

Synthesis of 3,4-Methylenedioxyphenyl Ethers and their Synergistic Activities on Pyrethrins and Allethrin. Minoru OHNO, Masayuki HAMADA and Hirokazu TAKAHARA (Institute for Chemical Research, Kyoto University) Received April 20, 1960. *Botyu-Kagaku*, 25, 74, 1960 (with English résumé, 77).

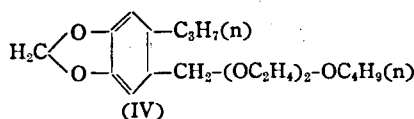
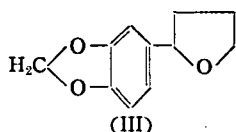
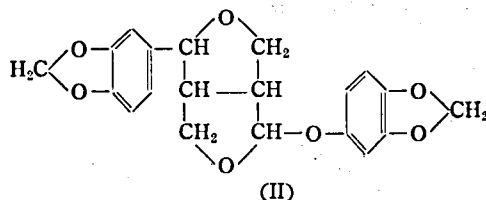
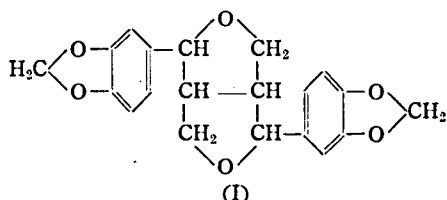
14. 3,4-Methylenedioxyphenyl ether 類の合成とそれらのピレトリン及びアレスリンに対する共力効果について 大野 稔, 浜田昌之, 高原弘和 (京都大学化学研究所・大野研究室) 35. 4. 20 受理.

Pyrethrins 及び allethrin に対する新共力剤をうる目的で 3,4-methylenedioxyphenyl 基と tetrahydrofuran 環とをもつ数種の新規なエーテル類を合成し, pyrethrins および allethrin に対する共力効果をイエバエを用いて試験した. その結果これらのエーテル類のうち 2-(3',4'-methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofuryl ether は既知の合成共力剤に較べて pyrethrins に対し最も強い共力効果を示した.

ゴマ油中の sesamol はゴマ油成分として既知の sesamin よりも pyrethrins に対し数倍の共力効果をもち, その pyrethrins との等量混合物は pyrethrins のみの場合に較べて殺虫力が31倍も高められる¹⁾ことが明らかにされた. Sesamin は (I) 式のような化学構造をもち, 1956年に Beroza²⁾, Freudenberg³⁾ によって全合成され, その立体構造⁴⁾についても論ぜられた. 一方 sesamol は Beroza 等⁵⁾によって sesamin

の1ケの 3,4-methylenedioxyphenyl 基がエーテル結合である (II) 式のような化学構造であることが明らかにされた.

倉岡⁶⁾は最近 sesamin の半分の構造をもつ 2-(3',4'-methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofuran (III) (half-sesamin) を合成し, その allethrin に対する共力効果は, 現在合成共力剤として多量に実用されている piperonyl butoxide (IV) よりややまさをことを発見



