249. 一番ヶ瀬 尙, 寺田精介: クマリン誘導体の合成研究 (第2報)

ニトロサリチルアルデヒドの合成

Hisashi Ichibagase and Seisuke Terada: Syntheses of Coumarin Derivatives. II. Syntheses of Nitrosalicylaldehydes.

(Pharmaceutical Faculty, University of Nagasaki)

著者等は前報でクマリン-3-カルボン酸及び 6-ニトロクマリン-3-カルボン酸の誘導体の合成に就いて報告したが、更にニトロ基が 6 位以外の位置にある即ち 5-, 7-, 及び 8-ニトロクマリンカルボン酸の合成を行う目的で其の原料となるニトロサリチルアルデヒドの合成研究を行つた。

先づサリチルアルデヒド及びその誘導体の合成に就いては Reimer-Tiemann 反応¹⁾等が知られているが何れも収量悪く特にニトロ基の存在は Reimer-Tiemann 反応に於いてはその影響で良い結果を見る事が出来ない。それで著者等はニトロクレゾールを原料としてこれを氷酢酸及び無水酢酸を溶媒としてクロム酸酸化を行つたが良好な成績で目的のニトロサリチルアルデヒドを合成する事が出来た。先づサリチルアルデヒドに関しては Reimer-Tiemann 反応と収量は殆んど同じであるが Reimer-Tiemann 反応に比して反応操作が簡単になると云う利点がある。ニトロサリチルアルデヒドに就いては Reimer-Tiemann 反応はニトロ基の影響で非常に悪く、反応として使えるのは 6-nitrosalicylaldehyde のみでそれでも僅か 3% の収量にすぎない。3- 及び 5-nitrosalicylaldehyde はサリチルアルデヒドの直接ニトロ化²⁾によつて従来合成されているが、このニトロ化では 5-nitrosalicylaldehyde の収量は比較的良好であるが、3-nitrosalicylaldehyde の方は余り良い収量を示さない。且つ著者等の目的とするニトロクマリン-3-カルボン酸から見ると 5-nitrosalicylaldehyde から誘導される 6-nitrocoumarin-3-carboxylic acid は coumarin-3-carboxylic acid から直接ニトロ化³⁾によつて有利に得られるので問題でなく、一方 3-nitrosalicylaldehyde の合成は此の方法では合成原料としては収量其の他の関係で思わしくない。著者等が行つたクロム酸酸化法は実験の部に記載した様にかなり有利な収量で 3-, 4-, 及び 5-nitrosalicylaldehyde を合成する事が出来た。而し 6-nitrosalicylaldehyde は此のクロム酸酸化法は原料の関係で Reimer-Tiemann 反応より有利と思えないのでこれは *m*-nitrophenol より Reimer-Tiemann 反応により合成を行つた。

本研究は文部省科学研究費によつた。厚く感謝の意を表する。尙本研究に際し御指導を頂いた東京大学伊藤教授に謹謝する。

実 験 の 部

Salicylaldehyde (I) の合成 (a) *o*-Cresol monoacetate *o*-cresol 10.8 g を無水酢酸 20 cc に溶解、無水酢酸ソーダ 5 g を加え時々振盪しつつ 100~110° で 1 時間加熱後、動搖しつつ放冷。反応物を多量の水中に投入し下層の油層を分取し水、2%炭酸ソーダ液で再び水で洗滌 CaCl₂ で乾燥後蒸留すると無色透明の液体 bp 206~207.5° を得。得量 12.8 g (85%)。

(b) **Salicylaldehyde triacetate** *o*-cresol monoacetate 15 g を氷酢酸及び無水酢酸の等量混液 150 cc に中に注加、更に冷却しつつ濃硫酸 24 cc を徐々に加える。0~10° に冷却、烈しく攪拌しつつ CrO₃ 27 g を無水酢酸及び氷酢酸の等量混液 80 cc に溶解した液を徐々に滴下。反応液を氷水中に投入後エーテルで抽出し、エーテル液を水、2%炭酸ソーダ液、水の順に洗滌後乾燥しエーテルを留去し氷冷すれば結晶析出。アルコールより再結晶。無色結晶 mp 104~105°。得量 8.0 (30%)。

(c) **Salicylaldehyde** salicylaldehyde triacetate 6.6 g を稀硫酸 30 cc と共に煮沸加水分解を行う。反応液をエーテルで抽出、エーテル液を水洗、乾燥の後蒸留に附す。無色特異臭液体 bp 195~197°。得量 2.7 g (90%)。

3-Nitrosalicylaldehyde (II) の合成 (a) **3-Nitro-*o*-cresol monoacetate** 3-nitro-*o*-cresol 3.1 g を無水酢酸 5.5 cc に溶解し此れに無水酢酸ソーダ 1 g を加えてよく混和し、110° に加熱し、液の黄色が消えた後更に 30 分間加熱、動搖しつつ放冷後析出する結晶を濾取し、結晶を少量の水で洗滌、エーテルに溶解し 2%

1) Gattermann-Wieland "Praxis der Organischen Chemie" 27 Aufl. 273 (1940).

