UDC 547.991 : 582.949.2

286. 金友昭一：エンメインのバリタ乾留について（クロバナヒキオコシ
成分の研究 第3報^{*1}）

Shoichi Kanatomo : Studies on Bitter Principles of *Isodon trichocarpus*. III.
Baryta Distillation of Enmein.

(Pharmaceutical Faculty, University of Kanazawa^{*2})

Enmein (I), $C_{20}H_{26(28)}O_6$, the bitter principle of *Isodon trichocarpus* KUDO, was submitted to baryta distillation and an optically inactive hydrocarbon (IV), $C_{16}H_{24}$, was obtained as a colorless oil of b.p.₂₁ 145~160°. This hydrocarbon (IV) was brominated with N-bromosuccinimide, dehydrobrominated to (V), and submitted to ozonolysis, from which formaldehyde and a kind of aldehyde semicarbazone (VI), m.p. 217~220° (decomp.), $C_{16}H_{23}ON_3$, were obtained. The aldehyde (VII) obtained by the hydrolysis of (VI) was submitted to mild oxidation with potassium permanganate and carboxylic acid (VIII) of m.p. 162~165° was obtained. The products (IV), (VII), (VI), and (VIII) were respectively identified with 1-ethyl-4-(3,3-dimethylcyclohexyl)benzene (C), 4-(3,3-dimethylcyclohexyl)benzaldehyde (F), its semicarbazone (G), and 4-(3,3-dimethylcyclohexyl)benzoic acid (H) by comparison with authentic samples prepared by the route shown in Chart 2.

(Received February 7, 1961)

enmein $C_{20}H_{26(28)}O_6$ (I) の骨格に関する手掛りは今まで全く不明で、さきに著者等¹⁾が (I) のアルカリ溶解で安息香酸を捕捉したことから (I) には容易に芳香環化しうる 6 員環炭素骨格の存在が推察できたのみである。

今回 (I) のバリタ乾留の結果、enmein の骨格構成に主要な部分を占めていると考えられる C_{16} のアルキルベンゼン (IV) を捕捉し、このものの構造を明らかにすることができた。

(I) を 10 倍量の水酸化バリウムと乾留すると、最初激しい発泡と同時にアセトアルデヒド臭のする水分が留出し、これはフクシン亜硫酸液およびアンモニア性銀液に強い還元性を示したので、ジメドンと反応させ mp 138~140° の無色羽状晶を得た。本結晶はアセトアルデヒドジメドンの標品と混融して同定した。水分が留出し終つた後、さらに加熱を続けると黄色の油が蒸留してくるからこれを集め bp 100~325° の暗橙色油 (II) (収率 25%) を得た。(II) の IR スペクトルは $\nu_{C=O}$ 1739, 1706 cm^{-1} の吸収が認められ、これにセミカルバジドを反応させ、アルミナクロマトグラフィーでセミカルバゾン部と暗黄色油状の非ケトン部 bp 160~320° (III) ((I) から 6.2%) に分けた。ここに得た (III) の IR スペクトルは水酸基およびカルボニルの吸収を完全に消失しているが、その沸点の示すように、かなり低級な分子の混在は明らかであり、しかも $KMnO_4$ を弱いながら脱色するところから、(III) 中には不飽和結合を有するものが混在していることが考えられる。そこで (III) をオゾン酸化したところ、その酸性部からは *p*-エチル安息香酸を、また中性部からはアセトアルデヒドをそれぞれ同定確認した。

(III) のオゾン酸化で不飽和夾雑物を除去した残りから、アルミナクロマトグラフィーと蒸留を反復し、bp₂₁ 145~160° の無色油状の炭化水素 (IV) ((I) から 0.9%) を得た。(IV) は元素分析の結果 (C 88.45; H 11.18) および IR スペクトルより酸素官能基をもたないことがわかる。

(I) のもつ 6 個の酸素原子はバリタ乾留によつて完全に脱離除去され、しかも得られた炭化水素 (IV) はその沸点からみて、(I) の炭素鎖の大半を保持しているかなり大きな分子であることが推察できる。

この炭化水素 (IV) は光学的に不活性で、UV スペクトルは λ_{max}^{MeOH} 258, 262 $m\mu$ ($E_{1cm}^{1\%}$ 64, 65) を示し、また IR スペクトルでは芳香核 (3030, 1605, 1515 cm^{-1}), gem ジメチルまたはイソプロピルの吸収 (1381, 1362 cm^{-1}) および CH 面外領域では 1,4-ジ置換ベンゼンの吸収 (826 cm^{-1}) が特に目立っている (Fig. 1)。これらの UV

^{*1} Part II : Chem. Pharm. Bull.(Tokyo) 6, 680(1958). 本研究は池田鉄太郎：クロバナヒキオコシ成分の研究 (T. Ikeda : Studies on Bitter Principles of *Isodon trichocarpus*) の一部である。

^{*2} Tsuchitoribanaga-machi, Kanazawa.

1) 池田, 小菅, 金友 : 本誌 78, 947(1958).

