

学会賞受賞論文

(業績賞)

立体変換反応による光学活性菊酸の合成

鈴鴨 剛夫, 深尾 正美, 先砥 庸治, 村上 信二

住友化学工業株式会社

Production of Optically Active Chrysanthemic Acid
Utilizing Stereoconversion Reactions

Gohfu SUZUKAMO, Masami FUKAO, Yoji SAKITO and Shinji MURAKAMI

Sumitomo Chemical Co. Ltd., Takatsuki Research Laboratory, Tsukahara, Takatsuki 569

In spite of recent development of pyrethroid insecticides, chrysanthemic acid still remain as an important intermediate for many synthetic pyrethroid insecticides. Chirality of chrysanthemic acid determines the insecticidal activity, (+)-acid forming active ingredients. Among possible production methods of (+)-acid, optical resolution is advantageous to obtain optically pure acid. Major breakthrough has been accomplished by epimerization and racemization techniques. Thus, synthetic racemic chrysanthemic acid is optically resolved with (S)-1-phenyl-2-(*p*-tolyl)ethylamine to give (+)-chrysanthemic acid, and the residue, (–)-acid, is racemized to provide racemate. Other stereochemical studies have been conducted systematically aimed at stereochemical interconversion reactions, namely C1 and C3 epimerizations as well as racemization. Selective ring-opening reactions and the application were also studied. Some chiral perfumes were synthesized from optically active chrysanthemic acid.

はじめに

合成ピレスロイドは、ほ乳類に対して毒性の低い殺虫剤で、シロバナムシヨケギク *Chrysanthemum cinerariaefolium* から単離されたピレトリン¹⁾を起源として化学構造を修飾したものである。フェンバレート²⁾(Fig. 1)のようにピレトリンから著しく構造の変化したものもあるが、合成ピレスロイドの多くは菊酸とアルコールのエステル構造を有している (Fig. 2)。

菊酸は三員環の1, 3位に不斉炭素をもっているので4種類の光学異性体が存在する。各異性体をピレスロイドに誘導した場合、殺虫活性に大きな差がみられる (Table 1)³⁾。

天然のピレトリン同様 (+)-トランス菊酸エステルが通常最高の殺虫活性を示すが、(+)-シス, (+)-トランス体の混合物が有効な場合もある⁴⁾。しかし (–)-菊酸誘導体は殺虫剤としてほとんど効果がない。このため

(+)-菊酸を製造するのは重要であり、その工業的製法が求められていた。

(+)-菊酸の製造法としては天然物からの誘導⁵⁾, 不斉合成⁶⁾, ラセミ体の光学分割の3通りの方法があるが、純粋な (+)-体を短い工程で製造するには光学分割法が優れている。しかし、工業生産する場合には副生する (–)-菊酸を有効に利用することが重要なポイントになる。また、トランス/シス比率の制御も必要である。

著者らはこの課題に取り組み、光学分割、エピ化、ラセミ化の技術を開発し菊酸の立体化学の諸問題を解決し、光学活性菊酸の工業的製法を確立した。また、反応機構の解明を含めた基礎研究を重ね、立体変換反応として体系化するとともにその応用展開をはかった。

光学活性菊酸の製法

ラセミ菊酸の光学分割については数種類の光学活性アミンが菊酸の光学分割に有効であるが (Fig. 3), 工業的

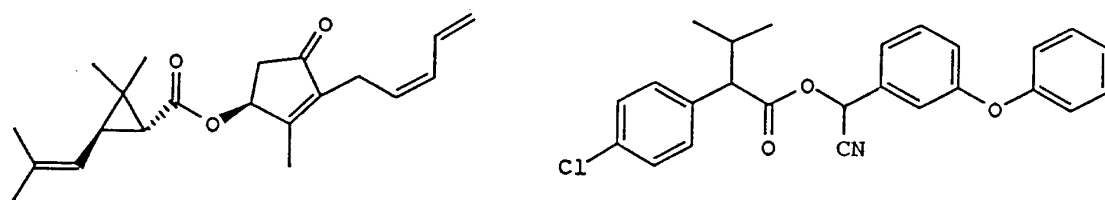


Fig. 1 Pyrethrin (left), Fenvalerate (right).

