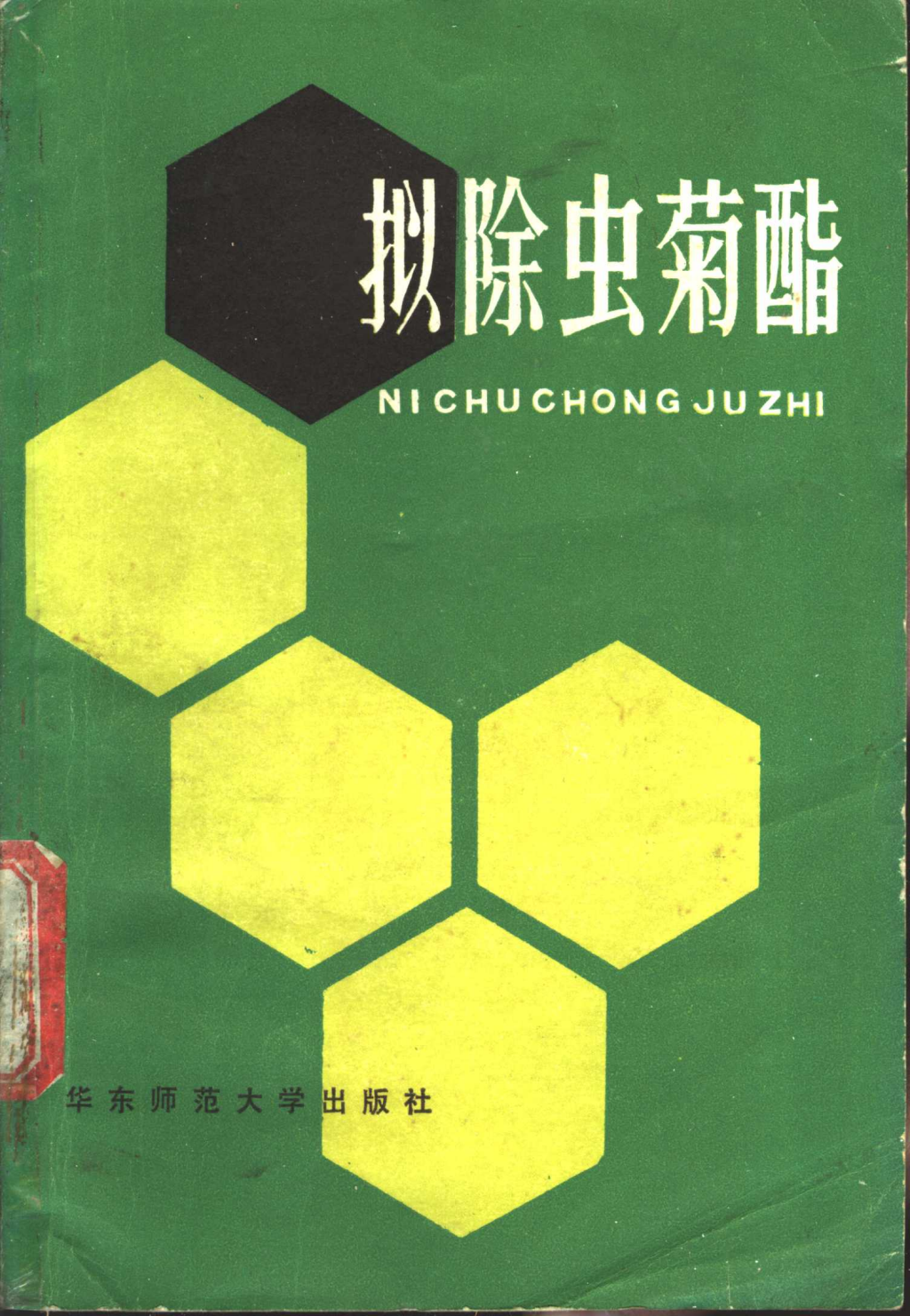




拟除虫菊酯

NICHUCHONGJUZHI

华东师范大学出版社

拟 除 虫 菊 酯

顾可权 陈 良 樊天霖 著
吴蕙君 朱嘉年

华东师范大学出版社

拟除虫菊酯

顾可权 陈良 樊天霖 著
吴蕙君 朱嘉年

华东师范大学出版社出版

(上海中山北路 3663 号)

