

(Fig.2)

The order of reaction velocity of BHC isomer is $\gamma > \alpha > \delta$ and β -isomer does not react in this condition. This order is entirely different from that of alkaline dehydrochlorination ($\delta > \alpha > \gamma$).^{(4), (5)} This means that the mechanism of both reaction is quite different.

We could isolate benzene quantitatively as the reaction product of BHC with zinc powder, but this reaction did not occur in the absence of water, and trichlorobenzene and hydrogen chloride gas were produced at high temperature. The size of zinc powder used in this reaction is 100-250 mesh and zinc granule does not react with BHC in this condition.

It is very important to the utilization of the

inactive isomers of BHC that BHC is decomposed easily and quantitatively to the starting material benzene at low temperature, because the repeating synthesis of BHC is possible.

We applied this reaction to the BHC related compounds and isolated monochlorobenzene from heptachlorocyclohexane, dichlorobenzene from octachlorocyclohexane, dichlorobenzene from hexachlorocyclohexane, and monochlorobenzene and dichlorophenol from pentachlorocyclohexene respectively, and these reaction products, except phenol, were identified as the nitro compounds. The study on the mechanism of this reaction is the interesting problem of organic chemistry.

Studies on the Synthetic Pyrethrins. I. Synthesis of Chrysanthemum-monocarboxylic acid. Yuzo INOUE, Yoshio KATSUDA, Akira NISHIMURA, Kōtarō KITAGAWA, Minoru OINO (Takei Laboratory, Institute for Chemical Research, Kyoto University).

Received May 29, 1951. *Botyu Kagaku*, 16, 111. (with English résumé p.114)

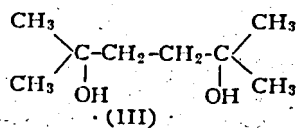
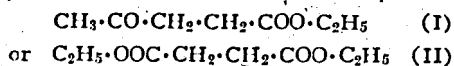
19. 合成ピレトリンに関する研究* 第1報 第一菊酸の合成 井上雄三, 勝田純郎, 西村昭, 北川洗太郎, 大野稔 (京都大学化学研究所武居研究室) 26.5.29 受理

除虫菊(*Chrysanthemum cinerariifolium*)の殺虫成分である pyrethrins 及び cinerins の化学構造に就ては1910年以來最近に至る迄多くの研究が行はれ、その中のあるものは合成され、更に天然には存在しない同族体も多数合成されるに至り、殺虫効果に就ては天然物以上であるものも見出されるに至つた。斯くして pyrethrins の生産は最早天然物に頼らずして全く化学合成に依つて行ふことが可能に成つたのである。吾々も所謂 "Synthetic pyrethrins" の合成に関する研究を行つて來たが大体実用化し得る程度の実験数字を得たので茲に一応發表して識者の批判を俟つ次第である。

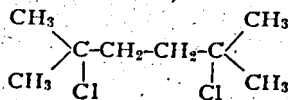
"Pyrethrins" はその酸成分である第一菊酸と、アルコール成分である cyclopentenolones を別々に合成し、両者をエステル化して始めて得られるが、吾々はこの三段階を三つの報文に分けて報告する。先づ本第一報では第一菊酸の合成に就て述べる。

第一菊酸の合成法に關しては次の圖に示す様な二、三の方法が知られてゐる。⁽¹⁾⁽²⁾

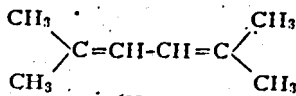
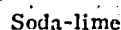
* 昭和26年5月4日、日本農藝化学会大会で報告した。



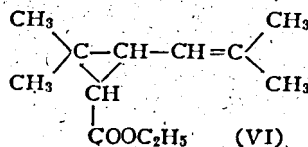
(III)



