sup>研究噻虫嗪对田间麦蚜种群防控效果与残留消减动态的关系,结果表明21%噻虫嗪悬浮剂用量为15.75 g/hm<sup>2</sup>防治麦蚜效果好,药后14 d消解92%,可在小麦抽穗期间施药1次,安全间隔期为14 d。武海斌等<sup>[43]</sup>研究表明,采用噻虫嗪处理昆虫病原线虫芜菁夜蛾斯氏线虫(*Steinernema feltiae*)后,该病原线虫对韭蛆3龄幼虫的校正死亡率、瞬时攻击率、消耗率、日最大致死量和搜寻效应均高于未用噻虫嗪处理的芜菁夜蛾斯氏线虫,且经过噻虫嗪处理后,该线虫寻找、寄生及致死韭蛆3龄幼虫所花费的时间显著降低。张海英等<sup>[44]</sup>研究表明,100 kg春小麦种子用50 g 30%噻虫嗪悬浮种衣剂包衣后,在昼/夜温度为20℃/10℃、15℃/5℃的条件下能够增

加春小麦的株高和地上鲜重,但当胁迫温度降低,包衣剂用量增加时,会抑制春小麦的生长、叶绿素和可溶性糖的生成,且随着温度降低和包衣浓度增大,抑制作用越明显。因此,春季播种时,以低推荐剂量的用量包衣较为合适。刘馨等<sup>[45]</sup>研究表明,叶面喷雾施用噻虫嗪后,烟粉虱的天敌昆虫丽蚜小蜂(*Encoursia formosa*)死亡率升高,烟粉虱若虫的寄生率降低,以及烟粉虱的致死率降低。噻虫嗪灌根和叶面喷雾处理对丽蚜小蜂的羽化率和发育历期均无显著影响,但均能显著缩短丽蚜小蜂成虫的寿命,且灌根施药方式对丽蚜小蜂的死亡率及寄生率影响较小,故生产上可采用灌根施药与释放丽蚜小蜂相结合的方式防治烟粉虱。李文凤等<sup>[46]</sup>根施70%噻虫嗪种子处理可分散粉剂对甘蔗绵蚜(*Ceratovacuna lanigera*)和蓟马有良好的防效,是防控甘蔗绵蚜和蓟马理想的缓释长效低毒药剂,最适宜用量为450 g/hm<sup>2</sup>,可在2~6月按每公顷用药量和施肥量混匀一次性施用。李进等<sup>[47]</sup>研究发现,在防治棉蚜过程中添加激健、安融乐等增效剂后,在同等防效的情况下,该类增效剂可使25%噻虫嗪水分散粒剂的用量减少10%~30%。

## 9 专利情况

1985年,随着吡虫啉专利的公布,瑞士汽巴公司也开始了新烟碱类化合物的研究,于1990年1月合成了具有代表性的亚硝基六氢-1,3,5-三嗪化合物,之后通过先导化合物优化制备了一系列4-硝基亚胺-六氢化-1,3,5-三嗪化合物并于1990年10月申请了专利EP0483055A1<sup>[48]</sup>。1991年,噻虫嗪被首次合成并于次年在欧洲申请了专利EP0580553A2<sup>[49]</sup>。1993年,瑞士诺瓦提斯公司在中国申请了第一篇关于噻虫嗪的发明专利:噻二嗪衍生物、其制备方法和用途及制备其用的中间体(ZL93108584.5),该专利已于2013年到期<sup>[50]</sup>。

从1998年开始,国内相继申请与噻虫嗪相关的发明专利。第一篇涉及噻虫嗪的专利是由辛根塔参与股份公司申请的关于使用大环内酯防治害虫的专利,专利里提到可采用阿维菌素或其盐与噻虫嗪搭配防治昆虫纲、蛛形纲和线虫纲害虫<sup>[49]</sup>。根据智慧芽专利数据库在搜索标题/摘要/专利要求中含有噻虫嗪词条的条件下获得的结果显示,截至2021年10月份,国内申请与噻虫嗪相关的发明专利约2 500多件,其中约37%的专利尚在有效期内,有43%的专利处于失效状态,在审核中的专利占19%

