

Chemistry of a New Pyrethroid: Kikuthrin. Studies on Insecticide II. Michio NAKANISHI, Toshihiko MUKAI, Shuji INAMASU, Tsutomu YAMANAKA, Hiroshi MATSUO, Suehisa TAIRA, Mineo TSURUDA. (Research Laboratories, Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd., Yoshitomi-cho, Fukuoka, Japan) Received July 3, 1970, *Botyu-Kagaku* 35,87, 1970.

11. キクスリンの化学 殺虫剤に関する研究 第2報<sup>1)</sup> 中西美智夫, 向井俊彦, 稲樹修司, 山中 勉, 松尾 浩, 平 季久, 鶴田峯生 (吉富製薬株式会社研究所, 吉富町, 福岡県) 45. 7. 3 受理

Kikuthrin は ethyl acetoacetate と monochloroacetaldehyde の環化縮合から得られる ethyl 2-methyl-3-furoate [I] をブrom化して ethyl 5-bromo-2-methyl-3-furoate [II] を得, これを lithium aluminium hydride により相当するアルコール [III] に還元し, ついで塩酸触媒下に dihydropyran で保護して tetrahydropyranyl ether [IV] に誘導する.

[IV] はグリニヤカップリングによりフラン核にプロパギル基を導入して 2-methyl-5-(2-propynyl)-3-furylmethyl tetrahydropyranyl ether [V] とした後, 保護基を脱離せしめてアルコール [VI] を再生し, これを第一菊酸クロリドとエステル化して得られた.

結 論

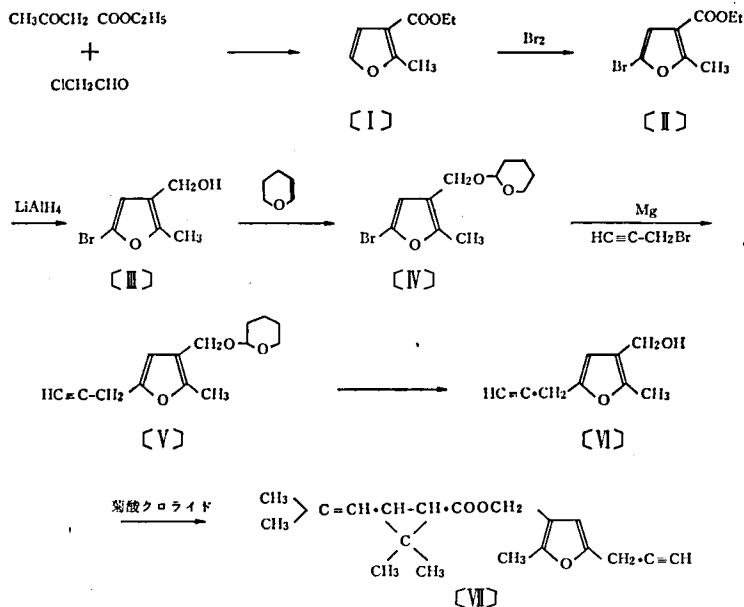
天然 pyrethrin の有効成分の構造が解明されて以来, 長期にわたり多くの研究者達によってその類縁化合物の研究が行われて来たが, これを凌駕する pyrethroid は, わずかにその同族体である allethrin を除いては最近まで発見されなかった.

しかし, 1965年に至って加藤<sup>2)</sup>らはあらたに窒素を含有する特色ある N-tetrahydro-phthalimidomethyl ester を発見し, 更に最近にいたって勝田ら<sup>3)</sup>と

M.Elliott<sup>4)</sup>らは殆んど時を同じくして各々独立に強い殺虫性を示すフラン誘導体の ester を発見した.

