The Preparation and Toxicities of *o, p'*- and *m, p'*-DDT. (Studies on Chemical Constitution and Insecticidal Activity. XII) Masayuki HAMADA, Sumio NAGASAWA (Takei Laboratory, Institute for Chemical Research, Kyoto University) Received May, 6, 1956; *Botyu-Kagaku* **21**, 50 (1956) (with English résumé, 53)

12. o,p'- 及び m,p'-DDT の合成とその毒性* （化学構造と殺虫力に関する研究 第12報）

浜田昌之，長沢純夫（京都大学 化学研究所 武居研究室）31. 5. 6. 受理

置換位置の相違による昆虫に対する毒性の差を検討するため，*o,p'* 及び *m,p'*-DDT を合成した上これらを分解して構造を確認し，次いで噴霧降下装置を用いてイエバエに対する24時間后の致死効力を *p,p'*-DDT のそれと比較検討した。

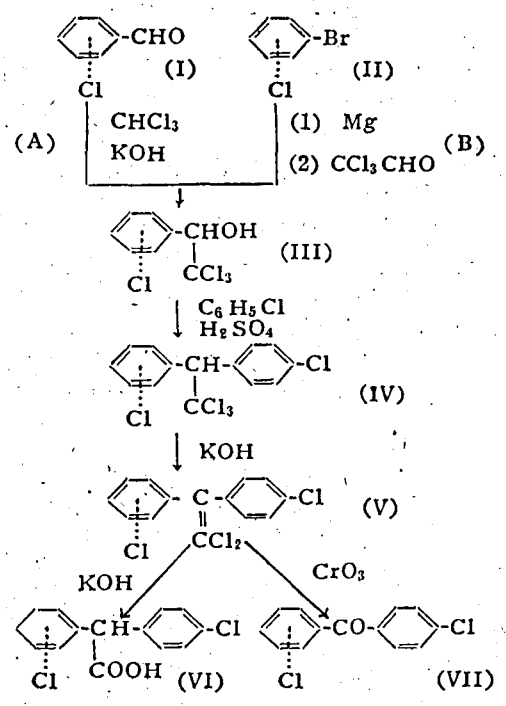
o,p'-DDT に関しては[3] 既に DDT 原末製造の際の副生物から単離精製した上イエバエに対する効力を簡単に検討した。又欧米においても *p,p'*-, *m,p'*-及び *o,p'*-DDT の効力の比較に関しては簡単な2,3の報告がある。本報においてはベンゼン核の塩素の置換位置の異つた DDT 異性体間の毒性の相違を詳細に検討する目的で *o,p'*- 及び *m,p'*-DDT を夫々別個に合成した上，これを分解してその構造を確認し，次に *p,p'*-DDT を標準化合物として噴霧降下装置を用いてイエバエに対する24時間後の致死効力について比較検討した。

尚合成確認の部は著者の一人浜田が担当し，生物試験の部は他の一人長沢が担当した。

合成確認の部

Chlorophenyltrichloromethylcarbinol類(III)の合成方法には chlorobenzaldehyde 類 (I) を出発物質とする Howard 法[4] (route A) と chlorobromobenzene 類 (II) を出発物質とする Grignard 法 (route B) とが考えられる。然しながら前者即ち Howard 法では Cannizzaro 反応によつて chlorobenzoic acid 類 が生成しやすいため，一般に目的とする carbinol 類 (III) の収量がよくない。又出発物質の chlorobenzaldehyde 類も chlorobromobenzene 類に比べるとやゝ合成に手間取る物質である。従つて Howard 法は原料の aldehyde 類の入手の容易な場合，例えば benzaldehyde, anisaldehyde 等の場合は適当な方法であるが，その他の場合は余り有用な合成方法とは考えられない。

Grignard 法では常法に従つて chlorobromobenzene 類 (II) にマグネシウムを作用させて Grignard 試薬を得た上，新に蒸溜した chloral を作用させて carbinol 類 (III) を合成する。一方 Howard 法で



