

ミニレビュー

ピレスロイド系家庭用殺虫剤の製法研究[#]

山 近 洋*

住友化学株式会社

(平成 18 年 8 月 20 日受理)

Keywords: allethrin, chrysanthemic acid, allethrolone.

はじめに

除虫菊の殺虫成分であるピレトリンから発展してきたピレスロイド化合物は、高い殺虫活性と速効的ノックダウン効果さらには哺乳動物に対する抜群の低毒性という優れた性質を活かし、今日、家庭用殺虫剤の有効成分として広く用いられている。

ピレスロイド化合物の研究は、20 世紀初頭からの天然ピレトリンの構造研究より始まった。最終的に構造が確定したのは 1947 年で、以降天然ピレトリンの構造を簡略化して、優れた安全性を維持しながらより強い殺虫活性をもち、かつ合成の容易な化合物、すなわちいわゆる合成ピレスロイドを創る試みが営々と続けられてきた¹⁾。

多くの新規ピレスロイド化合物が上市され生産量が増加すると、現代有機合成化学の格好のターゲットとして注目されるようになり、多くの研究者によってより安価で合理的な工業的製造法の研究が行われてきた。

強い殺虫効力を有する合成ピレスロイドは 1949 年に初めて合成され、アレスリンと命名されたが、当社において 4 年後の 1953 年に厚生省（当時）の製造承認を得て、商品名ピナミン[®]として販売を開始した。アレスリンは以後 50 年以上も経過した現在まで、家庭用殺虫剤として継続販売されている。アレスリンは酸側が菊酸、アルコール側がアレスロロンからなるエステル化合物である。続いて菊酸を光学活性化して殺虫およびノックダウン効力を向上させた光学活性アレスリン（ピナミンフォルテ[®]）を上市した。さらにアレスリンに比べて蚊に対して 10 倍以上の殺虫効力をもち、速効性にも極めて優れるプラレトリン（エトック[®]）を開発した。

本報告では最初にアレスリン（ピナミン[®]）の中間体である菊酸およびアレスロロンの製法の変遷、さらにはプラレトリンのアルコール側中間体のラセミ体の製法について述べる。次に菊酸の光学分割、エピ化、ラセミ化、さらには微生物および不斉合成による光学活性化について述べる。

続いてプラレトリンのアルコール部位の酵素による不斉加水分解と立体反転を組み合わせた有効成分のみの選択的合成法について述べる。

1. アレスリンおよびプラレトリンの合成

アレスリン、光学活性アレスリンおよびプラレトリンの合成法を Fig. 1 に示す。ここではその中間体である菊酸、アレスロロンおよびプラレトリンアルコール（ラセミ体）の合成法について以下に述べる。

1.1. 菊酸の合成

菊酸の合成法を Fig. 2 に示す。中間体の 2,5-ジメチル-2,4-ヘキサジエン（1）（以下オクタジエンと称す）についてより安価で反応の容易な合成法へと改良し、Route 1 から Route 2 へさらには Route 3 へと変更した。

1.2. アレスロロンの合成

アレスロロン（2）は従来 Schecher らの方法に従い、 β -ケト酸とメチルグリオキサールを縮合して得られるジケトアルコールを分子内アルドール縮合して得ていたが²⁾、Piancatelli³⁻⁶⁾、庄野^{7,8)} らの方法について工業化の見地から検討を行い、種々改良を加え Fig. 3 に示す新しい合成法を確立した⁹⁾。

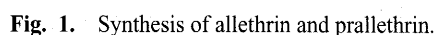
Grignard 反応（3→4）については、従来通常回分方式で以下に行われていた。すなわち、固体のマグネシウムを溶媒とともに仕込んだ後、ヨウ素等によりマグネシウムを活性化させる。次に有機ハロゲン化物を仕込んで Grignard 試薬を形成させた後、ケトン類、あるいはアルデヒド

