油脂の酸化防止に関する研究 (第12報)

 ω, ω' -Bis-(3, 4-dihydroxyphenyl) Alkane 類の合成 (補遺)

田村三郎, 鈴木三郎, 大熊和彦, 大久保 秀 (東京大学農学部農芸化学科)

昭和 29 年 3 月 1 日 受理

Studies on the Inhibition of the Autoxidation of Oils and Fats. Part 12. The Syntheses of Some ω, ω' -Bis-(3, 4-dihydroxyphenyl) Alkanes) (Supplement).

By Saburō TAMURA, Saburō SUZUKI, Kazuhiko ŌKUMA and Hide ŌKUBO.

(Department of Agricultural Chemistry, Faculty of Agriculture, University of Tokyo)

前報⁽¹⁾⁽²⁾に報告した通り, 著者らは ω, ω' -bis-(3, 4-dihydroxyphenyl) alkane 類の多くのものが NDGA と同等もしくはそれにまさるすぐれた抗酸化能を持っていることを明かにしたが, 有効性を確認された化合物のうち ω, ω' -bis-(3, 4-dihydroxyphenyl) nonane 及び decane を除いては, butane も hexane もともに合成法に若干の問題がある。それ故著者らはこれらの化合物を経済的に生産しようとする場合, 予め解決しておかなければならない諸過程について種種検討を加えたので, その結果をここに報告する。

前報⁽³⁾に述べたところの 1, 4-bis-(3, 4-dihydroxyphenyl) butane の合成法は, その合成経路自体の適否ということに疑問の余地があるばかりでなく γ -(3, 4-dimethoxy-3-bromophenyl) butyric acid (I) から 1-veratroyl-2-(3, 4-dimethoxy-3-bromophenyl) propane (II) への過程の収量がきわめて悪い。したがって著者らはこれに代るべき合成経路についていろいろ検討を加えてみた。

BOGOSLOVSKII⁽⁴⁾ はエタノール中で ω -bromoacetophenone に水酸化カリウム水溶液を作用させて, 1, 2-dibenzoyl-ethylene をえており, CAMPELL⁽⁵⁾ はこの方法を ω -chloro-*p*-methoxyacetophenone に適用して, 分析値が 1, 2-epoxy-1, 2-bis-*p*-methoxybenzoyl-ethylene に相当する結晶を少量ながらえているので, 著者らもこの方法に準じて ω -bromoaceto-veratrone (III) から 1, 2-diveratroyl-ethylene (IV) もしくはそのエポキシ誘導体を合成しようと試みたが, 遂にその目的を達することはできなかった。

CONANT 及び LUTZ⁽⁶⁾ はトルエンと fumaryl chloride とを無水塩化アルミニウムの存在下で作用させて 71% の収率で 1, 2-ditoluylethylene をえ, またクロルベンゼンを同様に処理して 51% の収率で 1, 2-bis-*p*-chlorobenzoyl-ethylene をえたことを報告しており, LUTZ⁽⁷⁾ はまたベンゼンから 1, 2-dibenzoyl-ethylene が 78~83% の収率でえられることを述べている。著者らもこの方法に準じて veratrol に fumaryl chloride を作用させたが diveratroyl-ethylene をうることはできなかった。ただしこれについては実験条件を十分に検討していないので合成不可能と断定するわけには勿論いかなのであるが, CONANT らも anisole から 1, 2-*p*-methoxybenzoyl-ethylene への合成は収量は悪く, 実験条件をかえても収量を増加させることに成功しなかつたと報告しており, CAMPBELL⁽⁸⁾ も CONANT らの方法は 1, 2-dibenzoyl-ethylene, ditoluylethylene, bis-*p*-chlorobenzoyl-ethylene 及び bis-*p*-bromobenzoyl-ethylene 以外には所望の位置に置換基を有する dibenzoyl-ethylene をつくるために使用しえないといっているから, この方法により diveratroylethylene を合成することは困難であるといつて差支えないであろう。

つぎに著者らは左の合成過程にしたがつて 1, 2-dibenzoyl-ethane (VII) を合成しようと試みた。

即ち ω -bromoaceto-veratrone (III) にシアン化カリウムを作用させて ω -cyanoaceto-veratrone (V) となし, ついで (III) と (V) とを縮合させ

