數種の Diphenylaether 誘導體に就て (7 角の Diphenyl-diaether 環は生成可能か?)

慶 松 一 郎

山 口 銳 三

(三 樂 病 院 藥 局)

(昭和 11 年 9 月 7 日受理)

Ichiro Keimatsu u. Eizo Yamaguchi: Ueber
einige Diphenylaether-derivate.

著者等の一人慶松が、近藤教授と協同研究中の Cepharanthin の構造は、目下の所、次の如く考へられて居る。(本誌 55, 898)

上式中、A 部の 2 つのエーテル型酸素の結合状態は、全く不明であるが、Trilobin 其他に見られる硫硝酸の呈色反應陰性なるより *o,o'*-Diphenylendioxyd 型でないことは類推されて居る。(上記)。

Diphenyl-diaether 環で、今日その存在の知られて居るのは下記の (I) 型のみで、7-10 角の Diaether 環の存在は知られて居ない。而して 8 或は 10 角 (II 及 III) の Diaether 環の生成が、不可能とも云ふべきに對する一の實驗的根據は、富田博士の報告(本誌 53, 775)に見られる。

著者等は、7 角の Diphenyl-diaether 環 (IV) 生成の可能性を知る爲に實驗を行つた。蓋し

Cepharanthin の A 部の 2 つの Aether が Diphenyl-diaether 環を形成するとすれば, 2 つの OCH_3 基の存在と, 一般の Isochinolin-alkaloid に於ける Isochinolin 核を構成する Benzol 核上の Oxy-rest の Konfiguration より考へて, 6 角の Diaether 環でないならば, 7 角が最も存在可能と考へられる。

然しながら實驗の結果は, 7 角の Diphenyl-diaether 環の生成不能なるを示したが, 會々本實驗の中間産物として数種の文獻未記載の Diphenylaether 誘導體が得られたので, 茲に報告する。

著者等の採つた経路は, 2 つである。第一は, Ullmann u. Stein (B. 39, 624) が, Diphenylendioxyd (I) を製した方法に倣ひ, Guajacol-kalium と *m*-Bromanisol とを縮合させて, 2, 3'-Dimethoxy-diphenylaether (V) を得, 之をブロム水素酸氷醋で脱メチル化して 2, 3'-Dioxy-diphenylaether (VI) となし, このものをブロム水素酸及赤磷と共に閉管中 180° で反應させた處, フェノール性の樹脂を得たのみで, 全然中性物質を得ず, 閉環作用が行はれなかつたことを知つた。

尙, 上記と平行して, 同一條件で, 2, 2'-Dioxy-diphenylaether の閉環作用を試みた處, 容易に成功し, Diphenylendioxyd Fp 119° を得, このものは, 富田博士の標品 (本誌 53, 784; 52, 430) との混融で Depression を示さなかつた。

第二の方法は, Guajacol-kalium と *m*-Bromnitrobenzol より 2-Methoxy-3'-nitro-diphenylaether (VII) を得, 之を錫と鹽酸で還元して 2-Methoxy-3'-amino-diphenylaether (VIII) となし, この Amino 基を Sandmeyer の方法で Brom 基に換へて 2-Methoxy-3'-brom-diphenylaether (IX) を得, 次にブロム水素酸氷醋で處理して 2-Oxy-3'-brom-diphenylaether (X) を得, このもののカリ鹽を Kupferbronz 及 Kupferacetat の存在下で $190-200^\circ$ に加熱して閉環作用を営ましめた處, ハロゲン反應を有する樹脂狀中性物質が少量得られたが, 精査出來なかつた。

尙, 之と平行して, Guajacol-kalium と *o*-Chlornitrobenzol とを縮合させて 2-Methoxy-2'-nitro-diphenylaether* を得, 之より上記と同様にして 2-Methoxy-2'-brom-diphenylaether (XI), 更に 2-Oxy-2'-brom-diphenylaether (XII) を得, このもののカリ鹽に就て閉環作用を営ましめた處, 容易に Diphenylendioxyd を得, 第一の方法で得たものに一致することを混融で確めた。

上記の反應中に得た数種の新 Diphenylaether 誘導體の恒數を次頁に示す。

終りに, 恩師近藤教授の懇篤な御指導, 又富田博士の御助言に對し謹謝する。分析の大部分は西原陽子君の手を煩はした, 茲に記して感謝の意を表する。

* 此のものの融點は文獻 (Bouveault, Bl [3] 17, 949) によれば 55° とのことであるが, 我々の標品は 64° (Korr.) を示した。

(V) Fp 54°, 白色粒狀晶, Kp₃ 157-160° (VI) Fp 70°, 白色蠟樣結晶, Kp₄ 177-183° (VII) Fp 70°, 無色短柱狀結晶, Kp₄ 185-197° (VIII) 黄色油狀物質, 直ちに着色す. Kp₄ 180-185° (IX) Fp 27,5° 無色盤狀結晶, Kp₃ 128-135°

(X) Fp 58°, 無色小結晶, 減壓にて蒸溜可能.