および IR スペクトルならびにその元素分析値から, (IV) は 1,4-ジアルキルベンゼンであることが判る. このアルキルベンゼンの構造決定のためにまず N-ブロムコハク酸イミド (以下 NBS) で側鎖をブロム化し, つぎに脱ブロム水素反応を行ない二重結合を新生させ, これをオゾン酸化で切断する方法を採用した. そこでまず最初の NBS ブロム化の際, 触媒としてベンゾイルパーオキシドを用いた場合は実験の部記載のように *p*-エチル安息香酸とテレフタル酸のみを捕捉し, 他の切れはしは得られなかつた. しかし触媒を用いず NBS のみでブロム化し, 直ちにルチジソンと処理して脱ブロム水素化を行ない bp₁₀ 145~160° の淡黄色油 (V) を得た. (V) の UV スペクトルは $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 253 m μ ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 445) で明らかにスチレン型の吸収を示した. つぎに (V) をクロロホルム中オゾン酸化し, ホルマリンの他に一種のカルボニル化合物をセミカルバゾンとして得た. このセミカルバゾン (VI) は酢酸エチルおよびエタノールからくり返し再結晶の結果, 無色針状晶, mp 217~220°(decomp) を示した.

セミカルバゾン (VI) は元素分析の結果 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}$ のモノセミカルバゾンに一致し, (VI) を加水分解して得た油 bp_{0.005} 120~140° (浴温) (VII) はアンモニア性銀液に還元性を示し, その IR スペクトルには 2720, 1700 cm^{-1} にアルデヒドに基因する吸収*³のほか, (IV) で認められたと同様の 1,4-ジ置換ベンゼンの吸収 (825 cm^{-1}) が出ている (Fig. 1). また (VI) および (VII) の UV スペクトルは $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 286 m μ (MW 273 として $\epsilon=27300$) および $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 257.5 m μ (MW 216 として $\epsilon=15300$) を示し, これは *p*-トルアルデヒドとそのセミカルバゾンの UV スペクトル $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 256 m μ ($\epsilon=15800$), $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 284 m μ ($\epsilon=25400$) にそれぞれよく類似している. また (VII) を弱く KMnO_4 で酸化すると, mp 162~165° のカルボン酸 (VIII) となる. 以上のことから (VII) および (VI) は $\text{OHC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_8\text{H}_{15}$ とそのセミカルバゾンであり, また (IV) は $\text{Et}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_8\text{H}_{15}$ であることが判る. 反応は次式の通りである (Chart 1).

Chart 1.

この C_8H_{15} のアルキル残基には二重結合の存在は考えられないから, 脂環性でしかも IR スペクトルに現われている 1381, 1362 cm^{-1} の吸収から gem ジメチルカイソプロピル基の存在が考えられるので, (IV) および (VII) の可能性は, まず次の 4 種に限定される.

R=Et (IV); R=CHO (VII)

この 4 種の可能性 a)~d) の中のいずれであるかを決定するために次の実験を行なった. すなわち (IV) の前留分 bp₂₁ 130~145° (Chart 2 参照) をアルミナクロマトグラフィーで精製し, その UV スペクトルが (IV) とほぼ同じもの ($\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 258, 262 m μ (MW 216 として $\epsilon=\text{ca } 500$)) を得てこれを出発原料 (IV)' とし, このものをパラジウム炭素およびセレンによる脱水素反応にかけ, その生成物を UV スペクトルから検討して Table I に示す結果を得た.

Table I から明らかなように, 脱水素化の条件を強めるにつれて生成物の UV スペクトルの吸収強度は強まり, 特にセレン脱水素で得られた $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 253 m μ ($\epsilon=21000$) を示す部分は, かなり高濃度にジフェニル誘導体を含有することが推定され, またその IR スペクトルには 872 (one free H), 828, 814 (two adjacent free H),

*³ *p*-tolualdehyde では $\nu_{\text{CH}(\text{CHO})}$ 2740, $\nu_{\text{C=O}}$ 1695, δ_{CH} 810 (liquid).

Chart 2.

Table I.

使用原料 (IV)' の量 (g.)	脱水素反応の条件	生成物の得量 (g.)	生成物の UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ (ϵ) ^{a)}	回収原料 (g.)
0.5	10% Pd-C 1.0 g. 280~290° 1 hr.	0.06	253 (2000)	0.3
0.7	10% Pd-C 1.4 g. 290~320° 3 hr.	0.07 ^{b)} 0.02 ^{c)}	253 (5200) 254 (13500)	0.48
0.48	Amorph. Se 2.5 g. 280~330° 8.5 hr.	0.28 ^{d)} 0.03 ^{e)}	253 (2300) 253 (21000)	—

a) ϵ 値は分子量を 196 として計算した. b) クロマト fract. No. 11~20.
c) fract. No. 21~31. d) fract. No. 2.
e) fract. No. 3の再クロマト fract. (No. 3).

