物のナトリウム塩を濾過した後、ベンゼン層のみを取りこれを更にアルカリ洗滌、水洗した後、濃縮して粗(I)、橙色結晶, mp 240~4°C, 2.2g (収率 41.5%: 原料回収率を考慮すれば収率 83%) を得た。一方未反応物のナトリウム塩よりは塩酸処理により(II), 黄色沈澱, mp 244~6°C, 2.5g (回収率 50%) を回収した。粗(I)を氷酢酸より数回再結晶して純(I), 黄色針晶, mp 245~6°C が得られ、この窒素分析の結果は計算値と一致した。

試料 6.577mg: N₂ 0.441cc (10.6°C, 763.1mmHg)

C₁₄H₅O₆N₂Cl N計算値 8.42% 実験値 8.10%

尙本法において(III)を理論量を使用して同様に行つた場合は未反応物(II)を 94% 回収し、反応生成物は氷酢酸より再結晶した所、黄色針晶, mp 212~4°C を得、これはハロゲンを含有せず、硫黄を含有しその窒素分析の結果より 1-(p-トルエンスルホニル)オキシ-2,4-ジニトロアントラキノンである事を確めた。

試料 5.638mg: N₂ 0.269cc (11.0°C, 769.7mmHg)

C₂₁H₁₂O₉N₂S N計算値 5.96% 実験値 5.80%

C) 1,2-ジブロム-4-ニトロアントラキノンの生成

(V), mp 236~7°C, 1.0g を結晶塩化第二銅 0.02g と

共にニトロベンゼン, 6.6g 中でその沸点にて 24hr にわたり、臭素 1.8g 及びニトロベンゼン, 2.2g よりなる液を滴加した。反応後内容物を水蒸気蒸溜にかけニトロベンゼンを追出した後、残留液を濾過、水洗して暗褐色沈澱, mp 212~280°C, 1.5g を得た。これを熱氷酢酸 100cc で処理し、不溶物を取除いた後、冷却して赤橙色針晶, mp 221~36°C, 0.6g を得た。これを更に氷酢酸より再結晶して黄色針晶, mp 246~7°C を得た。窒素分析の結果、これは 1,2-ジブロム-4-ニトロアントラキノンである事を認めた。

試料 6.656mg: N₂ 0.208cc (28.0°C, 753.4mmHg)

C₁₄H₅O₄N Br₂ N計算値 3.41% 実験値 3.51%

又(I)について(V)と同様に臭素を反応させて、黄褐色針晶, mp 228~34°C を得、前に得た 1,2-ジブロム-4-ニトロアントラキノンと混融の結果、同一物なる事を認めた。

(昭和 28 年 7 月 21 日受理)

文 献

- 1) D. R. P. 332, 853: *Frydl.*, **13**, 389 (1916~21)
- 2) Gattermann, A., **393**, 163 (1912)

資 料

外国特許と我が国化学工業の行方 III

Japanese Patents belonging to Foreigners and our Chemical Industry

中 本 宏*

Hiroshi Nakamoto

4. 複素環式化合物及び同素多環式化合物

複素環式化合物及び同素多環式化合物は合成医薬品が主体をなすものであるが、現在の医薬が明日の医薬により、其の位置を奪われる事実から考えて、此等の化合物についての外国特許が我が国の化学工業の明日を制約するものとは考えられない。然し合成医薬品は国民の衛生健康には密接不可分なものであり、外国技術の導入の面から見ても合成医薬品の特許使用に関するものは可成り多いので、特に著名な傾向を有する化合物についての特許を紹介する。

I. 同素多環式化合物

此の化合物についてはステロイド系化合物の特許が主流をなし他には見るべきものはない。

*特許廳審査第二部

特許第 198092 号 (特公 昭 27~4725 号)

メルク・アンド・コンパニー・インコーポレーテッド
20-ケト-プレグナン化合物をシアン化水素又はその塩で処理して得られるシアンヒドリンを脱水剤と反応させて応答する Δ¹⁷-20-シアノ-プレグナン化合物を製造する方法で次式による反応である。

これに更に四酸化オスミウムを反応させ、その生成物を加水分解すれば 17(α)-ヒドロキシ-20-ケトプレグ

ナン化合物を変化出来、副腎ホルモンの製造方法としては優秀な方法と考えられる。

特許第 198373 号 (特公 昭 27~5023 号)

メルク・アンド・コムパニイ・インコーポレーテッド
酸化白金及接触量の鉍酸の存在に於いて 12- ケト基を有する不飽和ケトステロイドを低級脂肪族アルコール性媒質中に於いて水素を以て処理し、不飽和ケトステロイドの 12- ケト基を還元し、不飽和 12- ヒドロキシステロイドを生成せしめる方法である。

特許第 198093 号 (特公 昭 27~4724 号)

