at 30~35°, and allowed to stand overnight, evaporation of the solvent under a reduced pressure, and recrystallization from acetone gave chloromethyl compounds, one sparingly soluble, m. p. 218° (decomp.), and the other easily soluble, m. p. 188° (decomp.). Both gave greenish violet-brown coloration with iron. Both series of compounds were consecutively cyanated, methylated, and saponified. Catalytic reduction in the presence of palladium-carbon gave nuclear-substituted methyl compounds of m. p. 226° and of m. p. 175°.

(Received February 19, 1953)

144. 中沢浩一, 松浦 信: フラボノイド及び近縁化合物の核置換体の合成研究 (第2報)

アカセチン-7-メチルエーテルのクロルメチル化反応 その2. m. p. 218° (decomp.)

のクロルメチル化合物の構造 (8-メチルアカセチン-7-メチルエーテルの合成).

Koichi Nakazawa and Shin Matsuura: Synthesis of Nuclear Substituted Flavonoids and Allied Compounds. II. Chloromethylation of Acacetin-7-methyl Ether. (2). Structure of the Chloromethyl Compound, m. p. 218° (decomp.) (Synthesis of 8-Methylacacetin-7-methyl Ether).

(Gifu College of Pharmacy)

第1報でアカセチン-7-メチルエーテルにクロルメチルエーテルを作用させて2種の CH_2Cl 化物, mp 218° (decomp) 及び mp 188° (decomp) を分離し, 両者の各誘導体を作り, 又 Pd-C 存在の接触還元によつて夫々 mp 226° 及び mp 175° の核メチル化合物を得たことを報告し, 併せて CH_2Cl 基の置換位置について考察した. その後引続いてこの置換位置を研究中であつたが, 今度合成した8-メチルアカセチン-7-メチルエーテル (VI) が mp 226° の還元物と一致し, 従つて mp 218° (decomp) の化合物 (VII) の CH_2Cl 基が8-位置に置換していることが明らかになつたのでここに (VI) の合成について報告する.

初めにその合成経路を示す.

メチルフロルアセトフェノン (I) を $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4 + \text{K}_2\text{CO}_3$ (アセトン) でメチル化すれば好収率でデメチルエーテル (II) を生ずる。これはフロルアセトフェノン (I') の $\text{CH}_3\text{I} + \text{K}_2\text{CO}_3$ (アセトン) による核メチル化物のデメチルエーテル¹⁾と一致したので、その構造が定まつた。然し (I) のメチル化を (I') 同様に $\text{CH}_3\text{I} + \text{K}_2\text{CO}_3$ (アセトン) で行うと反応物の過半は樹脂化した。次いで公知の Allan-Robinson 法によつて (II) のフラボン化を試みたが収率が良くなかつたので、W. Baker に従い²⁾, (II) のアニソイル化合物の転位、閉環による方法を採用した。先ず (II) は冷時完全にアニソイル化せず、ピリジンと共に加熱して反応を完結させた。(III) をキシレン中 NaNH_2 でデケトン (IV) へ導き、硫酸氷酢で閉環して 8-メチルアカセチン-5,7-デメチルエーテル (V) を得た。無色の針状晶, mp 226° である。この閉環を塩酸氷酢で行うと少量の脱メチル化合物を副生する。終りに (V) を AlCl_3 で部分的に脱メチル化して目的物 (VI) を得た。鮮黄色針状晶, mp 226°, Fe 反応は暗緑色である。

第1報に発表した mp 218° (decomp) の CH_2Cl 化合物 (VII) の還元物 (mp 226°), 即ち核メチルアカセチン-7-メチルエーテルは外観, 融点, 反応等各性状が, ここに合成した 8-メチルアカセチン-7-メチルエーテル (VI) のそれらに全く一致し, これと混融しても融点の降下を示さず, 同一物であることが明らかになった。従つてこの CH_2Cl 化合物は 8-置換体であることが確定した。

