

Studies on the Syntheses of the Pyrethrin Analogues and their Biological Activities. Saburo TAKAI (OHNO-Laboratory, Institute for Chemical Research, Kyoto University) Received July 15, 1962. *Botyu-Kagaku*, 27, 51, 1962. (with English résumé, 64)

9. Pyrethrin 類縁化合物の合成 および その殺虫力に関する研究 武居三郎 (京都大学 化学研究所 大野研究室)* 37. 7. 15. 受理

Pyrethrin 類縁化合物の中で天然 pyrethrin 類の菊酸成分 以外の酸成分をもつ化合物を種々合成し その殺虫力をイエバエについて調べた所 3,4-methylenedioxyphenyl-cyclopropane-1-carboxylic acid 類の (±)-allethronyl ester 類は、いずれも顕著な殺虫力を示した。中でも 2,2-dimethyl-3-(3,4'-methylenedioxyphenyl)-cyclopropane-1-carboxylic acid を酸成分とする (±)-allethronyl ester は、天然 pyrethrin 類と同程度の強い殺虫力を示したので、この酸の幾何異性体を分別して、その幾何構造を決定し、さらにより殺虫力の強い酸成分であった *trans* 酸を光学分割して後おのおの光学異性体の絶対構造を決定した。これら化学的構造を基礎にして pyrethrin 類の酸成分の化学構造と殺虫力の関係について論じた。

除虫菊の殺虫成分 pyrethrin 類は、その卓越した殺虫力、比類なき速効性、広範囲の昆虫への適用性、人畜に対する無毒性など、殺虫剤としての必要な条件をほとんどすべて備えているので 古くから愛用され 多くの優れた合成殺虫剤の出現した今日でも、なおその需要は増加の一途をたどっている。

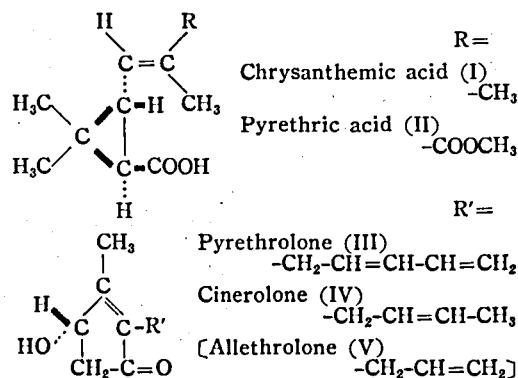
Pyrethrin 類の化学的研究は1907年藤谷¹⁾によって始められたが1924年に至り Staudinger 等²⁾が卓越した研究業績を発表し現在の pyrethrin 化学の基礎を確立した。その後特に第二次世界大戦後の pyrethrin 化学の発展は目覚ましく多くの国際的な研究の結果 1959年に発表された勝田等³⁾の研究を最後として天然 pyrethrin 類の化学構造はすべての点で決定されてしまった。

これらの化学構造の決定のために順次合成も行われ天然 pyrethrin 類の各成分はもちろんのこと、これらの異性体なども多数合成され現在ではこれらの不斉合成の研究までが行われている。

このような幾多の貴重な研究の結果、天然pyrethrin 類は第1図に示したように cyclopropane 環をもった

2種の酸成分(菊酸類)と cyclopentenolone 環をもった2種の alcohol 成分(rethrolone 類)の組合せによって出来る4種の ester すなわち第2図に示したように2種の pyrethrin 類と2種の cinerin 類の混合物であり、これらはすべて同系統の幾何構造と絶対構造をもっている。

Figure 1. Chemical structures of the four constituents of "Pyrethrins" (and Allethrin)

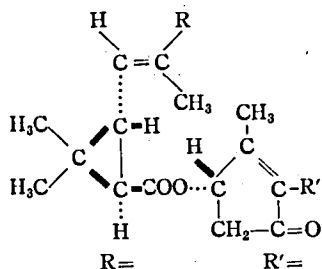


このように天然 pyrethrin 類は C, H, O の三元素のみから成っており、その組合せによって化学的に興味ある構造をなしているばかりでなく化学構造と殺虫力の関係を調べる上でも非常に興味深い対象であるので多くの研究がなされて来た。

天然 pyrethrin 類の各成分の相対殺虫力比は第1表に示したが化学構造と殺虫力の関係をさらに詳しく調べるために多くの異性体や類縁化合物が合成されて来

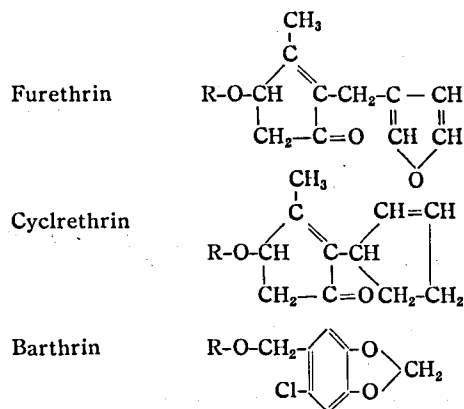
* 本論文は、著者が京都大学 大学院 農学研究科 農芸化学専攻学生として研究を行い学位論文として提出したものの一部である。なおこの研究に関する実験は 京都大学 化学研究所において大野稔教授、井上雄三助教授の御指導のもとに行った。また化学研究所の武居三吉 名誉教授、農学部の中島稔教授には 指導教官として御指導いただいた。ここに諸先生に厚くお礼申上げる。また種々の御援助や御討論をいただいた化学研究所の武居および大野 両研究室、農学部の 農薬化学および農産製造学 両研究室の方々の御厚情に感謝する。

Figure 2. Chemical structures of "Pyrethrins" (and allethrin)

Pyrethrin I (VI) $-\text{CH}_3, -\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ Pyrethrin II (VII) $-\text{COOCH}_3, -\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ Cinerin I (VIII) $-\text{CH}_3, -\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ Cinerin II (IX) $-\text{COOCH}_3, -\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ [Allethrin (X)] $-\text{CH}_3, -\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ (VI) (+)-S-cis-Pyrethronyl-
(+)-1R: 3R-*trans*-chrysanthemate(VII) (+)-S-cis-Pyrethronyl-
(+)-1R: 3R-*trans*, *trans*-pyrethrate(VIII) (+)-S-cis-Cineronyl-
(+)-1R: 3R-*trans*-chrysanthemate(IX) (+)-S-cis-Cineronyl-
(+)-1R: 3R-*trans*, *trans*-pyrethrate[(X) (±)-Allethronyl-
(±)-*cis*, *trans*-chrysanthemate]Table 1. Relative effectiveness of natural pyrethrin components^{4,5)}

	KD	LD
Pyrethrum extract	1.00	1.0
Pyrethrin I (VI)	0.78	1.0
Pyrethrin II (VII)	2.05	1.5
Cinerin I (VIII)	0.60	0.4-0.5
Cinerin II (IX)	0.75	0.5-0.6

Figure 3.

R = (±)-*cis*, *trans*-chrysanthemoyl-

た。これらのうち酸成分として天然または合成第一級酸を用いた ester 類のなかには顕著な殺虫力を示すものが比較的多く発見され、とくに第2図に示した allethrin⁶⁾や第3図に示した furethrin⁷⁾, cyclrethrin⁸⁾, barthrin⁹⁾などは天然 pyrethrin 類と比肩する殺虫力を示した。

なかでも allethrin(X)は第2表に示したように天然 pyrethrin 類以上の殺虫力を示し、その上安定でもあるので現在では工業的に生産され広く実用に供されている。

Table 2. Relative effectiveness of natural pyrethrins, allethrin and α-(±)-*trans*-allethrin (LD)¹⁰⁾

Pyrethrum extract	1.23
Allethrin	2.86
α-(±)- <i>trans</i> -Allethrin	1.00

また、この allethrin はすべての立体異性体の混合物であるので立体異性体間の殺虫力の関係を調べるために各成分がおのおの分離、分割され純粋な立体異性体8種が合成され、その相対殺虫力比は第3表のように調べられている。

Table 3. Relative effectiveness of allethrin isomers (LD)¹⁰⁾

Configuration of		Relative effectiveness
acid moiety	alcohol moiety	
(+)- <i>trans</i> -	(+)-	100
(-)- <i>trans</i> -	(-)-	0.5
(+)- <i>trans</i> -	(-)-	25
(-)- <i>trans</i> -	(+)-	2
(+)- <i>cis</i> -	(+)-	48
(-)- <i>cis</i> -	(-)-	0.2
(+)- <i>cis</i> -	(-)-	12
(-)- <i>cis</i> -	(+)-	0.8

このように pyrethrin 類の alcohol 成分を天然以外の alcohol 成分で置換した類縁化合物では殺虫力を示すものが比較的多く見出されたが酸成分を天然以外の酸成分で置換した類縁化合物では天然 pyrethrin 類ほどの殺虫力を示すものは全く得られず天然酸成分の立体異性体を酸成分としたものでも、その殺虫力は極端に低下してしまうので、天然酸成分以外の酸成分でこれと同程度の殺虫力を示すものの発見は困難視されていた。

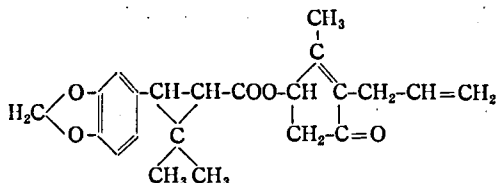
しかしながら第3表に示したように酸成分の化学構造が殺虫力に及ぼす影響は alcohol 成分のそれよりは

るかに大きく酸成分の化学構造と殺虫力の関係を調べる上からもある程度の殺虫力を示す酸成分の出現が望まれていた。

著者はこのような観点から天然酸成分以外の酸成分をもち、しかも天然 pyrethrin 類と比肩し得るような殺虫力を示す pyrethrin 類緑化合物を合成するために現在までに行われて来た研究を再検討して殺虫力を示すために酸成分がもたなければならない条件を調べ、その条件に適合するような酸成分を種々合成し最も殺虫力の強い alcohol 成分 (±)-allethrolone と ester 化してイエバエについて殺虫力を比較した。

この結果 cyclopropane 環に methylenedioxyphenyl 基をもった carbon 酸を酸成分とする一連の化合物がある程度の殺虫力を示すことを見出した。その中でも第4図に示した 2,2-dimethyl-3-(3',4'-methylenedioxyphenyl)-cyclopropane-1-carboxylic acid を酸成分とするものは天然 pyrethrin 類と同程度の殺虫力を示すことが明らかとなった。

Figure 4.



