ピレスロイド化学最近の発展

勝 田 純 郎

Yoshio KATSUDA

大日本除虫菊(株)中央研究所

1. は じ め に

殺虫剤は人間の害虫に対する唯一の武器として環境衛生、農作物の栽培などに多大の貢献を果たしてきたが、戦後の強力合成殺虫剤一辺倒の行き方は、最近になって残留毒性問題、天敵問題など農薬の公害問題として世論をわかし、低毒性殺虫剤の開発が切望されている。低毒性殺虫成分ピレスロイドについて最近の研究の発展を、筆者の考えもいれて紹介したいと思う。

2. 天然ピレトリン類

除虫菊の有効成分ピレトリン類は、殺虫成分として比類のない速効性をもち、広範囲の昆虫に有効であること、温血動物に対して無毒なこと、および昆虫に抵抗性を生ぜしめないことなどから、貴重な殺虫剤として古くから現在に至るまで、家庭用殺虫剤の部門では依然として優位を保っている。

除虫菊は、かつては日本の特産品として生糸とならんで重要な輸出農産物として脚光を浴び、1938年には、13,000 トンあまりの除虫菊乾花を生産し、世界産額の70%を占めた。しかし、現在では700 トンくらいに減産し、ピレトリン含量の高い品種の栽培が研究され、今年から「白雪」という高品位のものが瀬戸内海沿岸で本格的に栽培されるようになった。最近のおもな産出国はケニヤ、タンガニカ、エクアドル、ウガンダ、コンゴなど、年間16,000~20,000 トンくらいに及び、大部分が家庭用殺虫剤に使われている。

除虫菊有効成分ピレトリン類の化学的研究は古く1908年、日本の藤谷氏⁽¹⁾によって始められたものであるが、その後 Staudinger および Ruzicka ら⁽²⁾によって1924年に提出された Pyrethrin-I と Pyrethrin-II の構造は、今日からみれば重大な誤りがあったが、当時の研究とし

てはまことに偉大な業績として広く世の賞讃を博し、その後の研究はすべてこれに基づいて発展させられたといっても過言ではない。その後1945年、米国の LaForge らは新しい有効成分シネリン類 (cinerins) を発見し、その構造とともに、pyrethrin 側鎖の平面構造をも決定した⁽³⁾。さらに、彼らは1949年に今まで不可能であった cyclopentenolone の一般的合成法を発見した⁽⁴⁾。英国学派の Harper, Crombie らもアルコール成分の合成について研究し、従来曖昧であった天然物のアルコール部の C₍₂₎ 側鎖が cis 型であることを明らかにし、かつ pyrethrolone, cinerolone の合成⁽⁵⁻⁹⁾を行ない、あわせて第一菊酸を好収率でうる改良合成法⁽¹⁰⁾を発見し、かつ第一菊酸の絶対配置を決定した⁽¹¹⁾。わが国においても、井上ら⁽¹²⁾の第二菊酸の完全合成とその立体構造および絶対配置の決定などが行なわれ、最後まで不明のまま残されていた cyclopentenolone C₍₄₎ の絶対配置は筆者、井上ら⁽¹³⁾によって解明され、天然ピレトリン類の全貌が明らかとなった。

これら現在までの研究の結果を総括すると、除虫菊花の有効成分は図1の構造式によって示される pyrethrin-I, -II, cinerin-I, -II, および jasmolin-I, -II という6種の構造類似のケトエステル混合物で⁽¹⁴⁾、このうち jasmolin-I, -II の生理活性は弱い。

Pyrethrin 類は、[I] 式から明らかなように、cyclopropane 環、II 類についてはその C₍₃₎ の側鎖、さらには cyclopentenolone 環側鎖の二重結合に由来する幾何異性体のほかに、cyclopropane 環 C₍₁₎, C₍₃₎ に2個の、cyclopentenolone 環 C₍₄₎ に1個の不斉炭素原子を有するため、立体性と光学性から、I 類についてはそれぞれ16種類、II 類についてはそれぞれ32種の異性体の存在が理論的に可能であるが、天然の4成分はいずれも右旋性である。また、加水分解によって生成する第一菊

表 1 天然ピレトリン類の物理恒数

	bp(°C/mm)	n_D^{20}	$[\alpha]_D^{20}$	$\lambda_{max}(m\mu)$	r. t. (min)
Pyrethrin-I	146~8/2×10 ⁻³	1.5237	-14° (iso-octane)	223 (EtOH)	6.7
Pyrethrin-II	196~8/7×10 ⁻³	1.5370	+14.7° (iso-oct-ether)	228 (EtOH)	22.0
Cinerin-I	136~8/8×10 ⁻³	1.5064	-22° (n-hexane)	221 (EtOH)	4.7
Cinerin-II	182~4/1×10 ⁻³	1.5184	+16° (iso-octane)	229 (EtOH)	15.5
Jasmolin-I	99.5~100.5/3×10 ⁻³	1.5000	—	219 (EtOH)	6.5
Jasmolin-II	—	—	—	229 (EtOH)	19.0

