242. 富田眞雄, 中野立彦, 平井健太郎: Diphenylene Dioxide 誘導体の
合成研究 (第 21 報*), Diphenylene Dioxide の合成

Masao Tomita, Tatsuhiko Nakano, and Kentaro Hirai: Studies on the
Syntheses of Diphenylene Dioxide. XXI. Synthesis of
Diphenylene Dioxide.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto**)

Biscoclaurine 型塩基のうち trilobine-isotrilobine 或いは menisarine-micranthine 等の基礎骨格を形成する diphenylene dioxide の合成法の一として著者等の一人富田はかつて *o*-bromophenol のカリウム塩¹⁾, 或いは一般にベンゼン核に alkyl, OCH₃, 又は COOR 等の置換基を有するその誘導体²⁾ を銅粉の存在の下に縮合せしめる所謂 Ullmann 反応を応用して一般にこれ等の誘導体を合成し得ることを報告した。しかし本反応は高熱

反応であるがため原料物質のブロムの脱離, 或いは樹脂化等の副反応をともしない収量の不良なのが通例である。今回著者等は diphenylene dioxide についてその合成法に関して収量を向上せしめる目的で検討, 吟味を加えた結果の知見につきここに報告する。

先ず *o*-bromophenol と金属カリウムよりつくったカリウム塩につき, その反応条件を吟味した結果は実験の部に詳述した様に粗製 diphenylene dioxide 結晶 (mp 110~116°) の収量は前報¹⁾の記載よりはるかに良好で生成理論値に対し 43~61%に達した。即ち本反応は油浴温約 170° に達した時突然白煙をあげて急激に反応を開始し生成した diphenylene dioxide の一部は反応容器外へ昇華溜出する。ここで外部を氷でよく冷却した溜液の捕集装置をそなえて置く時は損失なく生成物を集めることが出来, しかもこの時溜出する目的物の量は総収量の 1/4~1/3 にも達することを知った。なお急激な反応が終了した後は反応時間を更に長時間保つ必要なく, わずかに 30 分位約 200° に加熱しただけでもほぼ同一の収量に達する。また銅触媒としては銅粉 (Natur Kupfer C) のみで特に無水酢酸銅は使用しない方が収量が多少良好の様に思われる実験結果を得た。

次に一般に diphenyl ether 誘導体の合成に於ける Ullmann 反応では経済的の見地から金属カリウムの代りに苛性カリを使用してカリウム塩を製造する場合も多いので, 著者等は diphenylene dioxide の合成に苛性カリを使用して *o*-bromophenol のカリウム塩をつくり縮合反応を行ってみた。その結果はこの場合も 140~160° 前後で突然急激に反応の開始されることは金属カリウムを使用したときと全く同様であるが diphenylene dioxide の収量は金属カリウムを使用した場合と比較してはるかに不良である。又本実験では触媒として Natur Kupfer C の外に市販銅粉を使用した場合, 或いは Natur Kupfer C の多量を使用した場合等を試みたが何れも収量の向上は見られなかった。また反応開始後特に長時間加熱する必要のないことも金属カリウムの場合と同様である。

又 diphenyl 縮合にヨード化合物のよく用いられる例にならつて *o*-iodophenol を原料として同一反応を試みた。即ち実験の部記載の様に種々の条件の下に縮合反応を行つた結果は銅触媒を加えた時は *o*-bromophenol の場合よりも反応の突発開始温度は低く 135° 位であるが, diphenylene dioxide の生成量は極めて低下することを認めた。この原因は原料の *o*-iodophenol のカリウム塩が加熱の際, 縮合反応温度よりも更に低い温度に於いてすでにヨードの脱離反応が進行するためと解釈される。

又 *o*-chlorophenol を原料としてこれより金属カリウム, 或いは苛性カリを使用してカリウム塩を製造し, これより diphenylene dioxide を合成する方法はすでに文献³⁾に記載があり, 原報によれば相当の収量で目的物を得ることが記載されている。しかしすでに著者等の一人富田²⁾はこの反応を追試した結果, この方法は唯単なる生成法に止りその収量極めて不良なる結果を得た。即ち *o*-chlorophenol のカリウム塩或いはナトリウム塩を製

* 第 20 報: 藤田, 西条, 高尾: 本誌 73, 453 (1953). ** Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) 富田, 本誌: 52, 429, 900 (1932). 2) 富田: 本誌 56, 814 (1936). 3) D. R. P. 223,367.

