

Smith's paper¹⁾ substitution reacted more hardly in liquid phase than vapour phase.

2) Quantum yield was shown in Fig. 6, in the visible range, it was 1.2—1.5.

While, in the dark, we had blown chlorine (500cc/minu) into 150 g 5% NaOH during to 60 minu. at 25° we obtained 35 g. BHC by steam distillation. If the NaOH operated chlorine and chlorine was decomposed to the atomic chlorine as the formula (1), obtained 13.3 g. atomic chlorine and that is, 0.19 mol. atomic chlorine produced 0.12 mol. BHC.

If we assumed to this atomic chlorine produced by radiation, the quantum yield was 1.3, as same as the photochemical experiment's quantum yield. From this assume, we could supposed that the mechanism of chemical synthesis of BHC was same as the photochemical synthesis, which was asserted that the reaction was operated by the atomic chlorine.

3) polarogrames of products were shown in

Fig. 8. Visible and ultra-violet ranges were the representative types of BHC which had few heptachlorocyclohexane, but the super-ultra-violet and dark ranges were the metamorphosed types which were supposed to perchlorinated benzene rich BHC.

If we could assumed that the wave height shown gammer BHC. we had result in Fig. 7. In the visible range, the gammer content was the maximum at the 4000—5000 Å.

4) When the reaction time and the strength of radiation varied, the produced BHC and the ratio of addition and substitution chlorine were shown in Fig. 9—10.

The production of BHC and the ratio of addition and substitution chlorine were increased in proportion to the square root of absorbed energy (Fig 9—10), and at the same strength of radiation, the substitution increased with the time. Those issues coincided with Smith's vapour phase experiments.

Studies on the Joint Action in Insecticides, I. On the Synergistic Action of Safrol Derivatives for Pyrethrins: Masao ONO. (The Nippon Koryo Yakuhin Research Laboratories, Kobe) Received Aug. 14, 1950. Botyu-Kagaku 15, 155, 1950 (with English résumé 169)

26. 殺虫剤の連合作用に関する研究 (第一報) Safrol 誘導体の pyrethrins に対する協力作用に就て* 小野正夫 (日本香料薬品株式会社研究部・神戸) 25.8.14 受理

(I) Safrol 誘導体の pyrethrin 類に対する協力作用を発見した端緒。

Terpene 化合物及び之等を含む植物精油中には接触剤として効力を有するものがある事は古くから知られて居た事実であり、古川、佐原等⁽¹⁾は香料類の自然揮発に依る蚊の麻酔作用について報告し、密閉した空气中に種々の香油及び植物精油を揮発させ、その中に蚊の成虫を放ち24時間内に全部死滅させるに要する最低量を測定し perilla aldehyde, 青紫蘇油, 大山紫蘇油, thymol, salicyl aldehyde, citroneral, acetophenon, terpeneol, menthol 等の諸物質が空気 1L に対し 1mg 以下で有効なる事を知った。

然るに一般植物精油は種々の terpene 類の混合物であるから各成分の揮発率は一樣ではない。殊に其の有効成分の含有率、作用条件に依り著しく相異した結果を与える故に自然揮発に依る殺虫効力のみから其の殺虫力の強弱を定める事は理論的でないと考えられる。

そこで当研究室に於ても小野等⁽²⁾は terpene 類の

化学構造と殺虫作用に就て研究し、一般に terpene alcohol, phenol 及び phenol ether 類は terpene 炭化水素に比し気流下に依る吸入試験に於て良好なる落下率及び致死率を示すことを知った。本試験の主なるものは小野⁽³⁾に依り再検討された結果 Fig. 1 及び 2 に示す様である。方法は上記⁽²⁾の気流化に依る吸入試験と同様で樟腦油成分に於て safrol 及び其の誘導体が最も良好なることを見た。

又植物精油及び其の成分の虱に対する同様な研究は田辺⁽⁴⁾に依り行われた。其後 safrol (terpineol を若干含む) 主剤の防蚊剤を製造したが更に之に除虫菊有効成分を混じて見た所、除虫菊有効成分を或程度減じてその殺虫力に大差なきを発見しここに始めて safrol が pyrethrins に対し協力作用を有する事を知った。

* 本研究に関し御指導戴いた眞島利行博士、故小野嘉七博士及び本文投稿の機を与えて戴いた京都大学教授武居三吉博士に厚く御礼申し上げる。

Fig. 1.

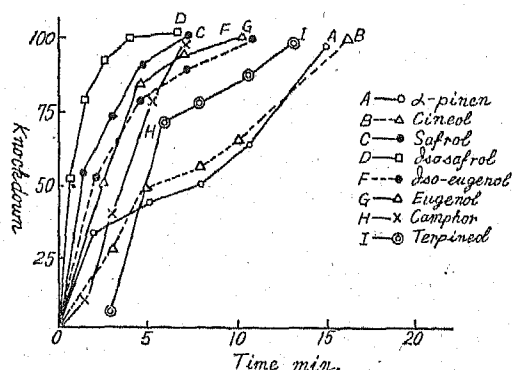
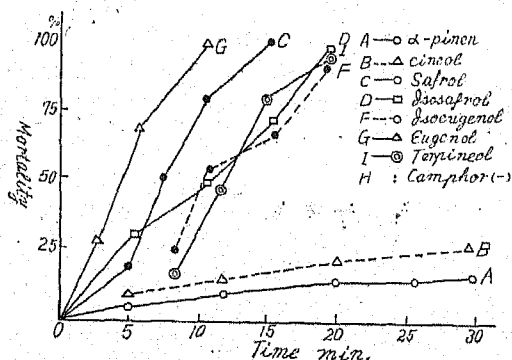


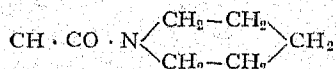
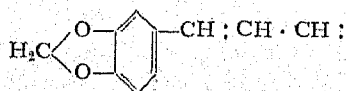
Fig. 2.



(II) Safrol 及び其の誘導体の pyrethrins に対する協力作用の研究。

樟腦赤油中の高沸点部を用いた上記防蚊液は safrol, terpineol 及び terpene を含むが此等の中 safrol のみが作用を有する事を知った。之はそのものの自身落下率、致死率と別箇に除虫菊有効成分 pyrethrin 類に關係があると考え次記の様な研究⁽⁶⁾を行つた。

Methylenedioxy 基を持つ天然物として先づ次記のものを考えた。胡椒の辛味成分として種子に 7~9% 含有する piperine $C_{17}H_{19}NO_3$,



を加水分解すると piperinic acid となるが此物質も協力作用のある事を認めた。天然からの piperine に

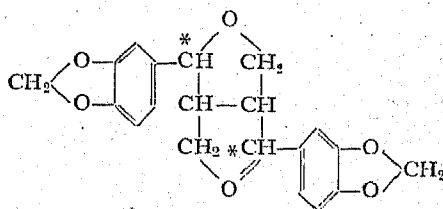
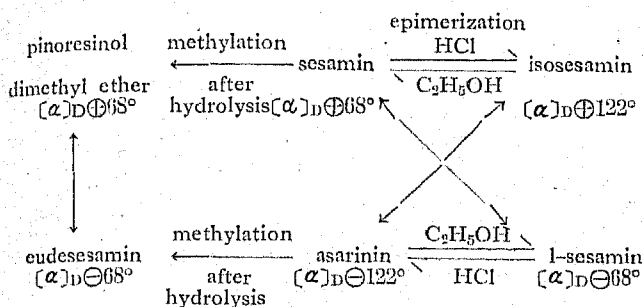
就ては Bucheim⁽⁶⁾, Otto⁽⁷⁾, Staudinger⁽⁸⁾ 等の研究がある。之等の胡椒辛味成分を pyrethrins と混ぜると明かに協力作用を生じ又 piperonal からの合成品に於ても同様である。

(III) Pyrethrins に対するその他の safrol 誘導体の協力作用の研究。

Pyrethrins に対する協力作用を研究した例⁽⁹⁾はあるが safrol 誘導体を系統的に行つた例は無い。安江⁽¹⁰⁾は精油を含む約 200 種の物質の mosquito larvae (Aedes togoi) に対する殺虫効力⁽¹¹⁾を研究し之等の内 50 種は其の 500 倍液で 24 時間以内に全供試虫を死滅させたと述べて居る。その結果から safrol を含有する精油, illicium anisatum oil, sassafras oil 等も比較的殺虫力の強い事から methylenedioxy 基が殺虫効果と關係あるのではなからうかと指摘したが之が除虫菊成分の協力剤に使用する研究は行つて居ない。又松原⁽¹²⁾は hinokinin, egonol, ego seed oil 等の天然物中の methylenedioxy 基を有する化合物の pyrethrins に対する協力作用について最近發表した。

外國に於ては既に 1939 年に Pierpont⁽¹³⁾等に依り pine oil のある成分又はその誘導体が house flies (Musca domestica) に対し pyrethrins の殺虫力を増加する物質として研究され pinene の ethylenglycol ether が良いと報告されて居る。又 Weed⁽¹⁴⁾は 1935 年に N-isobutylundecylencamide が house flies に対し pyrethrins の効力を増進する事を發表して居る。又 Eagleson⁽¹⁵⁾は sesamin oil が協力作用を有する事を発見し Haller⁽¹⁶⁾は此の本体が sesamin $C_{20}H_{32}O_6$ である事を知った。其の後 sesamin 及び其の類似化合物に關して多くの検討がなされた。⁽¹⁷⁾ 東洋産植物⁽¹⁸⁾及び American prickley ash の樹皮に存在する asarinine, 又胡麻油中の sesamine, 之等の epimerization を起した l-sesamin, isosesamin は次の如き關係にある。

