

Isoflavone 誘導体の合成 7-Hydroxy-2'-methoxy-5'-nitroisoflavone および関連化合物の合成

福島清吾, 木下政治, 野呂忠敬

静岡薬科大学¹⁾

Synthesis of Isoflavone Derivative. Syntheses of 7-Hydroxy-2'-methoxy-5'-nitroisoflavone and Related Compounds

SEIGO FUKUSHIMA, MASAHIRO KINOSHITA, and TADATOSHI NORO
Shizuoka College of Pharmacy¹⁾

(Received May 17, 1973)

The following compounds were synthesized: ω -(2-Methoxy-5-nitrophenyl)-2,4-dihydroxyacetophenone (III), ω -(2-methoxy-5-nitrophenyl)-2,4-dimethoxyacetophenone (IV), and 7-hydroxy-2'-methoxy-5'-nitroisoflavone (VI).

ニトロ基を有する isoflavone 誘導体としては、8位または4'位に置換したものがこれまでに報告されているのみである。本報においては、5'位にニトロ基を有する物質とその中間体を新らしく合成することが出来たので報告する。

Budesinsky らの方法²⁾によって合成した 2-methoxy-5-nitrophenylacetic acid (I) と resorcinol (II) を、同量の 85% リン酸と五酸化リンより生成したポリリン酸（以下 PPA と略す）中で結合させることにより mp 115° の物質 (III) を得た。このものは分子式 $C_{15}H_{18}O_6N$ に一致し、赤外線吸収スペクトル（以下 IR と略す）において、1630 cm⁻¹ にカルボニル基に基因する吸収を示し、核磁気共鳴スペクトル（以下 NMR と略す）において、6 プロトン分の芳香環プロトンの存在を示し、芳香環プロトン H_A, H_B, H_C (Chart 1 参照) の結合定数から、resorcinol の 2 位ではなく、4 位に I が縮合したこと（4 位に縮合したことは、III より誘導された後述の isoflavone (VI) の 5 位ではなく 7 位に水酸基のあることでも証明された）。また 3.80 ppm にメトキシル基 1 個、4.20 ppm に芳香環とカルボニル基にはさまれたメチレン基、さらに 12.18 ppm に分子内キレート結合を有する水酸基 1 個の存在を示すシグナルのあることから ω -(2-methoxy-5-nitrophenyl)-2,4-dihydroxyacetophenone と決定した。

III をジメチル硫酸-炭酸カリウムにてメチル化することにより、mp 148° の物質 (IV) を得た。このものは分子式 $C_{17}H_{17}O_6N$ で III のジメトキシル体に相当し、IR において水酸基にもとづく吸収がなく、1660 cm⁻¹ にカルボニル基に基因する吸収があり、NMR において、III のそれと比較するに、水酸基にもとづくシグナルが消失し、6 プロトン相当のメトキシル基のシグナルがあらたにあらわれていることから、 ω -(2-methoxy-5-nitrophenyl)-2,4-dimethoxyacetophenone と決定した。一方 IV は、resorcinol dimethyl ether (V) と I とを PPA 中縮合させることによっても得られた。

III を Suginome らの方法³⁾に準じて、ギ酸エチルと砂状ナトリウムにて処理することにより、mp 247—248° の物質 (VI) を得た。このものは分子式 $C_{16}H_{11}O_6N$ で IR において 1625 cm⁻¹ にカルボニル基にもとづく吸収が認められる。NMR においては、芳香環プロトン領域に III に認められた 6 プロトン分のシグナルの他に新たに 8.22 ppm に 1 プロトン分のシングレットが生じ、III に認められた 12.18 ppm のキレート水酸基にもとづくシグナルおよび、4.20 ppm のメチレン基に基因するシグナルの消失していることから、isoflavone が生成したものと考えられる。この構造は質量スペクトルにおいて *m/e* 136 に isoflavone (VI) の retro-Diels-Alder

1) Location: 2-2-1, Oshika, Shizuoka.

2) Z. Budesinsky, A. Srab, *Chem. Listy.*, 51, 1333 (1957); *C.A.*, 51, 17859h (1957).

3) H. Suginome, T. Iwadare, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 39, 1535 (1966).

