薬学雑誌 YAKUGAKU ZASSHI
84 (1) 57 ~ 62

UDC 543.41-4 : 547.815.1

10. 水上 聡, 金谷允清: キサントヒドロールを用いる呈色反応 (第5報^{*1})

フェノール類の呈色反応機構 その 4^{*1} レゾルシノールの反応について^{*2}

Satoshi Mizukami and Yoshikiyo Kanaya: Color Reaction with XanthydroL.

V. Mechanisms of Color Reactions of Phenols. (4).

Studies on Reaction of Resorcinol.

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

In the reaction of resorcinol with xanthydroL in glacial acetic acid, 4-xanthenyl and 4,6-dixanthenyl derivatives are obtained in about an equal yield, and 2,4,6-trixanthenyl derivative is obtained when xanthydroL is present in excess. The position of xanthenyl groups in the dixanthenyl derivative was assumed to be at 4- and 6-positions instead of that reported (2- and 4-positions) and this assumption was supported by the NMR spectra.

Dixanthenyl derivative is formed as the pigment in the color reaction of resorcinol with xanthydroL in the presence of an acid and this is considered to be due to the fact that the formation of 4,6-dixanthenyl derivative is much faster than that of the pigment of 4-xanthenyl derivative by the effect of 1,3-dihydroxyl group. Decomposition of xanthenyl derivative becomes faster in the presence of an acid and xanthylium ion is thought to be formed by the action of xanthylium ion formed by this decomposition. In such a case, the pigment formed was found to be chiefly 4-xanthenyl derivative.

(Received July 5, 1963)

キサントヒドロールとレゾルシノールとの呈色反応は著しいにもかかわらず、反応条件によって吸収極大波長が変動するため比色定量に利用することが困難である。吸収極大波長が変動する原因として、二種類以上の色素が生成され、その生成比が反応条件によって異なることが考えられる。

キサントヒドロールとレゾルシノールとの反応生成体として、4-xanthenylresorcinol (I') および 2,4-dixanthenylresorcinol (II') が文献¹⁾に見られるが、追試の結果得られた monoxanthenyl 誘導体 (I) および dixanthenyl 誘導体 (II) はいずれも融点が文献値に比較して著しく低い。また反応条件を種々変えても結果は同じであった。著者らが得た xanthenyl 誘導体はクロマトグラフィーによって分離したものであり、元素分析, IR

TABLE I.

	m.p. (°C)	Formula
Monoxanthenylresorcinol	$\begin{cases} \text{I} & 142\sim 142.5 \\ \text{I}' & 178\sim 179 \end{cases}$	<div style="display: inline-block; vertical-align: middle;">I, I'</div>
Dixanthenylresorcinol	$\begin{cases} \text{II} & 221 \text{ (decomp.)} \\ \text{II}' & 255\sim 257 \end{cases}$	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: center;"> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"> II II' </div>

^{*1} 第4報, その3: 本誌, 84, 52 (1964).

^{*3} Sagisu, Fukushima-ku, Osaka.

^{*2} 日本薬学会近畿支部例会で講演 (1962, 12).

1) Rene Fabre: Ann. de Chim., 18, 49 (1922).

Trixanthenylresorcinol

III 225 (decomp.)

I, II, III: authors'; I', II': literature's

スペクトルの結果からも不純物である可能性は考えられない。レゾルシノールに対して過剰のキサントヒドロールを反応させて trixanthenyl 誘導体 (III) を得た。

Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra

I, II: in 95% ethanol
III: in ether

レゾルシノールの xanthenyl 誘導体における xanthenyl 基の位置を考察すると、I としてはレゾルシノールの 2 位あるいは 4 位、II としては 2,4 位あるいは 4,6 位、III としては 2,4,6 位が考えられるが、I, II のそれぞれの位置異性体が得られないことは、*o*, *p* 置換の速度差が比較的著しいことを予想させ、したがって xanthenyl 基の導入される順序としては 4 位、4,6 位、2,4,6 位が妥当と考えられる。その結果として、II における xanthenyl 基の位置の推定は文献記載のものと異なる。

そこで I, II, III について Gibbs の反応²⁾を試みると、いずれもレゾルシノールと同様に直ちに赤紫色を呈するためこの場合は位置の推定に役立たない。またこれら xanthenyl 誘導体の IR スペクトルで波数 900 cm⁻¹ 以下の領域から置換様式を推定することは困難である。

そこで I および II のメチル誘導体について NMR スペクトルを測定^{*4}した結果、xanthenyl 基の位置は 4 位および 4,6 位であることが推定され、前述の推定と一致した。NMR スペクトル測定のサンプルとしてメチル誘導体を選んだのはクロマトグラフィーによる精製が容易であり、クロロホルム、四塩化炭素等に溶けやすいことを考慮

Chart 1.