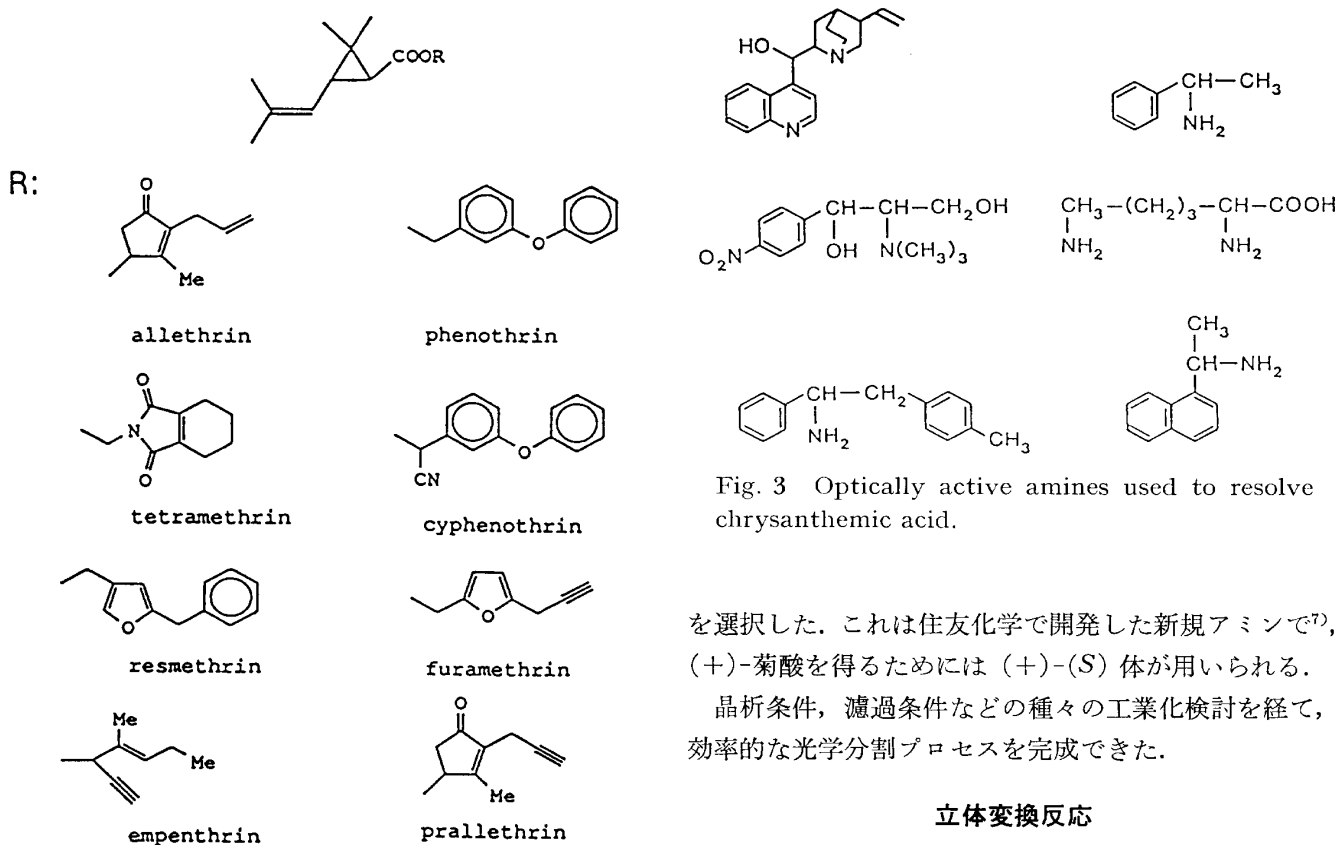


Fig. 2 Synthetic pyrethroids.

Table 1 Activity of synthetic pyrethroids against house flies (LD₅₀, topical application γ /fly).

