

## 綜 報

### ピレトリンの化学

井 上 雄 三

#### Chemistry of "Pyrethrins"

*Yuzo Inouye*

(Takei Laboratory)

Because of the remarkable results obtained during the last few years, "Pyrethrins" have attracted the attention not only from the academical interest, but also from the economical point of view.

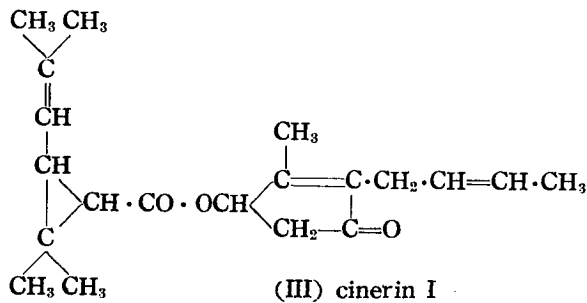
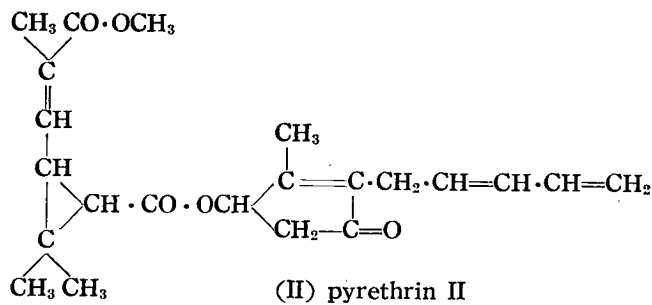
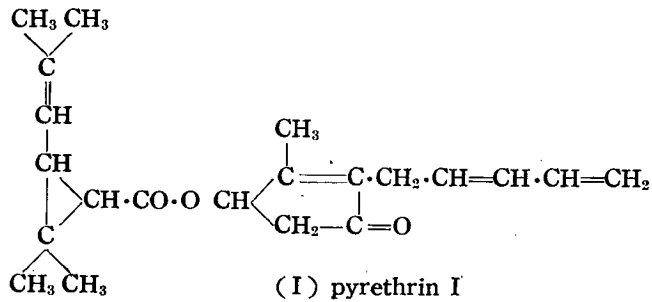
Comprehensive studies on the insecticidal constituents of pyrethrum flowers are reviewed, especially the unexplained questions in this field and the new problems proposed by the newly synthesized pyrethroids are discussed.

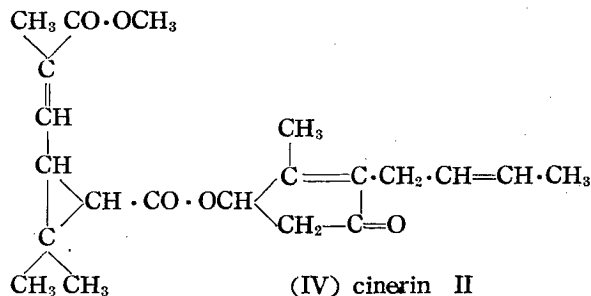
The chrysanthemum-monocarboxylic acid, about 50 kinds of its esters and the lower alkyl- and alkenyl-homologues of cinerin are synthesized by the author. The toxicity and general nature of the so-called synthetic pyrethrins are discussed.

こゝ數年に亘つて收められた輝かしい成果の故に, pyrethrin は學問的のみならず, 經濟的見地からも一般の注目を引くに至つた。既に一・二誌上に紹介されて居るが, 之とは別の角度から pyrethrin に就て總括的解説を試み, 著者の得たる成果, 今後に残された問題及新化合物の出現に依つて起つた新しい問題に就て述べる。所謂 synthetic pyrethrin の出現と商品化の成功は言う迄もなく除虫菊の化學の研究過程に於ける收穫であつて, natural pyrethrin と synthetic pyrethrin とは全く一にして不可分のものである。こゝに除虫菊有効成分研究の歴史的發展の跡を鳥瞰するのは新しく現れた合成物を理解する上に必要である。

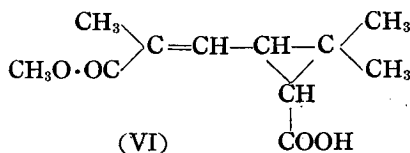
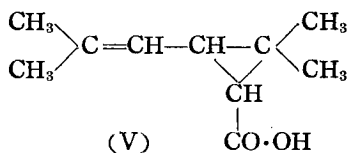
除虫菊の花(*Chrysanthemum cinerariifolium*)の殺虫有効成分の性質に關して始めて廣汎な化學的研究を行つたのは Staudinger 及 Ruzicka 兩氏であつて1924年 *Helvetica chimica acta* 誌上に Dalmatia 除虫菊粉の有効成分の分離と構造決定に關する卓越した論文を發表

した。爾來四半世紀の間に、この分野に加えられた數多の進歩發展はすべて此論文に基礎を置いて居ると言うも過言ではない。兩氏の結論は全面的に否定されたと言う譯ではないが、其の細部に就ては重要な改訂が加えられ、それが又今日の所謂 *synthetic pyrethrin* 出現の因を成したのである。Staudinger, Ruzicka 兩氏の研究と共に次ぐ研究の経過を逐年的に述べるよりは現在正しいと容認されている有効成分に就て其の構造の重要な特徴に對する論據を擧げの方が理解し易く簡明であらう。除虫菊の殺虫成分の構造は次の四種であるとされている。即ち

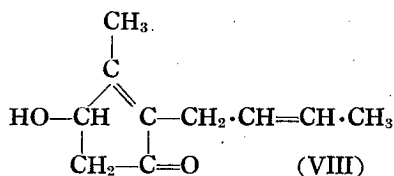
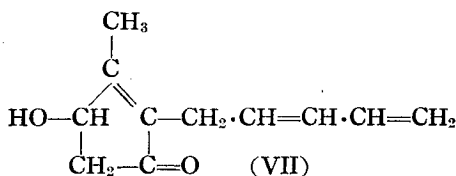




