

◆ 综述与进展 ◆

螺环类农药研究进展

袁 婷¹, 伍思凯², 吴志兵³

(1. 贵州中医药大学时珍学院, 贵阳 550200; 2. 贵州大学绿色农药与农业生物工程教育部重点实验室/国家重点实验室培育基地, 贵阳 550025; 3. 贵州师范大学国际教育学院, 贵阳 550001)

摘要: 综述了具有杀虫活性、杀菌活性和抗病毒活性螺环化合物在农药领域的研究进展, 总结了具有生物活性的螺环化合物的结构特征, 并展望了螺环化合物作为农药先导化合物的研究前景。

关键词: 螺环化合物; 生物活性; 杀虫剂; 抗病毒剂; 杀菌剂

中图分类号:TQ 450; O 624 文献标志码:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2024.01.006

Research progress of spiro-compounds as pesticides

YUAN Ting¹, WU Sikai², WU Zhibing³

(1. Shizhen College of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550200, China; 2. State Key Laboratory Breeding Base of Green Pesticide and Agricultural Bioengineering, Key Laboratory of Green Pesticide and Agricultural Bioengineering, Ministry of Education, Guizhou University, Guiyang 550025, China; 3. College of International Education, Guizhou Normal University, Guiyang 550001, China)

Abstract: Spiro-compounds have a variety of superior pharmacological activities, including insecticidal, antibacterial, and antiviral properties. These compounds garnered significant attention in the field of medicinal chemistry, emerging as a prominent area of research. The research progress of the title compounds with pesticide activity and the synthesis of various spiro-compounds reported in recent years were reviewed. The prospects of these compounds as lead compounds for drug discovery were also discussed.

Key words: spiro-compound; bioactivity; insecticide; antiviral agent; fungicide

螺环化合物以其独特的三维结构、广泛的生物活性而著称^[1-3]。螺环结构的特点是在季碳上稠合各类芳香或非芳香环, 如图1所示, 许多天然产物普遍存在该特征结构^[4-5]。在该类结构中, 螺环碳固定了化合物的构象, 使其具有较强的刚性, 不仅可以稳定配体与蛋白质结合所需的构象, 还可以增加结构的特异性及分子的复杂性, 从而降低其耐药性并增

强代谢的稳定性^[6-7]。

此外, 制备该类结构具有一定的合成难度, 针对合成该骨架的研究可促进合成方法学的发展, 而这些发展为药物分子的制备提供了新的合成策略。有关学者已研究了许多具有不同生物活性的螺环结构, 并确定了其中一些分子的特定靶标和作用方式。

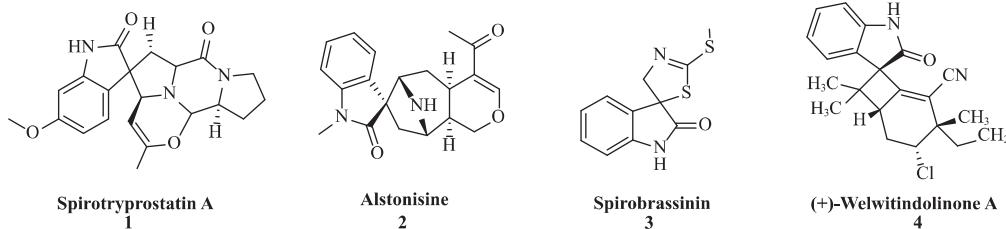


图1 带有螺环骨架的天然产物

收稿日期: 2023-05-29

作者简介: 袁婷(1993—), 女, 贵州清镇人, 硕士, 主要从事药物创制研究。E-mail:m18786067817@163.com

20世纪80年代,拜耳公司发现了一种对白粉病、锈病和条锈病等常见病害具有较好抑制作用的二氧螺[4.5]癸烷化合物,以“螺环菌胺”命名并登记上市,即农药领域的第一款螺环化合物^[8]。而后拜耳公司相继推出螺螨酯、螺甲螨酯和螺虫乙酯等3款螺环类化合物^[9-11]。它们至今仍为杀虫(螨)剂市场的主力军(图2)。

大多数杀螨剂将螺螨酯作为复配成分加入,但害虫对其抗性严重,且螺螨酯存在对成螨无效、起效慢等缺点;而螺虫乙酯虽活性较好,但存在起效慢等问题^[12-13]。青岛科技大学发现的螺螨双酯已由浙江宇龙生物科技有限公司于2019年登记上市,为我国自主知识产权产品^[14]。螺螨双酯主要通过触杀和胃毒作用防治卵、若螨和雌成螨,其作用机理为抑制害螨体内脂肪合成,阻断能量代谢,杀卵效果

突出^[15]。相对于螺螨酯对成螨效果差的缺点,螺螨双酯对不同发育阶段的害螨均具有较好防效,可在柑橘各个生长期使用。在推荐用药剂量范围内对作物安全,未见药害发生,且对捕食天敌、寄生天敌低毒或无影响。

目前,已有一些关于螺环化合物在药物化学领域研究的综述:魏荣宝等^[16]综述了螺环化合物在农用杀菌、杀虫、除草等方面的研究情况;丁研等^[17]总结了近年来具有抗菌活性的螺环化合物的研究进展;Ye等^[18]综述了螺环吲哚化合物作为抗病毒剂在医用领域的研究进展;Yang等^[19]介绍了螺环化合物作为杀菌剂的应用和研究进展。由于螺环化合物研究进展较快且其在农药领域中应用综述文章较少,本文针对螺环化合物在农用活性方面的研究进展进行总结,以期为新农药创制提供帮助。

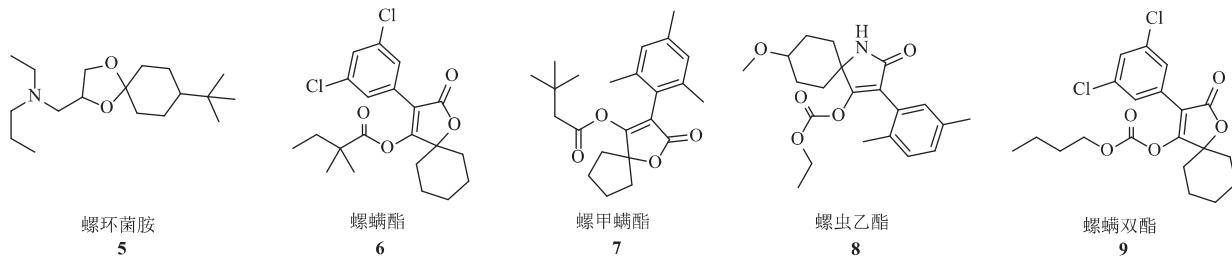


图2 已登记的螺环类化合物

1 具有农药活性的螺环化合物

1.1 具有杀虫活性的螺环化合物

近年来,螺环季酮酸类杀虫(螨)剂因其结构新颖、高效低毒、无交互抗性等特点成为新农药创制研究的热点之一^[20]。拜耳公司先后开发了3个全新结构的螺环季酮酸类杀虫(螨)剂——螺螨酯、螺甲螨酯、螺虫乙酯。这3款农药具有相似的化学结构和作用机理,均是乙酰辅酶A羧化酶(Acetyl CoA carboxylase, ACCase)抑制剂,能通过抑制ACCase活性,干扰生物的脂肪酸生物合成,达到杀灭害虫的目的^[21]。相比于螺螨酯、螺甲螨酯,螺虫乙酯具有双向内吸性且持效长等优点,在杀虫剂市场中占有很大份额。

