

◆ 品种介绍 ◆

新型喹啉类杀虫杀螨剂 Flometoquin 及其开发

谭海军

(苏州艾科尔化工科技有限公司, 江苏昆山 215300)

摘要:作为新型的喹啉类杀虫杀螨剂, flometoquin的化学结构新颖、作用机理和位点独特, 对缨翅目、蜱螨目、半翅目和小型鳞翅目, 以及抗性靶标害虫均有效, 且速效性和持效性显著, 对有益生物影响小, 其产品和开发情况值得关注。

关键词: flometoquin (ANM-138, ME5915); 喹啉类杀虫杀螨剂; 线粒体电子传递链复合物 抑制剂; Qi 作用位点; 杀蓟马药

中图分类号: TQ 450.1 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1671-5284.2019.02.014

A Novel Quinoline Insecticide and Acaricide Flometoquin and Its Development

Tan Hai-jun

(Suzhou ACE Chemical Technology Co., Ltd., Jiangsu Kunshan 215300, China)

Abstract: As a novel quinoline insecticide and acaricide, flometoquin features with novel chemical structure, unique mode of action and acting site. It is effective for control of Thysanoptera, Acari, Hemiptera, small Lepidoptera and resistant target insect pests with extremely fast knockdown, long residual effect and little influence on beneficial organisms. Flometoquin and its development are worthy of attention.

Key words: flometoquin (ANM-138, ME5915); quinoline insecticide and acaricide; mitochondrial complex III electron transport inhibitor; Qi acting site; thripicide

Flometoquin (フロメトキン) 是由日本 Meiji Seika Kaisha 公司 (现 Meiji Seika Pharma 公司) 与 Nippon Kayaku 公司共同开发, 并于 2004 年报道的新型喹啉类杀虫杀螨剂^[1]。2011 年 6 月英文通用名获 ISO 批准, 2018 年在日本登记后上市。其化学结构新颖、作用机理和位点独特, 主要用于控制小型刺吸式害虫, 对缨翅目 (Thysanoptera)、半翅目 (Hemiptera)、鞘翅目 (Coleoptera)、蜱螨目 (Acari)、鳞翅目 (Lepidoptera)、膜翅目 (Hymenoptera)、直翅目 (Orthoptera)、双翅目 (Diptera) 害虫及抗性靶标害虫都具有较高杀虫活性^[2]。同时, flometoquin 还可减轻因蓟马等害虫传播引起的病毒感染^[3], 可用于蔬菜、水果、茶树和花卉等农业园艺的害虫综合治理。

Flometoquin 对蓟马等缨翅目害虫有特效, 速效性优异且持效期长, 对环境友好, 对有益昆虫和天敌影响小。因此, 其市场潜力巨大, 值得重点研发。

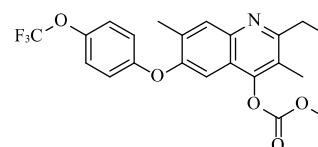


图 1 flometoquin 的化学结构式

本文对 flometoquin 的创制过程、理化性质、毒理学、代谢与残留、作用方式与活性、原药合成供应、制剂开发与应用等进行了介绍。

1 创制过程

Meiji Seika Kaisha 公司在 1988 年合成微生物代谢产物时, 对所有的中间体进行逐级筛选, 发现了 4-酰氧喹啉类化合物的生物活性^[3], 继而对其进行了衍生合成和农药创制^[4-5]。Meiji Seika Kaisha 公司与 Nippon Kayaku 公司自 2001 年开始联合开发, 研究合成了大量的 4-酰氧喹啉类衍生物, 通过对杀虫谱、杀

收稿日期: 2019-01-10

作者简介: 谭海军 (1985—), 男, 湖南省常德市人, 工程师, 主要从事精细化工技术与应用工作。E-mail: tanhaijun@foxmail.com

虫效果、使用成本和安全性等多方面的评估, flometoquin最终被遴选为有市场开发潜力的化合物^[3]。

2007年开始的毒性、环境和残留等试验研究证实, flometoquin安全性高, 2008年开始以代号ANM-138和ME5915开展的田间试验结果表明, flometoquin对烟粉虱、蛱蝶目和小型鳞翅目害虫有较高防除效果^[3]。

2 理化性质

Flometoquin的IUPAC化学名称为2-乙基-3,7-二甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-喹啉基碳酸甲酯, CAS登录号为875775-74-9, 分子式为 $C_{22}H_{20}F_3NO_5$, 相对分子质量为435.39。

