U.D.C. 547.559.5.07:547.568.1

160. 鶴飼貞二*, 山本 譲, 四塚 勝, 市村藤雄: 有機水銀化合物の研究 (第 17 報**)

フェネチルアルコール, フェニルプロピルアルコール及び N-ベンチルアセトアミド
の水銀化について

Teiji Ukai, Yuzuru Yamamoto, Masaru Yotsuzuka, and Fujio Ichimura:

Studies on Organic Mercurials. XVII. Mercuration of Phenethyl
Alcohol, Phenylpropyl Alcohol, and N-Benzylacetamide.

(Pharmaceutical Faculty, University of Kanazawa***)

Mercuration of phenethyl alcohol (I), phenylpropyl alcohol (II), and N-benzylacetamide (III) was carried out and the position of the substituent and formation ratio of each product were compared with those of the known phenol and benzyl alcohol. The results seem to endorse the writers' assumption that the mercuration proceeds through a transitory ring formation and it was also found that it would be necessary to consider the effect of steric hindrance in this reaction.

(Received March 20, 1956)

前報で水銀による置換反応では水銀試薬が置換基の遊離電子対に一度付加した後、一時的な環の形成を経て置換を行うと推論し、この説より異常と思える部位への置換反応も説明し得ることを述べた。また第 15 報のベンチルアルコールの水銀化では主として *ortho* 位に、一部 *para* 位に置換することを記した。今回更にフェネチルアルコール, フェニルプロピルアルコールと脂肪族側鎖を変化せしめて吟味を行い、若干の知見を得た。なお N-ベンチルアセトアミドについても水銀化を行つた。

ベンチルアルコールでは *ortho* 位の炭素との間に形成される環は 5 核であり、フェネチルアルコールでは 6 核、フェニルプロピルアルコールでは 7 核である。常識に従い 5 または 6 核環が最も作りやすいものとするれば、前二者の所で *ortho* 体生成量の極大が現われる筈である。事実、環形成が相当困難と考えられるフェノールでは、他の求電子置換の場合と同じく *para* 体が主成分であるが、ベンチルアルコールでは *ortho* 体が主成分となつている。然るにフェネチルアルコールでは環形成の点より *ortho* 体の可成りの生成が予想されるにもかかわらず、フェノールよりも生成量が低下している。Stewart の原子模型により分子構造を察知すればフェネチルアルコールでは α -CH₂ により *ortho* 位が障害を受けることが判る。またフェニルプロピルアルコールでは *ortho* 位が α -及び β -CH₂ により立体障害を受けているのが判る。フェニルプロピルアルコールの水銀化では *ortho* 体は全く得られず、*meta* 体の少量と大部分の *para* 体得られているが、これ等の結果は立体障害を考えねば理解出来ない。

次に N-ベンチルアセトアミドについては、文献によれば本物質のニトロ化¹⁾及びスルホン化²⁾では、*ortho* 置換体は全く得られず、これは巨大な -CH₂NHCOCH₃ 基による立体障害の故とされている。水銀化の結果では同じ関係にあるベンチルアルコールに比べ、*ortho* 体の生成の減少が認められるが、しかしなお相当量の *ortho* 置換体得られていることは窒素原子の遊離電子対への水銀の付加を前提とする環の形成を経て反応が進行することを示している。

Table I.

	C ₆ H ₅ -OH ³⁾	C ₆ H ₅ -CH ₂ OH	C ₆ H ₅ -CH ₂ CH ₂ OH	C ₆ H ₅ -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	C ₆ H ₅ -CH ₂ NHCOCH ₃
<i>ortho</i>	3	6	2	0	4
<i>meta</i>	0	0	0	1	0
<i>para</i>	7	1.5	6	8	5
poly	/	2.5	2	3	1

* Present Address: Shizuoka College of Pharmacy, Oshika, Shizuoka.

** 第 16 報: Pharm. Bull. (Japan) 3, 105(1955).

*** Tsuchitoriba-naga-machi Kanazawa-shi.

1) H. Amsel, A. W. Hofmann: Ber. 19, 1286(1886); F. R. Goss, C. K. Ingold, L. S. Wilson: J. Chem. Soc. 1926, 2459.

2) 百瀬, 庄司: 本誌 70, 71(1950). 3) Whitmore, Middleton: J. Am. Chem. Soc. 43, 622(1921).