これら四構造式は共通な特徴を持つ。即ちすべて ester であつて、その酸成分は monoterpenic acid である第一菊酸と第二菊酸モノ・メチル・エステルとである。



alcohol 成分は pyrethrolone (VII) 及 cinerolone (VIII) なる cyclic keto-alcohol である。



## § 1 pyrethrins の ester 性

日本産除虫菊の殺虫成分が ester であつて、その毒性が鹼化によつて破壊される事は藤谷<sup>1)</sup> Roark<sup>2)</sup> 及山本等<sup>3)</sup>によつて報告されていた。Staudinger, Ruzicka は1910~1916年に亘り研究を行ひ、前記諸氏と同一の ester fraction を分離し、不均一ではあるが結晶性の semicarbazone を與え酸加水分解により毒性ある keto-ester を再生するという重要な発見を行つた。<sup>4)</sup> この semicarbazone を冷  $\text{CH}_3\text{ONa}$  で鹼化すると一種の keto-alcohol の semicarbazone と三種の酸即第一菊酸、第二菊酸及第二菊酸モノ・メチル・エステルを生ずる。従つて兩氏は除虫菊の殺虫力は、第一菊酸と pyrethrolone との ester 化によつて生じた pyrethrin I 及第二菊酸モノ・メチル・エステルと pyrethrolone との ester である pyrethrin II なる2種 ester の存在によるものと結論した。この"二様性"は20年間容認されて來たが LaForge, Barthel<sup>5)</sup> は1944年に至り、粗 pyrethrolone acetate を分溜し、又 acetate-semicarbazone の分別結晶を行つて、少くとも5種の異つた semicarbazone を得、次で West<sup>6)</sup> も更に1種を発見した。これらは3種の keto-alcohol の d- 及 dl-form から由來し

たもので、その内の2種に對しては pyrethrolone なる名稱を繼承し、他の1種には新しく cinerolone なる名稱を與えた。後者の ester が即ち “cinerins” である。高い m. p. の semicarbazone を與える pyrethrolone が主成分をなす。racemi 型は恐らく分離操作中に變成したものと考えられる。West は粗 pyrethrolone の直接蒸溜によつて光學的活性のもののみを得ている。此等3種の alcohol が夫々2種の酸と ester 化されると少くとも6種の “pyrethrins” が可能である。即ち (I) の構造式で表わされるものが d-, dl-, の2種、(II) に2種、(III) (IV) の1種宛である。pyrethrin I 及 II の不均一性に就て研究した結果が報告されてないので上記6種の ester が除虫菊花中に如何なる割合に存在しているかは未だ知られていない。Haller<sup>7)</sup> が粗 pyrethrin I と稱するものには pyrethrolone の palmitic 及 linoleic ester が10%近く含有されることを發見するに及んで分布は益々複雑となつた。これらの ester が毒性を有するや否やは現在に至るも知られて居ず、その存在は看過され勝ちである。pyrethrolone の不均一性の發見によつて1945年以前になされた構造決定に關する研究、殊に側鎖の二重結合の位置の研究は多く、その價值を失うに至つた。これらの過渡的研究の詳細に就て、又相矛盾する結果を説明するために提案された構造式もあるが、こゝには述べない。<sup>8)</sup>

## § 2 pyrethrins の分離法

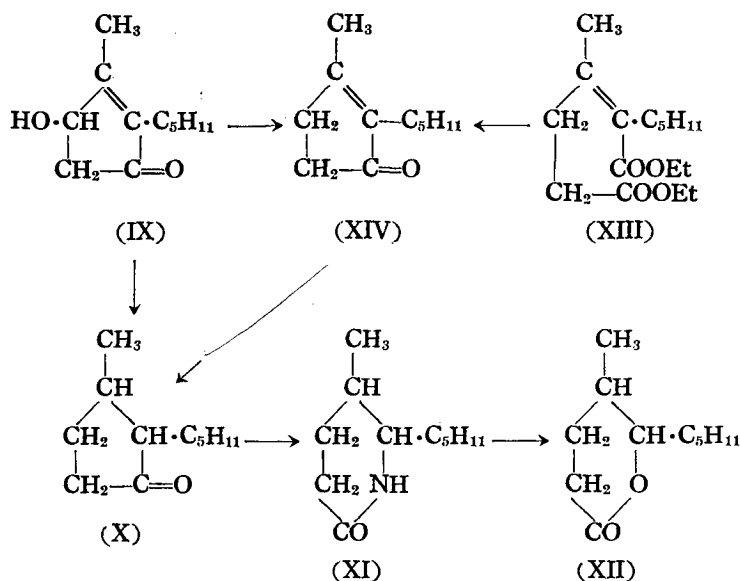
市販石油エキスをを用いてもよいが、實驗室的にも碎花を溶剤で抽出すれば容易に調製出来る。溶剤としては石油エーテルが ester<sup>4, 9)</sup> 以外の物質を溶出することが少いので最もよい。脱色炭を花に混じて抽出するか、或は抽出溶液を活性炭層を通すと夾雜する色素を除くに便である。methanol<sup>4, 12)</sup> 或は醋酸溶液とし、冷凍すれば樹脂、脂肪類を除去し得る。新鮮花の抽出液には少量の遊離酸を含有するが、乾花と同様に石油エーテル或は aniline 溶液として K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sup>13, 15)</sup> 溶液で攪拌すればよいが乳化して分離困難となる。この程度のエキスから pyethrin I 及 II の混合 semicarbazone<sup>4, 20)</sup> が得られるが分別結晶によつては完全に分離することは出来ない。semicarbazone の生成には semicarbazide HCl を Na-acetate 溶液として用いるよりは、pyridine に溶して用いるのがよい。semicarbazone 混合物を冷 NaOCH<sub>3</sub> で鹼化すると、pyrethrolone semicarbazone を生じ、更に冷 KHSO<sub>3</sub><sup>17)</sup> を用いて benzene 又は ether<sup>18)</sup> 中に水解すると pyrethrolone を遊離する。他の方法によるか或は溫度を上げて鹼化すると一部或は全部 racemi 化する。pyrethrin 濃度を更に高めるには liquid-liquid partition を反覆する。pyrethrin II は polar の層に集積するから、石油エーテルと methanol<sup>19)</sup> 或は石油エーテルと醋酸との間に分配を行うと80~90%濃度の pyrethrin II が得られ、之から容易に純粹な semicarbazone<sup>16, 21)</sup> が得られる。100% pyrethrin II はこの semicarbazone を醋酸の熱水溶液で水解して再生せられる。<sup>21)</sup> この pyrethrin II は全く單一物質であつて狹義の

