

· 专论与综述 ·

doi: 10.16801/j.issn.1008-7303.2023.0052

# 新型植物源天然产物杀虫剂研究进展

董小绮<sup>1</sup>, 康兆勇<sup>1</sup>, 刘胜男<sup>\*1,2</sup>, 高清志<sup>\*1</sup>

(1. 天津大学 合成生物学前沿科学中心, 天津大学 药物科学与技术学院, 天津市现代药物传递及功能高效化重点实验室, 天津 300072; 2. 天津大学 分子+研究院, 天津 300072)

**摘要:** 与传统化学杀虫剂相比, 植物源天然产物杀虫剂具有靶标特异性强、易降解无残留、对环境无污染等优点, 符合绿色农业的发展要求, 是杀虫剂研发的重要领域之一。本文围绕不同类型植物源天然产物杀虫剂的结构特征和作用机制, 综述了2015年之后以植物源杀虫剂活性成分为先导化合物进行结构改造的研究现状, 最后对植物源农药的发展方向、当前面临的挑战以及产品研发策略进行了分析和展望。

**关键词:** 植物源天然产物; 杀虫剂; 结构修饰; 作用机制; 构效关系

中图分类号: TQ450.1; S482 文献标志码: A

## Research progress of novel botanical insecticides

DONG Xiaoqi<sup>1</sup>, KANG Zhaoyong<sup>1</sup>, LIU Shengnan<sup>\*1,2</sup>, GAO Qingzhi<sup>\*1</sup>(1. *Frontiers Science Center for Synthetic Biology, School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin Key Laboratory for Modern Drug Delivery & High-Efficiency, Tianjin University, Tianjin 300072, China*; 2. *Institute of Molecular Plus, Tianjin University, Tianjin 300072, China*)

**Abstract:** Natural product-derived botanical insecticides have the advantages of strong target specificity, easy degradation, pesticide residue free and no pollution to the environment compared to the traditional chemical insecticides. They meet the development requirements of green agriculture and are one of the important research and development fields of insecticides. In this paper, the current status of the research and development of botanical natural product insecticides as lead compounds for structural modification since 2015 were reviewed. Finally, the trends of future development, current challenges and the subsequent research strategy of botanical insecticides were analyzed and prospected.

**Keywords:** botanical natural products; insecticides; structural modification; mechanism of action; structure-activity relationship

农业病虫害是影响植物生长和导致作物减产的主要因素。有机氯、磷、氮等化学合成农药起效快, 抗病虫谱系广, 杀虫效果好, 在农业生产中发挥着关键作用<sup>[1]</sup>。然而, 化学农药的大量使用

也对人类健康和环境产生了负面影响, 由此产生的“3R”问题(即抗性 Resistance、再增猖獗 Resurgence 和农药残留 Residue)已成为全世界公认的亟待解决的难题。因此, 研制和开发新的环

收稿日期: 2023-01-05; 录用日期: 2023-05-25; 网络首发日期: 2023-06-09.

Received: January 5, 2023; Accepted: May 25, 2023; Published online: June 9, 2023.

URL: <https://doi.org/10.16801/j.issn.1008-7303.2023.0052>

<http://www.nyxxb.cn/cn/article/doi/10.16801/j.issn.1008-7303.2023.0052>

基金项目: 国家重点研发计划项目(2020YFA0907903).

Funding: Supported by National Key R&D Program of China (No. 2020YFA0907903).

第一作者(First author): 董小绮, dxq@tju.edu.cn. \*通信作者(Corresponding authors): 刘胜男, shengnan\_liu@tju.edu.cn; 高清志, qingzhi@tju.edu.cn.

The authors declare that they have no competing interests.



保型绿色农药对保障农业生产及粮食安全、减少环境污染至关重要。

与化学杀虫剂相比,植物源天然产物杀虫剂的有效成分主要为天然化合物,施用后较易降解为无毒物质,对环境无不良影响<sup>[2]</sup>。植物源杀虫剂与有害生物之间的相互作用是自然演化形成的生化过程,不易产生耐药性<sup>[3]</sup>。植物源杀虫剂有效成分一般具有特定目标和靶向特异性,因此对非靶标生物安全<sup>[4]</sup>。此外,根据植物来源的不同,在有效施用浓度条件下,植物源杀虫剂一般不会对农作物产生异株克生(植化相克)作用<sup>[5]</sup>。综上所述,植物源杀虫剂的重要性和优越性不仅归因于它们的功效、易降解性、作用模式多样性和低毒性,其在促进建立有机农业生产模式和保障农业可持续发展方面具有不可替代的应用价值和重要作用。

研究者针对植物源杀虫剂已发表多篇综述文章,分别就植物源杀虫剂的分类和作用机理<sup>[6-7]</sup>、现有产品的优缺点<sup>[8-10]</sup>、国内生产和登记情况<sup>[11]</sup>以及开发现状<sup>[12-13]</sup>等信息进行了总结。本文在对国内外相关文献调研的基础上,结合植物源杀虫剂的最新研究进展,从药物化学角度出发,介绍了2015年之后以植物源杀虫剂活性成分为先导化合物进行结构改造的研究现状,并对该领域目前面临的挑战、未来的发展趋势和研发方向进行了展

望,以期今后更好地开发与利用植物源杀虫剂提供依据。

## 1 植物源天然产物杀虫剂的种类与作用机制

植物源天然产物杀虫剂(简称植物源杀虫剂)是从植物中提取分离或衍生得到的具有杀虫作用的活性物质及其相关的农药制剂。图1展示了目前企业及科研机构发现新型杀虫活性成分的一般方法<sup>[14-15]</sup>。商业化植物源杀虫剂的发现和发掘主要源自于对各种天然产物的活性筛选、结构衍生以及后期药效试验与安全性评估。这些天然产物多为植物在长期适应不良环境或抵御病原物侵害过程中产生的次生代谢物,包括各种植物激素和抗生物质等,在植物对环境胁迫的适应、植物与植物之间的相互竞争与协同进化、植物对昆虫等病虫害的防御中起着至关重要的作用<sup>[16]</sup>。大量的植物源次生代谢产物已发展成为目前和未来害虫防治中很有前途的化学农药替代品。按活性成分的化学结构差异,植物源杀虫剂可分为以下7类:①生物碱类、②萜烯类、③黄酮类、④蒽醌类、⑤香豆素类、⑥木脂素类、⑦其他类,其中以生物碱类和萜烯类化合物最为常见。

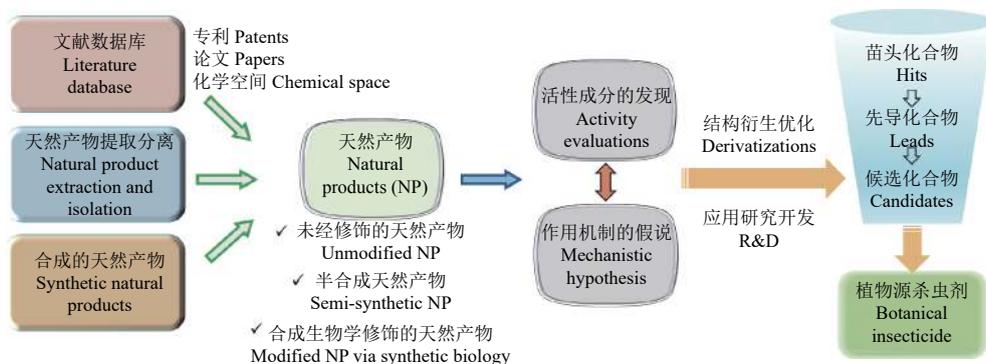


图1 植物源杀虫剂的发现途径

Fig. 1 Approaches to the discovery of new botanical insecticides

植物源杀虫剂对害虫的作用方式多种多样,包括毒杀、驱避、拒食、抑制生长发育等。植物源杀虫剂通过几种不同的作用机制影响害虫的一个或多个生物活性,包括神经、消化、呼吸和内分泌系统等。在分子水平上植物源杀虫剂一般通过作用于昆虫细胞信号通路中的某些重要靶点,干扰其神经系统的信号传递(如神经递质的合成、储存、释放、结合和再摄取等)或阻断生物代谢途

径而发挥杀虫活性<sup>[17]</sup>。例如在鳞翅目幼虫中,萜烯类化合物能阻断昆虫口器化学感应受体对营养成分的感应和识别,精油中的几种重要单萜类化合物(*D*-柠檬烯、肉豆蔻烯、松油醇、芳樟醇和薄荷酮等)则能够作用于乙酰胆碱酯酶等而发挥神经毒性<sup>[18]</sup>。前人已对植物源杀虫剂的种类与作用机制进行了详细的论述,本文将不再举例说明<sup>[19-20]</sup>。

## 2 植物源杀虫剂的最新活性成分

植物在长期与昆虫协同进化过程中自身产生一系列活性代谢物来防御昆虫的侵害, 这些活性代谢产物是目前和未来害虫防治过程中具有潜在开发和应用前景的绿色杀虫剂。科研工作者通过对不同种属的植物开展研究, 源源不断地从植物的根、茎、花、叶及果实中发现和分离出具有杀

虫活性的新物质。表 1 列举了近年来从植物中分离提取的具有杀虫作用的代表性化合物。

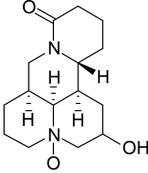
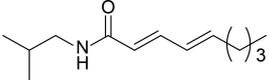
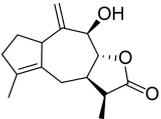
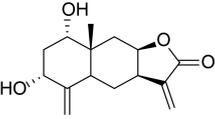
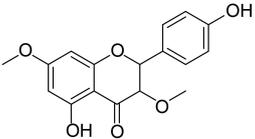
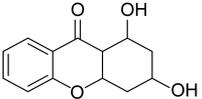
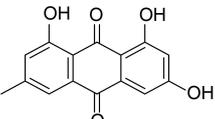
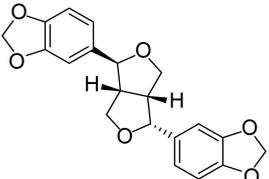
## 3 植物源杀虫剂新衍生物

### 3.1 生物碱类

生物碱类植物源杀虫剂是一类含氮的碱性有机化合物, 大多数有复杂的环状结构, 具有很强

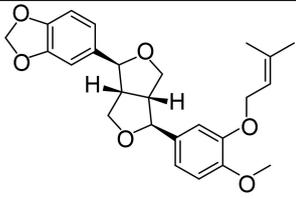
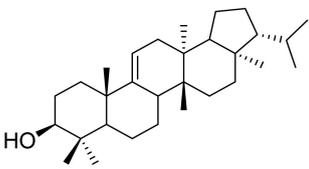
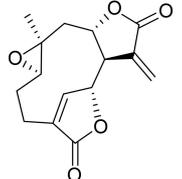
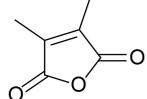
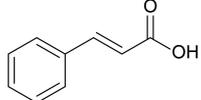
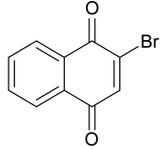
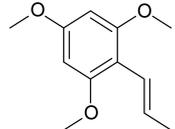
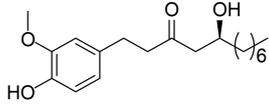
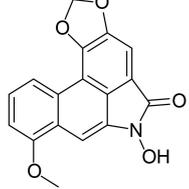
表 1 从植物中发现的新型杀虫活性化合物及其生物活性

Table 1 Novel insecticide compounds and their biological activities discovered from plants

化合物 Compound	结构式 Structural formula	来源植物 Plants	杀虫活性 Insecticidal activity	参考文献 Ref.
生物碱 Alkaloids				
苦参碱类似物 Matrine analogues		越南槐的种子 Seeds of <i>Sophora tonkinensis</i> Gagnep	黑豆蚜 <i>Aphis fabae</i> LC <sub>50</sub> = 38.29 mg/L	[21]
墙草碱 Pellitorine		花椒树皮 <i>Zanthoxylum piperitum</i> bark	淡色库蚊 <i>Culex pipiens pallens</i> LC <sub>50</sub> = 1.12 mg/L	[22]
萜烯 Terpenes				
化合物-1 Compound-1		鹤虱的果实 Fruits of <i>Carpesium abrotanoides</i>	小菜蛾 <i>Plutella xylostella</i> EC <sub>50</sub> = 19.84 mg/L	[23]
大叶土木香内酯 Granilin		鹤虱的果实 Fruits of <i>C. abrotanoides</i>	韭菜迟眼蕈蚊 <i>Bradysia odoriphaga</i> LD <sub>50</sub> = 31.18 mg/L	[23]
黄酮 Flavonoids				
华良姜素 Kumatakenin		巴东醉鱼草 <i>Buddlej aalbiflora</i> Hemsl	小菜蛾 <i>P. xylostella</i> LC <sub>50</sub> = 0.3361 mg/mL	[24]
1,3-二氢黄酮 1,3-Dihydroxanthones		巴东醉鱼草 <i>B. aalbiflora</i>	小菜蛾 <i>P. xylostella</i> LC <sub>50</sub> = 0.7011 mg/mL	[24]
蒽醌类 Anthraquinones				
大黄素 Emodin		大黄 <i>Rheum palmatum</i> L.	褐飞虱 <i>Nilaparvata lugens</i> LC <sub>50</sub> = 84.30 μg/mL	[25]
木脂素 Lignans				
(-)-细辛脂素 (-)-Asarinin		花椒树皮 <i>Z. piperitum</i> bark	淡色库蚊 <i>C. pipiens pallens</i> LC <sub>50</sub> = 38.90 mg/L	[22]

续表 1

Table 1 (Continued)

化合物 Compound	结构式 Structural formula	来源植物 Plants	杀虫活性 Insecticidal activity	参考 文献 Ref.
黄原氧基醇- $\gamma,\gamma$ -二甲基烯丙基醚 Xanthoxylol- $\gamma,\gamma$ -dimethylallylether		花椒树皮 <i>Z. piperitum</i> bark	淡色库蚊 <i>C. pipiens pallens</i> LC <sub>50</sub> = 0.27 mg/L	[22]
其他 others				
菠菜甾醇 Spinasterol		药西瓜叶子 <i>Citrullus colocynthis</i> leaves	甘蓝蚜 <i>Brevicoryne brassicae</i> LC <sub>50</sub> = 32.36 mg/L (接触毒性)	[26]
去氧薇甘菊内酯 Deoxymikanolide		薇甘菊; 三叶草 <i>Mikania micrantha</i> Bunge; <i>Buddlej aalbiflora</i> Hemsl	小菜蛾 <i>P. xylostella</i> LC <sub>50</sub> = 1.532 mg/L	[24]
2,3-二甲基马来酸酐 2,3-Dimethylmaleic anhydride		芋头 (湿生草本) <i>Colocasia esculenta</i> var. <i>esculenta</i> (L.) Schott	熏蒸剂 Fumigant 谷蠹 <i>Rhyzopertha dominica</i> LC <sub>50</sub> = 3.60 μg/L	[27]
肉桂酸 Cinnamic acid		山胡椒属 (胡椒目: 胡椒科) <i>Piper ribesoides</i> (Piperales: Piperaceae)	甜菜夜蛾 <i>Spodoptera exigua</i> LD <sub>50</sub> = 0.17 μg/larva	[28]
2-溴-1,4-萘二酮 2-Bromo-1,4-naphthadione		紫荆心材 <i>Cercis chinensis</i> heartwood	淡色库蚊 <i>C. pipiens pallens</i> LC <sub>50</sub> = 1.12 μg/mL	[29]
$\beta$ -细辛脑 $\beta$ -Asarone		菖蒲 <i>Acorus calamus</i> L.	烟粉虱 (亚致死作用) <i>Bemisia tabaci</i> (sublethal effects) (LC <sub>25</sub> = 4.70 mg/L)	[30]
8-姜烯酚 8-Gingerol		生姜根茎 <i>Zingiber officinale</i> Roscoe rhizomes	草地贪夜蛾 <i>Spodoptera frugiperda</i> LD <sub>50</sub> = 3.96 μg/larva	[31]
<i>N</i> -羟基马兜铃酰胺 I <i>N</i> -Hydroxyaristolactam I		北马兜铃的果实 Fruits of <i>Aristolochia contorta</i> Bunge	埃及伊蚊 <i>Aedes aegypti</i> LC <sub>50</sub> = 3.54 μg/mL	[32]