(XI) 黄色油狀物質, Kp₆ 125-140° (XII) 無色油狀物質, Kp₄ 140°

實 験 の 部

1) 2,3'-Dimethoxy-diphenylæther (V)

m-Bromanisol (富田: 本誌 53, 786) 12.1g と Guajacol-kalium 10.6g を Naturkupfer C 0.5g の存在下で 160-180° に 7 時間加熱し, 冷後エーテルで反應塊を浸出し, エーテル液は水洗, K₂CO₃ で乾燥後エーテルを蒸溜し去り, 次に減壓蒸溜に附すると, Kp₃ 157-160° で無色液體が溜出し, このものは, 放置すると Fp 54° の白色結晶となる. 得量 6.5g. 分析の結果は 2, 3'-Dimethoxy-diphenylæther に一致する

分析: 物質: 0.0521g

CO₂: 0.1396gH₂O: 0.0278g

C: 73.08%

H: 5.97%

$C_{14}H_{14}O_3$ としての理論數	C: 73.04%	H: 6.08%
物質: 0.0391g	AgJ: 0.080'g	OCH ₃ : 27.04%
$C_{12}H_8O(CH_3O)_2$ としての理論數		OCH ₃ : 26.96%

2) 2, 3'-Dioxy-diphenylæther (VI)

2, 3'-Dimethoxy-diphenylæther 1g をブロム水素酸水醋 3cc と共に閉管中 140° で 1.5 時間加熱, 反應物を一旦エーテルにとり, 次に苛性ソーダ液に轉溶, 更に酸性でエーテルに轉溶. エーテルを乾燥後, 蒸溜し, 殘渣を減壓蒸溜に附すると, Kp₄ 177-184° で無色液體が溜出する, 之を長時間放置すると白色蠟様結晶となる, Fp 70° (52° から軟化). 得量 0.5g. 過クロル鐵で汚綠色(アルコール溶液). 分析の結果は 2,3'-Dioxy-diphenylæther に一致する.

分析: 物質: 0.0604g	CO ₂ : 0.1574g	H ₂ O: 0.0310g	C: 71.07%	H: 5.7 %
$C_{12}H_{10}O_3$ としての理論數			C: 71.28%	H: 4.95%

3) 2,3'-Dioxy-diphenylæther 閉環の試み.

a) 2,3'-Dioxy-diphenylæther 0.2g, ブロム水素酸 (D. 1.49) 3cc と赤燐 0.05g を閉管中 190-200° に 4 時間加熱すると内容は樹脂化する, 水を加へエーテルで抽出し, エーテル溶液は苛性アルカリ液で洗滌し, K₂CO₃ で乾燥後エーテルを蒸溜し去ると全く殘留物がない. 一方黒色の樹脂様物質は苛性アルカリに易溶で, その溶液は美麗な綠色の螢光を發する, 然乍ら, 一般有機溶媒に不溶で精査出来ない.

b) 2,3'-Dioxy-diphenylæther 0.15g, ブロム水素酸 (D. 1.35) と赤燐少々を用ひて a) と同様に操作した處, a) 同様の結果に達した.

4) 2,2'-Dioxy-diphenylæther の閉環.

Guajacol-kalium と *o*-Bromanisol とより 2, 2'-Dimethoxy-diphenylæther (Fp 78°) を製し, 之をブロム水素酸水醋で脱メチル化して 2,2'-Dioxy-diphenylæther (Fp 121°) を得た.

このもの 0.095g をブロム水素酸 (D=1.35) 2cc と赤燐少量と共に閉管中 180-190° に 4 時間加熱し, 常法で處理して美しい針狀結晶の Diphenylendioxyd (Fp 119°) 0.02g を得, 一方 2,2'-Dioxy-diphenylæther 0.03g を回收した.

5) 2-Methoxy-3'-nitro-diphenylæther (VII)

m-Bromnitrobenzol 14g, Guajacol-kalium 13.2g Naturkupfer C 0.2g を 150-160° に 12 時間加熱し, 冷後エーテルで抽出し, エーテル溶液は苛性カリ液, 次に水で洗ひ, Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を蒸溜し去り, 次に減壓で蒸溜すると先づ Kp₇ 87-95° で *m*-Bromnitrobenzol が回收される (4.5g), 次に Kp₄ 185-197° で溜出する部分 7.1g を得るが, 之は直ちに結晶化する, 無色短柱狀結晶 Fp 70°, 分析の結果は 2-Methoxy-3'-nitro-diphenylæther に一致する.

