シラネアオイの根茎の成分研究 (第 2 報¹⁾) Glaupalol の全合成

山本健次, 入江 寛, 上尾庄次郎

京都大学薬学部²⁾Studies on the Constituents of the Rhizomes of *Glaucidium palmatum*SIEB. et ZUCC. II.¹⁾ The Total Synthesis of Glaupalol

KENJI YAMAMOTO, HIROSHI IRIE, and SHOJIRO UYEO

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University²⁾

(Received October 22, 1970)

For the synthesis of glaupalol, a new type of furanocoumarin isolated from the rhizomes of *Glaucidium palmatum* SIEB. et ZUCC., attempts were made without success to prepare the intermediate, 1-(3,6-dihydroxy-2-methyl)phenyl-3,3-dimethyl-4-penten-1-one (2) which is obtained on alkaline fusion of glaupalol and can be reconverted into glaupalol by its carboxylation with dimethyl carbonate and sodium hydride. On the other hand, the Claisen rearrangement of synthesized 4-(3,3-dimethylallyloxy)-6-methoxy-5-methylcoumarin (45) in N-methylpiperidine leads to the formation of O-methylglaupalol (4) which is readily converted into glaupalol (1) with boron tribromide in methylene chloride. The key intermediate (45) was synthesized from 6-hydroxy-2-methylbenzoic acid (29). Potassium persulfate oxidation of the acid (29) gives the tolhydroquinone carboxylic acid (30) which is partially methylated with methyl iodide and potassium carbonate to furnish 6-hydroxy-3-methoxy-2-methylbenzoic acid (33). Treatment of the O-acetate (38) of this acid with thionyl chloride followed by diethyl malonate in the presence of lithium hydride, and subsequent hydrolysis with acetic acid yields 4-hydroxycoumarin (3) which is converted into the dimethylallyl ether (45) using its silver salt and 1-bromo-3-methyl-2-butene. Synthetic glaupalol was identical in all respects with natural glaupalol.

さきに著者らはキンボウゲ科 Rhanunculaceae に属するシラネアオイ *Glaucidium palmatum* SIEB. et ZUCC. の根茎から新しいタイプのクマリン誘導体を単離し, glaupalol と命名してその構造決定を行ない, 1 式を提出した.¹⁾ 本報告においては, 著者らが行なった glaupalol (1) の全合成研究の経過について述べる. なお, glaupalol (1) はシラネアオイからラセミ体として得られるので,^{1a)} 本合成においてはラセミ分割を考慮する必要はない. 著者らは本合成を手がけるにあたって, 大きくわけて 2 つの合成計画を立てた. その第一は, glaupalol (1) をアルカリ熔融して得られる物質 (2)^{1b)} を合成中間体として, これに適当な塩基性触媒を用いて炭酸ジメチルを縮合させ, ケトンに隣る活性メチレンにカルボキシル基を導入し, 4-オキシクマリンを合成して glaupalol (1) にいたる計画である. 第二の計画は, まず 4-hydroxy-6-methoxy-5-methylcoumarin (3) を合成し, これにイソブレン単位を縮合させて glaupalol (1) にいたる計画で, 生合成経路に近いものである. このうち前者の計画を意図した理由は, glaupalol (1) そのものがシラネアオイの根茎から植物成分としては常識をやぶるほどの高収率で得られること, また 2 が glaupalol (1) のアルカリ熔融により比較的高収率で得られることから, 2 をリレー物質として合成を達成することが比較的容易であると考えたからである. 第二の計画は, glaupalol (1) をジメチル硫酸とカセイソーダまたはヨードメチルと炭酸カリウムでメチル化して得られる O-methylglaupalol (4)¹⁾ をメチレンクロライド中 BBr₃-etherate³⁾ で処理すれば, glaupalol (1) にもどることから計画したものである.

I. Glaupalol (1) のアルカリ熔融生成物 (2) を中間体とする Glaupalol の合成の試み.

第一の合成法の最終行程を検討するためまず 2 を用いてクマリン核の合成を行なった. すなわち, 2 に炭酸ジ

1) a) H. Irie, S. Uyeo, K. Yamamoto, K. Kinoshita, *Chem. Commun.*, 1967, 547; b) 入江 寛, 木下廣野, 水谷弘子, 高橋恵子, 上尾庄次郎, 山本健次, 薬誌, 88, 627 (1968).

2) Location: Yoshida-shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

3) J.F.W. McOmie, M.L. Watts, *Chem. Ind.*, (London) 1963, 1658.

Chart 1

メチルを試薬兼溶媒として、水素化ナトリウム存在下に反応させた。⁴⁾ 反応生成物よりフェノール性物質を取り出し、これを 10% 硫酸で glaupalol (1) のジヒドロフラン環形成のために処理したのち、preparative thin-layer クロマトグラフィーで分離精製を行なった。その結果、glaupalol (1) を 2 から約 3% の低収率であるが単離することに成功した。ここに、著者らの目的とする glaupalol (1) の全合成は 2 が合成されれば達成されたことになる。よって、著者らは 2 の合成を目的として、以下に述べるモデル実験を行なった。まず、acetophenone (5) を用い、一方イソブレン単位として 3-chloro-3-methyl-1-butyne (6)⁵⁾ を合成し、両者の縮合反応について検討した。6 は塩基による Cl の引きぬきにより安定な求電子的 zwitterion carbene $((\text{CH}_3)_2\text{C}^+-\text{C}\equiv\text{C}^-\leftrightarrow(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}:\text{C})$ ⁶⁾ を生ずることが知られている。5 を水素化ナトリウムの存在下 6 と縮合反応を行なったところ、油状物質として 7 が得られた。7 の構造は、その赤外線 (IR) スペクトルにおいて 3300 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{C}$) と 1680 cm^{-1} に共役ケトンの吸収を示し、またマスマスペクトルで $M^+=186$ を示す。さらにその核磁気共鳴 (NMR) スペクトルで τ 8.58 に 3 級メチル基が 2 個、 τ 7.89 にアセチレン水素が 1 個、 τ 6.86 にメチレン水素が 2 個、さらに τ 1.95—2.72 にベンゼン核上の水素が 5 個存在することから確証された。つぎに 2-methoxymethoxyacetophenone (8)⁷⁾ を用いて同様の反応を行なった。しかしながら、予想に反し 8 はもはや 6 とは反応せず、まったく原料の回収に終わった。この場合 DMF に代えて種々の溶媒を検討し、また塩基としてもナトリウムアミド、カリウム *t*-ブトキシドなどを試みたがすべて原料回収に終止した。この結果から、アセトフェノン型化合物を出発原料としてその活性なメチルを利用し、これを親核試剤として炭素鎖を伸ばす反応はそのメチルケトンのオルト位に置換基があると、6 の親電子中心が 4 級であることと相いまって、立体障害のため進行しないことがわかった。著者らの目的とする 2 は、8 を原料とする場合に比して、さらにオルト位にメチル基が置換しているため上記の反応に対する立体障害はさらに増加するものと考えられ、本法による glaupalol (1) の合成を断念したのである。

Chart 2

II. *t*-Acetylenic Compounds (10 および 6) を用いた Glaupalol のモデル化合物の合成の試み

さて、第二の計画、すなわち、3 にイソブレン単位を結合して O-methylglaupalol (4) を合成することを試みるまえに、4-hydroxycoumarin (9) を用いてモデル実験を行なった。まず Reisch の方法⁸⁾ に従って、9 と 2-

4) Abbott Laboratories, Brit. Patent 705316 (1954) [*Chem. Abst.*, **50**, 1088 (1956)].

