

して強力な発育阻止作用のある化合物を見つけて共に実用化への希望を抱かせている。

筆者は抗菌性物質の新たなる用途への試みとしてキノンに対する菌の感受性の差異を利用した分離培地の作成を試みた。第二章で試験したキノン類は何れも *E. coli* に対して全く抗菌力を有しなかつたが⁹⁾ その報告の中でキノンモノセミカルバゾンが 1:100,000 でその発育を阻止する一方 *Shigella* に対しては志賀菌で 1:100,000, 川瀬菌で 1:50,000, 大原菌で 1:100,000 の阻止能力を持つことを述べている。従つて化合物の濃度を適当にする事によつて S. S. 培地に代用し得るものが作成出来るのではないかと考え各種の処方を用いて培地を作成し菌の分離を試みたが何れの場合にも満足すべき成果を得る事は出来なかつた。そこで改めて化合物自身の抗菌力を試験した結果林の報告とはかなり異つた値を得た。同一菌株に属するものでも *Stem* によつて感受性の異なる事は屢々見られることであるが筆者の用いた *E. coli communis* 及び *communior* は共にキノンモノセミカルバゾンに対して抵抗力が高かつた。従つてこの応用への試みは失敗したが血液毒となり易くまたキノンの有効菌である *St. aureus* に対しては各種の有効薬剤の多い状況から考えるとこうした方面への応用も開拓を待つべきものがあると思う。

第 5 章 結 語

本論文において筆者は抗菌性物質としてのキノンについて現在までの成果を概観すると共に筆者の実験に基づく知見を述べた。今後は更に抗菌性作用機序の研究を中心にして実験を進める予定である。

本研究は岐阜薬科大学大学院在学中衛生化学教室において行つたもので、終始御指導御鞭撻を賜つた学長宮道悦男博士、元本学教授現北海道大学医学部薬学科長赤木満洲雄博士、本学助教授広瀬一雄先生、本学助手北村二郎先生、御指導並びに御便宜を賜つた本学講師岐阜県衛生研究所長栗本珍彦博士、元岐阜県衛生研究所技師現太田保健所長渡辺周一博士に心から御礼申し上げ、また実験に協力された当時本学学生天野純二学士、本学学生大竹正江、山中好子の両嬢に感謝の意を表する。

楠田貢典* : ポリリン酸の存在におけるカルボン酸による石炭酸のアシル化に関する研究**

Kōsuke Kusuda : Studies on the Acylation of Phenol by Means of Carboxylic Acids in the Presence of Polyphosphoric Acid.

緒 言

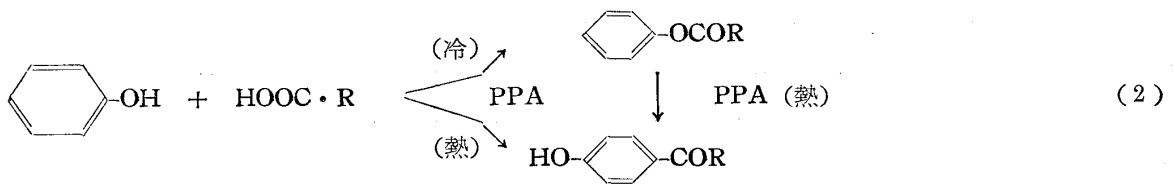
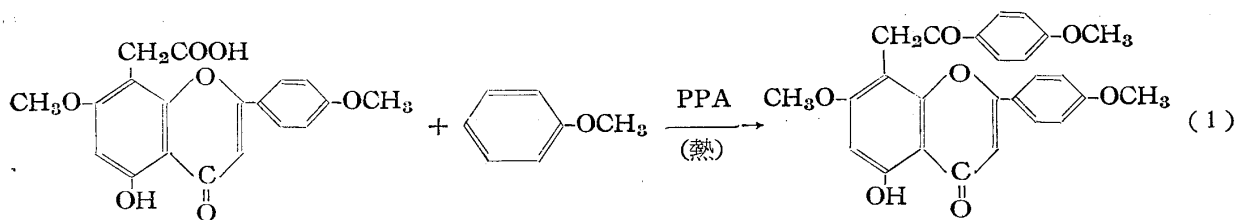
一般式 $\text{HO}(\text{PO}_3\text{H})_n\text{H}$ で表されるポリリン酸 (PPA) は従来水の軟化剤、防蝕剤、安定剤等に応用されているが、近年分子内縮合剤、転位試剤として注目されてきた。例えばインドールの合成、Bischler-Napieralski のイソキノリン合成反応、 α -、 β -芳香核置換脂肪酸より環状ケトンの合成、Beckmann 転位、Lossen 転位

* 大阪市立大学大学院学生

** 修士論文、本研究の一部は中沢、松浦、楠田：薬誌 74, 495 (1954)、中沢、楠田：同誌 75, 257 (1955) に発表した。

の変法等に応用され、従来各種の試剤を用いて収率不良或はその実現が困難視されていたある種の反応が容易に好収率で実施できるようになった。

中沢、松浦は最近「フラボノイド及び近縁化合物の核置換体の合成研究」⁴⁾に於て PPA の存在下に遊離カルボン酸とアニソールよりケトン を合成し、PPA を分子間脱水縮合剤として応用する端緒を作つた。更に研究の結果結局この反応はフェノール性 OH の H 或は活性化された芳香核の H とカルボン酸の OH との間にかかる脱水反応であつて、冷時反応ではエステル (O-アシル誘導体)、熱時反応ではアシルフェノール (核アシル置換体)、又前者を PPA と共に加熱することにより容易に後者の得られることを明にし、PPA 法の特徴としてアシル化剤が遊離カルボン酸であること、反応は常温又は水浴上で短時間の加熱で容易に行われること、反応物の処理は簡単であり、製品の純度は高く、収率は良好であること等を報告した。⁵⁾