分析: 物質: 0.0510g	CO ₂ : 0.1197g	H ₂ O: 0.0204g	C: 64.01%	H: 4.48%
-----------------	---------------------------	---------------------------	-----------	----------

$C_{13}H_{11}O_4N$ としての理論數	C: 63.67%	H: 4.48%
物質: 0.0978g	N_2 : 7.55cc (20°, 765mm)	N: 6.22%
$C_{13}H_{11}O_4N$ としての理論數		N: 5.71%
物質: 0.0215g	AgJ: 0.0198g	OCH ₃ : 12.1%
$C_{12}H_8O_3N$ (OCH ₃) としての理論數		OCH ₃ : 12.65%

6) 2-Methoxy-3'-amino-diphenylaether (VIII)

2-Methoxy-3'-nitro-diphenylaether 10g を錫 25g とよく混じ, 水浴上で攪拌しつつ之に鹽酸(局方) 55g を滴下し, 更に約 5 時間加温を續け, 冷後, 苛性ソーダでアルカリ性となし, 析出する鹽基をエーテルに採り, 更に 5% 鹽酸に轉溶せしめ, 再びアルカリ性となしてエーテルに採り, エーテル溶液を K_2CO_3 で乾燥後溶媒を蒸溜し去り, 次に減壓で再溜すると, Kp_4 180-185° で目的物が黄色の油狀物質として出て来る. このものは直ちに褐變する. 但し, 次の Brom 化合物の製造には減壓蒸溜したものを用ひる必要はない.

このものの硫酸鹽は冷水に難溶の絮狀結晶で Fp 165.5° (熱湯より), 結晶水を含まない.

硫酸鹽の分析: 物質: 0.0606g	N_2 : 4.25cc (21°, 751mm)	N: 5.64%
物質: 0.0944g	N_2 : 7.85cc (20°, 764mm)	N: 5.66%
$C_{13}H_{13}O_2N \cdot \frac{H_2SO_4}{2}$ としての理論數		N: 5.3%

7) 2-Methoxy-3'-brom-diphenylaether (IX)

10g の 2-Methoxy-3'-nitro-diphenylaether を還元して得た 2-Methoxy-3'-amino-diphenylaether を Sandmeyer の方法により Kupferbromür 存在下でジアゾ化と同時に Brom 化した. 先づ硫酸銅(局方) 7.2g, ブロムソーダ 20g, 銅片 6g, 濃硫酸 6.4g と水 60cc とを冷却器を附して煮沸して液を無色とならしめ (約 4 時間を要する), この液に, 温い内に, 上の Amin を加へ, 冷後亞硝酸ソーダ 3.2g を濃溶液としたものを滴下し, 約 1 日放置すると, 油狀物質が析出する. 之をエーテルに採り, エーテル溶液を稀鹽酸, 次に水で洗ひ, K_2CO_3 で乾燥後, エーテルを蒸溜し去り, 次に目的物を減壓下に再溜に附する. Kp_3 128-135°, 得量 2.6g.

分析: 物質: 0.0465g	CO_2 : 0.0954g	H_2O : 0.0164g	C: 55.95%	H: 3.95%
$C_{13}H_{11}O_2Br$ としての理論數			C: 55.93%	H: 3.94%
物質: 0.0274g	AgJ: 0.0226g		OCH ₃ : 10.88%	
$C_{12}H_8OBr$ (OCH ₃) としての理論數			OCH ₃ : 11.12%	

8) 2-Oxy-3'-brom-diphenylaether (X)

2-Methoxy-3'-brom-diphenylaether 1g とブロム水素酸氷醋 3cc とを閉管中で 140° に 2 時間加熱後, 水を加へ, 反應物をエーテルに採り, 更に苛性アルカリ液に移行せしめ, 次に酸性となしてエーテルに採り, エーテルを Na_2SO_4 で乾燥後蒸溜し去り, 次に減壓蒸溜に附すると

3mm の減壓下, 油浴の温度約 180° で目的物は溜出して来るが, 粘張でコルベンの枝管に溜り, 冷へると直ちに針状結晶となる. 得量 0.5g. Fp 58° (54° 軟化). 過クロル鐵では極めて微に黄綠色(アルコール溶液).

分析: 物質: 0.0444g	AgBr: 0.0314g	Br: 30.1%
$C_{12}H_9O_2Br$ としての理論數		Br: 30.2%

9) 2-Oxy-3'-brom-diphenylaether 閉環の試み.

a) 物質 0.53g を少量のメタノールに溶かし, 金属カリ 0.08g を加へてカリ鹽となし, メタノールを減壓で除く. 残渣に Naturkupfer C 0.005g を加へ, 油浴中 $180-190^{\circ}$ で3時間加熱し, 常法で処理した處, 苛性アルカリに不溶, エーテルに可溶でアルコール, メタノール等に不溶な樹脂状中性物質を微量に得た.

b) 物質 0.8g と金属カリ 0.12g とよりカリ鹽を製し, 之に Naturkupfer C 及び Kupferacetat 夫々 0.03g を加へ, 油浴中 $190-200^{\circ}$ で3時間加熱した處, a) 同様に中性樹脂様物質を少量得た. a) で得たものと b) で得たものとを合して真空蒸溜に附したが, 250° に至るも溜出物なく, 外觀は變化しないが, エーテルにも(其他の有機溶媒には勿論)不溶となり, 檢索不能となつた. 但し, このものは, ハロゲン焰色反應を呈する.

