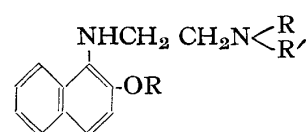


1-diethylaminoethylamino-2-methoxynaphthalene (V) 1-amino-2-methoxynaphthalene 10 g をトルオール 32 cc にとかし、此れにナトリウムアミド 2.3 g を加え更に diethylaminoethylchloride 7.8g を加えて、湯浴上で 70°C にて 30 分間加熱する。後更に 2~2.5 時間油浴上で 130~140°C で加温、反応終了後水中に除々に反応物を注入し、エーテルにて抽出し、炭酸カリにて乾燥後乾燥塩酸ガスを導入して析出した結晶を濾取し、エーテルにて洗滌して乾燥すると粗製塩酸塩 14.6 g を得る、理論量の 82%、此れをアルコール、アセトン混液より再結晶すると白色板状晶を得る。Fp 178~180°。ピクラー特褐色柱状晶 Fp 145~145.5°C。分析値 $C_{23}H_{27}N_5O_8$ 計算値 N 13.97 実験値 N 13.85。

Table 1

構造式			塩酸塩 融点	ピクラー特		
R	R'			融点	N 分析値	
					理論値	実験値
CH ₃	CH ₃	IV	206 ~ 209°	187 ~ 188°	14.79	14.81
CH ₃	C ₂ H ₅	V	178 ~ 180°	145~145.5°	13.97	13.85
C ₂ H ₅	CH ₃	VI	201 ~ 203°	129.5~130.5°	14.37	14.43
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	VII	200.5~201.5°	126.5~127.5°	13.59	13.48
n-C ₄ H ₉	CH ₃	VIII	139 ~ 140°	110 ~ 111°	13.59	13.52
n-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	IX	163~164.5°	66.5~67.5°	12.89	12.67
iso-C ₅ H ₁₁	CH ₃	X	117 ~ 120°	113.5~114°	13.23	13.28
iso C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅	XI	143~144.5°	74 ~ 75.5°	12.56	12.75



