

複素環式化合物の合成研究 (第311報¹⁾) Veratraldehyde の Crossed Cannizzaro
反応における Diveratryl Ether の生成ならびにその環化反応の試み

亀谷哲治, 八巻一弥, 小笠原国郎

東北大学医学部薬学科²⁾

Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. CCCXI.¹⁾ The Formation
of Diveratryl Ether in Crossed Cannizzaro Reaction of Veratraldehyde
and Trial of Its Cyclization

TETSUJI KAMETANI, KAZUYA YAMAKI, and KUNIO OGASAWARA

Pharmaceutical Institute, Tohoku University²⁾

(Received July 18, 1968)

Diveratryl ether (III), which had been obtained by the Williamson's method or by catalytic hydrogenation, was found to be formed through hydride transfer reduction in case of crossed Cannizzaro reaction. Furthermore, treatment of III with sulfuric acid gave its trimer (VI).

Veratraldehyde (I) をメタノール性水酸化カリウムの存在下 formalin による crossed Cannizzaro 反応に付すと、通常 50—70% の収率で veratryl alcohol (II) が得られるが、これとともに蒸留残渣として原料 (I) の 1/3—1/5 重量の淡褐色物質が常に残留する。本物質は veratraldehyde (I) と formalin 間の高重合物質と考えられ、構造については追求されていなかったが、メタノールより結晶化し得ることを見だし、本物質について NMR および Mass スペクトルを検討したところ diveratryl ether (III) であることを確認したのでここに報告する。

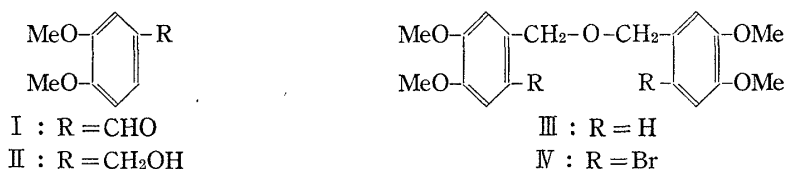


Chart 1

まず上記成績体の NMR スペクトルを検討したところ、核プロトンにもとづくシグナルが 6.83 ppm に broad singlet として、benzyl 位の methylene 基にもとづくシグナルが 4.43 ppm に singlet として、methoxyl 基にもとづくシグナルが 3.84 ppm に singlet としてそれぞれ 3:2:6 の割合でみられた。また本物質を臭素化すると 7.01 ppm, 4.59 ppm および 3.84 ppm にそれぞれ 1:1:3 の割合に変化することより芳香環が臭素化されていることは明白であり、元素分析の結果をあわせて考えると前者は diveratryl ether (III) であり、後者は 6,6'-dibromodiveratryl ether³⁾ (IV) であることが判明した。また mass スペクトル (Fig. 1) も III の分子イオンピークを示し、fragmentation もこれを支持するものであった。さらに Fordi⁴⁾ は III を濃硫酸で処理することにより 9,10-dihydro-2,3,6,7-tetramethoxyanthracene (V)⁵⁾ が生成することを報告している。

1) 第 310 報: 亀谷哲治, 菅原 勉, 福本圭一郎, 薬誌, 89, 610 (1969).

2) Location: Aobayama, Sendai.

3) 5,5'-Dibromo 誘導体の可能性もあるが、NMR スペクトルにおいて芳香核プロトンがほぼ等しい位置に出現していることよりこれらのプロトンがすべて methoxyl 基に隣接した IV と考えるのが妥当である。

4) Z. Fordi, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, 6, 191 (1955).

5) G. M. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 107, 267 (1915).

最近、梅沢⁶⁾等は Robinson⁵⁾の報告している V の生成に若干の疑問をもち、再検討の結果、trimer (VI) が主生成物であることを確認している。そこでわれわれの得た化合物 (III) の硫酸処理成績体について検討したところ明らかに trimer (VI) であった。すなわち、硫酸処理成績体はパラジウム黒⁷⁾およびクロム酸⁸⁾による脱水素反応によっても 2,3,6,7-tetramethoxyanthracene (VII) を生成せず、また NMR スペクトルにおいても 9,10-dihydroanthracene⁹⁾ の methylene 基が 3.87 ppm に singlet として出現するのに反して 3.45 および 4.65 ppm を中心として $J=14$ cps を有する典型的な AB quartet を示すこと、さらに mass スペクトル (Fig. 2) において分子イオンピークが m/e 450 にあらわれ、V は生成しておらず、trimer (VI) の生成は明白である。この際、プロモ体 (IV) を同様に硫酸処理を行なったが、trimer (VI) を得ることはできなかった。また最近、White 等¹⁰⁾は trimer とともに tetramer の生成を報告しているが、われわれの得た化合物中には tetramer を確認することはできなかった。