て 1-cyano-1,2-diveratroylethane (VI) をつくつた後、これを無機酸の存在で加水分解と脱炭酸とを同時に行わせれば diveratroylethane (VII) がえられるはずである。(III) と (V) との反応の収率は後述するように極めて低かつたが、著者らの知つている範囲においては従来これと類似の反応については全く報告がなされていないので、その実験条件にさらに検討を加えれば収率を増加させることも可能であろうとは考えられるが、(III) から (V) への過程の収率は、実験条件をいかに変更しても遂に 50% 以上とすることができなかつたので、(III) と (V) との縮合ならびに、(VI) より (VII) への過程についてはさらに検討を行うことなく、この合成経路により (VII)、したがって 1,4-bis-(3,4-dihydroxyphenyl) butane を合成することは断念することとした。

GISVOLD ら⁽⁸⁾ は 1,4-bis-(3,4-dihydroxyphenyl) butane をうるために、まず piperonal と琥珀酸とを無水醋酸中で PbO とともに 140° に加熱して、1,4-bis-(3,4-methylenedioxyphenyl)-butadiene-1,3 (VIII) となし、ついでこれを接触還元して 1,4-bis-(3,4-methylenedioxyphenyl) butane (IX) とした後、(IX) のメチレンジオキシ基を五塩化磷で開裂させることにより目的物をえている。この合成経路は極めて簡単であり、1,4-bis-(3,4-dihydroxyphenyl) butane の合成には好適のように考えられるので著者らもこの方法を追試してみた。しかしながら piperonal と琥珀酸とから (VIII) を合成する過程の収率は極めて低く、著者らが彼らと同一の実験条件でこの反応を繰返えしてみた場合収率は彼らの報告に記載してある 24.7% には常に達しなかつた。さらにまた (VIII) を接触還元する際には、彼らも指摘している通り、それが各種の有機溶媒に極めて難溶であり、且融点が高いために操作が困難だつたので、この方法の実用性については多分に疑問を持たざるをえなかつた。

かくして著者らは再び前報⁽³⁾の合成経路、すなわち veratrol と無水琥珀酸とを出発物とする方法に立寄り、その個々の過程について検討を加えることとした。前述したように (I) から (II) への反応の収率が良好でないのは、(I) にチオニルクロリドを作用させて acid chloride とする際樹脂化が起りやすい点に基因することがかねてからわかつていたので、この点について種々実験を試みた結果、(I) をクロロホルム溶液中で過剰のチオニルクロリド及び痕跡のピリジンと処理することにより容易に純粋な acid chloride がえられ、これを用いて veratrol と FRIEDEL-CRAFTS 反応を行わせれば (II) の収率は著るしく増加することがわかつた。なおこの際ピリジンを用いなくとも、クロロホルム溶液でチオニルクロリドを作用させれば、溶媒を用いない場合よりも収率ははるかに良好であつた。つぎに 1-veratryl-4-(3,4-dimethoxy-6-bromophenyl) butane (X) の脱ブロムについては、前報⁽³⁾においては Pd-Charcoal を触媒として還元を行つたわけであるが、Pd は高価であるのでその代りに Raney Ni を用いて脱ブロムを試みた結果、Pd の場合と同様に良好な収量で 1,4-diveratryl-butane (XI) をうることができた。

前述したように veratrol と無水琥珀酸とを出発物として 1,4-bis-(dihydroxyphenyl) butane をつくる方法は、その合成経路自体の適否に問題があるとはいへ、(I) から (II) への段階を除いては各段階とも粗製品について収率を計算した場合ほとんど定量的に反応は進み、さらに本研究によつてその (I) から (II) への収率も改善されたので、この合成経路にしたがつて 1,4-bis-(3,4-dihydroxyphenyl) butane を工業的に生産する場合に問題となるべき点はここに一応解決されたものと考えられる。

1,6-Bis-(3,4-dihydroxyphenyl) hexane の合成については、1,4-diveratroylbutane (XII) を還元して 1,6-diveratrylhexane (XIII) とする際、CLEMMENSEN 還元によつてはその目的を達することが困難なので、著者らは前報⁽³⁾においては WOLFF-KISHNER の方法を採用したが収量は余り良好でなかつた。それ故著者らは本報においては接触還元による方法を検討することとし、まず Pd-Charcoal を用いて常温、常圧で水素添加を行つたところほとんど定量的な収量で純粋な (XIII) がえられることを知り、ついでさらに Cu-CrO を用いて高圧還元を行つても (XIII) が好収量でえられることを確認した。

また前報⁽³⁾においては ω, ω' -diveratrylalkane 類を脱メチルして対応する ω, ω' -bis-(3,4-dihydroxyphenyl) alkane 類とする場合常に活化水素酸を用いて来たが、本報においてはその代りに無水塩化アルミウムを用いる方法を diveratrylhexane について予備実験的に検討して見た所、予期した通り活化水素酸を用いた場合と同様な収率で目的物たる 1,6-bis-(3,4-dihydroxyphenyl) hexane をうることができた。

