

• 专栏 •

新烟碱类杀虫剂及稠环固定的顺式衍生物研究进展

邵旭升, 田忠贞, 李忠*, 徐晓勇, 黄青春, 钱旭红*

(上海市化学生物学重点实验室, 华东理工大学 药学院, 上海 200237)

摘要: 新烟碱类杀虫剂是第四大类重要的杀虫剂, 主要作用于昆虫的烟碱乙酰胆碱受体 (nAChRs)。概述分析了新烟碱类杀虫剂的结构特征、作用机制及其构型, 综述了近 5 年来新烟碱类杀虫剂的研究进展, 并在比较分析的基础上, 阶段性总结了作者近年来在稠环固定的顺式衍生物方面的研究工作。

关键词: 新烟碱; 吡虫啉; 烟碱乙酰胆碱受体; 顺式衍生物

中图分类号: S482.3

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2008)02-0117-10

Advances in Neonicotinoids and Investigation of Heterocyclic-fused *cis* Derivatives

SHAO Xu-sheng TIAN Zhong-zhen LI Zhong*, XU Xiao-yong

HUANG Qing-chun QIAN Xu-hong*

(Shanghai Key Lab of Chemical Biology, School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

Abstract Neonicotinoids are the fourth major insecticides. They act on insect nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs). The structural features, modes of action and configuration of neonicotinoids and advanced research in recent five years were reviewed. Furthermore, our recent efforts in structural modification and diversification of heterocyclic-fused *cis* neonicotinoids derivatives were also summarized.

Key words neonicotinoids; imidacloprid; nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs); *cis* derivatives

1 引言

新烟碱类杀虫剂是对继天然烟碱类杀虫剂之后的化学合成药剂的统称, 其在结构上具有共性, 作用靶标相同, 是继有机磷类、氨基甲酸酯类、拟除虫菊酯类杀虫剂之后的第四大类杀虫剂。以吡虫啉为代表的新烟碱类杀虫剂杀虫活性高, 杀虫谱广, 对哺乳动物和水生动物毒性低, 且有良好的内吸性及一定的田间稳定性和环境友好性。该

类杀虫剂主要作用于昆虫的烟碱乙酰胆碱受体 (nAChRs), 且有很好的选择性^[1~3], 因而成为了新农药创制的重要和热点领域^[4]。

新烟碱类杀虫剂的开发也经历了一个较长的过程。天然烟碱 (nicotine **1**) 作为一种古老的杀虫剂, 于 1828 年由 Possett 和 Reimann 从烟草中提取出来, 1893 年, Pinner 确定了烟碱的结构^[5], 它能对 nAChR 起激动作用, 是第一个作用于 nAChRs

收稿日期: 2008-04-30; 修回日期: 2008-05-16.

作者简介: 邵旭升 (1980-), 男, 博士研究生, 从事新烟碱类杀虫剂的创制研究, E-mail: shaoxusheng@163.com; * 通讯作者 (Author for correspondence): 李忠 (1968-), 教授, 博士生导师, 主要研究方向为新农药创制. 联系电话: 021-64253540; E-mail: lizhong@ecust.edu.cn

基金项目: 国家“十一五”科技支撑计划 (2006BAE01A01-8); 上海市科委和教委资助项目 (B507).

的杀虫剂,但对哺乳动物、鸟类、水生动物的毒性较大^[6]。20世纪70年代,壳牌(Shell)公司发现了一类含有硝基亚甲基杂环结构的新颖杂环化合物(nithiazine 2),这类化合物也作用于昆虫的nAChRs表现出广谱的杀虫活性,尤其对鳞翅目昆虫玉米螟 *Pyrausta nubilalis* 具有高活性。尽管壳牌公司没能取得最后的成功,但其对新烟碱类杀虫剂的发展史产生了深刻的影响^[7]。20世纪80年代早期,拜耳公司(Bayer AG)开始以nithiazine为先导结构进行优化合成,他们通过引

入含氮原子的芳杂环甲基基团作为2-硝基亚甲基-咪唑烷五元环系统的N-取代基,从而合成出衍生物NTN32692(3),化合物的活性有了明显提高,但因其光稳定性较差($\lambda_{\max} = 323 \text{ nm}$)而未能商品化^[8]。1984年,拜耳公司开发出第一个新烟碱类杀虫剂吡虫啉(imidacloprid 4)^[9](图1)。自吡虫啉上市以来,其销售额逐年上升,成为近10年来世界植保界销量最大的杀虫剂品种。

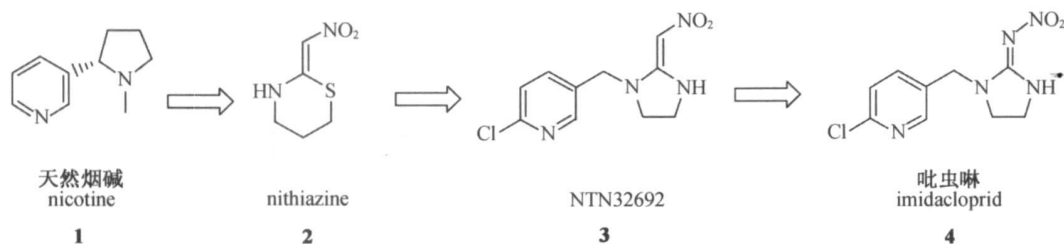


图 1 吡虫啉的开发过程

Fig 1 The discovery of imidacloprid

新烟碱类杀虫剂的创制工作进展非常迅速,继吡虫啉之后,短短20余年又涌现出了6个商品化的新烟碱类杀虫剂(图2):1984年日本曹达株式会社开发的啉虫脒(acetamiprid 5)^[10]、1989年日本武田开发的烯啶虫胺(nitenpyram 6)^[11]、

1996年拜耳开发的噻虫胺(clothianidin 7)^[12]、1998年瑞士诺华(现先正达)推出的噻虫嗪(thiamethoxam 8)^[13]、1998年日本三井推出的呋虫胺(dinotefuran 9)^[14]以及2000年日本武田公司开发的噻虫啉(thiacloprid 10)^[15]。