著者はこのように天然 pyrethrin 類と全く異なった化学構造の酸成分をもち、しかも天然 pyrethrin 類と同程度の殺虫力を示す pyrethrin 類緑化合物を初めて合成しさらにこれらの化学構造と殺虫力の関係を調べた。

平面構造と殺虫力

Pyrethrin 類の酸成分を菊酸類以外の酸成分で置換した類緑化合物で天然 pyrethrin 類と同程度の殺虫力を示すものは全く知られていない。著者は現在までに合成された各種の酸成分について、その平面構造と殺虫力の関係を調べ菊酸類より強い殺虫力を示す酸成分の合成を試みた。

菊酸類は cyclopropane 環をもつことが大きな特徴の一つであるが cyclopropane は有用な麻酔剤として用いられていることから見ても pyrethrin 類の脂溶性を助けて、その特異的な速効性の一役をはたす重要なものと考えられる。Staudinger 等²⁾はこの環の開裂した第一菊酸の構造異性体を合成したがその天然 "rethrolone" ester 類は全く殺虫力を示さなかったと報告している。また LaForge 等²⁹⁾も同様な酸成分やこの環の代りに二重結合をもつ酸成分等を合成しその

(±)-allethrolone ester の殺虫力を調べたが、やはりこれらのものはいずれも殺虫力を示さなかった。従って彼等は pyrethrin およびその類緑化合物が殺虫力を示すための酸成分の絶対条件の一つとして cyclopropane 環をもつことを挙げている。しかしながら Metcalf²⁷⁾はこれらの結果を検討し Staudinger 等の合成したもののうち炭素五員環をもった一種の酸成分が殺虫力を示すことを指摘し carboxyl 基に対して α, β-不飽和環があれば、ある程度の殺虫力を示すのではないかと考察している。勝田等²⁸⁾は第一菊酸の立体特異的な反応によって cyclobutane 環をもった異性体を合成したが、この (±)-allethrolone ester の殺虫力は非常に低下したと報告している。またこれらの一連の研究で勝田等²⁸⁾は cyclopropane 環と carboxyl 基の間に methylene 基が入った homo 第一菊酸を合成したがその (±)-allethrolone ester の殺虫力はやはり極端に低下してしまった。

これらのことから著者は pyrethrin 類緑化合物が殺虫力を示すためにはその酸成分は cyclopropane 環をもちしかも carboxyl 基はその環に直接ついていなければならないと考えた。

次に酸成分が殺虫力を示すために問題となる構造は cyclopropane 環に共役した二重結合の存在である。Staudinger 等²⁾は第一菊酸の二重結合を飽和すると殺虫力がなくなると報告したが LaForge 等²⁹⁾は allethrin について同様な実験を行い allethrin の酸成分の側鎖二重結合が飽和されるとその殺虫力は均になることを指摘し、この二重結合の存在は allethrin およびその類緑化合物の殺虫力に重要な役割をはたしているであろうと結論している。その他にも彼等は多くの酸成分を合成したが cyclopropane 環に共役した二重結合をもつものではある程度の殺虫力を示すものがあつたが、二重結合があつても共役していないものは、いずれも殺虫力を示さなかった。また Gersdorff 等³⁰⁾は第一菊酸の二重結合を飽和したものについて、正確な殺虫試験の結果致死力は低下するが致落下仰転力はほとんど変わらないと報告している。

これらの事実から著者は酸成分の cyclopropane 環に共役した二重結合は致落下仰転力には直接関係しないが、致死力に密接な関係をもつから虫体に吸収された後に、その受容体との生化学的反應に關与する際の重要な働きをなすものと考え、酸成分が殺虫力を示すためには cyclopropane 環と共役した二重結合またはその他の何んらかの不飽和性の存在が必要であろうと考えた。

第三に問題となる構造は菊酸類の methyl 基特に cyclopropane 環上の2つの methyl 基の存在である。第一菊酸においてこの methyl 基がない類緑化合

物の殺虫力は極端に低下することが知られている。Elliott¹⁹⁾ はこれについて この methyl基の存在は分子の形に大きな影響を与え 昆虫の受容体と適合しやすくなるためであろうと結論しているが 単にこれだけでなく溶解性の相違等も関連しているものと考えられる。従って著者は酸成分に methyl 基が多いほど殺虫力も強くなるものと考えた。

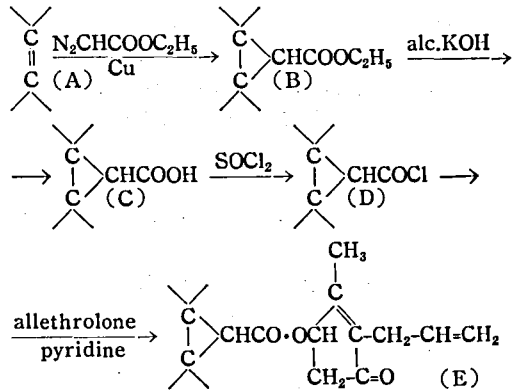
以上のような検討の結果著者は cyclopropanecarboxylic acid で cyclopropane 環に共役した位置に不飽和性をもち、同じ環に methyl 基をなるべく多くもったものを合成すれば必ずしも菊酸類より強い殺虫力を示す酸成分が得られると考えた。特に現在までに合成された酸成分が直鎖または側鎖をもった carboxylic acid または cyclopropanecarboxylic acid 等であったので脂環または芳香環をもった cyclopropanecarboxylic acid を合成し、これを殺虫力が最も強くしかも比較的得やすい(±)-allethrolone と ester 化してその殺虫力をイエバエについて調べることにした。

Cyclopropanecarboxylic acid の合成法は種々知られているが著者の目的とする酸成分を合成するためには二重結合をもつ化合物への脂肪属 diazo 化合物の附加反応が最も適している。脂肪属 diazo 化合物も種々あるが主に用いられるものとして diazomethane, diazoethane, dimethyl diazomethane, ethyl diazoacetate 等がある。これらの diazo 化合物はいずれも非常に分解しやすく特に前三者は常温では使用出来ないで適当な溶媒のなかで低温で反応を行い pyrazoline を合成したのちこの pyrazoline を加熱分解して cyclopropane 環を合成しなければならない。著者の合成を試みた酸成分についてはこの熱分解の際の収量が悪いので余り良い方法とは考えられなかった。Ethyl diazoacetate も比較的分解しやすく 55° 以上では急激な発泡を伴って分解するので蒸溜の際には厳重な注意が必要であった。しかしながら銅粉または硫酸銅等の存在下で 110~120° で二重結合をもつ化合物上に滴下する場合は 直接二重結合と反応し cyclopropane 環を作るので収量もよく危険率も少なかった。即ち 著者は第5図に示すように二重結合をもった化合物に銅粉を若干加え必要ならば温度規制と溶剤をかねて石油を加え 110~120° で ethyl diazoacetate を滴下し反応終了後得られた ethyl cyclopropanecarboxylate を加水分解しその酸成分を抽出し適当な溶剤で再結精製して目的とする cyclopropanecarboxylic acid を合成した。この酸の構造を確認するために元素分析、水素添加、brom 添加等の諸方法を適当に用いた。合成した酸類の構造式は第6図と第7図に示した。

これらの酸類の(±)-allethrolone esterの合成は酸

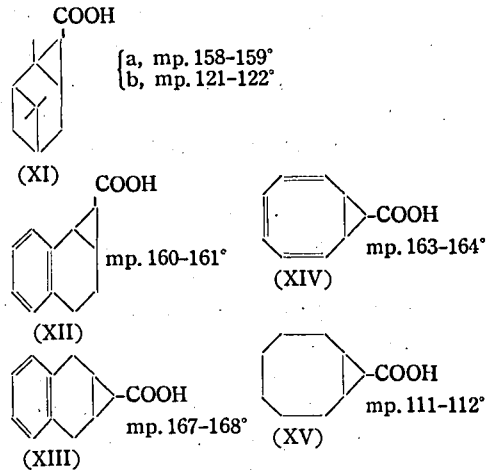
類を thionylchloride で酸塩化物としこれを pyridine の存在下で(±)-allethrolone と ester 化し 生成した中性成分を流下 chromatograph 法で精製した。これらの ester 類は赤外分光分析で確認した。

Figure 5.



これらの ester 類の殺虫試験はイエバエについて実験の項に述べる方法によって行った。第6図に示す酸成分をもつものはいずれも殺虫力を認めなかったが第7図に示したものでは殺虫力を示すものが多くその大体の傾向は第7図に併記したようであった。

Figure 6.



