

初步讨论了季风区气候变化与全球变化的动力学联系,我们的主要观点是:东亚季风区变化在全球变化中,有极重要的正反馈作用,它主要通过改变大气粉尘浓度和低纬水汽浓度而对全球气候系统起作用。

4 变化趋势

在建立高分辨率环境变化时间序列及动力机制分析的基础上,我们着重用数理统计模型的方法,对我国干旱区未来环境演变趋势作了初步分析。在分析中,分别考虑了过去0.8 Ma,0.15 Ma和1 000 Ma这3个时间段,采用的数理统计方法分别有“时域组合模型”和“BP神经网络模型”。另外,用“数学形态学模型”对我国现代干旱区年均温和年均降水图作了处理,由此推测了在增温的背景下,我国干旱区的

可能状况。这些工作使我们得到下列初步认识:(1)从长期演变趋势看,我国北方将继续保持干旱特征,在未来3 ka到4 ka内干旱化将继续加剧,这是在北半球夏季太阳辐射量总体变小的状况下,全球气候向冰期演进的必然结果;(2)从短期演变趋势看,西北地区以后几十年的干旱化环境格局基本保持不变,其中会有一些小的波动。具体演变过程,如波动的时间、幅度,各地区会有所不同,个别地区如北京的气候变化在未来几十年内有温度逐渐升高的趋势,但这可能与城市化进程有关联,未必代表气候变化的自然趋势;(3)增温可以给我国干旱区大部分地区带来较多的降水,如黄土高原、东部沙漠区降水量会有一定增加,但塔里木—祁连山一线及以西地区变化不会太大。

PROJECT INTRODUCTION: DYNAMIC CHANGES OF THE ENVIRONMENT IN ARID AND SEMI-ARID REGIONS OF CHINA DURING THE PAST 150 ka AND ITS DEVELOPING TREND IN THE FUTURE

Liu Tungsheng Ding Zhongli

(Institute of Geology, CAS, Beijing 100029)

Key words arid regions, loess, East-Asia monsoon

·成果简介·

农药化学基础理论研究进展

杜灿屏

(国家自然科学基金委员会化学部,100083)

[关键词] 农药,合成,构效关系

农药化学的研究内容是吸取近代生物化学和分子生物学的最新成就,用有机化合物来影响、控制和调整各种有害生物(包括植物、动物、微生物)的生长、发育和繁殖的过程,在保障人类健康和合理的生态平衡前提下,使有益生物得到有效的保护,有害生

物得到较好的抑制,以促进农业现代化向更高层次发展。

目前国际上一些大公司把新农药品种研究开发的目标主要集中在环境相容性好、安全、活性高、大市场等方面,同时也十分注意老品种的应用技术改

国家自然科学基金“八五”重点项目,批准号29132010.

本文于1998年5月4日收到.

进。当前,仅有美、日、瑞士、德、英、法等6个发达国家具有独立创制新农药的能力,它们垄断了世界农药总销售额达280亿美元的市场。由于环境和安全评价的要求愈来愈严,新农药研究的难度愈来愈大,国际上成功地开发一个商品新农药品种,命中率仅为万分之一,经费达1亿美元以上,历时需8—10年。

我国由于长期仿制外国专利品种,在创制新农药方面与国际水平相差甚远,有些领域基本上仍是空白。我国新农药研究的发展是在80年代以后,特别是近年来,科学家们充分利用分子生物学的最新成就,采用量子化学、分子力学、构效定量关系(QSAR)等方法,利用计算机辅助设计来开展合成工作,再从微量化、快速化生物测定模型获得相应的活性数据,反馈到有机化学的设计思想中去,对原来的分子设计进行修饰和整理,使农药化学的研究得到了很大的发展,开始由仿制向创制新农药的目标转移。国家自然科学基金“八五”重点项目“农药化学基础研究”,由南开大学工程院院士李正名教授为项目学术带头人,参加单位有南开大学、中国农业大学、中国科学院上海有机化学研究所。经几年的努力,已取得了可喜进展,合成了30多种类型共900个新化合物,在进行总结构效关系和优化的基础上,发现有超高效除草活性物质2种,优良除草活性物质1种和抗病毒活性物质1种。发表论文133篇,申请(或取得)专利8项,出版专著1部,参加2本专著部分章节的编写,受到国内外同行的关注和重视,同时培养了一批博士和硕士。下面分几个方面作一介绍。