[#] 第 31 回大会シンポジウム講演者による解説。

* 〒 554-8558 大阪市此花区春日出 3-1-98

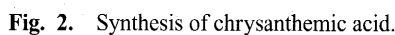
E-mail: yamachika@sc.sumitomo-chem.co.jp

© Pesticide Science Society of Japan



さらに、通常 Grignard 反応においては、ジメチルエーテ

フルフリルアルコール誘導体の分子内転位(4→5)についてはアセトン-水混合系で塩化亜鉛を触媒として用いるPiancatelliらの方法に対し、反応条件の詳細な検討を行った結果、水系でpHを3.5~6.0の範囲で厳しく管理することにより、収率を35%から70%以上に向上させた。さらに水酸基の転位反応(5→2)は前工程が水系の反応であることからPiancatelliらのアルミナを用いる方法に比べ、庄野ら



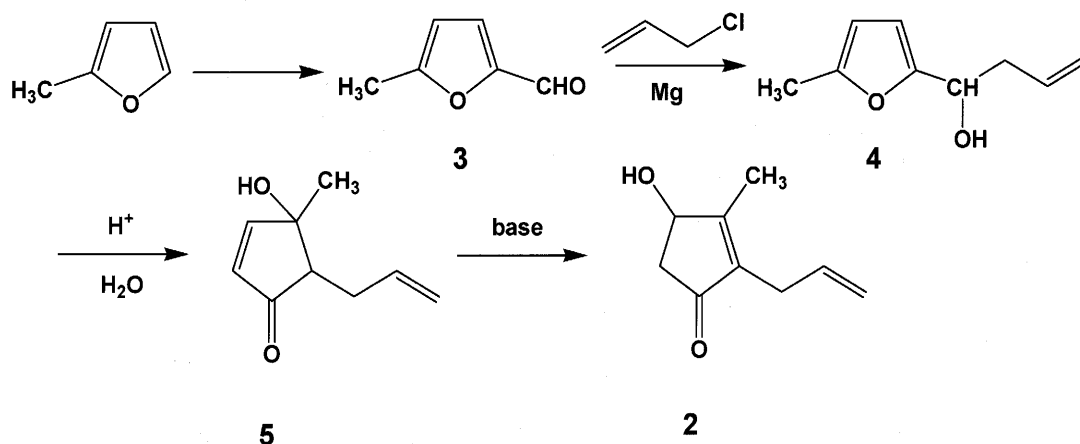


Fig. 3. New synthetic route for allethrolone.

の方法が工業的に有利と考え pH を調整することにより、ほぼ定量的にアレスロロン (2) を得た。ここにフルフリルアルコール誘導体 (4) から (5) を単離することなくワンポットにて直接アレスロロン (2) を得ることが可能となった。

1.3. プラレトリンアルコールの合成

プラレトリンのアルコール側中間体についても、松尾らの増炭反応を繰り返して最後に分子内アルドール反応を用いる方法より¹⁰⁾, Fig. 4 に示すようなアレスロロンとほぼ同様な方法に改良した¹¹⁾。

2. 菊酸の光学活性化

菊酸にはシクロプロパン環の C-1 位と C-3 位に 2 個の不斉炭素があり、合計 4 個の立体異性体がある。(Fig. 5) 各異性体を各種ピレスロイド (エステル) に誘導した場合、(1R) 体が高い殺虫活性を有し、天然ピレトリンの酸成分と同じ絶対配置の (1R)-トランス体 (6) の活性が最も高い。それに対し (1S)-トランス体 (7) および (1S)-シス体 (9) は (1R)-体に比べ殺虫効力は弱い。ここでは菊酸の光学分割による (1R) 体の取得、(1S) 体の立体変換、さらに微生物を用いる不斉加水分解および不斉触媒を用いる不斉合成について述べる。

