9. 水上 聰, 金谷允清: キサントヒドロールを用いる呈色反応 (第4報^{*1})フェノール類の呈色反応機構 その 3^{*1} クレゾールおよびハイドロキシ安息香酸の反応について^{*2}

Satoshi Mizukami and Yoshikiyo Kanaya: Color Reaction with Xanthidrol.

IV. Mechanisms of Color Reactions of Phenols. (3). Studies on Reactions of Cresols and Hydroxybenzoic Acids.

(Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.^{*3})

In the reaction of phenol with xanthidrol in the presence of acid, formation of xanthenylphenol is thought to be the rate-determining step and, as the effect of a substituent on phenol, the electron-donor group is likely to accelerate the reaction and the electron-acceptor group, retard the reaction.

In glacial acetic acid, phenol is thought to participate in this reaction as the phenoxide anion and the effect of a substituent in anionic activity is thought to be the same as in the case of phenol but a reverse effect may be expected for its concentration. Consequently, effect of the substituent would be offset to a certain extent and would not be as great as in the presence of an acid.

These assumptions were tested with cresol having an electron-donating group and with hydroxybenzoic acid having an electron-withdrawing group. In the case of phenols having a substituent in the *meta*-position, difference between *ortho* and *para* substitution in the formation of xanthenyl derivative and pigment was found to become less due to the steric hindrance of the substituent in *meta* position.

(Received July 5, 1963)

著者らは第2報¹⁾において、酸存在下、酢酸中でのキサントヒドロールとフェノールとの呈色反応は 9-(*p*-hydroxyphenyl)xanthene (I) を中間体として経て、9-(*p*-hydroxyphenyl)xanthylium salt (II) を生成する反応であることを報告した。また I および II を生成する反応はいずれも二次の速度式にしたがい、I の生成が律速段階であることを明らかにした。そこで今回はキサントヒドロールと置換基をもつフェノール類との反応について考察し、検討した結果を報告する。

酸存在下での I の生成反応において、フェノールのもつ置換基の影響は一般の芳香族陽性置換の場合と同様に考えることができるので、電子供給基は反応を促進し、反対に電子吸引基は反応を遅くすることが予想される。このことはキサントヒドロールとフェノール類との呈色反応を定性的に見た実験結果²⁾ とよく一致している。また氷酢酸中では phenoxide anion が I の生成反応に関与すると思われるので、その陰性活性に対する置換基の影響はフェノールの場合と同様であるが、phenoxide anion の濃度に対しては反対の影響をあたえる。すなわち電子吸引基はフェノールの解離を促進するが、電子供給基は抑制する。したがってこの場合の置換基の影響は多少相殺されて、酸が存在する場合のような著しい影響は見られないものと考えられる。そこで電子供給基をもつフェノール類としてクレゾールを、電子吸引基をもつフェノール類としてハイドロキシ安息香酸を取りあげて検討する。

氷酢酸中でキサントヒドロールとクレゾールとを反応させた場合、*o*-クレゾールより 9-(3-methyl-4-hydroxyphenyl)xanthene (III) および 9-(2-hydroxy-3-methylphenyl)xanthene (IV) を、*m*-クレゾールより 9-(2-methyl-4-hydroxyphenyl)xanthene (V) および 9-(2-hydroxy-4-methylphenyl)xanthene (VI) を、*p*-クレゾールより 9-(2-hydroxy-5-methylphenyl)xanthene (VII) を生成することが予想される。III, IV および V, VI はアルミナクロマトグラフィーによって分離し、Gibbs の反応^{*1} により直ちに呈色するものを IV, VI, すな

^{*1} 第3報, その 2: 本誌, 83, 1164 (1963).^{*2} 日本薬学会近畿支部例会で講演 (1962, 12).^{*3} Sagisu, Fukushima-ku, Osaka.

1) 第2報: 本誌, 83, 1157 (1963).

2) 第1報: 本誌, 83, 1152 (1963).

わち水酸基の *o*-位が xanthenyl 基で置換されて *p*-位が空いているもの (*o*-置換体), 他方, 徐々に呈色するものを III, V, すなわち水酸基の *p*-位が xanthenyl 基で置換されたもの (*p*-置換体) と推定した。

Chart 1.

Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra

— III, — IV, — V,
 - - - VI, - - - VII

フェノールの場合, 多量の塩酸存在下では *o*-置換体を生成しなかったが, *m*-クレゾールの場合は同様の条件下で *o*-置換体をわずかに生成する。このことは xanthenyl 誘導体生成における *o*, *p*-置換の速度差がフェノールの場合ほどには著しくないことを示している。

クレゾールの xanthenyl 誘導体とフェリシアン化カリウムとの呈色反応を見ると, *o*-および *p*-置換体からそれぞれ対応するキサンチリウム塩を生成していることが推定される (Fig. 2)。これに対しキサントヒドロールによる呈色反応は III および VII の場合は対応するキサンチリウム塩のみを生成しているが, IV, V, VI の場合はすべて *o* および *p* の両方のキサンチリウム塩を生成していることが推定される。

o-置換体において *o* および *p* の両方の色素を生成することは, フェノールの場合にも見たように, 水酸基の立体障害に起因するものと考えられる。ところで *m*-クレゾールの xanthenyl 誘導体生成において *o*, *p* 置換の速度差がフェノールの場合ほどには著しくないこと, また V が *o*, *p* 両方のキサ

Fig. 2. Absorption Spectra of Coloring Matter

(A) leuco base with potassium ferricyanide

(B) leuco base with xanthidrol

ンチリウム塩を生成することは xanthenyl 基に対する *o*-位のメチル基が *o*-置換体における水酸基と同じような立体効果をあたえていると考えることによって説明できる。

つぎにハイドロキシ安息香酸はいずれもキサントヒドロールによる呈色反応を示さないので比色定量に利用することができない。それにもかかわらず氷酢酸中でキサントヒドロールと反応させると xanthenyl 誘導体を得られることを確かめた。すなわち *o*-ハイドロキシ安息香酸からは 9-(3-carboxy-4-hydroxyphenyl)xanthene

Chart 2.

Fig. 3. Ultraviolet Absorption Spectra

— VIII, --- IX, ··· X, - · - XI

するキサンチリウム塩を生成していることが推定される (Fig. 4). またキサントヒドロールによる呈色反応もこれらと同様であり, このことはフェノールおよびクレゾールと異なって, 酸による xanthenyl 基の脱離が比較的起こりにくいことを示している.

Fig. 4. Absorption Spectra of Coloring Matter

(A) leuco base with potassium ferricyanide

(B) leuco base with xanthidrol

すでに述べた通り, ハイドロキシ安息香酸においても xanthenyl 誘導体を生成し, その xanthenyl 誘導体はキサントヒドロールによって呈色するにもかかわらず, ハイドロキシ安息香酸とキサントヒドロールとの呈色反応が現われないのは xanthenyl 誘導体の生成速度が非常に遅いためであると考えられる. このように xanthenyl 誘導体の生成速度が遅くなること, また酸による脱 xanthenyl 基が起こりにくくなることはカルボキシル基の電子吸引効果によるものと解釈される.

実験の部

9-(2-Hydroxy-3-methylphenyl)xanthene (IV) xanthidrol 2 g., *o*-cresol 2 g. を AcOH 3 ml. に溶かし, 水浴上で 30 min. 加熱後, PhOH の場合と同様に処理 (Claisen 溶液による抽出法)*¹ して xanthenyl 誘導体を得た. 収量 0.9 g. (31%). その 0.6 g. をベンゼンに溶かして Al_2O_3 のカラムに通し, 石油エーテル-ベンゼン (ベンゼン: 40~100%) で溶出して IV を分離した. 石油エーテルより再結晶. 板状晶, m.p. 130~131°. 収量 0.2 g. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2$ Anal. Calcd.: C, 83.31; H, 5.59. Found: C, 83.14; H, 5.85.

9-(3-Methyl-4-hydroxyphenyl)xanthene (III) 上記のクロマトグラフィーにおいて IV を分離後, Et₂O で溶出して III を分離した. ベンゼン, 石油エーテル混液より再結晶. 針状晶, m.p. 120~121°(decomp.). 収量 0.3 g. *Anal.* Found: C, 83.48; H, 5.93.

9-(2-Hydroxy-4-methylphenyl)xanthene (VI) a) xanthidrol 1 g., *m*-cresol 2 g. を AcOH 20 ml. に溶かし, 水浴上で 30 min. 加熱, あるいは氷室中で 24 hr. 放置. 反応液に水を加えて Na₂CO₃ で中和後, Et₂O で抽出, あるいは Claisen 溶液による抽出法で粗 xanthenyl 誘導体を得る. これを前記のクロマトグラフィーにより処理して VI を分離した. ベンゼン, 石油エーテル混液より再結晶. m.p. 129~130°. 収量 0.5 g. (34%). *Anal.* Found: C, 83.45; H, 5.77. b) a) と同様の反応物に HCl 40 ml. を追加して氷冷下 5~6 min. 放置後, ただちに a) と同様の処理を行ない VII を分離した. m.p. 129~130°. 収量 60 mg. (4%). *Anal.* Found: C, 83.40; H, 5.76.

