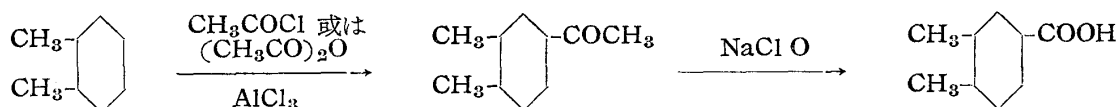


高取吉太郎，山田保雄：樟脳或は Fenchon を原料とする 3,4-ジメチル安息香酸の製法.*

Kichitaro Takatori and Yasuo Yamada : Synthesis of 3,4-Dimethylbenzoic Acid from Camphor or Fenchone.

3,4-ジメチル安息香酸は高級スルホンアミド剤の一つである N⁺-3,4-Dimethylbenzoylsulfanilamid (Irgafen) の原料であり，また之が容易に得られるればビタミン B₂ やビタミン B₁₂ 等と関係深き 3,4-ジメチルアニリンに持つて行く事も出来る。しかし現在其の工業的製法は一殊に本邦に於て——難点があるので本研究を開始した。

3,4-ジメチル安息香酸は *o*-Xylol を原料に採れば文献既知の次の径路に依つて容易に得量良く合成出来る。即ち *o*-Xylol, アセチルクロリドを Friedel-Crafts 反応に依り縮合する 3,4-ジメチルアセトフェノンの製法は Claus⁽¹⁾ により記述されているが，著者等はアセチルクロリドの代りに無水醋酸を用いて約 68% の得量で同化合物を得た。また 3,4-ジメチルアセトフェノンを次亜塩素酸ソーダで酸化して 3,4-ジメチル安息香酸を得る方法は Van Arendonk, Cupery⁽²⁾ に依つて記述され得量 92% と報告されているが，著者等の追試では得量 93-94% であつた。



此の方法の難点は現今本邦では *o*-Xylol が入手困難な原料なる事である。(Geigy-藤沢では *o*-Xylol から本法に依り Irgafen を合成している由である)。

古く Armstrong, Kipping は樟脳 1 分を濃硫酸 4 分と 105—110° に 1 時間加熱後水で稀釈し，水蒸気蒸溜して得られる油状物を Camphren と命名し⁽³⁾，Camphren の主成分が 3,4-ジメチルアセトフェノンなる事，3,4-ジメチルアセトフェノンを稀硝酸で酸化すれば 3,4-ジメチル安息香酸，4-メチルイソフタル酸を得る事を報告している⁽⁴⁾。著者等は此の Camphren を次亜塩素酸ソーダで酸化すれば 3,4-ジメチル安息香酸を得るのではないかと予想したが，果して本物質のみを好収量に得る事が出来た。

樟脳より 3,4-ジメチル安息香酸を製造する工程は Camphren の製造と Camphren の酸化とに分れる。Camphren の製造に当つて Armstrong, Kipping は Camphren 生成反応が 105—110° で SO₂ の発生と共に始まる事，反応開始後は最も注意深く液温を 105—110° に保たないと反応が激烈となつて炭化の為収量を著減する事を報告している。實際上此の最も注意深き加温はコントロール困難で殊に大量処理の場合は殆ど不可能であるが，著者等は能率良き攪拌器使用により温度調節の困難という問題を解決した。Camphren の収量を Armstrong, Kipping は樟脳重量の 70—75% と報告しているが著者等の追試ではコンスタントに樟脳重量の 63—68% 収量で本品を得た。Camphren の酸化は大過剰の次亜塩素酸ソーダと攪拌下 60—70° で反応せしめ

* 本研究の一部は薬学雑誌 **73**, 115 (1953), **74**, 1120 (1954) に発表

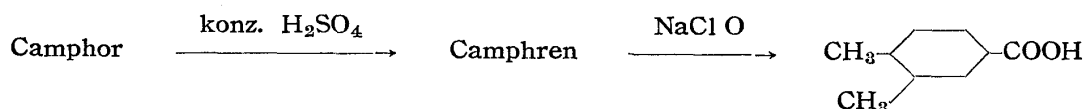
(1) Claus: J. prakt. Chem. [2] **41**, 409.

(2) A. M. Van Arendonk, M. E. Cupery: J. Am. Chem. Soc. **53**, 3184 (1931).