は chlorobenzaldehyde 類 (I), 過剰のクロロホルム及び粉末苛性加里を常温で攪拌反応させて carbinol 類 (III) を合成する。次に蒸溜した carbinol 類 (III) に当モルの chlorobenzene を加えて濃硫酸を添加して脱水縮合せしめると目的とする 1,1-bis(*x*-chlorophenyl)-2,2,2-trichloroethane 類 (IV) が得られる。

次にこれらの DDT 異性体を酒精性又は木精性苛性加里と共に煮沸すると脱塩化水素されて 1,1-bis(*x*-chlorophenyl)-2,2-dichloroethylene 類 (V) が好収量で得られる。更に (IV) 類又は (V) 類を diethylene glycol 中で苛性加里と共に 135° 附近に加熱すると強く加水分解を受けて bis(*x*-chlorophenyl)-acetic acid 類 (VI) が得られる。これらは更に anilide として確認した。一方 (V) 類を氷醋中で無

* 京都大学化学研究所第56回業績發表講演会（昭和30年11月19日）で講演。

水クロム酸で酸化すると dichlorobenzophenone 類 (VII) が得られ，これらは更に 2,4-dinitrophenylhydrazone として確認した。

実　　験*

o-Chlorophenyltrichloromethylcarbinol (III a). -(a) *o*-Chlorobromobenzene 32.5g とマグネシウムリボン 4.6g とより *o*-chlorophenylmagnesiumbromide のエーテル溶液を調製し，これを氷冷攪拌しつつ新に蒸溜した chloral 22.2g のエーテル溶液を徐々に添加して反応させる。添加后更に1時間煮沸反応せしめたのち常法の如く処理して減圧蒸溜に附す。bp. 155～159°/2 mm の微黄色油状物を得た。収量 33.5g (76%)。

(b) *o*-Chlorobenzaldehyde 84g と クロロホルム 110g の混液を水冷攪拌しつゝ粉末苛性加里 7g を徐々に添加する。添加后室温にて5時間攪拌したのちエーテルを加えて濾過する。濾液は水蒸気蒸溜に附してエーテル，過剰のクロロホルム等を追う。残溜物はエーテルに溶して水洗，脱水の后エーテルを追い減圧蒸溜に附す。bp. 165～168°/5 mm の微黄色油状物。収量 30g (17.9%)。

m-Chlorophenyltrichloromethylcarbinol (III b). -*m*-Chlorobromobenzene 65gとマグネシウムリボン 8.3g とより *m*-chlorophenylmagnesiumbromide のエーテル溶液を調製し，これを氷冷攪拌しつゝ新に蒸溜した chloral 45g のエーテル溶液を徐々に添加して反応させ，更に1時間煮沸して反応を完結させる。常法の如く処理して減圧蒸溜に附す。bp. 125～128°/2 mm の微黄色油状物。収量 52.5g (59%)。

尚 *m*-chlorobenzaldehyde より Howard 法で合成を試みたが収量不良であつた。

1-(*o*-Chlorophenyl)-1-(*p*-chlorophenyl)-2,2,2-trichloroethane (*o*,*p*′-DDT) (IV a).—III a 20g と chlorobenzene 10g の混液を氷冷攪拌しながら発煙硫酸 3g，濃硫酸 50g の混液を滴下する。10～20° で6時間攪拌したのち氷水中に注ぎエーテルで抽出したのち水洗，脱水しエーテルを溜去する。放冷すると結晶が析出するからメタノールから再結する。無色プリズム状結晶。mp. 73.5～74°。収量 12g (44%)。

