薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (9) 1070 ~ 1075 (1967)

UDC 547.833.07 : 547.94.07

181. 亀谷哲治, 金田重夫: Coreximine 関連化合物の合成研究 (第5報^{*1})

(±)-Tetrahydropalmatine の全合成ならびに Halogen 置換異常

反応について (複素環式化合物の合成研究 第194報^{*2})

Tetsuji Kametani and Shigeo Kaneda: Coreximine and Related Compounds.

V.^{*1} Total Synthesis of (±)-Tetrahydropalmatine and Abnormal
Reaction of Halogen Substitution. (Studies on the Syntheses
of Heterocyclic Compounds. CXCV^{*2}).

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{*3})

During debenzoylation of the compound (I) with an ethanolic hydrochloric acid solution, substitution of bromine with chlorine was found to give a mixture of 2'-bromo- and 2'-chloro-compounds (II). This fact was revealed by total synthesis of (±)-tetrahydropalmatine (V). The Mannich reaction of the above mixture (II) with formaldehyde, followed by methylation with diazomethane, afforded a mixture of 12-halogenoprotoberberines (IV), whose reduction with zinc in alkaline solution gave a mixture of (±)-tetrahydropalmatine (V) and its 12-chloro-compound (VI). By thin-layer chromatography, the former compound was separated and found to be identical with an authentic sample from spectral measurement and mixed melting point test. On the other hand, the 12-chloro-compound (VI) was also characterized by comparison with an authentic sample prepared by the following method. Bischler-Napieralski cyclization of the amide (XII), obtained by fusion of phenethylamine (XI) with the ester (X), gave the 3,4-dihydroisoquinoline compound (XIII). Reduction of XIII with sodium borohydride, followed by debenzoylation of the resultant 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XIV), afforded the phenolic base (XV), which was cyclized by the Mannich reaction with formaldehyde to give the 12-chloroprotoberberine (XVI). Methylation of XVI with diazomethane gave the same compound (VI) as above. Furthermore, comparison of the NMR spectra of the reaction mixture while heating 2-bromo-compound (XVII) with hydrochloric acid revealed that it was converted into the 2-chloro-compound (XVIII) in proportion to the time of heating increases. After 48 hours' heating, the formation of XVIII was found to be characterized as follows. Methylation of XVIII afforded the expected compound (XIX), identical with an authentic sample.

(Received February 20, 1967)

Späth および Lang 等¹⁾ は 1,2,3,4-tetrahydro-2'-bromopapaverine を氷酢酸中濃塩酸と methylal とともに加熱することにより, tetrahydropalmatine を得んとしたが, 脱ブロム化が起こり, norcoralydine が得られたと報告しており, さらに Hawarth および Perkin 等²⁾ も 2' 位にブロムを有する化合物について反応を試みているが, 同様に脱ブロム化が起こり, ϕ -protoberberine 型塩基が得られたのみで目的とする protoberberine 型塩基を得ることに成功していない. ところで Späth および Kruta³⁾ によれば 1,2,3,4-tetrahydropapaveroline をホルマリンと加熱することにより protoberberine 型塩基と ϕ -protoberberine 型塩基の混合物が得られると報告しているが, 一般に protoberberine 型の置換基を有する塩基を通常の Mannich 反応により得ることは困難である. そこで 1-benzyl 基の 2 位にブロムの導入された 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (II) を用いるならば, 6' 位に閉環が起こり選択的に protoberberine 型の置換基を有する塩基が得られるものと考えられるので以下の実験を行ない, (±)-tetrahydropalmatine の合成に成功し, さらに予期しない化合物を得たので報告する.

^{*1} 第4報, T. Kametani, M. Ihara: J. Chem. Soc. (C), 1167, 2010.

^{*2} 第193報: 本誌, 87, 1063 (1967).

^{*3} Kita-4-bancho, Sendai.

1) E. Späth, N. Lang: Chem. Ber., 54, 3064 (1921).

2) R. D. Hawarth, W. H. Perkin: J. Chem. Soc., 1925, 1448.

3) E. Späth, E. Kruta: Monatsch., 50, 341 (1928).