2.1. 菊酸の光学分割

(-)-Quinine や (-)- α -phenethylamine 等の光学分割剤を用いて、菊酸のトランス体、シス体の各対掌体を得ることができる¹²⁾。

2.2. 菊酸の相互立体変換反応

われわれは Fig. 5 に示すような菊酸の相互立体変換反応について検討を行い、非常に効率のよい C-1, C-3 位のエピ化およびラセミ化方法を開発した。これらの方法は低活性の異性体を高活性な異性体へ効率よく変換することを可能にするものであり、殺虫効力の高い立体異性体を極めて有利に生産する技術として確立した^{13,14)}。

C-1 位のエピ化は菊酸のアルキルエステルにアルカリ金属ヒドリドあるいはアルコキシドを反応させると常圧下、比較的緩和な温度条件で定量的に進む。また菊酸でも 220~250°C に加温すると進行する。

C-3 位のエピ化は菊酸アルキルエステルに塩化アルミニウム、塩化鉄等のルイス酸を作用させると進行する。

ラセミ化は菊酸クロライドでは触媒量のハロゲン化ホウ素等のルイス酸を作用させることにより、また菊酸に対しては臭化ほう素や NBS のような臭化物のラジカル源とペルオキシド類等の活性化剤を組み合わせると作用させることにより容易に進行する。

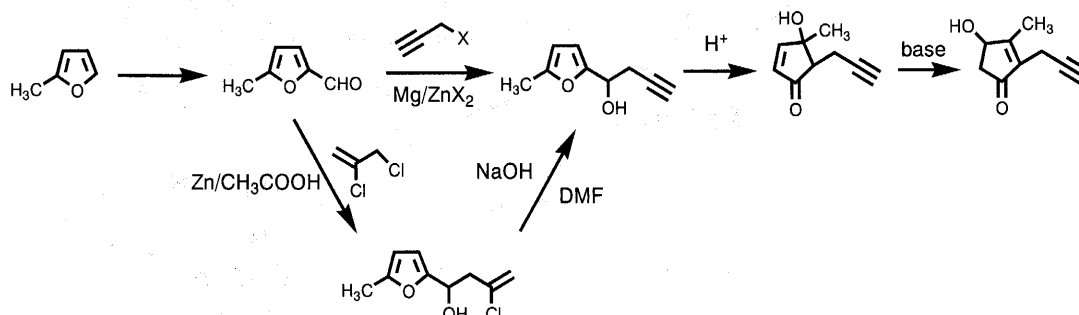


Fig. 4. New synthetic route for the prallethrin alcohol.