3.900 mg	C 47.03	H 2.44
$C_{14}H_9Cl_5$(354.5)	C 47.39	H 2.54

1-(*m*-chlorophenyl)-1-(*p*-chlorophenyl)-2,2,2-trichloroethane (*m*,*p*′-DDT) (IV b).—III b 52g と chlorobenzene 34g とを氷冷攪拌しながら 98% 硫酸 50cc を滴下し，次に 104% 硫酸 50cc を滴下したのち 10～20° で5時間攪拌する。反応后氷水中に注いでのちエーテルで抽出し，水洗，脱水する。エーテルを追い減圧蒸溜を3回繰返す。bp. 182～185°/1 mm の微黄色粘稠油状物である。収量 26g (37%)。

4.240 mg	C 47.35	H 2.89
$C_{14}H_9Cl_5$ (354.5)	C 47.39	H 2.54

1-(*o*-Chlorophenyl)-1-(*p*-chlorophenyl)-2,2-dichloroethylene (Va).—IV a 10g に 5% 酒精性苛性加里 100cc を加えて2時間湯浴上で煮沸する。反応後酒精を追い水中に注いで析出する結晶を集めて酒精から再結する。無色プリズム状結晶。mp. 79～79.5°。収量 6.5g (72%)。

1-(*m*-Chlorophenyl)-1-(*p*-chlorophenyl)-2,2-dichloroethylene (V b).—IV b 10g に 1n 木精性苛性加里 100cc を加えて2時間湯浴上で煮沸したのち水中に注ぎエーテルで抽出し，水洗，脱水の后減圧蒸溜を2回繰返す。bp. 163～165°/4 mm の微黄色粘稠油状物。収量 7g (78%)。

1-(*o*-Chlorophenyl)-1-(*p*-chlorophenyl)-acetic acid.—IV a 2g と diethyleneglycol 25cc の混液を攪拌しつゝ約 100° に加熱しておき苛性加里 3g を水 2cc に溶したものを添加する。135～140° で5時間加熱攪拌を続ける。反応完了后水中に注ぎ濾過水洗し，酸性として析出する結晶を濾集し酒精から再結する。無色針状結晶。mp. 104.5—105°。収量 0.9g。

3.775 mg	C 60.08	H 3.89
$C_{14}H_{10}O_2Cl_2$ (281.1)	C 59.79	H 3.56

このものを thionyl chloride で酸塩化物として aniline と反応させて anilide を得た。mp. 204～205。(文献[1] 203～204°)。

1-(*m*-Chlorophenyl)-1-(*p*-chlorophenyl)-acetic acid.—IV b 3.8g と diethyleneglycol 40cc とを混じて攪拌しつゝ約 100° に加熱しておき苛性加里 9.6g を水 7cc にとかしたものを添加し，135～140° で5時間加熱攪拌を続ける。反応後水中に注ぎ濾過水洗したのち酸性とし，エーテルを加えて抽出し，水洗，脱水后エーテルを追うと油状物を得た。

このものを thionyl chloride で酸塩化物として aniline を加えて反応させる。析出した結晶を酒精から再結すると無色針状結晶の相当する anilide を得た。mp. 199～200°。

4.119 mg	C 67.33	H 4.29
$C_{20}H_{15}ONCl_2$(356.2)	C 67.38	H 4.24

o, *p*′-Dichlorobenzophenone.—V a 3g を氷醋 7cc に溶しておき，これに無水クロム酸 2.5g を氷醋 7cc に溶したものを徐々に添加し，2時間湯浴上で加温反応させる。氷水中に注ぎ析出する結晶を集め酒

* こゝに示す融点は総て未補正値である。

精から再結する。無色プリズム状結晶。mp. 64.5～65°。

これは *o*-chlorobenzoylchloride と chlorobenzene とより Friedel-Crafts 反応によつて得た *o,p'*-dichlorobenzophenone (mp. 64～65°) と混融しても融点降下を示さない。

又このものゝ 2,4-dinitrophenylhydrazone は mp. 227—229° である。

m,p'-Dichlorobenzophenone. —Vb 2g を氷醋 5cc にとかしておき，無水クロム酸 1g を氷醋 5cc に溶したものを添加し湯浴上で2時間加温反応させる。氷水中に注ぎ析出した結晶を集めて酒精から再結すると無色針状結晶をえた。mp. 112～112.5° (文献[2] 112.6～113.4°)。