Chrysanthemic acid	(+) <i>trans</i>	(+) <i>cis</i>	(-) <i>trans</i>	(-) <i>cis</i>
	(%)			
Allethrin	0.38	0.56	51	9.4
Furamethrin	0.16	0.28	61	1.9
Phenothrin	0.08	0.13	69	2.3

には一段階で、収率よく、光学的に純粋なものを得る必要がある。また、分割に用いたアミンを高収率で回収して再使用することも重要なポイントである。これらの条件を満たすアミンとして 1-phenyl-2-(*p*-tolyl)ethylamine

を選択した。これは住友化学で開発した新規アミンで⁷⁾、(+)-菊酸を得るためには(+)-(*S*)体が用いられる。

晶析条件、濾過条件などの種々の工業化検討を経て、効率的な光学分割プロセスを完成できた。

立体変換反応

菊酸の4種類の光学異性体 (Fig. 4) のうち一般に(+)-トランス誘導体の殺虫活性が最強のため、(-)-シス、(-)-トランス、(+)-シス体を(+)-トランス体に変換すれば高付加価値化できる。菊酸の立体化学を制御し、光学異性体間の比率を調節する反応を立体変換反応と称し、以下の3種類の反応を開発した。

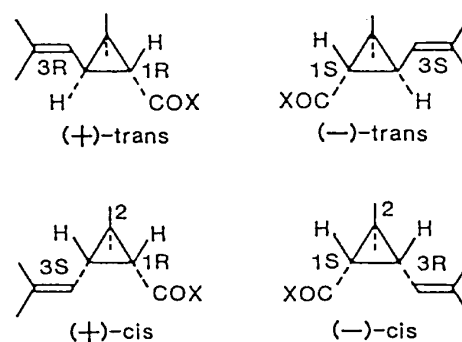


Fig. 4 Optical isomers of chrysanthemic acids.

C1 エピ化: (−)-シス体 (1*S*, 3*R*) を (+)-トランス体 (1*R*, 3*R*) に変換する。

C3 エピ化: (+)-シス体 (1*R*, 3*S*) を (+)-トランス体に変換する。

ラセミ化: (−)-トランス体 (1*S*, 3*S*) から (+)-トランス体を生成させる。

菊酸誘導体 (エステル/酸クロリド) で立体変換反応を行なう誘導体法と菊酸のままで行なう直接法の2通りの方法を開発した。

誘導体法立体変換反応

C1 エピ化: 酸クロリドを加熱する方法もあるが⁹⁾, エステルに触媒量の塩基を無溶媒で作用させると反応は高収率で進行する⁹⁾。(−)-シス体を原料とすると (+)-トランス体過剰の平衡混合物になり C1 エピ化のみが選択的に進行している (Table 2)。

C3 エピ化: エステル α 位の C1 位の立体を保持したまま, 比較的反応性の低い C3 位を優先的に反応させるのは困難である。触媒スクリーニングの結果, 菊酸エステルにルイス酸を作用させると選択的に C3 エピ化が進行することを見いだした¹⁰⁾。(+) -シス体を原料とすると (+)-トランス体に富む平衡混合物を与える (Table 3)。

副生物として菊酸の C2-C3 結合が開裂した開環エステルが得られることより, C2-C3 結合の開裂した中間体を経由する機構を推定している (Scheme 1)。

ラセミ化: C3 エピ化反応でルイス酸が3位の活性化

に有効なことがわかったので, これをヒントにして1位を酸クロリドにしてルイス酸を作用させたところ円滑にラセミ化が進行することを見いだした¹¹⁾。どんな組成の菊酸クロリドから出発しても, トランス体に富む (±)-シス/トランスの平衡混合物を与える (Table 4)。