Table I の結果は、水銀の置換反応は一時的な環形成を経て行われ、その難易が *ortho* 及び *para* の生成比を決定するとの説を裏付するものであるが、立体障害の有無も生成比に影響を持つことを示している。今迄の水銀化では偶然にも立体障害を考える必要がなかった。

フェネチルアルコール (I) の水銀化並びに置換位置の決定は次の如く行つた。(I) を酢酸第二水銀と共に水溶液で反応後食塩水中に投入してクロロメルクリ化合物を得、エーテル及びエタノールで分離すれば、エーテル可溶部より mp 110~111° の無色針晶 (VI) が、エタノール可溶部より mp 231~233° の無色針晶 (V) が得られ、poly 体はエタノール不溶である。(IV) 及び (V) はそれぞれアルカリ性過マンガン酸カリで酸化後、沃度で置換して対応するヨード安息香酸 (VI, VII) に導き、それぞれ *ortho* 及び *para* 置換体と決定した。また (V) は沃度と反応させて *p*-ヨードフェネチルアルコール (mp 47°) を得、既知物質と混融同定した。

フェニルプロピルアルコール (II) も (I) と同様に反応し、クロロメルクリ化合物をエタノールで分離し、易溶部より mp 83.5~85° の無色針晶 (VIII) を、難溶部より mp 213.5~215° の無色針晶 (IX) を得たが、(I) の場合と同じくそれぞれヨード安息香酸に移行せしめ (VIII) は *meta* に、(IX) は *para* に置換したことが分つた。

また N-ベンチルアセトアミド (III) を水銀化すれば水に可溶の無色針晶 (XI) mp 183~183.5° 及びエタノールに可溶の白色粉末 (XII) mp 249~251.5° が得られるが、(XI) の沃度置換体は *o*-ヨードベンチルアルコールより Delepine 反応を経て合成した N-(*o*-ヨードベンチル)アセトアミド (XIII) と混融の結果、同定された故 *ortho* 置換体であり、(XII) は常法により沃度化体 (XIV) mp 127° を重クロム酸-硫酸で酸化してヨード安息香酸に導き混融により *para* 置換体であることを知つた。

以上の諸反応中得られたフェネチルアルコール及び N-ベンチルアセトアミドの各 *ortho* 水銀化合物は安定なクロロメルクリ体の形で水に対し可成りの溶解性を持つが、これは水銀化合物としては珍しい性質で応用面において期待出来る。

本研究に際し元素分析を担当された板谷芳京氏に深謝する。

実 験 の 部

Phenethyl alcohol (I) の水銀化 (I) 10 g, 酢酸第二水銀 25 g を水 150 cc 中にて加熱還流。最初酸化汞が析出, 反応の進行と共に消失。苛性ソーダで白沈が生ずるに至れば加熱をやめ反応液を食塩水中に汙過しつゝ滴下。吸汙, 乾燥。白色粉末 26.5 g を得。本物質 10 g を Soxhlet にてエーテル抽出, 抽出液中に白沈が認められる様になればやめ, 抽出液を濃縮, 最初に析出する高融点部を除去, 無色油状物を得。放置すると針状品となる。水より再結晶, mp 110~111° の無色針晶 (IV) 2 g を得。残渣をエタノールにて抽出, 再結晶, mp 231~233° の無色針晶 5.9 g (V) を得。エタノール抽出残渣の poly 体と思われるものは 2 g。

***o*-Chloromercuriphenethyl alcohol (IV) より *o*-iodobenzoic acid (VI) への誘導** (IV) 1 g を苛性カリ 5 g, 過マンガン酸カリ 0.5 g 及び水 20 cc の混液中に加えると発熱して反応。脱色すれば過マンガン酸カリを追加, 1 時間緑色を持続せしめた後, エタノールで脱色, 汙液を氷冷下塩酸性とすれば沈澱析出。吸汙乾燥。エタノール 40 cc にとかし沃度 0.4 g と加熱反応。汙過, 濃縮後苛性ソーダを加え析出する酸化汞を汙別, 汙液を塩酸性とすれば沈澱 0.6 g を得。水より再結晶, mp 162° の無色針状品。文献既知の方法で合成した *o*-iodobenzoic acid (VI) と混融, 融点降下を認めず。C₇H₅O₂I 計算値 C 33.89, H 2.03, 実験値 C 34.19, H 2.34。

***p*-Chloromercuriphenethyl alcohol (V) より *p*-iodobenzoic acid (VII) への誘導** (V) 1.1 g, 苛性カリ 5 g, 過マンガン酸カリ 0.4 g, 水 40 cc を用い (IV) と同様に処理。汙液を中和して得る沈澱 0.9 g を沃度 0.5 g とエタノール 20 cc 中で加熱反応。白色沈澱 0.5 g を得。希エタノールより再結晶, mp 267° の無色鱗片状品を得。*p*-iodobenzoic acid (VII) と混融, 融点降下せず。C₇H₅O₂I 計算値 C 33.89, H 2.03, 実験値 C 33.96, H 2.28。