pyrethrolone から誘導された物質である。semicarbazone を鹼化して実際に純粋な pyrethrolone semicarbazone のみを生じ cinerolone の夾雑が認められぬのである。然るに non-polar の層からは得られる pyrethrin I の濃度は<sup>13)</sup>40~70%に過ぎず、尙 pyrethrin II (恐らくは cinerin II) と pyrethrolone の palmitic 及 linoleic acid ester, 其他毒性の無い不純物を夾雑している。之から得られる semicarbazone は純粋でなく再生しても<sup>16)</sup>65% pyrethrin I しか得られぬ。<sup>21)</sup>LaForge<sup>11)</sup>等は精製の分野に於ても特筆すべき進歩をもたらした。即ち石油エキスを nitromethane で抽出し、活性炭層を通すと90~100%純度の pyrethrins を得る。かゝる高純度のものから pyrethrin I を純粋に単離し、或は又 cinerin I 及 II の分離によつて cinerins の存在を實證せんとする企はなされていなかつたのである。碎花を直接蒸溜にかけける法或はエキスを植物油と共溜する法などの特許もあるが、pyrethrin の精製に分子蒸溜が好結果を得るといふ報告も見當らない。<sup>4)</sup>Staudinger 等及 Haller ともに前溜と多量の残渣のみを生成し、主溜分の回収は極めて低いと述べている。後者は80% pyrethrin II を蒸溜して分析値100%の pyrethrin II を得たが、このものは蒸溜しないものからは得られる semicarbazone を生成しない。<sup>16)</sup>pyrethrin I も之と同様に蒸溜によつて變化を受ける。この變化は未だ十分解明されていない。

pyrethrolone から誘導された pyrethrins は同一分子中に diene-group も dienophile group も共に含んで居り、Diels-Alder 型の熱重合を容易に受けることが考えられる。この事は蒸溜中に熱に長く曝した場合 pyrethrolone は cinerolone よりも不安定であるという<sup>24)</sup>LaForge の観察とよく一致する。synthetic pyrethrin に就ても、前溜中に遊離酸の存在が觀察されるが、之は熱分解と olefine 生成によるものと考えられる。

### § 3 pyrethrolone の環構造

pyrethrolone 及その acetate, semicarbazone はいずれも容易に tetrahydro<sup>16, 17)</sup>迄には還元されるが、飽和 ketone 即 hexahydropyrethron (従つて monocyclic) には還元が困難である。<sup>25)</sup>Staudinger は pyrethrolone を  $C_{11}H_{16}O_2$  としたが後に  $C_{11}H_{14}O_2$  と改めた。従つて pyrethrolone の還元生成物の名稱は誤つていたことになる。こゝには訂正した名稱を挙げる。hexahydropyrethron は  $C_{11}H_{20}O$  である。hexahydropyrethron を  $KMnO_4$  で酸化すると n-caproic acid 及 laevulinic acid を生成する。carbonyl 基が環内にあることは hexahydropyrethronoxime の Beckmann 轉位により lactam が生成することで證明される。lactam は HCl と次で  $HNO_2$  で處理して lactone とし、 $KMnO_4$  で酸化して n-caproic acid と laevulinic acid となる。従つて hexahydropyrethron は (X)<sup>25)</sup>, lactam は (XI), lactone は (XII) である。

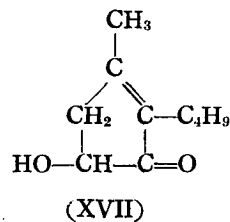
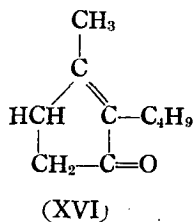
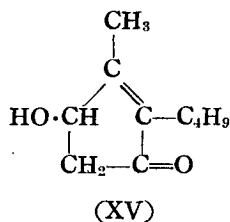


この事は ethyl laevulinate と ethyl- $\alpha$ -bromoheptoate との Reformatski 縮合によつて (XIII) を合成し Dieckmann 法によつて閉環し加水分解すれば 3-methyl-2-amylicyclopent-2-enone (XIV) を生成することからも確證される。之を Ni 觸媒上  $250^\circ\text{C}$  で還元すると、3-methyl-2-amylicyclopentanone (X) を生じ、之は hexahydropyrethronone と全く同一物質である。Staudinger は之を tetrahydro と考え、従つて pyrethrolone は cyclopentanone 環を含むものとした。Haller は pyrethrolone の分離を反覆して pyrethrolone 及其誘導体の分析値から  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$  より  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$  とした方がよいことを知つた。容易に自己酸化し易い爲、此等の物質の燃焼分析値は C% を低く與えるのが通例である。實際 Staudinger の分析データは彼等自身の分子式より新しい方によく一致している。従つて pyrethrolone は更に一ケの二重結合を含み、恐らくその反應性の無いことから環の 2:3 の位置にあると考えられる。この確認は tetrahydropyrethrolone (IX) の hydroxyl 基に thionyl chloride を作用させて得られる chloro-ketone を Zn で還元して光學的に不活性の ketone 即ち tetrahydropyrethronone とすると、この物の semicarbazone は 3-methyl-2-amylicyclopent-2-enone のそれと一致することから明かである。<sup>18)</sup> 従つて tetrahydropyrethronone は (XIV) であつて、pyrethrolone は hydroxy-3-methyl-2-pentadienylcyclopent-2-enone であることになる。この研究は cinerin 発見以前になされたものであるが、痕跡の cinerolone が精製の反覆によつて除去されたものと考えるのが妥當であらう。pyrethrolone に cyclopentenone 環の存在することは分光化學的にも證明されている。即ち Gillam は pyrethrolone 及其誘導体が五原子環の  $\alpha$ - $\beta$ -不飽和 ketone 特有の吸収 (max.  $2280 \text{ \AA}$ ) を示すことを證

明している。cinerolone  $C_{10}H_{14}O_2$  は pyrethrolone より C 原子及二重結合が 1 宛少ないものであるが、還元して dihydrocinerolone とし、chloro-ketone を経て dihydrocinerone とすると、このものは合成によつて得た 3-methyl-2-butylcyclopent-2-enone (XVI) に一致し、<sup>29)</sup> dihydrocinerone は tetrahydropyrethron<sup>24)</sup>e の低級同族体であることが判明した。 $\alpha, \beta$ -不飽和 carbonyl の存在も同様にして分光化学的に確認された。

