(昭和48年11月5日受理)

カテコール類のメチレン化[†]

藤田 治 重*・山下 正 太 郎*

Methylenation of Catechols

Harushige FUJITA* and Masataro YAMASHITA*

Effects based upon kinds of methylenating agent, solvent and base used, were remarkably observed in methylenation of catechol (1a), pyrogallol (1b), 1,2-dihydroxy-3-methoxy-(1c) and 1,2-dihydroxy-4,5-dimethoxybenzenes (1d), 2,3-dihydroxy-4-methoxy-(1e), 3,4-dihydroxy-(1f) and 3,4-dihydroxy-5-methoxybenzaldehydes (1g) and 3,4-dihydroxy-5-bromobenzaldehyde (1h), on this heterogeneous reaction system. In addition to these effects, however, there was remarkable fluctuation in yields dependent on reaction operation, but it was elucidated that the methylenedioxy derivatives were obtained in good yields from inexpensive methylene dichloride and the above aromatic compounds in a short period, when concentrations of (1a~1h) have been regulated below 1 M in the reaction system according to a procedure devised by the present authors.

I. 緒 言

著者らは、先に DMF および DMSO 中でのアリル置換カテコール類のヨウ化メチレン¹⁾、塩化メチレン²⁾によるメチレン化を行ない、触媒として酸化第二銅、一酸化ニッケルの存在のもとでより効果的に反応が促進されることを報告した。

一方、カテコール類のメチレン化については1896年以来多くの研究者^{3~12)}によって工業的および理論的見地から研究されているが、そのほとんどが低収率に終わっている。そこで、本研究では、二種の方法により、(1a~h)のメチレン化を試み、DMF および DMSO 中において、メチレン化剤としてヨウ化メチレン、臭化メチ

レンおよび塩化メチレン、さらに塩基として炭酸カリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムを用いたときの不均一反応系における反応条件、反応生成物および収率について検討を行なった。その結果、(1a~h)のメチレン化反応では反応方法によってメチレン化物の収率が大きく変動することを認め、筆者らの創案した方法によれば、好収率でメチレン化物が得られることを明らかにした。

II. 結果と考察

(1a~h)のメチレン化を〔A〕法および〔B〕法で行な

カテコール類のメチレン化

† この報文を「カテコール類のメチレン化反応に関する研究(第3報)」とする。(第1報)は H. Fujita, M. Yamashita, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **46** 3553 (1973)。(第2報)は藤田治重, 山下正太郎, 有合化 **31** 932 (1973)。

* 近畿大学理工学部化学教室 ()

* Department of Chemistry, Faculty of Science and Technology, Kinki University ()

表 1 [A] 法および [B] 法によるメチレン化剤および溶媒と収率

(1)	溶 媒	(2) の 収 率 (%)	
		[A]法の場合	[B]法の場合
a	DMF	29	78
	DMSO	44	94
b *	DMF	17	76
	DMSO	poor	49
c	DMF	19	59
	DMSO	22	71
d	DMF	37	75
	DMSO	39	81
e	DMF	12	77
	DMSO	21	85
f	DMF	13	71
	DMSO	29	81
g	DMF	9	61
	DMSO	19	76
h	DMF	13	69
	DMSO	poor	41

注) (1a), 11g, (1b), 12 6g, (1c), 14g, (1d), 17g, (1e), 16 8g, (1f); 13 8g, (1g), 16 8g, (1h), 20 7g, 塩化メチレン, 25g, 溶媒, 200ml, 水酸化カリウム, 10g, 反応時間, 3 時間, 反応温度, 120~130°C, poor, 5% 以下を意味する, *, (1b) の化合物に限って (3b) が得られた

a ($R^1=R^2=R^3=R^4=H$)

b ($R^1=OH, R^2=R^3=R^4=H$)

c ($R^1=OCH_3, R^2=R^3=R^4=H$)

d ($R^2=R^3=OCH_3, R^1=R^4=H$)

e ($R^1=CHO, R^4=OCH_3, R^2=R^3=H$)

f ($R^2=CHO, R^1=R^3=R^4=H$)

g ($R^2=CHO, R^4=OCH_3, R^1=R^3=H$)

h ($R^2=CHO, R^4=Br, R^1=R^3=H$)

いメチレン化剤, 溶媒, 塩基と収率の関係を調べたところ, 表 1 および 表 2 にそれぞれ示す結果が得られた。

表 1 に示すように [A] 法および [B] 法によるメチレン化においては, 反応方法によって収率に大差が認められた。[A] 法における収率の変動は溶媒およびメチレン化剤に関与し, 反応試料の種類によって収率に差が見られるが, DMF および DMSO 中ではヨウ化メチレンおよび臭化メチレンがよいようである。

