UDC 547.572.1'822.3

335. 上尾庄次郎^{*1}, 津田喜典^{*2}, 山本義公^{*1}, 寺本繁充^{*2}, 大江由紀子^{*2}:

(Piperonyloxy)acetophenone 誘導体の合成

Shojiro Uyee,^{*1} Yoshisuke Tsuda,^{*2} Yoshitomo Yamamoto,^{*1}Kiyoshi Teramoto,^{*2} and Yukiko Oe^{*2}: Synthesis of

(Piperonyloxy)acetophenone Derivatives.

(Faculty of Pharmacy, Kyoto University,^{*1} and Faculty of Pharmacy,
Osaka University^{*2})

2'-, 3'-, and 4'-(Piperonyloxy)-2-acetoxyacetophenones (V) have been synthesized by the bromination and subsequent treatment with sodium acetate of the respective (piperonyloxy)acetophenones (III) which in turn were prepared by the reaction of piperonyl chloride with 2'-, 3'-, and 4'-hydroxyacetophenones, respectively, in the presence of alkali.

Alkaline hydrolysis of 2'-, and 4'-(piperonyloxy)-2-acetoxyacetophenones gave the corresponding benzoic acids (VII), while the *meta* derivative (V) was converted into the hydroxy-ketone (VI) on treatment with boiling water.

(Received March 25, 1961)

著者等はヒガンバナアルカロイドの一種タゼチンの一分解産物の構造研究に際し, モデル化合物として (piperonyloxy)-2-hydroxyacetophenone 類の UV および IR スペクトルを知りたいと思つたが, これらはいずれも文献未載の化合物であるので Chart 1 の通り合成を行なつた。

Chart 1.

まず piperonyl chloride (I) と hydroxyacetophenone 類 (II) の縮合に際し, 3'- および 4'- 体では炭酸カリウムを縮合剤として十分に目的を達したが 2'-hydroxyacetophenone の場合のみは同様の条件では全く原料の回収に止まり, ナトリウムメチラートをを用いるかまたは 2'-hydroxyacetophenone のナトリウム塩と piperonyl chloride を反応させることによって初めて目的の 2'-(piperonyloxy)acetophenone を得ることができた。これはオルト置換基の立体障害に起因するものと考えられる。つぎにここに得た (piperonyloxy)acetophenone 類 (III) にエーテル中 1 mol の臭素または pyridinium hydrobromide perbromide¹⁾ を作用させて 2-bromo 体

^{*1} Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.^{*2} Hotarugaike, Toyonaka-shi, Osaka.1) C. Djerassi, C.R. Scholz: J. Am. Chem. Soc. **70**, 417(1948).

(IV) とした。これらブロム体はいずれも不安定な物質で長く放置するかまたは日光にさらすと臭素を遊離して着色する。上のブロム化においてエーテル以外の溶媒を使用した場合には異なるブロム化体を与えることがあつた。たとえば 2'-(piperonyloxy)acetophenone を酢酸溶媒中でブロム化すると mp 99~100° の *mono*-ブロム体のみを生成するが、これは 2-bromo 体 mp 64~65° と異なりエタノール中酢酸ナトリウムと反応しないので核置換体と考えられる。また 4'-(piperonyloxy)acetophenone のクロロホルム中の反応では 2-bromo 体 mp 104° と共にエーテル結合の開裂した 2-bromo-4'-hydroxyacetophenone と考えられる物質 mp 131° を生成した。

上記の 2-bromo 体 (IV) はいずれもエタノール中酢酸ナトリウムと加熱することによつて容易に (piperonyloxy)-2-acetoxyacetophenone 類 (V) となつた。さて 2-acetoxy 体 (V) の加水分解に際しては物質により a) または b) で切断することが明らかとなつた。すなわち 2'- および 4'-piperonyloxy-2-acetoxyacetophenone では弱アルカリ(炭酸カリウム)の作用によつても優先的に b) の切断が起こつてそれぞれ対応するカルボン酸 (VII) を生成し (VI) を得ることができなかつた。これらのカルボン酸 (VII) は別途 piperonyl chloride と hydroxy benzoate (VIII) との縮合によつて合成して確かめた。この場合の縮合においても methyl salicylate は炭酸カリウムを縮合剤としては反応せずナトリウムメチラートを用いて初めて目的を達することができた。

2-acetoxy-3'-(piperonyloxy)acetophenone では単に水と煮沸するのみで a) の切断が起こり 2-hydroxy 体を得ることができた。しかし 2'- および 4'- 体では種々の条件を変えて試みたのであるがついに 2-hydroxy 体を得る方法を見出すことができなかった。

なお上記のカルボン酸 (VII) を酸クロリドとしジアゾケトンを経て 2-hydroxyacetophenone 体 (VI) に導こうと考え、*p*-(piperonyloxy)benzoic acid について検討したのであるが、本品と塩化チオニルとの反応に際し多量の有機溶媒不溶の泥状物を生成し、目的の塩化物を得ることができなかつたのでこの方法は放棄せざるを得なかつた。以上合成した化合物のうち代表的なもの (III) の IR スペクトルを Table I に、UV スペクトルを Fig. 1 に示す。

Fig. 1.

