

农药化学的新进展

New Development in Pesticide Chemistry

李正名

(南开大学元素有机化学国家重点实验室主任, 教授)

提 要 全世界通过大量的生物筛选系统已筛选出 195 万种有机化合物, 但仅找到 500 个有商品化价值的有机农药品种。新农药的创制中, 采用生物合理设计方法进行分子设计的思想将在未来农业化学科研中占主导地位。元素有机农药研究, 近十年来有机磷化学又在杀菌剂和植物生长调节剂中获得适用; 有机磷、有机氟新结构化合物正引起人们注意。超高效农药, 已开发出施药量每亩仅 0.5~5g 的新农药, 显著降低了对生态环境的影响。天然农药的主攻方向应是从仿生角度研究自然的新结构, 改造天然分子, 用容易得到的化工原料和巧妙的合成工艺制备。光学活性农药, 菊酯类杀虫剂的光学活性研究正逐渐扩展到杀菌剂和除草剂, 成为现代农药发展的趋势之一。无公害农药的基础研究尚待深入, 目前停留在实验室阶段。

近年来有机化学发展迅速, 日益深入到其他学科, 有机化学与农学交叉形成的农药化学就是其中之一。它不但丰富了化学学科本身的内涵, 而且对生命科学乃至国民经济的发展也产生了深远的影响。

据统计, 世界谷物生产每年因虫害损失 14%, 因病害损失 10%, 因草害损失 11%。而投入农药 1 元可以得到经济效益和社会效益 8~10 元。所以, 目前世界农药工业已经形成一个大规模的行业, 每年农药销售额达 200 亿美元, 其中除草剂 86 亿美元 (43%), 杀虫剂 61 亿美元 (31%), 杀菌剂 41 亿美元 (20%), 植物生长调节剂 12 亿美元 (6%)。预计今后世界农药的需求将持续增长, 农药的研究和开发方兴未艾。

农药化学是研究有关农药的设计、合成、分析、代谢的有机化学。

按照 1971 年日本领田格等主编的现代农药讲座中的定义, 农药是指为防治危害农林作物的病原菌、杂草、线虫、螨类、昆虫、鼠类等动植物和病毒所采用的杀菌剂、杀虫剂、杀鼠剂、除草剂、辅助剂以及增进或抑制植物生理机能的其他药剂。

现在, 随着人们对保护环境和生态重要性的认识日益深刻, 已不再强调杀死 (cide) 是农药的特征了, 最新的概念是生物调节剂 (bioregulators), 认为用于影响、控制和调整各

种有害生物 (包括植物、动物和微生物) 的生长、发育和繁殖过程, 在保障人类健康和合理的生态平衡前提下, 能有效地保护有益生物, 较好地抑制有害生物的那些具有特殊生物活性的有机物质便是农药。

农药化学所合成的化合物和一般有机化合物的区别在于, 它是具有特殊和特定的生物活性的有机物质。据统计, 全世界通过大量的生物筛选系统, 已筛选出 195 万个有机化合物, 但仅找出 500 个有商品化价值的有机农药品种。农药研究是一门十分复杂的系统工程, 其中农药化学是一门带头学科, 并不断地推动其它学科发展。

1. 新农药创制

随着近代科技日益发展, 农药研究已接受药物/受体学说, 采用最新的量子化学、分子力学、化学结构与生物活性定量关系 (QSAR)、计算机辅助分子模型 (CAMM) 等方法, 利用计算机辅助设计来开展具有特殊生理活性的有机分子的合成工作, 再从微量化、快速化生物测定模型所得活性数据, 反馈到有机化学的设计思维中去, 对原来的设计思想加以必要的修筛。