新华书店上海发行所发行 南漕印刷厂印刷

开本: 787×1092 毫米 1/32 印张: 8 $\frac{1}{8}$ 字数: 181 千字

1984 年 3 月第 1 版 1984 年 3 月第 1 次印刷

印数: 1—3,000 册

统一书号: 13135·009 定价: 0.75 元

内 容 简 介

合成拟除虫菊酯是一类在天然除虫菊酯化学结构研究的基础上发展而来的仿生药物。这类杀虫剂的特点是击倒力强，杀虫作用快，广谱性、易降解，对高等动物及鸟类低毒性，不污染环境，比有机氯、有机磷农药具有更大的优点。

本书是作者在近十年来有关研究的基础上编写而成的。分别介绍了合成拟除虫菊酯国内外发展概况，以及各种合成拟除虫菊酯的结构、性质、合成路线和合成方法。

本书是一本介绍拟除虫菊酯的专著。可供高等院校有机化学方面的教学、科学研究及从事农药生产部门有关人员参考。

序 言

合成除虫菊酯是一类高效、低毒、广谱的仿生杀虫剂。自五十年代起,合成烯丙菊酯(主要作为蚊香原料)问世后,开创了合成除虫菊酯的良好前景。但由于其合成路线较长,生产工艺较复杂,产品见光易于分解等弱点,并且,有机氯,特别是有机磷杀虫剂在当时刚刚投入生产,正处在方兴未艾的发展时期。以致使除虫菊酯的研究和发展受到一定程度的影响。可是,长期来有机氯、有机磷杀虫剂的大量使用,有些杀虫剂的残留问题,昆虫的抗药性问题,使得农业上用药量大幅度增长。由此引起的环境污染日益严重,乃至危害人民健康,破坏生态平衡。国际上,已宣布禁止使用某些农药。因而在六十年代后期和整个七十年代中,除虫菊酯的研究又蓬勃发展起来了,并且取得了卓越的成就。其中有些产品,如烯丙菊酯、苄呋菊酯、二氯苯醚菊酯、溴氰菊酯和杀灭菊酯等,已初具生产规模,在卫生、粮食、果园等方面获得了广泛使用。

国内除虫菊酯的研究,自七十年代初开始发展,至今天已经取得了显著的成果。二氯苯醚菊酯,甲苄菊酯也有批量生产。

华东师范大学有机合成研究室是研究除虫菊酯较早的单位之一,近十年来,先后合成了烯丙菊酯、二氯苯醚菊酯以及甲苄菊酯等。有些产品经小试、中试鉴定,已有批量生产。展望未来,八十年代将是除虫菊酯崛起的新时代。为了进一步促进国内合成除虫菊酯的发展和研究工作,我们总结了近十

年来研究工作的成果,收集了丰富的资料,由顾可权、陈良、樊天霖、吴蕙君和朱嘉年等同志合作编写成这本书。全书共分五章。第一章介绍目前国内外研究除虫菊酯的概况,第二,三,四章介绍各种除虫菊酯的合成方法及性质,第五章专门讨论除虫菊酯的立体化学以及光学活性除虫菊酯的合成法。此外,某些除虫菊酯的合成实验操作也在有关章节中介绍。我们希望,本书对致力于开展除虫菊酯的研究工作的同志和单位提供借鉴有所帮助。

本书选用的资料还包括我室其他同志的研究工作,其中有陈光沛、郑国樾、程国侯、余炳森和朱畅蟾等同志以及历届部分毕业生的工作,周黛玲、李广瑛和徐兴隆等同志完成了大量的分析工作;还有很多协作单位,如上海合成洗涤剂三厂、上海日用化学品一厂、上海联合化工厂(原上海红卫农药厂)、上海群力化工厂等;除虫菊酯的药效试验和分析工作还得到了上海寄生虫研究所、上海卫生防疫站、上海职业病防治研究所、上海昆虫研究所、上海有机化学研究所和浙江粮食科学研究所等单位的大力支持,在此一并表示衷心的感谢。由于编者的学术水平所限,如有差错之处,恳请读者予以批评指正,至为感幸。

编 者

一九八二年六月

目 录

序 言

第一章 合成拟除虫菊酯的发展概况……………(1)

一、天然及合成除虫菊酯的一般介绍……………(1)

二、合成拟除虫菊酯的重要品种……………(14)