2) M. V. Miller: Ber. 20, 1887, (1927).

3) 第1報: 本誌 72, 876 (1952).

炭酸ソーダ液で洗滌, 更に水洗乾燥しエーテルを留去. リグロインから再結晶すると淡黄色結晶 mp 45° を得. 得量 85%.

(b) **3-Nitrosalicylaldehyde triacetate** 3-nitro-*o*-cresol monoacetate 2 g を無水酢酸及水酢酸の等量混液 20 cc に溶解し, 冷却しつつ濃硫酸 2.4 cc を徐々に加える. この液を 0~10° に冷却して強く攪拌しながら, CrO₃ 3.0 g を無水酢酸及び水酢酸の等量混液 8 cc に溶かした液を徐々に滴下. 反応後液を多量の氷水に注加すると結晶析出. 汙過水洗, 乾燥しアルコールより再結晶. 無色針状晶 mp 110° 得量 40%. 此の物質は元素分析に附せず直ちに次の反応を行った.

(c) **3-Nitrosalicylaldehyde** 3-nitrosalicylaldehyde triacetate を稀硫酸と共に煮沸加水分解を行う. 冷後析出する結晶を汙取し稀酢酸より再結晶. 白色針状晶 mp 108~109°. 得量 90%. 此の物質はサリチルアルデヒドの直接ニトロ化で得られる 3-ニトロサリチルアルデヒドと同一物である.

4-Nitrosalicylaldehyde (III) の合成 (a) **4-Nitro-*o*-cresol monoacetate** 4-nitro-*o*-cresol 6.2 g を無水酢酸に溶解し更に無水酢酸ソーダ 2 g を加えて良く混和し, 約 1 時間半 110° に加熱. 放冷すると全体が固結するがこれを吸引汙過し結晶を取る. 少量の氷水で洗滌しエーテルに溶解しエーテル液を 2% 炭酸ソーダ液で洗滌, 更に水洗, 乾燥後エーテルを留去しベンゼンより再結晶. 淡黄色針状晶. mp 74°. 得量 6.8 g (78%).

(b) **4-Nitrosalicylaldehyde triacetate** 4-nitro-*o*-cresol monoacetate 2 g を無水酢酸及び水酢酸等量混液 20 cc に溶解し冷却しつつ濃硫酸 2.4 cc を加える. 0~10° に冷却しつつ強く攪拌しながら CrO₃ 2.0 g を無水酢酸及び酢酸等量混液 8 cc に溶解した液を約半時間を要して滴下更に 1 時間攪拌を続ける. 反応終了後, 約 100 cc の氷水中に投入 3 時間放置後, 吸引汉過, 水洗乾燥する. 此处に得た結晶を熱アルコールに溶解しアルコール液に水を少量宛注下して液が白濁した時に水の注加を止めて放置. 結晶を汉取し汉液に就いて数回此の操作を繰り返す. 全結晶を集めてアルコールより再結晶すると白色針状晶 mp 45~55° を得. 得量 1.3 g (40%). 此の物質は元素分析を実施せず直ちに次の反応を行った.

(c) **4-Nitrosalicylaldehyde** 4-nitrosalicylaldehyde triacetate を稀硫酸と共に加熱加水分解を行う. 冷後析出する結晶を汉取水洗. この結晶を稀酢酸にて数回熱時抽出を行う. 抽出液より得た結晶を汉取し乾燥す. ベンゼン-リグロインより再結晶し帯黄色板状結晶 mp 136~135° を得. 得量 90%. C₇H₅O₄N 計算値 C 50.31, H 3.02, N 8.38, 実験値 C 50.59, H 3.08, N 8.64. phenylhydrazone: 常法に従い反応させる. 冷後析出する赤色針状晶を熱アルコールより再結晶し太い赤色針状晶 mp 174° を得. C₁₃H₁₁O₃N₃ 計算値 C 58.76, H 4.52, N 17.13, 実験値 C 58.73, H 4.31, N 17.03.

5-Nitrosalicylaldehyde (IV) M. V. Miller²⁾ の方法に従い salicylaldehyde 10 g を酢酸 50 g に溶解し此の溶液に 15° を超えない様に冷却しつつ発煙硝酸 15 g を徐々に加え, 全部を加え終つた後氷水よりコルベンを出して徐々に温度を 40~45° に持つて行き其の温度に達した時急速に氷水の中に反応液を注加. 放置後析出する結晶を吸引汉過. 此の結晶を NaOH 2.5 g を 75 cc の水に溶解した液に溶解. 室温に 12 時間放置すると黄赤色の針状晶を得. 此の結晶を出来るだけ少量の熱湯を用いて再結晶し先づ 5-nitrosalicylaldehyde のナトリウム塩を得. この母液を約 1/4 に濃縮すると 3-nitrosalicylaldehyde のナトリウム塩を得. 各々のナトリウム塩を酸で分解しそれぞれ稀酢酸で再結晶. 5-nitrosalicylaldehyde 帯黄白色針状晶 mp 126°. 得量 2.4 g. 3-nitrosalicylaldehyde 帯黄白色針状晶 mp 109°. 得量 1.2 g.

