UDC 547.94 : 582.675.1

31. 藤田栄一, 富松利明, 加納蓉子: アキカラマツ *Thalictrum Thunbergii* DC. の
アルカロイド研究 (第14報^{*1}) Thalicerberine および O-Methyl-
thalicerberine の構造 その 6

Eiichi Fujita, Toshiaki Tomimatsu, and Yoko Kano: Studies on the
Alkaloids of *Thalictrum Thunbergii* DC. XIV. Structures
of Thalicerberine and O-Methylthalicerberine. (6).

(Pharmaceutical Faculty, University of Tokushima^{*2})

In order to elucidate the structure of the substance III, derived from the basic decomposition product of ozone oxidation of O-methylthalicerberine methylmethine (I), synthesis of 2-methoxy-4-methyl-5-ethylphenyl 2-methyl-3-ethyl-5,6-dimethoxyphenyl ether (II) was carried out.

One of the starting materials, 3-bromo-4-methyl-5-ethyl-1,2-dimethoxybenzene (VIII), was synthesized from isovanillin (III) by its Clemmensen reduction to IV, introduction of acetyl group by the Friedel-Crafts reaction, Clemmensen reduction of its products to VI, bromination to VII, and finally by O-methylation to VIII. The other substance XVI was synthesized from *m*-cresol (IX) by its acetylation to X, Fries rearrangement followed by Clemmensen reduction to XII, and O-methylation to 3-methyl-4-ethylanisole (XIII), which was reduced and hydroxyl group introduced through diazotization. The position of this hydroxyl group was confirmed through the negative Gibbs reaction and identity of the infrared spectrum (in CHCl_3) of the O-methyl ether (XVII) of this substance with that of O-methyl ether (XVII) of VI synthesized by a known method.

The Ullmann condensation of these 3-bromo-4-methyl-5-ethyl-1,2-dimethoxybenzene (VIII) and 2-methoxy-4-methyl-5-ethylphenol (XVI) gave the desired substance (II).

(Received July 5, 1962)

前報^{*1}において著者等は O-methylthalicerberine methyl methine (I) に対してオゾン分解を行ない, 生成する塩基性分解物より II に相当する物質を誘導し, 本物質が合成品と合致することを述べたが, 本報では II 物質, すなわち 2-methoxy-4-methyl-5-ethylphenyl 2-methyl-3-ethyl-5,6-dimethoxyphenyl ether の合成について報告する。

本物質 (II) の合成原料として著者等は 3-bromo-4-methyl-5-ethyl-1,2-dimethoxybenzene (VIII) と 2-methoxy-4-methyl-5-ethylphenol (XVI) とを用い, 両者を Ullmann 反応で縮合させる方法によった。まず縮合原料の一つである VIII の合成に関してはすでに Bruchhausen,¹⁾ 富田, 谷²⁾ 等の報告があり, 著者等もまたこの方法にしたがい Chart 1 (III~VIII) の如く isovanillin (III) を出発原料として合成した。

一方 2-methoxy-4-methyl-5-ethylphenol (XVI) の合成に関しては富田, 谷²⁾ 等の方法に準拠して *m*-cresol (IX) を出発原料とし 3-methyl-4-ethylanisole (XIII) を得た。ついで水酸基の導入にはニトロ化, 還元, ジアゾ化を経る方法を用いたが, これが文献未記載の物質であるため種々検討の結果, 硫酸を用い約 10° でニトロ化を行なうとき目的物を得ることが解った。ついでこの nitro 体 (XIV) を錫と濃硫酸で還元して対応する amino 体 (XV) に誘導し, これを常法によりジアゾ化後濃硫酸および硫酸ナトリウム水溶液中で加熱して目的物である 2-methoxy-4-methyl-5-ethylphenol (XVI) を合成した。本物質は m.p. 44° を示す無色板状結晶で, 分析の結果は $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$ に一致し, かつ Gibbs 反応陰性を呈し水酸基の *para* 位の塞まっていることを示す。さらにまた本物質 (XVI) をジアゾメタンで O-メチル化して得られる O-methyl ether (XVII) の IR スペクトル (in CHCl_3) は文献記載²⁾ の他の方法により合成された 4-ethylisocresol を同様に O-メチル化して得た O-methyl ether (XVII) のそれと比較するに一致。したがって上記合成した phenol 体は 2-methoxy-4-methyl-5-ethylphenol (XVI) であ

*1 第13報: 本誌, 83, 153 (1963).