777 cm^{-1} (three adjacent free H) にそれぞれ吸収をもつところから、脱水素化で生成したビフェニルは 4-エチル-3'-アルキルビフェニル (IX) と推定できる。また (IV)' がパラジウム炭素による脱水素にかなり抵抗することからこの 3'-位のアルキルは gem ジメチルからきたメチル基と推定される。よつて (IV)' は 1-ethyl-4-(3,3-dimethylcyclohexyl)benzene である可能性が強い。以上を整理すると Chart 2 の通りである。

これらの知見に基づいて Chart 3 の経路で 1-ethyl-4-(3,3-dimethylcyclohexyl)benzene (C), 4-(3,3-dimethylcyclohexyl)benzaldehyde (F) とその semicarbazone (G) および 4-(3,3-dimethylcyclohexyl)benzoic acid (H) を合成し、これらと (IV), (VII), (VI) および (VIII) を比較検討の結果、全く同一物であることが判明した。

Chart 3.

以上の結果によりエンメインのもつ炭素の大部の平面的な結合は明らかとなつたが、残された 4 個の炭素がいかに配置されているは、6 個の酸素原子のうちのいくつかと密接な関係があるものと推察される。

著者はさきに^{*1} enmein C₂₀H₂₆(28)O₆ (I) の酸素官能基に関し、部分式 -CO-O-CH₂-O- を提出した。これは (I) がアルカリでホルムアルデヒドを容易に放出し、さらに (I) をパラジウム炭素で接触還元して得たジヒドロ体からも得量は悪いが ((I) の場合の約 1/6) ホルムアルデヒドを得ることから、この HCHO を出す部分は二重結合と無関係なものと考えたのであるが、その後得量の悪い点に疑問をいだき再検討の結果、接触還元をくりかえして得たジヒドロ体ではほとんど HCHO を放出しないことが判つたので、上の部分式は撤回する。最近 (I) の酸素原子の性状に関する高橋等²⁾ および納谷³⁾ の報告では各々その見解が異なっており、多分に問題点が

2) 高橋, 藤多, 小山: 本誌 78, 699(1958); 80, 594, 696(1960).

3) 納谷: 日化 79, 885(1958). 納谷は isodonin の名称で発表されており、その後サンプルの交換で enmein と isodonin は IR スペクトルから同一であることを相互に確認している。サンプルを戴いた同氏に感謝します。

残っているのでこの点に関しさらに検討を続けている。

Fig. 1. Infrared Absorption Spectra

実験の部*

(I) の Ba(OH)₂ 乾留 5 L の枝付フラスコ中に 100 g の (I) と 1 kg の Ba(OH)₂ を入れ銅網上で加熱すると激しく泡立ち、CH₃CHO 臭をもつた水分が留出する (2.5 hr で水性留液 ca 150 cc), これは NH₃ 性銀液およびフクシン亜硫酸液に還元性を示す。この水性留液にジメドンの温飽和水溶液を加え、析出した白色結晶性沈殿を濾取、温水洗浄、収量 1.4 g. EtOH・H₂O から再結晶、無色羽状晶, mp 138~140°. C₁₈H₂₆O₄ (アセトアルデヒドジメトン) Anal. Calcd. C 70.56, H 8.55. Found C 70.78, H 8.33. アセトアルデヒドジメトンと混融し融点降下せず。水分が留出し終わつたあと徐々に火を強め ca 10 hr で乾留を完了。留出物を Et₂O で 3 回抽出, MgSO₄ 乾燥, Et₂O 留去, 黄褐色油状物質 27 g. これを蒸留し bp 100~325° の暗橙色油状物 (II) 25 g を得。これに塩酸セミカルバジド 10 g, 結晶 AcONa 24 g, 水 60 cc の溶液ならびに EtOH 500 cc を加え、水浴上 3 hr 還流。一夜放置後析出物を濾別、濾液を減圧濃縮、残つた油状物を Et₂O にとり水洗, MgSO₄ 乾燥, Et₂O 留去, 黄褐色油状物 24.5 g. これを bp 30~60° の石油エーテルに溶かし、200 cc の Al₂O₃ 層を通す。石油エーテルで流出する部分を集め、溶媒を留去, 黄褐色油状物 14.3 g. 減圧蒸留し i) bp_{4.5} 40~75° 黄色油 1.71 g, ii) bp₅ 85~155° 黄色油 8.1 g, iii) bp₅ 155~165° 黄褐色油 1.5 g, iv) 蒸留残渣 ca 3 g に分画。このうち ii) bp₅ 85~155° の 8.1 g を再び石油エーテルに溶かし 200 cc の Al₂O₃ 層を通す。流出液各 40 cc ずつ 21 区分に分取しそれぞれ溶媒を留去。fract. No. 1 3.6 g, No. 2 1.8 g, No. 3 0.4 g, No. 4~11 0.55 g (以上黄色油), No. 12~15 0.075 g, No. 16~21 0.025 g (以上緑黄色油)。各区分の IR は OH, CO の吸収はない。No. 1~11 までの各区分を合併して蒸留。bp 160~320° の黄色油 (III) 6.2 g を得。(III) は Me₂CO 中では KMnO₄ を脱色しないが、EtOH 中では脱色する。

