

フェノール誘導体のクロルメチル化について

山中清行, 安田貞夫, 栗原拓史, 斎藤徳男

大阪薬科大学¹⁾

Chloromethylation on Phenol Derivatives

KIYOYUKI YAMANAKA, SADA O YASUDA, TAKUSHI KURIHARA, and NORIO SAITO

Osaka College of Pharmacy¹⁾

(Received July 20, 1967)

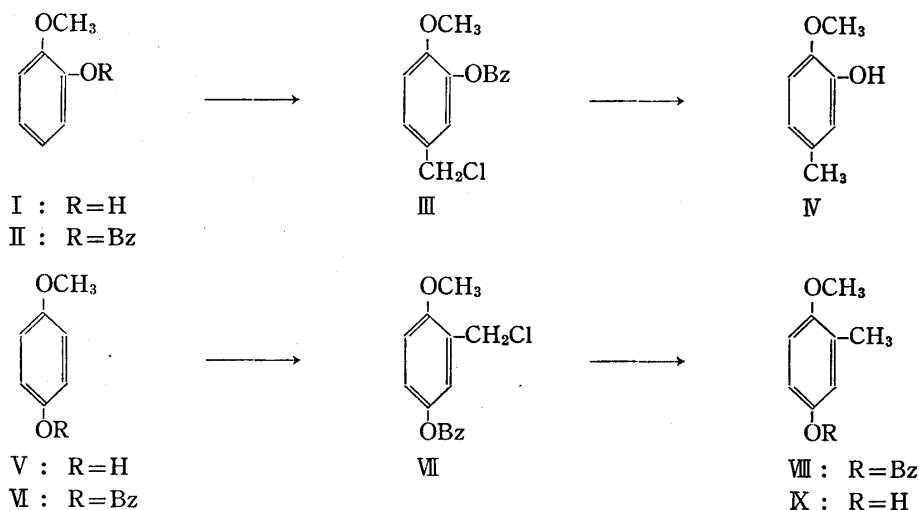
It is known that, in general, chloromethylation of phenol derivatives gives only the polychloromethylated product or polymer. However, by protection of the hydroxyl group with a benzoyl group, monochloromethylated products (III and VII) were obtained under normal condition in a high yield.

Blanc-Quellet 反応²⁾ はホルマリンと塩酸ガスによる芳香核へのクロルメチル基の直接導入法として古くから知られており, 有機化合物合成上重要な反応である. この反応は置換基の種類に大きな影響を受け, 特にフェノール類ではその大きな +E 効果のためポリクロルメチル化体や, 多くの重合体を生じるものである.

Gawron 等³⁾ は 1,2-dimethoxybenzene のクロルメチル化を検討した結果反応温度, 攪拌速度, 塩酸ガスの導通速度, 反応スケールなどの影響を受けるため通常の条件下ではモノクロルメチル化は進行せず, 氷酢酸中クロルメチルエーテルと反応させるのが最も優れていると報告している. またその後, Melnikov 等⁴⁾ は, 1,2-dimethoxybenzene をパラホルムアルデヒドを用いリン酸および水銀の存在下塩酸ガスを通じ63%の収率で3,4-dimethoxybenzylchloride を得ている.

さらに Melnikov⁵⁾ は *p*-hydroquinone のジエーテル体を氷酢酸中リン酸の存在下塩酸ガスを通じジクロルメチ

Chart 1.



1) Location : Takaminosato, Matsubara-shi, Osaka.

2) Blanc, *Bull. Soc. Chim.*, **33**, 313 (1923); Quellet, *Compt. Rend.*, **198**, 102 (1934); 堀井善一, 薬学研究, **24**, 116.

3) O. Gawron, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 744 (1949).

4) N.N. Melnikov, M.V. Prilutskaya, *C. A.*, **54**, 19566d (1960).

5) N.N. Melnikov, M.V. Prilutskaya, *C. A.*, **54**, 10929h (1960).