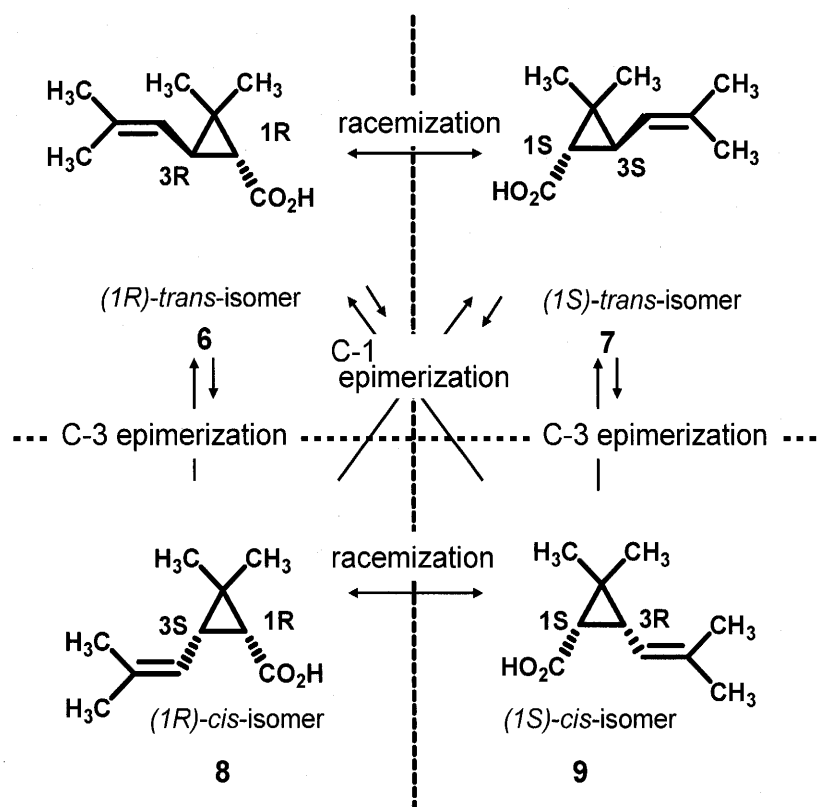


Fig. 5. Stereoisomers and interconversions of chrysanthemic acid.

以上述べた光学分割, エピ化, ラセミ化を Fig. 6 のように組み合わせることにより, より高活性な立体異性体 (1R)-トランス菊酸 (6) を高純度で選択的に得ることができる。

2.3. 微生物を用いる不斉加水分解

Fig. 7 に示すように 4 種の異性体のラセミ混合菊酸エステ

ル (10) に *Arthrobacter* 属の微生物を作用させると (1R)-トランス エステルがほぼ選択的に加水分解され (1R)-トランス菊酸 (6) が得られる。

2.4. 不斉銅錯体触媒を用いる不斉合成

オクタジエンとジアゾ酢酸エステルを不斉銅錯体触媒の

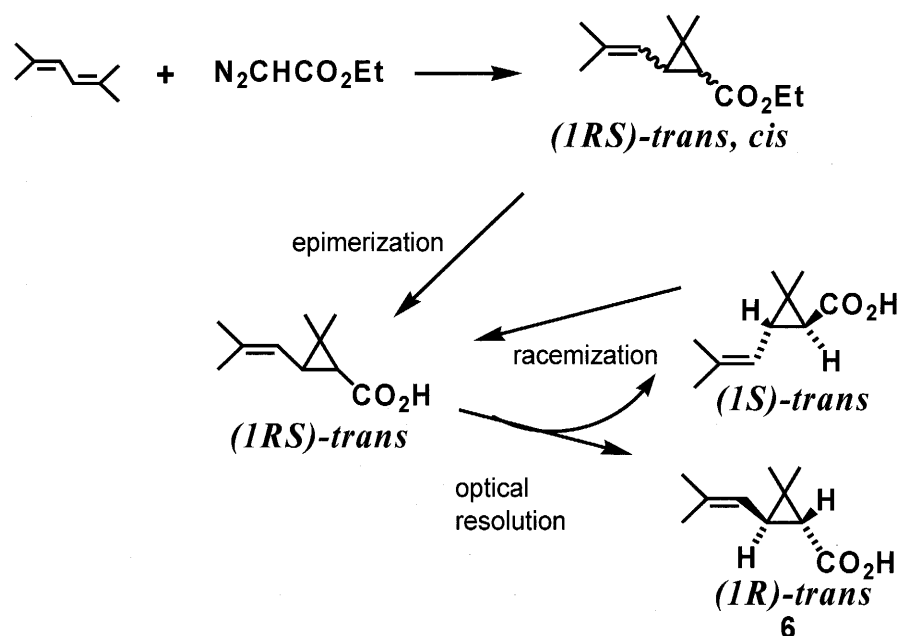


Fig. 6. Synthesis of (1R)-trans-chrysanthemic acid.

