

## 256. 藤澤俊郎, 出口義雄: 医薬品原料としてサフロールの利用研究 (第7報\*)

## その1\*\* 3,4-Methylenedioxybenzyl Methyl Ketone の新合成法

Toshiro Fujisawa and Yoshio Deguchi: Studies on the Utilization of Safrole as Medical Raw Material. VII. (1). New Syntheses of 3,4-Methylenedioxybenzyl Methyl Ketone.

(Institute of Pharmaceutical Resources\*\*\*)

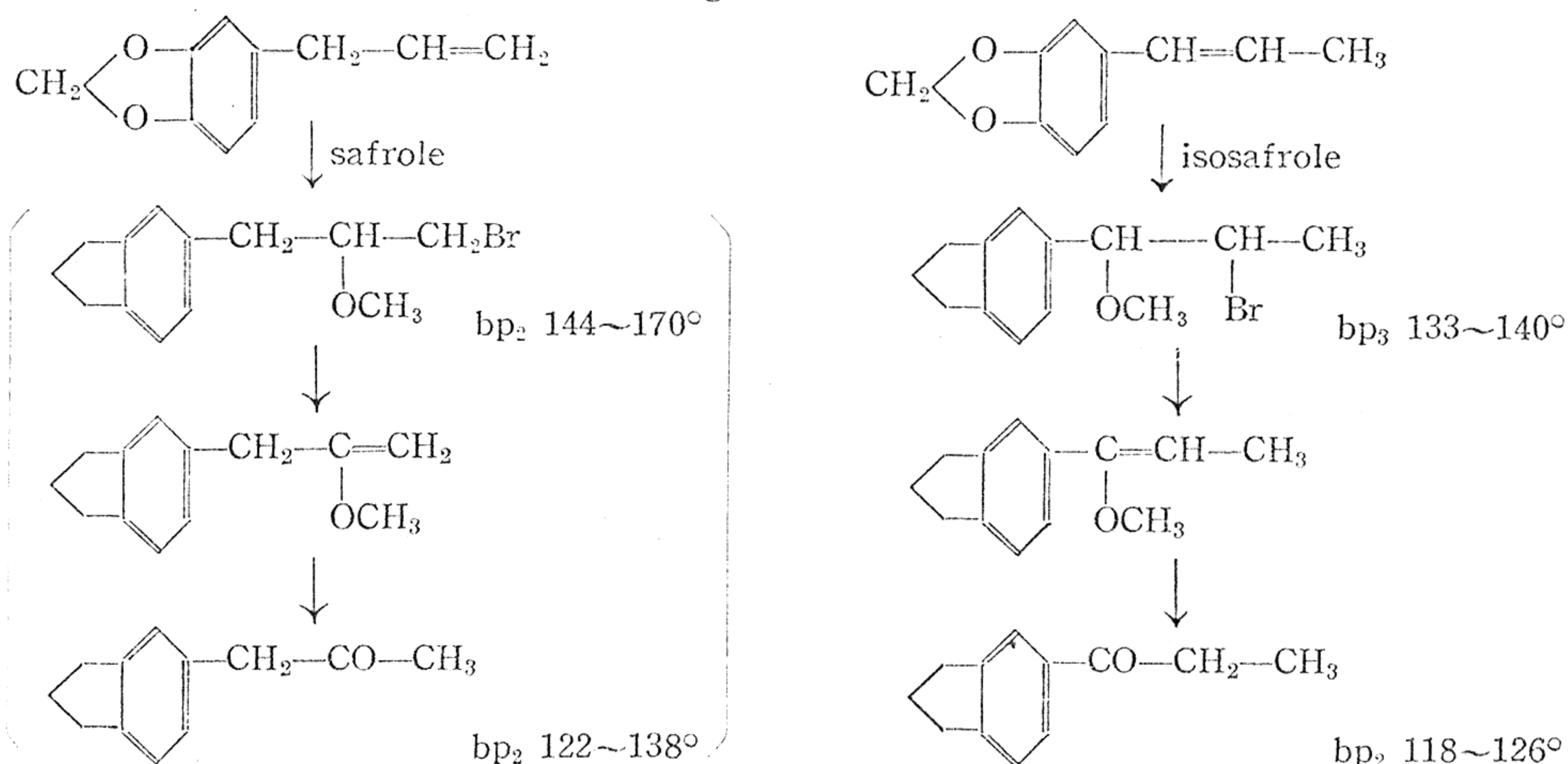
先きに菅沢及び協力者等は isosafrole を原料として 3,4-methylenedioxypropiofenone を得量よく得, これを原料として医薬品を対象として数種の化合物の合成に就いて報告されている。

