

広瀬一雄：Monoxybenzochinon 類の合成とその抗菌性について（第1報）
Monoxyalkylbenzochinon の合成

Kazuo Hirose: Synthese von Monoxybenzochinonen und über ihre
Bakteriostatische Wirksamkeit. (1.Mitt.)
Über die Synthese von Monoxy-alkylbenzochinone.

1. Monoxy-alkylbenzochinon, eine äusserst unbeständige Verbindungsklasse, versagt für seine Bereitung die üblichen Reaktionsbedingungen und das ist die Ursache dazu, dass in dieser Verbindungsklasse der Spaltraum der Literatur vorhanden ist.

Ich habe diese schwer zugänglichen Verbindungen durch Oxydation von Alkylresorcinen mit Kalium Nitrosodisulfonat dargestellt (Fremysch-Salz). Aus den Untersuchungen der Kondensationsmitteln, die zur Darstellung der Acylresorcinen dienen, erklärt sich, dass Phosphoroxychlorid das günstigste ist.

(Received August 1, 1961)

Chinon 類の抗菌作用については天然および合成品について広汎な研究がなされてきたが、特に近年に至って抗癌性 Chinon 誘導体¹⁾の合成或は生体内で酸化、還元系に關与する Ubichinon²⁾の発見等と相俟って、その生物学的意義はいよいよ注目すべきものがある。著者等³⁾は Chinon 類の合成並びに化学構造と抗菌作用との關係を作用機序の一部を含めて追求してきたが、一般に Chinon 類は難溶性なるため往々その取扱いは困難であった。更に又薬剤の溶解性を高めて効力の発現促進乃至増強を計ることは往々有効な手段であるが、林⁴⁾もかかる期待のもとに Chinon 類の Sulfon 化並びに Bisulfite 化を試みた。しかしながらかえって効力の減退をきたしたと報じている。

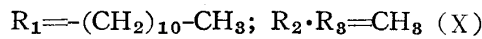
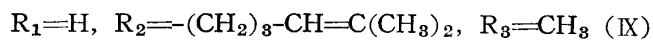
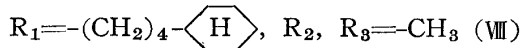
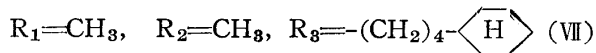
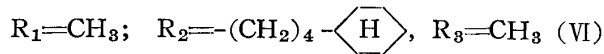
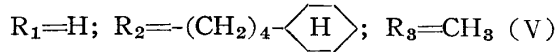
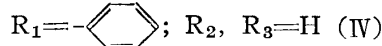
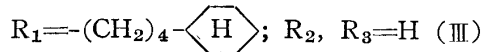
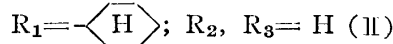
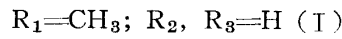
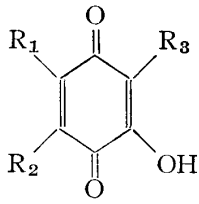
著者等³⁾は Chinon 核に親水性水酸基を導入することによって、2,5-Dioxy-benzochinon 誘導体を合成してこれらの抗菌力を検討した。しかしながらこれ等の Dioxy 体もかなり難溶性であり、唯化学構造と抗菌力の關係に若干の知見を加えるに止った。

今、Oxychinon と 2,5-Dioxychinon とを比較するに前者が格段と水溶性なること並びにその誘導体が極めて文献上の記載に乏しい事実に鑑みその代表的な 2-Oxy-5-alkylbenzochinon, 2-Oxy-5-arylbenzochinon の合成と抗菌作用について検討した。

