UDC 547.841.64.07

151. 富田真雄, 上田伸一: Dibenzo-*p*-dioxin (Diphenylene Dioxide) 誘導体の研究
(第 30 報^{*1}) 1,2,3,6,7,8-Hexamethoxydibenzo-*p*-dioxin および
1,2,3,6,7,8-Hexamethoxy-4,9-diethyldibenzo-*p*-dioxin の合成

Masao Tomita and Shin-ichi Ueda: Studies on the Dibenzo-*p*-dioxin
(Diphenylene Dioxide) Derivatives. XXX. Synthesis of 1,2,3,6,7,8-
Hexamethoxydibenzo-*p*-dioxin and 1,2,3,6,7,8-Hexamethoxy-
4,9-diethyldibenzo-*p*-dioxin.

(Faculty of Pharmacy, Kyoto University^{*2})

Tomita¹⁾ had discovered that all substances possessing a dibenzo-*p*-dioxin skeleton (XVI) gave blue to bluish green coloration with conc. sulfuric acid and potassium nitrate or other oxidation reagents and this is utilized for qualitative reaction of such compounds as the diphenylene dioxide reaction. However, octachlorodibenzo-*p*-dioxin (XVII) and octabromodibenzo-*p*-dioxin (XVIII) prepared by the present author and others²⁾ do not undergo this coloration reaction. In order to examine whether this failure is due to the insolubility of (XVII) and (XVIII) in conc. sulfuric acid or because these compounds cannot take the quinoid form required for coloration reaction in general by substitution of all the hydrogens in the benzene ring with halogen atoms, 1,2,3,6,7,8-hexamethoxydibenzo-*p*-dioxin (VIII) and 1,2,3,6,7,8-hexamethoxy-4,9-diethyldibenzo-*p*-dioxin (XIII) were prepared by the route shown in Chart 1. Of these compounds, (VIII) naturally colored bluish green to this reaction but (XIII) colored violet, contrary to the usual coloration of blue, bluish green, or green in this reaction. Consequently, the reason for failure of the octahalogen derivatives (XVII and XVIII) to show this diphenylene dioxide reaction is due to their complete insolubility in conc. sulfuric acid.

(Received August 23, 1960)

dibenzo-*p*-dioxin (XVI) 骨格を有するすべての物質は、その濃硫酸溶液に硝酸カリウムその他の酸化剤を加えると青色ないし青緑色を呈することが富田¹⁾により発見され、diphenylene dioxide 反応としてこれらの一群の化合物の定性反応に用いられている。ところで著者等はさきに種々の polyhalodibenzo-*p*-dioxin²⁾ を合成したが、核に水素原子をもたない octachlorodibenzo-*p*-dioxin (XVII) および octabromodibenzo-*p*-dioxin (XVIII) は濃硫酸に溶解せず、これに硝酸カリウムその他の酸化剤を加えても全く呈色しない。一方現在 diphenylene dioxide 反応の呈色機構は造塩呈色的一种ではないかと考えられているのみで未だ解明されていないが、これら二種の octahalo 誘導体が呈色しないのは、単に機械的に濃硫酸に全く溶解しないことによるのか、あるいはまたこの呈色反応がキノイド型をとることに起因すると仮定するとき、そのベンゼン核の水素原子がハロゲン原子ですべて置換されているためにキノイド型をとり得ないで呈色しないのかを吟味するために以下の実験を行なった。

まず dibenzo-*p*-dioxin 骨格を形成する 2 個のベンゼン核にそれぞれ 1 個の水素原子を有する 1,2,3,6,7,8-hexamethoxydibenzo-*p*-dioxin (VIII) を合成し、その diphenylene dioxide 呈色反応を吟味した。すなわちまず没食子酸 (I) を原料として Chart 1 の経路で 3,4,5-trimethoxyphenol (VI) を合成し、ついでこれを -10~0° においてクロロホルム中でブロム化して 2-bromo-3,4,5-trimethoxyphenol (VII) を mp 61~62° の無色針状結晶として得た。本物質は極めて不安定で空气中で徐々に分解して黒色樹脂状物質に変化する。(VII) 物質のカリウム塩を銅粉 (Natur Kupfer C) を触媒として窒素気流中で Ullmann 反応を行ない中性物質として mp 182~183° の無色針状結晶を得た。本物質は元素分析の結果その組成は C₁₈H₂₀O₈ に一致し、Beilstein 反応は陰性である。濃硫酸により橙色を呈し、その濃硫酸溶液に硝酸カリウムを加えると青緑色を呈し、ついで緑色となり一旦褪色した後再び紫色から淡紅色に変化する。以上の結果から本物質は 1,2,3,6,7,8-hexamethoxydibenzo-*p*-