三、国内研究概况……………(23)

第二章 第一菊酸系列的拟除虫菊酯——烯丙菊酯、胺

菊酯和甲苄菊酯……………(41)

一、第一菊酸的结构和性质……………(42)

(一) 三元环的反应……………(42)

(二) 环丙烷上异丁烯基的反应……………(45)

(三) 环丙烷上羧基的反应……………(47)

二、第一菊酸的合成……………(51)

三、第一菊酸系列的各种拟除虫菊酯……………(56)

(一) 烯丙菊酯……………(57)

(二) 胺菊酯……………(69)

(三) 消旋反式对甲氧甲基苄基菊酯……………(75)

四、各种拟除虫菊酯的立体结构和相对药效……………(91)

第三章 二卤代菊酸系列的拟除虫菊酯——二氯苯醚菊

酯和溴氰菊酯……………(101)

一、二氯苯醚菊酯……………(106)

(一) 二氯苯醚菊酯的合成路线……………(108)

(二) 实验部分——制取二氯苯醚菊酯的一个实例……………(131)

(三) 二氯苯醚酯的分析——气相色谱法……………(139)

二、溴氰菊酯	(143)
第四章 杀灭菊酯	(148)
一、杀灭菊酯的物化性质	(153)
二、杀灭菊酯的立体异构与杀虫活性	(154)
(一) 2-(4-氯苯基)-3-甲基丁酸的绝对构型和杀虫活性	(155)
(二) 间苯氧基 α -氰基苄醇的绝对构型和杀虫活性	(159)
三、杀灭菊酯及其主要中间体的合成路线	(161)
(一) 2-(4-氯苯基)-3-甲基丁酸的合成路线	(162)
(二) 间苯氧基苯甲醛的合成路线	(168)
(三) α -氰基间苯氧基苄醇的合成路线	(177)
(四) α -氰基间苯氧基溴苄的合成路线	(177)
(五) 杀灭菊酯的合成路线	(178)
四、杀灭菊酯及其主要中间体的合成方法	(181)
(一) 杀灭菊酸的合成方法	(181)
(二) 间苯氧基苯甲醛的合成方法	(185)
(三) α -氰基间苯氧基苄醇的合成方法	(187)
(四) α -氰基间苯氧基溴苄的合成方法	(187)
(五) 杀灭菊酯的合成方法	(188)
五、杀灭菊酯的药效和毒性	(189)
第五章 除虫菊酯的立体异构及光学活性除虫菊酯的合成	(192)
一、除虫菊酯的立体异构与杀虫活性的关系	(192)
(一) 天然除虫菊酯的立体构型	(193)
(二) 除虫菊酸的立体构型与杀虫活性的关系	(196)
(三) 菊醇的立体构型与杀虫活性的关系	(205)
二、光学活性除虫菊酸的合成	(209)
(一) 外消旋菊酸的拆分法	(213)

(二) 利用光学活性的天然产物合成光学活性的菊酸···	(218)
(三) 不对称合成制取光学活性的菊酸·····	(223)
三、制取光学活性菊酸的实验方法·····	(232)
(一) 拆分制取光学活性菊酸·····	(232)
(二) 利用萜烯-[2]及萜烯-[3]制取光学活性菊酸·····	(237)
(三) 不对称合成法制取光学活性菊酸·····	(243)

第一章 合成拟除虫菊酯的发展概况

一、天然及合成除虫菊酯的一般介绍

拟除虫菊酯 (Pyrethroids) 是一类在天然除虫菊酯化学结构研究的基础上发展而来的仿生药物。天然除虫菊的应用已有悠久的历史,其特点是击倒力强,杀虫作用快,广谱性,易降解,对高等动物及鸟类低毒性,使用安全,不污染环境。由于种植条件限制,除虫菊的产量有限,有效成份含量低,同时也受到结构上的影响,不耐光和热,残效期极短,长期以来仅用作家庭卫生(蚊香)杀虫剂,而不适用于农业生产。

