麴酸を主とした γ -ピロン化合物の研究 (第 16 報)

麴酸とフェニールヒドラジンの反応について

標本五男, 鷲野 乾*, 上田博夫, 辰巳忠次

(大阪府立大学農学部農芸化学教室, *三栄化学工業株式会社研究部)

昭和 45 年 8 月 31 日 受 理

Studies on Kojic Acid and its Related γ -Pyrone Compounds Part XVI. Reaction of Kojic Acid with Phenylhydrazine

By Itsuo ICHIMOTO, Tsutomu WASHINO*, Hiroo UEDA and Chuji TATSUMI

*Department of Agricultural Chemistry, College of Agriculture,
University of Osaka Prefecture, Sakai;*

**San-ei Chemical Industries Ltd.*

We have been studied on the reaction of kojic acid with phenylhydrazine under the various conditions. Kojic acid was allowed to react with phenylhydrazine and afforded four kinds of 1-phenylpyrazole derivatives. The structural elucidation of the products could be substantiated by chemical evidences and spectroscopic data. The mechanism for the reaction is also discussed.
(Received August 31, 1970)

先に著者らは麴酸をはじめ類似の 3 (or 5)-OH- γ -pyrone 化合物にヒドラジン (N_2H_4) を作用せしめ, 生理活性的に興味ある 4-oxo-1, 4-dihydro-pyridazine, および pyrazole 誘導体を反応生成物として単離し, その構造を確認するとともに反応機構についても考察した⁽¹⁾.

本報においては, 麴酸より 1-phenyl-pyrazole 誘導体を優先的に合成するために麴酸とフェニールヒドラジンの反応性について検討を加えた結果, 反応生成物として 4 個の 1-phenyl-pyrazole 誘導体を単離, 確認した. さらにそれらの生成機構についても若干の考察を行なったので, ここに報告する.

麴酸とフェニールヒドラジンの反応 最初, 前報⁽¹⁾と同様に麴酸とフェニールヒドラジンをメタノール中で加熱したが, ほとんど反応が進行しなかったので, 種々反応条件を変えて検討した結果, Table I に示すときデータが得られた. まず, 麴酸とフェニールヒドラジンを混合して溶媒なしで直接 120°C に加熱すると, アニリンとアンモニアを発生しながら激しく反応した. 反応混合物から I (10%), II (15%) を単離し得, さらに TLC (薄層クロマト) により少量の III の生成も認められた.

一般に, ヒドラゾン生成反応においては反応を促進させるために適当な濃度の酸触媒が使用される⁽²⁾. 本実験においても Table I に示すとき条件で鉱酸 (塩酸, 硫酸) を用いたとき反応は容易に進み, I (26~19%) および III (12~15%) が得られた. TLC より微量の II の生成も確認された.

最後に, Corbett の方法⁽³⁾に準じて酢酸水溶液中で反応を試みた. 彼は麴酸とフェニールヒドラジンを酢酸水溶液中で放置すれば IV が得られたと報告しているが, 著者の追試の結果は 1-acetyl-2-phenylhydrazine の結晶以外の反応生成物は全く認められなかった. ついで, 反応条件を変えて (85°C に加熱) 行なうと I および III が得られた. この場合, 麴酸とフェニールヒドラジンのモル比により反応生成物の量比に顕著な差異が認められた. すなわち, 麴酸: フェニールヒドラジン (1:1.3) では生成物はほとんど I のみであったが, 試薬のモル比が (1:3.7) のときは I の生成は減少し, III の生成量が増加した. この実験事実より麴酸とフェニールヒドラジンの反応は最初に I が生成され, 酸触媒の存在するときにはさらにフェニールヒドラジンが作用してオサゾン誘導体

