UDC 547.677.02

187. 織田範一：フェナントレン誘導体の研究(第5報^{*1}) Perkin-Oglialoro

反応成績体の幾何異性について その1

Noriichi Oda: Studies on Phenanthrene Derivatives. V. On the Geometrical Isomer of Some Products obtained by Perkin-Oglialoro Reaction. (1).

(Pharmaceutical School, Nagoya City University^{*2})

The Perkin-Oglialoro reaction was carried out on phenylacetic acid, 2-nitro-4,5-methylenedioxybenzaldehyde, and 2-nitro-4,5-dimethoxybenzaldehyde and α -phenyl-2-nitromethylenedioxy-cinnamic acid (I and II) and α -phenyl-2-nitro-4,5-dimethoxy-cinnamic acid (V and VI) were obtained, by which the presence of hitherto unknown stereoisomers was clarified.

The effect of Perkin-Oglialoro reaction on the formation of stereoisomers under various conditions was examined and the formation ratio was found to be affected approximately by the following conditions:

1) Formation ratio of the *trans* type increased when inorganic salt of phenylacetic acids was used.

2) Formation ratio of the *cis* type increased by the use of an organic base as the condensation agent rather than inorganic salt of phenylacetic acids.

3) Under the use of a same agent, the higher reaction temperature resulted in higher formation of the *cis* type and the lower temperature increased the formation of the *trans* type.

The ultraviolet absorption spectra of the stereoisomers were compared.

(Received November 30, 1961)

ベンズアルデヒドとフェニル酢酸を無水酢酸中で縮合するいわゆる Perkin-Oglialoro 反応により α -フェニル桂皮酸類を合成すると α, β 炭素間の二重結合に由来する *cis*, *trans* の幾何異性体ができる筈であるが、この反応により得られた桂皮酸類については文献上異性体の記載されている例は少なく、通常ただ1種類の成績体が報告され、その立体配置も不明の場合が多い。これは両異性体の性質の差が小さく、そのため分離でき難いか、いずれか一方の異性体の生成量が極く少量であって看過されてしまったか、または *cis*, *trans* 配置の証明が容易でなかったことなどに原因すると思われる。

しかしフェナントレン誘導体の合成原料として使用する場合、 α -フェニル桂皮酸類の2個の異性体のうち *trans* 型は α, β の2個のフェニル基が近接しているため容易に閉環反応を行なうが、*cis* 型は2個のフェニル基が二重結合の同一側面に存在しないため閉環反応が行なわれない。したがって *trans* 型はフェナントレン誘導体の製造原料として適当であるが *cis* 型は不適当である。

白井および著者はアボルフィン型アルカロイドの構造研究に関連してその基本骨核となる数種のフェナントレン誘導体の合成を Pschorr 反応を応用して行なって来たが、今回以上の観点より改めて Perkin-Oglialoro 反応を取り上げ、反応条件の成績体におよぼす影響を特に幾何異性について検討した。最初に α 位のフェニル基に置換基を有しない桂皮酸誘導体、すなわち α -phenyl-2-nitro-4,5-methylenedioxy-cinnamic acid および α -phenyl-2-nitro-4,5-dimethoxy-cinnamic acid を対象として幾何異性体の存在、ならびにその生成状態の究明を行なった。

 α -Phenyl-2-nitro-4,5-methylenedioxy-cinnamic acid の幾何異性体

本化合物は Mosettig 等¹⁾ および Konovalova 等²⁾ によりすでに合成されているが、両者ともただ1種類の

^{*1} 第4報: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 10, 31 (1962).

^{*2} Hagiya-cho, Mizuho-ku, Nagoya.

1) E. Mosettig, A. Burger: J. Am. Chem. Soc. 52, 2988 (1930).

2) R. A. Konovalova, S. Yunusov, A. P. Orekhov: Bull. soc. chim. France 6, 1479 (1939).

