

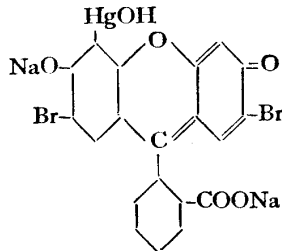
長瀬雄三・大野武男・松本潮： フタレイン系誘導体の水銀化合物に関する研究 (第3報)
マーキュロクロムにおける臭素の位置について

Yüzō Nagase, Takeo Ohno and Ushiho Matsumoto: Studies on the Mercuric
Compounds of Phthalein derivatives. III.
On the Position of Bromine atoms in Mercurochrome.

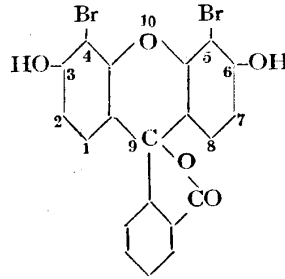
著者等はマーキュロクロムの構造に関する研究の一部として母核たるジブロムフルオレッセインの構造, 特にその臭素原子の占める位置に関し研究を行つて二三の知見を得たので報告する。

従来マーキュロクロムは 2,7-ジブロム-4-オキシメルクリフルオレッセインのジナトリウム塩(I)とされ⁽¹⁾, 米国準局方, N.N.R. その他にもこの様に記載されている。然るにその原料であるいわゆるジブロムフルオレッセインは 4,5-ジブロムフルオレッセイン (II) として知られ, Sandin 等⁽⁹⁾によりその証明も行われた。

しかし, その後もマーキュロクロムとして (I) 式が採用されているし, 又臭素の位置は 2,7 であるとする報告⁽¹²⁾もあるのを知つたので, この実験を行つた。



(I)



(II)

ジブロムフルオレッセインは 1876 年初めて Adorf v. Baeyer⁽²⁾ によりフルオレッセインの臭素化によつて得られ, その後その合成及び構造に関しては多くの研究がある⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾。

フルオレッセインを各種溶媒中でジ臭素化した場合, 一見レゾルシンにおける β 位置の活性及び立体効果の点から 2,7-ジブロムフルオレッセインを得るようであるが事実はこれに反する。牧氏⁽¹⁰⁾は理由を記していないが, フルオレッセインにハロゲンを作用させる時は第一段において 4,5 の位置に二箇のハロゲン基が置換せられ, 第二段の反応により更に 2,7 に入りテトラハロゲン置換体を生成するとし, Harris 等⁽⁸⁾はジブロムフルオレッセインを濃水酸化アルカリで加熱分解し 2-ブロムレゾルシンと称するモノブロムレゾルシン (Fp 100°) と 2-(ブロム-2',4'-ジオキシベンゾイル)-安息香酸を得ているが, 2-ブロムレゾルシンと 4-ブロムレゾルシンとは融点が殆んど同じであるから, この事実のみでは決定的ではない。更に Sandin 等⁽⁹⁾は同様にしてブロムレゾルシンを得, 別に合成した 2-ブロムレゾルシン及び 4-ブロムレゾルシンと比較した結果, それが 2-臭素体である事を見出し, 臭素化におけるフルオレッセインの 4,5 位の活性を Mills 及び Nixon の説⁽¹¹⁾により説明している。

(1) E. C. White: A.P. 1535003; Chem. Zentr. 1925 I, 614.

(2) A. v. Baeyer: Ann. 183, 37 (1876). (3) G. Kürss: Ber. 18, 1429; Ph. ch. 2, 319 (1885).

(4) 牧鋭夫: 工化, 27, 169 (大 13).

(5) W. R. Orndorff, A. J. Hemmer: J. Am. Chem. Soc. 49, 1278 (1927).

(6) C. Gibbs, C. V. Shapiro: J. Am. Chem. Soc. 51, 1769 (1929).

(7) M. A. Phillips: J. Chem. Soc. 1932, 725.

(8) R. M. Harris, G. J. Marriott, J. C. Smith: J. Chem. Soc. 1936, 1843.