(V) のヨード化 (V) 0.8 g, 沃度 0.6 g を 20 cc のエタノール中で加熱還流し, もはや沃度の色に変化せぬ様になれば, 汙過, 溶媒を留去。残渣に沃度カリ水溶液を加えると油状物析出, 氷冷すると固化。吸汙し沃度カリ水溶液より再結晶, mp 47~47.5°, 無色板状品。文献と一致。

Phenylpropyl alcohol (II) の水銀化 (II) 10 g, 酢酸第二水銀 23.5 g 及び水 150 cc を直火で反応。赤色の酸化汞の析出やみ, 苛性ソーダで白沈のみが生ずる様になれば加熱をやめ, 食塩水中に滴下, chloromercuri 体が析出。吸汙, 乾燥。収量 20 g。エタノールで Soxhlet 抽出を行い, エタノールを濃縮, 混在する高融点部を除去, 油状物が残留。ベンゼン及び希エタノールより再結晶, mp 83.5~85° の無色針晶 (VIII) 1.6 g を得。不溶部は更にアセトンで抽出後ベンゼン及びエタノールで再結晶, mp 213.5~215° の無色針状品 13.4 g (IX) を得。不溶部は mp 300° 以上で poly 体と思われる。

Chloromercuri 体 (VIII) より *m*-iodobenzoic acid (X) への誘導 (VIII) 2 g, 過マンガン酸カリ 4.4 g, 水 100 cc を水浴中 1.5~2 時間加熱反応。過剰の過マンガン酸カリはメタノールで分解, 汙過, 汙液を塩酸性にすると白沈を生ず。吸汙しエタノール 30 cc にとかし沃度を加え反応。エタノールを留去, 苛性カリを加えて汙過, 汙液を中和すれば白沈を得。吸汙し沃度カリ水溶液で十分洗滌後水より再結晶, mp 186~187° の無色針状品を得。*m*-iodobenzoic acid (X) と混融, 融点降下せず。C₇H₅O₂I 計算値 C 33.87, H 2.01, 実験値 C 34.47, H 2.58。

Chloromercuri 体 (IX) より *p*-iodobenzoic acid (VII) への誘導 (IX) 1 g, 過マンガン酸カリ 2.2 g 及び水 50 cc を用い, 上記と同様に処理。得られる白色沈澱をエタノール中で沃度と反応, 希エタノールより再結晶, mp 267° の無色針晶を得。*p*-iodobenzoic acid (VII) と混融, 融点降下を認めず。C₇H₅O₂I 計算値 C 33.89, H 2.03, 実験値 C 34.19, H 2.20。

N-Benzylacetamide (III) の水銀化 (III) 3.5 g, 酢酸水銀 7.5 g 及び水 50 cc を用いて反応。常法処理して 8.1 g の白色沈澱を得。なお汙液を濃縮, 0.7 g の chloromercuri 体を得。白色沈澱 10 g は 100 cc の水で熱時抽出。抽出残渣 6 g。抽出物及び前記汙液よりの合計は 3.5 g で水より再結晶, mp 183~183.5° の無色針状品 (XI) を得。C₉H₁₀ONClHg 計算値 N 3.64, 実験値 N 3.46。熱湯不溶部はエタノールで熱時抽出し再結晶, mp 249~251.5° の白色結晶性粉末 (XII) 4.7 g を得。C₉H₁₀ONClHg 計算値 N 3.64, 実験値 N 2.96。抽出残渣は 1 g。

Chloromercuri 体 (XI) のヨード化 (XI) 1 g, 沃度 0.7 g 及びエタノール 20 cc を数分間水浴上で加熱還流。溶媒を留去, 残渣を沃度カリ水溶液で洗滌後水より再結晶, mp 134~135.5° の無色針状品 (XIII) を得。C₉H₁₀ONI 計算値 C 39.29, H 3.66, N 5.09, 実験値 C 39.75, H 3.58, N 5.29。

***o*-Iodobenzyl alcohol のヨード化** 原料 1 g を過剰の沃度水素酸と数十分煮沸。器底の油状物は放冷により固化。石油ベンゼンより再結晶。mp 73° の無色針状品 1.5 g を得。C₇H₆I₂ 計算値 C 24.44, H 1.76, 実験値 C 24.60, H 2.05。

Delepine 反応による *o*-iodobenzylamine の合成 *o*-iodobenzyl iodide 5 g を 10 cc のクロロホルムに溶かし, これえ hexamethylenetetramine 2.5 g をクロロホルム 15 cc に溶かした液を加え, 水浴上数分間加温, 淡黄色板状品析出。冷後汙過しクロロホルムで洗滌。収量 7 g。mp 162.5° (decomp)。次に本付加化合物 2 g

を濃塩酸 5 cc, 95% エタノール 45 cc と 1 時間水浴上で加熱放冷し析出物 (NH_4Cl) を汙別, 少量のエタノールで洗滌, 汙液と洗液を合し溶媒を留去, 放冷すると淡黄色結晶析出, 少量のエーテルで洗滌. 母液よりも得られ計 1.1 g を得. 精製し mp 248~250°. $\text{C}_7\text{H}_9\text{NI} \cdot \text{HCl}$ 計算値 N 5.20, 実験値 N 5.16.

