

o-ジアシルベンゼンの合成および反応

—特にうにの色素の合成に関連して—

前川悦朗

SYNTHESES AND REACTIONS OF o-DIACYLBENZENES

ETURÔ MAEKAWA

o-ジアシルベンゼンはすでに知られている様に (a) o-n-アルキルアシルベンゼンの過マンガン酸カリウムによる酸化あるいは (b) 3-アルキルフタリドと臭化アルキルマグネシウムとの Grignard 反応によって生じた1-オキシ-1,3-ジアルキルフタランのマグネシウム塩の過マンガン酸カリウムによる酸化によって合成できるが、この二種の合成法を改良し、更に多くの場合に應用した。又 (c) α, β -ジアシルエチレンと 1-アセトキシブタジエンとの Diels-Alder 反応および附加物の芳香化によっても合成されうることを示した。この内 (b) は核に種々の置換基をもつ場合に、また (c) は大きい規模での合成に適している。この様にして合成されたo-ジアシルベンゼンおよびその誘導体とアミノ化合物との呈色反応を詳しく研究した。又このo-ジアシルベンゼンを二酸化セレンで酸化するとナフトキノ誘導体をうることができる。いくつかのメトキシ基を核にもつナフトキノ誘導体をこの方法で合成するのに必要なポリメトキシ-o-ジアシルベンゼンを (b) の方法によって核に置換基をもつ3-アルキルフタリドから合成した。ここに必要な3-アルキルフタリドを合成するのに種々の方法を検討したが、対応するフタリドの3位を N-ブロムこはく酸イミドで臭素化し、生成物を加水分解してフタルアルデヒド酸とし、これの Grignard 反応によるのが一般的にみてもっとも実用的であることをたしかめた。出発物質となるフタリドの内スピノクローム・赤およびエキノクロームAの合成に必要な 4,5,6,7-テトラメトキシフタリドは没食子酸から、或は 1,2,3,4-テトラメトキシベンゼンから合成された。又このテトラメトキシベンゼンのすぐれた実用的な合成法を見出した。核にメトキシ基を多くもつ場合にはこの様な方法で合成したo-ジアシルベンゼンを精製する簡単な方法がないので、これを不純のまま二酸化セレンで酸化したのでナフトキノ誘導体の収率は一般に悪かったが、この方法でうにの色素を合成しうることを確かめた。以下次の順序に記載する。

1. はしがき
2. o-アルキルアセトフェノンより o-アシルアセトフェノンの合成およびその呈色反応
3. o-アセチルアシロフェノンの3-メチルフタリドからの合成ならびに Diels-Alder 反応による合成
4. オピアン酸から3-メチル-4,5,6,7-テトラメトキシフタリドを合成する試み。
5. 3-トリクロルメチルフタリド類およびフタリド-3-カルボン酸類の反応。
6. 没食子酸から3-メチル-5,6,7,8-テトラメトキシフタリドの合成。
7. テトラメトキシベンゼンの新しい合成およびこれからの 4,5,6,7-テトラメトキシフタリドの合成。
8. ポリメトキシフタリドからポリメトキシフタルアルデヒド酸の合成。
9. ポリメトキシ-o-ジアシルベンゼンの合成ならびこれらのナフトキノ誘導体への酸化。

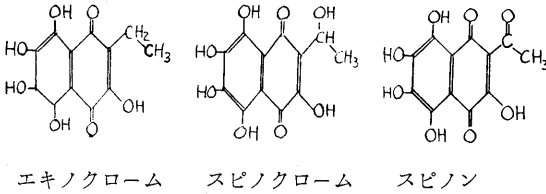
1. はしがき

ポリオキシナフトキノ類は動植物界に広く分布しているが、動物界に存在するもの内ではウニの色素がもっとも広く研究されている。McMunn はすでに 1885年にウニの体腔内の液体の中に一つの有色物質を見出してエキノクローム (Echinochrom) となづけた¹⁾。後に Lederer 及び Glaser はウニのとげから一つの色素、すなわちスピノクローム (Spinochrom) を結晶としてと

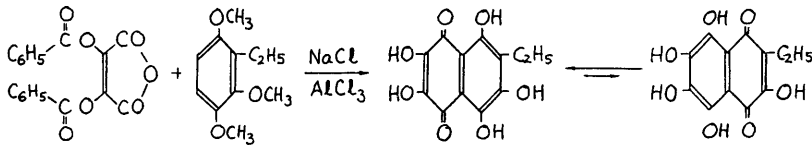
りだすことに成功した²⁾。はじめはすべての色素は同じのものであろうと考えられていたが、後にウニの一つ一つの種類によってそれに含まれる色素が異なるばかりでなく、一つのウニにおいても体の部分部分でそこに含まれる色素が異なることが見出された³⁾⁴⁾。

オキシナフトキノンの生理作用についても多くの興味深いことがらが報告されている。たとえば Fieser はフ

チオコル, すなわち 2-メチル-3-オキシナフトキノン(1,4) が強い止血作用をもつことを見出した⁵⁾。**Hartmann** および **Kuhn** はエキノクロームが *Arbatia Pustulosa* の卵から海水中に放出され, 精子を運動しやすくし, かつ化学的に卵の方へ誘導するとのべたが⁶⁾, この観察は **Bielig** によると実験上の誤に基いたものであった⁷⁾。**Kuhn** および **Wallenfels** はエキノクロームの構造の解明に成功し⁸⁾, 更にとげの中に見出される, 類似の構造をもつ色素の構造も明かにした⁹⁾。彼等によ



るとウニの色素には三種類の基本的な構造があり, これ



らは側鎖の酸化の程度がことなることによって区別される: すなわちエキノクローム, スピノクロームおよびスピノン (Spinon) である。レドックスポテンシャルを考慮すれば, この種の化合物はおそらくは2,3,5,6,8-ペンタオキシ-7-エチルナフトキノン(1,4) (I) 又はその対応する誘導体として存在するものと思われる。他のすべてのウニの色素はこれらの基本構造に比べておそらくいくつかのオキシ基がかけているか, 或は代りにごく簡単な別の置換基がついている点が異っているのであろう。

エキノクロームはジベンゾイルマ
レイン酸無水物と2-エチル-1,3,4-トリメトキシベンゼ

ンとの塩化アルミニウム-食塩熔融¹⁰⁾ によってはじめて合成されたが¹¹⁾, これによってもその構造がたしかめられた。この反応は更にしばしばナフトキノン類の合成に応用された。たとえば黒田等による2,3,5,8-テトラオキシナフトキノン(1,4)や6-メチル-2,3,5,8-テトラオキシナフトキノン(1,4)の合成が知られている¹²⁾。しかし適当に置換された出発物質を合成することは一般に困難であり, 又反応条件もはげしくて, 予期しない副反応のおこるのをさけることができない。

したがってこの様な化合物の新しい合成法を確立することは, 有機化学的に興味があるばかりではなく, 又分離される量が僅かなため吸収スペクトルをクロマトグラムから直接に測定する以外には確認の方法のない様な, そして当然構造の判っていない多くのウニの色素に, スペクトルの比較によってはっきりした構造をあたえるためにもきわめて重要である。

ところで*o*-ジアシルベンゼンをイソプロピルアルコ

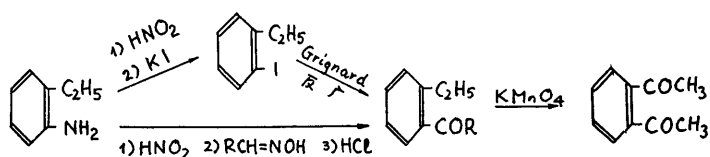
ルの中で二酸化セレンによって酸化してナフトキノン誘導体を合成することの可能性が知られているが¹³⁾, この方法は合成にはげしい条件を必要としないばかりではなく, 又出発物質の合成も比較的容易な場合が多いと考えられる。*o*-ジアシルベンゼンはこの様にナフトキノン類の合成のためばかりではなく, 更にフタルアルデヒドと同様に第一級アミン類のすぐれた検出試薬となりうるが¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾, その簡単な合成法は知られていない。したがって*o*-ジアシルベンゼンの合成法を改良し, 又新しい実用的な合成法を見出し, その呈色反応をはじめ種々の反応, 殊にナフトキノンの合成を詳しく研究することは大きい意義をもつものと考えられる。

2. *o*-アルキルアセトフェノンより*o*-アシルアセトフェノンの合成およびその呈色反応*1)

o-ヨードエチルベンゼンとアルデヒドとから Grignard 反応によって*o*-エチルアシロフェノンを導き, これの過マンガン酸カリウムによる酸化で*o*-アセチルアシロフェノンを純粋に合成した。又*o*-エチルアニリンとアルドキシムによる*o*-エチルアシロフェノンの合成も試みたが, 収率は良くなかった。*o*-アセチルアシロフェノン, 特に*o*-ジアセチルベンゼンのアミン及びアミノ酸との呈色反応を詳細に検討し, この種の化合物が第一級アミン及び*ω*-アミノ酸のきわめて敏感な検出試薬として広く利用していることをたしかめた。

*1) 要点は Chem. Ber. 89, 1994-99 (1956), F.Weygand, H.Weber, E.Maekawa および G.Eberhardt, および Chem. Ber. 90, 1879 (1957), F.Weygand, H.Weber および E.Maekawa に発表した。

o-シアセチルベンゼンは **Riemenschneider** によって *o*-エチルアセトフェノンを pH7 の緩衝液の中に懸濁させ、過マンガン酸カリウムによって酸化して収率は低い合成された¹⁴⁾、又 **Winkler** も同じ方法によってこの合成の困難な物質をうることに成功した¹⁵⁾。*o*-シアシルベンゼンはアミノ酸¹³⁾ならびに脂肪族の第一級アミンによって強い紫の呈色反応を示すので¹⁴⁾、興味深い一群の化合物であり、又後に改めてのべる様に二酸化セレンで酸化すれば2-アルキルナフトキノン-(1,4)と2-アルキル-3-オキシナフトキノン-(1,4)とをあたえるので、合成上の意義も大きい。



Riemenschneider や **Winkler** は *o*-エチルアセトフェノンを *o*-エチル安息香酸と酢酸とから約440°で脱炭酸して合成した。一方 *o*-エチル安息香酸はフタル酸から合成されるが¹⁷⁾、その収率はきわめて悪い。

他方エチルベンゼンより **Cline** および **Reid**¹⁸⁾ はニトロ化によって *o*-および *p*-ニトロエチルベンゼンの混合物をえ、精溜によって容易におのおのの成分に分離した。さてこの *o*-化合物は接触的に *o*-アミノエチルベンゼンにほとんど定量的に還元されるので、これからジアゾ化および引きつづいてジアゾニウム塩の沃化カリウムとの反応によって *o*-ヨードエチルベンゼンを合成した。*o*-ヨードエチルベンゼンから誘導される **Grignard** 試薬はアセトアルデヒドと反応して (*o*-エチルフェニル)-メチルカルピノールをあたえ、これから氷酢酸中でのクロム酸酸化によって *o*-エチルアセトフェノンが合成された。*o*-エチルアセトフェノンの収率は *o*-ニトロエチルベンゼンに対して約35—40%に達する。この方法で容易に他の *o*-エチルアシルベンゼンを合成することができよう。たとえば、*o*-ヨードエチルベンゼンから *o*-エチルブチロフェノンを合成した。最近 **Beech** はジアゾ化したアニリンとアルドキシムとより亜硫酸ナトリウムと硫酸銅との存在するところでもまずチトキシムを合成し、ついでこれを塩酸で分解してアシルベンゼンを合成する方法を見出した¹⁹⁾。この方法をアルキルアルシベンゼンの合成に応用したところ、上にのべた方法よりも収率が悪かったので、一般的な良い方法とはいいがたいものと考えられる。

o-ヨードエチルベンゼンとアセトアルデヒドとから上

にのべた様にして合成した *o*-エチルアセトフェノンを過マンガン酸カリウムで注意して酸化してえられた生成物を高真空で蒸溜して、直ちに結晶する程度に純粋な *o*-シアセチルベンゼンを合成することができた。この過マンガン酸カリウムによる酸化は、反応率がきわめて低いが、反応の際に充分はげしくかきまぜを行い、かつ反応温度を厳格に制御すれば、実際に反応した *o*-エチルアセトフェノンに対し約75%の収率で目的物がえられた。反応混合物のかきまぜに振動式のかきまぜ器——**Vibromischer** 等——を用いると簡単に良い結果がえられた。又同じ様にして *o*-エチルブチロフェノンから *o*-アセチル

ブチロフェノンを合成した。

C. Weygand の研究室で *o*-シアセチルベンゼンの合成が試みられたときに、人間の皮膚がこの化合物によって強く紫に着色することが見だし、**Voss** は蛋白質の検出に応用した²⁰⁾、**Riemenschneider** および **Weygand**¹⁶⁾ ならびに **Winkler**¹⁵⁾ は更にこの化合物とアミノ酸、ペプチドおよび蛋白質との呈色反応を記載した。すなわち特にグリシン、グリシルペプチドおよび α -アラニンは特に敏感で2—5×10⁴分の一に稀めてもお検出できるが、他の α -アミノ酸の場合には呈色反応はこれらの場合よりもかなり弱い。

一方ナフトキノン誘導体の合成に関連して数種の *o*-ジアシルベンゼンを合成した際に、我々はこの一群の化合物による皮膚の着色の程度ならびに速さにはいちぢるしい個人差のあることを知った。たとえば良く洗った皮膚に同じ条件で *o*-シアセチルベンゼンの溶液をぬっても個人個人によって着色の速さおよび強さがかなり異なる。実際に試みた例が少いので断定的なことは何もいえないが、東洋人、特に肉食を絶対にきけている人々は、一般のヨーロッパ人よりもはるかに弱い反応しか示さない。この点については人の生理作用、および皮膚における遊離アミノ酸の状態をあわせて考察すれば興味のある結果がえられよう。又指紋の検出をはじめ法医学方面への応用も考えられる。そこでまず基礎的な研究として簡単なアミノ酸、特に天然に存在するアミノ酸およびこれらの分解生成物であるアミン類について *o*-シアセチルベンゼンとの呈色反応を詳しく検討した。

o-シアセチルベンゼンと脂肪族第一級アミンとの呈色

反応をおこなうには、まず両成分を水溶液として混合し、炭酸水素ナトリウムを加えて5乃至15分放置する。この場合しばしば無色あるいは黄色の沈澱が析出する。ついで水酢酸を加えて加熱すると一層速く呈色する。アミンの塩酸塩又は硫酸塩をこれと同じ様に処理するとはじめに別の色調のあらわれることがある(第一表)。 α -アミノ酸から脱炭酸によって生じる第一級アミンはきわめて稀薄な状態でもなお濾紙クロマトグラム上で検出することができる。 β -アラニンや γ -アミノ酪酸や又オルニチ

ンおよびリジンの ω 位のアミノ基が遊離している様な誘導体も呈色反応をする。尿素はかなりゆっくり赤く呈色するが、これはシアン酸アンモニウムの生成に基づくものであろう。アンモニア自身も強く紫に呈色することが知られているが¹⁵⁾、実際に*o*-ジアセチルベンゼンを空気中におくと、空気中の微量のアンモニアのために次第に紫に着色する。グルコサミンおよびすべての第二級、ならびに第三級アミンはこの呈色反応を示さない。

第 1 表 脂肪族第一級アミンと*o*-ジアセチルベンゼンとの呈色反応

化 合 物	炭酸水素ナトリウム水溶液(5%)中 数 分 後 の 色	左の溶液を酢酸酸性として加熱したときの色
エタノールアミン塩酸塩	紫	紫
アグマチン硫酸塩	紫	紫
エチルアミン塩酸塩	赤 紫	紫
アミノアセトニトリル硫酸塩	ば ら	紫
<i>p</i> -アミノメチルスルホンアミド		紫
<i>iso</i> -アミルアミン塩酸塩	弱いばら	紫
カタヴェリン・ジ塩酸塩	赤 紫	紫
ヒスタミン塩酸塩	赤みがかった着色	紫
メチルアミン塩酸塩	赤	紫
α -フェニルエチルアミン	炭酸水素ナトリウムを加えない	紅 ~ 紫
β -フェニルエチルアミン	明るいばら	紫
<i>n</i> -プロピルアミン	ば ら	紫
イソプロピルアミン	ば ら	紫
プトシン塩酸塩	紅	紫
チロシジン	ば ら	紫
2,2,2-トリフルオルエチルアミン塩酸塩	無 色	紫(ゆっくりと)
トリプタミン塩酸塩	紫	紫
チラミン塩酸塩	紫	紫
β -アラニン	紫	紫
γ -アミノ酪酸	紫	紫
N ^{α} -トリフルオルアセチルオルニチン		紫
N ^{α} -トリフルオルアセチルリジン		紫
N ^{δ} -トリフルオルアセチルオルニチン		呈色しない
N ^{ϵ} -トリフルオルアセチルリジン		呈色しない
グルコサミン		呈色しない
尿 素		僅かに赤みがかった着色 ^{a)}
グアニジン塩酸塩		呈色しない
グリコシアミン		呈色しない
クレアチン		呈色しない
クレアチニン		呈色しない
ジメチルアミン		呈色しない
ジエチルアミン		呈色しない
トリエチルアミン		呈色しない
コ リ ン		呈色しない
システアミン		紫 ^{b)}

a) 非常にゆっくりと溶液中又は濾紙クロマトグラム上で

b) 空気中で強く振るか、又は過酸化水素を加えて振ったときに

第二表 芳香族第一級アミンと*o*-ジアセチルベンゼンとの呈色反応

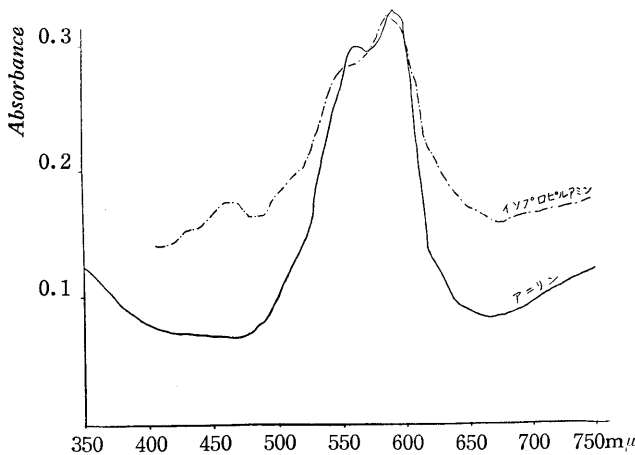
化 合 物	<i>o</i> -ジアセチルベンゼンの酢酸溶液との呈色	化 合 物	<i>o</i> -ジアセチルベンゼンの酢酸溶液との呈色
アニリン	+	<i>p</i> -アミノサリチル酸	+
<i>o</i> -フェニレンジアミン	+	3-アミノ-2-オキシ安息香酸	+
<i>p</i> -フェニレンジアミン	+	3-アミノフタル酸ヒドラジド	+ 弱い
<i>o</i> -トルイジン	+	7-アミノ-4,5,6-トリメトキシフタリド	+ 弱い
<i>m</i> -トルイジン	+	α -ナフチルアミノジスルホン酸-(3,8)	+ 弱い
<i>p</i> -トルイジン	+	5-アミノナフトール	+ 弱い
<i>o</i> -アミノエチルベンゼン	+	<i>o</i> -ニトロアニリン	-
<i>o</i> -アミノフェノール	+	<i>m</i> -ニトロアニリン	+
<i>p</i> -アミノフェノール	+	<i>p</i> -ニトロアニリン	+極めて弱い
<i>m</i> -アミノアセトフェノン	+	3-アミノ-4-オキシジフェニル	+
アントラニル酸	+	2-アミノアントラキノン	-
<i>p</i> -アミノ安息香酸	+	2-アミノナフタリンカルボン酸-(3)	-

又多くの芳香族第一級アミンと*o*-ジアセチルベンゼンとは酢酸酸性溶液で非常に強く呈色する(第二表)。濾紙クロマトグラムに2%の*o*-ジアセチルベンゼン溶液(2*N*酢酸)を噴霧し80°の乾燥器に10~15分位放置することによって都合のよい場合にはこの様なアミンの10⁻⁶gをはっきり検出できる。すべての*p*-アミノベンゼンスルホンアミド、例えばスルファピリジン、スルファチアゾール等もマルファニル等と同様にこの方法で検出できる。しかし例えば3-アミノフタル酸ヒドラジドや7-アミノ-4,5,6-トリメトキシフタリドの場合の様にアミノ基の隣にカルボニル基のある場合には、おそらくは、水素結合によってアミノ基が普通の第一級アミンの形で存在していないためと考えられるが呈色反応は極めておそく

且弱い。 α -ナフチルアミンの呈色が弱いのは多分立体障害のためであろう。*o*-ニトロアニリン、2-アミノアントラキノン、2-アミノナフタリンカルボン酸-(3)は反応しないが、*m*-ニトロアニリン、3-アミノ-2-オキシ安息香酸、5-アミノ-2-オキシ安息香酸、*o*-アミノフェノール、3-アミノ-4-オキシジフェニルは呈色する。*p*-ニトロアニリンの呈色は極めて弱い。

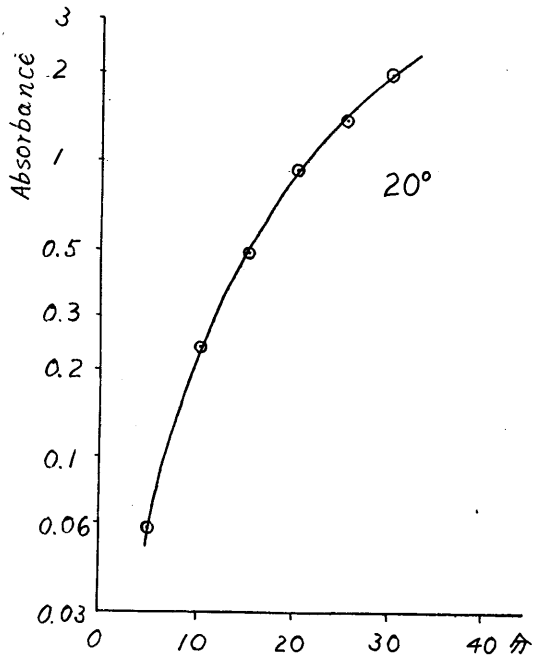
次の異節環アミンは*o*-ジアセチルベンゼンと反応しなかった。 α -及び γ -アミノピリジン、 α 、 α' -ジアミノピリジン、4-アミノ-2,6-ジメチルピリジン、アデニン、葉酸、4-アミノイミダゾールカルボン酸-(5)-アミド。これ等に於てはアミノ基の塩基性が極めて弱いか、又はそれがイミノ型として存在している。5-アミノウラシル、2,4,5-トリアミノ-6-オキシピリミジンは5位に真のアミノ基をもっているが、実際に呈色反応が観察された。 β -アミノピリジンは12時間後に弱く呈色する。