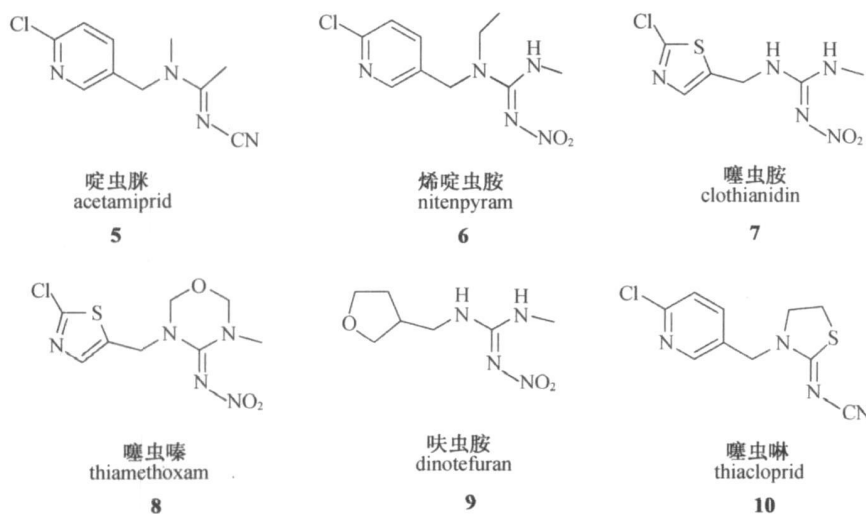


图 2 已商品化的新烟碱类杀虫剂

Fig 2 Commercialized neonicotinoid

2 新烟碱类杀虫剂的结构特征

总结新烟碱类杀虫剂的结构特征,发现其结

构主要由4部分组成(图3)^[16]:(I)杂环基团(Het),目前的杂环基团主要以6-氯-3-吡啶、2-氯-5-噻唑及四氢呋喃环的活性较高;(II)桥链部分,

研究发现两个杂环只有一个亚甲基相连时化合物活性最高, 两个杂环直接相连或两个亚甲基相连时活性较低; (III) 功能基团 (—X—Y) 作为药效团 [—T—C(Z)=X—Y] 的一部分, 主要以硝基亚甲基 (C=C—NO_2)、硝基亚氨基 (C=N—NO_2) 和氰基亚氨基 (C=N—CN) 为主; (IV) 含氮环状或开环部分, 环的大小对杀虫剂生物活性影响很大, 一般五元环或六元环的活性较高。

从目前已商品化及在研的新烟碱类杀虫剂可以看出: 大量的化学结构修饰仍然集中在图 3 中的 (I) 和 (III) 两个部分; 陶氏化学公司 (Dow Chemical) 在连接桥方面 (II) 进行了系统的尝试, 但至今没有成功的化合物推出^[17]; 在吸电子基方面 (IV) 的研究进展相对比较缓慢, 三氟甲基、丙二酸酯、亚硝基等吸电子基团的取代均有报道^[18], 但未能取得重要进展。

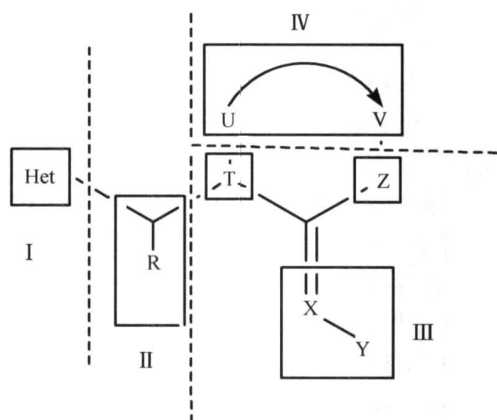


图 3 新烟碱类杀虫剂的结构特征

Fig 3 Structure features of neonicotinoids

3 新烟碱类杀虫剂的作用机制

新烟碱类杀虫剂是昆虫 nAChRs 激动剂, 其与乙酰胆碱受体的结合模式假说最主要的有 3 种: 作用模式 a (图 4 a) 是由 Yamamoto 等人提出的, 认为新烟碱吡啶环上的氮原子能与 nAChRs 的氢形成氢键, 咪唑啉上的 N1 在昆虫体内离子化, 带有部分正电荷, 能与 nAChRs 的负电中心产生静电作用^[19]。作用模式 b (图 4 b), Kagabu 等人分析了吡虫啉及其类似物的单晶结构后提出, 硝基上的氧或氰基上的氮能与 nAChRs 的氢形成氢键, 咪唑啉环上的氮原子能与 nAChRs 的负电中心产生静电作用^[20]。作用模式 c (图 4 c) 是 Casila 等研究了新烟碱类杀虫剂的单晶结构及其与果蝇

nAChRs 哺乳动物的 $\alpha 4\beta 2$ 亲和性的基础上提出的: 新烟碱吡啶环上的氮原子能与 nAChRs 的氢形成氢键, 结构中具有强极性的硝基是起决定性的药效基团^[21], 能与受体的氨基酸残基作用。

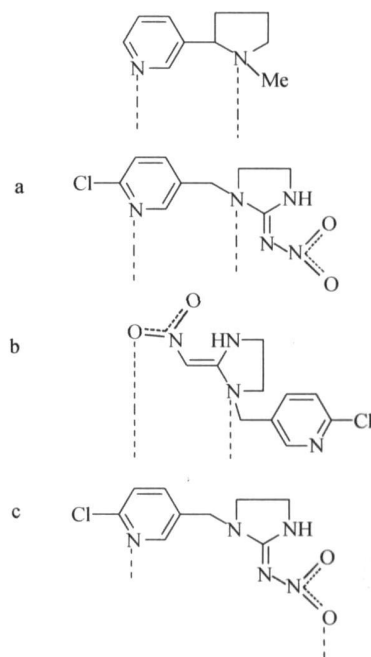


图 4 新烟碱类杀虫剂的 3 种作用方式

Fig 4 Three kinds of modes of action of neonicotinoids

Casila 等经过进一步研究认为, 新烟碱中的 —NO_2 、 —CN 选择性地作用于昆虫 nAChRs 的正电荷残基 (Arg/Lys), sp^2 杂化的氮原子会与芳香残基形成 $\text{p-}\pi$ 相互作用, 这和 N 质子化尼古丁与乙酰胆碱受体的作用是不同的, 他们强调新烟碱中的杂环和胍、脒共平面的重要性 (图 5 a)^[22]。Sattelle 等人^[23]则提出另一种模型, 认为由于正电荷残基 (Arg/Lys) 的诱导效应, 导致新烟碱中硝基的氮原子和咪唑啉带正电性, 因此, 咪唑啉和芳香残基 (Trp) 发生了阳离子- π 相互作用 (图 5 b)。

笔者最近通过计算提出了一种新的作用模式^[24]: 认为在新烟碱类化合物与 nAChRs 结合的过程中, 赖氨酸等氨基酸的正电荷侧链与硝基间氢键的形成和色氨酸的芳香残基与新烟碱类化合物中的共轭部分形成的 π - π 堆积都发挥了重要的作用 (图 6)。从几何构型、电荷转移和能量方面分析, 推测得到了一个优化的、包括氢键和新烟碱与 nAChRs 间的 π - π 相互协同作用的模型。其中胍或脒的共轭作用和共平面性对 Arg/Lys 的正电