2-Alkyl-5-Oxy-benzochinon 類の合成

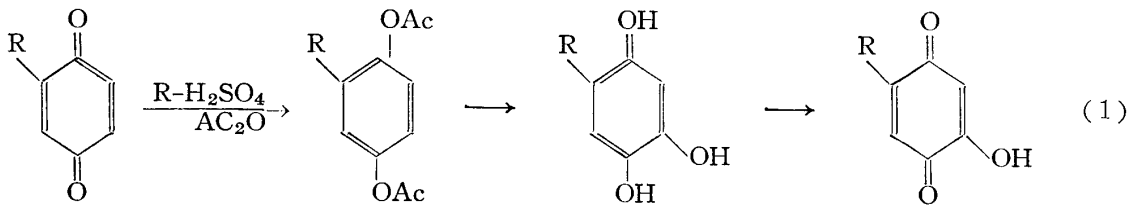
Monoxychinon 系化合物としては L. F. Fieser⁵⁾が Monoxynaphthochinon 類について詳細な研究を行いその合成法並びにマラリヤ原虫 Plasmodium に対する効力を論じているが、一般細菌類に対しては見るべき作用のないことを報じている。他方 Monoxybenzochinon 誘導体については、その構造が簡単であるにもかかわらず次の 10 種が知られているに過ぎない。

- 1) Spetersen, W. Gauss, Eurbschat: *Angew. Chem.* **67**, 217 (1955).
- 2) R. A. Monton: *Nature.* **182**, 1764 (1958).
- 3) 赤木, 広瀬, 渡辺, 小瀬: 本誌 No.4, 35 (1954)
赤木, 広瀬, 小瀬, 天野: 本誌 No.4, 41 (1954).
- 4) 林: 薬学4, 60 (1950).
- 5) L. F. Fieser: *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 3173 (1948).

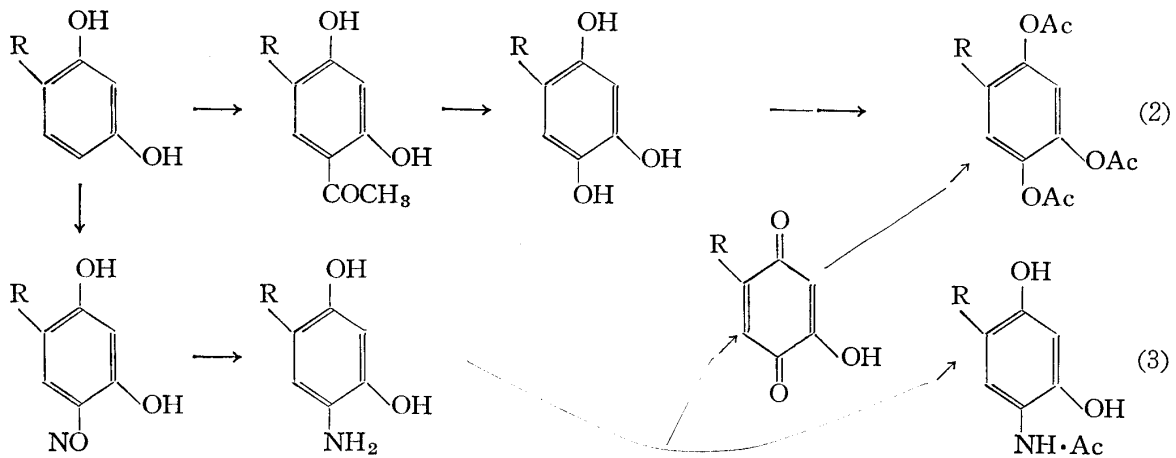


この内 Monoalkyl 化合物は (I)(II)(III) に留り, 又 Monoaryl 化合物 (IV) については水酸基の位置が未定のままである.

従来この種の化合物合成の常法と考えられているものは Thiele の反応⁶⁾が唯一のものであって, 原料ヒノン⁷⁾を濃硫酸中無水酢酸を反応させて Triacetat となし, 次いで Oxyhydrochinon に加水分解後, 酸化して目的の Monoxythionon に導く.



しかしながらこの反応において新しく導入される水酸基の位置は既存置換基の種類⁷⁾並びに立体障害⁸⁾等により必ずしもそのパラ位に入るとは限らない.



6) J. Thiele, E. Winter: Ann. **311**, 314 (1900).

7) H. Raistrick: Chem. & Ind. **16**, 293 (1938).