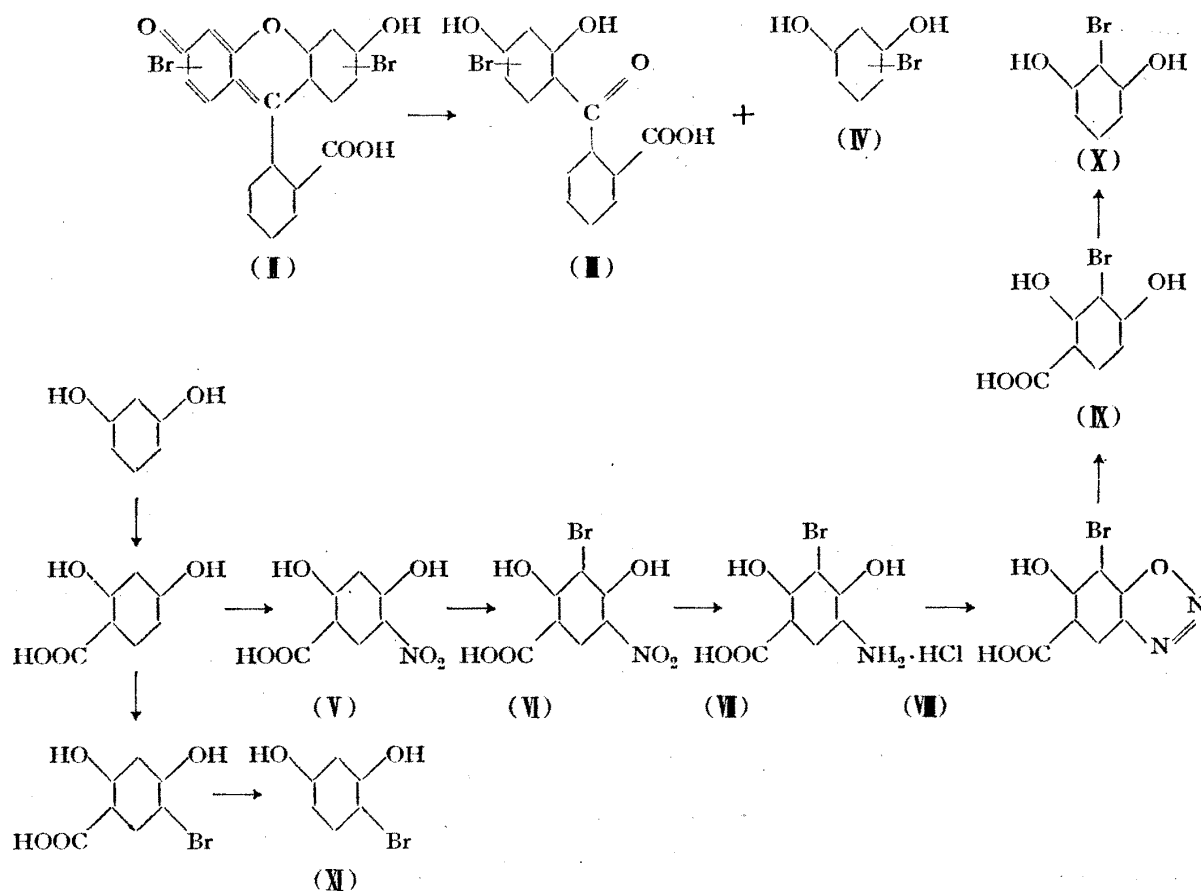
(9) R. B. Sandin, A. Gillies, S. C. Lynn: J. Am. Chem. Soc. 61, 2919 (1939).

(10) 牧鋭夫: 工化, 27, 1079 (大 13).

(11) W. H. Mills, I. G. Nixon: J. Chem. Soc. 1930, 2510.

