

実験ノート

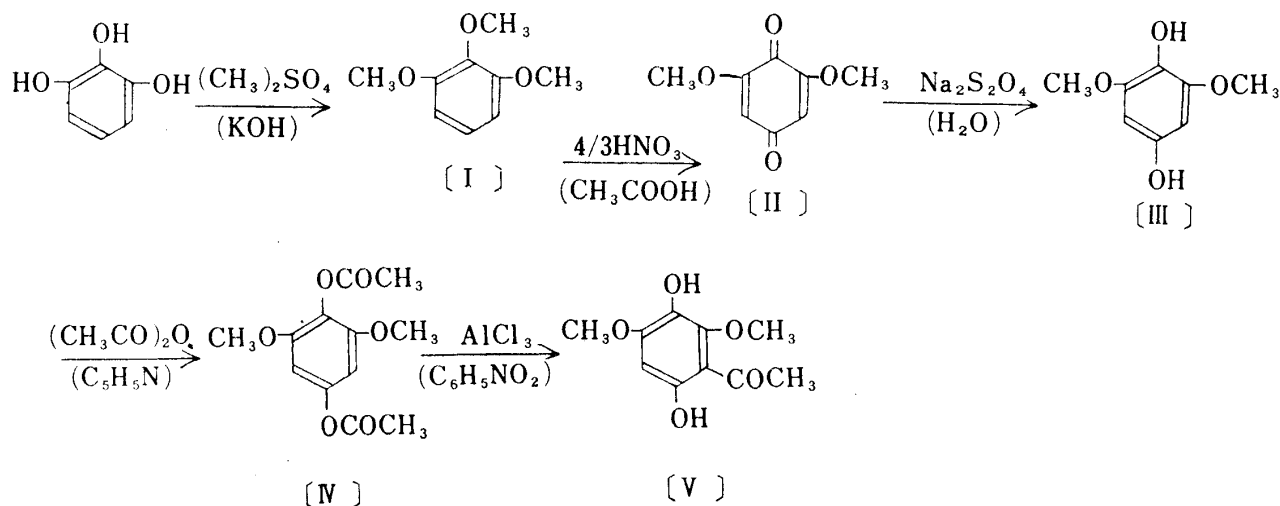
磯間千加子：3,6-Dihydroxy-2,4-dimethoxyacetophenone の合成法の改良

Chikako Isoma, An Improved Synthesis of 3,6-Dihydroxy-2,4-dimethoxyacetophenone

この化合物はフラボノイドピロン核の 5,6,7- あるいは 5,7,8- トリ置換体（例えばバイカレイン，オーゴニンなど）合成の原料として利用されているが，最近では中沢教授のヒノキフラボン（4'', 5, 5'', 7, 7''-penta-hydroxy-4', 6''-bisflavonyl ether）の合成原料として役立った。

わたくしは，ヒノキフラボンの合成研究に助力し，再三にわたって本化合物を試製した関係上，合成上に多少の改良を加えることができたので，ここに改良された合成法を報告する。

この化合物はピロガロールを出発原料として5工程で到達できる。初めにその合成ルートを示し，各工程について説明する。

**Pyrogalloltrimethylether (I)**

まず第一工程のピロガロールのメチル化については^{1),2)}2つの方法が知られている。これらは水素ガスあるいは石炭ガス気流中で反応を行い，収率はそれぞれ86%，57%としてある。

本法の特徴としては，危険物のジメチル硫酸の全量を最初に加え，常温で自動攪拌しながらアルカリ溶液を逐次加えて行くから，アルカリによるピロガロールの酸化のことは大して考える必要はなく，空气中で反応が実施できる。反応も極めて短時間で終る。要するに原報における実験操作の繁雑さや手数は本法では改良され，収率も良好である。

実施法：1000ml の三角フラスコの中にピロガロール 126.1g (1 mol) およびジメチル硫酸 373.83g (3 mol) を入れ，外部を流水で冷却し，自動攪拌しながら水酸化カリウム 210.4g (36 mol) を 50% 水溶液として，分液ろう

1) E. Chapman, A. G. Perkin, R. Robinson, J. Chem. Soc., **1927**, 3028.

2) F. Mauthner, J. prakt. Chem., **147**, 288 (1936).