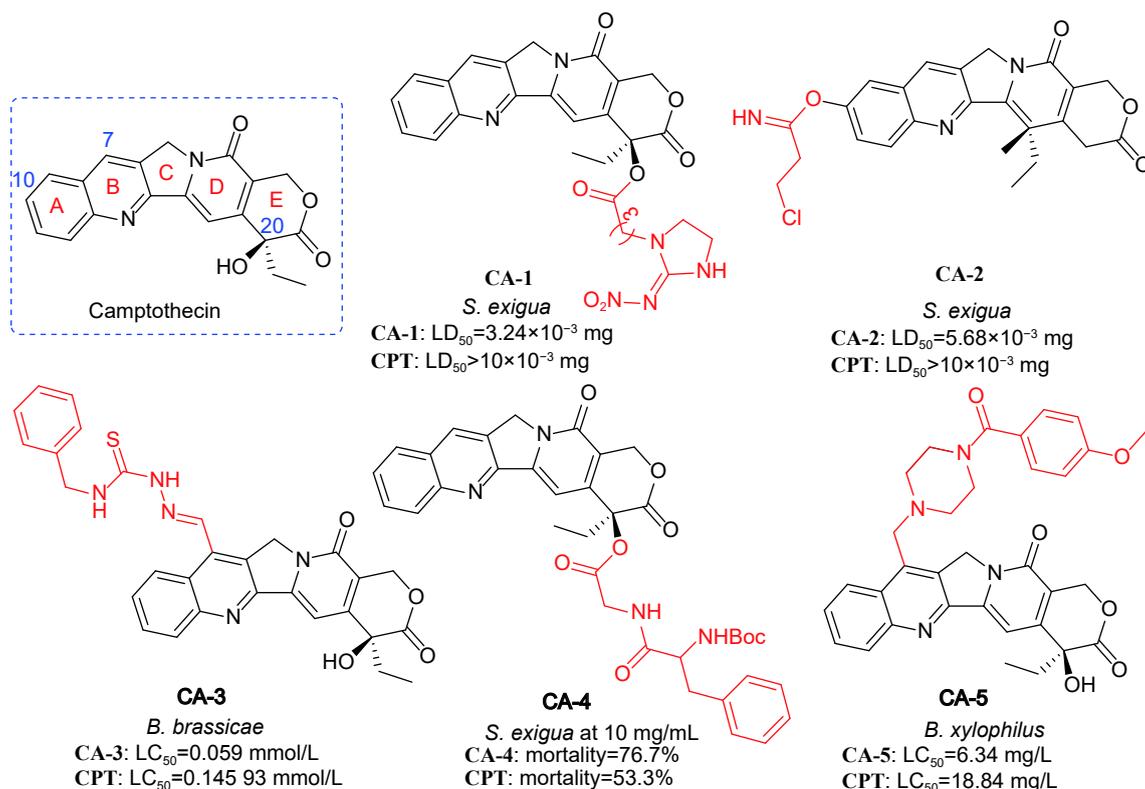
的生物活性。目前植物体内提取发现的生物碱有 12 000 多个结构, 多分布在茄科植物的种子、果实、花、茎等部位。按照结构可以分为喹啉类生物碱、哌啶类、吡啶类、吲哚类、嘌呤类和甾体

类等, 大多数生物碱在低浓度时表现出理想的杀虫活性。本综述着重针对 2015 年至今所报道的生物碱类新衍生物作总结说明。

### 3.1.1 喹啉类生物碱 喜树碱 (camptothecin, CPT)

(图式 1) 是一类从喜树 *Camptotheca acuminata* Decne 中分离的碱性含氮有机化合物, 该类天然产物一般既具有抗癌药物活性, 又具有杀虫活性。2019 年, Yang 等<sup>[33]</sup> 报道了通过 CPT 酯化衍生获得的含 2-硝基氨基咪唑啉侧链系列衍生物 CA-1, 与 CPT 相比该类化合物明显增加了对甜菜夜蛾 *Spodoptera exigua* 幼虫的触杀毒性, 同时发现该类化合物对拓扑异构酶 I (DNA-topoisomase I, Top1) 的抑制活性大大降低。CPT 的 A 环引入 1-氯-2-异氰酸乙烷得到的喜树碱衍生物 CA-2, 则通过靶向抑制 Top1 对 *S. exigua* 具有高效接触致死活性。Wu 等<sup>[34]</sup> 将尿素、硫脲和酰基硫脲等基团引入到 CPT 的 B 环, 获得的所有衍生物对甘蓝蚜虫 *Brevicoryne brassicae* 均显示出良好的活性,

CA-3 对甘蓝蚜虫的  $LC_{50}$  值为 0.059 mmol/L, 远高于 CPT ( $LC_{50} = 0.146$  mmol/L)。Wang 等<sup>[35]</sup> 将喜树碱 C-20 位引入 *t*-Boc 氨基酸得到一系列衍生物, CA-4 对 *S. exigua* 的接触毒性高于 CPT。Li 等<sup>[36]</sup> 根据类同合成法和亚结构连接法, 通过在 CPT 的 C-7 位进行结构修饰, 得到了新型 7-(1-酰基哌嗪-4-基) 甲基喜树碱衍生物 CA-5, 对松材线虫 *Bursaphelenchus xylophilus* 的  $LC_{50}$  值可达到 6.34 mg/L, 远高于 CPT ( $LC_{50} = 18.84$  mg/L)。进一步研究发现, 昆虫 II 组和 h 组几丁质酶是 CPT 及其衍生物的新型分子靶点, 其杀虫活性与化合物的分子结构和害虫的中肠环境密切相关, 这些发现为开发基于 CPT 的杀虫剂提供了有益的思路<sup>[37]</sup>。

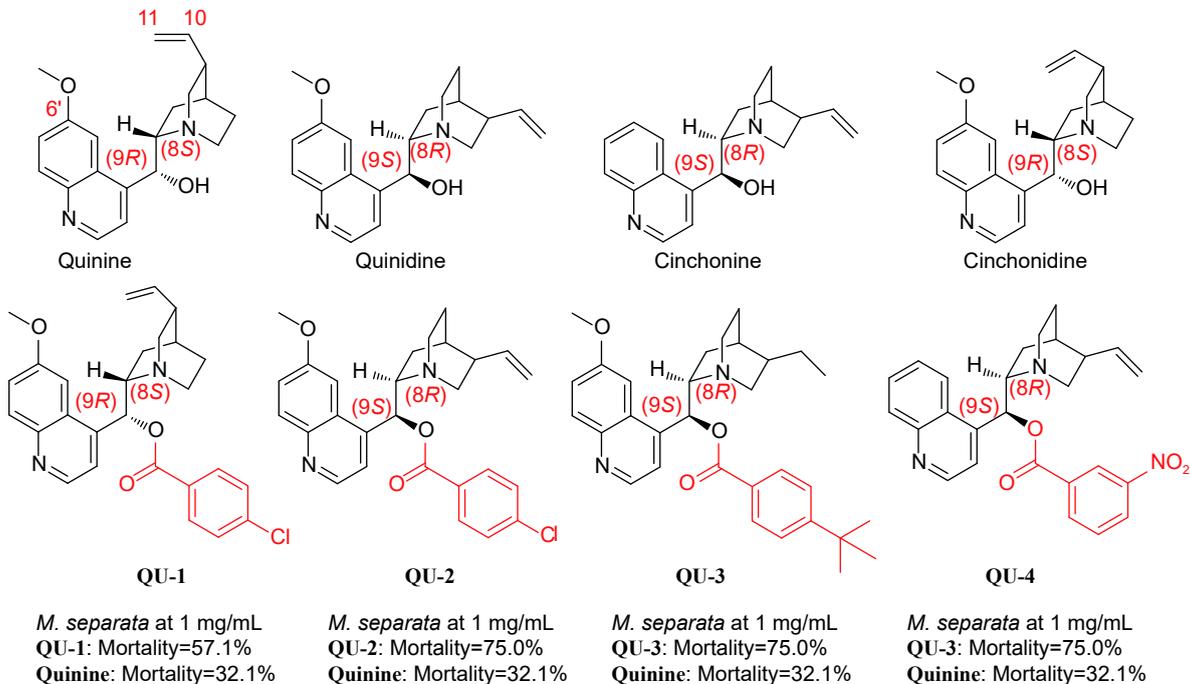


图式 1 喜树碱新型衍生物及其杀虫活性

Scheme 1 Novel camptothecin derivatives and their insecticidal activities

奎宁 (quinine, 图式 2) 是金鸡纳树皮中提取的主要生物碱, 表现出良好的杀虫和抗菌活性。奎宁丁 (quinidine)、辛可尼 (cinchonine) 和辛可尼定 (cinchonidine) 是奎宁的类似物, 具有与奎宁相似的生物活性。Che 课题组<sup>[38-40]</sup> 将奎宁、奎宁丁、辛可尼和辛可尼定 C-9 位羟基部分与苯甲酸衍生物酯化获得了高活性系列化合物。其中 QU-1、QU-2、QU-3 和 QU-4 在 1 mg/mL 的质量浓度下对东方粘虫 *Mythimna separata* Walker 的触杀致死

率分别是 57.1%、75.0%、75.0% 和 75.0%。因此, 奎宁类化合物作为杀虫剂的构效关系可以总结为: ① C-9 位羟基是非活性必需基团, 羟基经酰氧基修饰后, 杀虫活性显著提高; ② C-8/9 位构型对杀虫活性很重要, 其中 C-9 位 *S* 构型最优; ③ C-10,11 位双键的修饰是可以接受的, 双键的还原衍生增强了杀虫活性; ④ 奎宁环是活性必需基团, 打开奎宁环后活性降低; ⑤ 6'-OCH<sub>3</sub> 是非活性必需基团, 去除该基团活性仍然可以保持。



图式 2 奎宁类生物碱新型衍生物及其杀虫活性

Scheme 2 Novel quinine alkaloid derivatives and their insecticidal activities

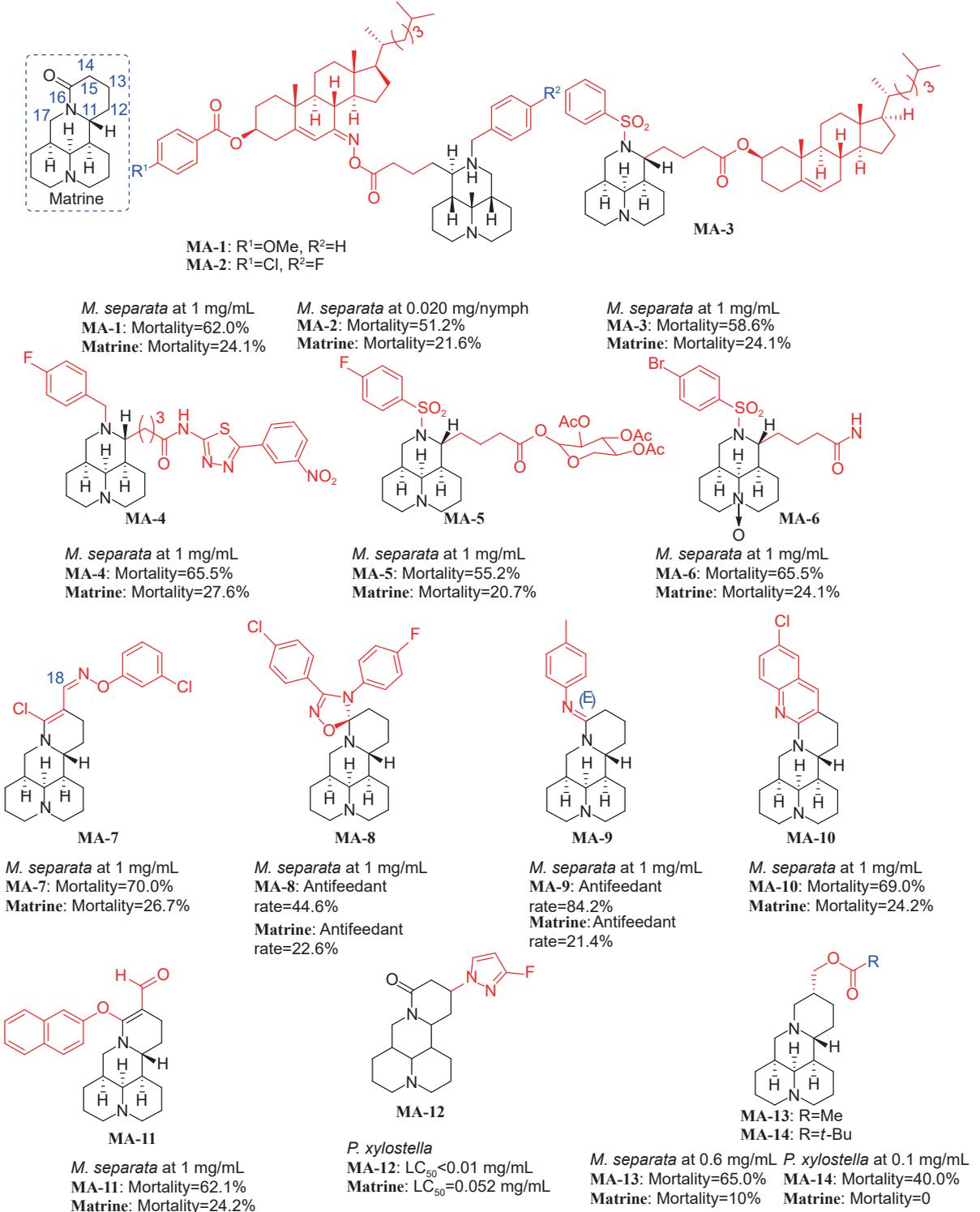
3.1.2 哌啶类生物碱 苦参碱 (matrine, 图式 3) 是从苦参属植物 (豆科植物) 中分离出来的一类生物碱, 杀虫活性以触杀为主, 胃毒为辅, 活性相对较低, 多与其他杀虫剂配伍使用。目前, 苦参碱的结构修饰主要集中在 C-11、C-12、C-13、C-14 和 C-15 位。徐晖课题组针对苦参碱开展了一系列改构及衍生研究。将苦参碱的内酰胺环打开, 合成了胆固醇-苦参碱偶联物, 化合物 **MA-1** 对 *M. separata* 的杀虫活性分别是胆固醇和苦参碱的 3.0 倍和 2.6 倍; 化合物 **MA-2** 在 20  $\mu\text{g}/\text{nymph}$  的剂量下对 *P. xylostella* 口服毒性分别是胆固醇和苦参碱的 2.8 倍和 2.0 倍<sup>[41]</sup>; 此外, 在胆固醇-苦参碱偶联物的基础上, 引入 *N*-苯基磺酰基, **MA-3** 对 *M. separata* 亦具有良好的杀虫活性<sup>[42]</sup>。将苦参碱的内酰胺环打开后, 引入噻唑、单糖和磺酸等不同片段, **MA-4** 对 *M. separata* 的杀虫活性是苦参碱的 2.4 倍<sup>[43]</sup>, **MA-5** 对 *M. separata* 的杀虫活性是苦参碱的 2.6 倍<sup>[44]</sup>, 化合物 **MA-6** 在 1 mg/mL 下对 *M. separata* 致死率可达到 65.5%<sup>[45]</sup>。该课题组制备的另一系列苦参碱 15-氯-18-胍基醚衍生物, 化合物 **MA-7** 对 *M. separata* 在 1 mg/mL 的致死率可达到 70%, 远高于苦参碱<sup>[46]</sup>; 通过在 C-15 引入螺-1,2,4-噁二唑啉片段, 化合物 **MA-8** 对 *M. separata* 的拒食活性是苦参碱的两倍<sup>[47]</sup>; 在 C-15 位引入亚胺类取代基, 化合物 **MA-9** 对 *M. separata*