一方著者らも農薬の毒性, 特に残留毒性に対する規制がきびしさを加えつつある現状から低毒性殺虫剤の研究開発を目的として一連の三重結合基置換フラン誘導体について研究を続けた結果, これらの誘導体の中から殺虫力, 速効性ともにすぐれ, 更に哺乳動物に対する毒性も従来の殺虫剤にくらべて極めて低い, 2-methyl-5-(2-propynyl)-3-furylmethyl chrysanthemate<sup>5)</sup>を発見した.

合 成 法



本化合物の一般名は Proparhtrin, 吉富製薬株式会社の商品名は Kikuthrin.

先ず, ethyl acetoacetateと30% monochloroacetaldehyde水溶液をpyridineの存在下に環化縮合させてethyl 2-methyl-3-froate<sup>6)</sup>〔I〕をうる。

次に〔I〕を50~60°Cでbromineを加えてフラン核の5位をブロム化して得られたethyl 5-bromo-2-methyl-3-froate〔II〕をether中過剰のlithium aluminium hydrideを用いて相当する5-bromo-2-methyl-3-furylmethanol〔III〕に還元し、ついでこのアルコール〔III〕を塩酸触媒下に, dihydropyranで保護して5-bromo-2-methyl-3-furylmethyl tetrahydropyranyl ether〔IV〕に導く。次にこれをtetrahydrofuran中でGrignard試剤化後propargyl bromideとカップリングさせれば2-methyl-5-(2-propynyl)-3-furylmethyl tetrahydropyranyl ether〔V〕が得られる。

〔V〕は更に鉍酸で処理してpyranyl保護基を離脱して得た2-methyl-5-(2-propynyl)-3-furylmethanol〔VI〕を第一-菊酸クロリドとエステル化すれば沸点135~140°C/0.4mm Hgの淡黄色透明油状の2-methyl-5-(2-propynyl)-3-furylmethyl chrysanthemate〔VII〕が得られる。

次に吸収スペクトルを中心に〔VII〕の構造解析を行

った。

まずIRスペクトルから, 1718, 1160cm<sup>-1</sup>にエステル結合にもとづく吸収が第一-吸収帯としてあらわれ〔VII〕が第一-菊酸のエステルであることを示している。

次にn. m. r. スペクトルから第一-菊酸にもとずくと考えられるシグナルが,  $\tau=8.91, 8.79, 8.65, 8.35, 8.20, 5.20$  p. p. m. にあらわれ, これらのシグナルは文献<sup>7)</sup>記載の菊酸ならびにそのエチルエステルのn. m. r. スペクトルと完全に一致し, この化合物が第一-菊酸の誘導体であることは確実である。また, Fig. 2に示すように菊酸エステルのマススペクトルにおいても  $m/e=167, 151, 123, 81, 67$  を生成することが報告されており, 〔VII〕のスペクトルもこの報告<sup>9)</sup>と全く一致してこれが菊酸のエステルであることは間違いない。

次にアルコール成分の構造についてみれば, 〔VII〕が第一-菊酸エステルであることからその組成式C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>より菊酸部分C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>Oを差し引くとアルコールの組成はC<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>となりこの構造はn. m. r. の解析から菊酸以外として $\tau=8.02, 7.78, 6.60, 5.27, 3.95$  ppmのシグナルがみとめられる。そのおのおのについては, 先ず $\tau=7.78$  ppmの一重線のシグナルは積分値から3Hに相当し, その化学シフトからみて, これは