従来カルボン酸又はその誘導体によるフェノール類のアシル化法としてフリーデル・クラフツ反応、フリース転位、ネンキ反応等が知られているが、之等の方法と比較すれば PPA 法は緩和であるため、広い応用が考えられる。

著者は PPA 反応の特徴を更に詳細に研究するために本研究を行つた。

本 論

第 1 章 4-ヒドロキシ及び 4-メトオキシアシロフェノン類の合成⁶⁾

PPA 法で遊離カルボン酸によつてフェノール性物質をアシル化する場合に、両反応物の種類によつて生成物の種類と分量の異なることが解つた。例えばアシル化剤として酢酸等の脂肪酸を使用すれば熱時反応で主に核置換体が得られるが、これに反し同一条件で安息香酸を使用すれば主にエステルが生成する。⁷⁾

本研究では先ず数種のカルボン酸による石炭酸及びアニソールのアシル化反応を定性的に調査した。^{註1)}ここに使用したカルボン酸は $C_2 \sim C_6$ の n -飽和脂肪酸並びにフェニル脂肪酸としてのフェニル酢酸、メトオキシフェニル酢酸、ヒドロ桂皮酸、桂皮酸で核置換困難な安息香酸等の芳香族カルボン酸を除外した。使用した PPA は 86% H_3PO_4 に同量の P_2O_5 を加え水浴上 2 時間加熱して調製したもので、その組成は一般式 $HO (PO_3 H)_n H$ の $n=2.5$ に相当したものである。

反応は石炭酸或はアニソールとカルボン酸のほぼ同モル及び PPA を両成分合計量の数倍混和し、煮沸水浴上 5 分~30 分程度加熱した。このようにして得られた物質の恒数、収率等を第 1 表に示す。反応の概観：^{註2)} アニソ

ールの核アシル化は本表の収率より明らかなように概して円滑に進行し、例えば *n*-飽和脂肪酸との反応に於ては蒸溜精製品の収率は平均して理論量の64%に達したが石炭酸の場合にはエステル⁸⁾の残留、着色、樹脂化等のために成績の向上しないことがあつた〔V~VIII〕。PPA法の特徴：第1表の各ハイドロキシ化合物は通常は対応するメトキシ化合物の脱メチル化、カルボン酸フェニルエステルのフリース転位、フェノール類の遊離カルボン酸によるネンキ反応、又各メトキシ化合物はアニソール及び対応する酸クロライドよりフリーデルクラフツ反応により得られる。但し AlCl_3 , ZnCl_2 等の触媒を用いる反応ではフェノールエーテルの分解が懸念されるが、本法によれば同一化合物が石炭酸或いはアニソールとカルボン酸より直接に而も容易に合成できるので甚だ便利であり、特に脂肪属アシル基を有する (I)~(IV), (IX)~(XIII) の合成法としてこの PPA 法は優れている。

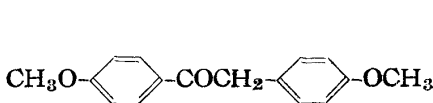
本法の特徴を2, 3の化合物について説明すると、4-メトキシデスオキシベンゾイン (XIV) はフェニル酢酸クロライドとアニソールよりフリーデルクラフツ反応 (CS_2) によつて合成できるが著者は PPA 法に従いフェニル酢酸とアニソールを PPA と共に煮沸水浴上僅かに5分間加熱して簡単にこれを合成した。他のデスオキシベンゾイン (XVII) 及び (XVIII) も容易に合成できた。後者はかつて (XIX) より $\text{PCl}_3 + \text{CH}_3\text{COCl}$ によつて作つたクロライドとペラトロールよりフリーデルクラフツ反応 (CS_2) によつて得られた⁹⁾。著者はこの方法を検討したが繁雑な操作、反応物の着色、甚だしい樹脂化のため収率は文献値(理論の32%)に及ばず殆んど結晶の得られないこともあつたが、本法に従い (XIX), アニソール及び PPA の混合物を5分間熱反応させ容易に同一化合物を合成した。アニソールとヒドロ桂皮酸並びに桂皮酸との反応も円滑に進行した。(VIII) 及び (XVI) の核シンナモイル化合物は (I) 及び (IX) の各々と $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ との縮合物と夫々一致した。

第1表： 4-ハイドロキシ及び4-メトキシアシロフェノン類

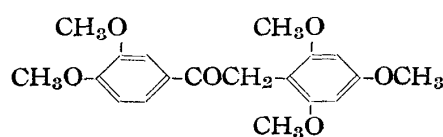
化合物 \ R	CH_3	C_2H_5	C_3H_7	C_4H_9	C_5H_{11}	$\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH} : \text{CH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$
	I mp 107° 33%	II mp 147° 58%	III mp 92° 54%	IV mp 77° S:mp 178° 47%	V mp 62° S:mp 149° 41%	VI mp 143° 28%	VII mp 74° 27%	VIII mp 172° 20%
	IX mp 38° bp ₁₀ 127° S:mp 195° 64%	X mp 27° bp ₁₁ 135° S:mp 173° 64%	XI mp 26° bp ₉ 144° S:mp 176° 60%	XII mp 28° bp ₁₂ 162° S:mp 158° 72%	XIII mp 38° bp ₁₀ 164° S:mp 122° 61%	XIV mp 75° 73%	XV mp 88° 50%	XVI mp 103° 45%

% : 精製品の収率.