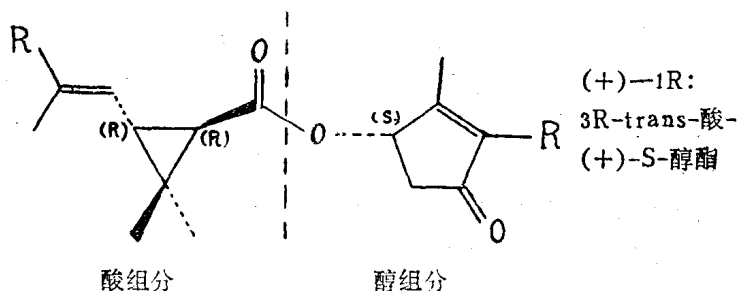
肯尼亚是世界上主要的除虫菊种植国,干花产量约占全世界产量的 65%,据报道 1975~1976 年为一万四千万吨,1977~1978 年下降 40%,仅产八千四百吨,1979~1980 年略有增加达一万二千万吨,显然单靠种植是不能满足世界的要求。

天然除虫菊的优越性引起许多国家的重视。德国 H. Staudinger, L. Ruzicka 和日本的 R. Yamamoto 等对天然除虫菊酯的分离、结构探索、生物合成和立体化学等方面进行系统的研究,阐明了除虫菊花 (Pyrethrum flower) 中含有六种有效成份(见表 1.1 和 1.2)。

M. S. Schechter, N. Green 及 F. B. Laforge 等在前人研究的基础上发展了模拟合成工作,经部分改变天然物的结构,在 1949 年发明了第一种合成拟除虫菊酯——烯丙菊酯 (Allethrin), 1954 年投入工业生产。它的分子结构中菊酸

部分有两个手征性中心,而醇的部分有一个手征性中心,因而共有八种光学异构体。这些光学异构体都已分离和合成出来,并测定了它们相对杀虫药效(表 1.3)。其中右旋反式酸——右旋醇的酯(1)的活性最强,为左旋顺式酸——左旋醇的酯(6)的 500 倍。

表 1.1 天然除虫菊酯(Natural Pyrethrin)的化学结构



成 分	R	R'	含量(%)
1. 除虫菊酯 (Pyrethrin)-I	-CH ₃	-CH ₂ -CH H ₂ C=HC-CH	38.7 显著致死力
2. 除虫菊酯 (Pyrethrin)-II	-COOCH ₃	-CH ₂ -CH=CH H ₂ C=CH	30.7 优良击倒力
3. 瓜叶除虫菊酯 (Cinerin)-I	-CH ₃	-CH ₂ -CH H ₃ C-CH	10.1
4. 瓜叶除虫菊酯 (Cinerin)-II	-COOCH ₃	-CH ₂ -CH H ₃ C-CH	14.5
5. 茉莉酮除虫菊酯 (Jasmolin)-I	-CH ₃	-CH ₂ -CH H ₃ C-CH ₂ -CH	6.1
6. 茉莉酮除虫菊酯 (Jasmolin)-II	-COOCH ₃	-CH ₂ -CH H ₃ C-CH ₂ -CH	5.4

表 1.2 天然除虫菊酯的物理常数

成 分	b_{λ}^{20} (°C/毫米汞柱)	n_D^{20}	$[\alpha]_D^{20}$	λ_{max} (m μ)
1. 除虫菊酯-I	146-148/ 2×10^{-3}	1.5237	-14 (异辛 烷)	223 (乙醇)
2. 除虫菊酯-II	196-198/ 7×10^{-3}	1.5370	+14.7 (异 辛烷-乙醚)	228 (乙醇)
3. 瓜叶除虫菊酯-I	136-138/ 8×10^{-3}	1.5064	-22 (正己 烷)	221 (乙醇)
4. 瓜叶除虫菊酯-II	182-184/ 1×10^{-4}	1.5814	+16 (异辛 烷)	229 (乙醇)
5. 茉莉酮除虫菊酯-I	99.5-100.5/ 3×10^{-3}	1.5000	—	219 (乙醇)
6. 茉莉酮除虫菊酯-II	—	—	—	229 (乙醇)

表 1.3 烯丙菊酯八种异构体的绝对构型及其相对杀虫药效*

编号	绝 对 构 型	酸组分	醇组分	相对 毒力
	反式			
1	(+)-1R:3R-反式-(+)-S	(+)-反式	(+)	100
2	(-)-1S:3S-反式-(-)-R	(-)-反式	(-)	0.5
3	(+)-1R:3R-反式-(-)-R	(+)-反式	(-)	25
4	(-)-1S:3S-反式-(+)-S	(-)-反式	(+)	2
	顺式			
5	(+)-1R:3S-顺式-(+)-S	(+)-顺式	(+)	48
6	(-)-1S:3R-顺式-(-)-R	(-)-顺式	(-)	0.2
7	(+)-1R:3S-顺式-(-)-R	(+)-顺式	(-)	12
8	(-)-1S:3R-顺式-(+)-S	(-)-顺式	(+)	0.8

