資 料

外国特許と我が国化学工業の行方 Ⅱ

Japanese Patents belonging to Foreigners and our Chemical Industry

中 本 宏*

Hiroshi Nakamoto

3. 芳香族化合物

芳香族化合物の合成に関しては数多くの出願があるが特に我が国の化学工業上重要と認められる特許は存在しない。しかし 2・4・D の名で知られている枯草剤や Paration 等の磷酸エステル系化合物の特許は農業生産に係る農業薬品メーカーの関心になつていたので、其の特許を紹介する。又戦後措置令に依らない普通の優先権主張に基づくパーク・デヴィス社のクロラムフェニコール(クロロマイセチン)の特許は重要な特許であると共に、この特許に抵触しない方法で、武田薬品工業の研究者が如何に苦心をして居るか又化学方法の特許が万能でない事を示す例証として挙げたい。

Ⅰ) クロラムフェニコール(クロロマイセチン) クロラムフェニコールは、ユーラ大学の P. Burkholder 博士がヴェネズエラの土壤中から発見した土壤菌ストレプトマイセス・ヴェネズエラの産生する抗生物質であつて、培養法による製造法もあるが、現在ではむしろ工業的合成法によつて生産されている。

各種抗生物質剤中、工業的合成法が完成しているのはクロラムフェニコールのみであるといわれている。合成法による場合は十数工程を経て合成されるが、次のような利点がある。即ち合成による場合は、製品が均質で培養の場合より安価に大量生産が可能である。

我が国におけるクロラムフェニコール合成の一貫した特許は、米国パーク・デヴィス社にしか見られない。即ち現在「クロロマイセチン」として三共(株)から販売されているものがそれである。

クロラムフェニコールは、化学名を D-スレオ-1-パラニトロフェニル-2-ジクロルアセトアミド-1,3-プロパンジオールと云い、左の化学構造を有している。

又、これには 2 種の立体異性体があり、これらは夫々 2

種の光学異性体がある。従つてそのラセミ体を含めて 6 種の異性体がある事になるがその中、医薬として効果のあるのは、D-スレオ系のものである。

前記せる如く、原料より幾多の工程を経てクロラムフェニコールに到る一貫した工程につき我が国で特許を有しているのは米国のパーク・デヴィス社であるが、その方法につき概略図示すると次の通りである。

上記反応式において R_4 , R_5 は同一又は異なりて水素ハロゲン、低級アルキル基、低級アルコキシ基を示し、 R_3 は水素又はアルキル基を示す。又●は立体異性体の分離▲は光学異性体の分離操作を含むものである。

上記の表に従つて本特許を説明すると、

a) 特公昭 25-3897 号(特許第 186168 号)

(Ⅰ) アルカリ性縮合用触媒の存在下に β -ニトロエタノールと縮合

(Ⅱ) ニトロ基の還元。

b) 特公昭 25-2834 号(特許第 185906 号)

(Ⅲ)(Ⅳ) 穏和なるアシル化条件下にアシル化剤を作用さす。

c) 特公昭 25-3898 号(特許第 186129 号)

(IV) 過量のアシル無水物又はアシルハロゲニードと共に加熱する。(アシル化剤としては無水醋酸、アセチルクロリド、無水プロピオン酸、プロピオニルクロリド、イソブチルクロリド、無水イソ酪酸、無水ジクロル醋酸、無水安息香酸、無水ベンゾイルクロリド等で、使用するアシル化剤により反応温度、時間を異にする)

d) 特公昭 25-2880 号(特許第 185696 号)

(V)(VI)(XII) 水と混和し得る有機溶剤を含有する水溶液に溶解したるアルカリ水酸化物で処理加水分解する。

e) 特公昭 25-3899 号(特許第 186169 号)

(VII)(VIII)(IX) 實質上無水条件下に塩基性物質の存在に於てアシル無水物又はアシルハロゲニードと反応せしめる。(この場合、塩基性物質は無機塩基又は第3級有機塩基を使用し得る。例えば NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, CaCO₃, Ca(OH)₂, ピリジン, キノリン, ジメチルアニリン, トリエチルアミン, N-エチルピペリジン等が使用される。)

f) 特公昭 25-2878 号(特許第 185695 号)

(X) 濃硫酸と硝酸の混合物又は100%硝酸又は発煙硝酸でニトロ化する。

g) 特公昭 25-2879 号(特許第 191013 号)