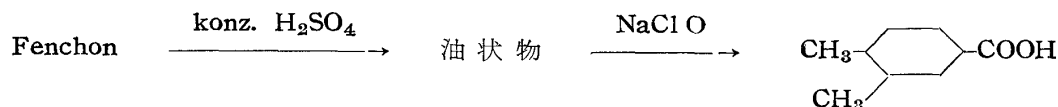
(3) Armstrong, Kipping: J. Chem. Soc. **63**, 75 (1893).

(4) Armstrong, Kipping: J. Chem. Soc. **63**, 90 (1893).

て好結果を得た。此の場合も能率良き攪拌器の使用が収量を向上せしめた。本法の特長としては直ちに純白色高品位 (Fp 161—162°) の 3, 4-ジメチル安息香酸を得る事である。収量は **Camphren** に対し 32—38 %であつた。なお次亜臭素酸ソーダを用いてもほぼ同じ収量で本品を得るが純度やや劣る様である。結局樟脳より通算すれば樟脳重量に対し 20—25% 収量で 3, 4-ジメチル安息香酸を得る。本法の製造工程を反応式で示すと次の如くである。



更に著者等は樟脳の異性体であり、合成樟脳の副産物である⁽⁵⁾ **Fenchon** を同様処理すると、樟脳より遙かに好収量に、即ち **Fenchon** 重量に対し通算 40—42 %位の収量で 3, 4-ジメチル安息香酸を得る事が出来た。(原料 **Fenchon** は副産物として大量生産され安価であり、且 現今浮游選鉱剤其の他の用途が開拓されつつあるが、樟脳と違って用途少き物質である)。本法の製造工程を反応式で示すと次の如くである。



Fenchon を濃硫酸で処理すると酸化及び転位により 3, 4-ジメチルアセトフェノン⁽⁶⁾ を主成分とする油状物を得る反応は **J. E. Marsh**⁽⁶⁾, **H. E. Zaugg**⁽⁷⁾ 等により記載されている。**Marsh** は **Fenchon** 10g より **Fenchon** 重量の 70 %位の 3, 4-ジメチルアセトフェノンを得る事を、**Zaugg** は市販 **Fenchon** 400g を熱濃硫酸 1600cc で処理し 3, 4-ジメチルアセトフェノン⁽⁷⁾ を主成分とする濃黄色油状物 250g (**Fenchon** 重量の 63%) を得る事を夫々報告している。

我々は実験之部に記する如く樟脳の場合と同様の条件で本反応を少しくわしく検討した。反応開始 (発泡, SO_2 発生) は樟脳より幾分低温で起り、油状物収量は樟脳同様反応開始後保つ反応液の温度と反応時間とに支配される。しかし注意すべきは此の油状物収量と油状物を酸化して得られる 3, 4-ジメチル安息香酸収量とが比例し無い事である。概して言えば高温度、長時間の反応は **Fenchon** に対する油状物収量を減少し、油状物に対する 3, 4-ジメチル安息香酸収量を増加する結果となつた。実験の一部を第 1 表に示した。

第 1 表 **Fenchone** 200 g 処理成績体 (I)

反応温度	反応時間	第一次油状物 (A)		3, 4-ジメチル安息香酸 (イ)		
		収量	対 Fenchone	収量	対 A	対 Fenchone
80—90°C	30 分	162—175 g	81—88 %	63—64 g	36—39 %	32 %
80—90	60	176	88	63	36	32
80—90	120	150—155	75—78	70—77	47—50	35—39
100—110	30	144	72	57	40	29
100—110	60	123—131	62—66	71—78	58—60	36—39

(5) 諸江辰男：有機合成化学協会誌 **11**, 131 (1953) 参照。

(6) *J. Chem. Soc.* **75**, 1058 (1899).

(7) *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 1861 (1945).

