MeOH 再結. m.p. 185~187°(decomp.), 1.7 g. (26.2%). これは求める VII-3 である. $C_{15}H_{20}O_4N_2S$ (mol. wt. 324.40) *Anal.* Calcd.: 55.53; H, 6.21; N, 8.64. Found: C, 55.74; H, 5.96; N, 8.48. また VI-37 8.3 g. を glac. AcOH 100 ml. 中 CrO_3 8 g. を加えて 38~40° に 2 hr. 反応し同様後処理するとかなり MeOH 易溶の m.p. 156~159° の結晶 4.8 g. を得る. 本品は 1-(*p*-ethylbenzenesulfonyl)-3-cyclohexylurea (VII-4) である. $C_{15}H_{22}O_3N_2S$ (mol. wt. 310.41) *Anal.* Calcd.: C, 58.11; H, 7.15; N, 9.04. Found: C, 58.20; H, 7.14; N, 9.07. この VII-4 7 g. を glac. AcOH 100 ml. 中 CrO_3 12 g. で 45~50°, 4 hr. で酸化すれば VII-3, m.p. 185~187°(decomp.), 2.4 g. (32.7%) を得る.

本研究の発表の機会を与えられました本社研究部門長 横山復次博士および研究所長 田辺 晋博士に深謝いたします. また元素分析および IR スペクトル測定を担当された坂口氏, 星田, 青木, 戸井田の各嬢に感謝いたします. また実験の一部を担当された本研究所 橋本和典氏および渡辺英明氏に感謝いたします.

エーザイ株式会社研究所

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
84 (9) 836 ~ 838

UDC 543.41 : 547.56

131. 梅田益雄: フェノール類の呈色反応 (第5報^{*1}) 1-ニトロソ-2-ナフトール
によるフェノール類の呈色反応について

Masuo Umeda: Color Reaction of Phenols. V. Color Reaction
of Phenols with 1-Nitroso-2-naphthol.

(Shinagawa Factory, Sankyo Co., Ltd.*2)

Coloration of phenols with 1-nitroso-2-naphthol in nitric acid solution was examined. About fifty phenolic compounds were examined and the specificity of *para*-substituted phenols to this coloration reported to date does not seem to be necessarily true. This coloration reaction occurs with all phenols having a positive substituent and those with negative substituent hardly undergo this coloration. Specificity of 1-nitroso-2-naphthol to *para*-substituted phenols is observed only when the concentration of this reagent is low. This is probably due to the fact that *para*-substituted phenols easily undergo nitration with nitric acid and form nitrophenols which do not react with 1-nitroso-2-naphthol. The same coloration occurs with 2-nitroso-1-naphthol and disodium 3-hydroxy-4-nitroso-2,7-naphthalenedisulfonate, but less readily than with 1-nitroso-2-naphthol. The same coloration reaction was also found to occur with the use of ammonium cerium sulfate in place of nitric acid.

(Received April 25, 1964)

1-ニトロソ-2-ナフトール・硝酸による *p*-置換フェノールの呈色反応は Gerngroß 等¹⁾ によって報告されて以来, チロシンなど *p*-置換フェノール類の呈色反応あるいは比色定量法として, 一部改良が加えられながら広く用いられてきた.²⁻⁹⁾

著者は本反応の特異性に関し, 従来の報告に若干の疑問を見出し, 検討した結果, 新知見を得たので報告する.

*1 第4報: 本誌, 83, 1000 (1963).

*2 Nishishinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo.

1) O. Gerngroß, *et al.*: *Ber.*, 66, 435 (1933).

2) S. Udenfriend, *et al.*: *J. Biol. Chem.*, 196, 227 (1952).

3) F. Schmidt: *Pharm. Zentralhalle*, 96, 466 (1957).

4) F. Feigl, *et al.*: *Z. anal. Chem.*, 181, 160 (1961).

5) V. Anger: *Österr. Chemiker-Ztg.*, 62, 352 (1961).

6) J. Mlodecka: *Chem. Analit.*, 4, 45 (1959); *Z. anal. Chem.*, 195, 296 (1960).

7) J. Güral: *Ciencia*, 9, 127 (1948); *Chem. Abstr.*, 43, 7538 (1949).

8) 桜井, 加藤, 梅田, 坪田: 本誌, 83, 792 (1963).

9) 加藤, 佐藤, 津田: 本誌, 83, 796 (1963).