Ultraviolet Spectra of
(Piperonyloxy)acetophenones (III)

— 2'-(piperonyloxy)acetophenone
 ---- 3'-(piperonyloxy)acetophenone
 -•-•- 4'-(piperonyloxy)acetophenone

Table I. Infrared Spectra of (Piperonyloxy)acetophenone (III)

	C=O	Ar	Methylene-dioxy			
2'	6.04	6.26	9.59 10.72	11.42	12.35	
						13.08

3'	5.97	6.27	9.68 10.75	11.23	12.40		11.51
						12.69
4'	6.02	6.25	9.63 10.77	11.33	12.36		11.99

以上の結果, これらのモデル物質はいずれも著者等の対象とした O-メチルタゼチンメチンの Hofmann 分解の際の生成物 mp 231°^{2,*3)} とは全く異なつた構造のものであることが判明した。

実験の部

2'-(Piperonyloxy)acetophenone 2'-hydroxyacetophenone³⁾ の Na 塩 3 g, piperonyl chloride⁴⁾ 3 g をベンゼン 10 cc, EtOH 10 cc, 水 10 cc 中 K₂CO₃ 2.5 g, KI 1 g と共に 6 hr 加熱かきまぜる。後ベンゼン, EtOH を留去し CHCl₃ で抽出。CHCl₃ 層を 5% NaOH ついで水で洗い, K₂CO₃ で乾燥, CHCl₃ を留去し褐色の油を得。蒸留して bp_{0.05} 160~180° (浴温)。EtOH より再結晶, 無色リン片状晶 mp 71~72°, 2 g を得。C₁₆H₁₄O₄ Anal. Calcd. C 71.10, H 5.22. Found C 71.56, H 5.26. UV λ_{max}^{EtOH} mμ (log ε): 241 (4.08), 290 (3.81), 311 (3.56) shoulder. IR λ_{max}^{Nujol} μ: 6.04 (CO), 6.26 (Ar).

3'-(Piperonyloxy)acetophenone 3'-hydroxyacetophenone⁵⁾ 5 g, piperonyl chloride 5 g を K₂CO₃ 3 g を縮合剤とし上と同様反応させる。bp_{0.07} 190~220° (浴温)。EtOH·Et₂O より無色リン片状晶 mp 68~70°, 3.5 g。C₁₆H₁₄O₄ Anal. Calcd. C 71.10, H 5.22. Found C 71.57, H 5.13. UV λ_{max}^{EtOH} mμ (log ε): 241 (4.06), 288 (3.75). IR λ_{max}^{Nujol} μ: 5.97 (CO), 6.27 (Ar).

4'-(Piperonyloxy)acetophenone 4'-hydroxyacetophenone⁶⁾ 5 g, piperonyl chloride 5 g を上と同様に反応。EtOH より無色柱状晶 mp 122~123°, 2 g。C₁₆H₁₄O₄ Anal. Calcd. C 71.10, H 5.22. Found C 70.94, H 5.30. UV λ_{max}^{EtOH} mμ (log ε): 280 (4.15). IR λ_{max}^{Nujol} μ: 6.02 (CO), 6.25 (Ar).

2'-(Piperonyloxy)acetophenone のフロム化 i) Et₂O 溶媒の場合 2'-(piperonyloxy)acetophenone 200 mg を無水 Et₂O 50 cc 中 pyridinium hydrobromide perbromide 236 mg と室温で 4 hr かきまぜる。perbromide が脱色した後 Et₂O 層をよく水洗, 乾燥 (Na₂SO₄) して留去。Et₂O より再結晶し 2-bromo-2'-piperonyloxyacetophenone 無色リン片状晶 mp 64~65°, 100 mg を得。C₁₆H₁₃O₄Br Anal. Calcd. C 55.08, H 3.72. Found C 55.18, H 3.62. UV λ_{max}^{EtOH} mμ (log ε): 239 (3.96), 288 (3.73), 312 (3.55) shoulder.

