

(第四册)

农药的分子设计

〔日〕 山本 出 主编
深见顺一



农药的设计与开发指南

(第四册)

农药的分子设计

〔日〕山本 出 主编
深见顺一

程天恩 张育苍 译
徐逸楣 许泳峰

李范 校

化学工业出版社

山本 出 主編
深見順一

農業—デザインと開発指針
——農薬のデザイン

ソフトサイエンス社

昭和54年3月31日，第1版第1次印刷

农药的设计与开发指南
(第四册)

农药的分子设计

程天恩 张育苍 译
徐逸楣 许泳峰

李范 校

责任编辑：杨立新
封面设计：季玉芳

化学工业出版社出版发行

(北京和平门七区十六号楼)

化学工业出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所经销

开本787×1092¹/₃₂印张12⁵/₈字数288千字

1988年11月第1版 1988年11月北京第1次印刷

印 数 1—1,000

ISBN 7-5025-0172-X/TQ.134

定 价 4.00元

内 容 提 要

本书是“農薬—デザインと開発指針”一书中的第四篇。它阐述了农药结构与活性的关系。首先介绍了目前研究中最有普遍性的方法，即Hansch法，对Free-Wilson法也作了介绍。其次详细地叙述了新杀虫剂、杀菌剂、除草剂以及加工制剂设计、开发的过程及目标。

书后附有大量的参考文献。

可供从事农药研究的人员以及高等农业院校教师和高年级学生、研究生参考；也可给予医药研制人员开发新药物以新的启示。

出版说明

“農薬のデザインと開発指針”是由日本山本出和深见顺一主编，由各方面专家四十余人执笔编写的一本综合性农药科学全书。以设计开发农药新品种为主线，从化学、生物学等方面的关系来研究农药，比较系统地介绍了各个领域内当今农药科学的进展，专家们分别在综述文献的基础上提出了本人见解和今后发展方向，从而使这本书具有一定学术水平。我社组织全国有关同志翻译了全书，无疑对我国农药新品种创制、开发新农药途径等方面科研人员有所帮助，对高等农业院校教学，高年级学生、研究生学习均有一定参考价值。

鉴于本书篇幅太大，为了方便读者，我们将该书分四册出版。

- 第一册 农药的生理活性和作用机制及今后的农药
- 第二册 农药的代谢、降解与生态毒理学
- 第三册 农药的选择毒性与抗性
- 第四册 农药的分子设计

目 录

第一章 农药的结构与活性关系的发展动向	1
第一节 结构与活性关系及其存在的问题	1
第二节 化学结构与生理活性特点的关系	3
第三节 化学结构与生理活性大小的关系	10
第二章 农药的结构与其活性关系的实质	21
第一部分 Hansch 法	21
第一节 发现生理活性的过程及其模型	21
第二节 线性自由能关系的适用范围	26
第三节 Hansch 法所应用的参数	31
1. 电子效应参数	31
2. 立体效应参数	42
3. 邻位取代基效应参数	48
4. 疏水性参数	49
5. 氢键的处理 ^[37]	58
6. 化合物的离解效应 ^[32]	64
第四节 Hansch 法的统计处理	71
第五节 Hansch 法在结构-活性相互关系中的应用	79
1. γ -六六六及其有关化合物对生理活性物的抑制作用	79
2. γ -六六六及其有关化合物的杀虫活性 ^[80]	84
3. 曲酸及其有关化合物的抗菌活性 ^[91, 92]	93
4. <i>N</i> -氯乙酰基- <i>N</i> -苯基甘氨酸酯类的除草活性 ^[89]	99
5. <i>N</i> -甲基氨基甲酸苯酯类的抗乙酰胆碱酯酶活性 ^[120]	109
6. 近期的其它实例	124
第二部分 Free-Wilson 法	130
农药结构-活性相互关系的意义和展望	134