#### § 4 pyrethrolones の OH の位置

Staudinger 等は pyrethrolone の OH はその還元性と、osazone 生成とから環の 5 位にあるものと想像したが、確認されず疑問とされていた。<sup>17)</sup> cinerolone も発見の頭初は同様に  $\alpha$ -keto-alcohol 構造を持つものと考えられたが、1947 年 LaForge は dl-3-methyl-2-butylcyclopent-2-en-5-olone (XVII) を合成し、之が dl-dihydrocinerolone と同一でないことを知つた。(XVI) に ethyl-carbonate と NaH を作用させて carboethoxy 基を導入し、Pb-tetra-acetate を作用せしめて更に acetoxy 基を入れる。carboethoxy 基が CO に隣る  $CH_2$  基に入つたとすれば、Pb-tetra-acetate は (XVI) に作用しないから次で起つた置換は 5 位である。carboethoxy は次で水解し、冷  $NH_4OH$  を加えて hydroxyamide とし、熱  $H_2SO_4$  を加えて amido 基をとばす。<sup>32)</sup> (XVII) の合成もこの結論を確認するものである。



dihydrocinerolone を再吟味してみると、還元力は極めて微弱で、osazone を作らない。然るに (XVII) は典型的な  $\alpha$ -keto-alcohol の性状を示すのである。LaForge はそこで cinerolone (従つて廣くは pyrethrolone を含む) は 4-hydroxyketone であろうと考えた。之を支持するのは、cinerolone, dihydrocinerolone 或は tetrahydropyrethrolone に thionyl chloride を作用させて得られる chloro-ketone の反応性であつて、又 pyrethrins の容易に還元されることも  $\alpha, \beta$ -不飽和-carbonyl に對して  $\gamma$ -位の置換されていることを暗示するものである。<sup>33)</sup> (XVI) と N-bromosuccinimide の反應により bromo-ketone を得るが、之は N-bromosuccinimide の  $\alpha, \beta$ -不飽和 ketone 及 ester に對する反應から 4-bromo-ketone であると考えられる。之を  $CaCO_3$  で水解すると dl-3-methyl-2-butylcyclopent-2-en-4-olone (XV) を生じ、之が dl-dihydrocinerolone と同一物質である。<sup>34)</sup> 同様にして Dauben は (XIV) に N-bromosuccinimide を作用させて pyrethrolone の 4-hydroxy

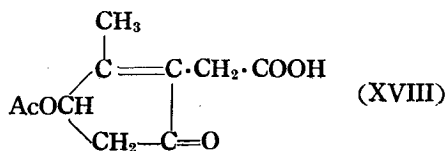
構造を確認した。得たる bromo-ketone を  $\text{BaCO}_3$  で水解すると dl-3-methyl-2-amyl-cyclopent-2-en-4-olone (IX) を生成し、dl-tetrahydropyrethrolone と一致する。Crombie は (XIV) 及 (XVI) から 4-bromo-ketone を合成し、之等を Ag-acetate で処理し 4-acetoxy-ketone とした。鹼化によつて夫々 (IX) 及 (XV) が得られた。4-位の置換が最も可能性あるものであるが、他にも N-bromosuccinimide の作用すると考えられる位置が3ある。乍然之等は皆否定される。即ち5位は LaForge<sup>30, 32)</sup>の研究により、且又 dihydrocinerolone<sup>31, 35)</sup> 及 tetrahydropyrethrolone が Pb-tetra-acetate によつて酸化されない事實から除かれる。3-methyl への置換は terminal  $\text{CH}_3$  の測定から、3-位に行われぬことが判る。又側鎖の 1'-位は tetrahydropyrethrolone を酸化すれば n-caproic acid<sup>17)</sup> を生ずることから、こゝに置換の行われぬことは明かである。容易に racemi 化されることは知られているが4-位の OH に關する立体化學に就ては殆んど知られていない。pyrethrolone, cinerolone 共に右旋性であることは、両者が同一の立体化學的系列に屬することを示すものである。

#### § 5 pyrethrolones の側鎖の二重結合の位置

この問題は最も論争的となつた點であつて、前述の如く、初期の研究の價値は cinerin の發見によつて不確實となつた。LaForge<sup>24)</sup> は pyrethrolone 異性体を還元すると同一の tetrahydropyrethrolone となることを示している。Kuhn-Roth 酸化による terminal  $\text{CH}_3$  測定値は  $\text{CH}_3$  1 に相當するから側鎖の末端に  $\text{CH}_2=$  の存在が考えられる。初期の研究に基き LaForge<sup>6)</sup> は2ケの二重結合に對して共軛系を採用した。West は pyrethrolone semicarbazone が  $2655 \text{ \AA}$  に吸収の極大を示し ( $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$ )、他に又  $2310 \text{ \AA}$  の位置に吸収を示すが、之は  $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$  系とは別の側鎖に於ける conjugated diene system に由るものであることを證明した。従つて pyrethrolone は 3-methyl-2-penta-2':4'-dienyl-cyclopent-2-en-4-olone (VII) であつて 2' 位の二重結合に關して幾何異性が存在しなければならぬ。高い m. p. の semicarbazone を與える pyrethrolone は cis 型と考えられる。その理由は cis- 及 trans-piperylene との類似から trans-pyrethrolone は dienophile と Diels-Alder 型の附加を行うべきであるからである。この點に關して pyrethrolone 異性体に就て吟味した研究は報告されてないが、Haller<sup>37)</sup> は pyrethrolone が  $\alpha$ -naphthoquinone と反應しないことを發見し、又 West<sup>38)</sup> は pyrethrolone methylether が同様に dienophiles と反應しないことを示している。之等の實驗に於て高 m. p. の semicarbazone を生成する pyrethrolone の量が主であるとすれば pyrethrolone は cis 構造を有すべきである。pyrethrolone のオゾン分解に就ては報文が無い。初期の pyrethrolone preparation をオゾン酸化した際 formaldehyde の生成が記録されているが、之は不純物に由來すると看做されていた。acetaldehyde も生成するが之は pyrethrolone に由來すると信ぜられた。従

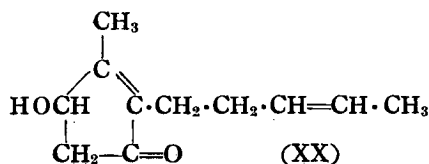
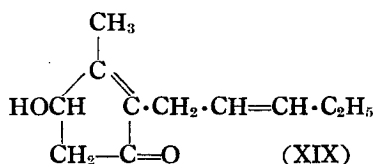


つて cumulated penta-2':3'-dienyl<sup>17, 25, 37, 38, 39)</sup> 或は conjugated penta-1':3'-dienyl<sup>18, 27, 40)</sup> 側鎖を含むものが考えられたが現在では否定されている。<sup>17)</sup> Staudinger は