メルク・アンド・コンパニイ・インコーポレーテッド
 $\Delta^{4,5}$ -3, 11-ジケト-17(β)-20-21-トリヒドロキシ-プレグネンを 1 個の水素基をエステル化するに要するアシル化剤の理論量に大体等しい量と反応させて部分的にエステル化し得られる 21-アシルオキシ化合物を酸化剤と反応させて $\Delta^{4,5}$ -3, 11, 20- トリケト-17 (β)- ヒドロキシ-21-アシルオキシプレグネン及び $\Delta^{4,5}$ -3, 11, 17- トリケトアンドロステンの混合物を製造する方法で副腎皮質ホルモン $\Delta^{4,5}$ -3, 11, 20-トリケト-17(β)-21-ジヒドロキシプレグネンの合成中間体として有用な新化合物を提供するものである。

II. 複素環式化合物

1. メラミン

最近メラミン樹脂の応用が盛になりメラミンの製造研究も各会社で行われる様になつたので、最善の方法とも云えないが一応関係特許を挙げる。

特許第 190648 号 (特公 昭 26~4374 号)

American Cyanamid Co.

尿素、シアン酸アンモニウム、グアニル尿素又其の加熱分解生成物をアンモニアの存在の下に少くとも 270°C 以上、就中 300°C の温度に加熱してメラミンを生成する方法である。実験に於いては約 400°C に於いて最良の収率をしめる。

戦後措置令に依る出願ではないが、同じ American Cyanamid Co. の出願として次の方法がある。

特公 昭 27~2674 号

アムモニア或はその一部をアミンにより置き換えたものと一酸化炭素又はアムモニア及び一酸化炭素を生成する物質を無水触媒の存在で 230°C~450°C に於いて少くとも毎平方時 100 封度の圧力下で反応せしめるメラミン或いは其の置換体の製造方法である。

2. プテリジン系

葉酸については武田薬品工業株式会社、東京工

業大学其の他に於いて研究せられて来たが、American Cyanamid Co. (A. C. C.) の研究室員の成果も又特許として重視すべきものもあるので之を挙げる。

特公 昭 25~4378 号 (A. C. C.)

一般式

(R はアルキル基又は置換されたアルキル基)

を有する 2, 4- ジアミノ プテリジンを実質的水性溶剤中に於てアルカリ性条件下に加熱して

一般式

を有する 2-アミノ-4-ヒドロキシプテリジンを生成する方法で加水分解に於ける温度条件は 80~110°C 殊に 90~100°C が適当である。又置換基により加水分解の条件を変化せしめる必要がある事は当然である。

特許第 188268 号 (特公 昭 26~1860 号) A. C. C.

i) 2, 4, 5- トリアミノ-6- ハイドロオキシビリミジン又は其の互変異性体 ii) β 位置に 1 個のハロゲン原子を有し 2 位置に 1 個の酸素原子又は 1 乃至 2 個のハロゲン原子を有するプロピオンアルデヒド置換体或は斯くの如きプロピオンアルデヒドのアセタール iii) アミノ安息香酸或いは其の塩、エステル又は其のアミノ酸アミドの 3 者を混合反応させて

の構造式を有する互変異性型のプテリジン置換体を生成する方法で、此の反応は次の方程式による。

1.

(X はハロゲン原子, R は OR', -NR', R' を表わし R' は H 又はアルキル基, R', R' は H 又は脂肪族或は芳香族基である)。

3.

特許第 188266 号 (特公 昭 26~1719 号) A. C. C.

2,4,5- トリアミノ -6- ヒドロキシピリミジン, α - β -ジプロムプロピオンアルデヒド及び p- アミノベンゾイルグルタミン酸から例えば特許第 188268 号の方法により得た粗製プテロイルグルタミン酸中に混在するプテリン類からプテロイルグルタミン酸を分離する方法で

一般式

を有するプテリジンを含有する粗製反応混合物の溶液に pH 10.5 乃至 11.2 の範囲内の水素イオンの濃度に於て塩化亜鉛の如き可溶性亜鉛を添加して生成して前記のプテリジンの可溶性亜鉛塩の溶液を不溶性物質から分離する。尙この方法に約 6.5 乃至 7.0 の pH に於いてプテロイルグルタミン酸亜鉛は比較的の不溶性であるに對し、他のプテリン類はこの pH で一層水に可溶性である性質を利用した分離法を併用する。

特許第 188267 号 (特公 昭 26~1720 号) A. C. C.