5) G.F. Hennion, J.J. Sheehan, D.E. Maloney, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3542 (1950).

6) N.R. Easton, R.D. Dillard, *J. Org. Chem.*, **27**, 3602 (1962).

7) C. Eneback, *Soc. Sci. Fennica, Commentationes Phys.-Math.*, **28**, 95 (1963) [*C.A.*, **60**, 7972 (1964)].

8) J. Reisch, *Arch. Pharm.*, **299**, 798 (1966).

methyl-3-butyn-2-ol (10)⁹⁾ との反応を試みた. 反応に用いる酸として濃硫酸, オキシン塩化リン, ポリリン酸などを使用した, いずれの場合も樹脂状物質を与えるのみで目的を達することができなかった. しかし, ポリリン酸エステル (PPE) を触媒に使うと, 中性物質として 11 が得られた. この物質の IR スペクトルは 1700 cm^{-1} (共役 δ -ラクトン), 1640 cm^{-1} (共役二重結合) に吸収を示し, NMR スペクトルにおいては $\tau 8.28$ と $\tau 8.00$ に互に long-range coupling した broad singlet としてイソプロピリデン基の 2 つのメチル基が現われ, さらに $\tau 7.00$ にメチレン基の水素 2 個分のシグナルが見られる. また, そのマスペクトルは $M^+=228$ を示す. これらのことからその構造は 11 であると推定した. つぎに 10 に代えて, 3-chloro-3-methyl-1-butyne (6) を用い, 塩基触媒による縮合反応を試みた. すなわち, 9 と 6 を DMF 中水素化ナトリウムの存在下で反応させ, 生成物として 12 を捕捉した. この物質の NMR スペクトルは $\tau 8.43$ に 3 級メチル基 2 個分のシグナルが見られ, さらに $\tau 3.47$ と $\tau 4.48$ に二重結合上の 2 つの水素が AB-quartet ($J=10\text{ cps}$) で現われる. また 12 を接触還元すれば, 1 モルの水素を吸収してジヒドロ体 (13) となる. よってその構造は 12 であることが確認された. ひるがえって, 11 および 12 の生成機構を推定すると, 10 と 6 をそれぞれ酸および塩基により 9 と縮合した場合には O-alkylation が進行する. そして, 生じた a が Claisen 転位を起こし一種のアレン型化合物 b となり, このアレン系の 2 位へ 4-hydroxycoumarin の 4 位の水酸基が閉環すれば 11 を与え, またアレン型の 3 位へ閉環すれば 12 を与えるものと考えることができる. この閉環の方向のちがいは用いた触媒が 10 の場合には酸であり, 6 の場合には塩基である点に起因すると思われるが詳細については今後の研究に待ちたい. 以上 10 および 6 を用いた 4-hydroxycoumarin (9) の C-alkylation は成功しなかったが, 11 および 12 の生成は著者らに Claisen 転位を利用した glaupalol (1) の合成を示唆した.

III. Claisen 転位反応による Glaupalol のモデル化合物 (23) の合成

Chart 3

9) G.F. Hennion, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 653 (1940); K.N. Campbell, B.K. Campbell, L.T. Eby, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 2882 (1938); M.S. Newman, W.S. Fones, W.T. Booth, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1053 (1945); D.D. Coffman, "Organic Syntheses," Coll. Vol. III, ed. by E.C. Horning, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1955, p. 320.

一般に, 3,3-dimethylallyl ether では正常な Claisen 転位体は得がたいとされている.¹⁰⁾ しかし, 近年ジメチルスルホキシド (DMSO) などを溶媒として用いることによって, イソプレン単位をもつ 3,3-dimethylallyl ether に正常な Claisen 転位をおこさせ, これによって 2, 3 の天然物が合成された例がある.¹¹⁾ この点に着目し, 著者らはまず Claisen 転位の条件を検討する目的で, 4-hydroxycoumarin (9) の 3,3-dimethylallyl ether (15) の合成を行なった. 9 と 1-bromo-3-methyl-2-butene (14) を無水アセトン中炭酸カリウムの存在下において加熱還

Chart 4

Chart 5

流すると, 目的とする 15 が 25% の収率で得られた. この時 C-alkylation が進行した 16 と 17 が同時に得られた. 15, 16 および 17 の構造はそれぞれの IR, NMR スペクトルのデータから明らかである (実験の部参照). 15 の収率を上げる目的で 9 と 3-methyl-2-buten-1-ol (18) の縮合を試みたが, 生成物は目的物ではなく chromone (19) であった. 19 の構造はその IR スペクトルにおいて 1620 cm^{-1} (共役ケトン) を示し, NMR スペクトルにおいて τ 8.52 に酸素の付け根の炭素に結合した 3 級メチル基が 2 個と, τ 8.13 と τ 7.32 に 4 個のメチレン水素が A_2B_2 -type で現われることより確認された. 19 は C-alkylation に引き続いて 4-hydroxycoumarin のラク톤のカルボニル基が一方的にエノール化してエーテル閉環を行なって生じたものとして説明される.

15 の Claisen 転位の検討はまず DMSO 中において 120° で行なったところ, 予想に反して異常転位の閉環体 20 が得られた. 本品が異常転位反応に由来した生成物 20 であることはその NMR スペクトルにおいて, 二級メチル (τ 8.70, $J=7$ cps) と coupling しているメチン水素の chemical shift (τ 6.78, $J=7$ cps) がエーテル型酸素の付け根の水素によるシグナルとは考えられないこと, および二本の singlet として現わ

れる 2 個の 3 級メチルのシグナルが glaupalol のそれと比較して低磁場に現われることから決定した. そこで反応条件を弱め, 80° で行なうと酸性物質 21 が得られた. 21 の構造は IR スペクトルにおいて 3300 cm^{-1} (水酸基) を示し, また NMR スペクトルにおいて末端ビニル基の水素が 3 個分 τ 4.55, τ 4.32 および τ 3.46 に

10) A. Jefferson, F. Scheinmann, *Quart. Rev. (London)*, **22**, 391 (1968).

11) M.C. Manger, W.D. Ollis, I.O. Sutherland, *Chem. Commun.*, **1967**, 577; T.R. Chamberlain, M.F. Grundon, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 3547.