*4 Varian A-60 Analytical NMR Spectrometer (60 Mc) を使用。

2) 水上, 金谷: 本誌, 83, 1164 (1963)。

したためである。

アルカリ溶液中でジメチル硫酸によるメチル化を行なった結果, I よりジメチル誘導体 (IV) および少量のトリメチル誘導体 (V) を得, II よりジメチル誘導体 (VI) を得た。これらメチル誘導体の NMR スペクトルは Fig. 2²⁾の通りである。

Fig. 2. NMR Spectra (in CCl_4)

1,3-dimethoxybenzene 環の 2,6 位の水素は 5 位の水素に比べてメトキシ基の電子供給効果が大きいこと高磁場に shift する。IV の 2,6- および 5-H は ABX 型の多重線を示す。VI の 2-H および 5-H はそれぞれ単一線を示し, したがって *p* 位にあることが推定される。V の 5-H および 6-H は AB 型の四重線を示し, $J=8.5$ c/sec. から *o*- 位にあることが推定される。したがってメチル基の位置は 2 位である。V の推定は V をヨウ化水素酸で分解して 2-methylresorcinol (VII) とキサントンを得たことにより証明された。

V は IV のジメチル硫酸によるメチル化によって生じないことから I のメチル化の際, メチル陽イオンは主として酸素を攻撃するが, 2 位の炭素を攻撃する副反応も同時に起こるものと考えられる。

Herzig,³⁾ Fabre¹⁾ らは potassium ethoxide あるいは sodium methoxide の存在下でレゾルシノールと iodoethane とを反応させて triethylresorcinol あるいは tetraethylresorcinol を得ており, ベンゼン環の 2,4 位の水素が置換されやすいのはレゾルシノールがケト型で反応するためであると述べている。このことから Fabre は酢酸中でのレゾルシノールとキサントヒドロールとの反応に対しても同様に考え, 2,4-dixanthenyl 誘導体を予想したものと考えられる。前者はアルカリ性の溶液中での反応であり, 後者は弱酸性の溶液中での反応であるこ

Chart 2.

3) J. Herzig, S. Zeisel: Monatsh., 11, 291 (1890).

とを無視して、いずれの場合もレゾルシノールがケト型で反応するものと考えるのは正しくないと思われる。因みにレゾルシノールのヨウ素化は 4,6 位に起こりやすいことが知られている。

レゾルシノールの xanthenyl 誘導体はいずれも塩酸存在下、酢酸中でフェリシアン化カリウムあるいはキサントヒドロールにより赤色を呈する。また塩酸存在下、酢酸中で酸化剤なしでもかなり強い呈色反応を示す。後者の場合、最初黄色を呈し、しだいに赤紫色に変化する。このことは II, III において Gibbs の反応が速いことと共に、xanthenyl 基の脱離が比較的容易に起こることを示している。

Fig. 3. Absorption Spectra of Coloring Matter

- (A) leuco base with potassium ferricyanide at room temperature
 (B) leuco base with xanthidrol at 100°
 (C) leuco base with hydrochloric acid at 100°

TABLE II. Circular-paperchromatogram of Coloring Matter

Reaction	Chromatogram (Rf)	Leuco base		Coloring matter	
		I (0.66~0.77)	II (0)	I (0.88~0.92)	II (0.52~0.63)
(A)	{ I II		+	##	+ ##
(B)	{ I II		## +		## ##
(C)	{ I II	++ +	+	## ##	

- (A) leuco base with potassium ferricyanide at room temperature
 (B) leuco base with xanthidrol at 100°
 (C) leuco base with hydrochloric acid at 100°

I monoxanthenylresorcinol II dioxanthenylresorcinol

xanthenyl 誘導体の呈色液について吸収スペクトルおよび円形濾紙クロマトグラフィーでしらべて見ると、フェリシアン化カリウムによる呈色は I, II, III からそれぞれ対応する色素を主に生成していると思われる。キサントヒドロールによる呈色反応はいずれの場合も主として dioxanthenyl 誘導体の色素を生成していると思われる。酸化剤なしの塩酸-酢酸溶液中での呈色はいずれの場合も monoxanthenyl 誘導体の色素生成によるものと見られる。これらの結果からキサントヒドロールとレゾルシノールとの呈色反応機構をつぎのように推定する。

フェノールの場合、強酸の有無により xanthenyl 誘導体生成の機構が異なると考えられたが、レゾルシノールはフェノールに比べて水酸基の電子供給効果がさらに加わるので陰性活性が強くなると共に、phenoxide anion への解離が抑制され、したがって氷酢酸中でも酸存在下の場合と同様にレゾルシノールが遊離フェノール型で反応に関与する経路が主になり、ゆえに *o*, *p* 置換の速度差が比較的著しいと考えられる。そこでレゾルシ

Chart 3.