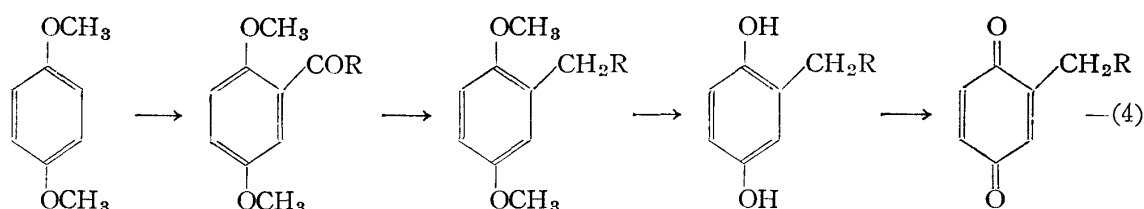
8) H. Erdtmann, A. León: Anales. soc. españ. fis. quim. **32**, 614 (1934).

W. M. McLamore⁹⁾ も Thiele 反応によって Monoxybenzochinon 体((1)式においてR= $\langle \text{H} \rangle$ (II)並びにR= $\langle (\text{CH}_2)_4 \rangle$ (III))を得たが、その構造は(2)式、(3)式で示されるように4-Cyclohexylresorcin,並びに4-(ω -Cyclo-hexylbutyl)-resorcin から出発して得られる、2-Oxy-5-Cyclohexyl-benzochinon, 2-Oxy-5-(ω -Cyclohexylbutyl)-benzochinon と(1)式から得たものとがそれぞれ一致することにより確かめた。

このように Monoalkylbenzochinon における Thiele 反応においては水酸基の入る位置はアルキル基に対してパラ位であることが大凡推定はされるものの、なお個々についてその解決が必ずしも容易でない構造上の疑惑を残す。

また本法の難点は単に構造上の問題に留らず原料ヒノンの製造、或は又 Triacetat の目的化合物への処理などの点にも見られる。

一般的に適用し得る原料ヒノンの製造法としては(4)式に示したように Hydrochinondimethyläther をアチル化、次いで Clemmensen 還元して Alkylhydrochinondimethyläther とし、これを常法により脱メチルした後酸化して Alkylchinon とする。



この際脱メチルの煩を避ける目的で文献例¹⁰⁾にしたがい塩化亜鉛¹¹⁾を触媒とし直接 Hydrochinon のアチル化を試みたが、結果は多量のタール状物質を生じ、収量も標品製造の域を出ず到底製造実験の要求を満すものでなかった。

またH. Oelschläger¹²⁾は三弗化ホウ素を縮合剤として2価フェノールを核アチル化するに当り、レゾルシン、ブレンツカテヒンに比べ、ヒドロヒノンが著しく反応に抵抗性を示すことを報じている。還換基の指向性よりこれは当然であり、Hydrochinondimethyläther についてもまた同様である。即ち(4)式における第一工程のアチル化は可成困難であり、収量も脂肪酸が高級となるにしたがい著しく減少する。

なお(1)式における Triacetat のけん化並びに酸化は多価フェノール取扱上の通性として窒素气流中の処理、或は適当な酸化剤により厳密な条件下で行う必要がある。例えば根幹化合物と目される Oxybenzochinon は Oxyhydrochinon を無水エーテル中酸化銀で酸化して製せられ、水性液中の酸化法では得られない。また生成ヒノンは不安定であって長期保存中分解してタール状物質に変わる。Oxybenzochinon のこのような性状にもとづく製造乃至取扱上の困難は大なり小なりその Monoalkyl 誘導体にも見られるものである。このことは例えば前記 W. M. McLamore の構造決定反応にしても(2)式の生成物を利用せず別に宇遠な(3)式の反応によってヒノン体を得ていることから容易にうかがわれる。

要するにこの種の化合物が文献の間隙をなしているのは以上の諸点によるものと考えられる。

9) W. M. McLamore: J. Am. Chem. Soc. **73**, 2225 (1951).

10) Nencki Schmid: J. pr[2]**23**, 546.