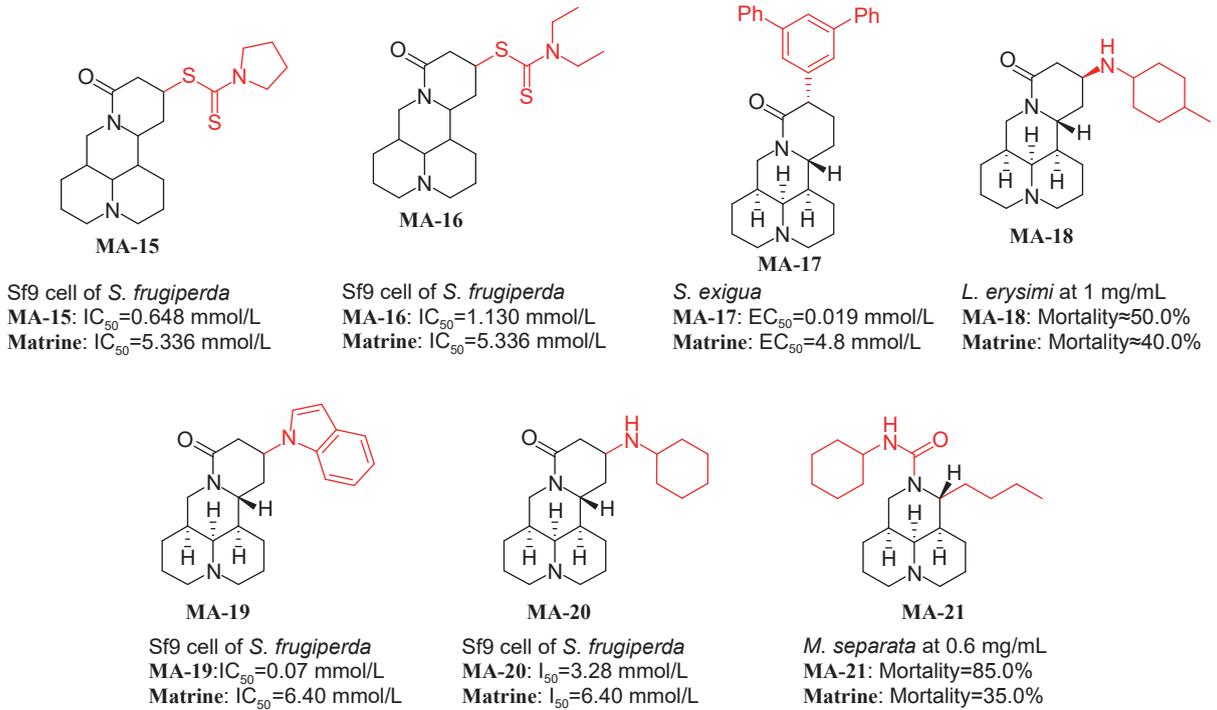
拒食活性是苦参碱的 3.9 倍<sup>[48]</sup>; 在 C-14 和 C-15 位引入喹啉环, 21-氯喹啉苦参碱 **MA-10** 对 *M. separata* 表现出良好的杀虫活性<sup>[49]</sup>; 在 C-14 和 C-15 位分别引入甲酰基和芳氧基/甲氧基, 化合物 **MA-11** 表现出比苦参碱更好的生长抑制活性<sup>[50]</sup>。Cheng 等<sup>[51]</sup> 将卤代吡唑基团引入苦参碱的 C-13 位, 氟代吡唑基团 (**MA-12**) 的引入可显著提高苦参碱对 *M. separata*、*P. xylostella* 和草地贪夜蛾 *Spodoptera frugiperda* 的杀虫活性。Ni 等<sup>[52]</sup> 合成了 14-羟甲基-15-脱氧苦参碱的酯类衍生物, 大多数衍生物对 *M. separata* 和 *P. xylostella* 表现出良好的杀虫活性, **MA-13** 在 600  $\mu\text{g}/\text{mL}$  下对 *M. separata* 的致死率为 65%, **MA-14** 在 0.1 mg/mL 下对 *P. xylostella* 的致死率为 40%。He 等<sup>[53]</sup> 合成了含二硫代碳酸酯取代的苦参碱衍生物 **MA-15** 和 **MA-16**, 与苦参碱 ( $\text{IC}_{50} = 5.336 \text{ mmol/L}$ ) 相比, 这两种新化合物对 Sf9 细胞的  $\text{IC}_{50}$  分别降至 0.648 mmol/L 和 1.130 mmol/L, 细胞生物学实验说明了诱导细胞凋亡从而抑制昆虫细胞增殖可能是苦参碱发挥杀虫作用的机制。Huang 等<sup>[54]</sup> 使用  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NiXantphos}$  催化了苦参碱 C-14 位直接芳基化, 3,5-二苯基苯类似物 **MA-17** 表现出最有效的杀甜菜夜蛾活性 ( $\text{EC}_{50} = 0.019 \text{ mmol/L}$ ), 是苦参碱的 25 倍。Cheng 等<sup>[55-56]</sup> 将吡啶和环己氨基引入苦参碱的 13 位, **MA-18** 对萝卜蚜 *Lipaphis erysimi* 的杀虫活性明显

强于苦参碱, **MA-19** 和 **MA-20** 对草地贪夜蛾 Sf9 昆虫细胞系的活性均优于苦参碱, 表明芳香环和脂肪环的引入可显著提高苦参碱的生物活性。Ni 等<sup>[57]</sup> 合成了 *N*-取代-11-丁基苦参碱衍生物 **MA-21**, 该化合物在 600  $\mu\text{g/mL}$  下对 *M. separata* 致死率可达到 85%, 远高于苦参碱。

胡椒碱 (piperine, 图式 4) 是胡椒科植物特有的

一种生物碱, 具有良好的抗炎、杀菌和杀虫作用。Tantawy 等<sup>[58]</sup> 设计并合成了一系列基于胡椒碱的二烯酰肼衍生物, 例如化合物 **PI-1** ( $\text{LC}_{50} = 0.094 \text{ mg/mL}$ ) 表现出比胡椒碱 ( $\text{LC}_{50} = 0.357 \text{ mg/mL}$ ) 和溴氰菊酯 ( $\text{LC}_{50} = 1.457 \text{ mg/mL}$ ) 更高的杀淡色库蚊 *Culex pipiens* 活性。Yang 等<sup>[59]</sup> 合成了含异噁唑啉/吡唑啉侧链的胡椒碱类似物, 其中, 化合物



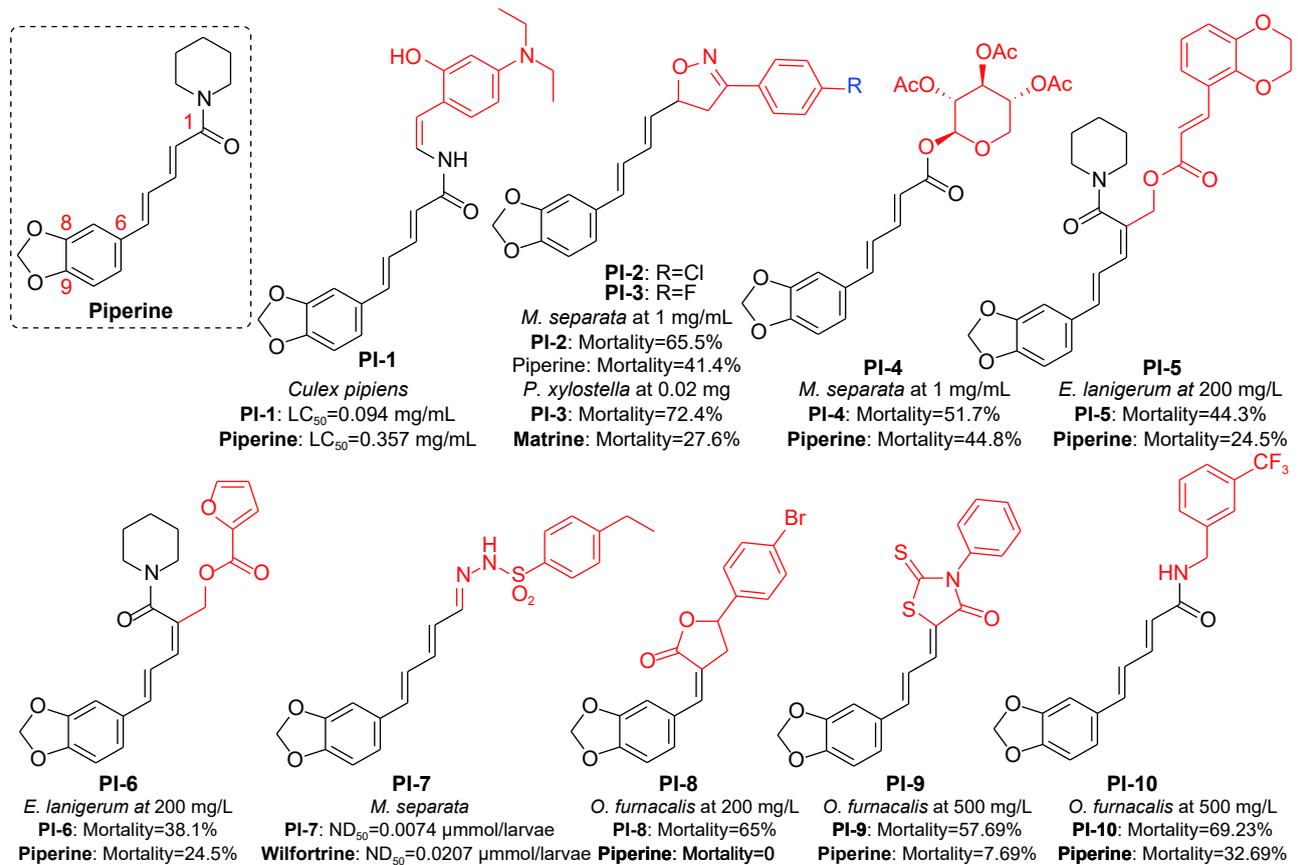


图式 3 苦参碱其衍生物

Scheme 3 Structures of matrine and its derivatives

**PI-2** 对 *M. separata* 表现出比川楝素更强的生长抑制活性, 化合物 **PI-3** 对 *P. xylostella* 的口服毒性与

川楝素相比明显提升。Huang 等<sup>[60]</sup> 制备了一系列单糖-胡椒酸/类胡椒酸结合物, 在所有的衍生物



图式 4 胡椒碱及其衍生物

Scheme 4 Structures of piperine and its derivatives

中, **PI-4** 对 *M. separata* 表现出最好的杀虫活性。Li 等<sup>[61-62]</sup> 应用 Vilsmeier-Haack-Arnold (VHA) 反应得到了胡椒碱的关键中间体醛, 由此衍生出一系列胡椒碱类似物, 化合物 **PI-5** 对苹果绵蚜 *Eriosoma lanigerum* 的杀虫活性是胡椒碱的 1.8 倍, **PI-6** 对 *E. lanigerum* 的杀虫活性是胡椒碱的 1.6 倍。Qu 等<sup>[63]</sup> 合成了一系列基于胡椒碱的苯磺酰胺衍生物, 其中, **PI-7** 对 *M. separata* 表现出强效麻醉活性, 其半数麻醉剂量 (ND<sub>50</sub>) 为每只幼虫 0.0074 μmol, 其活性远高于雷公藤春碱和雷公藤吉碱。此外, **PI-7** 显示出对 *M. separata* 乙酰胆碱酯酶 (AChE) 选择性抑制活性。杨青课题组<sup>[64-66]</sup> 发现, 胡椒碱对 3 种几丁质酶 *OfChtI*、*OfChtII* 和 *OfChi-h* 均有抑制活性 ( $K_i = 43.78\sim 83.03$  μmol/L), 该课题组基于这 3 种酶的结构, 分别设计了含丁烯内酯、罗丹宁和苄胺基团等不同系列的新型胡椒碱衍生物, **PI-8**、**PI-9** 和 **PI-10** 对亚洲玉米螟 *Ostrinia furnacalis* 的杀虫活性明显高于胡椒碱。

### 3.2 萜烯类

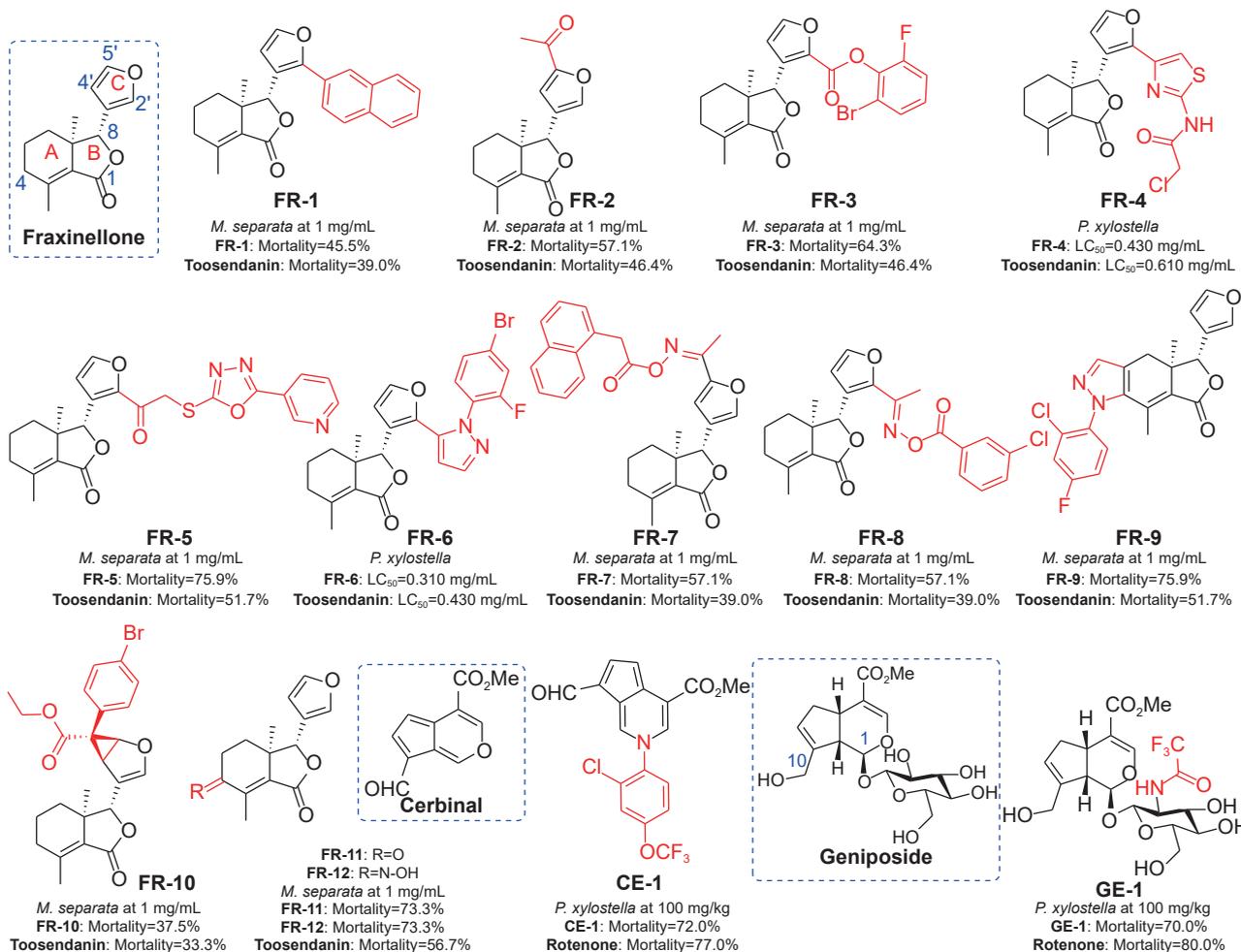
萜烯类化合物是天然产物中结构最多、种类最丰富的化合物, 可根据异戊二烯原则, 即不同碳数及组成结构进行线性排列, 形成多个异戊二烯单元组成的头尾相连的异戊二烯聚合体, 少部分萜类化合物也会以各种含氧衍生物的形式存在。早期研究表明具有杀虫活性的萜烯化合物主要包括蒎烯、单萜类、倍半萜、二萜类、三萜类等, 这类杀虫剂作用方式主要有驱避、拒食、抑制生长发育, 破坏害虫信息传递和交配, 兼有触杀和胃毒作用。最受关注的有印楝素 (azadirachtin)、川楝素 (toosendanin) 和苦皮藤素 (celangulin) 等, 已经开发为商业植物源杀虫剂。21 世纪以来, 我国开发出各种剂型和不同含量的印楝素、川楝素、苦皮藤素杀虫制剂用于农业生产。随着绿色农药发展需求的不断增加, 近年来很多新型的具有杀虫活性的萜烯类化合物被报道, 如单萜 (桉酮、梲子醛)、倍半萜 (诺卡酮、吉马酮) 和二萜类 (穿心莲内酯) 等。

