

Racemization of the Naturally Derived Chrysanthemum-dicarboxylic Acid. Yuzo INOUE and Minoru OHNO (Institute for Chemical Research, Kyoto University) Received June 13, 1960. *Botyu-Kagaku* 25, 106, 1960 (with English résumé p.108)

19. 天然第二菊酸のラセミ化について* 井上雄三, 大野 稔(京都大学 化学研究所 大野研究室)
35. 6. 13 受理

天然第二菊酸ジメチルエステルを無水メタノール中でカリウムメチラートと煮沸すると, その28%がラセミ化する。この処理操作を4回くりかえすと, 用いた活性エステルを定量的にラセミ化することが出来る。

天然第二菊酸が(+)-(1R:3R)-*trans*-3-(*trans*-2'-carboxy propenyl)-2,2-dimethyl cyclo propane-1-carboxylic acid であることは既に明かにされた¹⁾ところであるが, この酸が1909年藤谷²⁾によって初めて除虫菊花の殺虫成分たる“pyrethrins”の1構成々分として分離されて以来そのラセミ化についての報告は皆無である。著者らは次のようにして天然第二菊酸エステルを簡単にラセミ化することに初めて成功した。ラセミ化第二菊酸は既に合成³⁾によって豊富に得られるようになっていたので物質そのものは既知で珍らしくはないが化学的に極めて不活性で例へば ozone, halogens, catalytic hydrogenation 或は KMnO₄ などに対して全く安定な cyclo propane ring の中に“lock”された2ケの不斉炭素が比較的緩和な条件下で容易にラセミ化することは興味があることと言わねばならない。

(+) Methyl *trans, trans*-chrysanthemum dicarboxylate を absol. methanol 中で等 mol の KOCH₃ と煮沸した後, 常法に従って変化しない中性の ester 部(0.67 mol)と, 鹼化した酸部(0.32 mol)とに分ける。中性 ester 部を放置すると1部が結晶し mp 79~80°で, その量は0.12 molであった。この結晶は(±) methyl *trans, trans*-chrysanthemum dicarboxylate であることは既に合成によって得た標本試料との混融, IR の比較等によって確認された。結晶を除いた液体 ester 部分にも当然ラセミ体を含むべきであるから, 旋光度を測定してみると, その中に18%のラセミ体を含むことが判った。鹼化された部分を酸性にして回収した酸混合物は0.32 mol に相当し, アルカリ滴定値から計算すると half esters : dicarboxylic acid 比は44:56であった。これを CH₂N₂ で ester 化し旋光度を測定すると, この部分にもラセミ体を18%含むことが判った。即ち上記1回の KOCH₃ 処理で活性 ester のうち合計28%がラセミ化したことになる。

液体 ester を合して上と同じ条件で処理操作を3~4回くりかえすと最初用いた活性 ester を殆んど定量

的収率でラセミ化することが出来る。

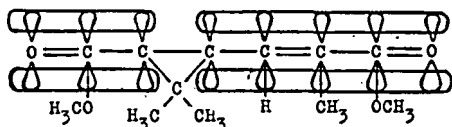
この実験で用いた KOCH₃ 1 mol のうち鹼化に消費された mol 数は0.5 mol である。この反応系には水は存在しないから結果的には加水分解物として half esters (2種ある) と dicarboxylic acid が得られてはいるが, これらは所謂“加水分解物”として系中に存在するのではなく, この系にある動的平衡に於ける“phase”として存在しているものと考えべきである。このことは -COOCH₃ と KOCH₃ との interaction で -COOK と ⁻OCH₃ ion とが考へられることからしても当然のことであって KOCH₃ は ester の OCH₃ group と溶媒 methanol の OCH₃ との交換の仲介, 即ち ester exchange (transesterification) を行っていることがわかる。この事実の証明は, 同じことを違った alcohol 中で行へばよい。この問題にはラセミ化は関係ないから用いる ester は (±) methyl *trans, trans*-chrysanthemum dicarboxylate mp 79~80° を absol. ethanol 中で上と全く同条件下に処理操作してみると回収された ester (0.63 mol) は mp 33~34° の結晶, 即ち (±) diethyl *trans, trans*-chrysanthemum dicarboxylate であって著者らがさきに合成によって得たものと同定された。即ち ester の -COOCH₃ と溶媒 ethanol との間に上に述べたような transesterification が行はれている事実の証明である。この実験事実から次の事柄が指摘されよう。

天然酸の dimethyl ester 或は, 合成によって得た ester を加水分解して pyrethric acid 即ち *trans*-3-(*trans*-2'-carbomethoxy propenyl)-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylic acid を得んとする場合には水のない条件で alkali 処理するときは half ester 部の収率は僅か14%にすぎないから水を加えて即ち caustic alkali で鹼化する必要があること更に又その時の溶媒 alcohol としては必ず methanol を用いなければ, 望