以上 (I) より (V) までの各工程収率は良好であるから, (V) を将来フラボノイドの核置換反応研究用の材料とする予定である。

因みにフラボン, クロモン, クマリン等の CH_2O (及び誘導体) を用いる置換反応として今までに屢々報告されているのは $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$ を用いるアルデヒド化反応³⁾ である。その場合例えば umbelliferone⁴⁾, 7-hydroxy-, 7-hydroxy-3-methoxyflavone, 及び 7-hydroxy-3-methoxy-2-methylchromone⁵⁾, 5,7-dihydroxyflavone, その 7-及び 5-methyl ether⁶⁾, primetin-8-methyl ether⁷⁾ では, 6-及び 8-位置共に未置換のときは 8-位置に, 8-位置が置換されているときは 6-位置にアルデヒド基が導入された。然し未だこれら化合物のクロルメチル化反応の報告には接しない。

本研究に対して御鞭撻を賜つた学長宮道悦男博士に深謝し, 元素分析を御願ひした京大薬学科穂積啓一郎, 今枝一男両氏に深謝する。尙研究費の一部は昭和 26 年度文部省科学研究費で支弁した。感謝の意を表す。

実 験 の 部

C-メチルフロルアセトフェノン (I) メチルフログルシン 21 g (0.15 mol) をアセトニトリル 35 cc 及び無水エーテル 350 cc の混液に溶かし, 熔融塩化亜鉛 30 g を加え, 水冷且つ動搖しながら乾燥塩酸ガスを 4 時間導入すればイミノ化合物の塩酸塩は大部分析出。1 夜密栓放置した反応物から傾斜によつてエーテルを除き水 2 L に溶かし, アンモニア水で酸性を大部分中和してから脱色炭を加えて 30 分間煮沸し, 熱濾。冷後析出した結晶を吸濾, 水洗, 110° で乾かす。無色針状晶, mp 211°, 19 g (無水物)。理論の 69.6%。文献¹⁾ではこの収率は 50%。この反応で塩化亜鉛が少いと収量は著しく低下し, 又アセトニトリルを節約すると塩酸ガスの導入後間もなく未反応のメチルフログルシンが析出。

3-メチル-2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシアセトフェノン (II) a) I の $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4 + \text{K}_2\text{CO}_3$ によるメチル化 (I) (無水物) 10.8 g (0.06 mol), $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ 22.8 g (0.18 mol), K_2CO_3 25.0 g (0.18 mol) 及びアセトン 150 cc を混和し, 容器を時々動搖させながら水浴上に 7 時間還流する。冷後不溶物を濾取し, 少量のアセトンで洗滌後, 水 40 cc を加えて無機物を溶かし, 不溶物を濾取。アセトン母液及び洗液は合併し, 溶媒の大部分を留去してから, 10%炭酸カリ溶液 5 cc を加えて動搖すれば結晶析出。冷後これを吸濾, 水洗, 陶土板上に塗つて樹脂状物を吸収させてから上に得た結晶と合併し, 濃塩酸二, 三滴を含むアルコール 150 cc より再結晶。淡黄色稜柱晶, mp 144°, 9.0 g。理論の 71.4%。(c) と混融しても mp 低下せず。C₁₁H₁₄O₄ 計算値 C 62.8, H 6.7, 実験値 C 63.0, H 6.8。

- 1) F. H. Curd, A. Robertson: J. Chem. Soc. **1933**, 437.
- 2) W. Baker: J. Chem. Soc. **1933**, 1381; H. S. Mahal, K. Venkataraman: Ibid. **1934**, 1767; R. C. Bhalla, H. S. Mahal, K. Venkataraman: Ibid. **1935**, 868.
- 3) J. C. Duff, E. J. Bills: J. Chem. Soc. **1932**, 1987; **1934**, 1305.
- 4) E. Späth, M. Pailer: Ber. **68**, 941 (1935).
- 5) S. Rangaswami, J. R. Seshadri: Chem. Zentr. **1939**, II, 405.
- 6) S. Rajagopalan, J. R. Seshadri, S. Varadarajan: C. A. **44**, 9960 (1950).
- 7) J. R. Seshadri, S. Varadarajan: C. A. **44**, 9960 (1950).