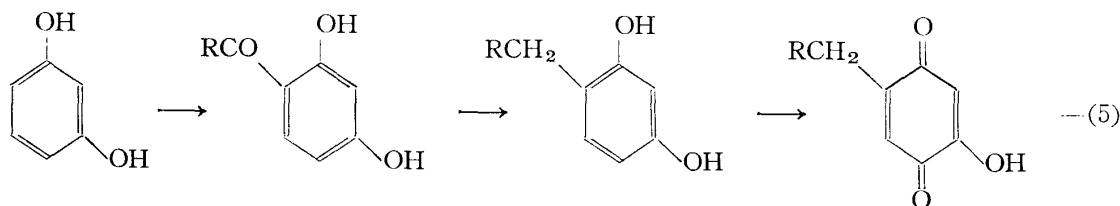
11) 朝比奈, 安江: Chem. Ber. **69**, 647 (1936).

12) H. Oelschläger: Arch. Pharm. **288**, 103 (1953).

2-Alkyl-5-Oxybenzochinon 類新合成法

¹³⁾ H. J. Teuber はフェノール類に Kalium Nitrosodisulfanat, $\text{ON}(\text{SO}_3\text{K})_2$ (以下 Fremy's Salz; F. S. と称す) を作用せしめるときはそのパラ位に水酸基以外の置換基を含め場合専ら p-chinon 体を生成することを報じている. よって 4-Alkylresorcin にこの反応を適用したならば一挙に 2-Oxy-5-alkylbenzochinon 類を得るものと予想して実験を行い良好な成績を収めることが出来た.

即ちレゾルチンをアチル化して Resacylophenon としこれを Clemmensen 還元後 F. S. 酸化して直ちに目的物を得ることができた.



レゾルチンのアチル化は前述の通り反応はその4-位が活性に富むために順調に行われるが、就中ポリリン酸を縮合剤とする中沢法¹⁴⁾により緩和な条件下短時間に行われ生成物の処理も容易である. しかしながら本法は少量のレゾルチンを処理するのに大量のポリリン酸を要し、且つ反応条件の制約に阻まれ大量能率的に処理出来ない.

¹⁵⁾ J. Klosa はかつて芳香族アミノのアチル化に際しオキシ塩化リンがすぐれた触媒能を示すことを報じたが、彼はその際フェノール類においてはエステル化も、その他反応縮合物の生成も認めなかったと述べている. 然るに著者は α -ナフトールをオキシ塩化リンの存在下脂肪酸と反応せしめて容易に核アチル化物 (2-Acyl-4-Acyl- α -naphthol)^{※)}を得た経験に基づきレゾルチンについてもこの方法を試みた.

即ちオキシ塩化リンの存在下にレゾルチンと脂肪酸を耐圧壺中1時間 140~145° に加熱反応せしめ好収量で 4-Resacetophenon, 4-Respropiofenon および 4-Resbutylophenon を得ることができた.

但し著者の方法によってもポリリン酸法によるにしても高級脂肪酸にあつては反応物の精製が困難であつたのでイソ吉草酸, n-カプロン酸等においては鶴田法¹⁶⁾により塩化亜鉛によって縮合せた.

さて (5) 式の最後の工程, 即ちここに得た Resacylophenon を還元して得られる 4-Alkylresorcin の酸化に当つては若干の考慮が払われなければならない.

由来 F. S. 酸化の反応例では生成物が直ちに沈殿析出する場合が大多数であつて、従つてこれらについては生成物の分解乃至二次反応を蒙る危険は極めて少ない. 然るにここで取扱つた 2-Oxy-5-alkylbenzochinon 類は反応液にかなりよく溶解し、特に低級アルキル誘導体にあつては寒剤中に冷却しても析出しない. また反応液をクロロホルムで抽出して得られるものは茶褐色タール状を呈し、種々溶媒を選んでこのものの再結晶を試みたが不成功に終つた. また反応液を長時間冷却して析出する茶褐色沈殿物は最早目的物と著しく性状を異にしている. このような生成ヒノン分離の困難は、一方においてヒノン類がアミン類と極めて反応性に富むこと、他方においては F. S. より反応成績体として Imidodisulfonat, Hydroxylamin-disulfonat 等のアミン類を生成すること (後記式(6) 参照) とを思い合せ、目的のヒノンが一旦生成後さらに二次反応を受けるためと推察される.