イソプロピルアミンと*o*-ジアセチルベンゼンとからつくられた色素は氷酢酸中586m μ に吸収極大を示し、更に550-560m μ に吸収の肩をもっている。アニリンのつくる色素は592m μ と562m μ とに吸収極大を示した(第一図)、吸収スペクトルからみてアニリンのベンゼン核と発色部分とは共役していないものと考えられる。色素を純粋にとりだすことをいろいろの方法で試みたが成功しなかったためその構造はなお明かでない。アミンと*o*-ジアセチルベンゼンとを水溶液中で反応させたときにはまず液が紫に着色する。この液を長時間放置するとやがて紫色の沈澱が生じるが、これはもはや水および有機溶剤にほとんどとけないからはじめ水中で生じた色素とは異った構造のものと考えられる上に、元素分析値が全く一定してい



第1図 イソプロピルアミンおよびアニリンが*o*-ジアセチルベンゼンと氷酢酸中でつくる色素の吸収。(Absorbanceは、反応後12時間、色素の分子量が判らないので測定に都合のよい様に希釈して Beckmann 分光光度計で測定した値であって、絶対的および両者の間で相対的の意味をもたない。)

ないので、構造を追求することはできなかった。この沈澱はジオキサンにはかなり良く溶けるが、紫色は消えて黄色の溶液となった。*p*-アミノ安息香酸と*o*-シアセチルベンゼンとを反応させたときの吸収の時間的変化を第二図に示す。



第2図 *o*-シアセチルベンゼン 0.1%水溶液5cc *p*-アミノ安息香酸 1ミリモルを水 200ccにとかしたものを5cc氷酢酸 2ccの混合物の550m μ における吸収の時間的変化；縦軸は Beckmann 分光光度計で測定した値で絶対的な意味をもたない

ナフトキノン誘導体の合成に関連して合成された*o*-アセチルプロピオフェノン^{*1)} および*o*-アセチルプロピオフェノンもアニリンと反応してほぼ同じ程度に強い紫色の色素をつくる。これらの色素の吸収極大の位置は*o*-シアセチルベンゼンのつくる色素の吸収極大の位置と異ならない。2-アセチル-5,6-ジメトキシプロピオフェノン^{*2)}、2-アセチル-3,4,5,6-テトラメトキシプロピオフェノン^{*3)} および 2-アセチル-3,4,5,6-テトラメトキシプロピオフェノン^{*4)} はいずれもアニリンと酢酸酸性で反応して緑色の色素をつくる。

ここに合成を記した*o*-エチルプロピオフェノンおよび*o*-アセチルプロピオフェノンは文献に記載されていない化合物である。

実験の部

1. *o*-ニトロエチルベンゼン(II)¹⁸⁾

エチルベンゼン 700g を外から水で冷しながら、これに濃硝酸(比重1.4) 510g と濃硫酸 675g との混合物を6時間かかって滴下する。この際反応混合物をよくかきまぜ、温度が40°をこえない様に注意する。混合物を更に3時間20°でかきまぜてから4時間かかって次第に温度を100°に高め、2時間この温度に保つ、冷却後油状の生成物を分離し、減圧で Widmer 塔をつかって精溜し、次の溜分をえた。

第1溜分、沸点 36-40°/15mm 143g エチルベンゼン
第2溜分、沸点 112-115°/15mm 311g II
第3溜分、沸点 115-120°/15mm 35g 中間溜分
第4溜分、沸点 120-125°/15mm 298g *p*-異性体
残 渣 50g

2. *o*-アミノエチルベンゼン(III)

III 20g をメタノール 80ccにとかし少量の Raney-ニッケルを加えて、常圧の水素によって室温で還元する。計算量の水素が吸収された後触媒を除き溶媒を減圧で追出すと III が僅かに黄色の油としてほとんど定量的に残る；沸点 94-96°/10mm, n_D^{20} 1.5598。

分析 実測値 C 79.38；H 9.24；N 11.50。C₈H₁₁N (121.2) に対し計算値 C 79.20；H 9.154, N 11.54

N-アセチル誘導体、融点 111°(文献²¹⁾111°), 水より再結晶して針状結晶。

3. *o*-ヨードエチルベンゼン(IV)

III 12g を水 60cc と濃塩酸 20cc との混合物にとかして 0-5°に冷却し、亜硝酸ナトリウム 7.2g を水 100cc にとかしたものでジアゾ化する。ジアゾ化が終わったら沃化カリウム 17g の濃い水溶液を一時に加え、混合物を 50-60°に温める。窒素の発生が終わったら混合物をアルカリ性にして IV を水蒸気蒸溜する。減圧で再蒸溜した後収量は 17-18g (75-80%), 沸点 92-95°/13mm, n_D^{20} 1.5922。

分析 実測値：C 41.13；H 3.78。C₈H₉I (232.1) として計算値：C 41.40；H 3.91。

4. IV より*o*-エチルアセトフェノン(V)の合成

逆流冷却器、滴下ロートおよびかきまぜ器をそなえた三口フラスコの中でマグネシウム片 3g を乾燥エーテルでおおい、数片の沃素を加えた上 IV 23g を乾燥エーテル 50cc にとかして滴下する。反応が終わったら混合物をししばらく還流させてから再び水で冷却し、水を含まないアセトアルデヒド 6g を滴下し、ついで混合物を温める。混合物を氷と 2n 硫酸とで加水分解し、エーテル層を分離し、水層を更に 1 回エーテルで抽出する。エーテル溶液をあわせて、炭酸ナトリウム溶液で洗い、乾燥して、減圧で濃縮する。残渣を氷酢酸 40cc にとかし、こ

*1) 実験番号 11

*2) 実験番号 87

*3) 実験番号 88

*4) 実験番号 90

れに無水クロム酸4gを氷酢酸20-30ccにとかしたものを滴下する。反応混合物に水を加えてエーテルで抽出し、エーテル層を炭酸ナトリウム溶液で洗い、乾燥して濃縮する。残渣を減圧蒸溜して14mmHgで98-105°の溜分として7.5g(50%)のVがえられる；沸点108°/18mm(文献¹⁴⁾¹⁵⁾108°/18mm)。

5. IIIよりVの合成

III 30gを濃塩酸57cc, 水50ccおよび氷100gの混合物に加え、亜硝酸ナトリウム17.5gを水25ccにとかしたもので0-5°でジアゾ化する。このジアゾニウム塩の溶液を結晶酢酸ナトリウム22gを水35ccにとかしたもので中和する(コンゴレッド)。一方アセトアルドキシム22.5g, 硫酸銅12.5g, 亜硫酸ナトリウム1gと結晶酢酸ナトリウム165gとを水200ccにとかしてつくった溶液を10-15°を保ってかきまぜながら、これに上のジアゾニウム塩の溶液を滴下する。1時間後に濃塩酸で混合物を酸性にし(コンゴレッド), 更に濃塩酸を230cc追加し, 混合物を3時間還流した上で水蒸気蒸溜をすると15gの赤い油がえられる。これを更に減圧蒸溜してやや黄色の油10gをうる；沸点110°/18mm, 生成物を少量の過マンガン酸カリウムと硝酸マグネシウムとの温い溶液で処理して更に1回蒸溜するときわめて純粋な標本をうることができる。

6. Vよりo-ジアセチルベンゼン(VI)の合成

IVから合成されたV15gを硝酸マグネシウムヘキサヒドレート50gを含む水200ccの中で, 過マンガン酸カリウム25gの飽和水溶液で65-70°で酸化する。過マンガン酸カリウム溶液は少しずつ, しかもすでに加えた試薬の紫色が消えてからはじめて新に滴下する。かきまぜが十分に有効であれば約3時間で酸化は終了する。反応混合物を濾別し, 二酸化マンガンのケーキ及び濾液をそれぞれエーテルで連続抽出する。エーテル溶液を乾燥して濃縮し, 残渣を減圧で蒸溜する。

第1溜分, 沸点105-110°/16mm 8g V,

第2溜分, 沸点110-150°/16mm 6g V+VI

第2溜分を更に0.05mmHgで蒸溜すると2gの初溜にひきつづいて105°で3.5gのVIが油状物質として溜出するが, これは冷蔵庫中で直ちに固化する。エーテル溶液を-60°に冷却すると容易に再結晶することができる。融点38°(文献¹⁵⁾38°), 無色の針状結晶。

ジセミカルバゾン, 融点150°(文献¹⁵⁾150°), 無色の粉末

7. IVよりo-エチルブチロフェノン(VII)の合成

還流冷却器, かきまぜおよび滴下ロートをそなえた三口フラスコ中でマグネシウム片5.5gを乾燥エーテルでおおい, まず数滴の沃化メチルを加え, ついでIV46g

を乾燥エーテル50ccにとかして滴下し, 混合物を1時間かきまぜながら加熱する。次にn-ブチルアルデヒド15gを少量のエーテルと共に滴下し, 混合物を30分間加熱してから, 氷と2n硫酸とで加水分解する。エーテル層を炭酸ナトリウム溶液で洗い, 乾燥してから濃縮すると黒い油33gが残る。これを氷酢酸100ccにとかし, 無水クロム酸8gを氷酢酸にとかした液を加え, 水浴上で温めてから水を加え, エーテルで抽出する, エーテル溶液を炭酸ナトリウム溶液で洗い, 乾燥して濃縮する。残渣を減圧で蒸溜する。

第1溜分, 沸点100-123°/12mm 8g IV

第2溜分, 沸点123-129°/12mm 12g VII (34%)

第3溜分, 沸点129-135°/12mm 1.5g.

第2溜分を更に1回減圧で蒸溜した。

分析 実測値 C 80.98; H 9.48. C₁₂H₁₆O (176.2) として計算値 C 81.78, H 9.15,

セミカルバゾン, 融点136-138°(アルコール)

分析 実測値 C 66.10; H 8.20; N 17.92.

C₁₂H₁₉N₃O(233, 3)として計算値 C 66.32; H 8.22; N 18.01,

8. IIIよりVIIの合成

III 30gを濃塩酸57cc, 水50cc, 氷100gの混合物に加え, 亜硝酸ナトリウム17.5gを水25ccにとかしたものでジアゾ化し, 混合物を, 酢酸ナトリウム(結晶)22gを水25ccにとかしたもので中和する。一方硫酸銅12.5g, 亜硫酸ナトリウム1gおよび酢酸ナトリウム165gを水200ccにとかし, これにn-ブチルアルドキシム33gを懸濁させ, よくかきまぜながら10-15°に保ち, この液面の下へ上のジアゾ化液を加える。室温で混合物を更に1時間かきまぜ, ついで濃塩酸230ccと共に3時間還流し, 反応混合物より水蒸気蒸溜ならびに減圧蒸溜によってVII4g(10%)をえた, 沸点125-130°/13mm.

9. o-アセチルブチロフェノン(VIII)の合成

VII 15gを, 硝酸マグネシウムヘキサヒドレート45gを含む水200ccの中で21.6gの過マンガン酸カリウムをつかい, 70°でVIの合成に準じて酸化する。この酸化には約8時間を必要とした。反応混合物を同じ様に処理してえられた生成物を減圧で蒸溜する。

第1溜分, 沸点84-110°/0.2mm 11.0g VIII

第2溜分, 沸点110-126°/0.2mm 1.0g VII+VIII

第3溜分, 沸点126-128°/0.2mm 1.5g VIII

第3溜分を更に1回高真空で蒸溜した；無色の油, 収率は反応したVIIに対し約50%

分析 実測値 C 75.73; H 7.69. C₁₂H₁₄O₂ (190.2) として計算値 C 76.07; H 7.37,

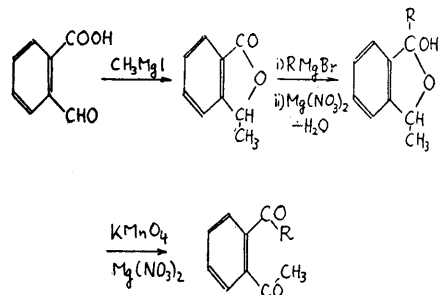
3. *o*-アセチルアシロフェノンの3-メチルフタリドからの合成*1) ならびに Diels-Alder 反応による合成*2)

3-アルキルフタリドと臭化アルキルマグネシウムとの Grignard 反応によってジアルキルオキシフタランを導き、これを酸化して*o*-ジアシルベンゼンを合成する際の条件を定め、又有効な精製法を見出すために、3-メチルフタリドより*o*-ジアセチルベンゼン、*o*-アセチルプロピオフェノンならびに*o*-アセチルブチロフェノンを合成し、満足すべき結果をえた。この方法は核に酸化されやすい置換基をもつ場合にも応用できるものと考えられる。更に α, β -ジアセチルエチレンと1-アセトキシブタジエンの Diels-Alder 附加物を硫黄又はクロルアニルによって芳香化して*o*-ジアセチルベンゼンをほぼ純粋に収率よく合成しうることを見出した。この附加物自身もアミン類と敏感を呈色反応を行うことは興味深い。この附加物を臭素との反応もあわせて研究した。

o-アシルアセトフェノンは2にのべた様に*o*-エチルアシロフェノンの過マンガン酸カリウムによる酸化によって純粋に合成することができるが、収率があまり良くない上に、出発物質が酸化されやすい基をもっているとき応用することは困難である。しかし3-メチルフタリドと臭化メチルマグネシウムとの Grignard 反応の生成物を硝酸マグネシウム溶液で加水分解してえられる1-オキシ-1,3-ジメチルフタランのマグネシウム塩を過マンガン酸カリウムによって酸化しても*o*-ジアセチルベンゼンのえられることが定性的に呈色反応によってたしかめられ³⁾、又この方法による生成物を精製することなくナフトキノ誘導体の合成に利用した例が知られているので³⁾、この方法を実際の合成に応用する目的で、反応条件、ならびに生成物の精製法を詳しく検討した。この方法によれば酸化の段階は比較のおだやかな条件でよいので出発物質についての制限は少いものと考えられる。

3-メチルフタリドの Grignard 反応にヨード又はクロル化合物を用いると目的物とすることができなかつた。又 Grignard 反応の生成物を普通に酸で加水分解し、以下同様に処理してえられた標本はアニリンとごく弱い呈色反応を示すにすぎなかつた。3-メチルフタリドからこの方法で合成した*o*-ジアセチルベンゼンの標本は比較的不純で、冷蔵庫内に放置しても結晶しないので、分解を防ぐために減圧で精溜をくりかえしたが、未反応の出発物質を完全に除くことができないためか、結晶する程度に精製することはできなかつた。しかし*o*-ジアセチルベンゼンの生成は元素分析、呈色反応ならびにジセミカルバゾンの混融によって確認した。生成物を酸化アルミニウムをつかいクロマトグラフによって精製することも試みたが、*o*-ジアセチルベンゼンは酸化アルミニウムによって分解され、目的を達することはできなかつた。

臭化メチルマグネシウムの代りに臭化エチルおよび臭化-*n*-プロピルマグネシウムをつかって同様に反応を行い、生成物を減圧で精溜して元素分析値の一致する程度



に純粋な*o*-アセチルプロピオフェノンおよび*o*-アセチルブチロフェノンをえた。過マンガン酸カリウムによる酸化の際に必要な以上に酸化の進んだ酸性物質も生じ、その内フタル酸は実際に単離確認された。生成物をエーテルにとかし、エーテル溶液を炭酸水素ナトリウム溶液で洗うとあとの精製がかなり容易になった。しかし*o*-ジアシルベンゼンはアルカリの存在下では不安定であるから、充分に水洗して炭酸水素ナトリウムを除くことが必要である。この方法で合成された*o*-アセチルアシロフェノンはやや不純のままでも二酸化セレンで酸化してナフトキノ誘導体を導くことができる。この方法は純粋な*o*-ジアシルベンゼンの合成にはなお改良の余地があるが、核に置換基をもつ場合にも簡単に応用ができ、又任意のアシル基を導入することができるので、種々のナフトキノ誘導体を合成するためにはきわめて大きい意義をもっているものといえよう³⁾。

o-ジアシルベンゼンの合成法はこの様にかかなり改善されたとはいえ、なお相当に低い収率でしか目的物をうるることができない。ところがあとで述べる様に⁴⁾ 1-アセトキシブタジエン-(1,3)²⁾ と 2,3-ジメトキシ-*p*-ベンゾキノとは沸騰アルコール中でジェン反応にひきつづいて自動的に酢酸と水素とを放って芳香化し、2,3-ジメトキシナフトキノ-(1,4)をあたえる。この事実から1-アセトキシブタジエン-(1,3)と α, β -ジアシルエチレン

*1) 日本化学会東海支部大会 (1958年11月, 名古屋) で講演

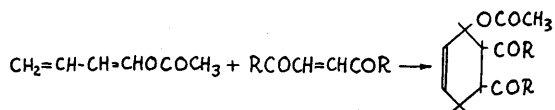
*2) Bull. Chem. Soc. Japan, 33, No.1 (1960) に発表の予定

*3) 実際の例については実験番号 87, 88, 90 を参照

*4) 実験番号 69, 70

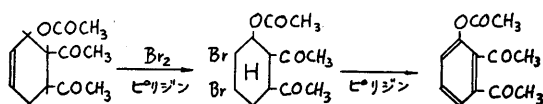
とからジエン合成によって o -ジアシルベンゼンを簡単に合成できるのではないかという考えに到達した。 α, β -ジアシルエチレンの内 α, β -ジアセチルエチレンは2,5-ジメチルフランの自動酸化²³⁾, 又はアセトニルアセトンの二酸化セレンによる酸化によって²⁴⁾容易に合成された。このアセトニルアセトンはヘキサシオール-(2,5)のクロム酸酸化によって合成した。

1-アセトキシブタジエン-(1,3)と α, β -ジアセチルエチレンとはアルコール溶液を煮沸したときに良い収率で附加物, すなわち3-アセトキシ-1,2,3,6-テトラヒドロ-1,2-ジアセチルベンゼンをあたえるが, このものは予



期に反してきわめて安定で 15mm の真空で分解することなく蒸溜することができた。この附加物を硫黄と共におよそ 180° に加熱すると, はじめ硫化水素, ついで酢酸の発生が認められた。したがって附加物から o -ジアセチルベンゼンが2段階の反応によって生じたものと判断される。反応混合物を減圧で蒸溜すると, o -ジアセチルベンゼンと同じ沸点を示す, わずかに黄色の液体がえられた。これは第一級アミンと酢酸酸性溶液中で強く紫に呈色し, 又その元素分析値は許容誤差の範囲内で o -ジアセチルベンゼンに対する計算値と一致し, 更にこれから導かれたジセミカルバゾン²⁵⁾は o -ジアセチルベンゼンの結晶標本から合成されたものと同じ融点を示し, 混融しても降下なかった。しかしこのものは長期間—1年以上—冷蔵庫内に放置してはじめて結晶したので, なおやや不純物を含むものと考えられる。結晶をエーテルから再結晶して融点 37° の標本をえ, 純品と混融して正確した。

又附加物を N-ブロムコはく酸イミドを使って二重結合の隣の位置で臭素化することを試みたが, 樹脂状の物質をえたにすぎなかった。附加物に四塩化炭素中で臭素を作用させると, 臭化水素を発生して樹脂が生じるが, この反応混合物はアニリンと室温で強い紫の呈色反応をおこなう。あらかじめピリジンを加えておくと結晶性のジブロム化合物が生成した。このジブロム化合物をピリジンと共に加熱してえられた物質は元素分析値より判断するとやや不純な3-アセトキシ-1,2-ジアセチルベンゼンと考えられ, 室温でアニリンと強い紫の呈色反応を示した。



クロルアニルおよびその類似化合物はしばしば芳香化

試薬として利用される²⁵⁾²⁶⁾。附加物, すなわち3-アセトキシ-1,2,3,6-テトラヒドロ-1,2-ジアセチルベンゼンを2モルのクロルアニルと共にキシレンの中で加熱したときに, 酢酸の発生が認められた。生成物がアニリンと酢酸酸性溶液で反応して強く紫に呈色し, かつ予想される o -ジアセチルベンゼンをジセミカルバゾンとして確認することができたにもかかわらず, 目的物を結晶として単離することはできなかった。又この附加物を空气中で強く加熱しても o -ジアセチルベンゼンが生成することがたしかめられた。但し収率が極めて悪いので実用性はない。芳香化のための他の試み, 例えば炭酸ナトリウム水溶液中で, 或は溶液中二酸化セレンと共に加熱することは附加物を多かれ少なかれ破壊したにすぎなかった。

更に α, β -ジアセチルエチレンを2,3-ジメトキシブタジエン或はフランと共にエタノール中で加熱したが附加物はえられなかった。1-アセトキシブタジエン-(1,3)を α, β -ジアセチルエチレンと共にエタノール中で二酸化セレンの存在下に加熱したが, この際にもアニリンと呈色反応を示す物質はえられなかった。

ここに1-アセトキシブタジエン-(1,3)と α, β -ジアセチルエチレンとから Diels-Alder 反応によって合成された附加物, 3-アセトキシ-1,2,3,6-テトラヒドロ-1,2-ジアセチルベンゼンは酢酸酸性の溶液中でアニリンと共に加熱すると, はじめ強く赤に呈色する。この色は混合物を放置するとやがて紫に変わる。加熱をつづけた場合には色の変化は速い。この附加物の稀酢酸溶液をアニリンと共に室温に放置したときもまず赤い色があらわれ, ついで徐々に紫に変化する。2の第1表に記載した各種のアミンとの呈色反応を試みたが, o -ジアセチルベンゼンの場合に比べて一般に呈色が遅く, かつはじめに赤系統の色が現われ, 色は次第に深くなる。この場合にもやはり都合のよい場合には 10⁻⁶g 程度のアミン類を濾紙クロマトグラム上で検出することができた。この検出限界は o -ジアセチルベンゼンの場合に比べて大差はないが, 呈色に時間がやや多くかかるのが欠点である。しかしこの欠点は3-アセトキシ-1,2,3,6-テトラヒドロ-1,2-ジアセチルベンゼンが o -ジアセチルベンゼンに比べてはるかに容易に, しかも多量に合成しうることを考えに入れれば決して致命的なものではない。

アミン類の検出の目的には, 硫黄によって芳香化して合成したやや不純な o -ジアセチルベンゼンも充分使用することができる。

なおここにえられた Diels-Alder 附加物およびそのジブロム化合物は文献に記載のない化合物である。

実験の部

10. 3-メチルフタリド(IX)より o -ジアセチルベンゼン(VI)の合成

マグネシウム片1.6gを乾燥エーテルでおおい, 臭化メ

チル^{*1)} およそ10gを乾燥エーテルにとかして加え、ついでIX 4.5gを乾燥エーテルにとかして滴下する。混合物を5分間かきまぜた後に30分間還流し、ついで硝酸マグネシウムヘキサヒドレート12gを水100ccにとかした溶液で加水分解する^{*2)}。室温でエーテルを減圧下に除き、残渣を過マンガン酸カリウム5.7gを水150ccにとかしたもので室温でかきまぜながら酸化し、反応混合物をエーテルで抽出すると赤い油7.5gがえられた。これをジオキサン50ccにとかし、セミカルバジッド塩酸塩8gと酢酸ナトリウム4gとを水50ccにとかしたものを加え、30分間還流する。エタノール50ccを加えて更に20分間還流し生じたVIのセシミカルバジンの沈澱をエーテルより再結晶すると融点150°、標本と混融しても降下しない。又別にこの方法で合成した試料を減圧でくりかえし蒸溜し、0.05mm, 105°で溜出する部分を取り元素分析した。

分析 実測値 C 73.21; H 6.38, C₁₆H₁₀O₂ (162.2) として計算値 C 73.92; H 6.21。

11. *o*-アセチルプロピオフェノン(X)

マグネシウム片 1.6g を乾燥エーテルでおおい、臭化エチル 12.5g を徐々に加えた。IX 4.5g を乾燥エーテルにとかして、氷冷した Grignard 溶液に加え、30分間還流させ、前述の様に硝酸マグネシウムヘキサヒドレート 12g の水溶液で加水分解し、過マンガン酸カリウム 5.7g の飽和水溶液で酸化した。混合物をエーテルで抽出し、エーテルを炭酸水素ナトリウム溶液で洗い、エーテルを濃縮して残渣 (4.5g, 赤い油) を減圧で蒸溜した。

第1溜分, 沸点 70—85°/0.2mm 1.5g IX

第2溜分, 沸点 85—115°/0.2mm 0.7g IX+X

第3溜分, 沸点 115—119°/0.2mm 1.5g X.

