the errors appearing in earlier literature were corrected. Methyl 2-phenoxy-4,5-dimethoxybenzoate, m.p. 114~115°, was prepared and the application of methyloxalyl chloride or acetyl chloride to this compound in nitrobenzene, in the presence of aluminum chloride, was found to give quantitatively, in either case, 2,3-dimethoxyxanthone, m.p. 164°.

(Received March 2, 1953)

151. 木本正七郎, 浅木邦博: Diphenyl Ether 誘導体に於ける
Friedel-Crafts 反応 (第5報)

Shoshichiro Kimoto and Kunihiro Asaki: Studies on the Friedel-Crafts
Reaction of Diphenyl Ether Derivatives. V.

(Kyoto College of Pharmacy)

Methoxydiphenyl ether と塩化アセチルのフリーデル, クラフツ反応に就いては, 既に 4-メトオキシ化合物では 4' 位に¹⁾, 3-メトオキシ化合物では 4 位に²⁾ 優先的に反応が起る事が明かにされているが, 2-メトオキシ化合物では 2 mol の塩化アセチルを用いた場合 5,4'-ジアセチル化合物を得る事³⁾から橋状酸素の *p* 位はメトオキシ基の *p* 位よりも F-C 反応に対し活性が減弱している事が結論されている, 吾々はこの点を更に確証するために塩化アセチル 1 mol を用いてこの反応を行い, 2-methoxy-5-acetyldiphenyl ether (mp 81~88°) (II) を収量約 13% で得た他に約 20% の 2-methoxy-5,4'-diacetyldiphenyl ether (mp 142~144°) (III) と蒸溜不能の螢光を有する粘稠性重合物が相当生成するのを認めた. 即ちメトオキシ基は明かに最大の活性を有するが, 更に橋状酸素の *p* 位もまた著しい活性を有する事が判る. 従つて B 環の 4' 位を塞いだ 2-methoxy-4'-methyldiphenyl ether (IV) に対し 1 mol の塩化アセチルを作用すると実験の部記載の如く単一にメトオキシ基の *p* 位にアセチル基の導入された 2-methoxy-5-acetyl-4'-methyldiphenyl ether bp₅ 185~190° (V) を約 50% の収量で得た他に前回同様の重合物と思われる粘稠油を相当量生成するのが認められた. 因みに (II) の構造は *o*-bromoanisole と塩化アセチルから殆んど定量的の収量で得られる 3-bromo-4-methoxyacetophenone とフェノールとの Ullmann 氏縮合によつて合成した物質との混融により決定し, (III) のジアセチル化合物は文献³⁾記載のものとその性状一致する. 又 (V) は之をカメレオン酸化して 2-methoxydiphenyl ether-5,4'-dicarboxylic acid (mp 305°)⁴⁾ に導いてその構造を明かにした. 次に 2,3-dimethoxy-4'-methyldiphenyl ether⁵⁾ に塩化アセチルを用いて F-C 反応を行つたが予期の如く 4 位にアセチル基が導入された 2-methoxy-3-hydroxy-4-acetyl-4'-methyldiphenyl ether mp 107~109° (VII) の他に少量の mp 181~183° の無色針状品を得た. 前者 (VII) は塩化鉄により紫赤色を呈しデアゾメタンでメチル化されないで, 前報³⁾ 所載の 3-メトオキシ化合物の場合の反応例から考えてアセチル基が 4 位に導入された事は殆んど確実である. 後者の mp 181~183° の結晶は蒸溜可能 (bp₅ 190~200°) であり元素分析値及びラスト法による分子量測定の結果 (VI) のモノアセチル体によく一致するので, その構造を明かにするため別記の如き方法で 6-bromoveratric acid から合成した 4,5-dimethoxy-6-bromoacetophenone bp₃ 147~149° (mp 79~81°) (IX) と *p*-cresol との縮合により 2,3-dimethoxy-6-acetyl-4'-methyldiphenyl ether bp₃ 180~190°, mp 54~55° (X) を得たが, 明かに之は上記のものと異なるので, 更に 3-bromo-4,5-dimethoxybenzoic acid から (IX) を作る場合と同様の方法によつて 3,4-dimethoxy-5-bromoacetophenone bp₃ 138~141° (mp 59~62°) (XII) を作り, 之と *p*-cresol との縮合によつて 2,3-dimethoxy-5-acetyldiphenyl ether bp₅ 200~210°, 2,4-デニトロフェニルヒドラゾン mp 168~170° (XIII) を得たが, 之も前記 mp 181~183°

1) J. Walker: J. Chem. Soc. **1942**, 347; 富田: 本誌 **57**, 689 (1937).