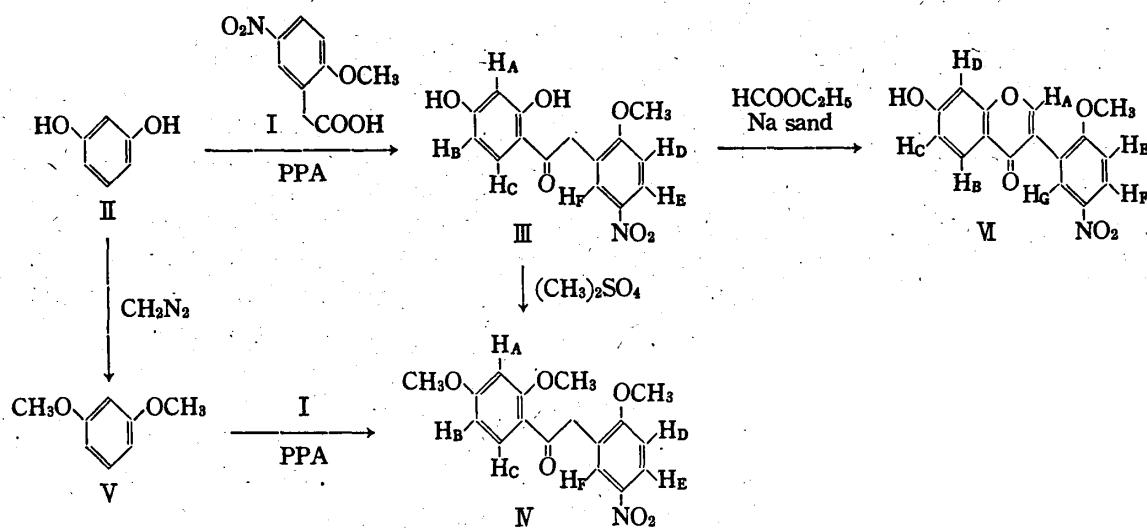


Chart 1

開裂によって生じたと考えられるピークおよび、それからさらに脱 CO した m/e 108 が顕著に認められることによっても支持される。また VI の紫外線吸収スペクトル（以下 UV と略す）は、酢酸ナトリウムを加えることによって主な吸収極大が $12 \text{ m}\mu$ 深色移動することが認められるが、塩化アルミニウムを加えることによっては吸収極大の移動が認められず、水酸基が、isoflavone の 7 位に存在し、5 位に存在しないことが明らかとなった。⁴⁾ また塩化第二鉄反応および Gibbs 氏反応⁵⁾ は共に陰性であった。以上の結果から VI の構造は 7-hydroxy-2'-methoxy-5'-nitroisoflavone と決定した。

実験の部⁶⁾

ω -(2-Methoxy-5-nitrophenyl)-2,4-dihydroxyacetophenone (III) 85% H_3PO_4 1.5 g と P_2O_5 1.5 g より生成した PPA 中に、2-methoxy-5-nitrophenylacetic acid (I) 100 mg および resorcinol (II) 70 mg を加え攪拌下、100—110°にて 1 hr 加熱、冷後過剰の氷水を加え ether にて抽出。Ether 層を NaHCO_3 aq. および H_2O にて洗浄、 Na_2SO_4 にて乾燥 ether 留去後、薄層クロマトグラフィー（以下 TLC と略す）（シリカゲル、展開溶媒 benzene: acetone=3: 1）にて分離精製。後 $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$ より再結晶。mp 115°の黄色鱗片状晶 100 mg (收率 70%)を得た。IR (KBr) cm^{-1} : 3350, 1630。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$): 212 (4.47), 231 (4.23), 282 (4.32), 313 (4.30)。Anal: Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_6\text{N}$: C, 59.40; H, 4.32; N, 4.62. Found: C, 59.21; H, 4.55; N, 4.47. NMR δ_{TMS} ppm: 3.80 (3H, s, OCH_3), 4.20 (2H, s, $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{Ar}$), 6.26 (1H, m, HA), 6.35 (1H, dd, $J=8 \text{ Hz}, J=3 \text{ Hz}$, HB), 6.87 (1H, dd, $J=8 \text{ Hz}, J=1 \text{ Hz}$, HD), 7.63 (1H, dd, $J=8 \text{ Hz}, J=1 \text{ Hz}$, HC), 7.92 (1H, m, HF), 8.00 (1H, dd, $J=8 \text{ Hz}, J=3 \text{ Hz}$, HE), 9.00 (1H, br, OH), 12.18 (1H, s, OH···O=C)。