*2 Sho-machi, Tokushima.

1) F. v. Bruchhausen, H. Obermbt, A. Feldhaus: Ann., 507, 144 (1933).

2) 富田, 谷: 本誌, 62, 481 (1942).

Chart 1.

ることは明らかである。

かくして合成した 3-bromo-4-methyl-5-ethyl-1,2-dimethoxybenzene と 2-methoxy-4-methyl-5-ethylphenol (XVI) のカリウム塩とを銅粉を触媒として Ullmann 反応に付し、反応成績体を実験の部記載の如くアルミナクロマトグラフィーにより分離精製し放置するとき結晶が析出するが、一般の有機溶媒に易溶でありかつ微量のため再結晶による精製は不可能であった。しかし本物質の IR スペクトル (in CS₂) は前報^{*1}で述べた如く O-methylthalicberine methyl methine (I) からオゾン分解を経て誘導した 2-methoxy-4-methyl-5-ethylphenyl 2-methyl-3-ethyl-5,6-dimethoxyphenyl ether (II) のそれと比較するに全く一致し目的物であることは明らかである。

実 験 の 部^{*3}

3-Bromo-4-methyl-5-ethyl-1,2-dimethoxybenzene (VIII)^{1,2)} isovanillin を原料としてこれを Clemmensen-Martin 還元 (IV) し、ついで Friedel-Crafts 反応により acetyl 基を導入 (V)、さらに Clemmensen-

*3 融点および沸点はすべて未補正。本実験の一部は学生の協力によるものであり、ここに記して謝意を表する。

Martin 還元 (VI) 後臭素化を行ない 2-methoxy-4-ethyl-5-methyl-6-bromophenol (VII) の無色針状晶 m.p. 48~50° (文献値²⁾ m.p. 48~49.5°) を得. さらにこれを CH_2N_2 で O-methyl 化し 3-bromo-4-methyl-5-ethyl-1,2-dimethoxybenzene (VIII) とする.

3-Methyl-4-ethylanisole (XIII)²⁾ *m*-cresol (IX) を常法により Ac_2O および無水 AcONa で acetyl 化 (X) 後 Fries 転位を行なって 4-acetyl-*m*-cresol (XI) とし, ついで Clemmensen-Martin 還元して 4-ethyl-*m*-cresol (XII) b.p.₁₉ 128° (文献値²⁾ b.p.₁₉ 128°) とする. これを Me_2SO_4 で O-methyl 化して 3-methyl-4-ethylanisole (XIII) b.p.₂₀ 108~110° の油状物質を得.

2-Nitro-4-ethyl-5-methylanisole (XIV) (3-methyl-4-ethylanisole (XIII) のニトロ化) 3-methyl-4-ethylanisole (XIII) 12 g. を 95% H_2SO_4 16 g. および 65% HNO_3 12.8 g. の混酸中に攪拌しつつ 10° 以下で徐々に 2 hr. を要し滴下. 反応物を氷水中に注し Et_2O 抽出, 抽出液を 5% NaOH 液で洗浄, ついで水洗後, 無水 CaCl_2 で乾燥後 Et_2O を留去し残渣を MeOH から再結, m.p. 93° の黄色板状晶 2 g. を得. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$ (2-nitro-4-ethyl-5-methylanisole (XIV)) Anal. Calcd.: C, 61.52; H, 6.71; N, 7.18. Found: C, 61.40; H, 6.72; N, 7.04.

2-Methoxy-4-methyl-5-ethylaniline (XV) (2-nitro-4-ethyl-5-methylanisole (XIV) の還元) 2-nitro-4-ethyl-5-methylanisole (XIV) 4.6 g. を Sn 15.1 g., conc. HCl 40 cc. と 9 hr. 加熱還元. 反応後未反応の Sn を濾取後 NaOH アルカリ性で Et_2O 抽出, 水洗, 無水 K_2CO_3 乾燥後 Et_2O を留去し MeOH から再結, m.p. 61° の無色針状晶 3.1 g. を得. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ON}$ (2-methoxy-4-methyl-5-ethylaniline (XV)) Anal. Calcd.: C, 72.69; H, 9.15. Found: C, 72.95; H, 9.23.