第3溜分を更に高真空中で蒸溜した。

分析 実測値 C 74.69; H 7.01. C₁₁H₁₀O₂ (176.2) として計算値 C 74.97; H 6.86.

12. *o*-アセチルプロフェノン (VIII)

マグネシウム片 1.6g と臭化-*n*-プロピル^{*1)} 16g とからつくった Grignard 試薬と IX 4.5g とから X の合成に準じて処理して、エーテル抽出物として5gの赤褐色の油をえ、減圧で蒸溜した。

第1溜分, 沸点 70—85°/0.2mm 1.6g IX

第2溜分, 沸点 85—125°/0.2mm 0.7g IX+VIII

第3溜分, 沸点 126—128°/0.2mm 1.5g VIII.

第3溜分を更に減圧で蒸溜した。

分析 実測値 C 75.69; H 7.50, C₁₂H₁₄O₂ (190.2) として計算値 C 76.07; H 7.37.

第1回の蒸溜の際の残渣を熱水で抽出して、抽出物の中に*o*-フタル酸 (無水物の融点 131—132°) を認めた。

13. α, β -ジアセチルエチレン (XI)

2.5-ジメチルフラン 500g を常圧の酸素と共に室温で元素分析用の粒状の塩化カルシウム 5g の存在下に 600 W 電球で照射しながら振とうすると²³⁾約8時間で 8l の酸素が吸収された。混合物を濾過し、ドライアイス-アセトンで冷却すると、-70° で約 40g の XI が折出するからこれを石油エーテルから再結晶する。融点 75.5—76.5° (文献 75.5—76.5°)。一方約 350g のジメチルフランが回収された。

或はアセトニルアセトン 23g を二酸化セレン 15g と共に水 500cc の中で2時間還流し²⁴⁾、混合物を水蒸気蒸溜し、溜出液を流酸アンモンで飽和した上でエーテル抽出すると、油状の物質がえられる。これを石油エーテルに熱時溶媒して放置するとやがて 4—5g の XI が折出する。

15. アセトニルアセトン

ヘキサジオール-(2,5) 120g を室温でかきまぜながら無水クロム酸 40g の酢酸溶液を滴下する。この際反応系の温度が 60° をこさない様まわりからよく冷却する。滴下が終わったら混合物を水浴上で1時間温め、蒸溜し 170°以上で出る溜分を精溜して沸点 192—194°の溜分を集める。収量 55g(48%)。

16. 3-アセトキシ-1,2,3,6-テトラヒドロ-1,2-ジアセチルベンゼン (XII)

XI 40g をエタノール 300cc にとかし1-アセトキシブタジエン²⁵⁾50g と24時間還流する。溶媒を減圧で除去し、残渣を2回減圧で蒸溜する、沸点 156—159°/12mm, 収量 65g(82%)。

分析 実測値: C 64.58; H 7.35. C₁₂H₁₆O₃ (224.2) として計算値: C 64.27; H 7.19.

17. XII を芳香化して*o*-ジアセチルベンゼンを合成する試み

(a) 硫黄を用いて XII 25g を5時間硫黄 3.5g と共に 100mm Hg で 160—180° に加熱する。この際まず硫化水素が、ついで酢酸がはげしく発生する。反応混合物を減圧で蒸溜して黄色の油 18g (沸点 10—110°/0.05mm) を与えた。

分析 実測値: C 73.68; H 6.34. C₁₀H₁₀O₂ (*o*-ジアセチルベンゼン) として計算値: C 73.92; H 6.21.

*1) 沃化メチルを使用すると 1-メチル-3-メチレンブタジエンをうる (E.Mermod, H.Simonis, Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 983 (1908))

*1) この際常法により塩酸又は硫酸で加水分解し以下同様処理してえた生成物にアニリンとごく弱い呈色反応をするにすぎなかつた。

*1) 塩化-*n*-プロピル又は沃化-*n*-プロピルを用いても目的物はえられなかつた。

この油はアニリンと酢酸酸性で常温で強い紫の呈色反応を示し、長期間冷蔵庫に保存したところ（1年以上-5°）、結晶したので、これをエーテルから再結晶した、収量 2.3g, 融点 37°(文献¹⁰38°)。

分析 実測値：C 73.58；H 6.42。C₁₀H₁₀O₂ (162.2) として計算値：C 73.92；H 6.21。

ジセミカルバゾン，融点 150°(文献¹⁰150°)。

(b) クロルアニルを用いて XII 4.5g をクロルアニル 9.4g と共にキシレン500ccにとかして40時間還流する。このとき酢酸の発生が認められた。混合物を濾別し、濃縮して、残渣を石油エーテルで抽出した。石油エーテル溶液はアニリンと強い紫の呈色反応を示す。石油エーテルを追い出しても VI の結晶はえられなかったが、ジセミカルバゾン (130mg) として確認した。

ジセミカルバゾン，融点 150°(文献¹⁰150°)。

(c) 二酸化セレンを用いて XII 1g を二酸化セレン 200mg と共に1時間エタノール中で還流したところ、反応混合物はもはやアニリンと呈色反応を示さなかった。

(d) 炭酸ナトリウムを用いて XII 450mg を10分間アルコール・水(1:1)の中で炭酸ナトリウム 150mg と共に加熱する。反応混合物を酢酸酸性にしたものはアニリンとごく弱く紫に呈色したにすぎなかった。

(e) 空気を用いて XII 4.5g を48時間およそ 150—160° に空气中で加熱した。反応混合物を石油エーテルで抽出してえた溶液はアニリンと酢酸酸性で室温で強く紫に呈色し又 VI の生成をジセミカルバゾン (250mg) として確認したが、生成物を更に精製することはできなかった。

18. 3-アセトキシ-4,5-ジブロム-1,2-ジアセチルシクロヘキサン (XIII)

XII 1.6g を四塩化炭素中で臭素 0.51cc の四塩化炭素溶液で処理すると直ちに臭化水素が発生して樹脂化した。反応混合物はしかしアニリンと酢酸酸性で強く紫に呈色した。臭素溶液を加える前にあらかじめピリジン 2cc を加えておくと樹脂はほとんど生じない。この場合

混合物を1日放置してから固形物を濾別し、溶媒を減圧で除き、残渣をメタノールから再結晶すると、無色の結晶 0.9g がえられた、融点 90—920°(分解)

分析 実測値：C 37.63；H 4.39；Br 42.60。C₁₂H₁₆Br₂O₄ (384.1) として計算値：C 37.52；H 4.20；Br 41.61。

19. XIII の芳香化、3-アセトキシ-1,2-ジアセチルベンゼン(?)

XIII 1g をピリジン 2cc を含む四塩化炭素 20cc の中で4時間還流し、溶媒を減圧で除く、樹脂状の残渣を水洗した上2回高真空で蒸溜して(浴温 150°、圧力0.05 mm) えられた僅かに黄色の油は低温でアニリンと酢酸酸性で強く紫に呈色する。

分析 実測値：C 66.10, H 5.24 C₁₂H₁₂O₄ (220.2) として計算値：C 65.45；H 5.49。

20. XII とN-ブロムこはく酸イミドとの反応

XII 1.6g を四塩化炭素中でN-ブロムこはく酸イミド 1g と共に過酸化ジベンゾイル少量を旨えて 600W 電球で照射して1時間還流した。反応混合物は赤くなり、N-ブロムこはく酸イミドは全部反応した。こはく酸イミドを濾別し、溶媒を減圧で除いたが樹脂が生じたにすぎなかった。

21. XI と 2,3-ジエトキシブタジエン-(1,3) との Diels-Alder 反応の試み

2,3-ジエトキシブタジエン-(1,3) 2.1g と XI 2g とをエタノール 30cc にとかして48時間還流し、溶媒を減圧で追い出したところ、XI をほぼ定量的に回収した。

22. XI とフランとのDiels-Alder 反応の試み

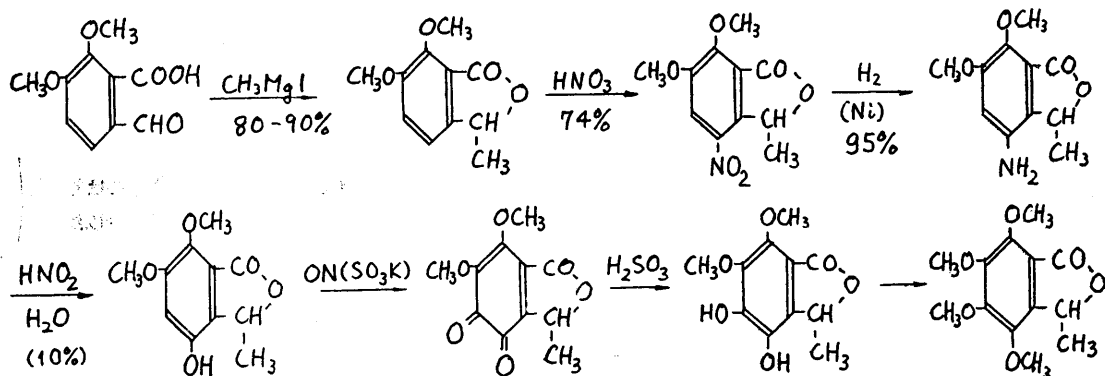
XI 1g をフラン 4.5cc にとかし室温に24時間放置し、更に水浴上で24時間温めたが、反応混合物から XI がほぼ定量的に回収された。

4. オピアン酸から3-メチル-4,5,6,7-テトラメトキシフタリドを合成する試み^(*)

オピアン酸から3-メチル-6,7-ジメトキシフタリドをへてその4位および5位へメトキシ基を導入するために、まずその4位をニトロ化し、生成物を還元して4-アミノ化合物とし、これから常法によって4-オキシならびに4-ヨード化合物をえた。4-アミノおよび4-オキシ化合物はカリウムニトロソスルホナートによって酸化されず、4-ヨード化合物はカリウムメチラートと反応しなかった。4-アミノ化合物からの4-オキシ化合物の合成は、特に過剰の亜硝酸の存在下には、樹脂をあたえることが多く、あまり実用的とはいえない。

*1) 要点は Chem. Ber. 90. 1879 (1957), F.Weygand, H.Weber および E.Maekawa に発表した。

o-アセチルアシロフェノンにイソプロピルアルコールにとかし、二酸化セレンで酸化すると2-アルキル-3-オキシナフトキノン-(1,4)ならびに2-アルキルナフトキノン-(1,4)がえられることが知られている。そこで適当なo-ジアシルベンゼンを手に入れることができれば、後に詳くのべる様に³⁰⁾それを二酸化セレンで酸化して対応するナフトキノン誘導体を合成しようものと期待される。そこでこの方法によってウニの色素として代表的なエキノクローム-Aテトラメチルエーテル、すなわち2-エチル-3-オキシ-5,6,7,8-テトラメトキシナフトキノン-(1,4)及びその関連物質を合成することを企てた。この目的にはまず3-メチル-4,5,6,7-テトラメトキシフタリドを合成し、これから3ですでにのべた様に Grignard 反応およびその生成物の酸化によってテトラメトキシ-o-アセチルアシロフェノンを導き、これを出発物質として用いるのが比較的容易な合成経路であると考えられる。そ



こでこれに比較的近い形の化合物として α -メチルメコニン、すなわち3-メチル-6,7-ジメトキシフタリドをえらんだ。これはナルコチンを二酸化マンガで酸化してオピアン酸とし²⁷⁾、ついでこれの Grignard 反応を行えば合成できるから²⁸⁾、これの4位および5位へメトキシ基を導入することを試みた。

3-メチル-4-ニトロ-6,7-ジメトキシフタリドは3-メチル-6,7-ジメトキシフタリドのニトロ化によってすでに古くに合成されている²⁹⁾が、これを接触的に還元するとほぼ定量的に3-メチル-4-アミノ-6,7-ジメトキシフタリドとなる。このアミノ化合物をジアゾ化して、ジアゾ化の反応混合物を温め、3-メチル-4-オキシ-6,7-ジメトキシフタリドを導いた。ところで一価のフェノールをカリウムニトロソジスルホナート³⁰⁾で酸化すると *o*-或は *o*-キノンが良い収率でえられる³¹⁾³²⁾³³⁾³⁴⁾。この方法を応用すれば3-メチル-4-オキシ-6,7-ジメトキシフタリドから *o*-キノンをへて容易に3-メチル-テトラメトキシフタリドが合成できるものと考えられる。しかしながら実際に

はジアゾニウム塩からオキシ化合物を導く際の収率がきわめて悪く、しかも多くの場合単に樹脂状の生成物をえたにすぎず、合成を更に先へ進めることは実用的とは考えられなかったので、この合成経路は一応この段階で打ちきった。このジアゾニウム塩からオキシ化合物への収率が低いのは、おそらくは *m*-位のカルボキシ基および *o*-位のアルキル基のために4位の電荷がかなり強く負にかたより、そのためにOH⁻による4位の攻撃がうまく妨げられているからであろう。

又カリウムニトロソジスルホナートは芳香族アミンを酸化してキノイミンとする³⁵⁾が、3-メチル-4-アミノ-6,7-ジメトキシフタリドをこの方法で酸化して *o*-キノイミンとし、これから *o*-キノンを導こうとする試みも成功しなかった。これは *m*-位のカルボキシル基のために酸化ポテンシャルが高められているからであろう。

一方この4-アミノ化合物をジアゾ化し、ついで沃化カ

リウムと反応させて3-メチル-4-ヨード-6,7-ジメトキシフタリドを合成した。ところで McRae, Van Order, Griffith および Habgood³⁶⁾ は5,6-ジメトキシ-7-ヨードフタリドを銅ブロンズの存在下に無水メタノール中でカリウムメチラートと反応させて5,6,7-トリメトキシフタリドとし、又 Blair および Newbold³⁷⁾ は5-メチル-6-メトキシ-7-ヨードフタリドから同様の方法で5-メチル-6,7-ジメトキシフタリドを合成した。この方法でこの4-ヨード化合物を4-メトキシ化合物にしようとしたがやはり反応しなかった。これはジアゾニウム塩から4-オキシ化合物を導くのが困難だったのと同じ理由にもとづくものと考えられる。

ここに合成された3-メチル-4-アミノ-, 3-メチル-4-オキシ-, および3-メチル-4-ヨード-6,7-ジメトキシフタリドは文献に記載されていない。

実験の部

23. ナルコチンよりオピアン酸(XIV)の合成²⁷⁾

ナルコチン (メル7製品) 20g を濃塩酸17ccと水300ccとの混合物にとおして溶液を沸騰させ、これに二酸化マンガ 30g を徐々に加え、ついでただちに濾別して、濾液を冷蔵庫中に放置するとやがて結晶が析出する：9.9g (98%)、融点 147—148°(文献²⁷)150°)

24. 3-メチル-6,7-ジメトキシフタリド (XV)²⁸⁾

エーテルでおおったマグネシウム片 8.49g に沃化メチル 49.5g をエーテル 50cc にとおして徐々に加え、ついで XIV 18.35g をエーテル 200cc に懸濁させて加える。攪拌には Vibromischer を用いた。30分間混合物を冷却したのち1時間還流し、氷の上に注いで 2n の硫酸で酸性にする。水層をエーテルで抽出し、エーテル層を濾過し、炭酸ナトリウム溶液で洗い、乾燥してから濃縮する。残渣を活性炭を用い水から再結晶する。収率は約 25—30% (反応した XIV に対し 80—90%)、融点 100—101° (文献²⁸⁾101°)。エーテルを多量に用いると反応率はいくらか改善される。

25. 3-メチル-4-ニトロ-6,7-ジメトキシフタリド (XVII)²⁹⁾

XV 13g を氷で冷却した濃硝酸 75cc にとおし、混合物を30分後に氷に注いで、沈澱をメタノールから再結晶すると、11.6gのやや黄色の針状結晶がえられる(73.5%)、融点 110°(文献²⁹⁾110°)

26. 3-メチル-4-アミノ-6,7-ジメトキシフタリド (XVII)

XVI 11g をメタノール・酢酸エチル(1:1)にとおし、室温で常圧の水素と共に Raney -ニッケル 3g の存在下に3時間ふりまぜる。混合物を濾別し、溶媒を追出すと9gの粗生成物が残るからこれをメタノールから再結晶する：融点 152—153°。

分析 実測値 C 58.54; H 5.82; N 6.35; OCH₃ 27.70. C₁₁H₁₃NO₄(224.2) として計算値 C 59.18; H 5.87; N 6.28; OCH₃ 27.80.

N-アセチル誘導体 アミン 200mg を50%酢酸 1cc にとおし、無水酢酸 2cc と共に10分間加熱し、減圧で混合物をと濃縮し、残渣をベンゼンから再結晶する、融点163°

分析 実測値 N 5.34. C₁₃H₁₅NO₅(265.3) として計

5. 3-トリクロルメチルフタリド類およびフタリド-3-カルボン酸類の反応^{*1)}

3-トリクロルメチルフタリド類から対応する 3-メチルフタリド類を合成する目的でトリクロルメチル基の還元を種々の条件で試みたが、対応する 2-(β,β-ジクロルエチル)-安息香酸がえられたにすぎなかった。ここにえられたジクロル化合物の還元および脱塩化水素も試みた限りでは成功しなかった。3-トリクロルメチル-4,5,6-トリメトキシフタリドより導かれる 4,5,6-トリメトキシフタリド-3-カルボン酸の銀塩を四塩化炭素中で臭素と反応させた

算値 N 5.28.

26. 3-メチル-4-オキシ-6,7-ジメトキシフタリド

XVII 2g を濃硫酸 2cc と水 4.6cc の混合物にとおして水 8g を加え、混合物を外から冷却しながら亜硝酸ナトリウム 0.67g を水 3cc にとおしたものでジアゾ化し、水浴上で温める。80° で窒素が発生し、赤い粉末(0.4g)が分離するから、これを高真空で 150° 以下で3回昇華する：無色の針状結晶 0.1g、常圧では 150° で熔融することなく昇華する。塩化鉄反応暗緑色。なおこの反応の際にしばしば目的物の代りに樹脂が生じた。

分析 実測値 C 59.16. H 5.51. C₁₁H₁₅O₅(224.2) として計算値 C 58.92; H 5.40.

28. 3-メチル-4-ヨード-6,7-ジメトキシフタリド (XVIII)

上にのべた XVII 4g を濃塩酸 3cc と水 20cc との混合物に温めてとこし、0° で固体の亜硝酸ナトリウム 2g を使ってジアゾ化する。過剰の亜硝酸を尿素で分解してから沃化カリウム 4g を水 15cc にとおして加える。混合物を3時間室温に放置し、ついで10分間水浴上に温める。この際分離した油は放置すると固化するからエタノールから2回再結晶する、4g(68%)、黄色の細い薄片。融点 104°

分析 実測値 C 39.70; H 3.38; I 37.92. C₁₁H₁₁IO₄ (334.1) として計算値 C 39.54; H 3.32; I 37.98

29. XVIII とカリウムメチラートとの反応; 3-メチル-4,6,7-トリメトキシフタリドを合成する試み

XVIII 3.15g と銅ブロンズ 100mg とをカリウム 0.9g と無水メタノール 50cc とからつくったカリウムメチラート溶液に加えて24時間還流した。混合物を濾分し、液層を減圧で濃縮し、残渣をエタノールから再結晶したが XVIII 2.1g が回収されたにすぎなかった。

30. XVII のカリウムニトロソジスルホナートによる酸化

XVII 3g を少量のエーテルにとおし、カリウムニトロソジスルホナート 8g および酢酸ナトリウム 2g を含む水溶液 750cc と室温でよくふり、混合物をエーテルで抽出したが樹脂が生じたのみであった。

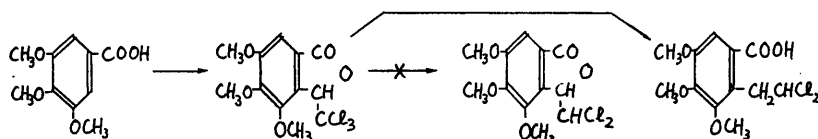
*1) 一部は Bull. Chem. Soc. Japan 32, No.12 (1959) に発表した。

ところ7位が臭素化された。このカルボン酸のエチルエステルの3-ナトリウム化合物と沃化メチルとの反応で3位にメチル基を導入する試みも成功しなかった。

α -メチルメコニンから3-メチルテトラメトキシフタリドを合成する試みは4に示した様に実際問題としては不可能であったので、つぎに没食子酸トリメチルエーテルと抱水クロラルとから90%硫酸中で合成される3-トリクロルメチル-4,5,6-トリメトキシフタリド³⁹⁾のトリクロルメチル基を還元して対応する3-メチルフタリドを合成しようと企てた。この化合物ならびに類似化合物の亜塩末と酢酸とによる還元はすでに Meldrum および Parikh が試みて、対応する 2-(β , β -ジクロルエチル)-安息香酸をえたとのべている³⁹⁾。この場合には、エステル結合をつくるオキシ基も還元されているわけであるが、何故還元がこの段階でとまるのかは明かでない。たとえエステル結合が還元されても2-エチル安息香酸誘導体がえられれば、エチル基を酸化してアセチル基とし、これを還元して3-メチルフタリドとすることも不可能ではないと考えられる。一方トリクロルメチル基を還元し

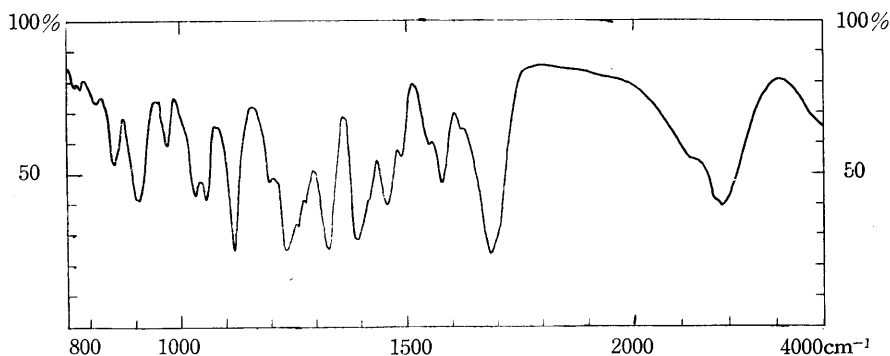
物の融点は再結晶をくりかえしてもこれ以上高くなりならず、Meldrum 等の 2-(β , β -ジクロルエチル)-3,4,5-トリメトキシ安息香酸³⁹⁾の融点124°と一致せず、又元素分析値からは3-ジクロルメチル-4,5,6-トリメトキシフタリドとの差を明かにすることはほとんど不可能なので、はじめは3-ジクロル化合物が生じたものと考えたが⁴¹⁾、赤外線吸収スペクトル(第3図)は1750 cm^{-1} 附近にフタリド環にもとづく吸収を示さず、他の吸収帯も Meldrum 等の構造を支持するから、はじめの予想は誤であることが明らかになった。

