113. 木本正七郎,坂井進一郎,大熊康司:デフエニールエーテル誘導體に於ける
フリーデル,クラフツ反應 (第1報)

Shoshichiro Kimoto, Shin-ichiro Sakai and Koji Ohkuma : Friedel-Crafts
Reaction of Diphenyl Ether Derivatives. I.
(Kyoto College of Pharmacy)

$C_6H_5OC_6H_5$ の様な基本構造を持つたデフエニールエーテル誘導體の置換反應は從來文献に現はれたものを綜合すると相當複雑な外觀を呈して居る様であるが、今之を求電性試薬による置換の場合に限つて考察すると C_6H_5OR (但 R = アルキル基) の形式を持つたアルコオキシベンゼンの範圍に屬した特別の場合と見る事が出来るのであつて、デフエニールエーテル類に於ては中心の橋狀酸素に存在する遊離電子對が兩ベンゼン環に共軌して居る點に注目すれば、之が環に既存せる各種の置換基の分極効果との間に示す相關々係を吟味する事によつて、一見複雑多岐な置換反應を或る程度迄統一化し得る可能性がある。吾々はこの様な考へから前記の基本構造に於て兩ベンゼン環に諸種の置換基を導入したものを合成して之等の化合物が求電性試薬としてのフリーデルクラフト反應* にどの様な變化を示すかを追及して上述の推定を確證したいと思ふ。

次表に於て (I) の場合に就ては F.C. 反應が 4' 位に起る事は既に Dilthey¹⁾ により報告されて居るが之はメチル基の +I 効果の爲トリル基がフェニール基に比し稍陰性度劣る爲に分子全體の分極が B 環の方へ偏する事によつて起るものと考へられるがこの場合置換が p 位(4') にのみ起つて、 o 位(2') には全く起らぬものかどうかを調べる爲に吾々は蓆酸エステルクロライドを試薬に用ひて F.C. 反應を行つたのであるが、Dilthey の場合と同様壓倒的に p 位置換のみ起り o 異性體の生成を見なかつた (II)。かかる傾向はデバラトリールエーテルに對する硝化又は F.C. 反應に關する Reilly, Drumn²⁾ の實驗にも見る事が出来るので、例へば硝化によつてニトロ基は橋狀の o 位に導入されるが同時にエーテル開裂が相當量起つてニトロフェノール誘導體の副生が見られる。後報の如く一般に o よりも p 置換が起り易い事實が果して單なる位置障害によるものか、或は他の有力な原因に基づくのか後日論議する事とする。

次に (III) の場合では A 環を中心にして考へると、メトオキシ基はフェノオキシ基に比し、+M 効果が大きいために一般に置換反應が前者の壓倒的な影響を受ける事は既に富田博士³⁾ により指摘された通りである。從て (III) の如く A 環上 6 位に於てメトオキシ基と橋狀酸素の電子對の効果が相當なる場合にはたとへ B 環の p 位が空位であるにも拘らず、反應は 6 位に起る事が豫想されるのであつて、實驗の結果も明かに之と一致した。尙位置の證明は實驗の部記載の如く 2-ブロム-4,5-デメトオキシアセトフェノンとフェノール加里の縮合物を合成して決定した。(IV) の場合は (III) と同一原料に蓆酸エステルクロライドを試薬に用ひたのであるが、この場合には中間體の α -ケトン酸エステルを水解後 H_2O_2 處理を行ひ、デフエニールエーテルカルボン酸を得たいと思つたのであるが、意外にも最終生成物はアルカリ不溶、濃硫酸で著明な螢光を發する性質があつて分析の結果、既に朝比奈、棚瀬兩博士⁴⁾ に依つて蓆酸デクロライドを用ひて合成された 2,3-Dimethoxyanthrone に一致した。

斯様な異常反應は(V)及び(VI)の場合にも同様な經過を辿つて起つたのであるが、只(VI)の場合はその構造から明に推定出来る様に置換が單一の場所にのみ起らぬのでキサントン生成の外に明に α -ケトン酸から H_2O_2 處理によつて變化したと思はれる Fp 173~175°の酸を分離した。位置の證明は次報で明にする豫定である。

尙以上の如き奇異なキサントン生成の機構、並びにかかる反應がどの範圍迄擴張し得る可能性があるかといふ事に關しては今後

の研究に於て明にしたいと思ふ。

御校閱を賜つた富田教授に感謝致します。

* 以下 F. C. 反應と略記す

1) J. prakt. Chem. [2] 117, 337 [1927]. 2) J. Chem. Soc. 1927, 67, 2814.

3) 本誌 53, 784 [昭8]; 54, 897[昭9]; 56, 492[昭11]; 57, 639 [昭12]. 4) 本誌 61, 129 [昭16].