著者等はすでに 7-benzyloxy-1-(4,5-bisbenzyloxy-2-bromobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxyisoquinoline (I)⁴⁾ の合成については報告した。まず Chart 1 に示すごとく I をエタノールおよび濃塩酸とともに 20 hr. 加熱することにより、脱ベンジル化反応に付し、脱ベンジル化成績体 (II) を塩酸塩として得た。II をホルマリンと 3 hr. 加熱する Mannich 反応に付し、閉環体 (III) を得たが、精製困難であった。そこで上記閉環体 (III) にジアゾメタンを作用させて得られた結晶をメタノールより再結晶を行ない、m.p. 162~163° のプリズム晶が得られた。本物質は TLC (ベンゼン-MeOH (12:1)) で単一スポットを与え、IR スペクトル (KBr) で 2700~2850 cm^{-1} に *trans*-quinolizidine band に基づく吸収が認められるが、NMR スペクトルで 2.96 および 3.13 τ にそれぞれ 0.5 H に相当するプロトンとして帰属されるシグナルがみられた。このことより 2 種塩基の混合物と考えられたが、この段階での分離は不可能であった。そこでこの塩基を Roussel-VCLAF⁵⁾ の方法に準じて亜鉛末と水酸化ナトリウムで脱ブrom化反応に付したところ、TLC で原料スポットと同一の R_f 値を有する塩基と脱ブrom成績体 (V) がみられた。TLC で分離し得た脱ブrom成績体 (V) は標品との混融、IR スペクトル (KBr) より ($\pm$)-tetrahydropalmitine として低収率ながらも同定確認した。

つぎに原料と同一 R_f 値を有する塩基は NMR スペクトルにおいて 2.96 τ のシグナルが消失して、3.13 τ に 1H に相当するシグナルがみられた。さらに分子量、元素分析値および Beilstein 反応陽性であることにより、クロル化合物であろうと推定されるので以下の別途合成を行なった。

まず Chart 2 に示すごとく isovanillin をベンジル化し、これをクロル化して VII となし、ついで酸化して 5-benzyloxy-2-chloro-4-methoxybenzoic acid (VIII) を得た。これを Arndt-Eistert 反応により methyl 5-benzyloxy-2-chloro-4-methoxyphenylacetate (X) とし、つぎに X と β -(4-benzyloxy-3-methoxy)phenethylamine (IX)

Chart 1.

4) T. Kametani, H. Yagi, S. Kaneda: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **14**, 974 (1966).

5) Roussel-VCLAF: Neth. Appl. 6, 501, 747 (1955); Chem. Abstr., **64**, 2135 (1966).

Chart 2.

とを熔融反応に付して amide 体 (XII) とした. この amide を Bischler-Napieralski 反応で 3,4-dihydroisoquinoline 体 (XIII) とし, これを NaBH_4 還元して 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 体 (XIV) を得た. つぎに XIV を脱ベンジル化して脱ベンジル体 (XV) を得, さらに XV をホルマリンと加熱して閉環体 (XVI) を得た. XVI にジアゾメタンを作用させることによりクロル体 (VI) が得られ, 以上のように別途合成した標品と前述のクロル化合物と混融するも融点降下を示さず, かつ IR スペクトル (KBr), NMR スペクトルおよび TLC により構造 (VI) であることが確定した. したがって6位のブロム原子がクロル原子に置換するという異常反応は脱ベンジル化の際に起こったものと推定される. この際脱臭化水素反応がおり, これに塩化水素が付加するという benzyne 機構も考えられ, クロル原子の位置に疑問を有したが, 以上の別途合成によってハロゲンの置換位置は明らかとなった.

そこでこの事実を検討するために, ethyl 2-bromo-4,5-dihydroxyphenylacetate (XVII) についてエタノール性塩酸で同様の反応を行なったところ, Fig. 1 の NMR スペクトルにみられるごとく, 原料 XVII では (A) を示

し、反応時間 20 hr. では (B), 48 hr. 後では (C) のごとく変化し、原料ではブロムに隣接する 3 および 6 位の aromatic proton が 3.23 および 3.36 τ にみられるが、反応時間とともにブロム原子の置換が行なわれることが判明した。すなわちブロム原子の場合には 2 および 6 位のプロトンに対する影響が異なるのに対し、クロル原子の場合には同一の影響を与えているものと考えられる。以上のようにクロルとブロムに隣接する aromatic proton の chemical shift に対する差異の明確な 1 例として興味がある。

なお上記反応で XVIII が生成したことを確認するため、ethyl 2-chloro-4,5-dihydroxyphenylacetate (XVIII) にジアゾメタンを作用させて化合物 (XIX) とし、別途合成品との混融および IR スペクトルの比較によって同一であることを認めた。すなわち化合物 (X) をアルコール性塩酸で脱ベンジル化および加水分解を行ない、さらに硫酸エタノールでエステル化して XX を合成した。つぎに diazomethane でメチル化して XIX を得た。

Fig. 1. Comparison of the Nuclear Magnetic Resonance Spectra of the Reaction Mixture in Case of Conversion of XVII into XVIII by Heating in HCl.

