実 験 の 部

1) Roche 社法の 3-または 5-Methylisoxazol-4-carbonsäureester 合成の追試

i) α -Äthoxymethylen-acetoessigester (I) の合成 65 g のアセト酢酸エチルエステルと 102 g の Ac_2O と 74 g のオルト酢酸エチルエステルの混合物を 140° で 40 分間還流させた後、なるべく速やかに 195° 以下で内容を蒸留し、ついで減圧蒸留、 bp_{15} $149\sim 151^\circ$ の主留をとる。淡黄色油状物、収量 51 g.

ii) 3-または 5-Methylisoxazol-4-carbonsäureester の合成および加水分解 15 g の (I) を 35 cc の EtOH に溶かし、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 5.6 g を加えて水浴上で 1 時間加熱した後、EtOH を可及的に留去、内容を 100 cc の水中に投じて析出する赤褐色油状物を Et_2O で抽出、 Na_2SO_4 で乾燥、 Et_2O 留去後減圧蒸留して bp_{23} 104° の主留 7.5 g を得。これを 40% H_2SO_4 20 cc と直火で 10 時間加熱して加水分解すると冷時針状晶を析出。EtOH より再結晶、 mp $143.5\sim 144^\circ$ 。文献記載と一致。

2) α -ホルミルアセト酢酸エチルエステルから 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-äthylester の合成および構造の確認

i) α -ホルミルアセト酢酸エチルエステル (I') の合成 $(\text{AcO})_2\text{Cu}$ 23.5 g を水 150 cc にとかし、51 g の (I) を攪拌しながら徐々に滴加してゆくと、嵩高の Cu 塩が析出する。Cu イオンの色が僅かに残るに至つてこの Cu 塩をこしわけて水洗。ついで 150 cc の Et_2O 中に懸垂させ、攪拌しながら 10% H_2SO_4 を滴加すると Cu 塩は分解し、遊離した (I') は Et_2O 層に移行。 Et_2O 層を水洗後 CaCl_2 で乾燥し蒸留、 bp_{16} $87.5\sim 89^\circ$ 。収量 32 g.

ii) α -ホルミルアセト酢酸エチルエステル (I') と塩酸ヒドロキシルアミンとの反応、5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-äthylester (III) の生成 32 g の (I') を 70 cc の EtOH にとかし $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 13.9 g を加えて水浴上で 1 時間加熱、冷後 400 cc の水中に投じて析出する赤橙色油状物を Et_2O で抽出、 Na_2SO_4 で乾燥後減圧蒸留。 bp_{15} $95\sim 97^\circ$ の無色油状物 20 g を得。これの 15 g を 40% H_2SO_4 40 cc と直火で 10 時間加熱して加水分解、冷後析出する結晶を EtOH より再結晶。 mp 144° の針状晶、収量 5.2 g、上述の Roche 社法で得られた 3-または 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure と混融して融点降下を認めない。

iii) 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-äthylester (III) の EtONa による開裂反応、 α -シアノアセト酢酸エチルエステル (IV) の生成 0.8 g の Na と 20 cc の無水 EtOH とからなる EtONa 液に 5 g の (III) を徐々に加えると発熱しつつ反応。滴加終了後 30 分間水浴上で加温、冷後内容を 100 cc の氷水中に投じ、水溶液を Et_2O で抽出。この抽出液からは微量の油状物を残留するのみで精査に至らず、水層は dil H_2SO_4 で酸性にすると油状物を析出。 Et_2O で抽出、 Na_2SO_4 で乾燥後減圧蒸留、 bp_{15} $106\sim 107^\circ$ の無色油状物 3.4 g を得る。そのセミカルバゾン mp 185° α -シアノアセト酢酸エチルエステル (IV) のセミカルバゾンに該当し、別途合成³⁾ (Chart 2. 参照) による (IV) のセミカルバゾン mp 185° と混融して融点降下を認めない。

京都大学医学部薬学科

UDC 547.841.64

犬伏康夫, 野村敬一: Dibenzo-*p*-dioxin 誘導体の液安-ナトリウムによる開裂反応その 2¹⁾ 1,6-Dimethoxydibenzo-*p*-dioxin の開裂反応Yasuo Inubushi and Keiichi Nomura: Studies on the Cleavage Reaction of Dibenzo-*p*-dioxin Derivatives by Metallic Sodium in Liquid Ammonia. (2).Cleavage of 1,6-Dimethoxydibenzo-*p*-dioxin.

