家庭防除薬を指向した含フッ素化合物の合成研究

森 達哉*
松尾 憲忠

Synthetic Studies of Fluorine-containing Compounds for Household Insecticides

Tatsuya Mori* and Noritada Matsuo

It is well recognized that the ratio of fluorine-containing pesticides is increasing along with the progress of fluorine chemistry. In recent years, one third of new pesticides are containing fluorine atom(s). In many cases, they have remarkable pesticidal activity as well as physicochemical properties by introduction of fluorine atom(s). We describe the discovery stories of three examples in our laboratory, i.e. amidoflumet, a new trifluoromethanesulfonanilide with high miticidal activity against various house dust mites, Metofluthrin, a potent new fluorinated pyrethroid with extremely high knockdown activity against various mosquitoes, and a new α -pyrone compound, 3-[1*R*-trans-(2-trifluoromethyl)cyclopropane carbonyl]-4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone with outstanding insecticidal activity against *Blattella germanica*.

Key words: fluorine, pesticide, insecticide, amidoflumet, house dust mite, Metofluthrin, mosquito, pyrone, cockroach

はじめに

分子中に1個以上のフッ素原子を有する含フッ素農薬の割合は、フッ素化学の進歩、発展に伴って年々増加しており、表1に示すように、最近では新たに開発された化合物の1/3以上を占めている¹⁾。

Table 1 Ratio of fluorinated pesticides among new developed ones.

Years	Total number of New Pesticides	Fluorine-containing	
		Number	[%]
~1959	210	0	0
1960~1969	170	12	7
1970~1979	180	35	19
1980~1989	90	20	22
1990~1995	100	30	30
1996~2002	110	41	37

これらの中には、図1に示すフィプロニル、シハロリンのように数億ドル/年の売り上げを示す大型製品もある。そして、これら含フッ素農薬においては、フッ素原子の持つ様々な効果により特筆すべき生物活性や物理化学性が付加されており、フッ素原子の性質を生かした

* 住友化学(株)農業化学品研究所
()

* Agricultural Chemicals Research Laboratory, Sumitomo Chemical Co. Ltd. ()

分子設計は、今や新しい農薬の研究開発に欠くことのできない重要なツールの1つとなっている。

Fig. 1

筆者らもこのフッ素原子の有用性に着目し、新規な農薬活性化合物を見出すべく、種々の含フッ素化合物の合成を行ってきた。本稿では、筆者らが近年見出した屋内塵性ダニに対して、高い致死活性を示すトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物アミドフルメト、常温で揮散可能な蚊防除剤メトフルトリン、およびチャバネゴキブリに対し、注目すべき殺虫活性を示す α -ピロン化合物について紹介する。

1. 屋内塵性ダニ防除剤の合成研究

屋内塵性ダニおよびその死骸、排泄物は、子供や老人の喘息、皮膚炎等を引き起こす主要なアレルゲンであると考えられている²⁾。そして、これらの発症を避けるために家庭内でのアレルゲンの除去が強く望まれており、屋内塵性ダニ防除剤として、図2に示されるサリチル酸フェニル 1、安息香酸ベンジル 2等のエステル系化合物

Fig. 2

が使用されてきた。

しかしながら、これらの薬剤は、主要な塵性ダニであるヒョウヒダニ、コナダニ類に対する効力が不十分であるばかりでなく、人体を噛むことでより大きなダメージを与えるツメダニ類に対してはほとんど効力を示さないという問題点を抱えていた。また、このツメダニ類は難防除害虫であり、他の殺ダニ剤を用いても十分にコントロールできないことが知られていた。筆者らは、このようなツメダニ類にも高活性を示す屋内塵性ダニ剤を見出すべく、探索研究を開始した。

筆者らより以前に、住友化学の研究者により、図3に示される一連のトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物3がイエバエ、ゴキブリ等に高い致死活性を示すことが見出されていた³⁾。

Fig. 3

そこで、この化合物群の殺虫活性に着目し、サリチル酸フェニル、安息香酸ベンジルとの構造類似性から、2位にアルコキシカルボニル基を有する一連の化合物4-15を合成し、屋内塵性ダニ類に対する構造活性相関を検討した。これらのトリフルオロメタンスルホンアニリドは、対応する2-アミノ安息香酸エステルから、スキーム1に示す方法で合成した。

Scheme 1 Synthetic method of 2-alkoxycarbonyl-trifluoromethanesulfonamides.

