

The Absolute Configuration of (+)-Pyrethrolone and (+)-Cinerolone. * Yoshio KATSUDA, Tadayoshi CHIKAMOTO (Research Laboratory of Dainippon Jotyugiku Co. Ltd.) and Yuzo INOUE (Institute for Chemical Research, Kyoto University) Received Sept. 24, 1958. *Botyukagaku*, 23, 184, 1958. (with English résumé, p.187)

34. (+)-Pyrethrolone 及び (+)-Cinerolone の絶対配置 勝田純郎, 近本惟好 (大日本除虫菊株式会社研究所) 井上雄三 (京都大学化学研究所) 33. 9. 24 受理

天然 pyrethrolone 及び cinerolone の methylether の酸化分解は最終的に (—)- α -methoxysuccinic acid を与えた。この様に不斉中心を保持したまま分解を行う事により, (+)-pyrethrolone 及び (+)-cinerolone の不斉炭素 $C_{(4)}$ の絶対配置は, (—)- α -methoxysuccinic acid を通じて (—)-glyceraldehyde と関連づけられ, (I) の如く決定された。

最近10年間に於ける除虫菊化学の進歩は実にめざましいものがある。即ち1947年米国の La Forge らによる新しい有効成分 cinerin I, II の発見とその構造決定, 更には cyclopentenolone の一般的合成法¹⁾ の発見を契期として, 各国に於てピレトリン研究が再び活潑となり, 米国学派に於て Harper, Crombie を中心とする英国学派の第一菊酸の改良合成法²⁾ と広汎な関連化合物の研究, pyrethrolone, cinerolone の合成³⁾ 及び我国に於ける大野, 井上⁴⁾ の第二菊酸の完全合成と立体構造の決定などこの分野の重要な問題が1957年迄に相次いで解決されたのである。然るに最後に残された最も重要な有機化学的問題としては天然の右旋性 pyrethrolone 及び cinerolone の4位不斉炭素に関する絶対配置の決定がある。OH基の結合した4位不斉炭素の絶対配置に関しては, pyrethrolone も cinerolone も共に右旋性であるので, 恐らく同一の光学系に属するものと考えられているが, これに関しては現在迄何らの研究も行われてなく, 又その推測すらもなされていない。

著者及び多くの pyrethroids 研究者達の一致した見解として, pyrethroids の構造と殺虫性との関係についてはその立体構造, とくに不斉炭素の絶対配置が最も重大な影響をもつことが知られている。従ってこの間の関係を明にするには cyclopentenolones の $C_{(4)}$ 不斉炭素に関する絶対配置の決定がなくては pyrethroids 分子全体としての “conformation” を論ずることは出来ない。例へば pyrethrin I, cinerin I については夫々16種, II については夫々32種の, 又 allethrin I には8種, II については16種の stereoisomers の存在が理論的に可能である。酸成分の側の $C_{(4)}$, $C_{(5)}$ 不斉炭素の配置は既に明にされているので⁵⁾ 従来 pyrethroids の立体構造と殺虫性との関係を考察するには, 未だ明かでない cyclopentenolone

$C_{(4)}$ の絶対配置は任意に仮定するか或はラセミ体アルコールを用ひて, 専ら酸成分の stereochemistry に重点を置いて論ぜられて来たうらみがある。Cyclopentenolone 成分の光学異性が pyrethroids の殺虫性に及ぼす影響も又極めて顕著で, 勿論無視出来ないものがあるから, 著者等はこの全貌を明かにするために (+)-pyrethrolone, (+)-cinerolone の $C_{(4)}$ に関する絶対配置を決定せんと試みた。

