DOI:10.16085/j.issn.1000-6613.2011.s2.003

进展与述评

多杀菌素的研究进展

柴洪新，史大昕，张 奇，李加荣
（北京理工大学化工与环境学院，北京 100081）

摘 要：多杀菌素类杀虫剂是陶氏益农公司开发的一类新颖高效的绿色杀虫剂，兼有生物农药的安全性和化学合成农药的高效性，被广泛应用于棉花、蔬菜、水果等作物，是农药产业中的一个重大发现。本文对多杀菌素的研究历史、理化特征、合成方法、应用进展进行了阐述。

关键词：多杀菌素；乙基多杀菌素；生物农药；研究进展
中图分类号：S 482.3 **文献标志码**：A **文章编号**：1000-6613（2011）Z2-0239-05

Recent advaces in the insecticide of Spinosyns

CHAI Hongxin, *SHI Daxin*, *ZHANG Qi*, *LI Jiarong*
(School of Chemical Engineering and Environment, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China)

Abstract: Insecticides of Spinosyns which were developed by Dow AgroSciences are a class of novel and efficient green pesticides, with dual advantages of safety of biological pesticide and fast effect of chemical pesticide. It has been widely used in pests controlling of cotton, vegetables, fruits and other crops. its appearance is a major discovery in pesticide industry. Development, physical and chemical characteristics, synthesis, application of the spinosyns are discussed.

Key words: spinosad; spinetoram; bio-insectiside; research progress.

随着人们对环境和健康的日益关注以及农药品种结构的缺陷和不合理使用，农药残留给环境的破坏和人类健康造成的威胁愈发显现。多种传统化学农药在各国都受到不同程度的限制，高效、低毒、低残留的生物农药成为农药产业的主要发展方向，生物农药以其易降解、低残留、污染小以及病虫害不易产生抗性等优点大有取代化学农药之势，因此新型生物农药已成为世界各国农药学家研究的热点。

多杀菌素是20世纪90年代初期由陶氏益农公司开发的一种大环内酯类杀虫抗生素，因其具有较高的杀虫选择性和环境兼容性，1999年荣获美国总统绿色化学挑战奖。第二代多杀菌素乙基多杀菌素，不但对蔬菜作物的杀虫效果明显，亦能有效防治水果和坚果等作物上的虫害，尤其是对梨果类果树上一种棘手的主要害虫——苹果蠹蛾有特效[1]，于2008年再次获得了美国总统绿色化学挑战奖[2]。多杀菌素类杀虫抗生素兼具生物农药的安全性和化学农药的高效性，较短时间内便在国内外农药市场中占据了一定份额，目前已在水稻、小麦、玉米、棉花、蔬菜、果树、烟草、花卉等多种作物上施用，在家禽、宠物体外寄生虫的防治上也显示了它的优越性。

1 多杀菌素的研究历史

多杀菌素从发现、活性确定到早期的开发历经12年之久。1982年Lilly公司研究人员从废弃的甘蔗甜酒厂附近的土壤中发现该抗生素并对其活性成分的化学结构进行了系统研究。后来，Boeck等[3]从刺糖多孢菌培养液中分离出多杀菌素各组分A、B、C、D、E、F、H、J，确定其主要活性组分为85%～90%的Spinosny A和15%～

收稿日期：2011-09-02。
第一作者：柴洪新（1987—），女，硕士研究生，主要从事绿色农药的合成研究。E-mail chaihx2011@gmail.com。**联系人**：李加荣，教授，博士生导师。E-mail jrli@bit.edu.cn。

10%的 Spinosny D。1994 年，将这种新型生物农药上报到美国环保总局（EPA），鉴于该药剂易降解不会滞留于环境，且对哺乳动物、害虫天敌及水生动物毒性相当低，1997 年 EPA 给予优先登记注册[4]。

陶氏益农公司最早致力于多杀菌素的商业开发，最初登记用于防治棉花上的鳞翅类害虫，其商品名为 Tracer[5]。1999 年在 24 个国家 100 多种作物上登记注册，其商业化的品种有用于蔬菜类的 Success、Conserve 和 Spintor。提高这种新型发酵杀虫剂的活性并扩大其杀虫谱一直都是陶氏益农公司的目标，研究人员通过对已发现的多杀菌素组分进行多种化学改造研究，并应用人工神经网络（atificial neutral networks，ANN）计算机程序对多杀菌素的定量结构和活性关系进行推断发现了 Spinetoram（XDE-175）[1]，发现其活性提高了 10 倍[6]，能更有效地控制果树害虫，于 2007 年在新西兰通过评定，陶氏益农开始对其商业化，商品种类有 Delegate WG（Spinetoram 25%）和 Radiant SC（Spinetoram 11.7%）[7]。