3.2.1 单萜 桉酮 (fraxinellone, 图式 5) 是一种柠檬苦素, 主要从楝 *Melia azedaach* 和川楝 *M. toosendan* 中分离出来, 已被用于低毒性的商业植物农药, 以控制鳞翅目昆虫害虫。Dong 等<sup>[67]</sup> 在桉酮的 C 环上进行溴代修饰的衍生物对 *M. separata* 的杀虫活性明显提高, 尤其在 C-2' 位置的溴代, 随后与萘酚进行 Suzuki-Miyaura 偶联反应生成 **FR-1**,

对 *M. separata* 表现出更强的杀虫活性。桉酮的呋喃环 (C 环) 对于展示其杀虫活性至关重要, 当 C 环的 C-5' 位被乙酰化后 (**FR-2**, 57.1%) 对 *M. separata* 的致死率明显高于卤素取代<sup>[68]</sup>。Yang 等<sup>[69]</sup> 在呋喃环 C-2' 位进行结构修饰, 得到了一系列酯类衍生物, **FR-3** 对 *M. separata* 杀虫活性高于川楝素。Guo 等<sup>[70-73]</sup> 分别在 C 环的 C-2' 位和 C-5' 进行结构修饰, 发现在 C-2' 和 C-5' 分别延伸出一个 *N*-(1,3-噻唑-2-基) 甲酰胺 (**FR-4**)、新型噁二唑基硫醚 (**FR-5**)、*N*-苯基吡唑 (**FR-6**) 和脲酯 (**FR-7** 和 **FR-8**) 能明显提升其对 *M. separata* 和 *P. xylostella* 的杀虫活性, **FR-5** 在所有衍生的结构类似物中对 *M. separata* 的致死率最高 (75.9%), **FR-4** 和 **FR-6** 对 *P. xylostella* 的杀虫活性也比川楝素更有效。Guo 等<sup>[74]</sup> 制备了一系列新型 *N*-苯基吡唑杂环化合物, 化合物 **FR-9** 在 1 mg/mL 的浓度时, 对 *M. separata* 的致死率可达到 75.9%。Yang 等<sup>[75]</sup> 在 C 环的 C-4',5' 的双键上进行 Rh (II) 催化的环丙烷化, 半合成了其环丙基类似物 **FR-10** (37.5%), 其显示出比川楝素 (33.3%) 略高的 *M. separata* 致死率。Li 等<sup>[76]</sup> 在桉酮 C-4 或 C-10 位引入羰基或脲取代基, 化合物 **FR-11** 和 **FR-12** 对 *M. separata* 显示出比川楝素更强的杀虫活性。

梲子醛 (cerbinal) 和梲子苷 (geniposide) 是一类环烯醚萜类天然产物, 具有抗真菌活性和抗病毒活性, Li 等<sup>[77]</sup> 将梲子醛结构中的环烯醚萜替换为 *N*-取代的环戊基 [c] 吡啶, 发现 **CE-1** 对 *P. xylostella* 具有与梲子醛和鱼藤酮相当的杀虫活性。Xia 等<sup>[78]</sup> 在梲子苷的 C-1 位糖苷部分或 C-10 位进行结构修饰, **GE-1** 对 *P. xylostella* 具有与鱼藤酮相当的杀虫活性。

3.2.2 倍半萜 倍半萜烯是一种含量丰富的天然产物, 通常存在于植物精油中。诺卡酮 (nootkatone, 图式 6) 是一种从阿拉斯加黄雪松 *Chamaecyparis nootkatensis* 中分离出的倍半萜类化合物, 具有抗菌、杀虫、抗癌等多种药理活性, 对各种白蚁、蚊类、蟑螂、黑腹果蝇、*M. separata* 和 *P. xylostella* 等杀虫效果显著<sup>[79]</sup>。研究表明, 诺卡酮对乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 抑制活性较弱, 其是一种 GABA 门控氯离子通道拮抗剂, 以类似于苦味毒素的方式拮抗昆虫 GABA 受体以诱导致死<sup>[80]</sup>。Galisteo Pretel 等<sup>[81]</sup> 在诺卡酮的 C-3 位引入双键 (**NO-1**), 对 *M. separata* 的杀虫活性提高



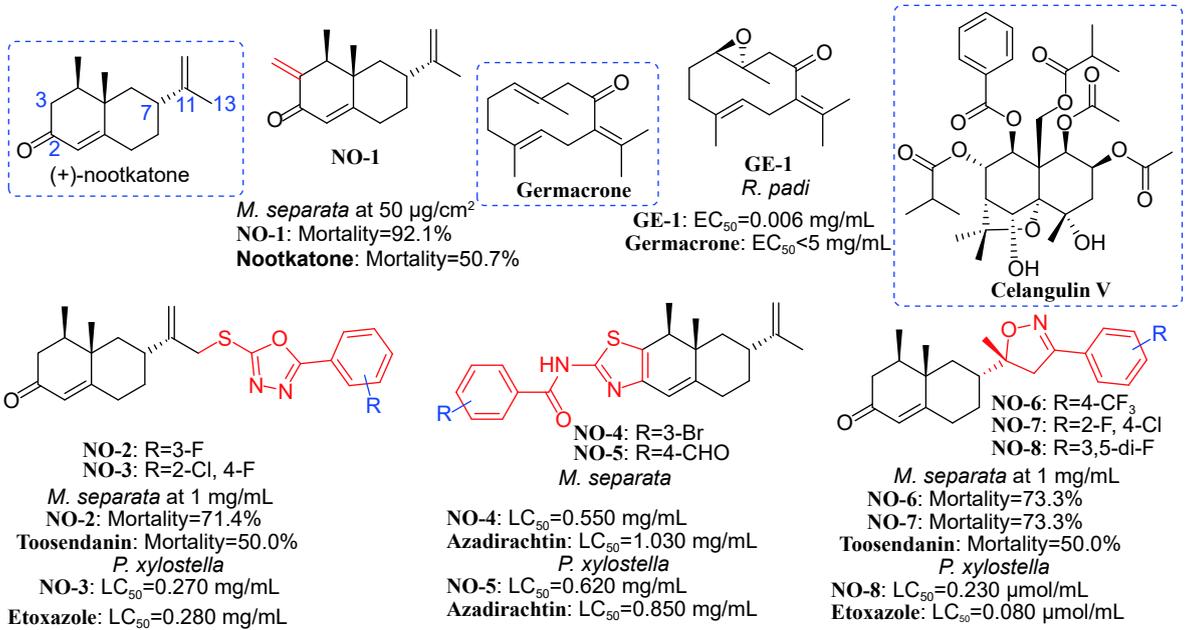
图式 5 单萜类植物源杀虫剂及其新型衍生物

Scheme 5 Structures of monoterpene botanical insecticides and their novel derivatives

了 40% 以上。Yang 等<sup>[82]</sup> 在诺卡酮的 C-13 位引入含有卤代苯基的 1,3,4-噁二唑/噻二唑硫醚, 相较于诺卡酮而言, 合成的部分化合物表现出对 *M. separata* 和 *P. xylostella* 更高的杀虫活性, **NO-2** 表现出对 *M. separata* 最有效的生长抑制活性 (71.4%), **NO-3** 对 *P. xylostella* 的杀虫活性是川楝素的 3.37 倍 (LC<sub>50</sub> = 0.270 mg/mL vs 0.910 mg/mL), 略高于乙螨唑 (LC<sub>50</sub> = 0.280 mg/mL)。他们通过与 1,3-噁唑进行分子杂交制备了 *N*-(1,3-噁唑-2-基) 甲酰胺融合的诺卡酮, 合成出用于害虫管理的天然衍生杀虫剂, 其中 **NO-4** 对 *M. separata* 的致死率是印楝素的 1.87 倍, **NO-5** 也表现出比印楝素高 1.37 倍的 3 龄 *P. xylostella* 杀虫活性<sup>[83]</sup>。此外, 在诺卡酮的 C-11 位置与不同的 *N*-羟基苯甲酰氯进行 [3 + 2] 环加成, 合成出一种含有异噁唑啉部分的诺卡酮衍生物, 其中 **NO-6** 和 **NO-7** 对 *M. separata* 的生长抑制活性均为 73.3%, 比川楝素高 23% 以上。**NO-8** 显示出明显的 *P. xylostella* 幼虫杀虫活

性 (LC<sub>50</sub> = 0.230 μmol/mL), 更接近于阳性对照乙螨唑 (LC<sub>50</sub> = 0.080 μmol/mL)<sup>[84]</sup>。大量诺卡酮的结构衍生物被合成, 表现出广泛的生物活性, 将有利于其进一步开发为天然衍生杀虫剂<sup>[85]</sup>。同样具有杀虫活性的倍半萜物质吉马酮 (germacrone, 图式 6) 是从大天竺葵 *Geranium macrorrhizum* 的精油中分离获得的具有抗蚜虫和抗蝉虫作用的化合物。Galisteo Pretel 等<sup>[86]</sup> 以吉马酮为起始原料进行结构修饰, 化合物 **GE-1** 对禾谷缢管蚜 *Rhopalosiphum padi* 的拒食活性远高于吉马酮。从卫矛科植物苦皮藤 *Celastrus angulatus* 中分离出的苦皮藤素 V (Celangulin V, 图式 6) 也是一种倍半萜类杀虫剂, 研究表明其通过抑制昆虫中肠杯状细胞膜囊泡中的 V-ATPase 而发挥作用<sup>[87]</sup>。

3.2.3 二萜类 穿心莲内酯 (andrographolide, 图式 7) 是从穿心莲 *Andrographis paniculata* 中分离出来的二萜类化合物, 具有广泛的生物学特性, 如抗菌、抗炎、抗肿瘤和杀虫活性<sup>[88-89]</sup>。为开发更多基



图式 6 新型倍半萜类植物源杀虫剂及其衍生物

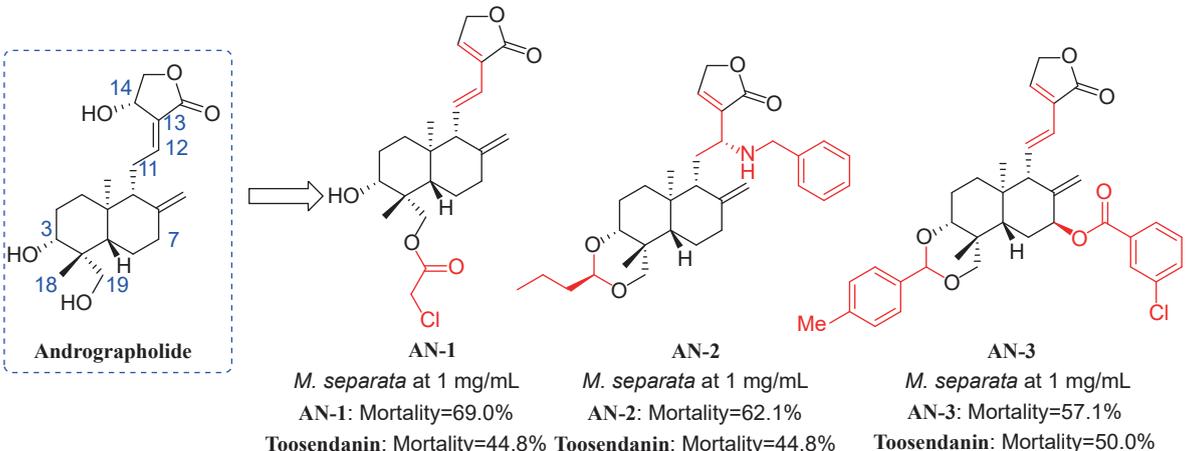
Scheme 6 Structures of sesquiterpene-derived insecticides and their new derivatives

于天然产物的杀虫剂, 徐晖课题组近年来制备了一系列穿心莲内酯结构衍生物, 并测试了其对 *M. separata* 等农业害虫的杀虫活性, 结果显示穿心莲内酯衍生物可能具有作为杀虫剂的应用潜力<sup>[90]</sup>。AN-1 是借鉴鬼臼毒素的酯化衍生物设计策略合成的一种 14-脱氧-11,12-二脱氢穿心莲内酯衍生物, 并在 C-19 位酯化, 具有显著的 *M. separata* 生长抑制活性 (69.0%)<sup>[91]</sup>。在合成的 12 $\alpha$ -取代) 苄氨基-14-脱氧穿心莲内酯衍生物中, AN-2 表现出比川楝素更有效的 *M. separata* 生长抑制活性 (62.1%)<sup>[92]</sup>。此外, Hao 等<sup>[93]</sup> 在穿心莲内酯的 C-7 位氧化合成了 7 $\beta$ -羟基穿心莲内酯衍生物后, 进一步酯化生成系列衍生物, 其中 AN-3 具有良好的 *M. separata*

生长抑制活性 (57.1%)。

### 3.3 苯酚类

植物中酚类物质丰富, 具有多种生理活性, 一些苯酚类天然产物也表现出效果显著的抗菌、杀虫活性。丹皮酚 (paeonol, 图式 8) 是从牡丹 *Paeonia suffruticosa* 根皮中提取分离的酚类物质, 具有抗炎、抗癌、免疫调节、抑制植物病原真菌、抗植物寄生线虫以及利用熏蒸和接触作用杀虫驱卵等广泛的药理作用和生物活性, 可作用于乙酰胆碱酯酶 (AChE), 并显著影响突触中神经递质的正常传递<sup>[94]</sup>。近年来, Chen 等<sup>[95]</sup> 在开发硝基取代的腺丹皮酚衍生物过程中, 合成了一类 3/5 (3,5)-硝基取代的化合物, 发现 5-硝基取代的 PA-1