この2-(β , β -ジクロルエチル)-3,4,5-トリメトキシ安息香酸は室温ではナトリウムアマルガムによっても還元されなかったが、高い温度ではハロゲンを含み融点98°の酸に還元された。しかし生じた量が僅かで構造を決定することはできなかった。水素化リチウムアルミニウムもこのジクロル化合物をハロゲンを含まない物質に



てメチル基にするためには次の様な方法が最近の文献に記載されている：亜塩末と酢酸⁴⁰⁾、亜塩アマルガムとメ

還元することはできなかった。この還元によって生じた油状物質はアルカリ水溶液に難溶であり、又これを重ク

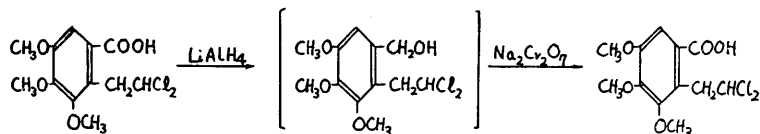


第3図 2-(β , β -ジクロルエチル)-3,4,5-トリメトキシ安息香酸のIR—吸収(KBr)

タノール性塩酸⁴⁰⁾、亜塩末と酢酸銅およびメタノールならびに亜塩末・酢酸銅とメタノール・ホルムアルデヒド⁴¹⁾。

3-トリクロルメチル-4,5,6-トリメトキシフタリドに対してこれらの方法を種々の条件で試みたが、いずれの方法によってもなお塩素を含有する融点120°(補正)の化合物に還元することができるにすぎなかった。生成

ロム酸ナトリウムで酸化したところ、ふたたび 2-(β , β -ジクロルエチル)-3,4,5-トリメトキシ安息香酸をえた。したがって還元によって生じた油状物質は不純な 2-(β , β -ジクロルエチル)-3,4,5-トリメトキシベンジルアルコールであろう。Deuschel⁴²⁾は9,9,12,12-テトラクロルインデノ[1,2-b]フルオレンの $>\text{CCl}_2$ 基を亜鉛末と90%酢酸とを用いてピリジンの存在下に $>\text{CH}_2$ 基に還元



したが、この方法もこのジクロロ化合物或はトリクロロ化合物の還元には効果がなかった。

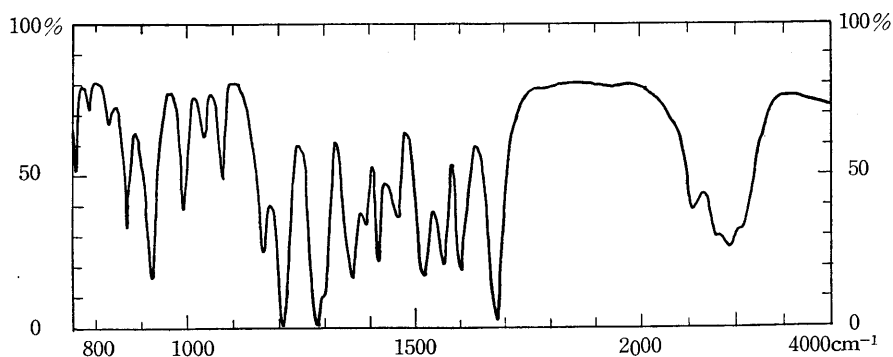
トリクロロ化合物からジクロロ化合物の生成にはフタリド環の還元による開裂が伴っているの、あらかじめアルカリ性でフタリド環を開いておいて還元すれば、生じたトリメトキシ安息香酸の2位にあるエチル基には α 位にオキシ基が残るのではないかと考えて、3-トリクロロメチル-4,5,6-トリメトキシフタリドをアルカリ性水溶液中でアルミニウムを使って還元することを試みた。この場合には生成物としては2-(カルボキシメチル)-3,4,5-トリメトキシ安息香酸が得られ、予期した生成物はえられなかった。なおこの化合物は **Meldrum** 等が³⁹⁾ 2-(β,β -ジクロロエチル)-3,4,5-トリメトキシ安息香酸の加水分解によって合成しており、混融によって確認した。

Pd 触媒はたとえば1-メチル-2-クロロメチル-4-ニト

クロルエチル)-4,5-ジメトキシ安息香酸、の融点を201°と記載しているが、ここにえられた172—175°で昇華する物質の赤外線吸収スペクトル(第4図)はやはりフタリド環の吸収を示さないの、これも2-(β,β -ジクロロエチル)-4,5-ジメトキシ安息香酸と考えられる。これらの化合物の還元が更に進まない理由はなお明かではない。

2-(β,β -ジクロロエチル)-3,4,5-トリメトキシ安息香酸から脱塩化水素によって2-エチニル-3,4,5-トリメトキシ安息香酸を導く目的で、これをベンゼン中ナトリウムアミドと、又アルコール中水酸化カリウムと共に加熱したが目的物を回収したにすぎなかった。更にこの化合物はアニリン、或はピリジンの中で加熱しても変化せず、又亜塩アマルガムと濃塩酸とによっても還元されなかった。

3-トリクロロメチル-4,5,6-トリメトキシフタリドを



第4図 2-(β,β -ジクロロエチル)-4,5-ジメトキシ安息香酸のIR吸収(KBr)

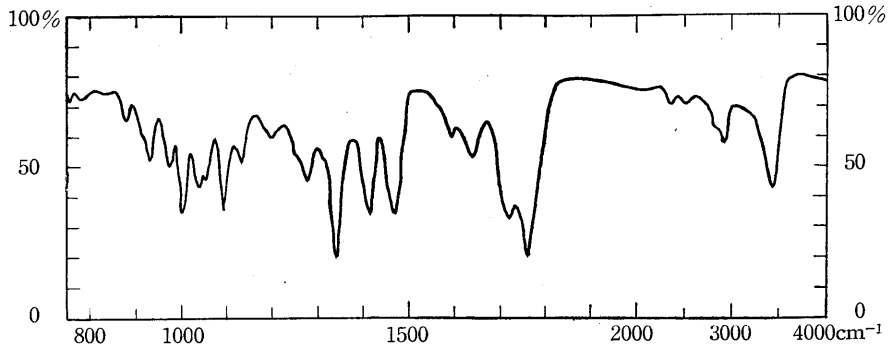
ロベンゼンの還元⁴³⁾などしばしば有機ハロゲン化合物の還元用いられるので、これによって3-トリクロロメチル-4,5,6-トリメトキシフタリドの還元を試みたが、やはりハロゲンを含まない化合物をうることはできなかった。生成物はおそらくは2-(β,β -ジクロロエチル)-3,4,5-トリオキシ安息香酸³⁹⁾であろう。

3-トリクロロメチル-5,6-ジメトキシフタリドはヴェラトルム酸と抱水クロラルとから同様に90%硫酸の中で合成される⁴⁴⁾。この化合物をハロゲンを含まない化合物に還元することも不可能であり、生成物は172—175°で熔融することなく昇華する結晶であった。一方 **Meldrum** 等⁴⁴⁾はこの還元生成物、すなわち 2-(β,β -ジ

アルカリで加水分解すると対応する3-カルボン酸となるが³⁸⁾、このものの銀塩に臭素を作用させれば、いわゆる **Hunsdiecker** 反応⁴⁵⁾によって3-ブロム-4,5,6-トリメトキシフタリドがえられ、更にこれを加水分解すれば対応するフタルアルデヒド酸が合成できるのではないかと考えられる。ところで4,5,6-トリメトキシフタリド-3-カルボン酸を等モルの水酸化カリウム溶液にとかし、硝酸銀溶液を加えても銀塩は沈澱しなかった。これはアルカリ中でフタリド環がひらいているためと考えられるので、アルカリおよび硝酸銀をそれぞれ2モルづつ使って銀塩を沈澱させた。一般に同一の条件では芳香族カルボン酸の銀塩の方が脂肪酸カルボン酸の銀塩よりも臭素と

の反応速度がおそく^{*)}、又 α -オキシ酸の銀塩からはアルデヒドができることが知られているので⁴⁰⁾、この銀塩をつかえば一挙に目的の3,4,5-トリメトキシフタルアルデヒド酸がえられるのではないかと考えられる。しかし実際には目的物の代りに4,5,6-トリメトキシ-7-ブロムフタリド-3-カルボン酸がえられた。このものの構造はアルコール性苛性カリ溶液と加熱しても臭素がイオン化

しかも明確な融点を示す—たとえば置換基のないフタリド、および2-オキシメチル安息香酸の融点はそれぞれ73°および128°⁴⁷⁾—ことと、赤外スペクトルとから判断して結晶水1分子を含むフタリドカルボン酸であろう。この無水のフタリドカルボン酸を更に強く加熱して、4,5,6-トリメトキシ-7-ブロムフタリドを合成することができた。これは別に4,5,6-トリメトキシ-7-アミ

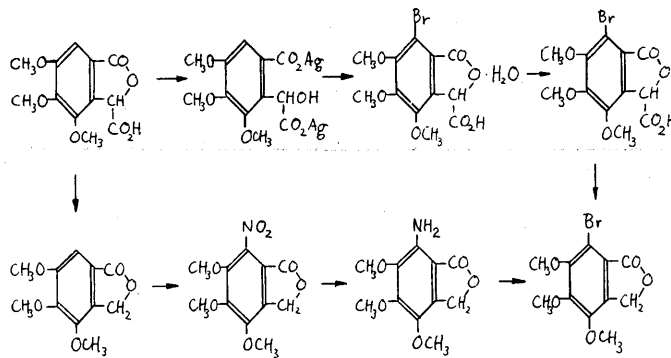


第5図 3-カルボキシ-4,5,6-トリメトキシ-7-ブロムフタリド(一水物)のIR-吸収(KBr)

しないこと、又赤外線吸収スペクトル(第5図)はCH面外振動を示さず、フタリド環にもとづく強い吸収を 1760cm^{-1} に示すことによってたしかめられた。この化合物の融点は 80° 附近であるが明確ではなく、溶融の際に1分子の水を放出し、融点の高い化合物に変化する。これは元素分析値から判断して結晶水を含まないトリメ

ノフタリド^{*)}のジアゾ化及びSandmeyer反応によって合成したものと混融して確認した。収率はSandmeyer反応に比べていちじるしく良かった。

4,5,6-トリメトキシフタリド-3-カルボン酸エステルはプロベンジカルボン酸ジエステルに似た電子構造もっていて、3位の水素原子は反応性にとんでいる筈であ



トキシブロムフタリドカルボン酸である。さきにえられたものは元素分析値からはフタリド環のひらいた形、すなわち2-(オキシ-カルボキシ-メチル)-3,4,5-トリメトキシ-6-ブロム安息香酸であってもよいが、一般にフタリド環のひらいたものは対応するフタリドよりも高く、

り、マロン酸合成の様にして3-ナトリウム化合物をへて、3位にアルキル基を導入できるのではないかと期待される。実際にはしかしながらナトリウム化合物と思われる沈澱が生じたのみでアルキル置換はできなかった。

ここにえられた化合物の内4,5,6-トリメトキシフタリ

*1) 前川, 水谷, 未発表(水谷), 名工大卒業研究(1958)

*2) 実験番号 48

ド-3-カルボン酸エチルエステル, 4,5,6-トリメトキシ-7-ブロムフタリド-3-カルボン酸および4,5,6-トリメトキシ-7-ブロムフタリドは文献に記載がない。

実験の部

31. 3-トリクロルメチル-4,5,6-トリメトキシフタリド (XIX)

没食子酸トリメチルーエテル 39g を90%硫酸 190cc とかし, 抱水クロラール 47g を加えて室温(約20°)に5日放置する。ついで混合物を氷の上に注ぎ, 分離した樹脂を毎回 200cc の沸騰 1%水酸化ナトリウム溶液で10回洗い, 活性炭をつかってメタノールから再結晶する, 38g, 無色の針状結晶。融点 77—78° (文献³⁸⁾ 77—78°)。硫酸の濃度が高いと5位のメトキシ基が開裂しオキシ基になる。

32. 4,5,6-トリメトキシフタリド-3-カルボン酸 (XX)³⁹⁾

XIX 5g を水酸化ナトリウム 5g を水 20cc にとかした溶液の中で45分間加熱する。冷えた後混合物を塩酸酸性にし, 沈澱を水から再結晶する, 収量 3.5g(90%), 融点 147—148°(文献³⁸⁾147—148°)

エチルエステル(XXI) XX をエタノールにとかし濃硫酸少量を加えて加熱する。収率96%。無水の針状結晶(エタノールより), 融点59.5—60°。

分析 実測値 C 56.87; H 5.76. $C_{14}H_{16}O_7$ (296.3) として計算値 C 56.75 H 5.44。

33. 3-メチル-4,5,6-トリメトキシフタリド-3-カルボン酸エチルエステルを合成する試み

XXI 3,85g を無水アルコール 50cc にかし, これにナトリウム 0.6g を無水アルコール 20cc にとかしたものを徐々に滴下する。溶液ははじめ明るい黄色になり, ついで濁ってくる。沃化メチル 2cc を無水アルコール 20cc にとかして加え, 1時間湯浴上にあたためる。反応混合物をマロン酸合成の場合の様に処理したが, 出発物質を回収したのみであった。

34. 2-(β,β-ジクロルエチル)-3,4,5-トリメトキシ安息香酸 (XXII)

(a) XIX 1g を氷酢酸 10cc にとかし亜塩末2gと共に30分間加熱する。混合物を濾過し, 水を加えたとき生じる沈澱をメタノールから再結晶する。無色のこまかい板状結晶。融点 120° (文献³⁹⁾124°), 収率97—98%。

分析 実測値 C 46.62; H 4.18; Cl 23.37. $C_{12}H_{14}Cl_2O_6$ (309.1) として計算値^{*)} C 46.64; H 4.56; Cl 22.94

(b) XIX 1.5g をメタノール 10cc にとかし, これに酢酸銅をわずかに加えて水浴上に温ため, 更に亜塩末 2.6g を加えて45分間還流する。固形物を濾別し, 濾液を水でうすめたときに分離した粉末をメタノールから再結晶する, 0.9g (75%), 無色の粉末, 融点 120°, (a)の生成物と混融しても降下しない。

35. XXIIのナトリウムアマルガムによる還流

XXII 0.5g をメタノール・水(1:1)にとかし, 3%ナトリウムアマルガム 50g と6時間還流し, 水溶液を濃縮し, 塩酸酸性にする。この際分離した沈澱を水から2回再結晶する。融点 98°, 無色のプリズム状結晶。ハロゲンを含まず, かつ炭酸ナトリウム溶液にとけるが, 元素分析に必要なだけの量はえられなかったもので, 構造は明かでない。

36. XXII を Deuschel⁴²⁾ の方法で還元する試み

XXII 200mg を亜鉛末 200mg と共にピリジン 20cc 中氷酢酸 2cc と共に30分間還流する。混合物に亜鉛末 200mg と氷酢酸 1cc を加えて更に1時間加熱する。反応混合物を塩酸酸性にして出発物質をほぼ定量的に回収した。

27. XXIIの水素化リチウムアルミニウムによる還元

XXII 3.07g をエーテル中2時間水素化リチウムアルミニウム 1g と共に還流してから, 混合物を氷に注ぎ, 稀硫酸で酸性にし, エーテルで抽出する。エーテルを乾燥して濃縮するとハロゲンを含む油 3g がこる。これは水酸化ナトリウム溶液に溶けない。この油 2g をとり氷酢酸中重クロム酸ナトリウムで常温で酸化して赤い油2g をえた。これを冷蔵庫中に長期間保存すると結晶が析出する。メタノールから再結晶すると融点 119°, XXII と混融しても降下しない。

38. 2-(カルボキシメチル)-3,4,5-トリメトキシ安息香酸

XIX 6g を95%テルコール 100cc にとかし, アルミニウム片 10g を加え, この混合物を冷却しながら, これに水酸化ナトリウム 12g を水 50cc にとかした溶液を滴下し, 更に水 100cc を加える。混合物を24時間放置した後濾別し, 濾液を1酸性にしてエーテルで抽出し, エーテルを除いた残りをベンゼンから1回, 水から3回再結晶する。無色の針状結晶, 4.5g(93%), 融点 150—150.3° (文献³⁹⁾ 融点 149°), 文献³⁹⁾によって合成したものと混融して降下しない。

分析 実測値: C 53.69; H 4.90, $C_{12}H_{13}O_7$ (269.1) として計算値: C 53.55; H 4.76

*) $C_{12}H_{12}Cl_2O_6$ (307.1) 3-ジクロルメチル-4,5,6-トリメトキシフタリドとして計算値 C 46.92; H 3.62; Cl 22.76

39. XIXの酸化パラジウムによる還元

XIX 3g をメタノール 50cc 中酸化パラジウム触媒^{*1)} 0.5g を加えて水素気流中 40° でかきまぜた。水素の吸収が終わったら混合物を濾過し、濾液を放置し自然に濃縮させ、生じた結晶を少量のメタノールで再結晶した、0.03g、無色のプリズム状結晶。融点 172—175°, 塩化鉄反応陽性、恐らくは不純な 2-(β,β-ジクロロエチル)-3,4,5-トリオキソ安息香酸 (文献³⁹⁾ 融点 178—179°)。

分析 実測値 C 40.60 ; H 3.16 ; Cl 28.10。
C₉H₅Cl₂O₂(267.1)として計算値 C 40.47 ; H 3.03 ; Cl 26.54

40. 3-トリクロルメチル-5,6-ジメトキシフタリド (XXIII)⁴⁴⁾

ヴェラトルム酸 14g と抱水クロラル 16g とを90% 硫酸 60cc にとかし室温 (20°附近)に5日間放置し、混合物を水に注ぐ、沈澱を炭酸水素ナトリウム溶液で洗い、メタノールから再結晶する。収量 8g (33%), こまかい無色の針状結晶、融点 144—145°(文献⁴⁴⁾146°)。

41. 2-(β,β-ジクロロエチル)-4,5-ジメトキシ安息香酸

XXIII 3g を亜鉛末 6g と共に氷酢酸 30cc の中で30分還流した。混合物を濾過し、濾液に水を加える。生じた沈澱をメタノールから再結晶すると針状結晶 2.3g(96%) がえられる。これは 172—175° で昇華する (文献⁴⁴⁾ 融点201°)。

分析 実測値 C 47.79 ; H 3.58 ; Cl 25.44。
C₁₁H₁₂Cl₂O₄(279.1)として^{*2)}計算値 C 47.33 ; H 4.33 ; Cl 25.41。

42. 2-(オキシ-カルボキシ-メチル)-3,4,5-トリメトキシ安息香酸二銀塩(XXIV)

XX 2.68g (0.01モル) を水酸化カリウム 1.12g(0.02モル)^{*3)} と水 100cc とからつくった溶液にとかし、硝酸銀 3.4g を水 100cc にとかした溶液を加える。この際生じた沈澱を濾別し、メタノールで洗って真空デシケーター中で乾燥する、3.04g(76%)。

分析 実測値 Ag 42.75。C₁₂H₁₂Ag₂O₈(499.8)とし

て計算値 Ag 43.18。

43. 4,5,6-トリメトキシ-7-ブロムフタリド-3-カルボン酸 (XXV)

XXIV 3.0g を四塩化炭素 100cc に懸濁させ、その沸点で臭素 1.2g を四塩化炭素 20cc にとかしたものを滴下し、更に30分その温度でかきまぜる。反応混合物に室温で 0.1n の臭化水素酸 150cc を加え10分間かきまぜ、生じた臭化銀を濾過する、2.70g (計算値2.72g)。水層をとり濃縮すると針状の結晶 (3.50g) が生じるから、これを水から再結晶する、3.3g。融点 75—90° (XXV-モノヒドレート、収率90%)。

分析 実測値 C 39.49 ; H 3.59 ; Br 21.89。
C₁₂H₁₁BrO₇·H₂O(635.1) として計算値 C 39.81 ; H 3.59 ; Br 22.04。

一度熔融したものの融点 137—138°(XXV)。

分析 実測値 C 41.40 ; H 3.32 ; Br 23.27。
C₁₂H₁₁BrO₇(347.1)として計算値 C 41.55 ; H 3.19 ; Br 23.07。

44. 4,5,6-トリメトキシ-7-ブロムフタリド(XXVI)

XXV-モノヒドレート 2.92g を 185° に加熱すると炭酸ガスを放出して分離する。気体の発生が終わったら放冷し、残渣をメタノールから再結晶した、1.91g (76%), 針状結晶、融点 103—104°。

分析 実測値 C 43.01 ; H 3.82 ; Br 25.98。
C₁₁H₁₁BrO₅(303.1)として計算値 C 43.26 ; H 3.66 ; Br 26.37,

45. 4,5,6-トリメトキシ-7-アミノフタリド^{*4)}より XXVI の合成

4,5,6-トリメトキシ-7-アミノフタリド 4g を 3cc の濃硫酸と 20cc の水との混合物にとかし、亜硝酸ナトリウム 2g (固体) でジアゾ化する。過剰の亜硝酸を尿素で分解し、混合物に臭化第一銅 2.4g を過剰の臭化水素酸にとかして加え、ついで混合物を加熱する。この際分離した油は冷えると固まるからメタノールより再結晶する、1.5g(29%)。融点 103—104°, 上にえたものと混融しても降下しない。

6. 没食子酸から3-メチル-4,5,6,7-テトラメトキシフタリドの合成^{*5)}

没食子酸から導かれる 4,5,6-トリメトキシフタリドの7位をニトロ化、これを還元して7-アミノ化合物とした。これから導かれる7-ヨード化合物をカリウムメチラートと反応させて4,5,6,7-テトラメトキシフタリドを合成した

*1) Org. Synth. Coll. Vol. II 566

*2) C₁₁H₁₀Cl₂O₄ (277.1) (3-ジクロメチル-5,6-ジメトキシフタリド) として計算値 C 47.68 ; H 3.64 ; Cl 25.69

*3) 水酸化カリウム 0.56g (0.01モル) を使うと銀塩はえられない。

*4) 実験番号 48

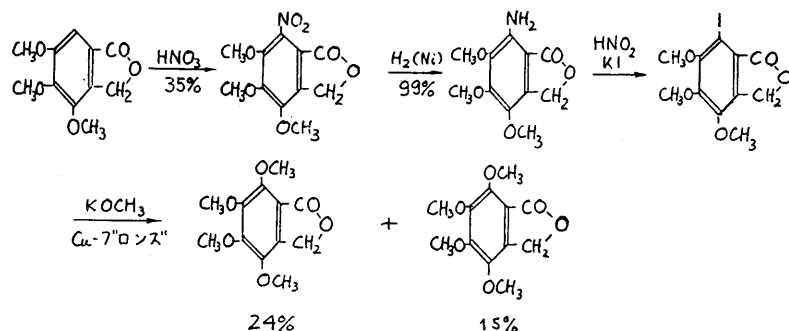
*5) 要点は Chem. Ber. 90, 1879 (1957) F.Weygand, H.Weber, E.Maekawa に発表した。