一方, [B] 法ではメチレン化剤による影響は少ないようであるが, 溶媒による影響は [A] 法の場合に比べて顕著に認められ, (3b) および (2h) を除き, (2a), (2c), (2d), (2e), (2f) および (2g) が DMSO 中で好収率で得られることがわかった。すなわち, [A] 法によれば, 塩化メチレン使用時は低収率であったが, (1a~h) の濃度が反応系中に 1 M 以下になるように調節して行なう [B] 法によれば, 無溶媒下での本質的な求核力は $Cl^- > Br^- > I^-$ であるが, Cl^- イオンの求核力が DMSO 中では極端に増大するために好結果が得られたと考えられる。

なお, (3b) および (2h) が DMSO 中で減少し, DMF 中で増大している。これは, DMF 特有の特異的反応促

表 2 [A] 法および [B] 法による塩基と収率

(1)	塩 基	溶 媒	(2) の 収 率 (%)	
			[A]法の場合	[B]法の場合
a	K_2CO_3	DMSO	29	62
	NaOH	"	45	87
	KOH	"	44	94
b *	K_2CO_3	DMF	poor	54
	NaOH	"	9	57
	KOH	"	17	76
c	K_2CO_3	DMF	18	64
	NaOH	DMSO	26	73
	KOH	"	22	71
d	K_2CO_3	DMSO	30	65
	NaOH	"	40	70
	KOH	"	39	81
e	K_2CO_3	DMSO	19	65
	NaOH	"	22	83
	KOH	"	21	85
f	K_2CO_3	DMSO	25	50
	NaOH	"	27	84
	KOH	"	29	81
g	K_2CO_3	DMSO	17	41
	NaOH	"	21	66
	KOH	"	19	76
h	K_2CO_3	DMF	19	78
	NaOH	"	14	66
	KOH	"	13	69

注) (1a), 11g, (1b), 12 6g, (1c); 14g, (1d), 17g, (1e), 16 8g, (1f); 13 8g, (1g), 16 8g, (1h), 20 7g, 塩化メチレン, 25g, 溶媒, 200ml, 塩基, 10g, 反応時間; 3 時間, 反応温度, 120~130°C, poor, 5% 以下を意味する, *, (1b) の化合物に限って (3b) が得られた

進効果によるものと考えられる。

本メチレン化反応を [A] 法および [B] 法で行ない塩基の収率に与える影響について調べたところ, 表 2 に示すように反応方法による収率に及ぼす影響は顕著に認められ, また反応系中に強塩基が存在すると強塩基性溶媒中でいっそう安定な DMSO 中で好結果が得られた。すなわち, 水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムをメチレン化塩基として用いる場合は DMF より DMSO の方がはるかに反応促進効果があることを明らかにした。

なお, 例外的に, (3b) および (2h) が DMF 中で多く得られ, これは DMF 特有の促進効果として興味ある問題であるが, その原因については現在検討中である。

以上のことより, 従来法^{3,4,5,6,12)}にならえば, メチレン化剤にヨウ化メチレンおよび臭化メチレンを使用するため非常に高価になり, 反応に長期間を要し, しかも低収率であるのに反し, 筆者らの研究室で創案した方式, すなわち, [B] 法によれば, 短時間の反応で, メチレン化剤の中で最も安価な塩化メチレンよりヨウ化メチレンおよび臭化メチレン使用時とほぼ同様な結果が得られ, しかも高収率でメチレンジオキシ誘導体が生成する

ため工業的にきわめて有意義なメチレン化方法と思われる。

III. 実 験

1. 試料 1,2-ジヒドロキシ-3-メトキシベンゼン (1c)⁵⁾, 1,2-ジヒドロキシ-4,5-ジメトキシベンゼン (1d)¹³⁾, 2,3-ジヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (1e)⁵⁾, 3,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (1f)¹⁴⁾, 3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド (1g)¹⁵⁾ および 3,4-ジヒドロキシ-5-ブロムベンズアルデヒド (1h)¹⁶⁾ は文献により調製した。DMF および DMSO は市販一級品を五酸化リンで乾燥後、減圧下で精留して用いた。ヨウ化メチレン、臭化メチレンおよび塩化メチレンは市販特級品を無水炭酸カリウムで乾燥後、減圧あるいは常圧下で精留し精製した。カテコール (1a), ピロガロール (1b), 無水炭酸カリウム、粒状水酸化ナトリウムおよび粒状水酸化カリウムは特級試薬をそのまま使用した。

