小倉 勲：Isoprenoide に関する研究 (第3報*)

1,8-Cineole の Epoxide Ring について

Isao Ogura: Studies on Isoprenoide. III. On the Epoxide Ring of 1,8-Cineole.

(Pharmaceutical Faculty, University of Kinki**)

Ring cleavage of 1,8-epoxide ring of cineole was attempted with hydrochloric, phosphoric, or acetic acid at pH 1, 2, and 3, respectively. The degree of this cleavage was about the same as that in the case of sulfuric acid and it was found that the cleavage was dependent on pH at lower concentrations, and that the degree of cleavage decreased in samples of lower concentrations, variation curve becoming very gradual. Application of sodium hydrogen sulfite to this cineole resulted in the formation of terpene hydrate and α -terpineol, indicating that sodium hydrogen sulfite works as an acid in this case.

Behavior of the epoxide ring on cleavage of carbon ring was examined by cleavage of dimethyl cineolate by the application of sulfuric acid to its solution in methanol. The cleavage was effected as in the case of cineole which changed into an acid corresponding to α -terpineol. Formation of addition products by the application of various reagents to dimethyl cineolate was attempted and adducts of composition similar to those of cineole were obtained. However, it required a longer time for the formation of adducts by dimethyl cineolate and melting points of the products formed were lower.

(Received February 8, 1958)

1,8-cineole は甚だ安定な化合物であつて、種々の試薬と作用し難い。一般に epoxide ring は酸性において弱く、cineole の epoxide ring も比較的容易に開裂を起す。即ち cineole を硫酸で処理すれば terpin hydrate を生成し、また著者等が以前行つた cineole の酸化で、Beckmann 混液、硝酸などの酸性酸化¹⁾ においては何れも oxide ring の開裂を起して生成した α -terpineol の酸化生成物、homoterpenyl methyl ketone, terpenylic acid, terebic acid などを生ずる。また過酸化水素酸化²⁾ においても、これらの酸化生成物と同様な物質を生じた。これは過酸化水素の安定剤に加えられている酸の作用によつて epoxide ring が開裂を起し、開環生成物が過酸化水素によつて酸化され、酸性酸化と同様な生成物を生じたものと推定される。

著者等³⁾ はさきにこのように開環を起し易い epoxide ring がどの程度の酸性で、どの程度の開裂を起すかを希硫酸を使用して試みその結果を報告したが、更に引続き一塩基性の塩酸、三塩基性の磷酸及び有機酸の酢酸を使用して、その開裂の度合を検討した。その結果 pH 1, 2, 3 の塩酸、硫酸、磷酸及び酢酸を使用しても、同一水素イオン濃度では多少の相違はあるけれど、何れもほぼ同程度の開裂を起すのを認めた。即ち 1,8-cineole の epoxide ring の開裂は酸の塩基度には関係なく、その水素イオン濃度によつて影響を受けることが知られる。反応試料の沃素価は、さきの測定においては時間と共に増加したが、本実験において再三測定を繰り返すに 8 時間の反応が最高を示し、爾後僅かであるが減少する傾向を示した。このことは時間の経過と共に一部重合を起すものと想像される。

一方 cineole の含有量約 1% 少ない試料を pH 1 の酢酸と処理するに、試料の濃度の減少は cineole の変化量の減少を示して curve の傾斜が緩やかになり、また terpinyl acetate の臭気を生ずるので、エステル生成を予期してエステル価を測定するも、各時間の反応とも殆んど変化なく、試料に対して 0.12%, terpineol に換算して 0.32% の生成を計算し得るのみであつた。

* 第2報：本誌 77, 1355(1957).

1) 川本, 小倉：日化, 72, 528, 743(1951).

3) 小倉, 中西, 柳田, 井上：本誌 77, 1355(1957).

** Kowakae, Fuse, Osaka-fu.

2) 川本, 小倉：日化, 72, 526(1951).

一般に芳香族 epoxide 化合物は酸性亜硫酸ソーダ溶液との加熱でアルデヒドに転位し, 1,1-diphenylethane 1,2-epoxide より diphenylacetaldehyde が得られる. 第 3 級炭素原子間に epoxide ring を有する cineole には転位は考えられないが, 酸性亜硫酸ソーダの飽和溶液と加熱した場合酸性処理と同様, epoxide ring の開裂を生じて terpin hydrate 及び α -terpineol を生成した.

また 1,8-cineole の過マンガン酸カリ酸化によつて得られる cineolic acid⁴⁾ 即ち oxide ring が存在して carbon ring の開裂を起した酸の epoxide ring の性状の試験を試みた. 即ち cineolic acid を dimethyl cineolate にし, methanol 溶液中で硫酸を作用させるに, cineole と同様に oxide ring の開裂を起し, 水酸基及び二重結合を有する酸に変化した.