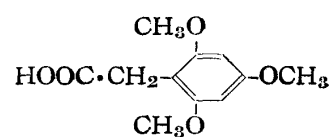
S : セミカルバツオン



(XVII) mp 110°



(XVIII) mp 143°



(XIX)

第2章 反応条件の検討¹⁰⁾

反応の最適時間は反応物の種類及び反応条件によつて異なる。時間に関しては例えば低級脂肪酸と石炭酸との反応は極めて短時間で完結し、更に加熱を続ければ着色、樹脂化等のため収率は減少するので時間は先づ10分と定めた。

反応温度の検討にはプロピオン酸、石炭酸及び $n=2.5$ の PPA を用い種々な温度の水浴中で反応を行い核置換体の収率を求めてみたがこの結果(第2表)、(第1図)によれば低温時は反応不充分であるが 100° 附近に於て反応は実質的に殆んど完結し、 120° を超過すれば着色及び樹脂化の傾向が増大し、収率は却つて低下したので反応を煮沸水浴上の加熱によつて行つた。

次に $n=2.5$ の PPA とは P_2O_5 が H_3PO_4 に溶解する限界である故 $n=1.0\sim 2.5$ の各種の PPA について石炭酸と n -酪酸との反応を水浴上 10 分間加熱攪拌の条件で行つた。この結果(第3表)、(第2図)より $n=2.0$ 以上ならば實際上反応は充分に進行する事がわかつた。

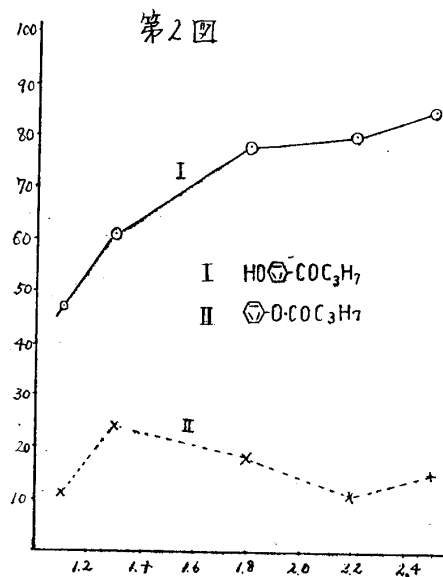
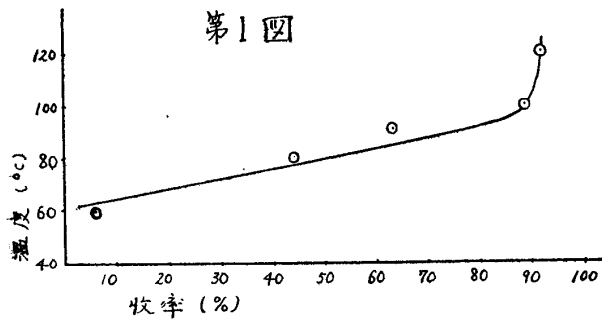
要するにこの予備的実験により $n=2.5$ の PPA を使用し煮沸水浴上 10 分間加熱攪拌を適当な条件と定め、反応をこの条件で実施することにした。

第2表： 反応温度と hidroオキシプロピオフェノンの収率

反 応 温 度 ($^\circ\text{C}$)	60	80	90	100	120
収 率 (%)	5	44	63	89	91

第3表： n の値と hidroオキシブチロフェノンの収率

n の 値	1.1	1.3	1.8	2.2	2.5
エステル収率 (%)	11	24	18	11	15
核置換体の収率 (%)	47	61	78	80	85



第3章 石炭酸の直接核アシル化及びフェニルエステルの転位¹⁰⁾

PPA 反応によればフェノール類を遊離カルボン酸で直接核アシル化できるばかりでなく、フェニルエステルを核アシルフェノールに転位し得ることが明になつたので、著者は⁵⁾8種のカルボン酸について石炭酸のアシル化及びフェニルエステルの転位の両反応を実施し、酸の種類による反応の能率を定量的に知るために収率を比較研究した。ここで使用したカルボン酸は $C_2 \sim C_6$ の n -飽和脂肪酸、安息香酸、フェニル酢酸、^{註3)}ヒドロ桂皮酸で、反応の実施に於ては従来のようにカルボン酸と石炭酸各等モル及び両成分合計量の約6倍に相当するPPAを用い、^{註4)}煮沸水浴上であらかじめ加熱したPPAにカルボン酸及び石炭酸の加熱混合物を加えてよく混和し、攪拌機で攪拌しながら10分間加熱反応せしめた。反応物は冷却しながら直ちに水で分解し、生成物をエーテルにとり、エーテル層を $KHCO_3$ 飽和溶液で洗い $KHCO_3$ 洗液をエーテルで洗つてもとのエーテル層に合併する。次に5% NaOH水溶液に転溶しこのNaOH溶液も上と同様にエーテルで洗いエーテル層に合併する(エーテル溶液A)。NaOH抽出液はHCl酸性となし析出物をエーテルにとり、 Na_2SO_4 乾燥後エーテルを除き残渣を核置換体とした。^{註5)}次にこの残渣を水蒸気蒸溜に附し溜液に $FeCl_3$ 反応のなくなるまで蒸溜を続ける。溜出した o -置換体、残留した p -置換体を夫々エーテルに取り、 Na_2SO_4 乾燥後エーテル蒸発残渣を求めた。上記のエーテル溶液Aより Na_2SO_4 乾燥後エーテルを除きエステル量を求めた。

