メチレンジオキシおよびエチレンジオキシクマリン誘導体の合成

藤田治重, 山下正太郎

近畿大学理工学部¹⁾

Synthesis of Methylenedioxy- and Ethylenedioxcoumarin Derivatives

HARUSHIGE FUJITA and MASATARO YAMASHITA

Faculty of Science and Technology, Kinki University¹⁾

(Received December 12, 1974)

In anticipation of pharmacological activities in synthesized compounds containing methylenedioxy or ethylenedioxy groups in chemically active positions of 4-methylcoumarin derivatives, alkylenation of 4-methyl-5,6-dihydroxy-(I), 4-methyl-6,7-dihydroxy-(IV), 4-methyl-7,8-dihydroxy- (VI), and 3,4-dimethyl-7,8-dihydroxycoumarin (VIII) was examined in a noncatalytic heterogeneous reaction system, and high purity alkylenated ether derivatives corresponding to I, IV, VI, and VIII were obtained in a good yield for a short reaction period, when dimethyl sulfoxide was used as a solvent and potassium carbonate as a base.

クマリン誘導体には薬理学的に活性な化合物の存在することが古くから知られており, Bose ら²⁾ により *Eupatorium ayapana* Vent. の葉から薬理活性成分として, 7-メトキシクマリンおよび 6,7-メチレンジオキシクマリンが単離され, 新しい止血剤として効力試験が行なわれた結果, 止血効果を示すことが報告されている。しかし, メチレンジオキシクマリン類の合成については, 若干 Penfold³⁾ および福井⁴⁻⁶⁾ らが報告しているにすぎず, エチレンジオキシクマリン類の合成については全く検討されていない。

そこで今回はクマリン核の 4-位にメチル基を有する未検討のメチレンジオキシおよびエチレンジオキシクマリン誘導体の合成を試み, 以てその薬理活性を期待した。

先に, 著者らはカテコール類およびそのアリル置換誘導体と塩化メチレンならびに塩化エチレンとの反応を行ない, 著者らの創案法によれば, 対応する化合物が高収率で得られることを報告した。⁷⁻⁹⁾

そこで今回著者らは本反応をメチレンジオキシおよびエチレンジオキシクマリン誘導体の合成に拡張するため, 既報⁷⁻⁹⁾ と同様の装置ならびに方法で, 4-メチル-5,6-ジヒドロキシクマリン (I), 4-メチル-6,7-ジヒドロキシクマリン (IV), 4-メチル-7,8-ジヒドロキシクマリン (VI) および 3,4-ジメチル-7,8-ジヒドロキシクマリン (VIII) と塩化メチレンならびに塩化エチレンとの反応を, dimethylformamide (DMF) および dimethylsulfoxide (DMSO) 溶媒中, 塩基として炭酸カリウム, 水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウム存在下にて検討したので, その結果を報告する。反応装置ならびに反応方法は実験の部に記載したとおりである。

I, IV, VI および VIII と塩化メチレンならびに塩化エチレンとの反応における溶媒および塩基と収率の関係は, Table I および Table II にそれぞれ摘録する結果が得られ, Chart 1 に掲げた化合物 (II, III, V, VII, IX, X) を合成した。

1) Location: Kowakae, Higashiosaka-shi, Osaka.

2) P.K. Bose, P.B. Sen, *Ann. Biochem. Exptl. Med.*, **1**, 311 (1941).

3) A.R. Penfold, G.R. Ramage, J.L. Simonsen, *J. Chem. Soc.*, **1938**, 756.

4) K. Fukui, M. Nakayama, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **35**, 1321 (1962).

5) K. Fukui, M. Nakayama, *J. Sci. Hiroshima Univ.*, Series A-II, **26**, 131 (1963).

6) K. Fukui, M. Nakayama, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **37**, 300 (1964).

7) 藤田治重, 山下正太郎, 有合化, **32**, 467 (1974).

8) 藤田治重, 山下正太郎, 薬誌, **94**, 1156 (1974).

9) 藤田治重, 山下正太郎, 有合化, **33**, 196 (1975).