ABX-type として現われることより明らかである。また 15 を無酢存在下に N-methylpiperidine 中で加熱還流すると 21 がそのアセテート (22) として得られた。つぎに 21 と 22 をそれぞれ無水 HBr-酢酸で閉環反応に付すと、両者のいずれからでも 23 と 24 を与えた。両者の生成比はほぼ 1:16 である。23 の構造はその IR, NMR スペクトルより確認した。一方、24 はその IR スペクトルにおいて 1625 cm^{-1} (共役ケトン), NMR スペクトルにおいて $\tau 8.67$ と $\tau 8.48$ に 2 個の 3 級メチル基, $\tau 8.53$ にメチル基およびこのメチル基と coupling した $\tau 5.34$ のメチン水素を示すことからその構造は明らかである。以上のようにして, glaupalol (1) のモデル化合物である 23 の合成に成功した。

V. 4-Hydroxy-6-methoxy-5-methylcoumarin (3) の合成

第二の計画の重要な合成中間体である 3 の合成について述べる。最初に試みた合成法は松井¹²⁾ によって報告された 4-hydroxycoumarin の合成法に準じたもので、4-methoxy-3-methylphenol (25)¹³⁾ を原料としブロムで 6 位をブロックしたのちフェノールのマロン酸 half ester (27) に導びき、これを Friedel-Crafts 反応に付して 8-bromo-4-hydroxy-6-methoxy-5-methylcoumarin (28) を得る計画である。しかし実際にはブロム体 (26) の場合、マロン酸モノクロライドを用いてエステル化を行なう方法では成功せず、PPE の存在下マロン酸を縮合させることにより成功した。しかし、ここに得た 27 の Friedel-Crafts 反応は塩化アルミニウムを使用するとマロン酸エステルが加水分解されたフェノール体 (26) を回収するのみで目的物 28 を得ることはできなかった。塩化アルミニウムに代えて縮合剤としてオキシン塩化リンと塩化亜鉛、弗化水素、あるいは五酸化リンなどを使用したがいずれの場合も反応は進行せず 28 を得ることはできなかった。

Chart 6

そこでサリチル酸誘導体を出発原料とする 4-オキシクマリンの合成法について検討した。まず、その原料となる 6-hydroxy-3-methoxy-2-methylbenzoic acid (33) の合成について述べる。本品は前報において述べたように、O-methylglaupalol (4) をオゾン分解して得られるものであるが、つぎのように合成することができた。すなわち、o-toluidine を原料として文献既知の 2-hydroxy-6-methylbenzoic acid (29)¹⁴⁾ を合成したのち、この 29 に過硫酸カリウムを作用させて Elbs 酸化¹⁵⁾ を行なえば 40% の収率で p-ハイドロキノン (30) が得られた。

Chart 7

12) 松井清忠, 大田 稔, 日化, **78**, 517 (1957).

13) E. Bamberger, *Ann. Chem.*, **390**, 131 (1912).

14) 朝比奈泰彦, 近藤良男, 薬誌, **1922**, 264; W.K. Anslow, H. Raistrick, *Biochem. J.*, **25**, 39 (1931).

15) W. Baker, R.I. Savage, *J. Chem. Soc.*, **1938**, 1602; S.M. Sethna, *Chem. Rev.*, **49**, 91 (1951).

さて、33 を原料として 4-hydroxy-6-methoxy-5-methylcoumarin (3) を合成する方法として、まず Stahmann ら¹⁶⁾ の方法を検討した。すなわち、33 をジアゾメタンでメトキシメチルエステル (31) とし、これを無酢-ピリジンで処理してアセチル体 (34) とした。つぎに 34 を流動パラフィン中でナトリウムを縮合剤として分子内 Claisen 縮合に付した。しかし、本反応は原料の加水分解物 33 を回収するのみに終わった。

$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}$ 36: $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}$ 39: $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}$ 42: $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}$
 $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{H}$ 37: $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{H}$ 40: $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{H}$ 43: $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{H}$
 $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}$ 38: $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}$ 41: $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}$ 3: $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}$

Chart 9

TABLE I. Yields of 3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxycoumarin Derivatives under the Improved Condition

No.	Yield (%)	mp (°C)	Formula	Analysis (%)			
				Calcd.		Found	
				C	H	C	H
39	32	148—149	C ₁₃ H ₁₂ O ₆	59.09	4.58	59.02	4.55
40	37	105—106	C ₁₃ H ₁₂ O ₅	62.90	4.87	62.80	5.11
41	24	158—159	C ₁₄ H ₁₄ O ₆	60.43	5.07	60.54	5.20

17) R. Anschütz, *Ann. Chem.*, **367**, 169 (1909).

V. Glaupalol (1) の合成 以上のようにして合成した **3** を原料として, glaupalol (**1**) の合成に着手した. まず, **3** の 3,3-dimethylallyl ether (**45**) の合成を試みた. しかし, さきのモデル実験とは異なり, **3** を 1-bromo-3-methyl-2-butene (**14**) と炭酸カリウムが存在下で無水アセトン中加熱還流しても原料回収に終わった. そこで **3** のカリウム塩と硝酸銀から **3** の銀塩をつくり, これに無水アセトニトリル中 **14** を作用させ加熱還流したところ, O-alkylation と同時に閉環反応が起って **44** が得られた. **44** の構造はその NMR スペクトルにおいて τ 8.54 に 3 級メチル基が 2 個, τ 8.17 と τ 7.42 にメチレン水素が 4 個 A_2B_2 -type で現われることから確認された. そこで条件を変え, **3** の銀塩に無水エーテル中でピリジンに触媒として **14** を作用させたところ, 8% の収率で 3,3-dimethylallyl ether (**45**) を得ることができた. その構造は, IR スペクトルにおいて 1700 cm^{-1} (共役 δ -ラクトン), 1610 cm^{-1} (共役二重結合) の吸収を示し, NMR スペクトルにおいて τ 8.21 と τ 8.16 に二重結合上に存在する 3 級メチル基が 2 個, τ 5.46 のメチレン水素と τ 4.47 のメチレン水素とが ABX-type で coupling していることより $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ が存在し, さらにクマリン骨格の 3 位の炭素に結合した水素が τ 4.32 に現われることより **45** であることを確認した. **45** を N-methylpiperidine 中で加熱還流すると正常な Claisen 転位にひきつづいて閉環反応が起り, いっきに O-methylglaupalol (**4**) が得られた. **4** は標品の O-methylglaupalol (**4**) と IR スペクトル, 薄層クロマトグラフィー (TLC), 混融試験において一致した. **4** から glaupalol (**1**) への変換には成功しているのので, 以上の結果から, glaupalol (**1**) の全合成を達成することができた.

実験の部¹⁸⁾

1-(3,6-Dihydroxy-2-methyl)phenyl-3,3-dimethyl-4-penten-1-one (2) から Glaupalol (1) への変換 1-(3,6-Dihydroxy-2-methyl)phenyl-3,3-dimethyl-4-penten-1-one (**2**)^{1b)} 50 mg と NaH 40 mg を 1 滴のメタノールを加えた炭酸ジメチル 5 ml 中で, N_2 気流中 5 hr 加熱還流する. 溶媒を減圧留去後, H_2O を加え液性がアルカリ性であることを確かめた後, エーテルで振盪し中性物を除く, 水層を希 HCl 酸性にしエーテルで抽出する. エーテル抽出液を水洗, 乾燥後溶媒を留去すれば油状物 22 mg が得られる. これを 1N NaOH 水溶液と 30 min 加温後液性を 10% H_2SO_4 酸性にして 5 hr 加熱する. この反応液をエーテルで抽出する. エーテル抽出液を水洗, 乾燥後溶媒を留去すれば油状物 14 mg が得られる. これを CHCl_3 に溶かし, SiO_2 薄層クロマトグラフィーで分離精製して standard の glaupalol に対応する zone をかき取り抽出して結晶 2 mg を得る. エーテルから再結晶して mp $202\text{--}204^\circ$ の無色針状晶として glaupalol (**1**) を得る. 本品は標品の glaupalol¹⁾ と混融試験, IR スペクトルにおいて一致した.