このようにして著者らは本研究により ω, ω' -bis-(3,4-dihydroxyphenyl) butane 及び hexane の経済的な合成法に関する基礎的な諸条件を一応確立しえたものと考えられる。

なお本報でその合成法を述べる (V) 及び (VI) は文献未記載の化合物である。

終りにのぞみ本研究にあたり終始多大の指導と激励を与えて下さった恩師住木教授に対し心から感謝の意を表するとともに、合成原料の入手について便宜を与えて下さった日本化薬王子製薬工場長山中氏、日本専売公社しやうのう課津山技官、分析を担当して下さいた当農芸化学教室中山、三井、佐藤の諸嬢に厚く感謝します。なお本研究に要した費用の一部は文部省科学研究費によつたことを附記する。

実 験 の 部

ω -Bromoacetoveratrone (III) MANNICH ら⁽⁹⁾の方法に準じて acetoveratrone 32 g をクロロホルム 150 cc にとかし、臭素 28.4 g をクロロホルム 70 cc にとかした溶液で臭素化する。反応後クロロホルムを溜去し、残渣を少量の冷エーテルで洗つてからエタノールより再結すると m. p. 81~82° (文献⁽⁹⁾ 80~81°) の結晶が 28.5 g (収率 62%) えられる。

臭素化に際してクロロホルムの代りに氷醋酸を用いると製品は着色しやすく且収量が良好でない。MANNICH らは (III) の再結のために醋酸エチルを使つているが、(III) のそれに対する溶解度が大きいので、適当な再結溶媒とはいいがたい。なお KAUFMANN ら⁽¹⁰⁾ は減圧蒸溜によつて (III) の精製を行つたと報告しているが、(III) は熱により分解しやすいから、蒸溜によつて精製することは不適當である。

ω -Cyanoacetoveratrone (V) (III) 3.6 g を 96% エタノール 15 cc に懸垂させ、シアン化カリウム 3 g を水 10 cc に溶かした溶液を一度にこれに加えて振盪しながら 40° 附近まで加温すると直ちに反応が起り、反応液は透明且橙色となる。反応が始つたならば加温をやめて室温に 30 分間放置した後反応液に多量の水を加えて生ずる沈澱を濾去する。濾液に塩酸を加えて酸性にすると微黄色の沈澱が析出する。これを濾過、乾燥した後ベンゼンから再結すると m. p. 137~138° の無色の結晶が 1.0 g (収率 36%) えられる。C₁₁H₁₁O₃N 計算値 C 64.39, H 5.36, N 6.82; 実験値 C 64.46, H 5.34, N 6.86。

1-Cyano-1,2-diveratroylethane (VI) 金属ナトリウム 0.24 g を無水エタノール 100 cc にとかした後これに (III) 2.1 g を加え室温で 10 分間攪拌する。ついで水浴上で煮沸しつつこれに (III) 2.6 g を少量づつ加えると反応液は次第に茶褐色を帯びて来る。4 時間加熱を続けた後放冷し、傾斜により上澄液を除く。沈澱物を水洗して無機物を除き、残渣をエタノールで処理した後不溶物をエタノール-氷醋酸から再結すると、m. p. 148~149° の無色針晶が 0.3 g (収率 8%) えられる。C₂₁H₂₁O₆N 計算値 C 65.79, H 5.47, N 3.65; 実験値 C 65.78, H 5.37, N 3.61。

1-Veratroyl-3-(3,4-dimethoxy-6-bromophenyl) propane (II) γ -(3,4-Dimethoxy-6-bromophenyl) butyric acid (I) 5 g をクロロホルム 50 cc にとかした後チオニルクロリド 3.4 g を加え、さらに乾燥ピリジン 2~3 滴を添加して 25~30° に保つと盛んに塩酸ガス及び亜硫酸ガスが発生する。4 時間この温度に放置した後過剰のチオニルクロリドをクロロホルムとともに減圧下に溜去する。残渣をニトロベンゼン 50 cc にとかしさらに veratrol 2.6 g を添加する。5° 前後に冷却しながら粉末無水塩化アルミニウム 6 g を攪拌下に徐徐に加える。常温に約 10 時間放置した後反応物を氷と塩酸で分解し、ニトロベンゼンを水蒸気蒸溜によつて追出す。蒸溜残渣をエーテルで抽出し、エーテル溶液を水、5% 水酸化ナトリウム溶液、水で順次洗つてから脱水硫酸ナトリウムで乾燥する。エーテルを溜去すると残渣は固結するからエタノールより再結すると、m. p. 85~86° の無色針晶が 4.1 g えられる。収率 60% (前報⁽³⁾ 13%)。エーテル溶液と振とうした水酸化ナトリウム水溶液を塩酸酸性にしても析出物は認められない。