Run No.	Phenylacetic acid	Amine	Isomer	Reaction temp. (°C)					
				60	80	100	120	140	160
1	K-salt		<i>cis</i>	7	13	30	134	68	13
			<i>trans</i>	380	390	285	265	118	68

2	Na-salt		<i>cis</i>	0	trace	8	13	50	20
			<i>trans</i>	335	420	290	242	210	180
3	Li-salt		<i>cis</i>	0	0	0	2	3	2
			<i>trans</i>	30	41	90	110	152	96
4	free acid	triethylamine	<i>cis</i>	79	112	170	215	220	100
			<i>trans</i>	380	364	350	264	105	78
5	free acid	triethanolamine	<i>cis</i>	—	—	0	trace	trace	0
			<i>trans</i>	—	—	50	71	36	12
6	free acid	triisopropylamine	<i>cis</i>	60	87	130	260	303	56
			<i>trans</i>	410	386	422	212	77	64
7	free acid	tributylamine	<i>cis</i>	38	68	120	186	202	181
			<i>trans</i>	381	520	480	381	288	130
8	free acid	piperidine	<i>cis</i>	0	0	0	trace	trace	trace
			<i>trans</i>	0	0	2	17	37	20

α -Phenyl-2-nitro-4,5-dimethoxycinnamic acid の幾何異性体

α -phenyl-2-nitro-4,5-dimethoxycinnamic acid については Pschorr 等³⁾ により報告されているが異性体については記載がない。著者は phenylacetic acid と 2-nitro-4,5-dimethoxybenzaldehyde より Perkin-Oglialoro 反応により本化合物を合成し、反応成績体について実験の部記載のように酢酸および塩酸による分別沈殿を行ない、強酸性部分と弱酸性部分とに分離し、それぞれの部分より mp 187° (V) および mp 219° (VI) の2種の結晶を得た。(VI) をアンモニアアルカリ性硫酸鉄で還元すると α -phenyl-2-amino-4,5-dimethoxycinnamic acid (VII) となり、(V) は同様の還元によって 3-phenyl-6,7-dimethoxycarbostyryl (VIII) を生成する。また aminocinnamic acid (VII) はエタノールと加熱すると carbostyryl (VIII) となり (V) の還元成績体と全く一致する。したがって (V) は *cis*- α -phenyl-2-nitro-4,5-dimethoxycinnamic acid に相当し、(VI) はその幾何異性体である *trans* 型に相当する。Pschorr 等³⁾ の得たものは融点および還元して aminocinnamic acid (VII) に誘導している点より *trans* 型 (VI) に相当する。*cis* 型は今回新しく分離されたものである。

つぎに各種の条件下に Perkin-Oglialoro 反応を行ない幾何異性体の生成に及ぼす影響を検討した。すなわち Table II のように phenylacetic acid の塩としてカリウム、ナトリウムおよびリチウム塩を使用し、また縮合剤としては triethylamine, triisopropylamine および piperidine を用い、温度範囲 60~160° で実験を行なった。

Perkin-Oglialoro 反応の反応条件と成績体との関係を見ると Table I および II から明らかなように収量はフェニル酢酸の無機塩を用いた場合、カリウムおよびナトリウム塩がすぐれリチウム塩はかなり劣った。また遊

3) R. Pschorr, W. Buckow: Ber. 33, 1829(1900).

Table II. Yield (mg.) of *cis*- and *trans*- α -Phenyl-2-nitro-4,5-dimethoxycinnamic Acid (V & VI) at Various Conditions

Recipe : Run No. 1~3 Salt of phenylacetic acid 2.5 mmole, 2-nitro-4,5-dimethoxybenzaldehyde 503 mg. (2.5 mmole), and Ac_2O 2 cc.

Run No. 4~6 Phenylacetic acid 340 mg. (2.5 mmole), 2-nitro-4,5-dimethoxybenzaldehyde 503 mg. (2.5 mmole), Ac_2O 1 cc., and amine 0.5 cc.

Reaction time : 12 hr.

Run No.	Phenylacetic acid	Amine	Isomer	Reaction temp. ($^{\circ}\text{C}$)					
				60	80	100	120	140	160
1	K-salt		<i>cis</i>	0	0	0	6	18	4
			<i>trans</i>	201	280	338	510	430	105
2	Na-salt		<i>cis</i>	0	0	0	3	5	3
			<i>trans</i>	180	201	320	360	321	203
3	Li-salt		<i>cis</i>	0	0	0	trace	trace	0
			<i>trans</i>	0	35	72	120	178	80
4	free acid	triethylamine	<i>cis</i>	31	52	73	168	320	110
			<i>trans</i>	502	420	338	330	230	58
5	free acid	triisopropylamine	<i>cis</i>	120	180	256	340	330	237
			<i>trans</i>	465	403	328	230	222	106
6	free acid	piperidine	<i>cis</i>	0	0	0	2	trace	0
			<i>trans</i>	0	3	3	33	80	41

離の酸を用い、縮合剤として有機塩基を添加した場合、triethylamine, triisopropylamine および tributylamine では好収率で目的物が得られたが triethanolamine および piperidine では僅かの桂皮酸誘導体が生成するのみであった。

