

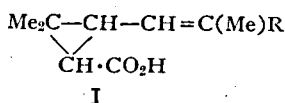
Studies on Synthetic Pyrethroids. Part V. Synthesis of Geometrical Isomers of Chrysanthemum Dicarboxylic Acid. Yuzo INOUE, Yasuhiko TAKESHITA and Minoru OHNO (Takei Laboratory, Institute for Chemical Research, Kyoto University)
Received July 30, 1955. *Botyu Kagaku*, 20, 102, 1955. (with English résumé 107)

16. 合成ピレスロイドに関する研究(第V報)第二菊酸の幾何異性体の合成*

井上雄三・竹下康彦・大野 稔(京都大学 化学研究所 武居研究室) 30. 7. 30. 受理

Ethyl α , δ -dimethyl-*trans*-sorbate に ethyl diazoacetate を作用させると、反応の条件によつて mp. 208°, 209° 及び 186° の3種の二塩基酸を生ずる。これらの構造及び幾何構造を決定し (±)-*trans*-, (±)-*cis*-3-(*trans*-2'-carboxypropenyl)-2,2-dimethyl-cyclopropane-1-carboxylic acids 及び α , δ -dimethyl- γ -carboxymethyl-*trans*-sorbic acid であることを証明した。これらのうち mp. 208° 酸は天然第二菊酸のラセミ体である。従つて 1924 年来不明であつた第二菊酸側鎖の立体構造は本合成によつて初めて *trans* 構造をもつことが明らかとなつた。

第二菊酸は1909年、藤谷¹⁾によつて、日本産除虫菊干花から、mp. 164° の結晶として初めて分離されたもので、これが実に現在の隆盛をみるに至つたピレトリン化学及び除虫菊工業のさきがけをなすものであるといふことが出来る。其後1924年にいたり Staudinger 及び Ruzicka²⁾ は除虫菊有効成分の研究を行ひ、卓絶した業績を発表した³⁾。彼等は pyrethrin 類の混合 semicarbazone を冷 Na-methylate で分解し、第二菊酸をその monomethyl ester, dimethyl ester と共に得た。現在では除虫菊エキスを酒精加里で直接に加水分解し水蒸気蒸溜又は石油エーテルで揮発性の第一菊酸を除去した残渣から容易に得られる右旋性の二塩基酸である。その構造は第二菊酸のオゾン酸化によつて (-)-*trans*-caronic acid と pyruvic acid が得られることから I. (R=CO₂H) の如くであると決定されてゐた。Pyrethrin II 及び cinerin I の酸成分としては I. (R=CO₂Me) 即ち monomethyl ester (pyrethric acid) の形をとることが知られてゐる。第二菊酸は第一菊酸と同じく cyclopropane 環に関しては *trans*-configuration をとることは明らかにされてゐたが側鎖の二重結合、即ち carboxy-propenyl 基の configuration は明らかでなく又合成も成功してゐなかつた。

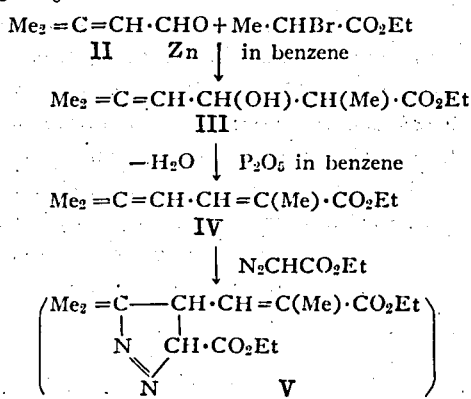


この側鎖の二重結合は極めて特異で殆んど不飽和性

* 本研究の一部は防虫科学 19, 35(1954), 京大化研報告 33, 73(1955) に連報した。又日本農芸化学会昭和30年 年次大会に於て講演した。

を示さず、例へば普通の接触還元では水素を吸収せず又臭素も附加しないので、天然物からしてこの configuration を解明する有機化学的のなかりとなる方法は全くないので、合成によるか或は物理化学的方法によるの他はないと思はれた⁴⁾。1924年 Staudinger 等の研究以来、第二菊酸の側鎖の configuration に関する研究が皆無であるのは全くこの故であつて、こゝ数年に於ける pyrethrin 化学の飛躍的な進歩発達にもかかわらず、第二菊酸の立体構造の決定及び合成はこの分野に残された最も重要な興味ある問題とされてゐたのである。