(III) のオゾン酸化 (III) 6.2 g を CHCl₃ 35 cc に溶解し水と NaCl で冷却下、オゾン化酸素を導入。O₃ 飽和後、冷水浴中減圧で CHCl₃ 留去。残つた黄色油を MeOH 50 cc に溶かし、10% Pd-C 0.25 g で接触還元、Pd-C を濾別後 MeOH 留去。残つた黄褐色油を Me₂CO 20 cc に溶かし氷冷下 KMnO₄ 0.25 g, H₂O 2.5 cc, Me₂CO 30 cc の溶液を滴下、ca 27 cc 加えたところで KMnO₄ の過剰を認めたので直ちに SO₂ ガスを導入して MnO₂ および KMnO₄ を還元, Me₂CO 留去, 残留油に水を加え Et₂O 抽出, Et₂O 層を飽和 NaHCO₃ 水で振つて酸性部と中性部に分け、酸性部から黄色油 0.1 g, 中性部から橙褐色油 6.1 g を得。酸性部の油 0.1 g は常法により S-ベンジルチウロニウム塩に誘導し、Me₂CO から再結晶して mp 170~171° の無色針状晶 0.025 g を得。C₁₇H₂₀O₂N₂S (*p*-ethylbenzoic acid *s*-benzylthiuronium salt) Anal. Calcd. C 64.52, H 6.37, N 8.86. Found C 64.00, 64.18, H 6.61, 6.86, N 8.80. 別途合成した *p*-ethylbenzoic acid *s*-benzylthiuronium salt 無色針状晶 mp 172° と混融し融点降下せず。また両者の IR は完全に一致した。このチウロニウム塩を 20% H₂SO₄ とかきまぜて遊離の酸とし Et₂O で振り飽和 NaHCO₃ 水に転溶して後酸性とし再び Et₂O で抽出, MgSO₄ 乾燥後 Et₂O 留去。得た結晶を石油エーテルから再結晶, mp 104~107° の無色板状晶を得。本品は *p*-ethylbenzoic acid の合成品, mp 111~112° の無色板状晶と混融し融点降下せず。中性部の油 6.1 g は

*4 融点はすべて未補正。

IR で 1720, 1685 cm^{-1} にカルボニルの吸収がある。この 6.1 g の油に塩酸セミカルバジド 1.0 g, 結晶 AcONa 1.2 g, 水 3 cc の溶液と MeOH 10 cc を加え水浴上 6 hr 還流。後溶媒を減圧留去。残渣にベンゼンを加え不溶物を汙別し、ベンゼン層は MgSO_4 で乾燥後、径 2 cm, 長さ 20 cm の活性 Al_2O_3 層を通し i) ベンゼン流出部, ii) 吸着部に分画。i) の溶媒を留去し褐色油 4.0 g を得。これを石油エーテルに溶かし若干の不溶物を除いた後、径 3.5 cm, 長さ 15 cm の活性 Al_2O_3 層を通す。石油エーテル流出液各 50 cc ずつ取り分画。fract. No.1 0.05 g, No.2 1.0 g, No.3 0.5 g, No.4 0.1 g, No.5 0.05 g (以上無色油), No.6 0.05 g, No.7 0.05 g, No.8 0.05 g, No.9 0.05 g, No.10 0.05 g, No.11 0.1 g, No.12 0.05 g, No.13 0.05 g, No.14 0.025 g, No.15 0.05 g, No.16 0.05 g (以上淡黄色油)。No. 2~5 の各区分を合併して蒸留し bp₂₁ 260~295° の無色油 1.55 g を得。これを再蒸留して bp₂₁ 130~140° の無色油 0.5 g と bp₂₁ 145~160° の無色油 (IV) 0.94 g を得。(IV) の UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 258, 262 $\text{m}\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 64, 65); IR cm^{-1} : 3030, 1605, 1515, 1381, 1362, 826 (liquid)。旋光性なし。C₁₆H₂₄ (1-ethyl-4-(3,3-dimethylcyclohexyl)benzene) Anal. Calcd. C 88.82, H 11.18. Found C 88.45, H 11.18. ii) の吸着部は EtOH で溶出し褐色油 1.5 g を得。これをベンゼン溶媒で径 2.5 cm, 長さ 22 cm のシリカゲルクロマトを行ない (1) ベンゼン, (2) Et_2O , (3) EtOH の順に溶出させ, (2) の Et_2O で溶出した各フラクションは結晶化しなかつたので合併し 20% H_2SO_4 と加温してセミカルバゾン分解し Et_2O で抽出して褐色油状物 0.65 g を得。これを KMnO_4 0.2 g の Me_2CO 溶液と室温で一晩放置, 過剰の KMnO_4 および MnO_2 を SO_2 ガスで還元, Me_2CO 留去後 Et_2O 抽出, 飽和 NaHCO_3 水溶液で処理後, 中性油状物 0.6 g (褐色) と黄色油状の酸性物 0.015 g (結晶化せず) に分ける。前者は少量の Et_2O に溶かし NaOH 5 g, Br_2 5 g, H_2O 60 cc の冷溶液を加え 5 hr 攪拌後, 反応液を Et_2O で抽出 (中性分 0.3 g), 水層は 20% H_2SO_4 で酸性とし白濁液を Et_2O 抽出。得た酸性分を飽和 NaHCO_3 水溶液で処理して黄褐色油状の酸性物 0.12 g を得。これを水蒸気蒸留し留液に NaCl を飽和後 Et_2O 抽出, MgSO_4 で乾燥後 Et_2O 留去, 黄色油状の酸 0.10 g を得。一部結晶化する故これを集め水から再結晶, 無色鱗片状晶 mp 103~105°, 3.5 mg を得。本結晶は *p*-ethylbenzoic acid の合成品 mp 111° と混融し融点降下せず。③ EtOH 溶出分は 20% H_2SO_4 で水解して一旦ケトン体を回収し再びセミカルバゾンを作つて結晶化。EtOH から再結晶, 無色板状晶 mp 155~159°, 減圧昇華で精製 mp 160~161°, 本品はアセトアルデヒドのセミカルバゾン mp 164.5~165.5° と混融し融点降下せず。また IR も一致した。