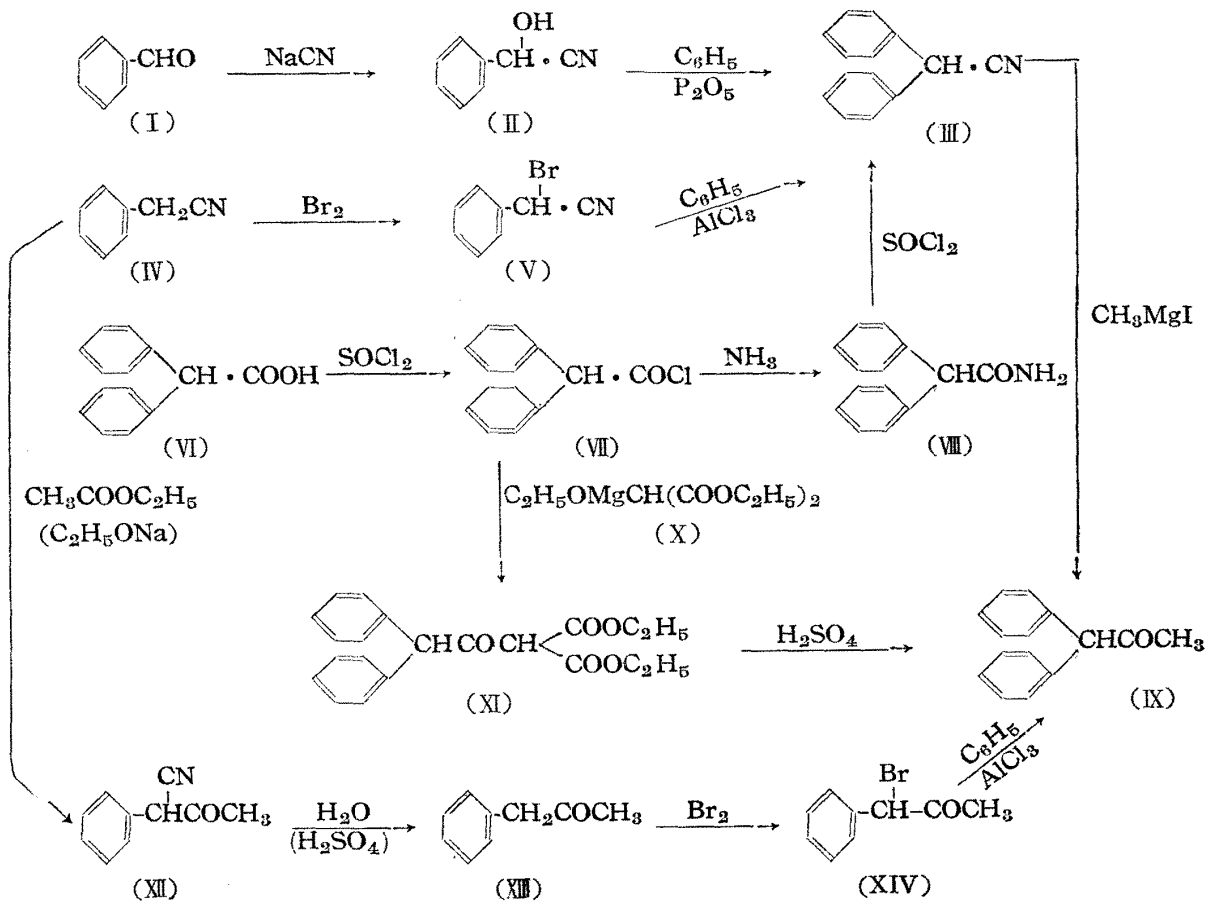
千田重男, 兼松 顕, 本多 真 : ジフェニルアセトンの合成

Shigeo Senda, Ken Kanematu and Makoto Honda : Synthesis of
Diphenyl Acetone.

最近鎮痛, 鎮痙, 鎮静剤等の合成医薬品中にジフェニル基を有する化合物が次々に見出されて参つたが, 著者達はこれら医薬品の間原料として今後利用面が拡大されると考えられる diphenyl acetone の合成法につき種々検討を試みた。

今 diphenyl acetone の合成法を大別すると, 次の 4 法が考えられる。

- (1) diphenyl acetonitrile にグリニヤール試薬 ($CH_3Mg I$) を作用させる方法。
- (2) diphenyl acetyl chloride に ethoxy magnesium malonic ester を作用する方法。
- (3) phenyl acetone にベンゼンを縮合する方法。
- (4) diphenylmethane にアセチル基を導入する方法。



先ず (1) の合成法については、原料の diphenyl acetonitrile の合成につき種々検討を行った。1906年 Bucherer 等¹⁾ はベンツアルデヒドとシアンソーダより得られる mandel nitrile (II) を無水磷酸の存在下2倍量のベンゼンと加熱反応して diphenyl acetonitrile (III) を得ているが、その収量については記載がない。我々の追試の結果は非常に低収率 (14.7%) にて余り良い合成法とは考えられない。1933年 Hoch 等²⁾ により実施された方法として次の様な合成法がある。即ち benzylnitrile (IV) のブロム化により得られる α -Bromo- α -phenyl acetonitrile を塩化アルミニウム存在下でベンゼンと縮合する方法は追試の結果収量59%にて、使用薬品が経済的な点で比較的有利な方法である。一方 diphenyl acetic acid (VI) を出発原料として、酸クロライド (VII) を経て diphenyl acetamide (VIII) を得、これをチオニルクロライドで脱水する方法は殆んど定量的に目的物質 (III) が得られ、原料の diphenyl acetic acid (VI) もベンツアルデヒドより好収量で合成出来るので、最も合理的な diphenyl acetonitrile の合成法と考えられる。ここで得られた diphenyl acetonitrile (III) をグリニヤール試薬 (CH_3MgI) と反応後、加水分解を行えば diphenyl acetone (IX) を48.7%の収量で得られた。

(2) の合成法では先に原料に使用した diphenyl acetic acid (VI) をチオニルクロライドで酸クロライド

1) Bucherer, Grolee: Ber. 39, 1224 (1906)

2) Hoch, Compt. rend. 197, 770 (1933)

3) "Org. Syntheses., Col. 1, 224.