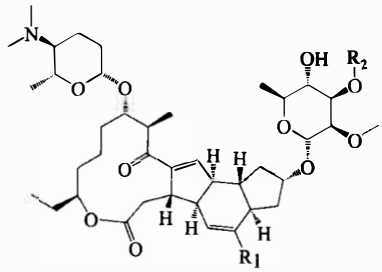
2 主要特征

2.1 结构与理化性质

Spinosad 是从土壤放线菌刺糖多孢菌的发酵液中直接提取分离出来的，而 Spinetoram 是对由刺糖多孢菌发酵产生的代谢产物进行化学结构改造而得到的，属于多杀菌素的衍生物。Spinetoram 有效成分是 3′-*O*-ethyl-5,6-dihydro-spinosyn J（50%～90%）和 3′-*O*-ethyl -spinosyn L（50%～10%）的混合物。外观均为灰白色固体，带有一种类似轻微陈腐泥土的气味；在水中 pH 值分别为 7.74、6.46；在水中溶解度很低，易溶于常见的有机溶剂，如甲醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯、二氯甲烷等；从结构上看，属于大环内酯类化合物，包含 1 个由 21 个碳组成的独特四环结构，并连接两个不同的糖。Spinosad 和 Spinetoram 的结构式如图 1 所示。

2.2 作用机制

多杀菌素类杀虫剂独特的化学结构决定了其全新独特的杀虫机理，对害虫存在快速触杀和摄食毒性，通过刺激虫害的中枢神经系统而导致非功能性的肌收缩、衰竭，并伴随颤抖，害虫因长时间的兴奋过度，导致神经肌肉疲劳最终瘫痪死亡[5,8]。与



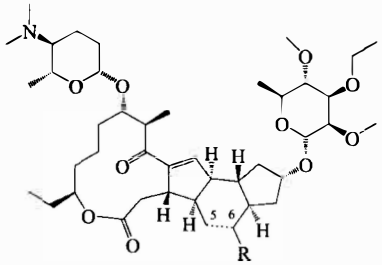


图 1 Spinosad 和 Spinetoram 的化学结构式

烟碱性乙酰胆碱受体（nAChR）被激活释放乙酰胆碱（ACh）是一致的，但它与一般新烟碱类杀虫剂作用机制不同，新烟碱类的杀虫剂是通过抑制 ACh 反应，而多杀菌素类是通过延长其作用时间并能与 ACh 同时作用，且它们在 nAChR 的作用点不重叠[9-10]。另外多杀菌素类还作用于 γ-氨基丁酸受体（GABA），它钝化了 GABA 受体而使神经系统过度兴奋[11]，这也可能是提高其杀虫活性的原因。

2.3 降解途径

多杀菌素类杀虫剂是通过多种途径组合快速降解的，主要是光降解和微生物降解，最终降解为 C、H、O、N 等自然成分[12]。多杀菌素降解的半衰期与光强弱有关，在土壤中光降解的半衰期为 9～10 天，在叶面光降解的半衰期为 1.6～16 天，而在水中光降解的半衰期则不到 1 天。无光照条件下，通过有氧土壤代谢方式降解的半衰期为 9～17 天，多杀菌素在水中是比较稳定的几乎不水解，无光时半衰期至少为 200 天[13]。多杀菌素的土壤传质系数 K_d 为中等（5～323），且在水中溶解度很低，在环境中很快降解，由此可见多杀菌素的沥滤性能非常低，因此合理使用不会污染地下水。

2.4 杀虫谱

从 1990 年开始，在全球范围内开展了对多杀

菌素的各种试验，研究发现它能有效控制鳞翅目（娥、蝴蝶）、双翅目（苍蝇、蚊）和缨翅目（牧草虫）害虫，对鞘翅目（甲虫）、直翅目中某些吞食大量叶子的的害虫以及膜翅目、等翅目、蚤目、革翅目和啮虫目中某些特定种类的害虫也有一定的毒杀作用，但对刺吸式口器昆虫和螨虫类防效不理想。