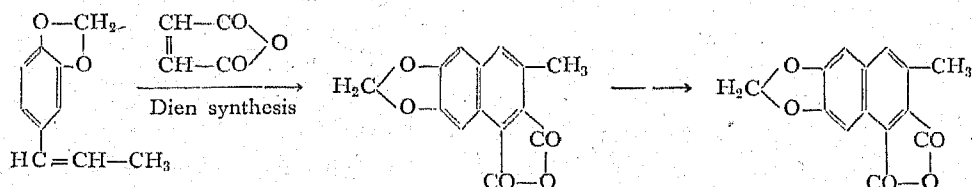
Haller⁽¹⁹⁾等は pyrethrin 噴霧に際して之等の化合物の協力作用を house flies に対して試験した結果 methylenedioxy 基を持つものは光学異性体の如何に拘らず同程度に有効であるが、そうでないものは皆無効である。それ故芳香環にある methylenedioxy 基こそこの種の化合物の協力作用を決定する唯一の因子であると結論して居る。其他 Bishopp 等⁽²⁰⁾の piperine 類 piperonyl cyclohexenone に関する研究, Gersdorff⁽²¹⁾, Weigel, Gertler⁽²²⁾の N-Butylpiperonylamide, N,N-Diethylpiperonylamide 等の有効なる事の研究, 又 Boyce Thompson 研究所では α -phenyl- β -(3,4-methylenedioxyphenyl)-acrylonitrile, α -phenyl- β -(3,4-methylenedioxyphenyl)-N



但し $\leftrightarrow$ は相互に antipodes の関係にある事を示す。

-cyclohexyl-acrylonitrile 等 N, S 元素の入つたものゝ研究が行われて居る。又特殊なものとしては次記

の様なものもある。



之は Bruckner⁽²³⁾, R. Robinson⁽²⁴⁾ の反応を利用したものであるが, U. S. Pat.⁽²⁵⁾ も之等のものの di-pr, but, cyclohexyl, benzyl, allylester が協力作用を示すと論じて居る。Ruzicka⁽²⁶⁾ は chrysanthemum-monocarboxylic acid の種々の alcohols 又は phenols との合成 ester を用い試験した結果 piperonyl alcohol chrysanthemumic ester 等が比較的良好な効果を持つ事を知つた。之は最近 E. Martin, Synerholm⁽²⁷⁾ に依つて再確認された。即ち chrysanthemumic acid の chloride と piperonyl alcohol を ester 化した piperonyl chrysanthemumate は協力剤として優秀な事を認めた。我々は piperonyl alcohol の methyl, ethyl, isopropyl, butyl, amyl 等の ester, piperonylic-acid の各 alcohol ester を合成して試験した。

(IV) 殺虫試験

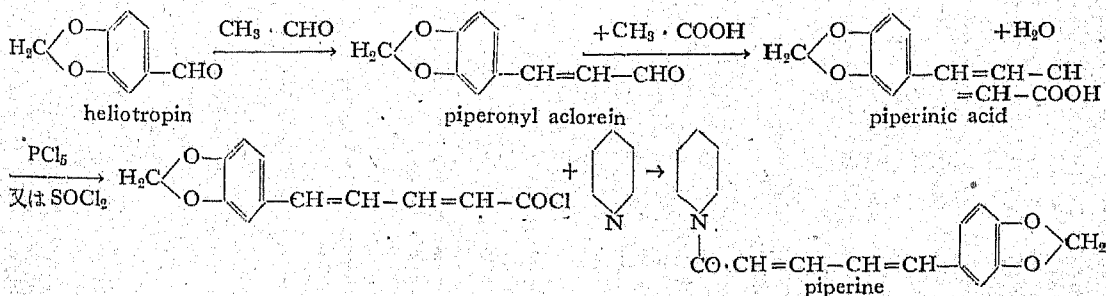
以上の結果から國産樟腦赤油中に多量含有される safrol を利用すれば容易に強力な pyrethrins 協力剤を得る事が判明したが尚化学構造と協力作用との関係

については methylenedioxy 基の存在の有無のみならず側鎖及び置換基(例えば側鎖の二重結合の存在或はケトン基の共存等)に依る影響等深く究明せねばならない。この目的に対しては殺虫試験の正確を期するために今後の試験結果の整理には専ら Bliss⁽²⁸⁾ の表示法を採用することとし、之等殺虫試験に使用する協力剤の合成は以下に述べる様に当研究室で行い、生物学的研究は京大化学研究所武居研究室で中山が担当し、又応用面に関しては各農薬会社等に圃場試験を依頼する予定である。

実験

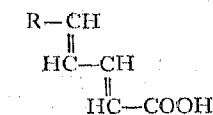
1. Piperine の分離及び合成。

胡椒から piperine を分離するには Aersted 法を用いた。斯くして得た piperine を酒精加里と加温し加水分解すると固体が析出し之を酒精から再結すると mp 215° の無色針狀結晶を得た。本品は日光に依り直ちに黄色に変わる。又本品は次の合成品と一致する。

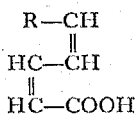


heliotropin 20 g に acetaldehyde 30 g と水 2 L を混じ之に 10 % NaOH 20 g を加えて水浴上で加温し乍ら 48 時間攪拌する。初めは乳状を呈するが次第に褐色の油を生ずるから ether で抽出し脱 ether 後減圧分留で未反応の heliotropin と分ける。piperonyl aclorein 溜分は黄色の固体となるから之を石油 ether で再結晶すると mp 84° の無色結晶を得る。phenylhydrazon mp 163°, semicarbazon mp 234° で piperonylacreoin なる事明かである。

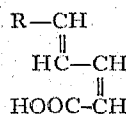
次に 1 部の piperonyl aclorein と 4 部の醋酸と 1 部の醋酸ソーダを加えて 6 時間煮沸し冷却後固化した



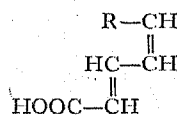
trans-trans 型
n-piperinic acid,
mp 215°



cis-cis 型
n-chavicinic acid,
半固体



trans-cis 型
iso-piperinic acid,
mp 154°

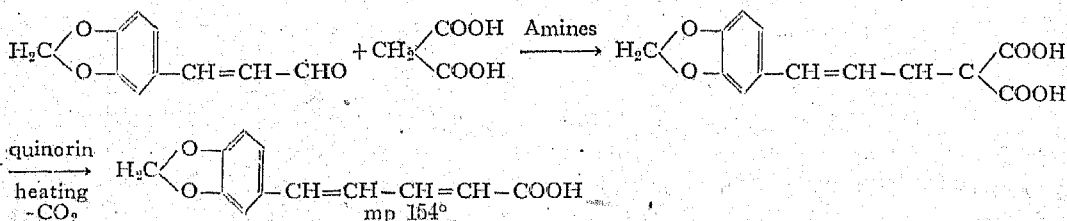


cis-trans 型
iso-chavicinic acid,
mp 201°

之等の中 iso-piperinic acid を除けば Aersted 法の処理の際得られる液体「resin」(之は piperine より更に辛味が強い)から Otto, Zimme 法により分離、

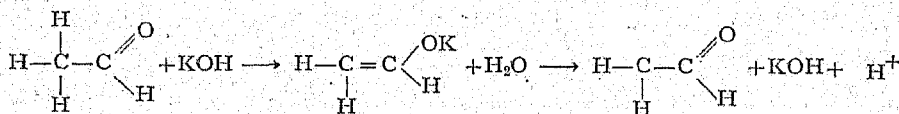
部分を KOH で溶解し、磷酸で酸性として piperinic acid を沈澱させ酒精から再結する。mp 215° で上記天然物と一致する。次に piperinic acid を PCl_5 で酸塩化物とし過剰の piperidin と共に乾燥 benzene 液中加入すると piperinic acid-HCl salt を晶出する。暫時加温し濾別後 benzene を dil-HCl で洗い過剰の piperidine を去り、水洗後 piperinic acid の結晶が析出するものを濾別し benzene を濃縮し石油 ether を加え初め生ずる沈澱を濾別し後放置すれば piperine の結晶が出る。benzene, ligroin から再結, mp 128° である。piperinic acid は次の幾何異性体を生ずる。

之を水解すると得られるが iso-piperinic acid は下記の合成法で得た。



之等幾何異性体に関し協力作用効果を見るに医薬品の一部に見られる様な極端な効力の差異はない。そこで piperin の作用本体は n-piperinic acid 又はその異性体であるとし piperidin を他の基に交換した所本推定の正しい事を知った。即ち n-piperinic acid を PCl_5 で酸塩化物とし CH_3OH , $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$ 及び l-menthol と ester を形成させると好収率で夫々の ester を生成する。methylester は黄色板結 mp 141°, ethylester は平板状結晶 mp 76°, l-menthylester は mp 83° である。