個々のカルボン酸と石炭酸との反応の結果(第4表)、(第3図)によれば n -飽和脂肪酸では低級のもの程核置換反応はよく進行し、高級になれば反応不充分となり、その反面残留エステルの量は増大する。フェニル脂肪酸に於ては一般に脂肪酸よりも核置換が行われ難く、フェニル基がカルボキシル基に近づく程この困難は大きい。かくして安息香酸は8種のカルボン酸のうち核置換が最も困難である。

エステルの転位も上と同様にPPA及びフェニルエステルを別々に加熱後混和し、煮沸水浴上10分間加熱し反応物を同様に処理した。ここに使用したエステルのうち酢酸フェニルエステルは常法に従い石炭酸と無酢の混合物に少量の濃硫酸を滴下して作り、他のものはPPAと冷時反応又は水浴上短時間の加熱によつて調製した。

転位反応の結果(第5表)、(第3図)によれば低級酸エステルの転位は容易であるが高級酸エステルは困難であつて、多量のエステルが残留する。要するに転位反応の難易は直接核アシル化反応のそれと並行する結果を得た。

第4表： 直接アシル化反応の収率

カルボン酸	生成物	核置換体 (%)	p -置換体 (%)	o -置換体 (%)	エステル (%)
$CH_3 \cdot COOH$	AA	90	65	20	3
$CH_3 \cdot CH_2COOH$	PA	88	81	5	3
$CH_3 \cdot (CH_2)_2 \cdot COOH$	BA	85	76	5	15
$CH_3 \cdot (CH_2)_3 \cdot COOH$	VA	69	58	2	35
$CH_3 \cdot (CH_2)_4 \cdot COOH$	CA	42	40	—	57
$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2COOH$	PPA	31	18	13	67
$C_6H_5 \cdot CH_2COOH$	PAA	28	19	4	74
$C_6H_5 \cdot COOH$	BZA	10	9	1	90

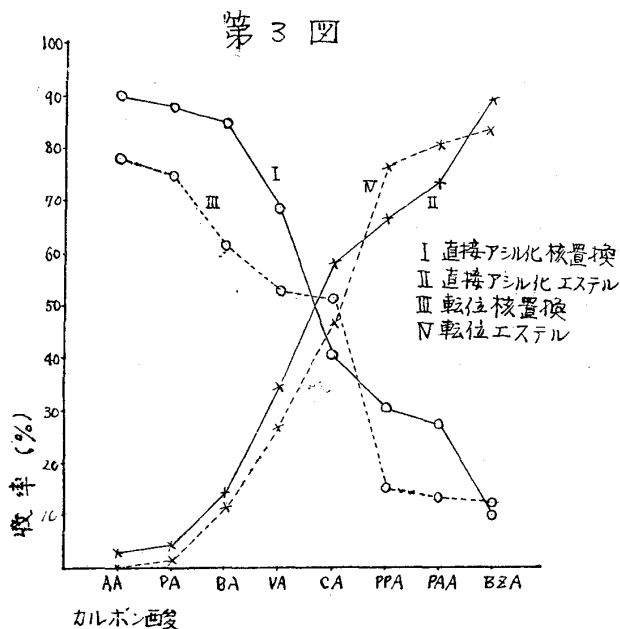
第5表： 転位反応の収率

エステル	生成物	核置換体(%)	p-置換体(%)	o-置換体(%)	残留エステル(%)
	CH ₃ •COOC ₆ H ₅	78	53	20	—
	CH ₃ •CH ₂ •COOC ₆ H ₅	75	61	13	2
	CH ₃ •(CH ₂) ₂ •COOC ₆ H ₅	63	45	13	12
	CH ₃ •(CH ₂) ₃ •COOC ₆ H ₅	54	40	6	27
	CH ₃ •(CH ₂) ₄ •COOC ₆ H ₅	53	36	2	47
	C ₆ H ₅ •(CH ₂) ₂ •COOC ₆ H ₅	16	10	1	77
	C ₆ H ₅ •CH ₂ •COOC ₆ H ₅	14	8	1	81
	C ₆ H ₅ COOC ₆ H ₅	14	6	1	84

第4章 考 察

PPA 反応に於てはフェノール類の核アシル化能力はカルボン酸の酸性の強くなるに従つて一般に減退する傾向にあることが明らかになったが、⁷⁾ C₂~C₆ の *n*-¹¹⁾ 飽和脂肪酸では解離恒数はお互に大差がないにも拘らず^{註6)} 分子量の大きくなるに従つて核置換体の収率が次第に低下した(第6表)、(第3図)。そこで核置換体の収率 *y* と炭素数 *x* との関係を調べ、これが(3)式によつて表されること、従つてまた *y* と *x* の関係は半対数方眼紙上直線によつて図示されることがわかつた。(第4図)

$$y = 92 - 1.83 \times 2.29^{x-2} \dots\dots\dots (3)$$



第6表： 直接アシル化反応の核置換体の収率 (y)

カルボン酸		核置換体の収率 (y)	
炭素数 (x)	化合物	実験値	計算値
2	CH ₃ •COOH	90	90
3	CH ₃ •CH ₂ •COOH	88	89
4	CH ₃ •(CH ₂) ₂ •COOH	85	82
5	CH ₃ •(CH ₂) ₃ •COOH	69	70
6	CH ₃ •(CH ₂) ₄ •COOH	42	42

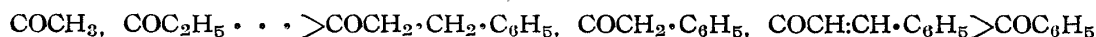
第6表の計算値はこの方程式(3)を用いて計算により求めたもので実験値とは誤差範囲内で一致しているが、これは n -飽和脂肪酸の炭素数 x と核置換体収率 y との間に密接な関係のある事を示している。