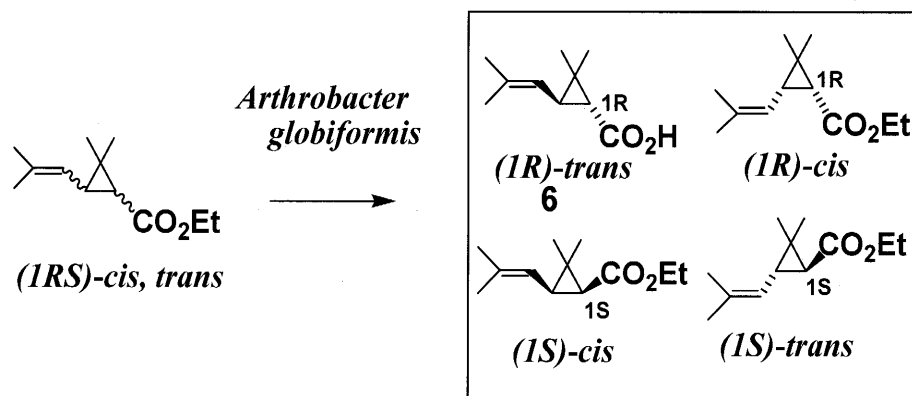


Fig. 7. Selective symmetric hydrolysis of (1R)-trans-chrysanthemic ester by microorganism.

存在下光学活性菊酸エステルを得る反応について、安価なジアゾ酢酸エステルおよび安価で高活性、高選択性の触媒を使用すべく詳細な検討を行った。

ジアゾ酢酸エチルを用いて不斉銅錯体触媒についてスクリーニングを行った結果、Fig. 8 に示すように 5-ニトロサルチルアルデヒドから誘導される (11e) の触媒が最も高活性で高選択性を示した。さらに $\text{Al}(\text{OEt})_3$ のようなルイス酸の添加により、さらに選択性が向上し、83%ee で (1R)-トランス体が得られた¹⁵⁾。

ジアゾ酢酸エチルの代わりにジアゾ酢酸 *t*-ブチルを用いると、収率 90%，(1R)-トランス体 90%ee という好結果を得た。

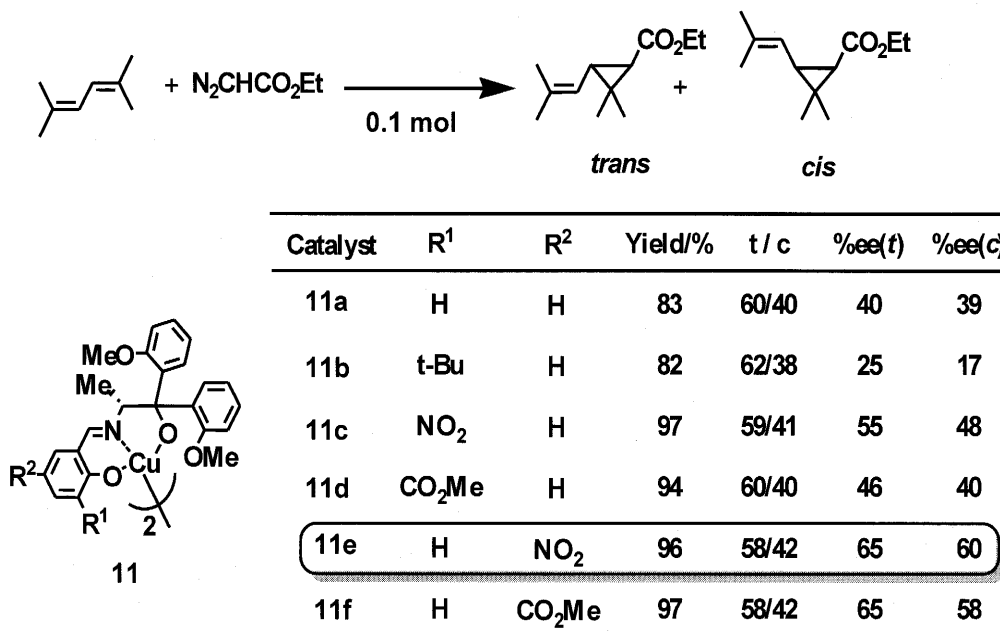
ビスオキサゾリン銅触媒についても検討を行い、Fig. 9 に示すような極めて高活性で高選択性の新規不斉触媒を見いだした^{16,17)}。

