formed, by the ring closure and oxidation with alkaline hydrogen peroxide. By the same method, 6-chloro-(m.p. 244-245°) and 6-methyl-3',4'-methylenedioxyflavonol (m.p. 195-196°) were obtained. (Received May 12, 1951)

338. 小沢 光, 川西正純, 藤井輝一: ルチン類似化合物の薬理学的並びに
化学的研究 (第3報*) 3',4'-Methylenedioxyflavonol 類の
メチレンデオキシ環の開裂に関する知見

Hikaru Ozawa, Masazumi Kawanishi and Kiichi Fujii: Pharmacological
and Chemical Studies on Rutin-like Compounds. III. Cleavage of Methyl-
enedioxy Radical in 3',4'-Methylenedioxyflavonol and Related Compounds.

(Tokyo and Osaka Research Laboratory, Gohei Tanabe & Co. Ltd.)

3',4'-dihydroxyflavonol の合成には heliotropin を原料とするのが最も有利なことは第2報で報告したが、この際問題となるのは flavonol のメチレンデオキシ環の開裂である。之に関しては文献に全く其の例を見ないので種々検討することとした。

最初 flavonol のメトオキシ体で成功した脱メチル法と同様に、HI (比重=1.7), 50% HBr, 36% HCl 及び 50~90% H₂SO₄ 等で行つて見たが、殆んど原料回収に終り、H₂SO₄ の場合のみフェノール性の黄色樹脂様物質を得た。之は恐らく開裂によつて生じた HCHO とフェノール性の OH 基とが重合して生じたものと考え、その生成を防止する目的で尿素を添加して実施したが、同様結果に終つた。

そこで一般のメチレンデオキシ環の開裂の文献を調査した所、古くからワニリン製造の目的で heliotropin をアルカリと鉍酸で2段分解を行つて成功しているが、flavonol の場合はアルカリに不安定な為、実施し難い。しかし小野¹⁾により発表された safrol 類に於ける AlCl₃ による開裂は著者等の場合にも適用可能と考えられた。即ち溶媒としては、ベンゾール、キシロール、クロルベンゾール及びニトロベンゾールが用いられているが、safrol, isosafrol, heliotropin ではフェノール体の形成は僅少であるが、piperonylic acid の場合はクロルベンゾール溶媒で煮沸下反応し 96%の得量で目的の protocatechuic acid を得ている。そこで著者は予備実験として isosafrol について前記 flavonol のメトオキシで行つた各種鉍酸類並びに AlCl₃ による開裂を実施したが鉍酸の場合は原料回収か或はフェノール性樹脂様物質の生成に終つたのに対し、AlCl₃ の場合はクロルベンゾール溶媒の時僅少ながら目的の propenylpyrocatechin を得た。

次いで AlCl₃ による開裂をフラボノールの場合にも適用して見た。先ず 3',4'-methylenedioxyflavonol にクロルベンゾールを溶媒として AlCl₃ 2.3~2.5 モルを加えて煮沸下反応させて極めて得量良く目的の 3',4'-dihydroxyflavonol を得た。又溶媒を変えてベンゾール、キシロール及び CS₂ で行つて見たがクロルベンゾールに比し原料回収多く余り好結果とは云えなかつた。次いでニトロベンゾールの場合も行つたが、室温で反応を進行させる場合は更に得量良く又純度も高い製品を得る事に成功した。即ちこの場合の得量は殆んど定量的で工業的には最も適当と考えられた。

ところで AlCl₃ による開裂の反応機構であるが、之は次式に示す如く先ず2モルの AlCl₃ がフェノール性 OH 基と附加体を形成し同時に CH₂Cl₂ が副生し、後に水の添加によりフェノール性の OH を形成するものであろう。

この事はベンゾール、クロルベンゾール溶媒の際、更に過剰の AlCl₃ が存在すると diphenylmethane 類を形成することから或る程度裏付けられる。又この事実からも溶媒としてはニトロベンゾールがよく、AlCl₃ も 2.3~2.5 モルが最適と考えられる。

