安息香酸置換體ニグワヤコールとの縮合

H. Maniwa : Kondensation von Substituirten Benzoessäuren mit Guajakol.

藥學博士 間 庭 秀 夫

第 一 節

(1) 3-ニトロ-*o*-トルイール酸及グアヤコールの縮合.

フロゾルチンの構造と關係あるベンチール酸の製法として従來文獻に徴するに、ケトーンよりチアンヒドリンをなし鹼化してベンチール酸をなすか或はアルデヒドよりベンツォインを製し更にベンチールをなし次にベンチール酸に至る方法なり。依つて先づ3-ニトロ-*o*-トルイール酸及びグアヤコールをフリーデル・クラフト氏反應により縮合しケトーンを得んと試みたり。グアヤコールは豫めベンツォール化合物をなせり。

先づ3-ニトロ-*o*-トルイール酸をクロリッドをなし、ベンツォイール-グアヤコールと縮合せしめたるに單に樹脂様物質のみを生じてケトーンを得ず。依つて種々なる温度にて試みしも皆同一結果なり。更にベーン氏法(Behn: D. R. P. 95901)により溶劑をニトロベンツォールをなし注意して鹽化アルミニウムを作用せしめたるも最初は反應稍遲緩せるも暫時にして黒變し是又ケトーンを生ぜず。

クライセン氏(Claisen・Schadwell: Ber. 12, 351)の實驗によれば芳香體ニトロ化合物の酸鹽化物はフリーデル・クラフト氏法によりケトーン合成の際ニトロ基がカルボオキシルに對し-*o*-位にあるものはケトーンを合成し能はざるも、*m*-又は-*p*-位にあるものは極めて容易にケトーンを生ずと記せり。本關係は全く之れと同

一にして α -位にニトロ基が存在する場合は全然ケトーンを生ぜざるべし。依てアミド基又は水酸基をなして同法を試みたり。即還元してアミド化合物をなし之を 3-アセチルアミドトイルール酸(融點 188°)をなし次に五鹽化磷又はズルフリールクロリットと共に處理し酸クロリットを製せんとしたるも一種不明の物質を生じ酸鹽化物を得る事を得ざりき。恐らく本化合物はアミド基をカルボキシル基に隣接せるが爲め、鹽化物にアセチル基が作用し環狀化合物を生ぜしならんか之は後日の研究に俟んす。

(2) 3-メトオキシ α -トイルール酸及グアヤコールの縮合

以上の結果は不良なりしかばアミド基を水酸基をなし次にメチル化し 3-メトオキシ α -トイルール酸 ($C_6H_3CH_3 \cdot OCH_3 \cdot COOH$) を直に酸鹽化物をなしベンツォイルグアヤコールと縮合せしめたるに一種のケトーンを得たり即類白色の結晶體にして其の熔融點 97-98° 其分析數より見るときは鹼化生成體を得たるもの、如し。

實驗數		C%	70.16;	H%	5.61
計算數	I. $C_{23}H_{20}O_5$	C%	73.40;	H%	5.32
	II. $C_{16}H_{16}O_4$	„	70.55;	„	5.83

依て之れをアルコール性苛性加里と共に熱し鹼化したるものを精製したるに熔融點 97° にして、其水溶液又はアルコール溶液は過クロール化鐵液に對する反應なきケトーンを得たり。

然れども其量極めて少く僅にケトーンを得るに止まり、原料の製造に多大の日時を要せり。依つて本研究は後日の檢索に據らむす。

第 二 節

α -トイルールケトーンの合成。

以上の如くホモザリチール酸よりケトーンを合成するは極めて困難なるを以て、之を近似したる α -トイルール酸を以てケトーンを製し更にベンチール酸の研究に入らむとせり。

ートルイール酸を別記の方法により製し之を五鹽化燐と共に熱して酸鹽化物を製したり。此際過半の物質は反應進行して鹽化物より更に無水物となるを以て收量少し。其最好量の時も50%を超えず。然るに之を改良したる著者の法は約70%に達す。之をベンツォイール・グアヤコールと共に硫化炭素を溶媒としてフリーデルクラフツ法によりて化合せしめケトーンを製せり。然るにグアヤコール及芳香體とのケトーンは文獻稀にして僅にベンツォイール・グアヤコールと安息香酸との結合によりてベンツォイール・グアヤコールをバルトロッチ Bartolotti [G. 62, II. 434 (1897)] が製したるのみにして、氏は收量を記載せず。更に著者はベンツォイール・グアヤコールの代りに炭酸グアヤコールとトルイールクロリッドとを無水鹽化亞鉛を觸媒として油浴上にて加熱するときは容易く結合し反應完了す。其收量極めて良好なり、約70%に達す。