此の表から次の如き考察をなした。

(1) 3,4-ジメチル安息香酸の通算収量最良の条件は 100—110°, 60分, 或は 80—90°, 120 分反応せしめた時である。

(2) 一般に樟脳と比べ Fenchon の方が 3,4-ジメチル安息香酸の通算収量良好である。其の原因は同温度, 同時間加熱した場合, 油状物収量は大差無く, 此の油状物を酸化した場合, 3,4-ジメチル安息香酸収量は Fenchon の方が遙かに良好故と考えられる。即ち樟脳より得られる油状物 (Camphren) より Fenchon より得られる油状物の方が 3,4-ジメチルアセトフェノン含量遙かに大故と考えられる。

(3) 高温, 長時間加熱した油状物ほど, 此の油状物を酸化した場合の 3,4-ジメチル安息香酸収量良好となるが, 3,4-ジメチル安息香酸の最高収量は油状物重量に対し 58—60 %にとどまつた。

純 3,4-ジメチルアセトフェノンを次亜塩素酸ソーダで酸化して, 3,4-ジメチル安息香酸を得る反応の収量は, 文献⁽²⁾ では理論量の 92% (原料重量の 93%), 我々の追試では理論量の 93—94% (原料重量の 94—95%) となり, 油状物の酸化より遙かに好収量である。故に油状物中に 3,4-ジメチルアセトフェノン以外の成分が存在すると考えられ, 此の成分は油状物の次亜塩素酸ソーダ酸化後水層上に浮ぶ Fenchon 臭強き油状物中に来ると考えられる。其の理由は 3,4-ジメチル安息香酸粗結晶純度非常に良好で, 粗結晶中 3,4-ジメチル安息香酸以外の物質混入を認め無かつたからである。我々は此の酸化後残存する油状物をエーテルで抽出して第二次油状物, 之に対し今迄単に油状物と呼んだ Fenchon の熱濃硫酸処理により得られた油状物を第一次油状物と命名して, 両者を区別する事にした。

第二次油状物は Fenchon の熱濃硫酸処理が低温, 短時間で行われた時ほど得量大であつた。第二次油状物は次亜塩素酸ソーダで酸化しても芳香族酸を捕捉し得無かつたが, 其の主成分は未反応 Fenchon と考えられ, 之を再び熱濃硫酸で処理すると次亜塩素酸ソーダで酸化して 3,4-ジメチル安息香酸を回収し得る油状物を得た。我々は此の油状物を第三次油状物と命名した。第三次油状物から回収し得る 3,4-ジメチル安息香酸も概して第一次の Fenchon 熱濃硫酸処理が低温, 短時間の時に (即ち第一次の 3,4-ジメチル安息香酸収量悪かつた時に) 収量大であつた。同様にして第四次油状物, 第五次油状物……以上を得るわけであり, 3,4-ジメチル安息香酸を回収し得るわけである。かかる回収酸を考慮に入れた 3,4-ジメチル安息香酸の通算収量は Fenchon 重量の 40—42%であつた。実験の一部を第 2 表に示した。

第 2 表 Fenchone 200 g 処理成績体 (II)

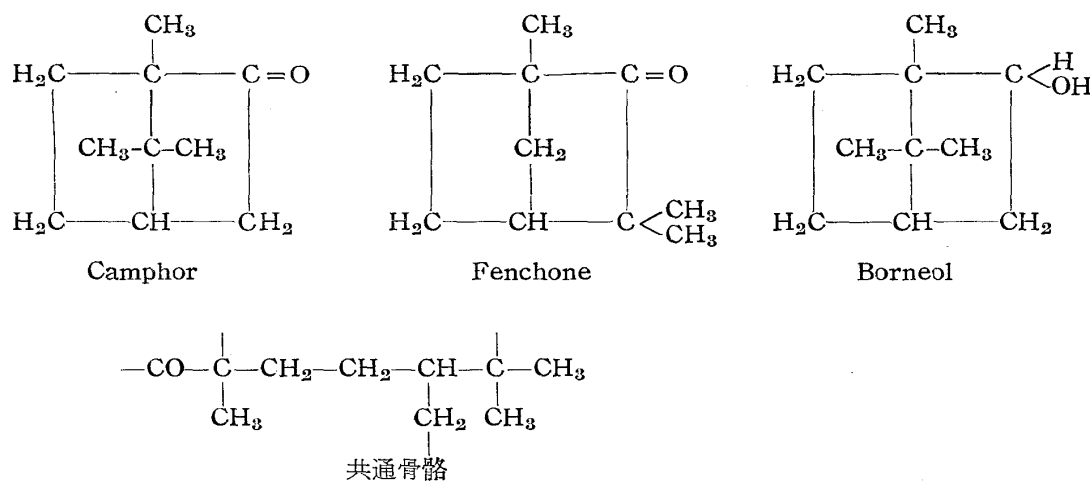
反応温度	反応時間	第二次油状物(B)		第三次油状物 (C)			3,4-ジメチル安息香酸(ロ)				〃 (通算収量)	
		収量	対 Fenchone	収量	対 B	対 Fenchone	収量	対 C	対 B	対 Fenchone	(イ)+(ロ)	対 Fenchone
80—90 °C	30 分	83 g	42 %	50 g	60 %	25 %	16 g	32 %	19 %	8 %	80 g*	40 %
80—90	120	58	29	31	53	16	7	23	12	4 %	84 **	42 %