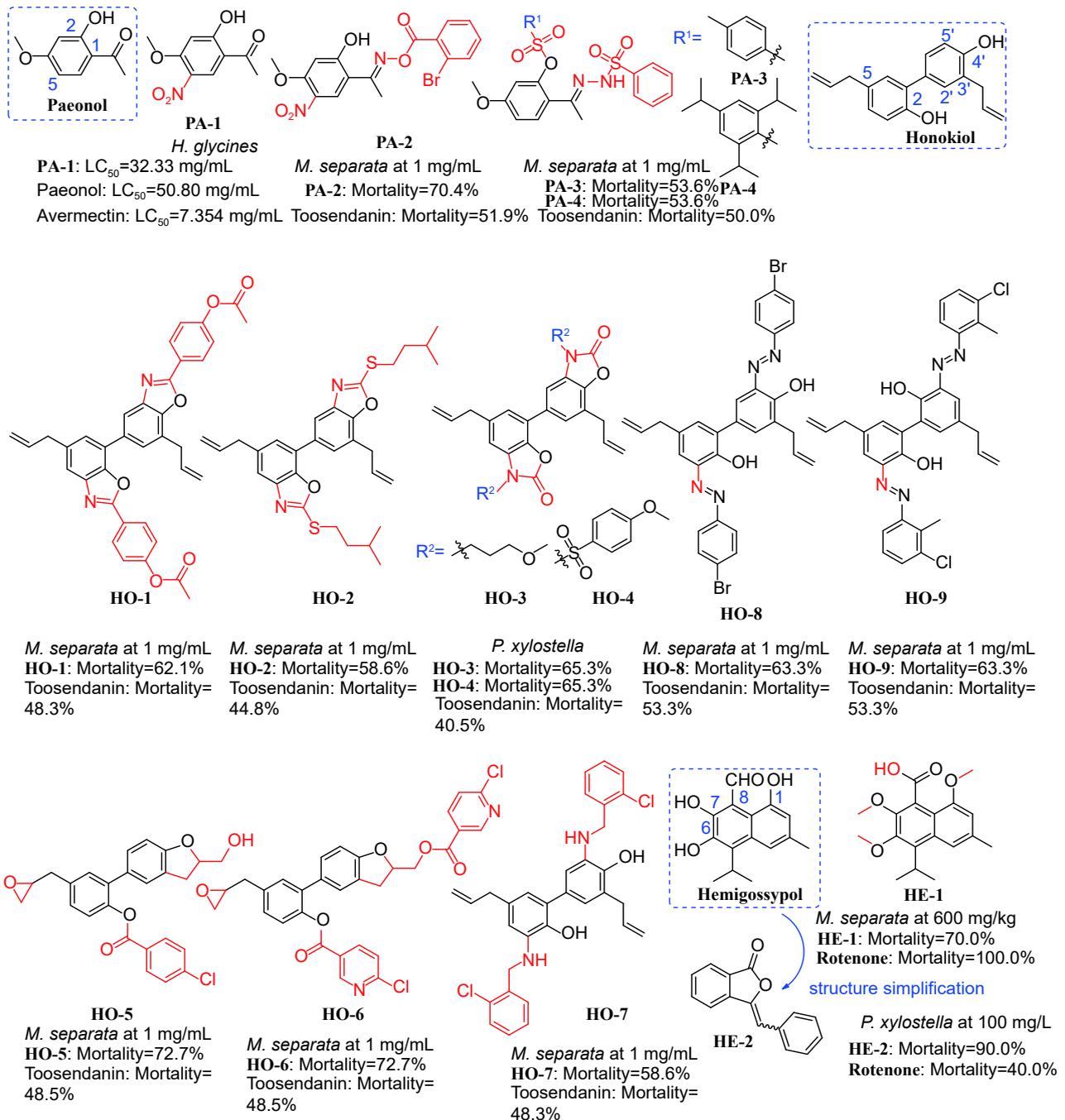
图式 7 穿心莲内酯及其衍生物

Scheme 7 Structures of andrographolide and its derivatives

具有显著的杀线虫活性 ( $LC_{50} = 32.331$  mg/mL), 高于随后衍生的脲类似物和丹皮酚 ( $LC_{50} = 50.804$  mg/mL)。他们同时合成了一类丹皮酚酯类衍生物, 其中 **PA-2** 表现出最有效的 *M. separata* 杀虫活性, 比川楝素提高了 18.5%, 是丹皮酚的 2.19 倍<sup>[96]</sup>。苯磺酰脲修饰的丹皮酚类衍生物对 *M. separata* 的杀虫活性也有明显提高, **PA-3** 和 **PA-4** 对 *M. separata* 的杀虫活性均为 53.6%, 比丹皮酚提高了 21.5%。

和厚朴酚 (honokiol, 图式 8) 是一种从传统中

药厚朴 *Magnolia officinalis* 中分离出的联苯多酚型化合物, 对其进行结构修饰以获得具有优异生物活性的候选药物或农药的研究已有报道。Yang 等<sup>[97]</sup> 合成了和厚朴酚的新型苯并咪唑衍生物, 发现含有 8-乙酰氧基苯基的 **HO-1** 对 *M. separata* 的杀虫效果显著。Zhi 等<sup>[98]</sup> 制备了两个系列的 8/8'-烷基硫醇-苯并咪唑和 *N*-烷基/磺酰基苯并咪唑酮的和厚朴酚衍生物, 并测试了对 *M. separata* 和 *P. xylostella* 幼虫的杀虫活性。**HO-2** 对 *M. separata* 表现出最有



图式 8 苯酚类植物源杀虫剂及其衍生物

Scheme 8 Structures of phenolic compounds-derived insecticides and their derivatives

效的杀虫活性, 最终死亡率为 58.6%, 同时, **HO-3** 和 **HO-4** (均为 65.3%) 显示出比植物源杀虫剂川楝素 (40.5%) 对 *P. xylostella* 更高的杀虫活性。Ren 等<sup>[99]</sup> 将广泛存在于天然产物和药物 (如鱼藤酮、雷米替尼) 中的苯并二氢咪喃核心骨架引入和厚朴酚的结构修饰中, 制备了一系列新的和厚朴酚单酯/二酯衍生物, 其中 **HO-5** 和 **HO-6** (均为 72.7%) 显示出比和厚朴酚 (33.4%) 高 2.1 倍的 *M. separata* 杀虫活性。此外, 他们还合成了一类和厚朴酚芳基甲胺衍生物, **HO-7** 对 *M. separata* 的杀虫活性最终死亡率可达 58.6%<sup>[100]</sup>。Yang 等<sup>[101]</sup> 合成了一系列和厚朴酚/厚朴酚偶氮衍生物, 化合物 **HO-8** 和 **HO-9** (均为 63.3%) 对 *M. separata* 杀虫活性高于阳性对照川楝素 (53.3%)。

半棉酚 (hemigossypol, 图式 8) 是棉酚 (gossypol) 的生物合成前体, 同时也是一种倍半萜类天然产物, 从接种白黄萎病菌 *Verticillium albo-atrum* 棉花茎的去皮组织中分离出来, 具有抗真菌活性, 但它暴露在空气中的稳定性差, 极大地限制了其进一步的开发利用。Li 等<sup>[102]</sup> 对半棉酚进行结构衍生, 醛基氧化和酚羟基甲基化的产物 **HE-1** 具有显著的杀虫活性, 对 *M. separata* 的杀虫活性为 70%。同时, 半棉酚酸内酯具有良好的空气稳定性。他们进一步简化了半棉酚酸内酯的结构, 通过打开半棉酚的萜环合成了一系列结构更简单的苯酞和香豆素衍生物, 对烟草花叶病毒显示出良好的活性<sup>[103]</sup>。苯酞衍生物 **HE-2** 对 *P. xylostella* 的杀虫效果显著, 在 100 mg/L 时对 *P. xylostella* 的致死率高于商业植物杀虫剂鱼藤酮 40%, 而且该化合物对多种农业害虫均显示出优异的杀虫活性。

### 3.4 香豆素类

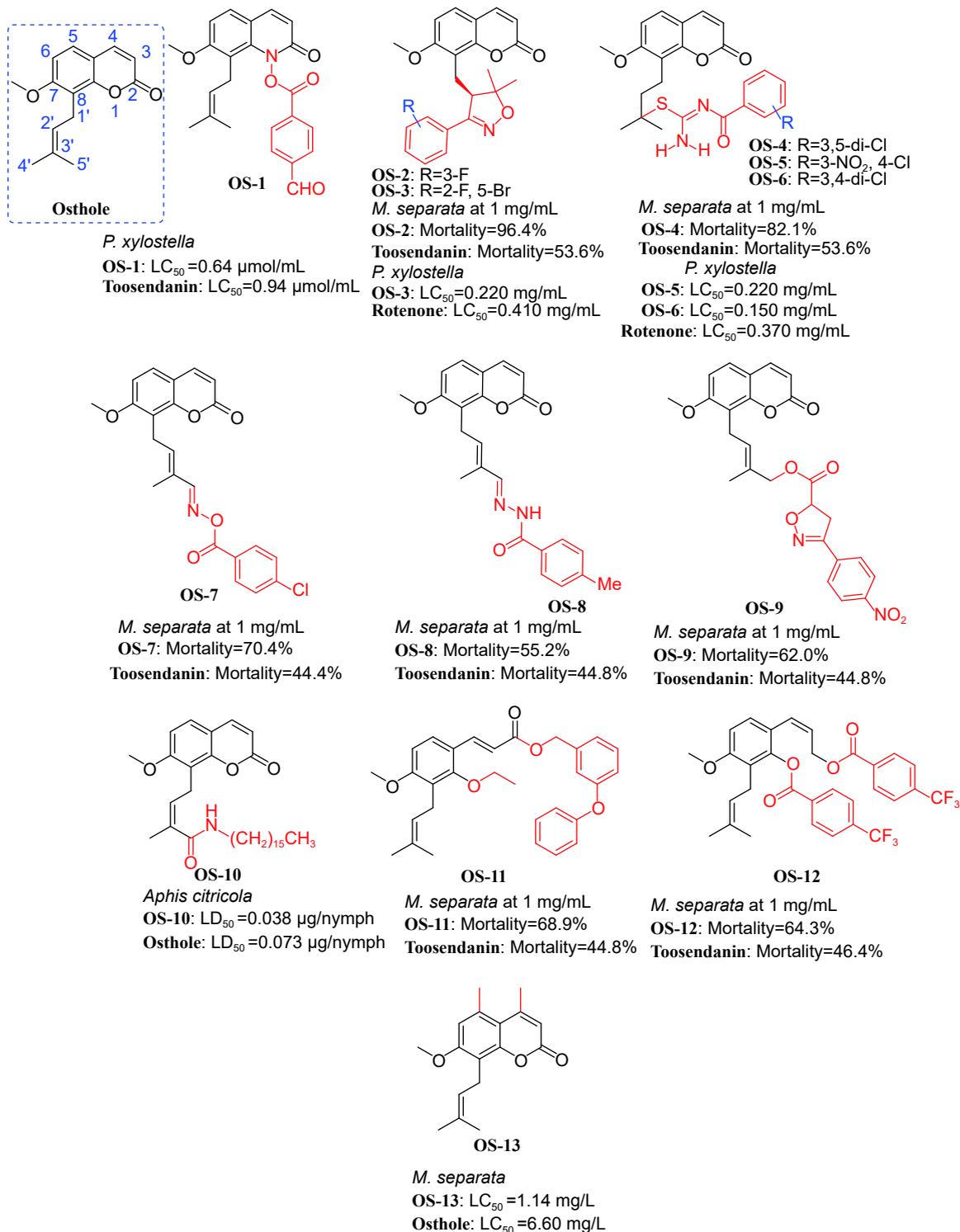
蛇床子素 (osthole, 图式 9) 是一种天然存在的香豆素化合物, 广泛分布于伞形科和芸苔科植物中, 在蛇床子 *Cnidium monnieri* (L.) Cusson 果实中的含量很高<sup>[104]</sup>。蛇床子素具有广泛的生物活性, 在我国长期作为农药, 对埃及伊蚊 *Aedes aegypti* 和淡色库蚊 *Culex pipiens pallens* 等多种蚊子幼虫表现出杀虫活性<sup>[105]</sup>。近年来, 许多蛇床子素衍生物被合成并作为对抗某些农作物害虫的杀虫候选剂。郭勇课题组<sup>[106]</sup> 在 *O*-1 位进行 *O*-酰基羟胺改造, 筛选出 **OS-1** 对 *P. xylostella* 的杀虫活性比川楝素更强 ( $LC_{50} = 0.64 \mu\text{mol/mL}$  vs  $0.94 \mu\text{mol/mL}$ ), 且在质量浓度为 1 mg/mL 时, *P. xylostella* 幼虫的

死亡率 (89.7%) 比蛇床子素 (51.7%) 和川楝素 (51.7%) 提高了 38%。随后在 C-2',3' 位的双键上引入异噁唑啉合成了蛇床子素的异噁唑啉衍生物, 其中 **OS-2** 对 *M. separata* 的致死率为 96.4%, 是蛇床子素和川楝素的 1.8 倍, 但对 *P. xylostella* 幼虫的致死率并没有优势, 而 **OS-3** 显示出比鱼藤酮 (rotenone) 更强的 *P. xylostella* 杀虫活性 ( $LC_{50} = 0.220 \text{ mg/mL}$  vs  $0.410 \text{ mg/mL}$ )<sup>[107]</sup>。在蛇床子素 C-3' 位引入 *N*-苯甲酰硫脲, **OS-4** 表现出最强的 *M. separata* 生长抑制作用 (82.1%), 同时 **OS-5** 和 **OS-6** 具有更有效的 *P. xylostella* 杀虫活性和更低的毒性<sup>[108]</sup>。他们在 C-8 位衍生出含脲酯片段和酰基脲结构的蛇床子素衍生物并测试了对 *M. separata* 的生长抑制作用, 其中 **OS-7** 显示出最明显的生长抑制作用 (70.4%)<sup>[109]</sup>, 另一个衍生物 **OS-8** 对 *M. separata* 的杀虫活性比蛇床子素 (34.5%) 提高了 1.6 倍<sup>[110]</sup>。徐晖课题组在 C-4' 位进行结构修饰, 引入异噁唑啉或酰胺片段, 在质量浓度为 1 mg/mL 时, **OS-9** 对 *M. separata* 幼虫的致死率为 62.0%<sup>[111]</sup>, **OS-10** 对苹果绣线菊蚜 *Aphis citricola* Van der Goot 的杀虫活性是蛇床子素的 1.9 倍<sup>[112]</sup>。此外, 徐晖课题组将蛇床子素的内酯结构打开, 设计合成了酰胺/酯衍生物, 化合物 **OS-11** 和 **OS-12** 对 *M. separata* 显示出更明显的生长抑制活性, 在 1 mg/mL 下最终死亡率分别为 68.9% 和 64.3%<sup>[113,114]</sup>。Li 等<sup>[115]</sup> 开发出一种格氏试剂高效合成蛇床子素衍生物的新方法, 化合物 **OS-13** 显示出对淡色库蚊 *C. pipiens pallens* 比蛇床子素更强的杀虫活性 ( $LC_{50} = 1.14 \text{ mg/L}$  vs  $6.60 \text{ mg/L}$ )。

### 3.5 木脂素类

木脂素是由两分子苯丙素单元氧化聚合而成的植物次生代谢产物。其中, 鬼臼毒素是典型的一种木脂素类植物源杀虫剂。鬼臼毒素 (podophyllotoxin, 图式 10) 是从柏科植物中分离到具有广泛生物活性的天然产物, 是一种五环体系芳基四氢萜木脂素。