(VII) とし、これをクロルベンゼン中に溶解しておき、別に合成した⁴⁾ ethoxy magnesium malonic ester (X) のクロルベンゼン溶液を添加反応する。この反応生成物(XI)を加水分解すれば2モルの炭酸ガス及びアルコールを脱離して、diphenyl acetone (IX)を得る。この方法は収量 82% で進行し、優れた合成法であるが大規模な製造法としては一寸困難な点もある。

(3)の合成法は phenyl acetone (XIII) を原料とする方法である。即ち benzyl nitrile (IV) と酢酸エチルとをナトリウムエチラートの存在下で縮合して α -phenyl aceto acetonitrile (XII) を得⁵⁾、これを硫酸にて加水分解すると好収量で phenyl acetone (XIII) が得られる⁶⁾、この (XIII) 物質を前述と同様な方法でブロム化した後、塩化アルミニウムの存在下ベンゼンを縮合すれば、収量 69% にて diphenyl acetone (IX) を得られる。この方法も比較的安価な原料薬品にて合成出来るので、捨て難い方法と考えられる。

最後に (4) の合成法は diphenyl methane が容易に得られるので、このメチン基に直接アセチル基を導入することが出来れば非常に有利な合成法と考えられるが、我々が実施した各種脱水剤の添加によるアセチル化反応は何れも成功しなかつた。

なおここに得られた diphenyl acetone は bp₃ 142~148°, mp 47° の蒸溜可能な低融点結晶であるが、長時間放置すると安定な mp 61° の結晶に変化する。この mp 61° の結晶を再び蒸溜すると mp 47° の結晶に復帰する事は興味ある事実である。

終りに臨み研究の機会を与えられた学長宮道悦男博士に深謝する。

実 験 の 部

Diphenyl acetonitrile (III) (a) ベンツアルデヒド 15g, 濃厚酸性亜硫酸ソーダ水溶液 50 cc より得たる附加化合物をよく吸引濾過し、少量の水で洗滌後水を加えて濃粥状となし之れにシャンソーダ 12g の 30% 水溶液を加えて攪拌すれば、結晶は溶解して mandel nitrile (II) の油状物が析出する。この油状物質に 30g のベンゼン、15g の無水燐酸を加えて水浴上 5 時間加熱還流する。反応後水を加えて無水燐酸を分解後ベンゼン抽出し、ベンゼンを乾燥後溜去し、残溜物を減圧蒸溜する。bp₅ 185° にて溜出物を 50% アルコール水溶液より再結晶。淡黄針状晶 mp 73-74°, 収量 4g (14.7%)

(b) 四頸コルベンに攪拌器、空気冷却器(先端に CaCl₂ を附す)、温度計及び滴下ロートを装置する。この反応コルベンに benzylcyanide (IV) 23.4g を入れ 105—106° に加熱攪拌しつつ、ブローム 35.2g を約 1 時間の間に滴下しブローム水素が発生しなくなるまで加熱する。反応後内容物を 20g の乾燥ベンゼンと共に分液ロート中に貯える。これは α -bromo- α -phenyl acetonitrile (V) のベンゼン溶液である。次に乾燥ベンゼン 74g と乾燥塩化アルミニウム 26.7g の混合物中に攪拌下、前述の (V) 物質ベンゼン溶液を滴下(滴下時間 2 時間)し、滴下後更に 2 時間煮沸反応後 1 夜放置する。次に濃塩酸 20 cc と水 200g の混合物中に反応物を注ぎ込みベンゼン層を分離後水及び飽和重曹水にてよく洗滌、乾燥後分溜する。bp₅ 185° にて得られた粗生成物を 50% アルコールより再結晶。無色綿状結晶、mp 74° 23g (59.5%) をうる。

(c) diphenyl acetamide (VIII) 15g にチオニルクロライド 21g を加えて、90°—105° で 5 時間反応す

4) "Org. Syntheses., 25, 73.

