

阿维菌素类药物的研究进展

徐汉虹¹, 梁明龙¹, 胡 林^{1,2}

(1 农药与化学生物学教育部重点实验室, 华南农业大学 昆虫毒理研究室, 广东 广州 510642;

2 华东交通大学 应用化学研究所, 江西 南昌 330013)

摘要:对阿维菌素类药物的发现、同系物的结构、作用机理、部分衍生物的合成及相关活性等方面进行了综述,并简单介绍了阿维菌素衍生物构效关系研究进展。

关键词:阿维菌素; 衍生物; 作用机制; 构效关系

中图分类号: S482.39

文献标识码: A

文章编号: 1001-411X (2005) 01-0001-06

Progress status in research of avermectins

XU Han-hong¹, LIANG Ming-long¹, HU Lin^{1,2}

(1 The Key Lab of Pesticide and Chemical Biology, Ministry of Education, Lab of Insect Toxicology,

South China Agric. Univ., Guangzhou 510642, China; 2 Institute of Applied Chemistry,

East China Jiaotong Univ., Nanchang 330013, China)

Abstract: The discovery of avermectins, chemical structure of analogues, mode of action, synthesis and related biological activity of analogues and others were reviewed in the paper. And the authors also mentioned the study on relation between chemical structure and biological activity of derivatives of avermectins.

Key words: avermectins; derivatives; mode of action; structure-activity relation

1975 年, 日本北里研究所的研究人员从静冈县土样中分离得到一种链霉菌 *Streptomyces avermitilis* MA-4680 (NRRL8165), 随后, 美国 Merck 公司从该菌发酵菌丝中提取出了一组由 8 个结构相近同系物组成的混合天然产物, 并命名为阿维菌素 (avermectins, 简称 AVM)^[1]. 1981 年, 该公司实现了阿维菌素的产业化, 并逐渐应用在农牧业和卫生方面. 20 世纪 80 年代末, 我国开始引进阿维菌素菌种, 上海农药研究所、中国农业大学等单位在菌种分离、诱变育种、发酵工艺、提取精制等方面进行了研究, 推动了阿维菌素在我国的生产和使用. 因该类化合物对寄生于动物体内的线虫和节肢动物有极强的驱杀作用, 可将用药剂量由 mg/kg 级降到 $\mu\text{g/kg}$ 级, 并具有作用机制独特、安全性高等特点, 所以该类药物首先被作为一种抗寄生虫药剂应用到牲畜体内外的寄生虫防治. 后来发现此药物对农作物上的许多害虫和螨类都有很好的防效, 从而开始作为一种杀虫杀螨剂应用到

农业害虫防治中. 据 1993 年美国食品与药物管理局 (FDA) 研究人员 Bloom^[2] 报道, AVM 不仅在自然环境中与土壤结合紧密, 不易被冲刷和下渗, 而且在光照条件下或在土壤微生物作用下迅速降解成无活性的化合物, 其分子碎片最终作为碳源被植物和微生物分解利用, 没有任何残留毒性. 阿维菌素作为一类重要的抗生素, 已经成为一种农用和兽用的高效生物源杀虫剂.

阿维菌素应用至今, 有关该类药物的综述很多, 内容涉及其理化特性、剂型、衍生物品种介绍、作用机理、抗药性及混配制剂的应用等. 本文主要就该类药物结构中不同部位的基团修饰及修饰后的活性变化作一综述.

1 AVM 同系物的结构和活性

阿维菌素是一组由 8 个结构相近同系物组成的十六元大环内酯混合物 (图 1). 此大环中含有 1 个

二糖(齐墩果糖)所生成的苷(C_{13}),还含有2个六元环的螺缩酮醇系($C_{17} \sim C_{28}$)和六氢苯并呋喃环系($C_2 \sim C_8$)。根据 C_5 位上取代基的不同, C_{22} 和 C_{23} 之间单双键的差异及 C_{26} 位上取代基的不同,分别用A、B; 1、2和a、b的组合来表示,由此确定了 A_1a 、 A_1b 、 A_2a 、 A_2b 、 B_1a 、 B_1b 、 B_2a 、 B_2b 等8个同系物。由于组分a、b的活性极其相似,所以很难将两者进行分离。在阿维菌素的原始菌株发酵产物中,B系列产量比A系列多,在a、b 2个系列中,组分a的量要远远大于组分b,例如 B_1 中, $a > 80\%$, $b < 20\%$,其中,产量最多的为 B_1a 、 B_1b 、 A_2a 。阿维菌素8个同系物对细菌、真菌和原生动物一般没有抑制作用,但是对牲畜体内的寄生线虫、昆虫和螨类却有很高的活性。其中, B_1 的活性最高,杀虫谱最广, B_2 次之,但 B_2 对哺乳动物却是最安全的^[3]。