ル化体を得ている。

著者等は水酸基の +E 効果を減少させれば通常の条件下でモノクロルメチル化が進行するものと考え、以下の実験を行ない良好な結果を得たので報告する。

すなわち 2-guaiacol (I) をベンゾイルクロリドでベンゾイル体 (II) とした後、氷酢酸中パラホルムアルデヒドの存在下 20° 以下で塩酸ガスを通じ 5-chloromethylguaiacol benzoate (III) を 86% の収率で得た。III を氷酢酸中亜鉛未還元後、脱ベンゾイル化して 5-methylguaiacol (IV) を得、すでに別途合成されている IV と IR スペクトルの比較で一致したことからその構造を確めた。

つぎに *p*-methoxyphenol (V) を I と同様にしてベンゾイル体 (VI) となし氷酢酸中塩化亜鉛の存在下パラホルムアルデヒドを加え 20° 以下で塩酸ガスを通じ *m*-chloromethyl-*p*-methoxyphenol benzoate (VII) を 65% の収率で得た。VII を塩化パラジウムの存在下接触還元して *m*-methyl-*p*-methoxyphenol benzoate (VIII) となし脱ベンゾイル化して文献記載の化合物 *m*-methyl-*p*-methoxy phenol (IX, 融点 47—48°) とその融点が一致したことから VII の構造を確めた。

以上のようにフェノール類の +E 効果を減少させることにより非常に収率よくモノクロルメチル化体 (III, を合成することができた。

実 験 の 部

5-Chloromethylguaiacol benzoate (III): パラホルムアルデヒド 2.34g を gl. AcOH 30ml にとかし 20° 以下で乾燥 HCl ガスを飽和後、攪拌下さらに乾燥 HCl ガスを通じつつ、II 5g を徐々に加える。60—70° で 5hr、ついで 80° で 1hr 攪拌し、冷後氷水中に注ぎベンゼン抽出、水洗 Na₂SO₄ で乾燥、溶媒留去して得られる粗結晶をベンゼン：リグロインの混合溶媒から再結晶して mp 114—116° の無色針状結晶 5.1g (86%) を得る。Anal. Calcd. C₁₅H₁₃O₃Cl: C, 65.09; H, 4.70. Found: C, 65.42; H, 4.68.

5-Methylguaiacol (IV) III 4.7g を gl. AcOH 30ml にとかし、攪拌下 Zn 末 10g を徐々に加え 80° で 4hr 加熱後、吸引濾過し濾液から溶媒を留去する。得られた粘稠油をベンゼンにとかし飽和 NaHCO₃ で洗浄、水洗、溶媒留去して得られた残渣を 10% EtOH 性 NaOH 溶液 20ml にとかし 1hr 還流する。EtOH を留去し、残渣に水 20ml を加え CO₂ ガスを飽和後、ベンゼン抽出、水洗、Na₂SO₄ で乾燥、溶媒留去して得られる油を減圧蒸留し bp₅ 79° の無色の油 2.1g (92%) を得る。この物は容易に結晶化し、リグロインから再結晶して mp 37—39° の無色針状結晶を得る。Anal. Calcd. C₈H₁₀O₂: C, 69.54; H, 7.30. Found: C, 69.73; H, 7.35.

***m*-Chloromethyl-*p*-methoxyphenol benzoate (VII):** パラホルムアルデヒド 2.34g を gl. AcOH 30ml にとかし 20° 以下で乾燥 HCl ガスを飽和後、熔融 ZnCl₂ 2g を加え、攪拌下さらに乾燥 HCl ガスを通じながら VI 5g を徐々に加える。60° で 1hr 加熱後、氷水中に注ぎ、ベンゼン抽出、水洗、Na₂SO₄ で乾燥、溶媒留去して得られる粗結晶をリグロインから再結晶して mp 94—96° の無色針状結晶 3.9g (65%) を得る。Anal. Calcd. C₁₅H₁₃O₃Cl: C, 65.09; H, 4.70; Cl, 12.83. Found: C, 64.80; H, 4.70; Cl, 12.35.

***m*-Methyl-*p*-methoxyphenol benzoate (VIII):** VII 3.9g を EtOH 20ml にとかし PdCl₂ 300mg を加え常温常圧下で接触還元する。1 モル当量の水素の吸収したところで触媒を濾過し、母液から EtOH を留去して得られる残渣を 5% NaOH でアルカリ性としれば結晶が析出する。MeOH から再結晶して mp 81—83° の微黄色針状結晶 2.56g を得る。Anal. Calcd. C, 74.38; H, 5.78. Found: C, 74.05; H, 5.69.

***m*-Methyl-*p*-methoxyphenol (IX):** VIII 1g を 10% EtOH 性 NaOH 溶液 10ml にとかし、2hr 還流後 EtOH を留去する。残渣に水 30ml を加え HCl 酸性とした後ベンゼン抽出、飽和 NaHCO₃ で洗浄、水洗、Na₂SO₄ で乾燥、溶媒留去して得られる油を減圧蒸留し bp₁₁ 124—126° の微黄色粘稠油 0.5g を得る。この物は氷冷すれば結晶化し、リグロインから再結晶して mp 47—48° の微黄色針状結晶を与え、文献記載の融点と一致した。