5) "Org Syntheses., Col. II, 793.

6) "Org Syntheses., Col. II, 781.

る。反応後氷片中に注ぎ析出する黄褐色固形物を濾取, 水洗して, 50%アルコールより再結晶。無色綿状結晶, mp 73—74°, 収量 13 g (94%)。

Diphenyl acetamide (VIII) diphenyl acetic acid (VI) 30 g とチオニルクロライド 48 g を混合し 50°~80°C にて5時間加温する。反応温度は最初は緩和に調節し, 徐々に上昇させる。反応後濃アンモニヤ水 160 g を徐々に滴下し(発生する塩化アンモンの白煙はアスピレターにて吸引する), 反応物がアルカリ性になった事を確めた後析出した塊状物を濾取, 水洗する。mp 168°, 収量 30 g。この物質は乾燥後そのまま前述の diphenyl acetonitrile (III) の製造原料に用いる。

Diphenyl acetone (IX) (a) Mg 5.6 g, 無水エーテル 60 cc, ヨードメタル 33.8 g より生成したグリニヤール試薬中に diphenyl acetonitrile (III) 15 g とキシレン 15 cc の混液を攪拌下滴下する。1時間反応後 15% 塩酸 20 cc を加えエーテル 10 cc で3回抽出する。エーテル抽出液を取り, 減圧下溶媒を溜去しその残留物に 50% 硫酸 20 cc を加えて 30 分煮沸する。加水分解後 10% 苛性ソーダ水溶液で中和し, 析出する油状物をエーテル抽出後, 減圧蒸溜する。bp₆ 140—168° の溜分を集め, 石油エーテルより再結晶。収量 8 g。

(b) Mg 4.3g, ヨード少量, 四塩化炭素 1 cc 及び無水アルコール 4 cc の混合物中にクロールベンゼン 40cc を加えると内温 76° に上昇する。放冷して 30° 前後になれば ethyl malonate 28.2 g, クロールベンゼン 20 cc 及び無水アルコール 16 cc の混液を徐々に滴下し(反応温度 30°~38°), 滴下後 85° にて2時間加温すれば Mg 片は殆んど溶解する。これは ethoxy magnesium malonic ester (X) のクロールベンゼン溶液である。この溶液が 25° に冷却した後, diphenyl acetyl chloride (VII) 37 g とクロールベンゼン 100cc の混液を 35° 以下にて滴下し, 漸時反応後稀硫酸 (H₂SO₄ 10 cc と水 70cc) を添加し, 攪拌する。クロールベンゼン層を分離し乾燥後, クロールベンゼンを溜去した残留物を氷酢 48 cc, 濃硫酸 6 cc 及び水 32 cc の混液と 6 時間加熱還流すれば, 加水分解と脱炭酸反応が同時に進行する。反応後氷中に投入し黄褐色の油状物を減圧蒸溜すれば bp₆ 140—170°, 収量 25.5 g 82% の溜出物をうる。石油エーテルより再結晶, mp 61°。

(c) phenyl acetone (XIII) 18.5 g と無水ベンゼン 100 cc の混液にブロム 25 g を徐々に滴下する。滴下後 6 時間乾燥炭酸ガスを通じて反応物を乾燥すると同時に生成したブロム水素を完全に追出す。反応液は黄色又は緑色に変化する。次に無水ベンゼン 75 cc と無水塩化アルミニウム 38 g の混合物を煮沸攪拌しつつ, 前述の方法で生成した α -bromo- α -phenyl acetone (XIV) のベンゼン溶液を滴下(滴下時間 1 時間)し, 更に 1 時間反応後, 300 g の氷中に注ぎ込みベンゼン層を分離する。ベンゼン溶液は水及び飽和炭酸ソーダ液で洗滌後分溜する。bp₃ 142—148°, mp 47°, 収量 20 g (69%)。本品は数日間放置すると mp 61° に変化し, 再蒸溜すると mp 47° に復帰する。