実験の部*

12-Bromotetrahydropalmatine と 12-Chlorotetrahydropalmatine の混合物 (IV) 7-benzyloxy-1-(4,5-bisbenzyloxy-2-bromobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxyisoquinoline (I)⁴⁾ 2 g. を EtOH 220 ml. に溶かし、これに conc. HCl 250 ml. を加え、水浴上 20 hr. 加熱還流すると、液色が赤く変化する。つぎに溶媒留去し、淡褐色粉末 (II) 約 1.3 g. を得。MeOH-エーテルで再沈殿を数回行なうも精製困難のため、ただちにつぎの反応に用いた。

II 800 mg. を水 32 ml. に溶かし、ホルマリン 32 ml. を加えて、N₂ 気流下水浴上 3 hr. 加熱する。冷後アンモニア水でアルカリ性とし、析出する赤褐色沈殿を AcOEt 抽出し、AcOEt 層を食塩水で洗浄し、可及的にホルマリンを除去する。芒硝乾燥後、溶媒留去すると、赤褐色粉末 (III) 約 700 mg. を得。これも精製困難につきただちに MeOH に溶解し、ジアゾメタン-エーテル溶液に加え 1 夜放置した後、溶媒留去すると無色プリズム晶 (IV) 330 mg. を得。MeOH より再結晶すると m.p. 162~163° の無色プリズム晶⁴⁾となる。TLC (ベンゼン-MeOH (12:1)) で単一スポット (R_f=0.81)。IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2700~2850 (*trans*-quinolizidine band)。NMR (τ) $\frac{\text{CDCl}_3}{\text{SiMe}_4}$: 2.96 (0.5H), 3.13 (0.5H), 3.20 (1H), 3.37 (1H) (3H, aromatic protons)。

12-Chlorotetrahydropalmatine (VI) IV 260 mg. を EtOH 10 ml. に溶かし、30% NaOH 1.5 ml. と Zn 末⁵⁾ 2 g. を加え水浴上 24 hr. 加熱還流した後、汙過して Zn 末を除き、つぎに溶媒留去し、残留物に水 30 ml. を加え、ベンゼンで抽出し、溶媒層を水洗後 K₂CO₃ で乾燥。ベンゼンを留去すると淡黄色結晶 130 mg. を得。MeOH より再結晶を行なうと m.p. 165~166° の無色プリズム晶 (VI)⁶⁾ 53 mg. を得。TLC (ベンゼン-MeOH (12:1)) で R_f=0.81。C₂₁H₂₄O₄NCl Anal. Calcd.: C, 64.67; H, 6.23; N, 3.59; mol. wt. 389.89. Found: C, 65.16; H, 6.57; N, 3.52; mol. wt. 390.50.⁶⁾ IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2700~2850 (*trans*-quinolizidine band)。NMR (τ) $\frac{\text{CDCl}_3}{\text{SiMe}_4}$: 3.13 (1H), 3.20 (1H), 3.37 (1H) (3H, aromatic protons), 6.16, 6.13, 6.10 (9H, OCH₃)。

(±)-Tetrahydropalmatine (V) の分離 前記 (VI) を分離した最初の再結晶母液を濃縮し、preparative thin-layer chromatography により R_f=0.56 (ベンゼン-MeOH (12:1)) の部分を集めて、MeOH で抽出し、溶媒留

*3 融点未補正。

*4 文献によると m.p. 162⁶⁾, または 161~162⁶⁾。

*5 亜鉛末還元によって 12-bromo 体のみが脱ブロム化されクロル体は脱ハロゲンしない。

*6 Mechrolab inc. (Mountain View, Calif.) 製の Osmometer Model 301 A を用い、N,N-dimethylformamide を用いて測定した。

6) T. Kametani, M. Ihara: J. Chem. Soc., (C), 1967, 530.

