



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103421065 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 18

(21) 申请号 201310276164. 2

EP 0480693 A2, 1992. 04. 15,

(22) 申请日 2013. 07. 03

US 4895837 A, 1990. 01. 23,

(73) 专利权人 大庆志飞生物化工有限公司

US 4833168 A, 1989. 05. 23,

地址 163411 黑龙江省大庆市让胡路区宏伟
园区

CN 102532224 A, 2012. 07. 04,

(72) 发明人 徐继民 沈学庆 徐龙广 于鑫鑫

EP 0400975 A2, 1990. 12. 05,

(74) 专利代理机构 北京中海智圣知识产权代理
有限公司 11282

EP 0401029 A1, 1990. 12. 05,

代理人 曾永珠

US 4897383 A, 1990. 01. 30,

(51) Int. Cl.

CN 1141044 A, 1997. 01. 22,

C07H 17/08(2006. 01)

审查员 胡建朝

C07H 1/00(2006. 01)

A01P 7/04(2006. 01)

A01P 7/02(2006. 01)

(56) 对比文件

US 2004087519 A1, 2004. 05. 06,

CN 1637011 A, 2005. 07. 13,

权利要求书2页 说明书5页

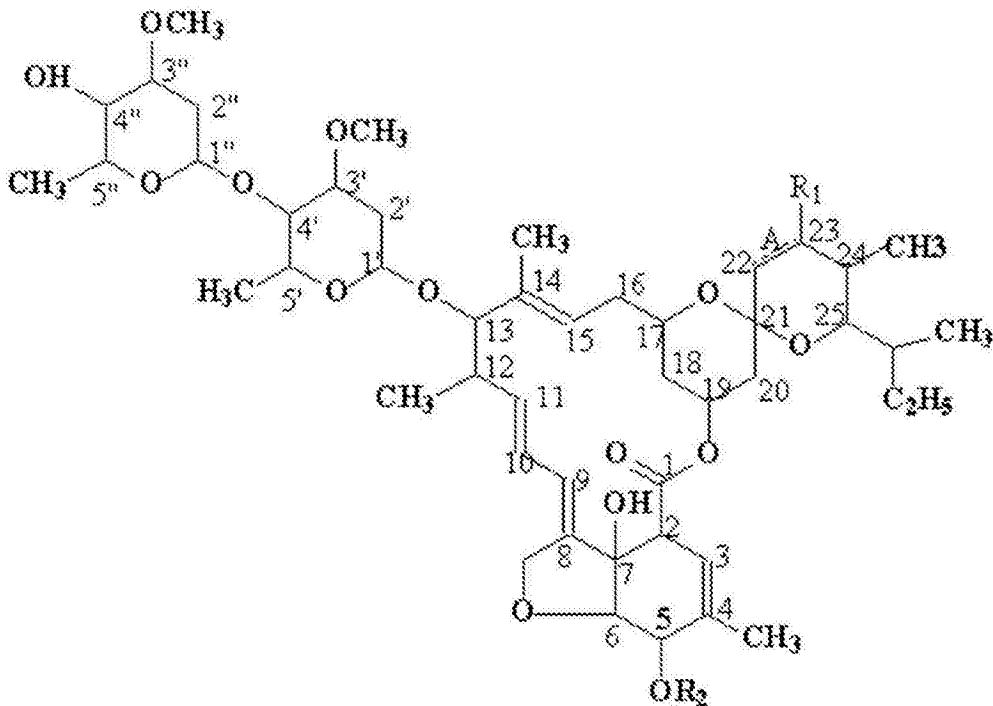
(54) 发明名称

一类新型阿维菌素衍生物及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一类新型阿维菌素衍生物及其制备方法,包括以下步骤:A将阿维菌素B_{1a}或阿维菌素B_{2a}溶解在有机溶剂中;B将上述溶液降温,加入取代试剂,滴加缚酸剂;C将上述反应溶液加入硫酸溶液中,调节pH,静止分层,萃取,有机相加入到氨水溶液中,调节pH至中性,静止分层,萃取,合并有机相;D将有机相减压蒸馏,得到产品。本发明是在阿维菌素B_{2a}或B_{1a}基础上对C₅-OH进一步化学改性,与普通阿维菌素产品相比具有药效高、杀虫谱广、持效性好、无残留和无公害、见效快和无抗性的优点。对鳞翅目昆虫的幼虫、其它许多害虫及螨类的活性极高,既有胃毒作用又兼有触杀作用,在非常低的剂量下就具有非常好的杀虫效果。

