Ueber Kresorcinnomomethylaether und ihre Nitroderivate.
(Bemerkung zur Mitteilung von Henrich und
Fleischmann : Ueber Derivate des Kresorcins.)

von

Ichiro KEIMATSU und Eizo YAMAGUCHI

[Aus der Apotheke des Sanraku-Hospitals Tokio.]

(Eingegangen am 5. November, 1937.)

Henrich und Fleischmann¹⁾ haben bei der Methylierung des Kresorcins mit Dimethylsulfat und NaOH einen Monomethylaether, Oel vom Kp.₇₄₃ 249–250°, neben Dimethylaether gewonnen. Sie nitrierten erhaltenen Monomethylaether unter sehr milden Bedingungen und erhielten dabei zwei Mononitro-derivate: das eine mit Wasserdampf flüchtig (Fp. 116°), das andere dagegen nicht (Fp. 184–185°). Ueber die Konstitutionen obiger Verbindungen haben sie folgende Vermutung gesäussert.

Bei der Einführung einer Methylgruppe in Kresorcinn sind zwei Monomethylaether, I und II, zu erwarten. Das II dürfte bei der Nitrierung nur ein flüchtiges *o*-Nitromethylkresorcinn, dagegen das I ausser einem flüchtigen noch ein unflüchtiges *p*-Nitromethylkresorcinn, geben. Da sie die letzten beiden getroffen haben, haben sie dem von ihnen isolierten Monomethylaether die Formel I gegeben.

Wir haben zu einem bestimmten zwecke die zwei Arten von Kresorcinnomomethylaether einzeln, 2-Oxy-4-methoxy-1-methyl-benzol (I) und 4-Oxy-2-methoxy-1-methyl-benzol (II), nach folgendem Arbeitsgang synthetisiert und haben bei der Nitrierung

¹⁾ B. 63, 1335.

jedes Phenols (I und II) gefunden, dass es vom I nur ein Mononitroderivat, gelbe Nadeln vom Fp. 185° (unflüchtig mit Wasserdampf) entsteht, während vom II nur ein mit Wasserdampf flüchtiges Derivat, gelbe Nadeln vom Fp. 116°, erhältlich ist.

Es wäre nun nicht unbegreiflich, dass der von H. und F. erhaltene Kresorcinmonomethyläther etwa um ein Gemisch von I und II handle. Um diese klar zu legen, haben wir den Kresorcinmethyläther, der bei der Methylierung des Kresorcins mit Dimethylsulfat gewonnen wurde, nitriert und ebenso wie die Beschreibung von H. und F. zwei Arten Mononitroderivate vom Fp. 184–185° und Fp. 116° (das Hauptprodukt) erhalten, welche beiden mit den Mononitroderivaten (Fp. 185° und Fp. 116°) von den I und II in guter Uebereinstimmung kamen. Ueberhaupt ob es gleich der *p*-(I) und *o*-Kresorcinaether (II) bei der Methylierung gleichzeitig entstanden wären, ist wohl die Fraktionierung von den beiden nahezu unmöglich, da die Kochpunkte vom I (Kp.₁₉ 130–133°) und dem II (Kp.₂₀ 136–137°) mit einander sehr nahe stehen, wie wir bei unserer Synthese erfahren haben.

Schliesslich haben wir die beiden Nitromonomethyläther vom Fp. 185° und Fp. 116° aufs neue methyliert, wobei aus den beiden Seiten nur ein einziges Nitrodime-thylkresorcin vom Fp. 117° erhalten wurde. Die Nitrogruppe steht also in C₈ sicher, so dass die Kresorcinmonomethyläther von H. und F. teils in *o*-, teils in *p*-Stelle

methyliert gewesen sein muss. Daraus kommen den Nitroderivaten von den I und II die nachstehenden Formeln V und VI zu.

Beschreibung der Versuche.

2-Nitro-4-methoxy-1-methyl-benzol: Aus 15 g 3-Nitro-*p*-kresol, das nach Knecht²⁾ dargestellt wurde, in 40 cc 10% iger Natronlauge mit 15 g Dimethylsulfat gewonnen. Ausbeute 13 g. Oel vom Kp.₁₃ 132–134°.