* 烯丙菊酯八种异构体的立体结构见第五章。

烯丙菊酯是早期商品化的品种，主要用途仅限于制造蚊香、电蚊香和烟雾剂等，是优良的家庭卫生用杀虫剂。

在最近的二十余年里，合成拟除虫菊酯的新品种逐渐发展到农业害虫防治的领域，已展现出诱人的前景。为此，引起了世界范围的兴趣，杀虫剂市场正在起着划时代的变化。

合成拟除虫菊酯的特征：

(1) 低毒性。对鸟类及温血动物毒性低，使用安全，但对鱼的毒性较大。(见表1·4—1·5)

表 1·4 四类杀虫剂的毒性比率

杀 虫 剂	鼠类 LD ₅₀ (毫克/公斤)	昆虫 LD ₅₀ (毫克/公斤)	安 全 系 数 (毒性比率)
氨基甲酸酯	45	2.8	16
有 机 磷	67	2.0	33
有 机 氯	230	2.6	91
拟除虫菊酯	2000	0.45	4500

表 1·5 几种杀虫剂的毒性比率

杀 虫 剂	鼠类 LD ₅₀ (毫克/公斤)	昆虫 LD ₅₀ (毫克/公斤)	安 全 系 数 (毒性比率)
敌 敌 畏	80	8	10
林 丹	88	2.5	35
马 拉 松	2800	5.6	500
二氯苯醚菊酯	2000	0.9	2200
生物芽啉菊酯	8800	0.56	15700

(2) 杀虫活性强。例如,溴氰菊酯(Decamethrin;Decis, NRDC 161)对家蝇、孑孓的杀虫药效远远超过天然除虫菊酯(见表 1.6)。

表 1.6 溴氰菊酯和除虫菊酯 I / I 的药效比较

杀 虫 剂	LD ₅₀ (微克/家蝇)
除虫菊酯-I	0.33 (比较标准)
除虫菊酯-I	0.20
溴 氰 菊 酯	0.0003

(3) 在自然环境下易分解(无污染)。

(4) 多数不易产生抗性。364 种对有机磷, 有机氯易产生抗性的节足动物中有六种对拟除虫菊酯产生抗性。

(5) 增产作用。有些品种(二氯苯醚菊酯)对棉花有增产作用^[1]。

(6) 有些品种可作为药物组成。如二氯苯醚菊酯对头虱的药效显著,对螨也有一定效果; 苄呋菊酯可治疗牛、羊等疥癣,收效良好^[2]。

(7) 合成原料来源丰富,价格比天然物低廉。

自从 1949 年合成烯丙菊酯以来,合成的拟除虫菊酯已有近万种,而且研究的趋向是研制比天然物有较大的杀虫效力,有一定的残效期,较快的击倒速度,对哺乳动物及鸟类,甚至对鱼类低毒性,并兼有杀螨、灭菌和制霉作用,对光和空气较

为稳定,适用于农业、仓库,制造方便、价格低廉而无公害的合成物。合成拟除虫菊酯的研究可以粗略地划分为以下几个阶段:

第一,阐明天然除虫菊酯的化学结构(Structural elucidation of natural pyrethrins);

第二,找寻结构较简单的醇组分(Modification of alcohol components)和菊酸合成有杀虫药效的拟除虫菊酯(烯丙菊酯,胺菊酯,苄呋菊酯及苯醚菊酯等);

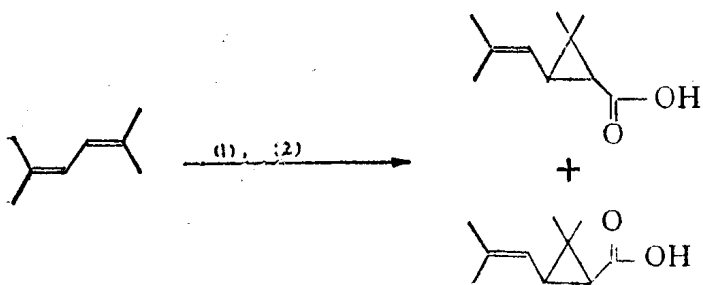
第三,改造酸组分(Modification of acid components)以合成高效、低毒、广谱、耐光和热的非菊酸型杀虫剂(氯苯醚菊酯、杀灭菊酯等);