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

Cleavage reaction of 1,6-dimethoxydibenzo-*p*-dioxin (I) with metallic sodium in liquid ammonia was examined and the two compounds produced from this reaction were clarified as 2-hydroxy-6,3'-dimethoxydiphenyl ether (II) and 2,2'-dimethoxy-6,6'-dihydroxybiphenyl (III). The yield of (II), considered to be the normal product in this reaction, was found to become large by lowering the reaction temperature and addition of ammonium chloride during the reaction.

(Received December 8, 1958)

前報¹⁾において著者等は 1-methoxydibenzo-*p*-dioxin の液安ナトリウムによる開裂反応により 2 種の開裂

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

1) 犬伏, 野村, 西村, 山本: 本誌 78, 1189(1958).

成績体, すなわち正常な開裂生成物とみなされる 3-methoxy-2'-hydroxydiphenyl ether とその他に 2-methoxy-6,2'-dihydroxybiphenyl が得られること, ならびに同時にこの反応において 3-methoxy-2'-hydroxydiphenyl ether の得量は反応温度が低いほど増大し, 塩化アンモンを反応時に添加することによつてもまた増加することを明らかにした.

今回著者等は更に 1,6-dimethoxydibenzo-*p*-dioxin (I) に対して液安ナトリウム開裂反応を行なつて, 前報の 1-methoxydibenzo-*p*-dioxin における場合と同一の結果を得た.

まず 6-bromoguaiacol の Ullmann 反応によつて合成した 1,6-dimethoxydibenzo-*p*-dioxin²⁾ (I) を反応温度 $-40 \sim -35^\circ$ において実験の部に記載の如く液安ナトリウム開裂反応を行い反応成績体を処理した結果, ここに得られるものは殆んどフェノール性物質であり, これをクロマト分別するに, まず油状物質が溶出し, ついで mp $150 \sim 151^\circ$ の結晶 (III) を得た. 油状物質はその 3,5-dinitrobenzoate と 1-naphtylamine 附加物を作ることにより精製すれば mp $80 \sim 83^\circ$ の結晶 (II) となる.

(II), (III) 両物質の UV スペクトルは Fig. 1 に示すとおりであつて, (III) 物質は 250 m μ 附近に biphenyl の K-band に基づくと考えられる吸収が見られ, これに反し (II) 物質は通常の diphenyl ether 誘導体の吸収と一致している. このことは前報¹⁾に報告した diphenyl ether 誘導体および biphenyl 誘導体の UV スペクトルと全く同一の型式であり, 従つて (II) は diphenyl ether 誘導体, (III) は biphenyl 誘導体であろうと推測される.

Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra (in EtOH)

(II) ----- m.p. $80 \sim 83^\circ$
(III) ————— m.p. $150 \sim 151^\circ$

また (II) 物質の IR スペクトルは Fig. 2 に示す如く, その長波長部に見られる芳香核の C-H 面外振動に基づく吸収³⁾ から one isolated ring hydrogen atom ($\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 11.89 μ) および three adjacent ring hydrogen atoms ($\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 13.09, 13.57 μ) の存在が考えられ, 1,3-置換フェニル基および 1,2,3-トリ置換フェニル基の存在が推測されるので 2-hydroxy-6,3'-dimethoxydiphenyl ether であろうと推定した.

Chart 1.

2) 富田, 八木: 本誌 78, 581(1958).

3) L.J. Bellamy: "The Infra-red Spectra of Complex Molecules," 64(1954). (Methuen & Co., Ltd.)

Fig. 2.