荷边链与新烟碱的硝基基团间氢键的强度影响很大。五元环中的氮原子有助于形成氢键,进而影响 Trp 和新烟碱的相互作用。共轭部分与芳香残

基 Trp 通过 π - π 堆积相互作用,当新烟碱与 Arg/Lys 作用时, π - π 堆积相互作用的强度将增强,这对新烟碱和 nAChRs 的作用也是非常重要的。

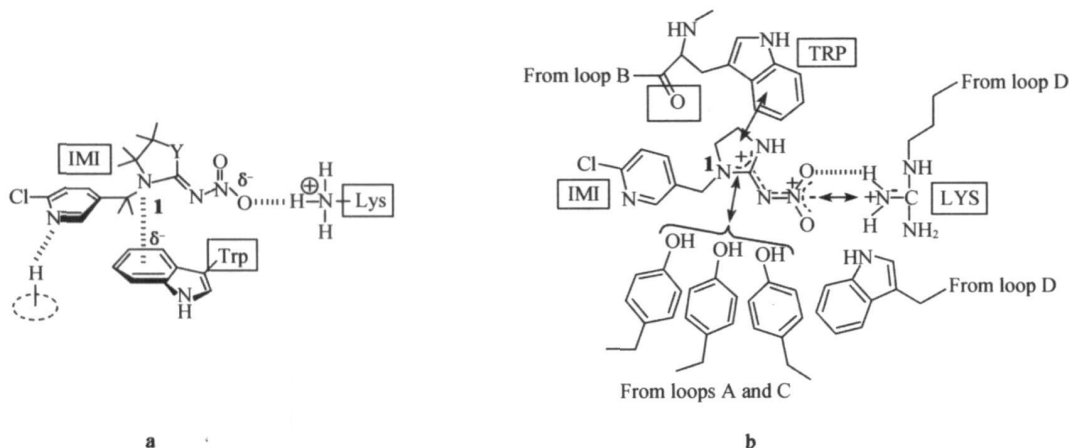


图 5 吡虫啉与昆虫烟碱乙酰胆碱受体的相互作用^[22, 23]

Fig 5 Actions between imidacloprid and nAChRs

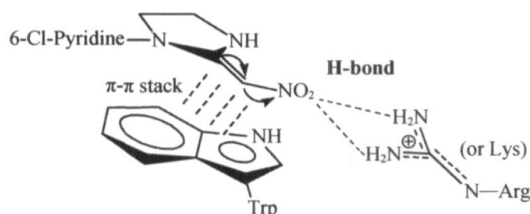


图 6 新烟碱与烟碱乙酰胆碱受体新的作用模式^[24]

Fig. 6 New mode of action of neonicotinoids

4 近几年研发的新烟碱类杀虫剂

吡虫啉的开发揭开了新烟碱类杀虫剂创制的序幕,国内外许多大农药公司纷纷投入到新烟碱类杀虫剂的研发中,随后的几年达到了创制的高峰,新品种相继问世。但到了本世纪,新烟碱类杀虫剂的创制速度逐渐减缓,新结构化合物的报道明显减少,2002年以后再没有新品种上市。下面主要介绍 2002 年以后新烟碱类杀虫剂研制的情况。

吡虫啉的发明人 Kagabu 在此领域的研究依旧相当活跃。2002 年他将三氟甲基引入到吡啶环中,发现了一些高活性的化合物,其中化合物 11 (图 7) 的活性最好^[25]; 随后他又研究了吡啶环 5 位取代基对活性的影响,认为在 5 位引入小的脂溶性基团能使化合物保持较好的活性^[17]; 后来他通过将 2~3 个新烟碱小分子引入到同一个分子中合成了一些双联或三联的新烟碱类化合物,其

中化合物 12~15 当 n 为 6~9 时杀虫效果较好,化合物 13~16 对美国大蠊 *Periplaneta americana* 都有一定的生物活性^[26~31]; 2007 年他又将前药的思想引入到新烟碱农药中,设计合成了前药 17~18, 化合物 17 能在昆虫体内慢慢降解为吡虫啉,从而起到杀虫效果^[32]。

2002 年陶氏益农 (Dow AgroSciences) 公司合成了化合物 19~21, 它们在 5 mg/L 下对蚜虫 *Aphis craccivora* 和褐飞虱 *Nilaparvata lugens* 具有高的杀虫活性^[33]。2002 年拜耳公司报道了化合物 22~24 这些化合物在 20 mg/L 下均可 100% 杀死蔬菜根结线虫 *Meloidogyne incognita*^[34~35]。

2003 年拜耳公司将氯原子引入到先导化合物中发现化合物 25 在 500 mg/L 下对蚜虫 *Aphis craccivora* 有 100% 的致死率^[36~37]。陶氏化学公司的 Samariton 等人报道化合物 26^[38] (图 8) 在 5 mg/L 下对蚜虫具有高的杀虫活性。

2004 年陶氏化学公司报道了化合物 27~29 该系列化合物用共轭的双键代替亚甲基,在 5 mg/L 下对棉蚜 *Aphis gossypii* 和跳蚤 *Ctenocephalides felis* 都具有较好的杀虫活性^[39]。另外,其报道的化合物 30 对蚜虫等同翅目昆虫具有较好的防除效果^[40]。汪清民等人以新烟碱类杀虫剂为先导,合成了一系列化合物 31 该类化合物表现出较好的除草活性^[41]。Casida 报道的化合物 32~34 也都具有较好的生物活性^[42]。