Table I. Reaction of Kojic Acid with Phenylhydrazine

Reaction condition			Products

Solvent	$C_6H_5NHNH_2$ Kojic acid	Reaction Temp. and time, °C	Yields of products (%)				
No solvent	2.2	110~115 1 hr	—	10	15	trace	
5% H_2SO_4 + EtOH (1 : 1)	3.3	Reflux 2 hr	2	25	trace	12	
5% HCl + EtOH (1 : 1)	4.0	Reflux 2 hr	—	19	trace	15	
10 % Acetic acid	3.7	85 4 hr	1	—	—	14	
10 % Acetic acid	1.3	85 2 hr	—	13	—	—

IIIを形成するものと推定される(後述)。

反応生成物(I_a, I_b, II, III)の構造 I_a, I_b, II, IIIは加水素分解によりそれぞれ1, 1, 1および2モル当量のアニリンを生成し, 得られた水素化生成物をKMnO₄で酸化すれば1-phenylpyrazolyl-3, 5-dicarboxylic acid(V)を生ずることから, I_a, I_b, II, IIIは1-phenyl pyrazole核の3位および5位に置換基を有し, その側鎖に1~2個のC₆H₅-NH-N=基の存在する誘導体であることが確認さ

れた。

I_a, I_b 両化合物とも分析値: C₁₈H₁₈O₂N₄, および側鎖に1個のC₆H₅-NH-N=基を有し, 融点のみ異なるのでIあるいは[I]の構造がそれぞれ推定される。この点

を明らかにするために IR, UV, NMR 各スペクトルによる側鎖構造の解析をこころみた。NMR スペクトルにおいて (Fig. 1, 2) I_a, I_b の両物質とも2個の第1級アルコール基を有することが明らかにされ, その他, 各シグナルを比較検討することにより I_a, I_b は幾何異性体と考えられる。IR スペクトルで I_a の ν_{OH} は 3420 cm⁻¹ に, I_b の ν_{OH} は 3250 cm⁻¹ に吸収を示すが, この shift は I_a [-O-H-N-] と, I_b [-O-H-N-] の水素結合の差異によるものと推定される。UV スペクトルにおいて I_a は λ_{max}^{MeOH} 260 m μ (ϵ , 17,500), 312 m μ (ϵ , 11,900), I_b は λ_{max}^{MeOH} 245 m μ (ϵ , 12,300), 295 m μ (ϵ , 9800) に吸収を示し, それぞれ S-trans, S-cis 構造を保持していると考えられる。

Fig. 1. The NMR Spectrum of I_a at 60 Mc in d_6 -DMSO. Fig. 2. The NMR Spectrum of I_b at 60 Mc in d_6 -DMSO.

以上のデータより Table I に表示したとき I_a , I_b の構造を提示する。

II MS による分子量 (M^+ , 322), 分析値 $C_{18}H_{16}O_2N_4$ より 1 モルの水素が脱水素された Azo 化合物と考えられる。塩酸-亜鉛, 酢酸-亜鉛還元⁽⁴⁾による Azo 定性反応は+であり, また極性の異なる溶媒中での可視スペクトルも全く溶媒効果をうけず一定であるので⁽⁶⁾ (Fig. 3), きわめて安定な水素結合を形成していることが明らかになった。さらに詳細なる部分構造は NMR スペクトル

(Fig. 4) によって確認された。

III 加水素分解により 2 モルのアニリンを生成することから, 側鎖に 2 個の $C_6H_5-NH-N=$ 基を有することは明らかであり, IR スペクトル (3260, 3190, 1595, 1485, 1252 cm^{-1}) は osazone の特性吸収を示し⁽⁶⁾, さらに NMR スペクトルにより詳細なる部分構造が確認された (Fig. 5)。

I, II, III の生成機構 麴酸とフェニールヒドラジンの反応はヒドラジン (N_2H_4) の場合と同様に, フェニ-

Fig. 4. The NMR Spectrum of II at 60 Mc in d_6 -DMSO. Fig. 5. The NMR Spectrum of III at 60 Mc in $CDCl_3$.

Fig. 3. UV Spectra of II.
 -x- 98% ethanol, -○- 50% ethanol,
 chloroform, dioxane.

