210. 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3報¹⁾)

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3

m.p. 185° (decomp.) のクロルメチル化合物の構造

Koichi Nakazawa and Shin Matsuura: Synthesis of Nuclear Substituted Flavonoids and Allied Compounds. III. Chloromethylation of Acacetin-7-methyl Ether. (3). Structure of the Chloromethyl Compound, m.p. 185° (decomp.).

(Gifu College of Pharmacy*)

第1報²⁾ に発表したアカセチン-7-メチルエーテルよりの2種の CH_2Cl 置換体のうち, mp 218° (decomp) の化合物の CH_2Cl 基が8-位であることの決定を第2報¹⁾ に発表した. その後 mp 185° (decomp) の化合物の Pd-C 存在による接触還元物 (mp 175°) の核メチル基, 従つて又前者の CH_2Cl 基が6-位にあることを確定したので茲に報告する.

初め第2報のときのように前回のアセチル化合物 (XII) に対応する化合物 (VII) から, アニソイル化, 転位, 閉環, 脱メチル化の諸反応によつて 6-メチル置換体 (XX) を合成する計画を樹てた. (VII) の原料と考えられるメチルフログルシン-2,6-ジメチルエーテル (VI) は既にフログルシナルデヒドモノメチルエーテル (I) をベンチル化し (II), 次にメチル化し (III), 終りに還元 (CHO の還元と還元的脱ベンチル化) することにより³⁾, 或いは又 α -トルイル酸を出発原料とし, スルホン化, カリ熔融, メチル化, グルチウス分解, デアゾ化によつて⁴⁾ 合成されたが, 著者等はフログルシンジメチルエーテル (IV) より容易にこれを合成した. このため (IV) よりのアルデヒド混合物をベンゼンに対する溶解性の違いによつて難溶部と易溶部に分け, 各々を精製して mp 224° 及び mp 72° の両化合物を得た. 前者は Fe 反応陰性, 後者は明かに紫赤色であることから構造は各々 (V)⁵⁾ 及び (VIII) と考えられる. よつて前者を氷酢中で接触還元 (Pd-C) して目的の (VI) を得た. mp 148°, 無色絹糸状の結晶 (CCl_4 より) である. 然し本化合物に対しアセトニトリル (Hoesch 反応) 或いは塩化アセチ

* Kokonoe-cho, Gifu.

1) 本誌 73, 484 (1953).

2) 本誌 73, 481 (1953).

3) H. F. Birch, D. G. Flynn, A. Robertson: J. Chem. Soc. 1936, 1834.

4) Y. Asahina, M. Yanagita: Ber. 70, 66 (1937).

5) P. Karrer, A. Helfenstein: Helv. Chim. Acta 10, 789 (1927) によれば本化合物は又 (I) の化合物から α -トルエンスルホン化, メチル化, 及び鹼化によつて合成できるが, 収量はよくない.

ル (F-C 反応) による核アセチル化を種々の条件の下に試みたが、いつも原料の回収に終り、意外にもアセチル化は成功しなかつた。この原因を調べるため核メチル基を持たない(IV)のアセチル化を試みた処、主成分(IX)と共にその異性体(X)を生じ、(XI)の核メチル化合物よりは(XII)のアセチル化合物が収量よく得られ、異性体(XIII)は全く発見できなかった。従つてこれら3化合物のアセチル化反応の相違は核メチル基の存否及びその結合位置に原因することは明かであるが、この点に就ては後日報告の予定である。よつて6-メチルアカセチン-7-メチルエーテル(XX)の全合成は他日に譲り、 CH_2Cl 化合物還元成績体の核メチル基の位置を確定するため次の実験に着手した。