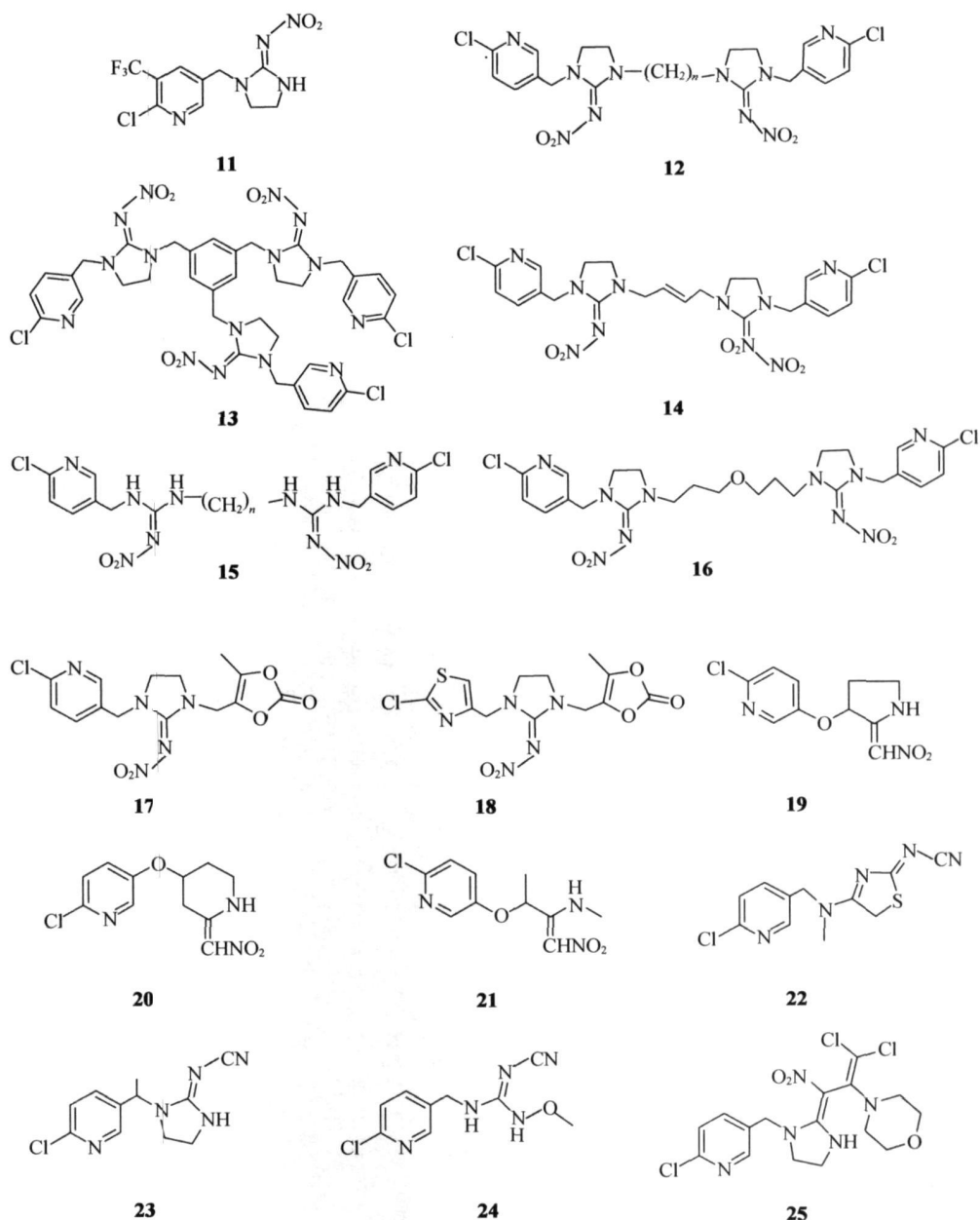


图 7 2002、2003年间 Kagabu 等研制的新烟碱类杀虫剂

Fig 7 Neonicotinoids developed in 2002 and 2003 by Kagabu et al

2005年日本科学院报道了化合物 35(图 9), 其对美洲大蠊 *Periplaneta americana* 具有很好的杀除效果^[43]。Brackmann 将环丙基引入到吡虫啉的五元环中合成了螺环系列化合物 36、37, 之后拜耳公司报道了该类化合物的杀虫活性, 化合物 36 对草地贪夜蛾 *Spodoptera frugiperda* 具有较好的杀除效果^[44-45]。陶氏化学公司报道的化合物 38 在 5 mg/L 下对蚜虫等都有很好的杀除效果, 其活性

优于现有的新烟碱类杀虫剂, 且与市场上现有的杀虫剂无交互抗性, 潜在市场价值约 20 亿美元^[31-46]。

2006 年拜耳公司报道的化合物 39 在 8 mg/L 下可 100% 杀死蚜虫^[47]。Roe 等报道了一类芳基吡啶化合物 40~42, 这些化合物对棉蚜也具有一定的活性^[48]。