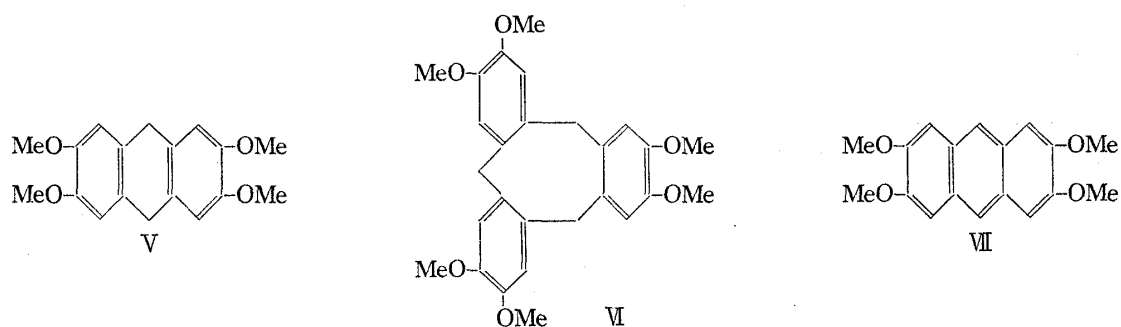


Chart 2

従来、veratryl ether (III) は Williamson 合成法¹¹⁾ および veratraldehyde (I) の接触的水素化^{4,11,12)} によって生成することが報告されているが、hydride transfer による還元である Cannizzaro 反応に際しても本物質が生成する事実を確認したことは反応機構的に興味深いことと考えられる。最後に III の利用法として IV の

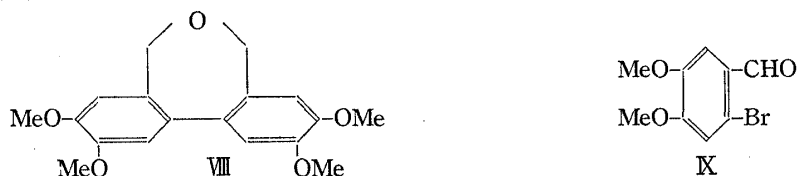


Chart 3

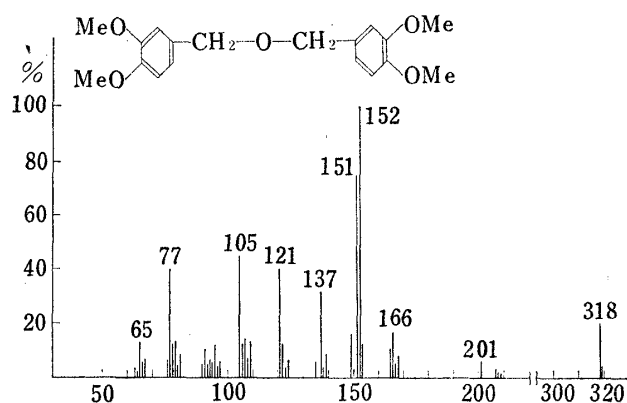


Fig. 1. Mass Spectrum of Diveratryl Ether

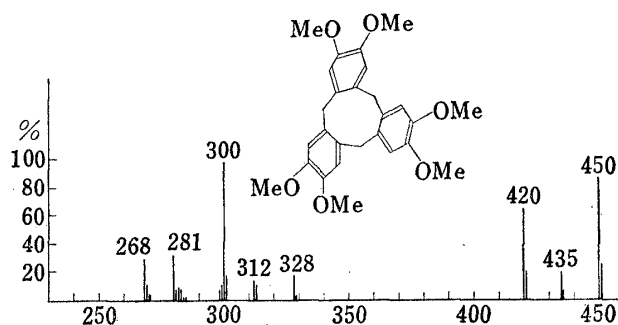


Fig. 2. Mass Spectrum of Cycloveratrylene

- 6) 梅沢文輔, 星野 修, 原 博, 大山恵子, 榎原仁作, 日本薬学会第 88 年会講演要旨集, 1968, p. 86.
- 7) A. Kamal, M. Ahmad, N. Mohd, A. M. Hamid, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **37**, 610 (1964).
- 8) V. A. Petrow, *J. Chem. Soc.*, **1946**, 884.
- 9) "Varian NMR spectra Catalog," No. 307, Varian associates, 1962.
- 10) J.D. White, B.D. Gesner, *Tetrahedron Letters*, **13**, 1591 (1968).
- 11) G. Tsatsas, *Compt. rend.*, **232**, 530 (1951).
- 12) B.O. Lindgran, *Acta Chim. Scand.*, **4**, 1365 (1950).