それには (+)-pyrethrolone, (+)-cinerolone を例へば phenylglyoxylic acid のような α -keto-acid の ester とし, 次いで Grignard 試薬又は $LiAlH_4$ と反応させ不斉合成によって作られる α -hydroxy acid の旋光性を検する所謂 Prelog 法も考へられるが著者らは (+)-pyrethrolone, (+)-cinerolone の4位不斉炭素の光学活性をそのまま保持し、化学的に変換してゆき絶対配置既知の化合物へ直接誘導する E. Fischer 創始の方法を採用することにした。Pyrethrolone, cinerolone の構造を観れば判るように, これら活性 cyclopentenolones を適当な条件のもとに順次酸化してゆけばいづれからも最終的には旋光性を持った光学活性の malic acid が得られる筈である。幸にして malic acid は Freudenberg⁶⁾ によって既に基準物質 glyceraldehyde と関連づけられているので酸化によって最終的に malic acid を分離してその旋光性を知り得たならば, さかのぼって cyclopentenolone $C_{(4)}$ の絶対配置を glyceraldehyde に関連づけることが出来るであろう。然し光学活性の malic acid の rotation は極めて低く高濃度に於て観察してもその絶対値は僅かに1~4°の範囲を出ないことが報告されているので, 実験的困難が予想される。更に天然から導かれる活性 pyrethrolone, cinerolone はともに極めてラセミ化し易い傾向があるので, 途中の反応或は取扱によって相当のラセミ化は当然予想されるから, 最

* This is a Japanese version of the article written in English and submitted to Bull. Agr. Chem. Soc. Japan, vol. 23 which is now in press.

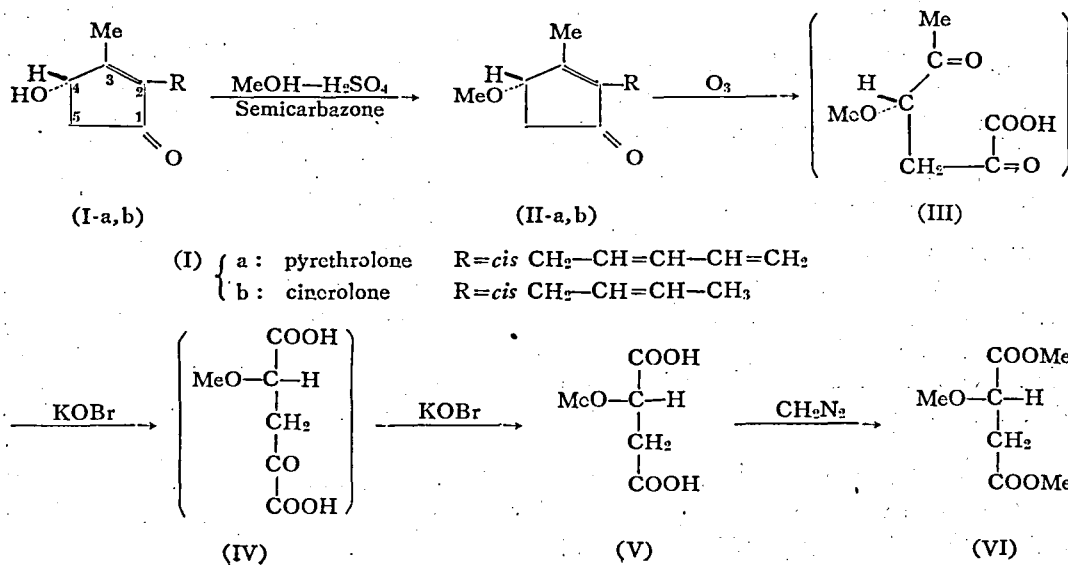
最終的に得られるべき活性 malic acid の相当部分はラセミ化していると考えねばならぬ。従ってその rotation は純粋な光学活性体についての数値より更に低くなって、当面する実験の困難は更に甚しくなることは想像に難くない。加ふるに遊離の OH 基は酸化を主とする反応過程に於て何等かの化学的变化を受ける懼れもあるので著者らは (+)-pyrethrolone, (+)-cinerolone の OH 基を光学活性を失はせないで適当な基で置換することを考えた。これには acyl 化又は halogen 置換などが考えられるが Walden 転位を伴はないものとして ether 化が最も適当であろうと考えられた。而も例えば活性の pyrethrolone-methylether から酸化によって得られるべき methoxysuccinic acid の configuration は既に Reichstein⁷⁾ によって malic acid と関連づけられており、且つその $[\alpha]_D$ 値は malic acid のそれに比して著しく高く、acetone 中で 58°, ethyl acetate 中で 63° の絶対値を示すから、仮令反応中に一部ラセミ化したと仮定しても最終的に得られるべき活性 methoxysuccinic acid について rotation の観測は malic acid の場合に較べて実験的に十分信頼し得る結果が得られるであろうといふ利点がある。この為め先づ pyrethrolone, cinerolone の methylether 化について検討する事にした。