然るにその後も米準局方その他に、マーキュロクロムは (I) 式で記載され、なお又 1944 年 Mikkelsen⁽¹²⁾ はフルオレッセインの橋状酸素 10、及び水酸基 3, 6 の指向性からジブromフルオレッセインの臭素原子の位置は 4, 5 ではなく、2, 7-ジブromフルオレッセインであると論じている。

ここに著者等は、これが臭素原子の位置の問題を確定する爲、Phillips⁽⁷⁾ の方法に従つて 80% 酢酸に懸濁下、2 モルの臭素の 80% 酢酸溶液を滴下して製した、いわゆるジブromフルオレッセイン (I) について、これを Harris⁽⁸⁾ と同様に 50% 水酸化ナトリウム溶液と加熱分解してモノブromレゾルシン (II) (Fp 100.5~103.5°) と 2-(ブrom-2', 4'-ジオキシベンゾイル)-安息香酸 (III) を得た。別途レゾルシンより 4-ブromレゾルシン⁽¹³⁾ (IX) (Fp 102~104°) を、又数量的記載に乏しい Hemmelmayr⁽¹⁴⁾ 及び Rice⁽¹⁵⁾ の方法を改良、変更して 2-ブromレゾルシン (X) (Fp 100.5~103.5°) を合成した。



合成した 2-ブromレゾルシンと 4-ブromレゾルシンの主なる相違点を総括すると第 1 表の如くである。

分解して得られた (IV) と、2-ブromレゾルシン (X) 及び 4-ブromレゾルシン (IX) とを混融すると、(IV) と (X) の場合は全く融点降下を示さないが、(IV) と (IX) との場合には明らかに降下し 68~84° で融ける。その他前記の諸呈色反応、結晶形、溶解性等の差よりいわゆるジブromフルオレッセインの分解により得られた (IV) が 2-ブromレゾルシンである事を確定した。この事実からフルオレッセインをジ臭素化して得られるジブromフルオレッセインは Mikkelsen のいうか如き 2, 7 置換体ではなく、かつて Sandin 等の称えた如く 4, 5-ジブromフルオレッセインであり、又これを水銀化する事によつて生ずるマーキュロクロムは当然 4, 5-ジブrom-2-オキシメルクリフルオレッセインのナトリウム塩でなければならない。

(12) v. H. Mikkelsen: Arch. Pharm. 51, 470 (1944); Chem. Abstracts 42, 5441 (1948).

(13) Organic Synthesis XVII, 23 (1937).

(14) v. Hemmelmayr: Monatsh. 25, 25 (1904); ibid. 33, 981 (1912); ibid. 35, 1 (1914).

(15) G. P. Rice: J. Am. Chem. Soc. 48, 3127 (1926).

第 1 表

	2-ブロムレゾルシン	4-ブロムレゾルシン
外觀, 結晶形	無色稜柱狀晶	無色針狀晶
融点* (濕潤点)	103.5° (100.5°)	104° (102°)
水蒸気蒸留	容易	可能 (揮發性稍乏し)
昇華	容易 (長稜柱晶となる)	比較的困難 (微細針晶の集合となる)
溶解性** 石油エーテル	稍難溶	非常に難溶
(熱時) リグロイン, 二硫化炭素	比較的易溶	比較的難溶
塩化第二鉄反応	紫色	藍紫色
濃硫酸による呈色	淡赤色→淡橙色	淡黄色→淡暗橙色
リーベルマン反応	青色→暗橙色→黒赤色	青色→美紫色→紫赤色
酸性	淡綠色→黄色	橙黄色→淡黄色
アルカリ性	淡草色→汚黄綠色→暗橙色	淡水色→汚青綠色→汚黒紫色

* 2-ブロムレゾルシンの融点については、既に二三の記載⁽⁶⁾⁽⁹⁾⁽¹⁵⁾があるが濕潤点を明示していない。石油エーテル又は石油ベンジンより3回再結晶の結果、融点は従來のそれより1°乃至3.5°高い。4-ブロムレゾルシンにおいても、更にリグロインから再結晶して既知⁽¹³⁾⁽¹⁵⁾の融点より1°乃至2°高い結果を得た。いずれも測定時一部昇華する。

** 溶解性は多数の溶媒について試みたが、これ等の他は殆んど全く同様の溶解性を示す。
なお呈色反応の表示における矢印は放置による呈色の変化を示す。

なお次に著者等は2-及び4-ブロムレゾルシンと無水フタル酸とを縮合して、それぞれ4,5-及び2,7-ジブロムフルオレッセインを合成しようと種々試みたが、予期に反し何れとからも一定の条件下に目的物の代りにフルオレッセインのみを得る事を知った。即ち2-又は4-ブロムレゾルシン2モルと無水フタル酸1モルとを、塩化亜鉛の存在で170~180°に7又は12時間溶融した場合は何れも融点不定の赤褐乃至橙色の色素を得、別に原料モノブロムレゾルシンのみを同温度に加熱すると臭化水素を放つて分解する事を認めた。よつて、より緩和な条件即ち、多量の濃リン酸中85~95°で、又はジオキサン中塩化亜鉛の存在で加熱して見たが反応陰性で原料を回収したのにとどまつた。