(XI) 酸性又はアルカリ性の加水分解剤を用いて加水分解する。(加水分解剤……塩酸, 硫酸, 臭化水素酸, NaOH, KOH, K₂CO₃ 等)

h) 特公昭 25-2881 号(特許第 185697 号)

●原料化合物の平面異性体の一つが他よりも一層可溶性なる有機溶媒から再結晶せしめ、その溶液から溶解度の小なる異性体を分離し、該溶液から溶解度の一層大なる異性体を回収する方法。

(有機溶媒……クロロホルム, 醋酸エチル, メタノール, エタノール, イソプロパノール, 含水メタノール, 含水エタノール, エーテル, 醋酸メチル等)

i) 特公昭 25-2833 号(特許第 190696 号)

▲原料化合物を光学的に活性なる酸と反応せしめ、かくして生じたる d 及 l 異性体と酸との附加塩を、含水又は無水有機溶媒で分別結晶により分離後、別個に中和する。(光学活性酸……d-酒石酸, l-酒石酸, d-マンデル酸, l-マンデル酸, d-ブロム樟脳スルホン酸, l-ブロム樟脳スルホン酸。

有機溶媒……低級脂肪族アルコール又はこれと水又は他の有機溶媒との混合物)

パーク・デヴィス社の有する一貫せる特許方法は、以

上の9件であるが、同社はなお次の各特許を存している又、同社は、フランスのローン・ブーラン社、英国のメー・エンド・ペーカー・リミテッド社の特許も同社に名義変更しているため、その数はかなりのものである。これらについて概略示すと次の通りである。

a) 特公昭 26-656 号(特許第 187507 号)

なる化合物をチオニルハロゲニードと反応せしめ、後加水分解して

となし更に中和して相当する遊離塩基とする。(Y はハロゲン又はニトロ基, R₁, R₂ は

同一又は異なりて水素, ハロゲン, 低級アルキル又は低級アルコキシ基, R₁ は水素又は低級アルキル基, R₄ は水素又はアシル基, X はハロゲンを表わす)

b) 特公昭 26-4013 号(特許第 190254 号)

とするが或は所望により更に還元して -CH₂O-(アシル)を -CH₂OH とする。(R₁, R₂ は前記に同じ, R'' はカルボキシ基又はアシル基を示す)

c) 特公昭 27-507 号(特許第 194449 号)

(R₁, R₂ は前記に同じ)

d) 特公昭 27-508 号(特許第 194450 号)

(R は水素又はアシル基を示し、他は前記に同じ)

e) 特公昭 27-1286 号(特許第 195184 号)

p-ニトロベンツアルデヒドを塩基性縮合剤の存在下に α-フタルイミドアセトアルデヒドと縮合せしめて攝氏145度乃至185度の融点を有する反応生成物を製し、これをアルミニウムアルコキシドで還元、後加水分解して d,l'-エリスロ-2-O-カルボキシベンツアミド-1-p-ニトロフェニルプロパン-1,3-ジオールを製造する方法。

f) 特公昭 27-1287 号(特許第 195185 号)

α-ジクロルアセトアミド-β-クロル-p-ニトロプロピオフェノンをメルワイン法により可酸化性アルミニウ

ムアルコキシ化合物で還元してエリスロ-2-ジクロルアセトアミド-1-p-ニトロフェニル-3-クロルプロパン-1-オールを製造する方法。

g) 特公昭 27-1916 号 (特許第 195859 号)

e) の方法においてアルミニウムアルコキシドで還元する代りにアルカリ金属の硼水素化物で還元する。

h) 特公昭 27-2274 号 (特許第 196071 号)

i) 特公昭 27-2574 号 (特許第 196324 号)

エリスロ型又はスレオ型 2-ジクロルメチル-4-p-ニトロフェニルヒドロキシル-d²-オキサゾリンを無水状態で塩化水素で処理してエリスロ又はスレオ型 2-ジクロルアセトアミド-1-p-ニトロフェニル-3-クロルプロパン-1-オールを製する方法。

j) 特公昭 27-2667 号 (特許第 196572 号)

(ハロゲン醋酸無水物又はハロゲン醋酸 ハロゲンニードでハロゲンアセチル化する)

k) 特公昭 27-4720 号 (特許第 198269 号)

但し R はパラニトロフェニル, R₁ はヒドロキシメチル基を表わす場合, 及び R が水素原子, R₁ がパラニトロフェニルヒドロキシメチル基を表わす場合とがある。

l) 特公昭 27-5269 号 (特許第 198581 号)

