observed and it was found that under some conditions a large amounts of secondary amine and Schiff's base are formed as by-products. In the presence of ammonia, the present reaction was found to constitute the relationship of reactions (1) and (2) $\gg$ reaction (3), while in its absence, the relationship was (1) $>$ (3). It was also found that the foregoing by-products were formed through reaction (3) and that the formation ratio of these products were dependent on the temperature.

(Received July 10, 1953)

270. 宮木高明, 山岸三郎: 抗菌性ピロン誘導体に関する研究 (第1報)

デヒドロ酢酸の合成研究 (液相法)

Komei Miyaki and Saburo Yamagishi: Antibacterial Properties of Pyrones. I. Synthesis of Dehydroacetic Acid in Liquid Phase.

(Institute for Putrefaction Research, Chiba University*)

デヒドロ酢酸は毒性の少ない秀れた抗微, 抗菌作用を有する物質として最近注目されているが, その実用化に当り合成法改良が当面の問題である。最も一般的な方法はアセト酢酸エチルエステルをその沸点以上に加熱して縮合せしめる方法で, 既に文献記載¹⁾³⁾が見られる。我々はこれについて再検討を行い, 幾つかの知見を得たので報告する。

反応方法は Organic Syntheses 記載³⁾に従つて特殊の分溜管を用い, 反応は液中につけた温度計が 200° を越えた所で終末とし反応物を減圧蒸溜に附して回収エステル, デヒドロ酢酸, 蒸溜残渣その他に分溜した。反応時間は大体エステルが沸騰を始めてから上記までの時間である。最初まず予備実験的に NaHCO₃ の添加量の影響及びそれ以外の添加物の影響について調べて見たのが Table I である。これを見ると NaHCO₃ は必ずしも文献程の好結果を与えず, むしろその量は少ない方がよりよい収率を与えることが知られる。又 NaHCO₃ 以外では Ag₂O, BaO, MgO 等が比較的良好にデヒドロ酢酸を生成し, ZnO は反応速度に於いては最も早いデヒドロ酢酸の収率は甚だよくない。

次に NaHCO₃ を使用した場合, 反応の都度収率にかなりの違いがあつたり又 NaHCO₃ を多量使用した場合の方が結果がよくない理由を検討する為に, デヒドロ酢酸生成の反応条件下に於けるその熱分解実験を行つて見た (Table II)。それによると NaHCO₃ を添加した場合と無添加の場合 (No. 1 及び 2) では明らかに分解程度が異なり, 前者の方が遙かに速く分解が進むことがわかる。又 Table II の No. 3 は反応温度を徐々に上げて行つた場合で分解は 180° 位から徐々に起り始め 190° 以上ではかなり分解速度が早くなるように思われる。この実験から明らかなのは NaHCO₃ を添加した場合エステルは縮合により生成したデヒドロ酢酸が熱分解により失われて他の傍生する副反応とともに, その収率低下の大きな原因となっている点である。この熱分解に於いて 3 mm Hg, 200° 以上で昇華する物質が得られるが, mp 209~210° の無色柱状晶, アルカリにより変化し酸化にはかなり安定な物質であるが今後の精査によりその本体を決定したい。

* Ohkubo, Tsudanuma-machi, Chiba.

1) F. Arndt, B. Eistart, H. Scholz, E. Aron: Ber. 69, 2373 (1936).

2) F. Arndt, P. Nachtwey: Ber. 57, 1489 (1924). 3) Org. Syntheses., 20, 26.

このように一旦生成したデヒドロ酢酸がさらに分解することがわかつたので反応を 190° で打切つて見たのが Table III の No. 2 である. 果してエステル回収は多いが理論収率では上昇を示している. 又同様に MgO を添加しても類似の結果が得られる. この結果からもその温度が 190° 以上に上つた場合には却つてデヒドロ酢酸が失われることが知られる. 又この反応の際の生成ガスは Br_2-CHCl_3 をよく脱色し且つ HBr の白煙が発生するのが認められるが, この副反応はデヒドロ酢酸の分解によるものではなくエステルからの直接の分解によるものである.

次に最近いくつかの反応にその触媒効果を報告されているイオン交換樹脂を前記無機触媒の代りに使用してみた. その結果は Table IV に示す通りである. その反応はかなりおだやかで反応時間は比較的長いが Dia-Ion K (Na 型) 及び Dia-Ion A (OH 型) では比較的によい収率を示し, 且つ $NaHCO_3$ 等に比べてタール状の蒸溜残渣が少ない特色があり, 之等の Dia-Ion 系樹脂の特異な接触効果を示唆するものがある. Dia-Ion K (H 型) はむしろ反応を阻害するものと思われ, その反応速度も極めて遅くデヒドロ酢酸は僅か生成するのみである. Table V は Dia-Ion A (OH 型) についてその反応中に溜出する液体中に於けるアセトン含量の変化を定量したもので, 之によつてもわかるように反応が終末に近づくにつれて, アセトン含量が多くなつてくることが認められる. 反応の始めに特に多いのは樹脂中の水分に起因するものと考えられる. この事実もやはり生成したデヒドロ酢酸の分解が寄与しているのではないかと想像される. この他 Amberlite IR-120 (Na 型) について行つてみたが, Dia-Ion K (Na 型) と同様の結果が得られた.