$E_0 = -0.49 \sim -1.42$ の範囲内の酸化還元ポテンシャルを有する酸化剤を使用してジヒドロピラジル化合物を酸化して縮合環芳香族ピリミド-ピラジル核を有するプテリジンを生成する方法で

の変化が起る、酸化剤はヨード・フェリシアンカリ、臭素酸カリ、次亜ヨード酸ナトリウム、Cl, ベンゾキノリン、二酸化マンガン、塩化第二鉄、アルカリ金属重クロム酸塩である。

特許第 188264 号 (特公 昭 26~1721 号) A. C. C.

葉酸を合成する際プテリン類が副生するが、此の混合物をアルカリ土類金属塩に変じ、希望しないプ

テリン類の多くをアルカリ土類金属塩として沈澱濾過し、後、葉酸の溶剤抽出、活性炭吸着による精製を行う方法である。

特許第 187813 号 (特公 昭 26~1350 号) A. C. C.

プテロイルグルタミン酸を合成する際に、生成物中に含まれるプテリンから分離する方法で、不純なプテロイルグルタミン酸を少くとも 2 規定の濃度を有する強酸の水溶液に溶解し、溶液を水で稀釈してプテロイルグルタミン酸を沈澱分離する方法である。

特許第 189471 号 (特公 昭 26~2316 号) A. C. C.

(I) 2,6-置換 4,5-ジアミノピリミジン又は其の互変異性体 (II) α , β -ジハロプロピオンアルデヒド又は 1,1,3-トリハロアセトン (III) 第 2 級アミンの三反応物質を混合反応させてプテリジン置換体を製造する方法で反応式は次の通りである。

反応は $0^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 普通 60°C 附近で、pH 5~6 で行われる、水は好適な不溶性媒質である。

特許第 189073 号 (特公 昭 26~2472 号) A. C. C.

葉酸を合成する際に副生するプテリン類より分離する方法で、葉酸及びプテリンの混合物をマグネシウム化合物で処理して、葉酸マグネシウムの水溶液を形成し、不溶性物質を分離し、次に該水溶液を処理して葉酸マグネシウム又は葉酸を分離する。葉酸を葉酸マグネシウムより得るには例えば 30% の熱酢酸溶液中に加えた後之を冷却すれば葉酸が沈澱する。

特許第 189632 号 (特公 昭 26~3028 号) A. C. C.

2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-メチロールプテリジンとアミノ安息香酸又はそのアミノ酸アミド又は該アミノ酸アミドの塩類とを混合加熱して少くとも 2 個の互変異性型に於て次の式

を有する置換されたプテリジンの製法で反応式は次の通りである。

加熱温度は少くとも 100°C 以上である。

特許第 190007 号 (特公 昭 26-3732 号) A. C. C.

2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-ハロゲノメチル-ピリミジン (4.5-b) ピラジンを p-アミノ安息香酸又は其のアミドと不溶性の、殊に適当なのは無水の水酸基含有溶剤中で 80~150°C で混合加熱してプテリジン類を製造する方法で反応式は次の通りである。

反応溶剤の例としてはアルコール、アルキレングリコール類である。

特許第 192164 号 (特公 昭 26-5985 号) A. C. C.

(1) 2,4,5,6-テトラアミノピリミジン又は其の互変異性体 (2), α, β -ジハロゲノプロピオンアルデヒド又は 1,1,3-トリハロゲノアセトン及び (3) 第1級芳香族アミノの三者を混合反応せしめて少くとも1個の互変異性

型に於て次の式

を有する置換せられたプテリジン化合物の製法で、反応式は次の通りである。

反応は約 1.5~6 の pH で、水の存在で 50~100°C 行うのが適当である。

特許第 192165 号 (特公 昭 26-5986 号) A. C. C.

(1) 2,4,5-トリアミノ-6-オキシピリミジン又は其の互変異性体 (2) 二重結合に隣接する各の炭素原子に1個のハロゲン原子又は水酸基を結合し、且つ末端の炭素原子に1個の水素原子又はカルボキシル基を結合して有する置換せられたるプロベナール (3) アミノ安息香酸又は其の塩、エステル又はアミドの三者を混合反応せしめて次の式

を有する置換されたプテリジンを製造する方法で反応式は次の通りである。

反応式 (1)

反応式 (2)

反応の順序は (1) と (2) の反応生成物に (3) を反応せしめて (2) と (3) の反応生成物に (1) を反応せしめても良い。

特許第 192166 号 (特公 昭 26-6179 号) A. C. C.