造するのに苛性カリ又は苛性ソーダを使用した時、或いは金属カリウム又は金属ナトリウムを使用した場合何れも diphenylene dioxide の生成量は微量であることはすでに報告したとおりである。

以上の実験結果から著者等は *o*-bromophenol, *o*-iodophenol 或いは *o*-chlorophenol を原料としてそのカリウム塩を銅触媒の存在の下に加熱縮合せしむる diphenylene dioxide の合成法としては矢張り普通の Ullmann 反応と同様に原料の halophenol のハロゲンは、ニトロ基等が存在して核のクロルを活性化する様な特別の場合以外はブロムの場合が最も反応が円滑に進行すること、並びに経済上の問題を別とすればカリウム塩を製造するのに苛性カリを使用するよりも金属カリウムを使用した方がその収量良好であることを明かにすることが出来た。

実 験 の 部

(1) *o*-Bromophenol より diphenylene dioxide の合成 (a) 金属カリウムを用いてカリウム塩を製造した場合: 金属カリウム 5 g を無水アルコール 30 cc に溶解し、これに *o*-bromophenol 24 g を無水アルコール 20 cc に溶解せるものを加え水浴温で減圧でアルコールを蒸発乾固せしめる。之に銅触媒として Natur Kupfer C 1 g, 無水酢酸銅 1 g を加えよく混和した後、油浴中に加熱する。約 20~30 分にして浴温約 150~170° に達したとき突然急激に白煙をあげて反応が起り生成した diphenylene dioxide の一部は反応容器外へ昇華留出する。この場合あらかじめ反応器によく冷却した留出物捕集装置を附属連結せしめて留出物を逸散しない様に完全に捕集する。次いで急激な反応が静まつてから油浴温を 210~220° (この場合コルベン内容は粘着な液体となり、その温度は約 190~200° を示す) に 0.5~1.5 時間保ち反応を完結せしむ。留出物は結晶固化しているから、これをエーテルに溶解、又反応器と留出物捕集装置を連結するガラス管にも多量の結晶が附着しているからこれをエーテルにて洗い出し、さきのエーテル溶液に合併する。次いでエーテル溶液は 5% 苛性カリ液で洗滌してフェノール分を除去した後、エーテルを留去すれば残渣は結晶固化する。無色針状結晶 (粗製 diphenylene dioxide 留出部分)。一方反応終了後コルベン内容はエーテルにて繰返し温浸し、エーテル溶液は 5% 苛性カリ液にて洗滌した後、無水炭酸カリにて脱水乾燥、次いで溶媒を除去すれば淡黄色結晶塊を残す (粗製 diphenylene dioxide 残渣部分)。本反応の結果得た粗製 diphenylene dioxide は留出部分のものはほとんど純品で mp 118~119° の無色針状結晶。又残渣部分のものは微黄色結晶で mp 110~116°。これ等何れも硫酸による diphenylene dioxide 反応陽性、又ハロゲンの反応陰性である。本反応を 17 回行つた結果粗製品の収量は Table I に示すとおりである。Table I で No. 1~5 は Natur Kupfer C 1 g 及び無水酢酸銅 1 g を触媒として用い No. 6~17 は Natur Kupfer C 1 g のみを使用した。

Table I. 粗製 Diphenylene dioxide 収量

実験番号	触 媒	反応時間 (hr)	残留部分 (g)	留出部分 (g)	合 計 (g)	収 量 (%)
1	{ Natur Kupfer C 1 g 無水酢酸銅 1 g	2.0	5.0	1.3	6.3	49
2		1.5	4.7	1.3	6.0	47
3		"	5.5	1.3	6.8	53
4		"	4.5	1.6	6.1	48
5		"	4.0	1.6	5.6	43
6	Natur Kupfer C 1 g	"	5.4	1.6	7.0	55
7		"	5.0	2.0	7.0	55
8		"	4.5	2.0	6.5	51
9		"	5.2	2.0	7.2	57
10		1.0	5.3	1.8	7.1	55
11		"	5.9	1.9	7.8	60
12		"	6.5	1.8	8.3	65
13		"	5.1	2.0	7.1	55
14		"	5.8	1.8	7.6	59
15		"	5.5	2.4	7.9	61
16		0.5	5.8	1.8	7.6	59
17		"	4.6	1.9	6.5	50