去すると淡黄色結晶 30 mg. が得られる。エーテルより再結晶すると m.p. 150~151° (文献,⁵⁾ m.p. 151°) の無色鱗片状晶と V が得られた。本品は川西博士より恵与された天然 (±)-tetrahydropalmatine の標品と Rf 値および IR スペクトル (KBr) が完全に一致し、かつ混融の結果融点降下を示さなかった。

5-Benzylxy-2-chloro-4-methoxybenzaldehyde (VII) isovanillin 17 g. を CHCl_3 100 ml. に溶かし、攪拌下 40~50° に加温しつつ Cl_2 ガスを飽和するまで導入後、さらに 2 hr. 加温攪拌する。反応終了後 CHCl_3 層を 5% NaHCO_3 , NaHSO_3 水溶液および水の順序で洗浄後、芒硝乾燥。溶媒を留去し、EtOH より再結晶すると m.p. 124~125° の無色針状晶 (VII) 10 g. を得。 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Cl}$ Anal. Calcd.: C, 65.04; H, 4.73. Found: C, 64.90; H, 5.09. NMR (τ) $\frac{\text{CDCl}_3}{\text{Si(Me)}_4}$: 2.37, 3.93 (2H, aromatic protons).

5-Benzylxy-2-chloro-4-methoxybenzoic acid (VIII) VII 9.3 g. に AgNO_3 16 g. を水 75 ml. に溶かしたものに加え、水浴上加熱しながら徐々に 40% NaOH 水溶液 25 ml. を滴下し、3 hr. 加熱攪拌する。⁷⁾ 冷後析出せる Na 塩に水を加えて溶解し、Ag 塩を除去するため濾過。濾液を conc. HCl で酸性とし、析出する結晶を濾取。MeOH より再結晶すると m.p. 185~186° の無色針状晶 8 g. を得。 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{Cl}$ Anal. Calcd.: C, 61.48; H, 4.47. Found: C, 61.46; H, 4.74.

5-Benzylxy-2-chloro-4-methoxy- ω -diazoacetophenone (IX) VIII 6.5 g. に無水ベンゼン 80 ml. と SOCl_2 6.5 ml. を加え均一な溶液となるまで約 3 hr. 加熱還流する。ベンゼンおよび過剰の SOCl_2 を留去し、さらに無水ベンゼンを加えて留去し可及的に SOCl_2 を除去。得られた酸クロリドを無水ベンゼン約 60 ml. に溶解し、 CH_2N_2 -エーテル溶液 (N-methyl-N-nitroso-p-toluenesulfonamide 20 g. より製す) 中に加え 1 夜放置する。つぎに浴温 40° 以下で溶媒を減圧濃縮し、約 40 ml. 位とし、これに石油エーテルを加えると結晶析出、これを濾取し IX 5 g. を得。無水ベンゼン-石油エーテルより再結晶して m.p. 85~87° の黄色針状晶を得。 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}$ Anal. Calcd.: C, 60.62; H, 4.13; N, 8.84. Found: C, 60.97; H, 4.33; N, 9.01. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 2100 ($-\text{COCHN}_2$).

Methyl 5-benzylxy-2-chloro-4-methoxyphenylacetate (X) IX 5.3 g. を MeOH 200 ml. に溶かし、 AgNO_3 6.5 g. と 10% KOH 水溶液より製した Ag_2O の $\frac{1}{2}$ 量を加えて水浴上 55~60° に加温し、ときどき振盪する。⁸⁾ 30 min. 後にまた $\frac{1}{2}$ 量を加え、さらに 30 min. 後に残りの $\frac{1}{2}$ 量を加え、2 hr., 55~60° に加温後、さらに 3 hr. 加熱還流する。冷後濾過し Ag 塩を除き、MeOH を留去。残留物を MeOH より再結晶すると X 3 g. を m.p. 104~105° の微針状晶として得。 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{Cl}$ Anal. Calcd.: C, 63.60; H, 5.34. Found: C, 63.88; H, 5.20. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1730 ($\text{C}=\text{O}$). NMR (τ) $\frac{\text{CDCl}_3}{\text{Si(Me)}_4}$: 3.20~3.23 (2H, aromatic protons); 5.03 (2H, $\text{PhCH}_2\text{O}-$); 6.28 (3H, $\text{CH}_3\text{O}-$); 6.40 (3H, COOCH_3); 6.47 (2H, $-\text{CH}_2\text{CO}$).

