

複素環式化合物の合成研究 (第 490 報¹⁾) Pschorr 反応による 7 員環生成の試み

亀谷哲治, 平田尚司, 渋谷 皓

東北大学薬学部²⁾

Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. CDXC.¹⁾ Synthetic Approach to Seven-membered Ring System by Pschorr Reaction

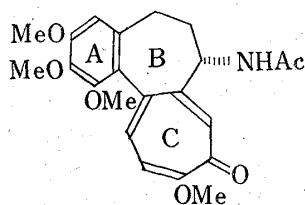
TETSUJI KAMETANI, SHOJI HIRATA and SHIROSHI SHIBUYA

Pharmaceutical Institute, Tohoku University²⁾

(Received February 7, 1972)

After diazotization of aminoketone derivative (V) in a usual way, the diazotized salt was decomposed without a catalyst at 70° for 1 hr. The chromatography of the resulting products on silica gel did not afford a phenolic ketone (VII), but gave a seven-membered product (VI), acetyl derivative (VIII), and dienone (IX). On the other hand photo-Pschorr reaction gave only the phenolic ketone (VII).

Colchicine (I) は 1820 年に Pelletier および Caventou により *Colchicum autumnale* LINNÉ から単離され,³⁾ 1949 年に正しい構造式 (I) が Šantavý により提出され,⁴⁾ さらに Pepinsky の X 線解析により確立された。⁵⁾ その構造は 7 員環の B 環とトリポロン骨格の C 環を有する特異なアルカロイドで, これまで 7 種の合成法が報告されている。^{6—12)} さらに最近 Pschorr 反応を用いた合成法も報告されているが,¹³⁾ Pschorr 反応においてジ



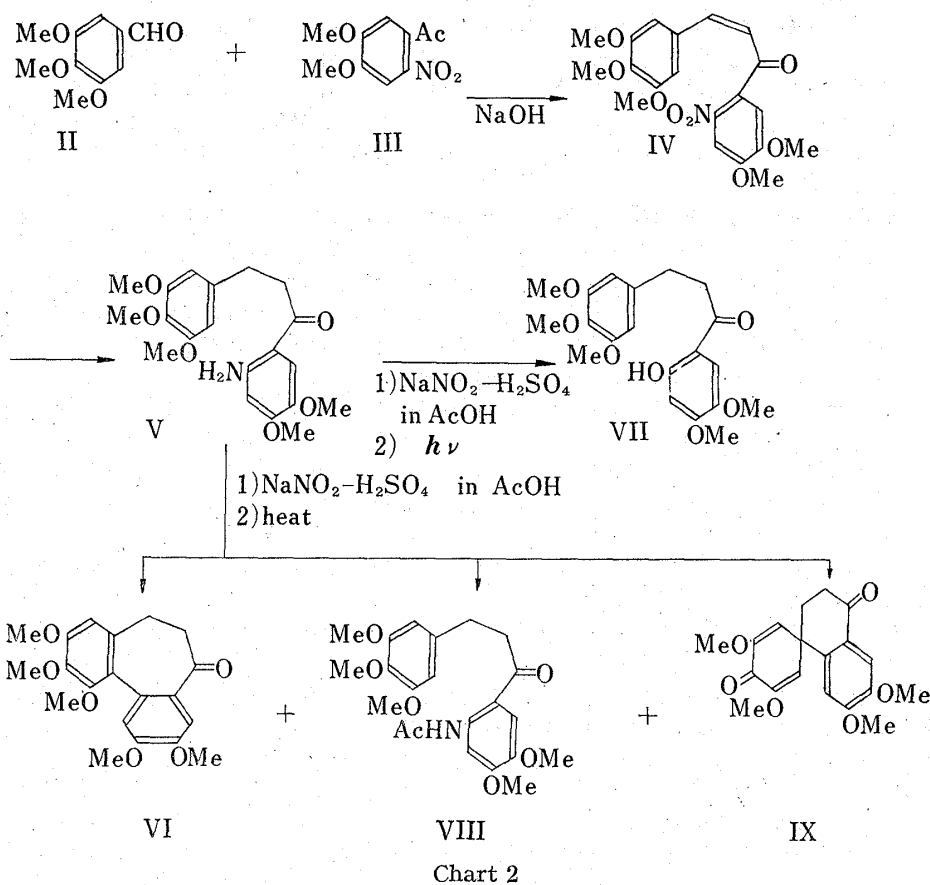
I
Chart 1

アゾニウム塩の熱による分解と光による分解では相異があるという報告もあるので,¹⁴⁾ 著者らはジアゾニウム塩の光分解による Pschorr 反応を検討し, コルヒチンに関連ある 7 員環の生成反応について検討した。

まず 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (II) と 4,5-dimethoxy-2-nitroacetophenone (III) を水酸化ナトリウムの存在下縮合させて chalcone (IV) とし, 10% パラジウム-炭素の存在下接触還元にし aminoketone 体 (V) とした。V を常法によ

