

三氯杀虫酯类似物的化学结构与生物活性

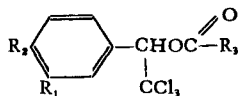
冷欣夫 周厚安 胡菊华 乔传令 芦金岭 祝平

(中国科学院动物研究所)

摘要 本文系列合成了三氯杀虫酯(简称“7504”)类化合物,并对蚊、蝇等卫生害虫进行了药效测定。所得结果表明,三氯杀虫酯类似物中,烷基羧基(R_3)碳链增长并不能增强其杀虫活性。但改变苯环上的取代基(R_1 或 R_2)对杀虫活性的影响比较显著。从所测的化合物中,以苯环上取代基 R_2 为甲氧基的化合物(“7808”)活性较高。

DDT在防治害虫中,曾起了重大作用;但其主要缺点是在动物体内不易降解并污染环境造成公害。近些年来,在改造DDT的结构方面,已有不少报道;主要有:(1)改变DDT分子中芳环上的取代基,或脂族部分(即 $-CCl_3$),目的为寻找一种高效的、在哺乳动物体内易与多功能氧化酶(mfo)作用,且易迅速降解为水溶性的代谢产物而排出体外的杀虫剂(Metcalf等1971,1972;Coats等1979)。(2)认为这类化合物的杀虫活性,取决于整个分子与神经膜上的受体部位是否适合,因而改进分子的大小与构型(Fahmy等1973;Sameer Abu-El-Haj等1979)。(3)以DDT分子与拟除虫菊酯拼合,合成了杀虫性能更优异的化合物(Holan等,1978)。

三氯杀虫酯对蚊、蝇等卫生害虫有较好的杀虫效果,药效比DDT高,而对哺乳动物的毒性很低,在体内也容易降解(中国科学院动物研究所药剂毒理室,1979)。为了寻找对哺乳动物毒性低,杀虫性能更为优异的化合物,我们曾合成了它的类似物,通式为:



R_1 为H或Cl原子; R_2 为H、Cl原子、甲基、烷氧基或硝基等; R_3 为烷基、卤代烷基、烯烃基、N-甲氨基、呋喃基和芳基等。并将这些化合物对家蝇(*Musca domestica vicina* L.)和淡色库蚊(*Culex pipiens var. pallens* Coquillett)进行了药效测定,从而对比其化学结构与杀虫活性的关系。





材料与方 法

文内所测化合物,均由本室合成。合成方法有两种:即酰氯缩合法和酯化法(动物研究所药剂毒理室,1979)。反应式为

本文于1979年11月收到。

此项工作在熊尧教授指导下进行,周长文、赵文芳同志作元素分析。

表 1 三氟杀虫酯类似物的结构与杀虫活性

化合物 编号	物 理 常 数			元 素 分 析			家 蝇 LD ₅₀ (微克/头)	蚊 KT ₅₀ (分)						
	R ₁	R ₂	R ₃	熔点 (°C)	沸点 (°C/mmHg)	折光率			C%		H%		Cl%	
									计算值	实验值	计算值	实验值	计算值	实验值
7705	Cl	Cl	CH ₂ Cl ^(a)	99-100			32.35	31.97 31.75	1.62	1.78 1.65	57.41	57.41 57.76	>50	
7910	Cl	Cl	CH ₂ Br ^(b)	85-86			28.90	29.50 29.73	1.44	1.77 1.88	42.70	42.86	3.70	
7702	Cl	Cl	CHCl ₂ ^(a)		146	8/0.55	29.59	29.99	1.23	1.44	61.28	63.86	>50	
7908	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl ^(b)		146-7	0.15	34.30	34.81 34.12	2.07	2.48 2.33	55.29	51.87	>50	
7810	Cl	Cl	CH(CH ₃) ₂ ^(b)		137-9	0.7	39.54	39.41 39.53	3.04	3.53 3.29	48.63	49.66 49.65	>50	30
7912	Cl	Cl	CH ₂ OCH ₃ ^(a)		138-9	0.04	36.01	36.43 36.10	2.46	2.32 2.10	48.43	48.53 48.14	26.50	18.0
7814	Cl	Cl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂ ^(b)		150-1	0.6	41.25	40.29 40.30	3.46	3.47 3.54	46.83	46.95 47.02	>50	
7722	Cl	Cl	NHCH ₃ ^(a)	131-132			34.18	33.65 33.93	2.29	2.97 2.55	50.44	50.01 50.48	>50	
7707	Cl	Cl	CH=C(CH ₃) ₂ ^(a)	69-71.5			41.44	41.23 41.13	2.92	2.93 2.73			14.50	
7813	Cl	Cl	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃ ^(b)		148-50	0.65	42.83	42.79 42.84	3.85	3.91 3.96	45.16	45.64 45.50	>50	
7812	Cl	Cl	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃ ^(b)		158-9	0.4	44.30	44.38 44.26	4.21	4.25 4.08	44.30	43.48 43.69	>50	
7811	Cl	Cl		104.5-105.5			40.19	40.27 40.18	1.80	1.82 1.88	45.63	45.63 45.72	>50	
7701	Cl	Cl		80-82			45.17	45.69	2.26	2.49	44.49	44.30	1.44	
7909	Cl	Cl	-CH ₂ - 	65-66.5			46.68	46.95 46.57	2.43	2.72 2.80	43.10	41.69 41.57	>50	
7911	Cl	Cl	-CH ₂ O- 	81.5-82.5			44.81	47.69 47.39	2.57	3.04 3.29	41.42	41.30 41.22	>50	