(IV) の NBS プロム化 (触媒を用いた場合) (IV) 0.63 g をベンゼン 20 cc に溶解し NBS 1.0 g, benzoylperoxide 7 mg を加えて 2 hr 還流。冷後析出したコハク酸イミドを汙別, ベンゼンを減圧留去, 黄褐色油状物 0.65 g。これに無水 AcOK 5.0 g, AcOH 20 cc を加え 3 hr 加熱還流。後減圧で可及的溶媒を留去, 残渣に水を加え Et_2O 抽出, NaHCO_3 水溶液で洗浄, 水洗, MgSO_4 乾燥, Et_2O 留去, 残つた褐色油を減圧蒸留, bp₅ 110~165° の黄色油 0.57 g を得。ハロゲンの焰色反応弱ながら陽性。これを CHCl_3 20 cc に溶かしオゾン化酸素導入。O₃ 飽和後減圧で CHCl_3 留去, 残つた黄色油を MeOH に溶解, 5% Pd-C 0.1 g で接触還元, 後 Pd-C を汙別し MeOH は減圧で留去, 残つた黄色油 0.52 g を Me_2CO 10 cc に溶かし 0.5% KMnO_4 - Me_2CO 溶液を消費しなくなるまで加えて一晩放置, 後過剰の KMnO_4 および MnO_2 を SO_2 ガスで還元, Me_2CO を留去, 残渣を Et_2O に取り飽和 NaHCO_3 水溶液で中性部油 0.4 g と酸性部油 0.1 g に分ける。酸性部の油は水蒸気蒸留にかけ, 揮発性部と不揮発性部に分け, 前者から油状の酸 20 mg を得, 常法により *s*-benzylthiuronium salt を作り, Me_2CO から再結晶製, mp 163~165° の無色針状晶, C₁₇H₂₀O₂N₂S (*p*-ethylbenzoic acid *s*-benzylthiuronium salt) Anal. Calcd. C 64.52, H 6.37. Found C 64.05, H 6.95. 合成品の *p*-ethylbenzoic acid *s*-benzylthiuronium salt mp 170° と混融し融点降下せず。水蒸気蒸留不揮発性部は多量の Et_2O で抽出, MgSO_4 乾燥後 Et_2O 留去, 残渣に新たに Et_2O を加えて易溶分を除き, 難溶分の淡褐色粉末 mp>270° のもの 20 mg を得。これを MeOH 3 cc に溶かしジアゾメタンの Et_2O 溶液を加え, 一晩放置後, 溶媒留去, 針状晶析出, ベンゼンから再結晶, 無色針状晶, mp 135~136°, 5.6 mg を得。本品は合成したテレフタル酸ジメチルエステル mp 138~139° と混融し融点降下せず。IR も一致。

(IV) から (V) への誘導 (IV) 0.94 g を乾燥 CCl_4 10 cc に溶解, NBS 0.73 g を加え, CaCl_2 管をつけて 80° の水浴で数分間還流。反応は直ちに起こり反応液は橙赤色, 一部 HBr の離脱を認めたので直ちに冷却, 析出したコハク酸イミドを汙別, CCl_4 少量で洗浄, 汙液と洗液を合し冷水浴中で溶媒を減圧留去, 黄色油状物 0.96 g を得。この油を再び乾燥 CCl_4 10 cc に溶解し NBS 0.73 g を加えて 80° の水浴で 3 hr 還流。冷後析出したコハク酸イミドを汙別, 汙液を減圧留去, 橙黄色油状物 0.95 g を得。ただちにルチジン (bp 155°) 20 cc を加え 180° の油浴で 3 hr 還流。後減圧で可及的ルチジンを留去, 残留物に水を加え Et_2O 抽出, 10% HCl で 5 回洗浄, 水洗, aq NaHCO_3 洗, 水洗, MgSO_4 乾燥, Et_2O 留去, 赤褐色油 0.84 g を得。減圧蒸留 bp₁₀ 145~160° の黄色油状物 (V) 0.5 g を得。Beilstein 反応陰性, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 253 $\text{m}\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 445), 放置すると徐々に暗赤色に着色。