が、この場合ヨードの水素による置換も認められた。この7-アミノ化合物をジアゾ化し混合物を加熱したところ7-オキシ化合物の代りに4,5,6-トリメトキシフタリドが生じた。4,5,6,7-テトラメトキシフタリドの3位をN-ブロムこはく酸イミドで臭素化し生成物を加水分解して3,4,5,6-テトラメトキシフタルアルデヒド酸とし沃化メチルマグネシウムとの反応で3-メチル-4,5,6,7-テトラメトキシフタリドを導いた。

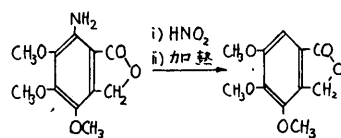
オピアン酸から3-メチル-4,5,6,7-テトラメトキシフタリドを合成する試みは4. にのべた様に不成功に終わったし、又5. にのべた様に3-トリクロルメチルフタリド類のトリクロルメチル基を還元して対応する3-メチルフタリドとやることもできなかった。ところでフタリド類から、フタルアルデヒド酸を導くことができ⁴⁸⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾、これの沃化メチルマグネシウムとの Grignard 反応によって対応する3-メチルフタリド類を合成することができる²⁸⁾。したがって4,5,6,7-テトラメトキシフタリドを合成すれば、これからエキノクロムの合成に必要な3-メチル-4,5,6,7-テトラメトキシフタリドを導くことができよう。

さきにオピアン酸から3-メチル-4,5,6,7-テトラメトキシフタリドの合成を企てたのと同様に、すでにフタリド環構造をもつ化合物の核にメトキシ基を導入する方法を採用することにすれば、出発物質としては没食子酸から比較的容易に合成することのできる4,5,6-トリメトキシフタリドが第一に問題となろう。McRae 等は5,6-ジメトキシフタリド(メタメコニン)の³⁶⁾、又 Blair および Newbold は5-メチル-6-メトキシフタリド³⁷⁾をニトロ化し、生成物を還元して7-アミノ化合物とし、これから導かれたジアゾニウム塩のヨードカリとの反応によって7-ヨード化合物を導き、ついでこれを銅ブロンズの存在下にカリウムメチラートと反応させて7位にメトキシ基を導入し、それぞれ5,6,7-トリメトキシおよび5-メチル-6,7-ジメトキシフタリドを合成しているので、この方法を4,5,6-トリメトキシフタリドに応用した。

ここに用いた4,5,6-トリメトキシフタリドは、前にのべたように^{*)} 没食子酸トリメチルエーテルからえられ



る3-トリクロルメチル-4,5,6-トリメトキシフタリドを Alimchandani および Meldrum にしたがって3-カルボン酸とし、これをナフタリンと加熱して脱炭酸するか⁵¹⁾、或はトリメチルエーテルから King および King の方法⁵²⁾によって塩酸およびホルマリンの作用で合成されるが、第二の方法の方がはるかに簡単で収率もよい。4,5,6-トリメトキシフタリドのニトロ化を Blair および Newbold³⁷⁾の記載した条件にしたがって濃硝酸(比重1.5)と無水酢酸との混合物で試みたが、単に分解生成物のみが生じたにすぎなかった。しかし70%硝酸(比重1.42)によってかろうじて低い収率で7-ニトロ化合物をうることができた。これを Raney-ニッケルをつかって還元すると、ほぼ定量的に還元される。この4,5,6-トリメトキシ-7-アミノフタリドは種類の溶媒中、殊にアルコール類中濃度の低いとき紫色の強い螢光を示す。この7-アミノ化合物をジアゾ化し沃化カリウムで処理すると7-ヨード化合物がえられ、これを McRae 等³⁶⁾および Blair 等³⁷⁾にしたがって無水メタノール中で銅ブロンズの存在下にカリウムメチラートと反応させて4,5,6,7-テトラメトキシフタリドを低い収率とはいえ合成することができた。この反応に際して副反応生成物として4,5,6-トリメトキシフタリドがかなり生じたことは興味深い、この還元機構は明かではない。4,5,6-トリメトキシ-7-アミノフタリドをジアゾ化し、ジアゾ化混合物を加熱して7-オキシ化合物を合成しようとしたが、予



期に反して4,5,6-トリメトキシフタリドが生じた。ジアゾニウム塩がアルコールによって還元されることは周知の事実であるが、単に水の中で加熱されただけで還元されるのは珍しいことである³²⁾。

フタリドを酸化してフタルアルデヒド酸とすることは古くから種々の条件で試みられている

*1) 実験番号 31

*2) 同じ様な例については、例えば W.Mayer, R.Finkentscher, Chem. Ber. 89. 511 (1956)

が⁴⁸⁾⁵⁰⁾, 反応の容易さの点で, N-ブロムこはく酸イミドによる臭素化および生成物の加水分解⁴⁹⁾⁵³⁾の方法をえらんでテトラメトキシフタリドの場合に応用を試みた⁵¹⁾。すなわち 4,5,6,7-テトラメトキシフタリドを四塩化炭素中で等モルの N-ブロムこはく酸イミドと共に過酸化ジベンゾイルの存在下に加熱し, 溶媒を追出し, 残渣を水で分解してテトラメトキシ-*o*-フタルアルデヒド酸を合成することができた。これと沃化メチルマグネシウムとの Grignard 反応²⁸⁾によって3-メチル-4,5,6,7-テトラメトキシフタリドを導くことができた。この場合7-にはオピアン酸の対応する反応に比べて^{28) 52)}, はるかに反応率がよかった。

ここにえられた4,5,6-トリメトキシ-7-ニトロ-, 4,5,6-トリメトキシ-7-アミノ-, 4,5,6-トリメトキシ-7-ヨードフタリド, 4,5,6,7-テトラメトキシフタリド, テトラメトキシ-*o*-フタルアルデヒド酸, および 3-メチル-4,5,6,7-テトラメトキシフタリドは文献に記載がない。

実験の部

46. 4,5,6-トリメトキシフタリド (XXVII)

(a) 4,5,6-トリメトキシフタリド-3-カルボン酸(XX)より⁵¹⁾ XX 1.4g をナフタリン4gと共に 200—210° に加熱する。炭酸ガスの発生が終ったらナフタリンを水蒸気蒸溜して除き, 残渣を酢酸エチルおよびエタノールからくりかえし再結晶する。無色の針状結晶, 融点 135—136° (文献⁵²⁾135—136°)。

(b) 没食子酸トリメチルエーテルより⁵²⁾ 没食子酸トリメチルエーテル 10g, 30%ホルマリン 30cc および濃塩酸 9cc を20分間 140° に加熱し, 冷却してから水 50cc を加え, 混合物を冷蔵庫中に放置する。このとき分離した固体をエタノールから2回再結晶する, 収量 5g (47%), 融点 136°。

47. 4,5,6-トリメトキシ-7-ニトロフタリド(XXVIII)

XXVII 2g を濃硝酸 (70%) 15cc に氷で冷却しながら溶解し, 10分間 0° に保ち, 混合物を氷にそそぐ, 沈澱をメタノールから再結晶する, 0.85g (35%), 無色の針状結晶, 融点 116—116.5°,

分析 実測値 C 49.52; H 4.32; N 5.25.
C₁₁H₁₁NO₇(269.2)として計算値 C 49.07; H 4.12; N 5.20.

48. 4,5,6-トリメトキシ-7-アミノフタリド(XXIX)

XXVIII 4.8g をメタノール酢酸エチル (1:1) ととかし, 室温で常圧の水素と Raney-ニッケルの存在下にふりまぜる。反応混合物を濾別し, 溶媒を濃縮する。残渣

をメノールから再結晶する, 3.85g (88%)。無色の針状結晶, 融点 92.5°。

分析 実測値 C 55.47; H 5.56; N 6.20.
C₁₁H₁₃NO₅(239.2)として計算値 C 55.02; H 5.50; N 5.58.

アセチル誘導体 アミン 1g を50%酢酸 5cc にとかし, 10分間無水酢酸 10cc と共に還流する。混合物を濃縮し, 残渣をベンゼンから再結晶する, 0.9g, 無色の針状結晶。融点 151°。

分析 実測値 C 57.28; H 5.64; N 5.70.
C₁₃H₁₅NO₆(271.3)として計算値 C 57.56; H 5.58; N 5.02

49. 4,5,6-トリメトキシ-7-ヨードフタリド (XXX)

上述のアミン XXIX 4g を濃硫酸 3cc と水 20cc との温い混合物にとかし 0° で亜硝酸ナトリウム 2g (固体) でジアゾ化し, 過剰の亜硝酸を尿素で分解する。混合物に沃化カリウム 4g を水 15cc にとかしたものを加え, 3時間室温に放置し, ついで10分間湯添上に温める。その際分離した油は放置すると固まるからアルコールから再結晶する, 4.4g (73%)。無色の針状結晶, 融点 98.5—990。

分析 実測値 C 37.57; H 3.30; I 36.25.
C₁₁H₁₁I₅(350.1)として計算値 C 37.37; H 3.17; I 36.25.

50. 4,5,6,7-テトラメトキシフタリド (XXXI)

上述の XXX 3.15g と銅ブロンズ 100mg とをカリウム 0.9g と無水メタノール 50cc とからつくったカリウムメチラート溶液に加えて24時間湿気をたって還流する。混合物を濾別し, 濾液を減圧で濃縮し, 残渣をアルコールで洗った上水から再結晶する。0.5g(24%), 無色の針状結晶 (着色しているときは活性炭で脱色する), 融点 53°。

分析 実測値 C 56.54; H 5.54; OCH₃ 47.72.
C₁₂H₄O₂(254.2)として計算値 C 56.69; H 5.55; OCH₃ 48.81.

この他にエタノール洗液から 0.3g(15%) の XXVII が回収され, 混融によって確認された。

51. XXIX より 4,5,6-トリメトキシ-7-オキシフタリドを合成する試み

XXIX 4.8g を実験 48. に準じてジアゾ化し, 混合物をそのまま湯浴上に温めたところ, 窒素が発生し, 目的物のかわりに XXVII が生成した。融点 135—136°, 混融によって確認された。

*1) この点については 8. に詳しくのべる。

*2) 実験番号 24

52. 3,4,5,6-テトラメキシフタルアルデヒド酸 (XXXII)

XXXI 1.5g を四塩化炭素 30cc にとかし N-ブロムこはく酸イミド 1.07g と過酸化ジベンゾイル少量とを加え、2 時間 600W 電球で照射しながら還流する。こはく酸イミドを濾別し、四塩化炭素溶液を濃縮し、残渣を水 50cc と共に機械的にかきまぜながら沸騰水浴上で温める。混合物を濾別し、水溶液を室温で徐々に蒸発させると僅かに褐色の小片状の結晶が析出する、1.4g (85%)、融点 98—98.5° (水から)。

分析 実測値 C 53.52 ; H 5.52 ; OCH₃ 45.77. C₁₂H₁₇O₇(270.2) として計算値 C 53.33 ; H 5.22 ; OCH₃ 45.94.

2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン 黄赤色の針状結晶 (エタノールから), 融点 218—219°.

分析 実測値 C 48.06 ; H 4.29 ; N 12.59. C₁₈H₁₈N₄O₁₀(450.3) として計算値 C 48.00 ; H 4.01 ;

N 12.44.

53. 3-メチル-4,5,6,7-テトラメトキシフタリド (XXXIII)

マグネシウム片 1.02g と沃化メチル 5.88g とからつくった Grignard 試薬に XXXII 3.04g を乾燥エーテル 1000cc にかして水で冷却しながら滴下する。混合物を 1 時間水で冷却しながら、又ついで 30 分間温浴上でかきまぜ氷の上に注ぎ、2n 硫酸で分解する。水層をくかりえしエーテルで抽出し、エーテル溶液を合せて稀い炭酸水素ナトリウム溶液で洗い、硫酸ナトリウムで乾かしてから濃縮する。3.3g の褐色の油が残るからこれを水から結晶させる。無色の針状結晶 1.85g(55%)、融点 36—37°.

分析 実測値 C 58.08 ; H 6.02 ; OCH₃ 46.20. C₁₃H₁₆O₆(268.3) として計算値 C 58.20 ; H 6.01 ; OCH₃ 46.27.

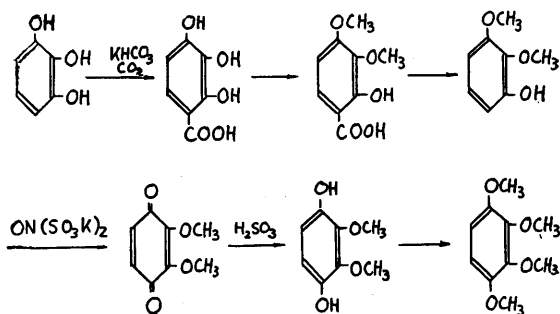
7. テトラメトキシベンゼンの新しい合成およびこれからの 4,5,6,7-テトラメトキシフタリドの合成^{*1)}

ピロガロールジメチルエーテル-(1,2) をカリウムニトロソジスルホナートで酸化して 2,3-ジメトキシ-*o*-ベンゾキノンとし、これを還元し、生成物をメチル化して 1,2,3,4-テトラメトキシベンゼンを合成することができた。テトラメトキシベンゼンにクロルメチル基を二つ導入しこれからフタルアルコールをへて テトラメトキシフタリドを収率よく合成することに成功した。

前の章にのべたテトラメトキシフタリドの合成法は収率の悪い行程を二つ、すなわち 4,5,6-トリメトキシフタリドのニトロ化と、4,5,6-トリメトキシ-7-ヨードフタリドとカリウムメチラートとの反応を含んでいて、あまり実用的とは考えられないので、メトキシ基を新しくフタリド核へ導入する代りに、テトラメトキシベンゼンにフタリドの環状部分を組立てることを試みた。

Baker 等は多くの研究の末に 1,2,3,4-テトラメトキシベンゼンの実用的な合成法を二、三発表した。その内もっとも良いと考えられるのはピロガロールから Friedel-Crafts 反応によってガラセトフェノンをつくり⁵⁴⁾、これからガラセトフェノンジメチルエーテル⁵⁵⁾をへ、これの H₂O₂-酸化によって 1,2-ジオキシ-3,4-ジメトキシベンゼン⁵⁶⁾を合成し、これをメチル化してテトラメトキシベンゼンとする⁵⁶⁾方法であろう。この方法によってもテトラメトキシベンゼンの収率はピロガロールに対してたかだか 5% にすぎない。一方 Baker 及び Smith⁵⁶⁾はピロガロールと炭酸水素カリウムとを炭酸ガス気流中で加熱してピロガロール-4-カルボン酸を合成

したが、これをメチル化するとピロガロール-4-カルボン酸-1,2-ジメチルエーテルとなり⁵⁷⁾、更に脱炭酸するとピロガロール-1,2-ジメチルエーテルがえられる。この方法で合成されたピロガロールジメチルエーテルをカリウムニトロソジスルホナート^{*2)}によって酸化したところ、2,3-ジメトキシ-*o*-ベンゾキノン⁵⁸⁾を収率よく得ることができた。これを亜硫酸で還元して 2,3-ジメトキシヒドロキノン⁵⁹⁾をえ、つづいてジメチル硫酸でメチル化してテトラメキシベンゼンを導いた。この合成法は Baker

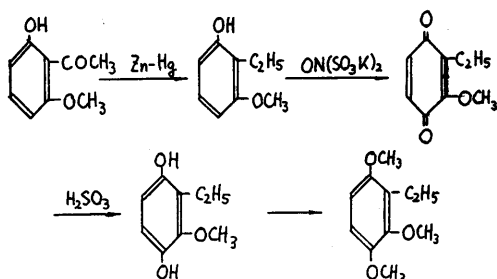


*1) 要点は Chem. Ber. 90. 1879 (1957), F.Weygand, H.Weber, E.Maekawa に発表した。

*2) この試薬による酸化については 4. に記載した。なお文献 30,31,32,33,34,35 参照。

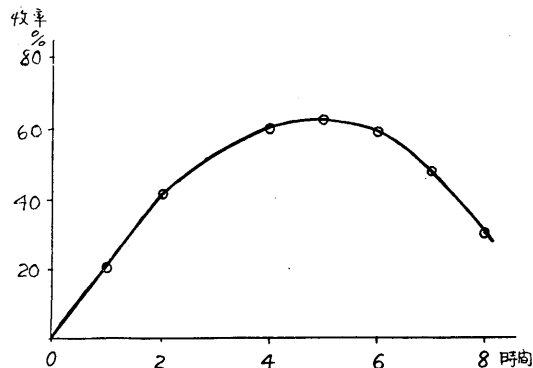
等の方法に比べてピロガロールからの行程の数はかえって多いが、全収率ははるかに高く、ピロガロールに対して凡そ 15—20% に達し、又全体を容易にかなり大きいスケールで行うことができる。ここに示した方法は2,3-ジメトキシヒドロキノンおよび2,3-ジメトキシ-p-ベンゾキノンの合成法としても Baker 等の方法⁵⁰⁾⁵⁸⁾よりもすぐれているといえよう。

テトラメトキシベンゼンと同様に 2-エチル-1,3,4-トリメトキシベンゼンもナフトキノ合成の出発物質として興味がある¹¹⁾。この化合物はすでに Wallenfels が2-オキシ-6-メトキシアセトフェノンから2,5-ジオキシ-6-メトキシアセトフェノンおよび2,5,6-トリメトキシアセトフェノンをへて合成しているが、カリウムニトロソジスルホナートによる酸化を応用して次の様に改良した。すなわち 2-オキシ-6-メトキシアセトフェノンをまず亜塩アマルガムで還元して2-エチルレゾルシンモノメチルエーテルとし、これをカリウムニトロソジスルホナートで酸化して2-メトキシ-3-エチル-p-ベンゾキノンをえた。これを亜硫酸で還元し、生成物をメチル化して目的物とした。この方法での全収率はおよそ 35% に達するが、Wallenfels の方法では全収率は約9%にすぎない。

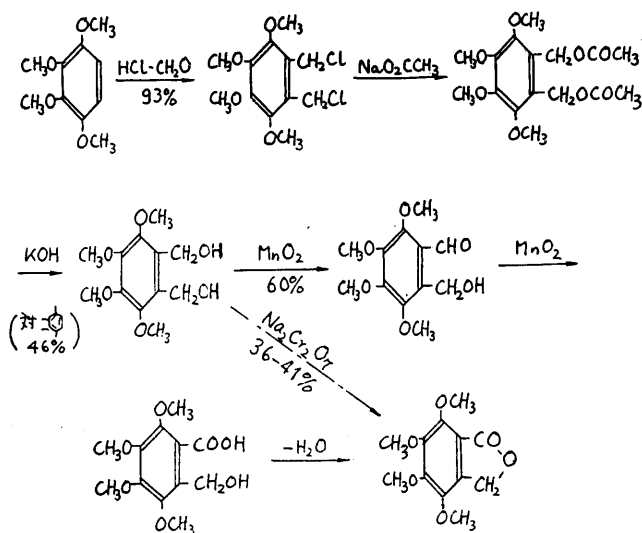


上の様にしてえたテトラメトキシベンゼンをホルムアルデヒドと塩酸とによってクロルメチル化して 1,2-ビスクロルメチル-3,4,5,6-テトラメトキシベンゼンを良好な収率で合成することができた。これを水酢酸の中で無水酢酸ナトリウムと共に加熱してテトラメトキシフタルアルコールジアセタートとし、ついで生成物をアルコール性水酸化カリウムで加水分解して遊離のテトラメトキシフタルアルコールをえた。もしも二つのアルコール基の内一つだけをカルボキシル酸基へ酸化することができれば、生成物は酸性溶媒中でただちにラクトン化してルトラメトキシフタリドとなるものと考えられる。両方のアルコール基が同時に攻撃されない限り、はじめに生じたアルデヒド基の方が残っているアルコール

基よりも速かに酸化されてカルボキシル基になる筈であるからこの合成法には実限性が期待される。そこでこのテトラメトキシフタルアルコールをエーテルの中で活性二酸化マンガン⁶⁰⁾と共に室温で機械的にはげしく振ってみたところ、まずテトラメトキシフタルアルコールアルデヒドが生じ、2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンとして確認された。このフタルアルコールアルデヒドの収率は振る時間と共に増すが、やがて極大に達し、ついで減小する。重量比で5倍の活性二酸化マンガンを用いたときの例を第7図に示す。フタルアルコールアルデヒドの収率は反応混合物を濾過し、濾濾液に2,4-ジニトロフェニルヒドラジンの硫酸溶液を作用させたときに沈澱した2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンの量から求めた。テトラメトキシフタルアルデヒド(融点 110°, 2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン, 融点230°)⁶¹⁾の生成は認められな



第6図 テトラメトキシフタルアルコールのMnO₂-酸化によるテトラメトキシフタルアルコールアルデヒドの収率



た。更にながいが間振っていると4,5,6,7-テトラメトキシフタリドが生じ、フタルアルコールアルデヒドの収率は低下する。この方法は多量の合成には適していないので、氷酢酸の中で重クロム酸カリを使って酸化を試みたところ、容易に30%以上の収率でフタリドを合成することができた。反応混合物からは目的物を高真空で蒸溜し、又はエーテルから再結晶、あるいは酸化アルミニウムでクロマトグラフを行って精製した。この場合副反応生成物として一つの液状物質をえた。これの2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン⁶¹は3,4,5,6-テトラメトキシフタルアルコールの二酸化マンガンによる酸化でえられたテトラメトキシフタルアルコールアルデヒドの2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンとは異った融点を示すが、その元素分析値から判断してこの液体は、やはり3,4,5,6-テトラメトキシフタルアルコールアルデヒドと考えられる。

またテトラメトキシフタルアルコールを過剰の N-ブロムコハク酸イミドで処理して、6.においてテトラメトキシフタリドから合成したテトラメトキシフタルアルデヒド酸をえることができた。

ところでテトラメキシベンゼンを合成する過程においてジメトキシ-p-ベンゾキノンの実用的な合成法を見出したので、これをジエノフィルとして Diels-Alder 反応を試みた。Allen および Bull⁶¹ はジメチルアントラキノン⁶²をナフトキノンを2,3-ジメチルプタジエン-(1,3)との Diels-Alder 附加物を空気中の酸素で脱水素して合成した。又 Flaig⁶² はアントラキノンをナフトキノンの(1,4)と1-アセトキシプタジエン-(1,3)とから同様に合成したがこの場合には芳香化は自動的におこった。ジメトキシ-p-ベンゾキノンを1-アセトキシプタジエン-(1,3)²²と室温で反応させたところ附加物すなわち2,3-ジメトキシ-5-アセトキシ-5,8,9,10-テトラヒドロナフトキノンの(1,4)がえられた。これはアルコールの沸点で酢酸および水素を放出して2,3-ジメトキシナフトキノンの(1,4)⁶³に変化した。1-エトキシプタジエン⁶²も1-アセトキシプタジエンの場合と同じく2,3-ジメトキシナフトキノンの(1,4)をあたえるが、この場合附加物は単離されなかった。

ここに合成されたテトラメトキシフタルアルコール、同ジアセタート、テトラメトキシフタルアルコールアルデヒドおよび1,2-ビスクロルメチルテトラメトキシベンゼンは文献に記載がない。

実験の部

54. ピロガロール-4-カルボン酸 (XXXIV)⁵⁰

ピロガロール 100g を炭酸水素カリウム 500g と共に乳鉢でよくすりあわせ、炭酸ガスを満したフラスコの中で2時間 160—170° に加熱する。やや褐色になった混合物を2lの熱水にとかし、溶けないものを濾別し、500cc

の濃塩酸で酸性にする。混合物を冷蔵庫中に放置すると灰色の結晶が分離するからこれを濾過し、よく水で洗って乾燥する。収量 90g (67%)。

55. ピロガロールカルボン酸ジメチルエーテル-(1,2) (XXXV)⁵⁷

水酸化ナトリウム 60g を水 300cc にとかし、これに XXXIV 50g を加え、冷却した混合物にジメチル硫酸 50cc を加え、7分間冷水で冷却しながらよくふる。更にジメチル硫酸 50cc を加え、再び7分間よくふりませ、ついで混合物を2時間還元する。冷却してから塩酸で酸性にすると XXXV が析出する。収量 40g(68%)。

56. ピロガロールジメチルエーテル-(1,2) (XXXVI)

XXXV を 200° に加熱し、炭酸ガスの発生が終わったら減圧で蒸溜する。無色の油、沸点 166—119°/13mm, ピロガロールに対し収率約39%。

57. 2,3-ジメトキシ-p-ベンゾキノ (XXXVII)

XXXVI 4g を少量のエーテルにとかし、カリウムニトロソジスルホナート 16g と酢酸ナトリウム4gと共に水 600cc の中で良く振り、混合物をエーテルで連続抽出する。エーテル溶液を硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、残渣を石油エーテルから再結晶する。収量 3.3g(75%)。赤黄色の針状結晶、融点 66° (文献⁶⁰66—67°)。

分析 実測値 C 57.16 ; H 4.95. C₈H₈O₄(168.1) として計算値 C 57.14 ; H 4.79

58. 2,3-ジメトキシヒドロキノ (XXXVIII)

XXXVII 10g を約 150cc の飽和亜硫酸水と共に振り、赤い色が消えたら過剰の亜硫酸を減圧でのぞき、ついで水溶液をエーテルで連続抽出する。エーテルを乾燥して濃縮すると僅かに緑色の結晶 10g がのこる。石油エーテルから再結晶すると融点 85—86°(文献⁵⁹84—85°), 収率97%。

59. 1,2,3,4-テトラメトキシベンゼン (XXXIX)

粗 XXXVIII 10g を水酸化ナトリウム溶液 (NaOH 10g/水 100cc) 中ジメチル硫酸 20cc と共にふり、更に水酸化ナトリウム5gとジメチル硫酸 10cc とを加えて30分間還流させる。分離した油は冷却すると固まる (10g, 87%) から石油エーテルから再結晶する。無色の針状結晶、融点 87.7—88.5°(文献⁶⁰88—88.5°)。

60. 2-エチルレゾルシンメチルエーテル-(1)(XL)

2-アセチルレゾルシンモノメチルエーテル 12g を亜鉛アマルガム 24g と共に塩酸 (濃塩酸 : 水 1:2)50cc中5時間還流する。この際1時間ごとに濃塩酸を 10cc ずつ追加する。反応が終わってから混合物を水蒸気蒸溜して無色の油 10g をえた。沸点 120—121°/12mm.