今回我々は菅沢教授の示唆により, 3,4-methylenedioxybenzyl methyl ketone を原料とする種々なる化合物の合成を企て, 先づその原料たる ketone 体の合成法を検討の結果, 新しい方法と考えられる製法を見出し茲に報告する。

Paolini, Luzzi<sup>1)</sup> 及び協力者は isosafrole に酢酸水銀溶液を 40 日間反応せしめ 3,4-methylenedioxybenzyl methyl ketone を得, 又同氏等は isosafrole に酢酸水銀溶液を 10~20 日間反応せしめて得た isosafrole glycol を塩化亜鉛或いは 20%硫酸で処理する事により, 求める ketone を得ているが何れも収量の記載なく, 又 Paul, Höring<sup>2)</sup> は isosafrole の dibromo 体をアセトン中, 炭酸石灰で  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -bromodihydroisafrole となしアルコール性苛性カリで isosafrole oxide となし, そのものを加熱して ketone 体を得ている。最近 Elks, Hey<sup>3)</sup> は piperonal を出発原料とし ethyl  $\alpha$ -bromopropionate を作用せしめ同様に ketone 体を得ている。

我々は先づ Fig. 1 の如く safrole にメタノール中, ブロム及び硝酸銀を作用せしめ<sup>4)</sup>, メトオキシ基とブロム基を導入し, 以下これをメタノール性カリ, 20%塩酸で処理し目的の ketone を得んとした。最初予備実験として Fig. 1 の如く isosafrole について平行的に行つたところ isosafrole から 32%の収量で ketone 体即ち 3,4-methylenedioxypropiofenone の留分が得られ, その oxime, semicarbazone は夫々 mp 102~104°, mp 187~188° を示し文献値とよく一致した。併し乍ら此等の反応を safrole について行つた場合第一段階で safrole の回収が多く, しかも methoxy, bromo 体としての定沸点留分が得られず一応その沸点附近の留分をそのまま 20%メタノール性カリ, 20%塩酸で処理したが最後の ketone 体に於いても同様定沸点留分が得られず, その沸

Fig. 1



\* 第6報: 小原, 岡田, 出口: 本誌 72, 939 (1952).

\*\* : 1952 年 5 月日本薬学会東京例会にて発表.

\*\*\* Koganei-machi, Kitatama-gun, Tokyo-to.

1) Paolini, Luzzi: Ber. 36, 3580.

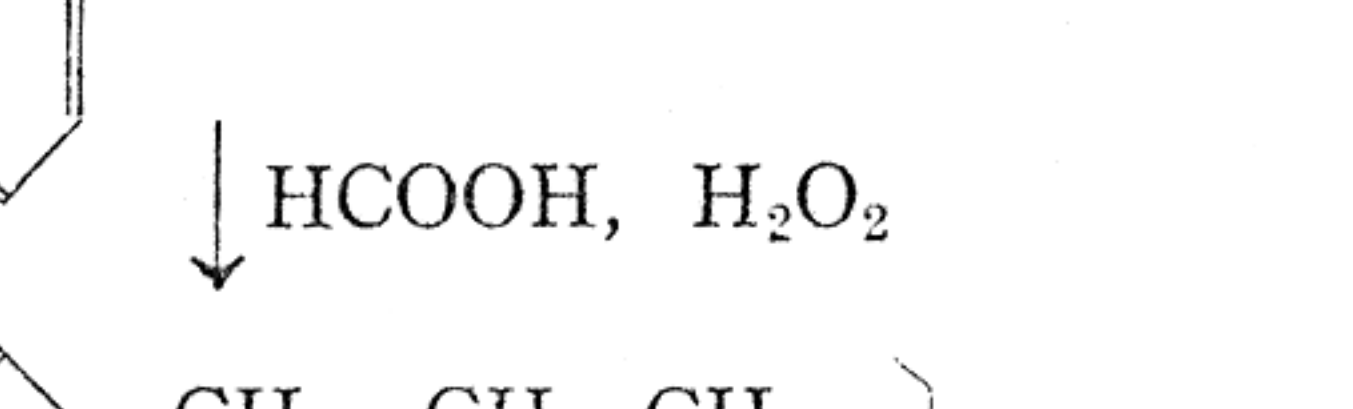
2) Paul, Höring: Ber. 38, 3469.

3) Elks, Hey: J. Chem. Soc. 1943, 15.