*1 第 29 報: 本誌 80, 796(1960).

1) 富田: 本誌 52, 889(1932); 54, 891(1934).

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

2) 富田, 上田, 成定: 本誌 79, 186(1959).

ト、ついでさらに高度真空蒸留により精製した。bp_{2X10⁻⁴} 200° で留出する淡黄色油状物で放置すると次第に針状結晶となる。mp 156°。Beilstein 反応陰性でその組成は C₂₂H₂₆O₈ に一致し 1,2,3,6,7,8-hexamethoxy-4,9-diethyldibenzo-*p*-dioxin (XII) と認められる。本物質は濃硫酸には淡黄褐色を呈して溶け、これに硝酸または硝酸カリウムを加えると直ちに紫色に呈色する。一方従来のいわゆる diphenylene dioxide 呈色反応においてはいずれもすべて青色、青緑色、あるいは緑色の色調を示すのが通例であつたが、今回はじめて (XII) が紫色に呈色することを認めたが、興味ある事実である。このように (XII) が色調こそ異なるが明らかに呈色反応を示すことから考えて、本呈色反応はキノイド型を形成することに起因するのではないことは明らかであり、したがって著者等がさきに合成した octachlorodibenzo-*p*-dioxin (XVII) および octabromodibenzo-*p*-dioxin (XVIII) が本呈色反応を示さないのは、これらの物質が単に濃硫酸に全く溶解しないことに起因するものと考えられる。

また (X) 物質をブロム化して 2-hydroxy-3-bromo-4,5,6-trimethoxyacetophenone (XIV)⁴⁾ とし、ついでそのカリウム塩を銅粉 (Natur Kupfer C) を触媒として窒素気流中で Ullmann 反応を行ない、中性物質を bp_{2X10⁻⁴} 115~120° の無色油状物として得た。本物質は濃硫酸には黄色を呈して溶け、それに硝酸カリウムを加えると紫色を呈する。しかし収量極めて微量のため 1,2,3,6,7,8-hexamethoxy-4,9-diacetyldibenzo-*p*-dioxin (XV) として確認するに至らなかった。