第三章 农药的分子设计	148
第一节 杀虫剂	148
1. 拟 菸 碱	149
a. 概述	149
b. 化学结构与活性 ^[77,82,54]	150
c. 作用机制	155
d. 设计	159
2. 拟 除 虫 菊 素	165
a. 概述	165
b. 化学结构与杀虫活性的关系	170
c. 设计	176
3. 氨基甲 酸 酯	187
a. 概述	187
b. 黑尾叶蝉对杀虫剂的抗性 ^[1,26]	187
c. 对于抗性黑尾叶蝉的氨基甲酸酯的研究方针	188
d. 氨基甲酸酯的结构改造	189
e. <i>N</i> -丙基氨基甲酸酯——抗性黑尾叶蝉的 乙酰胆碱酯酶抑制剂 ^[91]	190
f. 抑制乙酰胆碱酯酶的机制 ^[91]	193
g. <i>N</i> -丙基与 <i>N</i> -甲基氨基甲酸酯的复配—— 抗性黑尾叶蝉的防治剂 ^[74]	194
h. 展望	201
第二节 杀菌剂	209
1. 引 言	209
2. 与基本代谢相对应的抑制剂	211
a. 抑制脱氧核糖核酸的合成	211
b. 抑制脱氧核糖核酸的复制	212
c. 脱氧核糖核酸的转录	217
d. 抑制核糖核酸的合成	220
e. 蛋白质的转译 (抑制蛋白质的合成)	222

f. 抑制呼吸	223
g. 抑制脂质的合成	226
h. 抑制几丁质的合成	226
3. 活性部位指导的不可逆转酶的抑制剂 (ASDIN)	226
4. 有效骨架结构的多样性	231
5. 结构的改进	235
a. δ 的意义	235
b. 甲基的作用	235
6. 结构与活性	239
a. 抑制脱氧核糖核酸的合成	239
b. 抑制脱氧核糖核酸复制 (也包含抑制有丝分裂)	240
c. 抑制脱氧核糖核酸的转录	248
d. 抑制核糖核酸合成6-氮尿嘧啶	248
e. 抑制核糖核酸的转译——灭瘟素、氯霉素、 春日霉素等	249
f. 抑制呼吸	252
g. 抑制几丁质的合成	261
h. 抑制脂质的合成	264
i. 其它	268
7. 通透性	269
8. 结语	275
第三节 除草剂	282
1. 新除草剂的开发目标和设计	282
a. 面向国际的转换	282
b. 制定开发目标的方法	283
2. 新除草剂的筛选	288
3. 新除草剂的设计	292
a. 新除草剂的设计方法	292
b. 从作用机制考虑的设计	294
c. 利用增效作用的设计	297

d. 为了发现选择性而进行的设计	304
e. 除草剂的解毒剂的设计	309
4. 除草剂混合制剂的设计	323
a. 除草剂混合制剂的必要性	323
b. 除草剂混合制剂的目标	326
c. 配制混合制剂的各种问题	330
第四章 农药制剂的设计	336
第一节 新的制剂和使用技术的动向	336
1. 制剂技术的重要性	336
a. 加工制剂的目的	336
b. 日本农药加工制剂技术发展的过程	337
2. 现有制剂的特点和问题	341
a. 粉剂	341
b. 粒剂	344
c. 可湿性粉剂	347
d. 乳油	349
e. 水溶液剂	349
f. 微粒剂 F	350
g. 无飘移粉剂 (DL型粉剂)	351
h. 其它制剂	351
3. 改良制剂以提高安全性等的方法	353
a. 粉剂	353
b. 粒剂	353
c. 可湿性粉剂	354
d. 乳油	355
4. 与使用技术发展趋势相适应的制剂的改良	355
a. 使用技术与制剂相适应的重要性	355
b. 粉剂的使用	355
c. 粒剂的使用	356
d. 可湿性粉剂的使用	357