O-Methylglaupalol (4) から Glaupalol (1) への変換 O-Methylglaupalol (**4**)¹⁾ 135 mg を CH_2Cl_2 3 ml に溶解し, これに 0° で BBr_3 -etherate 0.5 ml を加える. 引続き 0° で 2 hr 攪拌後, 冷蔵庫中一夜放置する. 反応液に CH_2Cl_2 40 ml を加え, 冷却しながら注意して H_2O を加えて振盪し, CH_2Cl_2 層を分取する. CH_2Cl_2 溶液を 5% NaOH 水溶液と振盪し, 水層を分取した後, 水溶液を HCl 酸性としてエーテルで抽出する. このエーテル抽出液を水洗, 乾燥後溶媒を留去すれば結晶 120 mg が得られる. エーテルより再結晶すれば mp $202\text{--}204^\circ$ の無色針状晶として glaupalol (**1**) を得る. 本品は標品の glaupalol¹⁾ と混融試験, IR スペクトルにおいて一致した.

18) 融点は全て柳本製作所製の微量融点測定器で測定した未補正のデータを記した. NMR スペクトルは Varian 社 A-60 で測定し, TMS を内部基準とし, chemical shift は τ 値で示した.

3,3-Dimethyl-1-phenyl-4-pentyn-1-one (7) Acetophenone (5) 360 mg と NaH 100 mg を N_2 気流中 DMF 5 ml に溶解し、これを 40—50° で 1 hr 攪拌する。これに 3-chloro-3-methyl-1-butyne (6) 400 mg を滴下し、50° で 3 hr 攪拌する。反応終了後 H_2O を加え、エーテルで抽出する。エーテル抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去すれば油状物 400 mg が得られる。これを $CHCl_3$ に溶かし、 SiO_2 カラムクロマトグラフィーで精製した後、ベンゼンに溶かし、中性アルミナカラムクロマトグラフィーでさらに精製して、油状物として 3,3-dimethyl-1-phenyl-4-pentyn-1-one (7) 56 mg を得る。 $C_{13}H_{14}O$ (Mol. wt. 186.24), Mass Spectrum m/e : 186 (M^+). IR $\nu_{max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 3300 ($C\equiv C$), 1680 ($C=O$), 1600, 1580 (aromatic ring). NMR ($CDCl_3$) τ : 8.58 (6H, singlet, $2 \times tert-CH_3$), 7.89 (1H, singlet, $H_{C\equiv C}$), 6.86 (2H, singlet, $-CH_2-$), 1.95—2.72 (5H, multiplet, aromatic protons).

2,3-Dihydro-2-isopropyliden-4H-furo[3,2-c][1]benzopyran-4-one (11) 4-Hydroxycoumarin (9) 640 mg と 2-methyl-3-buten-2-ol (10) 500 mg を CH_3CN 40 ml に溶解し、これに PPE 20 g を加えて 5 hr 加熱還流する。溶媒を減圧留去後、 H_2O を加え液性を K_2CO_3 アルカリ性にしたのちエーテルで抽出する。エーテル抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去すれば油状物 100 mg が得られる。これを $CHCl_3$ に溶かし、 SiO_2 カラムクロマトグラフィーにかけて分離精製して結晶 15 mg を得る。エーテルから再結晶し mp 175—177° の無色プリズム晶として 2,3-dihydro-2-isopropyliden-4H-furo[3,2-c][1]benzopyran-4-one (11) を得る。 $C_{14}H_{12}O_3$ (Mol. wt. 228.24), Mass Spectrum m/e : 228 (M^+). IR $\nu_{max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 1700 ($C=O$), 1640 ($C=C$), 1600 (aromatic ring). NMR ($CDCl_3$) τ : 8.28, 8.00 (6H, two broad singlet, $2 \times tert-CH_3$), 7.00 (2H, singlet, $-CH_2-$), 2.16—2.89 (4H, multiplet, aromatic protons).

3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-2H,5H-pyrano[3,2-c][1]benzopyran-5-one (13) NaH 200 mg と 4-hydroxycoumarin (9) 486 mg を N_2 気流中 DMF 5 ml に溶解し、40—50° で 1 hr 攪拌する。これに 3-chloro-3-methyl-1-butyne (6) 400 mg を滴下し、50° で 5 hr 攪拌する。反応終了後 H_2O を加えエーテルで抽出する。エーテル抽出液を水洗乾燥後溶媒を留去すれば油状物質 95 mg が得られる。これを $CHCl_3$ に溶かし、 SiO_2 カラムクロマトグラフィーで分離精製して結晶 70 mg を得る。精製が困難なため粗結晶のままつぎの反応にまわす。IR $\nu_{max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 1700 ($C=O$), 1640 ($C=C$), 1600, 1560 (aromatic ring). NMR ($CDCl_3$) τ : 8.43 (6H, singlet, $2 \times tert-CH_3$), 4.48, 3.47 (2H, quartet, $J_{AB}=9.5$ cps, $-CH=CH-$), 2.21—2.90 (4H, multiplet, aromatic protons). 上記の粗結晶 70 mg をエタノールに溶解し、Pd-C を触媒として接触還元する。溶媒を留去し、残留物をエーテルから再結晶し mp 123—124° の無色プリズム晶として 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H,5H-pyrano[3,2-c][1]benzopyran-5-one (13) を得る。 $C_{14}H_{14}O_3$ (Mol. wt. 230.25), Mass Spectrum m/e : 230 (M^+). IR $\nu_{max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 1690 ($C=O$), 1630 ($C=C$), 1610 inf, 1573 (aromatic ring). NMR ($CDCl_3$) τ : 8.56 (6H, singlet, $2 \times tert-CH_3$), 8.12, 7.40 (4H, A_2B_2 type, $-CH_2-CH_2-$), 2.16—2.86 (4H, multiplet, aromatic protons).

4-Hydroxycoumarin (9) と 1-Bromo-3-methyl-2-butene (14) との反応 4-Hydroxycoumarin (9) 800 mg を無水アセトン 20 ml に溶解し、これに K_2CO_3 840 mg と 1-bromo-3-methyl-2-butene (14) 1 g を加えて一夜加熱還流する。アセトンを減圧留去後、 H_2O を加えエーテルで抽出する。エーテル抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去すると粗結晶が 1.15 g 得られる。 n -Hexane から再結晶し mp 98—99° の無色針状晶として 4-(3,3-dimethylallyloxy) coumarin (15) 260 mg を得る。Anal. Calcd. $C_{14}H_{14}O_3$: C, 73.02; H, 6.13. Found: C, 72.84; H, 6.08. IR $\nu_{max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 1710 ($C=O$), 1623 ($C=C$), 1565 (aromatic ring). NMR ($CDCl_3$) τ : 8.22, 8.16 (6H, two singlet, $2 \times tert-CH_3$), 5.38, 5.27 (2H, doublet, $J=6.5$ cps, $-CH_2CH=$), 4.48 (1H, triplet, $J=6.5$ cps, $-CH_2CH=$), 4.32 (1H, singlet, $-CO-CH=C-O-$), 2.09—2.90 (4H, multiplet, aromatic protons). 上記の再結母液を $CHCl_3$

に溶かし、 SiO_2 カラムクロマトグラフィーで精製すると、無色の油状物として 3,4-dihydro-3,3-bis(3,3-dimethylallyl)-2H-1-benzopyran-2,4-dione (16) 460 mg が得られる。 $C_{16}H_{22}O_3$ (Mol. wt. 298.37), Mass Spectrum m/e : 298 (M^+). IR $\nu_{max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 1760, 1685 ($C=O$), 1610, 1585 (aromatic ring). NMR ($CDCl_3$) τ : 8.47, 8.40 (12H, two singlet, $4 \times tert-CH_3$), 7.30, 7.17 (4H, doublet, $J=7$ cps, $2 \times (-CH_2CH=)$), 5.09 (2H, triplet, $J=7$ cps, $2 \times (-CH_2CH=)$), 2.04—3.10 (4H, multiplet, aromatic protons). 水層を HCl 酸性にしてエーテルで抽出する。エーテル抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去すれば結晶 73 mg が得られる。エーテルから再結晶し mp 139—141° の無色プリズム晶として 3-(3,3-dimethylallyl)-4-hydroxycoumarin (17) を得る。Anal. Calcd. $C_{14}H_{14}O_3$: C, 73.02; H, 6.13. Found: C, 72.74; H, 6.20. IR $\nu_{max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 3250 (OH), 1690 ($C=O$), 1630 ($C=C$), 1570 (aromatic ring). NMR ($CDCl_3$) τ : 8.18 (6H, singlet, $2 \times tert-CH_3$), 6.62, 6.50 (2H, doublet, $J=7$ cps, $-CH_2CH=$), 4.55 (1H, triplet, $J=7$ cps, $-CH_2CH=$), 2.09—2.87 (4H, multiplet, aromatic protons), 2.26 (1H, singlet, OH).