目前螺环类杀虫剂主要以季酮酸类化合物作为母体衍生。Zhao等^[22]以3-(2,4-二氯苯基)-4-羟基-1-氧杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮为原料合成了21个螺环季酮酸衍生物(图3),并对其进行初步杀虫活性测试。测试结果表明,该类化合物对朱砂叶螨、蚜虫和黏虫均具有很好的生物活性,尤其是化合物**10a**和**10b**,对朱砂叶螨的LD₅₀分别为35.12、10.39 μg/mL,

优于螺螨酯(LD₅₀为45.20 μg/mL),化合物**10c**对蚕豆蚜的LD₅₀为21.90 μg/mL,远优于螺螨酯(LD₅₀为174.13 μg/mL)。构效关系分析表明:将甲氧肟基团引入螺环季酮酸衍生物后,生物活性变化不明显;酯键的长短对杀虫杀螨活性有明显影响,对蚕豆蚜的抑制活性初筛结果显示,其为3~4个碳时较适合,链过短活性较低,链过长活性也不高;直链酯键引入双键后,活性显著增加。

Zhao等^[23]继续在结构上进行突破,合成一系列五元环的螺环衍生物**11**(图4),在保留活性基团的前提下丰富了化合物结构。对该系列化合物进行活性测试,发现其对朱砂叶螨、蚜虫和黏虫的活性都优于先导化合物螺甲螨酯。化合物**11a**、**11b**和**11c**均表现出优异的杀蚜虫活性,尤其是**11a**,对蚜虫的LC₅₀为1.09 μg/mL,优于螺甲螨酯(5.06 μg/mL)。构效关系表明,当取代基为直链烷烃所连接的酰基时活性增强,尤其是戊酰基时活性最高。对logP分析发现,在4.0~6.0区间内目标化合物的杀虫活性表现最佳。

Cheng等^[24]根据以上研究,以螺虫乙酯为先导进行结构改造,通过在C4和C8位引入各种取代基,设

计合成了35个具有杀虫活性的螺环衍生物 $\mathbf{12}\sim\mathbf{17}$ (图5),用亲本测定了新化合物对蚕豆蚜、胭脂红蜘蛛和黏虫的生物活性。初步分析表明,化合物 $\mathbf{13f}$ 、 $\mathbf{13h}$ 和 $\mathbf{13u}$ 对蚕豆蚜的抑制活性优于螺虫乙酯,而 $\mathbf{13f}$ 和 $\mathbf{13u}$ 是该系列中对这3种生物最有效的化合物。化合物 $\mathbf{13f}$ 、 $\mathbf{13h}$ 和 $\mathbf{13u}$ 对蚕豆蚜的 LC_{50} 分别为0.42、0.28

和2.53 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 对胭脂红蜘蛛的 LC_{50} 分别为8.12、50.93和11.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。 $\mathbf{13f}$ 、 $\mathbf{13h}$ 和 $\mathbf{13u}$ 可用作开发新型杀虫剂的潜在先导化合物。初步构效关系分析表明,螺环中柔性桥C4的位置在杀虫活性中起着重要作用,C8位的官能团大小对活性有很大影响。化合物 $\mathbf{14}$ 、 $\mathbf{15}$ 、 $\mathbf{16}$ 和 $\mathbf{17}$ 未表现出较好的杀虫活性。