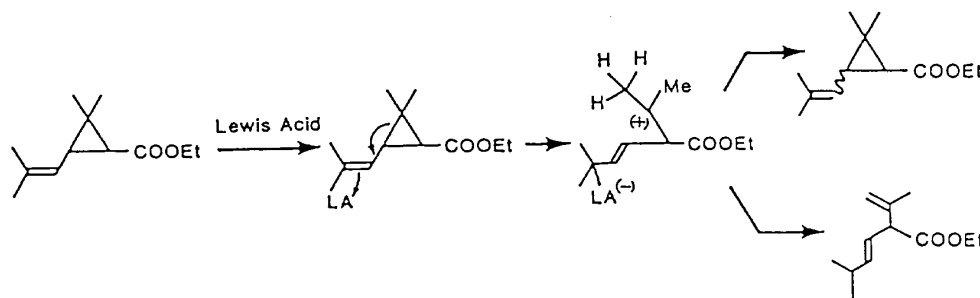
ビニル基をもったシクロプロパンカルボン酸類はラセミ化するが, イソブテニル基を還元したジヒドロ体やイソブテニル側鎖のないジメチルシクロプロパンカルボン

Table 2 C1 Epimerization of (−)-*cis*-ethyl chrysanthemate.

Catalyst	Temp.	(−) <i>cis</i>	(+) <i>trans</i>
	(°C)	(%)	(%)
NaH	120	8.0	92.0
NaOEt	130	8.8	91.2
NaOMe	120	8.5	91.5

Table 3 C3 Epimerization of (+)-*cis*-ethyl chrysanthemate.

Catalyst	Temp.	(+) <i>cis</i>	(+) <i>trans</i>
	(°C)	(%)	(%)
AlCl ₃	70	7.0	93.0
FeCl ₃	70	5.6	94.4
BF ₃ ·Et ₂ O	70	6.0	94.0



Scheme 1 Plausible mechanism for C3 epimerization.

Table 4 Racemization of chrysanthemoyl chloride.

Catalyst	Starting material	Temp. (°C)	(+) <i>cis</i>	(−) <i>cis</i>	(+) <i>trans</i>	(−) <i>trans</i>
			(%)			
BCl ₃	(−) <i>trans</i>	−10	3.7	3.5	46.5	46.3
BCl ₃	(−) <i>cis</i>	−10	3.6	3.6	46.5	46.3
BF ₃	(−) <i>trans</i>	−78	1.1	1.0	48.9	49.0

酸クロリドなどは同一条件下ではラセミ化しない (Fig. 5). また, 副生物として菊酸の C1-C3 結合が開裂した開環体を得られることより, C1-C3 結合開裂中間体を經由する反応機構を推定している (Scheme 2).

本技術の完成により, 光学分割で副生する (−)-菊酸を酸クロリド経由でラセミ化後, 加水分解して (±)-菊酸に戻して再度利用できるようになった. しかし, 菊酸のまま直接ラセミ化できれば酸クロリド製造工程, 加水分解工程を省略できるのでいっそう有利になる.

そこで, 直接ラセミ化をはじめとする, 直接法立体変換反応を検討した.

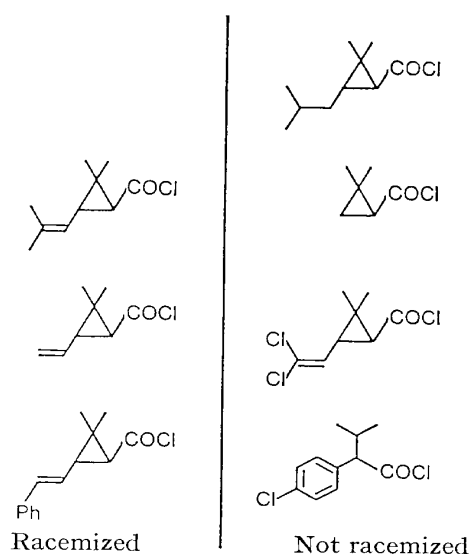
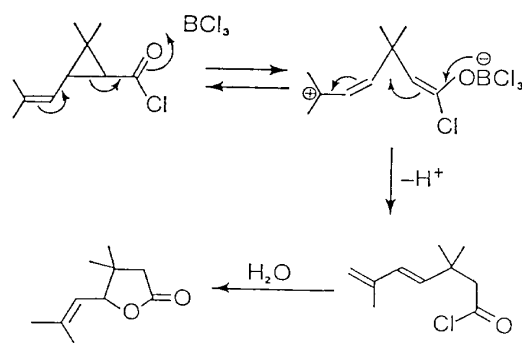


Fig. 5 Substrates for racemization.