10) 2-Methoxy-2'-nitro-diphenylaether

o-Nitroanilin から製した *o*-Chlornitrobenzol 10g と Guajacol-kalium 11g, Naturkupfer C 0.2g とを $160-165^{\circ}$ で8時間加熱し, 成績物をエーテルに採り, エーテル溶液を苛性アルカリ液で洗ひ, 水洗, 乾燥後エーテルを蒸溜し, 残渣を減壓蒸溜に附すると, Kp₆ $85-91^{\circ}$ で先づ *o*-Chlornitrobenzol が溜出する(2.2g), 次に Kp₄ $180-188^{\circ}$ で目的物が蒸溜して来る, 得量 8.5g. 本物質を得る爲に *o*-Chlornitrobenzol を使用した人は未だ見ない, (Bouveault は *o*-Bromnitrobenzol を用ひた). Chlor 化合物の方が Brom 化合物を用ふるよりも收得率が好い様である. 尙 Bouveault による時は本物質は Fp 55° のことであるが, 著者等は Fp 64° (korr.)を経験した.

分析: 物質: 0.0731g	N_2 : 5.15cc (22° , 769mm)	N: 5.61%
$C_{13}H_{11}O_4N$ としての理論數		N: 5.71%
物質: 0.0419g	AgJ: 0.0414g	OCH ₃ : 13.04%
$C_{12}H_8O_3N$ (OCH ₃)		OCH ₃ : 12.65%

11) 2-Methoxy-2'-brom-diphenylaether (XI)

上記 7) に於けると全く同様にして 2-Methoxy-2'-nitro-diphenylaether から製した. 原料 5g より目的物 1.5g を得た. 微黄色油状物質 Kp₆ $125-140^{\circ}$.

分析: 物質: 0.0455g	AgBr: 0.0309g	Br: 28.90%
$C_{13}H_{11}O_2Br$ としての理論數		Br: 28.65%
物質: 0.0317g	AgJ: 0.0263g	OCH_3 : 10.95%
$C_{12}H_8OBr (OCH_3)$ としての理論數		OCH_3 : 11.12%

12) 2-Oxy-2'-brom-diphenylæther (XII)

上記 8) に於けると全く同様に 2-Methoxy-2'-brom-diphenylæther よりブロム水素酸水酳で脱メチルした。無色油狀物質 Kp_4 140°. 過クロル鐵で極めて微に黄綠色(アルコール溶液)。

尙, この脱メチル反應に於て, 目的物以外に, Fp 96-101° の白色結晶が少量得られた。本物質は, 苛性アルカリに可溶で, ブロムの反應を有する。得量は目的物のその約 1-4% で, 微量の爲, 精査しなかつた。

分析: 物質: 0.0449g	AgBr: 0.0316g	Br: 29.95%
$C_{12}H_9O_2Br$ としての理論數		Br: 20.2%

13) 2-Oxy-2'-brom-diphenylæther の閉環.

物質 1g をメタノールに溶かし, 金屬カリ 0.15g を加へてカリ鹽となし, 減壓でメタノールを除き, 殘渣に Naturkupfer C 及び Kupferacetat 各々 0.04g 宛を加へ, 190-200° の油浴中 3 時間加熱する。冷後, 器壁に Diphenylendioxyd の結晶が昇華して居るのが認められる。反應物をエーテルで浸出し, エーテル溶液は苛性ソーダ液で振盪してフェノール性物質を除き, 芒硝で乾燥後, 溶媒を蒸溜し, 殘渣を眞空昇華に附すると, 白色針狀結晶が得られる。得量 0.15g, このものは Fp 116° であるが, Ullmann の方法で製した Diphenylendioxyd (第 4 項参照) との混融は 119° を示す。硫硝酸による所謂 Diphenylendioxyd の反應顯著。

市販グルコン酸石灰(粉末及び注射液)の比較

慶 松 一 郎

西 原 陽 子

(三藥病院藥局)

(昭和 11 年 9 月 7 日受理)

表題の藥品は, 外國品一種に對し, 國產品が數種も輩出して居る。本試験が行はれた主な動機は, 之等の選擇に對して一の標準を得るにあつた。

試験には, 購入市販品を供し, それを以て該商品の代表と見做した。尙注射液は, 同一種の