本研究に協力された宮地祐太郎氏に感謝する. また本研究経費の一部は水産庁試験研究補助金及び文部省科学研究費に仰いだことを附記する.

実 験 の 部

デヒドロ酢酸生成に及ぼす触媒の影響 特殊の分留管³⁾を附したフラスコ内にアセト酢酸エステル 100 g, $NaHCO_3$ 0.05 g を油浴中で加熱し, ゆるやかに沸騰せしめ反応液中につけた温度計が 200° を越えた時に反応を止め, 減圧蒸留によりデヒドロ酢酸を分割した. 得量 28 g, 収率 43.2%. 以下同様にして $NaHCO_3$ の添加量を変え, 又は他の触媒を添加した場合の収率を Table I に示す.

Table I 触媒の及ぼす影響について

No	エステル (g)	触 媒 (g)	反応時間 (時・分)	DHA 収得量 (g)	収 率 (%)	ノ ー ト
1	100	—	25.30	24	37.1	
3	100	$NaHCO_3$ 0.05	6.20	15	23.1	
5	100	" "	6.10	28	43.2	
6	100	" 0.025	7.00	30	46.4	
9	200	" 0.1	8.40	38	29.4	反応容器 クライ ゼンフラスコ
11	200	" "	8.00	44	34.1	
15	100	Al_2O_3 "	10.30	17	26.3	
16	100	Ag_2O "	18.40	26	40.2	
17	100	" "	16.50	29	44.9	
18	100	BaO "	5.30	28	43.2	
19	100	MgO "	6.20	25.5	39.5	
20	100	ZnO "	5.00	8	12.4	
22	100	" "	4.45	15	23.1	反応物を HCl - 処理して蒸留
23	100	$(NH_2)_2CO$ "	23.00	20.5	31.7	
24	100	Fe "	25.00	18	27.9	

デヒドロ酢酸の熱分解 アルコールより再結晶した mp $107\sim 109^{\circ}$ のデヒドロ酢酸 10 g をクライゼンフラスコ中で液温 $200\sim 210^{\circ}$ に5時間加熱する. 生成してくるガスは KOH 溶液及び Br_2-CHCl_3 溶液を通過せしめたが前者には 1.01 g の増量が認められ後者は全く消費されなかつた. 反応中の溜出液は 0.4 g でこの中にはジニトロフェニルヒドラゾンによりアセトンが含まれることが認められた. その溜出液 0.1 cc を採り, 之に 0.5 N $NH_2OH \cdot HCl$ 5 cc を加え BPB を指示薬として 0.1 N $NaOH$ により滴定すると試料 0.1 cc 中に 0.06 g のアセトンが含まれている. フラスコ中の残留物は減圧蒸留により bp₁₀ 131° のデヒドロ酢酸 4.5 g を回収し,

更に 3 mm, 浴温 200° 以上で少量の黄色針状品の昇華が認められ, 蒸留残渣は黒色タール状で 2.5 g であつた. 上記結晶はアセトン・クロロホルムより再結晶すると mp 209~210° の無色柱状品となる. エーテル, アルコール, アセトンに難溶, クロロホルム易溶 (Table II, No. 1). 同様に NaHCO₃ 5 mg を添加して行つた実験を Table II に要約した.

Table II DHA 熱分解実験

No	DHA (g)	添 加 物 (g)	反応温度 (°C)	反応時間 (hr)	生 成 ガ ス		留出液 (g)	回 収 DHA (g)	蒸留残渣 (g)	ノ ー ト
					KOH 液 吸収量 (g)	Br ₂ - CHCl ₃				
1	10	—	200~210	5	1.01	消費せず	0.4	4.5	2.5	200° (3 mm) 以上 で少量の針状品昇華
2	10	NaHCO ₃ 5 mg	200~210	5	1.84	〃	1.1	0.8	4.7	同上 0.6 g
3	10	NaHCO ₃ 5 mg	150~160	1	—	〃	—	4.3	3.4	同上 0.4 g 何れも再結晶により mp 209~210° の柱 状品となる
			160~170	1	—	〃	—			
			170~180	1	0.02	〃	—			
			180~190	1	0.15	〃	0.03			
			190~200	1	0.30	〃	0.17			
			200~210	1	0.90	〃	0.20			

留出液中にアセトンをジニトロフェニルヒドラゾンとして確認. 之を塩酸ヒドロキシルアミン法により定量した.

No.	採 取 試 料	ア セ ト ン 含 量 (g)
1	0.1 cc	0.06
2	0.1 cc	0.07
3	0.03 g	0.01
	0.17 g	0.08
	0.20 g	0.12

反応温度 190° で打切つた実験 常法により反応せしめた. その結晶は Table III に示した.