図 1 天然ピレトリン類の化学構造

	R ₁	R ₂
Pyrethrin-I	-CH ₃	-CH ₂ -C(H)=C(H)-CH ₂ -CH ₂
Pyrethrin-II	-COOCH ₃	—
Cinerin-I	-CH ₃	-CH ₂ -C(H)=C(H)-CH ₃
Cinerin-II	-COOCH ₃	—
Jasmolin-I	-CH ₃	-CH ₂ -C(H)=C(H)-CH ₂ -CH ₃
Jasmolin-II	-COOCH ₃	—

酸 (chrysanthemic acid) は (+)-*trans* 第二菊酸 (chrysanthemum dicarboxylic acid) は (+)-*trans-trans* であり⁽¹⁵⁾, pyrethrolone, cinerolone はいずれも右旋性で *cis*-側鎖である。換言すれば、天然の 4 成分は単に末端基を異にするのみで、不斉炭素の絶対配置はまったく同一の光学系列に属する。なお、第一、第二菊酸や pyrethrolone, cinerolone そのものだけではまったく殺虫性を示さず、両者がそれぞれ上のようにエステル化されてはじめて優れた効力をもつものである。

3. 合成ピレトリン類

殺虫剤に限らず、医薬、嗜好品などの生理活性成分の創製には、天然品がそのモデルとなった例が非常に多い。すなわち、第一段階として天然物から生理活性成分の抽出、単離、構造決定が行なわれ、第二段階として類縁化合物の合成とそれらの生理活性の検討が行なわれ、化学構造と生理活性に関していろいろな角度から検討が加えられて、化学者の手によってある面では天然物より優れた性能をもった物質が次々と合成されている。除虫菊の場合も同様で、天然ピレトリンの構造が部分的に判明するに従ってその合成が研究されたが、どの研究者も酸成分とアルコール成分とを別々に合成して次にエステル化する方法によっている。最初の構造提出者 Staudinger らによる合成は、彼らのアルコール成分の構造に誤りがあったので目的のものは得られていない。しかし、第一

菊酸については収量が少なく、困難な方法ではあったが、そのラセミ体の合成に成功し、さらに類似の酸類を合成した。後に Harper ら⁽¹⁰⁾により、さらにレッペ反応が取り入れられることによって、合成第一菊酸 ((±)-*cis*, *trans*) は容易に、かつ今日では工業的に生産し得られるようになり、さらに類縁の酸類も多数合成されるようになった。また、Campbell ら⁽¹⁶⁾によって、合成第一菊酸は光学分割されて 4 つの立体、光学異性体に分けられた。アルコール成分については、1949 年 Schechter ら⁽¹⁷⁾によって初めてその一般的合成法が発見され、cinerolone ((±)-*cis*, *trans* 混合物) や天然物にはない類縁のアルコール類が合成され、あるものは後に光学分割⁽¹⁸⁾がなされた。

さらに、Harpar ら⁽⁵⁻⁹⁾も *cis*- および *trans*-cinerolone や *trans*-pyrethrolone (天然は *cis*-) を、筆者ら⁽¹⁹⁾も類縁のアルコール類の合成を行なった。また、最後まで残された第二菊酸は、井上ら⁽¹²⁾によって合成され、その立体異性体^(15,20-22)も得られた。天然ピレトリンにそれらの合成物を含めて“Pyrethroids”と総称されるに至った。今日までに合成された pyrethroids 中、最も有用なものは allethrin ((±)-2-allyl-4-hydroxy-3-methylcyclopentene-1-on ester of (±)-*cis*, *trans*-chrysanthemic acid, [I] 式のラセミ型 R₂=-CH₂-CH=CH₂) であって、工業的に生産されている。さらに、エステルの酸成分はそのまま第一菊酸を使い、アルコール成分を cyclopentenolone 環以外のもので置き換えた第一菊酸エステルと、もう 1 つはアルコール成分は cyclopentenolone, 主として allethrolone を使い、酸成分を菊酸以外の酸で置き換えたエステルの研究に発展して行った。“Pyrethroids”とはどこまでの化合物を指すのかははっきりした定義はないが、第一菊酸または第二菊酸の置換 cyclopentenolone ester (-rethrin) を指すのが妥当と思われ、cyclopropane 酸類あるいは cyclopentenolone 環をもたないアルコールのエステルは pyrethroids 系化合物 (pyrethroid like ester) と称すべきである。