3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-2H,5H-pyrano[2,3-b][1]benzopyran-5-one (19) 4-Hydroxycoumarin (9) 800 mg, 3-methyl-2-buten-1-ol (18) 1.3 g と p -トルエンスルホン酸 20 mg を無水ベンゼン中 10 hr 加熱還流する。ベンゼンを減圧留去後、 H_2O を加えエーテル抽出する。エーテル抽出液を K_2CO_3 水溶液で洗い、水洗、乾燥後溶媒を留去すれば結晶 700 mg が得られる。 n -Hexane から再結晶し mp 106—107° の無色針状晶として 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H,5H-pyrano[2,3-b][1]benzopyran-5-one (19) を得る。Anal. Calcd. $C_{14}H_{14}O_3$: C, 73.02; H, 6.13. Found: C, 73.05; H, 6.23. IR $\nu_{max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 1620 ($C=O$), 1565 (aromatic ring). NMR ($CDCl_3$) τ : 8.52 (6H, singlet, $2 \times tert-CH_3$), 8.13, 7.32 (4H, A_2B_2 type, $-CH_2CH_2-$), 1.74—2.80 (4H, multiplet, aromatic protons).

2,3-Dihydro-2,2,3-trimethyl-4H-furo[3,2-c][1]benzopyran-4-one (20) 4-(3,3-Dimethylallyloxy) coumarin

(15) 130 mg を DMSO 2 ml に溶解し, これを 120° で 5 hr 攪拌する. H₂O を加えエーテルで抽出し, 抽出液を水洗, 乾燥後溶媒を留去すると油状物 110 mg が得られる. これを CHCl₃ に溶かし, SiO₂ カラムクロマトグラフィーで分離精製して結晶 90 mg を得る. *n*-Hexane から再結晶し mp 83—84° の無色プリズム晶として 2,3-dihydro-2,2,3-trimethyl-4H-furo[3,2-*c*][1]benzopyran-4-one (20) を得る. *Anal.* Calcd. C₁₄H₁₄O₃: C, 73.02; H, 6.13. Found: C, 72.59; H, 6.23. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1710 (C=O), 1645 (C=C), 1605, 1570 (aromatic ring). NMR (CDCl₃) τ : 8.70 (3H, doublet, $J=7$ cps, CH₃CH-), 8.50, 8.47 (6H, two singlet, 2 $\times$ *tert*-CH₃), 6.78 (1H, quartet, $J=7$ cps, CH₃CH), 2.30—2.90 (4H, multiplet, aromatic protons).

3-(1,1-Dimethylallyl)-4-hydroxycoumarin (21) 4-(3,3-Dimethylallyloxy)coumarin (15) 760 mg を DMSO 5 ml に溶解し, これを 70—80° で 6 hr 攪拌する. H₂O を加えエーテル抽出し, この抽出液を 10% K₂CO₃ 水溶液で振盪する. 水層を HCl 酸性とし, エーテル抽出し, エーテル抽出液を水洗, 乾燥後溶媒を留去すると油状物 410 mg が得られる. これを CHCl₃ に溶かし, SiO₂ カラムクロマトグラフィーで分離精製して結晶 300 mg を得る. *n*-Hexane から再結晶し mp 70—72° の無色針状晶として 3-(1,1-dimethylallyl)-4-hydroxycoumarin (21) を得る. *Anal.* Calcd. C₁₄H₁₄O₃: C, 73.02; H, 6.13. Found: C, 73.45; H, 6.14. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3300 (OH), 1695 (C=O), 1610, 890 (C=C), 1562 (aromatic ring). NMR (CDCl₃) τ : 8.41 (6H, singlet, 2 $\times$ *tert*-CH₃), 4.56, 4.32, 3.46 (3H, ABX type, CH₂=CH-), 2.16—2.91 (4H, multiplet, aromatic protons), 1.80 (1H, singlet, OH).

4-Acetoxy-3-(1,1-dimethylallyl)coumarin (22) 4-(3,3-Dimethylallyloxy)coumarin (15) 230 mg を *N*-methylpiperidine 4 ml と Ac₂O 1 ml の混液に溶解し, これを 5 hr 加熱還流する. 溶媒を減圧留去後 H₂O を加えエーテル抽出し, 抽出液を 5% HCl, つぎに 5% K₂CO₃ 水溶液で洗い, 水洗後乾燥溶媒を留去すると油状物 238 mg が得られる. これを CHCl₃ に溶かし, SiO₂ カラムクロマトグラフィーで分離精製して結晶 150 mg を得る. *n*-Hexane から再結晶し mp 99—100° の無色針状晶として 4-acetoxy-3-(1,1-dimethylallyl)coumarin (22) を得る. *Anal.* Calcd. C₁₆H₁₆O₄: C, 70.57; H, 5.92. Found: C, 70.67; H, 6.01. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1770, 1720 (C=O), 1610 (C=C), 1570 (aromatic ring). NMR (CDCl₃) τ : 8.46 (6H, singlet, 2 $\times$ *tert*-CH₃), 7.67 (3H, singlet, CH₃COO), 5.12, 4.90, 3.70 (3H, ABX type, CH₂=CH-), 2.41—2.81 (4H, multiplet, aromatic protons).

3-(1,1-Dimethylallyl)-4-hydroxycoumarin (21) の HBr-酢酸による閉環反応 3-(1,1-Dimethylallyl)-4-hydroxycoumarin (21) 100 mg を 25% HBr-酢酸 3 ml に溶解し, これを室温で一晩放置する. H₂O を加え, エーテルで抽出する. 抽出液を 5% K₂CO₃ 水溶液で洗い, 水洗, 乾燥後溶媒を留去すると油状物 90 mg が得られる. これを CHCl₃ に溶かし, SiO₂ カラムクロマトグラフィーで分離精製して初溶出部分より結晶 5 mg を得る. エーテルから再結晶し mp 122—124° の無色針状晶として 2,3-dihydro-2,3,3-trimethyl-4H-furo[3,2-*c*][1]-benzopyran-4-one (23) を得る. C₁₄H₁₄O₃ (Mol. wt. 230.25), Mass Spectrum m/e : 230 (M⁺). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1710 (C=O), 1645 (C=C), 1610, 1570 (aromatic ring). NMR (CDCl₃) τ : 8.72, 8.53 (6H, two singlet, 2 $\times$ *tert*-CH₃), 8.51 (3H, doublet, $J=6.5$ cps, -CH-CH₃), 5.30 (1H, quartet, $J=6.5$ cps, -CH-CH₃), 2.30—2.89 (4H, multiplet, aromatic protons). 後溶出部分より結晶 80 mg が得られる. エーテルから再結晶し mp 105—107° の無色針状晶として 2,3-dihydro-2,3,3-trimethyl-4H-furo[2,3-*b*][1]benzopyran-4-one (24) を得る. *Anal.* Calcd. C₁₄H₁₄O₃: C, 73.02; H, 6.13. Found: C, 72.75; H, 6.18. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1625 (C=O), 1560 (aromatic ring). NMR (CDCl₃) τ : 8.67, 8.48 (6H, two singlet, 2 $\times$ *tert*-CH₃), 8.53 (3H, doublet, $J=7$ cps, -CH-CH₃), 5.34 (1H, quartet, $J=7$ cps, -CH-CH₃), 1.72—2.78 (4H, multiplet, aromatic protons).