合成したトリフルオロメタンスルホンアニリドの塵性ダニ類に対する致死活性を簡便な濾紙接触法で評価した。試験結果を表2, 3に示す。

その結果、ベンゼン環上4位がハロゲン原子で置換された化合物が、コナヒョウヒダニ、ケナガコナダニいずれに対しても高い致死活性を示すことが明らかとなっ

Table 2 Miticidal activity of 2-alkoxycarbonyltrifluoromethanesulfonamides against *Dermatophagoides farinae* (Df) and *Tyrophagus putrescentiae* (Tp).

Compound No.	R ₁	R ₂	Dosage(g/m ²) - Activity(%)	
			Df 0.008(g/m ²)	Tp 0.08(g/m ²)
4	Cl	Me	+++	+++
5	Cl	Et	+++	+++
6	Cl	i-Pr	+++	+++
7	Cl	t-Bu	+++	+++
8	Cl	Ph	+++*	—
9	Br	Me	+++	+++
10	I	Me	+++	+++
11	Me	Me	+++*	—
12	NO ₂	Me	—	+++
13	OMe	Me	+	—
14	CF ₃	Me	—	+++
15	H	Me	+++*	—

+++ : 100% mortality, ++ : >90% mortality, + : 70-90% mortality, — : almost the same as untreated sample
 * : 0.08(g/m²)

Table 3 Miticidal activity of 2-alkoxycarbonyltrifluoromethanesulfonamides against *Chelacaropsis moorei* (Cm).

Compound No.	R ₁	R ₂	Dosage(g/m ²) - Activity(%)
			Cm 0.08(g/m ²)
4	Cl	Me	+++
5	Cl	Et	+++
6	Cl	i-Pr	+++
7	Cl	t-Bu	+++
9	Br	Me	+++
10	I	Me	+++

+++ : 100% mortality, ++ : >90% mortality, + : 70-90% mortality, — : almost the same as untreated sample

た。一方、同じ電子吸引性基であるニトロ基、トリフルオロメチル基で置換された化合物12, 14では、不十分な活性しか示さなかった。

また、ハロゲン原子と立体的に同程度の大きさで電子供与性基であるメチル基、メトキシ基で置換された化合物11, 13においても、低い活性しか示さなかった。

次に、ベンゼン環上2位のアルコキシカルボニル基に着目すると、R₂がC₁-C₃程度の低級アルキル基である化合物では、コナヒョウヒダニ、ケナガコナダニいずれに対しても高い致死活性を示した。一方、これらに比べて立体的に大きなフェニルエステル8では、活性が低下した。

さらに、コナヒョウヒダニ、ケナガコナダニに対して高活性を示した化合物4-7, 9, 10は、ミナミツメダニに対しても同様に高活性を示した。この結果から、R₂としては、C₁-C₃程度の長さが最適であることが明ら

かとなった。

以上の各種塵性ダニに対する基礎活性，およびさらなる詳細な効力試験より，図4に示す化合物4が代表化合物として選抜され，新規屋内塵性ダニ防除剤アミドフルメトとして実用化されるに至った⁴⁾。

アミドフルメト

Fig. 4

2. 常温で揮散可能な蚊防除剤の合成研究

除虫菊の殺虫成分である天然ピレトリンは，その優れた殺虫活性と速効性および哺乳動物に対する高い安全性から，家庭用殺虫剤の有効成分として古くから使用されてきた。一方，天然ピレトリンの光，酸素に対する低い安定性を改善すべく，半世紀以上に渡る構造変換研究が行われ，様々な特性を持つ類縁化合物が家庭防疫用あるいは農業用殺虫剤として数多く創出されてきた。