レゾルシン、フロログルシンのような多価フェノール化合物の誘導体はアルキル化反応によつてO-アルキル化と共にC-アルキル化(核アルキル化)されることがある。例えばフロロアセトフェノン(XIV)を $\text{CH}_3\text{I}+\text{K}_2\text{CO}_3$ (アセトン)によつてメチル化すれば、O-デメチルエーテル(XV)の外にその核メチル化物(XVI)を生ずる⁶⁾。又2-methyl-5,7-dihydroxychromone(XVII)よりは $\text{CH}_3\text{I}+\text{CH}_3\text{ONa}$ (メタノール)によつて6-位の核メチル化された2,6-dimethyl-7-methoxy-5-hydroxychromone(XVIII)を生ずる⁷⁾。著者等は第1報でアカセチン(XIX)の $\text{CH}_3\text{I}+\text{K}_2\text{CO}_3$ (アセトン)によるメチル化によつてO-メチル化されたアカセチン-7-メチルエーテルを好収量に収得したが¹⁾、今回 $\text{CH}_3\text{I}+\text{CH}_3\text{ONa}$ (メタノール)を用いてそのメチル化を試みた処、新しいメチル誘導体を得た。これは黄白色の針状結晶で、mp 179°を示し、Fe反応は暗紫緑色である。この反応は8-メチルアカセチン-7-メチルエーテル(mp 226°)のそれに較べ、やや暗紫色を帯び、アカセチン-7-メチルエーテル(mp 171°)の紫褐色とは明かに異なる。この化合物の構造を確定するため次の分解を試みた。

本化合物の5-位置の水酸基は明かに遊離しているから、先づこれをデメチル硫酸によつて完全メチル化合物へ導き、然る後15% KOH(純アルコール性)と煮沸した処、容易に加水開環して鮮黄色のデケトン化合物(mp

6) F. H. Cúrd, A. Robertson: J. Chem. Soc. 1933, 437.

7) W. B. Whalley: J. Am. Chem. Soc. 74, 5795 (1952). 但し構造は未確認である。

8) フラボノールの完全メチル化合物は同じ処理でメトキシアセチル体へ分解する(例えば 赤井: 本誌 55, 586; 赤井, 中沢: Ibid. 55, 723 (1935)).

104°) が好収量に得られた⁸⁾. よつてこれを更に 30% KOH (水性) と短時間煮沸し, 小成分に分解した. アルカリ性のままエーテル洗滌後反応液より CO₂ の飽和によつて析出した少量のフェノール性物質は CCl₄ 再結晶後無色絹糸状結晶となり, mp 148° を示し, 分析値及び混融の結果 (VI) と同一物と判明した. この一事実によつて今問題のメチル化合物が 6-位の核メチル置換体 (XX) (従つて又完全メチル化合物, ケトン化合物が夫々 XXI, XXII) であることが決定する. 次にこのフェノール成分を除いた母液を酸性にして出た結晶を CCl₄ によつて不溶部と可溶部に分け, 前者よりアノス酸 (XXIII) を証明した. 後者は Fe 反応暗紫色を示し, (VI) のカルボキシ化合物 (XXIV) と考えられるから 180° に加熱した処, 脱炭酸しながら分解し, mp 144° の昇華物が得られた. これは再び混融の結果 (VI) に一致することが明かになった.

核メチル化反応によつて得られた上記の 6-メチルアカセチン-7-メチルエーテル (XX) は mp, Fe 反応, その他の性質が mp 185° の CH₂Cl 化合物の還元物 (mp 175°) に一致する故これと混融した処, mp 降下を示さず. 同一物であることが判明した. 従つて結局 mp 185° (decomp) 化合物は 6-置換の CH₂Cl 化合物 (XXV) であると考えられる.

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, 今枝一男両氏に感謝する. 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. 謝意を表す.

実 験 の 部

フロログルシン-ヂメチルエーテル (IV) 無水フロログルシン 25 g を無水メタノール 150 cc に溶かし冷時乾燥塩酸ガスを飽和後水浴上に 1 時間還流し, 冷却後再び塩酸ガスを飽和し, 密栓して 1 夜放置し, メタノールを減圧下でできるだけ留去し, 水を加えて析出した油をエーテルで抽出, 芒硝で乾し, 蒸留する. 無色の粘稠な油. bp₁₁ 155~157° 18 g (理論の 59%).