4-Acetoxy-3-(1,1-dimethylallyl)coumarin (22) の HBr-酢酸による閉環反応 4-Acetoxy-3-(1,1-dimethylallyl)coumarin (22) 50 mg を 25% HBr-酢酸で上記と同様の方法で処理して 2,3-dihydro-2,3,3-trimethyl-4H-furo[3,2-*c*][1]benzopyran-4-one (23) 3 mg と 2,3-dihydro-2,3,3-trimethyl-4H-furo[2,3-*b*][1]benzopyran-4-one (24) 30 mg を得る.

2-Bromo-4-methoxy-5-methylphenol (26) 4-Methoxy-3-methylphenol (25) 260 mg を CHCl₃ 40 ml に溶解し, これに AcONa 180 mg を加える. この混合液に 0° で, 攪拌下 Br₂ 340 mg を含む CHCl₃ 溶液 40 ml を 1 hr 要して滴下する. さらに 0° で 1 hr 攪拌した後, 反応液を 5% NaHCO₃, Na₂S₂O₃ 水溶液で洗い, 水洗後乾燥する. 溶媒を留去すれば結晶 362 mg が得られる. *n*-Hexane から再結晶し mp 77—78° の無色針状晶として 2-bromo-4-methoxy-5-methylphenol (26) を得る. *Anal.* Calcd. C₈H₉O₂Br: C, 44.26; H, 4.18. Found: C, 44.32; H, 4.44. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3500 (OH), 1593 (aromatic ring). NMR (CDCl₃) τ : 7.88 (3H, singlet, CH₃-phenyl), 6.24 (3H, singlet, OCH₃), 5.02 (1H, broad singlet, OH), 3.19, 3.14 (2H, two singlet, aromatic protons).

Malonic Acid Mono(2-Bromo-4-methoxy-5-methylphenyl)ester (27) 2-Bromo-4-methoxy-5-methylphenol (26) 108 mg と malonic acid 60 mg を PPE 2 g の CHCl₃ 10 ml 溶液に加え, 30 min 加熱還流する. 反応終了後, CHCl₃ を減圧留去し H₂O を加え, これを NaHCO₃ アルカリ性とする. 水層をエーテルで洗滌後, HCl 酸性にしエーテルで抽出する. エーテル抽出液を水洗, 乾燥後溶媒を留去すれば結晶 75 mg が得られる. ベンゼン-*n*-hexane から再結晶し 120—121° の無色プリズム晶として malonic acid mono(2-bromo-4-methoxy-5-

methylphenyl)-ester (27) を得る. *Anal.* Calcd. $C_{11}H_{11}O_5Br$: C, 43.58; H, 3.66. Found: C, 43.57; H, 3.63. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 3000—2500 (COOH), 1770, 1725 (C=O), 1605 (aromatic ring). NMR ($CDCl_3$) τ : 7.82 (3H, singlet, CH_3 -phenyl), 6.28 (2H, singlet, $-CH_2-$), 6.20 (3H, singlet, OCH_3), 3.06, 3.01 (2H, two singlet, aromatic protons), -0.17 (1H, broad singlet, COOH).

3,6-Dihydroxy-2-methylbenzoic Acid (30) 2-Hydroxy-6-methylbenzoic acid (29) 540 mg と NaOH 360 mg を H_2O 3 ml に溶解し, これに $K_2S_2O_8$ 1.2 g の H_2O 15 ml 溶液と NaOH 600 mg の H_2O 2 ml 溶液を 30 min 要して交互に加え, 30—35° で 40 hr 放置する. 反応溶液を pH 5 にして未反応の 2-hydroxy-6-methylbenzoic acid をエーテルで抽出して除く. 水層を HCl 酸性にして, 水浴上で加熱した後エーテルで抽出する. エーテル抽出液を水洗, 乾燥後溶媒を留去すれば結晶 260 mg が得られる. エーテルから再結晶し mp 220—222° (decomp.) の無色針状晶として 3,6-dihydroxy-2-methylbenzoic acid (30) を得る. *Anal.* Calcd. $C_8H_8O_4$: C, 57.14; H, 4.80. Found: C, 57.44; H, 5.08. IR $\nu_{\max}^{NaOH} cm^{-1}$: 3350 (OH), 3000—2500 (OH, COOH), 1645 (C=O), 1585 (aromatic ring). NMR (CD_3OD) τ : 7.62 (3H, singlet, CH_3 -phenyl), 4.80 (3H, broad singlet, 2×OH and COOH), 3.39, 3.09 (2H, quartet, J_{AB} =9 cps, aromatic protons).

3,6-Dihydroxy-2-methylbenzoic Acid (30) のメチル化 3,6-Dihydroxy-2-methylbenzoic acid (30) 100 mg をアセトン 5 ml に溶解し, これに CH_3I 2 ml と K_2CO_3 160 mg を加えて 8 hr 加熱還流する. 反応終了後過剰の CH_3I と溶媒を減圧留去し, 残留物に H_2O を加える. 液性を HCl 酸性にして, エーテルで抽出する. エーテル抽出液を水洗, 乾燥後溶媒を留去すれば油状物 100 mg が得られる. これを $CHCl_3$ に溶かし SiO_2 カラムクロマトグラフィーで分離精製を行なえば初溶出部分より結晶 50 mg が得られる. *n*-Hexane から再結晶し mp 50—51° の無色プリズム晶として methyl 6-hydroxy-3-methoxy-2-methylbenzoate (31) を得る. *Anal.* Calcd. $C_{10}H_{12}O_4$: C, 61.21; H, 6.17. Found: C, 61.00; H, 6.22. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 3300—3000 (OH), 1665 (C=O), 1600 (aromatic ring). NMR ($CDCl_3$) τ : 7.60 (3H, singlet, CH_3 -phenyl), 6.22 (3H, singlet, OCH_3), 6.04 (3H, singlet, $COOCH_3$), 3.21, 2.95 (2H, quartet, J_{AB} =9 cps, aromatic protons), -0.35 (1H, singlet, OH). 後溶出部分より結晶 30 mg を得る. エーテルから再結晶し mp 96—97° の無色針状晶として methyl 3,6-dihydroxy-2-methylbenzoate (32) を得る. *Anal.* Calcd. $C_9H_{10}O_4$: C, 59.33; H, 5.53. Found: C, 59.58; H, 5.56. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 3350 (OH), 1670 (C=O), 1610 (aromatic ring). NMR ($CDCl_3$) τ : 7.58 (3H, singlet, CH_3 -phenyl), 6.03 (3H, singlet, $COOCH_3$), 4.86, -0.53 (2H, two singlet, OH), 3.29, 3.05 (2H, quartet, J_{AB} =9 cps, aromatic protons).