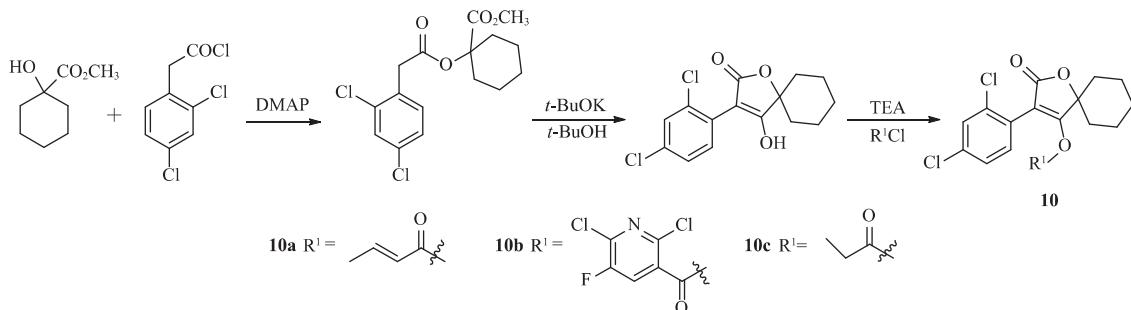


图3 具有杀虫活性的螺环化合物 $\mathbf{10}$ 的合成路线

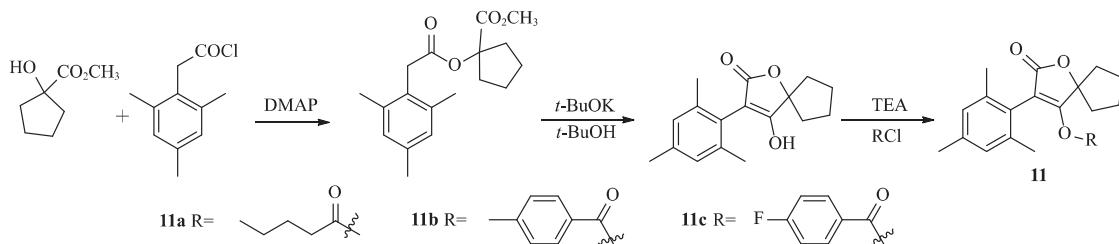


图4 具有杀虫活性的螺环化合物 $\mathbf{11}$ 的合成路线

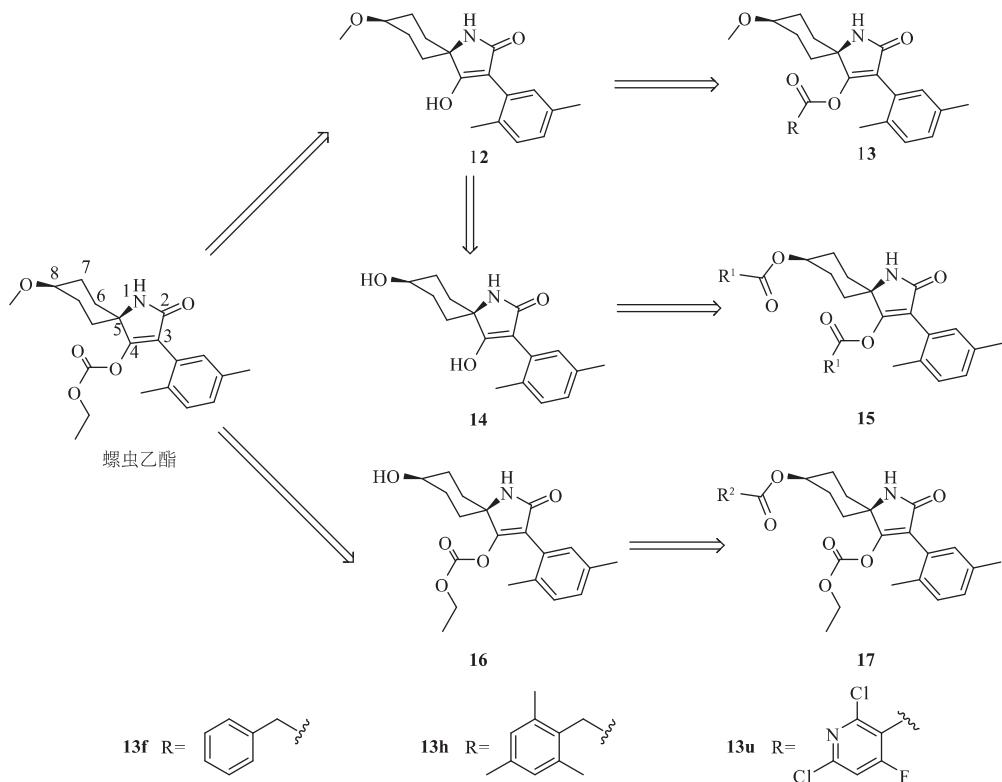


图5 具有杀虫活性的螺环季酮酸衍生物 $\mathbf{12}\sim\mathbf{17}$ 的结构

Liu等^[25]以螺甲螨酯为先导化合物进行结构改造,在酯基部分引入双羰基结构,设计并合成了一系列含有草酰部分的新型螺环四氢苯甲酸衍生物。生物活性测定结果表明,大多数目标化合物对胭脂红蜘蛛幼虫和卵有出色的活性,特别是二异丙基氨基草酰化衍生物**18a**(图6)和哌啶草

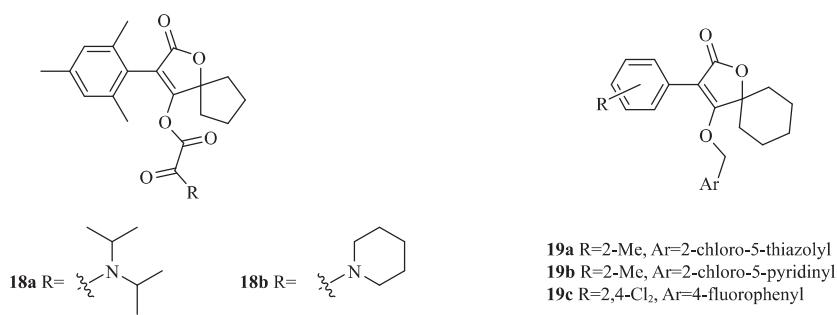


图6 具有杀虫活性的螺环季酮酸衍生物**18~19**的结构

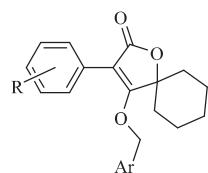
Ke等^[26]同样以季酮酸为出发点,通过酯化、一锅杂环和醚化3步简便地合成一系列螺环季酮酸衍生物,并测试了其对棉铃虫和小菜蛾的杀虫活性。生物活性测定结果表明,大部分化合物对小菜蛾的活性优于螺螨酯的活性,其中化合物**19a**、**19b**和**19c**在125 μg/mL质量浓度下仍能保证100%的致死率,高于对照药剂螺螨酯(125 μg/mL质量浓度下致死率为0~10%)。根据构效关系分析,含有氢和4-氟取代基的化合物与带有邻甲基及2,4-二氯取代基的化合物表现出一定的反差。前者在相同浓度下表现出相对较低的活性,可能为芳环中取代基的位置变化显著影响了活性,在芳环的邻位引入基团可能存在重要的空间和电子效应,从而影响目标化合物的生物活性。

1.2 具有杀菌活性的螺环化合物

植物病原菌对作物危害严重,给农业生产带来了巨大的影响^[26]。螺环菌胺属于甾醇生物合成抑制剂,主要抑制C14脱甲基化酶的合成^[27]。其具有内吸性,持效期长,作用迅速,兼具保护和治疗作用,可用于麦类作物防治白粉病、锈病、云纹病、条锈病等,葡萄、香蕉等果树防治白粉病、叶斑病等。目前应用在杀菌领域的螺环骨架大多是在天然产物的基础上进行结构修饰而得到的全新骨架,该类骨架具有新颖的结构,且与甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂和琥珀酸脱氢酶抑制剂(SDHD)类杀菌剂等无交互抗性。

Evidente等^[27]从壳二孢属真菌*Ascochyta agropy-*

酰化衍生物**18b**,对红蜘蛛卵的抑制活性分别是市售药剂螺甲螨酯的1.4倍和2.3倍。大多数目标化合物对鳞翅目害虫表现出杀虫活性。从构效关系可以看出,引入草酰基后活性大大增加,由此可见将草酰部分引入螺环四氢苯甲酸可能会产生新的生物活性。



19a R=2-Me, Ar=2-chloro-5-thiazolyl
19b R=2-Me, Ar=2-chloro-5-pyridinyl
19c R=2,4-Cl₂, Ar=4-fluorophenyl

*rina var. nana*的代谢物中分离出papyracillic acid,并通过化学转化合成一系列papyracillic acid衍生物,初步测试其对柑橘溃疡病菌的活性(图7)。测定结果表明,papyracillic acid及其甲基化衍生物**21**显示出一定的杀菌效果,2个化合物对野油菜黄单胞菌的MIC值分别为7.5和5.2 μg/mL。

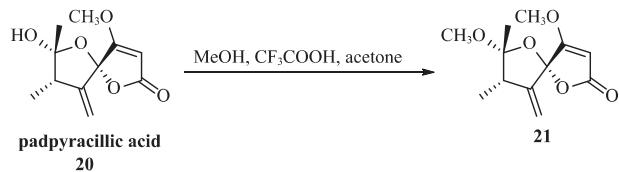


图7 Papyracillic acid 的转化路线

螺环天然产物灰黄霉素(Griseofulvin)(图8)已被开发用作医用杀菌剂,它能抑制真菌有丝分裂,使有丝分裂的纺锤结构断裂,终止中期细胞分裂^[28]。Bai等^[29]将灰黄霉素进行化学转化后作为农用杀菌剂,测试其对马铃薯干腐病菌(*Fusarium solani*)、苹果炭疽病菌(*Colletotrichum gloeosporioides*)、苹果腐烂病菌(*Cytospora sp.*)、番茄早疫病菌(*Alternaria solani*)及番茄灰霉病菌(*Botrytis cinerea*)等5种常见植物病原真菌的抑制活性。结果表明,**22a**、**22b**和**22c**对苹果炭疽病菌的IC₅₀分别为(47.25 ± 1.46)、(49.44 ± 1.50)和(53.63 ± 1.74) μg/mL,低于甲基硫菌灵的IC₅₀(69.66 ± 6.07) μg/mL。对其进行的活体试验结果与离体测试结果相符。构效关系分析显示,合适的大体积和负电酰基取代基更有利于增加灰黄霉素的4'位置的活性。

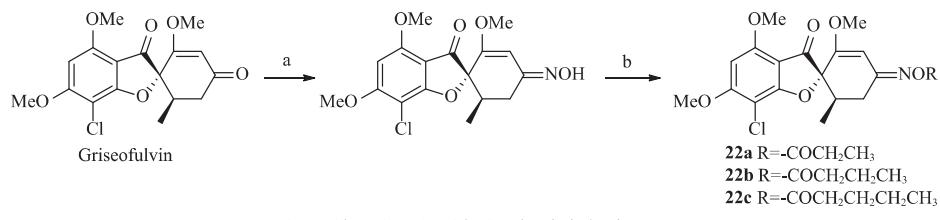


图8 灰黄霉素的转化路线

靛红广泛存在于自然界中,可利用靛红通过简单的转化制备螺环化合物,且靛红大多具有广泛的生物活性^[30]。Wu等^[31]以羟吲哚衍生物为原料,在温和条件下与 β -芳基丙烯腈衍生物发生碱介导的偶联[3+2]双迈克尔反应,以良好的收率得到了一系列螺吲哚四氢呋喃衍生物(图9)。测试其对水稻纹枯病菌(*Rhizoctonia solani*)、半裸镰刀菌(*Fusarium semitecum*)、马铃薯早疫病菌(*Alternaria solani*)、苹果树腐烂病菌(*Valsa mali*)和小麦赤霉病菌