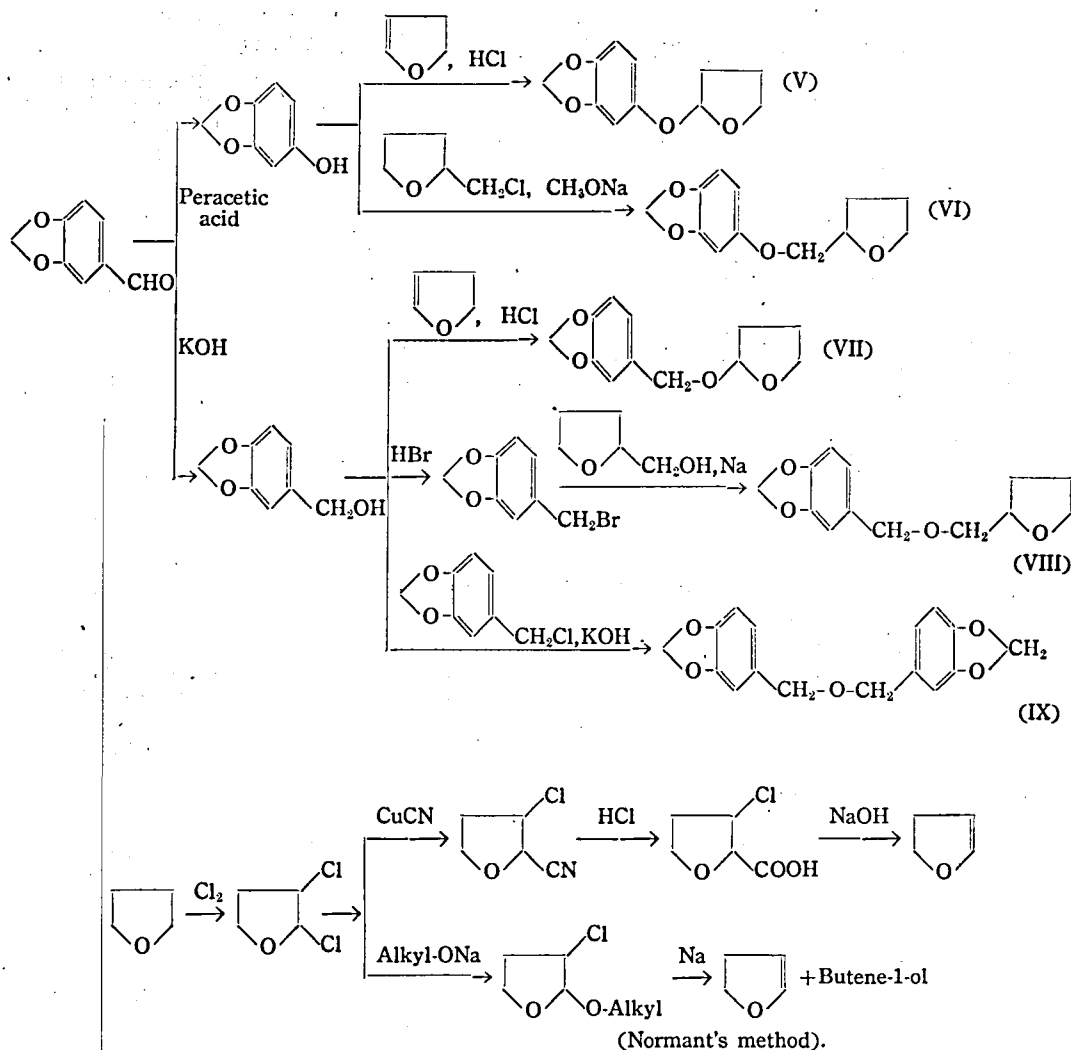
した.

そこで著者等は sesamol の一半の構成成分である 2-(3',4'-methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofuryl ether (V) およびその近縁エーテル類の pyrethrins および allethrin に対する共力効果に興味をもちつぎの (V~IX) を合成した.

まず 2-(3',4'-methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofuryl ether (V) は piperonal と 20%過酢酸とからえられる 3,4-methylenedioxyphenol (sesamol)⁷⁾ を微量の濃塩酸の存在下で 2,3-dihydrofuran と縮合させて合成した. なお20%過酢酸は市販品を濃縮した88%過酸化水素液, 氷酢酸, 無水酢酸および濃硫酸とから

調製した. もし市販30%過酸化水素をそのまま用いるとえられる過酢酸は可成りの水を含むので, sesamol の収率は非常に低い. 一方 2,3-dihydrofuran は Normant^{8,9)}の方法で 2-alkoxy-3-chloro-tetrahydrofuran から合成を試みたが, この方法では環開裂により but-3-ene-1-ol が多量に生成し 目的物の収率が低かったのでつぎのように 3-chloro-tetrahydrofuroic acid を経て合成した¹⁰⁾.

2-(3',4'-Methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofurfuryl ether (VI) は tetrahydrofurfuryl chloride と sesamol を sodium methoxide と共に封管中で加熱縮合によって合成した. 又このものの異性体である 2-pi-



piperonyl-tetrahydrofuryl ether (VII) は piperonyl alcohol と 2,3-dihydrofuran とを微量の濃塩酸で縮合させて合成した。

2-Piperonyl tetrahydrofurfuryl ether (VIII) は sodium tetrahydrofurfurylate に piperonyl bromide を加へ加熱縮合させた。更に dipiperonyl ether (IX) は piperonyl chloride と piperonyl alcohol とを苛性加里で縮合させた。

2-(3', 4'-Methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofuran (III) は倉岡⁹⁾の方法で合成した。

つぎに以上の方法で著者等がはじめて合成したエーテル類 (V-IX) のもつ共力効果を piperonyl butoxide (IV) を標準とし、併せて half-sesamin (III) と比較した。即ち羽化後4日のイエバエ *Musca domestica vicina* Macq. を用い topical application method に

より30分後の落下仰転率および24時間後の致死率よりその中央致落下仰転薬量ならびに中央致死薬量からその共力効果を piperonyl butoxide のそれを標準として求めたところ¹¹⁾ Table 1 に示したように pyrethrins に於て (V) は標準 (IV) に較べ致落下仰転効果については 1.39 倍、致死効果は 1.48 倍であった。なお、(III) はそれぞれ 1.25, 1.26 倍の効力をもつことを知った。しかし残りの4エーテル (VI~IX) は遙かに劣る。