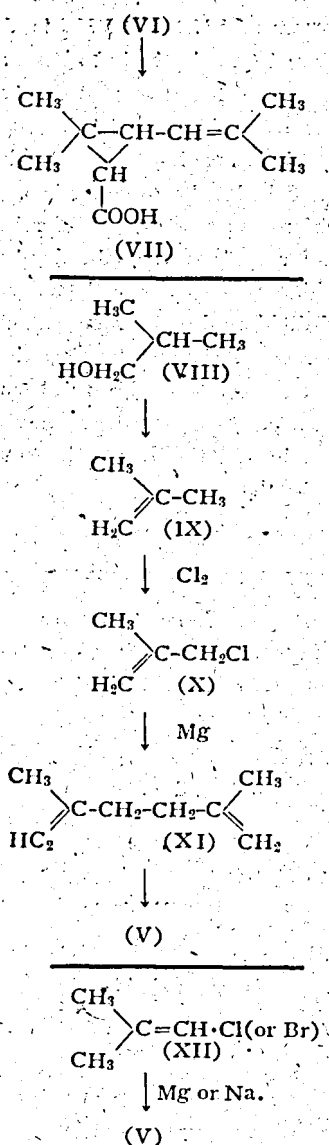
(IV)



(V)



(VI)



併し Staudinger 及び Ruzicka 等⁽¹⁾の行つた(I)又は(II)から(III)→(IV)→(V)→(VI)→(VII)の過程は出発物質としての(I)又は(II)の高価なこと及び(IV)を soda-lime と減圧乾溜する際生成する(V)に多量の未反応 chloride(IV)が夾雑し精製が極めて煩はしい等の欠点から大量生産には不適當である。そこで吾々は(VIII)→(IX)→(X)を経て(XI)を合成し、このものを前行程の(V)に転換して更に(V)→(VI)→(VII)を合成することによつて、工業生産に適した条件で第一葉酸を大量生産し得ることを知つた。これらの階程には部分的には既に知られたものもあるが、吾々は操作及反応条件を改良し、収量を著しく向上せしめ得た。特に新しく考案した点は次の如くである。

即ち methallyl chloride (X) 2 分子を dry ether 中で magnesium を作用せしめて縮合する際、(X)の滴下を急速に行ひ、反応混合物を機械的に特に強く攪拌し滴下終了後も更に2日間、湯浴上に加温攪拌を継続した後、分解すると、普通の操作による場合よりも、(XI)の収量を20~25%向上せしめ得た。又かくして得た(XI)は活性化した alumina 層(200~230°)を通して、最も簡單に然も定量的に純粋な(V)に異性化せしめ得た。

実験

Ethyl laevulinate (I), 或は diethyl succinate (II) から 2,5-dimethyl hexane-2,5-diol (III) の合成。

Ethyl laevulinate (I) (1mol) と methylmagnesium bromide (3mol) から常法の Grignard 反応により、81~90% 又 diethyl succinate (II) (1mol) と methylmagnesium bromide (or iodide) (4mol) から 50~60% の収率で (III) が得られた。mp 86~87°⁽³⁾。

2,5-Dimethyl hexane-2,5-diol (III) から 2,5-dichloro-2,5-dimethyl hexane (IV) の合成。

(III) を 10vol の氷醋酸に溶解し、乾燥 HCl を3時間通して飽和せしめ、密栓して一夜放置後、氷水中に投入し析出する白色結晶 (mp 63~64°) を濾集し、洗滌する。収量定量的。mp 66~67° (ethanol から再結)。

2,5-Dichloro-2,5-dimethyl hexane (IV) から 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene (V) の合成。

(IV) を5倍量の soda-lime (灼熱し、CO₂で飽和したもの) とよく混和し減圧 (20mm以下) で乾溜 (255~270°) する。受器は寒剤で -20° に冷却し溜出する 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene (V) を捕集する。未反応の chloride (IV) が昇華して溜液に多量夾雑するから金属 Na と蒸溜することを数回反覆し bp 130~135° の溜分を集め、之を 0° に冷却して、凝固しない低融点の夾雑物を傾瀉し去る。収量 63%。

iso-Crotyl chloride 及 bromide (XII) から 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene (V) の合成。

