薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
85 (1) 28 ~ 32 (1965)

UDC 547.422.5 [547.56]

4. 梅田益雄：フェノール類の呈色反応 (第9報^{*1}) 1,2-ナフトキノン-4-スルホン
酸ナトリウムによる *o*-クレゾールおよびレゾルシンの呈色反応機構について

Masuo Umeda : Color Reaction of Phenols. K. Color Reaction Mechanism
of *o*-Cresol and Resorcinol with Sodium 1,2-Naphthoquinone-4-sulfonate.

(Shinagawa Factory, Sankyo Co., Ltd.^{*2})

A mechanism of color reaction of sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulfonate with either *o*-cresol or resorcinol was investigated by isolating reaction products.

Reaction of sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulfonate with either *o*-cresol or resorcinol, in the presence of sodium hydroxide and pyridine, produced 3-methyl-3'-hydroxy-5',6'-benzo-4,4'-diphenylquinone (II) from *o*-cresol and 2,3'-dihydroxy-5',6'-benzo-4,4'-diphenylquinone (III) from resorcinol, respectively. The absorption curves of II and III in alkaline solution are nearly coincident with that of the colored solution produced by 1,2-naphthoquinone-4-sulfonate and either *o*-cresol or resorcinol. Therefore, the reaction mechanism of the coloration is considered that sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulfonate attacked at *p*-position of phenol initially as an electrophilic reagent to form addition product of 1,2-naphthoquinone-4-sulfonate tentatively, and then desulfonation afforded either II or III, which showed coloration in alkali by dissociation.

(Received July 17, 1964)

前報^{*1}において1,2-ナフトキノン-4-スルホン酸ナトリウムをピリジン・水酸化ナトリウムの存在下にフェノール類に反応させるとき、*o*-陽性置換フェノール類およびレゾルシンが良好に青～緑色を呈することを報告した。

1,2-ナフトキノン-4-スルホン酸ナトリウムとフェノール類との反応機構については Feigl¹⁾ が活性メチレン化合物と1,2-ナフトキノン-4-スルホン酸ナトリウムとの反応に関連して、レゾルシンとの反応を *m*-ジフェノール・ β -ジケトン互変異性による活性メチレンの反応であると説明しているが、証明はしていない。この場合、Feigl

Fig. 1. Absorption Spectra of Colored Solution obtained from the Reaction of *o*-Cresol or Resorcinol with Sodium 1,2-Naphthoquinone-4-sulfonate • sodium hydroxide

- 1: *o*-Cresol
- 2: Resorcinol
- 3: Reaction product (II) from *o*-cresol
- 4: Reaction product (III) from resorcinol

が指摘するように本反応が活性メチレンとの反応と考えると、レゾルシン以外の *o*-クレゾールなど数種のモノフェノールが呈色することについては説明できない。

今回著者はレゾルシンおよび *o*-クレゾールを用い、1,2-ナフトキノン-4-スルホン酸ナトリウムとのアルカリ性における反応について検討し、その反応成績体を単離するとともに反応機構を解明したので報告する。

o-クレゾールあるいはレゾルシンをピリジン・水酸化ナトリウムの存在下に1,2-ナフトキノン-4-スルホン酸ナトリウムと反応させるとき、*o*-クレゾールは青緑色を呈し、680 mμ に、レゾルシンは緑色を呈して680 mμ に吸収極大を示す (Fig. 1)。この呈色液を塩酸酸性にすると、溶液は橙色に変化し、ついで水酸化ナトリウムアルカリ性になると緑～緑青色にもどる。さらに呈色液を塩酸酸性とし、酢酸

*¹ 第8報：本誌，84，1171 (1964)。

*² Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo.

1) F Feigl: "Spot Tests in Organic Analysis," 6th Ed. p. 315, Elsevier Publishing Co., (1960).