又モノブロムレゾルシン、無水フタル酸、塩化亜鉛を100~110°に3時間加熱した場合、及び三フッ化ホウ素の存在では石炭酸又はレゾルシンと無水フタル酸とから比較的低温短時間にそれぞれフェノールフタレイン、フルオレッセインを合成するので、これと同様にモノブロムレゾルシンと無水フタル酸とを乾燥ベンゾール、二硫化炭素中三フッ化ホウ素を導入しつつ溶媒の煮温に加熱した場合には、得られた縮合物をそのアセタートにして精製した所、得量は僅かであるがFp何れも199~201°の無色柱晶を得、これはフルオレッセインのジアセタート(Fp 201~202°)と混融しても融点降下しない。結局このような反応条件ではブロムレゾルシンが分解し、生じたレゾルシンが無水フタル酸と縮合してフルオレッセインを生ずるものと推定される。

本研究にあたり種々御便宜を与えられた学長宮道悦男博士に謹謝し、元素分析を行われた京大薬学科分析係の方々に謝意を表す。

実 験 の 部

ジブロムフルオレッセイン (I) の分解

2-ブロムレゾルシン (IV) の分離 ジブロムフルオレッセイン 10g に50%水酸化ナトリウム溶液 200cc を注ぎ、かきまぜれば赤色泥状となる。これを油浴中120°で1時間、130°で15分加熱する。この間反応混合物は赤褐色、朱赤色、濃紫色、赤紫色、藍色、濃綠色及び汚綠色を経て⁽¹⁶⁾遂に汚緑黄色乃至褐黄色溶液となる。放冷し、

(16) 呈色の変化はいわゆる“Hydrat”の生成及びその分解に因ると推定される。A. v. Baeyer: Ann. 183, 1 (1876) 参照。

かきまぜながら氷、塩で冷却した濃塩酸 400 cc, 水 250 cc より成る塩酸中に 20~30° 以下に保ちつつ徐々に滴下すれば微に桃色を帯びた白乃至灰白色の沈でんを生ずる。これをこしわけ黄色のロ液をエーテルで抽出, 塩化カルシウムで乾燥後エーテルを留去すれば暗褐色タール状の残留物を得る。水浴上に乾燥, 放置すれば 3.5 g の固結せる残留物となる。これをソックスレー抽出器を用い, 石油エーテルで長時間抽出, 濃縮すれば無色の稜柱晶 2.2 g (58%) を得。これを石油エーテル又は石油ベンジンより数回再結すれば無色の稜柱晶, Fp 100.5~103.5° となる。

$C_6H_5O_2Br$	実験値	C 37.81,	H 2.425
	計算値	C 38.09,	H 2.67

2-(3'-ブロム-2', 4'-ジオキシベンゾイル)-安息香酸 (III) 前記分解液を塩酸中に滴下した時生ずる沈でんをこしとり, 充分に水洗し風乾すれば微帯桃白色の粉末として 6.2 g を得。希酢酸又は希アルコールより繰返し再結すれば無色稜柱晶, Fp 201~202° (190° 前後で収縮) となる。水酸化アルカリ溶液に黄色に溶解する。

$C_{14}H_9O_5Br$	実験値	C 49.47,	H 2.77
	計算値	C 49.87,	H 2.69

5-ニトロ-β-レゾルシン酸 (V) Hemmelmayr (Monatsh. 25, 25 (1904)) の記載に従い合成した。水より再結, Fp 212~214°。塩化第二鉄液により眞赤色となる。 $C_7H_5O_6N$ 実験値 N 7.07, 計算値 7.03