1) 2,4,5-トリアミノ-6-ヒドロキシピリミジン又は其の互変異性体 2) 1,1,3-トリハロゲノアセトン 3) アミノ安息香酸又は其の塩、エステル又はアミドの三者を混合反応せしめて次の式

のプテリンを製造する方法で、特許 188268 号の改良発明であり、反応式は次の通りである。

反応は pH 1~5, 温度 50~100°C で行われ反応の順序は (1) と (2) の反応生成物に (3) を反応させるか或いは (2) と (3) の反応生成物に (1) を反応させても良い。

葉酸を目的とするプテリジン系化合物の特許は以上の様に合成精製法について多数存在するが、然し此等の方法が総べてではない事は、武田薬品の特公昭 26-7031 号 特公昭 27-2781 号、東工大の特公昭 27-1778 号の方法に依つても明瞭である。而し此等我が国の研究は A. C. C. の後塵を浴び、其の結果として到達したものと認め

ざるを得ない事は残念である。

同素多環式及び複素環式化合物には其の他抗ヒスタミン性物質に関するシェリングの特許(特許第 191667 号, 同第 190178 号, 190179 号, 190769 号) リーのベニシリン塩に関する特許(第 198682 号), ロツシュの特許(第 190811 号, 第 195116 号, 第 194653 号, 其の他)等医薬品の合成に関する特許が存在する事は既に業界に知られているので紙数の関係上挙げない。

結 び

化学工業に関する戦後措置令に依る特許の中, 高分子化学に属する分野を除く有機合成(特許分類では 16 類

に属する)の特許のみについて, 而も単に系統的にまとまつたものしか挙げ得なかつたので, 業界の研究者に縊べて共通な問題を取り上げて記載し得なかつた事は残念であるが, 要するに特許の存続期間が 15 年であると云う事実を考えて見ると, 15 年間存続して価値のある特許は少く, 而も一面少くとも一つの発明が完成して其が特許になり公知になつた時には既により改良された方法の研究が完成されていると云う米国, 独逸等の会社の化学技術の進歩を考えて, 前に記載した特許は絶対的な支配力を有するものでないと同時に常に一歩づつ我々より先立つて研究している其の方向を示すものと解せられた。

(昭和 28 年 8 月 22 日受理)

業 界 情 勢

ヒドラジンと有機合成 ドイツは第 2 次世界大戦において, ヒドラジンをロケットの燃料として使用した。そのヒドラジンは 36% の水をもっている水化物であつた。これを濃厚過酸化水素あるいは過マンガン酸カリと組み合わせて強力なロケット燃料としたのである。今日ではヒドラジン無水物と強硝酸とを組み合わせることにより, スーパーロケット燃料がつくられるという自信をもつまでにいたっている。

ヒドラジンは 1875 年エミル・フィッシュヤが各種の窒素誘導物を研究中に初めて発見されたもので, その後 23 年を経て, 1907 年ドイツのフリードリヒ・ラッシヒがこれをアンモニアと次亜塩素酸ソーダとから工業的に合成することに成功した。これがラッシヒ法である。

今日米国にはヒドラジンの 2 大メーカーが有る。その内の 1 つの Mathieson 会社はラッシヒ法の改良法を採用している。その製造工程はつぎの化学式で示される。

他の 1 つの Fairmount 会社はつぎのような尿素法を採用している。

ヒドラジン製造法としては, 上記ラッシヒ法と尿素法の他にアミドの電解還元法, アンモニアの光化学的分解法, アンモニアの高温脱水素法などが研究されているが, その収率は通常 0.5% 以下にすぎないので未だ経済的に実用化するまでにいたらない。

ヒドラジン水化物ならびに無水物の他にモノヒドラジン硫酸塩, ジヒドラジン・ジサルフェード, ヒドラジン塩化水素塩, ヒドラジンハイドロブロマイドなどが製造されている。

現在ヒドラジンから誘導されている有機合成物は, 2,000 以上に達している。直鎖状, 環状, 交錯状, 複合状など色々ある。そして染料, 医薬, 殺虫剤, 殺菌剤, 除草剤, 酸化防止剤, 繊維製品仕上剤, プラスチックス, 合成繊維類, 爆薬, 発泡剤, 写真現像薬などの各製造分野に応用されている。

たとえば医薬品工業界では, ヒドラジンはコーチゾン, 血圧低下剤, ナビオン, イソニコチン酸ヒドラジド, ホルモン, アンチヒスタミン, 抗生物質, ビタミン, スルファ剤の製造に重要な役割をつとめている。

合成化学工業界では, ヒドラジンはケトン, ケト酸, アルデヒドをそれぞれの炭化水素に還元するために用いられている。また新しい染料, 中間物がヒドラジン化学を経て誘導されている。

ヒドラジンはまた微量の酸素除去剤として, 汽罐給水処理に使用されている。

ヒドラジンは金属塩や金属酸化物を金属状態に還元する性能をもっているので, 金属およびガラス, プラスチックなどの表面に金メッキを施す場合に应用されている。

ヒドラジン・ハイドロブロマイドはまた黄銅, 銅, アルミニウムの熔着用フラックスとして特に熱交換器, 自動車ラジエーターの装置に应用される。

ヒドラジンの市価は, 1953 年 2 月には 450 ポンド入