著者はこのような障るを避けるため次のような措置をとり目的を達することが出来た.

13) H. J. Teuber: Chem. Ber. **86**, 1038 (1953).

14) 中沢浩一: 薬学雑誌 **74**, 495 (1954).

15) J. Hlosa: Arch. Pharm. **286**, 253 (1953).

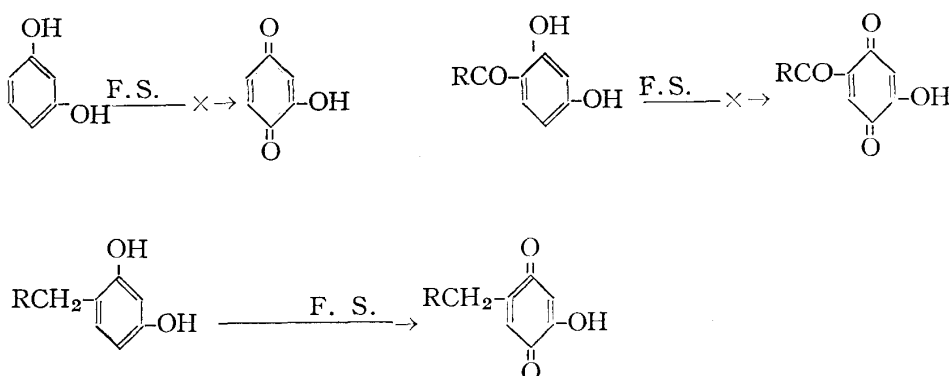
16) 鶴田: 薬学研究 **203**, 56 (1948).

※) 著者: 未発表

即ち F. S. による酸化反応の経過はその特徴的なラジカル, 紫色の褪色によって容易に察知出来るので丁度計算量の酸化剤が消費し尽された頃を見計い (氷冷下ではアルキレゾルチンの場合反応物混和後 15~20 分) 5 倍稀釈の硫酸を加えて反応液を強酸性とする. このようにすれば反応液は長くヒノンに基づく黄金色を保ち, またそのクロホルム抽出物は溶媒の留去後直ちに結晶性に固化し, 容易に再結晶することができた.

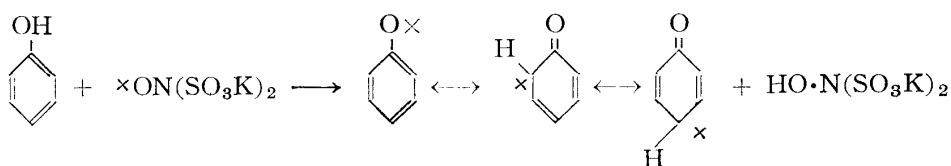
かようにして 2-Oxy-5-äthylbenzochinon, 2-Oxy-5-n-propylbenzochinon, 2-Oxy-5-n-butylbenzochinon, 2-Oxy-5-iso-amylbenzochinon, 2-Oxy-5-n-hexylbenzochinon を, またこれを無水酢酸と亜鉛末により還元アセチル化してそれぞれ対応する 2-Oxy-5-alkylhydrochinontriacetat を得た. これらは何れも新化合物でありまた採用した合成法に基づき記載構造に疑問を残さない.

なお Resacylophenon に F. S. を作用して 2-Oxy-5-acylbenzochinon を得んとする試みは, このものが 4-Alkylresorcin と同様パラ空位にも係らず原料回収に止った. 別にまた H. Teuber¹⁷⁾ は レゾルチン自身に F. S. を作用させた場合酸化剤の消費を認めるにも係らず Oxybenzochinon を得ることができなかった. このように本合成法の出発原料たるレゾルチン, 中間体である Resacylophenon から共に対応ヒノン体が得られず Alkylresoscin に至って始めて順調なヒノンへの酸化をみることは F. S. 酸化反応と化学構造との間に興味ある問題を提起するものといわねばならない.