一方 allethrin に対して (V) と (III) は同程度で標準 (IV) より僅かに優れた共力効果を示した (Table 2)。

以上の結果から 2-(3', 4'-methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofuryl ether (V) は pyrethrins に対する共力効果では piperonyl butoxide よりまさりかつ現

Table 1. Relative synergistic effectiveness of several ethers on pyrethrins as compared with piperonyl butoxide (pyrethrin : synergist 1 : 10)

Synergist	Relative knockdown effectiveness after 30min. (Calcd. from KD_{50})	Relative lethal effectiveness after 24hrs. (Calcd. from LD_{50})
IV. Piperonyl butoxide	1.00	1.00
V. 2-(3',4'-Methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofuryl ether	1.39	1.48
VI. 2-(3',4'-Methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofurfuryl ether	0.22	0.24
VII. 2-Piperonyl-tetrahydrofuryl ether	0.22	0.35
VIII. 2-Piperonyl-tetrahydrofurfuryl ether	0.30	0.45
IX. Di-piperonyl ether	0.13	0.27
III. 2-(3',4'-Methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofuran	1.25	1.26

Table 2. Relative synergistic effectiveness of several ethers on allethrin as compared with piperonyl butoxide (allethrin : synergist 1 : 10)

Synergist	Relative knockdown effectiveness after 30min. (Calcd. from KD_{50})	Relative lethal effectiveness after 24hrs. (Calcd. from LD_{50})
IV. Piperonyl butoxide	1.00	1.00
V. 2-(3',4'-Methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofuryl ether	1.09	1.02
III. 2-(3',4'-Methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofuran	1.10	1.07

在市販されているすべての共力剤より優れている。

実 験

3,4-Methylenedioxyphenol (sesamol). 浴温20~25°で氷酢酸 50g を攪拌しながらその中へ市販30%過酸化水素水を減圧濃縮(浴温45°以下, 40mm)してえられた88%過酸化水素水 45g を1時間を要して滴加する。12時間後に反応液中の過酢酸35.11%, 過酸化水素18.85%となる。この残存過酸化水素を過酢酸とするために、このものを35~40°に加温、攪拌しつつ氷酢酸 115g, 無水酢酸 156g の混液を6時間を要して滴加し、なお16時間同温度に保った後、酢酸ソーダ 2.8g と p-toluenesulfonic acid 1.6g を加える。えられた過酢酸液は濃度20.84%で、過酸化水素は殆んど残存しない。別に piperonal 150g を氷酢酸 650ml にとかし30~40°に加温、攪拌しつつ上記過酢酸液を7時間を要して滴加する。加へ終って12時間同温度に保ち、次で減圧下に酢酸を回収する。残留物は147~157°/6mm で溜出、収量 145g, メタノール性

加里(メタノール 700ml, KOH 80g)を25°に加温、攪拌しつつ上記溜出物を滴加し、3時間後、酢酸 66g で中和しメタノールを回収、残留物を ethylene dichloride 400g にとかし、0.5% sodium sulfite 液で洗滌、無水芒硝で乾燥、溶媒を溜去してえられる残留物を減圧蒸溜すると粗 sesamol bp 113~6°/2mm がえられる。トルオールで再結、mp 62°, 収量 89g (65%)。

2,3-Dihydrofuran. Tetrahydrofuran (250g) を塩素化して得た 2,3-dichlorotetrahydrofuran (bp 75°/25mm, 収量 423g, 収率75%) 125g と乾燥シアン化第一銅 83g をキシレン 130cc 中に加え140°に3時間加熱する。放冷後、塩化第一銅次いでキシレンを除き、bp 79~93°/14mm の 2-cyano-3-chloro-tetrahydrofuran 79g をえた。収率 63%。このもの30g を激しく攪拌しつつ濃塩酸 30cc を滴下する。放冷後水を加えエーテル抽出してえられる 3-chlorotetrahydrofuroic acid は mp 92° (benzene), 収量 25g (76%)。上記 3-chlorotetrahydrofuroic acid 18g に

2N-苛性カリ液 150cc を加え加熱すると生成した 2,3-dihydrofuran が溜出する。塩化石灰で脱水、精溜 bp 54~5°, 収量 8.3g, 収率 84%。

2-(3', 4'-Methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofuryl ether (V). 2,3-Dihydrofuran 1.4g に微量の濃塩酸を加え室温で sesamol 2.7g を除々に加え、加え終つて、直ちに苛性カリ粒で塩酸を中和する。無色油状 bp 126~8°/1.5mm の (V) をうる。 n_D^{25} 1.5395, 収量 2.8g (70%)。

Anal. Calcd. for $C_{11}H_{12}O_4$: C, 63.45; H, 5.81. Found: C, 63.36; H, 5.88.