それらの例としては，蚊に対するノックダウン活性（速効的に麻痺を引き起こす活性）が優れており，蚊取線香や電気蚊取器の有効成分として使用されている *d*-アレスリン，衣料用害虫に対して，常温で優れた蒸散活性を有するエンペントリンが挙げられる（図5）。

Fig. 5

また，近年，携帯性や利便性が向上した屋外でも使用できる図6に示すようなファン式蚊取器が注目されている。これらは，熱源を使用しないため安全性にも優れている。

筆者らは，このようなタイプの蚊取器に適用可能な薬剤の創製を目指し，蚊に対し優れた殺虫活性と常温揮散

Fig. 6

活性を併せ持つ新規ピレスロイド化合物の探索研究を開始した。

1970年代に，大野（住友化学）⁵⁾ならびにエリオット（NRDC）⁶⁾らのグループにより，いくつかのノル菊酸（菊酸の側鎖の1つのメチル基が欠如した酸）エステルが合成され，その殺虫活性は対応する菊酸エステルに匹敵することが報告されていた。しかし，当時は，ノル菊酸エステルの合成の困難さに見合うだけの特徴を見出すことができなかった。一方，このノル菊酸エステルを蒸散性の観点から注目すると，その分子量は対応する菊酸エステルよりメチル基1つ分だけ小さく，常温で揮散する可能性が考えられた。

そこで，種々のアルコールとのエステルを合成したところ，図7に示す2,3,5,6-テトラフルオロベンジルアルコール誘導体17が，対応する菊酸エステル16⁷⁾に比べ良好なノックダウン活性（KT₅₀）を示すことが明らかとなった。

Fig. 7 Insecticidal activity of 2,3,5,6-tetrafluorobenzyl esters.

さらに，アルコール部分のベンゼン環4位へ様々な置換基を導入した化合物18–24を合成し，アカイエカに対する局所施用法によりその基礎活性を評価した。試験結果を表4に示す。

これらのエステルは，対応するベンジルアルコールとノル菊酸クロリドから，スキーム2に示す方法で合成した。

いずれの化合物も，無置換体17に比べて高い殺虫活性を示した。まず，置換基Rの大きさの観点から見ると，活性のピークは，エチル基（C₂）とプロピル基（C₃）の間にあることがわかった。また，不飽和結合を含む化合物22や酸素原子を含む化合物23も，同等またはそれを上回る活性を示した。特に，メトキシメチル基を導入した化合物24は，*d*-アレスリンの25倍という非常に

Scheme 2 Synthetic method of 4-substituted 2,3,5,6-tetrafluorobenzyl norchrysanthemates.

Table 4 Insecticidal activity of 4-substituted 2,3,5,6-tetrafluorobenzyl norchrysanthemates against *Culex pipiens pallens*.

Compound	R	R.E.*
17	H	30
18	F	100
19	Me	200
20	Et	490
21	<i>n</i> -Pr	250
22	allyl	500
23	OMe	360
24	CH ₂ OMe	2500
α -allethrin		100

*: Relative efficacy against *Culex pipiens pallens* based on LD₅₀ by the topical application method

高い殺虫活性を示した。

次いで、これらの化合物の中から、殺虫活性、物理化学性の観点から化合物 19, 23, 24 を選抜し、アカイエカに対する常温揮散試験を行った。その結果を表 5 に示す。

Table 5 Insecticidal activity of 4-substituted 2,3,5,6-tetrafluorobenzyl norchrysanthemates in the non-heated formulation against *Culex pipiens pallens*.