6-Hydroxy-3-methoxy-2-methylbenzoic Acid (33) Methyl 6-hydroxy-3-methoxy-2-methylbenzoate (31) 50 mg を 5% KOH エタノール性水溶液に溶かし, 2 hr 水浴上加熱する. 反応終了後 HCl 酸性にしてエーテル抽出する. エーテル抽出液を水洗, 乾燥後溶媒を留去すれば結晶 45 mg が得られる. エーテル-*n*-hexane から再結晶し mp 141—142° の無色針状晶として 6-hydroxy-3-methoxy-2-methylbenzoic acid (33) を得る. これは標品¹⁾と混融試験, IR スペクトルにおいて一致した.

6-Hydroxy-3-methoxy-2-methylbenzoic Acid (33) から Methyl 6-Hydroxy-3-methoxy-2-methylbenzoate (31) への変換 6-Hydroxy-3-methoxy-2-methylbenzoic acid (33) 200 mg を CH_2N_2 で処理して結晶 180 mg を得る. *n*-Hexane から再結晶し mp 50—51° の無色プリズム晶として methyl 6-hydroxy-3-methoxy-2-methylbenzoate (31) を得る.

Methyl 6-Acetoxy-3-methoxy-2-methylbenzoate (34) Methyl 6-hydroxy-3-methoxy-2-methylbenzoate (31) 110 mg をピリジン 2 ml と Ac_2O 1 ml に溶解し, これを室温で一晩放置してアセチル化する. 常法処理すれば結晶 120 mg が得られる. *n*-Hexane から再結晶し mp 54.5—55.5° の無色プリズム晶として methyl 6-acetoxy-3-methoxy-2-methylbenzoate (34) を得る. *Anal.* Calcd. $C_{12}H_{14}O_5$: C, 60.50; H, 5.92. Found: C, 60.22; H, 5.66. IR $\nu_{\max}^{NaOH} cm^{-1}$: 1750, 1720 (C=O), 1590 (aromatic ring). NMR ($CDCl_3$) τ : 7.80 (3H, singlet, CH_3COO), 7.78 (3H, singlet, CH_3 -phenyl), 6.20 (3H, singlet, OCH_3), 6.13 (3H, singlet, $COOCH_3$), 3.10 (2H, singlet, aromatic protons).

2-Acetoxy-5-methoxybenzoic Acid (36) 2-Hydroxy-5-methoxybenzoic acid (35)¹⁹⁾ 1 g を Ac_2O と NaOAc で常法によりアセチル化する. 結晶 1.11 g が得られる. エーテルから再結晶し mp 142—143° の無色針状晶として 2-acetoxy-5-methoxybenzoic acid (36) を得る. *Anal.* Calcd. $C_{10}H_{10}O_5$: C, 57.14; H, 4.80. Found: C, 56.93; H, 4.93. IR $\nu_{\max}^{NaOH} cm^{-1}$: 3000—2500 (COOH), 1765, 1700 (C=O), 1610, 1585 (aromatic ring).

3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxy-6-methoxycoumarin (39) LiH 40 mg と ethyl malonate 5 ml の混液を N_2 気流中 100° で 2 hr 攪拌後, これに 2-acetoxy-5-methoxybenzoic acid (36) 500 mg と $SOCl_2$ から常法に従って得た酸クロライドを ethyl malonate 5 ml に溶かしたものを 30 min 要して滴下し, さらに 100° で 4 hr 攪拌する. 反応液を冷却し, H_2O を加え液性がアルカリ性であることを確かめた後エーテルで振盪して過剰の ethyl malonate を除く. 水層を希 HCl 酸性にして $CHCl_3$ で抽出する. $CHCl_3$ 抽出液を水洗, 乾燥後溶媒を留去すれば油状物 510 mg が得られる. これを $CHCl_3$ に溶かし, SiO_2 カラムクロマトグラフィーで精製し, 得られる結晶をエタノールから再結晶する. mp 148—149° の無色針状晶として 3-ethoxycarbonyl-4-hydroxy-6-

19) F.J. Villani, J. Lang, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 2301 (1950).

methoxycoumarin (39) を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3000—2500(OH), 1725 (C=O), 1635 (C=C), 1570 (aromatic ring). NMR (CDCl₃) τ : 8.54 (3H, triplet, $J=7$ cps, CH₃CH₂-), 6.12 (3H, singlet, OCH₃), 5.61, 5.37 (2H, quartet, $J=7$ cps, CH₃CH₂-), 2.63—2.81 (3H, multiplet, aromatic protons), -4.73 (1H, broad singlet, OH).

4-Hydroxy-6-methoxycoumarin (42)²⁰ 3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxy-6-methoxycoumarin (39) 20 mg を酢酸 2 ml に溶解し, これを 3 hr 加熱還流する. 反応終了後酢酸を減圧留去すれば結晶 14 mg が得られる. アセトンから再結晶し mp 239—241° (文献値 270°) の無色針状晶として 4-hydroxy-6-methoxycoumarin (42) を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3450, 2700—2500 (OH), 1695 (C=O), 1620 (C=C), 1580, 1555 (aromatic ring). NMR (d₅-pyridine) τ : 6.25 (3H, singlet, OCH₃), 4.04 (1H, singlet, -CO-CH=C-OH), 2.76 (3H, multiplet, aromatic protons), 1.50 (1H, broad singlet, OH).

2-Acetoxy-6-methylbenzoic Acid (37) 2-Hydroxy-6-methylbenzoic acid (29) 2 g を Ac₂O 3 ml とピリジン 6 ml により常法に従いアセチル化する. 結晶 1.90 g が得られる. ベンゼンから再結晶し mp 132—134° の無色プリズム晶として 2-acetoxy-6-methylbenzoic acid (37) を得る. Anal. Calcd. C₁₀H₁₀O₄: C, 61.85; H, 5.19. Found: C, 61.98; H, 5.16. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3000—2500 (COOH), 1760, 1700 (C=O), 1605 (aromatic ring).

3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxy-5-methylcoumarin (40) 2-Acetoxy-6-methylbenzoic acid (37) を原料として, 39 の合成と同様の方法で行なう. エーテルから再結晶し mp 105—106° の無色針状晶として 3-ethoxycarbonyl-4-hydroxy-5-methylcoumarin (40) を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3000—2500 (OH), 1725 (C=O), 1640 inf, 1605 (C=C), 1555 (aromatic ring). NMR (CDCl₃) τ : 8.53 (3H, triplet, $J=7$ cps, CH₃CH₂-), 7.24 (3H, singlet, CH₃-phenyl), 5.61, 5.38 (2H, quartet, $J=7$ cps CH₃CH₂-), 2.38—3.02 (3H, multiplet, aromatic protons), -5.42 (1H, singlet, OH).

4-Hydroxy-5-methylcoumarin (43)¹² 3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxy-5-methylcoumarin (40) を原料として, 42 の合成と同様の方法で行なう. エーテルから再結晶し, mp 234—236° (文献値 233—234°) の無色針状晶として 4-hydroxy-5-methylcoumarin (43) を得る. 収率 95%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaIO}_4}$ cm⁻¹: 3350, 2700—2550 (OH), 1645 (C=O), 1600 (C=C), 1555 (aromatic ring). NMR (d₅-pyridine) τ : 7.17 (3H, singlet, CH₃-phenyl), 4.11 (1H, singlet, -CO-CH=C-OH), 2.60—3.06 (3H, multiplet, aromatic protons), -3.22 (1H, broad singlet, OH).