ノールの xanthenyl 誘導体の生成速度は速くなると共に, 分解速度も速くなり, 4-xanthenyl 誘導体および 4,6-dixanthenyl 誘導体の生成速度にはほとんど差がなく, これに比べて 2 位の xanthenyl 誘導体は生成しにくくなる。

Chart 3 において xanthenyl 誘導体の生成速度は (1), (2), (3) の順に遅く, その逆反応は (3), (2), (1) の順に遅くなる。また色素の生成は (4), (5), (6) の順に遅くなる。レゾルシノールに対してキサントヒドロール過剰の場合は (1), (2) が (4) よりも速く, 主として (1), (2), (5) の経路で進み, 色素 II を生じる。またキサントヒドロールがなくても強酸の存在下では xanthenyl 基の脱離により xanthylium ion を生じ, 色素生成の最も速い (4) の方向に主として反応が進み, 色素 I が生成される。このようにレゾルシノールにおいては色素生成が律速段階であると考えられる。

実験の部

Resorcinol と xanthydrool との呈色反応 resorcinol の AcOH 溶液 (40 γ/ml.) について PhOH の定量法 B (アセトン希釈法)⁴⁾ を準用する。ただし反応温度および反応時間は Table III の通りで, それぞれの呈色液について $\lambda_{\max}$ における吸光度を測定する。

TABLE III. Variation in Absorbance of Colored Solutions of Resorcinol with various Conditions of Reaction

Time (min.)	Temp. (°C)			
	40	60	80	90
5	0.285 (543)	0.309 (533)	0.344 (522)	0.357 (518)
10	0.295 (537)	0.340 (524)	0.387 (515)	0.401 (514)
15	0.310 (530)	0.366 (517)	0.402 (514)	0.409 (514)
20	0.328 (524)	0.388 (516)	0.411 (514)	0.401 (514)
25	0.337 (522)	0.398 (514)	0.416 (514)	0.399 (515)

enclosure: $\lambda_{\max}$

Resorcinol と xanthydrool との反応生成物 Fabre¹⁾ は resorcinol 11 g. を AcOH 30 ml. に溶かし, xanthydrool 19.8 g. を加え, 12 hr. 室温に放置して析出する結晶性沈殿を分離し, 母液を濃縮して新たに結晶を分離, 両者を合して熱 EtOH より分別結晶を行ない, 多量の針状晶 (m.p. 255~257°) と少量の針状晶 (m.p. 178~179°) を得ている (ただし収量の記載なし)。

a) 追試: resorcinol 1.4 g., xanthydrool 2.4 g. を AcOH 5 ml. に溶かし, 室温で 20 hr. 放置後, 析出する結晶をろ取, 水洗, 収量 1.36 g. (A)。母液は減圧下蒸発乾固し, NaHCO₃ 液および水で洗浄後, Et₂O に溶かし

4) 水上, 金谷: 本誌, 83, 1152 (1963).

て汙過、汙液を蒸発乾固して樹脂状物 1.74 g. を得 (B). (A) を Et_2O に溶かしてアルミナカラムに通し、石油エーテル- Et_2O (Et_2O : 20~100%) で溶出して xanthone 0.16 g., dixanthyl ether 0.03 g. を分離、つぎに Et_2O -MeOH (MeOH: 5~20%) で溶出して結晶 1.0 g. を得、 Et_2O より再結晶。板状晶, m.p. 221°(decomp.). dixanthenyl 誘導体 (II), $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{O}_4$ Anal. Calcd.: C, 81.69; H, 4.71. Found: C, 81.44; H, 4.70. (B) を (A) と同様に処理して, xanthene 0.12 g., xanthone 0.04 g., dixanthyl ether 0.04 g., II 0.18 g., 樹脂状物 1.1 g. を分離。樹脂状物を Et_2O 、石油エーテル混液より再結晶。針状晶, m.p. 142~142.5°. monoxanthenyl 誘導体 (I), $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_3$ Anal. Calcd.: C, 78.61; H, 4.86. Found: C, 78.93; H, 4.98.

b) xanthidrol 1 g., resorcinol 2 g. を AcOH 20 ml. に溶かし、水浴上で 30 min. 加熱、多量の水を加え Na_2CO_3 で中和、析出する樹脂状物を分離。これを Claisen 溶液抽出法²⁾により処理して、樹脂状の粗 xanthenyl 誘導体 1.44 g. を得。これを a) と同様のクロマトグラフィーで処理、II 0.37 g., I 0.96 g. を分離した。

c) xanthidrol 0.5 g. を AcOH 15 ml. に溶かし、別に resorcinol 1 g., HCl 1 ml. を AcOH 10 ml. に溶かし、氷冷下両者を合し、2~3 min. 後に多量の水を加え b) と同様に処理。II 0.35 g., I 0.11 g. を得。

d) I 80 mg., xanthidrol 115 mg. を AcOH 2 ml. に溶かし、水浴上で 30 min. 加熱、冷後析出する結晶を汙取、冷 AcOH および水で洗浄。収量 135 mg. Et_2O より再結晶。板状晶, m.p. 221°(decomp.). Anal. Found: C, 81.53; H, 4.57. ゆえに II.