2. Benzaldehyde と脂肪族及び芳香族 ketone 類との縮合物。

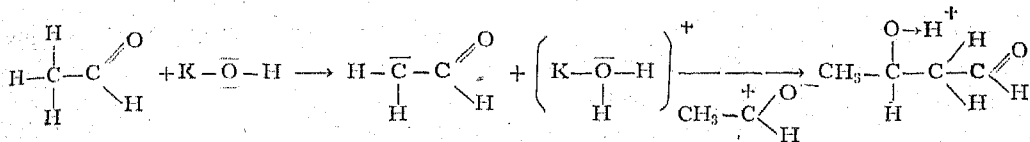


しかしむしろ下記の様に alkali は CH_3 基の H^+

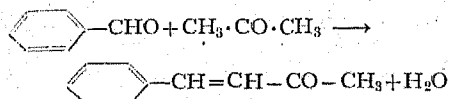
本反応は全て活性 methyl 又は活性 methylene 基が aldehyde 又は ketone 基と脱水縮合する oxo-methylene 縮合及び oxo-methyl 縮合を利用したものである。

その最も代表的なものは benzaldehyde と acetone から benzalacetone 及び dibenzalacetone の生成で aldehyde と ketone の oxo-methyl 結合の代表的なものである。縮合剤として多くは alkali を用いるが従来 alkali が oxo-基の enol 化を促進し、爲に methyl 基の H が下記の様に移動するものと考えられていた。

を取り conjugate acid となり methylene が $\ominus$ となると考える方が適する。

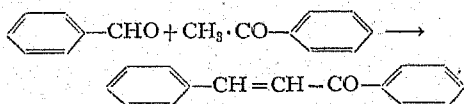


Benzalacetone (4-phenyl-3-butene-2-on)



Benzaldehyde 40 g, acetone 80 g 水 3 L に常温で 10% NaOH 40 g を加え一晝夜攪拌放置する。容器の下部に油状物が出来るので之を醋酸酸性として完全に沈下させ傾斜して水層を除き残部を ether で抽出し三回水洗後 CaCl_2 乾燥後脱 ether し減圧分溜し bp 128–128°/9 mm の部分を集める。収量 59%, 再結晶後無色又は淡黄色の板状結晶を得る。mp 42°, alcohol, ether, benzene, CHCl_3 に易溶, 石油 ether に難溶である。oxime mp 116°, semicarbazone mp 187°, phenylhydrazone mp 156–157° で benzalacetone である。

Benzalacetophenone (benzilidenacetophenone, α -phenyl- β -benzoyl-ethylene, chalcone)



Benzaldehyde 50 g と acetophenone 50 g に 20% CH_3ONa 120 g を加え攪拌後一夜放置すれば淡黄色の固体が析出する。alkali 性反応を呈さなくなる迄良く水洗し酒精から再結すれば mp 57–58° の淡黄色板状結晶 80 g を得る。 CHCl_3 , ether, CS_2 に易溶, 冷酒精及び石油 ether に難溶である。縮合剤として KOH-alcohol 液でも良い。picrate mp 94°, oxime mp 107–108°。

Benzal acetone 及び benzalacetophenone の接觸還元。

上記の benzal acetone を大阪工研製 Raney nickel で接触水添すると容易に benzyl acetone bp 235–237° を得る。semicarbazone mp 142°, benzalacetophenone, methyl-benzalacetophenone についても同様にして水添物を得る。

3. Heliotropin と脂肪族及び芳香族 ketone 類との縮合物。

1. Heliotropin と脂肪族 ketone について Piperonyliden-acetone.

Heliotropin 10 g, acetone 20 cc の水溶液を水 300 cc と混ぜ激しく攪拌し乍ら 20% NaOH を加え一晝夜放置すると結晶が析出する。之を水洗後 ethanol

から再結すると mp 108° の淡黄色結晶を得る。収量 12 g 少量の dipiperonyliden-acetone を副生するが溶媒に対する溶解度の差から分離出来る。oxime mp 182° の銀白色結晶, phenylhydrazone mp 163°, 同様にして methylethyl ketone と縮合させ mp 101°, oxime mp 157° の piperonal methylethyl ketone を methylamyl ketone と縮合させ mp 72.5° の amyl-3,4-methylenedioxyethyl ketone を得る。methylisobutyl ketone と縮合させ mp 67° の isobutyl-3,4-methylenedioxyethyl ketone, 又は methylhexyl ketone と縮合させ mp 61° の hexyl-3,4-methylenedioxyethyl ketone の淡黄色結晶を得た。

2. Heliotropin と芳香族 ketone について

Heliotropin 30 g を acetophenone 24 g に溶解させ之に酒精 60 cc を加え良く振盪した後 50% NaOH 30 cc を加えて一夜放置すると固化する。之に水を加え濾過しよく水洗, 乾燥後酒精から再結し針状黄色結晶を得, mp 122°, 収量 50 g picrate mp 127°。

Piperonyliden acetone 及び piperonylidene acetophenone の接觸還元。

Benzal acetone の場合と同様に piperonylidene acetone を約 10 倍量の $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ に溶解し, Raney-Ni で水添すると mp 53° の小板状結晶として piperonyl acetone (hydropiperonyliden-acetone) を得る。oxime mp 98°, 無色針状晶で $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$; 計算値 N 6.76%, 実験値 N 6.83%。

尚本品は zingerone 様の強い辛味を持つ。piperonylidenmethylethylketone よりは mp 30° の還元体を得た。oxime mp 81°, $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$, 計算値 N 6.33%, 実験値 N 6.68%, mp 61° の hexyl-3,4-methylenedioxyethyl ketone よりは bp 190–195°/4 mm の piperonylmethylhexyl ketone の液体を得た。piperonyliden-acetophenone からは酒精から再結して mp 60° の無色針状結晶として還元体を得た。 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$, 計算値 C 75.59%, H 5.51%, 実験値 C 75.63%, H 5.65%, oxime mp 92° の無色針状結晶で $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}$; 計算値 N 5.20%, 実験値 N 5.21%。

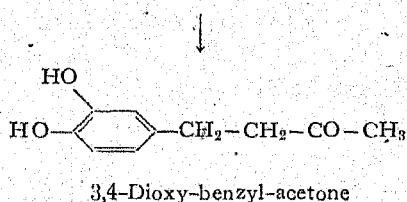
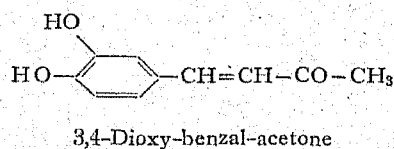
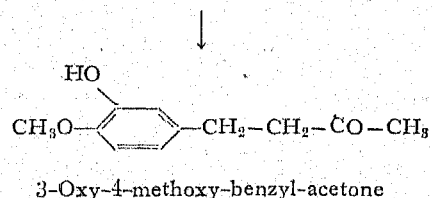
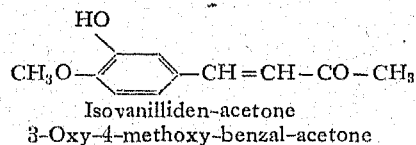
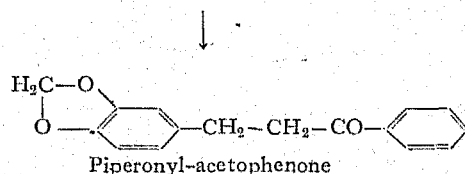
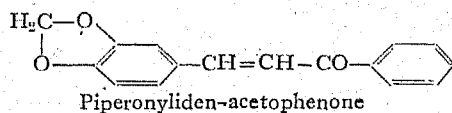
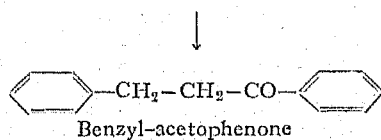
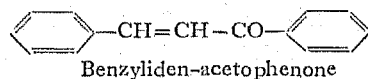
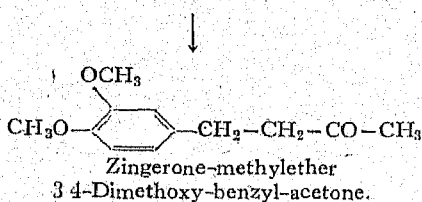
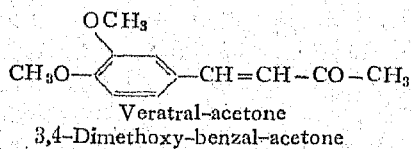
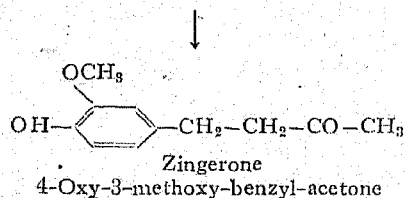
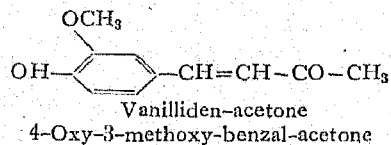
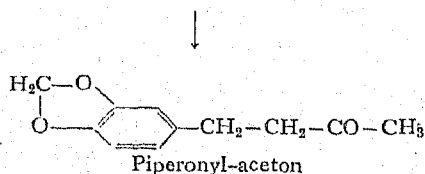
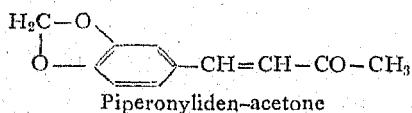
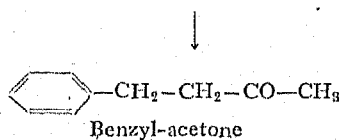
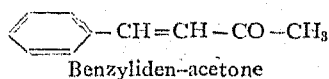
4. Vanillin, isovanillin と脂肪族及び芳香族 ketone 類との縮合物。