3. プラレトリンアルコールの光学活性化

蚊に対してアレスリンの 10 倍以上の殺虫効力をもつプラレトリンは酸側の菊酸は最も殺虫効力の高い (1R) 体とした。またアルコール側のプロパルギル基を側鎖に有するシクロペンテノロンは、殺虫活性から *S* 体を選択した。以下にこの光学活性アルコールの合成法について述べる。

3.1. 微生物酵素を用いる不斉加水分解^{18,19)}

われわれは Fig. 10 に示すようにアセテート (12) を基質として、まず微生物による加水分解を検討した結果、多くの微生物が (*R*)-アセテートを優先的に加水分解することが明らかになった。さらにその酵素がリパーゼであると予想して、種々の微生物リパーゼを用いたところ、多くのリパーゼが (*R*)-アセテートを優先的に加水分解した。そのなかでも *Arthrobacter* 属起源のリパーゼが活性、選択性、生産性



(Reaction condition 2 0.1 mol% 80°C, 2h)

Fig. 8. Asymmetric synthesis of (1R)-trans-chrysanthemic ethylester.

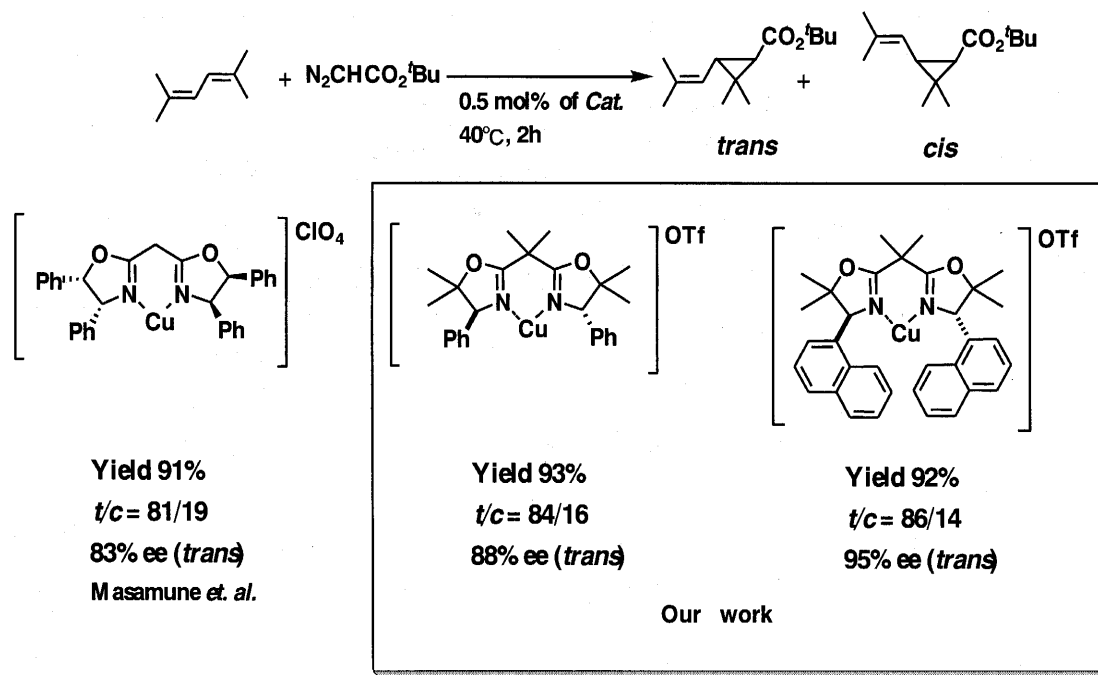


Fig. 9. Asymmetric synthesis by Cu bisoxazoline catalyst.