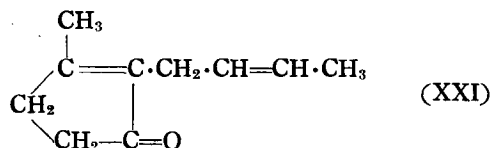


pyrethrolone acetate のオゾン酸化により malonic acid と一種の acetoxy acid  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5$  を分離した。後者は明かに (XVIII) で他の二重結合の位置が 2' であることを支持する。

pyrethrolone の terminal  $\text{CH}_3$  測定値は  $\text{CH}_3$  基 1 として計算した値より 10~20% 高く出る(逆が普通であるが)。それ故 LaForge<sup>21)</sup> は dihydro pyrethrolone といった物質が存在するのではないかと考えて居る。之に對する構造として考え得るものは (XIX) 及 (XX) のいずれかである。



cinerolone の側鎖に對して La Forge<sup>24)</sup> は but-2'-enyl 構造を推定した。Kuhn-Roth 酸化が terminal  $\text{CH}_3$  2 の値を示すからである。cinerolone semicarbazone が  $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$  system の吸収 (max.  $2655 \text{ \AA}$ ) のみを示すことから<sup>6)</sup> も上の構造は支持される。従つて cinerolone は 3-methyl-2-but-2'-enylcyclopent-2-en-4-olone (VIII) である。Harper は d-cinerolone をオゾン酸化して acetaldehyde と共に少量の formaldehyde を得た。その源は明らかでないが、痕跡の pyrethrolone に由來するか、或は恐らく but-3'-enyl 異性体の存在によるものと考えられる。然し主成分は but-2'-enyl 構造であることは確認されている。pyrethrolone とは異り cinerolone の OH は chloro-ketone を經て H と置換され cinerone (XXI)<sup>24)</sup> を生成する。

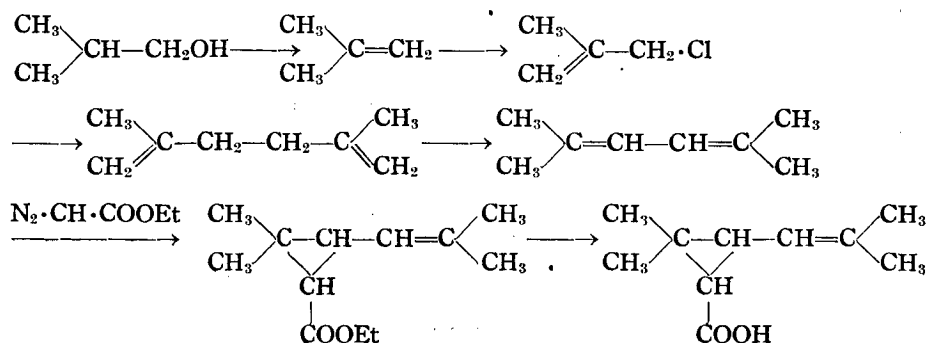


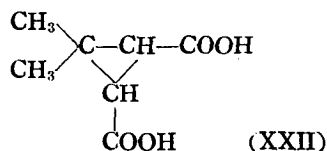
<sup>41)</sup> Harper は此構造を合成によつて確認せんとした。即ち methyl dec-8-en-2:5-dione-4-carboxylate を alkali で閉環し 3-methyl-2-but-2'-enylcyclopent-2-enone (XXI) としたが、その semicarbazone, p-nitrophenylhydrazone も共に m. p. の降下を來した。之はも

ともと *trans*-crotonaldehyde から誘導されたものであるから合成 ketone は *trans*-configuration を有つが爲である。Crombie は furan から出發してこの構造を確認している。<sup>42)</sup> 合成物の semicarbazone は高い m. p. を持ち、無色安定であるに反し、天然 cinerolone 及 cinerone のそれは黄色で分解し易い。故に天然 cinerone 従つて cinerolone は *cis*-configuration と結論せざるを得ない。之は LaForge が crotyl chloride から出發して (XXI) を合成し、その *p*-nitrophenylhydrazone の m. p. が天然物から誘導したものと一致したことから支持される。用いた crotyl chloride は恐らく *cis*-, *trans*-but-2-enyl 混合物で、そのうち *cis*-form が量的に大部分を占めていたのであろう。然し自然界には *cis*-, *trans*-pyrethrolone 共に存在するから *trans*-cinerolone も廣義の pyrethrolones 中に存在するかも知れない。

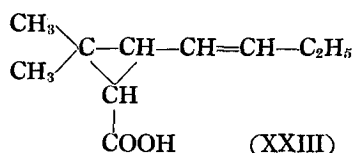
## § 6 第一菊酸

此の右旋性 monoterpenic acid  $C_{10}H_{16}O_2$  はその methyl ester と共に pyrethrin semicarbazone 混合物の  $NaOCH_3$  分解によつて Staudinger が初めて得たものであるが、現在では除虫菊抽出物を鹼化し、水蒸氣蒸溜或は石油エーテル抽出によつて簡単に得られる。発見の當初は液体と記載されたが、後に低 m. p. の結晶であることが判明した。<sup>43)</sup> 還元すると dihydro-acid を生じ之は pyrethrin I の還元により得られるものと同一のものである。<sup>44)</sup> オゾン酸化により 1-*trans*-caronic acid (XXII) と acetone を生成することからその構造は *d*-*trans*-2:2-dimethyl-3-isobutenyl cyclopropane-1-carboxylic acid (V) である。Staudinger は合成によつて之を確認せんとした。即ち 2,5-dimethylhexa-2,4-diene に ethyl diazoacetate を附加し、水解して *dl*-*cis*-form を單離したが *dl*-*trans* form は單離し得ず油狀母液のオゾン酸化によつて *dl*-*trans*-caronic acid を得て *dl*-*trans* 酸の存在を證明した。<sup>45)</sup> Harper は Ruzicka の方法を改良し、好收率で第一菊酸を得ることに成功し、synthetic pyrethrins の工業化を可能ならしめる一因を成した。著者も次の合成経路によつて第一菊酸を合成し、各反應階程の操作を改良し、收率を向上せしめ大量生産を可能ならしめた。<sup>46)</sup>





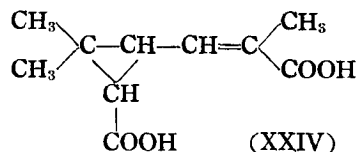
猶 2,5-dimethylhexadiene-2,4 の合成源として 2,5-dimethylhexanediole-2,4 が Reppe 反応によつて容易に得られるから、この経路からする合成も興味深い。Staudinger の研究に先だつて<sup>3)</sup>山本は日本産除虫菊から第一菊酸の異性体である pyrethronic acid を単離し、オゾン酸化によつて dl-trans-caronic acid と propionaldehyde を得たからその構造は