尚この他 5-nitrosalicylaldehyde は 5-nitro-*o*-cresol から上記の各反応と同様にして先づ 5-nitro-*o*-cresol monoacetate mp 88~89° を経て, これを無水クロム酸で無水酢酸及び水酢酸溶媒にて酸化して 5-nitrosalicylaldehyde triacetate mp 114~115° (得量 40%) になし, これを稀硫酸で加水分解する事に依つて合成する事が出来る.

6-Nitrosalicylaldehyde (V) Ashley, Perkin 氏等⁵⁾ の方法に従い *m*-nitrophenol 30 g と NaOH 40 g の水溶液にクロロホルム 24 cc を加えて 1 時間還流冷却器を附したコルベン中で加温沸騰せしむ. 反応終了後過剰のクロロホルムを留去し, 残液を硫酸酸性にして水蒸気蒸留に附す. 留液中に析出する結晶を汉取しメタノールより再結晶し帯黄白色結晶 mp 54° を得. 得量 3%. 長崎大学薬学部

Summary

Salicylaldehyde and nitrosalicylaldehydes were prepared as the starting material for the synthetic preparation of coumarin- and nitrocoumarin-3-carboxylic acids. Salicylaldehyde, 3-nitro-, 4-nitro- and 5-nitro-salicylaldehydes were obtained in a fairly good yield by the CrO₃ oxidation of *o*-cresol and the monoacetates of corresponding nitrocresols in acetic anhydride and glacial acetic acid. The Reimer-Tiemann reaction sometimes gave poor yields due to the effect of the nitro group, but this reaction had to be

resorted to for 6-nitrosalicylaldehyde because of the availability of the original material. 4-Nitrosalicylaldehyde is obtained as yellowish white plates, m.p. 136~136.5°, recrystallized from a mixture of benzene and ligroin, and gives a phenylhydrazone of red needles. m.p. 174°, from alcohol.

(Received March 20, 1952)

250. 松川泰三, 伴 彰一, 川崎 式: 化学療法剤の研究 (第 28 報*)

数種の化合物の結核菌に対する作用 その 1

Taizo Matsukawa, Syoiti Ban and Hazime Kawasaki: Studies on Chemotherapeutics. XXVIII. Action of Several Compounds on Tubercle Bacilli. (1).

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.**)

数種の化合物の結核菌に対する抗菌作用を大阪大学微生物研究所竹尾結核研究部に依頼して調べた。その結果注目に値するほどの物質を見出し得なかつたが、得られた成績の概要及び被検物質の合成法を簡単に報告する。

試験管内結核菌増殖抑制作用の実験は人型菌 H_2 株を用いて主として深部培養法で行われ、一部は表面培養が行われた。深部培養には竹尾結核菌研究部で創案された鶏卵卵黄加上清培地を、表面培養には Sauton 合成培地の若干変更されたものが用いられた。なお、これらの被検物質の中 2, 3 のものについてはモルモットによる結核治療実験も行われた。

(I) 著者等は先に p -ニトロ安息香酸誘導体の連鎖状球菌、肺炎菌に対する作用を報告したりが、今回これらの化合物の結核菌に対する作用を調べた。その結果を Table I に示す。表中 No. 9 及び No. 10 は新規物質である。この系統の化合物をとり上げた理由は前記の報告に述べた通りであるが、Youmans 等²⁾ によるとクロロマイセチンは種々の人型結核菌株に対し、*in vitro* で PAS やストレプトマイシンに比較して中等度の効力があり、*in vivo* (マウスを用いて) の実験でも多少の効力があるというのであるから、芳香族ニトロ化合物も抗結核剤として興味をもたれる。

Table I p -Nitrobenzoic Acid Derivatives

No.	Compounds	Dilution w/v					
		Submerged culture			Surface culture		
		10 ⁻⁴	2.10 ⁻⁵	4.10 ⁻⁶	10 ⁻⁴	2.10 ⁻⁵	4.10 ⁻⁶
	p -NO ₂ -C ₆ H ₄ COOR						
1	R=2-Chlorophenyl	+++	+++	+++			
2	4-Chlorophenyl	±*++	++	+++	— —?—	+++	
3	2-Methyl-4-chlorophenyl	++*++	+++*	+++	— — ++?	+++	+++
4	3-Methyl-4-chlorophenyl	±*±±	++	+++	— — —	+++	± S
5	3-Nitrophenyl	++*++	++*	+++			
6	4-Nitrophenyl	++*++	++	+++			
7	2-Nitro-5-methylphenyl	+++*	+++*	+++	— —?—	++	+++
8	3-Methyl-4-nitrophenyl	+++	+++	+++			
9	β-Naphthyl	++*±±	++*	+++			

* 第 27 報: 本誌 72, 610 (1952).

** Jusonishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) 松川, 伴, 今田: 本誌 71, 477 (1951).

2) Youmans, et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 67, 426 (1948).