TABLE I. Color Reaction of Phenols with Nitrosonaphthols

Reagents ^{b)} Phenols	Coloration ^{a)}				
	I	II	III	IV	V
Phenol	RO~R	R	R	RBr	Y
<i>o</i> -Cresol	R	R	dark R	YBr	YO
<i>m</i> -Cresol	R~RBr	R	R	O	Y
<i>p</i> -Cresol	R	R	R	R	Y
3,4-Dimethylphenol	RV	R~RO	R	R	Y
3,5-Dimethylphenol	RO~R	RO	R	RO	Y
2,5-Dimethylphenol	RBr~R	O	RBr	YBr	Y
2,6-Dimethylphenol	RBr~R	YO	RO	R	Y
2,4-Dimethylphenol	R~RV	R	R	RO	YO
Thymol	R~RBr	RO	R~RBr	RO	Y
<i>o</i> -Methoxyphenol	R~RO	RBr	RBr	dark R	RBr
<i>m</i> -Methoxyphenol	R	RO	R	R	O
<i>p</i> -Methoxyphenol	R	R	RV	RO	Y~YO
<i>o</i> -Chlorophenol	RO	—	—	O	—
<i>m</i> -Chlorophenol	RO	R	—	RBr	—
<i>p</i> -Chlorophenol	YO	R~RO	R~RO	RBr	—
<i>o</i> -Hydroxybenzoic acid	—	—	—	RBr	—
<i>m</i> -Hydroxybenzoic acid	—	—	—	—	—
<i>p</i> -Hydroxybenzoic acid	—	—	—	dark R	—
<i>o</i> -Nitrophenol	—	—	—	—	—
<i>m</i> -Nitrophenol	—	—	—	RO	—
<i>p</i> -Nitrophenol	—	—	—	RBr	—
4'-Hydroxyacetanilide	RV	R	R~RV	R	O~Y
Catechol	RO~R	RO	R	RBr	RO~O
Hydroquinone	YO	—	—	—	Y
Resorcinol	R~RV	R~RV	R	R	—
Orcinol	R~RV	R	R	R	Y
Phloroglucinol	Br	YBr	Br	Br	—
Pyrogallol	R	RBr	R	—	RO~R
α -Naphthol	RV~V	Br	RBr	RO	Br~YBr
β -Naphthol	RV~V	RV	RV	R	Y~YO
2,7-Naphthalenediol	Br~BIV	Br	G	Br	Y~RO
8-Quinolinol	O	—	—	O	—
<i>o</i> -Phenylphenol	R~RBr	R	R	RBr	Y
<i>p</i> -Phenylphenol	RV~V	R	R	R~RV	—
<i>p</i> -Benzylphenol	RV~R	RO	RO	R~RV	—
2,6-Dichlorophenol	—	—	—	RO	—
Phenolphthaline	R	RO	RO	R	—
<i>p</i> -Chloro- <i>m</i> -cresol	RO~R	RO	RO	R	—
2,6-Di- <i>tert</i> -Butyl- <i>p</i> -cresol	—	—	—	—	—
2,5-Dihydroxybenzoic acid	R~RO	O	R	—	—
1-Hydroxy-2-naphthoic acid	R~RO	RO	R	—	—
<i>p</i> -Hydroxybenzaldehyde	—	—	—	—	—
Salicylaldehyde	O	—	—	—	—
Vanillin	RO~RBr	RBr	R	Br	—
Ethyl <i>p</i> -hydroxybenzoate	—	—	—	—	—

a) Bl: blue, Br: brown, G: green, O: orange, R: red, V: violet, Y: yellow

b) I: 1-Nitroso-2-naphthol·HNO₃II: Disodium 3-hydroxy-4-nitroso-2,7-naphthalenedisulfonate·HNO₃III: 2-Nitroso-1-naphthol·HNO₃IV: 1-Nitroso-2-naphthol·(NH₄)₂Ce(SO₄)₄V: HNO₃

硝酸および微量の亜硝酸イオンの存在下に 1-ニトロソ-2-ナフトールとフェノール類とを反応させるとき、従来の報告^{1,3)}に記載されているような *p*-置換フェノールに対する特異性はかならずしも見られなかった。一般に陽性基を有するフェノール類は良好に呈色するが、陰性基を有するフェノール類は呈色し難いか、あるいはまったく呈色しない。*p*-置換フェノールの場合には良好に赤紫色を、また *p*-未置換フェノールの場合には赤あるいは赤褐色〜赤紫色を呈し、いずれの場合も置換基の種類および位置による呈色の相違はあまり顕著ではない (Table I)。

また特にレゾルシンについては Gerngroß¹⁾ および Schmidt³⁾ は反応陰性と報告しているが、Table I に示すように、1-ニトロソ-2-ナフトール・硝酸により良好に呈色し、ポリフェノール類のうち、もっとも良く呈色する。