Chart 1

TABLE I. Relation among Yields, Solvents and Bases in the Methylenation

Compd. No.	Base (g)	Yield (%)			
		DMF		DMSO	
		II	IX	II	IX
I·VIII	K_2CO_3 (30)	74.0	51.6	85.7	81.9
	NaOH (10)	57.1	44.8	63.0	54.5
	KOH (10)	49.5	37.4	57.3	54.0

reaction conditions: The reactions were carried out in N_2 gas atmosphere; I (19.2 g), VIII (20.6 g), CH_2Cl_2 (25 g), solvent (200 ml), reaction time (3 hr), reaction temp. ($125 \pm 5^\circ$: oil bath temp.).

TABLE II. Relation among Yields, Solvents and Bases in the Ethylenation

Compd. No.	Base (g)	Yield (%)							
		DMF				DMSO			
		III	V	VII	X	III	V	VII	X
I	K_2CO_3 (30)	61.4	69.5	63.0	77.3	89.0	91.5	93.7	91.0
IV·VI	NaOH (10)	47.5	49.0	47.1	51.0	54.2	68.4	59.0	60.1
VIII	KOH (10)	40.4	39.7	45.0	46.5	53.6	61.0	54.9	63.8

reaction conditions: The reactions were carried out in N_2 gas atmosphere; I (19.2 g), IV (19.2 g), VI (19.2 g), VIII (20.6 g), $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$ (30 g), solvent (200 ml), reaction time (3 hr), reaction temp. ($125 \pm 5^\circ$: oil bath temp.).

以上の結果よりアルキレン化反応時の使用する溶媒および塩基の相違が収率に及ぼす影響は顕著に認められた。すなわち、Table I および Table II に示すごとく、どの塩基も炭酸カリウムより劣ることが認められ、また、DMSO を溶媒として用いると DMF よりはるかに良い結果が得られ、純度を考慮した単離収率は全般的に高く、II, III, V, VII, IX および X をそれぞれ 80% 以上の収率で得ている。一方、炭酸カリウムに対し塩基として水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムを用いて同じ反応条件で反応を行なうと、溶媒の種類にかかわらず II, III, V, VII, IX および X の収率が低下する傾向が見られた。この場合は塩基性が強くなるため、反応の進行とともにクマリン環の加水分解反応が生起するためと思われる。

以上の事実より著者らは、比較的短時間且つ好収率で高純度のメチレンジオキシおよびエチレンジオキシマリリン誘導体を得ることができ、適用範囲が広いことを見出した。以上合成した一連の化合物の薬理作用については目下検討中である。

実験の部¹⁰⁾

試薬 4-メチル-5,6-ジヒドロキシマリン (I),¹¹⁾ 4-メチル-6,7-ジヒドロキシマリン (IV),¹²⁾ 4-メチル-7,8-ジヒドロキシマリン (VI)¹³⁾ および 3,4-ジメチル-7,8-ジヒドロキシマリン (VIII)¹³⁾ は文献記載の方法にそれぞれならって調製した。アルキレン化剤 (塩化メチレン, 塩化エチレン) および溶媒は市販品を脱水後蒸留して用い, その他の試薬は市販品特級をそのまま使用した。窒素ガスは市販ボンベ入りのものを濃硫酸と塩化カルシウムで乾燥後用いた。

装置と反応方法 先端に空気抜き装置を付し, 塔頂から窒素ガスを導入することができ, 反応試料および塩基を別々の注入口から同時に添加し得る装置を備えた還流冷却器, かきまぜ機, 窒素ガス導入管および温度計を付した4つ口フラスコ内にアルキレン化剤および溶媒を入れ, 窒素を圧入し, よく攪拌しながら加温し, 所定の温度に達してから高速回転でかきまぜながら一定間隔で一定量の反応試料および塩基を滴下塔から 150 分間で添加した。添加終了後, さらに攪拌しながら半時間反応を行なった。