1 合成新结构,寻找先导化合物

1.1 元素有机化学研究

(1)在我国现有杀虫剂高毒品种灭多威分子中导入硅原子,调节新分子的大小和脂溶性,以降低其毒性,共合成了113个新化合物。经抗乙酰胆碱酯酶活性测定,灭多威酶抑制率原为 7.4×10^{-6} ,而导入硅原子的化合物则为 1.2×10^{-5} ,对温血动物毒性为 $LD_{50} = 430 \text{ mg/kg}$ (灭多威 $LD_{50} = 20 \text{ mg/kg}$),低于灭多威的毒性20倍之多。此类含硅化合物对蚊子、抑谷盗,均有较好活性。

(2)合成了20多个S-烷基O-多苯基硫化磷(磷)酸化合物。其中,不对称硫化磷(磷)酸衍生物,与高效杀菌剂多菌灵(MBC)作对照,有6个化合物对小麦赤霉病等5种病菌有100%的抑制率,有3个

化合物对小麦赤霉病、稻瘟病等10种病原菌有100%的抑制率,浓度降低至 12.5×10^{-6} ,抑菌效果仍十分显著,现正对部分化合物进行田间小区试验。

(3)在合成的含磷肟(胺)酯类化合物中,有两个化合物在 500×10^{-6} 时对粘虫有100%的杀死率,对小麦芽鞘也有一定的抑制作用;另一个化合物在0.005%浓度时,对蔬菜灰霉病,棉花立枯病的抑制率为80%—90%。

1.2 杂环化合物的研究

(1)在合成的吡啶类化合物中,有两类化合物有好的除草活性,在普筛条件下,某些化合物对油菜、苜蓿、苋菜有100%的抑制率。(2)对新合成的40个肟醚基噻唑类化合物进行筛选,发现部分化合物有优良的抗植物病毒活性,尤其对我国农作物造成严重危害的烟草花叶病毒(TMV)、黄瓜花叶病毒(CMV)有优异的抑制活性。该类药剂的研究具有理论价值和应用前景,已申请国家发明专利,目前正与中国农业大学合作进行田间试验以及生物学方面的基础研究。

2 昆虫和植物生长调节剂研究

设计合成了35个新N-噻唑及噻唑啉取代的苯基脲类化合物,经过生物测试,首次发现其细胞分裂素活性,其中有一种化合物活性最高,浓度在 1.0×10^{-6} 以下,已申请中国专利。

3 天然活性物质的研究

根据民间经验,茄科植物碧冬茄有驱蚊作用,对碧冬茄鲜花精油经CC/MS分析和对尖音库蚊的活性测定,在碧冬茄的11种组分中找到5种驱蚊活性成分,使得我国民间经验有了可靠的科学依据。

4 QSAR及靶酶定向设计的研究

磺酰脲超高效除草剂是美国杜邦公司20多年的研究成果。该公司已合成了4万多个磺酰脲类化合物,共申请了260项专利,它的8种商品风靡世界。由于其超低用量(1—2 g/亩)和对环境的安全性,国际上公认是新农药创制工作中的一个重要里程碑。现虽弄清了其作用机制是抑制植物体内独有的乙酰乳酸合成酶(ALS酶),但至今尚未见其晶体结构数据报道。本课题组从研究构效关系出发,从改变磺酰脲分子中杂环着手,系统合成了200个化合物,经过结构优化和筛选,提出了自己的“卡口模型”,从理论上较好地解释了构效关系。大量的合成