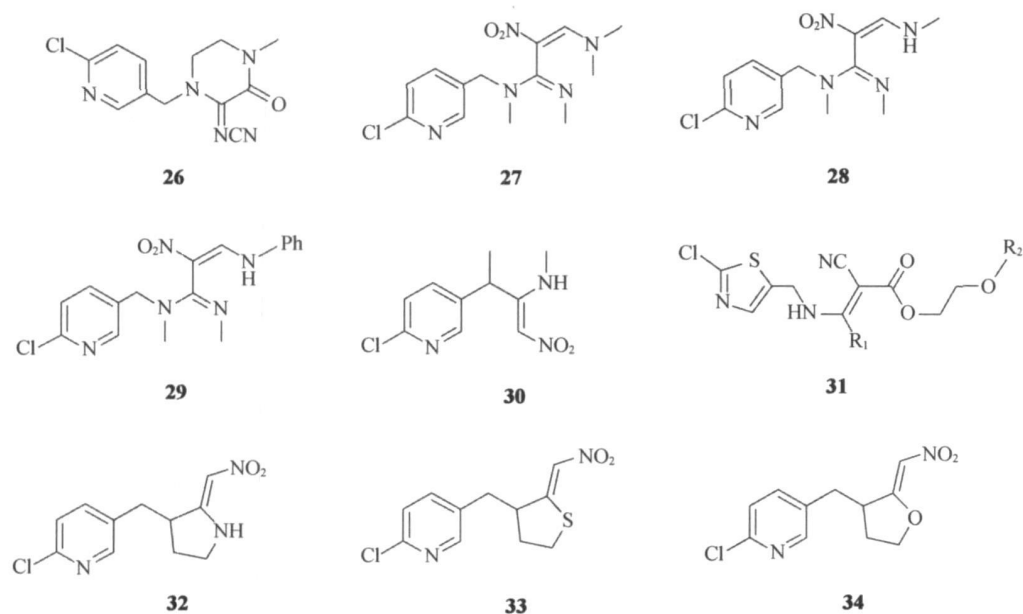


图8 2003、2004 年间研制的新烟碱类杀虫剂

Fig. 8 Neonicotinoids developed in 2003 and 2004

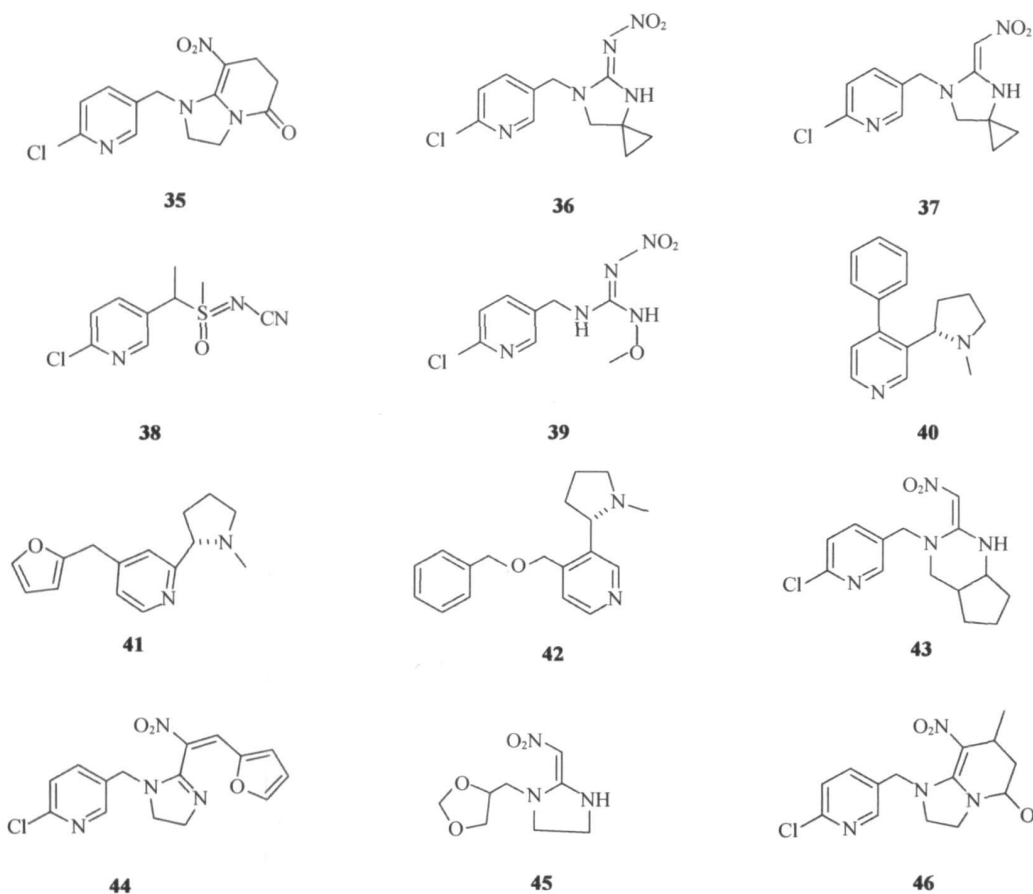


图9 2005 ~ 2007 年间研制的新烟碱类杀虫剂

Fig. 9 Neonicotinoids developed in 2005 ~ 2007

2007年笔者报道了化合物 43~46 其中化合物 43 在先导化合物中引入了五元环以提高其脂溶性, 在 500 mg/L 浓度下对蚜虫表现出一定的杀灭活性^[49]。化合物 44 在 5 mg/L 时对蚜虫的致死率为 100%, 而且对粘虫 *Pseudaletia separata* 也具有较好的活性^[50]。化合物 45 用二氧五环代替了吡啶环, 其对蚜虫也有一定的活性^[51]。通过引入四氢吡啶环以控制硝基为顺式构型, 发现了一类高活性的化合物, 其中化合物 46 在 30 mg/L 下对蚜虫、飞虱都有 100% 的杀灭活性, 而且该化合物对吡虫啉抗性褐飞虱的活性要高于吡虫啉^[52~54]。

5 新烟碱类杀虫剂的构型及稠环固定的顺式衍生物

在农药创制中, 分子的构型往往是影响化合物活性及作用机制的关键。新烟碱类化合物中由于 C=N 或 C=C 双键的存在而具有顺式和反式 (本文中分别指 Z、E) 两种构型。Kagabu 等通过分析吡虫啉的晶体结构发现, 吡虫啉主要以反式结

构为主^[55] (图 10, 4)。Casila 进一步通过计算证实, 无论在气相还是在水相中, 吡虫啉的反式异构体都占主要部分。在气相中, 吡虫啉反式与顺式异构体的能量相差 41.58 kJ/mol (在室温条件下, 顺式异构体仅占 0.000 005%)^[56]。现有的吡虫啉的作用模式也是基于反式结构基础上的, Casila 据此推出了新作用模式的假设, 并得到了广泛认可。

硝基是新烟碱类化合物重要的活性基团, 其构型的变化必然会引起杀虫活性或作用机制的改变, 但由于固定硝基为顺式构型较为困难, 因此顺式构型的新烟碱类杀虫剂研究相对缓慢。拜耳公司通过引入稠环结构从而固定化合物为顺式, 发现了具有显著生物活性的化合物 47^[57], 尽管 Casila 报道了该化合物对果蝇 nAChRs 具有很强的亲和力^[58], 但由于光稳定性较差、较强的碱性和毒性等方面的原因而未能商品化, 不过这表明顺式结构的新烟碱类化合物同样具有高的生物活性。

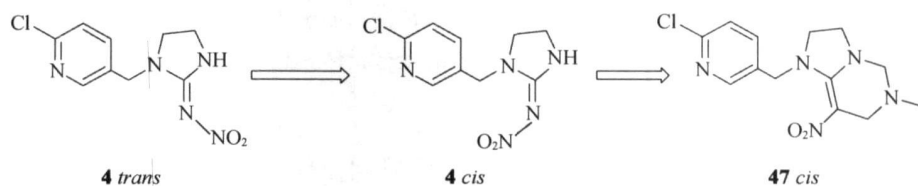


图 10 反式和顺式构型的新烟碱类杀虫剂

Fig. 10 Neonicotinoids with trans- or cis-configuration

由于吡虫啉等硝基亚胺类新烟碱化合物中与硝基相连的氮原子的价键饱和性, 对该类化合物进行结构修饰控制硝基构型已不可能, 因此笔者从硝基亚甲基类新烟碱化合物 48 (图 11) 出发, 通过引入稠环并适当调节化合物的脂溶性合成了顺式硝基亚甲基类化合物 49^[51], 这些化合物对蚜虫具有一定的活性。笔者接着从先导化合物 50 出发, 在其结构中引入五元环以增加脂溶性, 得到了化合物 51、52 的 1:1 的混合物 (51、52 难以分开), 该混合物对豆蚜有一定的活性^[49]。考虑到构型对活性的影响, 又通过控制五元环的位置合成了化合物 52, 其活性比前面的混合物有了显著提高。进一步在 52 的基础上引入稠环合成了一类新化合物 53, 其对豆蚜也具有一定的活性^[49]。通过在化合物 50 的分子中引入四氢吡啶环, 发现了一类具有稳定顺式构型的高活性化合物