Spinetoram 杀虫谱比 Spinosad 更广，不仅对鳞翅目、双翅目和缨翅目等农业、水果害虫有效，而且对乔木果树及坚果等作物的害虫高效。另外 Spinetoram 对多种蔬菜和棉花害虫的活性比 Spinosad 高，如毒杀苹果蠹蛾的活性是 Spinosad 的 4.3 倍且持续时间更长，毒杀烟草夜蛾幼虫活性是 Spinosad 的 6 倍多[1]。

3　合成方法

目前获得多杀菌素除了从刺糖多孢菌的发酵液中直接提取分离得到，David 等[11]利用生物合成的方法制得了多杀菌素。通过了解多杀菌素的生物合成途径，对采用基因工程手段对多杀菌素进行定向遗传改造、提高产量和合成新型的多杀菌素衍生物提供了理论依据。

美国专利 US 2008/0108800A1[15] 和 US 006001981A[16]报道了对多杀菌素-J 和多杀菌素-L 进行结构修饰得到乙基多杀菌素，具体路线如图 2 所示，从反应式可知，该合成工艺只需利用一锅法就能得到目标产物，工艺简单，产率高，但是从发酵液提取分离 Spinosyn-J 和 Spinosyn-L 工艺繁琐，产量低。

从结构式可以看出，Spinetoram 与 Spinosad 最大的区别就是鼠李糖 3 位的取代基不同，因此也可以选择以 spinosad 为起始原料进行结构改造合成 Spinetoram。

Jacek 等[17]报道了通过水解的方法可以获得多杀菌素的糖苷配基即多杀菌素独特的四环结构（**2**），糖苷配基不稳定，则需要对其进行选择性保护。具体路线如图 3 所示。

Tietze 等[18]报道了以常用的化学试剂为起始原料通过 Knoevenagel 反应和 Diels Alder 反应合成 D-Forosamine（**4**）。具体路线如图 4 所示。