4-Methoxy-2-amino-1-benzol (III): Bei der Reduktion von 10 g obiges Nitroderivates mit 38 g Sn und 76 g Salzsäure (P. J. V) erhalten. Ausbeute 6.4 g. Farblose spindelförmige Krystalle vom Fp. 43° und Kp.₂₀ 150–160°, die sich allmählich grau-bräunlich färben.

2-Oxy-4-methoxy-1-methyl-benzol (I): Aus obigem Amine in ähnlicher Weise mit der Darstellung des Isokreosols nach Robinson³⁾ erhalten. Ausbeute: 2.7 g aus 8 g Amin. Farblose kurze Prismen vom Fp. 44° und Kp.₁₉ 130–133°, die sich allmählich bräunlich färben und mit FeCl₃ sich schwach grün färben (in alkoholischer Lösung).

5-Nitro-2-oxy-4-methoxy-1-methyl-benzol (V): Aus obigem Phenole bei der Nitrierung nach Henrich und Fleischmann⁴⁾ erhalten. Gelbe Nadeln vom Fp. 185° (aus Benzol).

²⁾ A. 215, 87.

³⁾ Soc. 1928, 1972.

⁴⁾ vergl. 1)

2-Methoxy-4-amino-1-methyl-benzol (IV): Bei der Reduktion des 4-Nitro-2-methoxy-1-methyl-benzols, das nach Ullmann und Fitzenkam⁵⁾ dargestellt wurde, mit Sn und Salzsäure erhalten. Ausbeute: 12.5 g aus 21 g Nitroderivat. Farblose sandartige Krystalle vom Fp. 54°, die sich sofort schwarz-bräunlich färben.

4-Oxy-2-methoxy-1-methyl-benzol (II): Aus obigem Amine wie (I) dargestellt. Ausbeute: 2.9 g aus 5.4 g Amin. Farbloses dickflüssiges Öl vom Kp.₂₀ 136-137°, das sich sofort gelb dann bräunlich färbt und mit FeCl₃ sich dunkel-grün färbt (in alkoholischer Lösung).

5-Nitro-4-oxy-2-methoxy-1-methyl-benzol (VI): Aus (II) wie (V) dargestellt. Gelbe Nadeln vom Fp. 116°.

Methylierung der Nitroderivate V und VI: Mit Dimethylsulfat und Natronlauge oder mit Diazomethan in ätherische Lösung methyliert, wurde aus jedem ein derselbe Dimethylether, schwach gelbliche Nadeln vom Fp. 117° (bei Vakuum-Sublimation) erhalten.

Zum Schluss danken wir Hrn. Prof. H. Kondo für seine freundliche Anleitung der vorliegenden Untersuchung. (Autoref.)

Nouvelle Méthode de Détermination de Gaz Carbonique dans l'Air

par

Otoharu ISHIZAKA et Shigeru KATADA

[Laboratoire Hygiénique de Tokyo, Gouvernement de l'Empire]

(Accepté en date du 1^{er} novembre 1937)

Pour la détermination de gaz carbonique nous avons des plusieurs méthodes: celles de neutralisation, galvanométriques et volumétriques. Mais elles sont toujours très compliquées dans ses manipulations. Surtout la méthode actuelle de la Société Pharmaceutique du Japon est la plus simple; c'est une méthode de Baryte décrite par

⁵⁾ B. 35, 337.

Kresorcinmonomethylaether 及びそのニトロ誘導體に就て (Henrich u. Fleischmann 兩氏の同様物質に 關する報文の検討を兼ねて)

慶 松 一 郎
山 口 銳 三

(三樂病院藥局)

(昭和 12 年 11 月 5 日受理)

Ichiro Keimatsu und Eizo Yamaguchi: Ueber Kresorcinmonomethylaether und ihre Nitroderivate. (Bemerkung zur Mitteilung von Henrich und Fleischmann: Ueber Derivate des Kresorcins.)