これらの cyclopropanecarboxylic acid 類を合成する場合に著者は前のような酸成分が殺虫力を示すために 備えなければならない 種々の条件の外に 脂環または芳香環も何んらかの生理作用をもつようなものを選び さらに diazo 化合物と反応して cyclopropane 環を形成するような二重結合をもつ化合物を探した。

このような配慮にもかかわらず合成した酸成分(XI)~(XV) は上述のように全く殺虫力を示さなかった。

Figure 7.

(XVI)		mp. 84-85°	KD% 0.0	LD -
(XVII)		mp. 121-122°	0.0	+
(XVIII)		{a, mp. 144-145° b, mp. 121-122°	67.9 0.0	+++ +
(XIX)		mp. 128-129°	0.0	+
(XX)		mp. 131-132°	100	+++
(XXI)		{a, mp. 170-171° b, mp. 134-135°	100 100	+++ +++
α -($\pm$)- <i>trans</i> -Allethrin			100	+++

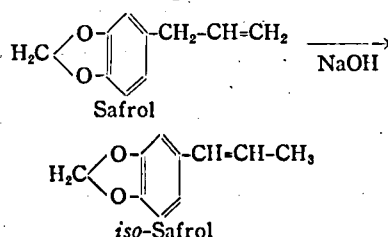
次に著者は第7図に示したようなmethylenedioxy-phenyl 基をも cyclopropanecarboxylic acid 類の合成を試みた。この methylenedioxyphenyl 基は天然 pyrethrin 類の共力剤として知られる多くの化合物がもっており pyrethrin 類の生理作用に当然何んらかの大きな役割をはたしているものと考えられている。

Methylenedioxyphenyl 基をもちしかも著者の目的とする酸成分を合成するために適した最も得やすい化合物は safrol である。しかしながらこの safrol は benzene 環の不飽和性と cyclopropane 環を合成するために必要な二重結合が共役していないのでこれに ethyl diazoacetate を附加して得た cyclopropanecarboxylic acid (XIX) も当然不飽和性と cyclopane 環が共役せず 前述の著者が考察した理論からしても殺虫力を示すことは余り期待出来なかったが殺虫試験の結果第7図に併記したように若干の致死力を示した。

このことから cyclopropane 環と benzene 環が共役すれば、より強い殺虫力を示すものが得られることが期待された。このような酸成分 (XX) を得るために著者は safrol を異性化して iso-safrol を得 これに ethyl diazoacetate を附加させることにした。iso-Safrol はその化学構造からみて2種の *cis*, *trans* 幾

何異性体の存在が考えられ蒸溜によってこれを分別したと報告した文献³¹⁾があるが著者がこれを試みた結果

Figure 8.



報告されている各沸点溜分は IR において完全に一致し、またこの各溜分に ethyl diazoacetate を附加して得た cyclopropanecarboxylic acid も、全く同じものであった。従って iso-safrol を蒸溜にのみよって幾何異性体を分別することは不可能であり 前述の文献が誤っていることを知った。このようにして合成した酸成分 (XX) は期待したように強い殺虫力を示したので、さらに詳細にその殺虫力比を調べた結果第4表に示したように α -($\pm$)-*trans*-allethrin に比べて致落下仰転力は0.4倍、致死力は0.18倍の値を示した。この値は菊酸類およびその近縁化合物を酸成分とするもの以外で全く化学構造の異なる酸成分をもつものとしては現在までに得られた最も強い殺虫力を示すものである。

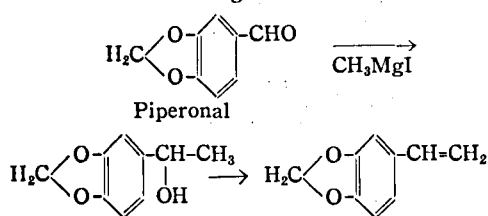
さらに著者はこの酸成分 (XX) を他の方法で得るために ethyl piperonylideneacetate に diazoethane を反応させたが目的とする pyrazolin は得られなかった。

Table 4. Relative effectiveness of ($\pm$)-allethrolone esters of the acid (XX) and (XXIb), and α -($\pm$)-*trans*-allethrin

	KD	LD
The ester of (XX)	0.40	0.18
The ester of (XXIb)	1.21	1.48
α -($\pm$)- <i>trans</i> -Allethrin	1.00	1.00

上述の iso-safrol に ethyl diazoacetate を反応させ酸成分 (XX) を得る方法は収量(約11%)が余り良くなかったので 著者は iso-safrol より反応性が良いと考えられる 1-vinyl-3,4-methylenedioxybenzene³²⁾ を第9図に示したように piperonal と methylidide から Grignard 反応によって得た alcohol を脱水して合成した。この 1-vinyl-3,4-methylenedioxybenzene は予想通り非常に反応性が強く蒸溜後一昼夜室温に放置しただけでも完全に重合してしまった。これに ethyl diazoacetate を反応させれば酸 (XVIII) を好

Figure 9.



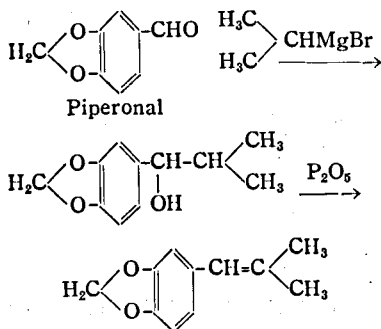
収量で得られるがこの酸を methanol と chloroform を用いて分別再結を繰り返すと融点 $144\sim 145^\circ$ の酸 (XVIIIa) と $121\sim 122^\circ$ の酸 (XVIIIb) に分別し得た。この各々の酸 (XVIII) は上述の酸 (XX) より methyl 基が1つ少なく予想通り酸成分 (XX) より殺虫力は弱かった。

次に著者ははたしてこれらの methylenedioxyphenyl 基が殺虫力に何らかの役割をはたしているか否かを調べるために上述の酸成分 (XVIII) および (XX) と似た化学構造をもちしかも methylenedioxy 基のない酸成分の合成を試みた。そして (XVIII) に対応して methylenedioxy 基のない (XVI) を styrene と ethyl diazoacetate から合成した (XX) に対応して methylenedioxy 基の代りに methoxy 基をもつ (XVII) を anethol と ethyl diazoacetate から合成した。この酸類 (XVI) および (XVII) を酸成分とする (±)-allethrolone ester はやはり全く殺虫力を示さなかった。

以上のことから著者は methylenedioxyphenyl 基と cyclopropane 環が共役しておりしかも cyclopropane 環に methyl 基が多くある酸成分を合成すれば必ずより殺虫力の強いものが得られると考えた。

そこで著者は第10図に示したように piperonal と

Figure 10.

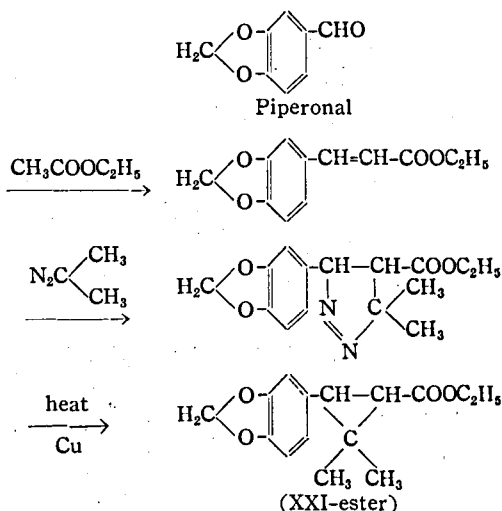


iso-propylbromide から Grignard 反応で alcohol を得て、これを脱水して 1-(*iso*-but-1'-enyl)-3,4-methylenedioxybenzene を好収量で合成し、これに ethyl diazoacetate を反応させて酸成分 (XXI) を得た。この (XXI) を ether と methanol を用いて分別

再結すると融点 $170\sim 171^\circ$ の酸 (XXIa) と $134\sim 135^\circ$ の酸 (XXIb) に分別し得た。

この酸 (XXI) を別の方法で得るために第11図に示すように ethyl piperonylideneacetate と dimethyl-diazomethane を反応させて 4²-pyrazoline ester を得た。この pyrazoline ester を銅粉の存在下で加熱分解すると (XXI) の ethyl ester が得られたがこの段階の収量(22%)が非常に悪いので最終の収量が悪くなり上記の合成法より良い方法とは考えられなかった。その上この方法では (XXIa) は得られず (XXIb) のみが得られた。このことから著者は (XXIa) はより不安定な *cis*-酸であり (XXIb) はより安定な *trans*-酸であろうと推測した。

Figure 11.

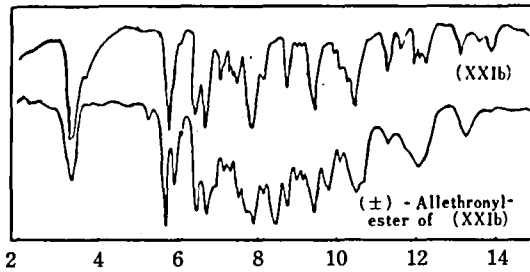


この酸 (XXI) を酸成分とする (±)-allethrolone ester の殺虫力は予想通り非常に強く特に (XXIb) を酸成分とするものは第4表に示したように α-(±)-*trans*-allethrin と比べて致落下仰振力は1.21倍 致死力は1.48倍という驚異的な殺虫力を示した。この値はほぼ天然 pyrethrin 類と同程度の殺虫力を示すものであり酸成分が菊酸類以外の pyrethrin類緑化合物としては初めて得られた驚異的な値である。

この酸成分 (XXIb) とその (±)-allethrolone ester の IR は第12図に示した。

以上の実験の結果著者が合成した酸成分の平面構造と殺虫力の関係を考察すると酸成分が環に直接 carboxyl 基をもつ cyclopropanecarboxylic acid であること以外に cyclopropane 環と共役した不飽和性の存在 同じ環上の methyl 基の数 methylenedioxy 基の存在等がその殺虫力を強く支配していることを知った。

Figure 12.