ともに優れており、この酵素を用いると (R)-アセテートが完全に消費されて 50% に達すると反応は自然に停止し、かつ基質濃度が 40% はおろか 80% の場合でも反応はスムーズに進行する。

3.2. 化学合成とバイオ技術の組み合わせ

上記の酵素反応プロセスは多くの利点を有しているが、一方で殺虫活性の低い (R)-アルコールが半量も副生し、(S)-アセテートと (R)-アルコールの分離操作が必要なことなどから経済性、効率性の面で必ずしも満足できるものではなかった。これらの問題点は水酸基の立体反転技術を組み込むことにより解決することができた (Fig. 11)。

すなわち、リパーゼによる不斉加水分解混合物 (13+14) を分離することなく、有機スルホン酸ハライドを作用させて (S)-アセテート (13) と (R)-スルホン酸エステル (15) の混合物に誘導した。続いてこの混合物を加水分解すると (15) は S_N2 反応による加水分解が進行し、立体配置が反転した (S)-アルコール (16) に変換されるとともに、(13) は副生した有機スルホン酸による酸性加水分解を受け、立体配置を保持して (S)-アルコール (16) を与えた。したがっ

て、不斉加水分解混合物を分離することなく、出発物質であるラセミのアセテート (12) をすべて目的とする (S)-アルコール (16) に変換することができたことになる。

おわりに

以上、われわれはピレスロイド系家庭用殺虫剤の代表的な有効成分であるアレスリンとプラレトリンについて、その骨格である菊酸およびアルコール部位についてより安価で合理的な工業的製法を指向して、鋭意製法の変換を行ってきた。また同時に光学分割-エピ化-ラセミ化の反応の組み合わせ、不斉合成、あるいは酵素による不斉加水分解等の種々の方法により、菊酸およびアルコール部位の種々の立体異性体のうち、高活性な立体異性体のみを得る工業的製造法を確立した。

これら工業的製法の改良は従来「製法の合理化」と称されていたが、実際には現在、化学や化学産業が強く指向しているグリーン・サステナブルケミストリーに通じるといっても過言ではない。医農薬の製造プロセスは石油化学品の製造プロセスにくらべ、生産量は小さいとはいえ、現在のところ、残念ながらグリーン度評価においては、はな

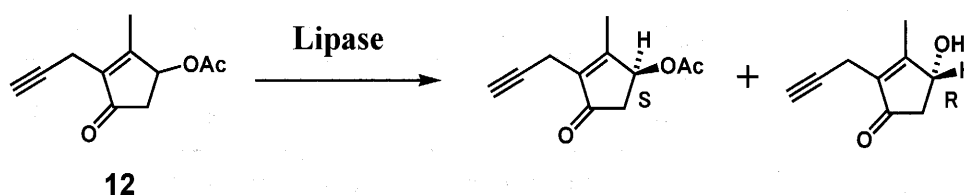


Fig. 10. Asymmetric hydrolysis of acetate (12) by lipase.