4.044 mg	C 62,28	H 3.42
$C_{13}H_8OCl_2$ (251.1)	C 62.15	H 3.19

このものの 2,4-dinitrophenylhydrazone は mp. 256～258° である。

生物試験の部

実験材料および装置・方法。 *o,p'*-DDT および *m,p'*-DDT は，共に常温においては，精製石油によつて 1.0% 以上の高い濃度の溶液をえることはできなかつたので，これをはじめとして対数的間隔に 1.0, 0.5, 0.25, 0.125 および 0.0625% の5段階に稀釈調製してもちいた。標準薬剤としてもちいた *p,p'*-DDT は，さらに 0.03125% の稀釈段階をもうけて実験した。供試昆虫としては，豆腐粕培基によつてその幼虫期を飼育し，小麦粉の糊をもちいてその成虫期を飼養した[5] 高槻系 イエバエ *Musca domestica vicina* Macq. の羽化後 4～5 日目の個体群をもちいた。実験装置としては，さきにしるした噴霧降下装置[6]をもちいたが，上記濃度の *o,p'*-DDT, *m,p'*-DDT 石油液によつては，規定の方法によつて供試昆虫を落下仰転せしめることができなかつたため，噴霧後 30 分間薬液の霧滴に曝露せしめた後，供試昆虫を入れた下方のポットをとりはづし，それをそのまま室温に放置してこれらの 24 時間後における致死率をみる方法をとつた。

実験結果と考察。実験の結果を表示すると第1表のごとくで，これを Bliss のプロビット法により整理したのが第2表である。第2表の結果を見ると，回帰線の傾きはその有意性を検定するまでもなく，かなり異つている。ゆえに中央致死薬量だけの比較では不充分であるが大沢・長沢[7]が提唱した 99.87% すなわち

Table 1. Dosage X(mg/10cc)-mortality Y(%) of adults of the common house fly, *Musca domestica vicina* Macq., for *p,p'*-DDT, *o,p'*-DDT and *m,p'*-DDT applied as kerosene solution (Nov. 10-12/1955. 20°C).

Dilution V	Dosage	Experiment I				Experiment II			
		p,p'-DDT		*o,p'*-DDT		*p,p'*-DDT		*m,p'*-DDT	
		Number of insects	Mortality	Number of insects	Mortality	Number of insects	Mortality	Number of insects	Mortality
3200	3.125	100	51.00	—	—	65	7.69	—	—
1600	6.25	102	63.72	124	24.19	89	10.11	91	0.00
800	12.5	84	75.00	132	63.63	126	20.63	105	6.42
400	25	86	90.67	124	91.12	81	59.25	148	8.78
200	50	93	93.54	144	99.30	107	81.30	146	49.31
100	100	—	—	149	100.00	—	—	175	81.14

Table 2. Summary of data of experiments for the toxicity of *p,p'*-DDT, *o,p'*-DDT and *m,p'*-DDT applied as kerosene solution to adults of the common house fly, *Musca domestica vicina* Macq..

Experiment	Toxicant	Number of insects	Regression equation $y=\bar{y}+b(x-\bar{x})$	Degrees of freedom n	Probability in x^2-test Pr	Variance of parameter $\bar{y}$ $V(\bar{y})$	Variance of parameter b $V(b)$
I	*p,p'*-DDT	465	$y=5.59441+1.299(x-0.96043)$	3	0.76	0.00435	0.02724
	o,p'-DDT	673	$y=5.28337+3.447(x-1.08142)$	2	0.97	0.00520	0.08091
II	*p,p'*-DDT	468	$y=4.82571+2.589(x-1.28444)$	2	0.23	0.00500	0.05391
	m,p'-DDT	665	$y=4.88272+3.415(x-1.74900)$	1	0.05	0.00512	0.10811

Table 3. Absolute effectiveness of *p,p'*-DDT, *o,p'*-DDT and *m,p'*-DDT, and relative effectiveness of *o,p'*-DDT and *m,p'*-DDT as compared with *p,p'*-DDT applied in kerosene solution to adults of the common house fly, *Musca domestica vicina* Macq.