Fig. 2. Isosbestic Point of Reaction Product (II) from *o*-Cresol

Fig. 3. Isosbestic Point of Reaction Product (III) from Resorcinol

Fig. 4. Effect of Concentration of Sodium Hydroxide on Absorption Spectra of Reaction Product (II) from *o*-Cresol

Concentration of NaOH
1: 0.05N 2: 0.10N 3: 0.50N 4: 1.00N

エチルで抽出するとき、酢酸エチル層は赤橙色を呈し、ここに分離した酢酸エチル層を水酸化ナトリウム液と振りまぜるとき、水層は緑～緑青色を呈する。

以上の結果から本呈色反応の呈色物質は酸性物質でその呈色は酸、アルカリにより可逆的に変化するものと考えられる。

ついで反応生成体の分離を試み、*o*-クレゾールあるいはレゾルシンに 1,2-ナフトキノン-4-スルホン酸ナトリウム、ピリジンおよび水酸化ナトリウムを加え、よく振りまぜ、0~5°に 24 時間放置し、塩化ナトリウムで塩析し、*o*-クレゾールから青色針状晶 (I) を得た。I は水に溶解して青色を呈する。

I の水溶液を塩酸性とし、析出する赤色沈殿を濾取、水洗、乾燥後、エタノールから再結晶して赤褐色針状晶 (II) m.p. 210.8° (補正) を得た。II は水に溶解せず、水酸化ナトリウム液に溶解して青色を呈する。

一方レゾルシンを同様に操作し、塩酸性液中から得られた沈殿を濾取、水洗、乾燥し、水酢酸から再結晶して赤褐色針状晶 (III) を得た。III は加熱乾燥するとき結晶酢酸を失い、結晶形はくずれる。III の乾燥品の融点は 320° 以上である。

ここに得られた II および III のアルカリ性溶液中における吸収スペクトルは Fig. 1 に示すとおりで、II は 680 mμ、III は 660 mμ に吸収極大を示し、*o*-クレゾールあるいはレゾルシンの 1,2-ナフトキノン-4-スルホン酸ナトリウムによる呈色液の吸収スペクトルとはほぼ一致するので、II および III が本反応における呈色物質で、これらのものが、アルカリに溶解して呈色するものと考えられる。またこのことは *o*-クレゾールから II の分離の過程で得られた青色針状晶 (I) が水に溶解して青色を呈し、またこのものが、ナトリウム塩の反応を呈すること、および I を酸性にすることにより II が得られることから裏付けられる。

II および III の pH 変化による吸収スペクトルの変化は Fig. 2 および 3 に示すとおりで、II は酸性で 380 mμ にまたアルカリ性で 430 mμ および 680 mμ に吸収極大を示し、この際の等吸収点は 505 mμ にある。一方 III は

Fig. 5. Effect of Concentration of Sodium Hydroxide on Absorption Spectra of Reaction Product (III) from Resorcinol

Concentration of NaOH
1: 1N 2: 3N 3: 5N 4: 7N

cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$) に特長ある吸収を示し、この吸収スペクトルは 2-ハイドロキシ-1,4-ナフトキノンの IR スペクトル (3140 cm^{-1} (ν_{OH}), 1670 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$) および 1635 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$)) に非常に類似している。

また II の元素分析値は $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_3$ に、III は $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_6$ に、さらに III を加熱乾燥するとき $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_4$ に一致する。

本反応に関連する事実としては Ehrlich 等²⁾ がアニリンと 1,2-ナフトキノ-4-スルホン酸ナトリウムの縮合により、2-hydroxy-4-phenylimino-1[4H]-naphthalenone を生成することを報告し、また Sullivan 等³⁾ はグアニジンとの反応において 2-ハイドロキシ-1,4-ナフトキノンの 4-置換体の生成を報告している。さらに Sachs 等⁴⁾ および Feigl 等⁵⁾ はニトロメタンあるいはマロン酸エチルなどの活性メチレンとの反応において同様にナフトキノンの 4-置換体の生成を報告している。一方石館等⁶⁾ は活性メチレン化合物および第一級アミンなどを用い、1,2-ナフトキノ-4-スルホン酸ナトリウムとの反応を研究し、4-置換体の他に 1-置換体が生成し、1-置換体の場合には 4-位にスルホン基が残留することを報告している。これらのことから、著者が今回得た反応成績体 (II) および (III) とともにスルホン基が存在しないため、*o*-クレゾールから得られた II は 3-メチル-3'-ハイドロキシ-5',6'-ベンゾ-4,4'-ジフェノキノン、またレゾルシンから得られた III は 2,3'-ジハイドロキシ-5',6'-ベンゾ-4,4'-ジフェノキノンであると結論される。このことはさきに述べたアルカリ濃度による吸収スペクトルの変化 (Fig. 4 および 5) から裏付けられる。すなわち、アルカリ濃度が低いときは水酸基の解離により呈色し、さらにアルカリ濃度が高くなった場合、1,2-ナフトキノ-4-スルホン酸ナトリウムあるいは 1,4-ナフトキノ-4-スルホン酸ナトリウムがアルカリ溶液中に溶解して解離することは周知の事実であるので、キノ-4-スルホン酸ナトリウムがアルカリ溶液中に溶解して解離することによる共鳴構造が阻害される結果、吸収極大が低波長に移動するものと考えられる。