Vanillin 及び safrol から vanillin 製造時副生した iso-chavibetol を酸化して得た iso-vanillin に上記 ketone を夫々縮合させた。Vanillin 5 g を acetone

20 cc に溶かし 20 % NaOH 液を加え 攪拌反応 後一夜放置させる。後稀塩酸で酸性として生ずる黄色沈澱を水洗後 ethanol から再結すると mp 129° の黄色結晶を得る。収量 5.3 g。之を接触還元した所 mp 40° の結晶を得た。benzoate mp 126—127°, semicarbazone mp 134° で野村⁽²⁰⁾ の得た zingeron と一致する。

Iso-vanillin 5 g を acetone 20 cc に溶かし 20 %

NaOH aq を加え上記と同様に処理して 3.7 g の淡黄色結晶を得る。酒精から再結して mp 80—81°, benzoate mp 114—114.5°, semicarbazone mp 119—120° で iso-zingeron である。他の ketone も同様にし得られる。脂肪酸 ketone を縮合したものは多く shogaol の誘導体である。之等の縮合物は次の様な構造を持つて居る。

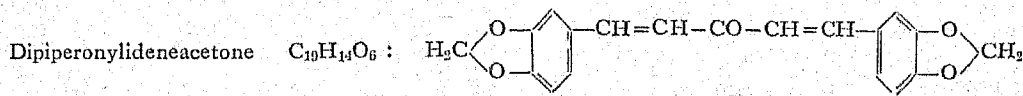
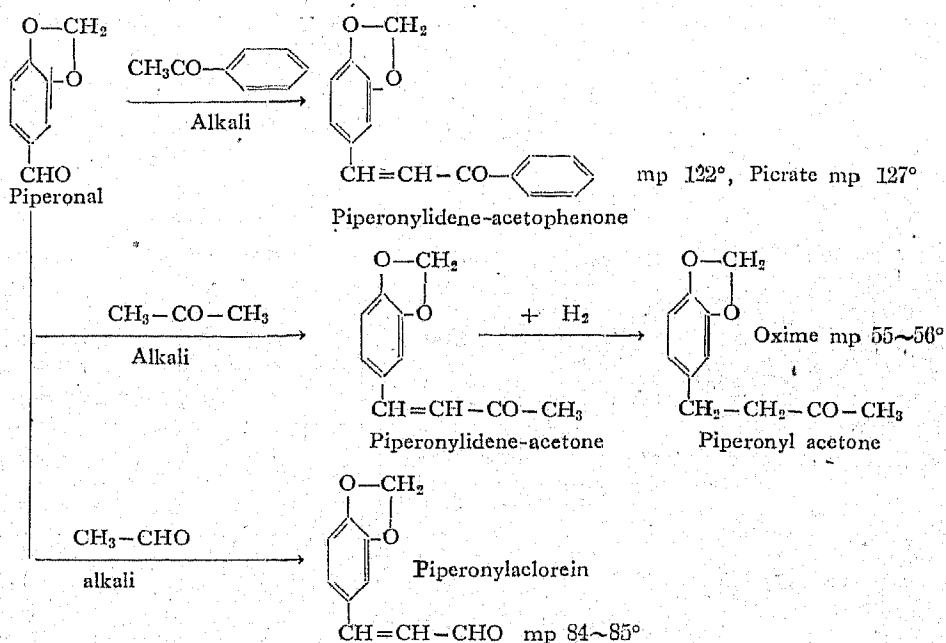


3,4-Dimethoxy-benzal-acetonは4-oxy-3-methoxy-benzal-acetone 又は 3-oxy-4-methoxy-benzal acetone の methylation に依つて簡単に得られるがこゝでは veratrumaldehyde と acetone より vanillidene-acetone と同一の縮合法に依つた。Veratrum-aldehyde は methylisoeugenol の Beckmann 酸化に依るものである。Ligroin から再結すれば平板状結晶として mp 86° の veratralacetone を得る。之を Ranczy-Ni で $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ 溶媒中で水添すると mp 56° の針状結晶を得る。 CH_3OH から再結。Oxime mp 93°, 3,4-dioxy-benzalacetone は protocatechu-aldehyde と acetone より得た。熱水から再結 mp 175°, 之等の物質は piperonyliden, acetone 及び piperonyl acetone の常法に依る methylenedioxy 基の開裂反応に依つても誘導される。

之等の結果を見るに協力作用物質としては methylenedioxy 基を持たぬものはその作用を殆んど持たない事は既述 Haller⁽³⁰⁾ 等の sesamin, isosamin と pinoresinol dimethyl ether 及び asarinin, l-sesamin と eudesamin の場合とその結果が一致し興味深い。但し α, β -不飽和 ketone 基を持つものは第二報以下の生物試験報告で示す様に若干その作用を現わすものがあるが水添飽和体では全く消滅する。そこで記述の如く先づ methylenedioxy 基を持つ不飽和 ketone 物質を合成した。

5. Methylenedioxy 基を持つ不飽和 ketone の合成。

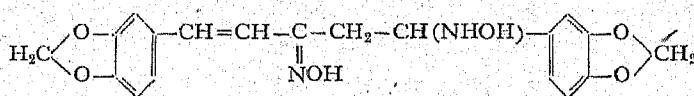
本反応は主として活性 methylene 化合物の反応と α, β -不飽和 carbonyl 化合物の反応を用いた。



Heliotropin 2 mol, acetone 1 mol の割合に混ぜ 40% NaOH の酒精溶液と一日攪拌すれば生ずる。benzene から再結して mp 185° の黄色の針状晶を得る。

Picric acid と赤色針状の mp 152° の結晶を与える。Oxime を作る 目的を以て HCl-hydroxylamin を作 用させたのに單なる oxime を 与えず不飽和 ketone 体である から α -[α -hydroxy]-amino-3,4-methylenedioxy-benzyl]- α' -piperonylidene-acetoxime を与える。 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$

から再結。mp 177°, $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{N}_2$; 計算値 N 7.40 % 実験値 N 7.33 % , 一般に不飽和 carbonyl 化合物の β -carbon atom に対し carbonyl 基特有試薬が反 応するから本 oxime は次記構造のものと考えられ る。

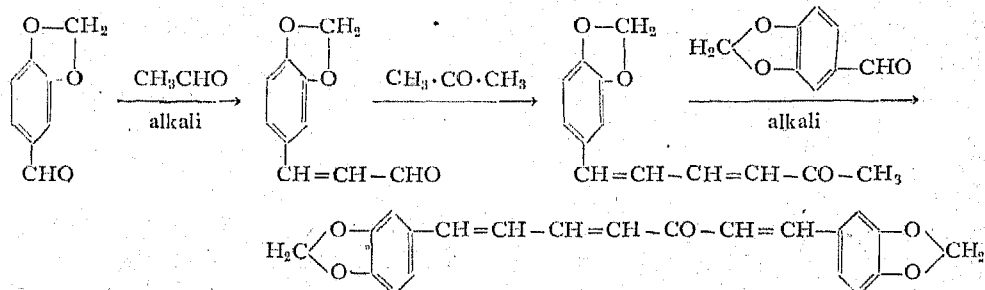


Harries 等⁽³¹⁾ に依れば α, β 不飽和 ketone は alkali

性にては oxyamino 体を、中性にては正常 oxime を得るとし、又常法に従つて 2 mol の HCl-hydroxylamine を使用すれば oxyamino-oxime が生成すると論じて居る。それ故本法を追試したが得られたものは N_2 体で N 体即ち通常 oxime 又は oxyamino 体で

はない結果を元素分析値が与える。依つて上記 oxime は oxyamino-oxime 体であると推定した。而して之を Beckmann 転位体の鹼化に依り確めた。

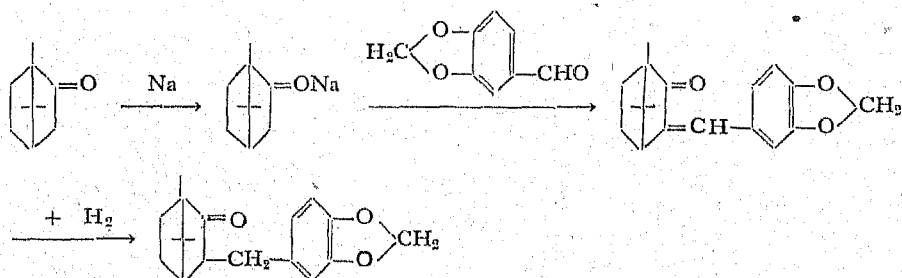
[3,4-methylenedioxy-benzene]-[3,4-methylenedioxy-cinnamal]-acetone ; 本物質は次記合成法を行つた。