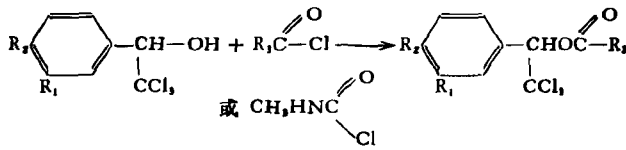
(a) 酰氯缩合法 (b) 酯化法

表 2 三氯杀虫酯类似物的结构与杀虫活性

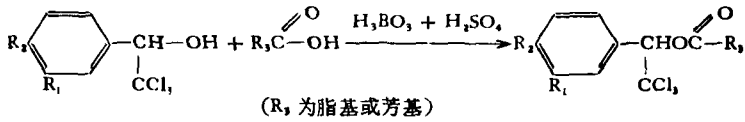
化合物编号				物理常数		元素分析						家蝇 LD ₅₀ (微克/头)	蚊成虫 KI ₅₀ (分)	
	R ₁	R ₂	R ₃	熔点(°C)	沸点(°C/mmHg)	折光率	C%		H%		Cl%			
							计算值	实验值	计算值	实验值	计算值			实验值
7806	H	H	CH ₃ ^(a)	88—89			44.85	46.78 46.69	3.36	4.08 3.96	39.82	39.58 39.64	> 50	—
7805	H	H		98—98.5			54.62	55.47 55.39	3.33	3.85 3.79	32.32	32.73 32.65	9.0	—
7720	H	H	NHCH ₃ ^(a)	84.5—85.5			42.47	42.85 42.63	3.53	3.73 3.72	37.65	36.63 36.59	> 50	—
7712	H	Cl	CH ₃ ^(b)	114—116			39.74	40.11	2.65	2.79	46.95	47.34	1.17	5.4
7714	H	Cl	CH ₂ CH ₃ ^(b)	74—75			41.77	41.87	3.16	3.56	44.87	44.55	42.00	—
7711	H	Cl	CH ₂ Cl ₂ ^(a)		149—50/1	N _D ²⁰ 1.5570	32.34	32.69	1.60	1.50	57.41	57.57	> 50	—
7713	H	Cl		70—72			50.79	51.04	3.17	3.25	37.51	37.49	12.00	—
7721	H	CH ₃	NHCH ₃ ^(a)	107—109			44.52	45.17 45.28	4.05	4.35 4.22	35.92	36.36 36.29	> 50	—
7809	H	CH ₃	CH ₃ ^(a)	108—109			46.89	47.82 47.45	3.90	4.52 4.06	37.87	37.97 37.77	10.80	5.2
7808	H	OCH ₃	CH ₃ ^(a)	83—84			45.57	45.50 45.64	4.57	4.66 4.48	35.80	35.62 35.90	0.31	3.2
7807	H	OC ₂ H ₅	CH ₃ ^(a)	111—112			46.23	48.11 48.19	4.17	4.48 4.21	34.17	34.21 34.13	0.75	16.0
7815	H	NO ₂	CH ₃ ^(a)	101—102			40.84	40.54 40.07	2.73	2.94 2.82	35.26	34.05 34.47	13.50	15分钟击倒10%

(a) 酰氯缩合法
(b) 醇化法

1) 酰氯缩合法



2) 酯化法



上述方法所得化合物的物理常数及元素分析等见表 1 和 2。

生物测定方法

1. 家蝇点滴法 试验用家蝇为本室饲养的正常品系羽化后第 4 天的雌性成虫。测定时先将家蝇用 CO₂ 麻醉后, 在腹部点滴氧化胡椒基丁醚 50 微升/头, 经 1 小时全部恢复后, 再经 CO₂ 麻醉, 并在前胸背板点滴所测化合物的丙酮液 1 微升/头。每组 25 头, 共两组, 在室温 25℃ 下饲养, 经 24 小时后观察死亡率, 并求出 LD₅₀。

2. 蚊虫薰蒸法 在 1.28 立方米的薰蒸箱内, 用铝制的小器皿称出被测化合物 30 毫克放入薰蒸箱的微型电炉上, 再放入成蚊, 然后使电炉加热, 待化合物受热发烟时, 开始计时。每隔一定时间观察击倒蚊数, 每个化合物试验重复 3 次, 求其 KT₅₀。

结果与结论

在测定化合物的杀虫活性时, 为了消除家蝇体内多功能氧化酶对化合物活性的影响, 在测定之前, 先用氧化胡椒基丁醚处理, 使那些容易被这种酶氧化的化合物, 发挥其实际效果。从表 1 和 2 中所列举的活性结果可以看出:

1. 在通式中 R₁ 和 R₂ 取代基为 Cl 原子、R₂ 为烷基或 Cl 原子取代的烷基化合物都没有杀虫活性。这表明这些化合物的无效, 与多功能氧化酶无关。在这一系列化合物中, R₃ 为溴代甲基(7910)、异丁烯基(7707)和次甲氧基甲基(7912)时, 有一定的活性。

2. R₃ 为 N-甲基氨基时, 无论 R₁ 为 H 或 Cl, R₂ 为 H、Cl 或甲基的化合物对蚊、蝇均无效, 这可能是由于分子中有三氯甲基 (CCl₃) 的空间位阻, 而影响了它与胆碱酯酶活性部位的亲合, 使得胆碱酯酶不受抑制, 因此没有杀虫作用。

3. 通式中无论 R₁ 或 R₂ 有无取代基、R₃ 为苯基的化合物对家蝇都有一定的活性。R₁ 为 Cl 原子取代基的杀虫效果, 要高于不被取代的化合物, 如 7701 > 7713 和 7805。如果 R₁ 和 R₂ 为 Cl 原子, 而 R₃ 为苯基或次甲氧苯基化合物, 其杀虫活性又会完全消失。这类化合物与 DDT 分子的结构极为相似。R₃ 为苯基的化合物, 如 7701 之所以有杀虫效果, 这可能正符合 Fahmy 等 (1973) 提出的含有不同取代基的 DDT 类似物与 DDT 受体部

位的假设模式, 即它的分子大小可能与昆虫神经膜上受体部位的空隙正相吻合。如苯基改变为苄基或次甲氧苯基, α -碳原子与苯环之间, 由于增加了 $-\text{CH}_2-$, 或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 而距离增长, 可能超越了整个分子的大小与受体部位相适应的极限, 因而对蚊、蝇则完全无效。

4. 如 R_3 为甲基, 而只改变苯环上的 R_2 取代基, 在这系列化合物中, 可明显地看出都有一定的杀虫效果, 如 7712, 7807, 7808, 7809 和 7815 等。苯环上不同取代基的活性顺序为 $\text{OCH}_3 > \text{OC}_2\text{H}_5 > \text{Cl} > \text{CH}_3 > \text{NO}_2$ 。这些化合物对家蝇和蚊虫的毒性成平行关系, 即对家蝇有效的化合物, 对蚊虫也有薰杀作用。其中杀虫活性最高的仍为 $-\text{OCH}_3$ 取代基化合物(7808)。

综上所述, 可以看出三氯杀虫酯类似物中, 烷基羧酸基 (R_3) 的碳链增长, 并不能增加它的杀虫活性。但改变苯环上的取代基 (R_1 或 R_2), 对杀虫活性的影响比较显著。

参 考 文 献

- 中国科学院动物研究所药剂毒理室 1979 有机氯杀虫剂的研究: 三氯杀虫酯("7504")的合成药效与生物降解试验。
昆虫学报22(4)390—5
- Coat, J. R., R. L. Metcalf et al., 1979 Physical-chemical and biological degradation studies on DDT analogues with altered aliphatic moities. *J. Agri. Food Chem.* 27(5) 1016—22
- Fahmy, M. A. H., T. R. Fukuto et al., 1973 Activity correlation in DDT analogues. *J. Agri. Food Chem.* 21(4) 585
- Holan, G., D. F. O'Keefe et al., 1978 Structure and biological link between pyrethroid and in new insecticides. *Nature* 270:734, 5655
- Metcalf, R. L. 1971 Biodegradable analogues of DDT. *Bull. WHO.* 44: 363
- Sameer Abu-El-Haj, M. A. H. Fahmy and T. R. Fukuto 1979 Insecticidal activity of 1,1,1-trichloro-2,2-bis-(p-chlorophenyl) ethane (DDT) analogues. *J. Agri. Food Chem.* 27(2)258

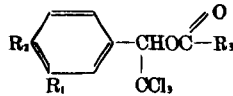
**THE RELATIONSHIP BETWEEN THE CHEMICAL STRUCTURE OF
1-(3, 4-DICHLOROPHENYL)-2, 2, 2-TRICHLOROETHYL ACETATE
ANALOGUES AND INSECTICIDAL ACTIVITIES**

LENG HSIN-FU ZHOU HOU-AN HU JU-HUA QIAO CHUAN-LING

LU JIN-LING ZHU PING

(Institute of Zoology, Academia Sinica)

A series of 1-(3,4-dichlorophenyl)-2,2,2-trichloroethyl acetate analogues were prepared. The general formula is:



where R_1 , R_2 and R_3 are different substitutes, such as H, Cl, alkyl, alkoxy, halosubstituted alkyl, phenyl and substituted phenyl groups. The effectiveness of these compounds to houseflies (*Musca domestica vicina* L.) and mosquitoes (*Culex pipiens var pallens* Coquillett) has been determined. The result showed that changing of R_3 group could not affect the insecticidal activities, but changing the substituent group on the benzene ring (R_1 and R_2) seems to influence the insecticidal activity somewhat. The compound with $R_1=CH_3O$, $R_2=H$, $R_3=CH_3$ showed enhanced activity in the series of compounds tested.