331. 平尾一郎：アセチレンアルコールとその誘導体に関する研究（第4報*）

プロピオフェノン，3,4-メチレンジオキシプロピオフェノンの合成

Ichiro Hirao: Acetylenic Alcohol and its Derivatives. IV. Synthesis of Propiophenone and 3,4-Methylenedioxypropiophenone.

(Ono Pharmaceutical Co., Ltd.**)

Ephedrine の合成法の一つとして古くメルク社はベンゾールとプロピオン酸クロリドをフリーデルクラフト反応で縮合させ、先ずプロピオフェノンを合成し、次の工程で ephedrine を得ている。

この方法は各工程の収率も良好であるが、プロピオフェノンの製造に難点がある。衆知の如くプロピオフェノンは医薬品の基礎原料として重要なものの一つであるが、この方法によるとその原料のプロピオン酸は割合に入手し難く、合成法としてはチアンソーダ及びジエチル硫酸からの方法がある。一方ベンゾールよりプロピオフェノンの合成に際してはフリーデルクラフト反応を用いなければならないので相当の手数を要し、工業的には幾多の困難を伴うと考えられる。

一方ベンズイルクロリドより得たベンツアミド或いはアニリンよりザンドマイヤー法によつて得たベンツニトリルにグリニャー反応を行つてプロピオフェノン¹⁾を得る方法もあり、特にベンツニトリルの場合には好収率であるが、グリニャー反応を使用しなければならないので、これ又工業的に困難と考えられる。

著者は先きにベンツアルデヒドとアセチレンからフェニルエチニルカルビノール (I) の工業的製造を行い、フェニルアセトン²⁾、チムトアルデヒド³⁾、エフェドリンの工業化を行つたが、このフェニルエチニルカルビノールを還元してフェニルエチルカルビノール (II) をつくり、次に酸化してプロピオフェノン (III) を殆んど定量的に得ることが出来た。一方ベンツアルデヒドとアセチレンとのエチニル化反応については、今回は触媒（アセチレン銅）の寿命に重点をおいて同一触媒を数回連続して使用したところ回数を重ねるにつれてアセチレンの吸収が停る（ここで反応が完結すると考えられるが）迄に要する時間 (rea hour) は長くなるが、その割に収率は低下しない結果を得たので相当同一触媒は連続して使用し得ることを知つた。この結果を Table I に示す。

又一方ビベロナルとアセチレンから 3,4-メチレンジオキシフェニルエチニルカルビノール (IV)⁴⁾ を合成したが、全く同様な方法で 3,4-メチレンジオキシプロピオフェノン (VI) を合成した。

次にフェニルエチニルカルビノールを第二硫酸水銀、硫酸を用いて加水すると収率良くフェニルアセチルカル

* 第3報：工化投稿中。

** Dosho-machi, Higashi-ku, Osaka.

1) 菅沢，山崎，川西，岩尾：本誌 71, 530 (1951)。

2) 平尾：工化 56, 265 (1952)。

3) 萩原，平尾：阪大産研年報 VII, 133 (1950)。

4) 平尾：本誌 72, 1006 (1952)。

ビノール (VII)²⁾ が得られるが、同じ方法で (I) を酸化して得たフェニルエチニルケトン⁵⁾ (VIII) を加水したところ樹脂状物質の生成が極めて多く、単離し得たものはベンゾイルメチルケトン (IX) であつて、収率は極めて悪く 29%であつた。

フェニルエチニルケトン (VIII) にアミン類を附加させた時⁶⁾、(X) の物質が好収率で生成したが、加水反応を行つた時でも全く同様に、陰性基の OH 基が CO 基に対して β の位置に入つて (XI) が生成すると考えたのであるが実際は先きにものべたように収率は極めて悪いが、 α の位置に入つた (IX) であつた。筆者はこれについて主反応は β の位置に入つた (XI) であるが、このものは文献によると極めて樹脂化しやすい物質で恒数等の記載もない。したがつて多くの樹脂状物質がこれであつて、副反応として α の位置に入つたベンゾイルメチルケトンのみ単離されたのであると解釈した。

Table I Synthesis of Phenylethynylcarbinol

Exp. No.	Use No. of Catalyst	Benzaldehyde (g.)	React. hour (hrs.)	Phenylethynylcarbinol (g.)	Recoverd benzaldehyde (g.)	Yield (%)	Yield based on exhausted benzaldehyde (%)
No. 5-7	1	4000	3.5	1990	1770	40	72.1
	2	"	4.5	1810	1980	36.3	68.6
	3	"	5	1800	2100	36.1	76.1
	4	"	5.5	1800	2200	36.1	81.2
	5	"	6	1780	1970	35.5	70.5
	6	"	6.5	1670	1930	33.5	64.8
No. 5-3	1	6000	3.5	3110	2563	41.5	72.5
	2	"	4.5	3000	3340	40	90.5
	3	"	5	2150	3340	28.8	76.5
	4	"	5.5	2420	3505	32.4	78.0
	5	"	6	2410	不明	32.4	不明