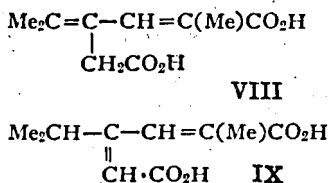
著者等は次の合成経路によつて第二菊酸の合成を行つた^(3,4)。



* 著者等は最近第二菊酸エステルを H₄LiAl で還元して一種の diol を得た。この物質は carboxyl 基が -CH₂OH 基に変化したもので二重結合に直接結合した陰性基が除かれたために、容易に水素を吸収し又臭素も瞬間的に附加することを見出した。この方面から二重結合の configuration の証明も現在研究中である。

にはない。又半還元によつて得られる $\alpha\beta$ -不飽和酸は *trans* 型酸の特徴を示すから*、こゝに得られた $\alpha\delta$ -dimethylsorbic acid は *trans* configuration をとるものと考へられる。

Diazoacetate を当量 mol の IV に Cu 粉の存在のもとに激しく附加反応させると ester VI を生じ、加水分解によつて mp. 185-6° C₁₀H₁₄O₄ に相当する二塩基酸が得られ、このものはさきに経路 A 即ち III に diazoacetate を附加し、脱水して得られた酸と全く同一物質である。これは IV の $\gamma\delta$ 位に附加が起つたことを示すが、このもの IR-spectra は 9.8~10 μ の範囲⁽⁹⁾ に何等の吸収をも示さないの、cyclopropane 環を含まないことが判る。接触還元によつて 2 mol の水素を吸収し(第二菊酸はこの条件では全く水素を吸収しない)で相当する α -methyl- γ -isopropyl-adipic acid を生じ、UV-吸収(λ max 274 m μ , ϵ 29,700) はこの分子中にもとの IV と同じ、alkyl 置換の共轭二重結合酸系を含むことを示す。これらの条件を満足させるためには diazoacetate 残基は IV の γ -炭素原子に結合したものでなくてはならない。従つてこの酸に対して可能な構造は VIII か IX のいづれかである。



オゾン酸化によつて、この酸は acetone (2,4-dinitrophenylhydrazone として分離) 及び pyruvic acid 及び oxalacetic acid に相当すると思はれる酸を生ずるから acetone の生成し得る構造はこのうちの VIII でなくてはならぬ。従つてこの mp. 185~6° 酸は α -methyl- γ -carboxymethyl-sorbic acid である。経路 A によつても 即ち初めに diazoacetate の附加を行ひ次いで脱水を行つた場合でも、さきに脱水して後に diazoacetate を附加させても(経路 B)常に同一の然も一種のみの VII を生ずることは IV の *cis*-型の分子模型に立体障りのあることゝ共にこの酸の $\alpha\beta$ -ethylene 結合の configuration がもとの IV に於けるそれと同じ *trans* であることを示すものである。事実 IV を Cu 粉と共に 150° 位に熱しても stereomutation は起らないから diazoacetate の附加反応を通じて IV の $\alpha\beta$ -ethylene 結合の *trans* configuration は維持されてゐると考へられる。この