左右。1998—2012年,与噻虫嗪相关的专利申请数量呈逐年增加趋势(图4),从2019年开始,专利申请数量急剧下降,2021年1至10月份专利申请数量约55件,是申请数量较多年份的25%左右。国内申请噻虫嗪专利数量排前8位的公司(简称)或高校分别为先正达、拜耳、巴斯夫、南开大学、广西田园、富美实、诺普信、陶氏益农。

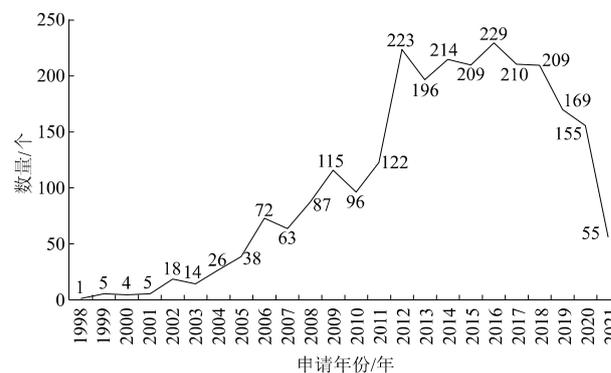


图4 不同年份国内噻虫嗪相关专利申请情况

## 10 总结与展望

噻虫嗪是新烟碱类杀虫剂的领军品种,其兼具触杀、胃毒和内吸活性,杀虫谱广且高效,施用方式多样等特点,能够满足多种施药场景的需求,对有效防治农业害虫贡献巨大,有良好的社会价值和经济价值。噻虫嗪应用中面临的主要问题是针对非靶标生物的毒性问题和抗药性问题<sup>[52]</sup>。解决这两个问题的一个共性途径是做到科学用药。科学用药包括科学的制剂加工技术和应用技术,这就要求在噻虫嗪产品开发过程中充分考虑有效成分搭配的合理性、剂型选择的科学性和应用技术的规范性,做到减少用药量、减少残留、减少对非靶标生物的危害,提高药剂防效。我们相信,通过制剂加工技术和应用技术的不断升级进步,噻虫嗪可以保持更长久的生命力。

### 参考文献

- [1] MAIENFISCH P, HUERLIMANN H, RINDLISBACHER A, et al. The discovery of thiamethoxam: a second-generation neonicotinoid [J]. *Pest Management Science*, 2001, 57(2): 165-176.
- [2] 中国石油和化学工业联合会. GB/T 33809-2017 噻虫嗪原药[S]. 北京: 中国标准出版社, 2017.
- [3] 施腾飞, 王安然, 王恒达, 等. 噻虫嗪对意大利蜜蜂6种CYP6A5基因表达的影响[J]. *环境昆虫学报*, 2019, 41(5): 1083-1088.
- [4] 陈姣姣, 陈晓芳, 郑书梅, 等. 噻虫嗪对中华蟾蜍蝌蚪抗氧化系统及丙二醛含量的影响[J]. *福建师范大学学报(自然科学版)*, 2019, 35(5): 67-72.