ii) AcOH 溶媒の場合 i) の場合と同量を AcOH 10 cc 中 perbromide が脱色するまでかきまぜる。反応後水 50 cc 中にそそぎ Et₂O 抽出して, Et₂O 層をよく水洗, 乾燥 (Na₂SO₄), 留去。EtOH より再結晶して x'-bromo-2'-(piperonyloxy)acetophenone, 無色針状晶 mp 99~100°, 200 mg を得。C₁₆H₁₃O₄Br Anal. Calcd. C 55.08, H 3.72. Found C 55.03, H 3.63. UV λ_{max}^{EtOH} mμ (log ε): 245 (4.07), 295 (3.81)。本品は EtOH 中 p-nitrobenzoate の K 塩および AcONa と加熱したが (6 hr) いずれの場合も原料回収に終わった。

2-Bromo-3'-(piperonyloxy)acetophenone 3'-piperonyloxyacetophenone 500 mg を無水 Et₂O 100 cc 中 Br₂ 296 mg および微量の I₂ と共に室温で 4 hr かきまぜて反応後 Et₂O 層を 5% Na₂S₂O₃ で洗い, つい

*3 本品の構造は (IX) で表わされることがその分解反応から判明した。上尾, 津田: 第4回天然有機化合物討論会 (1960) で発表。Y. Tsuda, S. Uyeo: J. Chem. Soc. 1961, 2485.

2) 近藤, 池田, 奥田: 乙卯研 1, 21(1950).

3) Org. Synthesis, Coll. Vol. II, 349.

4) W. Reeve, W.M. Eareckson, 3rd: J. Am. Chem. Soc. 72, 3299(1950).

5) H. Rupe, K. von Majewski: Ber. 33, 3401.

でよく水洗乾燥 (Na_2SO_4) して留去。 Et_2O より再結晶して無色針状晶 mp 95~95.5°, 300 mg. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{Br}$ Anal. Calcd. C 55.08, H 3.72. Found C 54.88, H 3.64.

4'-(Piperonyloxy)acetophenone のブロム化 i) Et_2O 溶媒の場合 4'-(piperonyloxy)acetophenone 300 mg を無水 Et_2O 100 cc に溶かし、かきまぜつつ Br_2 200 mg を Et_2O 20 cc に溶解した液を室温下 3 hr で滴下し、 Br_2 を脱色させる。後 5% Na_2SO_3 で洗い、ついでよく水洗乾燥 (Na_2SO_4)、 Et_2O を留去し白色結晶を得。収量はほとんど定量的。 MeOH より再結晶して無色針状晶 mp 88~90° となるが、これは monobromo 体と dibromo 体のほぼ等量混合物である。 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{Br} \cdot \text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Br}_2$ Anal. Calcd. C 49.42, H 3.21. Found C 50.08, H 3.06, 3.20. これを Et_2O より再結晶を繰返してやや難溶な dibromo 体、無色針状晶 mp 98~100° を得。 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Br}_2$ Anal. Calcd. C 44.98, H 2.83. Found*⁴ C 46.16, H 2.93.

上の dibromo 体の母液を MeOH および Et_2O で再結晶を繰返して 2-bromo-4'-(piperonyloxy)acetophenone, MeOH より無色リン片状晶, Et_2O よりは無色板状晶, mp 104° を得。 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{Br}$ Anal. Calcd. C 55.08, H 3.72. Found C 55.18, H 3.63.

ii) CHCl_3 溶媒の場合 i) と同量を CHCl_3 20 cc 中反応する。反応時 CHCl_3 難溶物を析出。 $\text{CHCl}_3 \cdot \text{MeOH}$ より再結晶して無色柱状晶, mp 131°. 2-bromo-4'-hydroxyacetophenone と思われる。 $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2\text{Br}$ Anal. Calcd. C 44.95, H 3.25. Found C 45.20, H 3.25. CHCl_3 易溶部は水洗、留去後 MeOH より再結晶して mp 104° を得。 i) の monobromo 体と混融して mp 降下を示さず。

2-Acetoxy-2'-(piperonyloxy)acetophenone 2-bromo-2'-(piperonyloxy)acetophenone 200 mg, AcONa 100 mg を EtOH 50 cc, AcOH 5 cc 中 3 hr 加熱還流する。反応後 EtOH を留去、水を加えて Et_2O 抽出、 Et_2O 層は水洗乾燥 (Na_2SO_4) 留去する。 Et_2O より再結晶して無色針状晶, mp 75~76°. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_6$ Anal. Calcd. C 65.85, H 4.91. Found C 66.11, H 4.80. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ μm (log ϵ): 244 (4.08), 289 (3.79), 310 (3.65) shoulder.