e. 乳油的使用	357
5. 新制剂的动向	358
a. 以防止粉剂飘移为中心的剂型的动向	358
b. 利用粉剂飘移性的技术	358
c. 防止液剂喷雾粒子的飘移	359
d. 关于控制有效成分释放的制剂	359
e. 有可能替代乳油的可湿性粉剂的改进	360
第二节 农药原药的粒度与防治效果	361
1. 原药的理化性质与制剂设计	361
2. 原药的粉碎和粒度分布的测定	363
a. 农药原药的粉碎	363
b. 粒子的形状	366
c. 粒度分布的测定	366
3. 粒径与防治效果	368
4. 附着性和渗透	372
5. 粉碎效果和新剂型的开发	373
第三节 微囊剂在农药上的应用	376
1. 微囊化方法的概况	377
2. 微囊剂农药的概况和发展的现状	378
3. 微囊剂的各种性质	380
a. 防止有效成分挥发	380
b. 防止紫外线对有效成分的分解	382
c. 控制有效成分水中溶出速度	382
d. 防止有效成分在土壤和粉剂用的载体中的分解	385
e. 有效成分在植物体中的消长	385
f. 减轻药害的效果	387
g. 防治效果	388
4. 微囊剂农药的今后展望和课题 ^[16]	392

第一章 农药的结构与活性关系的发展动向

第一节 结构与活性关系及其存在的问题

现在所使用的农药结构多种多样，如果在化学结构上加以归纳整理，能找出化学结构的主要活性部分与农药活性之间的关系，就可用来作为设计各种活性物质的指南。

为了找到农药活性物质，就有必要研究组成生物体的成分与相互作用的机理。不难想象相互作用的本质是一种特殊物质，这种物质会违背一般化学反应和物理化学平衡的原理。由于化学结构与反应性、物化性质、农药活性之间都有关系，原则上终究还是按照体外所进行的现象所支配的，如能剖析这种关系，恐也就有助于搞清活性物质在生物体内的作用机理。

我们不仅应该搞清分子内部某些特定的官能团及其排列方式方面的结构因素，还应阐明由于结构上所引起的反应性和物化性质等方面的变化及化学结构上各主要部分与生理活性之间的关系。由此看来，搞清结构与活性关系具有重要的意义。这不光是农药、还包括医药等一般称做生理活性的化合物，实际上自古以来，人们就已经进行了许多研究^(1,39)。

一般来说，为表达某些化合物的生理活性，例如抑制菠菜叶绿体的希尔反应 (Hill reaction)、促进燕麦叶鞘切片的伸长过程或抑制稻瘟病菌的孢子萌发等，根据活性种类，专门规定50%抑制浓度 (IC_{50})、最小抑制浓度 (MIC)、比对照促进生长120%所需的浓度 (EC_{120}) 等，用这些数值来表示

活性的大小或强度。因此结构与活性的关系为：

i) 活性物质的结构特点与活性特点之间的关系；

ii) 表示某种特定活性的一类化合物中，其结构变化与活性大小变化之间的关系。

过去有关结构与活性的研究，大致也可分为上述两个部分。实际上进行活性物质设计的优秀实例并不少，对搞清作用机理作出贡献的例子也很多，由于后述多种原因，即使也有成功的，也只不过是特殊情况下的个别事例罢了。

一般地说，以农药为代表的生理活性物质，到达生物体内某特定的细胞组织（作用点）的过程：包括透过许多生物体膜，与蛋白质、脂肪等形成缀合体，在不同组分液相中的分配，进而在生物体内发生变化、代谢、排泄的过程，是受极为复杂的条件所支配的。化合物的给药方法、形式，以及受试生物体的种属不同、作用于整体还是局部组织、是细胞还是酶水平上进行的？由于这些条件的多样性而情况也就不同。在作用点上相互作用时，一般也必须考虑包在周围的各种不均匀成分所受的影响。上述被作用生物体的多样性与不均匀性，是通常研究结构与活性关系受限制的条件之一。

此外在化学结构上的特点与生理活性上的特点有时未必相对应，往往化学结构稍作改变，活性便消失，有时却出现其它特点的活性。相反，有时即使在结构上作大的变动，却显出同样特点的活性。再如，某种化学结构的化合物，有几种不同特点的生理活性时，这种产生活性作用物质的各种结构特异性，也可说是结构与活性关系研究中的一个问题。