即ち第7図において酸(XIX)と(XX)は構造異性体であるが(XX)の方が殺虫力強いのは phenyl 基と cyclopropane 環が共役していること、または cyclopropane 環に methyl 基が存在していることによると考えられるが酸(XVIII)と(XIX)において(XVIII)はこの methyl 基がないのに(XIX)より殺虫力強いことを考え合わせると(XIX)と(XX)の殺虫力の差は cyclopropane 環と phenyl 基が共役しているか否かの違いによるものと考えられる。

上述のように第一菊酸の cyclopropane 環に共役する二重結合を飽和するとその殺虫力は急激に低下することを考え合わせるならば cyclopropane 環に二重結合かまたは不飽和性が共役していることは殺虫力を示すための重要な要素と考えられる。

次に cyclopropane 環上の methyl 基の数と殺虫力の関係は(XVIII), (XX), (XXI)を比較すれば明らかにその数が増加すれば殺虫力は比例的に強くなる。従って(XXI)の cyclopropane 環上の他の位置に、もっと methyl 基をふやすことによって、より殺虫力が強くなることも考えられ今後の研究が期待される。

第三に著者が合成した酸成分のうちで殺虫力示すものはすべて methylenedioxyphenyl 基をもっていたがこの基の殺虫力へおおよそ影響は(XVI)と(XVIII)または(XVII)と(XX)を比較しても明かなように相当大きなことがわかる。この methylenedioxyphenyl 基をもつ化合物で天然 pyrethrin 類と強い共力効果を示すものが多くあるので著者の合成した殺虫力示す酸成分がこの基をもつことも考え合わせれば methylenedioxyphenyl 基と pyrethrin の関係について何んらかの関連付けが出来るようになるかも知れない。

以上のように著者は菊酸類以外の酸成分をもちしとも天然 pyrethrin 類と同程度の殺虫力示す pyrethrin 類緑化合物を初めて合成しその酸成分の化学構造と殺虫力の関係を調べることににより初めて酸成分の化学構造と殺虫力の関係について新しい知見を得た。

幾何構造と殺虫力

天然菊酸類は前述のようにいずれも cyclopropane 環に関して *trans*-構造をもっているがこの幾何異性体を初めて合成した Staudinger 等¹⁾はその天然 rethrolone ester がほとんど殺虫力を示さないことを見出した。その後多くの研究者により allethrolone を alcohol 成分とする ester について同様のことが確認されてきた。Elliott¹⁹⁾は第3表に示したように allethrin の全異性体の殺虫力比を調べたが酸成分の幾何構造の差のみに基づく殺虫力の差は *cis*-酸 : *trans*-酸 = 1:2 となり、このことは酸成分と alcohol 成分の光学性がそれぞれ同じである場合には常に同じ傾向にあることを見出した。そしてこれは幾何構造の相違によって分子の形が変り *trans*-型のもの方が *cis*-型のものより昆虫の受容体に受け入れられやすいのでより強い殺虫力を示すのであろうと結論した。

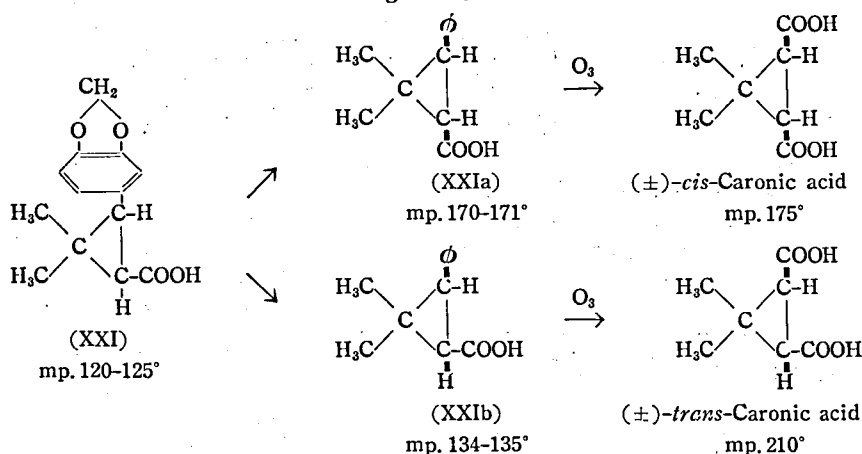
著者はこのような結論が正しいものであるならば当然著者が新らしく合成した前述の酸成分のうちで cyclopropane 環に関して幾何異性体のあるものでは *trans*-構造のものは *cis*-構造のものと比べて約2倍の殺虫力を示さなければならないと考えた。

そこでこの幾何構造と殺虫力の関係を調べるために著者の合成した新らしい酸成分のうちで幾何異性体が存在し、しかも最も殺虫力の強い 2,2-dimethyl-3-(3',4'-methylenedioxyphenyl)-cyclopropane-1-carboxylic acid(XXI)を取り上げて幾何異性体を分別し、その幾何構造を決定すると共にそれらの(±)-allethrolone ester の殺虫力を調べ allethrin において知られた酸成分の幾何構造と殺虫力の関係と比較した。

粗製の 2,2-dimethyl-3-(3',4'-methylenedioxyphenyl)-cyclopropane-1-carboxylic acid(XXI)は融点120~125°を示すが第13図に示すように ether と ethyl acetate 等を用いて分別再結を繰り返すと融点170~171°酸(XXIa)と134~135°酸(XXIb)に分別し得た。

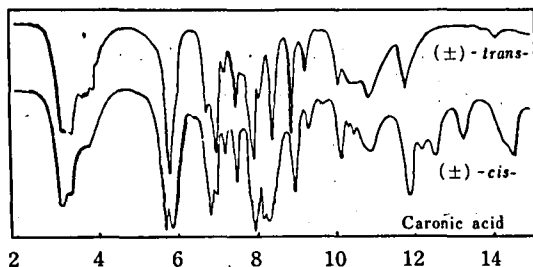
この2種の酸は分析などから明らかに幾何異性体であり(XXIb)がより安定な *trans*-酸であろうことは前にも述べたがこれを証明するためにこれらの酸を ozone 酸化してすでにその幾何構造が確定している caronic acid に導いて同定したいと考えた。しかしながらこれらの酸が benzene 環をもち一般に行われている条件下の ozone 酸化では benzene 環は開裂しないので種々の条件を検討し実験を繰り返した結果酢酸溶媒中で40°,8時間 ozone gas を通じることにより初めて ozone 酸化されることを見出した。このような激しい条件で酸(XXIa)と(XXIb)をそれぞれ

Figure 13.



ozone 酸化し得られた ozone 化物を 30% 過酸化水素水で加水分解すると (XXIa) からは (±)-*cis*-caronic acid がまた (XXIb) からは (±)-*trans*-caronic acid が得られた。このようにして得た 2 種の caronic acids は標準試料との混融試験において何れも融点降下を示さず IR もそれぞれ完全に一致した。この IR は第 14 図に示した。

Figure 14.



従って前者 (XXIa) は 3,4-methylenedioxyphenyl 基と carboxyl 基が cyclopropane 環の平面に対して同じ方向にある *cis*-型の (±)-*cis*-酸また他方 (XXIb) は (±)-*trans*-酸であることが決定した。

このおのおのの酸 (XXIa) と (XXIb) の (±)-allethrolone ester の殺虫力を調べた結果は第 5 表のようになった。

このように (XXIa) の ester は (XXIb) のものと比べて約半分の殺虫力しか示さず allethrin におけるのと全く同じ傾向を示した。

この結果から pyrethrin 類およびその近縁化合物についてののみわれていた酸成分の幾何構造と殺虫力の関係は著者が合成した菊酸以外の酸成分をもつ類縁化合物についても当てはめ得ることが判った。従って

Table 5. Relative effectiveness of (±)-allethrolone esters of the acid (XXIa) and (XXIb), and (±)-*cis*- and (±)-*trans*-allethrin

	KD	LD
The ester of (XXIa)	1.00	1.00
The ester of (XXIb)	1.75	2.36
(±)- <i>cis</i> -Allethrin		1.00
(±)- <i>trans</i> -Allethrin		2.08

pyrethrin およびその類縁化合物では酸成分の cyclopropane 環に関する幾何構造の相違は殺虫力に強い影響を与え alcohol 成分が同じであれば (±)-*cis*-酸の ester は (±)-*trans*-酸のものの約半分の殺虫力しか示さないといえる。

絶対構造と殺虫力

Pyrethrin 類の絶対構造と殺虫力の関係についてはすでに Staudinger 等²⁹⁾も注目していたが これらの絶対構造の決定は比較的小く 1954年に Crombie 等³⁰⁾が先ず第一菊酸の絶対構造を さらに 1958年になって井上等²³⁾が第二菊酸の絶対構造を また alcohol 成分については 1959年になって勝田等³¹⁾がそれぞれ決定した。