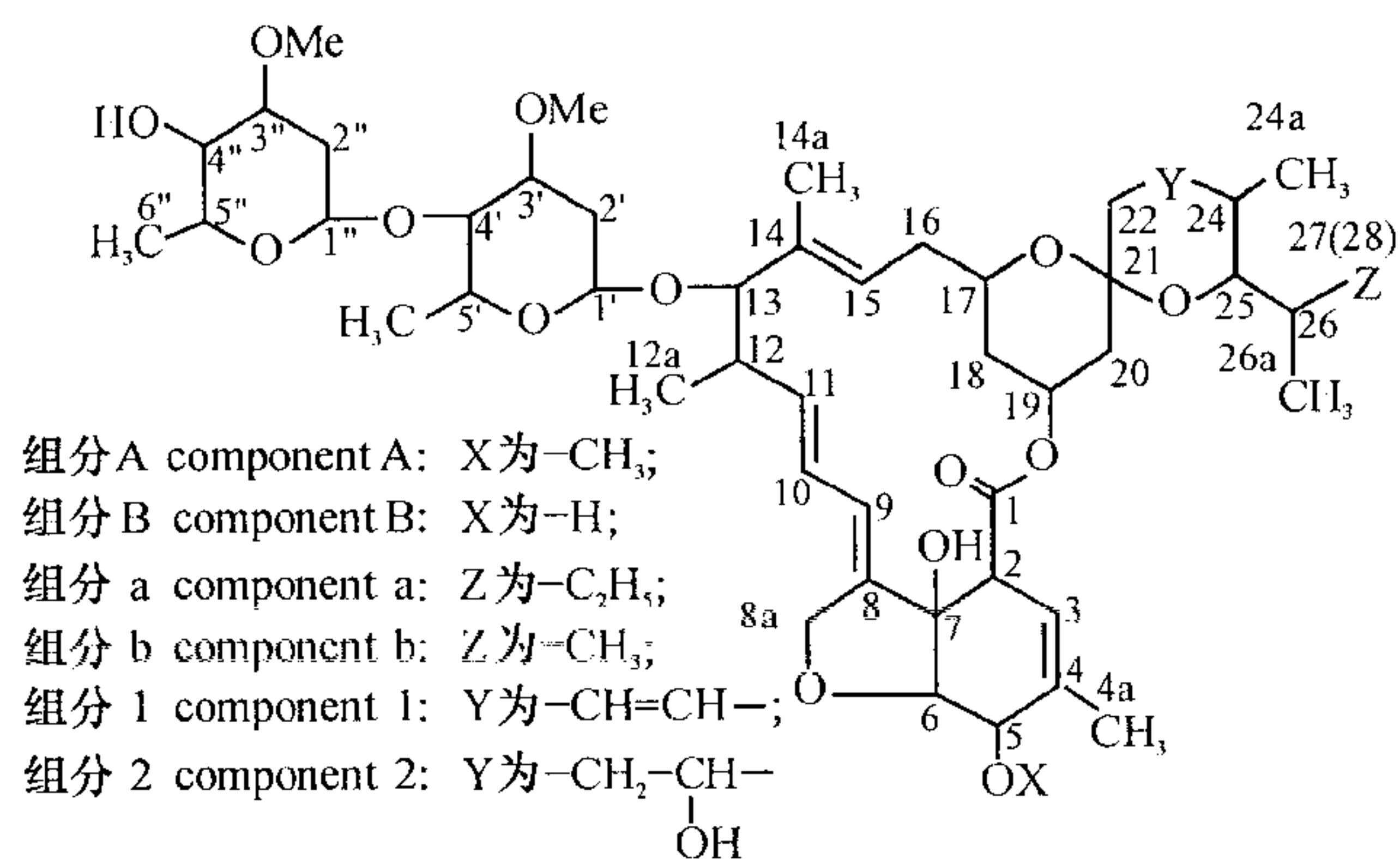


图1 阿维菌素类药物结构式

Fig. 1 Structures of avermectins

2 AVM类药物的作用机制

与其他杀虫剂不同,阿维菌素类药物既不抑制胆碱酯酶,也不抑制虫体内蛋白质、核酸等有机物的合成。其作用机制最初的解释为: γ -氨基丁酸(GABA)作为调节运动神经系统活性的一种神经递质,当神经冲动到达神经末梢时,神经末梢的细胞膜释放出GABA,作用于次级神经元细胞膜或效应器细胞膜,产生抑制效应,完成神经冲动的传递过程。AVM及其类似物进入靶标生物体后,表现为对GABA的激动作用,使神经末梢大量释放GABA,并能促进GABA与次级神经元细胞膜或效应器细胞膜的结合,产生长时间、高强度的抑制效应,使寄生虫麻痹死亡,达到杀虫效果^[4]。但是后来研究发现,在较低浓度时,AVM可引起与GABA系统无关的 Cl^- 开放,其活性主要是AVM能发生立体选择性地反应,调节谷氨酸门控 Cl^- 通道,带负电荷的氯离子大量流入细胞内,使膜电位保持在超极化状态,膜难以去极化。在