ことは下に述べる cyclopropane 生成即ち合成第二菊酸生成の場合に就ても同様であらうと考へる。

IV に diazoacetate を低温で附加反応させ Cu を加へて徐々に加熱分解するか或は IV を ligroin に稀釈し Cu 粉を懸濁して diazoacetate (1/2 mol) を滴下反応させた場合に生成する附加化合物を加水分解し稀薄な ethanol で抽出し反覆分別結晶を行ひ Beckmann spectrophotometer で各 fraction に就いて UV 吸収の λ max を検しつゝ分離してゆくと mp. 207~8° 及び 208~9° の 2 種の酸を得る (λ max が 270~280 m μ の吸収を示す fraction は除き、230~240 m μ に吸収を示す部分を集めた)。

208° 酸 (Ia) の UV 吸収 (λ max, 237 m μ , ϵ 15,400) は天然第二菊酸の UV 吸収 (λ max, 238 m μ , ϵ 15,300) によく一致し、diazoacetate の附加が $\gamma\delta$ 位に起り IV 或は VII と異つた新しい conjugated cyclopropane carboxylic acid system が分子内に生成したことを示す。(Ia) はオゾン酸化によつて (\pm)-*trans*-caronic acid (mp. 212°) と pyruvic acid (2,4-dinitrophenylhydrazone mp. 218°) を生ずる。これらはいづれも標本試料との混融試験によつて mp. の降下を示さないことを確認した。IR-spectra (Fig. 1) は天然物と全く一致した。従つてこの (\pm)-*trans*-3-(*trans*-2'-carboxypropenyl)-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylic acid は天然第二菊酸の *racemi* 体であることが判る。209° 酸 (Ib) は (Ia) と混融すると著しい mp. の降下を示し mp. の近接にもかかわらず、全く別物であることが判る。IR-spectra (Fig. 2) は Ia 及び天然酸のそれと極めてよく似てゐるが UV 吸収 (λ max, 242 m μ , ϵ 15,700) は多少のズレが見られた。オゾン酸化によつて (\pm)-*cis*-caronic acid (mp. 173-4°) 及び pyruvic acid を生ずるから、この酸は (\pm)-*cis*-3-(*trans*-2'-carboxypropenyl)-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylic acid であつて、cyclopropane 環に關し前の Ia の幾何異性体である。

脂肪族 diazo 化合物の olefin 類に対する附加反応機構に就いては一般に遊離基機構によるものとされてゐる。然し乍ら IV から I を生ずるばかりでなく、acyclic な VII を生成すること、更に不対称 olefin 成分、例へば ethyl sorbate 及び α -methyl-sorbate に diazoacetate を附加させると、もとの olefin の configuration に inversion の起つた cyclopropane 類を生成する⁽¹⁰⁾ ことをすべて満足に説明するためには遊離基説よりもむしろ中間体として pyrazoline 化合物を考へる方がより合理的であつて、pyrazoline の構造は V のように 4₁ 構造が最も妥