りジアゾ化後 5—10° で Pyrex filter を使用し Hanovia 水銀ランプ (450 W) により 4 時間光照射したところ

- 1) 第 489 報: T. Kametani, K. Okui, M. Koizumi, *J. Heterocyclic Chem.*, in press.
- 2) Location: Aobayama, Sendai.
- 3) P.J. Pelletier, J. Caventou, *Ann. Chim. Phys.*, **14**, 69 (1820).
- 4) J. Čech, F. Šantavý, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **14**, 532 (1949).
- 5) M.V. King, J.L. De Vries, R. Pepinsky, *Acta Cryst.*, **5**, 437 (1952).
- 6) J. Schreiber, W. Leimgruber, M. Pesaro, P. Schudel, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.*, **71**, 637 (1959); J. Schreiber, W. Leimgruber, M. Pesaro, P. Schudel, T. Threlfall, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, **44**, 540 (1961).
- 7) E.E. van Tamelen, T.A. Spencer, Jr., D.S. Allen, Jr., R.L. Orvis, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 6341 (1959).
- 8) T. Nakamura, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **10**, 299 (1962).
- 9) R.B. Woodward, "The Harvey Lectures," Series, **59**, 1963—1964, p. 31.
- 10) A.I. Scott, F. McCapra, J. Nabney, D.W. Young, A.J. Baker, T.A. Davidson, A.C. Day, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3040 (1963); A.I. Scott, F. McCapra, R.L. Buchanan, A.C. Day, I. G. Wright, D.W. Young, *Tetrahedron*, **21**, 3605 (1965).
- 11) J. Martel, E. Toromanoff, C. Huynh, *Compt. Rend.*, **258**, 243 (1964).
- 12) 飛永精照, 小谷栄一, 第 12 回天然有機化合物討論会講演要旨集, 仙台, 1968, p. 259.
- 13) S. Kaneko, M. Matsui, *Agr. Biol. Chem.*, **32**, 995 (1968).
- 14) T. Kametani, M. Koizumi, K. Fukumoto, *Chem. Commun.*, **1970**, 1157.



目的とする 7 員環閉環体 (VI) は得られず、phenol 性 ketone 体 (VII) を 96 % の高収率で得た。また aminoketone 体 (V) を常法によりジアゾ化後 70° で 1 時間熱分解に付したところ VII は得られず、VI, acetyl 体 (VIII), ならびに dienone 体 (IX) を得た。

なお ketone (VII) の赤外線吸収 (IR) スペクトルは 1627 cm^{-1} に水素結合して低波数側にシフトしたカルボニル基の吸収を示し、マススペクトルのフラグメントピークも Chart 3 のようによくこの構造を支持している。

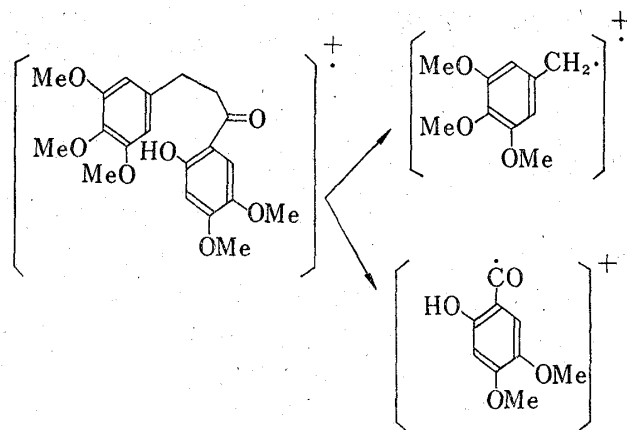
以上の結果 aminoketone 体 (V) の光 Pschorr 反応では 96% の高収率で phenol 性 ketone 体

(VII) が得られ、7 員環の生成は認められなかったが、熱分解による Pschorr 反応では目的とする 7 員環閉環体 (VI) と共に dienone 体 (IX) の得られることが判明した。

実験の部¹⁵⁾

3,4,5,4',5'-Pentamethoxy-2'-nitrochalcone (IV) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyde (II) 5.0 g を benzene 200

15) 本実験に際し、融点は硫酸浴および柳本融点測定装置を使用し、すべて未補正である。また紫外線吸収スペクトルは日立 120 型を使用し、赤外線吸収スペクトルは日立 EPI-S₂ 型を使用した。核磁気共鳴スペクトルは日立 H-60 型を使用し、内部基準物質として tetramethylsilane を用いた。また質量スペクトルは日立 RMU-7 型を使用した。



ml に溶解し, NaOH 2.0 g を加え, これに 4,5-dimethoxy-2-nitroacetophenone (III) 6.6 g を benzene 800 ml に溶かした溶液を 2.5 hr を要して滴下, 20 hr 攪拌後 benzene 溶液を 10% HCl および水で洗浄, Na₂SO₄ 乾燥後溶媒を留去すると黄色固形物を得. 本品をシリカゲル 100 g を用いてクロマトグラフィーに付し, C₆H₆-CHCl₃ (75:25) の流分より黄色針状晶 (IV) 4.5 g を得. mp 210—211° (C₆H₆). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1650 (C=O). NMR (τ) (CDCl₃): 6.16 (9H, s, 3×OCH₃), 6.04, 6.00 (6H, each s, 2×OCH₃), 3.32 (2H, s, Ar-H), 3.25, 3.05 (2H, each d, -CH=CH-), 2.33 (2H, s, Ar-H). Anal. Calcd. C₂₀H₂₁O₈N: C, 59.55; H, 5.25; N, 3.47. Found: C, 59.66; H, 5.20; N, 3.46.