実 験 の 部^{*3}

3,4,5-Trimethoxyphenol (VI) 没食子酸 (I) を Me₂SO₄ でメチル化。無色針状晶。3,4,5-trimethoxybenzoic acid (II) mp 163~165°。 (文献⁵⁾ mp 167°)。 (II) 20 g をベンゼン 300 cc に溶解、PCl₅ 20 g を加え 1.5 hr 水浴中で加温して酸クロライド (III) とし、汙過、汙液に NH₃ ガスを通じて析出する酸アミド (IV) を汙取、aq EtOH から再結、無色針状晶 15 g を得。mp 177~178° (文献⁶⁾ mp 176~177°)。 C₁₀H₁₃O₄N 計算値 C 56.86, H 6.20, 実験値 C 57.14, H 6.35。 (IV) を分離したベンゼン母液は水洗後、MgSO₄ で乾燥。ベンゼンを留去、EtOH 再結、無色針状晶約 100 mg を得。mp 92~93°。3,4,5-trimethoxybenzonitrile (文献⁷⁾ mp 93°)。 C₁₀H₁₁O₃N 計算値 C 62.16, H 5.74, N 7.25, OCH₃ 48.19, 実験値 C 62.25, H 5.67, N 7.26, OCH₃ 48.66。酸アミド (IV) 90 g をよく粉碎して 90 cc の NaOCl (5.95%) と混和後氷片を少量加え、氷水浴中で 720 cc の NaOCl (5.95%) と 50% NaOH 45 cc を加え 3~4° で 3 hr 攪拌。反応終了後汙過、原料 (IV) 1 g を回収。汙液は 90~100° で 0.5 hr 攪拌後ビーカー中に注ぎ出す。結晶析出、EtOH 再結、無色針状晶 56 g を得。収率 72%。mp 112~113° (文献⁶⁾ mp 113~114°)。3,4,5-trimethoxyaniline (V)。C₉H₁₃O₃N 計算値 C 59.00, H 7.15, 実験値 C 59.62, H 7.21。 (V) を EtOH に溶かし conc HCl を加えて HCl 塩が無色針状晶として得。EtOH 再結。mp 255°(decomp)。C₉H₁₄O₃NCl 計算値 C 49.21, H 6.42, 実験値 C 49.27, H 6.63。 (V) 6 g を conc H₂SO₄ 4 cc, 水 7.2 cc の混液に溶かし、水 36 g, 水 12 cc を加えた後、NaNO₂ 2.25 g を水 10 cc に溶かしたものを -1° で 15 min を要して滴下、0° で 1 hr 攪拌、この溶液を水 40 cc に conc H₂SO₄ 40 cc を加えたものをあらかじめ 120° に加熱した中へ攪拌しながら滴下、110° に 20 min 保つ。析出した結晶を汙取、母液は CHCl₃ 抽出。EtOH 再結。無色針状晶 3.4 g を得。収率 56%。mp 146° (文献⁶⁾ mp 146°)。3,4,5-trimethoxyphenol (VI)。C₉H₁₂O₄ 計算値 C 58.69, H 6.57, 実験値 C 58.71, H 6.32。

2-Bromo-3,4,5-trimethoxyphenol (VII) (VI) 0.82 g を CHCl₃ 30 cc に溶かし、これに Br₂ 0.7 g を CHCl₃ 20 cc に溶かした溶液を -10° で 0.5 hr を要して滴下。4 hr, -10~0° で攪拌。反応終了後 1% NaHSO₃、ついで水で洗浄。反応成績体は 5% K₂CO₃ で抽出、これを conc HCl で酸性にして再び CHCl₃ で抽出。CHCl₃ 層は無水 MgSO₄ で乾燥、汙過、溶媒留去。石油エーテル (bp 36~49°) 再結。無色針状晶 1 g を得。mp 61~62°。Beilstein 反応陽性。2-bromo-3,4,5-trimethoxyphenol (VII)。C₉H₁₁O₄Br 計算値 C 41.09, H 4.22, 実験値 C 41.22, H 4.23。本物質は空気中で徐々に分解して黒色樹脂状物となる。

1,2,3,6,7,8-Hexamethoxydibenzo-*p*-dioxin (VIII) (VII) 3.7 g を MeOH 10 cc に溶かし、KOH 0.79 g で K 塩とし、N₂ 気流を通じながら減圧で溶媒留去。Cu 粉 (Natur-Kupfer C) 580 mg とよく混和。N₂ 気流を通じながら油浴中で加熱。10 min 後に浴温 120° となり内容物は、はげしく発泡。さらに 185~190° で 0.5 hr 加熱。反応終了後ベンゼンで温浸。ベンゼン抽出液は 5% KOH で洗浄。K₂CO₃ で乾燥、汙過。汙液は濃縮し、Al₂O₃ 柱 (1.3×8 cm) クロマト (展開溶媒無水ベンゼン) を行ない、溶出部をさらに Al₂O₃ 柱 (1.4×12.5 cm) クロマトを繰り返して無水ベンゼンで最初に溶出する部分を取り Me₂CO 再結。無色柱状晶 20 mg を得。Beil-

*3 融点はすべて未補正值。

4) J. A. Donnelly: Tetrahedron Letters **1959**, No. 19, 1.

5) "Org. Syntheses" 2nd Ed., Coll. Vol. 1, 537(1948).

6) C. Graebe, E. Martz: Ann. **340**, 213(1905).