Ullmann 反応を試み, oxepine 環 (VIII) の合成を試みたが, 分解が著しく, 目的とする VIII は得られず, 6-bromoveratraldehyde (IX) が主生成体として得られた. この場合銅粉を加えることなく III および IV を Ullmann 反応と同じ条件下で加熱したところ, やはりそれぞれ veratraldehyde (I) および 6-bromoveratraldehyde (IX) が得られることから diveratryl 誘導体 (III) および (IV) より benzaldehyde 誘導体 (I) および (IX) が生成する機構は熱分解によるものと解釈される.

実験の部¹³⁾

Diveratryl Ether (III) KOH 120 g を MeOH 184 ml に溶解し, これに 30° 以下で攪拌下 veratraldehyde 120 g, MeOH 300 ml および 37% HCHO 90 ml の混液を滴下する. 滴下後 30 min を要して 50° まで加温し, さらに 30 min 攪拌を続ける. MeOH を減圧留去後残留物に水 120 ml を加えて塩析し, ベンゼン抽出, ベンゼン層を飽和 NaCl 水で洗浄後, Na₂SO₄ 乾燥. 溶媒留去後残留物を減圧蒸留に付し, bp 134—135° (3 mmHg) の II 71 g を得, 蒸留残留物を MeOH より再結晶し, mp 76—78° の無色プリズム晶として III 29 g を得. *Anal.* Calcd. C₁₈H₂₂O₅: C, 67.91; H, 6.97. Found: C, 68.10; H, 7.08. NMR (CDCl₃, ppm): 6.83 (6H, broad singlet, 芳香核プロトン), 4.43 (4H, singlet, 2×CH₂), 3.84 (12H, singlet, 4×OCH₃).

6,6'-Dibromodiveratryl Ether (IV) III 1 g を CHCl₃ 30 ml に溶かし, これに CH₃CO₂Na 3 g を加え, Br₂ 1 g の CHCl₃ (10 ml) 溶液を攪拌下 10° 以下で滴下. 30 min 後に CHCl₃ 層を水洗, Na₂S₂O₃ 溶液で洗浄, 再び水洗後 Na₂SO₄ 乾燥. 溶媒留去後得られる残留物を MeOH より再結晶し, mp 127—129.5° の無色針状晶として IV 1.5 g を得. *Anal.* Calcd. C₁₈H₂₀O₅Br₂: C, 45.45; H, 4.24. Found: C, 45.92; H, 4.29. NMR (CDCl₃, ppm): 7.01 (4H, broad singlet, 芳香核プロトン), 4.59 (4H, singlet, 2×CH₂), 3.84 (12H, singlet, 4×OCH₃).

Cyclotrimeratrylene (VI) III 0.2 g を conc. H₂SO₄ 1 ml に混合し 10° 以下に 2 hr 放置後水中に注加, CHCl₃ 抽出. CHCl₃ 層は水洗後, Na₂SO₄ 乾燥. 溶媒留去し黒褐色結晶を得. EtOH より再結晶し, mp 229—230° の無色微針状晶として VI 50 mg を得. *Anal.* Calcd. C₂₇H₃₀O₆: C, 71.98; H, 6.71. Found: C, 71.89; H, 6.81. NMR (CDCl₃, ppm): 6.79 (6H, singlet, 芳香核プロトン), 4.65 and 3.45 (6H, AB type quartet, *J*=14 cps, 3×CH₂), 3.79 (18H, singlet, 6×OCH₃).

謝辞 終わりにのぞみ元素分析を施行された東北大学薬学科薬品製造学教室の長谷部礼子嬢, 河上綾子嬢に深謝するとともに NMR スペクトルの測定をして頂いた本学分析センターの只野優子嬢に感謝いたします.

13) 融点未補正.