6-Acetoxy-3-methoxy-2-methylbenzoic Acid (38) 6-Hydroxy-3-methoxy-2-methylbenzoic acid (33) 3 g をピリジンと Ac₂O で常法に従いアセチル化する. 結晶 3.15 g を得る. エーテルから再結晶し mp 163—164° の無色プリズム晶として 6-acetoxy-3-methoxy-2-methylbenzoic acid (38) を得る. Anal. Calcd. C₁₁H₁₂O₅: C, 58.92; H, 5.40. Found: C, 58.74; H, 5.47. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3000—2500 (COOH), 1760, 1700 (C=O), 1590 (aromatic ring).

3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxy-6-methoxy-5-methylcoumarin (41) 6-Acetoxy-3-methoxy-2-methylbenzoic acid (38) を原料として, 39 の合成と同様の方法で行なう. エタノールから再結晶し mp 158—159° の無色リン片状晶として 3-ethoxycarbonyl-4-hydroxy-6-methoxy-5-methylcoumarin (41) を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2500 (OH), 1725 (C=O), 1640 inf, 1610 (C=C), 1555 (aromatic ring). NMR (CDCl₃) τ : 8.53 (3H, triplet, $J=7$ cps, CH₃CH₂-), 7.32 (3H, singlet, CH₃-phenyl), 6.12 (3H, singlet, OCH₃), 5.60, 5.36 (2H, quartet, $J=7$ cps, CH₃-CH₂-), 2.74, 2.92 (2H, quartet, $J_{AB}=9$ cps, aromatic protons), -5.50 (1H, singlet, OH).

4-Hydroxy-6-methoxy-5-methylcoumarin (3) 3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxy-6-methoxy-5-methylcoumarin (41) を原料として, 42 の合成と同様の方法で行なう. 酢酸エチルエステルから再結晶し mp 212—214° の無色針状晶として 4-hydroxy-6-methoxy-5-methyl coumarin (3) を得る. 収率 94%. Anal. Calcd. C₁₁H₁₀O₄·H₂O: C, 58.92; H, 5.39. Found: C, 58.93; H, 5.38. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaIO}_4}$ cm⁻¹: 3300, 2700—2500 (OH), 1635 (C=O), 1605 (C=C), 1560 (aromatic ring). NMR (CD₃OD) τ : 7.40 (3H, singlet, CH₃-phenyl), 6.14 (3H, singlet, OCH₃), 5.20 (2H, singlet, OH- and -CO-CH=C-OH), 2.89, 2.72 (2H, quartet, $J_{AB}=9$ cps, aromatic protons).

3,4-Dihydro-9-methoxy-4,4,10-trimethyl-2H,5H-pyrano[3,2-c][1]benzopyran-5-one (44) 4-Hydroxy-6-methoxy-5-methylcoumarin (3) 200 mg を K₂CO₃ 70 mg のエタノール性水溶液 15 ml に溶解し, これに AgNO₃ 170 mg の H₂O 2 ml 溶液を加熱して一度に加え, 析出する銀塩を濾取する. これを 50° で一夜減圧乾燥した後, 1-bromo-3-methyl-2-butene (14) と無水 CH₃CN 5 ml 中 55° で 6 hr 攪拌し, 最後に 30 min 加熱還流する. 析出した AgBr を取除き CH₃CN を減圧留去し, H₂O を加えエーテルで抽出する. 抽出液を 5% K₂CO₃ 水溶液で洗い, 水洗, 乾燥後溶媒を留去すれば油状物 180 mg が得られる. これを CHCl₃ に溶かし, SiO₂ カラムクロマトグラフィーで精製して結晶 90 mg を得る. *n*-Hexane から再結晶し mp 99—100° の無色針状晶として 3,4-dihydro-9-methoxy-4,4,10-trimethyl-2H,5H-pyrano[3,2-c][1]benzopyran-5-one (44) を得る. Anal. Calcd. C₁₆H₁₈O₄: C, 70.05; H, 6.61. Found: C, 69.87; H, 6.86. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1690 (C=O), 1615 (C=C), 1575 (aromatic ring). NMR (CDCl₃) τ : 8.54 (6H, singlet, 2×*tert*-CH₃), 8.17, 7.42 (4H, A₂B₂ type, -CH₂CH₂-), 7.20 (3H, singlet, CH₃-phenyl), 6.14 (3H, singlet, OCH₃), 2.97, 2.80 (2H, quartet, $J_{AB}=6$ cps, aromatic protons).

4-(3,3-Dimethylallyloxy)-6-methoxy-5-methylcoumarin (45) 4-Hydroxy-6-methoxy-5-methylcoumarin (3)

20) J.F. Garden, N.F. Hayes, R.H. Thomson, *J. Chem. Soc.*, 1956, 3315.

の銀塩 400 mg と 1-bromo-3-methyl-2-butene (14) 500 mg をピリジン 0.05 ml を加えた無水エーテル 30 ml 中 8 hr 室温で攪拌する。析出した AgBr を取除き、エーテル溶液を 5% K_2CO_3 水溶液で洗い、水洗、乾燥後溶媒を留去すれば油状物 200 mg が得られる。これを $CHCl_3$ に溶かし、 SiO_2 カラムクロマトグラフィーで分離精製すると初溶出部分としての分離不能の油状物とともに後溶出部分より結晶 23 mg が得られる。エーテルから再結晶し mp 118—120° の無色プリズム晶として 4-(3,3-dimethylallyloxy)-6-methoxy-5-methylcoumarin (45) を得る。 $C_{16}H_{18}O_4$ (Mol. wt. 274.30). Mass Spectrum m/e : 274 (M^+). IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1700 (C=O), 1610 (C=C), 1565 (aromatic ring). NMR ($CDCl_3$) τ : 8.21, 8.16 (6H, two singlet, $2 \times tert-CH_3$), 7.42 (3H, singlet, CH_3 -phenyl), 6.16 (3H, singlet, OCH_3), 5.46 (2H, doublet, $J=7$ cps, $-OCH_2CH=$), 4.47 (1H, triplet, $J=7$ cps, $-OCH_2CH=$), 4.32 (1H, singlet, $-COCH=C-O-$), 2.88 (2H, singlet, aromatic protons).

O-Methylglaupalol (4) 4-(3,3-Dimethylallyloxy)-6-methoxy-5-methylcoumarin (45) 15 mg を N-methylpiperidine 2 ml に溶解し、これを 10 hr 加熱還流する。 H_2O を加えエーテルで抽出し、抽出液を 5% HCl, 5% K_2CO_3 水溶液で洗い、水洗後乾燥し溶媒を留去すれば油状物 10 mg が得られる。これを $CHCl_3$ に溶かし、 SiO_2 薄層クロマトグラフィーで分離精製して結晶 5 mg を得る。エーテルから再結晶し mp 76—78° の無色針状晶として O-methylglaupalol (4) を得る。IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1708 (C=O), 1630 (C=C), 1605, 1575 (aromatic ring). 本品は先に glaupalol (1) から合成した O-methylglaupalol¹⁾ と混融試験、IR ($CHCl_3$) スペクトル、TLC において完全に同一物質であった。