9-(2-Methyl-4-hydroxyphenyl)xanthene (V) xanthidrol 2 g., *m*-cresol 4 g. を AcOH 100 ml. に溶かし, HCl 2 ml. を加えて氷冷下 5~6 min. 放置. 反応液に多量の水を加え, Et₂O で抽出. Et₂O 層を NaHCO₃ 液で洗った後蒸発して, 残留物を Claisen 溶液による抽出法で処理し, 粗 xanthenyl 誘導体を得る. これを前記のクロマトグラフィーにより処理し, Et₂O 溶出部より針状晶を得る. ベンゼン, 石油エーテル混液より再結晶. m.p. 148°(decomp.). 収量 0.35 g. (24%). *Anal.* Found: C, 83.45; H, 5.72.

9-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)xanthene (VII) xanthidrol 2 g., *p*-cresol 2 g. を AcOH 3 ml. に溶かし, 水浴上で 30 min. 加熱後, Claisen 溶液による抽出法で処理して xanthenyl 誘導体を得る. ベンゼン, 石油エーテル混液より再結晶. m.p. 140~141°. 収量 0.65 g. (22%). *Anal.* Found: C, 83.52; H, 5.68.

9-(2-Hydroxy-3-carboxyphenyl)xanthene (IX) xanthidrol 1 g., *o*-hydroxybenzoic acid 2 g. を AcOH 20 ml. に溶かし, 水浴上で 30~60 min. 加熱後, 多量の水を加えて析出する沈殿 (油状物) を分離する. これを温 NaHCO₃ 液に溶かし, 不溶物を沝取, あるいは Et₂O 抽出によって除去する. NaHCO₃ 溶液を HCl 酸性とし, 析出する沈殿を沝取. これを熱湯で洗って *o*-hydroxybenzoic acid を除去し, 粗 xanthenyl 誘導体を得る. 収量 0.42 g. (26%). 反応物に H₂SO₄ を追加して同様に反応を行なった場合の収量 0.15 g. (10%). 反応物に HCl を追加して氷冷下短時間に反応を行なった場合の収量 0. 粗 xanthenyl 誘導体を Et₂O に溶かしてシリカゲルのカラムに通し, 石油エーテル-Et₂O (4:1) で溶出するとき, 二種類の結晶がほぼ同量ずつ前後して分離される. 前に得られる結晶をベンゼンより再結晶. 板状晶, m.p. 219°(decomp.). C₂₀H₁₄O₄ *Anal.* Calcd.: C, 75.46; H, 4.43. Found: C, 75.60; H, 4.54.

9-(3-Carboxy-4-hydroxyphenyl)xanthene (VIII) IX を分離した後に得られる結晶をベンゼンより再結晶. 針状晶, m.p. 219°(decomp.). *Anal.* Found: C, 75.74; H, 4.60.

9-(2-Hydroxy-4-carboxyphenyl)xanthene (X) xanthidrol 1 g., *m*-hydroxybenzoic acid 2 g. を AcOH 20 ml. に溶かし, *o*-hydroxybenzoic acid の場合と同様に反応させて粗 xanthenyl 誘導体 26 mg. を得, 同様にクロマトグラフィー, 再結晶により精製. m.p. 195°(decomp.). *Anal.* Found: C, 75.90; H, 4.53.

9-(2-Hydroxy-5-carboxyphenyl)xanthene (XI) xanthidrol 1 g., *p*-hydroxybenzoic acid 2 g. を AcOH 20 ml. に溶かし, *o*-hydroxybenzoic acid の場合と同様に反応させて粗 xanthenyl 誘導体 0.36 g. (23%) を得た. CHCl₃ より再結晶. m.p. 224°(decomp.). *Anal.* Found: C, 75.76; H, 4.47.

Gibbs の反応 cresol の xanthenyl 誘導体は PhOH の xanthenyl 誘導体の場合と同様に行なう. hydroxybenzoic acid の xanthenyl 誘導体は乾燥 Et₂O に溶かし, LiAlH₄ をやや過剰に加えて反応させる. これに水を加えて過剰の LiAlH₄ を分解し, HCl 酸性とした後 Et₂O で抽出する. Et₂O 溶液を蒸発し, 残留物を EtOH に溶かして Gibbs の反応をみる.

K₃Fe(CN)₆ ならびに xanthidrol による呈色反応 いずれも PhOH の xanthenyl 誘導体の場合と同様に行なう.

本研究に当たり御鞭撻を賜わった塩野義製薬研究所長 武田健一博士に深謝します. また元素分析を担当された当研究所の諸氏に感謝します.

塩野義製薬株式会社研究所