Scheme 2 Plausible mechanism for racemization.

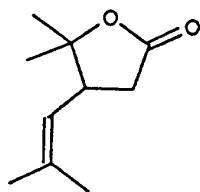


Fig. 6 Pyrocin.

直接法立体変換反応

C1 エピ化: 菊酸を加熱するとトランス化することが知られていた¹²⁾. 光学活性菊酸を用いて立体化学を検討した結果, 選択的に C1 エピ化が進行していることがわかった. 加熱温度を上げるとパイロシン (Fig. 6) に異性化するが¹²⁾, 一定温度範囲内では C1 エピ化が優先する (Table 5).

C3 エピ化: パラジウム錯体触媒を用いると C3 エピ化が進行することを見いだした¹³⁾ (Table 6). Rettig らは類似の方法で菊酸のトランス化を報告している¹⁴⁾.

ラセミ化: 菊酸に BF_3 などのルイス酸を作用させると通常, シス体がラクトン化しジヒドロクリサンセモラクトンが生成するが, 立体化学は変化しない (Scheme 3). しかし, 三臭化アルミを作用させると部分的にラセミ化することを見いだした. この現象を追求し, 種々の検討を重ねた結果, 過酸化物の存在下に三臭化ほう素, 三臭化アルミなどを反応させると円滑にラセミ化が進行することがわかった (Table 7)¹⁵⁾.

Table 5 Thermal C1 epimerization of (−)-*cis* chrysanthemic acid.

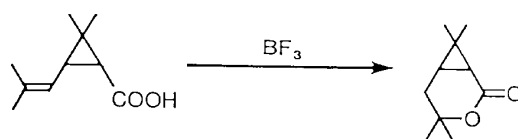
Temp. (°C)	(−) <i>cis</i>	(+) <i>trans</i>
	(%)	
250	12.9	87.1
220	11.7	88.3

Table 6 C3 Epimerization of (+)-*cis* chrysanthemic acid.

Catalyst	Temp. (°C)	$\frac{(+)\textit{cis} \quad (+)\textit{trans}}{(\%)}$		Note
Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	20	7.6	90.7	a
Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	100	37.0	60.6	b

a: contents 0.1% of (−)*cis* and 1.6% of (−)*trans* isomers.

b: contains 2.4% of (−)*trans* isomer.

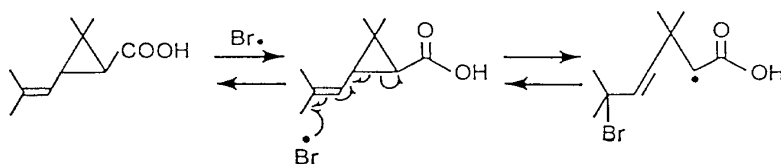
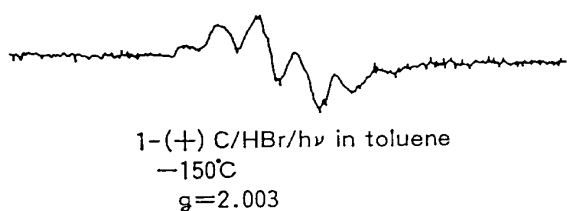


Scheme 3 Lactonization of *cis* chrysanthemic acid.

Table 7 Racemization of chrysanthemic acid.

Catalyst	Starting material	Temp. (°C)	(+) <i>cis</i>	(-) <i>cis</i>	(+) <i>trans</i>	(-) <i>trans</i>
			(%)			
BBr ₃ /TBHP	(-) <i>rich</i>	20	2.1	2.1	47.3	48.5
AlBr ₃ /TBHP	(-) <i>cis</i>	20	3.3	4.2	46.2	46.2
PhSH/AIBN	(-) <i>cis</i>	80	3.8	3.8	44.7	44.8

(-)*rich*: (+)*cis* 3.0%, (-)*cis* 22.0%, (+)*trans* 11.8%, (-)*trans* 63.2%.



Schem 4 Plausible mechanism for racemization.