4. Pyrethroids の構造と相対有効度

1924 年 Staudinger らが化学構造と殺虫性について初めて報告して以来、多くの研究者達によって多数の報告がなされている。これらのものは大別すると;

(1) 天然の pyrethrin 類 (pyrethrin-I, -II, cinerin-I, -II, 後には jasmolin-I, -II を加えて 6 有効成分) の相対有効度:

6 成分の昆虫に対する相対有効度に関しては多くの報告があるが、それらの結果はまちまちで必ずしも一致していない。それは、まず第一に精製方法、純度に問題があり、次いで適用の形態、生物試験法の相違、供試昆虫の種類と状態などが必ずしも同一でないためと思われる。現在では、pyrethrin, cinerin いずれも II 類のほうが、knock-down (致落下) および mortality (致死力) において I 類よりも優れているとされている^(23,24)。Jasmolin の含有量は total pyrethrins の約 10% くらいで、昆虫に対する活性も弱い^(25,26)。

(2) 天然物の構造研究の過程において得られた酸またはアルコールを、別々に部分的に構造を変えて(たとえば二重結合の飽和)再エステル化したものの相対有効度:

先に述べたように、天然物およびそれらを出発物としたものは同一の立体、光学系に属するから、以上 1, 2 によって得られた結果は、単に末端基の相違、または部分構造の相違に基づくものである。それらを要約すると、酸成分については cyclopropane 環、同環の gem, dimethyl 基、および C₍₃₎ 側鎖に不飽和結合が必要であり、アルコール成分については cyclopentenolone 環とその C₍₂₎ 側鎖に少なくとも 1 個の C=C 結合が必要であり、しかも両者のエステルでなければならないと結論されている。しかし、これらの条件のうちアルコール成分の側鎖二重結合がとくに 2' に必要であるという説は、筆者らの ethythrins⁽²⁹⁾ の発見によりくつがえされた。これは Gersdorff⁽²⁸⁾ の追試により確認され、必ずしも C₍₂₎

側鎖の不飽和性は必須でないことが決定されている。

(3) 分子の立体配座と相対有効度:

合成 pyrethroids は天然物とは異なって、同一平面構造のものでも異なる立体、光学系のもが同時に合成されるので、それらのものが分離、分割されるに及んで、pyrethroids の空間的に占める配置と効力が問題とされるに至った。Elliott⁽²⁹⁾ は、isopropyliden 基、isopropenyl 基および isopropyl 基が cyclopropane 環を隔てて carboxyl 基と空間的にある適当な配置をとることが、pyrethroids の殺虫力に最も重要な役割を演じるものであり、さらに、アルコール成分に関しても同様に、cyclopentenolone の側鎖とエステル部分が空間的にある適当な配置をとることが、殺虫力にとって最も重要であると述べている。

また、La Forge らは合成第一菊酸ならびに allethrolone をそれぞれ立体性と光学性を異にする異性体に分

表 2 Allethrin 異性体の相対的殺虫性⁽³¹⁾

酸	アルコール	相対有効度 (活性)
(1) (+)- <i>trans</i>	(+)	100
(2) (-)- <i>trans</i>	(-)	0.5
(3) (+)- <i>trans</i>	(-)	25
(4) (-)- <i>trans</i>	(+)	2
(5) (+)- <i>cis</i>	(+)	48
(6) (-)- <i>cis</i>	(-)	0.2
(7) (+)- <i>cis</i>	(-)	12
(8) (-)- <i>cis</i>	(+)	0.8

け、おのおのをエステル化して理論的に可能な 8 異性体を得たが、それらは Gersdorff⁽³⁰⁾, Elliott⁽³¹⁾ らによって表 2 のような相対有効度をもつことが明らかにされた。

さらに、天然第一菊酸 (+) (1R:3R)-*trans* およびその立体異性体である 3 種の第一菊酸 ((-)-*trans*, (+)-*cis*, (-)-*cis*) の絶対配置は Harper らによって決められ、また cyclopentenolone C₍₄₎ の絶対配置は筆者らによって決定されたが、それに従えば、表 2 の (1)~(8) は図 2 のような絶対配置をもつことになる。

図 2 Allethrin 異性体の絶対配置

Elliott は、このような pyrethroids の立体異性と殺虫力の関係を“three points contact theory”で説明している。すなわち、上に述べた平面構造上の必要要件の isobutenyl group, gem. dimethyl 基を含む cyclopropane 環、および cyclopentenolone 環などのいわゆる“three points”が、acceptor である昆虫体の作用点(site of action)——おそらく酵素系と想像されるが——に接触し作用を及ぼすものと考え、これらがうまくその作用点に位置するためには、空間的に適当に配置され、しかも相互に適当な距離を隔てなければならないと説明している。

