試料油の検索 成分の検索同定は主として PEG 6000 (30%) および Silicone DC-550 (30%) 両カラムによる GC の保持時間 (*t_R* と略記) によった。また精油の一部を炭酸水素ナトリウム水溶液でふり、酸部を除き、中性部は減圧分留して 4 部に大別した。Table II のようである。

各留分はさらにアルミナ (300 mesh) を用いてカラムクロマトグラフィーによって、炭化水素部と含酸素化合物とにわけ、それぞれ各部の主成分を GC 分取し、その赤外吸収スペクトル (IR と略記する) によって同定した。

また分離した酸部はそのままメチルエステルとして成分同定を行った。原油に対する含率は少量で不明であるが、*p*-methoxybenzoic acid が最も多く、*p*-methoxycinnamic acid がこれにつぎ、*p*-methoxyphenylacetic acid が最も少なかった。なおこれらの酸は精油中の methylchavicol の自動酸化による二次生成物である。

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
95 (4) 477—480 (1975)

UDC 547.652.1'729.057 : 581.192

2,3-Methylenedioxy-naphthalene の合成

山口秀夫, 沼田 敦, 円井敏恵, 有本正生, 武田裕子
大阪薬科大学¹⁾

Synthesis of 2,3-Methylenedioxy-naphthalene

HIDEO YAMAGUCHI, ATSUSHI NUMATA, TOSHIE MARUI,
MASAO ARIMOTO, and HIROKO TAKEDA

Osaka College of Pharmacy

(Received October 4, 1974)

2,3-Methylenedioxy-naphthalene (VIII), mp 97—99°, which was first isolated from *Cinnamomum camphora* SIEB., was synthesized from piperonal (I) via seven steps. In the course of this study, reduction of V to VI was successfully achieved by PdCl₂-NaBH₄ without affecting the carboxyl group. All spectra data (ultraviolet, infrared, mass) of synthesized VIII were almost identical with those of natural product and its nuclear magnetic resonance spectrum also agreed with the structure of VIII. As a result, the structure of natural VIII was synthetically confirmed.

さきに林, 矢野, 松浦²⁾ は市販くすのき (*Cinnamomum camphora* SIEB.) の精油成分について検索し, 数種の成分を単離報告したが, そのひとつとして mp 96—97° を示す結晶を捕捉し, これにつき紫外線 (UV) 吸収スペクトル, 赤外線 (IR) 吸収スペクトル, 質量 (Mass) スペクトルを解析した結果, 本物質の構造を 2,3-methylenedioxy-naphthalene と決定した。著者等は本物質がきわめて簡単な化合物にもかかわらず, 未だ合成されていない点に注目し, あわせて天然品の構造を合成的に確認する目的でその合成を企画し, これに成功したのでここに報告する。

本物質の合成には種々の経路が考えられるが, このうち piperonal (I) を出発原料とする方法としては, 第 1 段階のコハク酸との縮合の際, Fittig のパラコン酸合成法を利用する方法と Stobbe 縮合を用いる方法が考えられ, Lions 等³⁾ は両法を比較検討した結果, 後者がすぐれていることを報告している。またその後 Campbell 等⁴⁾ も dihydroxytetrahydronaphthoic acid 類合成の過程において Stobbe 縮合により Chart 1 の経路で V を合成しているが著者等も両法を追試してみた結果, Fittig 法は縮合成績体である 3,4-methylenedioxyphenylisocrotonic acid の収量がきわめて不良でかつ成績体は樹脂化して好結果が得られなかったためこれを中止し, Campbell 法⁴⁾ にしたがって得られる V を経て合成をすすめることとした。

II, III, IV, V はほぼ文献記載の方法^{3,4)} に準じて順調に得られるが, その詳細は実験の部に記述する。次に

1) Location: 2-10-65, Kawai, Matsubaru, Osaka, 580, Japan.

2) S. Hayashi, K. Yano, T. Matsuura, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **42**, 3591 (1969).

3) J.W. Cornforth, G. K. Hughes, F. Lions, *J. Proc. Roy. Soc. N.S. Wales*, **72**, 228 (1939).

4) K.N. Campbell, J.A. Cella, B.K. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4681 (1953); R.D. Haworth, B. Jones, Y.M. Way, *J. Chem. Soc.*, **1943**, 10.