Formulation	Experiment I		Experiment II	
	p,p'-DDT	*o,p'*-DDT	*p,p'*-DDT	*m,p'*-DDT
Standard deviation of susceptibility	0.770	0.290	0.386	0.293
Efficiency of lethal action	1.299	3.447	2.589	3.415
Index of 0-th order lethal dose	0.50284	0.99921	1.35176	1.74900
Index of 1-st order lethal dose	1.27266	1.28932	1.73801	2.04183
LD-50.0	3.183	9.982	22.478	56.105
LD-84.2	18.735	19.468	54.703	110.110
0-th order degree of dilution	3142	1002	445	178
1-st order degree of dilution	534	514	183	91
0-th order equivalent	1.00	0.32	1.00	0.40
1-st order equivalent	1.00	0.96	1.00	0.50

3 次という高次の点における比較は，高濃度における致死率をかく本実験の結果から推定することは，適当でないと考えられる。そこでここでは，0次すなわち中央致死薬量と，1次すなわち 84.2% 致死薬量をもつて比較することとする。その結果を表示すると第3表のごとくである。この結果から *o,p'*-DDT は *p,p'*-DDTにくらべて殺虫能率がたかいことから0次すなわち中央致死薬量をもつて比較した場合は，*p,p'*-DDT の 1/3 程度の毒力しかしめさないが，1次の点においてはほぼ同等の毒力をしめし，さらに高次にうつるにしたがつて，*p,p'*-DDT よりかえつて有効であるかのごとき印象をあたえている。*m,p'*-DDT は0次においては *p,p'*-DDT の 1/2.5 程であるが，1次においては 1/2 程度をしめしている。

本研究を行うに当つて，終始御懇切な御指導，御鞭撻を賜つた武居，大野両教授に厚く御礼申上げる。

引 用 文 献

(1) K. Gätzi. W. Stammbach : Helv. Chim. Acta, **19**, 563～72 (1946).

(2) H. L. Haller, et al. : J. Am. Chem. Soc. **67**, 1591～1602 (1945).

(3) 浜田昌之・大野 稔 : 防虫科学 **13**, 19～22 (1949).

(4) J. W. Howard & I. Castles : J. Am. Chem. Soc. **57**, 376～7 (1935).

(5) 長沢純夫 : 農薬と病虫 **4**, 5～8 (1950).

(6) 長沢純夫 : 防虫科学 **18**, 183～92 (1953).

(7) 大沢清・長沢純夫 : 防虫科学 **7·8·9**, 1～10 (1947).

Résumé

Of the positional isomers of DDT, *o,p'*- and *m,p'*-DDT were synthesized and their insecticidal activities of 24 hours after treatment to adults of the common house fly, *Musca domestica vicina* Macq., were tested using the settling mist apparatus.

Chlorophenyltrichloromethylcarbinols (III) were synthesized according to route A or B. Then, both *o,p'*- and *m,p'*-DDT (IV) were afforded by condensation of above carbinols (III) with chlorobenzene. These hydrocarbons (IV) were dehydrochlorinated with ethanolic or methanolic potassium hydroxide solution to give the corresponding ethylenes (V). Oxidations of these ethylenes (V) gave the corresponding dichlorobenzophenones (VII). Refluxing of the solution of IV or V and potassium hydroxide in the mixture of diethylene glycol and water at 135～140° yielded the corresponding diphenylacetic acids (VI).

The absolute lethal effectiveness of *p,p'*-DDT, *o,p'*-DDT and *m,p'*-DDT, and the relative effectiveness of *o,p'*-DDT and *m,p'*-DDT as compared with *p,p'*-DDT applied in kerosene solution to adults of the common house fly are shown in Table 3.