2) 木本, 浅木: 本誌 **72**, 300 (1952).

4) 近藤, 矢野: 本誌 **50**, 224 (1930).

3) 富田: 本誌 **54**, 897 (1934); **56**, 492 (1936).

5) 木本, 木村, 坂井: 本誌 **71**, 639 (1951).

の化合物と一致しない。この様に蒸溜可能で比較的融点高く而も分析値その他がモノアセチル体に一致する様な物質が屢々捕捉される事を吾々は 4,4'-dimethyldiphenyl ether 或は 4-methyl-4'-methoxydiphenyl ether の F-C 反応に於いて経験したが、之等構造不明の物質に就いては後日之を明かにしたいと思う。以上の事を纏めて次に図示する。

御校閱を賜つた富田教授に深謝し併せて実験に協力された坂井進一郎君に感謝する。

実 験 の 部

2-Methoxydiphenyl ether と塩化アセチルの反応 (I) 9 g, 塩化アセチル 3.9 g, $AlCl_3$ 6.6 g を CS_2 35 cc 中で常温で1夜反応後、約3時間 40° で反応を完結させ、常法の如く処理して反応物をエーテルにとり、之から溶媒を留去した残りを減圧蒸留すると約 2.5 g の原料回収の他、主留分 bp₂ 160~180° 約 3 g を得…… (A). なお蒸溜不能の粘稠油は約 4 g…… (B). 先ず (A) の部はベンゼンに溶かしてアルミナを用いクロマトグ

ラフによつて分離すると, 比較的吸着し難いモノケトンとベンゼンによつて展開し難いヂケトンに分離出来る。前者は酒精から再結晶し mp 81~83° となり別途に合成した標品と混融して降下しない。収量 1.5 g. 後者のヂケトンはメタノールから再結晶し mp 142~144° となり文献記載の 2-methoxy-5,4'-diacetyldiphenyl ether (III) に一致。次に蒸留不能の (B) はベンゼンに可溶なるもメタノールには熱時少量溶解。この部分からは僅かのヂケトン (III) が得られる他, 大部分は精製不能の粘稠油 (約 3 g) である。A, B 両区分から得られるヂケトンの収量は約 2 g.

2-Methoxy-5-acetyldiphenyl ether (II) の別途合成 (i) 3-bromo-4-methoxyacetophenone: *o*-bromoanisole 9.4 g, 塩化アセチル 4.7 g, AlCl_3 7.9 g, CS_2 20 cc で水冷下反応させると激しい HCl の発生を伴い, 1 日放置後 40° で 0.5 時間加熱して常法の如く分解し放置すると多量の結晶が析出。酒精から再結晶し mp 85~87°, bp₄ 130~135°, 収量 9 g. セミカルバゾン: mp 230°. アセチル基の位置を明かにするため本品をカメレオンで酸化すれば mp 216~218° の酸となる。別に 3-ブロム-4-メトキシ安息香酸を合成して混融により降下しないので構造は確定的である。(ii) 以上の如くして作ったケトン 6 g, 石炭酸 2.5 g, KOH 1.2 g, 銅粉 0.2 g を浴温 160° 迄に 1 時間, 次に 180° で 1 時間, 190~200° で 1 時間, 最後に 210° で 1 時間加熱して, 冷後エーテルで反応物を抽出し 5% NaOH, 次に水で洗滌して乾燥後溶媒を留去して減圧蒸留すると目的物 (II) は bp₄ 180~183° で留出し冷後固化。酒精から再結晶し mp 81~83°, 収量 2 g. セミカルバゾン: mp 148~150° (酒精). $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 計算値 C 74.36, H 5.82, 実験値 C 74.40, H 5.73.

2-Methoxy-4'-methyldiphenyl ether と塩化アセチルの反応 (IV) の 5 g, 塩化アセチル 2.6 g, AlCl_3 4.4 g を CS_2 15 cc を溶媒として前項の方法に準じて反応させる。主留分として bp₅ 185~195° のもの約 2.5 g を得。セミカルバゾン: 酒精から再結晶し mp 176~177°. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_3$ (セミカルバゾン) 計算値 N 13.41, 実験値 N 13.01. 本品 0.6 g をとつて 5% カメレオン液を用いて沸騰水浴中で酸化すると mp 299~302° の酸を得。之は近藤, 矢野⁴⁾ の 2-methoxydiphenyl ether-5,4'-dicarboxylic acid (mp 305°) に一致。