Toluene 中で熔融振盪して粉状とした所謂分子状 Na 0.8 mol を ether で蔽ひ、その上に iso-crotyl chloride (XII) 0.8 mol を滴下すると激しく反応して、iso-butene 及 H₂、その他の気体を発生する。滴下後湯浴上に暫時加温し、冷後、氷片を浮べた醋酸溶液中に投入して分解し、ether 層を分ち、乾燥后分溜する。bp 130~135° (V) の溜分の収量は 29% であつた。iso-crotyl bromide から同様にして (V) を 35%、又 iodine 或は bromine で活性化した magnesium と反応せしめると、iso-butene その他 olefine を発生し

(V)の収率は5~10%に過ぎなかつた。

Methallyl chloride(X)の合成。

種々の装置を用ひ異つた条件の下で iso-butene の塩素化⁽⁴⁾を行つたが次に述べる方法が最も良好な結果を得た。即ち装置は内径 0.5~0.8mm の毛細管から成り、枝管は直管に対し135°の角度をなして直管中央部に合し、之により気体の混和を良好ならしめる。直管上端から iso-butene を 360cc/min, 枝管から乾燥 Cl₂ を 240cc/min の容比で通ずると瞬間的に置換反応が起り、発熱する。直管の下端は流水中に浸し、置換によつて生成した HCl を可及的速かに除去し、反応生成物及未反応 iso-butene との接触を断ち二次的に起る附加反応を妨ぐ。生成した chloride は水洗乾燥後有効な精溜塔で蒸溜し bp 72~73°, D₂₀:0.925 の methallyl chloride(X)を得る。塩素化生成物はこの外に tert-butyl chloride(bp 51°), iso-crotyl chloride (bp 68°), dichlor-iso-butane(bp 108°), α,γ-dichlor-iso-butene及γ,γ'-dichlor-iso-butene (bp 130~135°)等を副生するが、iso-butene と Cl₂ の容比、流速を調節して二次的の反応を避け得る。此際用ひた iso-butene(IX) は iso-butanol(VIII)の接触脱水によつて得たものである。触媒は active alumina (5~10mesh)又は boron phosphateが脱水能率よく寿命も長い。他に kaolin, bentonite 或は硅藻土を水でね豆粒大に固め 700~800°に灼熱したもの及素焼片等も使用出来るが活性度は劣り、一部異性化が起る。脱水の適温は alumina 350~380°, boron phosphate 250~300°, 他は 400~500°であつた。

2,5-Dimethyl-1,5-hexadiene(XI)の合成。

3L容の三頸フラスコに点滴ロータ、逆流冷却器及び金属線撹拌器を装置し、magnesium 片 24g (1 at.m) を入れ硫酸洗滌瓶から乾燥空気を通して器内を完全に乾燥した後、dry ether 400ccを加へ更に iodine 或は bromine の少量を加へ激しく撹拌しつゝ点滴ロータから methallyl chloride(X) 180g(2mol)を dry ether 300cc に溶解したものを滴下すると激しく反応し始める。滴下は ether が逆流冷却器から円滑に還流するやう然も可及的速か(20~25min)に行ふ。滴下するに伴ひ Mg I₂ の析出により撹拌は著しく困難となるが、強く撹拌を継続することが必要である。滴下終了後も湯浴上に緩かに加温しつゝ一夜或は更に 2 日撹拌する。固化した反応生成物は氷片を浮べた 15%醋酸 400ccに徐々に入して分解し、ether 層を分離し、水及び NaHCO₃ 溶液で洗ひ、CaCl₂ 上に乾燥する。ether を回收した残液を蒸溜し bp 105~115°の溜分を集め、金属 Na 上に再溜精製する。bp 112~114° (Przybytek⁽⁶⁾ 113~114°, Schales⁽⁵⁾ 136~137°, Faworsky⁽⁶⁾ 115~116°, Harries⁽⁷⁾ 115~116°) 収量 90g