* これに就ては別にまとめて報告する。

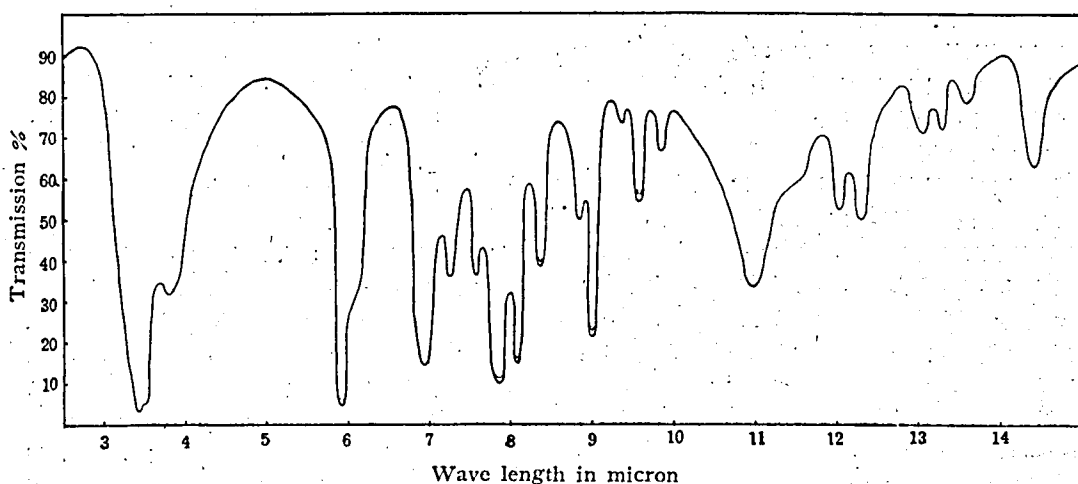


Fig. 1. Infra-red spectra in Nujol mull of (\pm)-*trans*-3-(*trans*-2'-carboxypropenyl)-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylic acid (in solid line) and of natural chrysanthemum dicarboxylic acid (in dotted line)

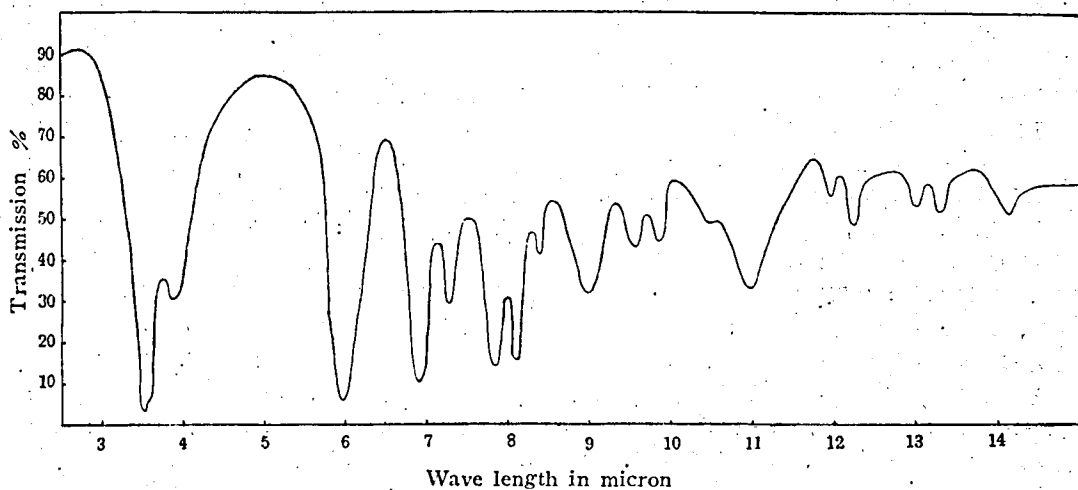


Fig. 2. Infra-red spectra in Nujol mull of (\pm)-*cis*-3-(*trans*-2'-carboxypropenyl)-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylic acid

当である。Olefin 類に対する diazo 化合物の附加によつて cyclopropane 化合物の他に olefin 化合物を生成する例は少ないし⁽¹²⁾、又反転した cyclopropane 誘導体を生成する例も 2, 3 指摘される⁽¹¹⁾、⁽¹³⁾から diazo 化合物の附加反応には遊離基説によるよりはむしろ pyrazoline 中間体説による方が合理的であらう。

Ia の光学分割及び他の関係実験は現在続行中であるので次の機会に報告する。

実 験

Mp. 及び bp. は補正しなかつた。UV 吸収は

ethanol 溶液として Beckmann model DU quartz spectrophotometer で、IR 吸収は Nujol mull として Perkin Elmer double beam recording spectrophotometer で行つた。微量元素分析は三井研究室を煩はした。

Ethyl $\alpha\delta$ -dimethyl- β -hydroxy- Δ^4 -hexenoate (III)

前報のの合成法によつて得た β -methylcrotonaldehyde (II) 42g (0.5 mol); ethyl α -bromopropionate 91g (0.5 mol) 及び absol. benzene 90 ml の混合物のうち 50 ml を粟状活性亜鉛 33g