フロログルシン-ヂメチルエーテルのアルデヒド化 (V, VIII の生成) ヂメチルエーテル 1.6 g (0.01 mol) を無水エーテル 30 cc に溶かし, Zn(CN)₂ 2.4 g (0.02 mol) を加え, 時々振りながら乾燥塩酸ガスを導入すれば Zn(CN)₂ が溶け終らない間に無色のイミノ塩酸塩が析出し始める. 塩酸飽和後密栓して 1 夜放置し, エーテルを傾斜してから無水エーテルで 1 回洗い, 吸出した結晶を水 60 cc に溶かすときアルデヒドが析出. これを吸出し, 水 50 cc と直火にて 30 分間軽く煮沸すれば淡黄褐色の油状物が析出. 冷後結晶を吸出し, 水洗, 乾燥後ベンゼン 5 cc と加熱し, 冷後不溶物を吸出し, ベンゼンにて洗い, アルコールより再結晶. Fe 反応 (-), プリズム状結晶, mp 224° (decomp), 0.40 g (理論の 22%). C₉H₁₀O₄ 計算値 C 59.3, H 5.5, 実験値 C 59.6, H 5.8. ベンゼン母液を蒸発乾固して得られた結晶は希アルコールより再結晶. Fe 反応紫褐色. 無色針状晶, mp 70~72°. 0.75 g (理論の 42%). C₉H₁₀O₄ 計算値 C 59.3, H 5.5, 実験値 C 59.2, H 5.4.

メチルフロログルシン-2,6-ヂメチルエーテル (VI) (V) のアルデヒド 0.37 g (0.002 mol) を温時水酢 70 cc に溶かし, 5% PdCl₂-C 0.5 g を加え, 水素気流中で振盪すれば 5 時間で水素 100 cc (理論値 90 cc) を吸収した. 反応後 Pd-C を濾別し, 減圧下に水酢を留去し, 残渣を CCl₄ より再結晶. Fe 反応 (-). 無色絹糸状結晶, mp 148°, 0.22 g (理論の 66%). C₉H₁₂O₃ 計算値 C 64.3, H 7.1, 実験値 C 64.4, H 6.9.

メチルフロログルシン-2,6-ヂメチルエーテル (VI) の核アセチル化の試み 上のフェノール (VI) 0.17 g (0.001 mol) を無水エーテル 10 cc に溶かし, アセトニトリル 1 cc 及び熔融塩化亜鉛 1 g を混和し, 時々振りながら乾燥塩酸ガスを導入すれば結晶析出. 塩酸飽和後密栓して 1 時間放置し, 結晶を吸出し, 水 30 cc に溶かしてからアモニア水を加えて弱酸性まで中和し, 直火で 30 分間軽く煮沸し, 冷後析出した結晶 (40 mg) は mp 147° で原料と混融しても mp の低下は認められない. 反応に使つたエーテルを留去して得られた結晶 (40 mg) も mp 147° で混融により原料と同一物と判明した.

アカセチンの核メチル化 (6-メチルアカセチン-7-メチルエーテル (XX) の生成) 金属ナトリウム 1.0 g を無水メタノール 50 cc に溶かし, この中へアカセチン (XIX) 2.5 g 及びヨードメチル 20 cc を加えて溶かし, 水浴上に還流すれば 4 時間後に液中に黄色羽毛状結晶析出し始める. 6 時間後に加熱を止め, 冷却し析出した結晶を吸出し, メタノールで洗つてからアルコールより再結晶. 黄白色細針状結晶, Fe 反応暗紫緑色, mp 179°. 1.0 g (理論の 37%). C₁₃H₁₆O₅ 計算値 C 69.2, H 5.1, 実験値 C 69.5, H 5.4. この結晶を mp 185° (decomp) の CH₂Cl 化合物の還元物 (mp 175°) と混融しても mp 低下せず.

核メチル化合物 (XX) のメチル化 (XXI の生成) メチル化合物 (XX) 1.0 g をヂメチル硫酸 10 cc 及びアルコール 5 cc に溶かし, 40% KOH を滴下してメチル化する. 反応物はヂメチル硫酸に溶けているが, 反応の終り頃砂状結晶として析出. これを吸出し, アルコールで洗い, アルコールより再結晶. 無色稜柱状結晶, Fe 反応 (-), mp 192°. 0.7 g (理論の 67%). C₁₉H₁₈O₅ 計算値 C 69.6, H 5.5, 実験値 C 69.5, H 5.6.