- [5] 王召, 彭舒, 孟立霞. 噻虫嗪对鲫鱼的急性毒性和抗氧化酶及乙酰胆碱酯酶活性的影响[J]. 水产科学, 2020, 39(6): 138-143.
- [6] 陈立, 徐汉虹. 新型烟碱型杀虫剂吡虫啉作用机制研究进展[J]. 湖北农学院学报, 1998, 18(1): 85-88.
- [7] Schroeder M E, Flattum R F. The mode of action and neurotoxic properties of the nitromethylene heterocycle insecticides[J]. Pesticide Biochemistry and Physiology, 1984, 22(2):148-160.
- [8] BAI D L, LUMMIS S C R, LEICHT W, et al. Actions of imidacloprid and a related nitromethylene on cholinergic receptors of an identified insect motor neurone[J]. Pesticide Science, 1991, 33(2): 197-204.
- [9] LIU M Y, CASIDA J E. High affinity binding of [3H] imidacloprid in the insect acetylcholine receptor[J]. Pesticide Biochemistry and Physiology, 1993, 46(1): 40-46.
- [10] TOMIZAWA M, CASIDA J E. [<sup>125</sup>I] Azidonicotinoid photoaffinity labeling of insecticide-binding subunit of *Drosophila nicotinic* acetylcholine receptor[J]. Neuroscience Letters, 1997, 237(2-3): 61-64.
- [11] ROBERT J L, MARTIN S C, STUART E R, et al. [<sup>3</sup>H]Imidacloprid labels high- and low-affinity nicotinic acetylcholine receptor-like binding sites in the *Aphidmyzus persicae* (Hemiptera: Aphididae) [J]. Pesticide Biochemistry and Physiology, 1998, 62(1): 3-14.
- [12] MAIENFISCH P, ANGST M, BRANDL F, et al. Chemistry and biology of thiamethoxam: a second-generation neonicotinoid [J]. Pest Management Science, 2001, 57(10): 906-913.
- [13] YAMAMOTO I, YABUTA G, TOMIZAWA M, et al. Molecular mechanism for selective toxicity of nicotinoids and neonicotinoids [J]. Journal of Pesticide Science, 1995, 20(1): 33-40.
- [14] SEIFERT G, RAPOLD T, GISIN V. Method of producing nitroguanidine and nitroenamine derivatives: US, 6747146b2[P]. 2004-06-08.
- [15] RAPOLD T, SEIFERT G, SENN M. Process for the manufacture of thiazole derivatives with pesticidal activity: US, 6861522B2[P]. 2005-03-01.
- [16] 杨浩, 孙克, 张敏恒. 噻虫嗪合成方法述评[J]. 农药, 2012, 51(11): 850-854.
- [17] 范文政, 程志明, 顾保权, 等. 杀虫剂新品种——噻虫嗪的合成研究[J]. 上海化工, 2002(15-16): 25-27.
- [18] 陶贤鉴, 黄超群, 罗亮明. 新一代烟碱类杀虫剂——噻虫嗪的合成研究[J]. 现代农药, 2006, 5(1): 11-13.
- [19] 程超, 杜升华, 兰世林, 等. 高品质噻虫嗪的绿色合成研究[J]. 精细化工中间体, 2020, 50(1): 19-22.
- [20] 曹丽. 萘酰亚胺类衍生物的合成及噻虫嗪合成工艺研究[D]. 青岛: 青岛科技大学, 2015.
- [21] 吴绵园. 新烟碱类杀虫剂氯噻啉、噻虫嗪和噻虫胺的合成工艺研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨理工大学, 2015.
- [22] 范根君, 史雪岩, 高希武. 新烟碱类杀虫剂吡虫啉和噻虫嗪的代谢研究进展[J]. 农药学报, 2012, 14(6): 587-596.
- [23] KARUNKER I, BENTING J, LUEKE B, et al. Over-expression of cytochrome P450 *CYP6CMI* is associated with high resistance to imidacloprid in the B and Q biotypes of *Bemisia tabaci* (Hemiptera: Aleyrodidae) [J]. Insect Biochemistry and Molecular Biology, 2008,38(6): 634-644.
- [24] 郑立庆, 刘国光, 孙德智. 新型农药噻虫嗪的水解与光解研究[J]. 哈尔滨工业大学学报, 2006, 38(6): 1005-1008.
- [25] 刘娟, 张乃明. 噻虫嗪在农田土壤中环境行为的研究进展[J]. 土壤, 2020, 52(5): 883-890.
- [26] 段亚玲, 陈恺, 李景壮, 等. 噻虫嗪在5种土壤中淋溶特性[J]. 农药, 2014, 53(7): 512-514; 519.
- [27] 张鹏, 慕卫, 刘峰, 等. 噻虫嗪在土壤中的吸附和淋溶特性[J]. 环境化学, 2015, 34(4): 705-711.
- [28] FILIMON M N, VOIA S O, POPESCU R, et al. The effect of some insecticides on soil microorganisms based on enzymatic and bacteriological analyses [J]. Romanian Biotechnological Letters, 2015, 20(3): 10439-10447.
- [29] 王彦华, 陈丽萍, 赵学平, 等. 新烟碱类和阿维菌素类药剂对蚯蚓的急性毒性效应[J]. 农业环境科学学报, 2010, 29(12): 2299-2304.
- [30] 吴若函, 丁悦, 严海娟, 等. 新烟碱类杀虫剂对几种环境生物的安全性评价[J]. 江苏农业科学, 2016, 44(1): 295-297.
- [31] 张松, 鲍海波, 张建华, 等. 亚致死剂量噻虫嗪对日本弓背蚁觅食和亲系识别能力的影响[J]. 南京农业大学学报, 2019, 42(2): 270-275.
- [32] 李易芯, 万群, 徐文君. 代谢抑制剂与P450s抑制剂对上海青吸收噻虫嗪的影响[J]. 江苏农业科学, 2020, 48(4): 178-182.
- [33] 廖琳慧, 王娣, 张昌朋, 等. 阿维菌素和噻虫嗪在豇豆不同生长期施用后的降解代谢[J]. 浙江农业科学, 2020, 61(3): 433-436.
- [34] 王彦华, 王鸣华. 害虫对噻虫嗪抗药性及其治理[J]. 世界农药, 2008, 30(4): 42-45.
- [35] 封云涛. B型烟粉虱入侵种群对噻虫嗪抗性机理的研究[D]. 北京: 中国农业科学院, 2009.
- [36] 袁家瑜, 杨慧, 何恒果. 噻虫嗪亚致死剂量对月季长管蚜解毒酶活性的影响[J]. 农药, 2020, 59(3): 31-34.
- [37] 张钰明, 向兴, 王学贵. 噻虫嗪对褐飞虱的毒力及解毒代谢酶活性的影响[J]. 华南农业大学学报, 2020, 41(3): 84-89.
- [38] 粟乃庆, 宋福千, 崔七泽, 等. 脲醛树脂包裹噻虫嗪微胶囊的制备及其缓释性能研究[J]. 广州化工, 2016, 44(2): 50-53.
- [39] 杨君, 张正, 崔中凯, 等. 新型pH响应性噻虫嗪纳米脂质体的制备及其杀虫活性[J]. 农药学报, 2020, 22(6): 1054-1060.