Takeo 等[19]从烷基化的鼠李糖出发经过多步保护脱保护合成了 2,4-二甲氧基-α-L-鼠李糖（**5**）。具体路线如图 5 所示。

这 3 个重要中间体的合成，为以 Spinosad 为起始原料合成 Spinetoram 提供了切实可行的理论依

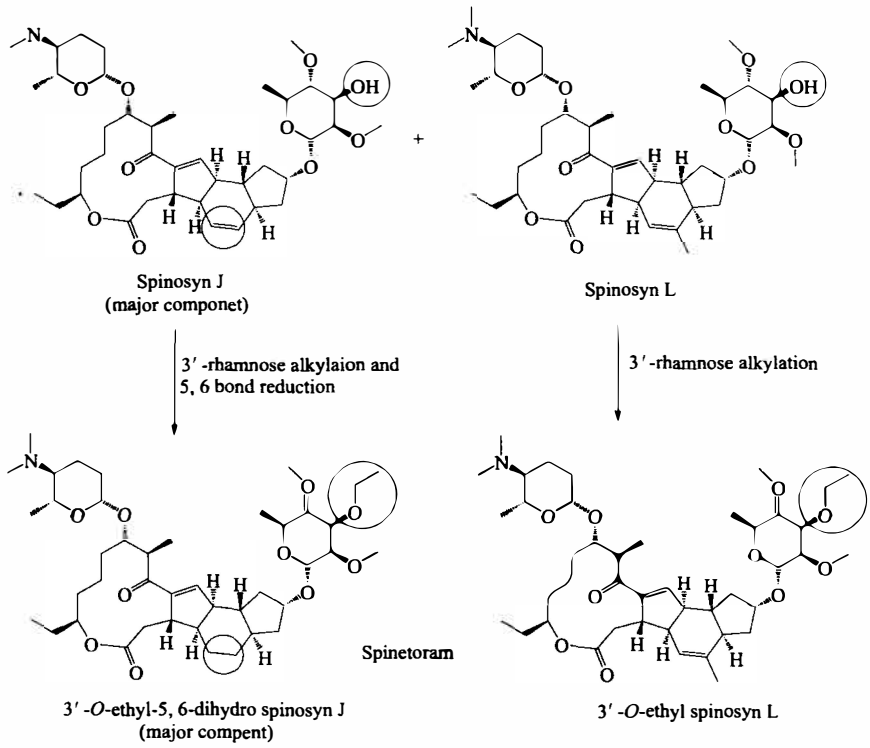


图 2　乙基多杀菌素的制取路线

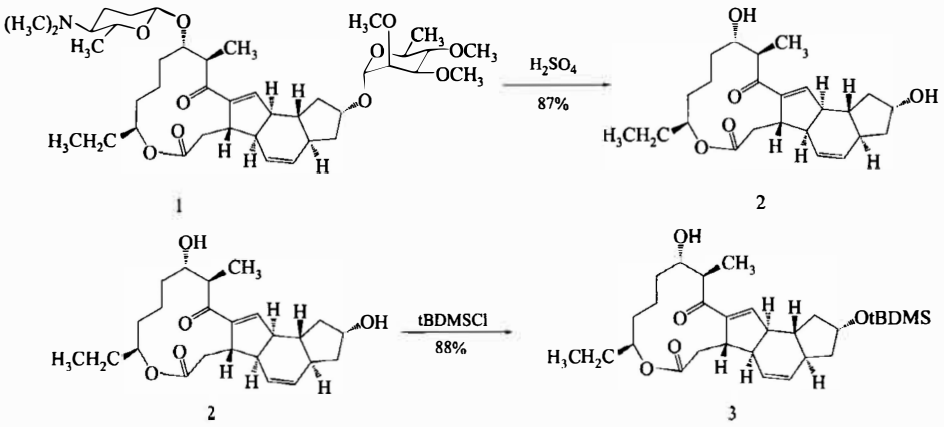


图 3　糖苷配基的制取路线

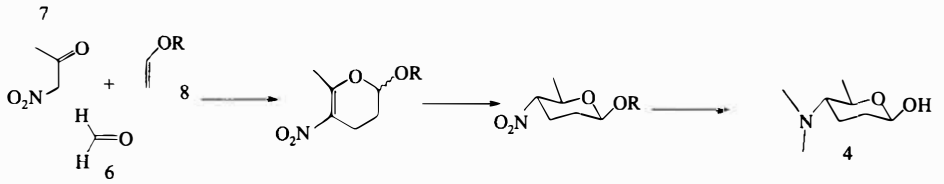


图 4　D-Forosamine 的合成路线

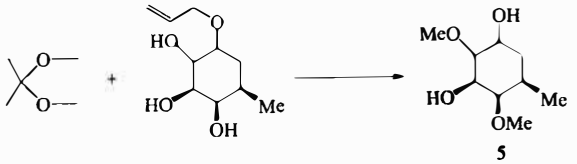


图 5　2,4-二甲氧基-α-L-鼠李糖的合成路线

据，有关合成这些中间产物的报道还很少，因此用化学合成的方法合成乙基多杀菌素还处于摸索阶段。

4　应用研究进展

目前多杀菌素应用的主要市场为蔬菜、棉花、水果、茶叶、烟草、中草药、粮食，2004 年被批准用于蚊虫的防治，2005 年注册为储粮杀虫剂。多杀菌素降解的半衰期与光强有关，这一特点使它在无光照能保持较长时间的药效，见光易降解保证了它在粮食上低残留。储物杀虫剂最理想的特点就是药效长、低毒、低残留，多杀菌素无疑是最好的替代产品，于 2005 年在美国注册为储粮杀虫剂，且被认为是储粮防护剂中最好的药剂。

近年来，随着人们生活水平的提高，饲养宠物的越来越多，由此引起的人畜共患寄生虫和人畜共患疾病越来越严重。目前对蚤、蜱、螨等动物体外寄生虫的防治主要用阿维菌素、氟虫腈、敌百虫等药剂，这些产品防治效果不错，但是价格都相当昂贵，且长期使用害虫的抗药性成为一个重要问题。因此消费者渴望有价格低廉、低毒、低残留、环保的宠物害虫控制剂。目前已有研究证明多杀菌素可以防治猫、狗、家禽身上的蚤类和蜱等体外寄生虫[28-30]，多杀菌素低毒、低残留、高效的特性促使它成为下一个理想的宠物害虫控制剂。

5　展　望

农药是人类生存和发展不可缺少的物质资源，在日益注重环保与安全意识的今天，农药的发展必须要服从可持续发展的战略目标，生物农药作为一类高效、广谱、无污染的农药必然是杀虫剂研究与开发的热点。

多杀菌素类杀虫剂的出现是作物保护天然产品中的一个里程碑，多杀菌素优质的特征包括：独特的化学结构和新颖的作用机理，对多种害虫有在极高的活性、半衰期短、降解完全以及对哺乳动物、鸟类、水生动物甚至大多数益虫有着宽广的安全界限等优点，因此在全世界范围内得到广泛的应用。