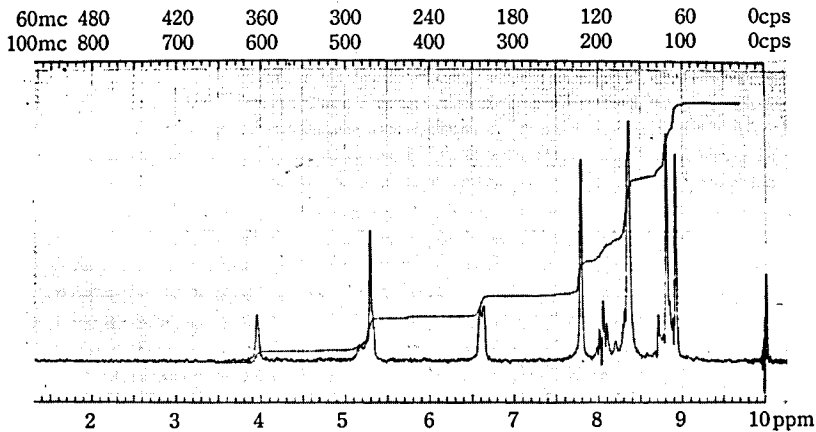


Fig. 1. NMR spectrum of Kikuthrin.

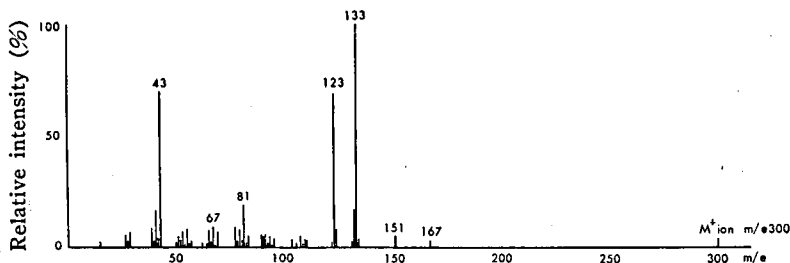


Fig. 2. Mass spectrum of Kikuthrin.

$\text{CH}_2-\dot{\text{C}}=\dot{\text{C}}-$ ,  $\text{CH}_2-\dot{\text{C}}=\text{O}$  等の  $\text{CH}_2$  基によるものと考えられる。

次に  $\tau=8.02\text{ppm}$ ,  $J=2.5\text{cps}$  の三重線のシグナルは 1H に相当し, また  $\tau=6.60\text{ppm}$  にあられる同じ結合定数の二重線に分裂した水素数 2H のピークと互にカップリングしており, 化学シフトならびに結合定数からこれは  $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\dot{\text{C}}=\dot{\text{C}}-$  によるものと推定される。さらにまた IR スペクトルから  $3280\text{cm}^{-1}$  の  $\text{HC}\equiv\text{CH}$  の  $\nu\text{CH}$  および  $2120\text{cm}^{-1}$  の  $\text{C}\equiv\text{C}$  の伸縮振動にもとづく特徴的な吸収からも, これが propargyl 基である事を示唆している。

また,  $\tau=5.27\text{ppm}$  のシグナルは, 菊酸の  $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}-\text{H}$  の H がオーバーラップしているが, ここに 2H に相当する一重線のシグナルがみられ, これはその化学シフトから第一級アルコールのメチレンに帰属される。

最後にアルコール部分の置換基としてこれまで解析できた  $\text{CH}_2$ ,  $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  をアルコールの組成式からそれぞれ差しひくと残りは  $\text{C}_4\text{HO}$  となりこれは一応芳香族と推定されるが,  $\tau=3.95\text{ppm}$  のシグナル, 核プロトンの化学シフトおよび  $\text{C}_4\text{HO}$  の組成からこれがフラン核である事が容易に理解できる。

以上, 合成法ならびに n. m. r. 等のスペクトルから [VII] の構造は 2-methyl-5-(2-propynyl)-3-furylmethyl chrysanthemate である事を証明したが更に高分解能マススペクトルによっても, また, 各フラグメントピークはミリマス単位まで一致し上記構造を支持した。

## 実験の部

融点および沸点は未補正, I. R. 吸収スペクトル: 日本分光(株) IR-G 型赤外分光光度計, 分光器回析格子 NMR スペクトル: 日本電子(株) C-60 型 NMR スペクトロメーター核 H, 周波数 60 MHz, Mass スペクトル: 日本電子(株) JMS-OISG 型質量分析計によった。