筆者は、pyrethroids の構造と作用性に関しては、平面構造上の必須条件のほかに、酸成分の cyclopropane 環 1 位および 3 位の不斉炭素原子に関する絶対配置と、筆者らによって初めて明らかにされた cyclopentenolone 4 位の不斉炭素原子の絶対配置、さらにそれらによって規制される pyrethroids 分子全体としての空間的に占める分子立体配座とが、殺虫性との間に根本的な関連性をもつものとする。筆者⁽³²⁾は、cyclopropane C₍₁₎ と cyclopentenolone C₍₄₎ を結ぶエステル結合の cyclopropane 側に methylene group を挿入してエステル結合の延長したエステル[II]は、両成分を結ぶ鎖が延長されて自由回転をより容易にするので、不斉炭素の絶対配置はそのままでその立体配座は大きな変化を受けるのではないかと考え、methylene 基を挿入したエステル類の効力を表 2 のものとものの相対有効度と比較した。

Homochrysanthemate 類の場合も、第一菊酸エステルにおけるものと同様に、光学的に (+) 系のほうが (-) 系よりも殺虫力が強いことがわかった。さらに酸の側でエステル結合を伸ばした化合物[III]では (+) 系は多少微弱な効力が認められるが、(-) 系ではほとんど効力が認められず、-CH₂-の増加によって効力を失う方向に変化した。また、第一菊酸の cyclopropane 環を cyclobutane 環にかえた酸のエステル[IV]は、わずかながら効力を示すことから、他の平面構造上の要件を具備すれば、cyclopropane 環が cyclobutane 環に代わっても活性を示すことが明らかとなった。この cyclobutane 環系列でも、さらにエステル結合を延長したホモ酸エステルではやはり効力を失うに至る。

以上の筆者の実験結果と、前述表 2 を総合すると、酸成分の側についてきわめて重要な結論が見いだされる。すなわち、pyrethroids の殺虫性は、まず第 1 に cyclopentenolone が第一菊酸の不斉炭素 C₍₁₎ にエステル結合していることが必要である。第 2 には、C₍₁₎ の絶対配

置が問題である。すなわち、表 2 および筆者の研究からわかるように、殺虫性の強弱の順序は酸成分についていえば (+)-*trans*, (+)-*cis* の順で、いずれも (+) 系が強い。このことを図 2 の allethrin 異性体の絶対配置の図から考察してみると、(+)-1 R : 3 R-*trans* と (+)-1 R : 3 S-*cis* とは旋光方向がいずれも右旋性であるという見かけ上の類似のみでなく、これを立体化学的によく調べてみると、(+)-*trans* と (+)-*cis* とは不斉炭素 C₍₃₎ についての epimer で、C₍₁₎ の不斉炭素はその絶対配置においてまったく同一である点(R)を見逃すことはできない。“three points contact theory”は pyrethroids に限らず、酵素と基質との光学的特異性による生理作用の顕著な差異の説明に用いられているものと根本的には同じ考え方に基づいたものであり、別に“three points”3 点のみに限定されるものではなく、“three points”なる語で three dimensional な意義を表現せんとするにほかならない。

すなわち、表 2 の allethronyl chrysanthemate を例にとつていえば、最も殺虫性の強い天然 pyrethroids と同じ立体化学系列にある (+)-allethronyl-(+)-*trans*-chrysanthemate は、acceptor である昆虫体の作用点において殺虫作用をあらわすために最も適当な立体配座をもっており、acceptor の生理系の側に考えられる立体化学的要因を満たすべき最適の立体配置にあると仮定する。この場合、(+)-allethronyl-(+)-*trans*-chrysanthemate のある仮定的な原点 (おそらく C₍₁₎) に対して、平面構造上の必須要件である gem. dimethyl group, isobutenyl group, cyclopropane 環および cyclopentenolone 環 (これがいわゆる“three points”に相当する) が空間的に、殺虫性発現に最も好適な配置をもっているとすると、この基本的な空間配置からのいろいろなズレが次第に殺虫性を減じさせる。たとえば、表 2 (1) の (+)-allethronyl-(+)-*trans*-chrysanthemate 100 に対

して、(5)の(+)-allethronyl-(+)-*cis*-chrysanthemate は48の相対的殺虫性を有する。これは、(+)-1R:3R-*trans* 酸、(+)-1R:3S-*cis* 酸の絶対配置からわかるように、これらはC₍₁₎の絶対配置は同じであるがC₍₃₎はepimerであるので、(5)の(+)-allethronyl-(+)-*cis*-chrysanthemate では上の必要構造要件のうちで、少なくともisobutenyl基だけは(1)の(+)-allethronyl-(+)-*trans*-chrysanthemate の立体配座に比較して最適の立体配置からはずれ、したがってacceptorの側の立体化学的要因を完全に満たし得なくなっている。しかしながら、仮想原点あるいはC₍₁₎についての他の構造単位(gem. dimethyl, cyclopropane, cyclopentenolone)はすべて(+)-allethronyl-(+)-*trans*-chrysanthemateのそれと同一で、立体化学的要因を満たしているの、今なお48程度の相対的殺虫性をあらわす所以であると考えられる。