为了提高鬼臼毒素杀虫活性, 研究人员针对 A-E 环进行了结构修饰: ① A 环的结构修饰: C-6 位和 C-7 位的亚甲二氧基桥对于杀虫活性至关重要。② B 环的结构修饰: C-5 位引入溴原子可以增强杀虫活性。徐晖课题组合成了一系列 2'-氯-5-溴或 2',5-二溴 4 $\alpha$ -酰氧基鬼臼毒素衍生物, 化合物 **PO-1** 对 *M. separata* 表现出的杀虫活性高于鬼臼毒素<sup>[116]</sup>。③ C 环的结构修饰: C-4 位是修饰的主要位置, 4 位  $\beta$  构型是提高杀虫活性的最佳构

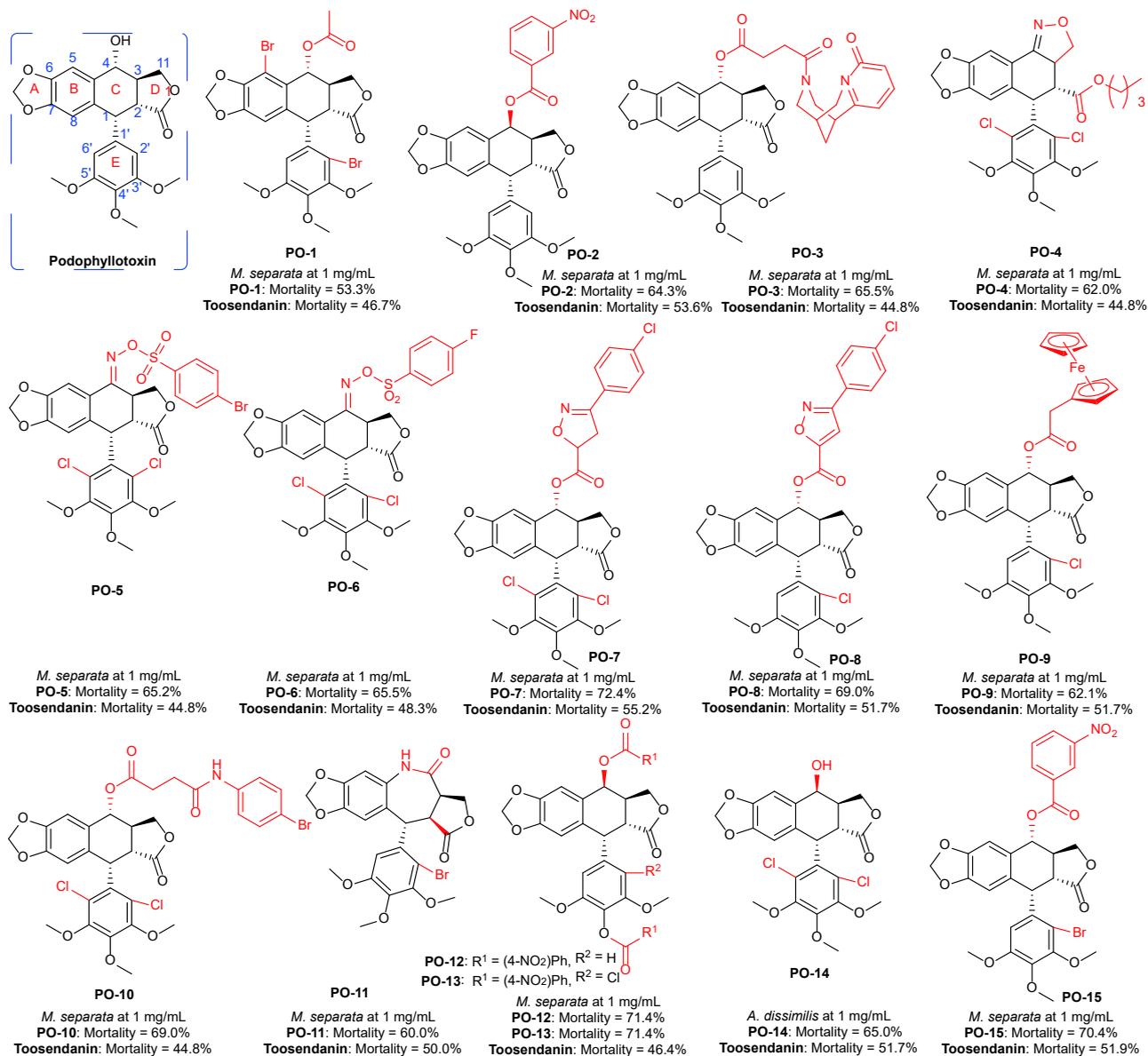


图式 9 蛇床子素及其衍生物

Scheme 9 Structures of osthole and its derivatives

型, 在 C-2 位引入卤素原子可以有效提高活性。Che 等<sup>[117]</sup>合成了一些 4 $\alpha$ / $\beta$ -酰氧基鬼臼毒素衍生物, 发现 4 $\beta$ -酰氧基部分对于获得更有效的化合物具有重要意义, 化合物 PO-2 显示出比鬼臼毒素更高杀虫活性。徐晖课题组在 C-4 位修饰, 将金雀花碱引入鬼臼毒素 4 $\alpha$  位得到化合物 PO-3, 表现

出比川楝素更高的杀虫活性<sup>[118]</sup>。此外, 他们将 C 环引入异噁唑啉与脲磺酸酯, 并测试了这些衍生物在 1 mg/mL 下对 *M. separata* 的杀虫活性。结果发现, 化合物 PO-4 对 *M. separata* 的致死率为 62.0%, PO-5 的致死率达 65.2%<sup>[119]</sup>, PO-6 的致死率为 65.5%<sup>[120]</sup>, 化 PO-7 的致死率为 72.4%<sup>[121]</sup>,



图式 10 鬼臼毒素及其衍生物

Scheme 10 Structures of podophyllotoxin and its derivatives

**PO-8** 的致死率为 69.0%<sup>[122]</sup>。该课题组在 C-4 位引入二茂铁基甲酰基或 2-二茂铁基乙酰氧基后, 发现化合物 **PO-9** 对 *M. separata* 表现出的杀虫活性高于川楝素<sup>[123]</sup>。另外, 徐晖课题组半合成了一系列鬼臼毒素的琥珀酸衍生物, 发现化合物 **PO-10** 在 1 mg/mL 下对 *M. separata* 的杀虫活性是鬼臼毒素的 2.1 倍<sup>[124]</sup>。他们通过亚硫酰氯介导的贝克曼重排反应制备了鬼臼毒素 7 元内酰胺环衍生物, 发现化合物 **PO-11** 对 *M. separata* 表现出比川楝素更强的杀虫活性<sup>[125]</sup>。④ D 环的结构修饰: 反式内酯是活性必需基团, 打开 D 环引入合适的基团可以得到高活性的衍生物。⑤ E 环的结构修饰: E 环的 C-4' 位引入卤素 (氯或溴) 原子或吩噻

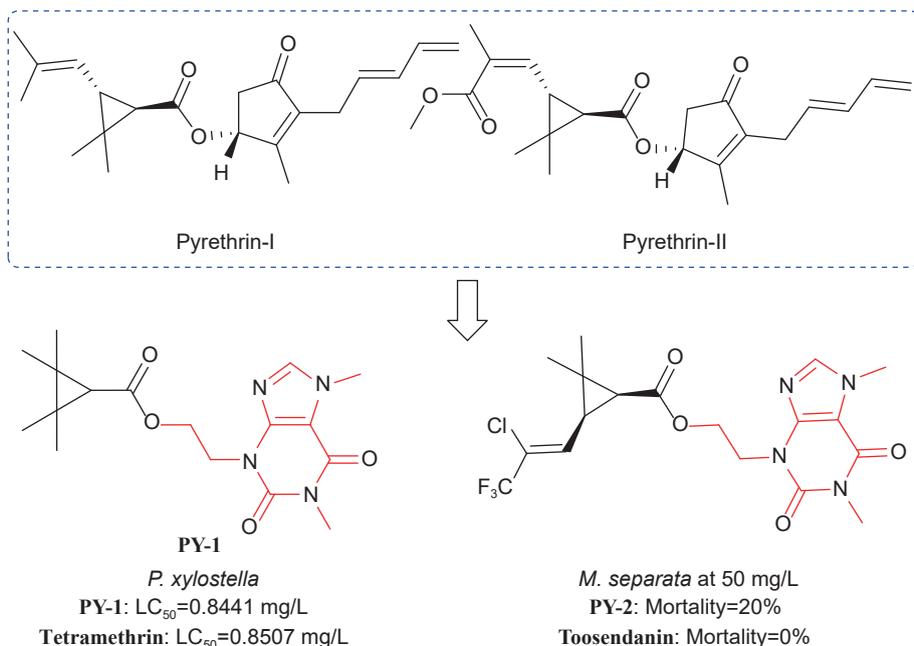
杂环可以得到活性更高的化合物, E 环 3,4,5-三甲氧基到 3,5-二甲氧基的轻微变化也可以增强杀虫活性。徐晖课题组合成了 4'-去甲氧基表鬼臼毒素和 2'-氯-4'-脱甲氧基表鬼臼毒素的两个系列酯衍生物, 化合物 **PO-12** 和 **PO-13** 表现出最有效的杀虫活性, 对 *M. separata* 的致死率为 71.4%<sup>[126]</sup>。Che 等<sup>[127]</sup> 评估了一系列鬼臼毒素衍生物对双委夜蛾 *Athetis dissimilis* Hampson 幼虫的杀虫活性, 发现 2',6'-二氯鬼臼毒素 (**PO-14**) 的杀虫活性最为显著, 在 1 mg/mL 下对 *A. dissimilis* 的致死率为 65.0%。同时, 徐晖课题组还发现鬼臼毒素衍生物 **PO-15** 通过阻断胰岛素受体 1 酪氨酸磷酸化, 诱导 *M. separata* 残翅并且降低其繁殖力, 由此推测昆虫胰

岛素受体可以作为一种新的靶点用于设计新型绿色杀虫剂<sup>[128]</sup>。

### 3.6 其他类

3.6.1 羧酸酯类 除虫菊素 (pyrethrins, 图式 11) 是从菊科菊属除虫菊亚属中提取的一类羧酸酯代谢物。Kawamoto 等<sup>[129]</sup>已实现了多种除虫菊素天然产物的手性全合成, 并比较其对蚊虫的杀虫活性 ( $KD_{50}$  和  $IC_{50}$ ), 得出结论: ①除虫菊酯 I > 除虫菊酯 II; ②除虫菊酯 I 和 II > 瓜叶菊酯 I 和 II >>

茺菊素 I 和 II。以除虫菊素为先导化合物, 科研工作者合成了一大批拟除虫菊酯类农药活性化合物。Zhang 等<sup>[130]</sup>通过亚乙基链的连接, 将拟除虫菊酯杀虫剂的环丙烷羧酸酯的关键药效团引入甲基黄嘌呤骨架, **PY-2** 对 *M. separata* 表现出良好的杀虫活性, **PY-1** ( $LC_{50} = 0.8441$  mg/L) 对 *P. xylostella* 的杀虫活性优于天然甲基黄嘌呤化合物咖啡因, 与商品化杀虫剂四氰菊酯相当 ( $LC_{50} = 0.8507$  mg/L)。

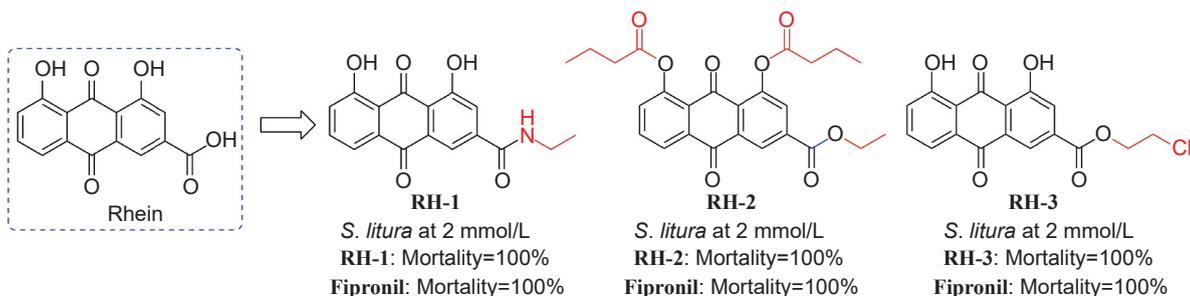


图式 11 除虫菊素及其新型结构衍生物

Scheme 11 Structures of pyrethrins and its new derivatives

3.6.2 蒽醌类 蒽醌类化合物是天然醌类化合物中种类最多也是最重要的一类结构, 其中大黄酸、芦荟大黄素和大黄素甲醚等具有较好的抑菌活性。Zhu 等<sup>[131]</sup>将大黄酸 (rhein, 图式 12) 的 1,8 位

羟基和羧基衍生化, 合成的化合物 **RH-1**、**RH-2** 和 **RH-3** 对斜纹夜蛾 *Spodoptera litura* 均显示出较强的杀虫活性。



图式 12 大黄酸及其衍生物

Scheme 12 Structures of rhein and its derivatives

## 4 总结与展望

本文对新型植物源天然产物杀虫剂的来源、

种类和作用机制以及最新发现的活性成分和结构修饰的研究进展作了分类论述。我国拥有丰富的植物资源, 目前已发现具有农药活性的植物约

4000 多个品种, 开发潜力巨大。但长期以来, 我国对植物源杀虫剂的研究与开发主要集中在筛选和发现更多的植物源上, 在对新型有效成分的发现和发掘、药效机制的深入探索和稳态化制剂的开发利用等方面存在不足。为解决上述开发应用过程中面临的诸多问题, 一方面需要强有力的政策支持和产学研用一体化科技创新合作, 另一方面, 在基础研究方面, 利用我国植物资源丰富的优势继续深入开展高活性杀虫剂成分的发掘、鉴定和药效机制研究尤为重要。此外, 应基于植物源天然产物特异性强和环境友好等特点通过结构衍生发现和发掘绿色杀虫剂及其他农药新产品。随着计算机技术的不断进步, 定量结构活性关系研究、计算机辅助分子设计乃至人工智能机器学习等技术的应用已成为开发新型杀虫剂和了解药物作用机制的主流方法。

同时, 影响植物源杀虫剂商业化开发的另一关键因素是活性化合物的来源问题。目前仍存在以下挑战性: 1) 从资源角度, 多数天然产物在植物中积累缓慢, 可获得的活性化合物含量较低。2) 从成本角度, 某些植物生长周期长, 达到可用于制备植物源杀虫剂的时间较长, 所投入的成本与化学合成杀虫剂相比较, 失去优越性; 同时, 制备和生产植物源杀虫剂过程中对材料的仓储、加工和产品保存需进行大规模的投资。3) 从环境保护角度, 在提取和合成植物源杀虫剂过程中使用的大量有机溶剂也会带来环境污染问题。大多数天然产物具有复杂的结构和多个手性中心, 化学合成过程复杂, 转化率低。近年来, 合成生物学的快速发展有望突破这些瓶颈, 通过应用合成生物学技术进行活性物质的生物合成研究, 可实现植物源杀虫剂活性物质的高效、低成本、绿色和规模化制备与生产。综上所述, 为实现我国生态农业、有机农业的可持续发展目标, 通过对植物源杀虫剂深入广泛的科学研究, 不断开发高效、安全、低成本的植物源杀虫剂新产品具有重要的经济意义、生态意义和社会意义。