1. 一类新型阿维菌素衍生物,其特征在于,该类化合物的结构式如下:



其中:A处为双键或单键,R₁为H,R₂选自-COOCH₃;或者,A处为双键或单键,R₁为OH,R₂选自-COOCH₃、-COOCH₂CH=CH₂。

2. 权利要求1所述的一类新型阿维菌素衍生物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

A、将阿维菌素B_{1a}或阿维菌素B_{2a}溶解在有机溶剂中,其中,阿维菌素B_{1a}或阿维菌素B_{2a}与有机溶剂的质量比为1:4~1:8,所述有机溶剂为二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿或四氯化碳中;

B、将上述溶液降温至-25~-5℃,加入取代试剂,搅拌1小时后滴加缚酸剂,控制反应温度为-25~-5℃,滴加完毕后继续搅拌反应0.5~2小时;其中,所述阿维菌素B_{1a}或阿维菌素B_{2a}与取代试剂的物质的量比为1:1~1:2,所述阿维菌素B_{1a}或阿维菌素B_{2a}与缚酸剂的物质的量比为1:1,所述取代试剂为氯甲酸甲酯、氯甲酸烯丙酯,所述缚酸剂为三乙胺、吡啶或四甲基乙二胺;

C、将上述反应溶液加入等体积的质量分数为1~2%的硫酸溶液中,搅拌下用质量分数为98%的硫酸调节pH到1~2,静止分层,水层用萃取剂萃取,有机相加入到等体积的质量分数为5~10%氨水溶液中,用质量分数为40%氨水调节pH至中性后,再次静止分层,水层用萃取剂萃取,合并有机相,所述萃取剂为二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿或四氯化碳;

D、将有机相减压蒸馏,脱出溶剂后得到白色或微黄色产品。

3. 根据权利要求2所述的一类新型阿维菌素衍生物的制备方法,其特征在于:在B步骤中将溶液降温至-15~-10℃,加入取代试剂,搅拌1小时后滴加缚酸剂,控制反应温度为-15~-10℃,滴加完毕后继续搅拌反应1小时;其中,所述阿维菌素B_{1a}或阿维菌素B_{2a}与取代试剂的物质的量比为1:1.5,所述阿维菌素B_{1a}或阿维菌素B_{2a}与缚酸剂的物质的量比为1:1。

4. 根据权利要求2所述的一类新型阿维菌素衍生物的制备方法,其特征在于:步骤A中所述有机溶剂为二氯甲烷或二氯乙烷。

5.根据权利要求2所述的一类新型阿维菌素衍生物的制备方法,其特征在于:步骤C中所述萃取剂为二氯甲烷或二氯乙烷。

一类新型阿维菌素衍生物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及阿维菌素杀虫剂,尤其涉及一类新型阿维菌素衍生物及其制备方法。