* (イ) 64 g

** (イ) 77 g

樟脳或は Fenchon より 3,4-ジメチルアセトフェノンを生成する酸化的転位反応はヒドロ芳香族化合物芳香化反応の一種であるが, 其の反応機構は明かにされていない。唯収量差はあるが両者は同一反応成績体を与える

第 3 表



故、我々は両者に第3表に示す如き共通骨格の存在する事を指摘し得る。そして **Borneol** を同様に熱濃硫酸で処理すると、やはり発泡、 SO_2 発生を認め外観反応陽性であるに拘らず、水蒸気蒸溜に依り得られる油状物は微量であり、此の油状物を次亜塩素酸ソーダで酸化しても芳香族酸の痕跡をも捕捉し得無かつた。故に共通骨格に於けるケトン基の重要意義を強調し得る。

尙樟腦及び **Fenchone** の五酸化磷処理に依る芳香化反応では、酸化的転位反応により、前者からは主として *p*-Cymol(8)、後者からは *m*-Cymol(9) を得る事が夫々報告されている。我々は濃硫酸、五酸化磷両反応を比較しながら之等芳香化反応の反応機構研究を続行中である。

御鞭撻を賜つた東京大学薬学科落合教授、岐阜薬科大学宮道学長に深謝する。本研究に使用した **Fenchone** は Samuel P. Sadtler 研究所(10) 研究主任 Edward A. May 博士寄贈の Eastman Kodak 会社製品と興和化学学術部沢井喜一君寄贈の Rosenthal-Bercow 会社製品を、また研究費の一部は昭和 28 年度文部省科学助成金を使用した。各位の御厚意に深謝する。

実 験 の 部

A. 樟腦の熱濃硫酸処理及び其の成績体の酸化

(1) **Camphren**の製造 1 L 三頸コルペン中に濃硫酸 800 g (435cc) を入れ少しづつ全量 200 g の樟腦を加えると発熱溶解して赤色透明液を得る。温度計、還流冷却器 (その上部は ガストラップ(11) に連絡)、攪拌器を装備しアスベストつき金網上に攪拌しつつ加熱すると 80° 附近から発泡を始め黒色液と化し盛に SO_2 を発生して温度上昇する故、加熱を調節して $105-110^\circ$ に保ち、此の温度で1時間加熱を続ける。冷後黒色粘稠な反応成績体に水 800 cc を加え短時間煮沸して SO_2 の大部分を駆逐してから水蒸気蒸溜すれば淡黄色油状物を溜出す

(8) Dumas, Péligot: *Compt. rend.* **4**, 496; Berzelius *Jahresber.* **18**, 341; Delalande: *Annales de Chimie et de Physique* [3] **1**, 368; *Ann.* **38**, 342; Fittica: *Ann.* **172**, 307; Richter, Wolff: *Ber.* **63**, 1722 (1930).

(9) Wallach: *Ann.* **275**, 158 (1893); *Ann.* **284**, 324 (1895); Richter, Wolff: *Ber.* **63**, 1724 (1930).

(10) 1517 Vine Street, Philadelphia 2, PA.

(11) *Org. Syntheses Coll.* Vol. **1**, 91 (1932).