## 参考文献 (References):

- [ 1 ] ZHAN X S, SHAO C F, HE R, et al. Evolution and efficiency assessment of pesticide and fertiliser inputs to cultivated land in China[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(7): 3771.
- [ 2 ] BOEDEKER W, WATTS M, CLAUSING P, et al. The global distribution of acute unintentional pesticide poisoning: estimations based on a systematic review[J]. *BMC Public Health*, 2020, 20(1): 1875.
- [ 3 ] GAIKWAD R, KAKDE R, KULKARNI A, et al. *In vitro* antimicrobial activity of crude extracts of *Jatropha* species[J]. *Curr Bot*, 2012, 3(3): 9-15.
- [ 4 ] HERNANDEZ-MORENO D, DE LA CASA-RESINO I, LOPEZ-BECEIRO A, et al. Secondary poisoning of non-target animals in an Ornithological Zoo in Galicia (NW Spain) with anticoagulant rodenticides: a case report[J]. *Veterinárni medicína*, 2013, 58(10): 553-559.
- [ 5 ] SARKAR E, CHATTERJEE S N, CHAKRABORTY P. Allelopathic effect of *Cassia tora* on seed germination and growth of mustard[J]. *Turkish J Bot*, 2012, 36(5): 488-494.
- [ 6 ] 操海群, 岳永德, 花日茂, 等. 植物源农药研究进展(综述)[J]. 安徽农业大学学报, 2000, 27(1): 42-46.
- CAO H Q, YUE Y D, HUA R M, et al. Advances in pesticide research of botanical pesticides (Review)[J]. *J Anhui Agric Univ*, 2000, 27(1): 42-46.
- [ 7 ] 刘双清, 张亚, 廖晓兰, 等. 我国植物源农药的研究现状与应用前景[J]. 湖南农业科学, 2016(2): 115-119.
- LIU S Q, ZHANG Y, LIAO X L, et al. Research status and application prospects of botanical pesticides in China[J]. *Hunan Agric Sci*, 2016(2): 115-119.
- [ 8 ] 郑颖, 燕淑海, 王波. 植物源农药的研究进展[J]. 农业科技与信息, 2016(30): 108-111.
- ZHENG Y, YAN S H, WANG B. Research progress of botanical pesticides[J]. *Agric Sci Technol Inf*, 2016(30): 108-111.
- [ 9 ] 徐汉虹. 杀虫植物与植物杀虫剂[M]. 北京: 中国农业出版社, 2001: 2-3.
- XU H H. Insecticidal plants and plant pesticides[M]. Beijing: China Agriculture Press, 2001: 2-3.
- [ 10 ] 张兴, 马志卿, 冯俊涛, 等. 植物源农药研究进展[J]. 中国生物防治学报, 2015, 31(5): 685-698.
- ZHANG X, MA Z Q, FENG J T, et al. Review on research and development of botanical pesticides[J]. *Chin J Biol Cont*, 2015, 31(5): 685-698.
- [ 11 ] 张雁冰, 艾国民, 刘宏民, 等. 植物源农药的研制及其开发现状[J]. 河南农业科学, 2005(5): 30-32.
- ZHANG Y B, AI G M, LIU H M. Development of botanical pesticides and their development status[J]. *J Henan Agric Sci*, 2005(5): 30-32.
- [ 12 ] 邱明华. 植物源杀虫农药的研究开发现状及展望[J]. 科技导报, 1996(1): 24-25.
- QIU M H. Current status and outlook of research and development of botanical pesticides[J]. *Sci Technol Rev*, 1996(1): 24-25.
- [ 13 ] 陈万义, 王明安. 对我国植物源农药研发的思考[J]. 现代农药, 2002, 1(2): 1-4.
- CHEN W Y, WANG M A. Some consideration for the research and development of botanic pesticide in China[J]. *Mod Agrochem*, 2002, 1(2): 1-4.
- [ 14 ] SPARKS T C, BRYANT R J. Innovation in insecticide discovery: approaches to the discovery of new classes of insecticides[J]. *Pest Manag Sci*, 2022, 78(8): 3226-3247.
- [ 15 ] SPARKS T C, SPARKS J M, DUKE S O. Natural product-based crop protection compounds: origins and future prospects[J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(5): 2259-2269.
- [ 16 ] TŁAK GAJGER I, DAR S A. Plant allelochemicals as sources of

- insecticides[J]. *Insects*, 2021, 12(3): 189.
- [ 17 ] SOUTO A L, SYLVESTRE M, TÖLKE E D, et al. Plant-derived pesticides as an alternative to pest management and sustainable agricultural production: prospects, applications and challenges[J]. *Molecules*, 2021, 26(16): 4835.
- [ 18 ] RATTAN R S. Mechanism of action of insecticidal secondary metabolites of plant origin[J]. *Crop Prot*, 2010, 29(9): 913-920.
- [ 19 ] 曾雪珍,张冬梅,谢素雯. 漫话呋虫胺[J]. *江西化工*, 2014(4): 1-11.  
ZENG X Z, ZHANG D M, XIE S W. Rambling dinotefuran[J]. *Jiangxi Chem Ind*, 2014(4): 1-11.
- [ 20 ] 吴文君. 天然产物杀虫剂: 原理·方法·实践[M]. 西安: 陕西科学技术出版社, 1998: 2-30.  
WU W J. Natural product pesticides: principles, methods and practice[M]. Xi'an: Shaanxi Science and Technology Press, 1998: 2-30.
- [ 21 ] ZOU J B, ZHAO L H, YI P, et al. Quinolizidine alkaloids with antiviral and insecticidal activities from the seeds of *Sophora tonkinensis* Gagnep[J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(50): 15015-15026.
- [ 22 ] KIM S I, AHN Y J. Larvicidal activity of lignans and alkaloid identified in *Zanthoxylum piperitum* bark toward insecticide-susceptible and wild *Culex pipiens pallens* and *Aedes aegypti*[J]. *Parasites Vectors*, 2017, 10(1): 1-10.
- [ 23 ] WU H B, WU H B, WANG W S, et al. Insecticidal activity of sesquiterpene lactones and monoterpenoid from the fruits of *Carpesium abrotanoides*[J]. *Ind Crops Prod*, 2016, 92: 77-83.
- [ 24 ] ZHANG X Y, SHEN J, ZHOU Y, et al. Insecticidal constituents from *Buddlej aalbiflora* Hemsl[J]. *Nat Prod Res*, 2017, 31(12): 1446-1449.
- [ 25 ] SHANG X F, ZHAO Z M, LI J C, et al. Insecticidal and antifungal activities of *Rheum palmatum* L. anthraquinones and structurally related compounds[J]. *Ind Crops Prod*, 2019, 137: 508-520.
- [ 26 ] AHMED M, QIN P W, JI M S, et al. Spinasterol, 22,23-dihydrospinasterol and fernenol from *Citrullus colocynthis* L. with aphicidal activity against cabbage aphid *Brevicoryne brassicae* L.[J]. *Molecules*, 2020, 25(9): 2184.
- [ 27 ] RAJASHEKAR Y, TONSING N, SHANTIBALA T, et al. 2,3-Dimethylmaleic anhydride (3,4-dimethyl-2,5-furandione): a plant derived insecticidal molecule from *Colocasia esculenta* var. *esculenta* (L.) Schott[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20546.
- [ 28 ] NOBSATHIAN S, SAIYAITONG C, KOUL O, et al. The insecticidal potential of *Piper ribesiodes* (Piperales: Piperaceae) extracts and isolated allelochemicals and their impact on the detoxification enzymes of *Spodoptera exigua* (Lepidoptera: Noctuidae)[J]. *Phytoparasitica*, 2021, 49(4): 659-673.
- [ 29 ] JEON J H, KIM M G, LEE H S. Larvicidal activity of naturally occurring naphthalenedione and its structurally related analogs against three mosquito species[J]. *J Am Mosquito Control Assoc*, 2015, 31(1): 71-76.
- [ 30 ] WANG R, FANG Y, CHE W N, et al. The toxicity, sublethal effects, and biochemical mechanism of  $\beta$ -asarone, a potential plant-derived insecticide, against *Bemisia tabaci*[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10462.
- [ 31 ] KEOSAENG K, SONGOEN W, YOONBOON T, et al. Insecticidal activity of isolated gingerols and shogaols from *Zingiber officinale* Roscoe rhizomes against *Spodoptera* spp. (Lepidoptera: Noctuidae)[J]. *Nat Prod Res*, 2023, 37(4): 669-674.
- [ 32 ] MA H W, DONG C Z, ZHOU X M, et al. Aristololactam derivatives from the fruits of *Aristolochia contorta* Bunge[J]. *Nat Prod Res*, 2018, 32(21): 2505-2509.
- [ 33 ] YANG F L, WANG L P, ZHANG L, et al. Synthesis and biological activities of two camptothecin derivatives against *Spodoptera exigua*[J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 18067.
- [ 34 ] WU D, ZHANG S Y, LIU Y Q, et al. Synthesis, biological activities, and quantitative structure-activity relationship (QSAR) study of novel camptothecin analogues[J]. *Molecules*, 2015, 20(5): 8634-8653.
- [ 35 ] WANG L P, LI Z, ZHANG L, et al. Synthesis, insecticidal activity and inhibition on topoisomerase I of 20(S)-*t*-Boc-amino acid derivatives of camptothecin[J]. *Pestic Biochem Physiol*, 2017, 139: 46-52.
- [ 36 ] 李忠榜,陈振,陈安良,等. 7-(1-酰基哌嗪-4-基)甲基喜树碱衍生物的合成及杀虫活性[J]. *农药学报*, 2015, 17(2): 136-142.  
LI Z B, CHEN Z, CHEN A L. Synthesis and insecticidal activity of 7-(1-acylpiperazine-4-yl)methyl-camptothecin derivatives[J]. *Chin J Pestic Sci*, 2015, 17(2): 136-142.
- [ 37 ] DING Y, CHEN S Z, ZHANG F, et al. Chitinase is a potent insecticidal molecular target of camptothecin and its derivatives[J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(4): 1845-1851.
- [ 38 ] CHE Z, YANG J, SUN D, et al. Combinatorial synthesis of novel 9*R*-acyloxyquinine derivatives as insecticidal agents[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2020, 23(2): 111-118.
- [ 39 ] CHE Z P, YANG J M, SUN D, et al. Synthesis of novel (9*S*)-acyloxy derivatives of quinidine and dihydroquinidine as insecticidal agents[J]. *Chem Biodivers*, 2020, 17(4): e1900696.
- [ 40 ] CHE Z P, YANG J M, ZHANG S, et al. Synthesis of novel 9*R/S*-acyloxy derivatives of cinchonidine and cinchonine as insecticidal agents[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2021, 23(2): 163-175.
- [ 41 ] XU J W, LV M, HAO M, et al. Natural-product-based pesticides: semisynthesis, structural elucidation, and evaluation of new cholesterol-matine conjugates as pesticidal agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2021, 50: 128350.
- [ 42 ] XU J W, SUN Z Q, HAO M, et al. Evaluation of biological activities, and exploration on mechanism of action of matrine-cholesterol derivatives[J]. *Bioorg Chem*, 2020, 94: 103439.
- [ 43 ] LV M, LIU G C, JIA M H, et al. Synthesis of matrinic amide derivatives containing 1, 3, 4-thiadiazole scaffold as insecticidal/acaricidal agents[J]. *Bioorg Chem*, 2018, 81: 88-92.
- [ 44 ] LV M, SUN Z Q, LI S C, et al. Non-food bioactive products for insecticides (II): investigation on stress responses of *Tetranychus cinnabarinus* Boisduval against a derivative of the alkaloid matrine[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(16): 127346.
- [ 45 ] XU H, XU M, SUN Z Q, et al. Preparation of matrinic/oxymatrinic amide derivatives as insecticidal/acaricidal agents and study on the mechanisms of action against *Tetranychus cinnabarinus*[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(44): 12182-12190.
- [ 46 ] LI S C, SUN Z Q, ZHANG B C, et al. Non-food bioactive products: semisynthesis, biological activities, and mechanisms of action of oximinoether derivatives of matrine from *Sophora flavescens*[J]. *Ind Crops Prod*, 2019, 131: 134-141.
- [ 47 ] LV M, MA Q J, ZHANG S Y, et al. Construction of spiro-1,2,4-oxadiazoline-fused matrine-type alkaloids as pesticidal agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2021, 51: 128356.
- [ 48 ] LV M, MA Q J, ZHANG S Y, et al. Agrochemical properties