背景技术

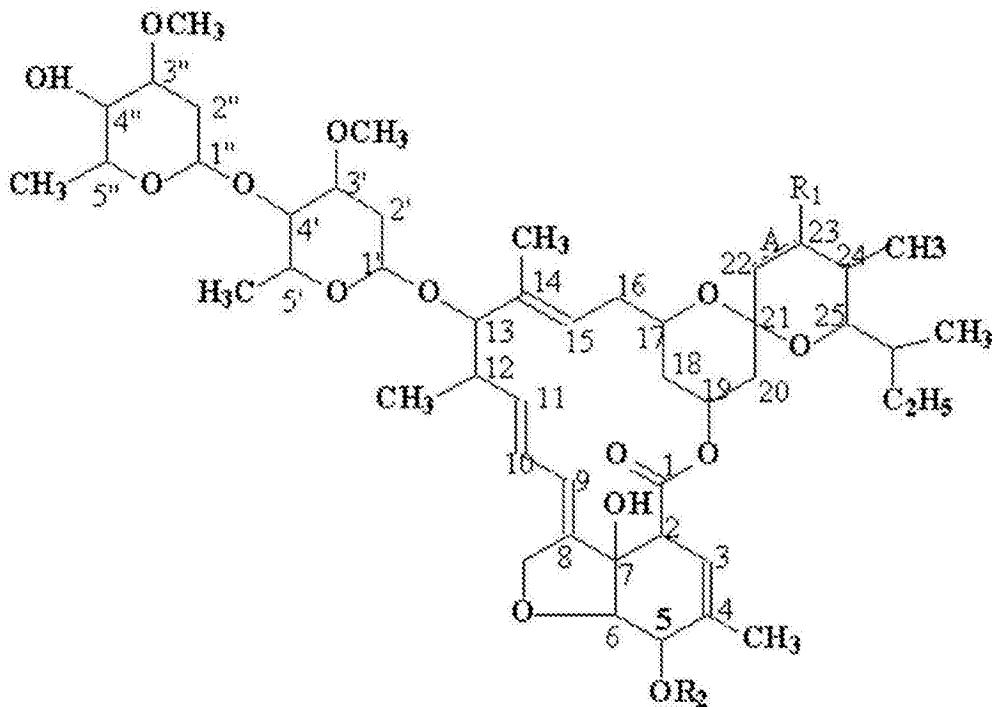
[0002] 阿维菌素(Avermectin,简称AVM)是一种低毒、高效、高选择、绿色、环保型和生物源的杀虫剂,它完全解决了传统农药存在的高毒、抗性和对环境产生影响的问题,是中国“七五”、“八五”、“九五”、“十五”和“十一五”的重点攻关项目。但是随着近几年阿维菌素及其下游产品的普及和推广,其抗药性也越来越明显,再加上阿维菌素本身热降解及光降解非常严重,持效期短,相比于化学农药其优势越来越小。

发明内容

[0003] 本发明要解决的技术问题是克服现有技术的缺陷,提供了一类药效高、持效期长的新型阿维菌素衍生物及其制备方法。

[0004] 为了解决上述技术问题,本发明提供了如下的技术方案:

[0005] 一类新型阿维菌素衍生物,该类化合物的结构式如下:



[0006]

[0007] 其中:A处为双键或单键,R₁为H或OH,R₂选自-COOCH₃、-COOCH₂CH=CH₂、-Si(CH₃)₂-C(CH₃)₃。

[0008] 上述的一类新型阿维菌素衍生物的制备方法,包括以下步骤:

[0009] A、将阿维菌素B_{1a}或阿维菌素B_{2a}溶解在有机溶剂中,其中,阿维菌素B_{1a}或阿维菌素B_{2a}与有机溶剂的质量比为1:4~1:8;

[0010] B、将上述溶液降温至-25~-5℃,加入取代试剂,搅拌1小时后滴加缚酸剂,控制反

应温度为-25~-5℃,滴加完毕后继续搅拌反应0.5~2小时;其中,所述阿维菌素B_{1a}或阿维菌素B_{2a}与取代试剂的物质的量比为1:1-1:2,所述阿维菌素B_{1a}或阿维菌素B_{2a}与缚酸剂的物质的量比为1:1;

[0011] C、将上述反应溶液加入等体积的质量分数为1-2%的硫酸溶液中,搅拌下用质量分数为98%的硫酸调节pH到1-2,静止分层,水层用萃取剂萃取,有机相加入到等体积的质量分数为5-10%氨水溶液中,用质量分数为40%氨水调节pH至中性后,再次静止分层,水层用萃取剂萃取,合并有机相;

[0012] D、将有机相减压蒸馏,脱出溶剂后得到白色或微黄色产品。

[0013] 进一步地,上述的一类新型阿维菌素衍生物的制备方法,在步骤B中将溶液降温至-15~-10℃,加入取代试剂,搅拌1小时后滴加缚酸剂,控制反应温度为-15~-10℃,滴加完毕后继续搅拌反应1小时;其中,所述阿维菌素B_{1a}或阿维菌素B_{2a}与取代试剂的物质的量比为1:1.5,所述阿维菌素B_{1a}或阿维菌素B_{2a}与缚酸剂的物质的量比为1:1。