Kresorcin (2,4-Dioxytoluol) の Monomethylaether に關する唯一の文獻は Henrich und Fleischmann 兩氏の報文 (B. 63, 1335) に見出される。同氏等は Kresorcin にアルカリ性でデメチル硫酸を作用させて Dimethylaether の側ら Monomethylaether 1種 (油, Kp_{743} 249-250°) を得てその構造を次の如き論據より (I) と推定した。即ち Kresorcin の Monomethylaether には (I) 及 (II) が存する譯であるが、同氏等の得た Monomethylaether を適當な條件で mononitro 化すると 2 種の Mononitro 誘導體 (水蒸氣で蒸溜されるものと然らざるもの) が得られる。然るに一般に Phenol の Mononitro 誘導體中、 NO_2 基が OH に對し ortho に在するものは水蒸氣で蒸溜されるが、para のものは水蒸氣で蒸溜されない。それ故、上記の如き 2 種の Mononitro 誘導體が得られたことは、原 Kresorcinmonomethylaether が (I) なるを意味すると説いた。

* 後述の如く本構造の誤なるを我々の實驗は指摘する。

然し Henrich u. Fleischmann 兩氏の Kresorcinmonomethylaether に關する推定はあくまで

推定に止まり、之を其儘受取るのは危険であつて事實我々の今回の實驗は同氏等の推定に缺陷の存するを指摘するに至つた。

我々は、或る實驗上、2種の Kresorcinmonomethylaether、即ち 2-Oxy-4-methoxy-1-methyl-benzol (I) 及 4-Oxy-2-methoxy-1-methyl-benzol (II) を必要としたので之等を夫々下記の工程によつて合成し、更にその各々の Mononitro 誘導體を製した處、(I) よりは Fp 185° (水蒸氣蒸溜されない) のもの 1 種のみを、又 (II) よりは Fp 116° (水蒸氣で蒸溜される) のもの 1 種のみを得た。

以上によれば、H. u. F. 兩氏の得た Kresorcinmonomethylaether は (I) と (II) の混合物であることが知られるが、我々は更に之を確める爲に Kresorcin を製し、之に適當量のジメチル硫酸を作用させて Monomethylaether を得、その Mononitro 誘導體として H. u. F. 兩氏の記載通り Fp 184-185° と Fp 116° (主産物) の 2 種を得た。而して前者は (I) の、後者は (II) の Mononitro 誘導體に夫々一致した。尙此の際得た Monomethylaether は油で、その性状は (II) のそれに甚だ近い。

下記によつて知られる如く (I) と (II) の沸點は甚だ近く、又 (I) は結晶ではあるがその融點が低い、爲に兩者の混合物からその各々を單獨に分離することは不可能に近く、又兩者の混合物が單體と認められる様な沸點を示すのも當然で、H. u. F. 兩氏が混合物を單體と誤認したのも誠に無理からぬ處である。

扱、上表中 (III) 及 (IV) なる 2 種の Amin は文獻上未記載であり、又 2 種の Kresorcinmonomethylaether (I 及 II) は確定的に合成された最初のものであるが、それ等の性状は次の通りである。

(III) 4-Methoxy-2-amino-1-methyl-benzol: Fp. 43°, Kp₂₀ 150-160°, 無色紡錘狀結晶、除々に灰褐色となる。

(IV) 2-Methoxy-4-amino-1-methyl-benzol: Fp. 45°, 無色砂狀結晶、比較的速かに黒褐色に變ずる。

(I) 2-Oxy-4-methoxy-1-methyl-benzol: Fp. 44°, Kp₁₉ 130-133°, 無色短柱狀結晶、除々に褐色に變ずる。FeCl₃ により淡綠色 (アルコール溶液)。

(II) 4-Oxy-2-methoxy-1-methyl-benzol: Kp_{20} 136-137°, 殆んど無色の濃稠液體, 比較的速かに黄→褐變する, $FeCl_3$ により濃綠色 (アルコール溶液).

因に我々の今回の合成により, 理論上 10 種存在すべき Dioxytoluol の Monomethylaether 全部が明かにされた譯である (Beilstein 及同書の Ergänzung に以後に發表されたものに 2,6-Dioxytoluolmonomethylaether, Fp. 47°, Jones & Robertson Soc. 1930, 1699 がある).

