(日本化学会誌, 1976, (10), p. 1648~1649)

ビス(アリールオキシメチル)エーテル類の合成

(1976年4月8日受理)

藤田 治重*・尾原 嘉男**

1 緒 言

古く、湖浜¹⁾は数種のビス(フェノキシメチル)エーテル類を合成して、その薬理的活性を期待したが、ニトロ化合物に立毛、不安、流涙など多少の効果が認められたに過ぎないことを報告している。その後 Rieche²⁾や Head³⁾らは数多くのビス(フェノキシメチル)エーテル類を合成しているが、いずれも低収率なもので、その詳細については報告されていない。

しかしながら、ビス(フェノキシメチル)エーテル類は合成化学上有用な中間物質として近年注目を集めていることから、より有利な合成法が望まれる。

さきに、著者らはモノフェノール類とビス(クロロメチル)エーテルから著者らの改良法によって対応するビス(フェノキシメチル)エーテル類が比較的好収率で得られることを報告した⁴⁾。

そこで、この方法の一般性を高め、ビス(アリールオキシメチル)エーテル類の合成に拡張するため、既報⁴⁾と同様の装置ならびに方法によって、*p*-クロロフェノール [1a]、ペンタクロロフェノール [1b]、2,4,6-トリプロモフェノール [1c]、*p*-ヒドロキシ安息香酸エチル [1d]、4-ヒドロキシ-2-メトキシベンズアルデヒド [1e]、1-ナフトール [1f]、2-ナフトール [1g] およびカタコール [1h] などと、ビス(クロロメチル)エーテルとの反応をジメチルスルホキシド (DMSO) 溶媒中、塩基として水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムの存在下に行なった。

2 結果および考察

無触媒不均一反応系における [1a~h] とビス(クロロメチル)エーテルとの反応を窒素気流下で極性非プロトン溶媒である DMSO を用いて行ない、それぞれ対応する化合物 [2a~h] を合成し、表 1 に示すような結果を得た。

表 1 に示したように既報⁴⁾と同様に [1a~h] とビス(クロロメチル)エーテルとを DMSO 中で徐々に反応させて、反応成分の濃度が反応中に大幅に増加することがないように制御すれば、フェノールの種類によって収率に多少の差は見られるものの、70% 以上の収率で [2a~h] が得られた。これは DMSO の溶媒効果によってフェノキシドイオンの求核性が増加するために高収率をもたらしたものと考えられる。

本実験の結果から、著者らの方法によれば、従来の文献^{1)~3)}に

例を見ない高収率でビス(アリールオキシメチル)エーテル類が得られることがわかった。

3 実 験

3.1 試 薬

ビス(クロロメチル)エーテル⁵⁾および 4-ヒドロキシ-2-メトキシベンズアルデヒド [1e]⁵⁾は文献記載の方法にそれぞれなられて調製した。DMSO は市販一級品を脱水後蒸留して用い、その他の試薬は市販特級品をそのまま使用した。窒素ガスは市販ボンベ

Table 1 Synthesis of bis(aryloxymethyl) ethers

[1]	Base	Yield(%) of [2]	mp(°C)	(Lit ²⁾³⁾ mp(°C)
a	{NaOH KOH}	88.5 90.0	52.5~53.0 ^{a)}	51.5~52.0 ²⁾
b	{NaOH KOH}	81.0 80.9	222.0 ^{b)}	221.5~222.0 ³⁾
c	{NaOH KOH}	82.5 85.1	206.0 ^{c)}	205.0~206.0 ³⁾
d	{NaOH KOH}	83.5 83.7	60.0~60.5 ^{a)}	59.0~60.0 ³⁾
e	{NaOH KOH}	73.9 72.9	127.0~128.0 ^{a)}	126.0~127.5 ³⁾
f	{NaOH KOH}	75.0 81.5	96.5 ^{a)}	96.0~96.5 ³⁾
g	{NaOH KOH}	78.5 79.0	125.5~126.0 ^{a)}	123.0~125.5 ³⁾
h	{NaOH KOH}	63.0 70.1	69.5~70.0 ^{b)}	69.0~70.0 ³⁾

a) Recrystallized from ethanol.

b) Recrystallized from methanol.

c) Recrystallized from pyridine.

Reaction conditions—

The reactions were carried out in N₂ gas atmosphere.
 [1a~h]: 0.1 mol, ClCH₂OCH₂Cl: 0.2 mol, DMSO: 200 ml, Base: 0.2 mol, Reaction time: 1.5 hr, Reaction temp.: 60±5°C (Water bath temp.).

5) L. Gattermann, W. Berchemann, *Ber.*, 31, 1765 (1898).

* 近畿大学理工学部化学教室, 577 東大阪市小若江

** 樟蔭東女子短期大学, 578 東大阪市若江西新町

1) 湖浜重實, 薬誌, 73, 1061 (1953).

2) A. Rieche, H. Gross, *Ber.*, 93, 259 (1960).3) F. S. H. Head, *J. Chem. Soc.*, 1963, 2972.

4) 尾原嘉男, 藤田治重, 有化合, 34, 104 (1976).

入りのものを濃硫酸と塩化カルシウムで乾燥後使用した。

3.2 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でき、[1a~h]と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、カキマゼ機、窒素ガス導入管および温度計を付けた四つ口フラスコを反応容器とした。この容器内にビス(クロロメチル)エーテルおよび溶媒を入れ、窒素を圧入し、よくかきまぜながら加温し、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[1a~h]および塩基を滴下塔から60分間を要して添加した。添加終了後、さらにかきまぜながら30分間反応を行なった。

反応終了後、反応混合物を汙別し、汙液中の溶媒を減圧下蒸留して除き、反応残留物を水200 mlで希釈し、エーテルで抽出し、希塩酸、希水酸化ナトリウム、水で順次洗浄後、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥し、エーテルを留去して得た結晶性残留物をエタノールなどから再結晶して[2a~h]を得た。

3.3 反応生成物の確認

生成物(既知物質)は分離精製後、融点、赤外吸収スペクトルおよび元素分析などにより確認した。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。赤外吸収スペクトルは日本分光製 IR-E 型によって測定し、[2a~h]では 2780, 1490, 1360, 1260, 1125 および 1045 cm^{-1} 付近にエーテル結合を強く支持する特性吸収が現われた。

終りに、本研究に対し御指導、御鞭撻を賜った近畿大学理工学部山下正太郎教授、ならびに原料試薬の一部を提供して下さいた宇都興産株式会社に感謝の意を表します。

(1976年4月、日本化学会第34春季年会(一部)講演)

Synthesis of Bis(aryloxymethyl) Ethers

Harushige FUJITA* and Yoshio OHARA**

* Department of Chemistry, Faculty of Science and Technology,
Kinki University; Kowakae, Higashi Osaka-shi 577 Japan

** Shoin Higashi Women's Junior College; Nishishin-machi,
Wakae, Higashi Osaka-shi 578 Japan

The oxymethylenation of *p*-chloro- [1a], pentachloro- [1b] and 2,4,6-tribromophenols [1c], ethyl *p*-hydroxybenzoate [1d], 4-hydroxy-2-methoxybenzaldehyde [1e], 1- [1f] and 2-naphthols [1g] and catechol [1h] were studied in a noncatalytic heterogeneous reaction system. Thus bis(aryloxymethyl) ethers [2a~h] which were difficult to prepare by conventional methods, were obtained in good yields when [1a~h] and a solution of sodium (or potassium) hydroxide were added from separate inlets regulating to lower the concentrations of [1a~h] into a DMSO solution of bis(chloromethyl) ether.