Compound	R	KT ₅₀ [min]*	KD%**
17	H	55	60
19	Me	38	94
23	OMe	52	70
24	CH ₂ OMe	27	100

*: Time for 50% knockdown calculated by the probit method

** : The average of knockdown mosquitoes after 60 min

その結果、化合物 24 は、このような実用場面に近い試験でも、他の化合物に比べて高いノックダウン活性を示した。これらの結果を踏まえて、図 8 に示す化合物 24 が代表化合物として選抜され、新規常温揮散剤メトフルトリンとして実用化されるに至った⁸⁾。

Fig. 8

3. ゴキブリに高い致死活性を示す α -ピロン化合物の合成研究

α -ピロン化合物は、自然界に数多く存在し、それらの中には、例えば、図 9 に示される、薬用植物 *Boesenbergia pandurata* から単離された 7,8-Dihydro-5,6-dehydrokawain⁹⁾、薬用植物 KAVA-KAVA (*Piper methysticum* G. Forst) から単離された Yangonin¹⁰⁾、薬用植物 *Podophyllum peltatum* L. から単離され、稲いもち病菌に活性を示す Podoblastin B¹¹⁾等の広範な化学構造、生物活性を示す化合物が知られている。

Fig. 9 Structure of some α -pyrone derivatives isolated from the medicinal plants.

筆者らは、この α -ピロン化合物の特異な構造および広範な生物活性に興味を持ち、まずは、3 位がアシル基で置換された α -ピロン化合物 25-28 を合成し、チャバネゴキブリに対する局所施用法によりその殺虫活性を評価した。これらの α -ピロン化合物は、4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロンと対応する脂肪酸カルボン酸から、スキーム 3 に示す方法で合成した。

Scheme 3 Synthetic method of 3-acyl-4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone.

その結果を図 10 に示す。アシル基の長さに着目すると、R=C₃(プロピル基)である化合物 27 は、チャバネゴキブリに対して高い致死活性を示した。一方、R=C₁-C₂である化合物 25, 26 あるいは R=C₄である化合

Fig. 10 Structure-activity relationship of 3-acyl-4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone-(1).

物 28 では、これに比べて活性が低下した。

そこで、アシル基の長さを C₃ 程度に保ちながら、環状構造にすることにより立体配置を固定することを考え、図 11 に示すトランス-2-置換シクロプロピル基へと変換した化合物 29-33 を合成し、殺虫活性を評価した。

Fig. 11

その結果、シクロプロパン環上 2 位の置換基としては、C₁ 程度の長さが必要であり、かつ電子吸引性基のトリフルオロメチルが最も適していることが明らかとなった(図 12)。

Fig. 12 Structure-activity relationship of 3-acyl-4-hydroxy-6-methyl-2-pyrones-(2).

さらに、スキーム 4 に示すように、化合物 33 の光学異性体 34, 35 を、光学活性カラム(CHIRALPAK AD)を用いた液体クロマトグラフィー(ヘキサン/エタノール/トリフルオロ酢酸=90:10:0.1)で各々分取し、チャバネゴキブリに対する殺虫活性を試験した。その結果、(−)体 35 は、ピレスロイド系殺虫剤であるベルメトリンの約 4 倍の、より高い致死活性を示すことが明らかとなった。

Scheme 4 Separation of compound 33 into each optical isomers (+)-Form 34 and (−)-Form 35.

そこで、化合物 34, 35 の絶対構造を決定すべく、種々の結晶性誘導体の合成を検討した(図 13)。

その結果、化合物 34 から誘導されたエステル化合物 36 の X 線結晶構造解析に成功し、化合物 34 のシクロプロパン環上置換基の絶対配置が SS であることがわかった(図 14)。

これにより、化合物 35 の絶対構造を図 15 のように決定することができた。

本 α-ピロン化合物の作用性は未知であるが、最も殺

Fig. 13

Fig. 14

Fig. 15 Absolute structure of compound 35.

虫活性が高い化合物 35 の絶対構造と結晶状態でのコンフォメーションを解析することにより、さらに活性が向上した化合物をデザインできるものと考えている。

おわりに

本稿は、新規な家庭防虫用殺虫剤の創製を目指し、フッ素原子の特異な性質を生かした合成展開を行い、屋内塵性ダニ防除剤アミドフルメト、常温で揮散可能な蚊防除剤メトフルトリン、ゴキブリに対して高い致死活性を示す α-ピロン化合物の創出に至る経緯を、合成化学者である筆者らの視点から述べたものである。