2,3-Dimethoxy-4'-methyldiphenyl ether と塩化アセチルの反応 (VI) の 2 g, 塩化アセチル 1 g, AlCl_3 1.3 g を CS_2 を溶媒として常温で 24 時間反応させた後, 常法の如く分解し, 析出した油をエーテルにとり, 水洗後 5% KOH で 3 回洗い, 之に転溶して来たフェノール分は HCl 酸性となし再びエーテルにとり水洗乾燥後, 溶媒を留去すると内容物は固化。収量 0.5 g. メタノールから再結晶し 無色針状晶 mp 107~109°. 本品はエーテル溶液中でジアゾメタンの過剰を作用するも反応せず回収される。又本品の酒精溶液は FeCl_3 溶液により呈色。 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$ 計算値 C 70.57, H 5.92, 実験値 C 70.11, H 5.68. 次に上記の 5% KOH 液と分離したエーテル層は水洗乾燥後溶媒を留去し, 残った黄色粘稠油 (約 1 g) は水室に放置すると一部微細黄色針状晶が析出。アセトンから再結晶し淡黄色針晶, mp 181~183°. 又減圧蒸留し bp₃ 190~195°. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4$ 計算値 C 71.31, H 6.33, 分子量 286.3, 実験値 C 70.94, H 5.92, 分子量 283.3.

2,3-Dimethoxy-6-acetyl-4'-methyldiphenyl ether (X) の合成 (i) 4,5-dimethoxy-6-bromoacetophenone (IX): 2-bromo-3,4-dimethoxybenzoic acid 2 g を塩化チオニル 6 g と水浴上に加熱するも反応しないので, 2 滴のピリヂンを加えると直ちに反応が起り全体は均一の溶液となる。約 0.5 時間 50° で反応させた後, 1 夜放置し過剰の塩化チオニルを減圧留去。別に Mg 0.22 g, CCl_4 1 滴, 純酒精 0.2 cc の混合物に無水エーテル 3 cc, マロン酸エステル 1.4 g, 純酒精 0.8 cc を加えて 3 時間沸騰撹拌して作った ethoxymagnesium malonate の溶液に, 上記の酸クロライドのエーテル溶液を加えて 4 時間加熱撹拌。次に稀硫酸を加えてよく撹拌しエーテル層をとつて溶媒を留去し残留物に氷酢 3 cc, 濃硫酸 0.37 cc, 水 2 cc の混液を加えて 7 時間沸騰させ加水分解を行う。冷後水を加えて析出した油をエーテルにとり, 10% NaOH, 次に水でよく洗滌して乾燥後, 溶媒を留去し減圧蒸留。bp₃ 147~149°. mp 79~81°, 収量 0.8 g. セミカルバゾン: mp 205°. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_3\text{Br}$ 計算値 C 41.79, H 4.46, 実験値 C 41.36, H 4.06. (ii) (X) の合成: 前項で作ったケトン (IX) の 4.2 g, *p*-cresol 4 g, KOH 1.1 g, 銅粉 0.1 g を油浴中で加熱すると浴温 100° で反応が始まり内容は液化する。130° で 1 時間, 150~160° で 0.5 時間加熱した後, 常法の如くエーテルで内容を抽出し水洗乾燥後溶媒を留去。減圧蒸留すると bp₃ 180~185° の主留分 2.5 g を得。之は冷後固化するので酒精から再結晶し mp 54°. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4$ 計算値 C 71.31, H 6.33, 実験値 C 71.27, H 5.98. セミカルバゾン: mp 179~180°. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_3$ 計算値 N 12.24, 実験値 N 12.48.

2,3-Dimethoxy-5-acetyl-4'-methyldiphenyl ether (XIII) の合成 (i) 3,4-dimethoxy-5-bromoacetophenone (XII): 3-bromo-4,5-dimethoxybenzoic acid 44 g を塩化チオニル 170 g と水浴上に 4 時間加熱反応後, 過剰の塩化チオニルを留去すると mp 70~75° の粗酸クロライドを得。別に Mg 5.35 g, CCl_4 1 cc, 純酒精 5 cc を混合して, Mg が反応し始めたら, 無水エーテル 75 cc を加えて暫く沸騰させた後, 之にマロン酸エステル 35.2 g, 無水酒精 20 cc, 無水エーテル 25 cc の混液を加えて加熱撹拌し, 殆んど Mg が溶消し終つたら冷後, 上記の酸クロライドをエーテルに溶かした溶液を滴加撹拌し 2 時間加熱反応させる。1 日放置後, 稀硫酸酸性となし上層のエーテルを分取して 1 回水洗後, 溶媒を去り残留物に氷酢 60 cc, 濃硫酸 7.5 cc, 水 40 cc のを加えて 5 時間沸騰させ冷後水を加えて下層に分離した油をエーテルに溶解し, エーテル液は水洗後 5% NaOH で洗つて (洗滌液の中に未反応の原料 (XI) 約 15 g が回収される) 更に水洗乾燥後溶媒を留去して減圧蒸留。bp₃ 138~141°, 収量 24 g. 本品は冷後固化する。mp 58~63°. セミカルバゾン: mp 216~217°. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_3\text{Br}$