但し R は水素又はアシル基, R₁ は水素, ハロゲン, 低級アルキル基及低級アルコキシ基, Y は -SO- 又は -CO- 基で X はハロゲンを表わす。

以上の 12 特許がある。なおこの中, e) f) g) h) i) は, 仏国のローン・ブーラン社, k) は英国の マー・エンド・ベーカー・リミテッド社から出願されたものであるが, パーク・デヴィス社に名義変更されたものである。パーク・デヴィス社の特許は, 以上の 21 件であるが, この外に, 現在出願広告中のものとして, 特公昭 28-1977 号と, 特公昭 28-1275 号の 2 件がある。この中, 後者は, スイス国のロッジ社から出願されたものであるが, やはり前記同様, パ社に名義変更される見込である。

パーク・デヴィス社の特許と全く異なる方法で, イタリアのカルロ・エルバ社からの出願が 2 件あり, 何れも特許になつている。これは最後のアシル化並びに光学分割の方法を示すものであつて, 同社は, この特許により我が国にクロラムフェニコールを, 藤沢薬品(株)を通じて販売している。これが「ケミセチン」という名称で市販されているものである。

カルロ・エルバ社が中間体の製造工程に関して如何なる経過を辿っているものか未知

であるが, 同社は, クロラムフェニコールの特許に関して, ギリシヤ, コスタリカ等数ヶ国で

パ社との抗争に勝つている。

同社の特許 2 件を次に紹介して見よう。

a) 特公昭 27-3419 号 (特許第 197124 号)

本方法は, パ社の方法 (特公昭 25-2833 号) に比し, 該方法では使用しない d-オキシメチレンカンファーと反応せしめて, d-, l-各ベースの上記 d-オキシメチレンカンファー化合物とすること, これらを夫々ブロムヒドラートの形で単離する点が異なつている。

d) 特公昭 27-3420 号 (特許第 197125 号)

この方法は, 五塩化アセトンにより最後のジクロルアセチル化を行うものである。

又, 我が国武田薬工(株)からもクロラムフェニコールに関して多数出願公告されているが, パーク・デヴィス社の特許との間に微妙な関係があり, 従つてパ社からの異議申立もかなり見られる。これらの中には異議申立の理由が認められず特許になつたものも数件あるが, 武田薬工の特許方法について, パ社の方法と比較して簡単に説明して見よう。

先ず光学分割の方法について見ると,

a) 特公昭 27-1032 号 (特許第 197806 号)

光学的不活性スレオ系のパラニトロフェニル-2-アミノ-1,3-プロパンジオールを右旋性酒石酸水溶液に加え

放置して当初析出する偏左右異性体を集め、これを水酸化アルカリ或はアンモニア水で処理して、酒石酸を離脱し、光学活性アミン体を析出させるものであつて、理論的には前記バ社の方法と殆ど同じようであるが、本方法は、有機溶媒を使用せずに、水溶液中で分離する処が味噌である。

又、アシル化に関する特許には次の2件がある。

b) 特公昭 27-4719 号 (特許第 198698 号)

アミノジオールの脂肪族カルボン酸塩と、ジクロル酢酸をアルコール類に溶かして加温する。

c) 特公昭 27-4875 号 (特許第 198699 号)

原料アミノジオールとジクロル酢酸をアルコール類に溶かして加熱反応せしめる。

又、同社の特許には、バ社の特許を巧みに潜つて特許されたものがある。これは、勿論、先願たるバ社の特許が出願前公知でなかつたために許されたものであつて、その方法を示すと、

d) 特公昭 27-1762 号 (特許第 199328 号)

上記において (III) の方法についてのみ見ればバ社の特許 (特公昭 27-508 号) と同一であるが、本方法は (I) (II) (III) の工程を一貫して行う処にその特徴が認められ特許になったものである。

これらの外、同社がクロラムフェニコールに関して有する特許としては次のものがある。

e) 特公昭 27-1524 号 (特許第 195819 号)

f) 特公昭 27-3230 号 (特許第 197051 号)

但し、R=水素、ニトロ基、ハロゲン、水酸基、アルキル基、R₁=置換基を有し、又は有しない脂肪酸残基を表わす。

g) 特公昭 23-226 号 (特許第 199329 号)