さらに石館等⁶⁾ はマロン酸ジエチルと 1,2-ナフトキノ-4-スルホン酸ナトリウムとの縮合が、まず、ナフトキノンの 4 位炭素のカチオンにマロン酸の活性メチレンのアニオンが付加したのちつづいて、脱スルホン基さらに脱プロトンをして進行することを報告している。

以上の結果を総合すると本反応において 1,2-ナフトキノ-4-スルホン酸ナトリウムが活性メチレンあるいはアミン類に限らず、求電子試薬として反応し、フェノールの *p*-位に攻撃するものと考えられ、さらに前報¹⁾ で述べた置換基の位置による影響および前述の石館等の報告などから、いったん 1,2-ナフトキノ-4-スルホン酸

酸性で 400 mμ および 500 mμ に、アルカリ性で 450 mμ および 660 mμ に吸収極大を示し、この際の等吸収点は 430, 495 および 538 mμ にある。

さらに II および III のアルカリ濃度の変化による吸収スペクトルの変化は Fig. 4 および 5 のとおりで、両者ともアルカリ濃度が高くなるほど、680 あるいは 660 mμ における吸収は減少し、430 あるいは 450 mμ における吸収が増大して呈色液は緑～緑青色から黄緑色を経て黄色となる。この際の等吸収点は II では 495 mμ、III では 480 mμ にある。

II および III (乾燥品) の IR スペクトルを測定した結果、II は 3180 cm^{-1} (ν_{OH}), 1685 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), および 1635 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$) に、III は 3200 cm^{-1} (ν_{OH}), 1690 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$) および 1640

- 2) P. Ehrlich, *et al.*: *Z. Physiol. Chem.*, **41**, 329 (1904).
- 3) M. X. Sullivan, *et al.*: *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 47 (1936).
- 4) F. Sachs, *et al.*: *Ber.*, **38**, 3685 (1905).
- 5) F. Feigl, *et al.*: *Anal. Chem.*, **29**, 1522 (1957).
- 6) M. Ishidate, *et al.*: *J. Pharm. Soc. Japan*, **70**, 439 (1950).

ナトリウムがフェノールに付加し、その後、スルホン基が脱離して II あるいは III を生成し、これらがアルカリ性で解離して、次式に示すような共鳴構造をとり、呈色するものと考えられる。

実 験 の 部

o-クレゾールの反応成績体 (II), 3-Methyl-3'-hydroxy-5',6'-benzo-4,4'-diphenylquinone の分離 o-クレゾール 2 g. をピリジン 25 ml. に溶解し, 1,2-ナフトキノン-4-スルホン酸ナトリウム 4.6 g. および水 100 ml. を加え振りまぜた後冷却しながら 50% NaOH 液 5 ml. を加えよく振りまぜ, 0~5° に 24 hr. 放置する. ついで塩化ナトリウム 20~30 g. を加えてよく振りまぜ, 同温度に 1 hr. 放置した後, 析出した青色針状晶 (I) を濾取する. I は水に溶解して青色を呈し, ナトリウム塩の反応を呈する. また空气中に放置するとき, 徐々に赤褐色に変化する. ついで I を水に溶解し, 氷冷下に HCl を加え, 酸性にするととき生ずる赤褐色沈殿を濾取, 水洗, 乾燥 (P_2O_5 デシケーター) したのち EtOH から再結晶して赤褐色針状晶 (II), m.p. 210.8° (補正) を得た. $C_{17}H_{13}O_3$ Anal. Calcd.: C, 77.26; H, 4.58. Found: C, 77.01; H, 4.59. II は NaOH 液に溶解して青緑色を呈する.