値 C 41.79, H 4.46, 実験値 C 41.46, H 4.76. (ii) (XIII) の合成: *p*-cresol 4.5 g, KOH 2.5 g からカリ塩を作り減圧下に加熱乾燥して之に上述の (XII) 10 g と銅粉少量を加え浴温 180° 迄に3時間を要して加熱し次で 190° で2時間, 最後に 200° で 0.5 時間保つて冷後常法通りエーテルで反応物を抽出し, 之を水洗乾燥後減圧蒸留によつて約 4 g の原料回収の他に bp₅ 200~210° (浴温 240~260°) の粘稠油約 0.5 g を得. セミカルバゾン: mp 190~191°. 2,4-dinitrophenylhydrazones: 大量の酒精から再結晶し mp 168~170°. C₂₅H₂₂O₈N₄ (デニトロフェニルヒピラゾン) 計算値 C 59.24, H 4.76, 実験値 C 59.02, H 4.95.

京都薬科大学

Summary

Friedel-Crafts reaction of 2-methoxydiphenyl ether and 2-methoxy-4'-methyldiphenyl ether with acetyl chloride was carried out from which it was found that the acetyl group preferentially attacked the para position of the methoxyl group in both compounds. In the reaction of 2,3-dimethoxy-4'-methyldiphenyl ether and acetyl chloride, structurally unknown crystals of m.p. 183° were obtained besides 2-methoxy-3-hydroxy-4-acetyl-4'-methyldiphenyl ether, m.p. 107~109°. The crystals were not identical with those of either 2,3-dimethoxy-5-acetyl- or 2,3-dimethoxy-6-acetyl-4'-methyldiphenyl ether prepared separately.

(Received March 2, 1953)

152. 伊藤四十二, 北川晴雄: クマリン誘導体の薬品的研究 (第6報*)

蛔虫に対する作用機序に就いて その1

Yosoji Ito and Haruo Kitagawa: Coumarin Derivatives for Medicinal Purposes. VI. The Mode of Action against *Ascaris suilla*. (1).

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo** and
Pharmaceutical Faculty, University of Toyama***)

緒 論

著者等はクマリン誘導体の *in vitro* に於ける *Ascaris suilla* に対する作用を試験し, coumarin, 2-thiocoumarin 及び 4-methyl-coumarin が比較的 *Ascaris suilla* に対して有効である事 (第1報¹⁾) 及び coumarin-3-carboxylic acid diethylamide 並びに Barbitalum soluble は *in vitro* では *Ascaris suilla* に対してはいずれも無効である事 (第4報²⁾) を知つた. そこでこれらの薬物が蛔虫に対してどのような作用機序を有しているかを調べたいと思ひ本研究を開始した.

駆虫剤の作用機序に関する研究は多くの人々³⁻¹⁵⁾ によつて行われているが, これらの実験成績の結論は区々で

* 第5報: 本誌 73, 351 (1953). ** Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo. *** Okuda, Toyama.

1) 伊藤, 北川, 玉置, 鶴田: 本誌 70, 730 (1950). 2) 伊藤, 北川: 73, 107 (1953).

3) P. Trendelenburg: Arch. exptl. Path. Pharmacol. 79, 190 (1916).

4) 福田: 東京医学雑誌 40, 315 (1926); 43, 454 (1929).

5) 伊藤: 慶応医学 12, 2053 (1932).

6) 武田: 京都医学雑誌 12, 387 (1915).

7) 鶴田: 長崎医学雑誌 2, 471 (1924).

8) 山内: 東北医学会雑誌 10, 178 (1927).

9) Hinz, Silberstein: Arch. wiss. u. prakt. Tierhk. 52, 1 (1925).

10) H. A. Oelkers: Arch. exptl. Path. Pharmacol. 195, 315 (1940).

11) M. Kochmann: Ibid. 161, 196 (1931).

12) F. Brücke, H. Starkander: Ibid. 195, 79 (1940).

13) 土橋: 慶応医学 12, 1687 (1932).

14) H. Brown: Am. J. Hyg. 26, 72 (1937).

15) R. Goldschmidt: R. Zeitschr. f. wiss. Zoo. 90, 73 (1903).