Table III 反応温度 190° まですで打切つた実験結果

No	エステル (g)	触 媒 (g)	反応時間 (時・分)	反応液温度 (°C)	反応物中の留 出物 (g)	回 収 エステル (g)	DHA (g)	蒸留残渣 (g)	収 率 (%) (消費エステルより)
1	100	NaHCO ₃ 0.05	4.30	~206	~73° 34.6	8.4	18.2	20.1	30.7
2	100	〃 〃	4.00	~190	~72° 24.2	32.0	22.0	10.0	50.1
3	100	MgO 0.1	2.30	~190	~70° 18.2	42.0	19.5	8.0	52.0

イオン交換樹脂を添加した場合 Dia-Ion K (Na 型) は脱イオン水で洗滌し乾燥したものを用いた. Dia-Ion K (H 型) は Na 型を HCl 及び脱イオン水で処理洗滌乾燥した. Dia-Ion A (OH 型) は Cl 型を NaOH 及び脱イオン水により処理洗滌して用いた. その実験結果は Table IV に示す. この反応中に留出して来る液体中にはアルコール以外に常にアセトンが見出されるが 30 分毎に集めた留液について NH₂OH・HCl 法によりその含有量の増加を検討した結果が Table V である.

Table IV イオン交換樹脂を触媒とした場合の実験

No	エステル (g)	触 媒 (g)	反応時間 (時・分)	反応中の 留 出 物 (g)	回 収 エステル (g)	DHA (g)	蒸留残渣 (g)	収 率 (%) (消費エステルより)
1	100	Dia-Ion K (Na 型) 1.0	15.00	26.8	22.0	24.0	10.0	47.6
2	100	〃 (H 型) 1.0	21.30 (~190°)	31.0	13.7	2.0	21.6	3.5
3	100	Dia-Ion A (OH 型) 1.0	16.30	25.2	23.8	24.2	8.5	49.2

Table V 前表 No. 3 の反応の留出物中のアセトンについて

No	時 間 (時・分)	留出温度 (°C)	留出物 (g)	留出物 0.25 cc 当り NH ₄ OH 法に よる 1.0 N NaOH 消費量 (cc)	デニトロフェニルヒドラゾン mp (°C)
3	0.00~0.30	~71	1.9	15.62	120~123
	0.30~1.00	66~71	0.8	2.54	80~99
	4.30~5.00	63~68	0.8	2.54	112~117
	7.00~7.30	55~66	0.7	3.8	116~120
	9.30~10.00	62~66	0.8	3.8	118~121
	12.00~12.30	60~65	0.8	6.0	121~123
	15.30~16.00	52~56	0.5	8.5	121~123

千葉大学腐敗研究所

Summary

Reexamination was carried out on the synthesis of dehydroacetic acid by the liquid condensation of ethyl acetoacetate, and it was found that silver oxide, barium oxide, and magnesium oxide catalyst also gave a good yield besides the usual catalyst of sodium bicarbonate. From the pyrolytic decomposition of dehydroacetic acid, especially in the case of using sodium bicarbonate, it was also observed that the dehydroacetic acid formed underwent pyrolytic decomposition at a reaction temperature above 190°. When the reaction temperature was kept below 190°, the theoretical yield against the consumed ester was increased although there was an increase in the recovery of the ester. This tendency was also observed in the case of magnesium oxide. Use of ion exchange resin, such as Diaion K (sodium form), Diaion A (hydroxyl form), and Amberlite IR-120 (sodium form), as a catalyst resulted in milder reactions and theoretical yield reached approximately 50%. Other catalysts give a large amount of tarry residue so that the ion exchange resins may possibly have specific catalytic effect.

(Received July 11, 1953)

271. 宮木高明, 山岸三郎, 石戸谷茂生: 抗菌性ピロン誘導体に関する研究 (第2報)
デヒドロ酢酸の合成研究 (気相法)

Komei Miyaki, Saburo Yamagishi, and Shigeo Ishidoya: Antibacterial
Properties of Pyrones. II. Synthesis of Dehydroacetic
Acid in Vapor Phase.

(Institute for Putrefaction Research, Chiba University and Institute of Nippon Gosei Co.*)

アセト酢酸エチルエステル液相縮合に関する知見は既に第1報で報告したが, 本報では気相で得られた結果を報告する. 従来気相縮合による方法に関する記載は極めて少なく僅かに Oppenheim¹⁾, Arndt²⁾ 等の簡単な報告があるのみで之等は何れも収量その他の点に難点があり液相法に及ばなかつた. 我々はこの気相法を二, 三の角度から実験室的に検討した.

1) 反応装置 反応は Fig. 1 のような装置によつて行つた. 図中のガス貯槽は水面を調節してガス生成による反応系の圧力上昇を防ぎ常圧に保つように工夫し, 且つガス生成量を測定した. 反応管は内径 19 mm のパイ

* Kema, Amagasaki-shi, Hyogo-ken.

*1) Oppenheim, Precht: Ber. 9, 324 (1876). 2) Arndt: Ber. 69, 2373 (1936).