83. 渡邊恭男：Diphenyl Ether 誘導体の金属リチウムによる開裂反応

Yasuo Watanabe: Cleavage of Diphenyl Ether Derivatives with Lithium.

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

最近 Gilman 及び Esmay¹⁾ は dibenzofuran (I) に適当な溶媒中で金属リチウムを作用せしめると furan 核の開裂が起ることを発表した。例えば dibenzofuran (I) を dioxan 中金属リチウムの小片を加えて加熱還流させるとエーテル型酸素結合の開裂を起して有機リチウム化合物 (II) となり、これを加水分解すると 2-hydroxybiphenyl (III) が 77.2% の収率で生成することを報告している。

著者はこの開裂反応を diphenyl ether 誘導体に適用するとき同様に反応が進行して橋状酸素結合が切断されるかどうかに興味をおぼえ試みに diphenyl ether (IV), 2-methoxydiphenyl ether (V) 及び diphenylene dioxide (VI) の 3 種の化合物について実験し、二、三の所見を得たのでここに報告する。

まず置換基のない diphenyl ether (IV) そのものについては実験の部に記述した如く dioxan を溶媒としてこれに金属リチウムを投入し 24 時間加熱還流攪拌する。冷後水を加えて析出しているリチウム化合物を加水分解しエーテル処理によつて相当量のフェノール性物質を得た。このものを *p*-nitrobenzoyl 化すれば mp 128~129° の微黄色針状結晶を得るが本物質は別に調製した phenol の *p*-nitrobenzoate と全く同一である。従つて上記 Gilman 等の金属リチウムによる dibenzofuran (I) の開裂反応は diphenyl ether (IV) にも同様に適用され酸性物質として phenol を 63.8% の収率で得ることを見出した。

次に 2-methoxydiphenyl ether (V) も diphenyl ether に準じ同様に反応を実施した結果分子内に存在する methoxyl 基は何らの障害も受けず唯橋状酸素結合のみが開裂されて酸性物質として phenol (収率 60%) を捕捉した。なおこの酸性物質はわずかに guaiacol 様の臭気を感じるが *p*-nitrobenzoyl 化に際しては phenyl *p*-nitrobenzoate のみを確認し guaiacol の存在は証明出来ず、開裂によつて得られる酸性物質の大部分が phenol であることは明らかである。なおこの 2-methoxydiphenyl ether (V) の dioxane 中金属リチウムと加熱還流攪拌による橋状酸素結合開裂に於ける切断方向は液体アンモニア中金属ナトリウムによる切断方向²⁾ と同一であり、無水塩化コバルトの存在のもとに Grignard 試薬による開裂³⁾ (この際は酸性物質として guaiacol のみを得る) とは逆であることは興味ある事実と思われる。

更に diphenylene dioxide (VI) に於いても同様に開裂が起り酸性物質として水に不溶性及び可溶性の 2 種類の物質を分離した。前者は検索の結果 2-hydroxydiphenyl ether であり、後者は *p*-nitrobenzoyl 化によつて

*) Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) H. Gilman, D. L. Esmay: J. Am. Chem. Soc. **75**, 2947 (1953).2) 富田: Fortschr. Chem. org. Naturstoffe **9**, 175 (1952).3) 富田, 渡辺: 本誌 **73**, 918 (1953).

phenyl *p*-nitrobenzoate なることを確認し得た。即ち diphenylene dioxide (VI) は dioxan 中金属リチウムと反応して上述の如く開裂され、主として 2-hydroxydiphenyl ether (収率 80%) 並びに極少量の phenol を得ることが明らかとなった。