7) V. J. Harding: J. Chem. Soc. **105**, 2790(1914).

stein 反応陰性. mp 182~183°. 1,2,3,6,7,8-hexamethoxydibenzo-*p*-dioxin (VIII). $C_{18}H_{20}O_8$ 計算値 C 59.33, H 5.53, 実験値 C 59.38, H 5.75. UV (EtOH) は 299 m μ に吸収の極大を有する. 本物質は conc H_2SO_4 に溶けて橙色となり, これに KNO_3 を加えると青緑色, ついで緑色となり褪色後紫色を呈し, 淡紅色に変色する. Al_2O_3 クロマトで (VIII) の後に溶出する部分から別種の結晶を得, Me_2CO から再結晶. 無色板状晶, mp 198°. conc H_2SO_4 に溶けて緑色を呈し, これに KNO_3 を加えると直ちに褪色. $(C_{18}H_{19}O_8Br)_n$ 計算値 C 48.77, H 4.32, Br 18.03, CH_3O 42.00, 実験値 C 49.46, H 4.96, Br 16.93, CH_3O 42.75. UV (EtOH) は 250 および 301 m μ に吸収の極大を有する.

2-Hydroxy-4,5,6-trimethoxyacetophenone (X) (VI) を文献⁸⁾ にしたがって Ac_2O , $AcONa$ でアセチル化して (IX) を得. 収率 84%. EtOH 再結, 無色柱状晶, mp 74° (文献⁸⁾ mp 74°). $C_{11}H_{14}O_5$ 計算値 C 58.40, H 6.24, 実験値 C 58.67, H 6.37. (IX) 7 g をニトロベンゼン 35 cc に溶かし, 粉碎した無水 $AlCl_3$ 5 g を 5 min を要して加える. 氷水浴中で攪拌しつつ 0~5° に保つ. この場合反応温度をさらに上昇させると収率は低下する. 115 hr 後砕水と 10% HCl 35 cc を加え水浴中で 70~90° に 0.5 hr 加熱, Et_2O 抽出. 生成したフェノール性部分を 5% $NaOH$ に転溶, Et_2O で洗浄, ついで HCl 酸性にして Et_2O に溶かし, 無水 $MgSO_4$ で乾燥. 溶媒留去, 減圧蒸留. bp_{0.65} 131°. 淡黄色油状物. 収量 2.7 g, 収率 38.5%. 氷室中に放置すると針状結晶となる. mp 29° (文献⁹⁾ mp 29~30.5°). 2-hydroxy-4,5,6-trimethoxyacetophenone (X). $C_{11}H_{14}O_5$ 計算値 C 58.40, H 6.24, 実験値 C 58.26, H 6.54. IR ($CHCl_3$) は 1630 cm^{-1} の近くに *o*-hydroxyketone の吸収⁹⁾ を示し, また OH の吸収はキレート結合のために認められない.

2-Ethyl-3,4,5-trimethoxyphenol (XI) Martin の方法¹⁰⁾ で製した Zn-Hg 40 g に水 22.5 cc, conc HCl 52.5 cc, トルエン 25 cc を加え, 油浴中で還流させ, これに (X) 1.6 g をトルエン 15 cc に溶解したものを 20 min を要して滴下, 18 hr 還流を続ける. この間に 6 hr 毎に conc HCl 15 cc を追加. 反応終了後トルエン層を分取し, 無水 $MgSO_4$ で乾燥. 戸過, 溶媒を減圧留去. 残渣を $MeOH$ ・石油エーテル (bp 36~49°) 混合溶媒から再結, 無色針状晶 1.2 g を得. 収率 80%. mp 97°. 本物質は Rabjohn 等⁹⁾ が (X) を銅クロム酸化物触媒を用いて高圧還元を行ない mp 95~95.5° の結晶として得ている. 2-ethyl-3,4,5-trimethoxyphenol (XI). $C_{11}H_{16}O_4$ 計算値 C 62.25, H 7.60, 実験値 C 61.99, H 7.67. IR (Nujol) は 3300 cm^{-1} に OH の吸収を有し, カルボニル基の吸収を認めない. トルエン層と分離した水層は Et_2O 抽出, $NaCl$ で塩析. Et_2O 層水洗, 無水 $MgSO_4$ で乾燥, 溶媒留去. 微量の油状物を得のみ.