フェニル酢酸、ヒドロ桂皮酸及び安息香酸はこの式(3)に従わないが酸性が大きくなるに従つて即ち次の順

ヒドロ桂皮酸 < フェニル酢酸 < 安息香酸
に核置換体の収率が減少している。

有機酸フェニルエステルの均化アルミニウムによる転位反応はフリーズ転位として知られているが、この

反応のエステルの構造と転位の難易については ¹²⁾Ralston, Bauer; ¹³⁾Coulthard, Marshall, Pymann が種々の酸フェニルエステルについて、¹⁴⁾Baltzly, Bass は m -クレゾールの種々の脂肪酸フェニルエステルについて研究し、酸残基の分子量が増大する程オルト置換の傾向が大なることを認めている。¹⁵⁾Stoughton は 1-ナフトールの脂肪酸エステルに於ても酸分子量が増す程 4-アシル及び 1,4-ジアシル誘導体の量は減じてくることを認めている。又ベンゾイル基の方が脂肪酸に比して転位困難で、¹⁶⁾Rosenmund, Schnurr はチモールエステルに於ける p -位置への転位は次の順に困難であるとしている。



本研究の PPA によるフェニルエステルの転位反応では核置換の方向はこれ等諸氏の研究結果と一致する。

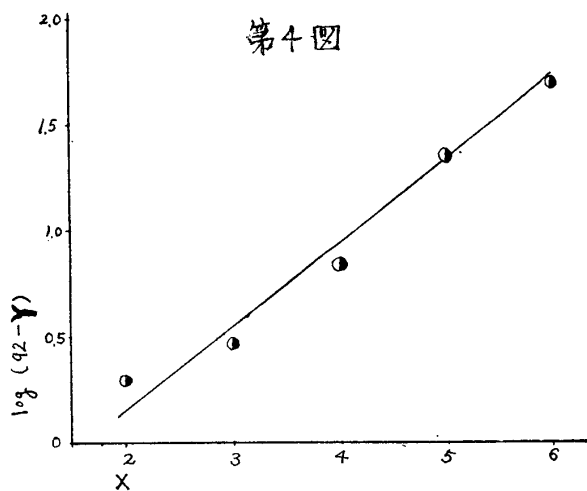
次に直接アシル化反応に於けるエステルの収率 y と脂肪酸の炭素数 x の関係は式(4)で、また転位反応に於ける残留エステル量 y と脂肪酸の炭素数 x は式(5)で表され、計算値と実際の収率を比較してみるに何れもよく一致している(第7表)、(第8表)。しかし両式に関する推計学的考察は後日に譲る。

$$y = 3.88x^2 - 16.7x + 20 \dots\dots\dots (4)$$

$$y = 3x^2 - 12x + 12 \dots\dots\dots (5)$$

第7表： 直接アシル化反応のエステルの収率

カルボン酸		エステルの収率 (y) ^{註7)}	
炭素数 (x)	化合物	実験値	計算値
2	CH ₃ ·COOH	3	2
3	CH ₃ ·CH ₂ ·COOH	3	5
4	CH ₃ ·(CH ₂) ₂ ·COOH	15	15
5	CH ₃ ·(CH ₂) ₃ ·COOH	35	33
6	CH ₃ ·(CH ₂) ₄ ·COOH	59	60



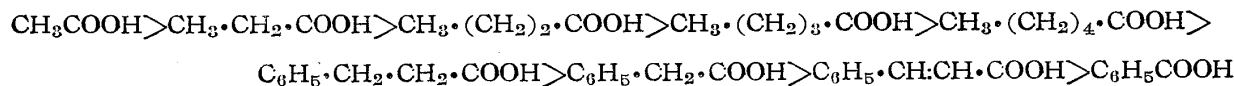
第8表： 転位反応に於ける残留エステルの量

エ ス テ ル 酸の炭素 数 (x)	エ ス テ ル 化 合 物	残 留 エ ス テ ル (y) ^{註8)}	
		実 験 値	計 算 値
2	CH ₃ •COOC ₆ H ₅	—	0
3	CH ₃ •CH ₂ •COOC ₆ H ₅	2	3
4	CH ₃ •(CH ₂) ₂ •COOC ₆ H ₅	12	12
5	CH ₃ •(CH ₂) ₃ •COOC ₆ H ₅	27	27
6	CH ₃ •(CH ₂) ₄ •COOC ₆ H ₅	47	48

最近 HF を用いて遊離カルボン酸とフェノール類よりオキシアセトフェノン類の合成、¹⁷⁾ (F₃C•CO)₂O, F₃C•COOH を用いるエステル化が研究されているが、¹⁸⁾ 何れも反応条件緩和である特徴を有し、この点本反応に類似している。又本研究中著者と無関係にアメリカにおいてカルボン酸、石炭酸及び PPA よりカルボン酸フェニルエステルの合成がなされた事¹⁹⁾を附記する。

結 論

PPA 存在下に於て (a) 遊離カルボン酸による石炭酸及びアニソールの直接アシル化反応並に (b) フェニルエステルの転位による間接アシル化反応をそれぞれ水浴上 5~30分加熱することによつて行い、4-ヒドロキシ-, 4-メトオキシアシロフェノン 類の合成反応を定量的に比較検討し、核置換反応は次の順に次第に困難になる事を明にした。



ポリリン酸存在のカルボン酸による新アシル化反応は既知の種々なアシル化反応に比較して実験装置と操作が簡単であり、製品の純度は高く、収率は一般に良好であり、反応が緩和でアルキル基の異性化、フェノールエーテルの開裂等の副反応が認められない等の特徴を有し、4-ヒドロキシ-及び4-メトオキシアシロフェノン類の新合成法として極めて適していることを確かめた。