- [40] 王季芳, 任广伟, 高汉杰, 等. 25%噻虫嗪水分散粒剂防治烟蚜田间药效试验[J]. 农药, 2004, 43(8): 372-374.
- [41] 谷静秀, 耿硕, 张亚倩, 等. 13%丁硫克百威·噻虫嗪微囊悬浮剂防治小麦蚜虫的田间药效试验[J]. 农药, 2019, 58(11): 856-858.
- [42] 陈博聪, 张燕宁, 刘同金, 等. 噻虫嗪对田间麦蚜种群防控效果与残留消减动态[J]. 植物保护, 2019, 45(1): 98-103.
- [43] 武海斌, 宫庆涛, 陈珍珍, 等. 噻虫嗪处理的茼蒿夜蛾斯氏线虫 SF-SN 对韭菜迟眼蕈蚊幼虫的杀虫效果和搜寻效应[J]. 昆虫学报, 2019, 62(2): 222-232.
- [44] 张海英, 吕和平, 李建军, 等. 低温胁迫下 30%噻虫嗪悬浮种衣剂对春小麦幼苗生长及生理的影响[J]. 甘肃农业科技, 2019(5): 10-16.
- [45] 刘馨, 张友军, 吴青君, 等. 噻虫嗪对丽蚜小蜂寄生烟粉虱的影响[J]. 植物保护学报, 2016, 43(1): 123-128.
- [46] 李文凤, 张荣跃, 黄应昆, 等. 70%噻虫嗪种子处理可分散粉剂对甘蔗绵蚜和蓟马防控效果评价[J]. 热带作物学报, 2017, 38(4): 700-703.
- [47] 李进, 张军高, 王伟, 等. 不同增效剂对噻虫嗪防治棉蚜的减量增效作用[J]. 农药, 2018, 57(12): 912-915.
- [48] MAIENFISCH P, KRISTIANSEN O, GSELL L. Triazacyclohexane derivatives: EP, 0483055A1[P]. 1992-04-29.
- [49] MAIENFISCH P, GSELL L. Oxadiazine derivatives: EP, 0580553A2[P]. 1994-01-26.
- [50] P. 麦恩菲西, L. 格瑟尔. 噻二嗪衍生物、其制备方法和用途及制备其用的中间体: ZL, 93108584.5[P]. 1994-03-23.
- [51] D. 霍弗, M. 苏特, F. 布兰德尔, 等. 大环内酯在害虫防治中的应用: ZL, 98813311.3[P]. 2001-02-14.
- [52] 华乃震. 广谱、高效农药——噻虫嗪综述[J]. 中国农药, 2017: 55-62.