本ケトーンは之をトルオグアヤコール (Toluogujacol) と命名せり更に本ケトーンの各種誘導體を製せり。

次にバルトロッチ氏はベンツォイール・グアヤコールにつき其カルボニール基の位置を一般他のデオキシ化合物より推定し遊離水酸基に對し μ 位にありとせり。著者は更にカルボニール基の位置を確定せんと欲し先づ酸化法により試みたるも其生成體は皆炭酸となり特殊の物質を得ず。

依つて別法としてベックマン氏法により先づ其オキシムを作り之を轉位せしめ酸アミド化合物となし之を加水分解して其生成體を驗したるに常にートルイール酸のみを生じ、他方アミド基を有する化合物は脂化し之を純粹になすを得ず。加水分解は稀鹽酸水溶液・稀鹽酸又は稀硫酸のアルコール性溶液・炭酸アルカリ溶液・稀苛性アルカリ溶液と共に閉塞管中にて加熱等を試みたるも、皆ートルイール酸のみを残留し、アミド基を結合せる核は常に分

解して紫黒色樹脂様物質を生じ精製を試みたるも純品を得る能はず。

以上の關係は別記ニトログアヤコールの還元の際詳記せるが如く一般にグアヤコール又はデオキシベンツォールのアミド化合物は極めて不安定にして遊離の状態に得るこゝ困難なるのみならず其鹽類も空氣中にて容易に酸化せられ純品を得るこゝ困難なる事實より見るこゝきは恐らく本化合物は鹼化に際し酸類は容易に分解して安定なる化合物を残存するもアミド基は鹼化の際直に分解するにあらざるか。

以上の關係は後日之を闡明せむ。今は暫くバルトロッチ氏の説及び一般の結果より推定し水酸基に對し μ -位にあるものと假定す。只此オキシムは(II)によりて示せるスタビール型によれるこゝは明瞭となれり。

以上の方法によりてケトーンを合成し得たるにより更にベンチール化合物の研究に入らむと先づチアンヒドリンの生成の有無次に此チアンヒドリンよりベンチール酸に鹼化し得るや否やの問題なり。此關係に關しては既にスピーゲル A. Spiegel 氏 (Ber. 14, 235) がアセトフェノンにチアンを作用せしめてチアンヒドリンを製し更に鹼化してアトロラクチン酸を製したる外此種の化合物に關する研究は多く論ぜられず。

且つ本化合物も芳香及び脂肪體の混合ケトーンにして始めてチアンヒドリンを生じ得たるも芳香族ケトーンにありては何等

此の生成に就て記載せられず。依つて之に準據しチアン水素又はチアン加里と鹽酸と共に作用せしめたるも其結果は皆陰性に終れり。即チアンヒドリンの生成は少くともケトーンの一側脂肪體にあらざれば不可能なるべし。以上の結果より芳香族ケトーンよりベンチール酸を製するには他の方法に據らざるべからず。況んや本化合物より複雑なるホモザリチール酸ケトーンは其立體的障礙益大にしてチアンヒドリンの生成の見込なきは茲に論ずる迄もなし。

第二法として考慮せるはベンチールよりアルカリ熔融によりてベンチール酸を合成する方法にして先づベンツォイン合成を検するにアルデヒードの縮合によりて結合するも異種アルデヒードよりベンツォインを合成せる例は極めて尠く、僅にフッシャー E. Fischer 氏 (B. **13**, 1339; A. **211**, 377) がベンツフロイン合成に於けるが如き 1-2 例に過ぎず。尙他方に於てはベンツォインの合成はチアン加里の作用によると共に、其反應はチアン加里のアルカリ性が基因をなすことを證せらる。従て遊離の水酸基を有する化合物即チオキシ- α -トルイールアルデヒード及びワニリン等の如き化合物が果して縮合し得るや否や不明なり。然も是等の關係に就ては未だ何等の文獻に徴すべきなし。依て先づ試みにベンツアルデヒードとワニリンとを直接所定の方法によりて作用せしめたるも其結果は陰性に終れり。即遊離水酸基を有するアルデヒードは直接ベンツォイン合成をなす事は至難なることを證せり。