(82%)。

2,5-Dimethyl-2,4-hexadiene(V)の合成。

200~230° に加熱した activated alumina (10mesh)の層に 2,5-dimethyl-1,5-hexadiene(XI) の蒸気を通じて、最も簡単に異性化することが出来た。或は alumina-Cr 触媒を用ひても 250~270°に於て同様の結果を得ることが出来る。溜出物は CaCl₂ 上に乾燥し、金属 Na を加へて精溜し bp 130~135°の溜分を集め(収率87%), 0°に冷却し結晶しない低融点の部分を傾瀉し去り結晶を再溜する。bp 134~135°, mp 13-14° (Faworsky bp 134~135°, mp 7°; Przybytek bp 125~130°, mp 4~5°; Staudinger bp 124-131°, mp 6°), 収率 77%。最初の前溜 bp 110~120° 及結晶から傾瀉した低融点の部分は合して再び触媒上を通し、結晶部分を上述の操作によつて集める。かくして (XI)→(V) の異性化は殆んど定量的である。

Ethyl-2,2-dimethyl-3-isobutenyl cyclopropane-1-carboxylate(VI)の合成。

冷却管、滴下ロータ及温度計を附した 1 L 容三頸フラスコに(V)110g(1mol)及Gattermann⁽⁸⁾のCu粉2gを入れ温度計を下げて水銀球を液中に浸す。滴下ロータから ethyl diazoacetate 60g(0.5 mol)のうち約 1~2ccを加へ、115~120°に加熱すると反応が起り N₂ を盛に発生する。こゝで加熱を止め diazoacetate を滴下し、反応熱によつて円滑に還流するやう液温を 125~130° に調節する。20~25min で終了する。淡黄澄色の反応生成物を Cu 粉から傾瀉し、減圧下に精溜し bp 95~115°/12mm の溜分 64~73g (ethyl diazoacetate に対し 65~75%)を得る。このものは ethyl di-cis,trans-2,2-dimethyl-3-isobutenyl cyclopropane-1-carboxylate(VI)である。縮合の際の反応温度が 120°では収量は著しく悪い。75°/12mm迄の前溜は 0°に冷却して未反応の(V)の結晶 49~54g を回収し、もとの容器に入れ、Cu粉をそのまま使用して diazoacetate との縮合を反覆する。

Ethyl diazoacetate は Org. Synth.⁽⁹⁾の方法に従ひ glycine ester hydrochloride から合成したが反応条件を変へ温度の限界は 18°とし、25min 間撹拌抽出を 2~3 回繰返し、ether を減圧低温(30°)で完全に除去した ethyl diazoacetate 濃縮液を使用した。蒸溜による精製は不必要であるばかりでなく、爆発の危険を伴ふことが多い。

2,2-Dimethyl-3-isobutenyl cyclopropane-1-carboxylic acid(VII)の合成。

Ester(VI)200g を 10% alc. KOH 800cc と共に湯浴上に 2 時間煮沸還流して加水分解した後、生成した少量の沈澱物を濾別し、ethanol を溜去し水を加へて稀釈し硫酸酸性とすれば第一羧酸は油状に分離する。

etherを加へて抽出分離し、水層にはNaClを飽和して完全に ether 抽出する。ether 溶液を乾燥し、ether を回収した残液を減圧蒸溜すれば、第一菊酸は油状となつて溜出し(bp 137-138°/10mm, 143°/12mm) 受器中に直ちに結晶する。収量149~154g(87~90%) このものは dl-cis, dl-trans の混合物であるから、之を約3容の ethyl acetate に溶解し、acetone-dry-ice で冷却(-80°) し析出する結晶を吸濾し、5容の ethyl acetate から再結晶すれば dl-cis-acid (mp 115~116°)を得る。

dl-cis-Acid, mp 115~116°

subst (mg)	CO ₂ (mg)	H ₂ O(mg)	C(%)	H(%)
3.365	8.797	2.804	71.29	9.32
		C ₁₀ H ₁₆ O ₂	71.31	9.59