なおピリチンを添加せずにクロロホルム溶液中で (I) を acid chloride となし、これを上述したと同様に veratrol と反応させた場合の (II) の収率は 41% であつた。

1,4-Diveratrylbutane (XI) BILLICAS ら⁽¹¹⁾の方法にしたがつて調製した W-5 Raney Ni 0.5 g, 水酸化カリウム 0.7 g 及び 1-veratryl-4-(3,4-dimethoxy-6-bromophenyl) butane 2 g をエタノール 150 cc 中で初圧 12 気圧、反応温度 63° で 2 時間水素と反応させる。反応物が冷却したならば触媒を濾去してエタノールを溜去する。残渣をメタノールから再結すると m. p. 90~91° の (XI) の結晶が 1.5 g (収率 90%) えられる。前報⁽³⁾でえられた (XI) の結晶と混融しても融点の降下を示さず、且ブロムの検出を行つても陰性である。

1,6-Diveratrylhexane (XIII)

(a) Pd-Charcoal を用いる方法 — MOZINGO⁽¹²⁾の方法にしたかつて活性炭に PbCl₂ を担着させた後、

その 1 g をエタノール 50 cc 中に懸垂させて水素気流中で振とう、還元する。ついでこれに 1,4-diveratroyl-butane 5 g 及び氷醋酸 150 cc を添加して懸濁状態で振盪し水素添加を行う。極めて速かに計算量の水素が吸収され、反応が終末に近づくとき diveratroylbutane は完全に溶解してしまう。ついで触媒を濾去した後エタノール及び醋酸を減圧下で溜去するとほとんど定量的な収量で m. p. 75~77° の無色針晶がえられる。これを前報⁽³⁾でえられた (XIII) の結晶と混融しても融点の限下を示さない。

(b) **Copper-chromium oxide** を用いる方法 — Veratrylbutane 10 g 及び ADKINS⁽¹³⁾ の方法にしたがつて調製した Cu-CrO 触媒 2 g にエタノール 100 cc を加え、初圧 40 気圧、反応温度 160° で 4 時間水素添加を行う。冷後反応物を取り出し、遠心分離器により触媒を除いた後エタノール溶液を濃縮、放置すると (XIII) の結晶が析出して来る。収率 70%。

1,6-Bis-(3,4-dihydroxyphenyl) hexane (XIII) 1 g をモノクロルベンゼン 10 cc にとかし、これに無水塩化アルミニウム 2 g を細粉したものを加えて 140~150° の油浴中で 4 時間加熱還流し、クロルメチルの発生が止んだなら放冷する。反応物を氷と塩酸で分解すると目的物の粗結晶が析出して来るから速かにこれを濾過、水洗、乾燥後トルエンから再結すると m. p. 131~132° の無色の結晶が 0.6 g えられる。収率 70% (前報⁽³⁾ 71%)。これを前報⁽³⁾でえられた結晶と混融しても融点の限下を示さない。

- (1) 田村, 大熊: 本誌, 28, 1 (1954).
- (2) 田村, 大熊, 大久保: 本誌, 28, 24 (1954).
- (3) 田村, 大熊, 赤堀, 金崎: 本誌, 27, 491 (1953).
- (4) BOGOSLOVSKII: *J. Gen. Chem. (U.S. S.R.)*, 14, 933 (1944); *C. A.*, 39, 4600 (1945).
- (5) CAMPELL and KHANNA: *J. Chem. Soc.*, 1949, S 33.
- (6) CONANT and LUTZ: *J. Am. Soc.*, 45, 1303 (1923).
- (7) LUTZ: *Organic Syntheses*, 20, 29 (1940).

- (8) GISVOLD, BUELOV and CARLSON: *J. Am. Pharm. Assoc.*, 35, 188 (1946).
- (9) MANNICH and HAHN: *Ber.*, 44, 1549 (1911).
- (10) KAUFMANN and MÜLLER: *Ber.*, 51, 128 (1918).
- (11) BILLICA and ADKINS: *Organic Syntheses*, 29, 28 (1949).
- (12) MOZINGO, *Organic Syntheses*, 26, 78 (1946).
- (13) ADKINS: *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 2626 (1950).