註 1) 第3章で一定操作による反応成績体の分離を行い収率を定量的に比較研究した。

註 2) 理論的には 1/100 モルの脱水には n=2.5 の PPA 1.45g で充分である。

註 3) 第1章に用いた桂皮酸は樹脂化、着色等のため一定操作に従つて分離したそのままの状態では不純で収率の比較ができぬのでここには除外した。

註 4) PPA は溶媒としての役目も果す。

註 5) 原料石炭酸が混在すると考えられるが之等の条件では水蒸気蒸留留分中には殆んど石炭酸は存在せず無視し得る事を確かめた。

註 6) 水溶液中に於ける酸解離恒数は PPA 中では意味をなさないが酸の性質を表すよりどころとして考えた。

註 7) 第4表の一部

註 8) 第5表の一部

本研究は岐阜薬科大学大学院在学中薬化学教室において行つたもので、研究上多大の便宜を与えられた学長宮道悦男博士、研究中終始懇篤なる御指導、御鞭撻を賜つた主任教授中沢浩一博士、実験操作の一部を指導して戴いた松浦信講師に謹謝し、実験に助力された大学院学生馬場茂雄君に衷心より感謝する。

実 験 の 部

反応は 50cc~100cc の三角フラスコで行う。冷時反応ではガラス棒で内容をよく混和して密栓し、時々攪拌して室温に 24 時間保つ。熱時反応の時は、内容をよく混和してからガラス管附ゴム栓を施し、煮沸水浴上に熱する。この間フラスコを時々廻転して内容物を混和する。反応の規模は石炭酸 0.01~0.05 モル、計算量のカルボン酸及び両成分合計量の約 6 倍の PPA を加える。反応時間は 5~30 分程度、物質の種類、時間、温度に応じて内容物は一般に着色する。記録は次の順序で要項だけを記す。原料の処方、反応時間（熱：熱時反応、冷：冷時反応）、反応物の着色、水注加により析出した反応物の外観及び処理法、精製品の的外観（再結晶溶媒）、収量（収率）、恒数等。合成した化合物のうち既知のものは文献の方法で造つたものと比較してその一致を確かめ（記載は省略）（低融点の既知化合物を含む）、その他の化合物は分析に附し、尙性状を調べて確認した。

(1) 4-ヒドロキシアセトフェノン (I) 石炭酸 3.9g, 氷酢 3.0g, PPA 20g, 15分 (熱), 赤褐色粘稠液, 中性部 2.2g, 蒸留によつてエステル 1.6g, を得, フェノール部 (黒褐色) 2.5g, エーテル蒸発後結晶化した, 無色稜柱状晶 (エーテル-石油エーテル, 脱色炭) 1.8g, mp 107°.

(2) 4-ヒドロキシプロピオフェノン (II) プロピオン酸 3.0g, 石炭酸 4.0g, PPA 35g, 5分 (熱), 橙赤色, 無色稜柱状晶 (アルコール), 3.5g (58%), mp 147°.

(3) 4-ヒドロキシブチロフェノン (III) 酪酸 3.6g, 石炭酸 4.0g, PPA 35g, 5分 (熱), 橙色, 無色針状晶 (ベンゼン), 3.6g (54%), mp 92°.

(4) 4-ヒドロキシヴァレロフェノン (IV) 吉草酸 4.1g, 石炭酸 4.0g, PPA 35g, 15分 (熱), 橙色, 無色羽毛状晶 (ベンゼン-リグロイン), 3.3g (47%), mp 77°, $C_{11}H_{14}O_2$, 計算値 C 74.2, H 7.8, 実験値 C 74.1, H 8.1.

(5) 4-ヒドロキシカプロフェノン (V) カプロン酸及び石炭酸各 4.7g, PPA 35g, 20分 (熱) 橙赤色, 水で分解後エーテルにとり次に 5% KOH に転溶, 酸性にして析出せしむ. 無色鱗片状晶 (リグロイン), 3.1g (41%), mp 62°, $C_{12}H_{16}O_2$, 計算値 C 75.0, H 8.3, 実験値 C 75.4, H 8.5, S (セミカルバツオンの略, 以下同じ), 針状晶 (キシレン), mp 149°, $C_{13}H_{19}O_2N_3$, 計算値 N 16.9, 実験値 16.8.

(6) 4-ヒドロキシデソキシベンズイン (VI) フェニル酢酸 2.7g, 石炭酸 2.0g, PPA 30g, 15分 (熱), 淡黄色, 水で分解後上層に分離した油分中に結晶析出, 稜柱状晶 (ベンゼン), 1.2g (28%), mp 143°.

(7) 4-ヒドロキシ- β -フェニルプロピオフェノン (VII) ヒドロ桂皮酸 1.5g, 石炭酸 1.0g, PPA 15g, 15分 (熱), 暗黄色, 無色針状晶 (トルエン), 0.6g (27%), mp 74°.

(8) 4-ヒドロキシシンナモフェノン (VIII) a) PPA 法: 桂皮酸 3.0g, 石炭酸 2.0g, PPA 25g, 13分 (熱), 赤色, 赤色樹脂状, 黄色板状晶 (ベンゼン), 0.9g (20%), mp 172°. b) (I) 0.7g, C_6H_5CHO 0.6g をアルコール 10cc に溶し 40% KOH 4cc を加え, 50° に 20 時間放置後酸性にする. 0.4g, mp 171°.