线虫和节肢动物体内存在谷氨酸的神经递质,AVM能发生立体选择性反应,调节特异性谷氨酸门控 Cl^- 通道和GABA敏感的 Cl^- 通道,细胞不能兴奋,致使神经传导受阻,最终引起虫体麻痹死亡^[3]。

Campbell^[5]和Shoop^[6]等研究表明,由于在吸虫和绦虫体内缺少受谷氨酸控制的 Cl^- 通道和抑制性神经递质GABA,所以AVM对吸虫和绦虫无效。另外,至今尚未发现在哺乳动物体内存在受谷氨酸控制的 Cl^- 通道,并且哺乳动物以GABA介导的神经位于中枢系统,AVM不易通过血脑屏障进入中枢神经系统,由此可推知,AVM对哺乳动物应是比较安全的^[7]。但汪晓飞^[8]试验证明,0.6 mg/kg的AVM对犬具有不同程度的毒性,药后5 h出现中毒症状,表现为无食欲,眼角膜高度充血,全身发抖,走路摇晃等。用同等浓度的AVM喂食驴和骡,26 h出现中毒反应,药后第3 d进行药物解毒,连续治疗2 d无效,药后第5 d死亡。这表明,除了谷氨酸控制的 Cl^- 通道和GABA外,AVM可能还存在其他部位的作用靶标。

3 AVM衍生物的合成及相关活性

通过对农药母体进行结构改造来开发活性更优、安全性更高的新品种,已经成为当今新农药创制的重要手段,对阿维菌素的衍生化结构改造充分说明了这一点。阿维菌素应用至今,某些不足已逐渐显露出来。试验证明:它对许多害虫的卵没有活性,无内吸性,并已对某些害虫产生抗性^[9]。为此,除通过生物技术手段提高菌种的产素能力,以及生产工艺和制剂技术的改进来提高其活性外,对其母体结构的衍生化改造更具有重要意义。目前,围绕阿维菌素衍生物的研究已经取得了很大进展,上千种阿维菌素衍生物已合成出来,已商品化的有伊维菌素(ivermectin,简称IVM)、埃玛菌素(emamectin)、道拉菌素(doramectin)、埃珀利诺菌素(eprinomectin)和色拉菌素(selamectin)等(表1)。改造后的新化合物克服了原母体阿维菌素的某些不足,在防治范围、杀虫活性和对人畜及环境毒性等方面有了进一步的改善。目前关于母体结构的改造,主要集中在以下位置:

3.1 C_{22} 、 C_{23} 位置上的改造

AVM B_1 又称阿巴菌素 abamectin (B_1a 80%, B_1b 20%),它是被作为畜用驱虫剂和农业害虫防治剂最早实现商品化的AVM同系物。该药剂对牛、马、猪等家畜消化道内外的多种线虫,农作物上双翅目、同翅目、缨翅目、鞘翅目、鳞翅目、膜翅目、半翅目等各种害虫和螨类以及植物线虫如松材线虫 *Bursaphelenchus xylophilus*、南方根结线虫 *Meloidogyne incognita*

等都有很好的防效. 美国 Merck 公司对 AVM B₁ 的 C₂₂与 C₂₃之间的双键采用 Wilkinson 催化,在均相体系中加氢处理后得到伊维菌素. 这是第 1 个衍生合成的 AVM 类药物,并由此揭开了 AVM 衍生化研究的序幕. 相比 AVM,IVM 的杀虫活性基本上不变,但是它对哺乳动物的机体组织有更强的渗透性和安全性,持效期更长. 特别适用于一般口服驱虫剂难以到达的肌肉、器官和特殊组织中的寄生虫防治^[10],如寄

生于牲畜体内的捻转血矛线虫 *Haemonchus placei*、犬恶丝虫 *Dirofilaria immitis* 以及人体内的盘尾丝虫 *Onchocerca volvulus* 等^[3]. 另据报道,AVM B₂的 C₂₂—C₂₃位经双氢化处理后,其活性与 IVM 相当^[10]. Meinke 等^[11]用氧或硫取代阿维菌素 C₂₃位上的碳原子,得到 IVM 的同电子等排物. 试验表明,在 C₂₄和 C₂₅上进行氧硫取代,得到的阿维菌素衍生物活性谱更广泛.