ところで、この AlCl₃ によるメチレンデオキシの開裂はクロモン核に全く置換基のない場合と置換基として6位

* 第2報: 本誌 71, 1178 (1951)。

1) 井本, 小野: 日化 55, 275 (1934)。

にクロル又はメチルの存在する場合に成功したことは第2報に報告した通りであるが、クロモン核に alkoxy 基の存在する場合に可能であるかどうか、もし可能ならば heliotropin を原料とする多様のフラボノール類の合成に利用し得る訳である。この点に興味を感じ第1報²⁾の如く薬理的にも有効と判定された quercetin の合成を試みた。しかしこの場合の小山田反応は第4報³⁾に述べる如く成功せず、希望した 3',4'-methylenedioxy-5,7-dimethoxyquercetin は得られなかつたので、Kostanecki 法により次式に示す工程で合成した。

先ず phloroglucine より得た phloroglucine trimethyl ether (III) に acetyl chloride を縮合、2,4,6-trimethylacetophenone (VI) を製し、之を1モル弱の AlCl_3 で1個だけ脱メチルし 2-hydroxy-4,6-dimethoxyacetophenone (V) を製した。この物と heliotropin とをアルカリ性で縮合し 3,4-methylenedioxy-2'-hydroxy-4',6'-dimethoxychalcone (VI) を製し、このカルコンをアルコール中 (HCl 酸性) で長時間煮沸し、5,7-dimethoxy-3',4'-methylenedioxychalcone (VII) を製し、之を亜硝酸アミル及び塩酸で処理し、isonitroso-5,7-dimethoxy-3',4'-methylenedioxyflavanon (VIII) と成し、この oxime を氷醋中 10% H_2SO_4 で加水分解し、5,7-dimethoxy-3',4'-methylenedioxyflavonol (IX) を得た。そこで之に付 AlCl_3 による開裂を試みた。其の結果クロルベンゾール溶媒で AlCl_3 を 5~6 モル使用することにより開裂と同時に脱メチルが起り目的の quercetin (X) が得られる事が判つた。即ちこの場合にも AlCl_3 による開裂が可能であつた。

本研究に当り終始指導を賜つた東大菅沢教授に謹んで感謝の意を表する。尙元素分析を担当された東大薬学科元素分析室の諸氏に深謝する。

実 験 の 部

3',4'-Dihydroxyflavonol (II) 1) クロルベンゾール溶媒の場合：クロルベンゾール 20 cc に、3',4'-methylenedioxyflavonol 1g を浮遊しこれに粉末 AlCl_3 1.2g を加え油浴中 1.5 hr. 煮沸す。後放冷し濃 HCl 3cc 及び水 10 cc を加え水蒸気蒸留で溶媒を留去し残留結晶を濾取、水洗乾燥後メタノールより再結晶す。mp 285° の

2) 本誌 71, 1173 (1951).

3) 本誌 71, 1186 (1951).

黄色結晶 0.7 g を得。母液より少量の原料を回収す。この triacetyl 体は mp 198~199° で, dimethoxyflavonol より得たる目的物質の acetyl 体と混融するも融点降下せず。

2) ニトロベンゾール溶媒の場合: AlCl_3 2.1 g をニトロベンゾール 10 cc に室温で溶解し, 攪拌下これに 3',4'-methylenedioxyflavonol を徐々に加えれば, 内温 35~42° に上昇す。室温にて 2 hr. 反応を続行後, 水を加え更に濃 HCl 3 cc を加えて水蒸気蒸留で溶媒を留去, 残留結晶を濾別水洗乾燥後メタノールより再結晶し mp 228~229°, (triacetyl 体 198~199° の物) 1.6 g を得。共々前回物質と融点の一致を見, 又其の母液より原料回収を全く見ず。

3,4-Methylenedioxy-2'-hydroxy-4',6'-dimethoxychalcone (VI) 2-hydroxy-4,6-dimethoxyacetophenone (V) 4.9 g 及び heliotropin 3.8 g をメタノール 40 cc に溶解し水浴上 40° に加温攪拌下, 50% NaOH 10 g を徐々に滴下するに内容橙赤色を呈す。約 30 min. 後黄色結晶析出す。尚 30 min. 間加温攪拌を続行後約 100 cc の水及び濃 HCl 20 cc を加え, 析出する結晶を濾取水洗乾燥後メタノールより再結晶し, mp 164~165° 橙黄色長針狀晶 5.6 g を得。