(0.5 atom) に加へ強く攪拌しつつ徐々に熱すると激しく反応し始める。このとき予め極少量の昇汞或は水銀を加へて置くと反応は容易に触発される。滴下ロータから残りの混合液を注意して滴下し、反応と benzene の還流を調節する。滴下終了後、更に 30 分間水浴上に加温し冷後 20% H_2SO_4 に氷片を浮べたものの中へ注下分解する。水、重曹水で洗滌後、無水 $MgSO_4$ 上に乾燥する。benzene を溜去し減圧蒸溜すると bp. $84-5^\circ/4mm$, n_D^{20} 1.4580 の fraction 52g を得る。加水分解によつて粘稠な遊離酸を生じ、常法により次の phenacylester を与へる。p-Phenyl phenacylester mp. $82-3^\circ$ (Found C 74.53, H 6.84; calcd. for $C_{22}H_{24}O_4$ C 74.97, H 6.86). p-Iodophenacylester mp. $107-8^\circ$ (Found, C 47.70, H 4.72; calcd. for $C_{16}H_{19}O_4I$ C 47.77, H 4.76)

Ethyl $\alpha\delta$ -dimethyl-*trans*-sorbate (IV)

III 56g (0.3 mol) を 3 容の absol. benzene に溶かし、少しく過剰の P_2O_5 (45g) 或は $POCl_3$ と水浴上に 1.5hr. 加熱還流し脱水する。冷後水を加えて洗滌し乾燥後減圧蒸溜する。bp. $85-6^\circ/6mm$, n_D^{20} 1.5015 収量 32g。加水分解によつて mp. $133-4^\circ$, λ max 273 $m\mu$, ϵ 22,300 の酸を生ずる。Found C 68.44, H 8.69; calcd. for $C_8H_{12}O_2$ C 68.54, H 8.63: p-Phenylphenacylester mp. $102-3^\circ$, Found C 79.13, H 6.64; calcd for $C_{22}H_{22}O_3$ C 79.01, H 6.63. PtO_2 触媒上に接触還元すると 1.97 mol の H_2 を吸収して $\alpha\delta$ -dimethyl caproic acid bp. $115-6^\circ/13mm$, n_D^{20} 1.4261 を生ずる。Amide mp. 103° , Found C 67.18, H 12.01; calcd. for $C_8H_{17}ON$, C 67.09, H 11.96. p-Phenylphenacylester mp. 66° , Found C 78.31, H 7.91; calcd. for $C_{22}H_{26}O_3$ C 78.09, H 7.74.

$\alpha\delta$ -Dimethyl- γ -carboxymethyl-*trans*-sorbic acid (VII)

a) III に当量 mol. の ethyl diazoacetate を Cu 粉存在のもとに滴下反応させ ($130-140^\circ$)。次いで benzene 中に P_2O_5 で処理し、生成した附加物を加水分解すると mp. $185-6^\circ$ 酸を得る⁽⁹⁾。

b) IV 20g (0.12mol) に ethyl diazoacetate 14g (0.12 mol) を混じり少量の IV に 0.5g の Cu 粉を懸濁し予め 110° 位に熱したものに滴下すると激しく N_2 を発生して反応する ($110-130^\circ$)。附加生成物を減圧蒸溜すると bp. $91-2^\circ/0.05mm$, n_D^{15}

1.4725 9.5g を得る。酒精カリで加水分解して mp. $185-6^\circ$ (VII), λ max 274 $m\mu$, ϵ 29,700, Found C 60.69, H 7.05; calcd. for $C_{10}H_{14}O_4$ C 60.59, H 7.12: p-phenylphenacylester mp. $150-51^\circ$, Found C 77.94, H 5.86; calcd. for $C_{23}H_{24}O_6$ C 77.79, H 5.84: IR-spectra は cyclopropane の吸収を示さない。