分析 実測値 C 70.63 ; H 8.10 ; OCH_3 19.87 ·
 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$ (152.5)として 計算値 C 71.03 ; H 7.95 ;
 OCH_3 20.39

61. 2-メトキシ-3-エチル-*o*-ベンゾキノ(XLI)

XL 3g を少量のエーテルにとかし、カリウムニトロソジスルホナート 12g および酢酸ナトリウム 3g と共に水 1000cc の中でよく振り、ついで混合物を連続的にエーテル抽出する。エーテル溶液から XLI が赤い、粘性の強い油としてえられる (3.4g)。

62. 2-エチル-1,3,4-トリメトキシベンゼン

粗 XLI 3.4g を亜硫酸と共に振り、混合物を水酸化ナトリウムで強アルカリ性とし、ジメチル硫酸 10cc を加えて還流する。はじめ油として分離した生成物は冷却すると固化するから石油エーテルから再結晶する。収量 1.2g (XL に対し 29%)、黄色のプリズム状結晶。融点 54—55° (文献⁵⁹)54°)。

63. 1,2-ビスジクロルメチル-3,4,5,6-テトラメトキシベンゼン(XLII)

XXXIX 20g, 40%ホルマリン 20cc および濃塩酸 20cc の混合物を三ツロフラスコの中で機械的にかきまぜながら、塩化水素ガスを吹きこむ。フラスコを外から冷却し温度が 40° をこさない様にする。発熱が終ったら混合物をエーテルで抽出し、エーテル溶液を乾燥して濃縮すると褐色の油 28g(93%)が残る。沸点 146°/0.1mm。

分析 実測値 C 48.82 ; H 5.46 ; Cl 24.08。
 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_4$ (295.2)として 計算値 C 48.83 ; H 5.63 ;
 Cl 23.84。

64. 3,4,5-テトラメトキシフタルアコールジアセタート(XLIII)

粗 XLII 28g を氷酢酸 200cc の中で無水酢酸ナトリウム 24g と共に24時間還流する。分離した食塩を濾別し、濾液を減圧下に濃縮する。残渣をエーテルで抽出し、エーテル溶液を濃縮するとやや黄色の XLIII 22g が粗結晶として残る。これを氷酢酸又はアセトンから再結晶すると無色の針状結晶となる。融点 70—71°

分析 実測値 C 55.75 ; H 6.56, $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_8$ (343.3)として 計算値 C 56.13 ; H 6.48。

65. 3,4,5,6-テトラメトキシフタルアルコール(XLIV)

粗 XLIII 22g をアルコール性水酸化カリウム(KOH) 40g, 水 100cc, アルコール 200cc)にとかし、12時間室温に放置し、ついで12時間還流する。混合物を 300cc の

水でうすめエーテルで抽出すると赤褐色の油 25g がえられる。これを少量のエーテルにとかして放置するとやがて結晶が成長する。無色の針状結晶、融点 990—2°。収量 12g (XXXIX に対し46%)。

分析 実測値 C 55.765 ; H 6.88, $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (258.3)に対し 計算値 C 55.48 ; H 7.02。

66. 4,5,6,7-テトラメトキシフタリド(XXXI)

XLIV 10g を氷酢酸 60cc にとかし、これに重クロム酸ナトリウム 8g を氷酢酸 60cc にとかしたものを攪拌、冷却しながら加え、混合物を1時間沸騰水浴上に温め、水を加えてエーテルでくりかえし抽出する。エーテル層を順次水、炭酸ナトリウム溶液、水で洗い、乾燥してから濃縮するとおよそ 10g の赤みがかった黄色の油が残る。この油をエーテルにとかし冷蔵庫中で徐々にエーテルを蒸発させるとやや黄色の結晶 1.5—2g をうる。融点 52°。前に合成したもの²¹)と混融して確認した。エーテル溶液の残りを濃縮し、残渣を高真空で蒸溜すると更に約 2g の結晶がえられる。全収率は 30—35%、蒸溜によっても、また酸化アルミニウムを用いてのクロマトグラフィーによっても赤黄色の油が副反応生成物としてえられる。これから常法によって合成された2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンの融点は次に示す3,4,5,6-テトラメトキシフタルアルコールアルデヒドの2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンの融点とは異なるが、その元素分析値より判断すると、ここにえられた油状の副反応生成物はテトラメトキシフタルアルデヒドアルコールと考えられる。2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン、赤い針状結晶(エタノールより)：分析 実測値 C 49.94 ; H 4.82 ; N 13.96, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_8$ (436.4)として 計算値 C 49.54 ; H 4.64 ; N 12.84。

67. 3,4,5,6-テトラメトキシフタルアルデヒドアルコール

XLIV 515mg を二酸化マンガ 2.5g と共にエーテル 500cc の中で機械的に室温でふりまぜる。5時間ふりまぜた後混合物を濾過しエーテルを蒸発させ、残渣とエタノール 10cc にとかし、2,4-ジニトロフェニルヒドラジン 600mg を濃硫酸 6cc と水 20cc との混合物にとかしたものを加えて24時間放置し、沈澱(2,4-ジニトロフェニルヒドラジン)を濾別し、その量から収率を計算する：64,4%。

2,4-ジニトロフェニルヒドラジン、赤い針状結晶、融点 161—162° (アルコールより)。

分析 実測値 C 50.08 ; H 4.80 ; N 12.91。
 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_8$ (436.4)として 計算値 C 49.54 ; H 4.64 ;
 N 12.84。

68. 3,4,5,6-テトラメトキシフタルアルデヒド酸
(XXXII)

XLIV 516mg をベンゼン 40cc と四塩化炭素 120cc との混合物にとかし、N-ブromこはく酸イミド 1.06g (3モル)と共に 600W 電球で照射しながら15分間還流下に加熱する。混合物を冷却後濾過し、濾液を真空中で濃縮する。残渣を水 100cc と共に1時間水浴上に温め、混合物を濾過したのちクロロホルムで抽出する。クロロホルム層を炭酸水素ナトリウム溶液で抽出し、乾燥し、濃縮すると 124mg のXLIV が回収される。炭酸水素ナトリウム溶液を酸性にしクロロホルムで抽出して 240mg のXXXII をえた。融点 97.5—98.5°, 収率 68%。

69. 2,3,-ジメトキシ-5-アセトキシ-5,8,9,10-テトラヒドロナフトキノ-ン-(1,4)(XLV)

XXXVI 0.42g と1-アセトキシブタジエン-(1,3) 0.55g とを24時間無水エタノール中に放置し、ついで溶剤を減圧で、かつ 30° をこえない様にして追出し、残渣をすばやくメタノールから再結晶する； 0.35g(50%), 無色の針状結晶, 融点 86°。

8. ポリメトキシフタリドからポリメトキシフタルアルデヒド酸の合成^{*)}

ポリメトキシフタリドの3位をN-ブromこはく酸イミドで臭素化し、生成物を加水分解して対応するポリメトキシフタルアルデヒド酸とする反応の条件を検討し、試薬を等モル用いれば、従来の見解に反して一般に収率よく目的を達しうることを認めた。この場合に核置換等は認められる程度にはおこらないことをたしかめた。N-ブromこはく酸イミドを過剰に用いると対応するフタル酸が相当量生成する。3,4,5-トリメトキシフタルアルデヒド酸は固体の場合には真のアルデヒド酸として存在するが、二種の異った結晶をつくり、その内融点の高い方のみが沃化メチルマグネシウムと反応して3-メチル-4,5,6-トリメトキシフタリドをあたえた。このアルデヒド酸はクロロホルム溶液中では3-オキシフタリド型の構造をとることを赤外線吸収スペクトルによって確かめた。

ポリメトキシフタリドは、これと沃化メチルマグネシウムとの Grignard 反応でえられる3-メチルフタリドがポリメトキシ-*o*-ジアルベンゼン合成の出発物質となるので興味深い化合物である。Edwards, Perkin および Stoye はメコニンを稀硫酸の中で二酸化マンガンを酸化してオピアン酸をえた。⁴⁸⁾ しかし酸化を正確に制御することは困難である。Stevens および Robertron⁶⁴⁾ は5,6-メチレンジオキシフタリドを酸化鉛あるいはクロム酸で酸化して4,5-メチレンジオキシフタルアルデヒド酸としようとしたが望ましい結果はえられなかった。フタリド環はアルカリ性溶液の中では開いているから酸化をアルカリ性で一層うまく行うことができる。強くアルカリ性の溶液の中では酸化によってまず生じたフタルアルデヒド酸がカニツェロ反応によってフタル酸とフタルコール酸、すなわち出発物質とに不同変化をしようと

分析 実測値 C 59.82; H 5.69. C₁₄H₁₀O₆(280.3) として計算値 C 59.82; H 5.76。

70. XLVの芳香化

XLV 300mg をエタノール 50cc の中で5時間湯浴上に熱する。エタノールを回収し、残渣をエタノールから再結晶すると2,3-ジメトキシナフトキノ-ン-(1,4)240mg を黄色の針状結晶としてうる。融点 116°(文献⁶³⁾115°)。

分析 実測値 C 66.25; H 4.87. C₁₂H₁₀O₄(218.2) として計算値 C 66.05; H 4.87。

71. 2,3-ジメトキシナフトキ-ン-(1,4)

(a) XXXVI 0.84g と1-アセトキシブタジエン 1.12g とを無水エタノール 30cc 中で5時間還流する。エタノールを追出すと黄色の針状結晶として0.9g(80%)の目的物が析出する。融点 116°, 70. の標本と混融しても降下しない。

(b) XXXVI 10.42g と1-エトキシブタジエン-(1,3) 0.5g とを無水アルコール中に24時間室温に放置し、混合物に水を加えると、やがて黄色の針状結晶, 0.1g, 融点 115°。(a)の標本と混融しても降下しない。

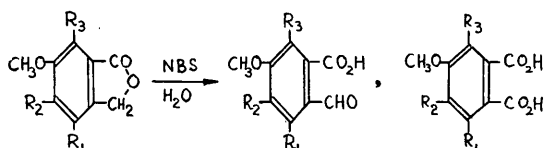
する傾向があるけれども⁶⁵⁾、フタリドを弱アルカリ性でフタルアルデヒド酸に酸化することに容易であろう。たとえば Blair, Brown および Newbold⁶⁰⁾はメコニ、あるいは5,6,7-トリメトキシフタリドとジメチルアニリンとから室温でアルコール中で2-オキシメチル-5,6-ジメトキシ- 或は2-オキシメチル-4,5,6-トリメトキシ安息香酸ジメチルアミドをえ、これを氷酢酸中低い温度でクロム酸酸化し、生成物を稀塩酸で加水分解してオピアン酸あるいは4,5,6-トリメトキシフタルアルデヒド酸をおよそ40%の収率で合成した。一方 *o*-フタルアルデヒド酸は3-ブromフタリドを水で加水分解しても容易に合成される。この3-ブromフタリドはフタリドを高い温度で直接臭素化する⁶⁶⁾、又は四塩化炭素中で N-ブromこはく酸イミド (以下 NBS と記す) で処理して⁶⁵⁾良い収率で合成することができる。ポリメトキシフタリドの合

*1) 要点は Bull. Chem. Soc. Japan, 32, No.12 (1959) に発表した。

に成は、高い温度(135—150°)で直接臭素化するときには発生する臭化水素が、ただちにメトキシ基を開裂させるおそれがあるので、NBSを使う方法の方が適している様に考えられる。BrownおよびNewbold⁴⁹⁾はこのNBSを使う方法で *m*-オビアン酸および4,5-メチレンジオキシフタルアルデヒド酸をそれぞれ対応するフタリドから良い収率で合成したが、この反応はメコニンの様に置換されやすい位置をもっているフタリドには一般に応用しえないとのべている⁵⁰⁾。前に4,5,6,7-テトラメトキシフタリドのNBSとの反応をおこなったとき⁵¹⁾に、4,5,6-トリメトキシフタリドに文献記載の条件にしたがってほぼ2モルのNBSを作用させてみたが、希望するアルデヒド酸を単離することはできなかったけれども、そ

フタル酸(XLVII)をえた。この構造は元素分析、加熱したときに無水物をつくることならびに赤外線吸収スペクトル⁵²⁾によって確めた。

フタリド XXVII から、1モルのNBSを作用させ、ついで生成物を加水分解して3,4,5-トリメトキシフタルアルデヒド酸(XXXII)を77%の収率で合成することができた。2倍量のNBSを使用すると、加水分解したのちに主生成物として、3,4,5-トリメトキシフタル酸(XLVII)、副生成物として少量のXLVIが生じた。この様な方法で合成したアルデヒド酸 XLVI は水溶液からは大部分 129° で熔ける針状結晶として、又エタノール(無水)やクロロホルムからは大部分 135° で熔ける針状結晶として折出する。両方の結晶は外観がことなる

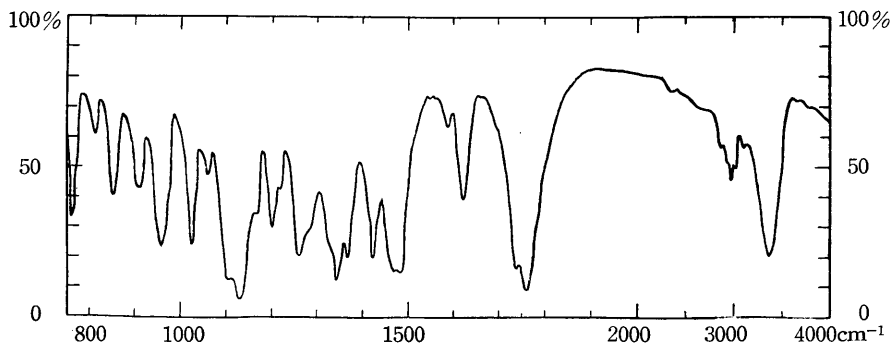


XXVII : $R_1=R_2=OCH_3, R_3=H,$	XLVI : $R_1=R_2=OCH_3, R_3=H,$	XLVII : $R_1=R_2=OCH_3, R_3=H,$
XXXI : $R_1=R_2=R_3=OCH_3,$	XXXII : $R_1=R_2=R_3=OCH_3,$	XLVIII : $R_1=R_2=R_3=OCH_3,$
IL : $R_1=R_2=H, R_3=OCH_3,$	L : $R_1=R_2=H, R_3=OCH_3,$	LI : $R_1=R_2=H, R_3=OCH_3,$
LII : $R_1=R_3=H, R_2=OCH_3,$	LIII : $R_1=R_3=H, R_2=OCH_3,$	LIV : $R_1=R_3=H, R_2=OCH_3,$
LV : $R_1=H, R_2=R_3=OCH_3,$	LVI : $R_1=H, R_2=R_3=OCH_3,$	
LVII : $R_1=R_2=OCH_3, R_3=CH_3,$	LVIII : $R_1=R_2=OCH_3, R_3=CH_3,$	

の際には反応をそれ以上検討はしなかった。4,5,6,7-テトラメトキシフタリド(XXXI)の場合には前にのべた様に1モルのNBSを使ってアルデヒド酸を85%の収率でうることができた。そこでポリメトキシフタルアルデヒド酸を対応するフタリドから合成するための最適条件を見出すために、ポリメトキシフタリドとNBSとの反応を更に研究した。

XXXIを2モルのNBSで処理し、ついで生成物を水で加水分解してほぼ定量的に3,4,5,6-テトラメトキシ

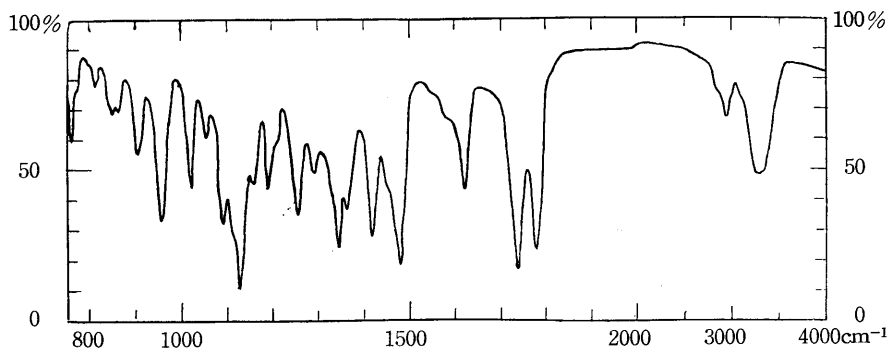
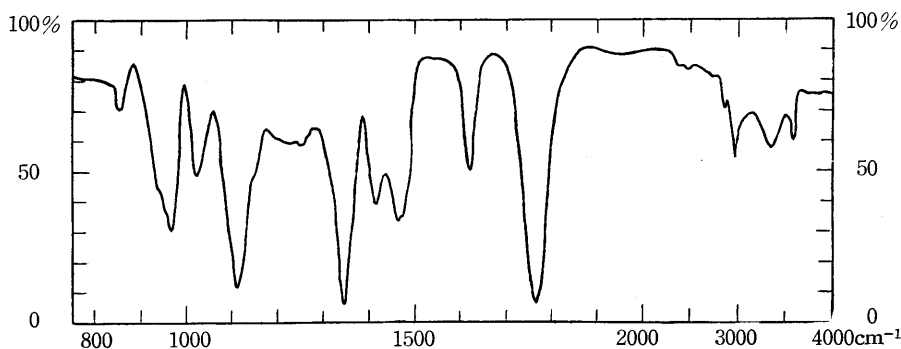
ほか、種々の溶媒へとけこむ速度がことなる——一般に融点の高い方の結晶がゆっくりとける——いるが、共に同一の2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンにあたえる。フタルアルデヒド酸はところで、よく知られている様にアルデヒド酸としてばかりではなく、条件によっては3-オキシフタリドとしても反応する。たとえばオビアン酸はアルデヒド試薬とも反応するが、またアルコールとも反応して3-アルコキシメコニンをあたえる⁶⁷⁾⁶⁸⁾。Buu-Hoiは *o*-フタルアルデヒド酸およびその核置換誘導体



第7図 3,4,5-トリメトキシ-*o*-フタルアルデヒド酸(F. 129°)のIR-吸収(KBr)

*1) 実験番号 52

*2) 赤外線吸収スペクトルは名古屋大学工学部工業有機化学教室石井義郎教授の御好意による、ここに記して厚く感謝する。

第8図 3,4,5-トリメトキシ-*o*-フタルアルデヒド酸(F. 135°)のIR吸収(KBr)第9図 3,4,5-トリメトキシ-*o*-フタルアルデヒド酸のIR-吸収(クロロホルム溶液)

は、紫外部吸収スペクトルによると、水の中ではほとんどアルデヒド酸として、またクロロホルム溶液中ではほとんど完全に3-オキシフタリドとして、更にアルコール類の中では両者の平衡混合物として存在しているものと考えた。上にえられたトリメトキシアルデヒド酸 XLVI の両結晶の吸収スペクトル(KBr中)(第7および8図)は $700\text{--}1800\text{cm}^{-1}$ 付近にある程度のちがいを示すが、両方共 *o*-フタルアルデヒド酸のスペクトル(KBr中)⁷⁰⁾ に非常によく似ている。一方この XLVI をクロロホルムに溶かしてスペクトルを測定すると(第9図)、 1768cm^{-1} にフタリド環にもとづく吸収帯を示し、又アルデヒド酸に帰属されるべき吸収帯が見出されない。したがって XLVI の二つの結晶は共に真のフタルアルデヒド酸型の構造であって、その間のちがいは結晶構造のちがいにともなくのものであり、クロロホルム溶液中ではこの場合にも3-オキシフタリド型の分子として存在するものと考えられる。

ここに記した二つのポリメトキシフタル酸、すなわち XLVII および XLVIII は2,4-ジニトロフェニルヒドラジンと反応して対応するフタル酸無水物の2,4-ジニトロフェニルヒドラジンをつくるが、その速度はフタル酸の場合に比べてはるかに速い。