そこで Chart 1 の経路により合成した 2-hydroxy-6,3'-dimethoxydiphenyl ether は mp 82~84° の結晶であり、開裂反応によつて得た (II) 物質 mp 80~83° と混融するに融点降下を示さず、また IR スペクトルからも両者が同一物質であることを確認し、ここに開裂反応の結果得られた (II) 物質は 2-hydroxy-6,3'-dimethoxydiphenyl ether であることを証明した。

ついで一方 biphenyl 誘導体と考えられる (III) 物質 mp 150~151° をメチル化するに mp 172~173° の結晶 (IV) を得た。この (IV) 物質の IR スペクトルは Fig. 2 に示す如くで長波長部に見られる芳香核の C-H 面外振動による吸収³⁾ から three adjacent ring hydrogen atoms ($\lambda_{\text{Nujol max}}^{\text{Nujol}}$ 12.85, 13.90 μ) の存在が考えられ 1,2,3-トリ置換フェニル基の存在が推測される。また 1-methoxydibenzo-*p*-dioxin の開裂反応¹⁾ と同様に反応が進行すると考え、それより類推するに、2,2',6,6'-tetramethoxybiphenyl である可能性が最も大である。

先に著者等は 2-iodoresorcinol dimethyl ether と *o*-iodoanisole より Ullmann 反応を行なつて 2,2',6-trimethoxybiphenyl を合成¹⁾ したが、その際に副生成物として得られた 2,2',6,6'-tetramethoxybiphenyl (mp 173~174°) と (IV) 物質 (mp 172~173°) とを混融するに融点降下を示さず、また IR スペクトルからも全く同一物であることを確認した。よつて開裂反応の結果得られる (III) 物質は 2,2'-dimethoxy-6,6'-dihydroxybiphenyl であることが証明された。

つぎに前報¹⁾の場合と同様に本液安ナトリウム開裂反応における反応条件の反応生成物におよぼす影響を検討する目的で反応温度 $-40\sim-35^\circ$ の場合と, 反応温度 $-65\sim-63^\circ$ で塩化アンモンを添加して行う場合の反応結果の比較を試みた. その結果は Table I に示すごとくである. すなわち 2-hydroxy-6,3'-dimethoxydiphenyl ether (II) と 2,2'-dimethoxy-6,6'-dihydroxybiphenyl (III) の生成の割合は, 反応温度 $-40\sim-35^\circ$ の場合では約 1:3.5 であるのに対して, 反応温度 $-65\sim-63^\circ$ の低温で塩化アンモンを添加して行なつた場合は (II) と (III) との生成の割合は約 1:1.3 であり, 後者の場合には正常な開裂成績体とみなされる diphenyl ether 誘導体の収量が増大することが認められた.

Table I.

	Cleavage Reaction	
	No. 1	No. 2
1,6-Dimethoxydibenzo- <i>p</i> -dioxin (I) (g)	0.500	0.500
Reaction temp. ($^\circ\text{C}$)	$-40\sim-35$	$-65\sim-63$
Amount of Na (g.)	0.48	2.1
NH ₄ Cl (g.)	—	3.0
Non-phenolic Prod. (g.)	0.022	0.008
Phenolic Prod. (purified by distilln.) (g.)	0.450	0.480
(II) Yield (g.)	0.087	0.200
(III) Yield (g.)	0.300	0.250

以上の実験結果から 1,6-dimethoxydibenzo-*p*-dioxin (I) の液安ナトリウム開裂反応では, 1-methoxydibenzo-*p*-dioxin の場合¹⁾と全く同様に反応が進行して 2 種類の成績体が得られ, その一つは正常な開裂成績体とみなされる 2-hydroxy-6,3'-dimethoxydiphenyl ether (II) であり, 他は異常成績体とみなされる 2,2'-dimethoxy-6,6'-dihydroxybiphenyl (III) であることが判明した. また diphenyl ether 誘導体の生成量は反応温度を低くし, 反応時に塩化アンモンを添加した場合には増加することが明らかとなつた.

本研究にあたり終始御懇篤なる御指導を賜つた富田教授に謹謝する. また IR スペクトルを測定された塩野義製薬研究所, 成定昌幸氏ならびに元素分析を施行された京大元素分析センター穂積博士ならびにその協力者に感謝する.

実 験 の 部^{*1}

1,6-Dimethoxydibenzo-*p*-dioxin (I) の $-40\sim-35^\circ$ における液安-Na 開裂反応 反応温度 $-40\sim-35^\circ$ において liq. NH₃ 400 cc 中へ攪拌しながら金属 Na を少量加え青色に呈色してから 1,6-dimethoxydibenzo-*p*-dioxin (mp 195° 無色針状晶²⁾) (I) 物質 0.5 g をトルエン 50 cc に溶解せるものを徐々に滴下し褪色すれば更に金属 Na を加えて着色させ, さらにトルエン溶液を滴下. これを繰返し行いトルエン溶液を全部滴下後, 反応液が 30 分間その青色を持続するにおよんで反応を終了. 所要 Na 量 0.48 g. 反応液は一夜放置して NH₃ を揮散せしめ, 残渣に水 50 cc を加えよく振盪し水層を分ちさらにトルエン層を 5% NaOH 10 cc で 2 回洗い, 水層および NaOH 溶液を合してこれを Et₂O で洗浄. 一方トルエン層および Et₂O 溶液を合して無水 K₂CO₃ で乾燥, Et₂O およびトルエンを留去するに残渣 0.022 g (非フェノール性物質).