試薬として用いたニトロソナフトール類に関しては、1-ニトロソ-2-ナフトールの他に 2-ニトロソ-1-ナフトールおよび 1-ニトロソ-2-ナフトール-3,6-ジスルホン酸ナトリウム (ニトロソ R 塩) を用いて同様に呈色反応を試みたところ、いずれも 1-ニトロソ-2-ナフトールに比較して呈色し難い傾向にあるが、置換基および置換位置に対する呈色の傾向は三者共同様であった。また 1-ニトロソ-2-ナフトールを用いた呈色反応の際に縮合剤として用いた硝酸の代りに硫酸酸性の硫酸セリウムアンモニウムを用いた場合も同様に呈色するが、硝酸を用いたときと比較して感度は悪かった。

つぎに従来報告されている *p*-置換フェノールに対する特異性の問題について検討した。使用する試薬の効果については、まず、硝酸の濃度を変化しても *p*-置換フェノールが特異的に呈色するようにはならない。一方 1-ニトロソ-2-ナフトールの濃度は呈色の有無をかなり左右し、非常に低濃度の溶液を用いた場合には *p*-クレゾールは呈色するが、フェノールはまったく呈色しない。

さらに感度も *p*-置換フェノールに比較して、*p*-未置換フェノールは一般に低い傾向にある。また注意すべき現象としてニトロフェノールが呈色しないこと、フェノール類に硝酸を加え、加温したのち、1-ニトロソ-2-ナフトールを加えた場合は呈色しないことなどを考え合わせるとき 1-ニトロソ-2-ナフトールの濃度が低いときは、*p*-未置換フェノール類は、まず硝酸によるニトロ化が優先して起こり、ニトロフェノール類を生成するため、1-ニトロソ-2-ナフトールによる呈色が阻害されるものと思われる。*p*-未置換フェノールの場合、*p*-置換フェノールに比較して、その呈色液から、かなり多量のニトロフェノール類が単離され得る事実も、上記の推定を支持するものと考えられる。

実 験 の 部

試薬および試液 1) 各種フェノール類：試薬特級あるいは GR 級試薬を用いた。2) 0.5% 1-ニトロソ-2-ナフトール液：EtOH 溶液。3) 0.5% 2-ニトロソ-1-ナフトール液：EtOH 溶液。4) 0.5% ニトロソ R 塩液：水溶液。5) HNO₃：試薬特級。6) 1% (NH₄)₄Ce(SO₄)₄ 液：(NH₄)₄Ce(SO₄)₄·2H₂O (Merck, 分析用) 1g. を N H₂SO₄ に溶解して 100 ml. とする。7) 0.05% NaNO₂ 液：NaNO₂ (試薬特級) 0.05 g. を水 50 ml. に溶解し、EtOH を加えて 100 ml. とする。

定性反応 フェノール類 1~2 mg./ml. の EtOH 溶液を調製し、検液とした。

1) 検液 1 ml. を試験管にとり、0.5% 1-ニトロソ-2-ナフトール液 (あるいは 0.5% 2-ニトロソ-1-ナフトール液、あるいは 0.5% ニトロソ R 塩液) 0.5 ml. を加えて振り混ぜ、ついで 0.05% NaNO₂ 液 1 ml. および HNO₃ 0.5 ml. を加えてよく振り混ぜたのち、25~30° に 10~20 min. 放置する。

2) 検液 1 ml. を試験管にとり、0.5% 1-ニトロソ-2-ナフトール液 0.5 ml. を加えて振り混ぜ、ついで 1% (NH₄)₄Ce(SO₄)₄ 液 1 ml. を加えて振り混ぜ、10~20 min. 25~30° に放置する。

各種フェノール類につき、両方法で呈色反応を行なった結果は Table I に示すとおりである。なお第 1 法の場合、対照として 1-ニトロソ-2-ナフトールを加えずに、HNO₃ のみによる反応も同時に行なった。

反応液からのニトロフェノール類の単離 フェノール類としてフェノール、レゾルシンおよび *p*-クレゾールを用い、1-ニトロソ-2-ナフトール・HNO₃ を定性反応の条件で反応させ、得られた呈色液を、CHCl₃ で抽出、水洗、乾燥したのち、Al₂O₃ (Brockmann, Merck 製) カラムに流し込み、ベンゼン-AcOEt (95:5) で溶出してくる黄色溶液を分取し、溶媒を蒸発してニトロフェノール類を得た。*p*-クレゾールに比較し、フェノールおよびレゾルシンからは多量のニトロ化合物が単離された。

終わりに当たり終始御懇篤な御指導と原稿の御校閲をいただいた京都大学薬学部 宇野豊三教授に厚く御礼申し上げるとともに、発表を許可された中比良工場長、根来工場次長ならびに研究の便宜を与えられた桜井試験課長に謝意を表します。