上述の構造単位の殺虫性に対する重要さの順序は必ずしも明確ではないが、表2からもわかるように、これら単位がacceptorの立体化学的要因を満たさなくなるにつれて、急速にその殺虫性を喪失してゆくことがわかる。

たとえば、表2の(8)は(1)と比較すると、acid C₍₁₎に関する立体配置のみが異なるだけでその活性は0.8/100に低下し、(3)は(1)と比べるとアルコールC₍₄₎に関する立体配置のみが変わるだけでその活性は25/100に低下する。さらに、(5)、(1)から酸C₍₃₎が変わると、その活性は48/100になることがわかる。したがって、不斉炭素については、酸C₍₁₎>アルコールC₍₄₎>酸C₍₃₎で殺虫性への貢献の程度は100:4:2という比になる。

すなわち、必須の構成単位の順ではcyclopropane>cyclopentenolone>isobutenylとなる。ここに、C₍₁₎不斉炭素の絶対配置が、殺虫性に影響を与える酸成分の側の最も重要な立体化学的要因をなすことが結論される。この結論は、さらに筆者の実験⁽³²⁾によって積極的に支持される。すなわち、前述のホモ酸、および、さらに炭素結合が延長された酸のエステル類、すなわちC₍₁₎に-CH₂-あるいは-CH₂-CH₂-を介してcarboxyl基が結合したものの効力は、-CH₂-の延長されるに従って効力を失う方向に変化するが、いずれの場合でも(+)系、すなわちもとの(+)-chrysanthemic acidのC₍₁₎と同じ絶対配置(R)のものが効力を示し、(-)-(S)-系はきわめて弱いか、あるいはまったく効力をもたない。このように、エステル結合の延長によって殺虫性が失われるのは、acceptorの側の立体化学的要因を満足させる

立体配置から急速にズレてゆくためと考えられる。

また、筆者らの実験によってその有効性が初めて明らかにされたcyclobutane酸エステルについても、cyclopropaneがcyclobutaneに代えられたほかは、他の必須構造単位をすべて具備し、しかもこの分子にあっては仮想原点に対して各単位の立体配置はcyclopropane酸の場合のそれときわめて近似した値をとりうる可能性を有するために、なお活性を示すものと考えられる。

5. 類縁化合物の相対有効度

1) Synthetic pyrethroids

CyclopentenoloneのC₍₂₎側鎖に種々の置換基を導入したものと第一菊酸のエステル(rethrin)は、多くの研究者によって報告されている。現在工業的に製造され、おもに蚊取線香の有効成分として使われているallethrinは、Schechterら⁽³³⁾によって1949年合成されたものである。2位側鎖に不飽和結合の存在することは殺虫性に必要で、側鎖の飽和によって活性を減ずることは認められるが、不飽和結合の存在にもかかわらず活性のきわめて弱いものも少なくない。また、筆者らの研究で、メチル基、エチル基のような低級アルキル基でも殺虫力を示すことから、アルコール成分の構成要件として2位側鎖不飽和説のみでは十分説明し得ない。2位側鎖に三重結合をもつpropargyl-rethrinは、Gersdorffら⁽³⁴⁾によれば、殺虫力は弱くallethrinのわずか60%の活性であると報告されているが、筆者らの実験によればpropargyl-rethrinはallethrinの約1.2倍の高い活性

R	Relative effectiveness (LD ₅₀ , house fly)	
-CH ₃	0.44†	Methythrins
-C ₂ H ₅	0.60†	Ethythrins
-CH ₂ -CH=CH ₂	1.00	Allethrins
-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂		
-C ₆ H ₅	0.34	Phenathrin
-CH ₂ -C ₆ H ₅	0.47	Benzylthrin
		Cyclethrin
-CH ₂ -	0.58	Furethrin
-CH ₂ -	0.43	
-CH ₂ -C≡CH	1.24	

† KT₅₀ equi.