Pyrethrolone 及び cinerolone の methylether は既に Staudinger 及び Ruzicka⁸⁾ が pyrethrolone の構造研究に関連してこれを合成し、後 La Forge⁹⁾ らも Staudinger らにならってこの物質を作っているがその光学活性については何等記載していない。著者らもこれにならって天然物から分離精製した pyrethrolone-semicarbazone 及び cinerolone-semicarbazone

を methanol 中に硫酸と加熱して ether 化して得た pyrethrolone-methylether 及び cinerolone-methylether の rotation を観測したところ夫々 $[\alpha]_D^{25} + 10.5^\circ$, $[\alpha]_D^{25} + 10.0^\circ$ を得た。これらの値は純粋な (+)-pyrethrolone, (+)-cinerolone の $[\alpha]_D$ 値から予想されるところのものと近似している。従ってかゝる ether 化の反応条件の下ではその甚しくラセミ化し易い pyrethrolone の性質の故に懸念されたラセミ化はあまり起っていない事を示唆するものである。これに反し、pyrethrolone 及び cinerolone そのものを同様処理した場合は、methylether の収量は甚しく悪く、何れも semicarbazone を出発物質とすることが必要である事が判明した。

著者ら¹⁰⁾ は前報に於て allethrolone-methylether を semicarbazone から同様操作によって得、これをオゾン酸化次いで KOBr 酸化することによって最終的に (±)-α-methoxysuccinic acid へ導き得る事を報告した。この予備実験の条件に従って (+)-pyrethrolone- 及び (+)-cinerolone-methylether の階段的酸化分解を行った。

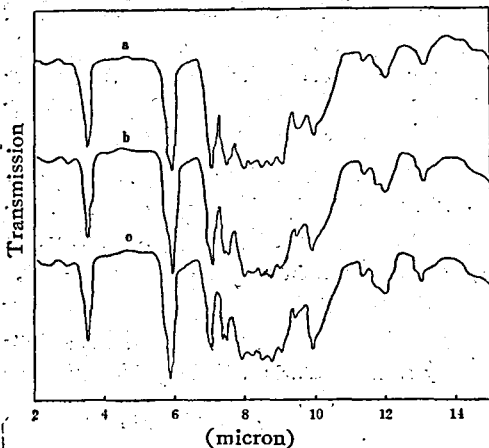
先づ pyrethrolone-methylether (II-a) をオゾン酸化し中性物、揮発性酸及び ether 不溶の酸を除去すると出発物とは旋光方向の逆転した左旋性の酸を得る。この物質は純粋には単離しなかったが次の反応から keto-acid (III) であろうと考えられる。この keto-acid (III) を KOBr で酸化すると bromoform と (-)-α-methoxysuccinic acid (V) mp 89~91°, $[\alpha]_D^{25} - 25.0^\circ$ を与える。この場合約 6 mol の KOBr が消費されることから、この酸化は中間的に α-methoxy-α'-ketoglutaric acid (IV) を経て進むもの



と考えられる。

同様操作により (+)-cinerolone-methylether (II-b) から同じく (-)- α -methoxysuccinic acid (V) mp 89~92°, $[\alpha]_D^{25}$ -24.6° を得た。

文献記載¹¹⁾ によると光学的に純粋な左旋性 α -methoxysuccinic acid に対しては mp 88~9°, $[\alpha]_D$ -58.18° (acetone) が記録されている。著者がこゝに得た試料と文献値との間には僅かな物理的数値の差異が見られるが、これは反応の途中で一部ラセミ化した為めと考えられる。而し、 α -methoxysuccinic acid であることは元素分析、当量、及び IR-spectrum から確認された。更に理論的にも $C_5H_8O_5$ なる分子式を有する二塩基酸で1箇のメトキシ基を有し、然かも光学活性であるという実験の条件を満足させ得るものは α -methoxysuccinic acid だけであることでも明かである。又その dimethylester と相当する racemate⁹⁾ の標本試料との IR-spectrum の完全なる一致によっても確認された。