尽管受上述必要条件所限，近年来对有关结构与活性关系论述的普及与系统化的兴趣，却一下子浓厚起来。为了研究包括许多复杂而有未知因素的题目，需对研究对象建立某些理论模

式，然后根据该模式进行分析研究。通常这种分析带有试探性，但是如能发现成功的模式，即使该形式非常原始，由于剖析实例的累积，就可能推导出经验规律。此时，要是它比其它形式都能解释以往数据，大概也就同时能预测未知数据。基于最近以来，对此已逐渐认识，有关结构与活性之间的理论模式的讨论及其应用的研究已活跃起来。

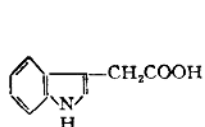
本章的内容，首先是概述过去的结构与活性之间关系的研究，然后试就最近有关的发展动向作些说明。

第二节 化学结构与生理活性特点的关系

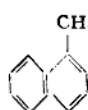
为了搞清分子中某些特定官能团及特定的结构部分是否与所发现的某些特长的生理活性有关，一般采用官能团或亚结构研究的方法。自研究经典的结构与活性之间的关系以来，这种研究方法的实例很多。

1934年 Kögel 等⁽²³⁾发现吲哚-3-乙酸 (I) 是天然的植物生长素，并研究了许多类似化合物的结构与活性之间的关系。至1938年 Koepfli 等⁽²⁸⁾研究结果认为，显示生长素活性的分子结构，应具备以下五个条件：

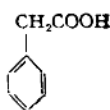
- i) 有环状结构；
 - ii) 在环状结构中应含有不饱和键；
 - iii) 侧链应具备羧基或具有在植物体内易于变为羧基的基团；
 - iv) 羧基与环之间，至少要有一个碳原子存在；
 - v) 环与羧基之间要有一定的立体关系。
- 具有植物生长素活性的化合物有：



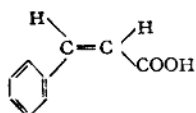
(I)



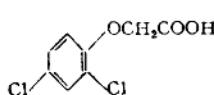
(II)



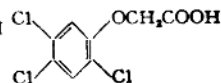
(III)



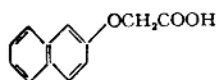
(IV)



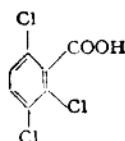
(V)



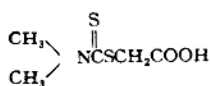
(VI)



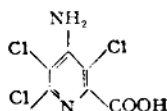
(VII)



(VIII)

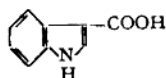


(IX)

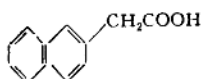


(X)

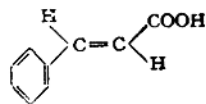
无植物生长素活性的化合物有:



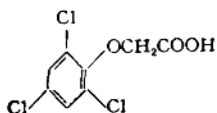
(XI)



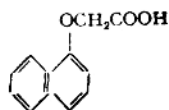
(XII)



(XIII)



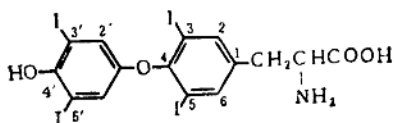
(XIV)



(XV)

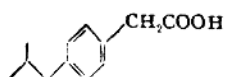
根据这些推导的必要条件，几个有可能实际应用的化合物如[I—IV, XI—XIII]所示。之后，又有人研究了芳氧基乙酸衍生物[V—VI, XIV, XV]^[41-45]，苯甲酸衍生物[VII]^[43]，秋兰姆乙酸[IX]^[27]，吡啶羧酸衍生物[X]^[15, 26]等化合物的活性。Veldstra等^[44]及Thimann等人^[38]，对这些化合物及上述应具备的五个条件作了改进。下一章进一步叙述 Hansch 等人有关结构与活性之间的定量关系及其进展^[16, 35]，是以合成生长素的结构与活性关系为基础的。在这里与其叙述其发展过程，还不如摘要整理这种特定的生理活性所要求的化学结构的特点，研究其所具官能团的意义，再举实例说明后，加以讨论为妥。