を示すことが明らかとなった*。

前表に示した pyrethroids は適用の形態、生物試験法の相違、供試昆虫の種類と状態などが必ずしも同一でないから、一律に相対有効度を求めることは無理であるが、表中の数値は筆者が換算したものである。rethrin の酸成分としては、天然第一菊酸、あるいは合成酸そのまま、またはこれを立体、光学異性体に分割した酸が使われ (pyrethrin-I homologue といえる)、第一菊酸の合成法に関する研究も数多く発表されている。また、先に述べたごとく、(+)-系、あるいは trans 型の第一菊酸の殺虫力が cis 酸より強力なことから、これらの酸の選択合成に関して種々の報告があるが、未だ工業

化の段階には至らない。次に pyrethrins-I 類より活性の高い pyrethrins-II 類の開発が考えられ、井上ら⁽³⁵⁾は o-cresol を出発原料とする巧妙な第二菊酸の合成法を発表したが、pyrethrins-II 類の合成は未だ工業的には成功していない。

2) Pyrethroid 系化合物

a. 酸成分の研究

Staudinger, Ruzicka らはすでに 1924 年に種々の酸 (飽和、不飽和脂肪酸、芳香族の酸、さらにテルペン系の酸) を合成し、それらと天然 pyrethrolone とのエステルを作って酸類の殺虫力に及ぼす影響を調べている。また、LaForge ら⁽³⁶⁾も多くの cyclopropane カルボン酸の rethronyl ester の活性について検討し、cyclopropane 環に isobutenyl 基あるいは isopropenyl 基のような不飽和結合をもつことが必要条件であり、gem. dimethyl 置換の影響はそれほど大きくないと述べている。その後、さらに多くの研究者によって種々の酸の検討がなされたが、cyclopropane 環から放れることはできないようである。次に、今まで検討された酸の allethronyl ester の一例を掲げるが、菊酸と同程度の効果を示したのものとしては [VI]-f⁽³⁷⁾, [VI]-k⁽³⁸⁾がある。

松井ら⁽³⁸⁾は一連の cyclopropane カルボン酸の rethronyl ester の研究から、①cyclopropane 環の methyl 置換が増すほど活性は増大し、とくに gem. dimethyl の

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Relative effectiveness (LD ₅₀ , house fly)	
[VI]-a	-CH=C(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	-CH ₃	1.00	Allethrin
b	-C(CH ₃) ₂ CH ₂	-H	-H	-H	0.62	
c	-C(CH ₃) ₂ CH ₂	-CH ₃	-H	-H	0.26	
d	-C(CH ₃) ₂ CH-CH ₃	-H	-CH ₃	-CH ₃	0.26	
e		-H	-CH ₃	-CH ₃	1.33	
f		-H	-CH ₃	-CH ₃	1.33	
g		-H	-Cl	-Cl	0.64	
h		-H	-Cl	-Cl	0.76	
i	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	0.13†	
j	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	0.23†	
k	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0.85†	

† LC₅₀ equi.

影響は大きい；②cyclopropane は不可欠で、しかもカルボキシル基は cyclopropane 環に直結していることが必要である；③[VI]-k が高い活性を示したことから La Forge らの不飽和側鎖説には疑問がある；と述べている。

なお、酸成分としては cyclopropane 環をもたないエステルの研究もいろいろ行なわれているが、いずれも活性は低下している。筆者らは第一菊酸の allethronyl ester [IV] がわずかながら活性を示すことを認め、Casida ら⁽⁴¹⁾は tetramethylaziridine カルボン酸の benzyl furylmethyl ester [VII] もある程度の活性を示すが、aziridine 環の開裂したエステル [VIII] は不活性であると報告している。

b. アルコール成分の研究

Cyclopentenolone 環をもたない第一菊酸エステルの研究は、LaForge らによる allethrin の発見を契機として活発となり、数多くの報告があるが、最近実用化あるいはその可能性のあるものが 2~3 相次いで発見された。しかも、これらの新化合物にはそれぞれ異なる特徴

* 未発表, LD₅₀ topycal appli. *M. domestica*. vicina. Maq.

加藤ら⁽⁴²⁾は imidomethyl 菊酸エステルに関する一連の研究を行ない、中でも Δ' -cyclohexene-1,2-dicarboxyimido-methyl 菊酸エステル [IX]-d (phthalthrin) が、油剤でイエバエなどの衛生害虫に対して最もすぐれたノックダウン効力をもつことを発見した。しかしながら、致死効果においては必ずしも満足すべき結果が得られていない。加藤らはこの種化合物の系統的なスクリーニングの結果、pyrethroids 系の有効構造のモデルとして次のような条件を提唱している。

- Elliott ら⁽⁴⁶⁾ もほとんど同時に独立した研究で各種置換 benzyl chrysanthemates の研究を行ない、2,6-dimethyl-4-allylbenzyl chrysanthemate が強力な殺虫力