例如 American Cyanamid 公司开发成功的咪唑啉酮新型除草剂即是一例 (见图 1)。

Arsenal 及 Scepter 现已商品化, 是优良的大豆田除草剂, 用药量每亩仅 0.5 克。但是咪唑啉酮类化合物的研究工作从普筛工作开始到发现

Arsenal 及 Scepter 历时 17 年, 可见开发一个农药新品种所须付出的努力多么巨大。

将来的分子设计将愈来愈采用生物合理设计 (biorational approach) 方法。即从分子设计开始阶段就要综合作用机制、代谢途径、毒理学、环保学等最新成就和知识来考虑新型化学结构, 以达到既保护植物又保护生态和环境的目的。这种设计思想将在未来的农药化学科研中占主导地位。

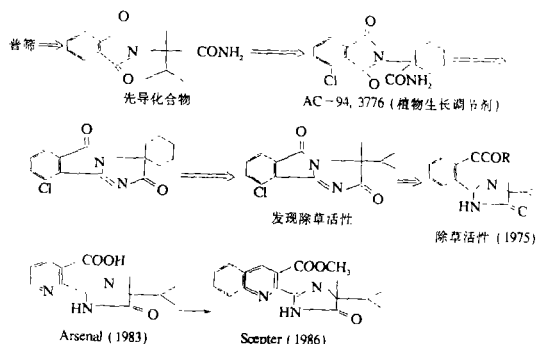


图 1

2. 元素有机农药

有机磷杀虫剂起源于二次大战中的毒气研究, 当时人们发现少量的有机磷化合物对动物有较强烈的神经反应。后来弄清这是由于有机磷化合物抑制了动物体内的胆碱酯酶所致。从此利用昆虫和人体中其他酶系的差异设计出了新的高效低毒有机磷杀虫剂, 获得很大的成功。近十年来有机磷化学又在杀菌剂和植物生长调节剂中获得实用。其中突出的如 Monsanto 公司开发的除草剂草甘膦 (glyphosphate) (见图 2a), 对多年生深根杂草、禾本科杂草、莎草和阔叶杂草非常有效。

近年研究的有机磷新农药有笼状有机磷杀虫剂 TBPS, 其结构式为见图 2b; 选择性除草剂 Glufosinate ammonium, 其结构式为见图 2c; 双酞有机磷除草剂 Bialaphos, 其结构式为见图 2d。看来新的有机磷新结构化合物正在引起人们的注意。杜邦公司还推出了第一个有机硅杀菌剂 Nustar, 它是一种高效、内吸、治疗、广谱性杀菌剂, 商业上已大获成功。1989 年 Hoechst 公司开发了有机硅杀虫剂, 其结构式见图 2e, 有机锡杀螨剂 (其结构式见图 2f) 及有机钛植物生长调节剂等都是近年来涌现出来的元素有机农药。许多有机氟新结构的出现也引人注目, 由于氟元素和氟基团导入分子后, 使电子效益增强, 在有机体内的脂溶性, 渗透性大大增强, 生物活性往往有很大改进。目前新的商品化除草剂中有 1/4 为含氟原子化合物, 如 Goal (图 2g), 而 Moncut (图 2h) 则是一种优良的杀菌剂。氟氯

氰菊酯 (Cyhalothrin) 是一种新杀螨剂, 其结构式为见图 2i。

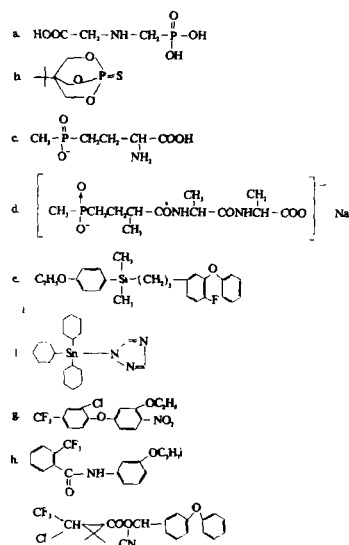


图 2

3. 超高效农药

人们通过大量研究, 认识到第二代有机农药中有机磷杀虫剂同有机氯杀虫剂相比每亩施药量已降低了两个数量级, 从每亩几公斤降低到几十克。由于人们对农药污染环境的关注日益增加, 通过长期努力, 科研工作者已开发出一批超高效农药, 将每亩施药量又降低一个数量级 (每亩施药量 0.5~5 克)。这样, 一方面大大降低了农药对环境、生态的影响, 另一方面也大大降低了化工原料的消耗, 应该说这是近年农药化学研究取得的重大突破。

