薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
83(8) 805~807

UDC 547.841.64

上田伸一：Dibenzo-*p*-dioxin (Diphenylene Dioxide) 誘導体の研究(第37報^{*1})
Octamethyldibenzo-*p*-dioxin の合成

Shin-ichi Ueda: Studies on the Dibenzo-*p*-dioxin (Diphenylene Dioxide)
Derivatives. XXXVII. Synthesis of Octamethyldibenzo-*p*-dioxin.

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

Octahalodibenzo-*p*-dioxin²⁾ (VII) and (VIII), synthesized earlier, are negative to the dibenzo-*p*-dioxin reaction¹⁾ using conc. sulfuric acid and potassium nitrate or other oxidation agents. In order to examine whether this negative coloration is due substitution of all hydrogen atoms in the benzene ring of the octahalo derivatives with halogen atoms or to insolubility of such substance in conc. sulfuric acid, 4,9-diethyl-1,2,3,6,7,8-hexamethoxydibenzo-*p*-dioxin³⁾ (IX) was synthesized and its dibenzo-*p*-dioxin reaction was examined. In the present series of work, octamethyldibenzo-*p*-dioxin (V) was synthesized by the route shown in Chart 1 and this compound was found to color blue to conc. sulfuric acid and potassium nitrate. This has shown that the presence or absence of hydrogen atoms in the dibenzo-*p*-dioxin skeleton does not affect the dibenzo-*p*-dioxin reaction.

(Received April 27, 1963)

dibenzo-*p*-dioxin (VI) 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き青色または青緑色を呈することが富田¹⁾により発見され dibenzo-*p*-dioxin 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、そのベンゼン核に水素原子をもたない octachlorodibenzo-*p*-dioxin (VII) および octabromodibenzo-*p*-dioxin (VIII) においては本呈色反応は全く陰性である。

現在までのところ dibenzo-*p*-dioxin 反応の呈色機構は明らかでないが、VII ならびに VIII が dibenzo-*p*-dioxin 反応が陰性であるのは単にこれら二種の octahalo 誘導体が濃硫酸に全く溶解しないために呈色しないのか、あるいはそのベンゼン核の水素原子がすべてハロゲン原子で置換されているために起因するのかを検討するため、さきに著者等はその dibenzo-*p*-dioxin 骨格を形成するベンゼン核に水素原子をもたない 4,9-diethyl-1,2,3,6,7,8-hexamethoxydibenzo-*p*-dioxin (IX)³⁾ を合成し、その dibenzo-*p*-dioxin 反応を検討した。その結果 IX 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ことを認めた。したがって octahalodibenzo-*p*-dioxin (VII および VIII) 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思われる。

今回著者は、さらに本呈色反応について吟味するために、そのベンゼン核に水素原子をもたない octamethyl-dibenzo-*p*-dioxin (V) を Chart 1 の経路で合成した。

まず durene (I) を Jacobsen 反応⁴⁾ に付して 2,3,4,5-tetramethylbenzenesulfonic acid (II) に導き、アルカリ熔融により 2,3,4,5-tetramethylphenol (III) を得た。本物質は Gibbs 試薬による呈色反応は陰性である。III を四塩化炭素中でブロム化して 2-bromo-3,4,5,6-tetramethylphenol (IV) を m.p. 103~104° の無色針状結晶として得、ここに得られた IV をピリジン中銅粉を触媒として加熱還流させ中性物質として m.p. 227~228° 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 $C_{20}H_{24}O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ に一致し、Beilstein 反応は陰性

*¹ 本研究は“富田真雄：Dibenzo-*p*-dioxin 誘導体の研究”(M. Tomita: Studies on the Dibenzo-*p*-dioxin Derivatives)の一部である。第36報：本誌，83，802 (1963)。

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

1) 富田：本誌，52，889 (1932)；54，891 (1934)。

2) 富田，上田，成定：本誌，79，186 (1959)。

3) 富田，上田：本誌，81，724 (1961)。

4) L. I. Smith, O. W. Cass: J. Am. Chem. Soc., 54, 1614 (1932)。

Chart 1.