(*Fusarium graminearum*)的生物活性。结果表明:大多数化合物显示出良好的杀菌活性,其中在苯环的间位具有溴原子的螺氧杂吲哚衍生物23对小麦赤霉病菌的IC₅₀为3.31 μg/mL,与阳性对照环己酰亚胺(IC₅₀为3.30 μg/mL)活性相当。构效关系分析可知,在靛红N-位取代基R¹相同的情况下,R²为吸电子取代基间溴苯基的化合物23显示出活性增加的作用,对小麦赤霉病菌抑制活性显著高于R²处为对甲苯基的化合物。

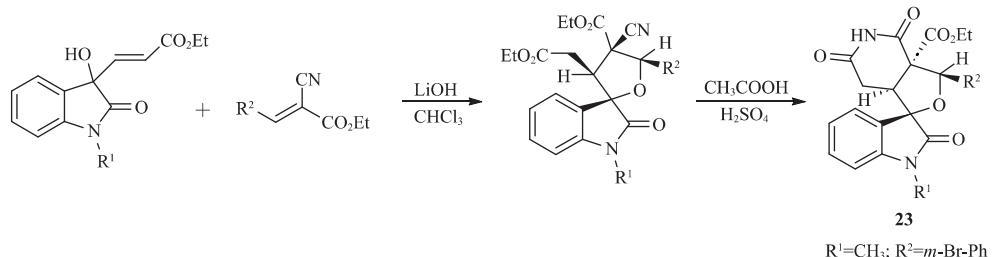


图9 螺吲哚四氢呋喃衍生物的合成路线

辣椒是重要的蔬菜作物,我国辣椒产量十分可观,但是病害发生也较严重,特别是病毒病等恶性病害发生普遍,危害极大^[32]。Marinov等^[33]发现一种环烷螺衍生物24(图10)可以和棘孢木霉(*Trichoderma asperellum* T6)搭配使用,用于防治由

辣椒斑点病菌(*Xanthomonas vesicatoria*)和半裸镰刀菌引起的植物病害。化合物24对辣椒斑点病菌和半裸镰刀菌具有较强抑制作用,同时对生防菌棘孢木霉的生长无影响,可将化合物24与生防菌棘孢木霉联用。

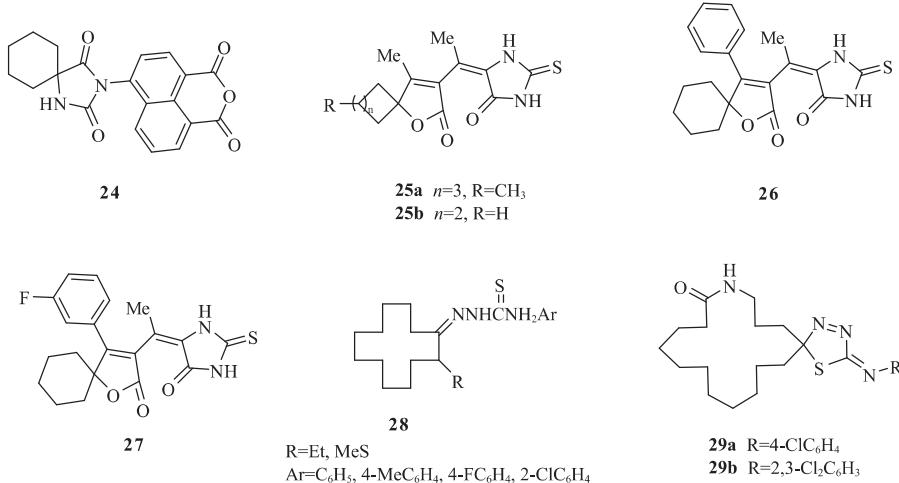


图10 具有杀菌活性的化合物24~29的结构

Tang等^[34]设计并合成了一类新型的氧杂螺环咪唑衍生物,通过活性测试发现该系列化合物对辣椒疫霉病菌(*Phytophthora capsici*)具有较强的抑制作用,其中化合物**25a**和**25b**在50 μg/mL质量浓度下的抑制率分别为96.4%和92.5%,EC₅₀分别为2.45和7.42 μg/mL,优于多菌灵(EC₅₀为77.80 μg/mL)。构效关系显示,烯内酯支架中螺环部分的引入使其抑菌活性提高,且芳香胺衍生物的杀真菌活性较苄胺衍生物好。在该系列化合物研究的基础上,Yu等^[35]固定左侧螺环的大小,选择活性最优的环己烷,替换与呋喃相连的甲基为苯基,设计了化合物**26**,发现其活性明显降低。将化合物**26**的苯环部分进一步用卤素修饰后,Li等^[36]发现苯环上3位为F取代的化合物**27**显示出更高的杀菌活性,能显著抑制菌丝生长、孢子囊生成、游动孢子释放和囊孢子萌发。

大环化合物大多应用于超分子和材料等领域,在农药领域的应用不多,但其具有的特殊性质对改善药物活性具有一定帮助。Li等^[37]合成了一系列新颖的大环螺噻二唑啉化合物**28**,并发现其对水稻纹枯病菌具有一定的杀菌活性,但是活性不佳。对其进行改造,将大环烷烃部分改为含杂原子的内酯和内酰胺后,活性明显提升,得到一系列结构新颖的化合物**29**。采用菌丝生长速率法测定该类化合物对番茄灰霉病菌、核盘菌、大豆纹枯病菌、芦笋茎枯病菌和稻瘟病菌等5种植物病原菌的活性。结果表明,大多数化合物显示出一定的杀菌活性,其中化合物**29a**和**29b**对稻瘟病菌具有非常好的抑制作用,其EC₅₀分别为0.054和0.72 μg/mL,均优于对照药剂稻瘟灵(EC₅₀为7.19 μg/mL)。

1.3 具有抗病毒活性的螺环化合物

烟草花叶病毒(tobacco mosaic virus, TMV)是一种单链RNA病毒,专门感染植物,尤其是烟草及其他茄科植物,受感染的叶片斑驳污损,出现花叶症状,生长陷于不良状态,叶呈畸形^[38]。目前防治烟草花叶病毒主要有宁南霉素等抗病毒剂,尚无螺环类抗病毒剂的登记信息,但已有以螺环化合物作为植物抗病毒剂的研究。

Chen等^[39]以色氨酸为原料合成了一系列新颖的螺环吲哚衍生物,并测试了该类化合物的抗病毒、杀菌、杀虫活性。测试结果表明:在质量浓度为500 μg/mL时,化合物**30**(图11)表现出较好的抗TMV活性,治疗、保护、钝化活性分别为58.0%、49.7%和55.2%,优于对照药剂病毒唑(治疗、保护、钝化活性分别为36.4%、36.4%和37.5%)。构效分析