* Bull. Inst. Chem. Res, Kyoto Univ., 37, 69 (1959) に速報し, 日本農芸化学会関西支部大会 (1960, June, 4.) で報告した。

ましからざる transesterification が起る。

著者らの光学活性第二菊酸のラセミ化の機構について私信ではあるが Washington 大学の K. B. Wiberg 教授⁴⁾ は中間に enolisation を経由するものであろうと論じたが不斉炭素 C_(D) は enol 化し得ても C_(D) のそれは構造上不可能であるので enolisation を以てしてはこのラセミ化は説明できない。Florida 州立大学の H. M. Walborsky 教授⁵⁾ はこれに対し次図



のような system で π -orbital の overlap した model を考へ中間に dicarbanion を経由するものであろうとした。この考えは傾聴に値するもので反応系に於て考え得る dicarbanion のうち、もとの 1R:3R-configuration を保持したものと、これが立体性を失って planar structure をとる dicarbanion とがありラセミ化の方向に進むのは後者であって、これに H⁺ の trans addition が起れば (±) trans, trans 第二菊酸が生成しラセミ化を説明することができる。ところが planar dicarbanion に対し trans-addition のみが起り得ると規制することは出来ないから cis-addition も当然考えねばならず、そうすれば (±) cis, trans 体も生成物として分離されねばならない。(±) cis, trans 酸 mp 209° もその methyl ester bp 100.5°/0.5 mm も共に安定な化合物として既に著者ら⁷⁾ が合成しているものである。然るに本実験では上述したように定量的に (±) trans, trans 体のみを得ていて (±) cis, trans 体は全く生成していないのである。従って dicarbanion を以てこの事実を説明するためには、一たん生成した (±) cis, trans 体が二次的に (±) trans, trans 体へ異性化したと考へねばならぬ。一般に cyclopropane 酸類は base によって徐々に cis 酸と trans 酸が "equilibrate" されることが知られているし極く最近に第一菊酸についても報告⁸⁾ があるからその可能性もある。然し合成によって著者らが得た (±) cis, trans ester (液体) を試みに上述の条件で処理しても結晶化即ち (±) trans, trans ester への異性化は認められなかったから cis → trans は除外しなければならない。従って dicarbanion 説は planar dicarbanion へ H⁺ の trans-addition のみが起るという規制を正当化するに足る議論が立てられる場合にのみ我々のラセミ化反応に適用できることになる。C_(D), C_(S) の H 原子が methoxide ion の攻撃に

よって同時に脱離する。即ち trans-elimination が起り transition intermediate として cyclopropene-(1,3) が生成すると考えるのが我々の考えである。このラセミ化反応は可逆的過程をたどるのであるから、その mechanistic process もまた可逆的であるべきで然も熱力学的により好都合な trans-elimination に対する逆行程の trans-addition をこの cyclopropene intermediate に考へることは妥当である。かくて planar cyclopropene に H⁺ の trans-addition が起れば (±) trans, trans 体のみが生成することになり実験事実を満足に説明することができる。Cyclopropene 化合物については最近にいたり天然物中に例へば sterculic acid⁹⁾ が又合成的¹⁰⁾にも安定な化合物として知られているものもあり更に又反応機構を説明するための遷移中間体¹¹⁾として証明されているものもある。

実 験

Methyl (+) trans, trans-chrysanthemum dicarboxylate のラセミ化: Methyl (+) trans, trans-chrysanthemum dicarboxylate bp 111~112°/0.5 mm, n_D^{25} 1.4815, $[\alpha]_D^{16}$ +96.1° (c, 3.8, methanol) 28 g (0.124 mol) を absol. methanol 340 ml にとかし 0.5 n-KOCH₃ 270 ml を加え湯浴上に約 1~2 hrs. 煮沸還流した後、減圧で methanol を溜去し冷後残渣に氷水を加えて溶解し ether で抽出する。Ether 抽出液を水洗、乾燥 (MgSO₄) した後 ether を除く。残留物 (18.7 g) を冷却すると結晶が析出するから布片で分別し methanol から再結すると mp 79~80°の結晶 3.3 g を得た。ラセミ第二菊酸 methyl ester の標本試料¹⁾と混融するも mp 降下せず IR は完全に一致した。結晶しない ester 部 (15.1 g) bp 92~4°/0.3 mm, n_D^{16} 1.4912, $[\alpha]_D^{16}$ +78.8° (c, 3.1 methanol) の IR は標本試料のそれと一致した。ester を分取した alkali 性水溶液を硫酸々性とし ether 抽出すると混合酸部分として 8.2 g を得た。この 53 mg は n/50 NaOH (1.0056) 19.92 ml を消費する。酸部分を ether にとかし、過剰の CH₂N₂ を加えて ester 化し蒸溜すると bp 95~7°/0.5 mm, n_D^{16} 1.4909, $[\alpha]_D^{16}$ +79.5° (c, 3.0, methanol) の ester 8.8 g を得た。IR は標本試料と一致した。Ester 部を合し上記と全く同じ操作を 3 回くりかえすと mp 79~80°の (±) ester 25.5 g を得た。