### Ethyl 2-methyl-3-furoate [I]

2/4 聖フラスコに ethyl acetoacetate 220g (1.69 mole), pyridine 340g を仕込み, かきまぜながら  $20\sim 25^\circ\text{C}$  で 30% monochloroacetaldehyde 水溶液 442g (1.69 mole) を 30 分を要して滴下する。更に室温で 5 時間かきまぜを続けたのち一夜放置する。

つぎにこの反応液を 1/1 冷水中に入れ充分にふりまぜたのち下層の有機層を分取する。

水層は更に benzene 300ml で抽出を行ない, これを合わせて, それぞれ水で 3 回, 10% 冷塩酸溶液で 2 回, 水で 1 回, 飽和食塩重曹水で 1 回順次洗滌し, こ

れに無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥させる。

次に benzene を溜去し 残留物を精溜塔をつけた蒸溜装置を用いて蒸溜して ethyl 2-methyl-3-furoate [I] 140g (55%) をうる。沸点  $82.5\sim 83.5^\circ\text{C}/18\text{mm Hg}$  無色透明油状物。NMR ( $\tau$ )  $\frac{\text{CCl}_4}{\text{TMS}}$  2.88 (1H, doublet, furan ring 5 position proton), 3.50 (1H, doublet, furan ring 4 position proton), 7.48 (3H, singlet, furan ring 2 position- $\text{CH}_3$ ) 5.82 quartet, 9.7 triplet, (5H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ )。

### Ethyl 5-bromo-2-methyl-3-furoate [II]

かきまぜ機, 冷却管, 温度計, 滴下ロートをつけた 500 ml 4 聖フラスコに ethyl 2-methyl 3-furoate 138g (0.895 mole) を仕込みかきまぜながら  $55\sim 60^\circ\text{C}$  で bromine 173g (1.08 mole) を 1 時間を要して滴下する。滴下終了後更に同温度で 1 時間かきまぜを続けたのち反応を終了する。

反応液は水冷し chloroform 300ml を加えて溶解させ, これを飽和食塩水 200ml  $\times 2$  回, 飽和食塩重曹水で 2 回,  $\text{H}_2\text{O}$  で 1 回洗滌したのち無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥する。

つぎに chloroform を溜去し, 残留物を精溜塔つきの蒸溜装置を用いて蒸溜精製して ethyl 5-bromo-2-methyl-3-furoate 125g (60%) をうる。沸点  $108\sim 115^\circ\text{C}/16\text{mmHg}$ 。

NMR ( $\tau$ )  $\frac{\text{CCl}_4}{\text{TMS}}$  3.56 (1H, singlet, furan ring 4 position proton), 7.47 (3H, singlet furan ring 2 position- $\text{CH}_3$ ) 5.8 quartet, 9.7 triplet (5H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ )。

### 5-Bromo-2-methyl-3-furylmethanol [III]

かきまぜ機, 温度計, 滴下ロート, 冷却管をつけた 1/4 聖フラスコに lithium aluminium hydride 19.4g, ether 300ml を入れ, かきまぜて均一溶液とせしめたのち, これに ethyl 5-bromo 3-furoate の 125g よりなる ether 溶液 400ml をかきまぜながら氷冷下に  $5\sim 10^\circ\text{C}$  で滴下し, 更に室温 ( $20\sim 25^\circ\text{C}$ ) で 3 時間かきまぜを続ける。

一夜放置後反応生成物に水を加えて lithium aluminium hydride を分解し, ether 層を分液して, 更に水層を ether で抽出をくり返してこれをあわせて水洗し, 炭酸カリウムで乾燥後, ether を溜去して 5-bromo-2-methyl-3-furylmethanol 62.7g (68%) をうる。  $n_{\text{D}20}=1.5447$