ここに得た粗製 diphenylene dioxide の精製再結晶溶媒としてアセトン、石油エーテル、メタノールを使用した。このうちアセトンより再結晶したものは mp 119° の無色針状結晶。この場合粗製品より純品の収量は約 75%。又石油エーテルを溶媒として使用する時は比較的多量の溶媒を必要とするが、製品の純度最も高く mp 120~121° の無色針状結晶を得。メタノールは比較的易溶であるため、再結晶溶媒としてはあまり適当でない。

(b) 苛性カリを用いてカリウム塩を製造した場合：ドロップ状苛性カリ 2.25 g をメタノールに溶解し、これに反応量の *o*-bromophenol 6.9 g を加え、次いで水浴上減圧にてメタノールを蒸発乾固せしめる。ここに得られるカリウム塩に市販銅粉或いは Natur Kupfer C を加えよく混和した後、油浴中に加熱、約 140~160° に油浴温が上昇したとき突然急激に反応が起り生成 diphenylene dioxide の一部は反応コルベン外へ昇華留出するがこれを捕集する。更に油浴温 190~200° で 1.5 時間加熱を継続。次いで反応成績は前項 (a) と全く同様に処理する。ここに粗製 diphenylene dioxide の結晶を得るが、この場合は純度低く 1 回メタノールより再結晶しても mp 109~110° 位である。本反応では樹脂化する部分多く、又反応物を処理して得られるフェノール性の部分より少量の *o*-bromophenol を回収すると同時に微量の mp 105° の結晶を得る場合があるが、これは 2,2'-di-hydroxybiphenyl (mp 109°) と比較の結果同一物なることを証明した。本反応では市販の銅粉の代りに同量の Natur Kupfer C を用いた場合、或いは Natur Kupfer C を多量に用いたとき何れの場合も収量の向上は見られなかった。

これ等の実験成績を一括して Table II に示す。

Table II

実験番号	触媒	反応突発温度(°C)	反応時間(hr)	収量(g)	収率(%)
1	銅粉 0.5 g	142	1.5	0.5	13.6
2	〃	134	3.0	0.17	4.6
3	〃	183	0.5	0.10	2.7
4	Natur Kupfer C 0.5 g	154	1.5	0.20	5.4
5	〃 3.5 g	155	3.0	0.30	8.2

(2) *o*-Iodophenol より diphenylene dioxide の合成 *o*-iodophenol は文献⁴⁾に従つて石炭酸を原料として *o*-chloromercuriphenol を製造し、次いでこれにヨードを作用せしめて合成した。

No. 1 *o*-bromophenol の場合と同様に *o*-iodophenol 6 g, 金属カリウム 1.07 g よりカリウム塩をつくり、之に Natur Kupfer C 0.5 g, 無水酢酸銅 0.5 g を加えて縮合反応を行う。反応操作並びに反応成績体の処理も (1) 項 (a) の場合と同様。この場合反応の急激に突発する温度は 135°。この温度は銅触媒を用いたとき各実験共通である。反応温度は 190~200° で 3 時間加熱。生成粗製 diphenylene dioxide 収量 0.2 g (74%), mp 116°。

No. 2 処方 No. 1 と同様。急激な反応突発後 30 分間 145° に加熱。この場合の生成粗製 diphenylene dioxide の収量 No. 1 より低下して 0.1 g。本反応では相当量のヨードの脱離した FeCl₃ にて紫色を呈するフェノール、並に多量の樹脂状物質を副生する。

No. 3 同様な処方で縮合反応を急激に反応の起る温度以下即ち 130° に於いて 1.5 時間加熱。diphenylene dioxide の生成皆無。本反応でも相当量のヨードの脱離したフェノールを生成する。其他樹脂化する部分が多い。