5-ニトロ-3-ブロム-β-レゾルシン酸 (VI) 5-ニトロ-β-レゾルシン酸 25 g を氷酢酸 500 cc に溶解し, かきまぜながら水浴上 40~50° に保ち, これに臭素 20 g の氷酢酸 80 cc における溶液を1時間半を費して滴下, 後減圧下に溶媒を留去し, 結晶析出すれば濃縮を止め, 直火に加熱再びこれを溶解せしめ熱時こし, 放冷後こしとり風乾。淡黄色の針晶 30.3 g (90.7%) を得。希アルコールより再結すると Fp 241~242° の板晶, 結晶水 2 分子を含む。塩化第二鉄液により橙赤色を呈す。

$C_7H_4O_6NBr$	実験値	C 29.81,	H 1.197,	N 5.08
	計算値	C 30.24,	H 1.453,	N 5.04

5-アミノ-3-ブロム-β-レゾルシン酸塩酸塩 (VII) 前記ニトロ体 10 g を 80 cc のアルコールに熱時溶解し, 水浴上に還流しつつ, かきまぜながら徐々に結晶塩化第一スズ 29.3 g の濃塩酸 26.8 cc における溶液を滴下すれば発熱反応し, 液は橙黄色より漸次暗色となり白色針晶を析出する。これより 30 分間加熱還流かきまぜを続け放冷後, 吸引してこしとり, スズイオンの消失する迄 20% 塩酸で洗浄し, 素焼板上に乾燥, 雪白色針状 5.3 g を得。母液に多量の濃塩酸を加えれば更に結晶性白沈を生ずる。同様に処理して 1.9 g を得。計 7.2 g (70.6%)。希塩酸に温時溶解, 濃塩酸により再沈でんする。Zp > 270°。ただし 220° 附近から徐々に暗色となる。

$C_7H_6O_4NBr \cdot HCl$	実験値	N 5.23,	計算値 4.92
--------------------------	-----	---------	----------

3-ブロム-β-レゾルシン酸ジアゾオキシド-(5) (VIII)

a) アミン塩酸塩 (VIII) 2.8 g に水 98 cc, 47% 臭化水素酸 4 cc を加え褐黄色に溶解せしめ, 2~4° でかきまぜながら亜硝酸ナトリウム 0.72 g, 水 3.3 cc より成る溶液を徐々に滴下すれば, 液は緑黄色となり, うぐいす色の沈でんを析出する。暫時かきまぜ, 吸引してこしとりデシケータ中に乾燥, うぐいす色無晶形の粉末 2.2 g (84.6%) を得る。179.5° で爆発的に分解する。放置により表面焦茶色となる。

$C_7H_5O_4N_2Br$	実験値	N 10.85,	計算値 10.81
------------------	-----	----------	-----------

b) アミン塩酸塩 (VIII) 2.8 g に水 40 cc, 47% 臭化水素酸 4 cc を加え, かきまぜながら 70~80° にて溶解せしめ, この温度に保ちながら亜硝酸ナトリウム 0.72 g, 水 3.3 cc より成る溶液を徐々に滴下すれば液は飴色から暗赤色となり, 滴下後直ちに結晶を析出, かきまぜながら冷却, こしとり水洗, 褐色デシケータ中で乾燥すれば光輝あるカーキ色乃至焦茶色の美麗な板晶 1.8 g (69.2%) を得。179~181° で爆発分解する。

$C_7H_3O_4N_2Br$	実験値	N 10.41,	計算値 10.81
------------------	-----	----------	-----------

熱時水、アルコール、アセトン、氷酢酸、酢エス、エーテルに溶解、石油エーテル、クロロホルム、ベンゾール、濃塩酸に不溶、水酸化アルカリ、炭酸アルカリには冷時褐赤色に溶解し、加熱すればブドー酒赤色となる。

温時ジアゾ化法は上記程度の量が適当で、大量の場合は収量が悪くなるか、又は全く得られない。100°に於てもジアゾ化し得るが、収量は多少減少する。硫酸銅の如き重金属塩類の添加は、却つて好結果を得ない。この他、アルコール中亜硝酸アミルでジアゾ化し、そのまま加熱還元する方法も試みたが良い結果を得なかつた。