これらの絶対構造の決定より先に Gersdorff 等⁴⁰⁾は第一菊酸の光学異性体の (±)-allethrolone ester についてその殺虫力を比べ (±)-*trans*-酸よりのものは (±)-*trans*-酸のそれに比べてほとんど殺虫力を示さないと報告したが LaForge 等²⁵⁾はさらに精製した酸を用いて同様な実験を行った結果 (±)-*trans*-酸のものは (±)-*trans*-酸の 50 倍の殺虫力を示すことを報告した。Elliott¹⁹⁾も allethrin の全異性体の相対殺虫力比を調べた結果 第 3 表に示したように その酸成分の光学性のみによる殺虫力の差は酸成分の幾何構造と

alcohol 成分の光学性が同じであるならば (+)-酸は (-)-酸の 40~50 倍も殺虫力が強いことを認めている。そこでこの差は pyrethrin 類の分子の形が幾何構造の相違におけるよりも大きく変わるために幾何構造の相違が殺虫力に与えるよりもさらに大きい影響を与えるのであらうと推論している。

これらのことは幾何構造の場合と同様に著者が合成した酸成分についてもいえるはずであり (+)-*trans*-酸を酸成分とするものは (-)-*trans*-酸のものに比べてより強い殺虫力を示すことが期待された。

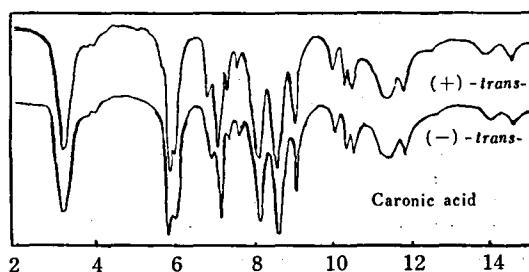
そこで著者が合成した酸成分のうちで幾何構造も決定し しかも最も殺虫力の強い酸成分 (±)-*trans*-2, 2-dimethyl-3-(3', 4'-methylenedioxyphenyl)-cyclopropane-1-carboxylic acid (XXIb) についてその光学異性体を分割し ozone 酸化によって構造既知の caronic acid と同定してその絶対構造を決定すると共に それらの (±)-allethrolone ester の 殺虫力を調べ allethrin における関係と比較した。

(±)-*trans*-2, 2-Dimethyl-3-(3', 4'-methylenedioxyphenyl)-cyclopropane-1-carboxylic acid (XXIb) の種々の光学活性の塩基との塩を分別結晶法で分別再結したが quinine, ephedrine, burcine 等を塩基として用いた場合には光学分割し得なかった。そこで塩基性の強い塩基として phenylethylamine を合成しこれを酒石酸を用いて光学分割し⁴⁾ この光学活性の phenylethylamine を用いて (XXIb) を光学分割すると融点 102~103° の (+)-(XXIb) と (-)-(XXIb) に分割し得た。この酸をおのおのの激しい条件下で ozone 酸化すると (+)-(XXIb) からは (-)-(1*R*:3*R*)-caronic acid をまた (-)-(XXIb) からは (+)-(1*S*:3*S*)-

-caronic acid を得たので (+)-(XXIb) は (+)-(1*R*:3*R*)-2, 2-dimethyl-3-(3', 4'-methylenedioxyphenyl)-cyclopropane-1-carboxylic acid であることが、また (-)-(XXI) は (-)-(1*S*:3*S*)-酸であることが決定した。これらの絶対構造は第15図に示した。

著者の得た (+)-(1*S*:3*S*)-caronic acid と (-)-(1*R*:3*R*)-caronic acid の IR は第16図に示した。

Figure 16.

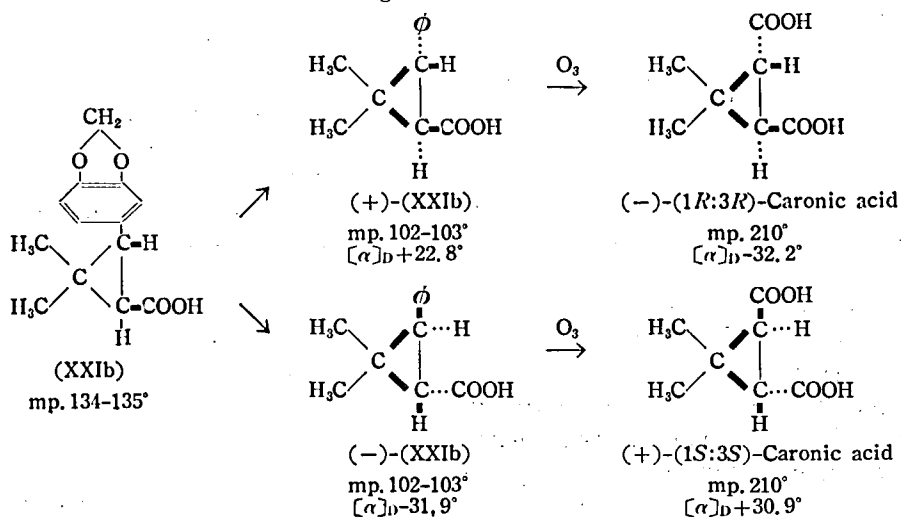


このおのおのを酸成分とする (±)-allethrolone ester の殺虫力は第 6 表に示したようであつた。

Table 6. Relative effectiveness of the (±)-allethrolone esters of (+)- and (-)-(XXIb), and (+)- and (-)-*trans*-allethrin

	KD	LD
The ester of (+)-(XXIb)	33.3	20.9
The ester of (-)-(XXIb)	1.0	1.0
(+)- <i>trans</i> -Allethrin		50.0
(-)- <i>trans</i> -Allethrin		1.0

Figure 15.



このように酸成分の光学性の相違 即ち絶対構造の相違はその殺虫力に非常に大きな違いを示し著者の合成した酸成分(XXIb)においても(+)-酸 即ち(1R:3R)-構造のものは(-)-酸 即ち(1S:3S)-構造のもの20~30倍もの殺虫力を示した。このことから現在までは第一菊酸についてのみ明らかであった光学異性体間の殺虫力の関係はその適用範囲を広げ得ることとなった。

実 験

この論文中の融点や沸点等は補正していない。また alcohol 成分として用いた(±)-allethrolone は紫外線分光分析の結果99.5%以上の純度のものであった。

Cyclopropanecarboxylic acid 類 およびその(±)-allethrolone ester の一般的合成法とその殺虫試験法

第5図に示した様に二重結合をもった化合物(A)を逆流冷却管、滴下漏斗、温度計をつけた三頸フラスコに入れ銅粉と必要ならば溶剤および温度規制剤として石油(110~120°)を適量加えこれを攪拌しながら110°まで加熱し滴下漏斗から当量または当量以下の ethyl diazoacetate を徐々に滴下する。滴下にしながら激しい発泡と発熱がおこるので内部の温度が110~120°に止まる様に滴下速度を調整し全量を滴下し終わった後もなお発泡がなくなるまでこの温度をたもつ。反応終了後反応物を冷却し加えた銅粉を濾別除去した後残液を分留し加えた石油と未反応の化合物(A)を回収すると求める ethyl cyclopropanecarboxylate(B)とその他の重合体などが残留する。この残留物は重合物や不純物の混入のために一般に褐色または黒褐色の粘重なものでありさらに分留を繰り返せば純度の高い ester (B) が得られるが、これらの ester (B) は相当高い沸点を示し余り高温では重合や分解のおそれがあるので残留物に不純物が混在したまま理論量の2倍の酒精を加えて湯浴上で2~3時間煮沸 加水分解し酒精を回収後 ether を適量加えて飽和重曹水で酸成分を充分除去しこの水溶液を稀硫酸で酸性としてその酸成分を ether で抽出し ether 溶液を乾燥した後 ether を回収すると求める cyclopropanecarboxylic acid(C) とその他の重合体などが残る。この残留物は不純物の混入のために褐色または黒褐色の粘重な液体となっているが適当な溶剤と必要ならば脱色炭を使って再結精製を繰り返すと純粋の酸(C)が得られた。

この酸(C)を適量の chloroform に溶解し2倍当量の thionylchloride を加えて2~3時間煮沸して塩素化し反応後 chloroform と過剰の thionylchloride を減圧回収除去すれば酸塩化物(D)が残留する。この残留物は酸塩化物として次の反応に用いるには充分純粋

であるのでこれを適量の benzene に溶解し用いた酸(C)の80%当量の(±)-allethrolone と少量の pyridine を加えて24時間室温に放置する。これに ether を適量加え飽和食塩水、飽和重曹水、稀塩酸、飽和食塩水の順で充分洗滌し ether 溶液を乾燥後 ether と benzene を回収除去すれば求める ester(E)を得る。この ester を精製するために活性 alumina を吸着剤とし石油 ether(30~40°)を展開剤、石油 ether:ether = 3:1 を溶出剤として流下 chromatograph 法を行いその屈折率の一定の区分を集めた。これらの ester(E)は無色または淡黄色の粘重な液体であった。

合成した ester(E)の殺虫試験は大野研究室で前研究室以来長年にわたり純粋に飼育したイエバエ (*Musca domestica* L.) の羽化後4~5日のものを用い1%石油溶液として噴霧降下装置法³⁹⁾によりその30分後の致落下仰転率を測定しまた1% acetone 溶液として精密微量注射器による点滴処理法³⁹⁾によりその24時間後の致死力の傾向を調べた。なおこれらのなかで特に殺虫力の強い酸成分(XX)と(XXIb)をもつものについては適当な濃度の acetone 溶液として精密微量注射器を用いる点滴処理法によりその致落下仰転率および致死率を求めこれを Bliss の probit 法に従って整理し^{35,36)}その KD_{50} および LD_{50} の値から相対殺虫力比を求めた。この結果は上述のようである。