2. 装置と反応方法

i. [A] 法 塩化カルシウム管の付した還流冷却器、かきまぜ機、窒素ガス導入管および温度計を付した四口フラスコを反応容器とした。反応容器中に (1a~h), メチレン化剤、溶媒および塩基を入れ、窒素を圧入し、目的の温度に達してより高速回転でかくはんしながら数時間反応を行なった。

ii. [B] 法 特別製の口径の大きい還流冷却器の先端に空気抜き装置を付した滴下塔を取り付けた。塔頂から窒素を導入しながら (1a~h) および塩基を別々の注入口から同時に落ちる装置を備えた還流冷却器、かきまぜ機、窒素ガス導入管および温度計を付した四口フラスコを反応容器とした。反応容器中にメチレン化剤および溶媒を入れ、窒素を圧入し、目的の温度に達してより高速回転でかくはんしながら一定間隔で一定量の (1a~h) および塩基を滴下塔から 150 分間で添加した。添加終了後、滴下塔よりメチレン化剤 5g を追加し、さらにかくはんしながら半時間反応を行なった。

3. 反応生成物の確認 生成物は分離精製後、IR スペクトル、NMR スペクトルおよび元素分析などにより確認した。IR スペクトルは日本分光製 IR-E 型を、NMR スペクトルは日立 R-20 型を用いて測定した。融点は柳本製微量融点測定装置 MP-S 2 型により測定し、未補正である。なお、IR スペクトルでは 3010, 2950, 2910, 2780, 1480, 1400, 1360, 1250, 1130, 1040, 926 および 719 cm^{-1} 付近にメチレンジオキシ基を強く支持する特性吸収が現われた。

4. カテコール (1a) のメチレン化 反応混合物に

水 500 ml を投入し、水蒸気蒸留に付した。留出液の液層を水層と油層とに分液し、水層はベンゼンで抽出し、油層と油出液を合せ、希塩酸、希水酸化ナトリウム、水で順次洗浄後、無水炭酸カリウムで乾燥し、ベンゼンを除いた後、減圧下窒素雰囲気中で蒸留を行ない 1,2-メチレンジオキシベンゼン (2a) を得た。bp 174~175°C (文献値⁵⁾ bp 172~175°C/755 mmHg), d_4^{25} 1.1860, n_D^{25} 1.5366, 無色の液体, パイルシュタイン反応陰性。NMR (CDCl_3) δ 6.80 (s, 4H, Ar-H), 5.89 (s, 2H, O-CH₂-O)。なお、反応混合液の残査を減圧蒸留して溶媒を回収した。

5. ピロガロール (1b) のメチレン化 反応混合物をエーテルから抽出してビス (2,3-メチレンジオキシフェノキシ) メタン (3b) を得た。メタノールから再結晶して mp 119°C。NMR (CDCl_3) δ 6.50~6.85 (m, 6H, Ar-H), 5.93 (s, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 5.80 (s, 2H, ArO-CH₂-OAr)。

分析値 C 62.44%, H 4.12%

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_6$ としての計算値 C 62.50%, H 4.20%

6. 1,2-ジヒドロキシ-3-メトキシベンゼン (1c) のメチレン化 反応混合物をベンゼンから抽出して bp 51.5~52.5°C/0.2 mmHg で留出する 1,2-メチレンジオキシ-3-メトキシベンゼン (2c) を得た。エタノールから再結晶して mp 40°C (文献値⁵⁾ mp 41°C)。

7. 1,2-ジヒドロキシ-4,5-ジメトキシベンゼン (1d) のメチレン化 反応混合物をエーテルから抽出して 1,2-メチレンジオキシ-4,5-ジメトキシベンゼン (2d) を得た。エーテル・石油エーテル (1:1) から再結晶して mp 110°C (文献値¹⁷⁾ mp 111°C)。

8. 2,3-ジヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (1e) のメチレン化 反応混合物をエーテルから抽出して 2,3-メチレンジオキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (2e) を得た。エタノールから再結晶して mp 80.5°C (文献値⁵⁾ mp 81~82°C)。

9. 3,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (1f) のメチレン化 反応混合物をエーテルから抽出して 3,4-メチレンジオキシベンズアルデヒド (2f) を得た。メタノール、*n*-ヘキサン・エーテル (1:1) で順次再結晶して mp 35~36°C (文献値¹⁸⁾ mp 37°C)。

10. 3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド (1g) のメチレン化 反応混合物をベンゼンから抽出して 3,4-メチレンジオキシ-5-シメトキシベンズアルデヒド (2g) を得た。メタノールから再結晶して mp 130~131°C (文献値⁵⁾ mp 131~132°C)。