なおここに注目すべきことは前述した Gilman 等の報告¹⁾ では dibenzofuran を金属リチウムによつて開裂した後加水分解の前に carbonation する際の溶媒の種類相異によつて異なつた成績体を得ている事実である。即ち同氏は先ず diethyl ether を溶媒として金属リチウムを dibenzofuran に作用させ開裂した反応液に固形炭酸を投入し続いて加水分解した結果生成物として 3,4-dibenzocoumarin (VII) を 75.7% の収率で得た。この反応は第 1 段階に於いて生成したリチウム化合物 (II) に CO₂ を加えることによつて carboxyl 基が導入され次いで閉環が起つて coumarin 核を形成するものと思われる。しかしながら奇異に感ずることはこの際溶媒として diethyl ether を使用したときのみ 3,4-dibenzocoumarin (VII) が生成され、しかも加水分解の操作を加えているにもかかわらず 2-(2'-hydroxyphenyl)-benzoic acid は得ていない。ところが dioxane 中同様金属リチウムによる開裂後 carbonation, 次いで加水分解しても全然 coumarin 核は生成されず、また 2-(2'-hydroxyphenyl)-benzoic acid も得られず、唯 2-hydroxybiphenyl (III) のみが比較的好収率 (80.5%) で得られることを報告している。

この方法を diphenylene dioxide (VI) に適用したとき若しも上述の様に文献¹⁾ の如く順調に反応が進行し且つ carbonation されるものとすれば、金属リチウムによる開裂, carbonation, 加水分解によつて depside 誘導体の母核であるいわゆる depsidan のオキソ化合物と見做される depsidone (VIII) を従来の文献記載の方法⁴⁾ の如く 2-(2'-hydroxyphenoxy)-benzoic acid (IX) に依らず diphenylene dioxide (VI) から直接合成し得る可能性が考えられる。

ところが diphenylene dioxide (VI) に本反応を適用してみたところ第 1 段階である diethyl ether 中金属リチウムによる開裂反応は全然進行せず、ここで直ちに加水分解の操作をなすとも酸性物質は得られず唯原料のみを定量的に回収するに止まつた。そこで更に高沸点のエーテル例えば dibutyl ether (bp 142~145°) を用い、16 時間加熱還流攪拌反応せしめたところ、得られた酸性物質としては脂肪酸特有の臭気ある液体極めて少量にすぎず、このものは恐らくは溶媒として使用した butyl ether そのものが沸騰時金属リチウムとの接触により分解、生成したものと思われるが未だ精査していない。要するにこのような高沸点エーテル中でも diphenylene dioxide からの開裂産物と思われるものは何一つ得られなかつた。また無極性溶媒の代表的なものの一つである ligroin (bp 100~115° の留分) 中同様開裂反応を試みたがこの際も全然反応せず原料を回収するのみで酸生物質も皆無であつた。なお diphenylene dioxide を dioxane 中金属リチウムによつて開裂させ直ちに固形炭酸を投入して carbonation し加水分解しても carboxylic acid 或いは depsidone (VIII) 等は全く得られず低収率 (10.3%) で 2-hydroxydiphenyl ether のみを捕捉したに過ぎなかつた。

終りに臨み御指導賜つた富田真雄教授に厚く感謝する。又本研究に於ける研究費は文部省試験研究費を以つて支弁したもので、併せて謝意を表する。

実 験 の 部

(A) Li, dioxan による diphenyl ether (IV) の開裂 Li は E. Merck (Darmstadt) 製品、dioxane は Carbide & Carbon Co. の製品を文献⁵⁾ に従い精製金属ナトリウムで充分乾燥したものを使用した。

気密にしたフラスコに還流冷却器 (一端は塩化カルシウム管をつける) 及び攪拌器をつけ油浴に浸す。これに

4) 富田, 大伏, 楠田: 本誌 **64**, 173 (1944); D. S. Noyce, J. W. Weldon: J. Am. Chem. Soc. **74**, 401 (1952); H. F. Ungnade, L. Rubin: J. Org. Chem. **16**, 1315 (1951).