Blair 等⁶⁰⁾の見舞に反してメコニン(II)も等モルの NBS を使ったときにはオピアン酸(L)をかなり良い

収率であたえ、NBS の量をますと3,4-ジメトキシフタル酸(ヘミピン酸)を相当の収率で生成する。*m*-メコニン(LII)から McRae 等³⁶⁾に従って合成した5,6,7-トリメトキシフタリド(LV)も NBS の量に応じて4,5,6-トリメトキシフタルアルデヒド酸(LVI)あるいはトリメトキシフタル酸(XLVII)をあたえた。*m*-メコニンからの*m*-オピアン酸の合成にも等モルの NBS を用いる我々の処法の方が Brown 等⁴⁹⁾の NBS を過剰に使う方法よりも良い結果をもたらした。彼等の処法を追試したところやはり*m*-ヘミピン酸(LIII)が相当に生じた。4,5,6-トリメトキシ-7-クロルメルフタリドを King 等⁵²⁾の方法で没食酸トリメチルエーテルから合成し、亜鉛末と酢酸とで4,5,6-トリメトキシ-7-メチルフタリド(LVII)に還元した。このフタリド LVII も等モルの NBS によって3,4,5-トリメトキシ-6-メチルフタルアルデヒド酸に酸化されるが、これも融点 114° と 124° の二種の結晶をつくる。この二種の結晶の間のちがいは赤外吸収スペクトルから判断して、やはり結晶構造のちがいに帰せられるものと考えられる。LVII 一分子は合計5コの活性水素原子をもっていて、過剰の NBS との反応はかなり複雑と思われるので改めて検討する。

ポリメトキシフタリドを NBS で酸化したときの結果をまとめて第三表に示す。

フタルアルデヒド酸から沃化メチルマグネシウムとの

第三表 ポリメトキシフタリドの NBS-酸化

フタリド	生成物	
	フタリド : NBS=1:1	フタリド : NBS=1:2
XXVII	XLVI, F. 129° および 135° (77%) ^{a)}	XLVII, F. 174.5° ^{b)} (31%) および LXVI (~26%)
XXXI	XXXII, F. 98.5° (85%) ^{c)}	XLVIII, F. 192.5° (87%)
II ^{d)}	L, F. 147.5° ^{e)} (81%)	LI, F. 187° ^{f)} (56%) および L (32%)
LII	LIII, F. 184° ^{g)} (48%)	LIV, F. 204° ^{h)} (28%) および LIII (55%)
LV	LVI, F. 136° ⁱ⁾ (53%)	XLVII, F. 174° (43%)
LVII	LVIII, F. 114° および 124° (50%)	

a) カッコの中は収率, b) G.Bargellini 等, Atti Acad. Lincei 21II, 146 (1912), F.174° c) 実験番号 51, d) 溶媒 ベンゼン+CCl₄ (1:1), e) 文献 48, F.150° f) 文献148, F. 87° g) 文献 49, F.187-188° h) R.G.Fargher 等, J.Chem. Soc. 119, 1724 (1921), F.202° i) 文献 49, F.136° XLVI と混融すると約 10° 降下。

Grignard 反応によって3-メチルフタリドが良い収率で合成できる²⁸⁾。他の3-アルキルフタリド一核に置換されたものもこの方法で合成することができる⁷¹⁾³¹⁾。ポリメトキシフタルアルデヒド酸、殊にオピアン酸の場合には収率がいちじるしく低下するが、これはポリメトキシアルデヒド酸がエーテルにあまり良くとけないからであろう。トリメトキシフタルアルデヒド酸XLVIの高い融点の結晶をエーテルに懸濁させて沃化メチルマグネシウムと反応させたところ、3-メチル-4,5,6-トリメトキシフタリドがえられたが、低い融点の結晶は試みた限りでは沃化メチルマグネシウムとは反応しなかった、この原因はよく判らないが、やはり結晶構造の差異にもとづくものであろう。

芳香族化合物はホルムアルデヒドと塩酸とによってクロルメチル化されるのと同じ様に、アセトアルデヒドと塩酸とによって2-クロルエチル化される⁷²⁾。ポリメトキシ安息香酸からのポリメトキシフタリドの合成は、第一の段階としてはo-位のクロルメチル化であるから、もしこれらの安息香酸がo-位でクロルエチル化されるならば、生成物としては3-メチルフタリドをあたえるであろう。この様な考のもとに汲食子酸トリメチルエーテルとアセトアルデヒド、あるいはパラアルデヒドと塩酸との反応を常圧からオートクレープ中での加圧下、常温から200°、ならびに溶媒なし、或は氷酢酸中の各種の条件で試みたが、望ましい条件は見出されなかった。

ここに合成された3,4,5-トリメトキシフタルアルデヒド酸、3,4,5,6-テトラメトキシフタル酸、3,4,5-トリメトキシ-6-メチルフタルアルデヒド酸、および3-メチル-4,5,6-トリメトキシフタリドは文献に記載されていない。

い。

この研究に要した費用の一部は昭和33年度文部省科学研究費による。ここに記して感謝の意をあらわす。

実験の部

72. メコニン (II)⁴⁸⁾

2,3-ジメトキシ安息香酸 8g, 濃塩酸 35cc および30%ホルマリン 30cc の混合物を15分間還流下に加熱する。混合物を冷却し、水を加えたとき析出した沈澱を95%アルコールから再結晶する。2.5g(30%)、無色の針状結晶、融点 101-103° (文献⁴⁸⁾102°)。

73. m-メコニン (LII)³⁶⁾

ヴェラトルム酸 50g を氷酢酸 250cc の中で40%ホルマリン 80cc と、濃塩酸 200g と共10時間 90-95° に、ついで3時間 100° に加熱する。混合物に水を加え、減圧で濃縮し、生じた沈澱を水から再結晶する。25g(47%)、無色の針状結晶、融点 155° (文献³⁶⁾155°)

74. 5,6,7-トリメトキシフタリド (LV)³⁶⁾

LII 20g を濃硫酸 10cc と濃硝酸 140cc との混合物で7-ニトロ-m-メコニン(8g)へニトロ化し、これを酢酸エチルの中で Raney-ニッケルで還元すると5,6-ジメトキシ-7-アミノフタリド (融点 181-182°, エタノール 6g を作用させると 5,6-ジメトキシ-7-ヨードフタリド (融点 169°, 酢酸より) 3.5g となる。その 3.2g をより) 6.5g をうる。このアミンの塩酸塩 5.9g を常法により亜硝酸ナトリウムでジアゾ化し、ついで汲沃カリウム 0.8g と無水メタノールからつくったカリウム

メチラート溶液の中で少量の銅ブロンズ(メルク)の存在下に12時間還流すると2.0gのLVがえられる。融点136—136.5°(水から)(文献³⁶⁾136.5—137°), 無色の針状結晶, 4,5,6-トリメトキシフタリドと混融するとおよそ10°降下する。

75. 4,5,6-トリメトキシ-7-クロルメチルフタリド³²⁾

没食子酸トリメチルエーテル10gを30%ホルマリン33ccおよび濃塩酸40ccと共に20分間還流下に加熱し, 混合物が冷えたら水を加え, 析出した沈澱をエタノールから再結晶する。収量6.5g(51%), 針状結晶, 融点85°(文献³²⁾85°)。

76. 4,5,6-トリメトキシ-7-メチルフタリド(LVII)

前述のクロルメチルフタリド5gを氷酢酸70ccと亜鉛末13.5gと共に30分間還流下に加熱し, 濾過した溶液を冷却後減圧で濃縮し, ついで水を加える。分離した沈澱をうすい酢酸から再結晶する, 4.4—4.5g(約90%), 無色の針状結晶, 融点80—82°*)。

分析 実測値 C 58.07; H 5.88, C₁₂H₁₄O₅·1/2CH₃CO₂H(268.2)として計算値 C 58.20; H 6.01。

77. 3,4,5-トリメトキシフタルアルデヒド酸(XLVI)

XXVII 4gを四塩化炭素350ccにとかし, NBS 3.2gと過酸化ジベンゾイル少量と共に500Wの電球で照射しながら1時間還流下に加熱する。その際生じたのは酸イミド濾別し, 濾液を濃縮する。残渣を水150ccと共に2時間湯浴上に温め, 混合物を熱い内に濾過し, 水溶液を徐々に蒸発させると, 黄色い針状結晶(3.3g(77%))としてXLVIが析出する, 融点128.5—129°(水より), 134—135°(クロロホルム或は無水アルコールより), 無色の針状結晶,

分析 実測値 C 55.13; H 5.11. C₁₁H₁₂O₆(240.2)として計算値 C 55.00; H 5.04。

2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン, オレンジ黄の針状結晶, 融点235—236°(95%アルコールより)。

分析 実測値 C 48.73; H 4.13; N 13.28. C₁₇H₁₆N₄O₉(420.4)として計算値 C 48.58; H 3.84; N 13.33。

78. 3,4,5-トリメトキシフタル酸

XXVII 11.2gを四塩化炭素1,000ccにとかし, NBS 18gと過酸化ジベンゾイル少量を500Wの電球で照射しながら1時間還流する。生じたのは酸イミドを濾過してのぞき, 濾液を濃縮する。残渣を水150ccと共に2時間湯浴上に熱し, 混合物を熱い内に濾過し, 濾液を放冷するとまずXLVI 3.1g(26%)が析出し, ついで母液を濃縮するとXLVII 4g(31%)がブリズム状結晶として

あらわれる。水から再結晶すると無色の針状あるいはブリズム状結晶, 融点173.5—174.5°(文献³⁷⁾174°)。IR-吸収(KBr中): 1680—1720cm⁻¹(ひろい吸収帯)。

無水物, 融点143—144°(文献³⁷⁾143°), 針状結晶(ベンゼンより)。IR-吸収(KBr中): 1724cm⁻¹および1831cm⁻¹。

無水物の2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン, 黄色の針状結晶(エタノールより), 融点254.5—256°

分析 実測値 C 49.00; H 3.73; N 13.79. C₁₇H₁₄N₄O₉(418.3)として計算値 C 48.81; H 3.37; N 13.39。

79. 3,4,5,6-テトララメトキシフタル酸(XLVIII)

テトラメトキシフタリド XXXI 1.9gを四塩化炭素30ccにとかし, NBS 2.1gと過酸化ジベンゾイル少量と共に照射しながら1時間加熱し, 混合物を上と同じ様に処理すると, 1.5gの粗結晶がえられる。これを水から再結晶すると, 無色の針状結晶1.3g(87%)をうる。融点191.7—192.30, IR-吸収(KBr中): 1690—1710cm⁻¹(ひろい吸収帯)。

分析 実測値 C 50.43; H 5.00. C₁₂H₁₄O₈(286.2)として計算値 C 50.35; H 4.93。

無水物, 融点137.5—138°(ベンゼンより), 無色の針状結晶。

分析 実測値 C 53.50; H 4.75. C₁₂H₁₂O₇(268.2)として計算値 C 53.73; H 4.51。

無水物の2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン, 融点220.5—221°(エタノールより), 黄色の針状結晶。

分析 実測値 C 48.58; H 3.86; N 12.41. C₁₈H₁₆N₄O₁₀(448.4)としての計算値 C 48.22; H 3.60; N 12.50。

80. 3,4,5-トリメトキシ-6-メチルフタルアルデヒド酸(LVIII)

LVII 2gを四塩化炭素150ccにとかし NBS 2gと過酸化ジベンゾイル少量を加えて照射下に2時間還流する。混合物を前に述べた様に処理してえられた結晶を水から再結晶すると0.98g(50%)の無色の針状結晶をうる, 融点114°これをクロロホルムから再結晶すると融点124°(針状結晶), IR-吸収(KBr中): 融点114°のもの, 1690cm⁻¹および1703cm⁻¹; 融点124°のもの, 1689cm⁻¹および1703cm⁻¹。

分析 実測値 C 56.69; H 4.88. C₁₂H₁₄O₆(254.2)として計算値 C 56.69; H 4.55。

2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン, 赤い針状結晶, 融点214°(95%エタノールと酢酸エチルとの混合物から)。

分析 実測値 C 50.02; H 3.86; N 12.84。

*1) 酸化パラジウムを用いて還元すると, 結晶溶媒を含まない融点87—88.5°のものがえられる(H.Raistrick, R.Rudman (Biochem. J. 63, 395 (1956))

$C_{18}H_{18}N_4O_9$ (434.4)として計算値 C 49.72; H 4.12; N 12.89.

81. 3-メチル-4,5,6-トリメトキシフタリド

マグネシウム片 0.50g と沃化メチル 3.0g とからつくった Grignard 試薬に融点 135° の XLVII.5g エーテル 500cc に懸濁させて氷冷下に滴下する。混合物を1時間氷冷下に、ついで更に1時間還流下に攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、2n 硫酸で分解し、水層をくりかえしエーテルで抽出する。エーテルをあわせて、水、炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮する。残渣を水から再結晶すると、無色の針

状結晶 0.75g (49%) をうる。融点 52° , 1R-吸収 (KBr中): 1756cm^{-1} .

分析 実測値 C 60.56; H 5.98. $C_{12}H_{24}O_6$ (238.2) として計算値 C 60.50; H 5.92.

82. 無水フタル酸の2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン

黄色の針状結晶 (95%エタール γ -酢酸エチルから). 融点 $280-282^\circ$.

分析 実測量 C 51.09; H 2.62; N 17.65. $C_{14}H_8N_4C_6$ (328.2) として計算値 C 51.23; H 2.46; N 17.07.

9. ポリメトキシ-*o*-ジアルベンゼンの合成ならびにこれらのナフトキノ誘導体への酸化^{*1)}

o-アセチルアシロフェノンを二酸化セレンで酸化して2-アルキルナフトキノン-(1,4) を合成する反応の条件ならびに生成物の処理法を核に置換基をもたない場合について実験的に検討し、又3-メチルフタリドから連続して途中の生成物を単離、精製することなく目的物を合成できること確めた。この方法を利用して3-メチル-6,7-ジメトキシフタリドから2-アセチル-5,6-ジメトキシプロピオフェノンをへて2-メチル-3-オキシ-7,8-ジメトキシナフトキノン-(1,4)を純粹に合成した。同様にして3-メチル-4,5,6,7-テトラメトキシフタリドから2-アセチル-3,4,5,6-テトラメトキシプロピオフェノンおよびブチロフェノンをへて2-メチル-および2-エチル-3-オキシ-5,6,7,8-テトラメトキシナフトキノン-(1,4)を合成した。この両者を純粹に精製することはできなかったが、そのままエーテル開裂をおこなってそれぞれスピノクローム・赤およびエキノクローム・Aの生成を確認し、ウニの色素をポリメトキシ-*o*-ジアシルベンゼンから合成する新しい方法の可能性を示した。更に*o*-ジアシルベンゼンからナフトキノ誘導体への酸化反応の機構を考察した。

すでに 3. にのべた様に3-メチルフタリドから*o*-ジアシルベンゼンを比較的容易に、たとえられた製品の純度があまりよくないにしても、合成することができる。この合成法は核にいくつかのメトキシ基をもつ場合にも容易に応用できるものと考えられる。一方ここに出発物質として必要な3-メチルポリメトキシフタリドの内3-メチル-6,7-ジメトキシフタリドは Simonis 等²⁶⁾ がオピアン酸の Grignard 反応ですでに古くに合成しているし、又本研究においても3-メチル-4,5,6-トリメトキシフタリド²²⁾ および3-メチ-4,5,6,7-テトラメトキシフタリド²³⁾ をそれぞれ対応するフタルアルデヒド酸から同じ方法で合成した。ところで F. Weygand の研究室において*o*-アセチルアシロフェノンをイソプロピルアルコールの中で二酸化セレンで酸化して2-アルキル-3-オキシナフトキノン-(1,4) ならびに2-アルキルナフトキノン-(1,4) のえられることが見出されているので¹³⁾、この反応を核に置換基のある場合に適用し、特にウニ色素であるポリオキシナフトキノンの合成に利用することを企てた。この種の反応をのちに置換基をもつ複雑な分子に適用する際の条件を確立するために、まず置換基のない場

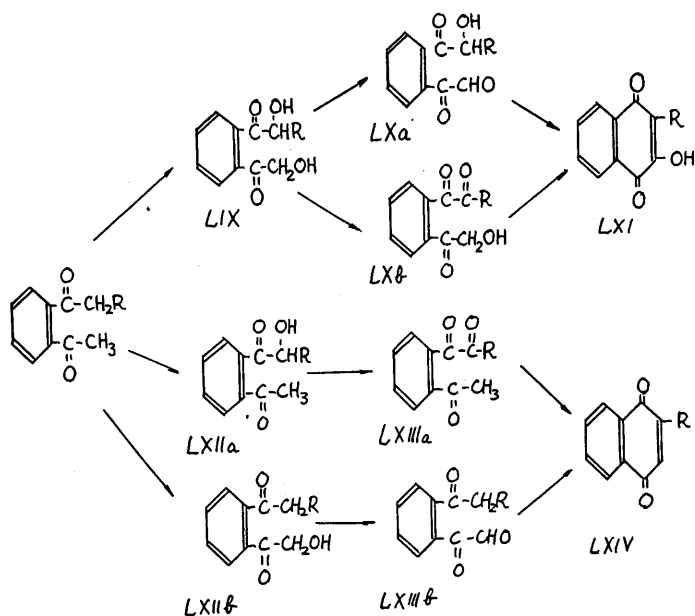
合について種種の反応条件で追試し、ほぼ満足すべき結果をえ、ことに*o*-ジアシルベンゼンを3-メチルフタリドの Grignard 反応によって合成した場合の一連の操作法を明かにした。生成物の大部分はしかしながらもっとも条件のよい場合にも、テトラロンを二酸化セレンで酸化したときの様に⁷³⁾ジキノン類と考えられる非結晶性の物質で、ナフトキノ誘導体の収率はあまり良くなかった。

この反応に際して副生成物としてえられる2-アルキルナフトキノン-(1,4)をこの反応の条件で二酸化セレンで処理したが、全然酸化されなかったので、2-アルキル-3-オキシナフトキノン-(1,4)の生成が2-アルキルナフトキノン-(1,4)を中間体として進行するのではないことは明かである。二酸化セレンは活性メチルあるいは活性メチレン基を酸化してカルビノールとし、これらについてはアルデヒドあるいはケトンに酸化される⁷⁴⁾。したがってこの場合*o*-アセチルアシロフェノンよりまずジケトンジオール (LIX) が生じ、LIX のカルビノールの一つがカルボニルに酸化され (LIXa あるいは LIXb)、ついで脱水反応によって2-アルキル-3-オキシナフトキノン-

*1) 要点は大部分 Chem. Ber. 90, 1879 (1957) F. Weygand, H. Weber, E. Maekawa に、一部分日本化学会第11年会 (1958年4月, 東京) に発表した。

*2) 実験番号 81.

*3) 実験番号 53.



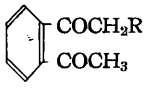
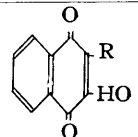
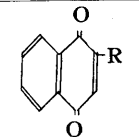
(1,4) (LXI) が生じる。一方ジケトンモノアルコール (LXIIa あるいは LXIIb) がまず生成することも、殊に一方の側鎖の酸化が何等かの理由で妨げられているときには、充分可能である。モノアルコール LXIIa および LXIIb はついでトリケトン (LXIIIa) 又はジケトンモノアルデヒド (LXIIIb) に酸化され、ついで脱水によって2-アルキルナフトキノ- (1,4) (LXIV) が生じる。出発物質が一つのアシル基と一つのアセチル基の代りに二つ共アセチル基より高級のアシル基をもっていると、ジケトンジオール LIX をへて反応が2-アルキル-3-オキシナフトキノ (LXI) へ進むことは不可能であるが、この場合にもジケトンモノアルコールをへて2,3-ジアシルナフトキノ- (1,4) へ進行することは可能である。

ところで実際にナフトキノ誘導体をこの方法で合成する場合の収率は一般にかなり悪く、しかも収率は o -ジアシルベンゼンの純度によって大きく影響されることを知った。特に3-メチルフラリド類から Grignard 反応によって合成された o -ジアシルベンゼンはきわめて不純であって、二酸化セレンによる酸化生成物は一般にカウンターカレント分配を利用してはじめて純粋のものとなることができた。一方 o -エチルアシロフェノンから純粋に合成された o -アセチルアシロフェノンを酸化した場合には比較的容易に純粋の生成物を結晶としてとり出すことができた。

まず純粋な o -ジアセチルベンゼン及び o -アセチルブチロフェノンをインプロピルアルコールの中で二酸化セレンで酸化し、生成物をカウンターカレント分配によって精製し、それぞれ2-オキシナフトキノ- (1,4) 及び2-

オキシ-3-エチルナフトキノ- (1,4) を分離した。後者の場合にはこの他オキシ基のない2-エチルナフトキノ- (1,4) も分離された。これらの場合には生成物を分液ロートを使ってくりかえし抽出しても結晶性のナフトキノ誘導体をうるることができた。ついで3-メチルフラリドの Grignard 反応によって合成されたやや不純な o -ジアセチルベンゼン、 o -アセチルプロピオフェノン及び o -アセチルブチロフェノンを同様に酸化、精製して、収率がかなり低くなるとはいえ同様の生成物を分離することができた。 o -アセチルプロピオフェノンは2-オキシ-3-メチル-ならびに2-メチルナフトキノ- (1,4) をあたえる。生成物と出発物質との関係は第四表の通りである。 o -ジアセチルベンゼンの場合には、カルボニルに

第四表 o -ジアシルベンゼンの二酸化セレンによる酸化の際の生成物

出発物質	生成物	
		
R=H	+	-
R=CH ₃	+	+
R=C ₂ H ₅	+	+

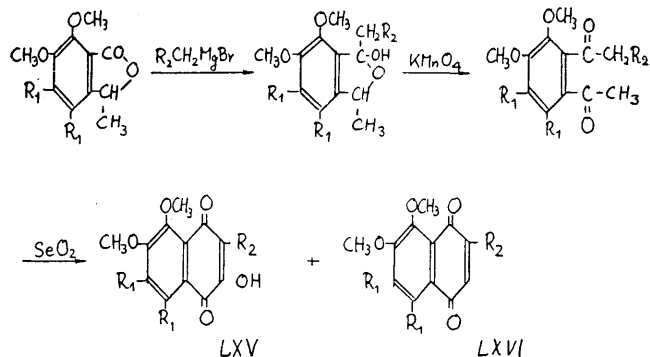
隣接する基がともにメチル基で、反応性の差がないために、一方のメチル基のみが酸化される可能性が少く、したがってオキシ基のないナフトキノはとり出される程は生じないのであろう。更にこの三種の o -アセチルアシロフェノンを3-メチルフラリドから Grignard 反応によって合成し、何等精製することなく、ただちに二酸化セレンで酸化したところ、ナフトキノ類の収率は更に低下し、かつ目的物の精製も一層困難になったが、なお同じ目的物をとり出すことができた。したがって核に置換基をもっていて、Grignard 反応以外に合成法の見出せない o -ジアシルベンゼンの場合にも、そのまま酸化してナフトキノ誘導体を導くことができるものと考えられる。

つぎに原料の都合で比較的少量に合成することのできた3-メチル-6,7-ジメトキシフラリド^{*)} および3-メチ

*1) 実験番号 28.