ニールヒドラジンが作用して [G] を形成する。[G] は ene-diamine 型 [H] を経て脱水素反応によりオサゾン誘導体Ⅲを生成するものと考えられる。なお、オサゾン誘導体Ⅲは次のような理由で b 経路によっても生成されるものと推察される;

i) 酸触媒を用いた場合、主生成物は I およびⅢであるが、Ⅱの生成も認められる。

ii) 酸触媒なしの反応においては I とⅡが主生成物であるがⅢの生成も認められる。

オサゾン生成機構は Amadori 転位の段階が律速段階といわれているが、[I] $\rightarrow$ [K] $\xleftarrow{H^+}$ においても [K] のカルボニル基は H^+ により活性化されるので容易にフェニールヒドラジンと反応してオサゾンを生成する。酸触媒なしの反応においてはフェニールヒドラジンとカルボニル基の反応よりもフェニールヒドラジンによる脱水素反応が優先し、[K] $\rightarrow$ [M] を経てアゾ誘導体を生ずるものと推定される。

実験の部

反応液の TLC: ワーゲル B-10; 展開溶媒, ヘキサン-エタノール-酢酸エチル (6:3:1)。

生成物の R_f 値: I_a, I_b , 0.76; Ⅱ, 0.63; Ⅲ, 0.88。

麴酸とフェニールヒドラジンの反応

1) 麴酸 72 g とフェニールヒドラジン 100 ml の混合物を油浴中 (110~115°C) で 1 時間加熱する。反応開始後 5 分間で反応液は淡黄色 $\rightarrow$ 赤色 $\rightarrow$ 黒赤色に変化し、激しい発熱反応をおこしながら、アンモニアおよびアニリンを発生する。反応終了後室温に冷却し、エタノール-ヘキサン (1:1) 混合溶媒に溶かし氷室に放置する。以後次のとき操作によって I_b およびⅡを単離した。

2) 麴酸 43 g とフェニールヒドラジン 100 ml をエタノール-5% 硫酸 (1:1) 混合溶媒 480 ml に溶かし、2 時間還流後氷室に放置した。以下、次のとき操作で I_a, I_b およびⅢを単離した。

3) 麴酸 7.1 g を 5% 塩酸・エタノール (1:1) 100 ml に溶かし、フェニールヒドラジン 20 ml を加えて 2 時間還流後、氷室に放置した。析出した結晶は水洗後乾燥した (収量 10 g)。メタノール、次いでエタノール-エーテルで再結すれば mp 167~168°C の黄色針状結晶 (Ⅲ) 3 g を得た。

4) 麴酸 20 g を水 400 ml, 酢酸 40 ml の混合溶媒に溶かし、フェニールヒドラジン 20 ml を加えて 1 時間室温で攪拌後、1 夜放置すれば結晶が析出してきた。メタノール-水で再結、無色板状結晶, mp 129°C を得た。IR スペクトル, 混融テストより 1-acetyl-2-phenylhydrazine⁽⁶⁾であることを確認した。

4) 麴酸 5 g を 10% 酢酸水溶液 100 ml に溶かし、85°C に加熱しながらフェニールヒドラジン 13 ml を加えて 4 時間攪拌後、室温に冷却すれば黒赤色油層と水層に分離した。油層に 2 倍量のエタノールを加えて氷室に放置すれば結晶が析出する。以下、実験 (2) と同様な再結法により I_a (100 mg), Ⅲ (1.4 g) を得た。

6) 麴酸 5 g を 10% 酢酸水溶液 100 ml に溶かし、85°C に加熱しながらフェニールヒドラジン 5 g を加えて 2 時間攪拌した。冷後、反応液より黒赤色油層を分離し、エタノールに溶かして氷室に放置すれば結晶を析出する。メタノールで 2 回再結, I_b (1.4 g) を得た。

(I_a) : 2-Hydroxymethyl-1-phenylpyrazolyl-5-glycoloyl-phenylhydrazone, mp 172~173°C; 分析値: 実験値 C 67.21, H 5.58, N 17.30%. 計算値 C₁₈H₁₈O₃N₄, C 67.06, H 5.63, N 17.38%. $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 3420, 3280, 3230, 1600, 1500 cm⁻¹.