Flometoquin纯品为白色疏松粉末, 略带芳香味, 密度 0.304 g/cm^3 (21°C), 熔点 $116.6\sim 118.3^\circ\text{C}$ ^[1], 蒸气压 $9.04\times 10^{-9}\text{ Pa}$ (25°C), 沸点 248.1°C (2.23 kPa), 270°C 左右分解($100.1\sim 101.4\text{ kPa}$)。水解半衰期 pH值为4时, DT_{50} 值为2.0 d(25°C) pH值为7时, DT_{50} 值为11 d(25°C) pH值为9时, DT_{50} 值为2.1 d(25°C)。水中光解半衰期: DT_{50} 值为 $0.46\sim 0.47\text{ d}$ (25°C , pH值7, $47\sim 48\text{ W/m}^2$, $300\sim 400\text{ nm}$)。溶解度(g/L , 20°C): 水 1.203×10^{-5} , 正己烷11.1, 甲苯283, 二氯甲烷 >500 , 丙酮373, 甲醇33.7, 乙酸乙酯297。正辛醇-水分配系数 $\log P_{ow}$ 为5.41(室温)^[3,6]。

3 毒理学

Flometoquin属于中毒杀虫剂, 对鸟类和蜜蜂低毒, 对有益生物安全, 但对蚕和甲壳类水生生物有一定的影响。

3.1 哺乳动物毒性^[3,6]

Flometoquin对雌性大鼠急性经口毒性 LD_{50} 值为 $50\sim 300\text{ mg/kg}$; 大鼠急性经皮毒性 LD_{50} 值为 933 mg/kg ; 大鼠急性吸入毒性: 雄鼠 LC_{50} 值为 0.67 mg/L , 雌鼠 LC_{50} 值为 0.93 mg/L 。其对兔眼睛有刺激性, 对兔皮肤无刺激性, 对豚鼠皮肤有较强致敏性。每日允许摄入量(ADI)为 0.008 mg/kg , 急性参考剂量(ARfD)为 0.044 mg/kg 。

3.2 生态毒性^[3,6]

日本鹌鹑急性经口 LD_{50} 值为 $1\ 630\text{ mg/kg}$, 鲤鱼(*Cyprinus carpio*) LC_{50} 值(96 h) $>20\text{ }\mu\text{g/L}$, 绿藻(*Pseudokirchneriella subcapitata*) ErC_{50} 值(72 h) $>6.3\text{ }\mu\text{g/L}$, 大型溞(*Daphnia magna*) EC_{50} 值(48 h)为 $0.23\text{ }\mu\text{g/L}$, 淡水虾(*Paratya compressa*) LC_{50} 值(96 h) $>15\text{ }\mu\text{g/L}$, 淡水钩虾(*Hyaella azteca*) LC_{50} 值(96 h)为

$0.65\text{ }\mu\text{g/L}$, 蜜蜂(*Apis mellifera*)急性经口和接触 LD_{50} 值(48 h) $>100\text{ }\mu\text{g/蜂}$, 家蚕(*Bombyx mori*)急性经口 LC_{100} 值(24 h)为 100 mg/L 。

Flometoquin对丽草蛉(*Chrysopa formosa*)、七星瓢虫(*Coccinella septempunctata*)、星豹蛛(*Pardosa astrigera*)、智利小植绥螨(*Phytoseiulus persimilis*)、东亚小花蝽(*Orius sauteri*)等有益昆虫和天敌安全, 但对蚜茧蜂(*Aphidius colemani*)的毒性需要关注。

4 代谢与残留

Flometoquin在土壤及水中的主要代谢物为2-乙基-3,7-二甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]喹啉-4-酮(M1)和4-三氟甲氧基苯酚(TFMP), 在植物中的主要代谢物为M1^[3,6]。M1和TFMP的化学结构见图2。

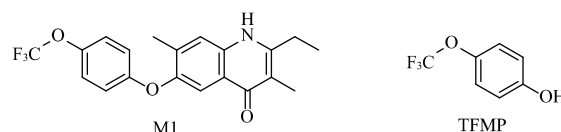


图2 flometoquin的2个主要代谢物

对样品进行残留检测时, 样品经预处理和 C_{18} 色谱柱纯化后, flometoquin及其代谢物M1和TFMP的残留用液相色谱-质谱仪串联(LC-MS/MS)进行定量分析, 检测限为 $0.01\sim 0.05\text{ mg/L}$ 。植物和土壤样品的预处理方法不同^[3,6-7]: 植物样品粉碎后, 用丙酮+水(体积比80:20)提取, 茶叶样品提取液加入4%甲酸水溶液和乙腈后再纯化; 土壤样品直接用乙腈+水(体积比70:30)或乙腈+ 0.5 mol/L 盐酸(体积比70:30)进行提取。