本稿が、新たな新規農薬の探索研究に携わる合成化学者にとって、少しでも参考になるならば、望外の喜びである。

謝 辞 本研究は、住友化学(株)農業化学品研究所で行われたものであり、共同研究者として探索合成に携わっ

た氏原一哉博士, 岩崎智則氏, 松本修氏, 藤浪道彦氏, 共同研究者として生物活性試験に携わった波多腰信博士, 庄野美德博士, 高田容司博士, 菅野雅代氏, 岡本央氏, X線結晶構造解析をお願いした柳和則博士〔現 大日本住友製薬(株)ゲノム科学研究所〕および多くのメンバーに感謝いたします。また, 本研究を推進するにあたり, 終始御指導頂いた住友化学(株)農業化学品研究所所長 梅村武明博士に深く感謝いたします。

(2007年1月29日受理)

文 献

- 1) P. Maienfisch, R. G. Hall, *Chimia*, **58**, 93 (2004)
- 2) G. W. Wharton, *J. Med. Entomol.*, **12**, 577 (1976)
- 3) M. Hatakoshi, H. Konishi, T. Yano, M. Hirano, Japan Kokai Tokkyo Koho, JP-57-156407 (Sep. 27, 1982)
- 4) T. Mori, Y. Takada, M. Hatakoshi, N. Matsuo, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **68** (2), 425, 2004
- 5) Y. Okuno, N. Itaya, T. Mizutani, N. Ohno, T. Matsuo, S. Kitamura, Japan Kokai Tokkyo Koho, JP-47-43333 (Feb. 19, 1972)
- 6) M. Elliott, A. W. Farnham, N. F. Janes, P. H. Needham, D. A. Pulman, *Pestic. Sci.*, **7**, 499 (1976)
- 7) M. Nomura, M. Kashiwagi, Japan Kokai Tokkyo Koho, JP-05-32509 (Feb. 9, 1993)
- 8) K. Ujihara, T. Mori, T. Iwasaki, M. Sugano, Y. Shono, N. Matsuo, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **68** (1), 170, 2004

- 9) P. Tuchinda, V. Reutrakul, P. Claeson, U. Pongprayoon, T. Sematong, T. Santisuk, W. C. Taylor, *Phytochemistry*, **59**, 169 (2002)
- 10) J. Weiss, A. Sauer, A. Frank, M. Unger, *Drug Metabolism and Disposition*, **33**, 1580 (2005)
- 11) M. Miyakado, S. Inoue, Y. Tanabe, K. Watanabe, N. Ohno, H. Yoshioka, *Chem. Lett.*, **10**, 1539 (1982)

PROFILE

森 達哉 住友化学(株)農業化学品研究所
主席研究員 農学博士

〔経歴〕1985年名古屋大学大学院理学研究科博士後期課程退学, 同年住友化学(株)入社, 現在に至る。2004年農学博士(東京大学)。2004年8月-05年8月米国ルイビル大学博士研究員(G. B. Hammond教授)。(連絡先) e-mail: [redacted]

松尾憲忠 住友化学(株)農業化学品研究所
リサーチフェロー 農学博士

〔経歴〕1970年東京大学農学部農芸化学科卒業, 同年住友化学(株)入社, 現在に至る。1977年農学博士(東京大学)。1985年7月-87年7月米国ロチェスター大学博士研究員(A. S. Kende教授)。

有機合成化学協会誌掲載『新しい合成』アーカイブズ CD 実費配布 !!

有機合成化学協会誌 Vol. 57 (1999) ~ Vol. 62 (2004) に掲載された新しい合成 1800 件の抄録データを電子アーカイブズにまとめたものです。各レコードは、CambridgeSoft 社のホームページから無料でダウンロードできる ChemFinder Net により、閲覧・検索ができます。テキスト検索だけに限らず、部分構造式による反応検索ができることが最大の特徴です。なお、OS は Windows XP または Windows 2000 に限定されます (Mac では使えません)。

本会会員 (法人会員の社員も含まれます) のみの実費 (400 円・送料込み) 配布となります。ご希望の会員は、400 円分の切手同封の上、事務局宛郵便にてお申し込み下さい。