

化学工业出版社



新农药 研究与开发

陈万义 薛振祥 王能武 主编

新农药研究与开发

陈万义

薛振祥 主编

王能武

化学工业出版社

· 北 京 ·

(京)新登字 039 号

图书在版编目(CIP)数据

新农药研究与开发/陈万义等主编.-北京:化学工业出版社,1995

ISBN 7-5025-1561-5

I. 新… II. 陈… III. 农药-化学工业-进展 IV. TQ45

中国版本图书馆 CIP 数据核字(95)第 10594 号

出版发行: 化学工业出版社(北京市朝阳区惠新里 3 号)

社长: 俸培宗 总编辑: 蔡剑秋

经 销: 新华书店北京发行所

印 刷: 三河市科教印刷包装集团

装 订: 三河市科教印刷包装集团

版 次: 1996 年 1 月第 1 版

印 次: 1996 年 1 月第 1 次印刷

开 本: 787×1092 1/32

印 张: 10 1/4

插 页: 1

字 数: 221 千字

印 数: 1—3000

定 价: 19.00 元

团结开拓，勇于探索，
加快农药新品种的开发。

賀國強

一九九五年月

序 言

农药在保护农作物及收获物免受有害生物为害和改善农作物的抗劣性能、促进农业增产方面起着重要的作用。毫无疑问，它在解决人类未来的粮食问题中仍将发挥重要的作用。为 21 世纪的农业提供优质的农药是化学工业部门和农药工作者责无旁贷的任务。

农药是动态发展的特殊商品。新的优质品种总是不断地取代某些老品种，以适应农业发展的要求和社会的要求。所谓优质是相对于已有的产品而言的，其内容包括活性高、毒性低、选择性强、环境相容性好等诸方面。现代农药的活性亦已大幅度地提高，田间每公顷有效成分的用量已下降到几十克或十几克。在一定程度上减少了对环境的副作用。

现代农药的发展面临着环境质量问题的巨大压力。一个新的活性化合物能否开发为商品市售，一方面需要通过严格的毒性评价和环境评价。80 年代以来，随着社会对环境保护的日益重视，毒性和环境评价所要求的试验资料有增无减。它不仅延长了新品种开发的时间，而且一旦某项或某些试验资料不符合要求。所开发的新农药的使用便会受到限制，甚至不能登记市售，导致前功尽弃。另一方面，目前农业上的主要病、虫、杂草等有害生物，基本上已有防治的药剂。因此要求新的农药品种必须在性能、价格、安全性等方面优于当前正在使用的品种，方能取而代之，占有市场。从而给新农药的创制增加了难度。于是出现了新农药创制的成功率的下降，费用上升，风险增大，这种趋势仍在发展之中。

面对这一严峻的形势，国外的农药公司都在调整企业的发展方策略。一方面是一些大中型的公司通过兼并或改组，以求增强研究开发的实力，提高承受新农药开发投资风险的能力和扩大控制市场的渠道。另一方面一些中小公司则改弦易辙，别求发展，甚至象在农药行业中拥有相当地位的 Shell 公司也退出了农药行业。这是目前国际上的农药公司日趋大型化，逐渐形成少数大公司占据农药行业支配地位的深刻背景。

中国是一个人口多，耕地少的农业大国，作物的种类多，有害生物的种类亦多。提高单位耕地面积的产量是解决粮食问题的主要措施，而农药的使用对提高单产的贡献是不容忽视的。中国虽然是一个农药生产的大国，但所生产的品种绝大多数为仿制国外开发的品种。

随着中国经济体制改革的深入，政府对知识产权的保护问题给予了高度重视，从 1993 年起中国专利法对农药化合物亦已给予专利保护。今后在中国申请专利的农药必将增多，在这种情况下，仿制专利有效期未过的国外开发的品种，有违知识产权保护的精神。同时，中国即将恢复国际关贸总协定缔约国地位，届时农药的进出口将更加方便。如果现在不抓紧创制新农药的工作，则将来国产的品种难以适应世界农药发展的形势，在买方市场的条件下，国产品种难以参与市场竞争，中国的农药工业将受到影响。在这种新形势下，中国农药的发展方针必然要由仿制转向创制。有关的领导部门为实现这一转变已做了许多工作，如在国家攻关项目中列入创制新农药课题、研究建立创制新农药中心、自然科学基金委员会将资助项目向创制新农药倾斜等等。