### 5-Bromo-2-methyl-3-furylmethyl-

### tetrahydropyranyl ether [IV]

5-bromo-2-methyl-3-furylmethanol 61.2g (0.32 mole), dihydropyran 80.5g (0.96 mole) をまぜあわせ, これに触媒量の塩酸 3 滴を加えて時々ふりまぜ

ながら 3 時間室温に放置する。次に ether 200 ml を加えて、この溶液を飽和重曹溶液 (100 ml × 3)、飽和食塩水、水で順次洗滌したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥し、窒素気流中減圧下に蒸溜して 5-bromo-2-methyl-3-furylmethyl tetrahydropyranyl ether [IV] 55.8 g (63.5%) をうる。沸点 90~96°C/0.2 mmHg.

NMR ( $\tau$ )<sub>TMS</sub><sup>CCl<sub>4</sub></sup> 3.82 (1H, singlet, furan ring 4 position proton), 7.76 (3H, singlet, furan ring 2 position-CH<sub>3</sub>).

ca. 5.70 (2H, 3-furylmethoxy-CH<sub>2</sub>O-).

ca. 5.49, 6.40, 8.40 (9H, multiplet, tetrahydropyranyl group).

#### 2-Methyl-5-(2-propynyl)-3-furylmethyl tetrahydropyranyl ether [V]

かきまぜ機、温度計、滴下ロート、冷却管をつけた 500 ml 4 頸フラスコに金属 magnesium 5.35 g, tetrahydrofuran 20 ml を入れ、これに 5-bromo-2-methyl-3-furylmethyl tetrahydropyranyl ether 50 g (0.18 mole) を含む tetrahydrofuran 150 ml を反応温度 10~15°C で少量づつ 2 時間を要して滴下し Grignard 試薬を調製する。

一方これに propargyl bromide 25.2 g を含む tetrahydrofuran 溶液 60 ml を 5~10°C で滴下してカップリングせしめ更に 20°C で 4 時間かきまぜを続けたのち一夜放置し、この反応溶液を冷飽和塩化アンモニヤ水溶液 200 ml 中にかきまぜながら注加し、二層に分離するまで静置したのち上層の tetrahydrofuran 層を分離し、水層は isopropyl ether 200 ml で抽出して最初の tetrahydrofuran 層にあわせる。次にこの有機層は冷飽和食塩溶液、重曹溶液、水で順次洗い無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧溜去する。

残留分を *n*-hexane 300 ml 中にかきまぜながら溶かし不溶の油状分を分離し *n*-hexane 溶液を減圧溜去し、ついで蒸溜して 2-methyl-5-(2-propynyl)-3-furylmethyl tetrahydropyranyl ether 14 g (33%) をうる。沸点 110~123°C/0.5 mmHg.

NMR ( $\tau$ )<sub>TMS</sub><sup>CCl<sub>4</sub></sup> 3.9 (1H, singlet, furan ring 4 position proton).

7.98 (1H, triplet, HC≡C-), 6.56 (2H, doublet, ≡C-CH<sub>2</sub>-), 7.78 (3H, singlet, furan ring 2 position CH<sub>3</sub>) ca. 5.73 (2H, 3-furylmethoxy-CH<sub>2</sub>O-), ca. 5.47, 6.45, 8.42 (9H, multiplet, tetrahydropyranyl group).

#### 2-Methyl-5-(2-propynyl)-3-furylmethanol [VI]

2-methyl-5-(2-propynyl)-3-furylmethyl tetrahydropyranyl ether 10.5 g (0.045 mole), 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 3 ml, ethanol 30 ml よりなる溶液を室温 (23°C) で 5

時間かきまぜを続けたのち、炭酸カリ溶液を加えて中和し、ついで ethanol を溜去後 ether 100 ml を加えてこの ether 層を冷飽和重曹溶液、飽和食塩溶液、水で順次洗滌後無水硫酸ナトリウムで乾燥し ether を溜去し、つぎにこれを減圧下に蒸溜して無色透明油状の 2-methyl-5-(2-propynyl)-3-furylmethanol 5.0 g (74%) をうる。沸点 115~118°C/0.4 mmHg.