2-Ethyl-3,4,5-trimethoxy-6-bromophenol (XII) (XI) 1.8 g を CCl_4 100 cc に溶かし, Fe 粉 180 mg を加え寒剤浴 (-12°) 中で, Br_2 1.9 g を CCl_4 50 cc に溶かした溶液を 50 min を要して滴下. -8° で 7.5 hr 攪拌. 反応終了後砕氷を加えて CCl_4 層を分取, これを 1% $NaHSO_3$ で洗浄, 水洗, 無水 $MgSO_4$ で乾燥, 戸過. 溶媒留去, 減圧蒸留, bp_{0.2} 150°, 淡黄色油状物 2.1 g を得. 収率 86%. Beilstein 反応陽性. IR ($CHCl_3$) は 3540 cm^{-1} に OH の吸収を有する. 2-ethyl-3,4,5-trimethoxy-6-bromophenol (XII). $C_{11}H_{15}O_4Br$ 計算値 C 45.38, H 5.19, Br 27.45, 実験値 C 45.90, H 5.23, Br 27.99.

1,2,3,6,7,8-Hexamethoxy-4,9-diethyldibenzo-*p*-dioxin (XIII) (XII) 物質 2.1 g を abs $MeOH$ に溶かし, 0.4 g の KOH で K 塩とする. 減圧で溶媒留去, Cu 粉 (Natur-Kupfer C) 330 mg を加え N_2 気流を通じながら油浴中で加熱. 浴温 95° で内容物は流動性を増す. 内容を攪拌混和しさらに加熱, 浴温を 185~200° に 0.5 hr 保つ. 反応終了後ベンゼンで温浸, ベンゼン抽出液は 5% KOH で洗浄. K_2CO_3 で乾燥, 戸過, 濃縮, Al_2O_3 柱 (1.2×8.5 cm) クロマト (展開溶媒無水ベンゼン) で精製, 溶出する油状物を高度真空で蒸留, bp_{3×10⁻⁴} 200°, 微黄色油状物, 放置すると結晶化, mp 156°. Beilstein 反応陰性. 本物質は conc H_2SO_4 に淡黄褐色を呈して溶け, これに HNO_3 または KNO_3 , $KClO_3$ 等の酸化剤を加えると紫色を呈する. 1,2,3,6,7,8-hexamethoxy-4,9-diethyldibenzo-*p*-dioxin (XIII). $C_{22}H_{28}O_8$ 計算値 C 62.84, H 6.71, 実験値 C 62.73, H 6.77.

2-Hydroxy-3-bromo-4,5,6-trimethoxyacetophenone (XIV) の Ullmann 反応 (X) 0.5 g を $CHCl_3$ 4.5 cc に溶解, 氷水浴中で攪拌しながら Br_2 0.36 g を $CHCl_3$ 4 cc に溶かした溶液を 20 min を要して滴下. 4 hr 攪拌を続け浴温を 15° に至らしめる. 反応終了後 $CHCl_3$ 溶液を 1% $NaHSO_3$, ついで水で洗浄. 無水 $MgSO_4$ で乾燥, 戸過, 溶媒留去. $MeOH$, 石油エーテル (bp 36~49°) 混合溶媒から再結晶, 淡黄色針状晶 0.4 g を得. mp 91° (文献⁴⁾ mp 89~90°). Beilstein 反応陽性. 2-hydroxy-3-bromo-4,5,6-trimethoxyacetophenone (XIV). $C_{11}H_{13}O_5Br$ 計算値 C 43.30, H 4.29, 実験値 C 43.48, H 4.38. IR (Nujol) は 1630 cm^{-1} の近くに *o*-hydroxyketone の吸収⁹⁾ を示し, キレート結合のために OH の吸収は認められない. (XIV) 1.1 g を abs $MeOH$ に溶かし KOH 0.2 g で K 塩とし, Cu 粉 (Natur-Kupfer C) 170 mg を加え N_2 気流を通じながら油浴中で加熱, 浴温 155° ではげしく発泡. さらに浴温 185~190° に 35 min 保つ. 反応終了後 $CHCl_3$ で温浸, 5% KOH で洗浄, K_2CO_3 で乾燥, 戸過, 溶媒留去. Al_2O_3 柱 (1.2×9 cm) クロマトを行ない, 無水ベンゼン・ $CHCl_3$ (9:1) の混合溶媒で溶出する部分を高度真空蒸留, bp_{2×10⁻⁴} 115~120°. 殆んど無色の油状物を微量に得た.