No. 4 銅触媒を用いず他は No. 1 と同一の処方。反応突発温度 175°。更に 175~180° で 2 時間加熱。微量 (0.07 g) の diphenylene dioxide 反応陽性の部分があるが結晶し難い。又これはヨードの反応陽性。其他原料 *o*-iodophenol とヨードの脱離したフェノールの混合物と思われる部分相当量あり。

No. 5 No. 4 と同様。唯縮合温度を反応突発温度以下即ち 140~150° で 5 時間加熱。この場合も微量の diphenylene dioxide 反応陽性且つヨードの反応陽性の部分があるが結晶し難き油状物質である。其他ヨードの反応並びにフェノールの反応陽性の結晶し難き部分比較的多量。

尚、銅触媒を使用しない No. 4, No. 5 実験に於いては加熱時に於いてコルベンの内容よりきかんに紫色の蒸気を発生しヨードの脱離するを見る。したがつてコルベン内容は赤紫色を呈する。

これ等の実験結果を総括すれば Table III に示すとおりである。

Table III

実験番号	触媒	反応突発温度(°C)	反応温度(°C)	反応時間(hr)	収量(g)
1	{ Natur Kupfer C 0.5 g 無水酢酸銅 0.5 g	135	190~200	3.0	0.2
2	〃	135	145	0.5	0.1
3	〃		130	1.5	×
4	無	175	175~180	2.0	×
5	無		140~150	5.0	×

京都大学医学部薬学科

Summary

Examinations were made on the synthesis of diphenylene dioxide by the thermal

condensation of the potassium salt of *o*-bromo-, *o*-chloro-, and *o*-iodophenol with copper catalyst. It was thereby clarified that, as in the case of the Ullmann reaction, the reaction proceeded most smoothly when the halogen in halophenols was bromine, unless there was an atomic group, such as the nitro radical, that activated the nuclear chlorine atom, and that the yield is the best when metallic potassium was used, rather than potassium hydroxide, in the preparation of the potassium salt, apart from the economic question. The corresponding iodo compound was found to be impracticable since the liberation of iodine occurred at below the reaction temperature.

(Received May 21, 1954)

243. 杉本典夫, 鶴岡正夫, 加久間元之助: β -Dimethylaminoethyl Benzhydryl Ether と Chlorophenol 誘導体の作る化合物について

Norio Sugimoto, Masao Tsuruoka, and Motonosuke Kakuma: Studies on the Addition Compounds between β -Dimethylaminoethyl Benzhydryl Ether and Chlorophenol Derivatives.

(Osaka Research Laboratory, Gohei Tanabe & Co., Ltd.*)

著者等は種々の chlorophenol 誘導体の病原性糸状菌に対する抗微性について研究中 2,2'-thio-bis(4-chlorophenol) (II) が *in vitro* で 50 万倍の濃度迄抗微作用を有することを見出した。然るに本化合物は軟膏基剤(脂性及び乳剤性軟膏)の油脂に溶解し難く、その溶解性及び浸透性を強め、但し又掻痒感を消滅させる目的で抗ヒスタミン剤の遊離塩基である β -dimethylaminoethyl benzhydryl ether (I) に溶解し放置した所結晶析出し、これを再結晶すると mp 92~95° の無色板状晶を得た。そこで数種の chlorophenol 誘導体即ち 2,2'-thio-bis-(4,6-dichlorophenol) (III), 5-chlorosalicylic acid (IV), 5-chlorosalicylamide (V), 5-chlorosalicyldimethylamide (VI), bis (2-hydroxy-5-chlorophenyl)phenylmethane (VII) と (I) との熱分析法による融点曲線を作成して分子化合物生成の有無を検討してみた。その結果 (II) は mp 92~95° の板状晶として、(III) は mp 120° の無色板状晶、(IV) は mp 87° の無色柱状晶の化合物を作り得たが、他は何れも作り得ないことを見出した。強力な抗微性を有する *p*-chloro-*o*-benzylphenol (VIII) と (I) との附加体 (IX) は (VIII) の融点低きために結晶体としてとり出し得なかつたので、赤外線吸収スペクトルを測定した結果その生成を認めた。又 (II) と (I) との

* Honjokawasaki-cho, Oyodo-ku, Osaka.