Tricyclo-2, 8, 8-trimethyl-[4, 1, 1, 0^{2,4}]-octa-3-carboxylic acid (XI) : 2-Pinene 13.6g に銅粉 0.5g 石油 10g を加え常法の様に ethyl diazoacetate 11.4g を反応させ加水分解後その酸成分を methanol で分別再結し二種の酸 (XIa) と (XIb) を得た。

(XIa) 無色塊状結晶

mp. 158~159° 収量 0.24g (1.3%)

$C_{12}H_{18}O_2$ 計算 C, 74.19 H, 9.34

実測 73.86 9.16

(XIb) 無色板状結晶

mp. 121~122° 収量 0.65g (3.4%)

$C_{12}H_{18}O_2$ 計算 C, 74.19 H, 9.34

実測 74.31 9.54

(XIa) と (XIb) の (±)-allethrolone ester :

(XIa) 0.24 および (XIb) 0.65g に常法の様にそれぞれ thionylchloride 0.5g と 0.8g を反応させ得られた酸塩化物に(±)-allethrolone 0.15g と 0.41g と pyridine 2 滴ずつを加えて放置しその中性成分を精製して (XI) の (±)-allethrolone ester を得た。

(XIa) の (±)-allethrolone ester

n_D^{20} 1.5175 収量 0.13g

(XIb) の (±)-allethrolone ester

n_D^{20} 1.5200 収量 0.51g

2, 3-Benznorcarane-7-carboxylic acid (XII) :

3,4-Dihydronaphtalene³⁷⁾ 13g に銅粉 0.5g, 石油 10g を加え常法の様に ethyl diazoacetate 11.4g を反応させ加水分解後その酸成分を methanol で再結精製して酸 (XII) を得た。

無色立方体結晶 mp. 160~161° 収量 3g (16%)

$C_{12}H_{12}O_2$ 計算 C, 76.75 H, 6.34

実測 76.90 6.45

(XII) の (±)-allethrolone ester :

(XII) 0.85g に常法の様に thionylchloride 1.2g を反応させ得られた酸塩化物に (±)-allethrolone 0.55g と pyridine 2 滴を加えて放置しその中性成分を精製して (XII) の (±)-allethrolone ester を得た。

n_D^{20} 1.5658, 収量 0.58g

3,4-Benznorcarane-7-carboxylic acid (XIII) :

1,4-Dihydronaphtalene³⁸⁾ 13g に銅粉 0.5g 石油 10g を加えて常法の様に ethyl diazoacetate 11.4g を反応させ加水分解後その酸成分を methanol で再結精製して酸 (XIII) を得た。

無色柱状結晶, mp. 167~168°, 収量 0.95g (5%)

$C_{12}H_{12}O_2$ 計算 C, 76.75 H, 6.34

実測 76.74 6.64

(XIII) の (±)-allethrolone ester :

(XIII) 0.94g に常法の様に thionylchloride 1.2g を反応させ得られた酸塩化物に (±)-allethrolone 0.61g と pyridine 2 滴を加えて放置しその中性成分を精製して (XIII) の (±)-allethrolone ester を得た。 n_D^{20} 1.5630, 収量 0.35g

Bicyclo-[6,1,0]-nona-2,4,6-triene-9-carboxylic acid (XIV)³⁹⁾ :

Cyclooctatetraene 26g に銅粉 1g を加え常法の様に ethyl diazoacetate 21g を反応させた後分留により (XIV) の ethyl ester を得た。

bp. 96~114°/4.5mm, n_D^{20} 1.5175, 収量 11g (46%) この ester を加水分解後その酸成分を ethanol で再結精製して酸 (XIV) を得た。 無色柱状結晶, mp. 163~164°, 収量 6g (45%)

(XIV) の (±)-allethrolone ester :

(XIV) 0.81g に常法の様に thionylchloride 1.2g を反応させ得られた酸塩化物に (±)-allethrolone 0.61g と pyridine 2 滴を加えて放置しその中性成分を精製して (XIV) の (±)-allethrolone ester を得た。

n_D^{20} 1.5382, 収量 0.54g

Bicyclo-[6,1,0]-nonane-1-carboxylic acid (XV)³⁹⁾ :

(XIV) 2.7g を ethanol 20ml に溶解し Raney-Ni 3g を触媒として水添し触媒を濾別除去後 ethanol で再結精製して酸 (XV) を得た。

無色板状結晶, mp. 111~112°, 収量 2.5g (88%)

(XV) の (±)-allethrolone ester :

(XV) 0.4g に常法の様に thionylchloride 0.6g を反応させ得られた酸塩化物に (±)-allethrolone 0.31g と pyridine 2 滴を加えて放置しその中性成分を精製して (XV) の (±)-allethrolone ester を得た。

n_D^{20} 1.5195, 収量 0.45g

2-Phenylcyclopropane-1-carboxylic acid (XVI) :

Styrene 10.3g に銅粉 0.5g 石油 10g を加え常法の様に ethyl diazoacetate 11.4g を反応させ加水分解後その酸成分を methanol で再結精製して酸 (XVI) を得た。

無色柱状結晶, mp. 84~85°, 収量 6g (37%)

$C_{10}H_{10}O_2$ 計算 C, 74.05 H, 6.22

実測 74.13 6.33

(XVI) の (±)-allethrolone ester :

(XVI) 1.12g に常法の様に thionylchloride 1.6g を反応させ得られた酸塩化物に (±)-allethrolone 0.85g と pyridine 2 滴を加えて放置しその中性成分を精製して (XVI) の (±)-allethrolone ester を得た。 n_D^{20} 1.5518, 収量 0.33g

2-(Methoxyphenyl)-3-methylcyclopropane-1-carboxylic acid (XVII) :

Anethol 19.9g に銅粉 0.5g 石油 10g を加え常法の様に ethyl diazoacetate 11.4g を反応させ加水分解後その酸成分を methanol で再結精製して酸 (XVII) を得た。

無色微細結晶, mp. 121~122°, 収量 5g (24%)

$C_{12}H_{14}O_3$ 計算 C, 69.88 H, 6.84

実測 69.78 6.93

(XVII) の (±)-allethrolone ester :

(XVII) 2.06g に常法の様に thionylchloride 0.6g を反応させ得られた酸塩化物に (±)-allethrolone 1.02g と pyridine 2 滴を加えて放置しその中性成分を精製して (XVII) の (±)-allethrolone ester を得た。 n_D^{20} 1.5455, 収量 0.5g

2-(3',4'-Methylenedioxyphenyl)-cyclopropane-1-carboxylic acid (XVIII) :

1-Vinyl-3,4-methylenedioxybenzene³²⁾ に銅粉 0.5g 石油 10g を加え常法の様に ethyl diazoacetate 14.6g を反応させた後分留によって (XVIII) の ethyl ester を得た。

bp. 145°~150°/1mm, n_D^{20} 1.5305

bp. 150°~153°/1mm, n_D^{20} 1.5205

この各分留を加水分解後その酸成分を chloroform と methanol で再結精製して主に低沸点部から高融点のまた高沸点部から低融点の二種の酸 (XVIII) を得た。 (XVIIIa) 無色針状結晶, mp. 144~145°, 収量 2.5g (9.5%)

$C_{11}H_{10}O_4$ 計算 C, 64.07 H, 4.89

実測 64.11 4.81

(XVIIIb) 無色針状結晶, mp. 121~122°,

収量 2.5g (9.5%)

$C_{11}H_{10}O_4$ 計算 C, 64.07 H, 4.89

実測 64.32 5.05

(XVIII) の (±)-allethrolone ester :

(XVIIIa) と (XVIIIb) おのおの 1.03g に常法の様に thionylchloride 1.2g ずつを反応させ得られた酸塩化物に (±)-allethrolone 0.61g と pyridine 2 滴ずつを加えて放置しその中性成分を精製して (XVIIIa) と (XVIIIb) の (±)-allethrolone ester を得た。

(XVIIIa) の (±)-allethrolone ester

n_D^{25} 1.5642, 収量 0.5g

(XVIIIb) の (±)-allethrolone ester

n_D^{25} 1.5410, 収量 0.5g

2-Piperonylcyclopropane-1-carboxylic acid (XIX):

Safrol 32.4g に銅粉 1g を加え常法の様に ethyl diazoacetate 11.4g を反応させ加水分解後その酸成分を methanol で再結精製して酸 (XIX) を得た。

無色柱状結晶, mp. 128~129°, 収量 1.1g (5%)

$C_{12}H_{12}O_4$ 計算 C, 65.44 H, 5.49

実測 65.30 5.94

(XIX) の (±)-allethrolone ester :

(XIX) 0.55g に常法の様に thionylchloride 0.6g を反応させ得られた酸塩化物に (±)-allethrolone 0.3g と pyridine 2 滴を加えて放置しその中性成分を精製して (XIX) の (±)-allethrolone ester を得た。

n_D^{25} 1.5470, 収量 0.25g

2-Methyl-3-(3',4'-methylenedioxyphenyl)-cyclopropane-1-carboxylic acid (XX) :

iso-Safrol 32.5g に銅粉 1g を加え常法の様に ethyl diazoacetate 11.4g を反応させ加水分解後その酸成分を methanol で再結精製して酸 (XX) を得た。

無色柱状結晶, mp. 131~132°, 収量 2.5g (11%)