- evaluation of some imines alkaloids of matrine/oxymatrine[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2021, 48: 128246.
- [49] HUANG J L, LV M, THAPA S, et al. Synthesis of novel quinolinomatrine derivatives and their insecticidal/acaricidal activities[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(10): 1753-1757.
- [50] HUANG J L, LV M, XU H. Semisynthesis of some matrine ether derivatives as insecticidal agents[J]. *RSC Adv*, 2017, 7(26): 15997-16004.
- [51] CHENG X G, HE H Q, DONG F Y, et al. Synthesis of halopyrazole matrine derivatives and their insecticidal and fungicidal activities[J]. *Molecules*, 2022, 27(15): 4974.
- [52] NI W J, LI C J, LIU Y X, et al. Various bioactivity and relationship of structure-activity of matrine analogues[J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(10): 2039-2047.
- [53] HE H Q, QIN X J, DONG F Y, et al. Synthesis, characterization of two matrine derivatives and their cytotoxic effect on *S9* cell of *Spodoptera frugiperda*[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17999.
- [54] HUANG L Y, XU J B, LI X Y, et al. Palladium-catalyzed direct synthesis and insecticidal activity of arylmatrine derivatives[J]. *J Nat Prod*, 2022, 85(8): 2026-2034.
- [55] CHENG X G, YE J M, HE H Q, et al. Synthesis, characterization and *in vitro* biological evaluation of two matrine derivatives[J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 15686.
- [56] CHENG X G, HE H Q, WANG W X, et al. Semi-synthesis and characterization of some new matrine derivatives as insecticidal agents[J]. *Pest Manag Sci*, 2020, 76(8): 2711-2719.
- [57] NI W J, WANG L Z, SONG H J, et al. Synthesis and evaluation of 11-butyl matrine derivatives as potential anti-virus agents[J]. *Molecules*, 2022, 27(21): 7563.
- [58] TANTAWY A H, FARAG S M, HEGAZY L, et al. The larvicidal activity of natural inspired piperine-based dienehydrazides against *Culex pipiens*[J]. *Bioorg Chem*, 2020, 94: 103464.
- [59] YANG R G, LV M, XU H. Synthesis of piperine analogs containing isoxazoline/pyrazoline scaffold and their pesticidal bioactivities[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(43): 11254-11264.
- [60] HUANG X B, ZHANG B C, XU H. Synthesis of some monosaccharide-related ester derivatives as insecticidal and acaricidal agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(18): 4336-4340.
- [61] LI T Z, LV M, WEN H P, et al. High value-added application of natural plant products in crop protection: construction and pesticidal activities of piperine-type ester derivatives and their toxicology study[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(51): 16126-16134.
- [62] LI T Z, LV M, WEN H P, et al. Synthesis of piperine-based ester derivatives with diverse aromatic rings and their agricultural bioactivities against *Tetranychus cinnabarinus* Boisduval, *Aphis citricola* van der Goot, and *Eriosoma lanigerum* Hausmann[J]. *Insects*, 2022, 14(1): 40.
- [63] QU H, LV M, YU X, et al. Discovery of some piperine-based phenylsulfonylhydrazone derivatives as potent botanically narcotic agents[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13077.
- [64] HAN Q, WU N, LI H L, et al. A piperine-based scaffold as a novel starting point to develop inhibitors against the potent molecular target *OjChtI*[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(27): 7534-7544.
- [65] HAN Q, WU N, LIU Y Y, et al. Piperonyl-tethered rhodanine derivatives potently inhibit chitinolytic enzymes of *Ostrinia furnacalis*[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(24): 7387-7399.
- [66] JIANG Z Y, SHI D M, LI H L, et al. Rational design and identification of novel piperine derivatives as multichitinase inhibitors[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(33): 10326-10336.
- [67] DONG Q M, DONG S, SHEN C, et al. Furan-site bromination and transformations of fraxinellone as insecticidal agents against *Mythimna separata* Walker[J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 8372.
- [68] GUO Y, YANG R G, XU H. New insecticidal agents from halogenation/acylation of the furyl-ring of fraxinellone[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35321.
- [69] YANG R G, GUO Y, ZHANG Y Y, et al. Semisynthesis of new ethers from furyl-ring-based acylation derivatives of fraxinellone as insecticidal agents against *Mythimna separata* Walker *in vivo*[J]. *Chin Chem Lett*, 2018, 29(6): 995-997.
- [70] GUO Y, WANG X G, FAN J P, et al. Semisynthesis and insecticidal activity of some novel fraxinellone-based thioethers containing 1,3,4-oxadiazole moiety[J]. *R Soc Open Sci*, 2017, 4(12): 171053.
- [71] GUO Y, FAN J P, ZHANG Q, et al. Turning natural products into insecticide candidates: design and semisynthesis of novel fraxinellone-based *N*-(1,3-thiazol-2-yl)carboxamides against two crop-threatening insect pests[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2019, 29(2): 179-184.
- [72] YANG R G, XU T, FAN J P, et al. Natural products-based pesticides: design, synthesis and pesticidal activities of novel fraxinellone derivatives containing *N*-phenylpyrazole moiety[J]. *Ind Crops Prod*, 2018, 117: 50-57.
- [73] GUO Y, YANG R G, XU H. Semisynthesis of esters and oxime esters/sulfonates from furyl-ring-based acetylation derivatives of fraxinellone as insecticidal agents[J]. *RSC Adv*, 2017, 7(45): 28009-28015.
- [74] GUO Y, WANG X G, QU L L, et al. Design, synthesis, antibacterial and insecticidal activities of novel *N*-phenylpyrazole fraxinellone hybrid compounds[J]. *RSC Adv*, 2017, 7(19): 11796-11802.
- [75] YANG X J, DONG Q M, WANG M R, et al. Semi-synthesis of C-ring cyclopropyl analogues of fraxinellone and their insecticidal activity against *Mythimna separata* Walker[J]. *Molecules*, 2020, 25(5): 1109.
- [76] LI Q, HUANG X B, LI S C, et al. Semisynthesis of esters of fraxinellone C4/10-oxime and their pesticidal activities[J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(27): 5472-5478.
- [77] LI L, ZOU J Y, YOU S Y, et al. Natural product cerbinal and its analogues cyclopenta[*c*]pyridines: synthesis and discovery as novel pest control agents[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(37): 10498-10504.
- [78] XIA Q, DONG J Y, LI L, et al. Discovery of glycosylated genipin derivatives as novel antiviral, insecticidal, and fungicidal agents[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(6): 1341-1348.
- [79] ZHANG L L, CHEN Y, LI Z J, et al. Production, function, and applications of the sesquiterpenes valencene and nootkatone: a comprehensive review[J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(1): 121-142.
- [80] NORRIS E J, CHEN R, LI Z L, et al. Mode of action and toxicological effects of the sesquiterpenoid, nootkatone, in insects[J]. *Pestic Biochem Physiol*, 2022, 183: 105085.
- [81] GALISTEO PRETEL A, PÉREZ DEL PULGAR H, OLMEDA A S, et al. Novel insect antifeedant and ixodicidal nootkatone derivatives[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(11): 742.
- [82] YANG R G, HAN M Y, FAN J P, et al. Development of novel (+)-

- nootkatone thioethers containing 1, 3, 4-oxadiazole/thiadiazole moieties as insecticide candidates against three species of insect pests[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(51): 15544-15553.
- [ 83 ] GUO Y, LIU Z Y, HOU E H, et al. Non-food bioactive natural forest products as insecticide candidates: preparation, biological evaluation and molecular docking studies of novel *N*-(1, 3-thiazol-2-yl)carboxamides fused (+)-nootkatone from *Chamaecyparis nootkatensis*[D. Don]Spach[J]. *Ind Crops Prod*, 2020, 156: 112864.
- [ 84 ] GUO Y, ZHANG Q A, LIU Z Y, et al. Non-food bioactive products: design and semisynthesis of novel (+)-nootkatone derivatives containing isoxazoline moiety as insecticide candidates[J]. *Ind Crops Prod*, 2019, 140: 111706.
- [ 85 ] FAN J P, LIU Z Y, XU S N, et al. Non-food bioactive product (+)-nootkatone: chemistry and biological activities[J]. *Ind Crops Prod*, 2022, 177: 114490.
- [ 86 ] GALISTEO PRETEL A, PÉREZ DEL PULGAR H, GUERRERO DE LEÓN E, et al. Germacrone derivatives as new insecticidal and acaricidal compounds: a structure-activity relationship[J]. *Molecules*, 2019, 24(16): 2898.
- [ 87 ] LU L N, QI Z J, ZHANG J W, et al. Separation of binding protein of celangulin V from the midgut of *Mythimna separata* Walker by affinity chromatography[J]. *Toxins*, 2015, 7(5): 1738-1748.
- [ 88 ] ZENG B, WEI A L, ZHOU Q, et al. Andrographolide: A review of its pharmacology, pharmacokinetics, toxicity and clinical trials and pharmaceutical researches[J]. *Phytother Res*, 2022, 36(1): 336-364.
- [ 89 ] KUMAR G, SINGH D, AHMAD TALJI J, et al. Andrographolide: chemical modification and its effect on biological activities[J]. *Bioorg Chem*, 2020, 95: 103511.
- [ 90 ] WANG W, YANG Y Y, LIU Y, et al. Recent progress in andrographolide derivatization: structural modification and biological activity[J]. *Mini-Rev Med Chem*, 2022, 22(11): 1559-1584.
- [ 91 ] HUANG X B, ZHANG B C, XU H. Synthesis of andrographolide-related esters as insecticidal and acaricidal agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(3): 360-364.
- [ 92 ] XU M, XU J W, HAO M, et al. Evaluation of andrographolide-based analogs derived from *Andrographis paniculata* against *Mythimna separata* Walker and *Tetranychus cinnabarinus* Boisduval[J]. *Bioorg Chem*, 2019, 86: 28-33.
- [ 93 ] HAO M, SUN Z Q, XU J W, et al. Semisynthesis and pesticidal activities of derivatives of the diterpenoid andrographolide and investigation on the stress response of *Aphis citricola* van der Goot (Homoptera: Aphididae)[J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(14): 4131-4143.
- [ 94 ] CHE Z P, GUO X L, LI Y H, et al. Synthesis of paeonol ester derivatives and their insecticidal, nematocidal, and anti-oomycete activities[J]. *Pest Manag Sci*, 2022, 78(8): 3442-3455.
- [ 95 ] CHEN G Q, ZHU L N, YANG J M, et al. Synthesis of novel 3/5(3,5)-(di)nitropaeonol hydrazone derivatives as nematocidal agents[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2022, 24(1): 66-75.
- [ 96 ] CHE Z P, YANG J M, SUN D, et al. Combinatorial synthesis of a series of paeonol-based phenylsulfonyl hydrazone derivatives as insecticidal agents[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2020, 23(3): 232-238.
- [ 97 ] YANG C, ZHI X Y, XU H. Synthesis of benzoxazole derivatives of honokiol as insecticidal agents against *Mythimna separata* Walker[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(10): 2217-2219.
- [ 98 ] ZHI X Y, JIANG L Y, LI T, et al. Semisynthesis and insecticidal bioactivities of benzoxazole and benzoxazolone derivatives of honokiol, a naturally occurring neolignan derived from *Magnolia officinalis*[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(9): 127086.
- [ 99 ] REN Z L, LV M, ZHANG Y L, et al. High value-added application of natural plant products in crop protection: honokiol monoester/diester derivatives containing the novel core scaffold of benzodihydrofuran and their agricultural bioactivities and control effects[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(17): 5319-5329.
- [100] YANG C, ZHI X Y, XU H. Semisynthesis and insecticidal activity of arylmethylamine derivatives of the neolignan honokiol against *Mythimna separata* Walker[J]. *Zeitschrift Für Naturforschung C*, 2015, 70(3-4): 65-69.
- [101] YANG C, ZHI X Y, LI J, et al. Natural products-based insecticidal agents 20. Design, synthesis and insecticidal activity of novel honokiol/magnolol azo derivatives[J]. *Ind Crops Prod*, 2015, 76: 761-767.
- [102] LI L, ZOU J Y, XU C J, et al. Synthesis and anti-tobacco mosaic virus/fungicidal/insecticidal/antitumor bioactivities of natural product hemigossypol and its derivatives[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(4): 1224-1233.
- [103] GUO Z L, ZHOU P, SONG H J, et al. Design, synthesis, and bioactivities of phthalide and coumarin derivatives based on the biosynthesis and structure simplification of gossypol[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(50): 15123-15135.
- [104] SUN M N, SUN M J, ZHANG J Y. Osthole: an overview of its sources, biological activities, and modification development[J]. *Med Chem Res*, 2021, 30(10): 1767-1794.
- [105] REN Z L, LV M, XU H. Osthole: synthesis, structural modifications, and biological properties[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2022, 22(16): 2124-2137.
- [106] GUO Y, LIU Z Y, HOU E H, et al. Application of natural products as insecticide candidates: semisynthesis and biological evaluation of some novel osthole-based esters[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(15): 127260.
- [107] LIU Z Y, HAN M Y, YAN X T, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel osthole-based isoxazoline derivatives as insecticide candidates[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(26): 7921-7928.
- [108] YANG R G, LIU Z Y, HAN M Y, et al. Preparation and biological evaluation of novel osthole-derived *N*-benzoylthioureas as insecticide candidates[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(50): 15737-15746.
- [109] REN Z L, LV M, LI T Z, et al. Construction of oxime ester derivatives of osthole from *Cnidium monnieri*, and evaluation of their agricultural activities and control efficiency[J]. *Pest Manag Sci*, 2020, 76(11): 3560-3567.
- [110] REN Z L, LV M, SUN Z Q, et al. Regioselective hemisynthesis and insecticidal activity of C8-hydrazones/acylhydrazones/sulfonylhydrazones coumarin-type derivatives of osthole[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2021, 40: 127962.
- [111] SHAN X J, LV M, WANG J R, et al. Acaricidal and insecticidal efficacy of new esters derivatives of a natural coumarin osthole[J]. *Ind Crops Prod*, 2022, 182: 114855.
- [112] HAO M, LV M, ZHOU L, et al. Construction, pesticidal activities, control effects, and detoxification enzyme activities of osthole ester/amide derivatives[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(30): 9337-

- 9345.
- [113] XU J W, LV M, LI T Z, et al. Optimization of osthole in the lactone ring as an agrochemical candidate: synthesis, characterization, and pesticidal activities of osthole amide/ester derivatives and their effects on morphological changes of mite epidermis[J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(17): 6570-6583.
- [114] LIU M, LIU Y, HUA X W, et al. Synthesis of osthole derivatives with Grignard reagents and their larvicidal activities on mosquitoes[J]. *Chin J Chem*, 2015, 33(12): 1353-1358.
- [115] LI S C, LV M, SUN Z Q, et al. Optimization of osthole in the lactone ring: structural elucidation, pesticidal activities, and control efficiency of osthole ester derivatives[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(23): 6465-6474.
- [116] YANG R G, HUANG X B, CHE Z P, et al. Application of sustainable natural resources in crop protection: podophyllotoxin-based botanical pesticides derived from *Podophyllum hexandrum* for controlling crop-threatening insect pests[J]. *Ind Crops Prod*, 2017, 107: 45-53.
- [117] CHE Z P, TIAN Y E, LIU S M, et al. Stereoselective synthesis of 4 $\beta$ -acyloxypodophyllotoxin derivatives as insecticidal agents[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2019, 21(10): 1028-1041.
- [118] ZHANG Y Y, LV M, XU H. Insecticidal activity of twin compounds from podophyllotoxin and cytosine[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2021, 43: 128104.
- [119] YU M Q, LIU G C, ZHANG Y Y, et al. Design, synthesis and evaluation of novel isoxazolines/oxime sulfonates of 2'(2',6')-(di)chloropodophyllotoxins as insecticidal agents[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33062.
- [120] WANG R, ZHI X Y, LI J, et al. Synthesis of novel oxime sulfonate derivatives of 2'(2',6')-(di)chloropodophyllotoxins as insecticidal agents[J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(30): 6668-6674.
- [121] YANG R G, ZHANG Y Y, XU H. Synthesis of novel isoxazoline-containing podophyllotoxin/2'(2',6')-(di)halogenopodophyllotoxin derivatives and their insecticidal/acaricidal activities[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(8): 1410-1416.
- [122] YANG R G, MA M F, LV M, et al. Non-food bioactive products for pesticides candidates (III): agricultural properties of isoxazole esters from the plant product podophyllotoxin as botanical pesticides[J]. *Ind Crops Prod*, 2021, 174: 114181.
- [123] HUANG J L, XU M, LI S C, et al. Synthesis of some ester derivatives of 4'-demethoxyepipodophyllotoxin/2'-chloro-4'-demethoxyepipodophyllotoxin as insecticidal agents against oriental armyworm, *Mythimna separata* Walker[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(3): 511-517.
- [124] HUANG X B, ZHANG Y Y, WANG F, et al. Renewable forest bioresources for pest management: semisynthesis of esters containing ferrocene scaffolds of podophyllotoxin from *Juniperus sabina* L. as botanical pesticides[J]. *Ind Crops Prod*, 2020, 152: 112510.
- [125] LV M, ZHANG Y Y, WANG F, et al. Non-food renewable and bioactive forest products for pest management: valuation of agricultural properties of podophyllotoxin analogs derived from *Podophyllum hexandrum* as botanical pesticides[J]. *Ind Crops Prod*, 2020, 153: 112608.
- [126] ZHI X Y, ZHANG Y Y, HUANG J L, et al. Seven-membered lactam derivatives of podophyllotoxins as new pesticidal agents[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 3917.
- [127] CHE Z P, TIAN Y E, YANG J M, et al. Screening of insecticidal activity of podophyllotoxin analogues against *Aethis dissimilis*[J]. *Nat Prod Commun*, 2019, 14(1): 1934578X1901400.
- [128] SUN Z Q, LV M, HUANG W W, et al. Development of botanical pesticides: exploration on the phenotype of vestigial wings of insect pests induced by plant natural products or their derivatives by blocking tyrosine phosphorylation of insulin receptor 1[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(7): 2117-2126.
- [129] KAWAMOTO M, MORIYAMA M, ASHIDA Y, et al. Total syntheses of all six chiral natural pyrethrins: accurate determination of the physical properties, their insecticidal activities, and evaluation of synthetic methods[J]. *J Org Chem*, 2020, 85(5): 2984-2999.
- [130] ZHANG S Y, WANG L, LIU H, et al. Synthesis, crystal structures, and biological activity evaluation of novel xanthine derivatives containing a pyrethroid moiety[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(39): 12330-12340.
- [131] ZHU X, CHEN S S, ZHENG Y, et al. Antifungal and insecticidal activities of Rhein derivatives: synthesis, characterization and preliminary structure-activity relationship studies[J]. *Nat Prod Res*, 2022, 36(16): 4140-4146.

(责任编辑: 金淑惠)