	R	Relative effectiveness (topical appl. LD ₅₀ , house fly)	
[IX]-e	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	9.23	Benathrin
f	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$	0.04	iso-Benathrin
g	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	2.55	
h	$-\text{C}_3\text{H}_7(n)$	1.33	
i	$-\text{C}_4\text{H}_9(n)$	0.06	
	$\alpha-(\pm)\text{-trans-Allethrin}$	1.00	

置換フリルメチル菊酸エステル

このように、pyrethroids 系化合物の研究はますます複雑に、きめ細かくなり、家庭用殺虫剤のみならず、食

	R	Relative effectiveness (topical appl. LD ₅₀ , <i>M. domestica vicina</i> . Maq.)	
[IX]-j	-CH ₂ -	<0.1	
k	-CH ₂ --CH ₃	0.9	Jamethrin
l	-CH ₂ --Br	2.2	
m	-CH ₂ --CH ₂ -CH=CH ₂	7.8	Japothrin
n	-CH ₂ --CH ₂ -C≡CH	16.2	Prothrin
	$\alpha-(\pm)$ -trans-Allethrin	1.0	

	R	Relative effectiveness (topical appl. LD ₅₀ , <i>M. domestica</i> L.)
[IX]-o		21.0
p		10.0
q		2.4
	nat.-Pyrethrins	1.0

c. エステル結合

Pyrethroids の酸成分とアルコール成分を結ぶエステル結合は、分子全体の立体配座に大きな影響をもち、生理活性、昆虫体内での代謝にも重要な関連が考えられる。筆者らは先に酸の側でエステル結合を延ばした化合物の活性を調べたが、 $-\text{CH}_2-$ の挿入によって効力を失う方向に変化した。pyrethroids の殺虫性は第一菊酸の不斉炭素 $\text{C}_{(1)}$ に直接エステル結合していることが必要で、たとえばエステル結合の代りにエーテル結合の化合物[X] (($\pm$) allethronyl ($\pm$)-*cis*- and ($\pm$)-*trans*-chrysanthemyl ester) は井上ら⁽⁴⁹⁾が予言し、松井ら⁽⁵⁰⁾が合成して殺虫試験を行ない無効であると報告している。さらに、筆者らは benzyl chrysanthemate について amide 結合と thio ester 結合のものを作ったが、いずれも無効であった。Casida ら⁽⁴²⁾はカルボニル結合の化合物

[XI] {1-(4-allethronyl)-acetyl-2,2-dimethyl-3-isobutenyl cyclopropane} はある程度の活性をもち、とくに piperonyl butoxide (共力剤) との併用は効力を増大することを認めている。

6. Pyrethroids の代謝

Pyrethroids は昆虫には素晴らしい速効性を示すのに、温血動物にはきわめて低毒性であることは、おそらくそれらの代謝系の相違によるものと考えられ、しかも代謝はエステル結合の部分がおそらく attack されるものと推定されていた。確かに *in vitro* では加水分解を受けて、エステル結合の部分が最も変質を受けやすい。

Casida ら⁽⁵¹⁾ は ^{14}C でラベルした pyrethrin-I, allethrin, dimethrin および phthalthrin をイエバエに与え、体内での代謝産物を調べた結果、いずれも菊酸部分の isobutenyl 基の末端メチル基が次のように酸化されることを明らかにした。

代謝物質の活性は弱く、allethrin の場合、最終代謝物質の殺虫力は約 1/30 に低下すると述べている。先に述べた松井らが合成した tetramethyl cyclopropane カルボン酸エステルの代謝機構は不明であるが、きわめて興味深い問題である。

文 献

- 1) Y. Fujitani : *Arch. exp. Path. and Pharm.*, 61, 47 (1909).
- 2) H. Staudinger and L. Ruzicka : *Helv. Chim. Acta*, 7, 177, 370 (1924).
- 3) F. B. LaForge and W. F. Barthel : *J. Org. Chem.*, 10, 114 (1945).
- 4) M. S. Schechter, N. Green and F. B. LaForge : *J. A. C. S.*, 71, 1517, 3165 (1949).
- 5) L. Crombie and S. H. Harper *et al.* : *J. C. S.*, 1152 (1950); 2445 (1951).
- 6) L. Crombie *et al.* : *J. C. S.*, 126 (1956); 1016 (1969).
- 7) L. Crombie and S. H. Harper *et al.* : *J. C. S.*, 3552 (1950).
- 8) L. Crombie, S. H. Harper and D. Thompson : *J. C. S.*, 2906 (1951).
- 9) L. Crombie, S. H. Harper and F. C. Newman : *Chem. and Ind.* (London), 1109 (1954).
- 10) L. Campbell and S. H. Harper : *J. C. S.*, 283 (1945).
- 11) L. Crombie and S. H. Harper : *J. C. S.*, 470 (1954).
- 12) Y. Inouye, Y. Takeshita and M. Ohno : *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan*, 19, 193 (1955).
- 13) Y. Katsuda, T. Chikamoto and Y. Inouye : *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan*, 22, 427 (1958).
- 14) T. A. King and H. M. Paisley : *J. C. S.*, 870 (1969).
- 15) Y. Inouye and M. Ohno : *Bull. Inst. Chem. Research,*