N-(4-Benzylxy-3-methoxyphenethyl)-2-(5-benzylxy-2-chloro-4-methoxyphenyl)acetamide (XII) 前記の ester (X) 1.8 g. と β -(4-benzylxy-3-methoxy)phenethylamine (XI) 1.7 g. を N_2 気流下 170~180° で 5 hr. 熔融。冷後 CHCl_3 に溶解し、 CHCl_3 層を 10% HCl 水溶液、水で洗浄後 K_2CO_3 乾燥。つぎに溶媒留去し、残留物をベンゼン-EtOH より再結晶すると XII 3 g. を m.p. 147~148° の無色微細状晶として得。 $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{NCl}$ Anal. Calcd.: C, 70.39; H, 5.91; N, 2.57. Found: C, 70.48; H, 6.17; N, 3.03. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1653 ($\text{C}=\text{O}$); 3370 (NH).

7-Benzylxy-1-(5-benzylxy-2-chloro-4-methoxybenzyl)-3,4-dihydro-6-methoxyisoquinoline hydrochloride (XIII) 前記 amide (XII) 1.3 g. を無水ベンゼン 30 ml. に溶かし、これに POCl_3 2 g. を加え、 N_2 気流下に油浴中 90~100° で 3 hr. 加熱還流。冷後内容物を多量の n-hexane 中に注加し、析出する黄色沈殿を濾取し n-hexane でよく洗浄する。これを EtOH より再結晶すると m.p. 197~199° (decomp.) の淡黄色粒状晶 1.2 g. を得。 $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{NCl}\cdot\text{HCl}$ Anal. Calcd.: C, 68.08; H, 5.54; N, 2.48. Found: C, 67.79; H, 5.53; N, 2.56. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1645 ($\text{C}=\text{NH}$).

7-Benzylxy-1-(5-benzylxy-2-chloro-4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxyisoquinoline (XIV) XIII 1 g. を CHCl_3 20 ml. と EtOH 20 ml. の混液に溶解し、これに水 1 ml. を加え、 NaBH_4 1 g. を攪拌下室温で徐々に加え、さらに 1 hr. 攪拌放置。つぎに溶媒留去し、残留物に水 20 ml. を加えた後ベンゼン抽出。ベンゼン層を水洗し、 K_2CO_3 乾燥後溶媒留去すると淡黄色結状物 750 mg. を得。MeOH より再結晶すると m.p. 102~103° の無色針状晶となる。 $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{NCl}$ Anal. Calcd.: C, 72.51; H, 6.09; N, 2.64. Found: C, 72.38; H, 5.88; N, 3.19.

1-(2-Chloro-5-hydroxy-4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-hydroxy-6-methoxyisoquinoline hydrochloride (XV) XIV 680 mg. を EtOH 30 ml. に溶解し、conc. HCl 40 ml. を加え、 N_2 気流下 4 hr. 水浴上で加熱後、溶媒留去。残留物を MeOH より再結晶すると m.p. 213~215° (decomp.) の無色針状晶 360 mg. を得。 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{NCl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ ⁷⁾ Anal. Calcd.: C, 53.45; H, 5.74; N, 3.47. Found: C, 53.43; H, 5.74; N, 3.47.

12-Chloro-2,9-dihydroxy-3,10-dimethoxy-5,6,13,13a-tetrahydro-8H-dibenzo[a, g]quinolizine (XVI) 前記の脱ベンジル体 (XV) 300 mg. を水 15 ml. に溶かし、これに 37% ホルマリン 15 ml. を加えて水浴上 3 hr.

*7 60° 5 mmHg で 24 hr. 乾燥 (P_2O_5).

7) K. W. Gopinath, T. R. Govindachari, N. Viswanthan: Chem. Ber., 92, 1657 (1959).

8) 亀谷, 井原: 本誌, 87, 174 (1967).

加熱する。冷後アンモニアアルカリ性とするとき結晶が析出。これを AcOEt で抽出する。AcOEt 層をホルマリンを除くために数回水洗を行なう。芒硝乾燥後、溶媒留去し、残留物を MeOH より再結晶すると m.p. 135~138° の無色プリズム晶 230 mg. を得。C₁₉H₂₀O₄NCI·½H₂O*7 Anal. Calcd.: C, 61.54; H, 5.71; N, 3.78. Found: C, 61.22; H, 6.09; N, 3.87.