NMR ( $\tau$ )<sub>TMS</sub><sup>CCl<sub>4</sub></sup> 4.0 (1H, singlet, furan ring 4 position proton), 8.02 (1H, triplet, HC≡C-), 6.62 (2H, doublet, ≡C-CH<sub>2</sub>-), 7.86 (3H, singlet furan ring, 2-position -CH<sub>3</sub>), 5.86, (2H, singlet, 3-furylmethoxy -CH<sub>2</sub>O-).

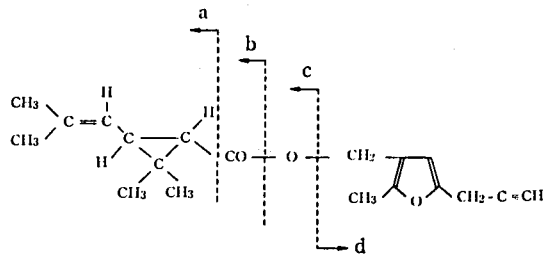
#### 2-Methyl-5-(2-propynyl)-3-furylmethyl chrysanthemate [VII]

100 ml 4 頸フラスコに 2-methyl-5-(2-propynyl)-3-furylmethanol 4.5 g (0.03 mole), pyridine 4.7 g (0.06 mole), benzene 50 ml を入れ反応温度 0~5°C でかきまぜながら菊酸クロリド 5.59 g (0.03 mole) の benzene 溶液 25 ml を滴下すると次第に pyridine-HCl 塩が析出してくる。室温 (20~25°C) で 3 時間かきまぜたのち、水、希塩酸溶液、希炭酸カリ溶液、水で順次洗い、benzene 溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ついで溶媒溜去後、減圧下に蒸溜して、2-methyl-5-(2-propynyl)-3-furylmethyl chrysanthemate 8.0 g (89%) をうる。尚これは冷蔵庫中に放置すれば結晶する。

沸点 144~148°C/0.5 mmHg.  $n_{D_{20}} = 1.5048$

淡黄色透明油状物

融点 32~34°C



MS m/e: obsd. 300.172, calcd. C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> 300.172.

a. obsd. 123.117, calcd. 123.117 as C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>

b. obsd. 151.111, calcd. 151.112 as C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O

c. obsd. 167.103, calcd. 167.107 as C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>

d. obsd. 133.066, calcd. 133.065 as C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>

IR.  $\nu$ HC≡C- 3280cm<sup>-1</sup>,  $\nu$ CH<sub>3</sub> or  $\nu$ CH<sub>2</sub> 2950, 2920, 2850cm<sup>-1</sup>,  $\nu$ C=O 1718cm<sup>-1</sup>

NMR ( $\tau$ )<sub>TMS</sub><sup>CCl<sub>4</sub></sup> 8.91, 8.79 (3H × 2, singlet, cyclopropane gem-dimethyl >C<CH<sub>3</sub>)

8.35 (3H×2, singlet, isobutenyl  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{matrix} > \text{C}=\text{C} >)$   
 8.02 (1 H, triplet,  $\text{HC}\equiv\text{C}-$ ), 7.78 (3 H, singlet, furan ring 2 position  $-\text{CH}_3$ ), 6.60 (2 H, doublet,  $\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ ), 5.27 (2H, singlet, 3-furylmethoxy  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ) 3.95 (1 H, singlet, furan ring 4 position proton).