實 驗 之 部

トルイールケトン化合物の合成

(1) トルイール酸クロリットの合成. Toluylsäurechlorid $C_6H_4CH_3 \cdot COCl$

α -トルイール酸はカーン Cahn 氏 (Ann. **240**, 280) 法によりて α -トルイデンをジアツ化し更にチアンの作用にてニトリールに變じ此 α -トルイール酸ニトリールを鹼化する事によりて α -トルイール酸

を得。而して此のクロリットを製する方法はクラークス Klages 氏 (Ber. **32**, 1516; Ador. Ber. **12**, 2301) によりて五鹽化磷の作用によりクロ、フォルム溶液中にて作用せしめ、反應終了後酸鹽化磷クロ、フォルムを真空中にて蒸溜し去り、残留物を更に真空蒸溜する時はトリール酸クロリットを得。而して此收得量は既にクラークス氏の報せる如く約50%に過ぎず、他の一部はトリール酸の無水物を生じて残留す之れに更に三鹽化磷及五鹽化磷を附加蒸溜する時は再びクロリットを得、其量少し。依て著者は種々なる實驗の結果此無水トリール酸の生成は酸鹽化磷と共に長く接觸せしむる時は無水物を生ずる事實を發見せるを以て、是れを改良して一定量の三鹽化磷の附加によりて其收得量を著しく増進せしめたり。即 20 g のトリール酸と 45 g の五鹽化磷(又は 30 g の五鹽化磷及 15 g の三鹽化磷)と 20 g のクロ、フォルムとの混和物を水浴上にて 3 時間熱し次に冷後液を分離し真空中にて蒸溜し先づクロロフォルム及酸鹽化磷及三鹽化磷を蒸溜する時は次にクロリットを蒸溜す。此收得量 15-16 g. 約 70 %.

トルオグアヤコールケトンの縮合.

精製せるベンツォイルグアヤコール(グアヤコール及ベンツォイルクロリットよりパウマンシ・ヨッテン氏法により製したる物) 2.2 分及トリールクロリット 1.5 分を 3.5 分の硫化炭素に溶解しこれに徐々に新製せる三鹽化アルミニウム末を投じ一夜放置したる後之れに氷水を注加・攪拌し硫化炭素を蒸溜し残留物に稀鹽酸を附加して水蒸氣を通ずる事約半時間更に之れに 5% の苛性曹達溶液を加へて約 10 分間熱したる後油狀に折出せる物質をこりてアルコールより再結晶せしむる時は一部白色結晶性の物質を得れども、其收得量良好ならず次に其溶劑をニトロベンツォールに変更し全く同一方法を行ひたるに其收得量は稍良好なるも未だ充分なる結果を得る能はず依てトリールクロリット 2.8 g 及炭酸グアヤコール 2.7 g の混和物に乾燥せる鹽化亞鉛 2.7 g を加へてよく攪拌しつゝ油浴上にて 120° を超へざる温度にて數時間加熱し全く鹽酸

蒸氣を發生せざるに至りたる後氷水を附加して水蒸氣を通じて分解せしむる時は濃稠なる暗褐色の物質を得。充分水蒸氣を附加せる後には炭酸曹達溶液を用ひて加熱し遊離せる酸を分解したる後残留物を冷水中に投ずる時は暫時にして固結す。本物質をアルコールに溶解し放置する時は白色結晶を生ず。之れを分離し再三結晶せしむる時はケトーンを得。融點 $138-139^{\circ}$ にして炭酸トルオグアヤコール Toluogujacol-carbonat ($C_6H_4 \cdot CH_3 \cdot CO \cdot C_6H_3 \cdot (O \cdot CH_3) \cdot O \cdot CO \cdot O \cdot (CH_3O) \cdot C_6H_3 \cdot CO \cdot C_6H_4 \cdot CH_3$) なり。

(2) トルオグアヤコール Toluogujakol $C_6H_4 \cdot CH_3 \cdot CO \cdot C_6H_3 \cdot OH \cdot OCH_3$.