表 1 6 种已产业化阿维菌素类药物一览表
Tab. 1 Report of six commercial products of avermectins

名称 names	修饰部位 positions modified	特点 charecteristics	防治对象 aims
阿巴菌素 abamectin	阿维菌素 B1	杀虫谱广、活性高,广泛用于畜用驱虫和农业害虫防治.	家畜消化道内外各种害虫,农业害虫中同翅目、双翅目、缨翅目、膜翅目、鞘翅目、半翅目、鳞翅目幼虫等
伊维菌素 ivermectin	22,23 - 双氢化阿维菌素 B1	对哺乳动物肌体组织渗透性增强,安全性提高、持效期延长	家畜体内外毛圆线虫超科,类圆线虫超科,蛔超科,尖尾超科,旋尾超科,鞭尾超科的多种线虫
埃玛菌素 emamectin	4'' - 表甲胺基 - 4'' - 脱氧阿维菌素 B1 苯甲酸盐	对鳞翅目害虫幼虫特效活性有明显提高,毒性大大降低	棉铃虫 <i>Helicoverpa armigera</i> ,甜菜夜蛾 <i>Spodoptera exigua</i> ,灰翅夜蛾 <i>S. eridania</i> ,烟草夜蛾 <i>Heliothis assulta</i> ,苜蓿蓟马 <i>Frankliniella accidentalis</i> 等
道拉菌素 doramectin	25 - 环己烷基阿维菌素 B1	利用突变生物合成方法得到,对某些牲畜体内外的寄生虫具有很高的驱虫率.	奥氏奥斯特线虫 <i>Ostertagia ostertagia</i> ,肿孔古柏线虫 <i>Cooperia oncophora</i> ,胎生网尾线虫 <i>Dictyocaulus viviparous</i> ,皮蝇 <i>Hypoderma</i> ,毛虱 <i>Damalinia bovis</i> 等
埃珀利诺菌素 epinomectin	4'' - 乙酰氨基 - 4'' - 脱氧阿维菌素	乳中残留量较低,适用于牲畜哺乳期施用	胎生网尾线虫,捻转血矛线虫 <i>Haemonchus placei</i> ,艾氏矛线虫 <i>Trichostrongylus axei</i> ,蛇形矛线虫 <i>T. colubiformis</i> ,点状古柏线虫 <i>C. punctata</i> 等
色拉菌素 selamectin	单糖基 C ₅ - 肟基伊维菌素	安全性有很大提高,口服、注射具有良好效果	扁虱 <i>Damalinia</i> sp.,犬恶丝虫 <i>Dirofilaria immitis</i> 、猫跳蚤 <i>Ctenocephalides felis</i> 等

3.2 C₂₅位置上的改造

道拉菌素是利用突变生物合成方法得到的又一种阿维菌素类广谱抗寄生虫药,其结构特点是阿维菌素的 C₂₅位连接了环己烷基^[12]. 试验证明,与依维菌素相比,皮下注射 0.2 mg/kg 道拉菌素即对奥氏奥斯特线虫 *Ostertagia ostertagia*、肿孔古柏线虫 *Cooperia oncophora* 成虫和胎生网尾线虫 *Dictyocaulus viviparous* 有很高的防效,对多数线虫幼虫驱虫率高于 99.5%,对皮蝇 *Hypoderma* sp. 幼虫驱虫率为 100%,有效控制毛虱 *Damalinia bovis* 效果长达 28 d 以上,远优于依维菌素. 科学家们在研究道拉菌素的制备过程中发现,通过直接在阿维菌素产生菌的发酵生产工艺中添加某些特定的羧酸或其衍生物的方法,就有可能获得与阿维菌素有关的新化合物,现已探明,这些新化合物具有较高的杀寄生虫活性. 从这些化合物出发,可以采用传统的化学结构改造反应更进一步地

制备其衍生物. 另据 Vincent^[13]报道,AVM B₂ 的 C₂₅位经氧化成酮后,杀植物线虫和地下害虫活性高于 B₁ 和 B₂,土壤中持效期达 30 d 以上.

3.3 C₄位的改造

对 C₄位的改造研究较多,其成功的衍生物也比较多,已产业化的埃玛菌素和埃珀利诺菌素就是其中成功的例子. 埃玛菌素通用名为甲胺基阿维菌素苯甲酸盐,化学名称为 4'' - 表甲胺基 - 4'' - 脱氧阿维菌素苯甲酸盐,一般由 AVM 与叔丁基二甲基硅基合成^[14]. 与母体阿维菌素相比,主要区别是对鳞翅目昆虫幼虫的活性普遍提高,降低了对温血动物的毒性. 特别对棉铃虫 *Helicoverpa armigera* 和小菜蛾 *Plutella xylostella* 特效,对甜菜夜蛾 *Spodoptera exigua* 的活性提高了 1 500 倍^[1],对灰翅夜蛾 *S. eridania* 的活性是阿维菌素的 1 166 倍,其 LC₉₀为 0.005 mg/kg,而阿维菌素的 LC₉₀为 5.83 mg/kg. 对烟草夜蛾 *Heliothis*