11. 3,4-ジヒドロキシ-5-ブロムベンズアルデヒド

(1h) のメチレン化 反応混合物をエーテルから抽出して 3,4-メチレンジオキシ-5-ブロムベンズアルデヒド (2h) を得た。メタノールから再結晶して mp 123~123.5°C (文献値¹⁶⁾ mp 124~125°C)。

文 献

- 1) H. Fujita, M. Yamashita, *Bull. Chem. Soc. Japan* **46** 3553 (1973)
- 2) 藤田治重, 山下正太郎, 有合化 **31** 932 (1973)
- 3) C. Moureu, *Bull. Soc. Chim. France* **15** 655 (1896)
- 4) A. Sonn, F. Benirschke, *Ber.* **54** 1733 (1921)
- 5) K.N. Campbell, P.F. Hopper, B.K. Campbell, *J. Org. Chem.* **16** 1736 (1951)
- 6) W.H. Perkin, jun., V.M. Trikojus, *J. Chem. Soc.* **1926** 2925
- 7) E. Späth, R. Posega, *Ber.* **62** 1032 (1929)
- 8) W. Baker, *J. Chem. Soc.* **1931** 1765
- 9) W.J. Gensler, C.M. Samour, *J. Org. Chem.* **18** 9 (1953)
- 10) E.D. Laskina, *J. Appl. Chem. (U.S.S.R.)* **32** 878 (1959)
- 11) E.D. Laskina, *J. Appl. Chem. (U.S.S.R.)* **34** 2338 (1961)
- 12) M. Tomita, Y. Aoyagi, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **16** 523 (1968)
- 13) A.V. El'tsov, *Zh. Obshch. Khim.* **33** 2006 (1963)
- 14) 平尾子之吉, 近大応化誌 **4, 5** 45 (1962, 1963)
- 15) W. Bradley, R. Robinson, G. Schwarzenbach, *J. Chem. Soc.* **1930** 793
- 16) M. Erne, F. Ramirez, *Helv. Chim. Acta* **33** 912 (1950)
- 17) F. Dallacker, W. Edelman, A. Weiner, *Liebigs Ann. Chem.* **719** 112 (1968)
- 18) J. Mclang, *Chem. Trade J.* **79** 359 (1926)

一書 評

化学の領域選書 7 金属酵素の錯体化学

荻野 博, 荻野和子共著

B 6 判, 270 ページ, 1400円, 南江堂

生物が生命を維持するのに、酵素は欠くことのできない物質である。酵素の構造、作用機構の解明、酵素モデル化合物の合成および変換など急速な進展を見せている酵素化学と関連して金属酵素の活性作用機構を錯体化学と結びつけて明らかにしようとする“Bioinorganic Chemistry”の学問分野が確立しつつある。

本書は、生体内のビタミンと酵素の働き、呼吸を中心とした生命現象を解明することを究極の目的として、錯体化学の初歩から解き起こし“Bioinorganic Chemistry”という新しい知識体系を導入して、この目的に鑑み、比較的平易に解説しているものである。第1章、錯体化学の基礎。第2章、酸素分子を配位した金属錯体——ヘモグロビン。第3章、窒素分子を配位した錯体——ニトロゲナーゼ。第4章、テンプレート反応。第5章、アミノ酸エステルとペプチドの加水分解——カルボキシペプチターゼ。第6章、コバルト-炭素結合を持つ錯体の化学——ビタミン B₁₂ の全6章からなっている。

本書の特徴は、いくつかの典型的な酵素、およびこれらの酵素と関連の深い化合物を取り上げ、錯体化学の立場から平易に解説した“Bioinorganic Chemistry”の入門書である。その意味で、第1章は錯体化学については門

外漢である者にとっても、本書の中心である第2章以下が理解し得るための基礎の解説を親切にしている点で好著である。第2章以下の各論では、生命現象に重要な役割を演じている酵素、およびこれらの酵素と関連の深い化合物の酵素作用機構を解説し、その研究の推移と展開の様子が読者によく理解し得る。たとえば、第3章のニトロゲナーゼは、その単離、構造決定、ニトロゲナーゼと基質との反応の特徴、窒素分子配位錯体の発見、金属-窒素分子の結合の性質、種々の窒素分子配位錯体、さらに合成錯体および酵素による空中窒素の固定と文献を引用しながら説き進めていくところは、大いに興味をもって読んだ。

本書は、主として配位化学の立場から酵素に焦点を合わせているのは当然のことであるが、酵素の触媒作用の特徴の一つである特異性、または選択性については全く触れていないのは残念である。

酵素は生化学、錯体化学における研究課題であると共に、応用微生物学的分野における今後の発展が期待され、有機合成化学者にとって一読の価値がある。

(K.S.)