U. D. C. 547.554.07

57. 堀井善一, 辻 二郎, 猪居 武: Arylalkylamine 類の合成研究 (第 2 報)

1-(2-Methoxyphenyl)-2-propanone の合成

Zen-ichi Horii, Jiro Tsuji, and Takeshi Inoi: Studies on the Syntheses of Arylalkylamines. II. Synthesis of 1-(2-Methoxyphenyl)-2-propanone.

(Pharmaceutical Faculty, University of Osaka)

1-(2-Methoxyphenyl)-2-propanone was prepared by several methods for a starting material for α -methyl-2-methoxyphenethylamine and comparative examinations were made on the following three methods. (1) Hydrolysis and decarboxylation of 2-(2-methoxyphenyl)-2-acetylacetonitrile (2) condensation of (2-methoxyphenyl)acetyl chloride and ethyl ethoxymagnesiummalonate, followed by hydrolysis and decarboxylation, or a reaction of the acid chloride and dimethylcadmium, and (3) reaction of 2-propenylanisole and peracetic or performic acid and hydrolysis of its product with dilute acid, or alkali treatment of acetoxyl derivative of 2-propenylanisole pseudo-nitrosite to form 1-(2-methoxyphenyl)-2-nitropropene and its reductive hydrolysis with iron and hydrochloric acid.

(Received December 29, 1956)

前報に引続き著者等は α -methyl 2-methoxyphenethylamine 類の別途合成を研究する目的で 1-(2-methoxyphenyl)-2-propanone の合成法を研究した。

1-(2-methoxyphenyl)-2-propanone の合成法としては Heinzelman¹⁾, Petropolous²⁾, 中島³⁾, ドイツ特許⁴⁾ 及び日本特許⁵⁾ の方法が知られているが, 著者等はこれ等の方法の一部を追試すると共に新合成法を研究した。

第 I 法

第 II 法

1) R. V. Heinzelman: J. Am. Chem. Soc. **75**, 921(1953).2) J. C. Petropolous, D. S. Tarbell: Ibid. **74**, 1251(1952).

3) 中島等: 第 75 回日本薬学会年会講演 (1955).

4) D. R. P. 752, 328.

5) 日本特許 198, 386.

第III法

第IV法

第I法: salicylaldehyde をメチル化して得た 2-methoxybenzaldehyde (I) に crossed Cannizzaro 反応を行つて 2-methoxybenzyl alcohol (II) とし SOCl_2 で 2-methoxybenzyl chloride (III) とし、希メタノール中で KCN によつて (2-methoxyphenyl)acetonitrile (IV) とする。これに NaOC_2H_5 の存在下に酢酸エチルを縮合させてそのアセチル体 (V) を得て、次いで濃塩酸で加水分解脱炭酸して 1-(2-methoxyphenyl)-2-propanone (VI) を得た。硫酸では多量の樹脂様物質を副生するので不適当である。2-methylanisole を sulfuryl chloride または N-bromosuccinimide で側鎖をハロゲン化して中間体を得ようとしたが、2-methyl-4-chloro- または 2-methyl-4-bromoanisole を得るに止まつた。

第II法: phenyl acetate (VII) に Fries 転位を行つて 2-hydroxyacetophenone (VIIIa) とし、メチルエーテル (IX) とした後モルホリンと硫酸による Willgerodt 反応で得られる (2-methoxyphenyl)acetic acid (X) の chloride (XI) を原料とする方法である。Fries 転位は食塩の存在下に $240\sim 250^\circ$ で反応させて最も良好な収率 (50%) で (VIIIa) を得た。別に約 10% の収率で para-isomer (VIIIb) が副生する。Willgerodt 反応は King⁶⁾ の para-isomer に関する報文を参照した。また (X) は (IV) の加水分解でも得られた。(X) を SOCl_2 で (XI) とし、これに (a) ethyl ethoxymagnesiummalonate を乾燥ベンゼン中で縮合させた後、希硫酸で分解して得られる ethyl (2-methoxyphenyl)acetylmalonate を氷酢酸と硫酸との混酸中で加熱して脱炭酸させた。また Bowman⁷⁾ にならい、プロピオン酸と硫酸との混酸中で加熱脱炭酸させたが同様の収率を得るに止まつた。また (b) (XI) に $\text{Cd}(\text{CH}_3)_2$ を乾燥ベンゼン中で加熱反応させた後希硫酸で分解しても (VI) を得た。

第III法: フェノールと 3-halopropene から得た allyl phenyl ether (XII) を Claisen 転位して 2-allylphenol (XIII) とし、これをアルコール性苛性カリで異性化した 2-propenylphenol (XIV) をメチル化して得た 2-propenylanisole (XV) を原料とする方法である。即ち (XV) に (a) 氷酢酸と過酸化水素⁸⁾, (b) 義酸と過酸

6) J. A. King, F. H. McMillan: J. Am. Chem. Soc. **68**, 2335(1946).