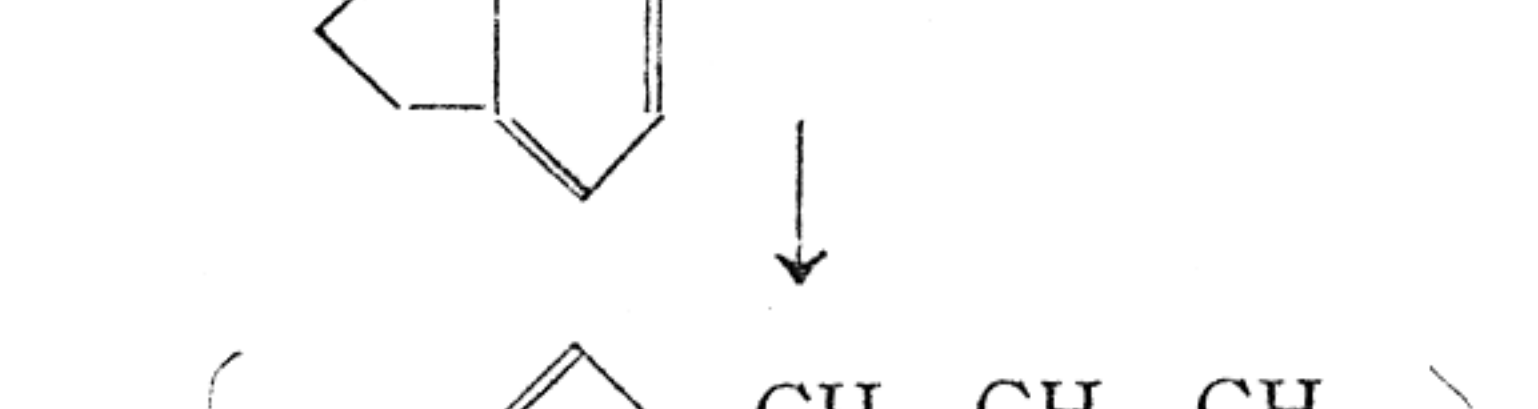
4) 赤星, 矢萩: 本誌 69, 569.



菅沢, 鈴田<sup>5)</sup> は piperonyl glycol の製法として Fig. 2 に示す如く safrole に義酸及び過酸化水素を作用せしめ, 次いで苛性ソーダで処理する事により glycol を収量よく得られた. 我々はこの方法を参考として Fig. 2 の如く isosafrole に義酸中過酸化水素水を作用せしめ得たる isosafrole glycol ester と考えられる油分を, 次いで硫酸で加水分解, 脱水を行い求むる 3,4-methylenedioxybenzyl methyl ketone を比較的収量良く得る事が出来, その oxime, semicarbazone も夫々 mp 85~88°, mp 162~163° を示し文献記載の値と一致した.



piperonyl glycol



bp<sub>2</sub> 108~112°  
 oxime : mp 85~88° (文献値 86~88°)  
 semicarbazone : mp 162~163° (文献値 163°)

## 実 験 の 部

**3,4-Methylenedioxybenzyl methyl ketone** 30%過酸化水素水 34 g, 市販義酸 (80%) 150 g の混液を, isosafrole 32.4 g を 120 cc のアセトンに溶解せる液に水で冷却しつつ 40° を超えない温度で滴下, 滴下後そのまま約 2 時間攪拌を続けた後, 室温に放置. 1 夜放置後可及的低温下に義酸及びアセトンを減圧留去. 残留油分 61 g. 得た油分 30 g を取り, これにメタノール 30 cc, 15%硫酸 180 g を加え沸騰水浴上攪拌下 3 時間加熱, 冷後エーテルで抽出, エーテル抽出液は最初水, 5%苛性ソーダ液で 2 回以上最後に再び水で洗滌後脱水芒硝で乾

30% $\text{H}_2\text{O}_2$ (mol)	Glycolation				Hydrolysis		Yield from isosafole
	Dropping		After dropping				
	temp.	time	temp.	time			
2	36°	30 min.	30~48°	5 hr.	20% $\text{H}_2\text{SO}_4$	3 hrs.	38
					10% "	"	47
					" "	"	40
2.2	30°>	60	40~46°	7	20% $\text{HCl}$	"	42
					15% $\text{H}_2\text{SO}_4$	"	49
					20% "	"	41
					15% "	"	43
1.5	30°>	30	40°	2	" "	"	53
					" (*)	"	58
1.5	37~38°	40	38~40°	1	" (*)	"	59
					" (*)	1.5	60
					" "	3	57
1.5	24~37°	30	36~38°	1	" "	1.5	57
					" (*)	3	60
					(**)		55
1.25	30°>	10	30~32°	1	15% $\text{H}_2\text{SO}_4$ (*)	1.5	61

alcohol 添加.      (\*\*) 20%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  に 30 分間滴下水蒸気蒸留.