Infra-red spectra of a) synthetic (±)- α -methoxysuccinic acid dimethylester⁹⁾, b) (-)- α -methoxysuccinic acid dimethylester (from pyrethrolone-methylether), c) (-)- α -methoxysuccinic acid dimethylester (from cinerolone-methylether)

Pyrethrolone, cinerolone の cyclopentenolone 構造、従ってそれらの methylether の構造は既に明らかであるので (-)-methoxysuccinic acid の不斉炭素は出発物質の唯一のアシメ炭素である $C_{(6)}$ に相当し、 α -carboxylic carbon は $C_{(6)}$ に、又 β -carboxylic carbon は $C_{(4)}$ に夫々相当する。又用ひた反応中には不斉中心の反転を起すような過程はないから、天然の右旋性 pyrethrolone 及び cinerolone から (-)- α -methoxysuccinic acid が導かれた事は、これらの右旋性アルコール類と (-)-glyceraldehyde とを関連

づけることになる。従って不斉炭素 $C_{(6)}$ に関する絶対配置は (I) である事が決定された。

実 験

融点及び沸点は補正しなかった。IR は Parkin-Elmer double beam spectrophotometer (Model 21) で行なった。微量元素分析は京都大学三井研究室及び神戸女子薬科大学微量分析教室を煩した、記して感謝の意を表す。

(+)-Pyrethrolone- 及び (+)-cinerolone-methylethers (II-a, II-b): La Forge¹²⁾ の方法によって合成した (+)-pyrethrolone-semicarbazone (25g, mp 212~3°, $[\alpha]_D^{25}$ -155° (c, 2.0, glacial acetic acid)) を濃硫酸 15g と共に methanol 250 ml 中に2時間半還流した後、水 550ml 中に注ぎ、pet.-ether で抽出する。pet.-ether 層を水洗、乾燥後減圧下に蒸溜し、(+)-pyrethrolone-methylether (9.5g) を得た。bp 95~6°/1.5 mm, $[\alpha]_D^{25}$ +10.5° (c, 5.8, ethanol). semicarbazone mp 194~5° (methanol-ethyl acetate), $[\alpha]_D^{25}$ -40.0° (c, 2.0, glacial acetic acid) (Anal. Found. C, 70.01; H, 8.54; N, 13.77; Calcd. for $C_{12}H_{18}ON_2$; C, 69.87; H, 8.80; N, 13.98)

Pyrethrolone を上と同様に硫酸と共に methanol と加熱した場合 pyrethrolone-methylether の収量は痕跡程度で而も光学活性を失う。

(+)-Cinerolone-semicarbazone (20g, mp 202~4°, $[\alpha]_D^{25}$ -147° (c, 2.0, glacial acetic acid)) から同様操作により、(+)-cinerolone-methylether (8g) を得た。bp 91~2°/1.2mm., $[\alpha]_D^{25}$ +10.0° (c, 5.5, ethanol). semicarbazone mp 184~6°, $[\alpha]_D^{25}$ -36.0° (c, 2.0, glacial acetic acid) (Anal. Found. C, 67.87; H, 9.29; N, 14.49; Calcd. for $C_{11}H_{15}ON_2$; C, 68.00; H, 9.34; N, 14.42)

(II) のオゾン及び KOB_r 酸化: Pyrethrolone-methylether (6g) を chloroform 30 ml に溶かし、0° で数時間過剰のオゾンで処理する。室温で減圧下に chloroform を除去し、5% NaOH を加えて分解する。中性物を ether 抽出により除き水層を稀硫酸で酸性にして ether 抽出を行う。Ether 溶液は減圧下に 50° で充分乾燥し、再び absolute ether で抽出し、ether 溶液の ether を溜去して酸性物質 (3.2g) を得た。 $[\alpha]_D$ ca. -5°. この酸 (3.2g) を 10% KOB_r 中に 10° で攪拌下に滴下し、更に 70° で1時間半攪拌を続ける。Sodium bisulfite を加えて過剰の hypobromite を分解した後 ether 抽出により生じた bromoform を除去する。水層は稀硫酸を加えて酸性とし