b) I の $\text{CH}_3\text{I} + \text{K}_2\text{CO}_3$ によるメチル化¹⁾ I (無水物) 2.73 g (0.015 mol), CH_3I 12.8 g (0.09 mol), K_2CO_3 10 g 及びアセトン 50 cc の混合物を水浴上に 4 時間煮沸後、不溶物をアセトンで洗い、濾液を合併し、アセトンを除き、赤褐色飴状物中に析出している淡黄色の結晶を吸濾し、アルコールで洗ってからアルコールより再結晶。淡黄色稜柱状晶, mp 142°, 0.70 g, (c) と混融して mp 低下せず。

c) フロルアセトフェノン (I') の $\text{CH}_3\text{I} + \text{K}_2\text{CO}_3$ によるメチル化¹⁾ フロルアセトフェノン 3.3 g (0.02 mol), CH_3I 21.3 g (0.5 mol), K_2CO_3 10 g 及びアセトン 50 cc の混合物を水浴上に 4 時間煮沸し、以下 (b) の様に処理し、アルコールより再結晶。淡黄色稜柱晶, mp 143°, 0.92 g。アルコール母液には易溶性の (I') の 2,4-ジメチルエーテルが溶存。

3-メチル-2-アニソイルオキシ-4,6-ジメトキシアセトフェノン (III) 上記のフェノール (II) 2.1 g (0.01 mol), ピリジン 12 cc 及びアニソイルクロリド 5 g を混和し、110° の油浴中に漬けて 2 時間加熱。内容は葡萄酒紅色を経て黒褐色溶液となる。50° 辺に冷えてからアルコール 70 cc を加え、密栓して 1 夜放置し、析出した結晶を吸濾し、アルコールで洗ってから氷酢より再結晶。無色稜柱晶, mp 167.2°, 1.8 g, 理論の 52.3%, $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_6$ 計算値 C 66.3, H 5.8, 実験値 C 66.4, H 6.0。

3-メチル-2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ- ω -アニソイルアセトフェノン (IV) アニソイル化合物 (III) 3.45 g (0.01 mol), NaNH_2 1.2 g (0.03 mol) 及び乾燥キシレン 35 cc の混合物を 110° の油浴中に浸して動揺すると 5 分後に内容物は一旦溶解、間もなく激しくアンモニアを発生しながら黄色結晶性粉末を析出。同温度に 1 時間保ち、鮮黄色のナトリウム塩を熱時吸濾し、乾燥ベンゼン、次にエーテルで洗い、水を加えて泥状としてから、かきまぜながら酢酸を少量ずつ加えて酸性とすれば粉末状のデケトンを得。これを吸濾、水洗、乾燥後氷酢 18 cc より再結晶。鮮黄色稜柱晶, mp 181°, 3.0 g, 理論の 87.0%, $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_6$ 計算値 C 66.3, H 5.8, 実験値 C 66.6, H 5.7。

8-メチルアカセチン-5,7-ジメチルエーテル (V) デケトン (IV) 3.45 g (0.01 mol) を氷酢 28 cc に熱して溶かし、この中へ硫酸 3.5 g 及び氷酢 3.5 cc よりなる温溶液を振りながら一時に加えると内容は黄色から黄褐色となる。そのまま室温に 5 分間放置後水でうすめ、析出した黄色寒天様結晶を吸濾、水洗し、乾燥し、メタノール 250 cc より再結晶。無色稜柱状晶若しくは長針状晶, mp 226°, 2.95 g, 理論の 90.5%, $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$ 計算値 C 69.6, H 5.5, 実験値 C 69.9, H 5.7。

8-メチルアカセチン-7-メチルエーテル (VI) 完全メチル化合物 (V) 0.33 g (0.001 mol) 及び塩化アルミニウム 0.27 g をニトロベンゼン 10 cc に溶かし、110° の油浴中に 1 時間加熱後冷却し、稀塩酸で分解し、水蒸気を導入して揮発成分を除けば鮮黄色の粉末が残る。これを濾取し、アルコール次に酢酸エチルより再結晶すれば鮮黄色鱗片状結晶を得。mp 226°, 0.24 g, Fe 反応暗緑色。 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_5$ 計算値 C 69.2, H 5.1, 実験値 C 69.5, H 5.2。

岐阜薬科大学

Summary

In order to determine the position of CH_2Cl group in the chloromethyl compound (I), 8-methylacetin-7-methyl ether (II), m. p. 226°, was prepared and this was found to be identical with the reduction product, m. p. 226°, of (I). This has shown that the position of the CH_2Cl group in this compound (I) is at 8. (II) was obtained from 3-methyl-2-hydroxy-4,6-dimethoxyacetophenone anisoate which was derived to a diketone compound with sodium amide, cyclized with sulfuric acid to 8-methylacetin-5,7-dimethyl ether, and finally demethylated with aluminum chloride.

(Received February 19, 1953)