である。濃硫酸には淡褐色を呈して溶け、次第に淡青色となる。これに硝酸カリウムを加えると直ちに鮮やかな青色を呈する。以上の結果から本物質は octamethyldibenzo-*p*-dioxin (V) と認められる。本物質はまた五塩化アンチモンによっても青色を呈する。

さきに著者等の合成した 4,9-diethyl-1,2,3,6,7,8-hexamethoxydibenzo-*p*-dioxin (IX) は濃硫酸と硝酸カリウムにより紫色に呈色したが、今回得られた octamethyldibenzo-*p*-dioxin (V) は通常の dibenzo-*p*-dioxin 反応と同様の青色の呈色を示すことを認めた。したがって dibenzo-*p*-dioxin 骨格を形成するベンゼン核における水素原子の有無は、この呈色反応に対して全く無関係であることが判明した。

著者は今回 dibenzo-*p*-dioxin 反応の呈色試薬として従来用いられている硫硝酸、または濃硫酸と硝酸カリウムその他の酸化剤による方法¹⁾ 以外に、酸化剤の一種である五塩化アンチモンまたは発煙硝酸のみによっても dibenzo-*p*-dioxin 誘導体は青色または青緑色に呈色することを認めた。また trichloroacetic acid と硝酸カリウムその他の酸化剤によっても dibenzo-*p*-dioxin 誘導体は青色または青緑色に呈色する。

ところで octahalodibenzo-*p*-dioxin (VII および VIII) は硫硝酸あるいは濃硫酸と硝酸カリウムその他の酸化剤による dibenzo-*p*-dioxin 反応が陰性であったが、今回著者が見出した呈色試薬すなわち五塩化アンチモン、または trichloroacetic acid と硝酸カリウムその他の酸化剤による呈色反応も全く陰性であることを認めた。

実 験 の 部^{*3}

2,3,4,5-Tetramethylbenzenesulfonic acid (II) durene (m.p. 79~80°) 37.5 g. を粉碎し, conc. H₂SO₄ 75 ml. を加えよくふりまぜる。反応混合物は淡黄褐色。25 days 室温 (約 5°) で放置。反応混合物は、黒色粘稠液。これを 600 ml. の氷水に注ぐ。汙過、水洗。洗液は汙液に合併。脱色炭処理 2 回。汙液は無色。減圧濃縮。無色柱状結晶析出。汙取。m.p. 97~98° (文献⁴⁾ m.p. 97~98°)。収量 32 g. 収率 53%。母液はさらに濃縮したが結晶を得られなかった。

2,3,4,5-Tetramethylphenol (III) II の MeOH 溶液に NaOH の MeOH 溶液を加える。直ちに無色針状結晶析出。減圧乾固。KOH 10 g. に水 0.5 ml. を加え Ni 製のつぼ中でアルカリの温度が 280° に至るまで加熱。直ちに II の Na 塩 5 g. を加え攪拌、はげしく発泡。320° で 5 min. 加熱、冷後反応混合物を水に溶かして汙過。汙液は conc. HCl で酸性とし、Et₂O 抽出。Et₂O 層は水洗、Na₂SO₄ で乾燥。溶媒留去。減圧蒸留。

*3 融点はすべて未補正值。

b.p.₃ 111~115°. ヘキサンで再結晶, 無色針状結晶. m.p. 85~86° (文献⁵⁾ m.p. 86~87°). II 30 g. からの収量 2 g. 収率 9.5%. Gibbs 試薬による呈色反応は陰性. 2,3,4,5-tetramethylphenol (III). $C_{10}H_{14}O$ Anal. Calcd.: C, 79.95; H, 9.39. Found: C, 79.75; H, 9.59.