$C_{12}H_{12}O_4$ 計算 C, 65.44 H, 5.49

実測 65.57 5.66

(XX) の (±)-allethrolone ester :

(XX) 0.55g に常法の様に thionylchloride 0.6g を反応させ得られた酸塩化物に (±)-allethrolone 0.3g と pyridine 2 滴を加えて放置しその中性成分を精製して (XX) の (±)-allethrolone ester を得た。

n_D^{25} 1.5428, 収量 0.5g

2,2-Dimethyl-3-(3',4'-methylenedioxyphenyl)-cyclopropane-1-carboxylic acid (XXI) :

Piperonal と iso-propylbromide から Grignard 反応で 1-(3',4'-methylenedioxyphenyl)-2-methylpropanol を合成しこれを脱水して得た 1-(iso-but-1'-

enyl)-3,4-methylenedioxybenzene 60g に銅粉 3g と石油 60g を加えて常法の様に ethyl diazoacetate 39g を反応させた後分溜により (XXI) の ethyl ester を得た, bp 139~141°/0.25mm, 収量 43g (50%)

この ester を加水分解後その酸成分を methanol で再結精製して酸 (XXI) を得た。

無色塊状結晶, mp. 120~125°, 収量 33g (43%)

この酸をさらに ether と ethyl acetate で分別再結して二種の酸 (XXIa) と (XXIb) を得た。

(XXIa) 無色立方状結晶,

mp. 170~171°, 収量 4.9g (6.4%)

$C_{13}H_{14}O_4$ 計算 C, 66.65 H, 6.02

実測 66.50 5.90

(XXIb) 無色柱状結晶,

mp. 134~135°, 収量 14.5g (19%)

$C_{13}H_{14}O_4$ 計算 C, 66.65 H, 6.02

実測 66.37 6.11

Ethyl piperonylideneacetate 2.9g に xylene 10g を加えて溶解し-10~-20°で dimethyldiazomethane 3g を反応させ反応終了後 xylene を回収し ethyl acetate で再結精製して 4²-pyrazoline ester を得た。淡黄色粉状結晶, mp. 142~143°, 収量 2.2g (52%)

$C_{15}H_{18}O_4N_2$ 計算 C, 62.05 H, 6.25 N, 9.65

実測 62.02 6.31 9.65

この pyrazoline ester 2g に銅粉 0.5g を加え 170~190°にまで加熱分解し (XXI) の ethyl ester を得た, bp. 130~131°/0.2mm, n_D^{25} 1.5340, 収量 0.4g (22%)

この ester を加水分解後その酸成分を methanol で再結精製して (XXIb) を得た。この (XXIb) は前法で合成したものと IR は完全に一致し混融試験の結果融点降下を示さなかった。

(XXI) の (±)-allethrolone ester :

(XXIa) と (XXIb) をおのおの 2.3g に常法の様に thionylchloride 2.4g ずつを反応させ得られた酸塩化物に (±)-allethrolone 1.2g と pyridine 2 滴ずつを加えて放置しその中性成分を精製して (XXIa) と (XXIb) の (±)-allethrolone ester を得た。

(XXIa) の (±)-allethrolone ester

n_D^{25} 1.5410, 収量 1.45g

(XXIb) の (±)-allethrolone ester

n_D^{25} 1.5450, 収量 1.8g

2,2-Dimethyl-3-(3',4'-methylenedioxyphenyl)-cyclopropane-1-carboxylic acid 類 (XXI) の ozone 酸化 :

(XXI) 0.40g に酢酸 50ml を加え 40°で 8 時間 ozone gas を通じて酸化する。酢酸を回収除去後残留物に 30% 過酸化水素水 2ml を加えて 12 時間放置し減圧下過酸化水素水を回収除去しさらに 30% 過酸化水素水 2ml

を加えて12時間放置する。過酸化水素水を同様に除去した後水を加えて残留物を再結精製すると目的とする caronic acid が得られた。

(XXIa) の ozone 酸化 :

(XXIa) 0.47g を常法の様に ozone 酸化して (±)-cis-caronic acid を得た。

無色針状結晶, mp. 174~175°, 粗収量 0.2g (63%)

$C_7H_{13}O_4$ 計算 C, 53.16 H, 6.37
実測 53.13 6.41

(XXIb) の ozone 酸化 :

(XXIb) 0.47g を常法の様に ozone 酸化して (±)-trans-caronic acid を得た。

無色針状結晶, mp. 207~208°, 粗収量 0.27g (85%)

$C_7H_{13}O_4$ 計算 C, 53.16 H, 6.37
実測 53.34 6.45

2,2-Dimethyl-3-(3',4'-methylenedioxyphenyl)-cyclopropane-1-carboxylic acid(XXIb)の光学分割:

(XXIb) 22.16g を methanol 100ml に溶解し (−)-phenylethylamine 11.5g を methanol 20ml に溶解したものに加え24時間放置する。出た結晶を濾別採集後残液をさらに濃縮し24時間放置する。同様な操作を繰り返し集めた塩約 15g をさらに同様に再結して mp. 165~166° のものを集めた。

無色針状結晶, $[\alpha]_D^{20}$ -22.94 (ethanol, c 2.31),
収量 9.10g

$C_{21}H_{23}N$ 計算 C, 70.96 H, 7.09 N, 3.94
実測 71.10 7.18 3.90

この塩を 2N 塩酸で加水分解しその酸成分を ether で再結精製して (−)-(XXIb) を得た。mp. 102~103°, 無色針状結晶, $[\alpha]_D^{20}$ -31.88° (ethanol, c 4.14),
収量 3.2g

$C_{13}H_{14}O_4$ 計算 C, 66.65 H, 6.02
実測 66.69 5.95

(−)-塩を集めた残査を 2N 塩酸で加水分解し酸成分 16.3g を methanol 80ml に溶解し (+)-phenylethylamine 8.4g を methanol 20ml に溶解したものに加え上述と同様にして mp. 165~166° の塩を集めた。

無色針状結晶, $[\alpha]_D^{20}$ +22.81 (ethanol, c 1.14),
収量 8.26g

$C_{21}H_{23}O_4N$ 計算 C, 70.96 H, 7.09 N, 3.94
実測 70.80 7.19 4.16

この塩を 2N 塩酸で加水分解し酸成分を ether で再結精製して (+)-(XXIb) を得た。mp. 102~103°, 無色針状結晶, $[\alpha]_D^{20}$ +32.18° (ethanol, c 2.02),
収量 1.7g

$C_{13}H_{14}O_4$ 計算 C, 66.65 H, 6.02
実測 66.88 6.07

(+)-(XXIb) の (±)-allethrolone ester :

(+)-(XXIb) 1.5g に常法の様に thionylchloride 2.4g を反応させ得られた酸塩化物に (±)-allethrolone 0.78g と pyridine 2 滴を加えて放置しその中性成分を精製して (+)-(XXI) の (±)-allethrolone ester を得た。

n_D^{20} 1.5205, $[\alpha]_D^{20}$ +3.75 (ethanol, c 4.00),
収量 1.62g

(−)-(XXIb) の (±)-allethrolone ester :

(−)-(XXIb) 2.34g に常法の様に thionylchloride 2.4g を反応させ得られた酸塩化物に (±)-allethrolone 1.2g と pyridine 4 滴を加えて放置しその中性成分を精製して (−)-(XXIb) の (±)-allethrolone ester を得た。

n_D^{20} 1.5230, $[\alpha]_D^{20}$ -4.00 (ethanol, c 4.00),
収量 2.27g

(+)-(XXIb) の ozone 酸化 :

(+)-(XXIb) 0.47g を常法の様に ozone 酸化して (−)-(1R:3R)-caronic acid を得た。mp. 206~208°, 無色針状結晶, $[\alpha]_D^{20}$ -32.20° (ethanol, c 1.02),
粗収量 0.18g (56%)

$C_7H_{13}O_4$ 計算 C, 53.16 H, 6.37
実測 53.16 6.40

(−)-(XXIb) の ozone 酸化 :

(−)-(XXIb) 0.47g を常法の様に ozone 酸化して (+)-(1S:3S)-caronic acid を得た。mp. 207~208°, 無色柱状結晶, $[\alpha]_D^{20}$ +30.90° (ethanol, c 1.78),
粗収量 0.18g (56%)

$C_7H_{13}O_4$ 計算 C, 53.16 H, 6.37
実測 53.34 6.32

引用文献

- 1) 藤谷功彦, 東京医学会誌 21, 191 (1907).
- 2) H. Staudinger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta.*, 7, 177, 201, 212, 377, 448 (1924).
- 3) W. Treff, H. Werner, *Ber.*, 66, 1521 (1933).
- 4) S.H. Harper, *Ann. Repts. Progr. Chem.*, (Chem. Soc. London), 45, 162 (1948).
- 5) F.B. LaForge, W.F. Barthel, *J.O.C.*, 10, 114 (1945).
- 6) L. Crombie, S.H. Harper, *J.C.S.*, 470 (1954).
- 7) L. Crombie, S.H. Harper, *J.C.S.*, 1152 (1950).
- 8) T. West, *Pyrethrum post.*, 2, 16 (1951).
- 9) Y. Katsuda, K. Chikamoto, Y. Inouye, *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan*, 23, 174 (1959).
- 10) I. Campbell, S.H. Harper, *J.C.S.*, 283 (1945).
- 11) S.H. Harper, L. Crombie, *Chem. Ind.*, 1538 (1954).