Chart 1

V について、はじめ脱炭酸反応より tetralone 体への誘導を試みたが成功せず、また carbonyl 基を methylene 基へ還元する試みも、通常の Clemmensen 法、Huang-minlon 法等によっては原料回収に止まり不成功に終わったが、メタノール中 $\text{PdCl}_2\text{-NaBH}_4$ による還元⁵⁾を試みたところ主生成産物として、mp 189.5—191° を示す結晶を得た。本物質の元素分析値は $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$ に相当し、UV, IR, 核磁気共鳴 (NMR) 各スペクトルからテトラリンカルボン酸 (VI) であることが確認された。本反応はカルボニル基がまず水酸基となり、ついで hydrogenolysis を起こしてメチレン基になるものと考えられるが、共存するカルボキシル基に変化なく、カルボニル基のみが還元されることは興味深く、利用価値が大きいと思われる。なお本反応では目的物 (VI) の他に、mp 70—72° を示す VI のメチルエステルが微量に単離されたが、これは PdCl_2 から生じた塩酸と、溶媒メタノールによりエステル化が行なわれて生じたものと考えられる。次に VI を 5% Pd-C と加熱して脱水素反応に附し、⁶⁾ 対応するナフタリンカルボン酸 (VII) へ誘導した。本物質は 248° より除々に昇華する結晶で、元素分析値は $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_4$ に合致し、その UV スペクトルは芳香化が順調に行なわれたことを示し、また IR, NMR スペクトルからも VII であることが確認された。なお本反応の際、VII 以外に、アルカリ不溶の mp 97—99° を示す物質が微量に捕捉されたが、本物質は VII がさらに脱炭酸して生じた最終目的物 (VIII) であることが後に判明した。

Fig. 1. Mass Spectrum of 2,3-Methylenedioxynaphthalene

Fig. 2. NMR Spectrum of 2,3-Methylenedioxynaphthalene

5) 佐藤利夫, 南波憲良, 鈴木周一, 日本薬学会第 91 年会講演要旨集, 1971年, p. 693.

6) 谷 千秋, 高尾裕雄, 田原 清, 薬誌, 84, 1217 (1964); E.C. Horning, G.N. Walker, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 5147 (1952); H. Adkins, J.E. Carnahan, "Organic Syntheses" Coll. Vol. III, ed. by E.C. Horning, John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y., 1955, p. 685.

次に VII をキノリン中銅粉または炭酸銅と還流煮沸して脱炭酸反応⁷⁾に附し最終目的物 (VIII) を得た。本物質は mp 97—99° を示す昇華性の結晶で、UV, IR, Mass (Fig. 1) 各スペクトルの吸収は、林、矢野、松浦²⁾の報告と一致し、NMR スペクトル (Fig. 2) も VIII に合致する。

そこで林氏等に依頼し、天然物の各スペクトルのチャートの送付を受け、著者等の合成品のそれらと比較した結果、両者は完全に一致し、ここにくすのき精油から得られた物質が、2,3-methylenedioxy-naphthalene であることを合成的に証明し得た。

実験の部⁸⁾

Piperonylidene-succinic Acid (II) 文献記載の方法³⁾による。氷酢酸より再結晶。収量 46.4%, mp 193—195° (lit.³⁾ 194—195°). *Anal.* Calcd. $C_{12}H_{10}O_6$: C, 57.60; H, 4.03. Found: C, 57.75; H, 4.32. IR cm^{-1} (KBr): ν_{OH} 3600—2150, $\nu_{C=O}$ 1670, $\nu_{C=C}$ 1610, 1490, ν_{C-O} 927. NMR δ (DMSO- d_6): 3.42 (2H, s, $-CH_2-COOH$), 6.06 (2H, s, $-O-CH_2-O-$), 6.98 (3H, s, aromatic H), 7.19 (1H, s, $-CH=$).

3,4-Methylenedioxybenzylsuccinic Acid (III) II を MeOH 中 Pd-C にて常圧接触還元。AcOEt-リグロイン (bp 90—120°) より再結晶。収量 73%, mp 138—140° (lit.⁴⁾ 135—137.5°). *Anal.* Calcd. $C_{12}H_{12}O_6$: C, 57.14; H, 4.48. Found: C, 57.23; H, 4.89. IR cm^{-1} (KBr): ν_{OH} 3600—2150, $\nu_{C=O}$ 1720, $\nu_{C=C}$ 1615, 1490, ν_{C-O} 937. NMR δ (DMSO- d_6): 5.97 (2H, s, $-O-CH_2-O-$), 6.65 (1H, q, $J_1=8$ Hz, $J_2=2$ Hz, C_6-H), 6.80 (1H, d, $J=2$ Hz, C_2-H), 6.86 (1H, d, $J=8$ Hz, C_5-H), 12.0 (2H, broad s, $-OH$).