在国外，创制新农药的主体是农药公司。大农药公司都拥有完整的研究开发机构，严密的管理体制与丰富的创制经验，以

及学科齐备的人才，充沛的资金和先进的研究设施。中国的新农药创制工作，虽然不是始自今日，但仍处于起步阶段，上述各方面的条件均远逊于国外大公司。

面对新农药创制的严峻形势，国外大农药公司要研究、调整开发的方针策略。中国在确定了以创制代仿制的方针之后，探讨怎样在现有条件下开展工作，充分利用已有的条件、经验和有限的财力，力求提高创制的效率，便成为一个顺理成章、迫在眉睫的课题。对这个问题，在1991年中国化工学会农药专业委员会召开的专题讨论会上，与会的专家们已从各个方面发表了许多颇有见地的意见，本书不打算对此另作探讨。但若从技术的角度，对创制新农药这项系统工程进行全面的介绍，并结合国内外的情况对某些重要的环节进行讨论，可能对我们开展、组织创制工作有某些借鉴、参考的价值；同时，对开发成功的农药品种，特别是一些优质品种分子设计的构思加以介绍，可能对设计新化合物时，拓宽思路有所裨益。这就是我们编写本书的主要目的。

本书前七章介绍了创制新农药中的几个问题，并结合国内的情况进行了探讨，后六章选择了各类农药中部分有代表性的化合物，介绍其开发为商品的构思。各章都是邀请有关专家撰写的，在编辑过程中只作了某些调整以求全书格局的统一，避免不必要的重复。各章撰写的风格，则因作者而异。因为限于篇幅，本书基本上仍属于专业性的科普书籍而非专著，所以在文献引用方面未以角注的形式逐一列出。列出的主要参考文献，多为可供进一步阅读的评论性文章。

本书是在化学工业部科技司与科学技术研究总院的鼓励与资助下编写的。在编写过程中得到了江苏省农药研究所、金坛激素研究所、浙江省化工研究院、湖南省化工研究院等单位的

关心与支持。刘珣教授、赵霞同志审阅了部分原稿。各位作者则在百忙之中，拨冗应约撰稿。在此对鼓励、支持本书撰写的单位与同志以及各位作者一并表示谢忱！

本书若能实现初衷，对中国创制新农药工作、创制工作者及读者有所裨益，编著者们深感荣幸。书中存在某些失误或不足，亦敬请读者给予指正。

编者识

1994年11月 北京

内 容 提 要

本书对创制新农药系统工程作全面介绍。

共分十三章,前七章围绕新农药的研究与开发,介绍了加速新农药创制、新农药研究开发的思路途径、分子优化设计策略、新农药研究开发程序、生物筛选、应用开发和农药研究开发与专利七方面内容,并结合国内的情况进行了讨论,后六章则选择了各类农药中有代表性的高活性优质农药品种,介绍了其成功开发的思路,每章后都附有参考文献。

本书可供从事农药研究、生产及应用的农药工作者,特别是农药研究单位,高等学校农药、化学、化工、植物保护及生物学专业的师生参考。

目 录

第一章 迎接新挑战, 加速创制工作	祁林森 1
第一节 21 世纪的农业与农药	1
一、提高单位面积产量是 21 世纪农业的重要举措	1
二、21 世纪农药的特点	2
第二节 国外农药研究开发的趋势	4
一、农药研究开发面临的困难	4
二、农药开发的动向	5
第三节 中国创制新农药的现状与存在的问题	10
一、研究设施和试验手段有待改善	10
二、创制工作的协调与管理有待加强	11
三、分子设计的思路有待提高与拓宽	11
四、研究队伍、人才、学科的配备与稳定	12
五、投资不足	13
第四节 加速创制新农药	13
一、用系统工程的方法和协作的精神安排工作	13
二、加强国内外农药科研、生产、市场的调研, 制定相应的创制 策略与目标	13
三、坚韧不拔的努力	14
主要参考文献	15
第二章 新农药研究开发的思路途径	王能武 16
第一节 先导化合物的概念及重要性	16
第二节 新农药分子设计的基本思路和方法	18
一、农药分子设计思路的演变	18
二、先导化合物的发现途径及优化	20
第三节 随机合成筛选	22