表明,苯环处给电子取代基的杀菌活性大于吸电子取代基。通过对螺吲哚骨架的修饰,酰基部分的引入有利于提高抗病毒活性。因此,可以认为,酰基的氢键供体和受体可以明显增强目标分子与TMV受体之间的相互作用,从而提高活性。之后,Chen等^[40]在此基础上采用一锅法制备螺环吲哚的合成策略,制得一系列化合物**31**,并评估其对TMV的抗病毒活性。结果表明,这些化合物表现出良好的抗TMV活性,尤其是**31a**、**31b**和**31c**,比抗病毒剂病毒唑更有效。构效关系表明,没有修饰基存在时,螺环的大小和排列以及构型对活性的影响不大,而骨架中存在修饰基时可以改善它们的抗TMV活性,以达到最佳抗病毒效果。

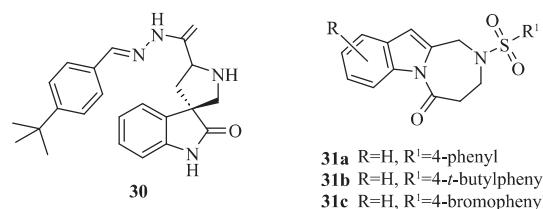


图11 带有螺环骨架的抗病毒剂**30**~**31**的结构

Zhu等^[41]合成了一系列5_A5_B6c三环螺内酯衍生物,在初步合成27个化合物后通过QSAR进行合理药物设计,最终得到33个目标化合物。对其进行抗TMV病毒活性和蜜蜂毒性测试。结果表明:在质量浓度为100 μg/mL时,大多数目标化合物对TMV病毒有较强的钝化活性,其中有4个化合物钝化活性大于90%,特别是化合物**32a**和**32b**(图12),钝化活性分别为93%和98%,远高于对照药剂病毒唑(50%)和宁南霉素(64%)。通过初步作用机制分析发现,化合物**32b**与TMV CP交联并阻止其脱壳,使其在侵染植物过程中失活,这是一种全新的作用机制。同时,对蜜蜂毒性试验结果表明,全部化合物在2.73 μg/蜂时,对意大利蜜蜂无明显毒性,化合物**32b**有开发为新型抗病毒剂的潜力。



图12 三环螺内酯衍生物**32**的结构

Zhang等^[42]通过在靛红、氨基酸和橙酮之间进行一锅[3+2]环加成反应,开发了新型双螺杂环的简

便合成方法(图13),并合成了一系列化合物。以宁南霉素为对照,采用半叶枯斑法,初步测定新化合物在质量浓度为500 μg/mL时的抗TMV活性。测定结果表明:在该质量浓度下,大多数化合物都表现出一定的抗病毒活性,其中,化合物33a和33b表现出良

好的抗TMV病毒活性;33a治疗、保护钝化活性分别为44.6%、45.5%和52.1%;33b分别为52.3%、50.9%和57.1%,虽略低于对照药剂宁南霉素(55.9%、57.1%和58.8%),但一锅环化法的提出简化了化合物的制备流程,为螺环化合物的制备合成提供了新的思路。

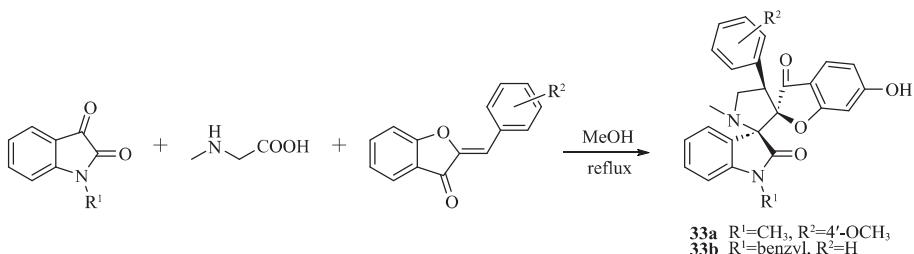


图13 双螺杂环化合物33的合成路线

1.4 具有杀线虫活性的螺环化合物

植物寄生线虫给农业生产造成了巨大的损失,目前市场中并未出现含有螺环结构的商品化杀线虫剂,但螺环结构在防治植物寄生线虫的研究领域已经取得了部分进展。

Wang等^[43]合成了一系列新的螺环1,2,3-苯并三

嗪-4-酮衍生物34(图14),并对其进行生物评价。活性测定结果表明,合成的大多数化合物在质量浓度为10.0 μg/mL时,对南方根结线虫具有中等至良好的防治效果。其中,化合物34a和34b在该浓度下表现出100%的抑制活性,这意味着它们可用作潜在的杀线虫剂的先导化合物。

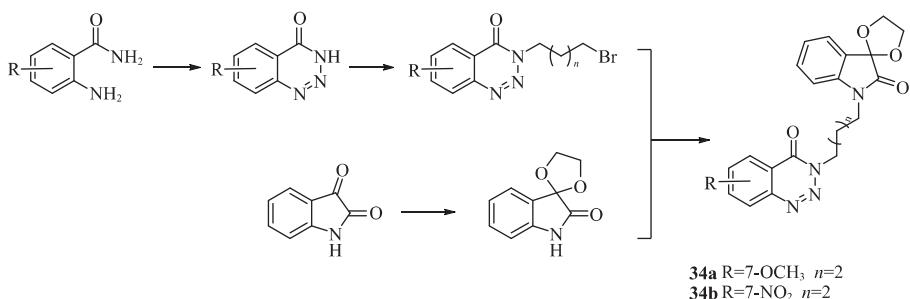


图14 螺环1,2,3-苯并三嗪-4-酮衍生物34的合成路线

Zou等^[44]将螺环结构引入新烟碱类杀虫剂结构中,制备了一系列螺(桥)杂环新烟碱类衍生物(图15),并评价其杀线虫活性。大多数化合物都表现出中等至良好的杀线虫活性,构效关系表明,螺环化合物35a在质量浓度为20 μg/mL和5 μg/mL时分别具有66.4%和21.7%的抑制作用。当咪唑啉环替换为六元环时得到化合物35b,其活性大大提高。连接杂环药效基团的氯吡啶基亚基化合物35c提高了质量浓度为20 μg/mL时的活性,但降低了5 μg/mL时的活性。在新烟碱部分的构效关系研究中,引入氯吡啶基亚基可导致活性急剧增加;吸电子基团硝基或给电子基团甲基的引入均导致活性增加。六元化合物35e和35g的效力低于五元化合物35d和35f,该发现与35a和35b之间的构效关系不一致。

Banothu等^[45]开发了一种简单有效的方法,以三

乙胺作为催化剂,在乙腈中通过1,3-茚满二酮、芳族醛、α-溴代-4-氯苯乙酮和吡啶的多组分2步串联反应合成反式螺环丙烷衍生物36(图16),并测定其杀菌和杀线虫活性。化合物36a和36b对所有测试的细菌和真菌菌株均具有活性。化合物36a在质量浓度为250 μg/mL时对南方根结线虫表现出了良好的活性。

Avula等^[46]通过微波辐射反应制备了一系列含膦酰基的噻唑螺吡唑衍生物,该系列化合物对蘑菇茎线虫和秀丽隐杆线虫表现出一定的活性。化合物37(图17)对2种线虫的LD₅₀分别为219和220 μg/mL,稍弱于对照药剂左旋咪唑(LD₅₀分别为160和180 μg/mL)。