- Kyoto Univ.*, 34, 90 (1956).
- 16) Ishbel G. M. Campbell and S. H. Harper : *J. Sci. Food Agric.*, 3, 189 (1952).
- 17) M. S. Schechter, N. Green and F. B. LaForge : *J. A. C. S.*, 71, 3165 (1949).
- 18) F. B. LaForge, N. Green and M. S. Schechter : *J. Org. Chem.*, 457 (1953).
- 19) Y. Katsuda, Y. Inouye *et al.* : *Botyu Kagaku*, 16, 115 (1951).
- 20) Y. Inouye, M. Ohno and T. Sugita : *Botyu Kagaku*, 21, 86 (1959).
- 21) Y. Inouye, T. Sugita and M. Ohno : *Botyu Kagaku*, 22, 227 (1957).
- 22) Y. Inouye and M. Ohno : *Botyu Kagaku*, 21, 105 (1956).
- 23) S. Nagasawa : *Botyu Kagaku*, 18, 183 (1953).
- 24) R. M. Sawicki and M. Elliott : *J. Sci. Food Agric.*, 16, 85 (1965).
- 25) P. J. Godin, R. J. Sleeman *et al.* : *Chem. Ind.*, 1964, 371.
- 26) P. J. Godin, R. J. Sleeman *et al.* : *J. Chem. Soc.*, 1966, 332.
- 27) Y. Inouye, Y. Katsuda, M. Ohno *et al.* : *Botyu Kagaku*, 16, 153 (1951).
- 28) W. A. Gersdorff and N. Mitlin : *J. Econ. Entomol.*, 46, 945 (1953).
- 29) M. Elliott : *Pyrethrum Post*, 2, 18 (1951).
- 30) W. A. Gersdorff : *J. Econ. Entomol.*, 40, 878 (1947).
- 31) M. Elliott : *J. Sci. Food Agric.*, 5, 505 (1954).
- 32) Y. Katsuda, T. Chikamoto and S. Nagasawa : *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan*, 22, 393 (1958).
- 33) M. S. Schechter, N. Green and F. B. LaForge : *J. A. C. S.*, 71, 1517, 3165 (1949).
- 34) W. A. Gersdorff and P. G. Piquett : *J. Econ. Entomol.*, 54, 1250 (1961).
- 35) Y. Inouye and M. Ohno : *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan*, 22, 269 (1958).
- 36) F. B. LaForge, W. A. Gersdorff, N. Green and M. S. Schechter : *J. Org. Chem.*, 17, 381 (1952).
- 37) S. Takei : *Botyu Kagaku*, 27, 51 (1962).
- 38) M. Matsui and T. Kitahara : *Agr. Biol. Chem.*, 31, 1143 (1967).
- 39) J. Farkas, P. Kourim, *et al.* : *Chem. listy*, 52, 695 (1958).
- 40) V. I. Vashkov *et al.* : *Khim. Farm. Zh.*, 2, 22 (1968).
- 41) P. E. Berteau and J. E. Casida : *Science*, 161, 1151 (1968).
- 42) T. Kato, K. Ueda and K. Fujimoto : *Agr. Biol. Chem.*, 28, 914 (1965).
- 43) Y. L. Chen and W. F. Barthel : *U. S. Dept. Agri., ARS* 23 (1956).
- 44) P. G. Piquett and W. A. Gersdorff : *J. Econ. Entomol.*, 51, 791 (1958).
- 45) Y. Katsuda and H. Ogami : *Botyu Kagaku*, 31, 30 (1966).
- 46) M. Elliott, R. M. Sawicki *et al.* : *Nature*, 207, 938 (1965).
- 47) Y. Katsuda and H. Ogami : *Agr. Biol. Chem.*, 31, 259 (1967).
- 48) M. Elliott, A. W. Farnham *et al.* : *Nature*, 213, 493 (1967).
- 49) Y. Inouye and M. Ohno : *Botyu Kagaku*, 20, 149 (1955).
- 50) M. Matsui and K. Yamashita : *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan*, 20, 89 (1956).
- 51) I. Yamamoto and J. E. Casida : *J. Econ. Entomol.*, 59, 1542 (1966).
- 52) Y. Katsuda, T. Chikamoto, H. Ogami, H. Hirobe and T. Kunishige : *Agr. Biol. Chem.*, 33, 1361 (1969).