assulta 的防效是阿维菌素的 43 倍,对谷类夜蛾是阿维菌素的 105 倍,而触杀活性是阿维菌素的 4 倍,但作用速度较慢^[14]. 在欧洲,该药被认为是防治苜蓿马 *Frankliniella accidentalis* 的主要药剂^[15]. 埃玛菌素对大鼠经口毒性比阿维菌素低 5 倍以上,可见对人畜很安全. 在 AVM B₁ 的 C_{4'} 位上引入—NHCCH₃ 基团,可得到埃珀利诺菌素^[16],此类药物主要用于牛哺乳期体内外的寄生虫病的防治. 由于—NHCCH₃ 基团的引入,明显改变了药物在牛乳和血浆中的分布比例(在牛体内,埃珀利诺菌素乳/血浆为 0.17,而 IVM 乳/血浆为 0.77),这使得该药物在乳奶中残留量较低. 另外,该类药物在牲畜体内还具有良好的渗透性,可进行局部运转^[17].

Meinke 等^[18]将阿维菌素 B_{1a} 的 4'' 位用磺酰化试剂三氟甲基磺酸进行磺酰化,并通过逐步还原获得亚砷产物和硫代产物,这些 4'' 位磺酰化产物、亚砷产物和硫代产物的杀虫谱更广,活性更高.

Kenichiro 等^[19]以六甲基二硅化锂(LHMDS)为催化剂,用 4''-脱氢-5-O-二甲基叔丁基硅 AVM B_{1a} 和众多磷炔化物进行 Homer-Emmons 反应,合成一系列的 4''-次烷基衍生物. 生测结果表明,该类许多化合物都对盐水虾 *Artemia salina* 和一种线虫 *Caenorhabditis elegans* 具有很好的生长抑制活性. 他还采用类似的方法研究了 4''-烷氧基 AVM B_{1a} 的合成方法,并成功合成出大量的该类化合物,为寻找活性更优、安全性更高的 AVM 衍生物创造了条件^[20].

3.4 C₅ 位的改造

关于这个位置的结构改造,国内外研究很多,合成的化合物也不少,但是有明显活性的衍生物并不多. 有试验证实,AVM B₂ 对一些节肢动物和非消化道线虫的毒力要高于 B₁. 华南农业大学昆虫毒理研究室在这一方面作了初步研究,已经利用高效液相色谱分离出了 AVM A₁、A₂、B₁、B₂,并发现 AVM B₂ 对松材线虫的室内生测毒力要远高于 B₁ 和 AVM 本身. 在此基础上,通过 C₅ 位取代合成了 2 种内吸性的 AVM B₂ 衍生物,室内测定不仅显示了良好的内吸性,而且保持了阿维菌素的活性,很值得进一步拓宽其取代基的修饰范围,在更大范围内搜索既有高活性又有内吸性的阿维菌素衍生物(待发表).

Mrozik 等^[21]曾对 AVM B C₅ 位羟基进行了酯化研究,发现 C₅ 位酯化产物的生物活性明显下降. 然而廖联安等^[22]用 AVM B_{1a} 与羧酸在 4-二甲氨基吡啶(DMAP)/二环己基碳二亚胺(DCC)体系中直接酯化,得到 10 个 5-AVM B_{1a} 酯衍生物,以棉蚜 *Aphis gossyp* 和截形叶螨 *Tetranychus truncatus* 为试虫进行生

物活性测定,结果表明,部分 5-AVM B₁ 酯衍生物具有良好的杀虫、杀螨活性. 刘希光等^[23]对 5-羟亚氨基-5-脱氧 AVM B₁ 的合成方法进行了研究,得到了一个高产率的合成步骤,并对棉铃虫和甜菜夜蛾及家蝇 *Musca domestica* 进行了生测,结果表明:目标化合物对棉铃虫和家蝇的杀虫效果要明显优于 AVM B₁,而对甜菜夜蛾的活性与 AVM 相当. 另在试验过程中发现目标化合物在 1 μg/g 时有推迟幼虫化蛹现象. 从田间应用的角度来看,由于目标化合物在质量浓度 10 mg/L 下,室内测定对棉铃虫的死亡率为 100%,因此有一定的应用前景. Banks 等^[24]以猫跳蚤 *Ctenocephalides felis* 为试虫,详细研究了单糖基 C₅-胍基 AVM 的一系列衍生物,并最后证明单糖基 C₅-胍基 IVM 的活性最高,对试虫的 MDD 值为 0.1 μg/mL,并且其杀虫谱更广,对人畜的安全性也明显提高.