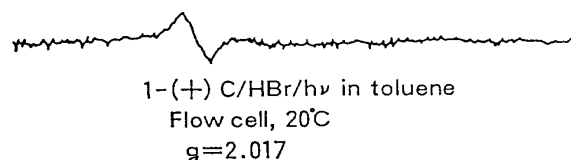


Fig. 7 ESR spectra.

範囲の組合せ触媒にラセミ化活性があることがわかった (Table 8). 以上のデータより本セラミ化反応は C1-C3 結合の開裂したラジカル中間体を経由して進行しているものと推定している (Scheme 4).

Table 8 Racemization catalysts.

Radical source	Initiator
Br compounds	Peroxides
HBr	Hydroperoxides
BBr ₃	Hydrogen peroxide
AlBr ₃	Peracids
Me ₃ SiBr	Peresters
NBS	
PBr ₃	Azo compounds
RCOBr	AIBN
SOBr ₂	
Br ₂	Irradiation
SH compounds	
RSH	Oxygen
RCOSH	

反応の基礎検討の過程で、菊酸に触媒量の臭素を作用させても二重結合への付加が起きるだけだが、AIBN の存在下に触媒量の臭素を反応させるとラセミ化が進行することも判明した。これはラジカル反応を強く示唆し、実際に ESR 測定でラジカルが観察された (Fig. 7). そこでさらに検討の結果、過酸化化合物、アゾ化合物、光、酸素などの活性化剤と各種臭素化合物、イオウ化合物の広

光学活性菊酸製造プロセス

上述の光学分割、各種立体変換反応を合理的に組み合わせて効率的な光学活性菊酸製造プロセスを完成した。

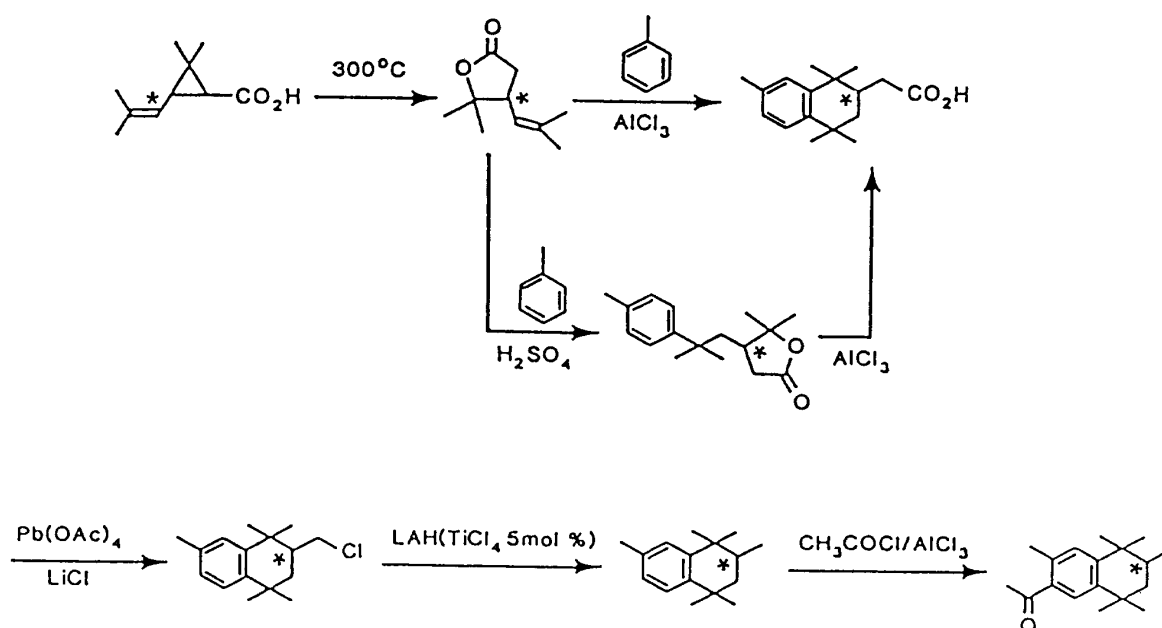
すなわち、合成ラセミ菊酸エステルの C1 エピ化反応によりトランス比率を制御した後、加水分解して (±)-菊酸を得、これを光学分割し (+)-菊酸を製造する。派生する (-)-体はラセミ化によって (±)-体に変換して再び光学分割工程に戻る。一方、光学分割剤のアミンは回収して再度、分割工程で用いる。これによってラセミ体の合成菊酸は 100% 無駄なく有効活性体として利用されるようになった。