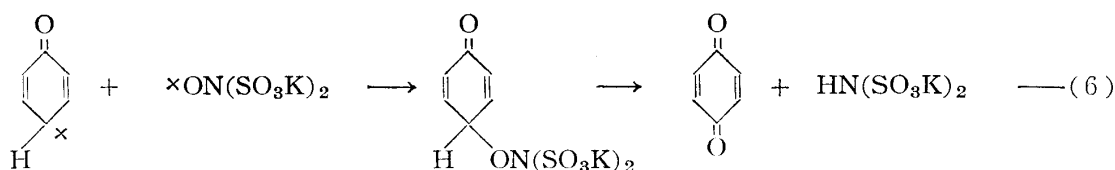


レゾルチンにおいては酸化剤の消費からうかがわれるように Oxybenzochinon の生成はあってもこれが前に述べたように極めて不安定なため, その単離が不能なのである. これに反し Resacylophenon にあっては F. S. の消費がなく酸化反応は全然進行をみない.

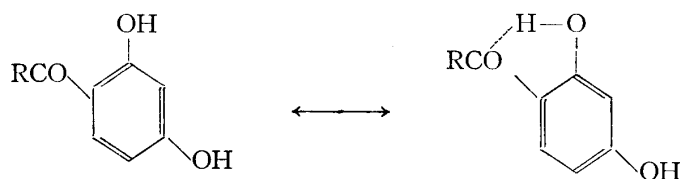
元来 F. S. 酸化の機構はフェノールがまず Aroxyl-Radikal に酸化され, 次いでこれが Ketomethyl Radikal に転位した後第 2 分子の F. S. を附加し, 続いて Imidodisulfonat を脱離してヒノン体を生成するものとされている.



17) H. J. Teuber: Chem. Ber. **86**, 1034 (1953).



従って Resacylophenon が F. S. 酸化に抵抗するのは Carbonyl に隣接する水酸基の水素原子がキレート環¹⁸⁾形成により Carbonyl 酸素原子とも結合を要求されているため分子内の固着を強め、その結果 (6) 式第1段の Aroxyl-Rodikal 生成を妨げているためと推察する。



実験の部

A. 2-Oxy-5-alkylbenzoquinon の合成

オキシ塩化燐法による Resacylophenon の合成

(1) Resacetophenon;

レゾルチン 10 g 醋酸 20 g を耐圧ビンに入れ加熱溶解し冷後オキシ塩化燐 4.8 g (レゾルチン 1 モルに対しオキシ塩化燐 $\frac{1}{3}$ モル) を入れよく混和密封後油浴にて 140~150° に保ち 1 時間加熱する。冷後赤褐色油状物を冷水に投ずると橙黄色の沈澱を生ず。沈澱を濾取乾燥後ベンゾールより再結晶す。得量 7.5 g, 収率 54.2%, 淡黄色稜柱晶 Schmp. 142°

(2) Respropiophenon;

レゾルチン 10 g n-プロピオン酸 20 g を耐圧ビンに入れ加熱溶解し冷後オキシ塩化燐 4.8 g を入れよく混和密封後、油浴にて 140~150° に保ち 1 時間加熱する。冷後赤褐色油状物を水でよく洗滌し油状物を分取、水層を醋酸エチルで抽出、醋酸エチル層を油状物に合し無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、醋酸エチルを溜去し減圧蒸留する。Sdp. 158~164°/4~5 mm 留出物は白色結晶性に固化する。得量 10.5 g, 収率 69.5% ベンゾールより再結晶すれば白色針状晶を得る。Schmp. 100~101°.

(3) Resbutylophenon

レゾルチン 10 g, n 酪酸 20 g を耐圧ビンに入れ加熱溶解し冷後オキシ塩化燐 4.8 g を入れよく混和、密封後油浴にて 140~150° に保ち 1 時間加熱する。冷後赤褐色油状物を水でよく洗滌し油状物を分取、水層をベンゾールで抽出、ベンゾール層を油状物に合し無水硝酸ナトリウムにて乾燥後ベンゾールを溜去し減圧蒸留する。Sdp. 184~187°/6 mm 留出物は白色結晶性に固化する。得量 11 g, 収率 66.7%, リグロインより再結晶すれば白色鱗片晶を得る。Schmp. 68~70°.