Chepkirui等^[47]从肯尼亚的桑黄菌代谢物中提取的化合物38对秀丽隐杆线虫表现出良好的活性,其LD₅₀为12.5 μg/mL。

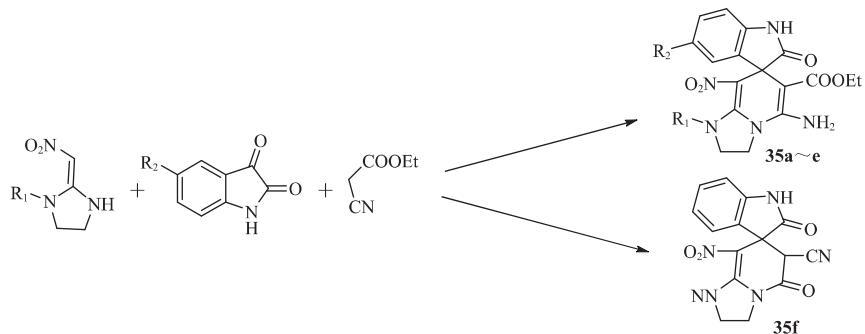


图 15 螺环新烟碱类衍生物 35 的合成路线

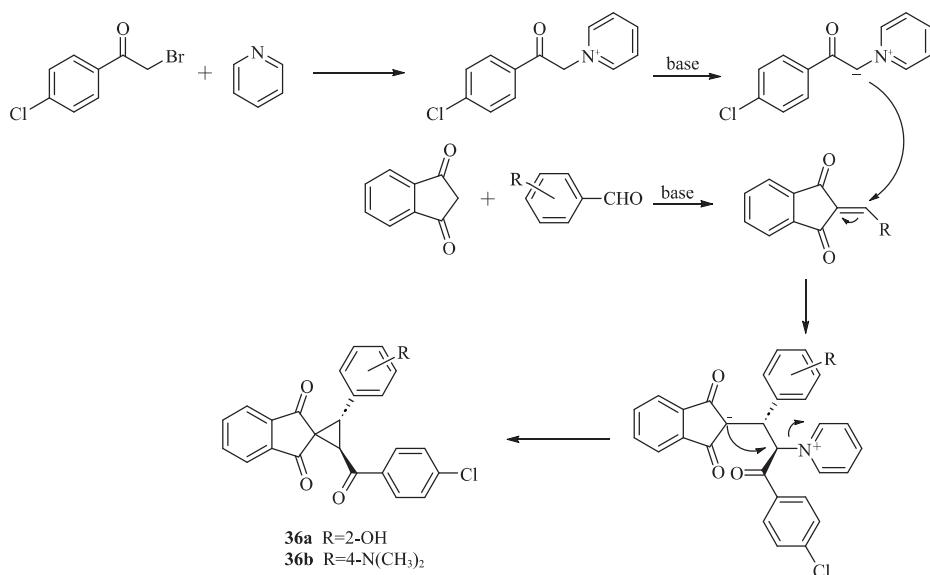


图 16 螺环丙烷衍生物 36 的合成路线

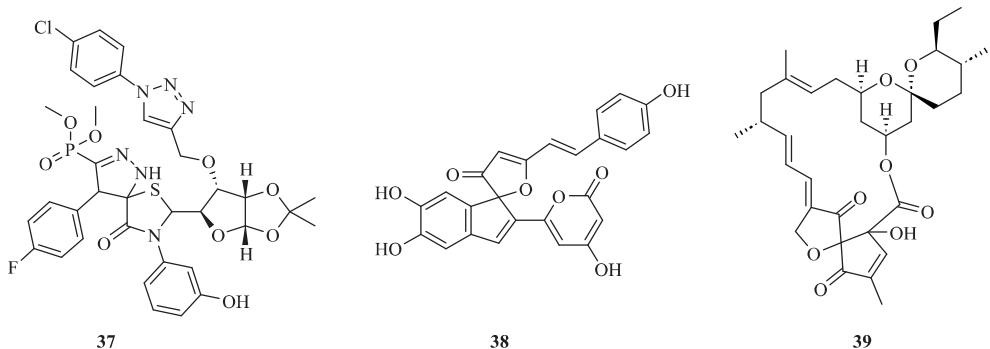


图 17 具有杀线虫活性的化合物 (37~39)

Hao 等^[48]发现冰城链霉菌 (*Streptomyces bingchenggensis*) 代谢物中分离出的 Milbemycin R (化合物 39) 对朱砂叶螨 (*Tetranychus cinnabarinus*) 和松材线虫 (*Bursaphelenchus xylophilus*) 具有良好的生物活性。

2 结论与展望

2.1 结论

目前, 杀虫剂的研究仍以拜耳公司的3款螺环

季酮酸类杀虫(螨)剂为主, 对其进行一系列的结构衍生和优化, 如最新登记上市的螺螨双酯, 结合了螺螨酯和螺虫乙酯的结构特点, 使其能在螨虫各个生长周期都有较好的杀灭作用。从各研究机构的侧重点可以看出, 季酮酸结构在发挥螺环类的杀虫活性上起着重要作用, 保留该药效团是螺环杀虫剂发挥药效的关键。螺环杀菌剂和抗病毒剂的研究百家争鸣, 无论是以天然产物灰黄霉素为先导优化, 或从真菌代谢物中提取分离, 亦或是根据构效团模型

的合理药物设计等,不同的团队取得不同的阶段性成果。螺环菌胺上市后市面上尚无第二款螺环杀菌剂,也未出现螺环抗病毒剂,螺环杀菌剂和抗病毒剂的研发仍然是填补市场空缺的研究热点。目前,含有螺环结构的农药数量不多,从综述中的化合物结构可以看出,大多是含有氧、硫、氮原子的内酰胺类、内酯类、缩醛酮类和烯酮类化合物^[49-50],基本没有单纯的烷烃螺环结构。从其他非螺环结构可以看出,这些元素本就是产生生物活性不可或缺的重要部位,但在螺环结构中,刚性较大的碳原子固定住了螺环整体结构,使具有生物活性的杂原子进入受体时仍能保持紧密的构型,与靶标位点牢固地结合。

2.2 展望

关于螺环作为潜在农药分子构型的研究已取得一定的进展。在未来的研究中,必须在确保目标化合物具有绿色、高效、高选择性、环境友好等特点前提下,构建一个以螺环化合物为基础的先导化合物进行活性测试和结构优化;开发新方法、分子和生物标记物,以阐明相关的分子靶标与活性化合物的作用机理;迫切需要鉴定出靶标-配体复合物的X射线晶体结构,以使用现代药物发现技术,如基于结构的药物设计^[51-54]、基于片段的药物设计^[55-58]等计算机辅助药物设计手段,加速合理的农药分子设计^[59-61];研究出单一手性螺环终产物的绿色合成方法,将目前已看好的非手性轴类转换成螺环结构的化合物,这不仅可以提高药效,减缓抗药性发展,降低对环境的影响,还可能因为结构的改变带来意想不到的收获。