開環反応とその応用

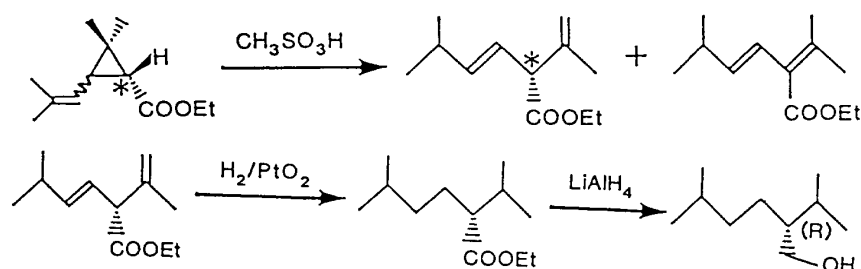
上述のように、種々の検討を行ない立体変換反応が選択的に進行する条件を確立してきた。一方、菊酸の開環生成物は各種有用物質の原料として有効であるため、選択的開環反応の条件を確立することも興味深い。

ここでは選択的開環反応とそれを応用した有用化合物の合成を紹介する。

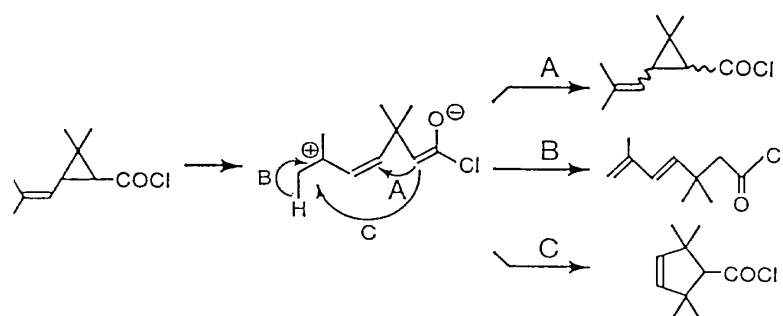
C1-C2 結合開裂: 菊酸を加熱すると C1-C2 結合が開裂し再閉環したパイロシンが得られる。菊酸の 3 位は変化しないので光学活性菊酸を用いると、光学活性パイロ



Scheme 5 Preparation of chiral "tonalid".



Scheme 6 Preparation of chiral tetrahydrolavandurel.



Scheme 7 Possible pathway of the ring-cleaved intermediate.

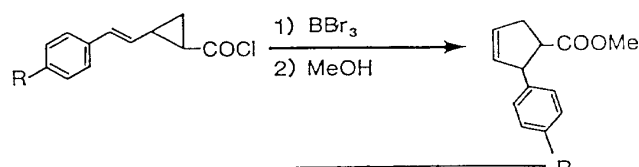
シンが得られる。この光学活性パイロシンをトルエンと反応させるとフリーデル・クラフツ反応が連続的に起こり一段階でテトラリン骨格が生成する。これから脱炭酸、アシル化して、ムスク系合成香料“トナリッド”の光学活性体を得た¹⁶⁾。その結果、合成香料も対掌体で香りが異なることがわかった (Scheme 5)。

C2-C3 結合開裂：菊酸エステルにルイス酸を作用させてもある程度の C2-C3 結合開裂が起きるが、プロトン酸を用いると収率よく開環生成物が得られる。生成物

は β , γ 不飽和エステルのため一部異性化して α , β 不飽和エステルになる。

C1 位は変化しないため光学活性菊酸を用いると光学活性エステルが得られる。これから香料である光学活性テトラヒドロラバンジュロールを合成した¹⁷⁾。天然体 ((+)-体) の絶対立体配置は不明であったが、(1*R*)-菊酸を用いて (+)-体が得られたことより天然体は (*R*)-体であることがわかった (Scheme 6)。

C1-C3 結合開裂：菊酸クロリドにルイス酸を高温で作



R	BBr ₃ (mol%)	Conv.(%)	Yield(%)
OMe	2.0	100	61
Me	10.0	100	51
H	20.0	17	
Cl	20.0	0	

Scheme 8 Rearrangement of styrylcyclopropanecarbonyl chloride.