8) E. Chapman, A. G. Perkin, R. Robinson: J. Chem. Soc. 1927, 3015.

9) L. J. Bellamy: "The Infra-red Spectra of Complex Molecules", 2nd Ed., 132(1958). Methuen & Co., Ltd. London.

10) E. L. Martin: J. Am. Chem. Soc. 58, 1438(1936).

Beilstein 反応陰性。本物質は conc H_2SO_4 に溶けて淡黄色となり、これに KNO_3 を加えると紫色を呈する。本物質は 1,2,3,6,7,8-hexamethoxy-4,9-diacetyldibenzo-*p*-dioxin (XV) と推定されるが試料微量のため精査確認できなかった。

本研究にあたり有益な助言をいただいた Dublin 市 Trinity College の Dr. J. A. Donnelly, 元素分析を担当された本学元素分析センター 穂積啓一郎博士とその協力者の各位, ならびに赤外部吸収スペクトル測定のをとられた京都大学薬学部 町田勝之輔, 浜中郁子両氏に謝意を表します。

京都大学薬学部

UDC 615.783.1 : 547.94 : 543.544.4

152. 郡 定之, 河野通文: 分配クロマトグラフィーによるアヘンアルカロイドの分離定量
(第4報^{*1}) コデインまたはヒドロコデインとエフェドリンまたは
メチルエフェドリンとの分離定量

Sadayuki Kori and Mitihumi Kono: The Chromatographic Analysis of
Opium Alkaloids. IV. Quantitative Separation of Codeine or
Hydrocodeine from Ephedrine or Methylephedrine.

(Osaka Plant, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.^{*2})

Narcotic preparations often contain ephedrine or methylephedrine and separatory determination of these and codeine or hydrocodeine is generally difficult. Quantitative separation of two kinds of alkaloids was effected in four combinations of codeine and ephedrine, hydrocodeine and ephedrine, codeine and methylephedrine, and hydrocodeine and methylephedrine by partition column chromatography through Celite, using citrate buffer of pH 5.3 as the stationary phase and chloroform and ammonia-saturated chloroform as the mobile phase.

(Received August 28, 1960)

家庭麻薬製剤^{*3}にはエフェドリン, メチルエフェドリンの配伍されたものが多いが, 有機溶媒で抽出するとき, コデインあるいはヒドロコデインと行動を共にするため, これら両群を相互に分離した後定量することは困難視された。そのため著者等の一人はさきに紫外吸光度法により, 両者を分離することなく共存下で定量する方法を報告した¹⁾。

今回 Celite を固定相の保持体とする分配カラムクロマトグラフィーを応用して, 実際の製剤にあらわれるつぎの4つの組み合わせにつき分離法の検討を試み, 定量的分離の条件を定めることができた。

- (i) コデイン+エフェドリン
- (ii) ヒドロコデイン+エフェドリン
- (iii) コデイン+メチルエフェドリン
- (iv) ヒドロコデイン+メチルエフェドリン

分配係数 分配クロマトグラフィーはいうまでもなく2種以上の溶質の固定相と移動相に対する分配の差を利用して行なう分離法である。そこでまず分離に適当な両相を選定するため, これら4種のアルカロイドにつき, 種々の pH の緩衝液と各種有機溶媒との間の分配係数 (K) を測定した (Table I)。

^{*1} 第3報: 本誌 80, 1253(1960)。

^{*2} Ebie-kami 2-chome, Fukushima-ku, Osaka.

^{*3} コデインまたはヒドロコデインの含量 1% 以下の製剤。

1) 昭和 29 年度厚生科学研究報告 微量アルカロイド検索方法に関する研究 p. 120.