以上によって得た Resacylophenon を常法によって Clemmensen 還元しそれぞれ対応する 4-Äthylresorcin,

18) A. R. L. Dohme, Edward, H. et al: J. Am. Chem. Soc. **48**, 1692 (1926).

4-n-Propylresorcin, 4-u-Butylresorcin を得た.

B. 2-Oxy-5-alkylbenzochinon の合成

(4) 2-Oxy-5-äthylbenzochinon

4-Äthylresorcin 552mg (0.004モル) をメタノール 40cc に溶解し, 別に Kalium nitroso disulfonat NO (SO₃K)₂ (以下 Fremy's Salz: F. S. と称す) 2.14 g (0.008 モル) を水 140cc に M/6 第一磷酸カリウム液 40cc を加えた溶液に溶解する. この F. S. 溶液を氷水中で冷却した後, 4-Äthylresorcin 溶液に振盪しながら徐々に注加する. 加え終ったならば再び氷水中に冷却する. 反応液は次第に橙赤褐色を帯び約 20 分後には F. S. 特有の堇紫色がなくなる. この時稀硫酸 (1 : 4) 10cc を加えて一度振盪すれば反応液は黄金色に変る. この液をクロロホルム 30cc で 3 回抽出し, クロロホルム抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後, クロロホルムを減圧留去すれば橙黄褐色の結晶塊を得る. 石油エーテルにて再結晶すれば淡黄色針状晶 350mg を得る. Schmp. 86~88° 収率 57.6%.

$C_8H_8O_3$	計算値	C 63.15	H 5.30
	分析値	C 63.72	H 5.57

(5) 2-Oxy-5-n-propylbenzochinon

4-n-Propylresorcin 608mg (0.004 モル), メタノール 40cc F. S. 2.45 g (0.008モル), M/6 第 1 磷酸カリウム液 40cc, 水 140cc, 稀硫酸 (1 : 4) 10cc クロロホルム 90cc を用い(4)と同様処理. 石油エーテルから再結晶すれば橙黄色葉状晶 380mg を得る. Schmp. 63~64° 収率 57.6%.

$C_9H_{10}O_3$	計算値	C 65.05	H 6.07
	分析値	C 64.78	H 5.89

(6) 2-Oxy-5-n-butylbenzochinon

4-n-Butylresorcin 664mg (0.004モル) をメタノール 40cc に溶解し, 別に F. S. 2.14 g (0.008 モル) を水 140cc に M/6 第 1 磷酸カリウム液 40cc を加えた溶液に溶解する. この F. S. 溶液を氷水中で冷却後 n-Butylresorcin 溶液に振盪しながら徐々に注加する. 加え終ったならば再び氷水中に冷却する. 次第に黄色沈澱を析出し反応液は橙褐色を帯びる. 20分後この液に稀硫酸 (1 : 4) 10cc を加え振盪すれば反応液は黄金色となり, これを寒剤中で 30 分間冷却沈澱を十分に析出せしめた後, 黄色沈澱を濾取乾燥, 石油エーテルにて再結晶すれば橙黄色稜柱晶 200mg を得る. 更に反応濾液をクロロホルム 30cc で 3 回抽出, クロロホルム抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後, クロロホルムを減圧留去し析出せる橙褐色結晶塊を石油エーテルにて再結晶すれば橙黄色稜柱晶 190mg を得る. Schmp. 80~82° 収率 54.2%

$C_{10}H_{12}O_3$	計算値	C 66.65	H 6.71
	分析値	C 66.77	H 6.85

(7) 2-Oxy-5-iso-amylbenzochinon

4-iso-Amylresorcin (鶴田法により塩化亜鉛を用いレゾルチンとイソ吉草酸から製した Res-iso-valerophenon を Clemmensen 還元して得た) 720mg (0.004 モル) をメタノール 40cc に溶解し, 別に F. S. 2.14 g (0.008 モル) を水 140cc に M/6 第 1 磷酸カリウム液 40cc を加えた溶液に溶解する. この F. S. 溶液を氷水中で冷却する. 次第に黄色沈澱を析出し反応液は稀薄は橙褐色となり, 20 分後稀硫酸 (1 : 4) 10cc を加え振盪すれば反応液は薄い黄色となる. これを寒剤中に 30 分間冷却結晶を十分に析出せしめた後, 黄色沈澱を濾取乾燥後石油エーテルにて再結晶すれば橙黄色針状晶 460mg を得る. Schmp. 108~109° 収率 59.3%