Ester 交換: Methyl (±) trans, trans-chrysanthemum dicarboxylate 4 g (0.017 mol) を 40 ml の absol. ethanol にとかし、0.5 n-KOC₂H₅ 40 ml で処理、操作すること上記の如くする。Ether 抽出により回収された ester 部分は mp 33~4° (ethanol から)

であった (2.6 g). Ethyl (±) *trans,trans*-chrysanthemum dicarboxylate の標本試料と mp, IR 共に完全に一致した。

文 献

- 1) Y. Inouye, M. Ohno: Bull. Agr. Chem. Soc. Japan, 19, 193 (1955,) 21, 5, 222, 265 (1957); Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ., 34, 90(1956); 28, 637 (1958)
- 2) Y. Fujitani: Arch. Exp. Path. Pharm., 61, 47 (1909)
- 3) Y. Inouye, M. Ohno, T. Sugita: Bull. Agr. Chem. Soc. Japan, 22, 270 (1958); Ann., 618, 105 (1958); Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ., 38, 8 (1960)
- 4) K. B. Wiberg: private communication.
- 5) H. M. Walborsky: private communication.
- 6) M. Julia, S. Julia, B. Bemont, G. Tchernoff:

Compt. rend., 248, 242 (1959)

- 7) P. K. Faure, J. C. Smith: J. Chem. Soc., 1956, 1818; 1957, 2732.
- 8) R. Breslow, M. Battiste; Chem. & Ind., 1958, 1143; J. Amer. Chem. Soc., 8, 247 (1959)
- 9) K. B. Wiberg, R. K. Barnes, J. Albin: J. Amer. Chem. Soc., 79, 4994 (1957); J. Org. Chem., 23, 299 (1958)

Résumé

Methyl (+) *trans,trans*-chrysanthemumdicarboxylate, when treated with potassium methoxide in absolute methanol medium, racemised in 28% yield. Successive three or four times repetitions of this procedure with the uncrystallisable ester fractions sufficed practically complete racemisation of the active ester employed.

A Novel Synthesis of α -Methyl Muconic Acid. Shyuji INAMASU, Yuzo INOUE and Minoru OHNO (Institute for Chemical Research, Kyoto University) Received July 28, 1960. *Botyu-Kagaku*, 25, 108, 1960 (with English résumé, 111).

20. α -Methyl muconic acid の新合成法 稲樹修司, 井上雄三, 大野 稔 (京都大学 化学研究所 大野研究室) 35. 7. 28 受理

o-Cresol を直接酸化して α -methyl muconic acid を合成する方法は目的物以外に多量の樹脂状物を副生する。著者等は *o*-cresol から出発して α -methyl catechol を合成し更にこれから酸化的環開裂により α -methyl muconic acid の合成を試みた。Ozone 酸化によっては特異的環開裂は起らなかったが peracetic acid による酸化的環開裂は極めて短時間で進行し α -methyl muconic acid を得た。しかも前述の直接酸化に比較して収量も向上し、得られる酸は極めて高純度のものであった。

o-Cresol を peracetic acid で直接酸化して α -methyl-*cis, cis*-muconic acid を合成する方法¹⁾ はすでに報告されているが peracetic acid による直接酸化では α -methyl muconic acid の他に quinoid 型化合物を生じ、これは更に重縮合して多量の黒色樹脂状物を与える。

Peracetic acid の種々の濃度において、又各温度に於ける酸化の条件を検討したが重縮合樹脂物の副生は不可避的で α -methyl muconic acid の収量は一般に低い。

o-Cresol から α -methyl-*cis, cis*-muconic acid の生成は中間の酸化階程として *o*-quinoid 型を経て進行する事は疑いない事実である。然るに peracetic acid による酸化の際 *p*-quinoid 型 intermediate の生成も又避けられないのであって電子論的にはむしろ *p*-quinoid 型の方が生成し易いから本酸化に於ける目

的物 α -methyl muconic acid の収率の劣るのは好ましくない *p*-quinoid 型がより多く生成し、これが重縮合して樹脂化する事に依るものと考えられる。従って *o*-cresol から出発して、かかる *p*-quinoid の生成を防ぎ *o*-quinoid のみを生成するが如き酸化を行えば目的物をより好収量で得る事が出来るであろう。

著者等は上述の直接酸化法に依らず *p*-quinoid 型重合物の副生を防止し好収量で α -methyl muconic acid を得るため *o*-cresol から α -methyl catechol を合成し、これを更に酸化的開裂により α -methyl muconic acid を得た。

その合成経路は下記に示す方法に基づいて行なった。