54^[52, 54], 并通过环外醚键增强了化合物的脂溶性, 该类化合物对稻褐飞虱、桃蚜 *Myzus persicae*、豆蚜、烟粉虱 *Bemisia tabaci* 等害虫均表现出较好的生物活性, 其作用特征和杀虫谱与传统新烟碱类化合物有显著的差异, 且具有极低的毒性 (对小鼠的急性毒性 $LD_{50} > 5\,000\text{ mg/kg}$ 而吡虫啉为 364 mg/kg)。通过在化合物 54 分子的四氢吡啶环中引入烷基来细微调控硝基的构型合成了系列化合物 55^[53], 其对稻褐飞虱敏感品系和对吡虫啉高抗性品系的活性测试表明, 该系列化合物对敏感品系的活性与吡虫啉类似, 但对抗性品系的活性却显著高于吡虫啉, 说明烷基的引入可明显提高化合物对吡虫啉抗性品系的活性。考虑到开环化合物具有更广的杀虫谱, 笔者接着合成了一些开环类似物 56, 其对豆蚜表现出独特的击倒活性。

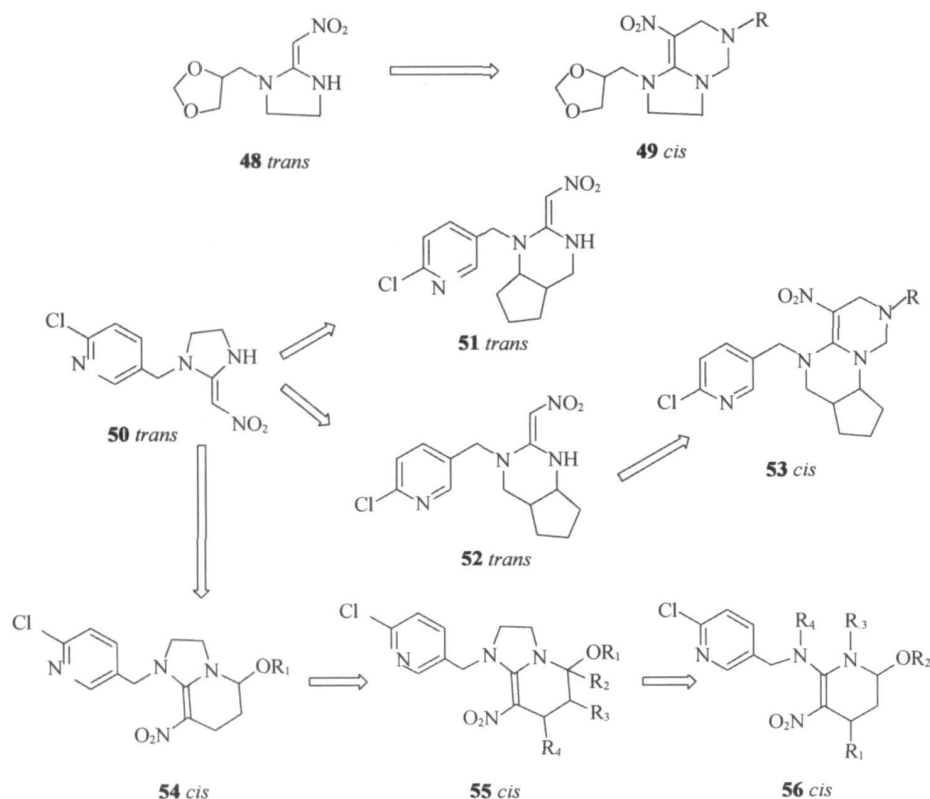


图 11 稠环固定顺式构型的新烟碱类杀虫剂

Fig 11 Neonicotinoids with heterocycle fused cis-configuration

考虑到稠环的引入在一定程度上提高了分子的刚性,有可能影响小分子与靶标的结合,因此笔者通过引入位阻基团控制硝基为顺式构型合成了一类化合物 **57**^[50] (图 12),其中 R 为五元芳香杂环的化合物 **58**、**59**对同翅目的豆蚜和鳞翅目的粘虫均表现出较高的活性。

上述研究结果表明,顺式构型的新烟碱类化合物同样也具有较高的生物活性。初步的作用机制研究表明,这些化合物可能和传统新烟碱类杀虫剂具有不同的作用位点。这一发现为新烟碱类杀虫剂的研究提供了新的思路。

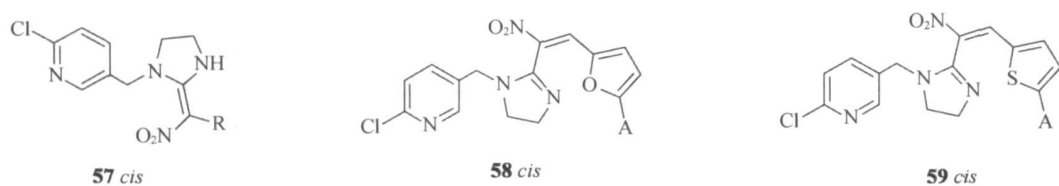


图 12 大的位阻基团固定顺式构型的新烟碱类杀虫剂

Fig 12 Neonicotinoids with bulky groups fused cis-configuration

6 结论与展望

经过二十几年的发展,新烟碱类杀虫剂的结构越来越多样化,高活性的化合物不断出现,其化合物库也越来越丰富,目前仍是新农药创制的重要及热点领域。

由于新烟碱类杀虫剂对同翅目昆虫效果优

异,对其他昆虫活性较弱,因此 Kagabu 认为:研制对刺吸式口器、咀嚼式口器、咬式口器等害虫都高效的、杀虫谱广的“超级新烟碱”类化合物将是今后新烟碱类杀虫剂的发展方向。

到目前为止,研究者们只获得了乙酰胆碱绑定蛋白 (AChBP) 的晶体结构,它提供了许多详细的受体信息,对于化合物与受体结合的位点等提

供了新的解释。但烟碱乙酰胆碱晶体结构的确立仍是极具挑战的课题。

此外, 由于还没有建立完善的 nAChRs 模型, 因此确定昆虫 nAChRs 的结构信息仍然是一个重要的研究领域。新烟碱类化合物是探知昆虫 nAChRs 结构信息的一个重要探针, 设计对该受体具有高亲和力的化合物可以为合理创制新杀虫剂提供重要的指导, 也有助于对 nAChRs 结构的研究。

由于新烟碱类杀虫剂的大量和频繁使用, 使得抗性问题的日益严重, 因而不断开发结构新颖、作用位点独特的新烟碱类化合物是业界人士共同努力的目标。但新烟碱类化合物的创制也越来越困难, 这就要求我们在今后的研究工作中要突破常规思维模式, 不断尝试从新的角度去设计发现新的先导结构。

谨以此文敬贺陈馥衡教授八十华诞!