(9) 4-メトキシアセトフェノン (IX) 氷酢 4.0g, アニソール 7.2g, PPA 70g, 35分 (熱), 暗赤褐

色，水で分解後エーテルに取り，10% K_2CO_3 ，次に水で洗い乾燥後減圧蒸溜〔以下 (XIII) まで同一操作〕，6.4g (64%)，mp 38°，bp₁₀ 127° $C_9H_{10}O_2$ ，計算値 C 72.0，H 6.7，実験値 C 72.3，H 6.9，S：無色針状晶（アルコール），mp 195°。

(10) 4-メトオキシプロピオフェノン (X) プロピオン酸 5.3g，アニソール 7.2g，PPA 75g，23分（熱），暗赤褐色，7.0g (64%) mp 27°，bp₁₁ 136°， $C_{10}H_{12}O_2$ ，計算値 C 73.2，H 7.3，実験値 73.0，H 7.1，S：無色針状晶（アルコール），mp 173°。

(11) 4-メトオキシブチロフェノン (XI) 酪酸 5.9g，アニソール 7.2g，PPA 75g，32分（熱），暗赤色，7.2g (60%)，mp 26°，bp₉ 144°， $C_{11}H_{14}O_2$ ，計算値 C 74.2，H 7.8，実験値 C 74.5，H 8.0，S：無色針状晶（トルエン），mp 176°， $C_{12}H_{17}O_2N_3$ ，計算値 N 17.9 実験値 18.1。

(12) 4-メトオキシヴァレロフェノン (XII) 吉草酸 6.8g，アニソール 7.2g，PPA 75g，20分（熱），赤色，9.2g (72%)，mp 28°，bp₁₂ 162°， $C_{12}H_{16}O_2$ ，計算値 C 75.0，H 8.3，実験値 C 75.3，H 8.5，S：無色針状晶（トルエン），mp 158°。

(13) 4-メトオキシカプロフェノン (XIII) カプロン酸 7.8g，アニソール 7.2g，PPA 75g，20分（熱），赤色 8.4g (61%)，mp 38°，bp₁₀ 165°， $C_{13}H_{18}O_2$ ，計算値 C 75.7，H 8.7，実験値 C 75.5，H 8.8，S：無色針状晶（キシレン），mp 122°， $C_{14}H_{21}O_2N_3$ ，計算値 N 16.0，実験値 N 16.1。

(14) 4-メトオキシデスオキシベンゾイン (XIV) a) PPA 法：フェニル酢酸 2.7g，アニソール 2.2g，PPA 30g，5分（熱），橙色，無色薄片状晶（アルコール），3.3g (73%)，mp 75°。b) フリーデルクラフツ反応：アニソール 4.0g， $AlCl_3$ 4.5g 及び CS_2 20cc の混合物中へ $C_6H_5CH_2COCl$ 5g を少量づつ加え（暗赤色溶液），水浴上に温め，HCl の発生が止んでから HCl で分解する。4.8g (66%)，mp 74°。

(15) デスオキシアニソイン (XVII) *p*-メトオキシフェニル酢酸 1.7g，石炭酸 1.2g，PPA 20g，5分（熱），橙黄色，無色針状晶（アルコール），1.9g (74%)，mp 110°。

(16) 3, 4, 2', 4', 6'-ペンタメトオキシデスオキシベンゾイン (XVIII) 2, 4, 6-トリメトオキシフェニル酢酸 (XIX) 2.3g，ペラトロール 2.0g，PPA 4.0g，5分（熱），暗赤色，無色針状晶（アルコール），1.9g (55%)，mp 143°。

(17) 4-メトオキシ- β -フェニルプロピオフェノン (XV) ヒドロ桂皮酸 1.5g，アニソール 1.1g，PPA 20g，10分（熱），赤色，無色薄片状晶（リグロイン），1.2g (50%)，mp 97°。

(18) 4-メトオキシシンナモフェノン (XVI) a) PPA 法：桂皮酸 5.0g，アニソール 3.8g，PPA 80g，15分（熱），暗赤色，黄褐色粘着性物質，無色稜柱状晶（ベンゼン），3.6g (45%)，mp 103°。b) (IX) 0.8g， C_6H_5CHO 0.6g をアルコール 10cc に溶し，50° に温めてから 40% KOH 4cc を加えると直に結晶泥となる。1.0g，mp 103°。

第3章の実験に於ける原料の処方，反応の実施法，反応物の処理等は本文に記載した。石炭酸とカルボン酸の PPA 反応による核置換体生成の1例を石炭酸とプロピオン酸の反応について記す。プロピオン酸 3g，石炭酸 3.8g，PPA 40g，反応物は濃赤色，4-ヒドロオキシプロピオフェノンは殆んど無色の板状晶 4.9g (81%)，mp 149°~150°，2-ヒドロオキシプロピオフェノンは半固化した淡黄色油状物 0.3g (5%)，黄色油状物のエステル 0.2g (3%)。

PPA 法に従つて新に製造したエステル類の収率を記す。プロピオン酸フェニルエステル (bp₁₀ 93°) 50%。

酪酸フェニルエステル (bp₁₁ 94°), 吉草酸フェニルエステル (bp₁₀ 104°) 55%, カプロン酸フェニルエステル (bp₁₃ 125°) 52%, フェニル酢酸フェニルエステル (bp₇ 185°) 67%, β-フェニルプロピオン酸フェニルエステル (bp₉ 176°) 80%.

酪酸フェニルエステルの PPA 転位の 1 例を記す. 酪酸フェニルエステル 6.6g 及び PPA 40g, 4-ヒドロキシブチロフェノンは無色細針状晶 mp 89~90°, 2.5g (45%), 2-ヒドロキシブチロフェノンは淡黄色油状物 0.7g (13%).