一方 1,8-cineole の epoxide ring は種々の試薬, 特に phenol 類と付加化合物⁵⁾ を作る. ハロゲンまたはハロゲン酸, 例えば hydrogen chloride⁶⁾ 或いは hydrogen bromide⁷⁾ は 1,8-cineole に作用して何れも付加物を生ずるが, これらの付加化合物は放置によつて何れも epoxide ring の開裂を起し, dipentene 誘導体に変化する. cineolic acid が可成りの高融点のため, 低融点の dimethyl cineolate⁸⁾ にし, 付加化合物の生成を試みたが, 1,8-cineole と同様の試薬については類似の組成を有する付加化合物を生じた. しかし cineole 付加物よりも生成に低温及び長時間を要し, また何れも相当する cineole 付加物より低融点を示した.

本研究に当り種々御援助を得た中西 愛, 泉谷千代明, 朝 順子, 井上侃子, 勝田孝子, 真室すみ子, 宮本妙子の諸氏に感謝する.

実 験 の 部

1,8-Cineole 樟腦白油より磷酸法によつて得た粗製 cineole を金属 Na 上で精留して試料にした. (bp 173~174°, d_4^{25} : 0.9184, n_D^{25} : 1.4585, cre-cineole mp 52.85°).

1,8-Cineole に塩酸, 磷酸及び酢酸の作用 試料の 20 cc に pH 1, 2, 3 の HCl, H₃PO₄ 及び AcOH の各液 20 cc を加え, 前報同様湯浴中で 2, 5, 8, 11, 14 の 3 時間間隔で攪拌反応した. その cre-cineole の mp 及び沃素価は Table I 及び II に示す如くで, 沃素価は一般に 8 時間が最高を示している.

Table I. Melting Point of Cre-cineole

hrs.	Acid pH	HCl			H ₃ PO ₄			CH ₃ COOH		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
2		52.49	52.53	52.45	52.36	52.52	52.58	52.50	52.62	52.59
5		51.96	52.50	52.35	51.82	52.26	51.98	51.91	51.97	51.97
8		51.31	51.30	51.95	51.18	51.49	51.90	51.41	51.49	51.79
11		50.34	50.42	51.39	49.97	50.39	51.36	49.90	50.65	51.38
14		49.45	49.71	50.42	49.31	49.81	50.68	49.85	49.89	50.39

Table II. Iodine Value of reacted Sample (Original sample I.V. 16.6)

hrs.	Acid pH	HCl			H ₃ PO ₄			CH ₃ COOH		
		1	2	3	1	2	3	1	2	4
2		18.3	18.5	17.4	18.6	18.7	17.5	18.1	18.0	17.3
5		19.5	19.2	18.7	19.2	19.2	17.8	19.0	18.7	17.8
8		19.7	19.2	18.7	19.8	19.3	18.3	19.2	19.2	18.0
11		19.0	19.1	18.1	19.4	19.4	18.3	19.2	19.1	18.1
14		19.1	19.1	18.3	19.4	19.0	18.0	19.1	19.1	18.3

cineole 91.43% (cre-cineole mp 52.42°) 含量の試料に就いて同様 pH 1 の AcOH と反応を試みた結果は Table III の如くで, エステル価の変化は殆んどみられなかつた.

1,8-Cineole に酸性亜硫酸ソーダの作用 1,8-cineole (bp 173~174°, d_4^{25} : 0.9184, n_D^{25} : 1.4585) 20 g に飽和 NaHSO₃ 溶液 50 g を加え, 還流冷却器を付した 500 cc 丸底フラスコ中で 20 時間沸騰. 析出した NaHSO₃ を濾別, Et₂O で抽出後 5% NaOH 溶液及び水で洗浄, resorcin 飽和溶液を加え振盪, この操作を繰返して未

4) O. Wallach, E. Gildemeister: Ann. **246**, 268(1888).

5) A. Baeyer, V. Villiger: Ber. **35**, 1201(1902). 6) O. Wallach, W. Brass: Ann. **225**, 297(1884).

7) O. Wallach, E. Gildemeister: Ibid. **246**, 280(1888).

8) O. Wallach: Ibid. **258**, 320(1890).