日本食品安全委员会建议食品中flometoquin最大残留限量如表1所示^[6-7]。

表1 日本对 flometoquin 最大残留限量建议

食品类型	残留限量/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)
洋葱、西瓜、橘子	0.05
萝卜(含水萝卜)根	0.10
甘蓝	0.50
葱(含韭葱)、番茄、茄子、夏柑果实、柠檬、甜橙(含脐橙)、葡萄柚、青柠、其他柑橘类水果	1.00
白菜、菜椒、菠菜、草莓	2.00
其他香辛料(除辣根、芥末根茎、蒜、蕃椒、甜椒、姜、柠檬皮、橙皮、柚子皮和芝麻种子以外)	3.00
萝卜(含水萝卜)叶、茶	5.00

5 作用方式与活性

5.1 作用方式

Flometoquin被认为^[3,6-9]是昆虫线粒体电子传递

链上的膜蛋白复合体（细胞色素bc₁复合物）抑制剂，作用于线粒体内膜醌还原Q_i位点，通过抑制电子传递和呼吸作用，阻断能量转换而最终杀死害虫。其作用机理新颖，与IRAC分类同组第20组中^[8]灭螨醌、嘧螨酯和联苯肼酯的Q_o作用位点不同，用于防治对现有药剂产生抗性的害虫，如蓟马和小菜蛾等^[9]。

Flometoquin可用于作物的花蕾、果实和茎叶，对缨翅目害虫具有触杀和胃毒双重作用，但无内吸活性^[3]。其速效性优异^[9]，在质量浓度为5 mg/L时，30

min内杀死全部的西花蓟马成虫；质量浓度为50 mg/L时，5.5 min内杀死一半棕榈蓟马成虫。Flometoquin持效期长，约14~20 d。

5.2 生物活性

Flometoquin可用于蔬菜、水果、谷物、茶叶和花卉，对缨翅目害虫如蓟马有特效，对半翅目、蜉蝣目、膜翅目和鳞翅目类害虫也具有较高杀虫活性，其主要杀虫谱如表2所示，对部分靶标害虫的室内生物活性测试结果如表3所示^[1, 12-13]。

表 2 flometoquin 的杀虫谱

分类	靶标害虫
缨翅目	西花蓟马(<i>Frankliniella cidalis</i>)、棕榈蓟马(<i>Thrips palmi</i> Karny)、茶黄蓟马(<i>Scirtothrips dorsalis</i> Hood)、葱蓟马(<i>Thrips alliorum</i>)、豆黄蓟马(<i>Thrips nigropilosus</i>)、台湾花蓟马(<i>Frankliniella intonsa</i>)
半翅目	烟粉虱(<i>Bemisia tabaci</i> strain B)、蚜虫(<i>Aphis craccivora</i>)
蜉蝣目	番茄瘿螨(<i>Eriophyes lycopersici</i> Wolff)、柑橘锈瘿螨(<i>Phyllocoptruta oleivora</i> Ashmead)
膜翅目	葱潜叶蝇(<i>Liriomyza chinensis</i> Kato)
鳞翅目	小菜蛾(<i>Plutella xylostella</i>)、菜青虫(<i>Pieris rapae</i> Linnaeus)、茶细蛾(<i>Caloptilia theivora</i>)

表 3 flometoquin 的杀虫活性(药后 3 d 死亡率)

靶标害虫	600 mg/L	500 mg/L	200 mg/L	100 mg/L	50 mg/L	12.5 mg/L	10 mg/L
甘蓝小菜蛾	100.0		≥80.0	85.7			84.0
玉米黏虫	100.0			100.0			92.9
蚜虫		100.0	96.6		91.1	24.4	
红蜘蛛		43.5					
甘蓝斜纹夜蛾			≥80.0				
甘蓝蚜虫		≥80.0					
菜豆朱砂叶螨		≥80.0					
水稻灰飞虱		≥80.0					
小麦盲蝽		≥80.0					
黄瓜粉虱		≥80.0					
黄瓜蓟马		≥80.0					