であるとした。然しその後の研究者でこの物質を単離したもの無く Gnadinger<sup>20)</sup>によれば日本産も Dalmatia 産も全く同一の pyrethrins を含み且又1923年には trans-caronic acid の光學的活性異性体に就ては記載が無いから m. p. だけで l-trans と dl-trans との區別は出来ぬ筈であるからその存在は疑わしい。

## § 7 第二菊酸

Staudinger が粗 pyrethrin semicarbazone を  $\text{NaOCH}_3$  で分解して、monomethyl, dimethylester と共に初めて得た右旋性、結晶の二鹽基酸である。此酸は古く藤谷によつて日本産除虫菊から得られたものであるが、現在では鹼化し第一菊酸を分離した残渣から容易に得られる。第二菊酸は  $\text{Br}_2$  を附加せず、又還元も困難であるから  $\alpha, \beta$ -不飽和酸であることが考えられ、オゾン酸化により、l-trans-caronic acid (XXII) と pyruvic acid を生ずることから (XXIV) の構造を持つことが證明された。<sup>44)</sup> monomethyl ester の構造はオゾン酸化生成物が l-trans-caronic acid と methyl pyruvate であることから (VI) であることが確められた。



同氏等は monomethyl ester と pyrethrolone との ester 化によつて得られたものが pyrethrin II であつて、この場合、第一菊酸のそれに相當する carboxyl 基が ester 化に關與するものと結論した。尤もこの ester と pyrethrolone とから再合成した pyrethrin II

は結晶性 semicarbazone を生成しない。<sup>49)</sup> 事實 pyrethrin II が monomethyl ester から誘導されたものであることは pyrethrin が methoxyl を含む事から證明された。<sup>4)</sup> <sup>50)</sup> Haller は後にこの事實を認め、又 Gillam<sup>21)</sup> の得た 100% pyrethrin II は正確な分析値を示した。<sup>33)</sup> Haller は methanol を含まぬ溶剤中で濃厚 pyrethrin II を水素化し dihydrochrysanthemum dicarboxylic acid monomethyl ester<sup>51)</sup> を得た。第二菊酸の側鎖の立体構造に就ては知られていない。又之を合成せんとする試も成功していない。

## S 8 pyrethrins の合成

pyrethrin I 及 II は pyrethrolone と第一菊酸或は第二菊酸モノ・メチル・エステルの鹽化物とから pyridine, quinoline の存在に於て benzene 中に縮合せしめて再合成されている。<sup>49, 52, 53)</sup> 再合成物は semicarbazone を生成しない點で天然物と異なるが tetrahydropyrethrin I 及 II は結晶性 semicarbazone を生成する。<sup>53)</sup> LaForge<sup>51)</sup> は dl- 及 d-pyrethrolone から pyrethrin I 及 II を又 dl- 及 d-cinerolone から cinerin I 及 II を合成したが、この内 d-keto-alcohol から得られた pyrethrin I 及 cinerin I のみが結晶性 semicarbazone を生成する。他の場合には合成物が diastereoisomer の混合物であるため semicarbazone の結晶が妨げられるのであろう。pyrethrin の全合成は pyrethrolone と cinerolone の合成如何に懸つている。<sup>54)</sup> Staudinger は pyrethrolone 合成に非常な努力を拂つたが、現在否定されている構造のものを得たのみであつた。事實 pyrethrolone の合成は今後に期待されているが、遠からず困難が克服されるであらう。<sup>36)</sup> Crombie は合成 dihydrocinerone, tetrahydropyrene に N-bromosuccinimide を作用させて得た 4-bromo-ketone を第一菊酸 Ag 鹽と benzene 中に處理して全合成 dihydrocinerin I, tetrahydropyrethrin I の racemic stereoisomers を得た。本法で cis-cinerone に N-bromosuccinimide を作用させて cinerin I を全合成せんとすると側鎖に置換が起り、實行出来ぬ。最近 LaForge<sup>55)</sup> は alkenyl-cyclopentenolone の合成に劃期的な成功を収めた。即ち alkenylacetone と ethyl carbonate を NaH, NaNH<sub>2</sub> 或は CH<sub>3</sub>ONa 等の存在に於て縮合せしめて得られる alkenyl-β-ketoacid Na 鹽を pyruvic aldehyde と縮合せしめて 3-hydroxy-2,5-diketone とし、之を pH 8~8.5 に於て閉環せしめると dl-2-alkenyl-3-methyl-cyclopent-2-en-4-olone を得る。著者等も本法を改良し好収率で各種 cyclopentenolones を合成した。cinerin I の合成物に就ては Harper が光學的分割に成功している。5-位に OH を持つ cinerin I の構造異性体も構造決定の過程に合成されていることは前述した。<sup>30)</sup>

## S 9 構造と殺虫力

pyrethrin I と II の殺虫力の比較には相反する結果が多く、試料の純度の不確なこと、殺虫試験法、藥液適用の形態、昆虫の種類と状態、數計學的吟味の欠除などの諸因子によつ

て異なるから、定性的價値の域を脱しないと言える。Staudinger<sup>49)</sup> は再合成 pyrethrin を用ひ、cock-roach に stomach poison として試験すると pyrethrin I は II よりもやゝ効力が大であるとし、Gnadinger<sup>58)</sup> も之を認めている。然るに Tattersfield<sup>52)</sup> は再合成 pyrethrin を Aphis rumicis に contact poison として適用すると pyrethrin I は II の約10倍強力であると報じ、Wilcoxon<sup>59)</sup> も A. rumicis に又 Martin<sup>60)</sup> も Tribolium castaneum に就て同じ結論を得ている。又 housefly の knock-down に就ても相矛盾したデータが報告されている。<sup>61, 62, 63)</sup> pyrethrolone の側鎖を還元すると殺虫力を減ずることが知られているが、LaForge<sup>51)</sup> の再合成 pyrethrin に就き Gersdorff が Campbell turn table method により housefly に對して行つた結果を挙げると次の如くである。