4-メチル-5,6-メチレンジオキシマリン (II) 反応終了後, 反応混合物をろ別し, ろ液中の溶媒を減圧下蒸留して除き, 結晶性残渣を得た。結晶性残渣は希水酸化ナトリウム, 希塩酸, 水で順次洗浄後, エタノールから再結晶して II を得た。mp 183.5—185°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1244, 1058, 907 (OCH_2O). NMR (CDCl_3) τ : 2.97—3.32 (2H, m, Ar-H), 3.86 (1H, d, $-\text{CH}=\text{C}<$), 3.92 (2H, s, OCH_2O), 7.50 (3H, s, CH_3). Anal. Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_4$: C, 64.70; H, 3.95. Found: C, 64.78; H, 3.92.

4-メチル-5,6-エチレンジオキシマリン (III) 反応混合物を II の場合と同様に処理して III を得た。mp 177—178°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1250, 1080, 930 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$). NMR (CDCl_3) τ : 2.90—3.29 (2H, m, Ar-H), 3.92 (1H, s, $-\text{CH}=\text{C}<$), 5.72 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 7.44 (3H, s, CH_3). Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4$: C, 66.05; H, 4.62. Found: C, 66.01; H, 4.67.

4-メチル-6,7-エチレンジオキシマリン (V) 反応混合物を II の場合と同様に処理して V を得た。mp 149—150°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1295, 1055, 915 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$). NMR (CDCl_3) τ : 2.97 (2H, m, Ar-H), 3.25 (1H, s, $-\text{CH}=\text{C}<$), 5.69 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 7.67 (3H, s, CH_3). Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4$: C, 66.05; H, 4.62. Found: C, 66.11; H, 4.70.

4-メチル-7,8-エチレンジオキシマリン (VII) 反応混合物を II の場合と同様に処理して VII を得た。mp 153—154°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1240, 1075, 911 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$). NMR (CDCl_3) τ : 2.97 (2H, m, Ar-H), 3.88 (1H, s, $-\text{CH}=\text{C}<$), 5.65 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 7.66 (3H, s, CH_3). Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4$: C, 66.05; H, 4.62. Found: C, 65.98; H, 4.59.

3,4-ジメチル-7,8-メチレンジオキシマリン (IX) 反応混合物を II の場合と同様に処理して IX を得た。mp 133—134°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1235, 1055, 925 (OCH_2O). NMR (CDCl_3) τ : 3.02 (2H, m, Ar-H), 3.90 (2H, s, OCH_2O), 7.73 (6H, d, $2 \times \text{CH}_3$). Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4$: C, 66.05; H, 4.62. Found: C, 66.13; H, 4.73.

3,4-ジメチル-7,8-エチレンジオキシマリン (X) 反応混合物を II の場合と同様に処理して X を得た。mp 127—128°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1240, 1050, 911 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$). NMR (CDCl_3) τ : 3.12 (2H, m, Ar-H), 5.66 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 7.72 (6H, d, $2 \times \text{CH}_3$). Anal. Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4$: C, 67.23; H, 5.21. Found: C, 67.25; H, 5.16.

謝辞 終わりにのぞみ, 本研究に際し終始御鞭撻賜った本学薬学部 田中邦喜教授, 実験の一部を担当して下さいた大島 学氏にお礼申し上げます。また試薬の一部を提供して下さいた宇部興産株式会社に深謝します。

10) 本報中のすべての融点は柳本製微量融点測定装置 MP-S2 型により測定し未補正である。赤外吸収 (IR) スペクトルは日本分光製 IR-E 型によって測定し, 核磁気共鳴スペクトル (NMR) は日立 R-20 型 (60 MHz) を使用し, tetramethylsilane を内部標準として測定した。s=singlet, d=doublet, m=multiplet.

11) K.D. Kaufman, D.W. McBride, D.C. Eaton, *J. Org. Chem.*, **30**, 4344 (1965).

12) E.B. Vliet, "Organic Syntheses," Coll. Vol. I, ed. by H. Gilman, John Wiley and Sons, Inc., New York N. Y., 1941, p. 360.

13) F.W. Canter, A.R. Martin, A. Robertson, *J. Chem. Soc.*, 1931, 1877.