12-Chloro-2,3,9,10-tetramethoxy-5,6,13,13a-tetrahydro-8H-dibenzo[a, g]quinolizine (VI) XVI 150 mg. をテトラヒドロフラン 50 ml. に溶解し、これに CH₂N₂ のエーテル溶液を加えて 1 夜放置する。つぎに溶媒留去。MeOH より再結晶すると m.p. 165~166° の無色プリズム晶 120 mg. を得。これは前記の別途合成品、すなわち 12-chlorotetrahydropalmatine (VI) と混融するも融点降下を示さず、IR スペクトル (KBr) および NMR スペクトルもまったく一致した。

Ethyl 2-chloro-4,5-dihydroxyphenylacetate (XVIII) ethyl 2-bromo-4,5-dihydroxyphenylacetate (XVII)⁴⁾ 300 mg., EtOH 20 ml. および conc. HCl 30 ml. の混液を水浴上 24 hr. 加熱。液色はしだいに赤くなる。反応後、溶媒を留去し、残留物に EtOH 50 ml. と conc. H₂SO₄ 1.5 ml. を加え、5 hr. 加熱還流。EtOH 留去後、残留物に水 10 ml. を加えてエーテルで抽出。エーテル層を飽和 NaHCO₃ 水溶液および飽和 NaCl 水で洗浄後、Na₂SO₄ で乾燥。溶媒を留去すると赤色粘稠物約 120 mg. を得。これは NMR スペクトルの aromatic protons は Fig. 1 の (B) のようであった。

つぎに上記物質 (XVII)⁴⁾ 300 mg. を同様に 24 hr. 加熱。反応後上記と同様に処理して粘稠物約 110 mg. を得。なお NMR スペクトルの aromatic protons は Fig. 1 の (C) のようであった。

Ethyl 2-chloro-4,5-dimethoxyphenylacetate (XIX) (a) 前記 (XVIII) 80 mg. を MeOH に溶かし、これに CH₂N₂-エーテル溶液を作用させ、1 夜放置。溶媒留去後、残留物を *n*-hexane より再結晶すると m.p. 55~56° の無色針状晶 (XIX) を得。これは以下の別途合成標品と IR スペクトル、NMR スペクトルおよび混融により比較同定した。

(b) 後記 ester (XX) 150 mg. を MeOH に溶かし、CH₂N₂-エーテル溶液を加えて 1 夜放置。溶媒留去し、残留物を *n*-hexane より再結晶すると m.p. 55~56° の無色針状晶を得。C₁₂H₁₅O₄Cl Anal. Calcd.: C, 55.71; H, 5.85. Found: C, 55.67; H, 5.85. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1725 (C=O). NMR (τ)_{Si(CH₃)₄}: 3.18 (1H), 3.23 (1H) (aromatic protons); 5.82 (2H, quartet, J=7 c.p.s., CH₃CH₂-); 6.17 (6H, singlet, 2 OCH₃); 6.34 (2H, -CH₂CO-); 8.75 (3H, triplet, J=7 c.p.s., CH₃CH₂-).

Ethyl 2-chloro-5-hydroxy-4-methoxyphenylacetate (XX) 化合物 (X) 600 mg., EtOH 30 ml. および conc. HCl 30 ml. の混液を水浴上 3 hr. 加熱。溶媒留去後、残留物に EtOH 100 ml. と conc. H₂SO₄ 2 ml. を加え、5 hr. 加熱還流。EtOH を留去し、残留物に水 10 ml. を加え、エーテルで抽出。エーテル層を飽和 NaHCO₃ 水溶液および飽和 NaCl 水で洗浄後、Na₂SO₄ で乾燥。溶媒を留去すると飴状物 250 mg. を得。エーテル-ヘキサンより再結晶すると m.p. 59~60° の無色針状晶 (XX) を得。C₁₁H₁₃O₄Cl Anal. Calcd.: C, 54.09; H, 5.36. Found: C, 53.97; H, 5.15. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3495 (unassociated OH), 3340 (associated OH), 1701 (C=O).

終わりにのぞみ元素分析を施行された当教室 小林礼子嬢および長谷部礼子嬢に深謝する。

東北大学医学部薬学科