Summary

In the previous paper⁽¹⁾⁽²⁾ it was reported that some of the ω, ω' -bis-(3,4-dihydroxyphenyl) alkanes showed remarkable antioxidant activities equal or superior to that of NDGA. Therefore, in the present paper syntheses of ω, ω' -bis-(3,4-dihydroxyphenyl) butane and hexane were examined from the practical standpoint.

(1) The preparation of 1,4-bis-(3,4-dihydroxyphenyl) butane.

The synthetic method of ω, ω' -bis-(3,4-dihydroxyphenyl) butane described in the previous paper⁽³⁾ was so complicated that the examination of alternative processes seemed to be necessary. Firstly, ω -bromoacetoveratrone was treated with aqueous KOH in ethanol to yield 1,2-diveratroylethylene according to the BOGOSLOVSKII's method⁽⁴⁾, but this attempt was unsuccessful. Then, the method of LUTZ⁽⁷⁾ to give 1,2-dibenzoylethylene by the condensation of benzene and fumaryl chloride was applied for veratrol but the corresponding dibenzoylethylene was not obtained. Next, in order to prepare 1,4-diveratrylbutane via 1,2-diveratroylethane, ω -bromoacetoveratrone was converted into ω -cyanoacetoveratrone, m. p. 137~138° and the both compounds were condensed to give 1-cyano-1,2-diveratroylethane, m. p. 148~149°, but the yield of the first step was so low such as 36% that this method should also be given up. Finally, the processes from veratrol and succinic anhydride to yield 1,4-diveratrylbutane reported in the previous paper⁽³⁾ were re-examined and the following results were obtained. The yield of 1-veratroyl-3-(3,4-dimethoxy-6-bromophenyl) propane from γ -(3,4-dimethoxy-6-bromophenyl) butyric acid was found to increase from 13% to 60% when the chloroform solution of the latter compound was treated with SOCl₂ in the presence of a trace of dry pyridine. Then, 1,4-diveratrylbutane was obtained in 90% yield by hydrogenating 1-veratryl-4-(3,4-dimethoxy-6-bromophenyl) butane with Raney Ni and KOH in ethanol at 12 atm. and 63°.

(2) The preparation of 1,6-bis-(3,4-dihydroxyphenyl) hexane.

In this series, the reduction of 1,4-diveratroylbutane was found to be the most difficult step as was described in the previous paper⁽³⁾ but it was solved by the following method. 1,4-Diveratroylbutane was hydrogenated to give 1,6-diveratrylhexane with Pd-charcoal in ethanol-acetic acid at atmospheric pressure and room temperature in the theoretical yield. Also with Cu-CrO in ethanol at 160° for 4 hrs with an initial pressure 40 atm. in 70% yield. 1,6-Bis-(3,4-dihydroxyphenyl) hexane was obtained by refluxing 1,6-diveratrylhexane with powdered AlCl₃ in anhydrous chlorobenzene for 4 hrs at 140~150°.

The authors wish to express their appreciation to Professor Dr. Y. SUMIKI for his guidance and advice.

草類蛋白質の栄養價 (第5報)

青刈大豆葉乾燥時における窒素形態の変化に就て

神 立 誠, 保 井 忠 彦 (東京大学農学部農芸化学教室)

昭和 29 年 3 月 1 日 受理

Studies on the Nutritive Value of Grass Proteins. Part 5. The Effect of Drying upon the Nitrogen Distribution in the Green Leaf of Soy bean.

By Makoto KANDATSU and Tadahiko YASUI. (Dept. of Agri. Chem., Fac. of Agri., Univ. of Tokyo)

I. 緒 言 緑葉植物の乾燥時における窒素形態の変化については、既に一二の報告があるが⁽¹⁾⁽²⁾。詳細に比較考察された報告は殆どない。吾々は前に大根葉について乾燥法による窒素化合物、就中蛋白態窒素の変化を溶剤による抽出試験によつて研究し、その結果を報告した⁽³⁾。今回は本研究の一部として青刈大豆葉を用いて前回と同様に実験を行つたので、その結果を次に報告する。

II. 実 験 法

(1) 供試材料：昭和 27 年 6 月 14 日日本学部構内当教室圃場に播種 (品種：黒千石)、同年 9 月 10 日開花期中に採取したもので、管理は大凡常法によつた。

(2) 試験調整法：試料は採取後、直ぐに実験室に持ち帰り、莖部と葉部を分け (比率：5：3) 葉部は更に

* 乾燥葉については、各 10 g 内外をとり、溶剤 150 cc を加えて生葉抽出法と同一操作を行う。