3.5 其他部位的改造

Jones^[25]将 AVM B₁ 的 C₄ 位上进行烯丙基氧化,同时 C_{4a} 位上加氧使—CH₃ 形成—OCH₃,试验表明,这样所得的衍生物对牲畜体内的寄生线虫活性不变,且对厩螫蝇 *Stomoxys calcitrans* 的活性明显升高,对大白鼠 LD₅₀ 值测定,与母体相比,安全性明显提高.

Blizzard 等^[26]由 AVM B₁ 经环氧化生成 AVM B₁-3,4-环氧化物,试验证明,这种环氧化合物对棉叶螨 *Tetranychus urticae* 和盐水虾的活性与母体相比保持不变,但环氧环的破裂使得衍生物的活性有所降低.

Meinke 等^[27]用二甲基硅烷重氮甲烷或重氮甲烷与 AVM B₁ 反应,形成一个 3,4 位环烷基化合物,经测定,该烷基化合物有广谱杀虫活性,杀虫活性较原 B₁ 更高. 他还报道,用二己基铵三氟化硫(DAST),在 C_{4''}、C_{4'}、C₁₃、和 C₂₃ 位上由相应的酮可合成一系列的偕-二氟 AVM 衍生物. 这些氟化的 AVM 衍生物对捻转血矛线虫的幼虫具有很高的活性,在其他寄生虫的防治上与 IVM 效果相当. 此外,23-偕-二氟 IVM 对哺乳动物还具有抗痉挛的活性^[28]. Vincent^[13]试验证明,AVM B_{2a} C₂₃ 位上的羟基被氧化成羰基后,对植物线虫和地下害虫的毒力和持效期比母体还要高.

Blizzard 等^[29]试验证明,通过化学转化可将 AVM B₁ 和 AVM B₂ 转化成相应的 13-表同系物. 在 0.1 mg/kg 质量浓度下,对绵羊体内的几种寄生线虫活体试验表明,这种衍生物保持高毒力不变,但安全性明显提高. Blizzard 等^[30]报道,AVM B₁ 分 6 步反应,可

以生成 19-表-AVM B₁,通过对盐水虾的活性试验,活性有所降低. Helmut^[31]对 C₁、C₁₃双表异构 B₁和 B₂,其对绵羊体内 6 种寄生线虫保持高毒力不变,对水生节肢动物卤虫毒力降 2~3 倍,对鱼毒性降 100 倍,对小鼠毒力降 8 倍.

将 AVM 母体与其他有效化合物进行耦合联结,形成具有多位点杀虫毒素的新品种,也是 AVM 衍生化研究的一大热点. 刘波等^[32]提出了将苏云金芽孢杆菌毒蛋白与阿维菌素化学耦合的方法,从而实现了多位点生物杀虫毒素 BtA 的工业化生产. 该方法一方面是将 Bt 的伴胞晶体进行酶切改造,形成带末端氨基的原毒素,另一方面是将阿维菌素通过对 C₂₃位置上的羟基进行激活、衍生化,形成带羧基的阿维菌素衍生物,最后利用氨基-羧基耦联剂 EDC 进行耦合,实现单体双生物毒素 BtA 的结构改造. 高效生物杀虫剂 BtA 的研究成功,使其杀虫谱扩大为 5 个目(鳞翅目、同翅目、双翅目、鞘翅目和螨类),杀虫速率提高为 24 h 死亡率大于 85%,保持了无公害的特性,对于农业环保具有重要意义. Schaeffer 等^[33]发现,将伊维菌素与化学发光剂鲁明诺(luminol)进行耦合联结,生测表明,杀虫活性保持不变,但鲁明诺的化学发光为阿维菌素的毒性及机理提供了良好的非放射性的研究手段.

4 AVM 衍生物构效关系的研究

根据 AVM 的理化性质及国内外对其结构的研究,不难发现,AVM 的十六元环是其杀虫的活性中心,对 AVM 母体的改造主要保留了其核心部位而将修饰的重点部位集中在 C₅、C_{4'}及 AVM B C₂₃上的羟基,大螺环上 C₄、C₂₅上的侧链,以及 C₁₃所连的二糖基等. AVM 结构与杀虫活性之间的关系研究表明:六氢化苯并呋喃环 C₅ 上的羟基是该类化合物具杀虫活性的关键基团. 如除去羟基或用其他基团取代都会降低活性和杀虫范围. 此外,C_{4'}和 C₂₃位上的羟基性质也较为活泼,易被氧化成酮;还可与脂肪酸、硫酸等酯化,也可以脱氧后被烷胺基、羟亚氨基、肟基等取代而形成许多活性各异的衍生物. 如 C_{4'}位被酰基、氨基或巯基取代后,则分别提高化合物的活性、组织分布能力、稳定性^[3]. C₃、C₄ 位形成环状结构,可扩大害虫的防治谱. 而 C₂₅位的支链是异丙基或是特丁基对活性影响不是很明显,但此位置用某些环状基团,如环己烷、环戊烷取代,可增大对某些害虫的活性. 另外,在 C₁₃位上连的 2 个齐墩果糖基对 AVM 的活性影响也比较大. 试验证明 AVM 失去 1 个齐墩果糖基,杀虫活性降低 2~4 倍,如果失去 2 个