ω -(2-Methoxy-5-nitrophenyl)-2,4-dimethoxyacetophenone (IV) i) Acetone 20 ml K_2CO_3 1 g, III 50 mg, $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ 100 mg を加え 8 hr 還流、冷後 K_2CO_3 をろ去。Acetone を留去後 ether を加え 5% NaOH aq. および H_2O にて洗浄。 Na_2SO_4 にて乾燥。Ether 留去後 MeOH より再結晶。mp 148°の淡黄色小針状晶 39 mg (收率 71%)を得た。IR (KBr) cm^{-1} : 1660。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$): 229 (4.17), 269 (4.03), 307 (4.11)。Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{N}$: C, 61.63; H, 5.17; N, 4.23. Found: C, 61.61; H, 5.18; N, 4.38. NMR δ_{CDCl_3} ppm: 3.79 (6H, s, OCH_3), 3.88 (3H, s, OCH_3), 4.22 (2H, s, COCH_2-Ar), 6.40 (1H, m, HA), 6.47 (1H, d, $J=8 \text{ Hz}, J=3 \text{ Hz}$, HB), 6.83 (1H, dd, $J=8 \text{ Hz}, J=1 \text{ Hz}$, HD), 7.73 (1H, dd, $J=8 \text{ Hz}, J=1 \text{ Hz}$, HC), 7.95 (1H, m, H); 8.05 (1H, d, $J=8 \text{ Hz}, J=3 \text{ Hz}$, HE)。

ii) PPA に I 160 mg および resorcinol dimethyl ether (V) 110 mg を加え、100—120°にて 2 hr 加熱、冷後過剰の氷水を加え、ether 抽出。Ether 層を NaHCO_3 aq., H_2O にて洗浄。 Na_2SO_4 にて乾燥、ether 留去後 MeOH より再結晶。mp 148°の淡黄色小針状晶 16 mg (收率 6.4%)を得た。元素分析、IR、混融により III の dimethoxy 体 IV と同定。

2'-Methoxy-5'-nitrophenyl-7-hydroxyisoflavone (VI) III 100 mg を乾燥 ethyl formate 12 ml に溶解し、

4) R.M. Horowitz, L. Jurd, *J. Org. Chem.*, 26, 2446 (1961).

5) Gibbs, *J. Biol. Chem.*, 72, 649 (1927); 富田真雄, 上尾庄次郎, 薬誌, 61, 449 (1941).

6) 融点は未補正。

N_2 気流中、氷一食塩寒剤にて冷しながら攪拌下砂状 Na 200 mg に滴下、黄色沈殿物析出、そのまま一夜冰室に放置後反応液に氷水を加え、dil.-HClaq. にて酸性とし、減圧下 ethyl formate を留去、残留水溶液を ether にて抽出。水洗、 Na_2SO_4 にて乾燥、TLC (シリカゲル：展開溶媒 benzene: acetone=3: 1) にて分離精製。EtOH-H₂O より再結晶。mp 247—248° の淡黄色鱗片状晶 12.5 mg (収率 12%)を得た。塩化第二鉄反応(陰性)、Gibbs 氏反応(陰性)。IR (KBr) cm^{-1} : 3350, 1625。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{ECD}}$ m μ ($\log \epsilon$): 242 (4.52), 250 (4.51), 305 (4.42)。Mass Spectrum m/e : 313 (M $^+$), 296 (M $^+$ -OH), 282 (M $^+$ -OCH₃), 266 (M $^+$ -NO₂, H), 252 (M $^+$ -NO₂, CH₃), 236 (M $^+$ -NO₂, OCH₃), 137 (M $^+$ -176), 136 (M $^+$ -177), 108 (M $^+$ -205)。NMR_{TMS} ppm: 3.78 (3H, s, OCH₃), 6.79 (1H, m, H_B), 6.85 (1H, dd, $J=8$ Hz, $J=3$ Hz, H_C), 7.20 (1H, dd, $J=8$ Hz, $J=1$ Hz, H_E), 7.83 (1H, dd, $J=8$ Hz, $J=1$ Hz, H_B), 8.09 (1H, m, H_G), 8.17 (1H, dd, $J=8$ Hz, $J=3$ Hz, H_F), 8.22 (1H, s, H_A), 10.60 (1H, s, OH)。

謝辞 本研究にあたり元素分析、質量スペクトルを担当された本学分析センターの方々に感謝いたします。