2-Bromo-3,4,5,6-tetramethylphenol (IV) III 0.1 g. を CCl_4 10 ml. に溶かし, Fe 粉 10 mg. を加え, 寒剤 (氷+NaCl) で浴温 -17° に冷却しながら, Br_2 120 mg. を CCl_4 10 ml. に溶かした溶液を 40 min. を要して滴下. さらに浴温 -17° で 2.5 hr. 攪拌後 4% $NaHSO_3$ 50 ml. を加える. 反応液は無色. CCl_4 層を分取し, 水洗 4 回. Na_2SO_4 で乾燥. 溶媒減圧留去. 結晶析出. ヘキサンで再結晶. 無色長針状結晶. m.p. 103~104°. Beilstein 反応陽性. Gibbs 試薬に陰性. 収量 150 mg. 収率 98%. 2-bromo-3,4,5,6-tetramethylphenol (IV). $C_{10}H_{13}OBr$ Anal. Calcd.: C, 52.42; H, 5.72. Found: C, 52.72; H, 5.84. III のブロム化反応を浴温 0° 以上で行なうときは褐色油状物を生成して収率は低下する.

Octamethyldibenzo-*p*-dioxin (V) IV 1.17 g. を無水ピリジン 20 ml. に溶かし, Cu 粉 0.45 g. を加え, 油浴中で加熱. 浴温 135° ではげしく発泡. 浴温 145° でさらに 3 hr. 加熱還流. 反応液を濾過. 残渣はベンゼンで洗浄. 洗液は濾液に合併. 一旦溶媒を減圧で留去した後ベンゼンで抽出. ベンゼン抽出液は 5% KOH で洗浄. 水洗. 無水 K_2CO_3 で乾燥. 溶媒留去. Al_2O_3 クロマト (展開溶媒, 無水ベンゼン) で精製. ベンゼン, ヘキサン混合溶媒から再結晶. 無色針状結晶. m.p. 227~228°. 収量 8 mg. 本物質は conc. H_2SO_4 で淡褐色を呈し, 徐々に青色となる. また V の淡褐色の濃硫酸溶液に KNO_3 を加えると直ちに深青色を呈する. V に $SbCl_5$ を滴下するときも直ちに青色を呈する. Beilstein 反応陰性. octamethyldibenzo-*p*-dioxin (V). $C_{20}H_{24}O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ Anal. Calcd.: C, 78.65; H, 8.25. Found: C, 78.66; H, 8.15.

本研究にあたり元素分析を担当された本学元素分析センターの諸氏に謝意を表します.

京都大学薬学部

5) A. Töhl: Ber., 21, 904 (1888).

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
83(8) 807~810

UDC 547.587.51:616.992-085

安茂寿夫, 鶴田善弘, 伊藤昭三, 野田克巳: 抗白癬菌剤の研究 (第3報^{*1})

3-Chlorocoumarinaldehyde 誘導体の合成ならびにその抗白癬菌作用^{*2}

Toshio Anmo, Yoshihiro Tsuruta, Shozo Ito, and Katsumi Noda: Studies on Antifungal Substances. III. Synthesis and Antifungal Effect of 3-Chlorocoumarinaldehyde.

(Research Laboratory, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.^{*3})

Vilsmer reaction of coumaranone and its 5-chloro derivative afforded 3-chlorocoumarinaldehyde and 3,5-dichlorocoumarinaldehyde. Condensation of these coumarinaldehyde with various amino compounds gave the derivatives listed in Table I. *In vitro* test of these derivatives against Trichophyton showed results summarized in Table II.

(Received February 26, 1963)

ある種のアルデヒド誘導体は抗カビ剤または抗菌剤として報告されている. 中でもフランのアルデヒド誘導体についての研究はよくなされており, 実用化されている薬剤も多い. たとえば Ward 等¹⁾は 5-ニトロフルフラールのオキシムや他の同種誘導体の抗菌試験について報告しており, 5-ニトロ-2-フルフラールのセミカルバゾ

*1 第2報: 本誌, 79, 1113 (1959).

*2 本研究の一部は第16回日本薬学大会で講演 (1962).

*3 3-Chome, Takata-minami-cho, Toshima-ku, Tokyo.

1) W.C. Ward, J.P. Prytherch, D.L. Cramer: J. Am. Pharm. Assoc., 37, 317 (1948).