参考文献

- [1] ZHENG Y J, TICE C M, SINGH S B. The use of spirocyclic scaffolds in drug discovery[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2014, 24(16): 3673-3682.
- [2] YU L J, DAI A L, ZHANG W, et al. Spiro derivatives in the discovery of new pesticides: a research review[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, 70(35): 10693-10707.
- [3] ACOSTA-QUIROGA K, ROJAS-PEñA C, NERIO L S, et al. Spirocyclic derivatives as antioxidants: a review[J]. Rsc Advances, 2021, 11(36): 21926-21954.
- [4] YU B, YU D Q, LIU H M. Spirooxindoles: promising scaffolds for anticancer agents[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 97: 673-698.
- [5] GALLIFORD C V, SCHEIDT K A. Pyrrolidinyl-spirooxindole natural products as inspirations for the development of potential therapeutic agents[J]. Angewandte Chemie (International ed. in English), 2007, 46(46): 8748-8758.
- [6] LOVERING F. Escape from flatland 2: complexity and promiscuity [J]. Medchemcomm, 2013, 4(3): 515-519.
- [7] VEBER D F, JOHNSON S R, CHENG H Y, et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2002, 45(12): 2615-2623.
- [8] TSIROPOULOS N G, MILIADIS G E, LIKAS D T, et al. Residues of spiroxamine in grapes following field application and their fate from vine to wine[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2005, 53(26): 10091-10096.
- [9] ABDALLAH O I, ABD EL-HAMID R M, AHMED N S, et al. Terminal residues and risk assessment of spiromesifen and spirodiclofen in tomato fruits[J]. Plants (Basel), 2023, 12(7): 1493.
- [10] WANG M, LIU J, WANG H, et al. Spiromesifen contributes vascular developmental toxicity via disrupting endothelial cell proliferation and migration in zebrafish embryos[J]. Pesticide Biochemistry and Physiology, 2022, 188: 105242.
- [11] BIELZA P, MORENO I, BELANDO A, et al. Spiromesifen and spirotetramat resistance in field populations of *Bemisia tabaci* Gennadius in Spain[J]. Pest Manag Science, 2019, 75(1): 45-52.
- [12] 徐建陶,石磊,沈旦军,等.几种药剂防治柑橘红蜘蛛药效比较试验[J].上海农业科技,2022(3): 125-126.
- [13] 陈金翠,王泽华,曹利军,等.三种新型杀虫剂对中国梨木虱的田间防效[J].北方园艺,2017(17): 72-76.
- [14] 关立婷,梁静静,陈蔚燕,等.5%螺螨双酯微乳剂的研制[J].现代农药,2013, 12(5): 12-14.
- [15] WANG H, XIN T, WANG H, et al. Stress response and tolerance mechanisms of spirobodiclofen exposure based on multiomics in *Panonychus citri* (Acari: Tetranychidae)[J]. Iiscience, 2023, 26(7): 107111.
- [16] 魏荣宝,刘洋,梁娅.含螺环结构农药研究进展[J].有机化学,2009, 29(3): 476-487.
- [17] 丁研,田喆,朱能.具有抗菌活性的螺环化合物研究进展[J].有机化学,2010, 30(8): 1156-1163.
- [18] YE N, CHEN H, WOLD E A, et al. Therapeutic potential of spirooxindoles as antiviral agents[J]. ACS Infectious Diseases, 2016, 2(6): 382-392.
- [19] YANG Y T, ZHU J F, LIAO G, et al. The development of biologically important spirooxindoles as new antimicrobial agents [J]. Current Medicinal Chemistry, 2018, 25(19): 2233-2244.
- [20] SCHOBERT R, SCHLENK A. Tetramic and tetronic acids: an update on new derivatives and biological aspects[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2008, 16(8): 4203-4221.
- [21] LUEMMEN P, KHAJEHALI J, LUTHER K, et al. The cyclic keto-enol insecticide spirotetramat inhibits insect and spider mite acetyl-coa carboxylases by interfering with the carboxyltransferase partial reaction [J]. Insect Biochemistry and Molecular Biology,

- 2014, 55: 1-8.
- [22] ZHAO J, WANG Z, ZHOU Y, et al. Synthesis and bioactivity of spirocyclic tetronic acid derivatives[J]. Chinese Journal of Organic Chemistry, 2011, 31(10): 1631-1638.
- [23] ZHAO J H, WANG Z C, JI M H, et al. Synthesis and bioactivity evaluation of novel spiromesifen derivatives[J]. Pest Management Science, 2012, 68(1): 10-15.
- [24] CHENG J L, HE X R, WANG Z C, et al. Metabolism-based synthesis, biological evaluation and structure-activity relationship analysis of spirotetramat analogues as potential lipid biosynthesis inhibitors[J]. Pest Management Science, 2013, 69(10): 1121-1130.
- [25] LIU Z H, LEI Q, LI Y Q, et al. Design, synthesis, structure, and acaricidal/insecticidal activity of novel spirocyclic tetronic acid derivatives containing an oxaryl moiety[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2011, 59(23): 12543-12549.
- [26] KE S Y, ZHANG Z G, ZHANG Y N, et al. Novel ether-functional spiro-tetronic acid derivatives: molecule design, convenient synthesis and biological evaluation [J]. Research on Chemical Intermediates, 2012, 38(8): 1827-1837.
- [27] EVIDENTE A, BERESTETSKIY A, CIMMINO A, et al. Papyracillic acid, a phytotoxic 1,6-dioxaspiro[4,4]nonene produced by ascochyta agropyrina var. nana, a potential mycoherbicide for elytrigia repens biocontrol[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2009, 57(23): 11168-11173.
- [28] GHANNOUM M A, HAJJEH R A, SCHER R, et al. A large-scale north american study of fungal isolates from nails: the frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2000, 43(4): 641-648.
- [29] BAI Y B, GAO Y Q, NIE X D, et al. Antifungal activity of griseofulvin derivatives against phytopathogenic fungi in vitro and in vivo and three-dimensional quantitative structure-activity relationship analysis[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2019, 67(22): 6125-6132.
- [30] AL-QAITAT M A, EL-ABADEL AH M M, SABBAH D A, et al. Synthesis, characterization, and bioactivity of new bisamidrazone derivatives as possible anticancer agents[J]. Medicinal Chemistry Research, 2018, 27(5): 1419-1431.
- [31] WU J S, ZHANG X, ZHANG Y L, et al. Synthesis and antifungal activities of novel polyheterocyclic spirooxindole derivatives [J]. Organic & Biomolecular Chemistry, 2015, 13(17): 4967-4975.
- [32] AL-SHIHI A A, AKHTAR S, KHAN A J. Identification of chili leaf curl virus causing leaf curl disease of petunia in Oman[J]. Plant Disease, 2014, 98(4): 572-572.
- [33] MARINOV M, NAYDENOV M, PRODANOVA R. Antimicrobial properties of two naphthopyrandione derivatives with cycloalkanespirohydantoins towards some phytopathogenic and beneficial microorganisms[J]. Ukrainian Food Journal, 2018, 7(4): 716-725.
- [34] TANG B, GUAN A Y, ZHAO Y, et al. Synthesis and fungicidal activity of (*E*)-5-1-(2-oxo-1-oxaspiro 4,5 decon-3-en-3-yl)ethylidene-2-aminoimidazolin-4-one derivatives[J]. Chinese Journal of Chemistry, 2017, 35(7): 1133-1140.
- [35] YU Z, BO T, AIYING G, et al. Synthesis and fungicidal activity of (*E*)-5-[1-(4-phenyl-2-oxo-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-3-yl)ethylidene]-2-aminoimidazolin-4-one derivatives[J]. Synthesis, 2017, 49(20): 4663-4669.
- [36] LI Y H, ZHANG T T, MA H Y, et al. Design, synthesis, and antifungal/antioomycete activity of thiohydantoin analogues containing spirocyclic butenolide[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2023, 71(16): 6249-6267.
- [37] LI J J, LIANG X M, JIN S H, et al. Synthesis, fungicidal activity, and structure-activity relationship of spiro-compounds containing macrolactam (macrolactone) and thiadiazoline rings[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010, 58(5): 2659-2663.
- [38] HOFMANN C, NIEHL A, SAMBADE A, et al. Inhibition of tobacco mosaic virus movement by expression of an actin-binding protein[J]. Plant Physiology, 2009, 149(4): 1810-1823.
- [39] CHEN L W, XIE J L, SONG H J, et al. Design, synthesis, and biological activities of spirooxindoles containing acylhydrazone fragment derivatives based on the biosynthesis of alkaloids derived from tryptophan[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2016, 64(34): 6508-6516.
- [40] CHEN L W, LIU Y X, SONG H J, et al. Expanding indole diversity: direct 1-step synthesis of 1,2-fused indoles and spiroindolines from 2-halo anilines for fast sar antiviral elucidation against tobacco mosaic virus (TMV)[J]. Molecular Diversity, 2017, 21(1): 61-68.
- [41] ZHU Y J, WU Q F, FAN Z J, et al. Synthesis, bioactivity and mode of action of 5_A5_B6c tricyclic spirolactones as novel antiviral lead compounds[J]. Pest Management Science, 2019, 75(1): 292-301.
- [42] ZHANG M, YANG W B, LI K L, et al. Facile synthesis of dispiroheterocycles through one-pot [3+2] cycloaddition, and their antiviral activity[J]. Synthesis-Stuttgart, 2019, 51(20): 3847-3858.
- [43] WANG G L, CHEN X, CHANG Y N, et al. Synthesis of 1,2,3-benzotriazin-4-one derivatives containing spirocyclic indoline-2-one moieties and their nematicidal evaluation [J]. Chinese Chemical Letters, 2015, 26(12): 1502-1506.
- [44] ZOU M, TIAN X, CHEN N, et al. Nematicidal activity of spiro and bridged heterocyclic neonicotinoid analogues against meloidogyne incognita[J]. Letters in Drug Design & Discovery, 2015, 12(5): 439-445.
- [45] BANOTHU J, BASAVOJU S, BAVANTULA R. Pyridinium ylide assisted highly stereoselective one-pot synthesis of trans-2-(4-chlorobenzoyl)-3-aryl-spiro cyclopropane-1',2'-inden-1',3'-diones