3,4-Methylenedioxybenzylsuccinic Anhydride (IV) III 6.26 g を塩化アセチル 57 g に溶解し、油浴上にて 4 時間還流煮沸後過剰の塩化アセチル、AcOH を留去。冷後析出した結晶を濾取し、benzene-hexane から再結晶。収量 5.27 g (91%), mp 152—154.5° (lit.⁴⁾ 152.5—153.5°). *Anal.* Calcd. $C_{12}H_{10}O_5$: C, 61.54; H, 4.30. Found: C, 61.52; H, 4.33. IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{C=O}$ 1870, 1790, $\nu_{C=C}$ 1620, 1500, ν_{C-O} 920. NMR δ (DMSO- d_6): 6.0 (2H, s, $-O-CH_2-O-$), 6.74 (1H, q, $J_1=8$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, C_6-H), 6.86 (1H, d, $J=1.5$ Hz, C_2-H), 6.89 (1H, d, $J=8$ Hz, C_5-H).

6,7-Methylenedioxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthoic Acid (V) 文献記載の方法⁴⁾による。

i) IV 3.51 g をニトロベンゼン 30 ml に溶解し、無水 $AlCl_3$ 4.2 g を加え、時々攪拌しながら 4 時間室温にて放置。後水蒸気蒸留にてニトロベンゼンを除去し、残留液に conc. HCl を加え析出した結晶を濾取し、メチルセロソルブ-水から再結晶。収量 2 g (57%), mp 237—240° (lit.⁴⁾ 234.5—235.5°). *Anal.* Calcd. $C_{12}H_{10}O_5$: C, 61.54; H, 4.30. Found: C, 61.35; H, 4.28. IR cm^{-1} (KBr): ν_{OH} 3640—2300, $\nu_{C=O}$ 1740, 1650, ν_{C-O} 940. UV λ_{max}^{MeOH} $m\mu$ (ϵ): 236 (18800), 275 (7600), 321 (7900). NMR δ (DMSO- d_6): 6.1 (2H, s, $-O-CH_2-O-$), 6.95 (1H, s, C_5-H または C_8-H), 7.23 (1H, s, C_8-H または C_5-H).

ii) IV 4.73 g をニトロベンゼン 50 ml に溶解し、無水 $SnCl_4$ 11 g を加え、攪拌しながら 30 分間室温にて放置。反応液を氷水中に注ぎ conc. HCl, リグロイン (bp 90—120°) を加え析出した結晶を濾取し、アセトンから再結晶。収量 4 g (85%), mp 238—240°.

6,7-Methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthoic Acid (VI) V 0.48 g を MeOH 60 ml に懸濁し、 $PdCl_2$ 0.71 g を加え、冷却下室温に保ちつつ攪拌し $NaBH_4$ 0.74 g を少量づつ添加。添加後さらに 1 時間攪拌を継続。反応液を濾過し、MeOH を留去、水を加え AcOEt にて抽出。AcOEt 抽出液は水洗、無水 Na_2SO_4 にて乾燥後 AcOEt を留去し、得られた粗結晶を MeOH から再結晶。mp 70—72° を示す物質 VI のメチルエステルを微量に得る。 *Anal.* Calcd. $C_{13}H_{14}O_4$: C, 66.65; H, 6.02. Found: C, 66.58; H, 6.11. IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{C=O}$ 1735, ν_{C-O} 930. NMR δ ($CDCl_3$): 3.77 (3H, s, $-COOCH_3$), 5.89 (2H, s, $-O-CH_2-O-$), 6.56 (2H, s, aromatic H).

前記 VI メチルエステルを AcOEt にて抽出した水層は conc. HCl を加えて酸性とし、AcOEt にて抽出。抽出液は水洗、無水 Na_2SO_4 にて乾燥後 AcOEt を留去し、得られた粗結晶を $CHCl_3$ から再結晶。収量 0.23 g (51%), mp 189.5—191°. *Anal.* Calcd. $C_{12}H_{12}O_4$: C, 65.44; H, 5.49. Found: C, 65.45; H, 5.29. IR cm^{-1} (KBr): ν_{OH} 3350—2000, $\nu_{C=O}$ 1705, ν_{C-O} 930. UV λ_{max}^{MeOH} $m\mu$ (ϵ): 237 (6500), 294 (5500). NMR δ (pyridine- d_5): 5.97 (2H, s, $-O-CH_2-O-$), 6.62 (1H, s, C_5-H または C_8-H), 6.69 (1H, s, C_8-H または C_5-H), 12.80 (1H, broad s, $-OH$).

6,7-Methylenedioxy-2-naphthoic Acid (VII) VI 330 mg に 5% Pd-C 300 mg を加え、還流冷却器を付し 200—210° で 1 時間加熱。冷後反応物をソックスレー抽出器を用い ether にて抽出。Ether 抽出液は 5% NaOH 溶液にて振とうし酸性物質を転溶させた後、希 NaOH 抽出液は conc. HCl にて酸性とし ether にて抽

7) R.B. Akin, G.S. Stamatoff, M.T. Bogert, *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 1268 (1937); L. Fieser, M. Fieser, E.B. Hershberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 2324 (1936).