(V) のオゾン酸化 (V) 0.5 g を CHCl_3 20 cc に溶解, 氷と NaCl で冷却しながらオゾン化酸素を導入, O₃ 飽和後冷水浴中で減圧で CHCl_3 を留去, 残つた油を MeOH に溶かし 10% Pd-C 0.05 g で接触還元, Pd-C 汙別後受器に予め用意したジメドン飽和水溶液の上へ MeOH を留去, 無色針状晶, mp 185~187°, 0.032 g を得。本結晶は合成したホルムアルデヒドジメトン mp 186~187.5° と混融し融点降下を示さない。MeOH を留去した残りの油状物は Et_2O にとり, aq NaHCO_3 で酸性分 (ca 25 mg 油) を除いたあと, 水洗, 5% HCl 洗, 水洗, MgSO_4 乾燥, Et_2O を留去, 中性黄色油状物 0.4 g。減圧蒸留, i) bp₂₁ 175~200° (浴温) 無色油 0.15 g, ii)

bp₂₁ 200~250° (浴温) 淡黄色油 0.15 g を得. ii) の油 0.15 g のセミカルバゾン, mp 195~199°(decomp) の粗結晶 0.13 g. AcOEt から 6 回, さらに EtOH から 4 回再結晶, mp 217~219°(decomp) の無色針状晶 (VI) を得. C₁₆H₂₃ON₂ (4-(3,3-dimethylcyclohexyl)benzaldehyde semicarbazone) Anal. Calcd. C 70.29, H 8.48, N 15.37. Found C 70.60, 70.55, 70.53, 70.45, H 8.65, 8.81, 8.61, 8.56, N 15.17, 15.15, 15.17. 本品は別途合成した 4-(3,3-dimethylcyclohexyl)benzaldehyde semicarbazone (G), 無色針状晶 mp 221~222°(decomp) と混融し融点の降下はなく, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 286 m μ (MW 273 として $\epsilon=27300$), IR (KBr) cm⁻¹: 3510, 3310, 3245, 3068, 2915, 2855, 1690, 1646, 1596, 1499, 1430, 1361, 1351, 1306, 1236, 1176, 1135, 1096, 1017, 992, 970, 959, 936, 827, 758 を示し合成品 (G) の UV および IR とよく一致する.

(VI) から (VII) への加水分解 (VI) の再結晶母液から集めた mp 210~212°(decomp) のもの 22 mg を 10% HCl 10 cc, EtOH 5 cc とともに沸騰水浴上 1 hr 加熱, 後 EtOH を減圧で留去, 残りを Et₂O にとり, Et₂O 層を aq NaHCO₃ 洗, 水洗, MgSO₄ 乾燥, Et₂O 留去, 淡黄色油状物 17 mg を得. bp_{0.005} 120~140° (浴温), 無色油状物 (VII). 本品は Tollens 試薬を還元し, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 257.5 m μ (MW 216 として $\epsilon=15300$), IR (liquid) cm⁻¹: 3020, 2905, 2840, 2720, 1700, 1605, 1576, 1457, 1421, 1383, 1362, 1340, 1306, 1245, 1205, 1166, 1149, 1104, 1049, 1016, 969, 897, 877, 865, 833, 823, 778 を示し別途合成した 4-(3,3-dimethylcyclohexyl)benzaldehyde (F) の IR とほとんど完全に一致する.

(VII) から (VIII) への酸化 (VII) 10 mg を Me₂CO 1 cc に溶かし 0.5% KMnO₄・Me₂CO 溶液を少量ずつ加え, もはや消費しなくなつてから室温で一夜放置後, MeOH 少量を加え水浴で加温して KMnO₄ を消し, MnO₂ を汙去し, 汙液の溶媒を留去, 残りを 2.5% KOH 5 cc と加温し微量の不溶物と分け, 汙液を 5% HCl で酸性にする. 生じた白濁液を Et₂O で 3 回抽出, 水洗, MgSO₄ 乾燥, Et₂O 留去. 残留物から結晶析出, hexane で洗い, 収量 4.5 mg. Me₂CO と hexane の混液で再結晶, 無色板状晶 mp 162~165° を得. 本品は別途合成した 4-(3,3-dimethylcyclohexyl)benzoic acid (H), mp 168.5~171°, 無色板状晶と混融し融点降下を認めない.