やはり光学分割の方法で、光学活性のカンファース

ルホン酸類と溶媒中で加温し、その際アシル基がアミノ基から水酸基に移動することによつて生ずるアミノ基に光学活性カンファースルホン酸類が結合して生成する偏左右異性体を、分割結晶で分別した後、夫々をアルカリで処理し、酸を離脱させると同時に、アシル基を水酸基からアミノ基へ再び移動させて光学活性 N-アシルアルカミンを得る方法。

h) 特公昭 28-673 号 (特許第 199060 号)

但し R=水素、ニトロ基、ハロゲン、水酸基、アルキル基、R₁=脂肪族、芳香族、水素化芳香族酸残基を示す。

武田薬工の出願で既に特許番号のついているものは以上の8件であるが、これら以外で武田薬工の出願に関するもので公告中のものに次のものがある。これらの中にはパーク・デヴィス社から、異議申立の行われているものがあるが、参考までにこれらの公告番号を記しておく。

○特公昭	27-1761 号
○ "	" 2575 "
○ "	" 3067 "
○ "	" 3068 "
○ "	" 3069 "
特公昭	28- 227 "
"	" 672 "
"	" 1274 "
"	" 1375 "
"	" 1585 "

これらの中、○印のものは異議申立中のものである。大体以上で、現在までに公告されたクロラムフェニコール製造法乃至はそれに到る中間工程に関する特許の紹介を終えたが、その工程の複雑多岐に互るため、各部分的工程については特許を取得しても、終始一貫した操作についてこれを得る事は現在の処困難な状況にあり、クロラムフェニコールの特許に関しては、独りパーク・デヴィス社の占める処となつてゐる。

今後、バ社の特許方法より優れた製造法の生れる事を切に望んで已まないものである。

II) 有機磷酸エステル 所謂 Paration 即ち o-diethyl-o-p-nitro thiophosphate を包含する磷酸エステル系化合物が American Cyanamid Comp (A. C. C.) により出願され話題を提供しているが、此等の化合物の合成法としては、

フレッチャー法

マンスケ法 (U.S.P. 2,575,224 及び U.S.P. 2,575,225) 等があり、後記の合成法の特許には抵触する事無く製造し得る方法が存在するが然し、之の使用方法についての発明があり、従つて殺虫剤用として之を合成しようとするれば当然此の使用方法の特許についての実施権を必要とする事は明瞭である。即ち、此の発明は特公昭 27—3449 号 (出願人 A. C. C) で、其の内容は一般式

合成法の特許は次の通りである。
特許第 187704 号 A. C. C
一般式

反応せしめて一般式

(式中 X は水素、アンモニウム、アルカリ金属、アルカリ土類金属を、 K はアルキル、アルキル又はアリル基を示す) を有する化合物に塩素化剤を

を有する有機燐酸エステルを製造する方法で例えば Paration の原料を得る為には

の如き反応に依る。此はフレッチャー法の際の反応式 (2) に相当する。

特許第 190646 号 (特公昭 (26—4370 号) A. C. C)

一般式

(式中 Y は造アルカリ金属、 Z はハロゲン又はアルキル基 m は 2 より大ならざる整数を示す) を有する造

アルカリ金属フェノキシドを不活性溶剤中で

(式中 R_1 及び R_2 はアルキル、アルキル又はアリル基、 X は酸素又は硫黄を示す) を有するクロロフォスファート化合物と反応せしめて一般式

を有する燐酸エステルを製造する方法である。

特許第 191164 号 (特公昭 26—5027 号) A. C. C

一般式

(式中 R はアルキル基、アルキル基、アリル基を示す) を有する化合物を一般式

式

(式中 X はアルカリ形成金属、 m は 3 より大きくない整数を示す) を有するニトロフェノキシドとを溶剤の存在に於いて反応せしめて一般式

を有するチオ燐酸エステルを製造する方法である。此は前述の反応式 (1) に相当する。

特許第 194276 号 (特公昭 26—6190 号) A. C. C

此の特許は実質的には前述の特許第 191164 号と同一であり唯反応に關する $\text{X}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ の代りに NO_2 以外の置換基を含む場合を包含するものである。

以上の様に合成法としては特許方法に依らなくても可能な方法が存在するにも拘らず、化合物自体の性質に基づく用途を明示した製剤を請求する事に依り、實質上化合物自体を請求した特許の存在する事に依り、その実施が不可能になる場合もあり、本件及び次記の 2・4・D は此の場合に該当するものである。

III) ハロゲン化フェノキシモノカルボン酸及び其の

誘導体

稲作に使用する枯草剤 2・4・D 即ち 2,4-ジクロロフェノキシ醋酸其の塩及びエステルは製法としては周知の方法により好収率で製造されるが前述の Paration と同様に之を使用する殺草剤としての特許が存在する為、其の実施権を得るにあらざれば製造し得ない部門の一である。次に此等の関係特許を列挙する。

特許第 187285 号 (特公昭 26—300 号)

Imperial Chemical Industry, Ltd.