VII のオゾン酸化: VII 0.5g を chloroform 30 ml に溶かし 0° で数時間過剰のオゾンで処理する。室温で chloroform を除去し (高度真空), 水を加へ温浴上に約 10 分間温めて ozonide を分解し、初めは常圧で次で減圧下に蒸溜する。最初の溜分から acetone を 2,4-dinitrophenyl hydrazone (mp. $127-8^\circ$) として又第 2 の溜分から pyruvic acid を 2,4-dinitrophenylhydrazone (mp. 216°) として分離した。これらはいづれも標本試料と混融しても mp. の降下を来さない。残渣からは p-phenyl phenacyl ester に誘導し mp. $119-20^\circ$ の物質が得られた Found C 72.80, H 5.11. Oxalacetic acid は keto, enol の形で 3 種の tautomer が報告されてゐるので p-phenylphenacyl ester の mp. 及び分析のみでは確認できないが、その分析値の理論値 $C_{32}H_{24}O_7$, C 73.84, H 4.65 は実験分析値と可成りよく一致し、oxalic acid のそれとは異つてゐる。

VII の接触還元: VII 0.4g を ethanol に溶かし Adams の白金触媒を加へて振盪、水素化すると、 20° に於て 95ml の水素を吸収し飽和酸 α -methyl- γ -isopropyladipic acid (mp. $94-5^\circ$) を生成する。Found C 59.16, H 8.68; calcd. for $C_{10}H_{16}O_4$ C, 59.38, H, 8.97; di-p-phenylphenacylester は mp. $106-7^\circ$, Found C 77.39, H 6.22; calcd. for $C_{33}H_{38}O_6$ C 77.26, H 6.48.

合成第二菊酸 (Ia, Ib)

a) Ethyl diazoacetate 12g を過剰の IV 60g へ $80-90^\circ$ に於て加へ数時間この温度を保つた後、Cu 粉を加へて徐々に温度を上げてゆき、 120° 位で N_2 を放出させつつ分解する。過剰の IV を減圧で回収し残渣を加水分解する。(以下の操作は b) と同じ)

b) IV 42g を同容の ligroin に溶し、これに 1g の Cu 粉を加へ置き、約 1 ml 位の ethyl diazoacetate を加へ徐々に加熱して沸騰反応させ、残りの diazoacetate (15g) を注意して滴下し、温度を 130° 位に保ちつつ附加反応させる。終了後減圧下に ligroin 及び未反応の IV を除き残渣を 10% ethanolic kali で加水分解する。得られた油状酸を水-ethanol で抽出し、抽出液を濃縮すると結晶塊が徐々に析出する。これを水-ethanol で分別結晶を反覆し

各 fraction を Beckmann で UV の λ_{\max} を検しつゝ分離し λ_{\max} が 230~240 $m\mu$ のものを集め、再結をくりかへすと mp. 207~8° (Ia) 及び mp. 208~9° (Ib) を得る。

Ia (mp. 207~8° 酸) : Found C 60.63, H 7.11; calcd. for $C_{10}H_{14}O_4$, C 60.59, H 7.12, equiv. Found 99.5 calcd. 99.1, λ_{\max} 237 $m\mu$, ϵ 15, 400, 天然第二菊酸 λ_{\max} 233 $m\mu$, ϵ 15, 300 IR-spectra (Fig. 1) は天然酸と全く一致する。

Ia のオゾン酸化 : Ia 0.8g を chloroform 40ml に溶解し, 0° に於て数時間過剰のオゾンを通じつゝ酸化する。溶媒を減圧下に除去し, ozonide に水を加へ温浴上に約10分間加熱して分解し, 減圧下に水と共に溜出する部分を冷却した受器中に捕集する。溜出溶液から pyruvic acid が 2,4-dinitro-phenylhydrazone として分離された (mp. 218°)。残渣からは (±)-trans-caronic acid mp. 212° (310mg) が析出した。Found C 53.36, H 6.21; calcd. for $C_7H_{10}O_4$ C 53.16, H 6.37 これらはいづれも 標本試料と混融して mp. の降下を示さない。