2-(p-Nitrobenzoyloxy)-2'-(piperonyloxy)acetophenone 2-bromo-2'-(piperonyloxy)acetophenone 200 mg, *p*-nitrobenzoic acid の K 塩 160 mg を EtOH 20 cc 中 2 hr 加熱還流する。後 EtOH を濃縮し冷却して析出した結晶を濾取、水洗、 EtOH より再結晶、淡黄色針状晶, mp 143~145°, 50 mg. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{O}_8\text{N}$ Anal. Calcd. C 63.45, H 3.94. Found C 62.87, H 4.05.

2-Acetoxy-3'-(piperonyloxy)acetophenone 2-bromo-3'-(piperonyloxy)acetophenone 500 mg と AcONa 250 mg より *o*-体と同様に製する。 EtOH より再結晶、無色針状晶, mp 86~87°, 400 mg. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_6$ Anal. Calcd. C 65.85, H 4.91. Found C 65.65, H 4.80. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ μm (log ϵ): 242 (3.95), 288 (3.64). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ μ : 5.74 (OAc), 5.95 (CO), 6.25 (Ar).

2-Acetoxy-4'-(piperonyloxy)acetophenone 2-bromo-4'-(piperonyloxy)acetophenone 100 mg, AcONa 200 mg より上と同様に製する。 EtOH より無色リン片状晶, mp 121~122°, 80 mg. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_6$ Anal. Calcd. C 65.85, H 4.91. Found C 66.16, H 4.77. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ μm (log ϵ): 283 (4.32).

2-Acetoxy-2'-(piperonyloxy)acetophenone の K_2CO_3 による分解 2-acetoxy-2'-(piperonyloxy)acetophenone 50 mg, K_2CO_3 50 mg を EtOH 20 cc および水 6 cc 中 2 hr 加熱還流。後 EtOH を留去し水を加えベンゼンで抽出。水層を HCl 酸性としてベンゼン抽出し、水洗乾燥 (Na_2SO_4) 留去する。 MeOH より再結晶して無色針状晶, mp 191~192°, 10 mg を得。以下に合成した *o*-(piperonyloxy)benzoic acid と混融して融点降下せず。この際中性物質として mp 173~175° (ベンゼンより無色針状晶) を僅かに得たがこれは 2-hydroxy-2'-(piperonyloxy)acetophenone に分析値一致せず、その構造は不明である。

2-Acetoxy-4'-(piperonyloxy)acetophenone の K_2CO_3 による分解 2-acetoxy-4'-(piperonyloxy)acetophenone 40 mg, K_2CO_3 90 mg を上と同様に反応。酸性物質を EtOH より再結晶して無色針状晶, mp 191~192°, 12 mg を得。以下に合成した *p*-(piperonyloxy)benzoic acid と混融して mp 降下せず。この際副生する中性物質は mp > 270° で各種溶媒に難溶、その構造は不明である。

***o*-(Piperonyloxy)benzoic acid** Na 0.5 g の abs MeOH 10 cc 溶液に methyl salicylate 3.2 g を加え、それに piperonyl chloride 3.3 g の abs MeOH 20 cc 溶液をかきまぜつつ滴下。後さらに 5 hr かきまぜ還流する。析出した NaCl を濾去後 MeOH を留去し 5% NaOH を加えベンゼンで抽出。ベンゼン層をよく水洗乾燥 (Na_2SO_4) して留去。残留物を MeOH 20 cc に溶解し 10% NaOH 20 cc を加え 2 hr 加熱還流して加水分解する。後 MeOH を留去しベンゼンで抽出して水層を HCl 酸性とし析出する油状物質をベンゼンで抽出し、ベンゼン層を水洗乾燥 (Na_2SO_4) して留去し、残留物を MeOH より再結晶。無色針状晶, mp 191~192°, 1 g. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_5$ Anal. Calcd. C 66.17, H 4.44. Found C 65.81, H 4.38. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ μm (log ϵ): 235 (4.14) inflexion, 291 (3.84), 310 (3.60) shoulder.