Amide, mp 93°

subst (mg)	CO ₂ (mg)	H ₂ O(mg)	C(%)	H(%)
2.700	7.062	2.377	71.33	9.85
		C ₁₀ H ₁₇ ON	71.80	10.25

Anilide, mp 125°

subst(mg)	CO ₂ (mg)	H ₂ O(mg)	C(%)	H(%)
2.635	7.648	2.014	79.15	8.55
		C ₁₀ H ₂₁ ON	78.96	8.69

dl-cis-Acidの結晶を除いた濾液は減圧下に溶媒を除き分溜を反覆して、mp 45~50°の結晶を得る。之を ethyl acetate の少量に溶解した濃厚溶液を長く放置すると dl-trans-acid は長大な針状結晶となつて析出する。

dl-trans-Acid, mp 54°

subst(mg)	CO ₂ (mg)	H ₂ O(mg)	C(%)	H(%)
4.041	10.580	3.412	71.40	9.45
		C ₁₀ H ₁₆ O ₂	71.31	9.59

Amide, mp 127°

subst(mg)	CO ₂ (mg)	H ₂ O	C(%)	H(%)
3.402	8.906	3.002	71.39	9.87
		C ₁₀ H ₁₇ ON	71.80	10.25

Anilide, mp 111°

subst(mg)	CO ₂ (mg)	H ₂ O(mg)	C(%)	H(%)
3.088	8.932	2.273	78.88	8.24
		C ₁₀ H ₂₁ ON	78.96	8.69

本研究は武居教授の御指導の下に行つたもので、深甚の謝意を表する。猶研究費の一部は農林省農事改良局委託研究費及文部省科学研究費に仰いだ。

Résumé

Much progress has been made in the field of pyrethrin chemistry since the first comprehensive studies on the insecticidal constituents of pyrethrum flowers, published by Staudinger and Ruzicka in 1924. Above all, LaForge and

his school have found the presence of cinerins, revised Staudinger's conclusions in detail and succeeded in the synthesis of cinerin-homologues, which are now called "Synthetic Pyrethrins." The authors have synthesized chrysanthemum-monocarboxylic acid, the acidic component of pyrethrins, by the addition of ethyl diazoacetate to 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene in the presence of copper powder. 2,5-Dimethyl-2,4-hexadiene was obtained quantitatively by the catalytic isomerization of 2,5-dimethyl-1,5-hexadiene over activated alumina at 270~230° or alumina-chromium at 250~270°.

2,5-Dimethyl-1,5-hexadiene was synthesized from methallyl chloride with magnesium in dry ether medium and the yield was much raised by the prolonged digestion of the reaction mixture on steam-bath with vigorous agitation. The procedures and yields at each reaction stage were much improved and this scheme of synthesis is suitable for the production of chrysanthemum-monocarboxylic acid in large scale.

Another attempt to obtain 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene directly by Wurtz condensation of iso-crotyl chloride or bromide with molecular sodium (or activated magnesium) was doomed to failure because of the reversion of halide to iso-butene and the low yield of the hexadiene.

文 献

- 1) Staudinger, Ruzicka, *Helv.* **7**, 394 (1924)
- 2) Harper, C. A. **39**, 4319 (1945)
- 3) Staudinger, Ruzicka, loc. cit.; Henry. *Compt. rend.* **143**, 496 (1906)
- 4) Scheschukow, B. **17**. Ref. 412 (1834), Przybytek, B. **20**, 3239 (1887), Burgin, *Ind. Eng. Chem.* **31**, 1413 (1939)
- 5) Schales, B. **70**, 116 (1937)
- 6) Faworsky, J. pr. (2) **44**, 228 (1891)
- 7) Harries, *Ann.* **343**, 365 (1905)
- 8) Gattermann, B. **23**, 1219 (1890); Ullmann, B. **34**, 2175 (1901)
- 9) *Org. Synth.* **24**, 56