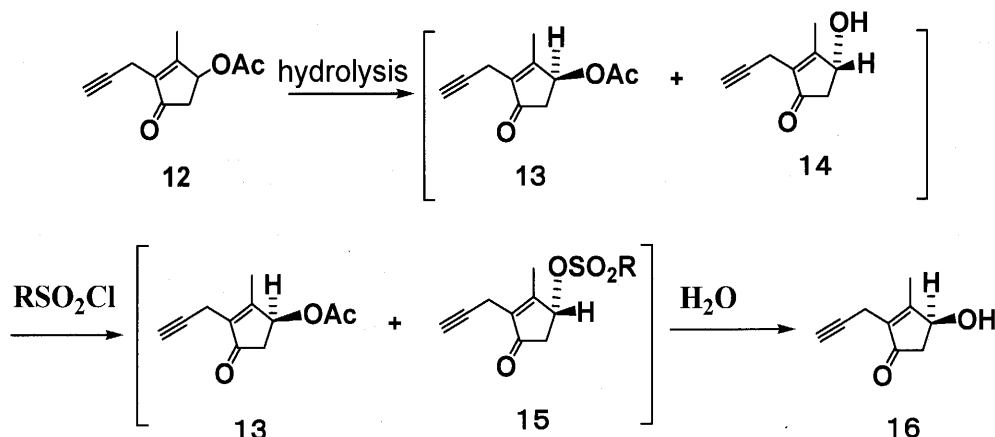


Fig. 11. Selective synthesis of (S)-alcohol (16).

はだ劣っているといわざるを得ない。化学産業は機能、効力に優れ、かつ環境にやさしい製品を供給することはもちろんのことであるが、その製造においてもできるだけ環境負荷の小さい、あるいは「欲しいものだけを造る」プロセスへと変換を図っていかなければならない。

その意味で本報告が些少なりともご参考になれば幸いである。

引用文献

- 1) N. Matsuo and J. Miyamoto: *ACS Symposium Series* **658**, 183 (1997).
- 2) M. S. Schecher, N. Green and F. B. LaForge: *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 1517 (1949).
- 3) G. Piancatelli, A. Scettri and S. Barbadoro: *Tetrahedron Lett.* **17**, 3555 (1976).
- 4) G. Piancatelli and A. Scettri: *Synthesis* 116 (1977).
- 5) G. Piancatelli, A. Scettri, G. David and M. D'Auria: *Tetrahedron* **34**, 2775 (1978).
- 6) A. Scettri, G. Piancatelli, G. David and M. D'Auria: *Tetrahedron* **35**, 135 (1979).
- 7) T. Shono, Y. Matsumura, H. Hamaguchi and T. Imanishi: *Chem. Lett.* 1246 (1976).
- 8) 庄野達哉, 松村功啓, 浜口 洋, 今西 保: 日特開 昭 53-21146 (1978).
- 9) 山近 洋, 南井正好, 斎藤憲治: 有合誌 **48**, 119 (1990).
- 10) T. Matsuo, T. Nishioka, M. Hirano, Y. Suzuki, K. Tsushima, N. Itaya and H. Yoshioka: *Pestic. Sci.* **11**, 202 (1988).
- 11) 山近 洋: 有合誌 **51**, 771 (1993).
- 12) 宮本純之, 吉岡宏輔, 藤本敬明, 門田忠臣, 奥野吉俊: 住友化学, 特集-II, 1 (1973).
- 13) 長瀬恒之, 鈴鴨剛夫, 深尾正美, 先砥庸治: 住友化学, 1983-I, 25 (1983).
- 14) 鈴鴨剛夫, 深尾正美, 萩谷弘寿, 先砥庸治: 住友化学, 1989-II, 35 (1989).
- 15) M. Itagaki, K. Hagiya, M. Kamitamari, K. Masumoto, K. Suenobu and Y. Yamamoto: *Tetrahedron* **60**, 7835 (2004).
- 16) M. Itagaki, K. Masumoto and Y. Yamamoto: *J. Org. Chem.* **70**, 3292 (2005).
- 17) M. Itagaki, K. Suenobu, K. Masumoto and Y. Yamamoto: *Org. Proc. Res. Develop.* **10**, 245 (2006).
- 18) 光田 賢: *BIO INDUSTRY* **3**, 981 (1986).
- 19) 梅村武明, 広原日出男, 矢野俊彦: 日本農芸化学会誌 **67**, 1385 (1993).

略歴

山近 洋

生年月日: 1946年10月10日

最終学歴: 九州大学大学院工学研究科合成化学専攻博士課程
2年中退

研究テーマ: ファインケミカルの工業化研究

趣味: 庭いじり, ハイキング, 音楽鑑賞