レゾルシンの反応成績体 (III), 2,3'-Dihydroxy-5',6'-benzo-4,4'-diphenylquinone の分離 レゾルシン 2 g. および 1,2-ナフトキノン-4-スルホン酸ナトリウム 4.3 g. を水 100 ml. に溶解し, 氷冷しながらピリジン 25 ml. および 50% NaOH 液 5 ml. を加え, よく振りまぜ, 0~5° に 24 hr. 放置した後, 水 200 ml. を加え, さらに水 100 g. を加え, ついで conc. HCl を加えて酸性とし, 析出した赤褐色沈殿を濾取, 水洗, 乾燥した後, 氷酢酸から再結晶して赤褐色針状晶 (III) $C_{16}H_{10}O_4 \cdot CH_3COOH$ を得た. Anal. Calcd.: C, 66.25; H, 4.32. Found: C, 66.37; H, 4.08. III をアセトンに懸濁し, ガスクロマトグラフィーを行ない, 結晶酢酸の存在を確認した. また III を 105°, 8~10 hr. 乾燥するとき, 結晶酢酸を失ない, 徐々に光沢を失なって結晶性粉末となる. $C_{16}H_{10}O_4$ Anal. Calcd.: C, 72.18; H, 3.79. Found: C, 72.22; H, 3.81. 本品の融点は 320° 以上である. III は NaOH 液に溶解して緑色を呈する. またレゾルシンを 1,2-ナフトキノン-4-スルホン酸ナトリウムの水溶液を水浴上で加熱するとき, 徐々に赤褐色の沈殿を生じ, このものを濾取, 水洗, 乾燥した後, 氷酢酸から再結晶して赤褐色針状晶を得た. 本品の可視部および IR を (III) と比較した結果, まったく一致した.

II および III の吸収スペクトルの測定 II については 100 μ g./ml. の III については 40 μ g./ml. の EtOH 溶液を調製し, 検液とした.

1) 等吸収点の測定: II の検液 2 ml., III については 3 ml. を 10 ml. メスフラスコに取り, AcOH-AcONa-NaOH により調製した pH 5~13 の緩衝液をそれぞれ 2 ml. 加え, EtOH を加えて正確に 10 ml. にした液につき吸収スペクトルを測定し等吸収点を求めた. II は酸性で 380 m μ , またアルカリ性で 430 および 680 m μ に吸収極大を示し, この際の等吸収点は 505 m μ にあり, この呈色は可逆的に変化する. 一方 III は酸性で 400 m μ および 500 m μ に, アルカリ性では 450 m μ および 660 m μ に吸収極大を示し, この際の等吸収点は 430, 495 および 538 m μ にあり, この呈色も可逆的に変化する (Fig. 2 および 3).

2) アルカリ濃度の吸収スペクトルにおよぼす影響: 1) と同様に検液を 10 ml. メスフラスコ中に取り, 0.05~7.0N NaOH 2 ml. を加え, さらに水を加えて 10 ml. とした液につき, 吸収スペクトルを測定した. II および III ともアルカリ濃度が高くなるほど, 680 あるいは 660 m μ における吸光度は減少し, 430 あるいは 450 m μ における吸光度が増大して, 呈色は緑~緑青色から黄緑色を経て黄色となる. この変化は III よりも II の方が著しい (Fig. 4 および 5).

o-クレゾールおよびレゾルシンの呈色液と II および III による呈色液の吸収スペクトルの測定 前報^{*1} に準じて吸収スペクトルを測定した. o-クレゾールおよびレゾルシンの 1,2-ナフトキノン-4-スルホン酸ナトリウムによる呈色液と, II および III を同様な条件で呈色させた溶液の吸収スペクトルを比較した結果, 両者はほぼ一致した吸収スペクトルを与えた (Fig. 1).

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 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. また元素分析を担当された三共研究所分析室の各氏ならびに IR スペクトルの測定を担当された製剤研究課 岸 正敏氏に感謝します.

三共株式会社品川工場