和筛选表明,当分子中杂环为三嗪时,4,6-双取代基的药效比单取代基好,符合杜邦公司所总结的规律;当杂环改为嘧啶时,单取代基的药效和双取代基相当,还显示出良好的选择性。此结果已得到反复验证,它修改了杜邦公司磺酰脲类除草剂发明人在 1991 年美国化学会授予他发明奖仪式上作演讲时,总结磺酰脲的一个重要结论。为此,该项研究已获中国发明专利证书。

5 新的合成方法学研究

在大量合成新颖结构的化合物的过程中,观察到不少新的反应现象,发现了一些新的合成方法学。如发现了的合成三氟甲基杂环化合物的合成方法和合成 3,6-二芳基吡嗪新的简捷方法。

6 新筛选模型研究

建立特殊的筛选模型是发现活性信息的关键。因此利用靶标生物体中关键性生理生化作用机理作为“定向靶标的筛选模型”日益显示出其在创制新农药中的重要地位和作用。

(1)ALS 酶筛选模型的建立。70 年代至今,靶标 ALS 酶除草剂新品种的开发始终是国内、外研究热点。我国自 1994 年起首次着手建立这一方法,并对 100 多个化合物进行测定,验证了 ALS 酶筛选模型的科学性和数学统计的合理性。该模型不仅可以快速准确地初筛大量化合物,而且为新除草剂定量构效关系研究提供了新指标。

(2)AChE(乙酰胆碱酯酶)酶筛选模型规范化。AChE 是有机磷及氨基甲酸类杀虫剂的靶标酶。1990 年,日本提出以此建立筛选模型和研究构效关系是生物合理设计新农药的途径。但是该方法因虫而异,方法多样化,标准不一,难以比较。本课题组以典型的美洲大蠊中枢神经系统(是 AChE 最集中的部位)为试材,建立 AChE 活力测定规范化的条件

与方法,可灵敏、精确、快速地筛选 AChE 抑制剂,有重复性,并与昆虫中毒与致死症状基本吻合。

7 从先导化合物进入候选品种

(1)“南开菊酯”研究。对氯氰菊酯的各种立体异构体进行系统构效关系研究,全面比较其顺式体和反式体生物活性区别,发现高效反式氯氰菊酯比普通氯氰菊酯药效高一倍,对温血动物毒性试验(急性口服、经皮、眼刺激试验),其毒性大大低于顺体,安全性高,显示出其具有重要应用价值。这方面的研究国外没有受到重视。基础研究所取得成果为进一步开发应用开辟了很好前景。此高效反式氯氰菊酯已被命名为“南开菊酯”,目前正和天津农药总厂合作中试试验。

(2)新除草剂活性物质的研究。在大量合成、筛选和构效关系研究的基础上,筛出几种高效除草活性物质,试验结果表明其属于极低毒类,可以和美国杜邦公司的商品氯磺隆,甲磺隆媲美。其中一种经 2 年田间试验大部分结果良好,试验尚需继续;另一种田间试验 1 年,对水稻田间除草效果优越,尚待继续试验;还有一种,经 3 年 7 点田间试验证明为一选择性土壤除草剂,可用于大豆、水稻、小麦等作物防除一年生单双子叶杂草,具有一定的应用前景,已通过天津科委组织的小试鉴定。专家们建议,经进一步进行较广泛的田间药效试验、毒性实验、残留试验后,再进行中试,以尽快进入开发阶段。

从以上介绍不难看出,基础研究在新农药开发中具有很强的生命力,能够不断开拓新的研究领域,展示出希望的前景。计算机等高新技术的发展正在改变农药开发的传统观念和方法,推动它的发展。目前,我国新农药的基础理论研究相对薄弱,应该继续大力加强,迎头赶上。

致谢 在本文的编写过程中得到中国工程院院士李正名教授的热情帮助并提出宝贵意见,特此致谢。

THE PROGRESS OF BASIC STUDIES IN PESTICIDE CHEMISTRY

Du Canping

(Department of Chemistry Science, NSFC, Beijing 100083)

Key words pesticide, synthesis, structure-activity