7) R. E. Bowman: J. Chem. Soc. **1950**, 322.

8) R. Fusco, G. Caggianelli: Farm. sci. e tec. (Pavia) **3**, 125(1948) (C. A. **43**, 1741(1949)).

化水素を反応させて得られる diacetate または formyloxy-hydroxyl 体の粗油分を 10~15%硫酸または塩酸で加水分解する。溶解補助剤としてエタノールを添加して反応時間を幾分短縮し得た。(c) (XV) に亜硝酸ソーダと希硫酸をエーテル中で反応させて得られる pseudonitrosite (XVI) を一旦アセチル化して (XVII) とした後、希アルカリによつて 2-(2-nitropropenyl)anisole (XVIII) とし、これを塩酸と鉄粉で還元処理して (VI) を得た。(XVI) を直接アルカリ処理したが樹脂化するのみで (XVIII) は得られなかつた。

第IV法： 前述した Heinzelman の方法の追試である。即ち (I) とニトロエタンとを縮合剤の存在下に縮合させて得られる (XVIII) を第III法 (c) と同様に還元的に加水分解した。縮合剤としてブチルアミン、メチルアミン、酢酸アンモンを用いて何れも同様の収率を得た。ニトロエタンの実験室的製法として McCombie⁹⁾ のジエチル硫酸と亜硝酸アルカリとの反応は原料回収が多く実際的でないので、著者等は α -トルエンスルホン酸エチルを亜硝酸アルカリの沸騰水溶液に加えて生成したニトロエタンを直ちに水蒸気と共に留出させて相当の結果を得た。

以上の各方法のフェノールからの総収率を比較すると (第I法)：約 14%，(第II法)：(a) 約 10%，(b) 約 8%，(第III法)：(a) 約 13%，(b) 約 13%，(c) 約 12%，(第IV法)：約 17%となる。第IV法の収率が他法よりやや良好であるが、原料ニトロエタンの入手が困難であるため、反応工程の比較的少ない (第III法) (a), (b) の両法が最も有利と考えられる。

本研究に当り研究上の便宜を与えられた日本新薬株式会社に謹謝する。また本研究の費用は昭和 30, 31 年度文部省試験研究費によつた。ここに記して感謝の意を表する。

実 験 の 部**

第 I 法 2-Methoxybenzaldehyde (*o*-Anisaldehyde) (I) フェノールから岩田¹⁰⁾の方法により収率 33~35%で得られる salicylaldehyde をジメチル硫酸でメチル化、収率 85~90%。

2-Methoxybenzyl alcohol (II) (I) 136 g, メタノール 200 cc, 40%ホルマリン 97.5 g の混液を 65° に加熱し 50% NaOH 120 g を撪拌下に加え 1 時間 70° に加熱。冷後水を加え油分を分取、水洗、芒硝乾燥、減圧蒸留、bp₃ 100~101°, 110 g (80%)。

2-Methoxybenzyl chloride (III) (II) 138 g を乾燥ベンゼンに溶解し SOCl₂ 155 g を約 5° で加え次第に加熱して 50° に 2 時間反応後過剰の SOCl₂ 及びベンゼンを減圧下に留去、減圧蒸留。bp₄ 88~89°, mp 29~30°, 117~124 g (75~79%)。

(2-Methoxyphenyl)acetonitrile (IV) KCN 17 g を水 14 cc に加え加熱しながら (III) 31 g, エタノール 50 cc の混液を滴下、2 時間還流後エタノール留去、少量の水を加えてエーテル抽出、水洗、芒硝乾燥、溶媒留去、減圧蒸留。bp₃ 114°, mp 68.5°, 23.5~27.0 g (81~93%)。

2-(2-Methoxyphenyl)-2-acetylacetonitrile (V) (IV) 37 g, 乾燥酢酸エチル 88 g の混液を無水エタノール 100 cc 及び Na 7.5 g から製した NaOC₂H₅ に加え 2 時間加熱還流、酢酸エチル 及び エタノールを留去、白色の残留物を濾取し少量のエーテルで洗淨後冷水に溶解し塩酸性として放置。固化物を濾取、水洗後減圧下に乾燥、エタノールから再結晶するかまたは減圧蒸留。bp₄ 142~144°, mp 84~85°, 40 g (84%)。C₁₁H₁₁O₂N 計算値 C 69.82, H 5.86, 実験値 C 69.65, H 6.00。