5,7-Dimethoxy-3',4'-methylenedioxyflavanone (VII) アルコール 1 l 中に (VI) 2 g 及び 36% HCl 10 cc, 水 30 cc を加え水浴上 24 hr. 煮沸す。最初内容赤黄色を呈するも徐々に黄色に変わる。その後, 半量のアルコールを減圧下留去, 1 夜放置析出結晶を濾取, 水洗乾燥後 CS_2 にてカルコン体を分離し, 残留する微黄色鱗狀晶をメタノールより再結晶するに mp 164~166° の殆んど無色の鱗片狀晶 1.1 g を得。

Isonitroso-5,7-dimethoxy-3',4'-methylenedioxyflavanone (VIII) 約 100 cc のアルコールに (VII) 1 g を溶し攪拌下水浴上 75° に加熱し, 之に 36% HCl 5 cc 及び亜硝酸アミル 1.5 g を交互に滴下す。後約 10 min. 間攪拌を続行し放冷後水に稀釈, 10% NaOH でアルカリ性となし濾過, 濾液を氷醋で酸性とし析出する結晶を濾取水洗乾燥後, アルコールより再結晶し, 黄色針狀晶 mp 163~165° の物質を 0.4 g 得。3,4-methylenedioxy-2'-hydroxy-4',6'-dimethoxychalcone (VI) と混融するも融点降下せず。其の母液より約 $\frac{2}{3}$ 量のアルコールを留去し放置するに微にカルコン析出する故, 之を濾取乾燥後, CS_2 でカルコンを分離し残渣を稀アルコールから再結晶し mp 171~172° (decomp) の無色針狀晶 0.3 g を得。N の検出を認む。

5,7-Dimethoxy-3',4'-methylenedioxyflavonol (IX) isonitroso 体 (VIII) 0.3 g を氷醋 10 cc に溶解し, 之に 10% H_2SO_4 10 cc を加え内温 120° の油浴中煮沸するに暫時にして最初澄明な液が混濁し出し, 長針狀晶析出す。放冷後析出結晶を濾取水洗乾燥後メタノールより再結晶し, mp 258~259° の微褐黄色長針狀晶 0.2 g 析を得。Mg+ HCl : 橙赤色, 塩化鉄: 褐色。

Quercetin (X) クロルベンゾール 5 cc に (IX) 0.2 g を殆んど溶解し, 粉末 AlCl_3 0.5 g を加え油浴中 120~130° に約半時間煮沸す。放冷後濃 HCl 1 cc 及び水 50 cc を加え水蒸気蒸留でクロルベンゾールを留去するに赤黄色結晶析出す。濾取水洗乾燥後, ベンゾールで洗淨し残留微黄褐色結晶を活性炭を用い 50% アルコールより再結晶し mp 299~300° の微黄色結晶 0.1 g を得。Mg+ HCl : 濃紅色, Mg+ AcOH : 緑色, PbAc_2 : 煉瓦紅色, FeCl_3 : 暗緑褐色。pentaacetyl 体: mp 194: 196° で天然 quercetin の acetyl 体に融点一致し混融するも降下せず。6,8-dibromo 体: mp 231~232° (decomp) で文献記載の分解点に一致す。

田邊製薬株式会社東京研究所, 大阪研究所

Summary

It was found that for the cleavage of methylenedioxy group in 3',4'-methylenedioxyflavonol, the addition of 2.3-2.5 moles of aluminum chloride in a solvent of nitro- or chlorobenzene gives the best results. This reaction can effectively be carried out when chloro or methyl radical is present in the 6-position. It was also found that the application of 5-6 moles of aluminum chloride, when there is a methoxy group present in the 4- and 7-positions of chromone nucleus, results in the concurrent cleavage of methylenedioxy radical and demethylation to quercetin.

(Received May 12, 1951)