8) 融点は未補正, NMR スペクトルは TMS を内部基準物質として Varian A-60D. IR スペクトルは日立分光 IRA-I 型. UV スペクトルは日立分光 EPS-3T 型および島津 QV 50. Mass スペクトルは日立 RMU-7L 型を使用。

出. Ether 抽出液は水洗, 無水 Na_2SO_4 にて乾燥後 ether 留去し, 得られた粗結晶をアセトンから再結晶, または減圧昇華法により精製. 収量 140 mg (43%), mp 248—295° (sub.). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_4$: C, 66.67; H, 3.73. Found: C, 66.41; H, 3.84. IR cm^{-1} (KBr): ν_{OH} 3300—2000, $\nu_{\text{C=O}}$ 1680, $\nu_{\text{C-O}}$ 927. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ $m\mu$ (ϵ): 245 (48600), 285 (10300), 294 (9800), 315 (3100), 335 (2900). NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$): 6.18 (2H, s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$), 7.36 (1H, s, C_5-H または C_8-H), 7.48 (1H, s, C_8-H または C_5-H), 7.75 (1H, d, $J=9$ Hz, C_4-H), 7.90 (1H, d, $J=9$ Hz, C_3-H), 8.45 (1H, s, C_1-H).

なお VII を希 NaOH 溶液に転溶させた後の ether 抽出液は無水 Na_2SO_4 にて乾燥後 ether を留去し, 残渣を昇華し微量の mp 97—99° を示す物質を捕捉. 本物質は後に IR にて同定し VIII と判明.

2,3-Methylenedioxyphthalene (VIII) i) VII 100 mg をキノリン 2 ml に溶解し, Cu 粉 15 mg を加え 3 時間還流煮沸. 冷後反応液を ether 200 ml 中に注ぎ, 汙過. 汙液を 5% HCl, 5% NaOH 溶液で順次洗滌 (原料回収 20 mg). Ether 溶液は水洗, 無水 Na_2SO_4 にて乾燥後 ether を留去し, 残渣を常圧にて昇華し精製. 収量 30 mg (37.7%). mp 97—99°.

ii) VII 300 mg, 塩基性炭酸銅 60 mg をキノリン 4 ml に溶解し, 45 分間還流煮沸. 冷後反応液を ether 400 ml 中に注ぎ, 汉過. 以下 i) と同様に処理. (原料回収 75 mg). 収量 160 mg (67%), mp 97—99°. IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C-O}}$ 940. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (ϵ): 226 (50200), 264 (4800), 274 (5000), 284 (3500), 312 (2400), 318 (2300), 325 (3600). NMR δ (CDCl_3): 5.98 (2H, s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$), 7.09 (2H, s, C_1-H , C_4-H), 7.17—7.83 (4H, m, C_5-H , C_6-H , C_7-H , C_8-H). Mass Spectrum m/e : 172 (M^+).

謝辞 本研究にあたりスペクトルのチャートを送付して戴いた広島大学理学部 林 修一教授, 福岡教育大学 矢野克巳博士に深謝致します. また Mass スペクトル測定のをとられた本学 松永春洋教授に謝意を表します.

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
95 (4) 480—483 (1975)

UDC 547.581.2'435.08 : 615.261.2.011.4 : 543.544

尿中 Tetracaine N-Oxide のガスクロマトグラフィーによる定量法

福田潤子, 百瀬 篤

競走馬理化学研究所¹⁾

Determination of Tetracaine N-Oxide in Urine by Gas Chromatography

JUNKO FUKUDA and ATSUSHI MOMOSE

Laboratory of Racing Chemistry¹⁾

(Received October 12, 1974)

Gas chromatographic method is devised for the determination of tetracaine N-oxide, a metabolite of tetracaine, in urine. Tetracaine N-oxide is converted to methyl *p*-(N-methyl-N-butylamino) benzoate by treating with trimethylanilinium hydroxide, and it shows satisfactory sensitivity to flame ionization detector. The calibration curve for quantitation is constructed with caffeine as an internal standard. Tetracaine N-oxide was separated from urine by extraction with chloroform. A known amount of this compound added to urine was recovered at the rate of *ca.* 69% by the proposed procedure.

Tetracaine (2-dimethylaminoethyl *p*-*n*-butylaminobenzoate) は局所麻酔薬として用いられている. 著者らはその尿中代謝物を検索し, tetracaine N-oxide (N-oxide) が排泄されることを報告した.²⁾ 今回その尿中排泄量を知るために, ガスクロマトグラフィー (GC) による定量法を検討し, trimethylanilinium hydroxide (TMAH) を用いる完全メチル化法で感度良く測定することができたので報告する.

1) Location: 4-37-6, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo.

2) 日本薬学会第 94 年年会, 仙台, 1974 年, p. IV-39.