(I_b) : 2-Hydroxymethyl-1-phenylpyrazolyl-5-glycoloyl-phenylhydrazone, mp 159~160°C, 分析値: 実験値 C 66.95, H 5.40, N 17.19%. 計算値 C₁₈H₁₈O₃N₄, C 67.06, H 5.63, N 17.38%. $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 3250, 1600, 1500 cm⁻¹.

(II) : 2-Hydroxymethyl-5-(α -hydroxy- β -phenylazo-ethenyl)-1-phenylpyrazole, mp 240°C(dec.), 分析値: 実験値 C 67.42, H 5.09, N 17.21%. 計算値 C₁₈H₁₈O₂N₄, C 67.43, H 5.03, N 17.49%. $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 3180, 1610, 1583, 1550, 1490 cm⁻¹.

(III) : 2-Hydroxymethyl-1-phenylpyrazolyl-5-glyoxyloyl-phenylosazone, mp 168°C; 分析値: 実験値 C 69.90, H 5.48, N 20.33. 計算値 C₂₄H₂₂ON₆, C 70.22, H 5.40, N 20.48%. $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 3260, 3190, 1595, 1560, 1485, 1252 cm⁻¹.

I_b の加水素分解 : I_b 4 g を 10 g のアンモニアを含むエタノール 100 ml に溶かし, ラネーニッケル (W-7) 触媒 2 g を加えて, 100°C, 130 kg/cm² の加圧下で 1 時間水素化した. 冷後触媒を除去し, 濾液を減圧濃縮, ついで水蒸気蒸留を行なった. 留出物を 50 ml エーテルで 3 回抽出し, 乾燥後エーテルを留去すればアニリン 1 g (87.0%) が得られた.

II, III も同様に加水素分解によりそれぞれ理論量に対して 94% および 86.5% のアニリンを生成した.

I, II, III の加水素分解生成物水蒸気蒸留残渣の KMnO₄ 酸化 :

I, II, III の水蒸気蒸留残渣を減圧濃縮してアセトン水に溶かし, 60°C に加熱しながら 10~20 g の KMnO₄ を徐々に加えてさらに 2 時間攪拌, 加熱した. 二酸化マンガンを濾去後, 濾液を塩酸酸性 (pH 4) にし, エーテルで 24 時間連続抽出する. 淡黄色の結晶を得た. メタノールで再結, mp 270~272°C の結晶を得, 標品⁽⁹⁾との IR および混融を比較検討することにより

(V) : 1-Phenylpyrazolyl-3,5-dicarboxylic acid であることが確認された.

終りに, NMR 解析をお願いした武田薬品工業株式会社化学研究所に深謝します. なお, 本報告の一部は昭和 42 年度日本農芸化学会大会において発表した.

- (1) I. Ichimoto, K. Fujii and C. Tatsumi : *Agr. Biol. Chem.*, **31**, 979 (1967).
- (2) J. D. Roberts and M. C. Caserio : "Basic Principles of Organic Chemistry," 1964, p. 449.
- (3) W. M. Corbett : *J. Chem. Soc.*, **1959**, 3213.
- (4) 船久保英一 : 有機化合物確認法 (I), 1967, p. 239.
- (5) A. Burawoy and A. R. Thompson : *J. Chem. Soc.*, **1953**, 1443; 齊藤イホ, 番匠吉衛 : 工化, **70**, 1715 (1967).
- (6) L. Mester and A. Major : *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4301 (1955).
- (7) 北岡正三郎 : 化学の領域, **18**, 495 (1964).
- (8) G. J. Bloink and K. H. Pausacker : *J. Chem. Soc.*, **1951**, 2212.
- (9) A. H. Tracy and R. C. Elderfield : *J. Org. Chem.*, **6**, 54 (1941).