前述の炭酸トルオグアヤコケトーンを稀鹽酸又は稀硫酸溶液を以て水浴上にて數時間加熱するも炭酸基を分離する事困難なるも之れを2%のアルコール性苛性加里溶液を以て溶解し水浴上にて熱する時は易く炭酸基を分離し炭酸加里の沈澱を生ず。故に之れを濾別したる後其アルコールを蒸發し稀鹽酸にて洗滌したる後アルコール・リグロイン・ベンツォール等より再結晶せしむる時は微細なる白色稜柱狀の結晶を得。熔融點 112° 分析結果次の如し。

物質	0.1094 g	CO ₂	0.2972 g	H ₂ O	0.060 g	C%	74.09	H%	6.09
計算數 (C ₁₅ H ₁₄ O ₃)						„	74.38	„	5.78

(3) アセチール誘導體 Acetyltoluogujakol

1gのトルイールケトーンを無水醋酸5gに溶解し之れに0.1gの鹽化亞鉛を附加し水浴上にて約1時間加熱したる物を水中に投じ能く揉捏し全く醋酸臭を脱せる後放置する時は終に固結す。是れを温アルコールに溶解し冷放する時は白色結晶を生ず。之れを更に温石油エーテルにて數回再結晶を行ふ時は白色粉末狀(顯微鏡下にて見るときは稜柱狀)結晶を得。融點 $96-97^{\circ}$ 。收量約0.8g。

温アルコール・ベンツォール・温石油エーテル・エーテル・アセトーン等に溶解す。分析結果次の如し。

物質 0.1087 g CO_2 0.2869 g H_2O 0.0566 g C% 71.93 H% 5.78

理論數 ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$) „ 71.80 „ 5.60

(4) メチール誘導體 Methyltoluogujakol $\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CH}_3\cdot\text{COC}_6\text{H}_3\cdot\text{OCH}_3\cdot\text{OCH}_3$.

トルオグアヤコール 1 g を 3% の苛性加里溶液 20 cc に溶解し之れに沃度メチール 1.5 g を附加し水浴上にて 4 時間加熱し析出せる油狀物を冷後濾別し温アルコールに溶解し結晶せしめたる後更に石油エーテルにて温浸溶解し結晶せしむるこゝ數回更にリグロインより結晶せしむ。白色・粉末狀結晶體(方形結晶體)にして融點 72-73°。分析結果次の如し。

物質 0.1270 g CO_2 0.2824 g H_2O 0.0587 g C% 74.99 H% 6.37

理論數 ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$) „ 75.00 „ 6.25

(5) エチール誘導體 Aethyltoluogujakol $\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CH}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{OC}_2\text{H}_5\text{OCH}_3$.

トルオグアヤコール 1.2 g と苛性加里 0.3 g を 10 cc のアルコールに溶解し沃度エチール 0.8 g を加へて閉塞管中にて 3 時間 120-130° にて加熱し之を放冷したる後内容物を蒸發しアルコールを揮散せしめ水を以て處理し濾別し殘留物を温アルコールを以て浸出溶解せしむ。冷却するときは結晶性物質を生ず。故に之を反復温アルコールより結晶せしめ後温リグロインを以て再結晶を行ふこゝ數回終に白色・粉末狀(方形)結晶體を得。熔融點 107-108°。分析結果次の如し。

物質 0.1305 g CO_2 0.3603 g H_2O 0.0777 g C% 75.29 H% 6.61

理論數 ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$) „ 75.55 „ 6.66

(6) ベンツォール誘導體 Benzoyltoluogujakol

バウマン・ショッテン兩氏法によりてトルオグアヤコール 1g を
 かり、之に 10% 苛性曹達溶液 14cc 及ベンツォールクロリット 3.5g を
 交互に附加し振盪しつゝ作用せしむ(スクラップ法に據り約 7 分
 子の苛性曹達 5 分子のベンツォールクロリットに相當す)。全部附
 加したる後暫時之を攪拌しつゝ、常温に放置す。後水浴上にて 1
 時間温め折出せる反應生成物を濾別したる後水洗し、アルコール
 に溶解し更にリグロインより再結晶す。本物質はリグロイン・エ
 ーテル・アセトン・アルコール・醋酸に溶解す。白色・粉末狀結晶に
 して、熔融點 98°。分析結果左の如し。

物質	0.1015 g	CO ₂	0.2832 g	H ₂ O	0.0504 g	C%	76.69	H%	5.51
理論數 (C ₉ H ₁₀ O ₄)						„	76.30	„	5.20

(7) 3,4-デオキシフェニールトルイールケトン

3,4-Dioxyphenyltoluylketon C₆H₄·CH₃·COC₆H₃(OH)₂.