る。溜液約 10 L を採り食塩飽和後エーテルで抽出、抽出液を 10% 苛性ソーダで洗滌後塩化カルシウムで乾燥、エーテルを溜去し淡黄色液体 Camphren 126—135 g (樟脳重量に対し 63—68%) を得る。

(2) Camphren の酸化 次亜塩素酸ソーダによるケトンの酸化には Org. Synth. 17, 65 (1937) [邦訳 Organic Syntheses 合冊第二 571 頁] 所載の β -Naphthylketon を原料とする β -Naphthoesäure の製法を参照した。

3 L 三頸コルベン中に苛性ソーダ 184 g を水 400 cc に溶解して入れ約 1100 g の氷を加えてから外部を塩と氷よりなる寒剤で冷却しつつ塩素を通じる。液温 0° 以下を保ちリトマス試験紙中性となる迄塩素導入を続ける。後苛性ソーダ 34 g を水 50 cc に溶解して加えれば所要の次亜塩素酸ソーダ液が出来る。三頸コルベンに温度計と能率良き攪拌器を装備、次亜塩素酸ソーダ液を攪拌しつつ水浴上に加温、液温 60° に到つた時 Camphren 100 g を一時に加え、水浴の加温を中止して激しい攪拌を続けければ発熱反応進行して温度上昇する故、適当に冷却して $60-70^{\circ}$ を保つ、此の発熱反応は約 1 時間で終る故更に 2 時間水浴上に攪拌しつつ加温して $60-70^{\circ}$ に保つ。反応終了時、水溶液は淡橙色で樟脳臭強く薄き油層液面を掩う。重亜硫酸ソーダ 50 g を水 200 cc に溶解して加え室温に冷却後エーテルと振つて油状物を除き、水溶液層を蒸発皿に移し水浴上約半量となる迄濃縮、濃塩酸 300 cc 中に滴下して析出する白色沈殿を吸濾、水洗、乾燥する。Fp $161-162^{\circ}$ の粗 3,4-ジメチル安息香酸の得量 37—39 g (Camphren 重量に対し 37—39%) 4 倍量のキシロール、或は 7—8 倍量のアルコールより再結晶し Fp $165-166^{\circ}$ 。既知の方法で合成した標品と混融しても融点降下せず。

B. Fenchon の熱濃硫酸処理及び其の成績体の酸化

(1) 第一次油状物の製造 (第 1 表参照)。Fenchon 200 g を濃硫酸 800 g (435 cc) と加熱、操作は Camphren 製造の場合に準じて行つた。樟脳より幾分低温即ち $70-80^{\circ}$ から発泡を始め黒色液と化し盛に SO_2 を発生して温度上昇する。

(2) 第一次油状物の酸化及び第二次油状物の回収 (第 1 表、第 2 表参照) 操作は Camphren 酸化の場合に準じて行つた。酸化反応終了後水溶液は淡橙色であり、Fenchon 臭強き淡黄色の油状物が薄く其の液面を掩っている。室温に冷却し重亜硫酸ソーダ 50 g を水 200 cc に溶解して加えた後エーテルで振つた。エーテル層は水洗し塩化カルシウムで乾燥後エーテルを溜去した。残留する黄色の Fenchon 臭強き液体が第二次油状物で、此の収量は換算して第 2 表に示した。

(3) 第三次油状物の製造 (第 2 表参照)。量的関係及び操作は第一次油状物の製造に準じた。即ち第二次油状物 1 分を濃硫酸 4 分中に加え、攪拌しつつ $80-90^{\circ}$ に保つ事 2 時間、反応成績体に水を加え水蒸気蒸溜し、溜液を食塩飽和後エーテルで抽出し、溜出液を 10% 苛性ソーダで洗滌後エーテルを溜去した。かくして得られる黄色油状物が第三次油状物で、此の収量は換算して第 2 表に示した。

(4) 第三次油状物の酸化 (第 2 表参照)。量的関係及び操作は第一次油状物の酸化に準じて行つた。かくして得られる Fp $162-164^{\circ}$ の粗 3,4-ジメチル安息香酸は再結晶後 Fp $165-166^{\circ}$ を示し、標品と混融しても融点降下を認め無かつた。粗 3,4-ジメチル安息香酸の得量は換算して第 2 表に示した。