24時間 ether で抽出を行う。Ether を溜去すれば (-)- α -methoxysuccinic acid (1.0g) を得る。mp 89~91°, $[\alpha]_D^{25}$ -25.0° (c, 5.0, acetone) (Anal. Found. C, 40.73; H, 5.61; CH₃O, 20.3; Calcd. for C₅H₈O₅; C, 40.54; H, 5.44; CH₃O, 20.9), equivalent weight by titration, Found. 73.80. Calcd. for C₃H₆O(COOH)₂, 74.05. Purdie¹¹⁾ は mp 88~9°, $[\alpha]_D^{25}$ -58.18° (c, 15.614, acetone) を記録。dimethylester, bp 67~9°/5mm., n_D^{20} 1.4319, $[\alpha]_D^{25}$ -20.4° (c, 3.0, acetone). Reichstein⁷⁾ は bp 108~112°/11mm., $[\alpha]_D^{25}$ -47.8 (c, 3.047, acetone) を記録。dimethylester の IR-spectrum は前報で合成した標本試料 (racemate) のそれと完全に一致した。(本文 Fig. 参照)

(+)-Cinerolone-methylether (5g) から上述と全く同様の酸化操作により (-)- α -methoxysuccinic acid (0.7g) を得た。mp 89~92°, $[\alpha]_D^{25}$ -24.6° (c, 5.0, acetone) (Anal. Found. C, 40.28; H, 5.62; Calcd. for C₅H₈O₅; C, 40.54; H, 5.44), equivalent weight by titration. Found. 73.91, Calcd. for C₃H₆O(COOH)₂, 74.05. dimethylester bp 67~9°/5mm., n_D^{20} 1.4301, $[\alpha]_D^{25}$ -19.8° (c, 3.0, acetone). dimethylester の IR-spectrum はラセミ標本試料のそれと完全に一致した(本文 Fig. 参照)

本研究を行うに当り御懇篤な御指導を賜った京都大学化学研究所長武居教授及び大野教授に深甚の謝意を表す。又発表を許可された大日本除虫菊株式会社上山勘太郎社長に深謝する。

文 献

- 1) S. Schechter, N. Green and F. B. LaForge, J. A. C. S. **71**, 1517, 3165 (1949)
- 2) L. Campbell and S. H. Harper, J. C. S. **1945**, 238
- 3) L. Crombie, S. H. Harper, et al., J. C. S. **1950** 1152, **1951**, 2445. L. Crombie et al., J. C. S. **1956**, 126. L. Crombie, S. H.

Harper, et al., J. C. S. **1950**, 3552. L. Crombie, S. H. Harper, et al., J. C. S. **1951**, 2906. L. Crombie, S. H. Harper, et al., Chem. and Ind. (London) **1954**, 1109

- 4) Y. Inouye, Y. Takeshita and M. Ohno, Bull. Inst. Chem. Research (Kyoto Univ.) **33**, 73 (1955). Bull. Agr. Chem. Soc. Japan **19**, 193 (1955)
- 5) S. H. Harper and L. Crombie, J. C. S. **1954**, 470
- 6) K. Freudenberg, Ber. **47**, 2027 (1914)
- 7) A. Lardon and T. Reichstein, Helv. **32**, 2003 (1949)
- 8) H. Staudinger and L. Ruzicka, Helv. **7**, 212 (1924)
- 9) F. B. LaForge and H. L. Haller, J. A. C. S. **58**, 1777 (1936)
- 10) Y. Katsuda, T. Chikamoto and Y. Inouye, Bull. Agr. Chem. Soc. Japan in press; Botyu-Kagaku **23**, 181 (1958)
- 11) Purdie and W. Marshall, J. C. S. **67**, 946 (1885)
- 12) F. B. LaForge and W. F. Barthel, J. Org. Chem. **10**, 106 (1945)

Résumé

The oxidative degradation of the methyl-ethers of naturally derived pyrethrolone and cinerolone eventually afford (-)- α -methoxysuccinic acid. This chemical conversion without disturbance of the asymmetric centre concerned establishes beyond doubt the absolute configuration of the asymmetric C₍₄₎ involved in (+)-pyrethrolone and (+)-cinerolone in the ultimate correlation between these alcohols and (+)-glyceraldehyde via the key intermediate (-)- α -methoxysuccinic acid.