e) resorcinol 0.1 g., xanthidrol 0.6 g. を AcOH 5 ml. に溶かし、水浴上で 30 min. 加熱、水を加え NaHCO_3 で中和、沈殿を汙取、石油エーテル洗。収量 0.55 g. これを a) と同様のクロマトグラフィーで処理、石油エーテル- Et_2O (1:1) 溶出部より樹脂状物 0.31 g. を得、 Et_2O より再結晶。m.p. 225°(decomp.). trixanthenyl 誘導体 (III), $\text{C}_{48}\text{H}_{30}\text{O}_5$ Anal. Calcd.: C, 83.06; H, 4.65. Found: C, 82.99; H, 4.79.

I および II のメチル化 a) I 0.43 g. を NaOH-MeOH-水溶液に分散した状態で過剰量のジメチル硫酸によるメチル化を行ない、粗 dimethyl 誘導体 0.42 g. を得。これを石油エーテルに溶かしてアルミナカラムに通し、石油エーテルで溶出される少量の結晶 (A) と石油エーテル- Et_2O (20:1) で溶出される多量の結晶 (B) を分離。両者は 1 回のクロマトグラフィーで完全に分離することが困難なので 2~3 回繰返すことにより精製する。(A) 収量 0.056 g. Et_2O より再結晶。リン片状晶, m.p. 160~161°. trimethyl 誘導体 (V), $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_3$ Anal. Calcd.: C, 79.50; H, 6.06. Found: C, 79.49; H, 6.16. (B) 収量 0.354 g. Et_2O 、石油エーテル混液より再結晶。針状晶, m.p. 93~94°. dimethyl 誘導体 (IV), $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_3$ Anal. Calcd.: C, 79.23; H, 5.70. Found: C, 78.91; H, 5.86. (A) の収率は実験ごとに多少異なるが (B) の 10~20% である。

b) IV を a) と同様にメチル化し、クロマトグラフィーで処理したが V は得られず原料を回収した。

c) II 0.27 g. を a) と同様にメチル化し、クロマトグラフィーにより石油エーテル- Et_2O (10:1) で溶出される結晶を分離。収量 0.28 g. EtOH より再結晶。針状晶, m.p. 171°. dimethyl 誘導体 (VI), $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{O}_4$ Anal. Calcd.: C, 81.91; H, 5.26. Found: C, 82.07; H, 5.26.

V の HI 分解 V 0.25 g. をプロピオン酸 4 ml. に溶かし、57% HI 2 ml. を加え、還流冷却器をつけて 10 min. 煮沸する。冷後、水を加え NaHCO_3 で中和、 Et_2O で抽出。 Et_2O 層を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 液で洗浄後、5% NaOH 液で抽出、水層 (A) と Et_2O 層 (B) を分取。(A) を HCl 酸性とした後 Et_2O で抽出。 Et_2O 抽出液を蒸発して得られる油状物に 80% EtOH, Zn 末を加え、水浴上で 10 min. 加熱、蒸発乾固し、 Et_2O を加えて汙過する。汙液をアルミナカラムに通し、石油エーテル- Et_2O (Et_2O : 40~60%) で溶出される結晶を得。 Et_2O 、石油エーテル混液より再結晶。葉状晶, m.p. 120~121.5° (文献値⁶⁾ 116~121°). 収量 55 mg. 2-methylresorcinol (VII), $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2$ Anal. Calcd.: C, 67.73; H, 6.50. Found: C, 67.96; H, 6.56. VII の dibenzoate: m.p. 101~102° (文献値⁷⁾ 101~103°). $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_4$ Anal. Calcd.: C, 75.89; H, 4.85. Found: C, 76.19; H, 5.00. (B) を蒸発して得られる結晶をクロマトグラフィーにより精製して xanthene (リン片状晶, m.p. 100°) 130 mg. (95%) を得。

I, II, III の酢酸中での呈色反応 呈色液の吸収スペクトル測定および円形汙紙クロマトグラフィーは xanthenylphenol の場合⁵⁾ と同様に行なう。

本研究に当たり御鞭撻を賜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 NMR スペクトルの測定ならびに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

5) 水上, 金谷: 本誌, 83, 1157(1963).

6) Beilstein, 6, 878 (1923).

7) Beilstein, 9, 133 (1926).