用させると C1-C3 結合の開裂した化合物が選択的に生成する。Scheme 7 に示した開環中間体が A のルートで閉環すればラセミ化し、B のルートでプロトン脱離すれば開環体に導かれる。もしルート C をとれば 5 員環が生成するはずである。菊酸ではルート C の反応は認められなかったが、側鎖にアリール基を導入することによって目的の反応を達成できた。アルケニルシクロプロパン誘導体からルイス酸触媒によってシクロペンテン誘導体を得る新規転位反応を開発できた (Scheme 8)¹⁸⁾。これは、同時に前述のラセミ化反応機構の傍証にもなる。これらは、三員環化合物の反応性について新しい知見を与えるものであり、有機合成反応としても有用である。

おわりに

菊酸はピレスロイドの重要な中間体であり、多くの化学者、生物化学者の興味の対象となってきた。われわれは菊酸の各官能基の特性をふまえて効率のよい立体変換反応、位置選択的環開裂反応を開発してきた。これは菊酸をラセミ体としてではなくシス、トランスを含めた 4 種類の光学異性体として取り扱ってはじめてなし遂げられた。

いまでは光学活性体を製造することは当たり前の時代になりつつあるが、われわれは初期からこのことに注目し、光学活性ピレスロイドへの道を開いた。これは合成農薬の光学活性体製造の先駆けになるものである。今後も光学活性化による高活性剤の少量使用の傾向は続くものと思われる。

最後に本技術の完成に当たりご協力いただいた多数の方々に深く感謝します。

引用文献

- 1) H. Staudinger & L. Ruzicka: *Helv. Chim. Acta* **7**, 117 (1924)
- 2) 住友化学特集号 1980-II, 1
- 3) 住友化学特集号 1973-II, 1
- 4) 吉岡宏輔: 有機合成化学協会誌 **38**, 1151 (1980)
- 5) たとえば, M. Matsui, H. Yoshioka & H. Sakamoto: *Agric. Biol. Chem.* **31**, 33 (1967)
- 6) たとえば, T. Aratani, Y. Yoneyoshi & T. Nagase: *Tetrahedron Lett.* 1707 (1975); 2599 (1977)
- 7) 特公昭 50-34019 (1975); 54-37130 (1979)
- 8) 特公昭 47-26778 (1972)
- 9) 特公昭 53-18496 (1978); 55-16568 (1980); 56-12625 (1981)
- 10) 特開昭 57-163344, 57-176930 (1982)
- 11) 特公昭 53-37858 (1978)
- 12) M. Matsui, T. Ohno, S. Kitamura & M. Toyota: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **25**, 210 (1952)
- 13) 特公昭 63-61934 (1988)
- 14) J. L. Williams & M. F. Rettig: *Tetrahedron Lett.* 385 (1981)
- 15) USP 4659864 (1987)
- 16) 特開昭 57-209235, 57-212125 (1982); 58-8034 (1983)
- 17) 特願昭 56-166077 (1981)
- 18) Y. Sakito & G. Suzukamo: *Chem. Lett.* 621 (1986)

略歴

鈴嶋剛夫

生年月日: 1938 年 4 月 11 日

最終学歴: 東北大学理学部化学科

趣 味: 絵画鑑賞

深尾正美

生年月日: 1947 年 9 月 22 日

最終学歴: 立命館大学 II 部理工学部基礎工学科

趣 味: 山歩き

先砥庸治

生年月日: 1950 年 2 月 19 日

最終学歴: 名古屋大学工学研究科応用化学専攻修士課程

趣 味: 山歩き, 自然観察(花, 鳥), 音楽鑑賞

村上信二

生年月日: 1947 年 6 月 15 日

最終学歴: 北海道大学薬学部薬学研究科修士課程

趣 味: 映画鑑賞