Piperonylacrolein と acetone とを 3% NaOH で縮合さずと固体が析出する。酒精から再結すると mp 80° の黄色針状晶を得る。収率 80%, phenylhydrazone mp 145°, semicarbazone mp 199° である。こゝに得た 3,4-methylenedioxy-cinnamal acetone 1 部と heliotropin 1 部とを脱水縮合させ定量的に [3,4-

methylenedioxy-benzene]-[3,4-methylenedioxy-cinnamal]-acetone を得る。C₂H₅OH, CHCl₃ 混液から再結し mp 195° である。

3-Piperonyliden-d-campher 及び 3-piperonyl-d-campher

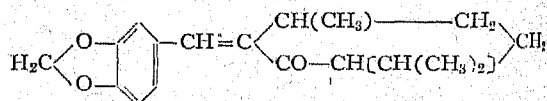


Benzylidencampher に関しては既に Haller が研究しているがその収量は僅か 15% に過ぎない。其後 Rupe⁽³²⁾ は Haller の研究を検討し之は sodio-campher が aldehyde と作用する時 Cannizaro 反応を生じ、酸と alcohol になる爲であるとし sodio-campher を分離する事なく benzaldehyde を作用させ 40.2% に収率を向上させた。そこで本合成に於ても同法を用いた。

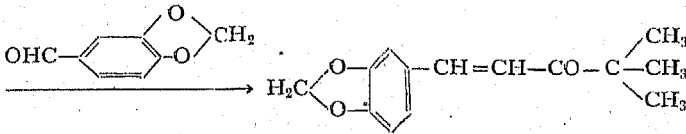
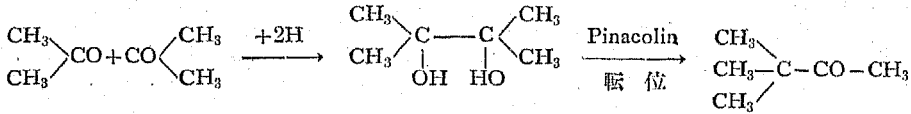
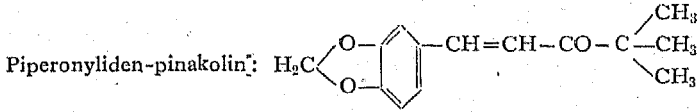
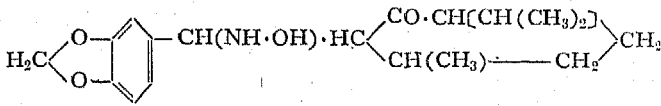
Toluene 50 cc に metallic Na 1.3 g を溶解させた液と樟腦 10 g を toluene 100 cc に溶解させた液とを作り、之を混じ樟腦に対し 35 mol の heliotropin を添加する。数時間加熱後冷却し、水洗して充分中性とし油層を水蒸気蒸溜して toluene, 樟腦, borneol 及び Cannizaro 反応に依つて若干出来た alcohol を溜出させ、残溜分を冷却固化し之を乾燥後 C₂H₅OH から再結し mp 160° の piperonyliden-campher の結晶を得た。収量 70%, 本物質は光学的活性 $[\alpha]_D^{20} =$

+432.3° (in toluene) である。そこで 1 体を abies oil の bornylacetate を鹼化して得た l-borneol から得、mp 159°, $[\alpha]_D^{20} = -390°$ (in toluene)。本 d 体を水添還元した所、mp 70° の 3-piperonyl-d-campher を得た。 $[\alpha]_D^{20} = -134°$ (in toluene)。

2-Piperonyliden-l-menthon ;



上記と同様に l-menthon-Na と heliotropin を ether 中で作用させ粘着性油状物として之を得た。本物質を確認の目的で ethanol 中で hydroxylamine を作用させた所、mp 174° の針状晶を得た。元素分析の結果 C₁₈H₂₆O₄N で次記の構造を持つ 2-(α -hydroxylamino-piperonyl)-p-methanone-(3) である事が分つた。



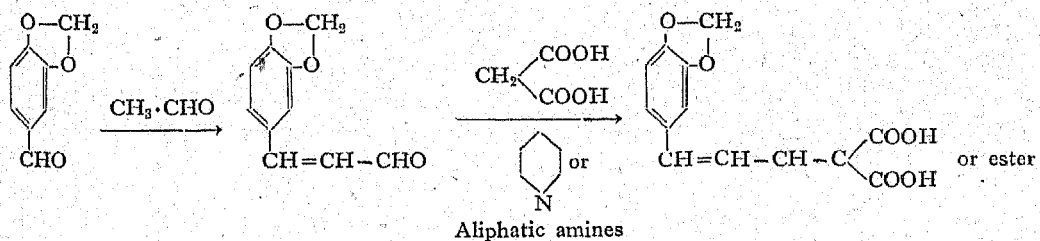
Pinakon の製造に関しては Thiele⁽³³⁾ 等の研究があるが何れも収量は使用した acetone の 10% 位で良好で無い。それ故次記方法を用いた。滴下漏斗, CaCl_2 管及び逆流冷却器付三口フラスコに金属 Mg 10 g と無水 benzene 100 cc を入れて其の上に HgCl_2 10 g を acetone 50 g に溶解した液を除々に加える。暫くすると反応が激しくなるので水冷し, 反応が緩かになれば更に acetone 25 g と benzene 25 cc 混合液を加え約 1 時間水浴上で加温して反応を終了させる。Mg-pin kolate がフラスコの 70% 位も占めるので之を時々碎いてやる。次に更に一時間湯浴上で加熱し, 水 25 cc を加えて攪拌し乍ら同様一時間加熱し稍々熱い (50~60°) 中に吸引濾過する。こゝで Mg-pinakolate は pinakol と $\text{Mg}(\text{OH})_2$ に分解する。濾過不溶物に benzene 55 cc を加えて数分加熱し濾過し先の濾液と本 benzene 液とを合し之を acetone を溜去する爲に半容になる迄蒸溜する。残液に約 70 cc の水を加えて冷却すると pinakol が析出して来る。そこで又吸引濾過し benzene で良く洗滌乾燥する。mp 46° の結晶, 収量 46 g 使用 Mg に対し収率 48%, 之を pinakolin にするには pinakol-pinakolin 転位をすれば良い。pinakol は H_2SO_4 等に依り methylanion

転位を起して pinakolin を生じる。滴下漏斗と冷却器とを附した瓶中に 6 N- H_2SO_4 75 g, pinakol 25 g を入れ蒸溜する。溜出液は油層 (上部) と水層 (下部) とに分れるが約 15 分位すると油層は最早増加しなくなる。之は pinakolin で, 水層は再び瓶に入れ conc. H_2SO_4 6 cc と pinakol 25 g を加え蒸溜し連続的に行う。油層を CaCl_2 で乾燥後分溜し bp 104~107° の溜分を集め更に分離精製する。収率 70%。

次に piperonal 1 部と pinakolin 1 部を取り 20% NaOH 酒精水溶液で室温に於て脱水縮合させる。漸時にして固体析出, 之を石油 ether で再結晶すると mp 97° の無色針状晶を得る。本品は piperonylidenpinakolin $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}$ で tert-butyl-[3,4-methylenedioxy-styryl]-ketone である。

Piperonyliden-malonic acid 及び piperonylmalonic acid:

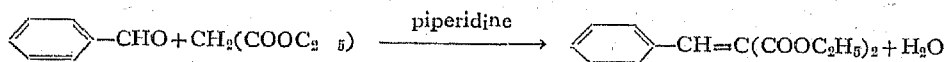
Heliotropin 1 mol と malonic acid 2 mol を酒精溶液中で NH_3 又は溶媒無しで脂肪族 amine の存在下で縮合させると mp 192° の結晶とし piperonylidenmalonic acid を得る。同様に piperidin を縮合剤として ethylmalonate と heliotropin から diethylester を得, 酒精から再結すると mp 62° である。



Piperonyliden-malonic acid を接触還元すると mp (decomposition point) 142° の結晶として piperonyl malonic acid を得る。本誘導体として更に 3,4-methylenedioxy cinnamalonic acid 及び其の ester を得た。

Piperonylidenacetaldehyde 即ち piperonylacrolein は piperinic acid 合成時のものを使用し本品 1 mol と malonic acid 2 mol を CH_3COOH と共に重

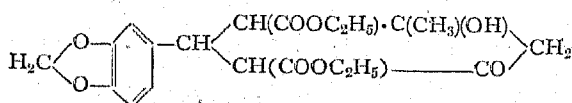
湯煎上で加熱して脱水縮合させる。酒精から再結して mp 205° の結晶として得た。Diethylester を得るには piperonylacrolein と malonic acid diethylester を acetoanhydride と共に加熱縮合せしめて得る。酒精から再結して mp 105° の黄金色結晶を得る。同様にして org. syntheses⁽³⁴⁾ の方法により次記のものを合成した。