5) A. Weissberg, E. Proskauer: "Organic. Solvents" 139 (1935).

diphenyl ether 8.5 g (0.05 mol), dioxane 100 cc (1.17 mol) を入れ攪拌しながら細片した Li の 0.763 g (0.11 atom) を加え溶液の沸点で加熱攪拌すると Li は青灰色より白灰色に変化する。14~15 時間の加熱で内容物は少し濁り煉瓦色に変化してくる。それ以後は徐々に褪色し淡褐色になる。24 時間加熱攪拌の後未だ浮いている未反応の Li を取除き水+dioxane(1:1) 25 cc を加えて加水分解し溶媒の大部分を減圧下に留去、残留物は塩酸酸性にしエーテルと振り、エーテル溶液を 2.5% NaOH 液 150 cc と振盪しアルカリ層は酸性にした後食塩を飽和しエーテルに取り芒硝乾燥後溶媒を留去し酸性物質 3.0 g を得。本品の少量をとり水に溶かすと FeCl_3 溶液により紫赤色を呈す。常法により *p*-nitrobenzoyl 化し生成物をメタノールから再結晶し mp 128~129° の微帯色針状結晶を得、これを別に調製した phenyl *p*-nitrobenzoate との混融により同一物なることを知る。粗製品としての phenol 得量 3.0 g, 63.8%。

(B) Li, dioxan による 2-methoxydiphenyl ether (V) の開裂 装置、操作は (A) に同じ、2-methoxydiphenyl ether 7.3 g (0.036 mol), Li 0.5 g (0.072 atom), dioxane 100 cc (1.17 mol) の混合物を 23 時間 20 分加熱還流攪拌、得た酸性物質 2.7 g, *p*-nitrobenzoate (mp 127~128°)。phenyl *p*-nitrobenzoate との混融試験の結果同一物。粗製 phenol の収率 60.0%。

(C-1) Li, dioxan による diphenylene dioxide (VI) の開裂 diphenylene dioxide 3.68 g (0.02 mol), Li 0.556 g (0.08 atom), dioxane 100 cc (1.17 mol) を使用加熱時間 16 時間 30 分、得た酸性物質 3.0 g。これに水を加えて不溶性部分と可溶性部分とに分け前者は水蒸気蒸留により mp 104~106° の針状結晶を、又その *p*-nitrobenzoate として mp 94° の白色針状結晶を得。これ等の物質は 2-hydroxydiphenyl ether 及びその *p*-nitrobenzoate なることを確認、後者(水に可溶部分)は *p*-nitrobenzoyl 化により phenol なることを証明。得た 2-hydroxydiphenyl ether の収率 80%。phenol の生成量痕跡。

(C-2) Li, dioxan による diphenylene dioxide (VI) の開裂及び carbonation, hydrolysis diphenylene dioxide 1.84 g (0.01 mol), Li 0.15 g (0.022 atom), dioxane 100 cc (1.17 mol) を加熱還流攪拌 16 時間 30 分で放冷、次いで攪拌しながら固形炭酸の小片を濾紙でよく水分を取りながら加えて行くと約 10 分で白沈が出る。加える固形炭酸の総量 22 g (0.5 mol)。次いで水+dioxane (1:1) 50 cc を加えて加水分解し溶媒を常温で減圧下留去し塩酸酸性にてエーテル抽出、エーテル層は先ず 10%アンモニア水と振盪続いて手早く 2.5%苛性ソーダ液と振りエーテル層は芒硝乾燥後溶媒を留去すると白色結晶 0.34 g を得。種々操作の結果本物質は原料の diphenylene dioxide である。なおアンモニア及び苛性アルカリ層はそれぞれ酸性にした後エーテル抽出、芒硝乾燥後溶媒を除き前者から 0.05 g の又後者から 0.07 g の結晶を得たが共に 2-hydroxydiphenyl ether である(収率 10.3%)。

京都大学医学部薬学科

Summary

Attempted cleavage of dibenzofuran (I) with metallic lithium in dioxane by Gilman and Esmay¹⁾ is applicable to certain diphenyl ether derivatives. By this method, diphenyl ether (IV) was cleaved into phenol (63.8%) and benzene, 2-methoxydiphenyl ether (V) into phenol (60%) and anisole, and diphenylene dioxide (VI) into 2-hydroxydiphenyl ether (80%), as the preponderant product, and a negligible quantity of phenol as a by-product.

(Received November 26, 1954)