	原 料	試 薬	生成物(又は最終成績體)
(I)	$R_1=CH_3, R_2=R_3=H$	CH_3COCl	$R_1=CH_3, R_2=H, R_3=COCH_3$
(II)	同 上	$ClOC \cdot COOCH_3$	$R_1=CH_3, R_2=H, R_3=OC \cdot COOCH_3$
(III)	$R_1=R_2=OCH_3, R_3=H$	CH_3COCl	$R_1=R_2=OCH_3, R_3=H, 6位にCOCH_3$
(IV)	同 上	$ClOC \cdot COOCH_3$
(V)	$R_1=R_2=OCH_3$ $R_3=CH_3$	同 上
(VI)	$R_1=OCH_3, R_2=H$ $R_3=CH_3$	同 上	($C_{14}H_{13}O_2$)COOH

實 験 の 部

Methyl-*p*-tolyl-oxy-phenyl-glyoxylate (II) *p*-トリルフェニールエーテル 7g, 鹽化アルミ 10g, CS_2 8g の混合物に氷冷下, 蓚酸メチルエステルクロライド 5g を少量宛滴下し一夜放置後, 35°位に加温し鹽酸の發生を見ざるに至り, 冷後氷水で分解し, 溶媒を 驅逐後生成した油狀物をエーテルにとり之を水洗乾燥後減壓蒸溜する. $Kp_{0.03}$ 152~158° (浴温 210~220°). 收量 5.8g. 本品は冷後固化す. Fp 38~41°. 尙原料回収 0.8g あり. $C_{16}H_{14}O_4$ 計算値 C 71.10, H 5.22. 實驗値 C 71.45, H 5.66.

上記エステル 0.5g を酒精加里で加水分解後, 酒精を溜去し 殘渣を少量の熱湯に溶し, 活性炭で脱色放冷すれば褐色の α -ケトン酸加里鹽が葉狀晶として析出す. 之を吸濾して少量の水に浮游せしめ 23% H_2O_2 約 7cc を加へ放置するに結晶は溶消す. 液を鹽酸々性となれば結晶析出す. 50% 酒精より再結晶. Fp 176°. 本品は朝比奈教授⁴⁾等により合成された *p*-トリルフェニールエーテルカルボン酸(4)に一致するが念の爲 Dilthey¹⁾の報告に従つて作つた 4-メチル-4'-アセチルデフエニールエーテルの次亞鹽素酸々化によつて合成した酸と混融して降下せず. $C_{14}H_{12}O_3$ 計算値 C 73.67, H 5.30. 實驗値 C 73.22, H 5.42.

3,4-Dimethoxy-6-acetyldiphenyl ether (III) 3,4-デメトオキシデフエニールエーテル 5g, アセチルクロライド 1.7g, 鹽化アルミ 4.4g を CS_2 を溶媒として常法通り反應させる. 生成物はエーテルにとり水洗乾燥後エーテルを溜去し, 放置するに板狀晶析出す. 之を吸濾して油狀部と分ち, 結晶は酒精より再結晶す. Fp 79~82° 油狀部は減壓蒸溜 (155~168° 3耗) する時は冷後固化し酒精よりの再結晶で前記同様の結晶を得る. 全收量 2.4g. $C_{16}H_{16}O_4$ 計算値 C 70.56, H 5.92. 實驗値 C 69.86, H 5.91.

アセチル基の置換された位置は次の如くして決定した.

2-Bromo-4,5-dimethoxyacetophenone ブロムヂエラトロール 10g, アセチルクロライド 4g, 鹽化アルミ 6.8g を CS_2 30cc を溶媒として常法通り反應させる. 生成物はエーテルにとり之を稀ナトリオンで洗ふ. フェニール分約 1g あり. ナトリオン不溶の中性分は水洗乾燥後減壓蒸溜して $Kp_{1.5}$ 100~105° (2g) 及び $Kp_{1.5}$ 140~155° (3.5g) の二區分に分溜する. 後者は冷後固化し Fp 206~7° のセミカルバゾンと與へる.

$C_{11}H_{14}O_3N_3Br$ 計算値 C 41.79, H 4.46. 實驗値 C 41.45, H 4.26.