(责任编辑:高蕾)

(上接第 14 页)

- phenyl ]-2-methoxyethylidene]amino]oxy]acetate and analogous compounds[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1990, 38(3): 839-844.
- [28] SUMIDA M, NIWATA S, FUKAMI H, et al. Synthesis of novel diphenyl ether herbicides[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1995, 43(7): 1929-1934.
- [29] SELBY T P, RUGGIERO M, HONG W, et al. Broad-spectrum PPO-inhibiting *N*-phenoxyphenyluracil acetal ester herbicides[M]. Washington, DC: ACS Publication, 2015: 277-289.
- [30] TOHYAMA Y, SANEMITSU Y. Uracil compounds and use thereof: US, 6537948[P]. 2003-5-25.
- [31] 李复信, 张树奎, 谭惠芬, 等. 二苯醚酰胺类化合物的合成及其除草活性[J]. 农药, 1986(1): 5-6.
- [32] 张树奎, 李复信, 黄兴盛, 等. 二苯醚硫脲衍生物的合成及其除草活性[J]. 农药, 1985(6): 9-11.
- [33] 孙志忠, 侯艳君, 高金胜, 等. 二苯醚类除草剂及其制备方法: CN, 1656894[P]. 2005-08-24.
- [34] 孙志忠, 高金胜, 侯艳君, 等. 含氟二苯醚除草剂: CN, 1849887[P]. 2006-10-25.
- [35] YU H B, YANG H B, CUI D L, et al. Synthesis and herbicidal activity of diphenyl ether derivatives containing unsaturated carboxylates[J]. Journal Agricultural and Food Chemistry, 2011, 59(21): 11718-11726.
- [36] 曹丽丹, 柳爱平, 周勃, 等. 磺酰二苯醚类化合物的合成与除草活性研究[J]. 精细化工中间体, 2015, 45(1): 12-15.
- [37] 王晓光, 柳爱平, 曹丽丹, 等. 具除草、杀虫或杀菌活性的二苯醚类化合物: CN, 105985246[P]. 2016-10-05.
- [38] 陈磊. 含二苯醚基的 6-氯吡嗪-2-酰胺类化合物的制备与应用: CN, 108997228[P]. 2018-12-14.
- [39] 李义涛, 林健, 康维明, 等. 取代苯甲酰类化合物及其在农业中的应用: CN, 111559965[P]. 2020-08-21.
- [40] ZHAO L X, JIANG M J, HU J J, et al. Design, synthesis and herbicidal activity of novel diphenyl ether derivatives containing fast degrading tetrahydrophthalimide[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(12): 3729-3741.
- [41] ZHAO L X, HU J J, WANG Z X, et al. Novel phenoxy-(trifluoromethyl) pyridine-2-pyrrolidinone-based inhibitors of protoporphyrinogen oxidase: design, synthesis, and herbicidal activity[J]. Pesticide Biochemistry and Physiology, 2020, 170.
- [42] ZHAO L X, WANG Z X, ZOU Y L, et al. Phenoxy pyridine derivatives containing natural product coumarins with allelopathy as novel and promising proporphyrin IX oxidase-inhibiting herbicides: design, synthesis and biological activity study[J]. Pesticide Biochemistry and Physiology, 2021, 177.

(责任编辑:金兰)

欢迎订阅《现代农药》(双月刊) 定价:120 元/年

编辑部电话:025-86581148 传真:025-86581147 联系人:靳红华