次に上記 2 種のニトロ誘導體のニトロ基の位置を決定する爲に兩者の有する 1 個の OH 基を夫々メチル化した處, 同一種の化合物 (Fp. 117°, 混融に於て一致) に誘導された. 於茲兩者のニトロ基の位置は殆んど確定されたといふべきで, 即ち次の如く示すことが出来, 従つて Fp. 116° のニトロ化合物の構造は (VI) の如く訂正さるべかである.

本研究に際し恩師近藤教授の御指導を得たることを謹謝し, 畏友富田博士の御助言に對し深謝する.

實驗の部

I) 2-Oxy-4-methoxy-1-methyl-benzol (I) の合成及そのニトロ化

1) 2-Nitro-4-amino-1-methyl-benzol: Beilstein u. Kuhlberg (A. 155, 14) に従ふ. 2,4-Dinitrotoluol 40 g をアルコールに溶解, 硫化アンモンで還元, 得量 26 g, 熱湯より再結晶, 橙黃色針狀晶 Fp. 77° (朝比奈, 古川: 本誌 429, 967-986 参照).

2) 2-Nitro-4-oxy-1-methyl-benzol (3-Nitro-*p*-kresol): Knecht (A. 215, 87) に従ふ. 上記 2-Nitro-4-amino-1-methyl-benzol 10 g を 10% H_2SO_4 500 cc に溫時溶解, 氷冷時 $NaNO_2$ 4.8 g でジアゾ化後, デアゾ液を沸騰 10% H_2SO_4 2500 cc 中へ滴下, 溫時濾過, 目的物をエーテルに採る (食鹽々析), 得量 6.2 g, 黃色柱狀晶 Fp. 79° (石油エーテルより).

3) 2-Nitro-4-methoxy-1-methyl-benzol: 上記 3-Nitro-*p*-kresol 15 g を 10% $NaOH$ 40 cc に溶解, デメチル硫酸 15 g を作用させる, Kp_{13} 132-134°, 得量 13 g.

37.3 mg Sub.: 51.8 mg AgJ . — $C_7H_6NO_2$ (OCH_3). Ber. OCH_3 18.56. Gef. OCH_3 18.35.

4) **4-Methoxy-2-amino-1-methyl-benzol (III)**: 上記ニトロ化合物 10 g を錫 38 g と混合, 水浴中加温しつつ鹽酸 (局方) 76 g を數時間に滴下, 還元する, 得量 9.4 g, Kp_{20} 150-160°, Fp. 43°, 無色紡錘狀晶, 除々に灰褐色に變ずる。

87.9 mg Sub.: 8.5 cc N (757 mm, 27°); 33.6 mg, 34.2 mg Sub.: 57.4 mg, 58.6 mg AgJ.— $C_7H_8N(OCH_3)$. Ber. N 10.22, OCH_3 22.63. Gef. N 10.71, OCH_3 22.57, 22.64.

5) **2-Oxy-4-methoxy-1-methyl-benzol (I)**: Isokreosol の製法 (Robinson: Soc. 1926, 1972) に倣ふ, 上記アミン (III) 8 g を水 64 cc 及 H_2SO_4 ($D=1.84$) 9.1 cc の混液に溶解, 氷冷攪拌, $NaNO_2$ 4 g (水 24 cc に溶解) を 1 時間内に加へ, 更に 4 時間同一状態にて攪拌, デアゾ化する. 別に冷却管, 分液ロート及導入管を備へた三頸コルベンに $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ 16 g を入れて 170° の油浴中に装置, 170° の加熱水蒸氣を送入しつつ上記デアゾ液を分液ロートより約 2.5 時間内に滴下, 冷後鹽析, エーテルに採る. Kp_{19} 130-133° (Kp_7 108-110°, Kp_{14} 123-127°), 溜出物は直ちに結晶化する, 得量 2.7 g, 無色短柱狀晶 Fp. 44°, 除々に褐變する, $FeCl_3$ にて淡綠色 (アルコール溶液).

36.5 mg, 38.4 mg Sub.: 60.1 mg, 65.3 mg AgJ.— $C_7H_7O(OCH_3)$. Ber. OCH_3 22.46. Gef. OCH_3 21.75, 22.46.