メチル化合物 (XXI) の加水開環 (ケトン化合物 (XXII) の生成) メチル化合物 (XXI) 0.65 g (0.002 mol) に 15% 純アルコール性 KOH 10 cc を加え, 水浴上に 1 時間煮沸し, 黄色溶液を酢酸酸性として析出した結晶を吸出し, 水洗後アルコールより再結晶すれば鮮黄色細針状結晶を得. Fe 反応黄緑色. mp 104°, 0.50 g (理

論の 73%). $C_{19}H_{20}O_8$ 計算値 C 66.3, H 5.8, 実験値 C 67.0, H 6.2.

ヂケトン化合物 (XXII) のアルカリ分解 ヂケトン化合物 (XXII) 0.24 g (0.0007 mol) を 30% KOH 水溶液 10 cc と直火で煮沸すれば次第に溶けて濁った黄色溶液となる。煮沸 30 分後水でうすめ、不溶物を濾去してから母液をエーテルで洗い、アルカリ性の母液に炭酸ガスを飽和させると淡褐色に着色した結晶が析出。これを吸濾、水洗、乾燥後 CCl_4 より再結晶。無色長針状結晶、Fe 反応(−), mp 148°, 約 5 mg. (VI) のフェノールと混融しても mp 低下せず。 $C_9H_{12}O_8$ 計算値 C 64.3, H 7.1, 実験値 C 64.0, H 7.4.

アルカリ性母液を塩酸酸性とし、析出した結晶(酸性成分)を吸濾、水洗、乾燥後 CCl_4 より再結晶。無色針状晶。mp 180°, 70 mg. アニス酸と混融しても mp 低下せず。アニス酸を除いた CCl_4 母液を蒸発乾固し、残渣(約 10 mg) を 180° の油浴中に 10 分間加熱すれば脱炭酸し、容器の上壁に無色針状の昇華物(約 4 mg) が附着、mp 144°. (VI) と混融しても mp 低下せず。

岐阜薬科大学

Summary

The reduction product of m.p. 175°, obtained from the chloromethyl compound, m.p. 185°(decomp.), was found to be identical in various properties, melting point, and by mixed fusion with 6-methylacetin-7-methyl ether (XX), m.p. 179°, formed by the methylation of acetin with methyl iodide and sodium methoxide in methanol solution. This has clarified that chloromethyl group was present in the 6-position. The structure of (XX) was determined by the following routes. The permethylated compound was submitted to hydrolytic ring cleavage with 15% alcoholic potassium hydroxide to the diketone (XXII) which was decomposed with 30% potassium hydroxide. The phenolic compound, m.p. 148°, thereby formed, was found to be identical with the reduction product (VI), m.p. 148°, of a formyl compound (V), prepared from phloroglucinol dimethyl ether (IV), from which (XX) was determined as the 6-nuclear methylated derivative.

(Received May 25, 1953)

211. 小沢 光, 榎本金吾: 白癬菌に対する化学療法 (第2報*)

界面活性剤の抗黴作用及び白癬菌化学療法剤に対する協力作用

Hikaru Ozawa and Kingo Enomoto: Studies on the Chemotherapy against Trichophyton. II. Fungicidal Action of Surface Active Agents and their Synergistic Action.

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

白癬菌に基く皮膚疾患の化学療法剤として種々の薬物が研究されているが、臨床的に満足すべき成績を示すものは極めて少い。之は薬物の菌体への浸透性が一因とも考えられる。周知の如く白癬菌にはキチン質より構成される菌膜に覆われて、薬物がこの菌膜を透過するかどうか臨床上の抗黴作用を左右するものであろう。

著者等はこの点を追求する目的で一般に浸透性を有する界面活性剤に注目して、単独の抗黴力及び他の薬物との併用による抗黴力増強作用につき *in vitro* の実験を行い若干の知見を得たので報告する。

実験方法 培養条件 液体培地: 4%ブドウ糖ブイヨン (pH 6.2), 斜面培地: 4%ブドウ糖寒天, 菌株: *Trichophyton interdigitale* (Tri. inter. と略す), *Trichophyton purpureum* (Tri. purp. と略す), *Trichophyton astereoides* (Tri. ast. と略す), 接種菌量: 粟粒大, 温度及び期間: 27° フラン器中で 10 日間。

* 日本薬学会第 73 回年会 (1953) にて発表。

** 1-Chome, Daita, Setagaya-ku, Tokyo.