2-(3', 4'-Methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofurfuryl ether (VI). Sesamol 1.38g を sodium methoxide-メタノール溶液 5cc (CH_3ONa 0.4g) に溶しこれに tetrahydrofurfuryl chloride 1.3g を加え封管中で 160° に 3 時間加熱反応後エーテル抽出, bp 143~5°/1.5mm の無色油状の (VI) をえた。収量 0.6g (27%), n_D^{25} 1.5379. Anal. Calcd. for $C_{12}H_{14}O_4$: C, 64.85; H, 6.35. Found: C, 65.44. H, 6.04.

2-Piperonyl-tetrahydrofuryl ether (VII). 2,3-Dihydrofuran 1.4g と piperonyl alcohol 3.0g の混合物に微量の濃塩酸を加え室温に 3 時間保った後、塩酸を苛性カリで中和、生成物を蒸溜して無色油状 bp 133~5°/1.5mm の (VII) 3.8g をえた (86%)。 n_D^{25} 1.5286. Anal. Calcd. for $C_{12}H_{14}O_4$: C, 64.85; H, 6.35. Found: C, 64.62; H, 6.47.

2-Piperonyl-tetrahydrofurfuryl ether (VIII).

Sodium tetrahydrofurfurylate (tetrahydrofurfuryl alcohol 10g, metallic Na 1.2g) に piperonyl bromide 15g を加え 2 時間加熱還流させ、反応物をエーテルで抽出分離する。無色油状 bp 142~3°/1mm, 収量 11g (68%), n_D^{25} 1.5275. Anal. Calcd. for $C_{13}H_{16}O_4$: C, 66.08; H, 6.83. Found: C, 66.04; H, 6.87.

Dipiperonyl ether (IX). Piperonyl alcohol 2g と piperonyl chloride 2.0g を苛性カリ 1.8g と共に 3 時間 200° に加熱する。反応生成物をエーテル抽出、無色油状 bp 189~92°/0.5mm, 収量 3.1g (78%), n_D^{25} 1.5275. Anal. Calcd. for $C_{16}H_{18}O_5$: C, 67.12; H, 4.93. Found: C, 66.89; H, 4.66.

生物試験。試料。上述の各種共力剤 (III~IX) と pyrethrins とを 10:1 の割合で含む種々の濃度の acetone 溶液を調製した。なお allethrin の場合は、pyrethrin に対して優れた共力効果を示した (III~V) のみを同じ割合に含む数種の acetone 溶液を調製した。又いづれの場合も piperonyl butoxide を含むものを標準液とした。

方法。豆腐粕培地で飼育したイエバエ *Musca domestica vicina* Macq. の羽化後 4 日のものを氷冷マヒさせて予かじめ調製した前記の試料液を 1 個体当たり 0.0005 ml づつを micrometer syringe によって胸部背板に塗布した。供試虫は雌雄を区別しなかったが全試験を通じその性比はおおむね 1:1 であった。処理後の個体はベトリ皿に移し小麦粉の糊を食餌として与え室温で 30 分後の落下仰転率と 24 時間後の致死率を求めた。つぎに中央致死落下仰転葉量および中央致死葉量から piperonyl butoxide を 1.00 とした相対有効度¹⁾を算出した (Table 1, 2)。

文 献

- 1) W. A. Gersdorff, et al.: J. Econ. Ent., 47, 839 (1956).
- 2) M. Beroza, et al.: J. Am. Chem. Soc., 78, 1242 (1956).
- 3) K. Freudenberg, et al.: Chem. Ber., 89, 1230 (1956).
- 4) W. M. Hearon: Chem. Revs., 55, 991 (1955).
M. Beroza, : J. Am. Chem. Soc., 78, 5082 (1956).
- 5) M. Beroza: J. Am. Oil Chemist's Soc., 31, 302 (1954).
- 6) 倉岡藤一, 菅原志郎: 日化誌, 79, 1161 (1958).
- 7) M. Beroza, : J. Agr. Fd. Chem., 4, 49 (1956).
- 8) H. Normant: Compt. rend., 223, 185 (1948).
- 9) H. Normant: Compt. rend., 228, 104 (1949).
- 10) H. Normant: Compt. rend., 228, 1305 (1949).
- 11) 大沢 済, 長沢純夫: 防虫科学, 7, 8, 9, 1, (1947).

Résumé

2-(3', 4'-Methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofuryl ether and the related ethers in which tetrahydrofuran ring is attached to the methylenedioxyphenyl group through an oxygen atom and methylene group at the 2-position of tetrahydrofuran ring have been synthesized for testing as potential synergists for pyrethrins and allethrin against common housefly, *Musca domestica vicina* Macq.

The synergistic activities were evaluated by topical application method using the micrometer syringe. Among these ethers, 2-(3', 4'-methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofuryl ether (V) was about 1.4 times as effective as piperonyl butoxide in synergistic action.