[0014] 进一步地,上述的一类新型阿维菌素衍生物的制备方法,步骤A中所述有机溶剂为二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿或四氯化碳中。

[0015] 更进一步地,上述的一类新型阿维菌素衍生物的制备方法,步骤A中所述有机溶剂为二氯甲烷或二氯乙烷。

[0016] 进一步地,上述的一类新型阿维菌素衍生物的制备方法,步骤B中所述取代试剂为氯甲酸甲酯、氯甲酸烯丙酯或叔丁基二甲基氯硅烷。

[0017] 进一步地,上述的一类新型阿维菌素衍生物的制备方法,步骤B中所述缚酸剂为三乙胺、吡啶或四甲基乙二胺。

[0018] 进一步地,上述的一类新型阿维菌素衍生物的制备方法,步骤C中所述萃取剂为二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿或四氯化碳。

[0019] 更进一步地,上述的一类新型阿维菌素衍生物的制备方法,步骤C中所述萃取剂为二氯甲烷或二氯乙烷。

[0020] 本发明的一类新型阿维菌素衍生物,是在阿维菌素B_{2a}或B_{1a}基础上对C₅-OH(此处5为化合物结构中碳的序号)进一步化学改性而得到的,它与普通阿维菌素产品相比除具有药效高、杀虫谱广、持效性好、无残留和无公害等特点以外,还具有见效快和无抗性的优点。对鳞翅目昆虫的幼虫、其它许多害虫及螨类的活性极高,既有胃毒作用又兼有触杀作用,在非常低的剂量下就具有非常好的杀虫效果。其主要特点在于:

[0021] 1、高效,与普通阿维菌素产品比较,这类新型阿维菌素衍生物的杀虫活性提高了3-5倍,在低剂量下就有可靠和稳定的防效;

[0022] 2、见效快、持效期长,阿维菌素衍生物在用药5分钟后害虫就开始停止取食,48~72小时内就可达到杀虫高峰,且持效期一般可维持15天左右;

[0023] 3、杀虫谱广,几乎对所有与农业有关的线虫和节肢动物都有药效,其杀虫范围包括鳞翅目、鞘翅目、半翅目、双翅目、膜翅目和同翅目的害虫。

具体实施方式

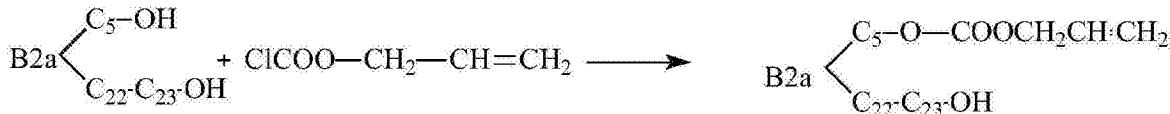
[0024] 以下对本发明的优选实施例进行说明,应当理解,此处所描述的优选实施例仅用于说明和解释本发明,并不用于限定本发明。

[0025] 实施例1

[0026] 1、合成C₅-0-甲酸烯丙基阿维菌素B_{2a}(A为单键、R₁为OH,5、22和23为化合物结构中碳的序号)

[0028] 反应式:

[0029]



[0030] 2、C₅-0-甲酸烯丙基阿维菌素B_{2a}的制备方法:

[0031] A、取40g、93.6%阿维菌素B_{2a}精粉,溶于200g有机溶剂二氯甲烷中,溶解完全。

[0032] B、将上述溶液降温至-15℃,加入12g取代试剂氯甲酸烯丙酯,搅拌1小时后滴加5.2g缚酸剂四甲基乙二胺,控制反应温度在-10~-5℃范围内,滴加完毕后继续搅拌2小时。