(IV)' の脱水素 (IV) の前留分 bp₂₁ 130~145° の無色油 0.5 g を bp 30~60° の石油エーテル溶媒で径 1 cm, 長さ 20 cm の活性 Al₂O₃ 層を通し流出液 10 cc ずつ分取. fract No. 1 0.15 g, No. 2 0.30 g, No. 3 0.04 g, No. 4 0.01 g. 各フラクションは UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 258, 262 m μ (MW 216 として $\epsilon=\text{ca } 500$) を示す. No. 1~4 を合併し (IV)' とする. 脱水素 (a): (IV)' 0.5 g に 10% Pd-C 1.0 g を加え 280~290° で 1 hr 加熱. 冷後反応物を Et₂O で抽出し無色油 ca 0.4 g を得. 石油エーテル溶媒で径 1 cm, 長さ 10 cm の活性 Al₂O₃ 層を通す. No. 1 (12 cc) 無色油 0.3 g (UV: (IV)' に同じ), No. 2 (12 cc) 無色油 0.06 g (UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 253 ($\epsilon^{\text{b}}=2000$)), No. 3 以下流出物痕跡. 脱水素 (b): (IV)' 0.7 g に 10% Pd-C 1.4 g を加え 290° 1 hr, 300° 1 hr, 310~320 1 hr 計 3 hr 加熱. 冷後 Et₂O 抽出, 淡黄色油 ca 0.54 g. 石油エーテル溶媒で径 1 cm, 長さ 40 cm の活性 Al₂O₃ 層を通し, 流出液 2 cc ずつ分取. No. 1~5 (なし), No. 6 10 mg, No. 7 50 mg, No. 8 190 mg, No. 9 140 mg, No. 10 90 mg (以上の無色油は UV がいづれも (IV)' にほとんど同じ), No. 11~20 合併 70 mg (UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 253 m μ ($\epsilon^{\text{b}}=5200$)), No. 21~31 合併 20 mg (UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 254 m μ ($\epsilon^{\text{b}}=13500$)). 脱水素 (c): (IV)' 0.48 g に amorphous Se 2.5 g を加え, 280~290° 5 hr, 290~300° 1 hr, 300~310° 1 hr, 310~320° 1 hr, 320~330° 0.5 hr, 計 8.5 hr 加熱. 冷後 Et₂O 抽出, 得た褐色油を石油エーテル溶媒で活性 Al₂O₃ 20 cc を通す. No. 1 (なし), No. 2 黄色油 280 mg (UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 253 m μ ($\epsilon^{\text{b}}=2300$)), No. 3 黄色油 50 mg, No. 4 (なし). No. 5 (ベンゼン流出) 褐色油 2 mg. No. 3 の 50 mg を石油エーテル, Al₂O₃ 15 cc で再クロマト. (No. 1) なし, (No. 2) 無色油 7 mg, (No. 3) 黄色やや粘稠油 30 mg UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 253 m μ $\epsilon^{\text{b}}=21000$; IR (CS₂) cm⁻¹: 872, 828, 814, 777, (No. 4) ca 2 mg, (No. 5~7) 微量.

1-Ethyl-4-(3,3-dimethylcyclohexyl)benzene (C) の合成 乾燥フラスコ中に細切した Mg リボン 1.3 g をとりこの上へ 1-bromo-4-ethylbenzene 10 g と無水 Et₂O 20 cc の溶液をまず少量滴下し, I₂ の一片を加えて反応をおこさせた後, Et₂O の還流を保ちながら徐々に残りを滴下, 滴下後水浴上 0.5 hr 還流. こうして得たグリニヤ試薬の Et₂O 溶液を水と NaCl で冷却攪拌下, 3,3-dimethylcyclohexanone⁴⁾ 3.5 g, 無水 Et₂O 40 cc の溶液を 2 hr で滴下, さらに 1.5 hr 冷却攪拌後, 徐々に室温に戻し 15 hr 放置. 後注意して反応物を氷水で分解, dil HCl で無機塩を溶かし, 分取した Et₂O 層を 3 回水洗, MgSO₄ で乾燥後 Et₂O 留去, 得た hydroxyl 体 (A) は容易に脱水することを認めたので直ちに無水 MgSO₄ 2 g を加え沸騰水浴上 2.5 hr 加熱, 冷後 Et₂O で抽出し MgSO₄ 乾燥後 Et₂O 留去. bp₂₀ 150~175° の淡黄色油 4.3 g (IR, OH なし) を得. ベンゼンに溶かし径 1 cm, 長さ 30 cm の活性 Al₂O₃ 層を通し, ベンゼン流出液を集め黄色油 4.2 g を得. 蒸留して bp₂₀ 165~170° 淡黄色油 (B) 4.0 g を得. (B) 4.0 g を AcOH 40 cc に溶解, Pd-C (1% PdCl₂ 20 cc, 炭末 0.5 g からつくつたもの) を加え接触還元. 9 hr で H₂ 400 cc 吸収. 後減圧で AcOH 留去, 残つた黄橙色油は蒸留を反復し bp₂₀ 161~167°, 無色油 (C) 2.7 g を得. IR (liquid) cm⁻¹: 1607, 1515, 1383, 1363, 827.

4-(3,3-Dimethylcyclohexyl)styrene (E) の合成 (C) 1.7 g を乾燥 CCl₄ 10 cc に溶かし NBS 1.4 g を加えて 80° の水浴で 30 min 還流. 冷後コハク酸イミドを汙別, 汙液を減圧留去, 残つた黄色油を再び乾燥 CCl₄ 10 cc に溶かし NBS 1.4 g を加えて 80° の水浴で 3 hr 還流. 冷後コハク酸イミドを汙別, 汙液を減圧

*5 ϵ 値は分子量 196 として計算した.

4) Crossley, Renouf: J. Chem. Soc. 91, 81(1907) の方法で合成した.

留去, 黄褐色油状のブロム体 (D) 2.0 g を得. これにルチジン (bp 155°) 20 cc を加え, 180° の油浴で 3 hr 還流. 冷後 lutidine·HBr を汙別, ベンゼンで洗浄, 汙液と洗液を合し減圧で留去する. 残渣を Et₂O にとり 15% HCl で 3回洗浄, 水洗 3 回, MgSO₄ 乾燥, Et₂O 留去, 褐色油 1.5 g を得. さらに蒸留し bp₈ 133~149°, 淡黄色油 (E) 0.99 g を得 (本品は放置すると暗赤色に着色). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 253 m μ (ϵ : 9500).