$C_{11}H_{14}O_3$	計算値	C 68.02	H 7.27
	分析値	C 68.25	H 7.13

(8) 2-Oxy-5-n-hexylbenzochinon

4-n-Hexylresorcin (鶴田法により塩化亜鉛を用いレゾルチンと n-カプロン酸から製した Res-n-caproylophenon を Clemmensen 還元して得た) 776mg (0.004モル) メタノール 40cc, F. S. 2.45g (0.008モル) M/6 第1 燐酸カリウム液 40cc, 水 140cc, 稀硫酸 (9 : 4) 10ccを用い, と同様処理. 石油エーテルから再結晶すれば橙黄色稜柱晶 480mg を得る. Schmp. 91~93° 収率 57.7%.

$C_{12}H_{16}O_3$	計算値	C 69.21	H 7.74
	分析値	C 69.36	H 7.67

C. 2-Oxy-5-alkylhydrochinontriacetat の合成**(9) 2-Oxy-5-äthylhydrochinontriacetat**

2-Oxy-5-äthylbenzochinon 0.5g を無水醋酸 14cc に溶解し亜鉛末 1.3g を加え 2~3 時間還流すれば原料 Chinon を色は殆んどなくなる. 更に亜鉛末 0.2g を追加し 1 時間還流すれば全く無色澄明液となる. 冷後亜鉛を濾別し濾液を氷水中に投じ攪拌すれば白色結晶を析出する. 濾取乾燥, アルコールより再結晶すれば白色針状晶 0.74g を得る. Schmp 112~114° 収率 80.3%.

$C_{14}H_{16}O_6$	計算値	C 59.99	H 5.75
	分析値	C 60.14	H 5.55

(10) 2-Oxy-5-n-propylhydrochinontriacetat

2-Oxy-5-n-propylbenzochinon 0.5g 無水醋酸 14cc, 亜鉛末 1.5g を用い (9) と同様処理. アルコールより再結晶処理すれば白色針状晶 0.75g を得る. Schmp. 105~106° 収率 84.7%

$C_{15}H_{18}O_6$	計算値	C 61.21	H 6.17
	分析値	C 61.47	H 6.12

(11) 2-Oxy-5-n-butylhydrochinontriacetat

2-Oxy-5-n-butylbenzochinon 0.5g, 無水醋酸 14cc, 亜鉛末 1.5g を用い (9) と同様処理. 稀アルコールより再結晶すれば白色針状晶 0.72g を得る. Schmp. 62~64° 収率 84.2%

$C_{16}H_{20}O_6$	計算値	C 62.32	H 6.54
	分析値	C 62.54	H 6.30

(12) 2-Oxy-5-iso-amylhydrochinontriacetat

2-Oxy-5-iso-amylbenzochinon 0.5g, 無水醋酸 14cc, 亜鉛末 1.5g を用い (9) と同様処理. アルコールより再結晶すれば白色針状晶 0.75g を得る. Schmp. 95~97° 収率 90.4%

$C_{17}H_{22}O_6$	計算値	C 63.34	H 6.88
	分析値	C 63.39	H 6.80

(13) 2-Oxy-5-n-hexylhydrochinontriacetat

2-Oxy-5-n-hexylbenzochinon 0.5g, 無水醋酸 14cc, 亜鉛末 1.5g を用い (9) と同様に処理. 稀アルコールより再結晶すれば白色針状晶 0.69g を得る. Schmp. 54~6° 収率 85.5%

$C_{18}H_{24}O_6$	計算値	C 64.27	H 7.19
	分析値	C 64.43	H 7.07

終始御鞭達激功を賜った本学宮道学長ならばに研究に協力を頂いた衛生化学教室の各位に深謝致します。