1-(2-Methoxyphenyl)-2-propanone (VI) (V) 18.9 g, 濃塩酸 100 cc を混じ 100° に 10 時間激しく撪拌。冷後エーテル抽出、水洗、芒硝乾燥、溶媒留去、減圧蒸留。bp₃ 103~105° の無色の液体 9.5 g (58%) を得。U.V. $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 273, 279 m μ (log ϵ 3.98, 3.97)。セミカルバゾン mp 154~155°。C₁₁H₁₁O₃N₂ 計算値 C 59.71, H 6.83, 実験値 C 59.44, H 7.21。

第 II 法 Phenyl acetate (VII) Chattaway¹¹⁾ による。収率 90~94%。

Phenyl acetate の Fries 転位 無水 AlCl₃ 186 g, NaCl 36 g を約 200° に溶融し (VII) 136 g を 20 分間に加える。添加終了時には 240~250° となりこの温度に 10 分保つて反応を終り冷後濃塩酸 180 cc および水 200 g を加えて分解する。水蒸気蒸留し留出液をエーテル抽出、K₂CO₃ で乾燥、溶媒留去、減圧蒸留。bp₁₅ 101~101.5° の 2-hydroxyacetophenone (VIIIa) の無色液体 64 g (47%) を得。水蒸気蒸留後の残留油分を熱湯で抽出しこれを冷却して析出する mp 115° の 4-hydroxyacetophenone (VIIIb) 13.5 g (10%) を得。

2-Methoxyacetophenone (IX) (VIIIa) 136 g を 20% NaOH 400 g に溶解、ジメチル硫酸 252 g でメチル化。bp₇₆₀ 242~243°, 98 g (65%)。

(2-Methoxyphenyl)acetic acid (X) (a) Willgerodt 反応による (IX) 75 g, 硫黄華 40 g, モルホリン 85 g

9) H. McCombie, et al: J. Chem. Soc. 1944, 24.

** mp 及び bp は未補正。

10) 岩田: 工化 55, 258(1952)。

11) F. D. Chattaway: J. Chem. Soc. 1931, 2495.

を油浴中2時間還流後一夜放置, クロロホルム 400 cc で希釈し水, 希塩酸, 水で逐次洗浄, クロロホルムを留去し残留油分に 50% 硫酸 600 cc を加え 12 時間還流して加水分解, 黒色粘稠な油分を分取しこれを熱湯から再結晶. mp 121° の針状晶 50 g (60%) を得.

(b) (IV) 5 g, 65% 硫酸 14 g, 氷酢酸 6 g を混じ 2 時間還流後水を加え析出する粗結晶を濾取, 熱湯から再結晶. mp 121°, 3 g (55%) を得.

(2-Methoxyphenyl)acetyl chloride (XI) (X) 16.6 g を乾燥ベンゼンに溶解し SOCl_2 17.9 g を 5° で加えてクロル化する. bp₂₀ 152° の淡黄色液体 17.5 g (95%) を得.

1-(2-Methoxyphenyl)-2-propanone (VI) (a) (XI) 92 g を乾燥ベンゼンに溶解し冷却下に ethyl ethoxymagnesiummalonate 196 g の乾燥ベンゼン溶液を加え約 1 時間還流し反応液が透明となつた後冷却, 10% 硫酸を加えベンゼン層を分取し水洗, 芒硝乾燥して減圧下にベンゼン及びマロン酸エステルを回収し残留する ethyl (2-methoxyphenyl)acetylmalonate (bp₂ 184~185°) の粗油分に氷酢酸 300 g, 濃硫酸 5 g の混液を加え 3 時間加熱還流させる. 炭酸ガスの発生終了後反応液を氷水中に移し 20% NaOH で中和後エーテル抽出, 芒硝乾燥, 溶媒留去, 減圧蒸留. bp₃ 100~102°, 55 g (67%) を得.

(b) CH_3I 7.1 g, Mg 1.34 g, 無水エーテル 25 g からグリニャー試薬を製し, これに乾燥 CdCl_2 5.52 g を徐々に加え無水ベンゼン 40 cc を添加し加熱してエーテルのみを留去し (XI) 9.3 g と無水ベンゼン 10 g の混液を加える. 50° に 1 時間加熱し冷後 20% 硫酸 40 cc を加えて分解, ベンゼン層を分取, 水洗, 芒硝乾燥, 溶媒留去, 減圧蒸留. bp₃ 100~101°, 4.5 g (54%) を得.