一、随机合成筛选的含义与特点	22
二、随机合成筛选的分子设计思路	23
三、随机合成化合物的生物筛选	24
四、随机合成筛选的成功实例	26
第四节 类同合成	30
一、类同合成的含义与特点	30
二、类同合成的分子设计思路	30
三、类同合成的生物筛选及成功实例	33
第五节 天然活性物质模型	37
一、天然活性物质的含义与来源	37
二、天然活性物质模型的特点和开发利用方式	38
三、天然活性物质模型的知识基础与研究方法	40
四、天然活性物质的来源与类型	41
五、采用天然活性物质模型途径开发农药品种的成功举例	46
第六节 生物合理设计	50
一、生物合理设计的含义	50
二、生物合理设计的特点	51
三、作用机理及靶标选择	52
四、代谢机理研究和前体农药的开发	54
五、酶或受体功能研究与干扰剂的开发	59
六、生物合理设计的领域和发展前景	61
主要参考文献	65
第三章 分子优化设计策略	杨华铮 66
第一节 概述	66
第二节 QSAR 的理论基础	67
第三节 疏水性参数	69
一、log P 值	69
二、芳香化合物取代基的 π 值	70
三、碎片常数 f 值	71
四、反相液相色谱法 (RP-HPIC)	72

五、 R_m 值	72
第四节 电性参数	73
一、Hammett 常数	73
二、Swain 和 Lupton F 及 R 常数	74
三、 pK_a 值	74
四、量子化学参数	75
第五节 立体效应参数	76
一、Taft E_s 常数	76
二、STERIMOL 参数	77
三、摩尔折射 (MR)	77
四、范德华半径及体积	78
第六节 其他参数	78
第七节 先导化合物的优化技巧	78
一、经验设计	80
二、单变量设计	83
三、随机设计	85
四、全因素分析	86
五、序列单向优化 (SSO)	89
第八节 定量构效关系研究	90
一、模式识别	90
二、Free-Wilson 分析	91
三、Hansch 法	92
第九节 QSAR 在农药设计中的应用举例	94
一、新除草剂 S-47 的设计	94
二、 N -苯基酰亚胺类杀菌剂的设计	96
第十节 生物等排关系 (Bioisoteric Relationship) 在农药设计 中的应用	99
主要参考文献	102
第四章 新农药研究开发程序	赵忠华 104
第一节 概述	104

第二节 化学化工系列	105
一、新化合物合成研究	105
二、合成工艺研究	106
三、概念设计	106
四、中间试验(中试)	106
五、基础设计	107
六、中试鉴定和基础设计审查	107
第三节 生物活性与药效系列	108
一、初筛	108
二、复筛	110
三、田间小区试验	110
四、大田药效试验	110
五、药害、活性谱和活性强度研究	111
六、作用方式研究	111
七、作用机理研究	111
第四节 毒性与环境系列	111
一、毒性试验	112
二、环境安全评价试验	113
三、残留量测定	115
第五节 评价系列	116
第六节 其他系列	117
一、文献调研与申请专利	117
二、农药登记	117
三、市场开发	118
主要参考文献	120
第五章 农药的生物筛选	屠予钦 121
第一节 概述	121
一、生物筛选的意义	121
二、生物筛选的层次及相关性	122
三、生物筛选与研制工作的同步性	124

第二节 生物筛选的基本原理	124
一、定向筛选	124
二、广泛筛选	130
三、生态筛选	135
第三节 生物筛选的方法	136
一、生物测定	136
二、药效试验	139
主要参考文献	142
第六章 农药的应用开发	屠予钦 143
第一节 概述	143
第二节 农药剂型的应用开发	145
一、农药原药的赋形	147
二、减少农药在喷撒过程中的损失	148
三、提高农药在作物上的沉积率	150
四、提高农药在靶标作物上的粘着性	150
五、缓释剂的开发	150
第三节 农药使用技术的开发	154
一、根据病虫害特点开发使用技术	155
二、根据农药的特性开发使用技术	156
三、根据施药环境开发使用技术	157
四、根据生物行为开发使用技术	158
主要参考文献	159
第七章 农药研究开发与专利	陈万义 160
第一节 与农药专利有关的基本知识	161
一、农药专利的“三性”	161
二、专利的审查	162
三、专利的有效期	163
四、专利的区域性限制	166
第二节 专利文献及其特色	167
一、专利文献的含义	167