Flometoquin对烟粉虱(*Bemisia tabaci*)成虫的LC₅₀值为0.783 mg/L，对蚜虫(*Aphis craccivora*)成虫的LC₅₀和LC₉₀值分别为2.163 5 mg/L和22.752 mg/L^[13]。温室条件下，flometoquin对辣椒上的粉虱蛹和蚜虫成虫具有优异的防治效果^[13]。

鉴于对缨翅目害虫的有效控制，flometoquin有望减轻由蓟马等缨翅目害虫为媒介传播感染的番

茄斑萎病、凤仙花坏死斑病和虹膜黄斑病等^[3]。

6 原药合成供应

6.1 合成路线

Flometoquin可由中间体2-乙基-3,7-二甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-喹啉酮()与氯甲酸甲酯缩合得到^[1, 14]。合成线路见图3。

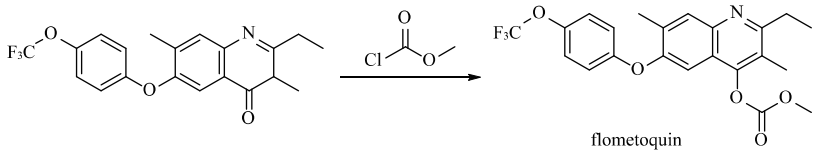


图 3 flometoquin 的合成路线

2-乙基-3,7-二甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-喹啉酮()通常以4-三氟甲氧基苯酚为起始原料，

通过2条不同的路线合成(图4)。路线1经与2-甲基-4-硝基氯苯醚化、加氢还原，再与2-甲基-3-氧代戊酸

乙酯环合得到^[1] 路线2经与5-氯-4-甲基-2-硝基苯甲酸异丙酯() 醚化、被还原剂还原、与3-戊酮环合得

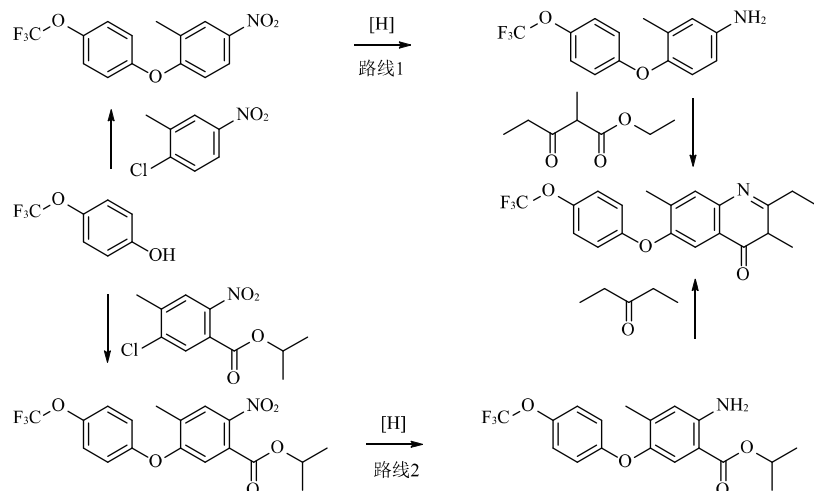


图4 中间体()的2条合成路线

其中,中间体5-氯-4-甲基-2-硝基苯甲酸异丙酯()可由3-氯-4-甲基苯甲酸异丙酯硝化,或由5-氨基-4-甲基-2-硝基苯甲酸异丙酯经重氮化、氯化得到^[15](图5)。

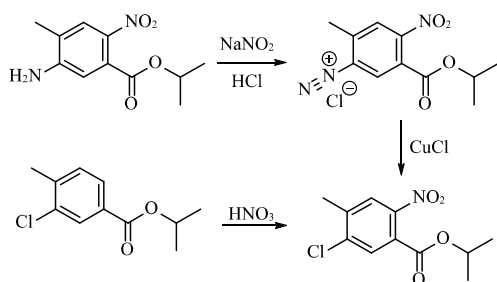


图5 中间体()的合成路线

6.2 原药供应与分析

目前,flometoquin的化合物、合成路线^[1]和原药晶型^[2]尚处于专利保护期,仅专利所有者日本Meiji Seika Kaisha公司与Nippon Kayaku公司及其授权公司生产供应该原药。