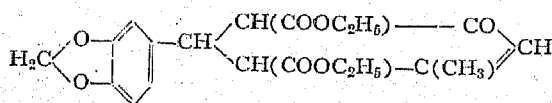
Ethylbenzalmalonate は收率 90%, 液状で bp $140 \sim 142^{\circ}/4\text{ mm}$ で methylbenzalmalonate は同様 bp $170 \sim 171^{\circ}/10\text{ mm}$ の液体である。

Piperonyliden-bis-acetacetic acid ester 及びその誘導体

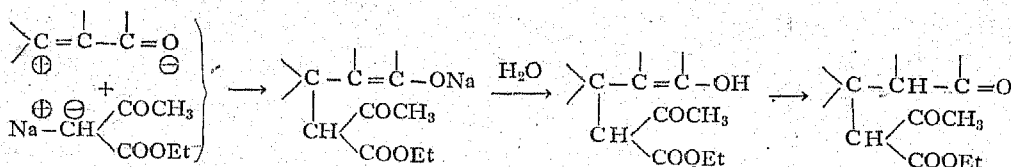
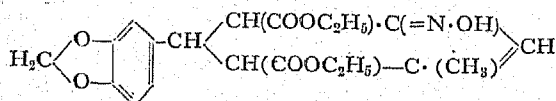
Heliotropin 1 mol と acetacetic acid ester を piperidine 又は脂肪族 amine の存在下で縮合させると mp 147° の結晶(酒精より再結)として piperonyliden-bis-acetacetic acid ester を得る。 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_8$ で次の構造式である。



本品を ethanol 中に混ぜて乾燥 HCl ガスを通ずると第三級 alcohol は脱水し次記の構造式を有する 1-methyl-3-[3,4-methylenedioxyphenyl]-cyclohexen-(6)-on-(5)-dicarboxylic acid-(2,4)-diethylester を得る。mp 101° の結晶である。



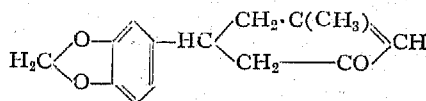
oxime mp 201° (酒精より再結)。 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{N}$ にて次記構造式を有する。



NaOC_2H_5 で処理すると更に Claisen 反応を起し

環化する。又次記の合成がある。

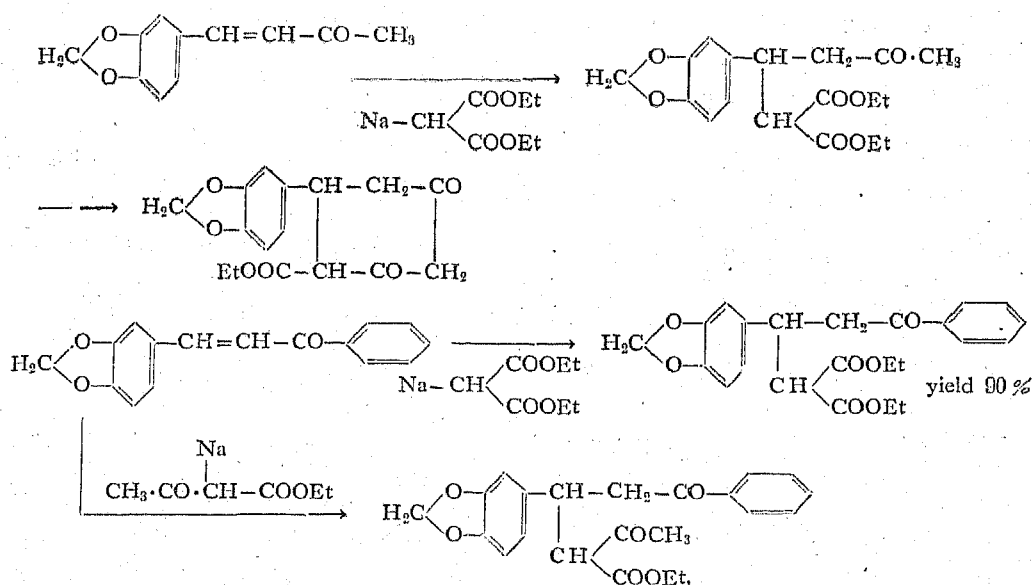
更に 10% KOH と 1-methyl-3-[3,4-methylenedioxy-phenyl]-cyclohexen-(6)-on-(5)-dicarboxylic acid-(2,4)-diethylester を加熱すると脱水加水分解、脱炭酸反応を起し次記の 1-methyl-3-[3,4-methylenedioxy-phenyl]-cyclohexen-(6)-on-(5); $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_8$ を得る。Ligroin から再結晶し mp $84 \sim 85^{\circ}$, bp $233 \sim 234^{\circ}/14\text{ mm}$ の固体を得た。



Hydroxylamine-HCl-salt と作用させ $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_8\text{N}$ の oxime を得、酒精から再結し mp (decomposition point) 130° である。本 oxime は alcohol, benzene 可溶, ether に難溶, gasolin に不溶である。

其他の不飽和 ketone 体

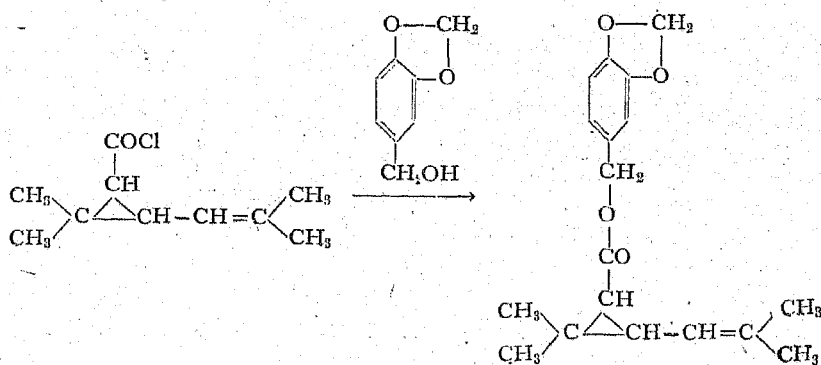
Acetone を $\text{Ba}(\text{OH})_2$ で Soxlet 抽出器を利用し常法に依つて縮合させ diaceton alcohol とし又脱水して mesityloxide とし、之を heliotropin と縮合せしめたるもの、又は furfural と acetone を縮合せしめて得た furfuridenacetone と acetone を縮合せしめたるもの及び上記不飽和 ketone は何れも α - β 不飽和 ketone であるから β 位の炭素が Na-malonic ester, Na-acetoacetic ester の活性 methylene 基に反応する事に基因する Michael 反応及び maleic anhydride addition に依る dien 合成体, Grignard 試薬等の誘導体も合成し、尙合成研究中であるが次回の合成の報告に纏めて提出したい。



6. Piperonylic acid 及び其の ester 誘導体

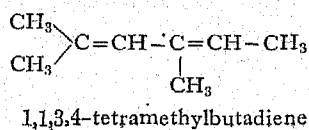
既述の如く Chrysanthemum monocarboxylic acid を piperonyl alcohol で ester 化したものは Staudinger 及び Ruzicka も合成してその殺虫効力も可成りある事を發表して居るが米國に於ても最近⁽³⁵⁾

更に之を確認した。同時に Synerholm は次記の如く d-trans acid chloride を合成し之を piperonyl alcohol で ester 化し pyrethrum synergist として優れて居る事を認めた。



本物質は相当 pyrethrins と構造上類似部分を有するので今迄述べた物質と異り次記の二つの面が考えられる。即ち Synerholm の如く pyrethrin の協力剤と考える場合と Staudinger, Ruzicka 又は U.S. pat. の如く pyrethrin の ketoalcohol 基を piperonyl alcohol に置換した pyrethrin 代用合成品と考える場合である。即ち此のものの自身既に相当の殺虫力を示す。そこで我々も次記の二面に就て合成を行つた。

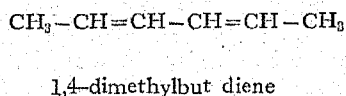
(1) 協力剤としては矢張り methylenedioxy基が

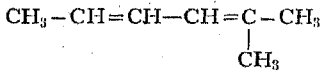


その重要因子と考へ *chrysanthemum mono-ortho-carboxylic acid* を他の酸に代用したもの及び類似物。

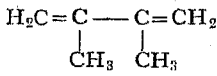
(2) 殺虫力を主体とするには piperonyl alcohol よりも矢張り keto-alcohol 基が良いと考えるので keto-alcohol 基の terpene よりの簡単な合成である。

(1) に関しては既に Standing, Ruzicka の研究があり diazoacetic acid ethylester を作用せしめ trimethylene ring を作る爲に次の不飽和化合物を用いて居る。

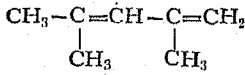




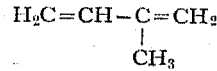
1,1,4-trimethylbutadiene



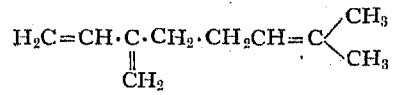
2,3-dimethylbutadiene



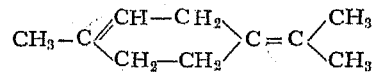
1,1,3-trimethylbutadiene



isoprene

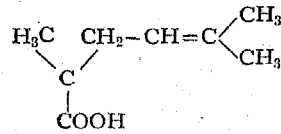
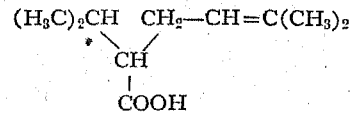
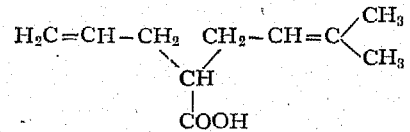