| Side chain<br>of acid              |           | Position of<br>acid | Side chain of<br>keto-alcohol                                          |         | Relative<br>toxicity |
|------------------------------------|-----------|---------------------|------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------|
| Me <sub>2</sub> C=CH               | (d-trans) | 4                   | CH <sub>2</sub> ·CH=CH·HC=CH <sub>2</sub>                              | d or dl | 100                  |
| Me <sub>2</sub> C=CH               | "         | 4                   | CH <sub>2</sub> ·CH=CH·Me                                              | "       | 67                   |
| Me <sub>2</sub> CH·CH <sub>2</sub> | "         | 4                   | CH <sub>2</sub> ·CH=CH·CH=CH <sub>2</sub>                              | "       | 50                   |
| Me <sub>2</sub> CH·CH <sub>2</sub> | "         | 4                   | CH <sub>2</sub> ·CH=CH·Me                                              | "       | 33(29)               |
| MeOOC·CMe : CH                     | "         | 4                   | CH <sub>2</sub> ·CH=CH·CH=CH <sub>2</sub>                              | "       | 25                   |
| MeOOC·CMe : CH                     | "         | 4                   | CH <sub>2</sub> ·CH=CH·Me                                              | "       | 16.5                 |
| Me <sub>2</sub> C=CH               | "         | 5                   | CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> —CH=CH <sub>2</sub>                   | dl      | 12                   |
| Me <sub>2</sub> C=CH               | "         | 5                   | CH <sub>2</sub> ·CH=CH·Me                                              | dl      | 8                    |
| Me <sub>2</sub> C=CH               | "         | 4                   | CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> ·Me | d or dl | <3                   |

Reed<sup>36)</sup> も全合成 racemi dihydrocinerin 及 tetrahydropyrethrin の毒性に就て同じ傾向を観察している。Gersdorff<sup>65)</sup> が LaForge の合成法による alkenyl-rethrin に就て行つた housefly に對する毒性試験 (mortality) の結果は次表の如くである。

| Side chain of<br>keto-alcohol                                      | Acid       | relative<br>toxicity |
|--------------------------------------------------------------------|------------|----------------------|
| CH <sub>2</sub> ·CH=CH·CH <sub>3</sub>                             | natural(d) | 1.48                 |
| CH <sub>2</sub> ·CH=CH <sub>2</sub>                                | natural(d) | 6.64                 |
| Standard pyrethrin                                                 |            | 1.00                 |
| CH <sub>2</sub> ·CH=CH·CH <sub>3</sub>                             | cis(dl)    | 0.379                |
| CH <sub>2</sub> ·CH=CH·CH <sub>3</sub>                             | trans(dl)  | 0.399                |
| CH <sub>2</sub> ·CH=CH <sub>2</sub>                                | cis(dl)    | 1.80                 |
| CH <sub>2</sub> ·CH=CH <sub>2</sub>                                | trans(dl)  | 1.81                 |
| Standard pyrethrin                                                 |            | 1.00                 |
| CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> ·CH=CH <sub>2</sub>               | natural(d) | 0.614                |
| CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>                | "          | 3.46                 |
| CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> ·CH <sub>3</sub> | "          | 0.168                |
| CH <sub>2</sub> ·CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>               | "          | 0.208                |

Standard pyrethrin 1.00

(allylrethrin の毒性に就ては Nash, Moore, Bishopp, Dove 参照)

著者等は全合成による  $\text{CH}_3-$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5-$ , 側鎖を有つものに就て housefly の knock-down を験するとかかなりの効力を示すことを知つた。keto-alcohol 及第一菊酸は單獨では毒性を示さないが、第一菊酸誘導体には可成の毒性を示すものもある。著者等は第一菊酸の各種アルコール類 ester 約50種に就て毒性を検したが、天然物の  $\frac{1}{4} \sim \frac{1}{10}$  程度の効力を示すものしか得られなかつた。mammalia に對し無毒であると言われている pyrethrin 類中、全合成 allylrethrin の rat に對する毒性試験の報告があるのみであるが、之によると、食餌に混じて投與し、又 aerosol に曝しても内臓諸器官に認め得べき病理的變化を見出し得ず、生長は阻害されなかつたという。

#### § 10 變質と分析法

菊粉、石油エキスを日光、空氣に曝すと殺虫力を減ずることは知られている。酸化防止劑の添加によつて分解を防ぐ特許もある。Campbell は pyrethrin を日光に曝して、分析では pyrethrin I 及 II を示すが、<sup>71)</sup> 重くして石油エーテル不溶の殺虫力の無い樹脂を生成することを報告しているが Farmer <sup>72)</sup> によると二重結合に隣る methylene 基の反應性のため、酸素が作用して一種の hydroperoxide を生じ、次で接觸連鎖反應により重合若しくは二重結合を飽和するような分解が起る。cinerolone, pyrethrolone も linolic acid, linolenic acid と同じく  $\text{C}=\text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}=\text{C}$  を含むから  $\alpha$ -methylene 基の反應性のため自己酸化を起し易い。LaForge <sup>48)</sup> は合成 but-3'-enyl cinerin は but-2'-enyl cinerin よりも毒性強く、然も自己酸化に對してより安定であるという。著者等の低級 alkyl-rethrin は此點に關し極めて安定であることは言う迄もない。allylrethrin の安定度に關しては、65°C 以下に於ては紫外線の介在無き場合、本質的影響は無く、空氣を通入しても殆んど變化しないが、95~96° に於ては暗黒に於ても著しく分解する。然し天然物よりは可成に安定である。高濃度に貯藏する場合 allylrethrin は天然物より安定であるが、<sup>74)</sup> 低濃度では殊んど差異は認められなかつた。

pyrethrin を ester の形態のまゝで定量する方法としては最近 Hestrin, Lord 等が hydroxylamine との反應生成物が  $\text{FeCl}_3$  と coloured complex を作ることからその吸収を spectrophotometer で測定する操作を發表して居るが、現在运行われているのは鹼化して第一菊酸を水蒸溜し滴定する Seil 法<sup>77)</sup>及武居法<sup>78)</sup>である。本法操作中、第一菊酸が水蒸溜により變成し誤差を生ずることが考えられるから、Holady <sup>79)</sup> の提案する如く、石油エーテルで抽出する方がよいと思われる。第一菊酸に Denige's solution を作用せしめる mercury reduction method <sup>80)</sup> も行われているが、本法は化學量論的でなく、指定された操作を嚴守し