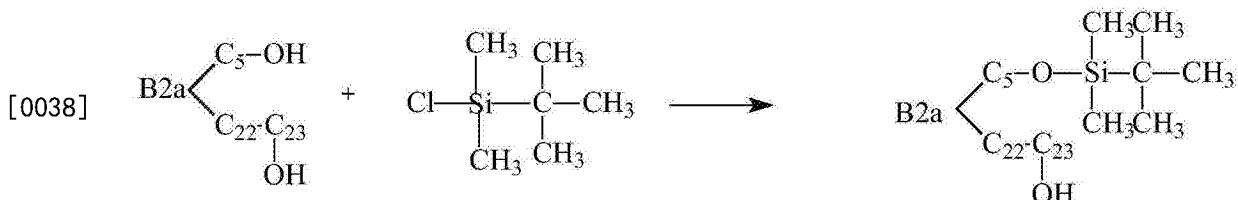
[0033] C、将反应液加入到200mL、质量分数为2%的硫酸溶液中,搅拌下用质量分数为98%的硫酸调节pH至1~2,静置分层,水层用20mL二氯甲烷萃取一次,合并有机相加入到200mL、质量分数为10%的氨水溶液中,继续用质量分数为40%氨水调节pH至6~8,静止分层,水相用20mL二氯甲烷萃取一次,合并有机相。

[0034] D、将有机相进行加热至30~40℃,真空度-0.09至-0.07Mpa下减压蒸馏至无馏分脱出,得到类白色固体粉末38.9g,经液相色谱检测含量为91.2%,收率为(相对于阿维菌素B_{2a})94.76%。

[0035] 实施例2

[0036] 1、合成C₅-0-叔丁基二甲基硅基阿维菌素B_{2a}(A为单键、R₁为OH,5、22和23表示为化合物结构中碳的序号)

[0037] 反应式:



[0039] 2、C₅-0-叔丁基二甲基硅基阿维菌素B_{2a}的制备方法

[0040] A、取40g、93.6%阿维菌素B_{2a}精粉,溶于220g有机溶剂二氯乙烷中,溶解完全。

[0041] B、将上述溶液降温至-15℃,加入10.2g取代试剂叔丁基二甲基氯硅烷,搅拌1小时后滴加4.4g缚酸剂三乙胺,控制反应温度在-15~-10℃范围内,滴加完毕后继续搅拌2小时。

[0042] C、将反应液加入到200mL、2%的硫酸溶液中,搅拌下用硫酸调节使pH=1~2,静置分层,水层用20mL二氯甲烷萃取一次,合并有机相并加入200mL、10%的氨水溶液,继续用氨水调节使pH=6~8,静止分层,水相用20mL二氯甲烷萃取一次,合并有机相。

[0043] D、将有机相加热至55~65℃,真空度-0.09~-0.07Mpa下减压蒸馏至无馏分脱出,得到类白色固体粉末40.9g,经液相色谱检测含量为90.7%,相对于阿维菌素B_{2a}收率为99.08%。

[0044] 实施例3

[0045] 1、合成C₅-O-甲酸甲基阿维菌素B_{1a}(A为双键、R₁为H,5、22和23为化合物结构中碳的序号)

[0046] 反应式:



[0048] 2、C₅-O-甲酸甲基阿维菌素B_{1a}的制备方法:

[0049] A、取40g、94.3%阿维菌素B_{1a}精粉,溶于270g有机溶剂氯仿中,溶解完全。

[0050] B、将上述溶液降温至-25℃,加入4.5g取代试剂氯甲酸甲酯,搅拌1小时后滴加5.0g缚酸剂四甲基乙二胺,控制反应温度在-20~-15℃范围内,滴加完毕后继续搅拌2小时。

[0051] C、将反应液加入到200mL、2%的硫酸溶液中,搅拌下用硫酸调节pH至1~2,静置分层,水层用30mL氯仿萃取一次,合并有机相加入到200mL、10%的氨水溶液中,继续用氨水调节pH至6~8,静止分层,水相用30mL氯仿萃取一次,合并有机相。

[0052] D、将有机相加热至55~65℃,真空度-0.09~-0.07Mpa下减压蒸馏至无馏分脱出,得到类白色固体粉末38.6g,经液相色谱检测含量为91.5%,收率为(相对于阿维菌素B_{1a})93.63%。

[0053] 实施例4

[0054] 1、合成C₅-O-甲酸甲基阿维菌素B_{2a}(A为单键、R₁为OH,5、22和23表示为化合物结构中碳的序号)