C. Borneol の熱濃硫酸処理及び其の成績体の酸化

Fenchon の第一次油状物製造に準じ、Borneol 200 g を濃硫酸 800 g (435 cc) 中に加え、攪拌しつつ $100-110^{\circ}$ に 1 時間保つた。 90° 位から発泡、 SO_2 を発生して黒色液と化し外觀反応陽性であつたが、成績体に水 800

cc を加え短時間煮沸して SO_2 の大部分を駆逐してから水蒸気蒸溜し、溜出液をエーテル抽出して得られる Fenchon の第一次油状物に該当する黄色油状物の収量は 14 g であつた。此の油状物を次亜塩素酸ソーダで酸化後未反応次亜塩素酸ソーダを分解するに重亜硫酸ソーダ多量を要し、液面に浮ぶ油状物をエーテルで振つてから水溶液を塩酸酸性となしたが析出物を認めなかつた。

大野武男 : 二三のニトロフェノール型化合物の合成について

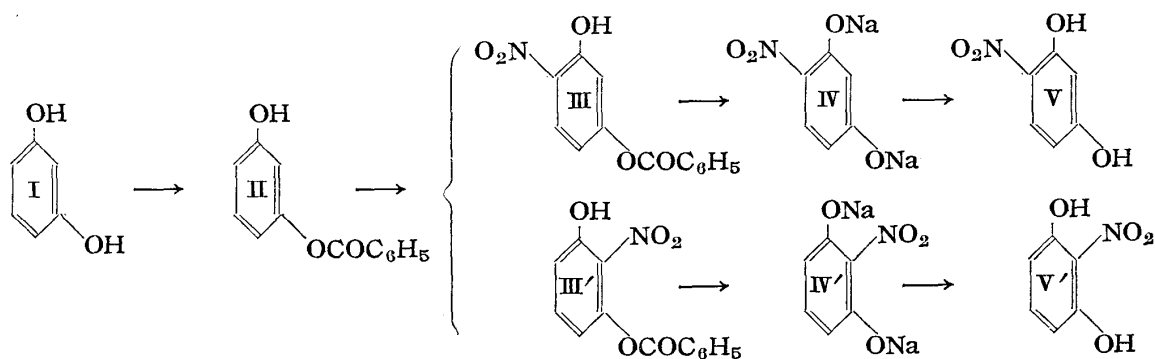
Takeo Ohno : Syntheses of Nitrophenol-type Compounds.

著者はニトロフェノール型化合物の水銀化反応を検討する目的をもつて数種のフェノール類のニトロ化合物の合成を行つたので報告する。

I. resorcinol のニトロ化合物

resorcinol のニトロ化合物の中 4- 及び 2-nitroresorcinol 並に 2,4-dinitroresorcinol の合成を行つた。

4- 及び 2-nitroresorcinol の合成法には多くの研究があるが実用的な方法としては Henrich⁽¹⁾; Borsche, Berkhout⁽²⁾ 及び Fever⁽³⁾ 等によつて検討された resorcinol を亜硝酸アルミを用いてアルコール性 KOH 溶液で酸化する方法と, Kauffmann, Kugel⁽⁴⁾ が次に示した経路により resorcinol の monobenzoate を HNO_3 でニトロ化して得た 2- 及び 4-nitroresorcinol-monobenzoate の混合物をクロロホルムを用いて分離し, それぞれを 10% NaOH 溶液で鹼化する方法などが主なものである。



著者は Kauffman, Kugel⁽⁴⁾ の方法を追試して 4-nitroresorcinol 及び 2-nitroresorcinol の合成を行つた。

又 2,4-dinitroresorcinol は resorcinol を HAc 中で KNO_2 を用いるか⁽⁵⁾ H_2SO_4 中 NaNO_2 を用いて⁽⁶⁾ ニトロ化を行い, これを冷時 HNO_3 で酸化⁽⁷⁾ を行えば得られる。著者は上記 resorcinol のニトロ化反応

(1) Henrich: Ber. **35**, 4193 (1902).

(2) Borsche, Berkhout: Ann. **330**, 106 (1904).

(3) Fever: Bull. Soc. Chim. **39**, 585 (1927)

(4) Kauffman, Kugel: Ber. **44**, 755 (1911).

(5) Fitz: Ber. **8**, 631 (1875).

(6) Schultz: Die Chemie des Steinkohlenteers, 3 Aufl. BdII [Braunschweig 1901].

(7) Hübl, Benedikt: Ber. **21**, 3121 (1888); Kostanechi, Feinstein: Ber. **61**, 698 (1928).