つぎに幾何異性体についてみると、その生成率は反応条件により変化し、その生成比は大体つぎの条件により左右されることが判明した。

- 1) *trans* 型の生成比率はフェニル酢酸類の無機塩を使用した場合に高い。
- 2) *cis* 型の生成比率はフェニル酢酸類の無機塩を用いた場合よりも有機塩基を縮合剤に使用した場合に高い。
- 3) 同一処方の場合は反応温度の高くなるにしたがって *cis* 型の生成比率が高くなり、低温になるにしたがって *trans* 型の比率が高くなる。

以上の結果から Pschorr 反応の原料として α -フェニル桂皮酸誘導体を合成する場合はフェニル酢酸類の無機塩を用い、かつ低温度で反応を行なうことが望ましい。

幾何異性体の UV スペクトルをエタノール溶液で測定し、*cis* 型 (I), (V) と *trans* 型 (II), (VI) を比較すると Fig. 1, 2 のように各一对の異性体は互に相似した吸収曲線を示すが、K 吸収帯は *cis* 型 (I, 282 $\text{m}\mu$) (V, 286 $\text{m}\mu$) がいずれも *trans* 型 (II, 252 $\text{m}\mu$) (VI, 270 $\text{m}\mu$) に比し長波長部に吸収極大を有し、かつ吸光度も強い ($\log \epsilon$ I, 4.30, V, 4.29, II, 4.13, VI, 4.23), したがって *cis* 型は *trans* 型に比べフェニル基間の立体障害が少なく分子の平面性の高いことを示し上述の配置の妥当性の一証査となる。

Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra of α -phenyl-2-nitro-4,5-methylenedioxycinnamic acid (in EtOH)

Fig. 2. Ultraviolet Absorption Spectra of α -Phenyl-2-nitro-4,5-dimethoxycinnamic acid (in EtOH)

実験の部^{*3}

cis および *trans*- α -Phenyl-2-nitro-4,5-methylenedioxybenzaldehyde (I), (II) phenylacetic acid 340 mg, 2-nitro-4,5-methylenedioxybenzaldehyde 488 mg, triethylamine 0.5 cc および Ac_2O 1 cc の混合物を 100° に 12 hr 加熱, 後反応液に水 4 cc を加え水浴上 30 min 加熱して Ac_2O を分解, 減圧で AcOH を留去, 残渣に 2% NH_4OH 50 cc を加え不溶物を濾去, さらに Et_2O とふり未反応物を除く. アルカリ層に conc HCl を加え析出物を濾取. 析出物を 2% NH_4OH 50 cc に溶かし AcOH を加え酸性とし弱酸性物質を析出させ母液に conc HCl を加え溶存する強酸性物質を析出させる. AcOH で析出した物質は再び 2% NH_4OH 50 cc に溶かし AcOH と conc HCl で同様に強酸性物質と弱酸性物質とに分離する. この操作を繰り返えし, もはや conc HCl で沈殿が生じなくなるまで行なう. 後各物質を EtOH より再結晶, 強酸性物質より *cis*-nitrocinnamic acid (I) を得. 淡黄色針状晶, mp $224\sim 225^\circ$, 収量 170 mg. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_6\text{N}$ Anal. Calcd. C 61.34, H 3.54, N 4.47. Found C 61.51, H 5.15, N 4.60.

弱酸性物質より *trans*-nitrocinnamic acid (II) を得. 黄色柱状晶, mp 195° (lit. mp $193\sim 195^\circ$,¹⁾ $199\sim 200^\circ$ ²⁾). 収量 350 mg.

trans- α -Phenyl-2-amino-4,5-methylenedioxybenzoic acid (III)^{1,2)} i) $\text{FeSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 6 g を水 12 cc に溶かし conc NH_4OH 14 cc を加えふりまぜながら *trans*-nitrocinnamic acid (II) 1 g を 5% NH_4OH 20 cc に溶かした液を滴下する. 滴下終了後 20 min 水浴上に加熱して濾過, 濾液を HCl で pH 5.0 とし析出物を EtOH より再結晶. 黄色稜柱状晶, mp $213\sim 214^\circ$ (decomp) (lit. mp $201\sim 203^\circ$ ¹⁾ $207\sim 208^\circ$ ²⁾). 収量 0.8 g. 本物質は空气中で徐々に変化し 3-phenyl-6,7-methylenedioxy-carbostyryl (IV) を生成する.

ii) $\text{FeSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 3 g を水 6 cc に溶かし conc NH_4OH 7 cc を加えふりまぜながら *trans*-nitrocinnamic acid (II) 0.5 g を 5% NH_4OH 20 cc に溶かした液を滴下する. 滴下終了後 1 hr 水浴上に加熱して濾過, 濾液を HCl で pH 5.0 とし析出物を EtOH より再結晶. 初めに難溶性の 3-phenyl-6,7-methylenedioxy-carbostyryl (IV) が析出. 無色針状晶, mp 313° , 収量 0.25 g. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$ Anal. Calcd. C 72.14, H 4.18, N 5.28. Found C 72.32, H 4.40, N 5.41.