実験の部

アセチレン銅の製造 硫酸銅 4.5 kg を約 10 L の水に溶解し、温度を 80° 前後に上げる。この溶液中に粒状苛性ソーダ 1.55 kg を攪拌しながら加える。この際突沸を伴つて反応するので注意を要する。加え終つてから更に 1~2 時間、攪拌下に加熱を続ける。後冷却するのを待つて生成された酸化銅の沈澱を水で数回、傾斜洗滌し余剰のアルカリ及び芒硝を除く。次にかくして得た酸化銅を 30%ホルマリン 11 L、炭酸ソーダ約 600 g と共にオートクレープに入れ内部の空気をアセチレンガスにて置換後、室温にてアセチレンガスを約 20 気圧、圧入する。オートクレープを約 60° に加熱、振盪するとアセチレンの吸収が始まるが、同時に発熱を伴うので冷却して 60° 前後に保つ。大体アセチレンの吸収が終ると更にアセチレンを圧入して反応を行はしめるが 2 回目、3 回目になるにつれて吸収速度は遅くなり時間がかかるので、それにつれて反応温度を徐々に上げ 80~100° としアセチレンの吸収が停る迄行う。大体 5 時間を要す。反応後、オートクレープの冷却を待つて生成されたアセチレ

ン銅を浮別し、水にて充分洗滌した後、メタノール中に保存する。浮液よりホルマリンのアルキノール合成に依つて生成されたブチンジオールが得られる。

フェニルエチニルカルビノールの製造 ベンツアルデヒド 4 kg を 90%メタノール 6.5~7 L に溶し、これに前記のアセチレン銅触媒を入れ濃厚苛性ソーダ溶液を入れて pH 7.8 位迄高める。これを 20 L オートクレープに入れアセチレンを、10~15 気圧導入し 120° にて振盪し、アセチレンの吸収が停る迄反応を続ける。約 4~5 時間位にてアセチレンの吸収が停る。反応後オートクレープを冷却し反応液をとり出し触媒を浮過しメタノールを留去、残った油状分をエーテル抽出、塩析後、乾燥、減圧蒸留すると最初に未反応のベンツアルデヒドが回収され後にフェニルエチニルカルビノールが得られる。bp₁₄ 114~116°, 無色の液体、ベンゾエートは mp 81~83°, フェニルイソシアナートとのウレタンは mp 73~75°。

3,4-メチレンジオキシフェニルエチニルカルビノール 本誌 72, 1008 参照。

エチニルカルビノール類の製造 フェニルエチニルカルビノール 60 g をメタノール 150 cc に溶解し、これにラネーニッケル約 5 g を加へ 300 cc オートクレープに仕込む。常温にて水素を約 60 気圧圧入し常温にて振盪する。温度は約 40° 附近迄上昇する。約 30 分位にて水素の吸収がとまるから反応液をとり出し、触媒を浮去し浮液よりメタノールを留去し減圧蒸留を行う。無色透明な液体で bp₁₅ 108~110° のフェニルエチルカルビノール約 58 g が得られる。収率 94%。

3,4-メチレンジオキシフェニルエチニルカルビノールの場合も同様に還元すると 3,4-メチレンジオキシフェニルエチルカルビノールが得られるが、時間が幾分長にかかる。bp₁₂ 143~144°, 収率 93%。

プロピオフェノン類の製造 攪拌器、温度計、滴下ロートを附した三径フラスコ中に重クロム酸カリ 45 g、硫酸 60 g、水 400 cc からなるクロム酸混液を用意し 25~30° の温度で攪拌下に滴下ロートより 39 g のフェニルエチルカルビノールを滴下する。反応液は橙赤色透明液より汚濁して緑褐色になる。滴下終了後、尚 1 時間攪拌を続ける。反応終了後エーテル抽出しアルカリ液にて洗滌、エーテル層を乾燥後、蒸留するとプロピオフェノン約 36 g を得る。収率 93.7%。bp⁷ 85~86° そのセミカルバゾンには mp 176~177° で既知のものと混融しても融点の降下を示さない。

3,4-メチレンジオキシフェニルエチルカルビノールの場合も同じように操作し得るが収率は少し悪く約 66%, bp₁ 124~127°, mp 38~39° (反応温度 15~20°)。

ベンゾイルメチルケトン 攪拌器、冷却器、滴下ロート、温度計を附した四つ口フラスコに 75%メタノール 50 cc、H₂SO₄ 0.6 g を加へ攪拌下に水浴中にて加温する。約 60° 附近まで温度が上ると強く攪拌しながら Hg SO₄ 0.6 g を投入した後、滴下ロートよりフェニルエチニルケトン 26 g をメタノール 20 cc に溶かして徐々に滴下する。内温は約 60° に保ち約 5~6 時間反応を行う。反応後、反応液を Na₂CO₃ 水溶液で中和し浮過後、減圧下にメタノールを留去し有機層をエーテル抽出、常法により減圧蒸留するとベンゾイルメチルケトン 8.5 g を得る。収率 29%。この際約 18 g の樹脂状生成物質を得る。bp₁₃ 151~152°, デセミカルバゾンには mp 226~230° であり、既知のものと混融しても融点の降下を認めず。

Summary

Phenylethynylcarbinol, prepared by the alkynol synthesis of benzaldehyde and acetylene, was reduced to phenylethylcarbinol and subsequently oxidized to propiophenone. In a similar manner, 3,4-methylenedioxypropiophenone was synthesized from piperonal. Hydrolysis of phenyl ethynyl ketone gave benzoyl methyl ketone.

(Received August 19, 1953)