Table III. Cre-cineole mp, I.V., E.V., and Cineole Contents for Cre-cineole
 (Original sample I.V. 22.4, E.V. 1.16)

hrs.	Cre-cineole m.p. (°C)	I.V.	E.V.	1,8-Cineole Contents for Cre-cineole	m.p. (°C)
2	52.32	24.2	1.28	100%	55.9°
4	52.14	24.3	1.28	97.9	55
6	51.72	24.6	1.28	95.4	54
8	51.56	24.6	1.53	92.9	53
10	51.39	23.9	1.25	90.4	52
12	51.02	23.9	1.28	88.2	51
14	50.70	23.7	1.28	86.0	50
16	49.02	24.0	1.28	83.8	49

変化の cineole を完全に除去し乾燥。Et₂O を留去して放置するに結晶析出し半固状を呈す。別した結晶を EtOH より再結晶 mp 118~119° で, terpin hydrate と混融融点降下せず。汙液に phenylhydroxylamine を作用させるに mp 112~113° の結晶を得。α-terpineol の phenyl urethane と混融し融点降下せず。

Dimethyl cineolate に硫酸の作用 Wallach 等と同様の方法で 1,8-cineole を KMnO₄ で酸化して cineolic acid を作り, 常法により dimethyl sulfate でエステル化し, Et₂O 溶液中で 3% KOH 溶液で洗浄, 未変化の cineolic acid 及び monoester を除いた。mp 31°, C₁₂H₂₀O₅ 計算値 C 58.99, H 8.25, 実験値 C 58.86, H 8.27.

dimethyl cineolate 5 g を MeOH 50 cc に溶解 conc H₂SO₄ 5 g を加えて 50° で 2.5 時間攪拌した。これに MeOH 性 KOH を加えて 2 時間還流して鹼化し, MeOH を留去して酸性にした後 Et₂O で酸を抽出した。Et₂O 留去後分別再結晶し, 融点 (209~210°) で発泡する白色結晶を得, Denigés 試薬で cineole, cineolic acid 及び α-terpineol と比較反応させて α-terpineol と同様の黄色沈澱を生ずる。また 0.1% KMnO₄ 溶液で上記試料の Me₂CO 溶液と脱色を比較するに, α-terpineol 及び 209~210° の結晶は直ちに脱色する。C₁₀H₁₆O₅ 計算値 C 55.54, H 7.46, 実験値 C 55.51, H 7.49.

Dimethyl cineolate の付加化合物 1,8-cineole の種々の付加物のうち Table IV に示す如き試薬を使用して dimethyl cineolate の付加反応を試みた。分析結果からその組成は cineole の付加物と略同じであるが, 生成に比較的長時間及び冷却を必要とした。付加反応は cineole の場合と同様に試み, 夏季においては dimethyl cineolate が低融点のため液状で使用され, 付加生成物は何れも cineole 付加物よりも低融点を示し, dimethyl naphthalene, o-cresol は混濁するのみで結晶を分離し得なかつた。

Table IV. Addition Compounds of Dimethyl Cineolate

Reagent	1,8-Cineole		Dimethyl cineolate analysis					
	m.p. (°C)	Composition	m.p. (°C)	Composition				
					Calcd.		Found	
					C	H	C	H
Resorcline	81~85	(C ₁₀ H ₁₈ O) ₂ -C ₆ H ₆ O ₂	76~77	(C ₁₂ H ₂₀ O ₅) ₂ -C ₆ H ₆ O ₂	60.18	7.82	59.62	6.69
1-Naphthol	77.5	C ₁₀ H ₁₈ O-C ₁₀ H ₈ O	30~31	C ₁₂ H ₂₀ O ₅ -C ₁₀ H ₈ O	67.76	7.26	68.01	7.62
Pyrogallol	99~104.5	C ₁₀ H ₁₈ O-C ₆ H ₆ O ₃	42~44	C ₁₂ H ₂₀ O ₅ -C ₆ H ₆ O ₃	58.36	7.08	57.44	7.43
Hydrochinone	106~112	(C ₁₀ H ₁₈ O) ₂ -C ₆ H ₆ O ₂ -H ₂ O	97~99	(C ₁₂ H ₂₀ O ₅) ₂ -C ₆ H ₆ O ₂	60.18	7.75	59.02	7.84
H ₃ PO ₄	75	C ₁₀ H ₁₈ O-H ₃ PO ₄	30~30.5	C ₁₂ H ₂₀ O ₅ -H ₃ PO ₄	Titration: 1.0170 N NaOH 18.03 cc. for Sample 3.248 g.			
H ₃ Fe(CN) ₆	216	(C ₁₀ H ₁₈ O) ₂ -H ₃ Fe(CN) ₆ -3H ₂ O	176~177	—				
o-Cresol	55	—	turbid	—				