文 献

- 1) 小林, 品川: “化学の領域” **8**, 106 (1954)
- 2) H. R. Snyder, Frank X. Werber: J. A. C. S., **72**, 2962 (1950)
H. R. Snyder, Frank X. Werber: *ibid.*, **72**, 2665 (1950)
Richard Gilmore Jr., and W. J. Horten: *ibid.*, **73**, 1411 (1951)
Richard Gilmore Jr.: *ibid.*, **73**, 5879 (1951)
Pete Gardner, W. J. Horten, G. T. Thompson and R. R. Twelves: *ibid.*, **74** 5527 (1952)
H. Schmidt and M. Burger: *Helv. Chim. Acta.*, **35** 928 (1952)
Jod W. Campbell, R. Ginsig and H. Schmidt: *ibid.*, **36**, 1489 (1953)
John Koo, Tanathan L. and Hartwell: J. A. C. S., **75**, 1625 (1953)
John Koo: *ibid.*, **75**, 1889 (1953)
John Koo: *ibid.*, **75**, 1891 (1953)
Pete Gardner and W. J. Horton: *ibid.*, **74**, 4976 (1953)
Gene Nowlin: *ibid.*, **72**, 5754 (1952)
H. M. Kissman, D. W. Farroworth and B. Witkop: *ibid.*, **74**, 3948 (1952)
釘田 (博): 薬学研究 **25**, 111 (1953) (綜説)
- 3) E. C. Horning and V. L. Stromberg: J. A. C. S., **74**, 2680 (1952)
H. R. Snyder, C. T. Elston and D. B. Kellon: *ibid.*, **75**, 2014 (1953)
- 4) 中沢, 松浦: 薬学雑誌 **74**, 46 (1954)
- 5) 中沢, 松浦: *ibid.*, **74**, 69 (1954)
- 6) 中沢, 松浦, 楠田: *ibid.*, **74**, 495 (1954)
- 7) 中沢, 松浦, 馬場: *ibid.*, **74**, 498 (1954)
- 8) E. Ney: *Ber.*, **21**, 2450 (1888)
- 9) K. Freudenberg and M. Harder: *Ann.*, **451** 213 (1927)
- 10) 中沢, 楠田: 薬学雑誌 **75**, 257 (1955)
- 11) Fieser and Fieser: “Text Book of Organic Chemistry” 157 (1952)
- 12) Ralston and Bauer: J. Org. Chem., **5**, 169 (1940)
- 13) Coulthard, Marshall and Pymann: J. Chem. Soc., **1930**, 280
- 14) Baltzly and Bass: J. A. C. S., **55**, 4292 (1933)

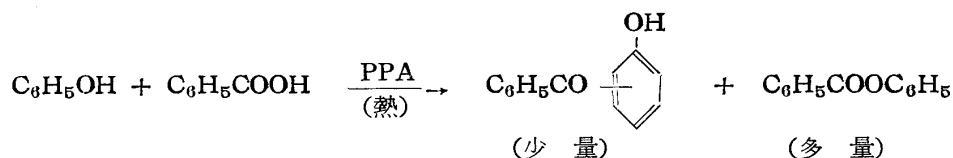
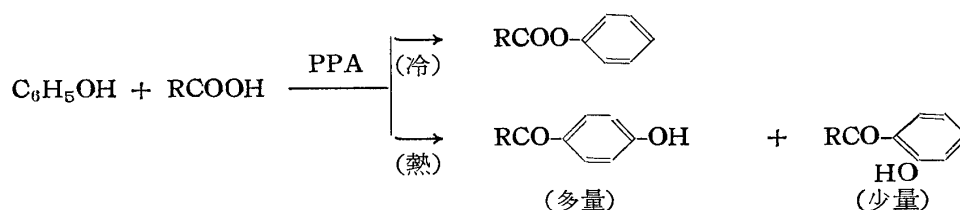
- 15) Stoughton: J. A. C. S., 57, 202 (1935)
 16) Rosenmund and Schnurr: Ann., 460, 56 (1928)
 17) O. Dann and G. Mylius: Ann., 587, 1 (1954)
 18) E. J. Bourne, M. Stacey, J. C. Tatlow and J. M. Tedder: J. Chem. Soc., 1949, 2976
 19) A. R. Bader and A. D. Kontowicz; J. A. C. S., 75, 5416 (note) (1953)

馬場茂雄*：ポリリン酸の存在における置換安息香酸による石炭酸のアシル化反応**

Shigeo Baba: Studies on the Acylation of Phenol by Means of Substituted Benzoic Acids in the Presence of Polyphosphoric Acid.

緒 言

フェノール化合物はポリリン酸 (PPA) 存在下に脂肪酸によつてアシル化され、冷時にはエステル、熱時には主に *p*-hydroxyacylophenone を、又 フェノールエーテルは熱時主に *p*-alkoxyacylophenone を生ずることが確められた。¹⁾ 然し石炭酸よりは安息香酸により熱時でも主にエステルが得られた。



安息香酸のこの特殊性を追求するため、安息香酸のベンゼン核の *o*-, *m*- 或いは *p*- 位に CH_3 , OH , OCH_3 , Cl 及び NO_2 の各置換基をもつた 15 種のモノ置換安息香酸について石炭酸に対する熱時のアシル化反応を研究した。

* 東京教育大学大学院学生

** 修士論文、本研究の一部は中沢、松浦、馬場：薬誌 74, 498 (1954), 中沢、馬場：同誌. 75, 378 (1955) に発表した。