ル-4, 5, 6, 7-テトラメトキシフタリド^{*1)}をえらんで、これから上にのべた方法で*o*-シアシルベンゼンおよびポリメトキシナフトキノ誘導体を合成することを試みた。前者からの合成はすでに F. Weygand の研究室

る:2-アセチルテトラメトキシプロピオフェノンから2-メチル-3-オキシ-5, 6, 7, 8-テトラメトキシナフトキノン-(1, 4) および2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラメトキシナフトキノン-(1, 4); 2-アセチルテトラメトキシ



i) $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{CH}_3$

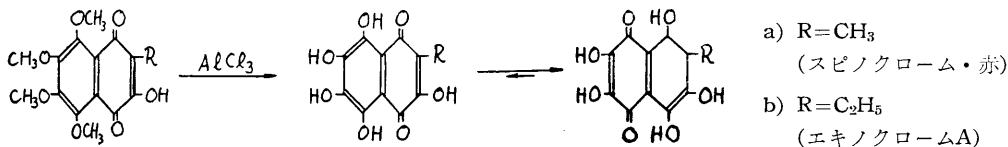
ii) $\text{R}_1 = \text{OCH}_3, \text{R}_2 = \text{CH}_3$

iii) $\text{R}_1 = \text{OCH}_3, \text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$

で行われているが²⁾、やはり Grignard 反応によって合成した2-アセチル-5, 6-ジメトキシプロピオフェノンを何等精製することなく酸化して2-メチル-3-オキシ-7, 8-ジメトキシナフトキノン-(1, 4)を結晶の形でとり出すことができた。この場合にはオキシ基のないものを単離することはできなかった。

3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラメトキシフタリドからの合成はウニの色素として天然に存在するスピノクロム・赤³⁾ およびエキノクロム・A⁴⁾等の新しい合成法を確立することを目的とするものである。この場合にも置換基が多いので、テトラメトキシ-*o*-シアシルベンゼンを蒸溜によって精製することは困難であり、Grignard 反応と過マンガン酸カリウム酸化とによって合成したものを直ちに二酸化セレンで酸化した。この場合には生成物はきわめて複雑で、アルキルオキシナフトキノン、アルキルナフトキノンおよびジキノンの他にも3-メチルフタリド、オキシフタランおよびこれらの酸化生成物なども含まれているにちがいない。そこで炭酸ナトリウム溶液に可溶の部分と不溶の部分とに分け、それぞれを酸化アルミニウム上でクロマトグラフ分離した。この様にしてえ

テロフェノンから2-エチル-3-オキシ-5, 6, 7, 8-テトラメトキシナフトキノンおよび2-エチル-5, 6, 7, 8-テトラメトキシナフトキノン-(1, 4)。これらは皆260m μ 附近に吸収極大を示す。可視部の吸収はひろい巾をもっていて、吸収極大の位置ははっきりしない。これは、この様にしてえられた標本がなお相当不純なためと思われる。テトラメトキシナフトキノンを純粋にうることはできなかったので、不純のままニトロベンゼン中で塩化アルミニウムと共に加熱し、反応混合物を高真空で昇華することによって精製して、2-メチル-3, 5, 6, 7, 8-ペンタオキシナフトキノン-(1, 4) および2-エチル-, 3, 5, 6, 7, 8-ペンタオキシナフトキノン-(1, 4), すなわちスピノクロム・赤およびエキノクロムAをうることができた。これらの分子は実際には2, 3, 5, 6, 8-ペンタオキシ-7-アルキルナフトキノン-(1, 4)として存在するものと思われる。したがって実験操作の点では改良を加えなければならない点がお多く残っているとはいえ、ネリオキシナフトキノンを対応する*o*-シアシルベンゼンから、したがって更に対応する3-メチルフタリドから合成する可能性のあることが明かとなったわけである。



られたナフトキノ誘導体はなお融点のはっきりした結晶体ではなく、あまり純粋とは考えられないが、その他の場合との比較、炭酸ナトリウム溶液への溶解性、および元素分析値より判断してそれぞれ次のものと考えられ

実験の部

83. 2-オキシナフトキノン-(1, 4)(LXIII)

o-エチルアセトフェノンの酸化によって合成した純粋

*1) 実験番号 53.

*2) 実験番号 6

の*o*-ジアセチルベンゼン(VI)^{*1)} 1gを二酸化セレン 2gと共にイソプロピルアルコール 10ccと水 3ccとの混合物の中で3—4時間還流する。冷却したら析出したセレンを濾過して除き、溶液を濃縮し、残渣をエーテルにとかし亜セレン酸を水で洗い去る。エーテル溶液をくりかえし 2*m* NaOHで抽出し、えられた赤褐色の水溶液を酸性にすると、赤い物質 350mgが沈澱する、これを1%炭酸水素ナトリウムと酢酸エチルとの間でカウンターカレント分配(25エレメント)し、炭酸水素ナトリウム抽出液をふたたび酸性にすると2-オキシナフトキノン-(1,4) 250mgが純粋な結晶としてえられた。融点 192—195°(文献⁷⁶⁾193—195°)、確認のために、亜塩末、無水酢酸カリウムおよび無水酢酸とつかって1, 2, 4-トリアセトキシナフタリン(融点 134—137°⁷⁶⁾)およびジアゾメタンをつかって2-メトキシナフトキノン-(1,4)(融点 178—180°⁷⁶⁾)に導いた。酢酸エチル抽出液中の物質は確認できなかった。

84. 3-メチルナフトリド(IX)よりえられたVI^{*2)}より LXVIIの合成

IVよりVIをGrignard反応によって合成し、蒸溜によってできる限り精製したもの 1gより実験84に準じて LXVII 180mgをえた、融点 193—195°。実験 84のものと同様に混融しても降下しない、又 IX 1.5gより実験 10に準じてVIを合成し、生成物をエーテルで抽出したのち、エーテルを減圧で除き、残渣を直ちにイソプロピルアルコール 20ccと水 3ccとの混合物の中で二酸化セレン 2gを加えて還流し、以下同様に処理して LXVII 70mgをえた、融点 192—193°。

85. 2-メチル-3-オキシナフトキノン-(1,4)および 2-メチルナフトキノン-(1,4)

IXより合成し、蒸溜によってできる限り精製した*o*-アセチルプロピオフェノン^{*3)} 500mgをイソプロピルアルコール 5ccにとかし、二酸化セレン 0.8gを水 1ccにとかしたものと共に3時間還流する。セレンを濾別し、濾液を濃縮し、えられた残渣を酢酸エチルにとかし、溶液をくりかえし水で洗ったのち、2*n*水酸化ナトリウムで抽出する。アルカリ抽出液を2*n*硫酸で酸性にすると2-メチル-3-オキシナフトキノン-(1,4) 75mgが黄色の結晶として沈澱する。これを高真空で昇華させると融点 170—172°(文献⁷⁷⁾172—173°)を示す。酢酸エチル抽出液から溶剤を追出し、残渣を熱稀酢酸で抽出して融点102°の黄色の針状結晶をえた(2-メチルナフトキノン-(1,4)(文献⁷⁷⁾106°)。この2-メチルナフトキノンをイソプロピルアルコール中二酸化セレンと共に長時間還流したが全

く変化しなかった。

86. 2-エチル-3-オキシナフトキノン-(1,4)(LXVIII) および2-エチルナフトキノン-(1,4)(LXIX)

純粋な*o*-アセチルプロピオフェノン(VIII)^{*4)} 1gを二酸化セレン 1.5gで実験84に準じて酸化し、不純な2-エチル-3-オキシナフトキノン-(1,4)を500mgえた。これを高真空で昇華させて黄色の結晶 420mgをえた、融点 136—137°(文献⁷⁸⁾137—138)。一方これと共に2-エチルナフトキノン-(1,4)約 20mgがえられた、融点 85—87°(稀酢酸より)(文献⁷⁹⁾87—88)。

一方 IXより合成し、蒸溜によって精製した VIII^{*5)} 1gから同様にして LXVIII 300mgと LXIX 10mgを、又 IX 1.5gから連続して操作して LXVIII 170mgと LXIX 5mgをうることができた。

87. 2-メチル-3-オキシ-7,8-ジメトキシナフトキノン-(1,4)

3-メチル-5,6-ジメトキシナフトリド^{*6)} 1.8gをエーテル 150ccにとかし、これを臭化エチル 1.2gとマグネシウム片 0.35gとからつくった Grignard 試薬にはげしくかきまぜながら滴下する、混合物を30分間かきまぜながら還流したのち冷却し、硝酸マグネシウム六水和物3gを水 50ccにとかしたもので加水分解し、エーテルを減圧、低温でのぞき、残った水溶液をかきまぜながら過マンガン酸カリウム 1gの水溶液で室温で酸化する。混合物を濾過し、二酸化マンガンおよび水素をそれぞれエーテルでよく抽出する。エーテル抽出液を乾燥し、濃縮すると黄色の油 1.7gが残る。この油(不純な2-アセチル-5,6-ジメトキシプロピオフェノン)をイソプロピルアルコール中二酸化セレン 1.6gで酸化し、生成物を1%炭酸水素カリウム溶液と酢酸エチルとの間でカウンターカレント分配を行って、水層を酸性にすると美しい黄色の針状結晶が約 100mgえられた。これを高真空、130°で昇華させると、融点 195—197°を示す。

分析 実測値 C 62.98; H 4.97; OCH₃ 25.23, C₁₃H₁₂O₆(248.2)として 計算値 C 62.90; H 4.87; OCH₃ 25.01。

88. 2-メチル-および2-メチル-3-オキシ-5, 6, 7, 8-テトラメトキシナフトキノン-(1,4)(LXX)

臭化エチル 2.2gとマグネシウム片 0.48gとからつくった Grignard 試薬に3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラメトキシナフトリド(XXXIII)^{*7)} 2.32gを乾燥エーテル 50ccにとかした溶液を徐徐に滴下する。混合物を30分間かきまぜながら加熱し、冷却してから、硝酸マグネシウム六

*1) 実験番号 6

*2) 実験番号 10

*3) 実験番号 11

*4) 実験番号 9

*5) 実験番号 12

*6) 実験番号 24

*7) 実験番号 52

水和物 3g を水 50cc にとかした溶液で加水分解し、エーテルを減圧、低温でのぞき、残った水溶液をかきまぜながら、これに過マンガン酸カリウム 1g の濃水溶液を滴下し、混合物をエーテルで抽出する。エーテル溶液を乾燥して濃縮すると黄色の油 2.3g (不純な 2-アセチル-3,4,5,6-テトラメトキシプロピオフェノン) が残る。これをイソプロピルアルコール 30cc にとかし二酸化セレン 1.6g を水 3cc にとかしたものと共に 6 時間還流する。混合物を濾過し、濾液を縮濃し、残渣をエーテルにとかし、水でよく洗う。エーテル溶液を濃縮し、残渣を酢酸エチルにとかし、5% 炭酸ナトリウム溶液で抽出した^{*)}。酢酸エチル溶液を乾燥、濃縮し、残渣をベンゼンにとかし酸化アルミニウム (Brockmann) を使ってクロマトグラフ分離し、ベンゼン-クロロホルム (1:1) で展開すると、黄色の固体約 20mg と赤い油約 100mg とがえられた。黄色の固体は明確な融点を示さず、これ以上精製することはできなかったが、不純な 2-メチル-5,6,7,8-テトラメトキシナフトキノ-ン(1,4)と考えられる、 λ_{\max} 260m μ (酢酸エチル)。

分析 実測値 C 62.50; H 5.91. $C_{15}H_{16}O_6$ (292.3) として計算値 C 61.63; H 5.52.

赤い油 (λ_{\max} 255-265m μ (広い吸収帯))は恐らくジキノ-ンであろう。一方炭酸ナトリウム溶液を塩酸酸性にし、酢酸エチルで抽出したところ、黄色の固体約 20mg がえられた。長期間冷蔵庫中に放置すると結晶の成長が認められたが、なお明確な融点を示す程に精製することはできなかった。これは炭酸ナトリウム溶液に溶けて赤色になる。不純な 2-メチル-3-オキシ-5,6,7,8-テトラメトキシナフトキノ-ン (LXVIII) と考えられる、 λ_{\max} 260m μ および 297-298m μ 。

分析 実測値 C 58.95; H 5.62. $C_{15}H_{16}O_7$ (308.3) として計算値 C 58.43; H 5.23

89. スピノクロム・赤

88. にえられた LXVIII と考えられる物質 15mg をクロルベンゼン 10cc にとかし、塩化アルミニウム 150mg と共に 2 時間還流する。反応混合物を氷水と共に振って過剰の塩化アルミニウムを分解し、エーテルで

抽出し、抽出液からエーテルおよびクロルベンゼンを減圧下に除く。残渣を高真空 (0.005mm) で 2 回昇華させる。赤色の針状結晶 (3.7mg), 常圧では 285-290° で昇華する (文献^{*)} 285-290°)。

分析 実測 C 52.15; H 3.29. $C_{11}H_8O_7$ (252.2) として計算値 C 52.38; H 3.20.

90. 2-エチル-および2-エチル-3-オキシ-5,6,7,8-テトラメトキシナフトキノ-ン(1,4) (LXIX)

臭化-*m*-プロピル 1g とマグネシウム片 0.19g とからつくった Grignard 試薬と, XXXIII とから実験 88 と同じ様に反応をおこない、生成物を硝酸マグネシウム六水物 1.65g の溶液で加水分解したのち過マンガン酸カリ 0.05g で酸化して黄色の油 1.3g (不純な 2-アセチル-3,4,5,6-テトラメトキシプロピオフェノン) をえた。これを 30cc のイソプロピルアルコール中二酸化セレン 1.2g で酸化した。混合物を前と同じ様に処理して、炭酸ナトリウム溶液に不溶性の生成物として約 2mg の黄色の針状結晶、融点 39-41°, λ_{\max} 260m μ (酢酸エチル) と約 50mg の赤黄色の油をえた。黄色の結晶は恐らくは不純な 2-エチル-5,6,7,8-テトラメトキシナフトキノ-ン(1,4)であり、赤黄色の油はジキノ-ンであろう。一方炭酸ナトリウム溶液に可溶性の生成物として約 10mg の黄色の固体をえた、 λ_{\max} 260m μ および 297-298m μ , (可視部の吸収極大の位置ははっきりしない)。おそらくは不純な 2-エチル-3-オキシ-5,6,7,8-テトラメトキシナフトキノ-ン(1,4) (LXIX) であろう。

91. エキノクロム A

前述の LXIX と考えられる物質 10mg をクロルベンゼン 10cc にとかし塩化アルミニウム 150mg と 2 時間還流する。混合物を氷水で処理し、エーテルで抽出し、抽出液からエーテルおよびクロルベンゼンを減圧でのぞき、残渣を高真空 (0.001mm) で昇華させて微量の赤黄色の針状結晶をえた。融点 217-220° (分解) (文献^{*)} 220° (分解)。 λ_{\max} 533m μ , 498m μ , 460m μ , (クロロホルム), (文献^{*)} λ_{\max} 533m μ , 497m μ , 462m μ (クロロホルム))。

本研究は Gr. F. Weygand 教授 (Berlin-Chorlotten-berg, 現在 München) の御指導と御鞭撻のもとに行ったものであって、ここに記して心から感謝の意をあらわす次第である。なお研究に当たった大半の期間奨学金を提供されたドイツ連邦共和国政府およびベルリン市政府に厚く感謝する。又この研究は Tübingen 大学理学部化学教室ならびに Berlin-Charlottenburg 工業大学理学部有機化学教室の方々の御協力と友情によってえられたところが大きい。この点についても心から感謝する。

*1) カウンターカレント分配によつては望ましい結果はえられなかつた。

文 献

- 1) McMunn, *Quart. J. Microsc. Sci.* **25**, 469 (1885).
- 2) E. Lederer, R. Glaser, *Compt. rend.* **207**, 454 (1938).
- 3) 黒田, 大嶋, *Proc. Imp. Acad.* (Tokyo) **16**, 214 (1940).
- 4) E. Lederer, *Biochem. et Biophys. Acta* **9**, 92 (1952).
- 5) L. F. Fieser, *J. Amer. Chem. Soc.* **61**, 1611 (1939).
- 6) M. Hartmann, O. Schartau, R. Kuhn, K. Wallenfels, *Naturwiss.* **27**, 433 (1933).
- 7) H. J. Bielig, P. Dohrn, *Z. f. Naturfrschg.* **5b**, 316 (1950).
- 8) R. Kuhn, K. Wallenfels, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **72B**, 1407 (1939).
- 9) R. Kuhn, K. Wallenfels, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **74B**, 1594 (1941).
- 10) K. Zahn, P. Ochwat, *Ann. Chem.* **462**, 72 (1928).
- 11) K. Wallenfels, A. Gauhe, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **76B**, 325 (1943).
- 12) 黒田, *J. Sci. Research. Inst.* (Tokyo) **46**, 188 (1952).
- 13) F. Weygand, H. Weber, G. Eberhard, *Angew. Chem.* **66**, 680 (1954).
- 14) R. Riemenschneider, *Gazz. chim. ital.* **77**, 607 (1947).
- 15) W. Winkler, *Chem. Ber.* **81**, 256 (1948).
- 16) R. Riemenschneider, C. Weygand, *Monatsh.* **86**, 201 (1955).
- 17) S. Gabriel, A. Neumann, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **26**, 951 (1893).
- 18) E. C. Cline, R. Reid, *J. Amer. Chem. Soc.* **49**, 3155 (1927).
- 19) W. F. Beech, *J. Chem. Soc.* **1954**, 1287.
- 20) H. Voss, *Z. mikroskop. anatom. Forschg.* **49**, 51 (1941).
- 21) H. Pauksch, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **17**, 768 (1884).
- 22) A. Wacker, *Eng. Pat.* 493 196 (1938).
- 23) G. O. Schenk, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **77B**, 661 (1944).
- 24) K. F. Armstrong, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1650.
- 25) E. A. Braude, A. G. Brook, R. R. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3569.
- 26) U. Eisner, R. R. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1955**, 3753.
- 27) R. Wegscheider, *Monatsh.* **3**, 350 (1882).
- 28) H. Simonis, E. Marben, E. Mermod, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **38**, 3981 (1905).
- 29) E. Hope, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **105**, 2103. (1914).
- 30) H. J. Teuber, G. Jellinek, *Chem. Ber.* **85**, 99 (1952).
- 31) H. J. Teuber, W. Bau, *Chem. Ber.* **86**, 1036 (1953).
- 32) H. J. Teuber, W. Rau, *Chem. Ber.* **86**, 1495 (1953).
- 33) H. J. Teuber, N. Götz, *Chem. Ber.* **87**, 1236 (1954).
- 34) H. J. Teuber, G. Staiger, *Chem. Ber.* **88**, 802 (1955).
- 35) H. J. Teuber, G. Staiger, *Chem. Ber.* **87**, 1251 (1954).
- 36) J. A. McRae, R. B. Van Order, F. H. Griffith, Th. E. Habgood, *Canadian J. Chem.* **29**, 482 (1951).
- 37) J. Blair, G. T. Newbold, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3935.
- 38) R. L. Alimchandani, *J. Chem. Soc.* **125**, 540 (1924).
- 39) A. N. Meldrum, P. H. Parikh, *Proc. Indian Acad. Sci.* **1A**, 931 (1935).
- 40) G. B. Whally, *J. Chem. Soc.* **1951**, 3229.
- 41) C. Grundman, G. Weise, *Chem. Ber.* **84**, 684 (1951).
- 42) W. Deuschel, *Helv. Chim. Acta* **34**, 2401 (1951).
- 43) 生態等, 高峰研究所年報 **3**, 6 (1951).
- 44) A. N. Meldrum, P. H. Parikh, *Proc. Indian Acad. Sci.* **1A**, 439 (1935).
- 45) C. V. Wilson, *Org. Reactions* **9**, 332 (1957).
- 46) J. Kleinberg, *Chem. Revs.* **40**, 381 (1947).
- 47) Beilsteins Handbuch d. org. Cgem. Bd. 10, 218, Bd. 17, 310.

- 48) G. A. Edwards, W. H. Perkin, F. W. Stoye, *J. Chem. Soc.* **127**, 195 (1925).
- 49) J. J. Brown, G. T. Newbold, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4397.
- 50) J. Blair, J. J. Brown, G. T. Newbold, *J. Chem. Soc.* **1955**, 708.
- 51) R. L. Alimchandani, A. N. Meldrum, *J. Chem. Soc.* **117**, 969 (1920).
- 52) F. E. King, T. J. King, *J. Chem. Soc.* **1942**, 726.
- 53) Y. Hirshberg, D. Lavie, E. D. Bergmann, *J. Chem. Soc.* **1951**, 1030.
- 54) J. C. Badhaw, K. V. Venkataraman, *Org. Synth.* **14**, 40 (1934).
- 55) W. Baker, C. Jukes, M. Subrahmayam, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1681.
- 56) W. Baker, H. A. Smith, *J. Chem. Soc.* **1931**, 2542.
- 57) J. Herzig, J. Pollak, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **36**, 661 (1903).
- 58) W. Baker, R. I. Savage, *J. Chem. Soc.* **1938**, 1602.
- 59) K. Wallenfels, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **75B**, 750 (1942).
- 60) J. Attenburrow, A. F. B. Carmeron, J. H. Chapman, R. M. Evans, B. A. Hearn, A. B. A. Jansen, T. Walker. *J. Chem. Soc.* **1952**, 1104.
- 61) C. F. Allen, A. Bull, *Org. Synth.* **22**, 37 (1942).
- 62) W. Flaig, *Ann.* **568**, 1 (1950).
- 63) L. F. Fieser, *J. Amer. Chem. Soc.* **48**, 2930 (1926).
- 64) T. S. Stevens, M. C. Robertson, *J. Chem. Soc.* **1927**, 2790.
- 65) G. H. Beckett, C. R. A. Wright, *J. Chem. Soc.* **29**, 281 (1876).
- 66) R. L. Shriner, F. J. Wolf, *Org. Synth.* Coll. Vol. **3**, 737.
- 67) A. Kirpal, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **60**, 382 (1927).
- 68) W. M. Radionow, A. M. Fedorowa, *Ber. dtsh. Chem. Ges.* **59**, 2949 (1826).
- 69) Buu-Hoi, Lin-Che Kin, *Compt. rend.* **209**, 221, 346 (1938), **212**, 242, 268 (1941).
- 70) DMS-Karte, S-Karte Nr. 3423.
- 71) E. Mermod, H. Simonis, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **41**, 982 (1907).
- 72) R. Quelet, *Bull. soc. chim. France* [V] **7**, 199 (1940).
- 73) F. Weygand, I. Frank, *Chem. Ber.* **84**, 591 (1951).
- 74) F. Klages, *Lehrbuch der organischen Chemie*, II, 316 (1954).
- 75) L. F. Fieser, *J. Amer. Chem. Soc.* **48**, 2830 (1926).
- 76) L. F. Fieser, J. T. Dunn, *J. Amer. Chem. Soc.* **59**, 1016 (1937).
- 77) R. J. Anderson, M. S. Newman, *J. Biol. Chem.* **103**, 405 (1933).
- 78) O. Kruber, W. Schade, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **69**, 1729 (1936).
- 79) S. C. Hooker, *J. Amer. Chem. Soc.* **58**, 1174 (1936).

(昭和34年8月13日受理)