糖基的话,则降低 30 倍. 但 Banks 等^[24]发现,单糖基 C_{5'}-肟基 IVM 对某些害虫的活性反而升高. Shoop 等^[3]报道,用氯原子、氟原子、甲氧基等取代二糖基,仍可保持其效力,但如用羟基、氨基等极性替代物取代,就会降低其效力. 另据 Blizzard 等^[34]试验证明,通过在 AVM 糖苷配基与二糖的空间中加入某些单元,不仅保持活性不变,而且大大提高化合物的稳定性. 氟原子在 C_{4'}、C_{4'}、C₁₃和 C₂₃位的取代可增大对某些害虫的防治效果,这是由于氟原子具有极强的吸电子能力. C₁₃位取代、C₁₉位取代和 C₁、C₁₃双位取代异构的 AVM 衍生物与母体相比,活性变化不大,但可显著提高对哺乳动物的安全性.

5 结束语

综上所述,作为一类天然源的高效生物杀虫剂,有关阿维菌素类药物的研究越来越受到人们的重视. 尽管在对其衍生物的研究上取得了很大成功,但至今仍没有一个产品能够在各个方面都与母体相媲美. 由于 AVM 母体结构复杂,理化性质活泼,因此仍具有很宽广的结构修饰空间的余地. 例如,AVM B₂组分的研究、母体结构中除 C₂₂、C₂₃位其他双键的改造以及利用等排原理来进行活性基团取代等,关于这些方面的研究报道尚不是很多. 另外,目前对其构效的研究依然停留在定性的探讨上,还远未达到利用定量表达基团的活性参数来指导其结构的改造. 所以,非常有必要对其进行更深入的研究.

参考文献:

- [1] MROZIK H, ESKOLA P, LINN B O. Discovery of novel avermectins with unprecedented insecticidal activity[J]. *Experientia*, 1989, 45(3):315-316.
- [2] BLOOM R A, MATHESON I I I. Environmental assessment of avermectin by the US food and drug administration[J]. *Vet Parasitid*, 1993, 48(1-4):281-294.
- [3] SHOOP W L, MROZIK H, FISHER M H. Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health[J]. *Veterinary Parasitology*, 1995, 59(2):139-156.
- [4] 游锡火. 阿维菌素类药物的药理作用及毒理作用[J]. *吉林农业*, 2000, (5):35.
- [5] CAMPBELL W C, BENZ G W. Ivermectin: a review of efficacy and safety[J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1984, 7:1-16.
- [6] SHOOP W L, HAINES H W, MICHAEL B F. Mutual resistance between avermectins and milbemycins: oral activity of ivermectin and moxidectin against ivermectin-resistance and susceptible nematodes[J]. *The Veterinary Record*, 1993, 133:445-447.