二、专利文献的特色	168
第三节 专利与专利文献调研在新农药研究开发中的作用	170
一、专利权是新农药研究开发投资效益的法律保障	170
二、专利文献是新农药研究开发的重要信息源	171
三、新农药研究开发中专利文献调查的内容	173
第四节 加强专利意识促进新农药研究开发	175
一、加强专利文献的调研	175
二、充分利用专利法的保护作用	176
三、注意农药专利纠纷的案例	177
四、加强专利人才的培养	177
主要参考文献	177
第八章 杀虫剂	薛振祥 178
第一节 拟除虫菊酯	178
一、天然除虫菊素及其化学结构	178
二、丙烯菊酯的诞生	179
三、拟除虫菊酯醇部分结构修饰	180
四、光稳定性拟除虫菊酯的开发	186
五、环丙烷羧酸拟除虫菊酯酸部分结构的修饰	187
六、非环丙烷羧酸拟除虫菊酯的开发	189
七、非酯类拟除虫菊酯的开发	192
八、拟除虫菊酯立体化学研究	195
第二节 沙蚕毒素类杀虫剂	199
一、沙蚕毒素	199
二、沙蚕毒素类杀虫剂的开发	200
三、沙蚕毒素类杀虫剂的杀虫机理	202
第三节 昆虫几丁质合成抑制剂	202
一、昆虫几丁质合成抑制剂的发现	202
二、苯甲酰胺类几丁质合成抑制剂的结构修饰	203
三、噻嗪酮的发现和开发	206
主要参考文献	209

第九章 杀菌剂	薛振祥	210
第一节 甾醇生物合成抑制剂		210
一、概述		210
二、吗啉类 EBI		213
三、嘧啶类 EBI		214
四、唑类 EBI		214
五、EBI 立体异构体与生物活性关系		220
第二节 氨基甲酸酯杀菌剂——乙霉威		223
一、由来		223
二、以 <i>N</i> -(3, 5-二氯苯基) 氨基甲酸甲酯为先导物		224
三、以 <i>N</i> -(3, 4-二乙氧基苯基) 氨基甲酸酯为先导物		225
四、以 3, 4-二乙氧基苯胺为先导物		226
五、以 <i>N</i> -三取代苯基氨基甲酸酯为先导物		227
第三节 防治水稻纹枯病杀菌剂——氟酰胺		229
一、酰胺类化合物对纹枯病菌活性的发现		229
二、酰胺类化合物结构与对纹枯病菌活性的关系		230
主要参考文献		233
第十章 除草剂及植物生长调节剂	杨华铮	234
第一节 磺酰脲类除草剂		234
一、磺酰脲类除草剂的发现		234
二、开发过程及经验的构效关系		235
三、其他有关 ALS 酶抑制剂的发现		242
第二节 咪唑啉酮类除草剂		246
一、先导化合物的由来		246
二、结构的优化及品种的开发		249
第三节 芳氧基苯氧丙酸类除草剂		255
一、问题的提出		255
二、2, 4-二氯苯氧基苯氧丙酸类除草剂的开发		257
三、吡啶氧基苯氧丙酸类除草剂的开发		258
四、其他杂环氧基苯氧丙酸类除草剂的开发		260

第四节 乙烯类植物生长调节剂	262
一、乙烯调节植物生长活性的发现及其作用	262
二、Acc 的开发	263
三、乙烯释放剂的设计与开发	264
主要参考文献	266
第十一章 抗凝血杀鼠剂	陈万义 267
第一节 牛的甜苜蓿病与抗凝血剂	267
第二节 第一代抗凝血杀鼠剂及其开发思路	269
一、香豆素类化合物	270
二、茚二酮类化合物	272
第三节 第二代抗凝血杀鼠剂及其开发思路	273
一、鼠对第一代抗凝血剂的抗药性	273
二、第二代抗凝血杀鼠剂的开发思路	274
三、第二代抗凝血杀鼠剂的特点	277
主要参考文献	277
第十二章 前体农药	陈万义 278
第一节 概述	278
第二节 前体农药的开发途径与理论基础	280
第三节 衍生化的前体农药	281
一、 $=NH$ 基化合物的衍生化	281
二、烯基化合物的衍生化	289
三、羟基与羧基化合物的酯化	291
第四节 非衍生化的前体农药	292
一、有机磷前体农药	292
二、沙蚕毒素类前体农药	296
三、氟乙酸的前体农药	299
四、苯并咪唑类前体农药	300
五、乙烯释放剂	302
六、含硅前体农药	302
七、其他前体农药	304