第四,深入研究拟除虫菊酯的绝对构型和活性的关系(Conformation and insecticidal activities),提高生产技术水平,合成高效光学活性的新品种(溴氰菊酯等)。

天然或合成拟除虫菊酯的结构和杀虫活性,光稳定性及对哺乳动物的毒性有密切的关系。它们大都有顺一反、光学异构体存在,而且各异构体的杀虫活性差异很大,因而从实用、经济和商业的观点出发对各异构体的合成路线和生物活性已开展了系统的研究并取得了新的进展。

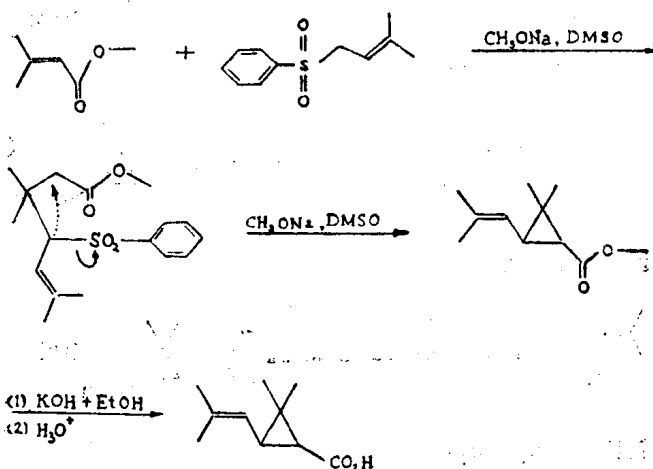
1. 菊酸型除虫菊酯的活性和 C_1 的手征性有密切的关系。天然除虫菊酯 I 属于右旋反式(1R, 3R)菊酸的酯,杀虫药效最强,即 C_1 以 R 构型反式的酸最为有效。这已由烯丙菊酯的光学异构体中得到证明。早期人工合成菊酸用重氮乙酸乙酯法,得消旋一顺、反的混合物;其后改用法国 Martel 法得到消旋一反式菊酸〔经拆分成(+)-反式及(-)-反式酸〕。

重氮乙酸乙酯法:



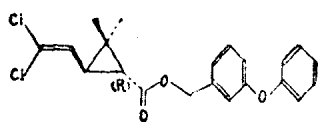
试剂: (1) $\text{N}_2\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$, Cu, 加热;
(2) 水解

J. Martel 法:

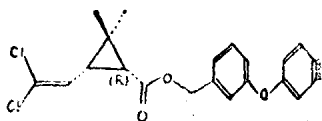


(反式为主)

2. 二氯(溴)菊酸型拟除虫菊酯的药效和光稳定性都有所提高, 1R 构型的顺式或反式酸的酯都有强生物活性, 但前者的生物活性强于后者, 对哺乳动物的毒性前者略大于后者。



R—反式酸酯

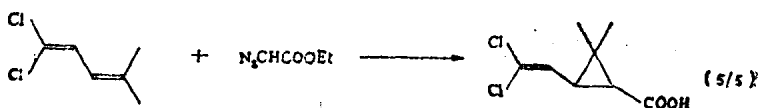


R—顺式酸酯

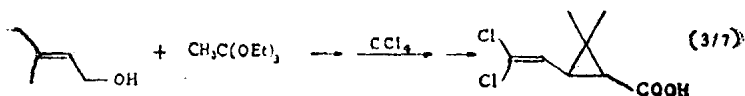
生物活性增强

用早期方法合成的二氯菊酸都是以反式为主：

Farkas 法 (捷)



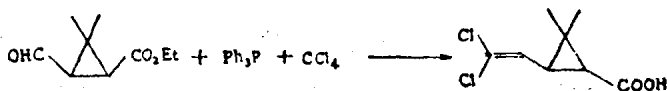
Sagami 法 (日)



Kuraray 法 (日)



NRDC 法 (英)



近年来瑞士的 P. Martin (Ciba-Geigy) 设计出一条新的路线, 合成产物以顺式为主^[3];