トルオグアヤコールケトン 1.5g に沃度水素酸 2g を附加し、油浴
 上にて加熱し(初め 120°, 後 150-160° の温度)少しく沸騰する程度にて
 1 時間持續したる後冷却し、水中に投じ、折出物を濾別し、先づアル
 コールに溶解し結晶せしめ、此結晶をリグロインより再三結晶せ
 しむ。最後に骨炭にて脱色し、更にリグロインを以て再結晶す。
 アルコール・エーテル・ベンツォール・クロロフォルム・リグロイン・アセト
 ーンに溶解す。過クロール化鐵によりて綠色を呈し、炭酸曹達液
 の微量を加ふる時は赤色となる。微細なる針狀結晶にして、熔融
 點 105-106°。分析結果左の如し。

物質	0.1253 g	CO ₂	0.3380 g	H ₂ O	0.06 g	C%	73.56	H%	5.58
理論數 (C ₁₄ H ₁₂ O ₃)						„	73.70	„	5.30

(8) 鹽酸ヒドロキシールアミンに對する作用。

トルオグアヤコール 3g 及鹽酸ヒドロキシールアミン 3g を 5cc

のアルコールに溶解し、10%のアルコール性苛性曹達液 20 cc (5 モルに相當)を加へて水浴上にて還流冷却器を附し6時間加熱したる後アルコールを蒸發し、冷水を以て處理したる後更にアルコールに溶解し、更にエーテルより再結晶す。リグロインに難溶、アルコール・エーテル・ベンツォール・クロロフォルムに可溶性にして、熔融點 164-165°。分析結果次の如し。

物質 0.0883 g N 4.0 cc (14°, 765 mm) N% 5.05

理論數 (C₁₅H₁₅O₅N)

„ 4.80

(9) ベツクマン轉移。

乾燥せるトルオグアヤコールオキシム 2g をこりて 60 cc の無水エーテルに溶解し、3g の五鹽化磷を攪拌しつつ徐々に附加す、全く注加し終りたる後暫時放置す。次にエーテルを蒸溜し、其殘渣にアムモニア水を加へて加熱し、磷酸を分離せしめ、中和したる後沈澱を濾別し、水洗し、更にアルコールにて溶解し結晶せしむ。ベンゼン・石油エーテルに難溶性なり。本品を一部鹽酸と共に水浴上にて6時間加熱するも殆ど鹼化せられず、依つてアルコール性硫酸溶液にて水浴上に加熱する事數時間に及ぶも其結果不良なり。次に約 1g を 20 cc の濃鹽酸と共に閉塞管中にて3時間 180°にて熱したるときは管内に著しき結晶性物質を認む。此内容物を炭酸曹達にて處理したるに殆ど溶解す。之を鹽酸にて微酸性となすときは再び鱗片狀結晶を析出す。此結晶を濾別し、アルコールより再結晶せしめたる物は熔融點 102°, 諸種の反應はオトリール酸に類す。依て純オトリール酸との混熔融を試みたるも全く其融點を變化せず。故にオトリール酸なる事疑を入れず。以上の結果より本化合物體及原オキシムの構造は、

なる事明なり。

而して更に他方アミド基の結合せる部分を得んこし種々なる鹼化法を試みたるも常にトルイール酸を得るのみにして、其の他の物質を得ず。常に鹼化の際分解して紫黒色の樹脂様物質を得るのみにして、此物質の精製極めて困難にして純粹なる物質を得る事能はず。

(10) 酸化劑に對する作用。

トルオグアヤコールをアセチール化したる後、アセトーン溶液中にて注意して粉末狀過マンガン酸加里を加へて酸化したるもアセトン溶液及沈澱物中より何等特種の酸化生成體を得ず。依つて醋酸溶液中にて重クローム酸を以て酸化したるに其酸化生成體として少量の α -トルイール酸を得たるも、其の他の物質を得ず。本ケトーンは一般の場合に於けるこ同様に酸化劑によりて酸化せらるゝときは深く分解して適當なる酸化生成物を生ぜざるならん。依て本法によりてメトオキシール基の位置は決定し難し。

樹脂酸の研究(第一報)

日本産並に支那産松脂中の結晶酸

鈴木 鑛 二

K. Suzuki: Ueber die krystallisirten Harzsäuren in Japanischen
u. Chinesischen Kiefernharz.

酸性樹脂中最も普通に現るゝ物を松脂を爲し、米國産コロフォニウムに在つては今より100年前(1826年) Boup が之より結晶酸を得たりしが、其の頃(1824-1832年) Otto Unverdorben の研究に依れば、コロフォニウムを72%のアルコールにて處理し、之より溶液の部分を醋酸銅を以て銅鹽として沈澱せしめ、之に鹽酸性アルコールを加へて無晶形なるピニン酸 Pininsäure を得、又不溶解なる部には結晶形なるシルヴァン酸 Sylvinsäure を分離したり。