[0055] 反应式



[0057] 2、C₅-O-甲酸甲基阿维菌素B_{2a}的制备方法

[0058] A、取40g、93.6%阿维菌素B_{2a}精粉,溶于320g有机溶剂四氯化碳中,溶解完全。

[0059] B、将上述溶液降温至-5℃,加入7.8g取代试剂氯甲酸甲酯,搅拌1小时后滴加3.4g缚酸剂吡啶,控制反应温度在-10~-5℃范围内,滴加完毕后继续搅拌2小时。

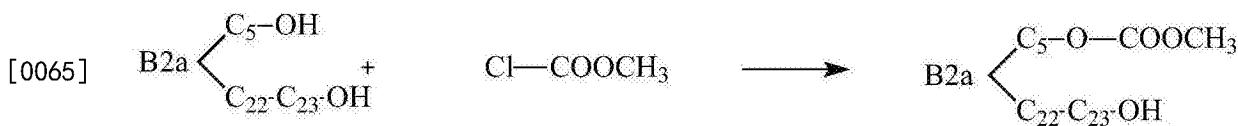
[0060] C、将反应液加入到200mL、2%的硫酸溶液中,搅拌下用硫酸调节使pH=1~2,静置分层,水层用40mL四氯化碳萃取一次,合并有机相并加入200mL、10%的氨水溶液,继续用氨水调节使pH=6~8,静止分层,水相用40mL四氯化碳萃取一次,合并有机相。

[0061] D、将有机相加热到75~80℃,在-0.09~-0.07MPa下进行减压蒸馏至无馏分脱出,得到类白色固体粉末37.8,经液相色谱检测含量为90.4%,收率为(相对于阿维菌素B_{2a})91.27%。

[0062] 实施例5

[0063] 1、合成C₅-O-甲酸甲基阿维菌素B_{2a}(A为单键、R₁为OH,5、22和23表示为化合物结构中碳的序号)

[0064] 反应式



[0066] 2、C₅-O-甲酸甲基阿维菌素B_{2a}的制备方法

[0067] A、取40g、93.6%阿维菌素B_{2a}精粉,溶于220g有机溶剂二氯甲烷中,溶解完全。

[0068] B、将上述溶液降温至-15℃,加入6.0g取代试剂氯甲酸甲酯,搅拌1小时后滴加4.5g缚酸剂三乙胺,控制反应温度在-15~ -10℃范围内,滴加完毕后继续搅拌1小时。

[0069] C、将反应液加入到200mL、2%的硫酸溶液中,搅拌下用硫酸调节使pH=1-2,静置分层,水层用20mL二氯甲烷萃取一次,合并有机相并加入200mL、10%的氨水溶液,继续用氨水调节使pH=6-8,静止分层,水相用20mL二氯甲烷萃取一次,合并有机相。

[0070] D、将有机相加热到75~80℃,在-0.09~-0.07MPa下进行减压蒸馏至无馏分脱出,得到类白色固体粉末39.3g,经液相色谱检测含量为91.2%,收率为(相对于阿维菌素B_{2a})95.73%。

[0071] 实验例1

[0072] 以二甲亚砜为溶剂,在400M核磁下检测实施例1的产物。证明在给定的实验范围内各种取代基均加成到C₅上。

[0073] 实验例2

[0074] 药效对比情况:

[0075]

害虫死亡率%	药后 1 天	药后 3 天	药后 7 天	药后 10 天
阿维菌素B _{1a}	53.21	59.81	65.32	73.94
阿维菌素B _{2a}	50.22	58.34	61.75	69.55
甲酸烯丙基B _{1a}	60.51	67.62	73.35	80.64
甲酸烯丙基B _{2a}	62.12	69.23	75.15	84.54
甲酸甲基B _{1a}	55.36	62.56	68.48	75.65
甲酸甲基B _{2a}	56.78	63.25	69.45	76.58

[0076] 注:所有样品均配制1%乳油后稀释2000倍使用,对象害虫为小菜蛾

[0077] 最后应说明的是:以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明,对于本领域的技术人员来说,其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分技术特征进行等同替换。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。