ても、猶操作による偏差が大きく影響する可能性があり、多量の還元性物質を含む市販合成物には全く適用出来ない。最近 Moore<sup>74)</sup> は keto-alcohol の CO に hydroxylamine を反應せしめ、過剰の hydroxylamine を  $\text{FeCl}_3$  の如き多價金屬を還元せしめるか、或は比色、滴定などによつて測定する方法を行つている。又紫外線吸収の極大を測定する。Gillam<sup>81)</sup> 及 Beckley<sup>82)</sup> の方法は迅速簡易であつて、Harper 等も之を支持している。

## 文 献

- 1) 藤谷：東醫雜. **21**, 23.
- 2) U. S. : Dept. Agr. Bull. 824, 1926.
- 3) 山本：東化. **40**, 126, 1919; 日化. **44**, 311, 1923.
- 4) Helv. **7**, 177, 1924.
- 5) J. Org. Chem. **9**, 242, 1944; **10**, 106, 1945.
- 6) Soc. 1946, 463.
- 7) J. Org. Chem. **2**, 56, 1937; ibid. 308.
- 8) Gilman : Soc. 1942. 671. Woodward : private. letter.
- 9) Gersdorff : Ind. Eng. Chem. **21**, 1251, 1929; Neu. Seifensieder Ztg. **29**, 790.
- 10) Martin : Chem. & Ind. **56**, 119, 1937; J. Agr. Sci. **28**, 456, 1938; **31**, 178, 1941.
- 11) Barthel : Soap. **20**, No. 7, 121, 1944; Ind. Eng. Chem. (Anal.) : **17**, 529, 1945.
- 12) Grant : U. S. P. 1,945,235; West. B. P. 493,074.
- 13) LaForge : J. A. C. S. **57**, 1893, 1935.
- 14) idem : U. S. P. 2050974.
- 15) idem : U. S. P. 2044502.
- 16) idem : J. Org. Chem. **1**, 38, 1936.
- 17) Staudinger : Helv. **7**, 212, 1924.
- 18) LaForge : J. A. C. S. **58**, 1777, 1936.
- 19) Wilcoxon : Contrib. Boyce. Thompson Inst. **5**, 115, 1933; Ripert : C. r. **200**, 2219, 1935.
- 20) Gnadinger : J. A. C. S. **51**, 3054, 1929; Hobson, J. Agr. Sci., **19**, 266, 1929.
- 21) Gillam : Soc., 1942, 671.
- 22) Fawcett : B. P. 459541.
- 23) Goodhue : U. P. 2358392.
- 24) J. Org. Chem., **10**, 114, 1945.
- 25) Staudinger : Helv. **7**, 236, 1924.
- 26) idem : ibid. 245.
- 27) Soc., 1942, 486, 671; 1944, 49.
- 28) LaForge : J. Org. Chem. **7**, 416, 1942.
- 29) idem : ibid. **10**, 222, 1945.
- 30) J. A. C. S. **69**, 186, 1947.
- 31) Harper : Soc. 1950, 971—978.
- 32) J. A. C. S. : **69**, 2932, 1947.
- 33) Haller : J Org. Chem. **2**, 49, 1937; Soap. **17**, No. 1, 95, 1941; **19**, No. 4, 100, 1943.

- 34) Soloway : J. A. C. S. **69**, 979, 1947.
- 35) *ibid.* 2074.
- 36) Nature. **162**, 222, 1948.
- 37) J. Org. Chem. **2**, 546, 1938.
- 38) J. A. C. S. **58**, 1061, 1936.
- 39) J. Org. Chem. **4**, 569, 1939; **5**, 48, 430, 1940; **6**, 208, 1941; J. A. C.S. **62**, 1621.
- 40) Ruzicka : Helv. **16**, 1208, 1933.
- 41) Soc., 1946, 892.
- 42) Soc., 1950, 1152—1160.
- 43) J. A. C. S. **70**, 3707, 1948.
- 44) Helv. **7**, 201, 1924.
- 45) Wilcoxon : Contrib. Boyce Trompson. Inst. **8**, 175, 1936.
- 46) Helv. **7**, 390, 1924.
- 47) Soc., 1945, 283.
- 48) 未發表
- 49) Ruzicka : Helv. **7**, 448, 1924.
- 50) Ind. Eng. Chem. (Anal). **7**, 343, 1935.
- 51) J. Org. Chem. **12**, 199, 1947.
- 52) Tattersfield : J. Agr. Sci 1929, **19**, 266.
- 53) Haller : J. A. C. S. **59**, 1678, 1937.
- 54) Helv. **7**, 377, 1924; *ibid.* 406, 442.
- 55) J. A. C. S. **71**, 3165 1949.
- 56) 著者未發表
- 57) Soc., 1950, 3552—3563.
- 58) J. A. C. S. **51**, 3054, 1929; **52**, 3300, 1930.
- 59) Contrib. Boyce. Thompson. Inst. **5**, 115, 1933; **8**, 183, 1936.
- 60) Ann. Appl. Biol. **30**, 293, 1943.
- 61) Sullivan : Soap. **14**, No. 9, 101, 1938.
- 62) *idem* : J. Econ. Ent. **31**, 276, 1938.
- 63) Green : J. Soc. Chem. Ind. **61**, 173, 1942.
- 64) J. Econ. Ent, **40**, 878, 1947.
- 65) J. Econ. Ent. **42**, 532, 1949.
- 66) *ibid.* **43**, 207, 1950.
- 67) Agr. Chem. Aug. **22**, 1950.
- 68) Soap : **25**, No. 10, 118, 161, 1949.
- 69) 著者未發表
- 70) Starr : Soap, **26**, 139, 1950.
- 71) Gnadinger : "Pyrethrum Flowers". 155.
- 72) Cf. Waters : Chemistry of Free Radicals.
- 73) Campbell : J. Sci. Food. Agr. **1**, 137—9, 1950.
- 74) Moore : Soap. 1950, Aug. 106.



- 75) J. Biol Chem. **180**, 249 (1949).
- 76) Pyrethrum Post. vol **2**, No. 2, 5, 1951
- 77) Soap : **10**, No. 5, 89, 1934 ; Chem. Trade. J. **95**, 168, 1934.
- 78) 武居 : 農化, **16**, 366.
- 79) Ind. Eng. Chem. **19**, 386, 1938.
- 80) Contrib. Boyce. Thompson. Inst. ; **8**, No. 3, 175, 1936 ; Ind. Eng. Chem. (Anal). **10**, 5, 1938
- 81) J. Soc. Chem. Ind. **63**, 23, 1944.
- 82) Pyrethrum Post. **2**, No. 1, 23, 1950.
- 83) Soc. 1944, 239.

(昭和26年5月4日受理)