有効剤として一般式 $\text{Ar} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Y}$ の化合物を含有し、式中 Ar は $-\text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Y}$ 置換分の外にメチル及びハロゲン置換分を有することの出来るフェニル又はナフチル残基を表わし Y は基 CONH_2 , CN 又は CO_2R (R 10 を超えぬ数の炭素原子を有する脂肪族又は環脂肪族炭化水素残基である) の一つを表わし、且又非溶剤稀釈剤を含有する雑草の防止又は撲滅剤に係る発明である。

此の特許は枯草剤 2・4・D の根本的な特許であり、他の稀釈剤の種類、使用方法について特許は番号のみを記載する。

特許第 192689 号 (特公昭 26—2449 号) American Chemical Paint Comp.

特許第 192700 号 (特公昭 26—2450 号) "

特許第 198684 号 (特公昭 27—4897 号) "

ちなみに製法の特許としては American Chemical Paint Comp. に依る次の 2 件がある。

特許第 190034 号 (特公昭 26—3305 号)

2,4-ジクロロフェノキシ醋酸又は 2,4,5-トリクロロフェノキシ醋酸にエチレングリコールのエーテル類を混じ加熱反応せしめてエステル化して塩素化フェノキシ醋酸エステルを製造する方法である。

特許第 190035 号 (特公昭 26—3306 号)

前述のエチレングリコールのエーテルの代りにジエチレングリコールのエーテルでエステル化して、塩素化フェノキシ醋酸エステルを製造する方法である。

大体以上三種の化合物の合成法が芳香族化合物の特許に関する問題の中にクローズアップされたが、例えば無水フタル酸の流動触媒方法の特許の如く技術上有益にして将来の進歩の礎石となる特許もあるが、紙数の関係上記記載しない特許の中にも重要な価値ある発明がある事に留意されたい。(尚本稿中クロラムフェニコールの件は三木技官が執筆されたものであり、此の件に関して疑問の点がある際には同技官に問合せられたい。)

(昭和 28 年 6 月 20 日受理)

業 界 情 勢

エポキシレジン の構造、性状と応用 エポキシ

(Epoxy) レジンは一名エトキシリン (Ethoxyline) レジンとも呼ばれる。現在少くとも 4 社により製造され別々の商品名で市販されている。即ちチバ (Ciba) 社のアラルダイト (Araldite), シェル (Shell) 社のエボンレジン, ベークライト社の C-8 レジンおよびデボク・アンド・レイノールド社のデブランズである。

上記アラルダイトは第 2 次世界大戦中頃より主として軽合金の接着ならびに軽合金板と木板との張合わせ用として利用されたが戦後は用途が拡大され最近ではジェット機製作にも取入れられているようである。本年 3 月、奈良薬師寺の首無し月光菩薩 (文化財) の首と胴体の芯棒を接合するために採用された接着剤はこのアラルダイトである。

現在商業的に製造されている殆どすべてのエポキシレジンは epishlorohydrin と bis-phenol とを作用せしめて合成されつぎのような基本的分子構造をもっている。

この重合体は少くとも 2 つのヒドロキシル基をもっており、ベンゼン核はカーボン原子により連鎖されている。2 つの原料の割合を変えると生成物の融点もちがいが、融点 9°C からの液状のものから 200°C 以上にまで及ぶ固形状のものまで生成される。

シェルの J. E. Carey によれば市販されているエポキシレジンは熱可塑性であり、ケトン類、エステル類、鹽素炭化水素類および芳香族アルコールの混合液に溶解する。このレジン他レジンおよび各種の活性薬品類によつて固化され、かく処理された重合物は単独の場合に持ち合わさなかつた多くの望ましい性質をもつようになる。かく処理されたレジン強靱であり、種々の溶剤、強酸、アルカリにもよく耐え、金属類、木材および他のプラスチックともよく接着する。このレジン薄いファイ