乙基多杀菌素属于多杀菌素的改造物，它不仅大大提高了安全性，而且提高了活性并扩大了杀虫谱。

对生物物质进行结构改造，已成为研究新药的主要方向之一。不断对多杀菌素进行化学结构改造，并加强对这些改造物进行结构与机理研究，有助于更多新颖多杀菌素类杀虫剂的研制。目前我国的多杀菌素产品主要从美国进口，还没有形成工业化生产，利用高新技术研究和开发具有自主知识产权的新型生物农药是我国亟待解决的重大问题。

参 考 文 献

[1] Thomas C, Sparks Gary D, Crouse James, et al. Neutral network-based QSAR and insecticide discovery: Spinetoram [J]. *J. Comput. Aided. Mol. Des.*, 2008, 22: 393-401.

[2] 2008 Designing Greener Chemicals Award, Spinetoram: Enhancing a Natural Product for Insect Control. [OL] http: //www. epa. gov/gcc/pubs/pgcc/winners/dgca08. html.

[3] Boeck LaVerne D, Chio Hang, Eaton Tom E, et al. Process for producing A83543 compounds: US, 005362634A [P]. 1994-11-08.

[4] Thompson Gary D, Dutton Robert, et al. Spinosad-a case study: An example from a natural products discovery programme [J]. *Pest. Manag. Sci.*, 2000, 56: 696-702.

[5] Salgado V L. Studies on the mode of action of spinosad: Symptoms and physiological correlates [J]. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 1998, 60: 91-102.

[6] Crouse G, Sparks T. Chemistry and insecticidal activity of the spinosyns [C]//Brooks G. Pesticide Chemistry and Bioscience: The Food-Environment Challenge, UK: Cambridge, 1999: 155-166.

[7] Legocki Jan, et al. Contemporary trends in development of active substances possessing the pesticidal properties: Spinosyn insecticides [J]. *Pestycydy/Pesticides*, 2010, 1 (4): 59-71.

[8] Salgado V L, Sheets J J, Watson G B, et al Studies on the mode of action of spinosad: The internal effective concentration and the concentration dependence of neural excitation [J]. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 1998, 60: 103-110.

[9] 封云涛，徐宝云，等．杀虫剂分子靶标烟碱型乙酰胆碱受体研究进展 [J]. 农药学学报，2009，11 (2)：149-158.

[10] 徐志红，蒋志胜．生物杀虫剂多杀菌素的中毒症状和作用机理 [J]. 农药科学与管理，2004，25 (2)：25-28.

[11] Watson Gerald B. Action of insecticidal on gaminobutyric acid responses from small-diameter cockroach neurons [J]. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 2001, 71: 20-26.

[12] Thompson Gary D, Sparks Tom C. Spinosad: A Green Natural Product for Insect Control. [OL]. http: //pubs. acs. org.

[13] Material fact Sheet: Spinosad [OL]. http: //www. livingwithbugs. com/PDFiles/mfs13. pdf.

[14] Evans' David A, Black W Cameron. Total synthesis of (+)-A83543A [(+)-Lepicidin A] [J]. *J. Am. Chem. Soc*, 1993, 115: 4497-4513.

[15] Creemer L, Kirst H A, Mynderse J S, et al. (Dow Elanco), WO/1993/009126, 1993.

[16] DeAmicis Carl Vincent, et al. Synthetic modification of spinsyn compounds: US, 006001981A [P]. 1999-12-14.

[17] Martynowt Jacek G, Kirst Herbert A. Chemistry of A83543A derivatives. 1. Oxidations and reductions of A83543A aglycon [J]. *J. Org. Chem.*, 1994, 59: 1548-1560.

[18] Tietze L F, Bohnke N, Dietz S. Synthesis of the deoxyaminosugar (+)-D-forosamine *via* a novel domino knoevenagel hetero-diels alder reaction [J]. *Organic Letters*, 2009, 11 (13): 2948-2950.

[19] Takeo Ken' Ichi, et al. Synthesis of tetrasaccharides related to the antigenic determinants from the glycopepidolipid antigens of serovars 9 and 25 in the Mycobacterium aviumM. intracellulure-M. scrofulaceum Serocomplex [J]. *Carbohydrate Research*, 1986, 150: 133-150.