已知甲状腺素[XVI]是甲状腺激素化合物，Jorgensen等人^[22]从研究其许多类似化合物结果认为，要出现类似甲状腺素活性，在结构上应具备下列五个条件：

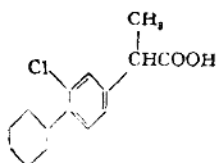


[XVI]

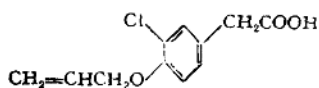
- i) 应具备二芳醚或芳硫醚结构；
 - ii) 1-位（即-O-、-S-键的对位）上，应具有羧基或易变为羧基的侧链；
 - iii) 3-及5-位均应以卤素或甲基取代；
 - iv) 3'-位单独或3'-位、5'-位同时应有卤素、烷基、环烷基或烯丙基存在；
 - v) 4'-位的一OH基可用-NH₂或-H取代。
- 在上述条件中，应注意的是氨基酸侧链不一定需要氨基。



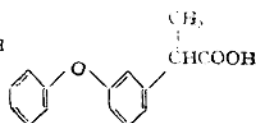
(XVII)



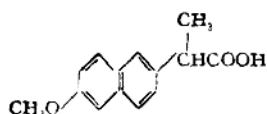
(XVIII)



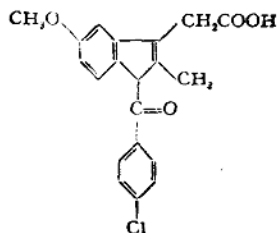
(XIX)



(XX)



(XXI)



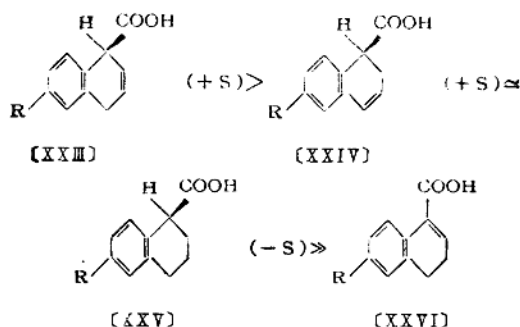
(XXII)

此外,在显示出消炎活性的芳基烷基羧酸类化合物中,如图〔XVI〕—XXII〕所示结构的化合物^[23],Juby等人提出^[23,24]其结构应具备下列条件:

- i) 离开芳环一个碳原子应有羧基;
- ii) 羧基的位置应与环骨架平面有较大的偏离;
- iii) 羧基旁 α -位碳原子上至少要有有一个氢原子存在;
- iv) α -位的碳原子不对称时,应是S配位;
- v) 芳香环上应有亲脂性取代基。

在上述条件中,颇感兴趣的是,除v)外,对前面所提的条件与生长素活性很相似。而事实上,据三井及河津等研究也表明,具有生长素活性的化合物〔XXI〕—XXVI, $R=H$ 〕^[25,33]与

相应具有消炎活性的化合物〔XXIII〕—XXVI, R=环己烷)⁽²⁴⁾呈平行关系。



之所以产生这种情况,即使不能说是合成生长素与消炎剂以同一作用机理而显示活性,但至少表明,在作用点上,相互作用的模式极其相似。

根据上述研究,将显示有各种生理活性特点的各类化合物,分别按化学结构比较分类,则在利用化学结构与生理活性特点之间的关系研究方面有很大的意义。例如,根据合成生长素与消炎剂的结构与活性关系互相类似,不但可以得出互相有关活性物质设计的线索,而且根据在作用点上相互作用的类同,也许就能够深入探讨有关作用机理的问题。

然而,问题不只局限于这种所谓生长素与消炎剂的范围,而应搞清各种生理活性化合物所要求结构差异程度或类似程度如何。上述所举的例子并非带有普遍性,只不过是特殊条件下出现的个别现象,例如在上述生长素与甲状腺素的结构所要求的例子中,几乎以互不相关的“术语”表示。要是相互进行比较,则应从比较对象的各类化合物中选出结构上的主要因素,用共同的“术语”作说明。对于甲状腺活性化合物来说,