一方水層は 10% H₂SO₄ で酸性とし Et₂O で抽出, Na₂SO₄ で乾燥, 溶媒留去, 褐色油状物質 0.45 g (フェノール性物質) を得. これを CHCl₃・Me₂CO (1:1) 混合溶媒で Al₂O₃ によるクロマト法により分別を行い, 最初に溶出する部分から油状物質 0.087 g を得. つぎに溶出してくる部分から, Et₂O・Me₂CO 混合溶媒より mp $150\sim151^\circ$ の無色板状晶 (III) 0.300 g を得. C₁₄H₁₄O₄. 計算値 C 68.28, H 5.73, 実験値 C 68.55, H 5.74. さらに (III) を CH₂N₂ でメチル化し, MeOH より再結晶, mp $172\sim173^\circ$ の無色柱状晶 (IV) を得. C₁₆H₁₈O₄. 計算値 C 70.05, H 6.61, 実験値 C 70.32, H 6.47.

つぎにフェノール性開裂物質のクロマトで最初に流下してくる上記の油状物質はまず精製する目的でピリジン溶液中にて 3,5-dinitrobenzoate に誘導したがこれもまた油状物質であり結晶状に得られないので 1-naphthylamine を加えて benzoate の 1-naphthylamine 付加物とするに赤色の結晶を得. ベンゼン・石油エーテル混合溶媒より再結晶するに mp $95.5\sim96.5^\circ$. C₃₁H₂₅O₉N₃. 計算値 C 63.80, H 4.32, 実験値 C 63.79, H 4.40. つぎにこの 3,5-dinitrobenzoate・1-naphthylamine 付加物を 5% H₂SO₄ で処理して, 3,5-dinitrobenzoate とし, ついで EtOH 性 NaOH で加水分解し, 酸性で Et₂O 抽出, 5% Na₂CO₃ で洗浄し Na₂SO₄ で乾燥後, 溶媒を留去するに残渣は油状物質である. bp_{0.15} $160\sim170^\circ$ (浴温) で蒸留するに結晶固化, Et₂O・石油エーテル混液より再結晶, mp $81\sim83^\circ$ を示す無色菊花状結晶 (II) として得.

*1 融点はすべて未補正.

2-Chloro-3-nitroanisole⁴⁾ *m*-dinitrobenzene より *m*-nitroaniline を経て合成した *m*-nitrophenol (mp 95~96°, bp₆ 148°) 3 g を水浴上で加熱融解し、これに conc HCl 10 cc 加え激しく攪拌しながら冷却して微細な結晶を析出させ、氷冷下 KClO₃ 水溶液 (0.1 g + H₂O 16 cc) を徐々に滴下、さらに 30 分間攪拌を続けると粥状となる。これをグラスフィルターで濾取。2% HCl で再結晶。2-chloro-3-nitrophenol, mp 120° の淡黄色柱状晶 0.8 g を得。C₆H₄O₃NCl 計算値 C 41.58, H 2.33, 実験値 C 41.79, H 2.59. ついでここに得た 2-chloro-3-nitrophenol 2.5 g を 10% NaOH 6 cc に溶解し、これに Me₂SO₄ 1.3 cc を加えて室温にて振盪、5 分後さらに同量の 10% NaOH および Me₂SO₄ を加え約 10 分間振盪を続け、その後水浴上で 10 分間加熱。反応物は冷後アルカリ性にて Et₂O 抽出し、K₂CO₃ で乾燥後溶媒を留去、残渣を MeOH にて再結晶。微黄色結晶 mp 93~94° (文献⁵⁾ mp 94°). 収量 2.6 g.