Myrcene



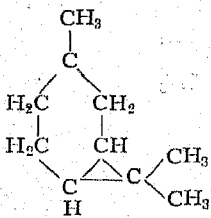
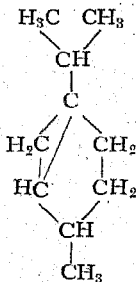
Terpinolene

又 Diazoacetic acid ester を使用せぬ酸としては

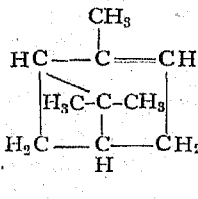
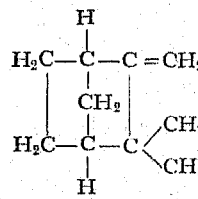
 α, δ -dimethyl- $\Delta \gamma, \delta$ -hexenonic acid α -isopropyl- δ -methyl- $\Delta \gamma, \delta$ -hexenonic acid α -allyl- δ -methyl- $\Delta \gamma, \delta$ -hexenonic acid

之等のものが殆んど無効か又は多少有効でも chrysanthemum monocarboxylic acid に比し 問題にならぬ位差異を生ずる時、上記 isoprene 及び myrcene が

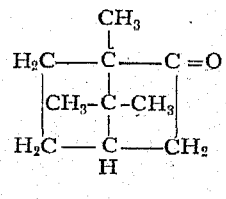
有効なる事は鎖状 terpene 化合物を更に多数使用し合成を行うのも無用の事でないを考える。又 terpene は

 Δ^3 -Carene

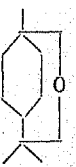
Thujane

 α -Pinene

Camphene



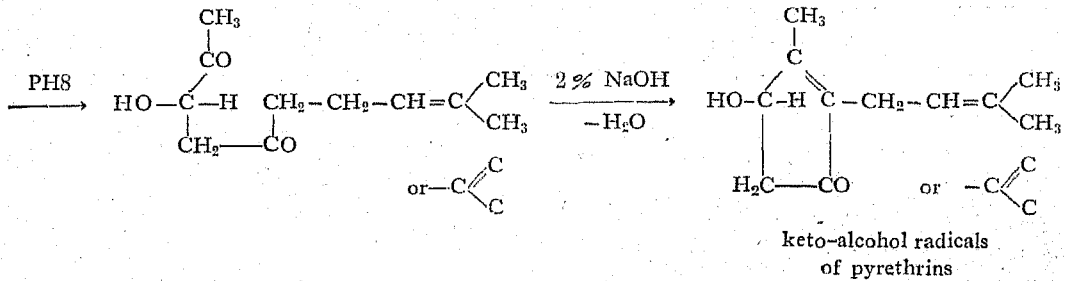
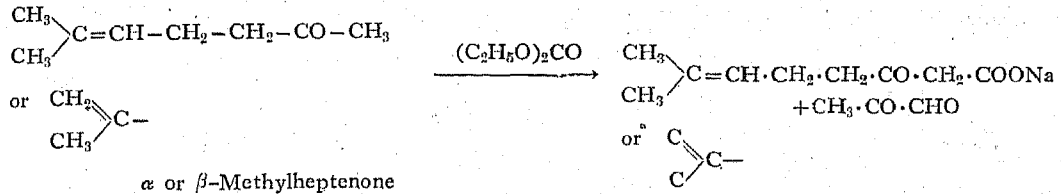
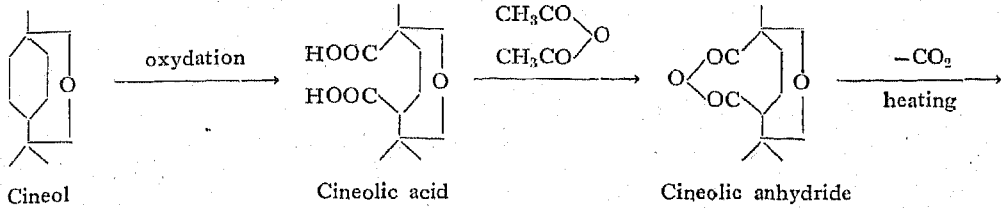
Camphor



Cineol

等各員環の酸誘導体が生成され得るから之等の酸化分解物の keto-alcohol 基の ester 化物の殺虫力の比較試験を研究せんとして居る。

(2) については先づ除虫菊有効成分の構造式から検討する必要があるのであるが、之に関しては Staudinger, Ruzicka が既述の様な OH 基の位置に関する重大な見逃しがあつた。所が keto-alcohol 基が cinerolone 核を有するのであればこの一誘導体は樟腦油成分より次の様に合成出来る。



Cineolic acid の合成

純cineol を用いずに樟脳白油から工業的に抽出されたる eucalyptus oil⁽³⁶⁾ を用いた。酸化反応に関して

は他の酸化剤で更に基礎的研究をする予定であるが先づ KMnO_4 で行つた。結果次表の如し。

Sample (Eucalyptus oil)	$\text{KMnO}_4 : \text{H}_2\text{O}$	Reaction time	Cineolic acid	yield
● (g) purity by o-cresol 15, method 80 %	(g) (cc) 80 1200	7	6.0 (g)	40
15, 80 %	80 1200	8	6.7	44.5
10, 90 %	55 800	6	5.6	50
10, 90 %	55 800	6.5	4.2	42

Cineolic acid anhydride の合成

Cineolic acid 85 g を無水醋酸 340 g と 5 時間煮沸後減圧蒸溜で醋酸及び無水醋酸を蒸溜し cineolic acid anhydride 75 g を得る。mp 77°, 収率理論量の 96.2%。

Methylheptenone の合成

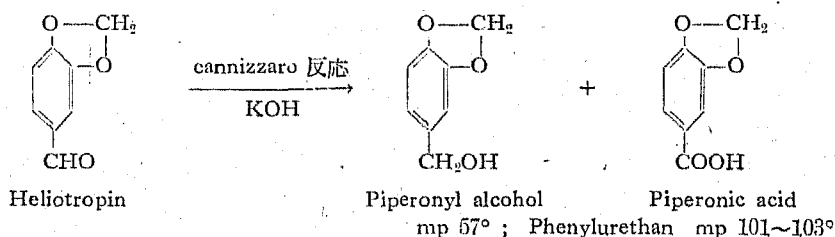
Cineolic acid anhydride 75 g を sand bath 上に熱し暫らく煮沸した後蒸溜し bp 171~173° の部分を集める。Methylheptenone を 46.5 g 得た。収率理論量の 98%。

Citral から α -methylheptenone の合成

Citral を Verley⁽³⁷⁾ 法を改良して 10% NaOH と共に熱して好収率で α -methylheptenone を得た。semicarbazone mp 137° である。

之等 α - 又は β -methylheptenone から keto-alcohol 基を合成するのは La Forge⁽³⁸⁾, 松井⁽³⁹⁾ 等の方法に依れば良い。

Piperonylic acid ester として次記の如きものを合成した。

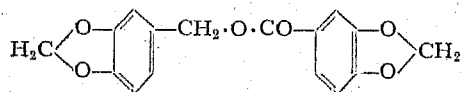


Heliotropin の Cannizzaro 反応の条件一例は次記の様である。

Condition of Cannizzaro Reactions for Piperonal

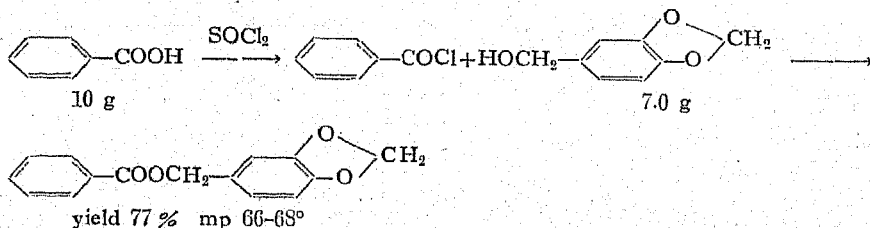
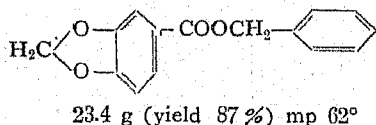
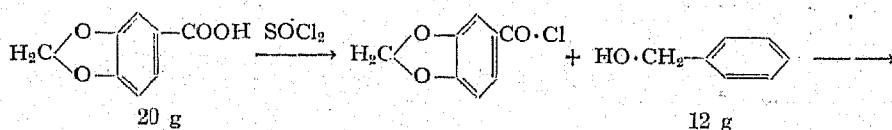
Piperonal (Heliotropin)	60 % KOH	reaction time	Piperonylic acid	yield	Piperonyl alcohol	yield
20 (g)	30 (g)	20 (hr)	11.4	102.9	9.2	90.8
30	30	20	16.9	101.8	14.3	94.1
100	100	2	59.1	106.9	45.5	89.7