斗より 60 min で滴下する。内容物は溶けあい、次第に暗褐色から橙褐色の油状になり、反応の終りに内容物は結晶化する。充分冷却後内容物をろ取、水洗し、風乾する。収量 140~150 g (収率 83.2~89.2%)。mp 43°。そのまま次の反応に使用できる。

2,6-Dimethoxy-p-benzoquinone [II]

²⁾
原報での溶媒としてのエタノールは、酸化剤を消耗すること、またエタノールの分量も多量であり、かつ急激にでる反応熱のために沸とうして多少失なわれる。

本法では溶媒を氷酢に変更したところ、反応熱により自然に沸とうして反応が起り、反応物が次第に析出する。収率も 56~61% で原報の 47.5% よりも良好である。

実施法: 2000ml ナス型フラスコの中に [I] 249.2g (1.5mol) を入れ、氷酢酸 150ml を加え、加温して溶かし、この溶液に硝酸 345g と水 250 ml の混液を分液ろう斗より滴下して行く。反応熱により自然に沸とうしながら反応し、鮮黄色のキノンの結晶が反応物として次第に生成する。硝酸滴下後放冷し、内溶物が 40°C 辺りまで冷えたら、ろ取し、メタノールで洗浄する。収量 140~152 g (収率 56~61%)。mp 235°。

1,4-Dihydroxy-2,6-dimethoxybenzene [III]

この還元反応のとき原報のように大量の水を使用すると、反応し溶解した還元物は完全に析出しない結果になったので、水を適量に用い、還元によるキノンの脱色を目標に操作した。また反応物は、精製に手数がかかるので、反応析出物の粗製のまま充分乾燥した後、直ちにアセチル化した。

実施法: 2000ml ビーカーの中に水 500cc 加え、40°C 位にあたためてからヒドロサルファイト 145g (理論量の 2.5 倍) を加えて溶かした後、[II] 168.1g (1mol) を 20 min 程で加える。キノンは還元され、結晶は無色となる。ここで放冷し、ろ取、水洗し、よく絞る、風乾する。収量 113~115 g (収率 66.7~67.1%)。mp 164° のものを得る。

この乾燥物の微粉を吸込むと鼻を刺激し、甚しくくしゃみを起す。

1,4-Diacetoxy-2,6-dimethoxybenzene [IV]

原報と異なり、アセチル化反応物を水の代わりにメタノールでうすめ、析出物をろ取し、メタノール洗浄した。このようにすれば製品の乾燥は容易で、水でうすめたときに比べて、不純物混入の機会も少ない利点がある。もし融点が低いときは (106°C 辺りのときがある)、直ちにこれを同量のベンゼンから再結晶して精製できる。

実施法: 2000ml のフラスコの中に [III] 204g (1.2 mol)、無水酢酸 300ml およびピリジン 10ml を加えて、120°C に 60min 加熱後、冷却し、メタノール 150ml でうすめ、冷やしながらか放置すると、過剰の無水酢酸は分解する。充分冷却後析出物をろ取し、メタノール洗浄する。収量 150 g (収率 49.3%)。mp 126°

3,6-Dihydroxy-2,4-dimethoxyacetophenone [V]

原報と異なる点は、やや高い温度で短時間反応させることであり、その収率は原報の 33.5% より良く 50% に近い、このスケールでの反応時間と反応温度は以下のものであるが、スケールを 2~3 倍に増大すると 100°C まで加熱するのに時間がかかり、収率は低下する。

実施法: 200ml のすりあわせ三角フラスコの中に塩化アルミニウム 13.3g (0.1mol) を砕いて入れ、ニトロベンゼン 50ml を加え、加温して塩化アルミニウムを大体溶かす。これに [IV] 25.4g (0.1mol) を加え、内容物を 100°C まで加熱し、100°C の油浴中に 5min 漬けて反応を終える。容器を冷やし、塩酸 5ml 加えた砕氷の上に反応物をあけ分解する。分解物を分液ろう斗に移してエーテルで 3 回抽出し、集めたエーテル層を水洗し、フェノール

体を10%水酸化カリウム水溶液200mlで抽出する。この抽出液をエーテルで1回洗い、塩酸酸性にすると淡緑黄色の結晶が析出する。これをろ取り、水洗し、50%メタノール液で洗浄し、乾燥する。収量10~12g (収率47~56.3%)。mp. 158°。ベンゼン再結晶すれば黄緑色稜柱晶 (mp 162°) の純品が得られる。

終りに

実験およびこの報文作成のために指導していただいた中沢教授に感謝します。

中沢教授のヒノキフラボンの合成研究は、去る10月10日第11回天然有機化合物討論会(京都会館)で公表され、速報としてTetrahedron Letters No. 51 (1967) pp. 5223~5225に発表された。またその詳報は、Chem. Pharm. Bull 誌上へ投稿される予定である。

またこの化合物から合成できる3-hydroxy-2,4,6-trimethoxyacetophenone および2,3-dihydroxy-4,6-dimethoxyacetophenone の合成法は、中沢教授と共著で、有機合成化学協会“有機化合物合成法”(技報堂)に提案した。