- and their antimicrobial and nematicidal activities[J]. Journal of Heterocyclic Chemistry, 2015, 52(3): 853-860.
- [46] AVULA S, MALLADI S, KARTHIK P, et al. Microwave-assisted synthesis of novel spiro phosphonyl thiazolo pyrazole glycosides as potential nematicidal agents[J]. Journal of Heterocyclic Chemistry, 2019, 56(4): 1291-1295.
- [47] CHEPKIRUI C, CHENG T, MATASYOH J, et al. An unprecedented spiro furan-2,1'-indene-3-one derivative and other nematicidal and antimicrobial metabolites from *Sanghuangporus* sp. (Hymenochaetaceae, basidiomycota) collected in Kenya[J]. Phytochemistry Letters, 2018, 25: 141-146.
- [48] HAO Z K, ZHANG S Y, QI H, et al. A novel spiro-heterocycle milbemycin metabolite from a genetically engineered strain of *Streptomyces bingchengensis*[J]. Natural Product Research, 2023, 37(3): 449-454.
- [49] HEGAB M I, GIRGIS A S, AHMED-FARAG I S. Novel regioselective synthesis of 3'H,4H-spiro [chromene-3,2'-[1,3,4] thiadiazol]-4-one containing compounds[J]. Journal of Heterocyclic Chemistry, 2006, 43(5): 1237-1242.
- [50] MISHRIKY N, GIRGIS A S, HOSNI H M, et al. Regio- and stereoselective synthesis of spiro 1-benzothiepine-4(5H),3'(3H)-pyrazol-5-ones[J]. Journal of Heterocyclic Chemistry, 2006, 43(6): 1549-1556.
- [51] YE N, CHEN C H, CHEN T, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of a series of benzo [de][1,7]naphthyridin-7(8H)-ones bearing a functionalized longer chain appendage as novel parp1 inhibitors[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2013, 56(7): 2885-2903.
- [52] YE N, WU Q Q, ZHU L Y, et al. Further sar study on 11-O-substituted aporphine analogues: identification of highly potent dopamine D₃ receptor ligands[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2018, 26(18): 7340-7348.
- [53] KALYAANAMOORTHY S, CHEN Y P P. Structure-based drug design to augment hit discovery[J]. Drug Discovery Today, 2011, 16(17-18): 831-839.
- [54] ISERT C, ATZ K, SCHNEIDER G. Structure-based drug design with geometric deep learning[J]. Current Opinion in Structural Biology, 2023, 79: 102548.
- [55] REKER D, SCHNEIDER G. Active-learning strategies in computer-assisted drug discovery[J]. Drug Discovery Today, 2015, 20(4): 458-465.
- [56] CHEN H J, WANG C Z, DING C Y, et al. A combined bioinformatics and chemoinformatics approach for developing asymmetric bivalent ampa receptor positive allosteric modulators as neuroprotective agents[J]. Chemmedchem, 2013, 8(2): 226-230.
- [57] CHEN H J, ZHOU X B, WANG A L, et al. Evolutions in fragment-based drug design: the deconstruction-reconstruction approach[J]. Drug Discovery Today, 2015, 20(1): 105-113.
- [58] OSBORNE J, PANNOV S, RAPTI M, et al. Fragments: Where are we now?[J]. Biochemical Society Transactions, 2020, 48(1): 271-280.
- [59] HAJDUK P J, GREER J. A decade of fragment-based drug design: strategic advances and lessons learned[J]. Nature Reviews. Drug Discovery, 2007, 6(3): 211-219.
- [60] CHEN H J, YANG Z D, DING C Y, et al. Fragment-based drug design and identification of hjc0123, a novel orally bioavailable stat3 inhibitor for cancer therapy[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2013, 62: 498-507.
- [61] GUO S X, HE F, SONG B A, et al. Future direction of agrochemical development for plant disease in china[J]. Food and Energy Security, 2021, 10(4): e293.

(编辑:胡新宇)

(上接第31页)

119113.

- [47] 余清, 刘月静. 文山州烟草根结线虫发生规律及分布研究[J]. 安徽农业科学, 2013, 41(12): 295-298.
- [48] WANG X, ZHANG Y, CAO A, et al. Effects of soil type, moisture content and organic amendment rate on dimethyl disulfide distribution and persistency in soil[J]. Environmental Pollution, 2021, 285: 117198.
- [49] GAN J, HUTCHINSON C, ERNST F F, et al. Column system for concurrent assessment of emission potential and pest control of soil fumigants[J]. Journal of Environmental Quality, 2000, 29(2): 657-661.
- [50] GUO M, YATES S R, ZHENG W, et al. Leaching potential of persistent soil fumigant residues[J]. Environmental Science & Technology, 2003, 37(22): 5181-5185.

- [51] 张莹. 土壤不同组分对极性和非极性芳香族化合物的吸附/解吸的影响研究[D]. 天津: 南开大学, 2012.
- [52] AHMED A A, THIELE-BRUHN S, AZIZ S G, et al. Interaction of polar and nonpolar organic pollutants with soil organic matter: sorption experiments and molecular dynamics simulation [J]. Science of the Total Environment, 2015, 508: 276-87.
- [53] QIN R, GAO S, AJWA H. Emission and distribution of fumigants as affected by soil moistures in three different textured soils [J]. Chemosphere, 2013, 90(2): 866-872.
- [54] DEACON S, ALIX A, KNOWLES S, et al. Integrating ecosystem services into crop protection and pest management: case study with the soil fumigant 1,3-dichloropropene and its use in tomato production in Italy[J]. Integrated Environmental Assessment and Management, 2016, 12(4): 801-810.

(编辑:胡新宇)