Ib は Ia の再結残渣から反復再結して得られる。mp. 203~9°, Found C 60.60, H 7.07; calcd. for $C_{10}H_{14}O_4$, C 60.59, H 7.12; equiv. Found 99.7 calcd. 99.1, λ_{\max} 242 $m\mu$, ϵ 15, 700 IR-spectra は Fig. 2 (本文) の如くである。オゾン酸化 (上述と全く同様) により (±)-cis-caronic acid (mp. 173~4°) Found C 53.40, H 6.44; calcd. for $C_7H_{10}O_4$ C 53.16, H 6.37 及び pyruvic acid を 2,4-dinitrophenyl hydrazone (mp. 218°) として分離した。これらは夫々の標本試料と混融して mp. の降下を示さないことを確認した。

本研究は武居教授の指導のもとに行つたものでこゝに深甚の謝意を表す。又研究上の便宜を与へられた大下回春堂社長大下俊春氏及び実験に助力された篠原照巳, 辻岡守両君に感謝する。

Résumé

Addition of ethyl diazoacetate to ethyl $\alpha\delta$ -dimethyl-trans-sorbate gives adducts, hydrolysis of which yield (±)-trans-, (±)-cis-3-(trans-2'-carboxy-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylic acids (mps. 203, 209° respectively) and $\alpha\delta$ -dimethyl- γ -carboxymethyl-trans-sorbic acid (mp. 186°). Their structures and configurations are established and (±)-trans-3-(trans-2'-carboxypropenyl)-2,2-dimethyl-cyclopropane-1-carboxylic acid is shown to be the racemic form of natural chrysanthemum dicarboxylic acid. Thus, the geometrical configuration of the side chain in chrysanthemum dicarboxylic acid is now considered to be trans.

文 献

- (1) Fujitani. Arch. exp. Path. Pharm. **61**, 47(1909)
- (2) Staudinger, Ruzicka, Helv. **7**, 301(1924)
- (3) Inouye, this journal, **19**, 35(1954)
- (4) Inouye, Bl. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ. **33**, 73(1955)
- (5) Guha, Ber. **70**, 2109(1937)
- (6) Reformatski, Ber. **28**, 2842(1895), Fichter, *ibid.* **4**¹, 4710(1909), Willstaetter, Ann. **418**, 148(1919)
- (7) Inouye, this journal, **19**, 102(1954)
- (8) Lutz, J. A. C. S. **71**, 479 (1949), Grummitt. *ibid.* **73**, 3479(1951), Fieser, Experientia, **4**, 285(1948)
- (9) Defer, J. A. C. S. **71**, 2482, 3595(1949)
- (10) Harper. Soc. **1955** 779
- (11) Sankaran, Ber. **70**, 1688(1937)
- (12) Auwers, Ann. **496**, 256(1932)

抄 録

イエバエ幼虫の無菌培養

GREENBERG, B.: A method for the sterile culture of housefly larvae, *Musca domestica* L. *Canad. Ent.* **85**:527-8 (1954).

近年, 昆虫幼虫の無菌飼育の方法の研究が盛になつて来たがここに述べるのはイエバエの幼虫を CSMA の培基 (以前の NAIDM の培基たとえば Soap Blue

Book, 1941, 147-20) の変法により, その目的を達しえた 1 実験例である。すなわちエーレンマイヤーグラスコに, CSMA 培基約 60cc を入れ, 50cc の水道水を加えて綿栓をし 30° C に 24~48 時間放置して醗酵させ, もう 1 区はこの醗酵期間をおかず直ちに次の操作に移した。これに 10cc の水を加え, 113° C で 2 時間滅菌する。次に Glaser の方法 (J. Parasit., **24**, 177-9) により無菌処理をした卵約 50 個をうえつけそ