5) 菅沢, 鈴田: 本誌 **71**, 1159 (1951), 参照 Swern: J. Am. Chem. Soc. **67**, 1786 (1945).



燥, エーテル留去後減圧蒸留す.  $bp_2$  108~112°, 得量 10.3 g (58%). oxime: mp 85~88°, semicarbazone: mp 162~163°. semicarbazone  $C_{11}H_{13}O_3N_3$  計算値 C 56.17, H 5.53, N 17.83, 実験値 C 55.66, H 5.43, N 18.05.

Table I に本反応をグリコール化と加水分解の二つに分け, 種々の条件下に於ける状態を示す. 結論としてグリコール化に於いて実験例 (I), (II) に示す如く safrôle に対する条件下では強過ぎる観があり, isosafrole は safrôle よりもグリコール化され易く, 実験例 (III), (IV), (V), (VI) に示す如くそれ以下の条件下で充分である. 加水分解に於いては同一条件下にグリコール化せる検体につき使用鉍酸の種類, 濃度について検討したが大差なく, 時間は一応3時間と定めて行つたが1時間半でも充分であつた. 溶解補助剤として加水分解の際のアルコールの添加は若干の得量の向上を見た. 加水分解実験例 (15) として 20%硫酸に過熱水蒸気を通じ乍ら一方よりグリコール化せる油分を滴下, 加水分解して得た ketone を水蒸気蒸留によつて得る方法を試みたが ketone の沸点が高い為か収量は良くなかつた.

医薬資源研究所

### Summary

Hydrogen peroxide solution was applied to isosafrole in formic acid and the oil thereby obtained, assumed to be isosafrole glycol ester, was submitted to hydrolysis and dehydration with sulfuric acid from which the objective 3,4-methylenedioxybenzyl methyl ketone was obtained in approx. 60% yield.

(Received May 28, 1954)

#### 257. 藤澤俊郎, 出口義雄: 医薬品原料としてサフロールの利用研究 (第7報) その2\* 1-[3'-( $\beta$ -Diethylaminoethoxy)-phenyl]-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline 及びその 3,4-Dihydro 誘導体の合成研究

**Toshiro Fujisawa and Yoshio Deguchi:** Studies on the Utilization of Safrôle as Medical Raw Material. VII. (2). Synthesis of 1-[3'-( $\beta$ -Diethylaminoethoxy)-phenyl]-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline and Its 3,4-Dihydro Derivatives.

(Institute of Pharmaceutical Resources)

先に小原及び協力者等はサフロールより誘導される  $\alpha$ -methyl- $\beta$ -methoxy- $\beta$ -(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethylamine を原料として diethylaminoethyl 基を有するイソヒノリン類を合成し, 題記前者の化合物 (VII) がパパベリンと同等の鎮痙作用を有していることを報告した<sup>1,2)</sup>. 今回我々は菅沢教授の示唆によりこの化合物を別途の方法により合成せんと試み, 先に報告した 3,4-methylenedioxybenzyl methyl keton を原料として次の工程により合成した.

先ず oxime となしアルコール溶媒中ナトリウムで還元するか或いは Leuckart 反応により  $\beta$ -3,4-methylenedioxyphenylisopropylamine (I) を得る. (I) に 3-benzyloxybenzoic acid chloride を反応させて酸アミド (II) になし, これを常法により閉環して 1-(3'-benzyloxyphenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-6,7-methylenedioxyisoquinoline (III) を得た. (III) をパラジウム炭を触媒として脱水素を行い, 1-(3'-benzyloxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (VI) を 33%の収量で得, 第6報<sup>1)</sup> で得たものと混融するに融点降下を認めず, 次いで目的物 (VII) を合成した. これらの工程中, 脱水素の工程以外は比較的好収量で得ることが出来る.

次に (III) 化合物をそのまま加水分解し (IV) を得. このものに diethylaminoethyl chloride を反応せしめ, 題記後者の化合物 (V) を得た. このものは赤褐色飴状物質として得られ, 塩酸塩は吸湿性にして結晶として得が

\* 1954 年 4 月日本薬学会年会にて発表.

1) 小原, 岡田, 出口: 本誌 72, 939 (1952).

2) 田村: 1952 年 4 月日本薬学会年会にて発表.