母液を濃縮し aminocinnamic acid (III) を得. 黄色柱状晶, mp $213\sim 214^\circ$ (decomp), 収量 0.04 g.

3-Phenyl-6,7-methylenedioxy-carbostyryl (IV) i) *cis*- α -phenyl-2-nitro-4,5-methylenedioxybenzoic acid (I) より: $\text{FeSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 3 g を水 6 cc に溶かし conc NH_4OH 7 cc を加えふりまぜながら *cis*-nitrocinnamic acid (I) 0.5 g を 5% NH_4OH 10 cc に溶かした液を滴下, 滴下終了後 20 min 水浴上に加熱し濾過, 濾液を HCl で中和, 析出物を EtOH より再結晶, 無色針状晶, mp 313° , 収量 0.3 g.

ii) *trans*- α -phenyl-2-amino-4,5-methylenedioxybenzoic acid (III) より: a) *trans*-aminocinnamic acid (III) 0.5 g を無水 EtOH 5 cc に溶かし水浴上 12 hr 加熱, 後 EtOH を留去, 残渣を EtOH より再結晶, 無色針状晶, mp 313° , 収量 0.3 g. i) 法により得たものと混融し融点降下を認めない.

b) *trans*-aminocinnamic acid (III) 0.1 g, Ac_2O 1 cc および conc H_2SO_4 1 滴の混合物を水浴上 30 min 加熱, 後水 2 cc を加え水浴上さらに 30 min 加熱して Ac_2O を分解, 10% NaHCO_3 で中和して析出物を EtOH より再結晶, 無色針状晶, mp 313° , 収量 0.04 g. i) 法により得たものと混融し, 融点降下を認めない.

cis および *trans*- α -Phenyl-2-nitro-4,5-dimethoxybenzoic acid (V), (VI) phenylacetic acid 340 mg, 2-nitro-4,5-dimethoxybenzaldehyde 503 mg, triisopropylamine 0.5 cc および Ac_2O 1 cc の混合物を 120° に 12 hr 加熱, 後反応液に水 4 cc を加え水浴上 30 min 加熱して Ac_2O を分解, 減圧で AcOH を留去, 残渣に 2% NH_4OH 50 cc を加え不溶物を濾過, さらに Et_2O とふり未反応物を除く, アルカリ層に HCl を加え酸性とし析出物を濾取. つぎに析出物を 2% NH_4OH 50 cc に溶かし AcOH を加え酸性とし弱酸性物質を析出させた後, 母液を conc HCl で強酸性とし溶存する強酸性物質を析出させる. AcOH で析出した物質は再び 2% NH_4OH 50 cc に溶かし AcOH と conc HCl で同様に強酸性物質と弱酸性物質とに分離する. この操作を繰り返えしてもはや conc HCl で沈殿が生じなくなるまで行ない, 後各物質を EtOH より再結晶. 強酸性物質より *cis*-nitrocinnamic acid (V) を得. 淡黄色針状晶, mp 187° , 収量 340 mg. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_6\text{N}$ Anal. Calcd. C 62.00, H 4.59, N 4.25. Found C 62.30, H 4.27, N 4.60.

弱酸性物質より *trans*-nitrocinnamic acid (VI) を得. 黄色針状晶, mp 219° . (lit.³⁾ mp 219°). 収量 230 mg.

trans- α -Phenyl-2-amino-4,5-dimethoxybenzoic acid (VII) $\text{FeSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 3 g を水 6 cc に溶かし conc NH_4OH 7 cc を加えふりまぜながら *trans*-nitrocinnamic acid (VI) 0.5 g を 5% NH_4OH 10 cc に溶かした液を滴下, 滴下終了後 20 min 水浴上に加熱し濾過, 濾液を conc HCl で pH 5.0 とし析出物を EtOH より再結晶, 黄色針状晶, mp 209° (decomp) (lit.³⁾ mp 209°). 収量 0.3 g.