Flometoquin原药可使用带紫外检测器的高效液相色谱仪,采用内标法^[6]或外标法^[16]来测定其活性成分质量分数。分析标样和试样用乙腈溶解,外标法^[16]可使用Agilent Zorbax Extend-C₁₈色谱柱,以乙腈+水溶液(体积比75:25)为流动相,流速1.0 mL/min、波长230 nm时进行分离检测。

7 制剂的开发应用

日本Meiji Seika Kaisha公司与Nippon Kayaku公司于2018年取得flometoquin 10% SC在日本的农药

到^[14]。李青等^[11]按路线1再合成flometoquin 4步反应总收率45.1%(92.1%×97.9%×80.5%×62.2%=45.1%)。

登记。登记作物为甘蓝、萝卜、白菜、西瓜、番茄、青椒、茄子、草莓、洋葱、菠菜、葱、柑橘和茶,有效成分用量为10~70 g/hm²,药剂稀释1 000~2 000倍后喷雾使用。茄子、番茄、青椒、西瓜和草莓的安全间隔期仅1 d。

Flometoquin可与多种杀虫剂、杀菌剂、杀螨剂、除草剂、植物生长剂和肥料桶混或复配。但当所制flometoquin单剂或复配制剂为固体制剂,需使用热力学稳定的flometoquin晶体^[2]。目前,尚无相关制剂的专题报道。随着该品种的不断推广应用,将会有更多的复配产品被开发和登记。

8 小结

由日本Meiji Seika Kaisha公司和Nippon Kayaku公司共同开发的新型喹啉类杀虫杀螨剂flometoquin,化学结构新颖,作用机理和位点独特。其对缨翅目、蜉蝣目、半翅目和小型鳞翅目及其抗性害虫等均有效,且速效性和持效性显著,对果蔬类和水的安全间隔期短,对蜜蜂、鸟和有益生物影响小,适用于有害生物综合治理。Flometoquin对蓟马等缨翅目害虫有特效,在一定程度上可减轻由该类害虫传播的病毒感染。

Flometoquin可与多种杀虫剂、杀菌剂、杀螨剂、除草剂、植物生长剂和肥料混用。Flometoquin原药可由多条路线合成。目前flometoquin处于专利保护初期,其产品开发和应用研究还需要一定的时间。但随着该产品在日本及其他国家的登记和应用推广,其市场潜力巨大。

参考文献

- [1] Yamamoto K, Horikoshi R, Oyama K, et al. Quinoline Derivative and Insecticide Containing Same as Active Constituent: WO, 2006013896A1 [P]. 2006-02-09.
- [2] Tanigakiuchi K, Sekiguchi M, Hotta H, et al. Stabilized Crystal of 2-Ethyl-3,7-dimethyl-6-(4-(trifluoromethoxy)phenoxy)quinoline-4-yl Methyl Carbonate, Process for Producing the Crystal, and Agricultural Chemical Composition Comprising the Crystal: US, 20130045989A1 [P]. 2013-02-21.
- [3] 厚生労働省. フロメトキン農薬抄録 [EB/OL]. (2017-06-22) [2018-11-14]. http://101.96.10.64/www.acis.famic.go.jp/syouroku/flometoquin/flometoquin_01.pdf.
- [4] Nobuto M, Tomoya M, Kiyoshi S, et al. 4-Acyloxyquinoline Derivative and Insecticide and Acaricide Containing the Same Derivative as Active Ingredient: JP, 03-128355A [P]. 1991-05-31.
- [5] Yamamoto K, Teraoka T, Iwata M, et al. 4-Quinololinol Derivatives and Agrohorticulural Bactericides Containing the Same as Active Ingredient: WO, 98055460A1 [P]. 1998-12-10.
- [6] 農林水産省消費・安全局農産安全管理課, 独立行政法人農林水産消費安全技術センター. 審査報告書 フロメトキン [EB/OL]. [2018-11-14]. http://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_sinsa/attach/pdf/index-28.pdf.
- [7] 厚生労働省. フロメトキン (案) [EB/OL]. [2018-11-14]. [https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-](https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000170883.pdf)

[Soumuka/0000170883.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000170883.pdf).