参考文献:

- [1] NAUEN R, EBBINGHAUS K U, SCHMUCK R. Toxicity and Nicotinic Acetylcholine Receptor Interaction of Imidacloprid and its Metabolites in *Apis mellifera* (Hymenoptera: Apidae) [J]. *Pest Manag Sci* 2001, 57: 577-586
- [2] MORIK, OKUMOTO T, KAWAHARA N, et al. Interaction of Dinotefuran and its Analogues with Nicotinic Acetylcholine Receptors of Cockroach Nerve Cords [J]. *Pest Manag Sci* 2002, 58: 190-196
- [3] TOMIYAMA M, CASIDA J E. Selective Toxicity of Neonicotinoids: Attribution to Specificity of Insect and Mammalian Nicotinic Receptors [J]. *Ann Rev Entomol* 2003, 48: 339-364
- [4] SHIOKAWA K, TSUBOIS KAGABU S, et al. Nitroethylene Derivatives: Intermediates and Their Preparation as Insecticides [P]. 1985-03-23
- [5] PINNER A, NICOTIN U. Die Constitution Des Alkaloids [J]. *Ber Dtsch Chem Ges* 1893, 26: 292-305
- [6] BROSSIA, PEIX F. Biological Activity of Unnatural Alkaloid Enantiomers [M] // Cordell G A. The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology. San Diego: Academic Press, 1998: 109-139.
- [7] SOLOWAY S B, HENRY A C, KOLIMEYER W D, et al. Nitroethylene Heterocycles as Insecticides [M] // SHANKLAND D L, HOLLINGWORTH R M, SMYTH T. *Pesticide and Venom Neurotoxicity*. New York: Plenum, 1978: 153-158
- [8] KAGABU S, MEDEI S. Chlornicotinyl Insecticides Part VI: Stability Comparison of Imidacloprid and Related Compounds Under Simulated Sunlight Hydrolysis Conditions and to Oxygen [J]. *BioSci Biotech Biochem*, 1995, 59: 980-985.
- [9] LEIGHT W. Substituted Aza (Cyclo) Alkanes [J]. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer*, 1996, 49: 71-84.
- [10] ISHIMITSU K, SUZUKI J, OHISHI H, et al. Preparation of

- Pyridylalkylamine Derivatives as Insecticides WO 9104965 [P]. 1991-07-19
- [11] Y N Ping (殷平), BA I Ya-ho (柏亚罗). 新烟碱类杀虫剂的回顾与展望 [J]. *World Pestic (世界农药)*, 2003, 25: 8-11.
- [12] UNEMEH, WANAGA K, HIGUCHI N, et al. Preparation of (Pyridylmethyl) Guanidines as Insecticides EP 376279 [P]. 1989-12-27.
- [13] MORIIE K, OOTSU J, HATSUTORI Y, et al. Preparation of Nitroimino tetrahydrooxadiazines as Insecticides JP 07224062 [P]. 1995-10-21
- [14] KIRIYAMA K, NISHIMURA K. Structural Effects of Dinotefuran and Analogues in Insecticidal and Neural Activities [J]. *Pest Manag Sci* 2002, 58: 669-676
- [15] SHIOKAWA K, TSUBOIS KAGABU S, et al. Preparation of (Heterocyclylmethyl) Imidazolines-thiazolidines-tetrahydropyrimidines and-tetrahydrothiazines as Insecticides EP 235725 [P]. 1987-09-09
- [16] TANG Zhen-hua (唐振华). 新烟碱类杀虫剂的结构与活性及其药效基团 [J]. *Modern Agrochemicals (现代农药)*, 2002, 1 (1): 1-6
- [17] KAGABU S, MURASE Y, MAIR, et al. Effect of Substituents at the 5-Position of the Pyridine Ring of Imidacloprid on Insecticidal Activity against *Periplaneta Americana* [J]. *Pest Manag Sci* 2007, 63: 75-83
- [18] LAJOS N, GABOR H, MRE K, et al. Preparation of New Imidacloprid Analogues [J]. *Heterocycles*, 2001, 55: 45-48.
- [19] TOMIYAMA M, YAMAMOTO I. Structure-Activity Relationships of Nicotinoids and Imidacloprid Analogs [J]. *Nihon Noyaku Gakkaishi* 1993, 18: 91-98
- [20] KAGABU S, MATSUNO H. Chlornicotinyl Insecticides 8: Crystal and Molecular Structures of Imidacloprid and Analogous Compounds [J]. *J Agric Food Chem.*, 1997, 45: 276-281
- [21] TOMIYAMA M, LEE D L, CASIDA J E. Neonicotinoid Insecticides: Molecular Features Conferring Selectivity for Insect Versus Mammalian Nicotinic Receptors [J]. *J Agric Food Chem*, 2000, 48: 6016-1024.
- [22] TOMIYAMA M, ZHANG N J, DURKIN K A, et al. The Neonicotinoid Electronegative Pharmacophore Plays the Crucial Role in the High Affinity and Selectivity for the Drosophila Nicotinic Receptor: an Anomaly for the Nicotinoid Cation- π Interaction Model [J]. *Biochemistry*, 2003, 42: 7819-7827
- [23] MATSUDA K, SHIMOMURA M, HARA M, et al. Neonicotinoids Show Selective and Diverse Actions on Their Nicotinic Receptor Targets: Electrophysiology, Molecular Biology, and Receptor Modeling Studies [J]. *BioSci Biotechnol Biochem*, 2005, 69: 1442-1452
- [24] WANG Y L, CHENG J G, QIAN X H, et al. Actions between Neonicotinoids and Key Residues of Insect nAChR Based on an ab Initio Quantum Chemistry Study: Hydrogen Bonding and Cooperative π - π Interaction [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 15: 2624-2630.
- [25] KAGABU S. Methyl Trifluoromethyl and Methoxycarbonyl introduction to the Fifth Position on the Pyridine Ring of Chlornicotinyl Insecticide Imidacloprid [J]. *Synthetic Communications*, 2006, 36: 1235-1245
- [26] KAGABU S, NISHIMURA K. Preparation of Alkylene-tethered Bisnitroiminoimidazolines as Insecticides EP1348705 [P]. 2003-10-01.