3,4,5-Trimethoxyphenethyl 4,5-Dimethoxy-2-aminophenyl Ketone (V) Chalcone (IV) 4.5 g を AcOH 500 ml に溶解し, 10% Pd-C 1.2 g を加え 60° で計算量の H₂ を吸収するまで振盪し, 反応後触媒を濾過し, 濾液を 28% NH₄OH でアルカリ性とし, CHCl₃ で抽出. CHCl₃ 層を水洗, Na₂SO₄ 乾燥後溶媒を留去すると褐色鉛状物を得. 本品をシリカゲル 100 g を用いたクロマトグラフィーで精製し淡黄色針状晶 (V) 4.0 g を得. mp 136—137° (MeOH). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1632 (C=O). Mass Spectrum m/e : 375 (M⁺). Anal. Calcd. C₂₀H₂₅O₆N: C, 63.98; H, 6.71; N, 3.73. Found: C, 63.61; H, 6.62; N, 3.96.

3,4,5-Trimethoxyphenethyl 2-Hydroxy-4,5-dimethoxyphenyl Ketone (VII) Aminoketone 体 (V) 2.1 g を AcOH 20 ml および 5% H₂SO₄ 55 ml に溶解し, 10% NaNO₂ 4.6 ml を 0—5° で攪拌下滴下, さらに同温度で 1 hr 攪拌後, 冷水 900 ml で希釈し, これを 5—10° で Pyrex filter を用いて 450 W Hanovia 水銀ランプにより 4 hr 照射後, CHCl₃ で抽出, CHCl₃ 層を水洗, Na₂SO₄ 乾燥後溶媒を留去し黄色固形物を得. 本品をシリカゲル 60 g を用いたクロマトグラフィーで精製し, C₆H₆-CHCl₃ (65:35) の流分より黄色プリズム晶 (VII) 1.9 g を得. mp 136—137° (MeOH). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1627 (C=O). Mass Spectrum m/e : 376 (M⁺). Anal. Calcd. C₂₀H₂₄O₇: C, 63.82; H, 6.43. Found: C, 63.71; H, 6.22.

Aminoketone 体 (V) のジアゾニウム塩の熱分解反応 Aminoketone 体 (V) 1.0 g を 5% H₂SO₄ 27 ml および AcOH 20 ml に溶解し, 10% NaNO₂ 2.5 ml を 0—5° で攪拌下滴下, さらに 1 hr 攪拌したのち, 水浴上加温して徐々に温度を上昇させ, 70° に 1 hr 保つ. 冷後水を加え CHCl₃ で抽出, 水洗, Na₂SO₄ 乾燥後溶媒を留去し褐色鉛状物 800 mg を得. これをシリカゲル 20 g を用いたクロマトグラフィーに付し, C₆H₆-CHCl₃ (60:40) の留分より 7 員環閉環体 (VI) 30 mg を黄色粉末として得. mp 187—188° (ether). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1660 (C=O). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ : 253, 276. NMR (τ) (CDCl₃): 3.54, 3.39, 2.895 (3H, each s, Ar-H). Anal. Calcd. C₂₀H₂₂O₆: C, 67.02; H, 6.19. Found: C, 66.88; H, 6.07.

次に C₆H₆-CHCl₃ (30:70) の流分より acetyl 体 (VIII) 180 mg を得. mp 160—161° (MeOH). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1680 (C=O), 1640 (NHCO). NMR (τ) (CDCl₃): 7.78 (3H, s, COCH₃), 3.55 (2H, s, Ar-H), 2.70 (2H, s, Ar-H). Mass Spectrum m/e : 417 (M⁺).

さらに C₆H₆-CHCl₃ (15:85) の流分より dienone 体 (IX) 60 mg を赤色粉末として得. mp 230—231° (C₆H₆-hexane). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1670 (C=O), 1658 (CO). Mass Spectrum m/e : 344 (M⁺). NMR (τ) (CDCl₃): 6.30, 6.18, 6.14, 6.08 (12H, each s, 4×OCH₃), 3.95 (1H, s, C=CH), 3.48 (1H, s, C=CH), 3.32, 2.45 (2H, each s, Ar-H). Anal. Calcd. C₁₉H₂₀O₆: C, 66.27; H, 5.85. Found: C, 65.88; H, 6.13.

謝辞 元素分析, 核磁気共鳴スペクトル, 質量スペクトルの測定の労をとられた東北大学薬学部中央分析室河上綾子, 吉田知愛子, 氏家愛子嬢, 大内利充氏に深謝する.