- [7] MEKELAR Q A, BENCHAOUI H A. Avermectins and milbermycins[J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1996, 19:331 – 351.
- [8] 汪晓飞. 藏野驴阿维菌素中毒的抢救[J]. *青海畜牧兽医杂志*, 2000, 4(2):22.
- [9] JENNIFER H G, CAROLINE A K, WESLEY L S, et al. Evidence of multiple mechanisms of avermectin resistance in *Haemonchus contortus*—comparison of selection protocols[J]. *International Journal for Parasitology*, 1998, 28(5):783 – 789.
- [10] 马永铸, 魏春姝. 阿维菌素同系物和衍生物[J]. *上海农业学报*, 2000, 16(增刊):64 – 68.
- [11] MEINKE P T, OCONNOR S P, FISHER M H, et al. Synthesis of spiroketal-modified avermectin analogs: 23-nor-23-oxa- and 23-nor-23-thia-avermectins [J]. *Tetrahedron Letters*, 1994, 35(30):5 343 – 5 346.
- [12] 吴霞, 张一宾. 防治畜类寄生线虫的又一阿维菌素类化合物——道拉菌素[J]. *农药*, 2003, 42(5):45 – 47.
- [13] VINCENT P G, AUGUST J K. The microbial formation of the 23-keto derivative from avermectin B_{2a} in soil[J]. *Pesticide Science*, 1983, 14:153 – 157.
- [14] 毕富春, 徐凤波. 甲胺基阿维菌素苯甲酸盐研究概述[J]. *农药科学与管理*, 2002, 23(3):31 – 33.
- [15] ISHAAYA I, KONTSEDALOV S, MAZIROV D, et al. Bio-rational agents-mechanism and importance in IPM and IRM programs for controlling agricultural pests[J]. *Mededelingen Faculteit Landbouwkundige en Toegepaste Biologische Wetenschappen, Universiteit Gent*, 2001, 66(2):363 – 374.
- [16] PAYNE L D. HPLC-fluorescence method for the determination of eprinomectin maker residue in edible bovine tissue [J]. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 1997, 45:3 501 – 3 505.
- [17] SHOOP W L, EGERTON J R, EARY H W, et al. Eprinomectin: a novel avermectin for use as a topical endectocide for cattle[J]. *International Journal for Parasitology*, 1996, 26(11):1 237 – 1 242.
- [18] MEINKE P T, CONNOR S P, OSTLIND D A, et al. New, potent anthelmintic and acaricidal agents: 4"-deoxy-4"-thio-substituted avermectin derivatives[J]. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1993, 3(12):2 675 – 2 680.
- [19] KENICHIRO N, TOSHIKI S, KAZURO S, et al. Synthesis and biological activity of novel 4"-alkylidene avermectin derivatives[J]. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2003, 13(22):3 943 – 3 946.
- [20] KENICHIRO N, TOSHIKI S, SATOSHI O. Synthesis of 4"-alkoxy avermectin derivatives using rhodium carbenoid-mediated O-H insertion reaction[J]. *Tetrahedron Letters*, 2004, 45(12):2 507 – 2 509.
- [21] MROZIK H H, RISHER M H, KULSAP. Acyl derivatives of C-076 compounds[P]. US: 4201861, 1980.
- [22] 廖联安, 李正名, 方红云, 等. 5-O-阿维菌素 B_{1a} 酯的合成及生物活性[J]. *高等学校化学学报*, 2002, 23(9):1 709 – 1 714.
- [23] 刘希光, 史美丽, 周革菲, 等. 5-羟亚氨基-5-脱氧AVM B₁ 的合成及杀虫活性研究[J]. *莱阳农学院学报*, 2003, 20(1):23 – 26.
- [24] BANKS B J, BISHOP N A, EVANS S P, et al. Avermectins and flea control: structure-activity relationships and the selection of selamectin for development as an endectocide for companion animals[J]. *Bioorganic and medicinal chemistry*, 2000, 8(8):2 017 – 2 025.
- [25] JONES T K, CHU L, MROZIK H, et al. Synthesis and biological activity of 4a, 4"-disubstituted avermectins[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1994, 42(8):1 786 – 1 790.
- [26] BLIZZARD T A, MROZIK H, PREISER F A. Synthesis, reactivity, and bioactivity of avermectin B₁-3, 4-oxide[J]. *Tetrahedron Letters*, 1990, 31(35):4 965 – 4 968.
- [27] MEINKE P T, SINCLAIR P, MROZIK H, et al. Synthesis of avermectin B₁-"-, 4" a-oxide: a precursor of potent anthelmintic agents[J]. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1992, 2(6):537 – 540.
- [28] MEINKE P T, SHOOP W L, Michael B F. Synthesis of gem-difluoro-avermectin derivatives: potent anthelmintic and anti-convulsant agents[J]. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1998, 8(24):3 643 – 3 646.
- [29] BLIZZARD T A, MARGIATTO G M, MROZIK H, et al. Synthesis and biological activity of 13-epi-avermectins: potent anthelmintic agents with an increased margin of safety[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1992, 35(21):3 873 – 3 878.
- [30] BLIZZARD T, BOSTROM L, MARGIATTO G, et al. Conversion of avermectin B₁ to 19-epi-avermectin B₁[J]. *Tetrahedron Letters*, 1991, 32(24):2 723 – 2 726.
- [31] HELMUT M, LINN B O. Synthesis and biological activity of 13-substituted avermectin aglycons[J]. *Medical Chemistry*, 1989, 375 – 381.
- [32] 刘波, 苑宝玲, SENGONCA C, 等. 高效生物杀虫剂 BtA 化学耦合技术[J]. *福建农业学报*, 2000, 15(增刊):160 – 164.
- [33] SCHAEFFER J M, STIFFEY J H, MROZIK H A. Chemiluminescent assay for measuring avermectin binding sites[J]. *Analytical Biochemistry*, 1989, 177(2):291 – 295.
- [34] BLIZZARD T, MARGIATTO G, LINN B, et al. Avermectin analogs with a spacer between the aglycone and the disaccharide[J]. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1991, 1(7):369 – 372.

【责任编辑 李晓卉】