- [8] フロメトキン (ファインセーブ) [EB/OL]. [2018-11-14]. <https://wiki.tenteki.org/index.php?%A5%D5%A5%ED%A5%E1%A5%C8%A5%AD%A5%F3>.
- [9] 三宅孝明, 武内晴香. 新規殺虫剤ファインセーブ™フロアブルの特長 [J]. 植物防疫, 2018, 72 (8): 547-549.
- [10] Insecticide Resistance Action Committee. Mode of Action Classification [EB/OL]. (2016-04) [2018-09-30]. <http://www.irac-online.org/documents/moa-structures-poster-english/?ext=pdf>.
- [11] 李青, 焦爽, 柴宝山, 等. 新型杀虫剂flometoquin的合成与生物活性研究 [J]. 农药, 2014 (1):15-16.
- [12] 李微, 柳爱平, 刘兴平, 等. 杀虫剂flometoquin的合成与生物活性研究 [J]. 精细化工中间体, 2016, 46 (1): 27-29.
- [13] El-moneim M A A. Efficacy of Certain Insecticides and Beauveria Bassiana Against Whitefly and Aphids with Determination of Thiamethoxam and Dinotefuran Residues In Pepper [D]. Cairo, Egypt: Cairo University, 2018.
- [14] Yamamoto K, Horikoshi R, Oyama K, et al. Quinoline Derivatives and Insecticide Comprising Thereof as Active Ingredient: US, 20070203181A1 [P]. 2007-08-30.
- [15] Kato Y, Shimano S, Morikawa A, et al. Process for Producing 6-Aryloxyquinoline Derivative and Intermediate Therefor: US, 20110118468A1 [P]. 2011-05-19.
- [16] 于保青, 黄成田, 张立, 等. Flometoquin原药的反相高效液相色谱分析 [J]. 农药, 2017, 56 (2):114-115. (责任编辑:陈晨)

(上接第 32 页)

高度注意,防止发生因农药残留污染引起食品安全和环境污染问题。

3 小结

本研究采用优化的QuEChERS方法,结合UPLC-MS/MS技术,建立了双孢菇中噻虫嗪及其代谢物噻虫胺残留的快速测定方法。方法操作简单,其灵敏度、准确度、精密度均符合残留测定要求,并能很好地消除干扰。此外,样品的前处理简便易行,极大地缩短了检测时间,减少了有机溶剂使用量,便于实际操作。

参考文献

- [1] Food and Agriculture Organization of the United Nations. Thiamethoxam and Clothianidin [DB/OL]. (2016-05-01). [2018-08-13]. http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Report12/Thiamethoxam_Clothianidin.pdf.
- [2] 李一帆, 董兆克, 相玉苗, 等. 吡虫啉和噻虫嗪防治瓜蚜的最终残留及膳食风险评估 [J]. 农药, 2015, 54 (9): 667-670.
- [3] 冯义志, 潘金菊, 齐晓雪, 等. 噻虫嗪及其代谢物噻虫胺在韭菜和

土壤中的残留降解动态及残留量 [J]. 现代农药, 2016, 15 (5): 45-48.

- [4] 刘炎, 欧阳迪庆, 叶玉凤, 等. QuEChERS结合超高效液相色谱-串联质谱法同时测定番茄中噻虫嗪、噻虫胺、螺虫乙酯及其代谢物残留 [J]. 分析测试学报, 2017, 36 (12): 1431-1438.
- [5] 刘艳萍, 王思威, 孙海滨, 等. 噻虫嗪及其代谢物噻虫胺在节瓜中的降解动态及初步膳食风险评估 [J]. 农药学学报, 2018, 20 (2): 211-216.
- [6] Anastassiades M, Lehotay S J, Tajnabher D, et al. Fast and Easy Multi-Residue Method Employing Acetonitrile Extraction/Partitioning and "Dispersive Solid-Phase Extraction" for the Determination of Pesticide Residues in Produce [J]. J AOAC Int, 2003, 86 (2): 412-431.
- [7] Lehotay S J, Kok A D, Hiemstra M, et al. Validation of a Fast and Easy Method for the Determination of Residues from 229 Pesticides in Fruits and Vegetables Using Gas and Liquid Chromatography and Mass Spectrometric Detection [J]. J AOAC Int, 2005, 88 (2): 595-614.
- [8] Niessen W M A, Manini P, Andreoli R. Matrix Effects in Quantitative Pesticide Analysis Using Liquid [J]. Mass Spectrometry Reviews, 2006, 25 (6): 881-899.
- [9] 马琳, 陈建波, 赵莉, 等. 固相萃取-超高效液相色谱-串联质谱法同时测定果蔬中6种酰胺类农药残留量 [J]. 色谱, 2015, 33 (10): 1019-1025. (责任编辑:石凌波)