- 12) R. M. Sawicki, *Rep. Rothamst. Exp. Sta.*, 144 (1960).
- 13) R. M. Sawicki, *Rep. Rothamst. Exp. Sta.*, 123 (1959).
- 14) M. S. Schechter, N. Green, F. B. LaForge, *J. A. C. S.*, 71, 1517 (1949).
- 15) M. Matui, F. B. LaForge, *J. A. C. S.*, 74, 2181 (1949).
- 16) H. L. Haynen, et. al., *Contribs. Boyce Thompson Inst.*, 18, 1 (1954).
- 17) W. F. Barthel, B. H. Alexander, *J. O. C.*, 23, 1012 (1958).
- 18) W. A. Gersdorff, P. G. Piquett, N. Mitlin, *J. Econ. Ent.*, 49, 450 (1956).
- 19) M. Elliott, *J. Sci. Food Agr.*, 5, 505 (1954).
- 20) Y. Inouye, Y. Takeshita, M. Ohno, *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan*, 19, 193 (1955).
- 21) Y. Inouye, T. Sugita, M. Ohno, *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan*, 21, 5 (1957).
- 22) Y. Inouye, M. Ohno, *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan*, 21, 256 (1957).
- 23) Y. Inouye, M. Ohno, *Kagaku*, 28, 636 (1958).
- 24) Y. Inouye, T. Sugita, M. Ohno, *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan*, 22, 269 (1958).
- 25) F. B. LaForge, et. al., *J. O. C.*, 16, 381 (1951).
- 26) M. Elliott, *Pyrethrum Post*, 3, 18 (1951).
- 27) R. L. Metcalf, *Organic Insecticides* (1958).
- 28) Y. Katsuda, T. Chikamoto, Y. Inouye, *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan*, 22, 185 (1958).
- 29) T. Katsuda et al, *Botyu-Kagaku*, 23, 128 (1958).
- 30) W. A. Gersdorff, et al., *J. Econ. Ent.*, 40, 878 (1947).
- 31) P. Hoering, F. Baum, *Ber.*, 42, 3076 (1909).
- 32) A. Klages, *Ber.*, 36, 3595 (1903).
- 33) S. Nagasawa, *Botyu-Kagaku*, 18, 183 (1953).
- 34) R. W. Ferr, *Bull. Ent. Res.*, 45, 317 (1954).
- 35) C. I. Bliss, *Ann. Appl. Biol.*, 22, 137 (1935).
- 36) C. I. Bliss, *Ann. Appl. Biol.*, 33, 721 (1940).
- 37) F. Staaus, et al., *Ann.*, 444, 54 (1925).
- 38) G. Bamberg, et al., *Ann.*, 288, 75 (1895).
- 39) S. Akiyoshi, et al., *J. A. C. S.*, 77, 2476 (1955).
- 40) W. A. Gersdorff et. al., *Soap Sanit. Chem.*, 25, 129 (1949).
- 41) W. Theilacker, H. G. Winkel, *Ber.*, 87, 690 (1954).

Résumé

The relationship between chemical structure

and insecticidal activity of the pyrethroids is so interesting that the author attempted to synthesize such cyclopropanecarboxylic acids as to give more effective esters with ($\pm$)-allethrolone.

Some new ($\pm$)-allethrolone esters of cyclopropanecarboxylic acids (XI~XXI) were prepared and their insecticidal activities were tested against the common housefly. Most of these esters of the acids (XI~XV) showed little activity, but the esters of substituted phenyl cyclopropanecarboxylic acids (XVI~XXI) were more or less toxic. Thereupon, the author synthesized such cyclopropanecarboxylic acids to get some substituted phenyl groups attached to the cyclopropane ring, and tested the insecticidal activities of their esters to clarify the relationship between the toxicity and the substituents on the cyclopropane ring. Among them, ($\pm$)-allethrolone ester of 2,2-dimethyl-3-(3',4'-methylenedioxyphenyl)-cyclopropane-1-carboxylic acid (XXIb) was found to be more toxic than α -($\pm$)-*trans*-allethrin, and the calculated relative effectiveness were 1.48 and 1.21 on the mortality and knock-down activity respectively as compared with α -($\pm$)-*trans*-allethrin (Table 4).

The relationship between stereochemistry and insecticidal activity of the pyrethroids is of great interest and has been prosecuted by many workers (Table 3). But it is not as yet clear whether this relationship holds for the other pyrethroids type esters of chrysanthemic acid analogues containing substituted phenyl side chains. It seems to be of interest to undertake the elucidation of this problem by dealing with some aryl analogues of chrysanthemic acid. Then, the author undertook the isolation of each geometrical isomers of 2,2-dimethyl-3-(3',4'-methylenedioxyphenyl)-cyclopropane-1-carboxylic acid (XXI) and the resolution of the more toxic isomer for incorporation with ($\pm$)-allethrolone to be submitted to insecticidal tests.

2,2-Dimethyl-3-(3',4'-methylenedioxyphenyl)-cyclopropane-1-carboxylic acid (XXI) was separated into the geometrical isomers (XXIa, XXIb) and their configurations were achieved. Of the two isomers, the ($\pm$)-*trans*-acid (XXIb), which was found 1.75 times in knock-down and 2.36 times in mortality as the ($\pm$)-*cis*-acid (XXIa)

when esterified with ($\pm$)-allethrolone (Table 5), was resolved by means of an optically active α -phenylethylamine salt into (+)- and (-)-enantiomers (Figure 15). (1*R*:3*R*)-Configuration was assigned to the (+)-*trans*-acid and (1*S*:3*S*)-configuration to the (-)-*trans*-acid. The bioassay revealed the ($\pm$)-allethrolone ester with the (+)-

trans-acid, which belongs to the same optical series as the natural chrysanthemum acid, was the most toxic and was 33.3 times in knock-down and 20.9 times in mortality as toxic as the (-)-*trans*-acid ester against common houseflies, as the case with other pyrethroids (Table 6).

Notes on the Rearing Method of the Bulb Mite, *Rhizoglyphus echinopus*, using Petri Dish.
Seigo KANAMORI, Hiroshi SHINOHARA (Ihara Agricultural Chemicals Institute, Simizu). Received June 4, 1962. *Botyu-Kagaku*, 27, 65, 1962. (with English résumé, 67).

10. ネダニのペトリ皿飼育に関する2, 3の知見 金森正剛・篠原寛 (イハラ農薬研究所) 37. 6. 4 受理

ネダニをペトリ皿で累代飼育するために、9 種植物病原菌と 4 種の寒天培地とくみあわせた飼育培养基をつくり、ネダニの食性、温度と繁殖力の関係を検討し、かつ薬剤の効力判定試験に適し、観察が容易である菌の探索をおこなった。その結果 25°C 内外の環境条件下において柑橘類を侵害するミドリカビ病菌 *Penicillium digitatum* Sacc. を接種した Potato dextrose agar による飼育において最良の結果がえられることを知った。

ネダニ *Rhizoglyphus echinopus* Fumouze et Robin は種々の球根作物および根茎作物にたいする直接の加害、また腐敗被害作物との相互関係からも重要視され、生態、形態の究明、ならびに防除薬剤の探索に関して多くの研究がなされている。筆者らは望月らによる人工飼育法¹⁾に暗示をえて、適時供試ネダニをうることができ、薬剤の室内検定に適する簡便な累代飼育法を見いだすことを目的に、ペトリ皿による飼育を試みた。

この結果を報告するにあたり、御指導、御校閲を賜わった当研究所次長、長沢純夫博士に深謝の意を表する。

培 基 の 選 択

材料および方法 植物病理学の分野で使用される寒天培地に植物病原菌を接種したものを飼育培养基とし、これにネダニを放飼繁殖させた。寒天培地に菌を接種し

ネダニを同時に放飼した場合は、ほとんどの培养基は雑菌のために観察が不可能となるか、腐敗によるネダニの繁殖阻害がおこるため、ネダニを飼育培养基に放飼する時期は培养基に接種した菌の菌糸が寒天培地の表面を 70~80% 以上覆った後とした。まずジャガイモ培地 (粉末寒天 20gr, 砂糖 20gr, ジャガイモ 200gr の煎汁を 1000ml に調製)、見里培地 (粉末寒天 20gr, 砂糖 20gr, 酵母エキス 2gr, 可溶性澱粉 5gr, 水 1000ml), チューリップすりおろし培地 (粉末寒天 20gr, チューリップの球根をすりおろしたもの 56gr, 水 1000ml), 以上 1.5kg/cm², 100~120°C 30 分間湿熱殺菌およびアンズ培地 (粉末寒天 20gr, ほしアンズ 25gr を 60 分間煮沸し 1000ml に調製したものを pH4 にする) 無加圧 100~120°C 30 分間湿熱殺菌した 4 種寒天培地をつくり、柑橘類を侵害するミドリカビ病菌、梨黒斑病菌 *Alternaria Kikuchiana* Tanaka をこれに接

Table 1. Relationship between the population growth and sorts of agar culture media in the mass culture of the bulb mite.

Culture medium		Potato		Misato		Tulip	Apricot
Plant pathogene		<i>Penicillium digitatum</i>	<i>Alternaria Kikuchiana</i>	<i>P. d.</i>	<i>A. K.</i>	<i>P. d.</i>	<i>A. K.</i>
Number of adults after incubation	(days)						
	10	167	5	139	5	115	5
	15	372	124	330	45	408	110
	20	303	305	365	292	442	85
	25	229	327	241	301	314	105
	30	155	339	174	146	238	158
	35	49	52	66	76	210	46