图 3 是近年研究开发成功的超高效农药的几个典型例子:

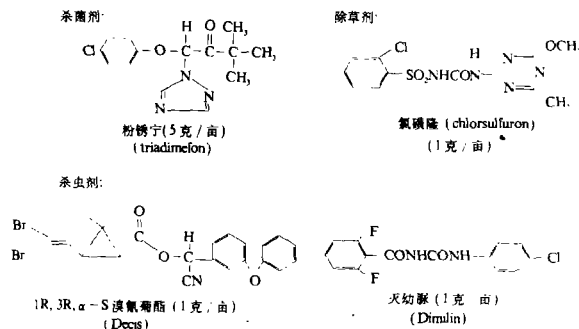


图 3

目前研究新型超高效农药的趋势方兴未艾。理论上, 近年开发的昆虫信息素、昆虫激素、植物防御素等每亩施药量还可降低一个数量级。由于自然界各种因素十分复杂, 基础理论还不够完善, 目前只能展示一个可能的应用前景。随着人

们对生命科学认识的日益深入,超高效农药的研发将达到一个新的高度。

4.天然农药

在某种意义上讲,自然界是创制新农药的最好设计师。各种生物在长期进化过程中形成了一种微妙的相生相克,相互制约以保证自己的生存和发展的局面,很多有名的杀虫剂起始于一些植物中有效成分发现。

英国 Ley 认为,在长期的进化中,一些植物(目前已知有 400 多种)含有天然抗拒昆虫进攻的物质,能中断不同种类害虫的吸食。这些次生性代谢物大都属于二萜类 Clerodanes,其中药效比较显著的几种,见图 4。

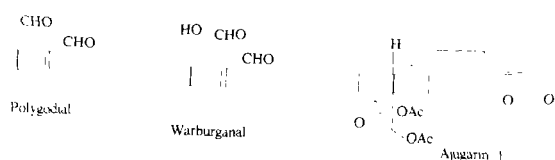


图 4

这些天然化合物都有其独特的空间结构,因此对有机合成来说,需要非常高超的设计思想和实验技术。

从一种植物 *Ajuga remota* (Labatiac) 中分离出一个有效的昆虫忌避剂,经结构测定为 Ajugarin I。

此分子中带有不同氧分子管能团,经同系物比较,关键部分是环乙氧烷的基团,其合成自 Diels-Alder 开始经过 27 步反应最终得到 Ajugarin I。

另一个引起人们很大兴趣的课题是近年发现印楝树 (*Azadirachta indica*) 中有一种非常高效的昆虫拒食物质 Azadirachtin,其结构分析最早在 1975 年提出。1986 年用 X-射线衍射法规定了其构型。同年用高分辨核磁共振证明了其分子结构。Azadirachtin 的结构十分复杂,仅含氧官能团即达十三个之多,加上各种空间同位素和 Azadirachtin 在酸和碱中的不稳定性,其确切结构前后化了十一年的时间才搞清楚,全合成工作正在进行之中。

英国 Blade 从一种天然植物中找到对昆虫有防效的不饱和酰胺类化合物,这些多烯酰胺类的杀虫谱和除虫菊酯类相似,同样作用于昆虫的神经系统,药效很好。

微生物农药是近来最热门的研究方向之一,原来各国开发的农药用抗菌素仅限于杀菌剂。近年来发现微生物有很好的除草和杀虫活性,已有几个新除草剂和杀虫剂实现了商品化。

近 15 年来美国 Dybus 小组已发表了近 100 项有关 Avermectin 的专利。Avermectin 是一种新

型的神经生物学的微生物杀螨剂,它具有广谱性,无公害,是继农用抗菌素后的最新发展。最近 Giba-Geigy 公司合成了 Milbemycins,其结构是简化了的 Avermectins,具有相似的活性。