4-(3,3-Dimethylcyclohexyl)benzaldehyde semicarbazone (G) の合成 (E) 0.99 g を乾燥 CHCl₃ 20 cc に溶解, 氷と NaCl で冷却オゾン化酸素導入. O₃ 飽和後, 冷水浴中減圧で CHCl₃ 留去, 残った油を MeOH 40 cc に溶かし 10% Pd-C 0.3 g で接触還元. 1 hr で H₂ 100 cc 吸収. Pd-C 汙別後減圧で MeOH 留去 (留液には dimedone を反応させ, 無色針状晶, mp 186~188° の formaldimethone (混融確認) 30 mg を得), 残った黄色油を Et₂O にとり, aq NaHCO₃ 洗浄, 水洗, MgSO₄ 乾燥, Et₂O 留去. bp_{0.005} 128~135° (浴温), 無色油 0.34 g. Tollens 試薬を還元. 常法により semicarbazone mp 200~213°(decomp) 形成, 無色針状晶, 0.19 g を得. AcOEt から再結晶, 無色針状晶, mp 220~221.5°(decomp) (G). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 286 m μ (ϵ =27300). IR (KBr) cm⁻¹: 3519, 3312, 3250, 3070, 2925, 2856, 1698, 1653, 1605, 1504, 1436, 1363, 1356, 1301, 1242, 1181, 1136, 1097, 1016, 995, 968, 960, 936, 823, 751.

セミカルバゾン (G) の加水分解 (G) 72 mg に 10% HCl 20 cc, EtOH 10 cc を加え沸騰水浴上 2 hr 加熱. 後減圧で EtOH を留去, 析出した油状物を Et₂O にとり, aq NaHCO₃ 洗浄, 水洗, MgSO₄ 乾燥, Et₂O 留去, 淡黄色油 56 mg を得. 蒸留し bp_{0.005} 120~140° (浴温), 無色油 (F) を得. 冷却すると固化, また Tollens 試薬を還元. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 257.5 m μ (ϵ =15500). IR (liquid) cm⁻¹: 3020, 2905, 2840, 2720, 1700, 1624, 1606, 1576, 1457, 1422, 1385, 1363, 1340, 1305, 1245, 1206, 1167, 1149, 1105, 1049, 1016, 969, 897, 877, 865, 833, 823, 778.

(F) の KMnO₄ 酸化 (F) 56 mg を Me₂CO 3 cc に溶解, 0.5% KMnO₄·Me₂CO 溶液を少量ずつ加え, 消費しなくなつてから一夜室温放置後, MeOH 少量で KMnO₄ を分解, MnO₂ を汙別, 溶媒留去, 残渣を 2.5% KOH 15 cc に溶かし汙液を 15% HCl で酸性とし, 生じた白濁液を Et₂O で 3 回抽出, エーテル層は水洗後 MgSO₄ で乾燥, Et₂O 留去, 残渣は結晶する故 hexane で洗い, mp 165~170° (shrinking 163°) 29.2 mg を得. Me₂CO と hexane の混液から再結, 無色板状晶, mp 168.5~171° (H).

本研究に際し御懇篤な御指導を賜りました東京大学 岡本敏彦教授, 金沢大学 池田鉄太郎教授, 静岡薬科大学 小菅卓夫教授に謹んで謝意を表します. また終始御鞭撻いただいた静岡薬科大学 鶴飼貞二学長, 金沢大学 荒田義雄教授, 種々御教示いただきました東京大学薬学部薬化学教室 夏目充隆助教授, 坂井進一郎博士その他教室員各位に深謝します. また元素分析と赤外吸収スペクトルの測定を煩わした金沢大学 板谷芳京氏, 静岡薬科大学 齋藤佳子氏, 東京大学薬学部中央分析室の諸氏, さらに合成原料の一部を製造していただいた蓮川直子氏に厚く御礼申し上げます.

金沢大学薬学部

UDC 547.789.1.07

287. 田鹿義雄: 2-Aminothiazole 誘導体の合成研究 (第1報)

Yoshio Tazika: Studies on Synthesis of the 2-Aminothiazole Derivatives. I.

(Chugai Pharmaceutical Industries Ltd.*1)

In the synthesis of 2-aminothiazole derivatives by the reaction of ketone, iodine, and thiourea, examination was made to see which of the methylenes reacted to form the thiazole ring when using asymmetric, straight-chain ketone like R-CH₂COCH₂-R'. Reaction of 1 mole each of the ketone and iodine with 2 moles of thiourea was in the same tendency as the halogenation of ketones with acid catalyst and the methylene with larger number of carbon atoms reacted to form the ring. If this methylene possessed a substituent, the methylene on the side without a substituent underwent the reaction. Ketones with larger number of carbon atoms, such as 2-octanone, underwent resinification and this reaction did not take place.

(Received February 14, 1961)

著者は先に協力者と共に Dodson, King 法により若干の 2-aminothiazole 誘導体の合成を試みこれを報告¹⁾

*1 Takataminami-cho, Toshima-ku, Tokyo.

1) 田鹿, 新田: 本誌 71, 709(1951); 72, 1157(1952); 73, 138(1953).