2-Methoxy-4-methyl-5-ethylphenol (XVI) (2-methoxy-4-methyl-5-ethylaniline (XV) のジアゾ化およびフェノール分解) 2-methoxy-4-methyl-5-ethylaniline (XV) 3.6 g. を 5% H_2SO_4 9.4 g., 水 15 g. 中にいれ, 0~2° で 10% NaNO_2 1.8 g. を徐々に滴下. ついでこの diazonium salt を conc. H_2SO_4 18 g., Na_2SO_4 14.4 g., 水 10.8 cc. の混合物を 135~145° に加熱した中に徐々に滴下するに水蒸気とともに phenol 体が留去. 留出液を HCl 酸性にし Et_2O 抽出, 無水 CaCl_2 乾燥後 Et_2O を留去し残渣を Et_2O より再結, m.p. 41~42° の無色針状晶 1.4 g. を得. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (2-methoxy-4-methyl-5-ethylphenol (XVI)) Anal. Calcd.: C, 72.26; H, 8.49. Found: C, 72.51; H, 8.51. 本物質は Gibbs 反応陰性を呈し, かつ 4-ethylisocresol (VI) m.p. 54~55° と混融するに直ちに熔融し明らかに融点降下を示す. O-methyl ether (XVII): 2-methoxy-4-methyl-5-ethylphenol (XVI) 0.2 g. を MeOH 5 cc. にとかし, nitrosomethylurea 2 g. より発生する $\text{CH}_3\text{N}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 液で常法により O-methyl 化し油状物 (XVII) を得. 本物質の IR (in CHCl_3) は 4-ethylisocresol (VI) を同様に CH_3N_2 で O-methyl ether に誘導した 4-ethyl-5-methyl-1,2-dimethoxybenzene (XVII) のそれと比較するに一致.

2-Methoxy-4-methyl-5-ethylphenyl 2-methyl-3-ethyl-5,6-dimethoxyphenyl ether (II) (3-Bromo-4-methyl-5-ethyl-1,2-dimethoxybenzene (VIII) と 2-Methoxy-4-methyl-5-ethylphenol (XVI) の Ullmann 反応) 2-methoxy-4-methyl-5-ethylphenol (XVI) 0.9 g. を MeOH 約 20 cc. に溶解し, 金属 K 0.2 g. を含む MeOH 15 cc. を加え, 減圧下蒸発乾固し K 塩を製す. これを十分粉碎し, Cu 粉 0.25 g. および 3-bromo-4-methyl-5-ethyl-1,2-dimethoxybenzene (VIII) 1.5 g. を加え, 浴温 200° で 4 hr. 加熱, 反応混合物は次第に黒色タール状となる. 反応後反応物を Et_2O で繰返し温浸, Et_2O 溶液は 3% NaOH で振盪, (NaOH 溶液よりフェノール性原料を無色針状晶として回収, 0.2 g.) 水洗, 無水 K_2CO_3 乾燥後 Et_2O を留去するに黒褐色油状残渣 1 g. を得. これを減圧蒸留して今一つの未反応原料 (Beilstein 反応陽性) および原料 (VIII) の脱 Br された物質 (本物質の IR (in CS_2) と XVII のそれと比較により同定確認) を除去, 蒸留残渣をアルミナクロマトにより精製, Beilstein 反応陰性の無色粘稠油状物質 0.05 g. を得. これを放置するとき結晶析出, 本物質は一般の有機溶媒に易溶でありかつ微量のため再結困難. 本物質の IR (in CS_2) は O-methylthalicberine methylmethine (I) からオゾン分解を経て誘導した 2-methoxy-4-methyl-5-ethylphenyl 2-methyl-3-ethyl-5,6-dimethoxyphenyl ether (II) のそれと比較するに一致.

本研究に御懇篤な御指導を頂いた京都大学 富田真雄先生に感謝いたします. また元素分析は 本学 高松 昭氏, IR は 井内初子氏によるものであり, ここに記して謝意を表します.