Piperonylic acid 及び piperonyl ester の ester 化
 先づ piperonylic acid を SOCl_2 で acid chloride とする。収率 90 %, 之を 16.2 g 取り pyridin 溶液中で piperonyl alcohol 13.0 g と反応さすと mp 97~98° の無色針状結晶として次記構造の piperonyl-alcohol piperonylic acid ester を得る。



収率 86 %。

同様にして次記の類似化合物を合成した。



同様にして piperonylic acid の methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutylester を合成した。何れも液体で芳香を放つ。

結 論

数年前から当研究室に於て研究した植物精油及び其の成分の殺虫効力の試験から safrol 系防蚊殺虫剤に

端を發し pyrethrins に対する協力作用物質として safrol 誘導体の有効なる事を發見、之等誘導体の比較試験の結果 methylenedioxy 基を持つ事がある重要な原因である事を知り之等化合物の化学構造と協力作用の関係を明かにするため多数の化合物を合成しそれに関する報告を行つた。

文 献

- 1) 古川, 佐原 ; 農化 2, 155 (大正 15)
- 2) 持田敏雄, 小野嘉七 ; 樟技協報告 10, 83 (昭 18)
- 3) 小野正夫 ; 未発表
- 4) 田辺恒義 ; 樟技協特別講演集 11, 27 (昭 21)
田辺恒義學位論文
- 5) 小野正夫 ; 防虫科学 13, 1 (昭 24), 樟技協報告 ; 14, 74 (昭 24)
- 6) Bucheim ; Arch. exp. Path. Pharm. 5, 455, (1876)
- 7) Otto, Zimmerman ; Ann. 425, 314 (1921)
- 8) Staudinger, Schneider ; Ber. 56, 709 (1923)
- 9) 松原弘道 ; 防虫科学 15, 21 及び 23 (昭 25)
- 10) 安江安宣 ; 香料 11, 16 (1950)
- 11) 安江安宣 ; 伝研學術集談会 (昭 19), 応用動物学会 (昭 20)
- 12) 松原弘道 ; 防虫科学 15, 21 及び 23 (昭 25)
- 13) Pierpont, R. L. ; Del. Agr. Expt. Sta. Bull. 271 (1939)
- 14) Weed, A ; Soap Sanit. Chem. 14, (6), 133 (1935)
- 15) Eagleson ; U. S. Pat. 2202145 (1941)
- 16) Haller, La Forge, Sullivan ; J. Econ. Ent. 35, 247 (1942)
- 17) Haller, La Forge, Sullivan ; J. Org. Chem. 7, 185 (1942)
- 18) Huang, Milton ; Ber. 70, 95 (1937)
加來, 九谷, 高橋 ; 藥學雜誌 55, 80 (1936)
- 19) E. R. Ong ; Chemistry and Uses of Insecticides (1948)
- 20) F. C. Bishopp ; J. Econ. Ent. 39, 449 (1946)
- 21) W. A. Gersdorff, S. I. Gertler ; Soap. Sanit. Chem. 20, (2), 123 (1944)
- 22) Weigel, Gertler ; J. Econ. Ent. 28, 638 (1945)
- 23) Bruckner ; Ber. 75, 2034 (1943)
- 24) R. Robinson ; J. Chem. Soc. 715 (1941)
- 25) U. S. Pat. ; 2431845 (1947)
- 26) H. Staudinger, L. Ruzicka ; Helv. 7, 448 (1924) 等
- 27) E. Martin, Synerholm ; U. S. Pat. 2458636 (1945)
- 28) 大沢清, 長沢純夫 ; 防虫科学 7, 8, 9, 1 (昭 22) 等
- 29) 野村, 堀田 ; 東北理報 14, 125 (大正 14) 等
- 30) E. R. Ong ; Chemistry and Uses of Insecticides. (1948)
- 31) Harries ; Ber. 30, 230, 2726 (1897); 31, 1371 (1898); Ann. 330, 181 (1904)
Wallach ; Ann. 365, 240 (1909)

Blaise ; Bull. 33, (3), 42 (1905)

- 32) H. Rupe, A. Bleichschmidt ; Ber. 51, 173 (1918)
- 33) Thiele ; Ber. 27, 455 (1894)
- 34) Org. Syntheses ; 25, 2732 (1949)
- 35) Chem. Abst. ; 43, 2732 (1949)
- 36) 小野正夫 ; 樟技協報告 11, 5 (昭 21); 12, 25 (昭 23)
- 37) Verley ; Rev. des, produits chimiques; 2, 352
- 38) La Forge, et al ; J. Amer. Chem. Soc. 71, 3165 (1949) 等
- 39) 松井正直 ; 防虫科学 15, (1), 1 (昭 2)

Résumé

The Nippon Koryo Yakuhin Research Laboratory, Kobe, to which the author belongs, has been engaging in the study of chemical structure and insecticidal action of terpene and related compounds for about ten years. Especially on their insecticidal effect upon mosquitoes we have the study by K. Ono and Mochida (The Report to the Association of Camphor Technicians, 10, 83 (1943)) etc, the results of which we showed in diagram in the vernacular part of this report. Further later, the insecticidal action of crude camphor oil components and its application for insecticides was studied by M. Ono et al (Scientific Insect Control, 13, 1 (1949) and many others).

Among the components of camphor oil safrol and its derivatives were found to be quite effective as a mosquito repellent and they were used as raw material for anti-mosquito liquids or substitute mosquito coils during the war.

Meanwhile we found later that being mixed with pyrethrin, the active principle of pyrethrum, these anti-mosquito reagents containing safrol (contains some terpineol) as a main principle showed almost no difference in their effectiveness even when pyrethrin was added in a certain lesser degree and we found for the first time that safrol acts effectively as synergist for pyrethrin.

The above mosquito repellent liquid is made from the high boiling part of brown camphor oil and contains safrol, terpineol and terpene among which we found only safrol to be effective. These facts, we thought, show that independent of its own knockdown percent and mortality percent, it is its bearing on the active principle of pyrethrum

that matters and we performed the following study.

Firstly we took up piperine $C_{17}H_{19}NO_3$ as a natural product having methylene-dioxy radical. When added to pyrethrin this essence of pepper shows apparently synergistic action and it is the same with the case of synthetic materials from piperonal. A case of the study in Japan of synergistic action with pyrethrin is found in Matsu-bara's study (Scientific Insect Control. 15, 21—23. (1950)) on hinokinin, egonol, ego seed oil and other natural products having methylenedioxy radical but there is no systematic study of safrol derivatives. Therefore we began to study systematically the synergistic effect of such 60 odd derivatives as described in the vernacular report made from safrol, isosafrol, dihydrosafrol and piperonal.

For the sake of more correctness in an insecticidal test we used the degree of insecticidal effectiveness and the method of its indication established by Osawa and Nagasawa on the basis of Bliss' statistical theory for the indication of the relationship between synergistic action and chemical structure and the strength of synergistic action. The author performed the synthesis of various synergist reagents in The Nippon Koryo Yakuhin Research Laboratory under the direction of Dr. Toshiyuki Majima and the late Dr. Kashichi Ono and Nakayama performed insecticidal tests in Takei Laboratory, Institute for Chemical Research, Kyoto Univ. as reported in the second report and as for the application some agricultural insecticides companies are performing field test.

Further we synthesized methylheptenon from cineol that is a component of crude camphor oil and this methylheptenon gave β -keto-acid derivatives by Wallingford's method through the reaction with $(C_2H_5O)_2CO$. With this derivative we condensed $CH_3 \cdot CO \cdot CHO$ to synthesize a keto-alcohol radical of the active principle of pyrethrum.

This synthesized product and piperonyl alcohol was esterized with chrysanthemum-monocarboxylic acid obtained from natural pyrethrin by hydrolysis and with the synthesized equivalent. The relationship of these esters and their derivatives, especially allyl homologue, with the above pyrethrin synergists is also the present subject of our study.

As for the relation between chemical structure and synergistic action, the existence of methylenedioxy radical seems to be *sine qua non* but there are materials having two methylenedioxy radicals but nevertheless being not so effective like piperonyl alcohol and ester of piperonylic acid. On the other hand there are materials which have no methylenedioxy radical but nevertheless have some synergistic effect, that is, the materials having conjugated α - β -unsaturated-ketone radical like vanilliden-acetone, which is an intermediate in the process of synthesis of zingeron, essence of ginger, vanilliden-acetophenone, or cinnamyliden-acetophenone, etc. Thus in the first report the synthesized substances are mainly methylenedioxy derivatives having unsaturated ketone and others in side chain, derivatives of piperonyl alcohol ester and piperonylic acid ester but in the following report we shall present the study of various derivatives of safrol, isosafrol and dihydrosafrol.

To facilitate the test of pyrethrin reagents, the synthesis of synergist in liquid form or soluble in kerosene or gasoline is under way. We made public the synthesis of these newly synthesized materials but our laboratory has been engaging in the study of safrol derivatives for twenty years as a part of the study of utilization camphor oil component. Therefore among the derivatives of safrol, isosafrol, dihydrosafrol, piperonal, eugenol, isoeugenol, vanillin, iso-vanillin and veratrum aldehyde, the simple ones were looked upon to be already known synthetically and only the report of insecticidal test was presented.