沸點 140~145° (1.5耗) の溜分が掲題化合物である事は, その 1g をとつてカメレオン 1.8g を用ひ熱時酸化し

て得たカルボン酸が別に Pschorr⁵⁾ の方法で作つた 2-ブロム-4,5-デメトオキシ安息香酸 (Fp 180~182°) と混融して降下を見ないので確定的である。

次に上記のアセトフェノン 2g とフェノール加里を Ullmann 氏法に従ひ 200~220° で 2.5 時間反應せしめ、冷後生成物をエーテルにとり之を稀ナトロで洗滌し次に水洗乾燥後溶媒を回収し放置すると全部が美麗な板狀晶となる。酒精より再結晶 Fp 79~81°。之を(III)と混融するに降下せず、收量 0.5g。

2,3-Dimethoxyxanthone (IV) 3,4-デメトオキシデフエニールエーテル 0.7g, 蓚酸メチルエステルクロライド 0.57g を CS₂ 約 10cc にとかし鹽化アルミ 0.9g を冷時徐々に加へる。常法通り氷水にて分解し生成物をエーテルに取り一度ソーダ溶液で洗滌した後水洗乾燥後溶媒を回収して残つた油狀物をその儘精製する事なく酒精加里 (10%) で水解し、次に酒精を溜去して残つたアルカリ性水溶液を一旦エーテルで振盪して未反應物を抽出し去ると殆んど透明な赤褐色水溶液を得る。之に 30% H₂O₂ 3cc を加へると暫時にして發熱し盛に發泡する。一夜放置後この液を一度濾過して透明な濾液を鹽酸々性とし再びエーテルで抽出し水洗乾燥後溶媒を溜去するに僅かに油狀物を残す。之に少量の稀ナトロ液を加へると忽ち白色結晶析出す。之はアルカリに熱時にも不溶なり。依て吸濾水洗後酒精より3回再結晶す。Fp 164°。濃硫酸には黄綠色をなして溶解し青緑の螢光を放つ。而して本品は朝比奈博士等の方法で作つたデメトオキシキサントンと性状凡て一致する。

2,3-Dimethoxy-7-methylxanthone (V) 3,4-デメトオキシ-4'-メチルデフエニールエーテル 0.45g, 蓚酸エステルクロライド 0.27g, 鹽化アルミ 0.54g を CS₂ 溶媒中で (IV) の場合と同様に處理せり。Fp 177~178° (稀 MeOH) の (V) を生ず。收量 0.15g 淡黄色針狀晶。濃硫酸に褐黄色となつて溶解し青緑色の螢光を放つ。

C₁₆H₁₄O₄ 計算値 C 71.10, H 5.22. 實驗値 C 70.71, H 5.25.

別に朝比奈氏法に従ひオキサリルクロライドを用ひて同一原料から合成した Xanthone (Fp 179°) と混融するに降下せず。

4-Methyl-4'-methoxydiphenyl ether と蓚酸メチルエステルクロライドとの反應 (VI) 4-メトオキシ-4'-メチルデフエニールエーテル 1.7g, エステルクロライド 1g, 鹽化アルミ 1g を CS₂ 溶媒として上記同様に反應せしむ。生成物をエーテルに取り稀ナトロでフェノール分を除き(少量), 次に水洗乾燥後溶媒を除き残留する油狀物を放置すると板狀晶析出す (0.3g)。Fp 149~150° (酒精)。本品はナトロに難溶, 鹽化鐵反應なし, 濃硫酸に血赤色をなして溶解す。分析の結果は次の如く α-ケトン酸に一致する。C₁₆H₁₄O₃ 計算値 C 67.12, H 4.93, 實驗値 C 67.22, H 4.62.

本品を冷時 5% ナトロに浮游せしめて 30% H₂O₂ 8cc にて 2 處理するに殆んど透明となる。一度濾過した液を鹽酸々性となすれば初め混濁するも暫時にして結晶化す。吸濾水洗酒精より再結晶, Fp 135~7°. アルカリに不溶, 濃硫酸による螢光反應著明なり。その分析値も次の如く 2-メトオキシ-7-メチルキサントンに一致する。

C₁₅H₁₂O₃ 計算値 C 74.98, H 5.03. 實驗値 C 47.81, H 5.37.

次に融點 149~150° の結晶を分離した油狀部はその儘酒精加里で水解後水を加へ酒精を除きエーテルで不溶分を去つた赤褐色の水溶液を H₂O₂ 8cc で 1 日處理し後鹽酸性とするに結晶析出す。菊花狀結晶 (稀 MeOH) Fp 173~175°. 本品は炭酸アルカリに可溶, 濃硫酸に溶けて淡黄色となるが螢光を發しない。收量 0.1g. 分析の結果は 4-メトオキシ-4'-メチルデフエニールエーテルカルボン酸に一致するが、カルボキシル基の位置從つて置換の起つた場所の證明は次報に譲る。 (C₁₄H₁₀O₂)COOH 計算値 C 69.75, H 5.46. 實驗値 C 69.40, H 5.79.

京都藥學專門學校

Summary

Friedel-Crafts reactions were performed on several diphenyl ether derivatives possessing methoxyl and methyl radicals, and theoretical observations were made of the positions at which substitutions occur. In several examples, xanthone derivatives were obtained as a final product when oxalic chloride was used as a reagent.

5) Ann. 391, 33.