6) **2-Oxy-4-methoxy-1-methyl-benzol (I) のニトロ化 (V の生成)**: II) の 6) 項 4-Oxy-2-methoxy-1-methyl-benzol のニトロ化と同様に行ふ. 原料 0.4 g を無水エーテル 12 cc に溶解, 硝酸 ($D=1.5$) 0.19 cc にてニトロ化する. エーテル蒸溜後, 殘渣結晶する. 之を水蒸氣蒸溜に附するも溜出物なし, 得量 0.3 g, ベンゾールより再結晶したものは Fp. 185° の黃色針狀結晶.

7.596 mg Sub.: 0.510 cc N (762 mm, 17.5°)— $C_8H_9O_3N$. Ber. N 7.65. Gef. N. 7.75.

II) 4-Oxy-2-methoxy-1-methyl-benzol (II) の合成及そのニトロ化

1) **4-Nitro-2-amino-1-methyl-benzol**: Ullmann 及 協力者 (B. 35, 337) に従ふ. *o*-Toluidin 50 g を H_2SO_4 ($D=1.84$) 600 g に溶解, 0~2° にて硝酸 ($D=1.5$) 38 g 及 H_2SO_4 ($D=1.84$) 80 g の混液でニトロ化. 得量 86 g, 橙黃色短柱狀晶 Fp. 106-107° (アルコールより).

2) **4-Nitro-2-oxy-1-methyl-benzol (5-Nitro-*o*-kresol)**: Ullmann u. Fitzenkam (B. 38, 3790) に従ふ, 上記アミン 10 g を 10% H_2SO_4 150 cc に温時溶解, 氷冷, $NaNO_2$ 4.8 g (20% 水溶液) でデアゾ化 (滴下 45 分, 更に攪拌 2 時間) 後, デアゾ液を H_2SO_4 ($D=1.84$) 100 cc 及水 200 cc の沸騰混液へ滴下, 温時濾過, 放冷, 結晶析出, エーテルに採る (鹽析), 得量 8.9 g, 淡黃色針狀晶 Fp. 117-118° (エーテルより).

3) **4-Nitro-2-methoxy-1-methyl-benzol**: 上記 5-Nitro-*o*-kresol 10 g を 10% NaOH 50 cc に溶解, デメチル硫酸 10 g でメチル化, 微黃色短柱狀晶 Fp. 71°, 得量 7.5 g.

4) **2-Methoxy-4-amino-1-methyl-benzol (IV)**: 上記ニトロ化合物を錫と鹽酸で還元 (III と同様), 原料 21 g より 12.5 g を得た, 無色砂狀結晶 Fp. 54°, 比較的速かに黒褐色に變ずる.

31.7 mg Sub.: 53.6 mg AgJ.— $C_7H_8N(OCH_3)$. Ber. OCH_3 22.63. Gef. OCH_3 22.33.

5) **4-Oxy-2-methoxy-1-methyl-benzol (II)**: 既述の 2-Oxy-4-methoxy-1-methyl-benzol (I) の場合と全く同様にアミン (IV) より製する. 原料 5.4 g より 2.9 g を得た. Kp_{20} 136-137°, 殆んど無色の濃稠液體, 次第に着色する, 氷冷するも結晶せず. $FeCl_3$ で濃綠色 (アルコール溶液).

37.6 mg Sub.: 64.7 mg AgJ.— $C_7H_7O(OCH_3)$. Ber. OCH_3 22.46. Gef. OCH_3 22.73.

6) **4-Oxy-2-methoxy-1-methyl-benzol (II) のニトロ化 (VI の生成)**: Henrich u. Fleischmann (B. 63, 1338) に倣ふ. 物質 2.1 g を無水エーテル 60 cc に溶解, 氷冷, 硝酸 ($D=1.5$) 1 cc を滴下後, 水浴上暫時加温, 冷後エーテルを水洗, 乾燥後蒸溜すると殘渣結晶する, 之を水蒸氣蒸溜に附すると溜出部分より Fp. 116 の黃色針狀晶 2 g を得. 殘留物殆んどなし.