3-ブロム-β-レゾルシン酸 (IX) ジアゾオキシド 4.5 g を水酸化カリウム 4.5 g の水 18 cc における溶液 (25%) に溶解し、氷水冷下これに結晶塩化第一スズ 5.7 g, 水 15 cc, 25% 水酸化カリウム液 57 cc より成る亜スズ酸カリウム溶液をかきまぜながら徐々に滴下すれば、窒素を発生し液は紫赤色となる。10%塩酸にて弱酸性とし放冷、沈でんを吸引してこしとり、水洗し黒褐色結晶性粉末を得。アルコールに溶解して不溶物をこし去り、ロ液に湯を加え放冷、こしとり、得た結晶性沈でんを水より再結すれば黄褐色針晶 1.13 g (27.9%) を得る。Fp 199~201° (溶融と共に発泡)。塩化第二鉄液により紫赤色を呈する。

2-ブロムレゾルシン (X) 前記酸 (IX) 1 g を水 23 cc と 3 時間煮沸還流せしめた暗赤色溶液を熱時こし放冷、エーテルとふりまぜ、エーテル層を 5% 炭酸アンモニウム溶液、次に水で洗淨、塩化カルシウムで乾燥後溶媒を留去、橙黄色油状残留物を水浴上に少時加温し放冷、固化せる物質をクロロホルムより再結して微帯桃白色の粗結晶 0.25 g (31%) を得。石油エーテル又は石油ベンジンより三回再結すると無色の稜柱晶 Fp 100.5~103.5° となる。

$C_6H_5O_2Br$	実験値	C 38.05,	H 2.79
	計算値	C 38.09,	H 2.67

塩化亜鉛による 2-ブロムレゾルシンと無水フタル酸の縮合

2-ブロムレゾルシン 0.8 g, 無水フタル酸 0.25 g, 塩化亜鉛 0.3 g を混合、加熱すると 110° 附近で橙色となり漸次橙赤色流動体となる。100~110° に 3 時間保ち、暗赤色粘稠な内容に冷後希水酸化ナトリウム液を加えると暗橙色に溶解、黄緑色の螢光を示す。塩酸を加え煮沸、熱時こしとり水洗、再び希アルカリに溶解して再沈で行い、エーテルとふつて溶解せしめ、少許の黒褐色不溶物を除き、エーテルを留去して緑色の光沢を有する橙色の粉末 0.1 g を得。Zp 250° 以上。

この 0.06 g を 0.25 cc の無酢と 2 時間還流し熱時こした褐橙色ロ液を放冷、殆んど無色の微細な結晶 0.01 g を得。無酢より再結すると無色の柱晶 Fp 199~201° となる。フルオレッセインのジアセタート (Fp 201~202°) と混融するも全く融点降下せず。4-ブロムレゾルシンとからも同様な結果を得た。

三フッ化ホウ素による 4-ブロムレゾルシンと無水フタル酸の縮合

ガス導入管、塩化カルシウム管を附した還流冷却器を備えた三頸コルベン中に 4-ブロムレゾルシン 2.2 g (0.01 モル)、無水フタル酸 1.5 g (0.01 モル) を混和して入れ、乾燥ベンゾール 2.5 g を加え水浴中に加熱還流せしめ、この懸濁液に、常法によりフッ化ホウ素酸カリウム 5.6 g, 無水ホウ酸 1 g, 濃硫酸 4 cc より発生せしめた三フッ化ホウ素を導入すると先づ内容は淡橙色を帯び、導入 25~30 分にしてベンゾール層濃赤色となり次いで内容物褐色に着色、導入後なお 2 時間還流を続けると暗黒赤色となる。冷後希水酸化ナトリウム液 20 cc を加え可溶物を溶解、こして暗橙色ロ液 (螢光を示す) に希酢酸を加え橙褐色微細な沈でんを得、以下塩化亜鉛の場合と同様に処理、エーテル留去後の暗赤色粘稠な残渣を再び再沈でんして代赭色の粉末 0.35 g を得。

この 0.3 g を 1.2 cc の無酢で常法の如くアセチル化し粗結晶 0.15 g を得。無酢より再結した無色の柱晶は Fp 199~201°。フルオレッセインジアセタート (Fp 201~202°) と混融するも融点降下を認めず。2-ブロムレゾルシンとからも同様な結果を得た。