2-Hydroxy-6,3'-dimethoxydiphenyl ether (II) 2-chloro-3-nitroanisole 1.87 g を粉末とし、これに resorcinol monomethyl ether¹⁾ 1.5 g を加えよく混合し、これに粉末 KOH 0.7 g を加え、油浴中にて浴温 150~155° で 6 時間加熱、反応終了後 Et₂O にて抽出し Et₂O 溶液を 5% KOH で洗浄、K₂CO₃ で乾燥後溶媒を留去するに、赤褐色の油状物質 2.1 g を得。これを bp_{0.4} 180~210° (浴温) で蒸留するに橙黄色結晶 1.68 g 得。MeOH より再結晶。mp 81.5~82° の微黄色針状晶 1.42 g. C₁₄H₁₃O₅N 計算値 C 61.09, H 4.76, 実験値 C 61.34, H 4.80.

つぎにこの 2-nitro-6,3'-dimethoxydiphenyl ether 1.42 g を Raney Ni を触媒として AcOEt 溶液にて接触還元。反応終了後、溶媒を留去するに無色結晶 1.2 g を得。MeOH より再結晶。mp 82~83° 無色板状晶。C₁₄H₁₅O₃N 計算値 C 68.55, H 6.16, 実験値 C 68.26, H 6.06.

さらに 2-amino-6,3'-dimethoxydiphenyl ether 1 g に 10% H₂SO₄ 11 g を加え、氷冷下攪拌し、反応温度を 0~2° に保ちながら 20% NaNO₂ 水溶液 1.8 g を 30 分間で滴下し、さらに 1 時間攪拌。この反応液を分解液 (conc H₂SO₄ 11 g + Na₂SO₄ 8 g + H₂O 6 g) 中に滴下しながら水蒸気蒸留。留液 2 L. NaCl で塩析し Et₂O で抽出。ついで Et₂O 溶液を 5% NaOH で振りフェノール性物質をこれに転溶せしめ、さらに 5% H₂SO₄ で酸性とし Et₂O 抽出、これを Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を留去、淡褐色結晶 0.11 g を得。bp_{0.15} 150~170° (浴温) で蒸留するに微黄色結晶 60 mg を得。これを MeOH 溶媒で脱色炭処理し、さらに Me₂CO 溶媒にて Al₂O₃ クロマト法にて精製し、Et₂O・石油エーテル混合溶媒で再結晶するに mp 81~83° の無色菊花状結晶を得。C₁₄H₁₄O₄ 計算値 C 68.28, H 5.75, 実験値 C 68.16, H 5.51. これを 1,6-dimethoxydibenzo-*p*-dioxin (I) の開裂成績体のうちの mp 80~83° の (II) 物質と混融するに融点降下を示さず、また IR スペクトルからも全く同一であることを確認。

2,2',6,6'-Tetramethoxybiphenyl (IV) 前報¹⁾において 2,2',6-trimethoxybiphenyl を合成した際、すなわち 2-iodoresorcinol dimethyl ether と *o*-iodoanisole より Ullmann 反応を行い、生成物質をベンゼンにて Al₂O₃ によるクロマト法にて分離を行なつた際に、まず mp 138~139° の結晶が溶出し、(2,2',6-trimethoxybiphenyl)。ついで mp 171~173° の結晶が溶出した。これを CHCl₃・EtOH より再結晶するに mp 173.5~174° の無色柱状結晶を得。C₁₆H₁₅O₄ 計算値 C 70.05, H 6.61, 実験値 C 69.96, H 6.69. これを (I) 物質の開裂反応により得られた (III) 物質のメチル化体 mp 172~173° の結晶 (IV) と混融するに融点降下を示さず、また IR スペクトルからも同一物質であることを確認。

1,6-Dimethoxydibenzo-*p*-dioxin (I) の NH₄Cl 存在下 -65~-63° での液安-Na による開裂反応 (I) 0.5 g をトルエン 50 cc に溶解し、一方 liq. NH₃ 約 400 cc に金属 Na を加え青色に呈色した溶液に NH₄Cl を少量ずつ加え同時に上記のトルエン溶液を滴下し開裂反応を行う。NH₄Cl の添加量 3.0 g. Na の所要量 2.1 g. 反応終了後、前回と同様に処理して油状物質 (II) 0.200 g と mp 150~151° の結晶 (III) 0.250 g を得。

京都大学医学部薬学科