79.9 mg Sub.: 5.6 cc N (765 mm, 24°); 33.8 mg Sub.: 42.2 mg AgJ. — $C_7H_6O_2N$ (OCH_3). Ber. N 7.65, OCH_3 16.94. Gef. N 7.92, OCH_3 16.49.

III) Kresorein 及其メチル化

1) **2-Oxy-4-amino-1-methyl-benzol:** 5-Nitro-*o*-kresol を錫と鹽酸で還元, 原料 15.2 g より 7.2 g を得た. Fp. 157° (Noelting u. Collin: B. 17, 170).

2) **Kresorcin (2,4-Dioxytolnol):** 上記アミン 6.4 g を 25% H_2SO_4 60 cc に溶解, 氷冷, $NaNO_2$ 3 g (20 cc の水に溶解) でジアゾ化後, 液を煮沸し, 析出油分をエーテルに採る. Kp_{13} 150-151°, 溜出物は直ちに結晶する, Fp. 102°, 得量 2 g.

3) **Kresorcin のメチル化:** Kresorcin 2 g を 10% NaOH 7.5 cc に溶解, デメチル硫酸 2.2 g を少量宛加へ, 次に 1 時間振盪, 更に 1 時間水浴上に加温, 冷後析出せる Dimethylaether をエーテルに採り (0.3 g, Kp_{12} 102-108°, 無色の油), 水液を鹽酸々性となして析出する Monomethylaether 及痕跡の未反應物 (Kresorcin) をエーテルに採る. Kp_{18} 130-140° で溜出する油分 1 g を得, 之を數回再溜し主溜分として Kp_{20} 136-137° の殆んど無色の濃稠液體を得た. 氷冷するも結晶せず, 放置する時は漸次赤褐色となる. $FeCl_3$ で濃綠色 (アルコール溶液).

40.4 mg Sub.: 64.8 mg AgJ. — C_7H_7O (OCH_3). Ber. OCH_3 22.46. Gef. OCH_3 21.19.

4) **上記 Kresorcinmonomethylaether のニトロ化:** 前記 (II) と同様にニトロ化する. (但し原料は Kp_{18} 135-140°, 1 g) 水蒸氣にて溜出する部分より Fp. 116° の結晶 0.15 g を得た (主産物), このものは前記 (II) の Nitroderivat (Fp. 116°) との混融に於て融點降下を示さない.

21.6 mg Sub.: 26.7 mg AgJ. — $C_7H_6O_2N$ (OCH_3). Ber. OCH_3 16.94. Gef. OCH_3 16.33.

又, 水蒸氣蒸溜殘留物は Fp. 184-185° の褐色結晶 (微量) このものは (I) の Nitroderivat (Fp. 185°) との混融に於て融點降下を示さない.

IV) ニトロ化合物 (V 及 VI) のメチル化 (VII の生成)

1) **5-Nitro-2-oxy-4-methoxy-1-methyl-benzol (V) のメチル化:** 物質 0.1 g を 30% NaOH 0.1 cc, 水 0.2 cc 及 デメチル硫酸 0.1 cc にてメチル化する. 得量 0.05 g, 眞空昇華に附したものは微黃色針狀結晶 Fp. 117°.

2) **5-Nitro-4-oxy-2-methoxy-1-methyl-benzol (VI) のメチル化:** a) 上記と様にメチル化し, 同様に Fp. 117° の結晶を得た. 兩者の混融 117°. 尙原料たる (VI) は Fp. 116° なので之と混融を試みた處 91° で熔融し甚だしい Depression を示した.

b) 物質 0.3 g をエーテル 3 cc に溶解, Diazomethan 50% エーテル溶液 7 cc を加へ 1 晝夜放置後, エーテル液を NaOH 液で洗つて未反應物を除去し, Na_2SO_4 で乾燥後蒸溜する, 殘渣結晶 (0.15 g) Fp. 117°, 回收未反應物 0.15 g.

21.8 mg. Sub.: 51.1 mg. AgJ. — $C_7H_5O_2N$ (OCH_3)₂. Ber. OCH_3 31.48. Gef. OCH_3 30.96.