***p*-(Piperonyloxy)benzoic acid** piperonyl chloride 2.2 g と butyl *p*-hydroxybenzoate 3 g を MeOH 20 cc, 水 5 cc に溶解し KI を微量加えて 5 hr かきまぜる。その間 K_2CO_3 2 g を 3 回に分けて加え、なお 2 hr 還流した後、 KOH 0.5 g を加えさらに 2 hr 還流して加水分解する。後 MeOH を留去しベンゼンで抽出し、水層を HCl 酸性として析出する物質を濾取。 MeOH より再結晶して無色針状晶, mp 191~192°, 1.6 g. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_5$

*⁴ この分析値のずれは monobromo 体の混入のためと思われる。

Anal. Calcd. C 66.17, H 4.44. Found C 66.17, H 4.27. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 250 (4.33). 本品は *o*-体との混融により明らかに mp 降下を示す。

2-hydroxy-3'-(piperonyloxy)acetophenone 2-acetoxy-3'-(piperonyloxy)acetophenone 50 mg を水 150 cc と 3 hr 加熱還流させる。冷後 Et₂O 抽出して無色油状物質を得る。これをベンゼンに溶解してアルミナの層を通過して精製し、ベンゼンから再結晶する。無色細柱状晶, mp 100~101°. C₁₆H₁₄O₅ Anal. Calcd. C 67.12, H 4.93. Found C 66.95, H 5.05. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 242 (4.00), 288 (3.70). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ μ : 2.95 (OH), 5.94 (CO), 6.26 (Ar).

3'-Piperonyloxy-*x*-bromobenzoic acid NaOH 8.8 g を水 36.4 cc に溶解し、これに Br₂ 2.6 cc を 0~10° でかきまぜつつ滴加し NaOBr を製する⁶⁾。上記溶液 1 cc に 3'-(piperonyloxy)acetophenone 64 mg を細粉してかきまぜながら少量ずつ加える。2.5 hr 室温でかきまぜ、後過剰の NaOBr を Na₂SO₃ で分解し、水を加え Et₂O抽出して中性物を除き、水層を HCl 酸性として EtOAc で抽出する。EtOAc 層を水洗乾燥 (Na₂SO₄) 留去し無色結晶 30 mg を得る。MeOH より再結晶して無色針状晶, mp 173~175°. C₁₅H₁₁O₅Br Anal. Calcd. C 51.30, H 3.15. Found C 51.14, H 3.16.

終わりに臨み元素分析を担当された大阪大学薬学部 福田稷講師, IR ならびに UV スペクトルを測定された大阪大学薬学部 鈴木美代子氏に厚く御礼申し上げます。

京都大学薬学部, 大阪大学薬学部

6) E. S. R. Levine, J. R. Stephens: J. Am. Chem. Soc. **72**, 1642(1950).

UDC 615.32 : 582.962

336. 中沖太七郎, 森田直賢, 浅木美基子: 薬用資源の研究 (第20報^{*1})

おうばこの葉の成分について

Tashichiro Nakaoki, Naokata Morita, and Mikiko Asaki: Studies on the Medicinal Resources. XX. Component of the Leaves of *Plantago asiatica* L.

(Faculty of Pharmacy, University of Toyama^{*2})

Pale yellow microneedles, m.p. 214°(decomp.), were isolated in 0.01~0.02% yield from the fresh leaves of *Plantago* (*Plantago asiatica* L.). This substance corresponds to the molecular formula of C₂₁H₂₀O₁₁·5H₂O, and colors brownish violet to ferric chloride, orange to yellow with magnesium and hydrochloric acid, and yellowish brown to yellow with zinc and hydrochloric acid. Its hydrolysis with 35% hydrochloric acid produced one mole each of scutellarein and glucose. The position of glucose bonding was proved to be 7, since complete methylation of the glycoside with diazomethane and subsequent hydrolysis afforded scutellarein 4',5,6-trimethyl ether, m.p. 196~197°. This glycoside is therefore scutellarein 7-glucoside and was named plantaginin.

(Received March 27, 1961)

おうばこ *Plantago asiatica* L. は山野に自生する多年草である。漢方では花期の全草を車前草, 種子を車前子と称し利尿薬とし眼疾, 膀胱炎などに用い, さらに車前子は鎮咳, 止瀉に効ありという。その成分は全草から配糖体 aucubin¹⁾ が得られ, また plantagin²⁾ (配糖体?) なる物質も得られているがその性状の記載はない, 種子は多量の粘液を含み, またコハク酸, アデニン, コリン³⁾ 等も存在する。

生の葉をメタノールで抽出しメタノールを留去, 残渣を熱湯で処理し酢酸鉛法により生ずる黄色沈殿を処理す

*1 第19報: 本誌 **81**, 1158(1961).

*2 Okuda, Toyama.

1) 宿谷: 本誌 **42**, 1163(1922).

2) 高橋: 岡医 **385**, 59(1922).

3) 緒方, 西大路: 本誌 **44**, 1040(1924).