3-Phenyl-6,7-dimethoxy-carbostyryl (VIII) i) *cis*- α -phenyl-2-nitro-4,5-dimethoxybenzoic acid (V) より: $\text{FeSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 3 g を水 6 cc に溶かし conc NH_4OH 7 cc を加えふりまぜながら *cis*-nitrocinnamic acid (V) 0.5 g を 5% NH_4OH 10 cc に溶かした液を滴下. 滴下終了後 20 min 水浴上に加熱し濾過, 濾

*3 融点はすべて未補正.

液を HCl で中和し析出物を EtOH より再結晶, 無色針状晶, mp 260° (lit³⁾ mp 261°), 収量 0.3 g.

ii) *trans*- α -phenyl-2-amino-4,5-dimethoxycinnamic acid (VII) より: *trans*-aminocinnamic acid (VII) 0.5 g を無水 EtOH 5 cc に溶かし水浴上に 12 hr 加熱, EtOH を留去, 残渣を EtOH より再結晶, 無色針状晶, mp 260°, 収量 0.4 g. i) 法により得たものと混融し融点降下を認めない.

終わりに本研究に当たり御懇篤なる御指導を賜りました京都大学薬学部 富田真雄教授に謹謝致します. また御指導, 御鞭撻を賜りました本学薬学部 内藤多喜夫 部長, 白井秀明教授, 大阪大学薬学部 犬伏康夫教授に感謝致します. さらに元素分析を施行された京都大学元素分析センター 穂積啓一郎博士およびその協力者諸氏, 本学薬学部 植田泰誠氏に御礼申し上げます.

名古屋市立大学薬学部

UDC 547.677.02

188. 織田範一: フェナントレン誘導体の研究 (第 6 報^{*1}) Perkin-Oglialoro
反応成績体の幾何異性について その 2

Noriichi Oda: Studies on Phenanthrene Derivatives. VI. On the
Geometrical Isomers of Some Products obtained
by Perkin-Oglialoro Reaction. (2).

(Pharmaceutical School, Nagoya City University^{*2})

Perkin-Oglialoro reaction was carried out on (3,4-dimethoxyphenyl)acetic acid, *o*-nitrobenzaldehyde, (3,4-methylenedioxyphenyl)acetic acid, and 2-nitro-4,5-methylenedioxybenzaldehyde, and α -(3,4-dimethoxyphenyl)-2-nitrocinnamic acid (I and II) and α -(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-nitro-4,5-methylenedioxybenzaldehyde (V and VI) were obtained. Effect of reaction conditions of this condensation on the formation ratio of the *cis* and *trans* isomers was examined.

(Received November 30, 1961)

α -フェニル桂皮酸誘導体には *cis*, *trans* の幾何異性体が存在するが, このうち *trans* 型のみが Pschorr 反応を応用するフェナントレン誘導体の合成原料として利用できる. Pschorr を初め多くのアルカロイドの研究者によりこれら桂皮酸誘導体が合成されているが通常ただ 1 種の化合物についてのみ報告され, 異性体については殆んど記載されていない.

前報^{*1} において α -phenyl-2-nitro-4,5-methylenedioxybenzaldehyde および α -phenyl-2-nitro-4,5-dimethoxycinnamic acid について文献の追試を行ない, 成績体について酸性度の強弱の差による分離を試みそれぞれ 2 種の異性体に分離し, それらが互いに幾何異性の関係にあることを明らかにした. またその生成比率は合成の場合の反応条件により左右されることを報告した.

今回は前報で述べた反応条件の幾何異性体の生成比率に与える影響の普遍性を検討するために引き続き桂皮酸誘導体について各種の条件下に Perkin-Oglialoro 反応を行なった. すなわち前報では β 位のフェニル基に置換基を有する桂皮酸誘導体について調べたが, 今回は α 位のフェニル基に置換基を有する α -(3,4-dimethoxyphenyl)-2-nitrocinnamic acid (I), (II) および α -(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-nitro-4,5-methylenedioxybenzaldehyde (V), (VI) を対象として検討した.

α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-nitrocinnamic acid の幾何異性体 本化合物は Pschorr 等¹⁾ により (3,4-dimethoxyphenyl)acetic acid と *o*-nitrobenzaldehyde を用い Perkin-Oglialoro 反応により合成されているが原報には異性体については記載がなく, ただ mp 190° の物質とのみ報告されている. 著者は文献の追試を

*1 第 5 報: 本誌 82, 1115(1962).

*2 Hagiya-cho, Mizuho-ku, Nagoya.

1) R. Pschorr, O. Treidel: Ann. 391, 38(1912).