***o*-Iodobenzylamine のアセチル化** 上の方法で得た物質 (粗) を過剰の無水酢酸と常温で反応, 水より再結晶し, 無色針状晶 mp 134~135.5° を得. 水銀化を経て得られる (XIII) と混融, 融点降下を認めず. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ONI}$ 計算値 C 39.29, H 3.66, N 5.09, 実験値 C 39.43, H 3.93, N 5.38.

Chloromercuri 体 (XII) のヨード化 (XII) 1 g, 沃度 0.7 g 及びエタノール 20 cc を加温. 溶媒を留去, 放冷, 析出する沃度水銀を汉別. 汉液は乾固後沃度カリ水溶液で洗滌, 水より再結晶. 無色針状晶 mp 127° (XIV). $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ONI}$ 計算値 C 39.29, H 3.66, N 5.09, 実験値 C 39.46, H 4.01, N 5.06.

ヨード化体 (XIV) の酸化による *p*-iodobenzoic acid の生成 上記ヨード化体 (粗) を重クロム酸カリ 5 g 及び過剰の硫酸と水浴上加熱して酸化. 冷後沈澱を汉取, アンモニア水あるいは苛性ソーダで不溶分を除き, 汉液を中和して沈澱を得. 含水エタノールより再結晶, 無色鱗片状晶 mp 267° を得. *p*-iodobenzoic acid と混融, 融点降下せず. 収量は不良.

金沢大学薬学部

U.D.C. 542.943.8 : 577.161.112

161. 河合友彦, 清水常一, 千葉久枝: 肝油のビタミン A 酸化防止剤に関する研究 (第 3 報*)
アルキルクレゾールの酸化防止作用

Tomohiko Kawai, Tsunekazu Shimizu, and Hisae Chiba: Studies on Antioxidants
for Vitamin A in Fish Liver Oils. III. Antioxidative
Properties of Alkylcresols.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, Keio-Gijuku University, and
Kawai Research Laboratory**)

Thirty-one kinds of alkyl-*o*-, -*m*-, and -*p*-cresol were synthesized and the effect of the position of the alkyl and hydroxyl groups and the number of carbon atoms in the alkyl group on the antioxidative action on vitamin A was examined. None of the compounds synthesized in the present series of experiments was as effective as 2,6-di(*tert*-butyl)-*p*-cresol but it was found that the antioxidative effect of the alkyl derivatives differed according to cresol isomers and the *m*-cresol derivatives were markedly inferior than the *o*- and *p*-cresol derivatives. Cresol itself does not show any antioxidative effect and derivatives formed by the introduction of an alkyl group show such an effect, the strongest being those with 4~5 carbon atoms in the alkyl group.

(Received March 26, 1956)

現在ビタミン A 酸化防止剤として知られているものの中, 2,6-di-*tert*-butyl-*p*-cresol は米国で既に実用に供せられている. この物質が酸化防止効果を有すること及びこれが *p*-クレゾールのアルキル誘導体であることより類推して種々のアルキルクレゾールは抗酸化性を有することが期待される. 著者等は *o*, *m*, *p*-クレゾールのアルキル化を行い 31 種のアルキルクレゾールを合成し, それ等のアルキル基, 水酸基の位置関係及びアルキル基の炭素数の差異が酸化防止効果に及ぼす影響を検索する目的でこれ等につき効力試験を行った.

アルキルクレゾールの合成には次の方法を採用した. 即ちクレゾール及び脂肪酸をオキシ塩化リンの存在で反応させてクレゾール脂肪酸エステルを得, このエステルにつき塩化アルミニウムを用いて Fries の転位を行いアシルクレゾールとなし, 次にこのアシル体を亜鉛アマルガム及び塩酸の存在下でクレメンゼンの還元に付して目的のアルキルクレゾールを得た.

ビタミン A の酸化防止効力試験は第 1 報¹⁾, 第 2 報* と同じく, 酸化防止剤と肝油を澱粉に配合し均等粉末状と

* 第 2 報: 本誌 75, 274(1955).

** Shinano-machi, Shinjuku-ku, Tokyo.

1) 第 1 報: 河合, 清水, 鈴木: 本誌 72, 553(1952).