第 III 法 2-Propenylphenol (XIV) 文献記載の法¹²⁾ により製する. bp₃ 104~106°, mp 37~38°. U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 250, 300 m μ (log ϵ 4.09, 3.69).

2-Propenylanisole (XV) (XIV) をジメチル硫酸によりメチル化する. bp₁₃₋₁₄ 104~106°, 収率 85%. U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 250, 300 m μ (log ϵ 4.14, 3.62).

2-Propenylanisole pseudonitrosite (XVI) (XV) 10 g, エーテル 150 cc, NaNO_2 16 g, 水 40 cc を混じ約 0° で攪拌下に 20% 硫酸 60 cc を徐々に加え次いで約 5° で 3 時間攪拌後水を加えて無機物を溶解し去り pseudonitrosite を濾取. アセトン-水から再結晶. mp 119°(decomp) の淡緑色粉末 13.5 g (90%) を得. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_4$ 計算値 C 53.56, H 5.37, N 12.49, 実験値 C 53.47, H 5.29, N 12.77.

2-(1-Acetoxy-2-nitropropyl) anisole (XVII) (XVI) 10 g を無水酢酸 30 cc に懸濁させ濃硫酸数滴を加える時は SO_2 ガスを発生して反応し反応液は暗赤色透明となる. 氷水に加えて油分を分取, エーテルで希釈し水洗, 芒硝乾燥, 溶媒留去, 減圧蒸留. bp₄ 157~158° の橙色粘稠な油分 7.4 g (65%) を得.

2-(2-Nitropropenyl)anisole (XVIII) (XVII) 3 g, エーテル 20 cc, 30% KOH 100 cc の混液を約 20° に 3 時間攪拌後エーテル層をとりエーテル留去後の残留物をエタノール-水から再結晶. mp 48~49° の黄色針状晶 2.0 g (87%) を得. 後述の第IV法で得た (XVIII) と混融して融点降下を示さず.

1-(2-Methoxyphenyl)-2-propanone (VI) (a) (XV) 10 g, 氷酢酸 20 g の混液中に約 40° で 30% H_2O_2 10 g を徐々に加え 40° に 3 時間攪拌, NaOH で中和後エーテルで抽出しエーテル留去後の残留油分にエタノール 20 cc, 15% 硫酸 100 cc を加え沸騰水浴上に 3 時間攪拌, 冷後エーテル抽出, 水洗, 芒硝乾燥, 減圧蒸留. bp₄ 102°, 3.5 g (32%). セミカルバゾン mp 155°. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_2$ 計算値 C 59.71, H 6.83, 実験値 C 59.53, H 6.71.

(b) (XV) 15 g をアセトン 30 cc に溶解し約 40° で 80% 義酸 60 g と 30% H_2O_2 136 g の混液を加え 40° に 2 時間攪拌後一夜放置, 減圧下に義酸及びアセトンを留去, 残留油分にエタノール 20 cc, 15% 硫酸 100 cc を加え以下 (a) と同様に処理. bp₄ 102°, 5.5 g (34%). セミカルバゾン mp 155°. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ 実験値 C 59.35, H 6.46.

(c) (XVIII) 250 g, 鉄粉 500 g, 塩化第二鉄 5 g 及び水 1000 cc の混液を加熱還流しながら濃塩酸 500 cc を 7 時間で滴下した後水蒸気蒸留, 留出液をエーテル抽出, 芒硝乾燥, 溶媒留去, 減圧蒸留. bp₄ 104°, 125 g (59%).

第 IV 法 2-(2-Nitropropenyl)anisole (XVIII) (a) Heinzelman 法³⁾ を追試して収率 83% を得.

(b) (I) 136 g, ニトロエタン 75 g, 酢酸アンモン 50 g, 氷酢酸 500 cc を混じ 3 時間還流, 冷後中和しエーテル抽出, 水洗, 芒硝乾燥, 溶媒留去. 残留物を減圧蒸留し bp₂ 110~140° の留分を取り冷却固化させた後希エタノールから再結晶. mp 48~49°, 122 g (63%) を得.

Nitroethane NaNO_2 46 g, NaOH 4 g, 水 120 cc の混液を沸騰させながら *p*-トルエンスルホン酸エチル 100 g を徐々に滴下し生成したニトロエタンを水蒸気と共に留出させる. 留液を冷却して固化する未反応エステルを除去し水層をエーテル抽出, 芒硝乾燥, 溶媒留去, 蒸留. bp₇₆₀ 112~113° の淡黄色油分 9.2 g (24%) を得.

大阪大学薬学部