另一种微生物除草剂的研究是从另一角度进行的。德国 Karl 在巴西温热带种植棉花、大豆、玉米地区发现一种野草大戟 *Euphorbia heterophylla* 的病叶上有 9 种菌,经过一系列的培养、分离、净化,鉴定出一种致病菌,从中又得到三种微量致病物质。它们是结晶状的代谢物质,其结构式见图 5,可以给新除草剂的研制工作以新的启示。

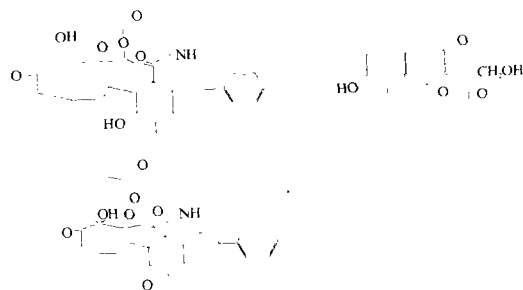


图 5

最近天然农药化学进展较快,发现有除草活性的 hydantocidin,有杀菌活性的 pyrronitrin、strobilurin A 和 seridin。pyrronitrin 已被人工改造为更好的杀菌剂 Fenpiclonil。

植物防御素 (Phytoalexins) 研究的兴起主要是由于近年微量分析和分离鉴定技术已达到很高水平,很多化合物虽然结构复杂,含量极低,但也能一一分离出来,并确定其结构。日本 Kodama 发现稻瘟病原菌侵入水稻植株后,寄主体内产生了防御物质 Oryzaalexin A, B, C, D,经紫外、红外、质谱、核磁、园二色谱等分析,测定了其结构式。

日本东京大学 K.Mori 自萘二酚开始合成了全部四个异构体 (oryzaalexin A, B, C, D)。

最近各国研究热点之一是对各种蜘蛛和黄蜂的毒素进行结构测定,发现此类毒素具有高效麻醉作用,并有新的作用机制——谷氨酶阻抗作用,引起人们对开发新型杀虫剂的兴趣。

最近上海有机化学研究所采用 600 兆核磁共振谱鉴定了优良微生物杀虫剂 alborixin 的化学结构,南开大学元素有机化学研究所和华南农业大学协作鉴定了对昆虫有很高拒食活性的闹羊花毒素 (黄花杜鹃),上海有机化学研究所和兰州大学合成了第三代植物激素 Brassinolide,都说明了我国在天然农药方面的研究有了良好的开端。

我们认为研究天然农药的主攻方向,应从仿

生角度来研究这些自然界的新型结构, 改造天然分子, 用容易得到的化工原料和巧妙的合成工艺制备出来。

5. 光学活性农药

当今世界上使用的生理活性物质中有 22% 是纯光学体, 其他 78% 中的 5% 有一定的光学活性。近年来开发的菊酯类杀虫剂的光学活性对生物活性的重要意义已逐步为人们所接受, 正在逐步扩展到杀菌剂和除草剂的研究中, 成为现代农药发展的趋势之一。光学活性农药之所以愈来愈被重视是因为:

(1) 能立体专一地和酶的作用部位吻合, 因此高效;

(2) 生产厂可节省化工原料, 增加产量;

(3) 用药量小, 对环境保护有利。

活性光学体往往仅占有光学异构体的一小部分, 例如 666 中 *r* 体仅占 14%, 溴氰菊酯中的 1*R*, 3*R*, -*S* 体具有很高活性, 但仅占有光学体的 12.5%, 现在常用的制备方法可归纳为:

(1) 循环内消旋体拆分技术,

(2) 利用手性库 (Chiral pool),

(3) 微生物法,

(4) 不对称合成。

德国 Enders 认为上述制备方法以不对称合成方法最为细致和精巧, 他利用 SAMP 或 RAMP 可以形成新的碳-碳键的各种光学体, 对映体过量 (*e*, *e*) > 95%, 可见其立体选择性是很高的。

德国 Eberhart 认为具有光学活性的除草剂—芳氧基丙酸酯中仅有 D-对映体为有效体, 在合成此类光学活性除草剂过程中他采用了自制的合成子 (Synthon), 见图 6。

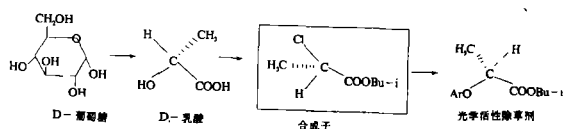


图 6

我们在研究 Triadimenol 时, 曾分离出其四个光学异构体, 其抑菌活性次序为 1*R*, 2*R* > 1*S*, 2*R* > 1*S*, 2*R*, 在测定有机磷杀虫剂 4251 的杀虫活性中发现光学活性体 (-) > (+)。

6. 无公害农药

随着农药分析技术愈来愈精密, 对农药毒理的研究也愈来愈深入, 除要求研究农药的急性毒性外, 还要研究包括致癌性、致畸性和致突变性等慢性毒性数据。人们对农药使用后对环境和生

态平衡的影响十分关注。

无公害农药内容比较广泛, 包括昆虫信息素、昆虫生长调节剂、昆虫不孕剂、引诱剂、驱避剂、保幼激素、植物防御素等等。图 7 是几个典型的例子。

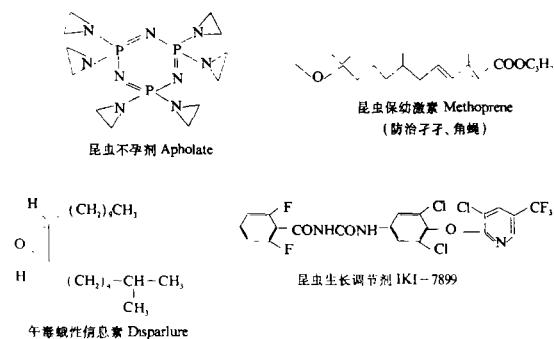


图 7

这些特异性农药的设计和使用的符合无公害农药的设想, 但许多基础研究还有待深入, 加上成本和利润等问题的困扰, 目前仅停留在实验室阶段, 但随着科技水平不断提高, 实用化是可能的。

7. 农药化学展望

鉴于有机分析技术对农药残留量的测定愈来愈精确, 加之环境保护的压力愈来愈大, 今后农药化学研究目标应是合成超高效、有选择性、无公害的新的生物调节剂。

在未来十年, 除草剂将继续获得广泛发展, 特别是超高效除草剂、除草剂解毒剂及一次性除草剂将得到实际应用。在杀虫剂方面, 除虫菊酯化学研究将继续发展。天然杀虫剂、昆虫拒食剂、生长调节剂 (IGR)、昆虫保幼激素、仿生杀虫剂等的基础工作仍将活跃。杀菌剂对果树、蔬菜的难治病害, 如霜霉病、藻菌类病等的防治将取得进展。植物生长调节剂将对大田作物的矮化、防倒伏获得明显效果, 并配合化学杀雄, 组织培养获得新的科研进展。

总的来说, 农药化学将在仿生学、光学活性农药、无公害农药、新分子设计理论等研究领域达到新水平。除了推动有机化学中的立体化学、天然有机化学、有机分析、元素有机化学等前沿工作外, 还将与生物化学、分子生物学、农学、量子化学、分子力学、计算机化学、分子毒理学、环保学、医学等相关学科相互渗透, 相互促进, 大大丰富人们对生命科学的认识和理解, 为 21 世纪科技发展高潮的到来作出新的贡献。

(责任编辑 孙立明)