- [27] KAGABU S, WAYA K, KONISHI H. Synthesis of Alkyl ethered bis-Imidacloprid Derivatives as Highly Insecticidal and Nerve-exiting Agents with Potent Affinity to [^3H] Imidacloprid-binding Sites on Nicotinic Acetylcholine Receptors [J]. Nippon Noyaku Gakkaishi, 2002, 27: 249-256.
- [28] KAGABU S. Preparation of Heterocyclic Guanidine Derivatives and Insecticidal Containing Them: JP 2005060292 [P]. 2005-03-10.
- [29] KAGABU S, KURIYAMA K, NISHIWAKI H. 1-[1-(6-Chloro-3-pyridyl) ethyl]-2-nitroiminoimidazolidine: Preparation, Resolution and Biological Activities toward Insects and Their Nerve Preparation [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2003, 67: 980-988.
- [30] KAGABU S, MURATA N, HIBINO R. Insecticidal and Neuroblocking Activities of Thiamethoxan-type Compounds in the American Cockroach [J]. J Pestic Sci, 2005, 30: 111-115.
- [31] YANG Ji-chun (杨吉春), LIMiao (李淼), CAI Bao-shan (柴宝山), et al. 新烟碱类杀虫剂最新研究进展 [J]. Agrochemicals (农药), 2007: 25-31.
- [32] KUYA O, KOCHI H, CHIHARU I et al. Proinsecticide Candidates N-(5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxo-4-yl)methyl Derivatives of Imidacloprid and 1-Chlorothiazolymethyl-2-nitroiminoimidazolidine [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2007, 17: 4500-4503.
- [33] MARKLEY L D, SPARKS L C, DRIPPS J E, et al. Compounds Useful as Insecticides: Compounds Useful as Acaricides and Processes to Use and Make Same: WO 218339 [P]. 2002-03-07.
- [34] JESCHKE P, BECH M E, KRAEMER W, et al. Preparation of 2-Imidazoles and 2-Imidazoles as Pesticides: DE 10119423 [P]. 2002-12-24.
- [35] HENSE A, FISCHER, GENSING E R, et al. Substituted Imidates as Pesticidal Agents: WO 2002096872 [P]. 2002-12-05.
- [36] FISCHER R, JESCHKE P, ERDELEN C. Preparation of Halogenated Nitrobutadienes as Insecticides: WO 2003040129 [P]. 2003-05-15.
- [37] FISCHER R, JESCHKE P, ERDELEN C. Halogenated Nitrobutadienes for Controlling Animal Pests: US 2005080272 [P]. 2005-04-14.
- [38] SAMARITONI J G, DEMETER D A, GIFFORD J M, et al. Dihydropiperazine Neonicotinoid Compounds: Synthesis and Insecticidal Activity [J]. J Agric Food Chem, 2003, 51: 3035-3042.
- [39] SAMARITONI J G. Preparation of Pesticidal Chloropyridinone Derivatives: WO 2004056178 [P]. 2004-07-08.
- [40] BENKO Z L, DEAMICIS C V, DEMETER D A. Compounds Useful as Pesticides: WO 2004067960 [P]. 2004-07-10.
- [41] WANG Q M, LI H, HUANG R Q. Synthesis and Herbicidal Activity of 2-Cyano-3-(2-chlorothiazol-5-yl)methylm + noacrylates [J]. J Agric Food Chem, 2004, 52: 1918-1922.
- [42] ZHANG N J, TOMOZARA M, CASIDA J E. α -Nitro Ketone as an Electrophile and Nucleophile: Synthesis of 3-Substituted 2-Nitromethyltetrahydrothiophene and -Tetrahydrofuran as Drosophila Nicotinic Receptor Probes [J]. J Org Chem, 2004, 69: 876-881.
- [43] KAGABU S. Preparation of 1,3-Diazacyclohexane Derivatives and Their Intermediates and Insecticides Containing Them: JP 2005075818 [P]. 2005-03-24.
- [44] BRACKMANN F, YUFT D S, HOWARD J K. Synthesis of Spirocyclopropanated Analogues of Imidacloprid and Thiacloprid [J]. Eur J Org Chem, 2005, 45: 712-715.
- [45] MAZEN E S, PETER J, PETE L. Preparation of N-nitro-4,6-Diazaspiro[2.4]hept-4-en-5-amines and Related Compounds as Pesticides: DE 102004013528 [P]. 2005-10-13.
- [46] ZHU Y M, ROGERS R B, HUANG J X. Insecticidal N-Substituted Sulfoximines: US 2005228027 [P]. 2005-10-13.
- [47] JESCHKE P, LOSEL P, NAUEN R. Substituted Oxyganidines: WO 2006056333 [P]. 2006-06-01.
- [48] CHRISTOFF S, SPARKS T C, DONOHUE K V, et al. Insecticidal Activity and Mode of Action of Novel Nicotinoids Synthesized by New Acylpyridinium Salt Chemistry and Directed Lithiation [J]. Pesticide Biochemistry and Physiology, 2007, 87: 211-219.
- [49] TIAN Z Z, JIANG Z X, LI Z, et al. Syntheses and Biological Activities of Octahydro-1H-cyclopenta[d]pyrimidine Derivatives [J]. J Agric Food Chem, 2007, 55: 143-147.
- [50] LI Zhong (李忠), QIAN Xu-hong (钱旭红), SHAO Xu-sheng (邵旭升), et al. 具有杀虫活性的含氮杂环化合物、其制备及用途: 中国, CN 200810032949.4 [P]. 2008-01-23.
- [51] TIAN Z Z, LI Z, HUANG Q C, et al. Synthesis and Bioactivities of Novel Neonicotinoids Dioxolane Compounds [J]. J Chem Research, 2006, 10: 620-622.
- [52] QIAN Xu-hong (钱旭红), LI Zhong (李忠), TIAN Zhong-zhen (田忠贞), et al. 硝基亚甲基衍生物及其用途: 中国, CN 1631887 [P]. 2005-06-02.
- [53] LI Zhong (李忠), QIAN Xu-hong (钱旭红), SHAO Xu-sheng (邵旭升), et al. 一类具有高杀虫活性化合物的制备方法及其用途: 中国, CN 200610025138.2 [P]. 2006-03-28.
- [54] TIAN Z Z, SHAO X S, LI Z, et al. Synthesis, Insecticidal Activity, and QSAR of Novel Nitromethylene Neonicotinoids with Tetrahydropyridine Fixed cis Configuration and Exo-Ring Ether Modification [J]. J Agri Food Chem, 2007, 55: 2288-2292.
- [55] KAGABU S, MATSUNO H. Chlornicotinyl Insecticides: 8 Crystal and Molecular Structures of Imidacloprid and Analogous Compounds [J]. J Agric Food Chem, 1997, 45: 276-281.
- [56] TOMZAWA M, ZHANG N J, CASIDA J E, et al. The Neonicotinoid Electronegative Pharmacophore Plays the Crucial Role in the High Affinity and Selectivity for the Drosophila Nicotinic Receptor: an Anomaly for the Nicotinoid Cation- π Interaction Model [J]. Biochemistry, 2003, 42: 7819-7827.
- [57] KANELIAKOPOULOS J, WOLLWEBER D, ERDELEN C. Insecticidal Tetrahydropyridine Derivatives: WO 9732878 [P]. 1997-09-12.
- [58] LATLIB, TOMZAWA M, CASIDA J E. Synthesis of a Novel [^{125}I] Neonicotinoid Photoaffinity Probe for the Drosophila Nicotinic Acetylcholine Receptor [J]. Bioconjugate Chem, 1997, 8: 714-718.

(Ed TANG J)