謝辞 本研究に終始協力した吉富製薬研究所の諸氏に感謝する。

### 文 献

- 1) 中西美智夫, 向井俊彦, 稲俣修司, 津田 厚, 安部宏三: 防虫科学. 35, 76 (1970).
- 2) Kato, T., K. Ueda, K. Fujimoto: *Agr. Biol. Chem.*, 28, 914 (1965).
- 3) Katsuda, Y., H. Ogami, T. Kunishige, Y. Sugii: *Agr. Biol. Chem.*, 31, 259 (1967).
- 4) Elliot, M., A. W. Farnham, P. H. Needham, B. C. Perason: *Nature*, 213, 493 (1967).
- 5) 中西美智夫, 向井俊彦: 特許公報. 昭45-7069
- 6) Winberg, H. E., F. S. Fawcett, W. E. Mochel, C. W. Theobald: *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 1428 (1960).
- 7) H. H. Hutton, T. Schaefer: *Can. J. Chem.*, 40, 875 (1962).
- 8) *NMR Spectra & Chemical Structure* Vol. 1, 69(1967). Academic Press, New York, London.
- 9) King, T. A., H. M. Paisley: *J. Chem. Soc. (c)*,

870 (1969).

### Summary

Kikuthin is a novel insecticide, the active component of which is 5-(2-propynyl)-2-methyl-3-furylmethyl chrysanthemate.

This compound was synthesized as follows: ethyl 2-methyl-3-furoate [I] which obtained by cyclization of ethyl aceto acetate and monochloroacetaldehyde employing pyridine was brominated to ethyl 5-bromo-2-methyl-3-furoate [II] at 50 to 60°C with bromine in the absence of a solvent. Reduction of [II] with excess lithium aluminium hydride in ether solution gave 5-bromo-2-methyl-3-furylmethanol [III].

Thereafter, [III] was treated with dihydropyran under the acidic condition to give 5-bromo-2-methyl-3-furylmethyl tetrahydropyranyl ether [IV].

The Grignard coupling of [IV] with propargyl bromide in tetrahydrofuran resulted to 2-methyl-5-(2-propynyl)-3-furylmethyl tetrahydropyranyl ether [V]. Acidic hydrolysis of [V] gave 2-methyl-5-(2-propynyl)-3-furylmethanol [VI].

Finally, by the esterification of [VI] with a equivalent mole of chrysanthemum monocarboxylic acid chloride in the presence of pyridine in benzene at 0 to 5°C the title compound was obtained.

**Insecticidal Activity of a New yrethroid: PKikuthrin.** Studies on Insecticide III. Michio NAKANISHI, Atsushi TSUDA, Kozo ABE, Shuji INAMASU, Toshihiko MUKAI. (Research Laboratories, Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd., Yoshitomi-cho, Fukuoka, Japan) Received July 3, 1970, *Botyu-Kagaku* 35, 91, 1970.

12. キクスリンの殺虫効果 殺虫剤に関する研究 第3報<sup>1)</sup> 中西美智夫, 津田 厚, 安部宏三, 稲俣修司, 向井俊彦 (吉富製薬株式会社研究所, 吉富町, 福岡県) 45. 7. 3 受理

新しい pyrethroid 系殺虫剤 Kikuthrin およびその数種の剤型について, 供試昆虫にイエバエ, チャバネゴキブリ, アカイエカを用い Allethrin を対照として殺虫効力を比較検討した。

その結果標題化合物は従来の pyrethroid にくらべて, ノックダウン効力, 致死効力共にすぐれ, 特に乳剤, 蚊取線香, 電気マットにおいて卓越した効力を示した。

### 結 論

既存の pyrethroid 系殺虫剤は強いノックダウン効果を有する反面致死効力に難点があり, 蘇生が起りやすい欠点をもっている。

また, 最近 M. Elliott により発見された 5-benzyl-

3-furylmethyl chrysanthemate<sup>2)</sup>は従来の pyrethroid に見られない強い殺虫特性を示すが, ノックダウン効力は既存のものに比べて劣り<sup>3)</sup>, ノックダウン効力, 致死効力ともすぐれた効力を有する pyrethroid の開発はこれまで困難であった。

著者らが新しい低毒性殺虫剤の開発を目的として一