

広瀬一雄: Monoxybenzochinon 類の合成とその抗菌性について (第2報)

2-Oxy-5-arylbenzochinon 類の合成

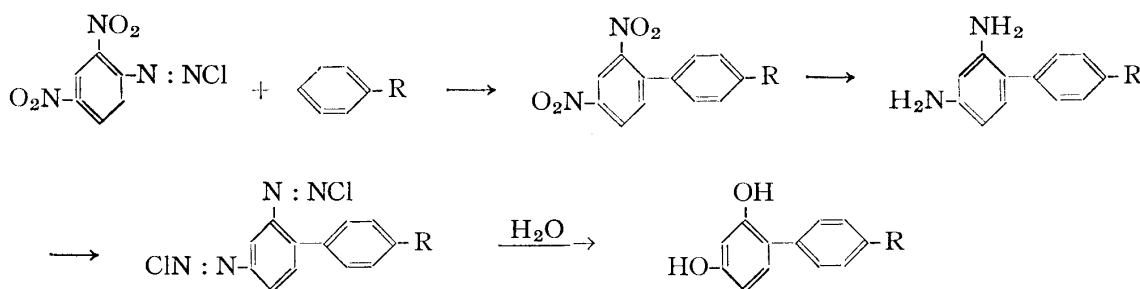
Kazuo Hirose: Synthese von Monoxybenzochinone und über ihre bakteriostatische Wirksamkeit. (2.Mitt.)

Über die Synthese von Monoxy-arylbenzochinone.

Monoxy-arylbenzochinone sind etwas beständiger als seine Alkyl-analoga und lässt sich durch Thielesche Reaktion erhalten. Dabei aber verknüpft diese Methode mit der konstitutionellen Frage des gewonnenen Produkts, wie dies beim Monoxy-phenylchinon der Fall ist. Man hat die Frage gewissermassen auf einer eigentlich einwandfreien Weise der Synthese gelöst. Bei der Thieleschen Reaktion erklärte sich auch, dass mit Perchlorsäure das beste Resultat erzielt wird.

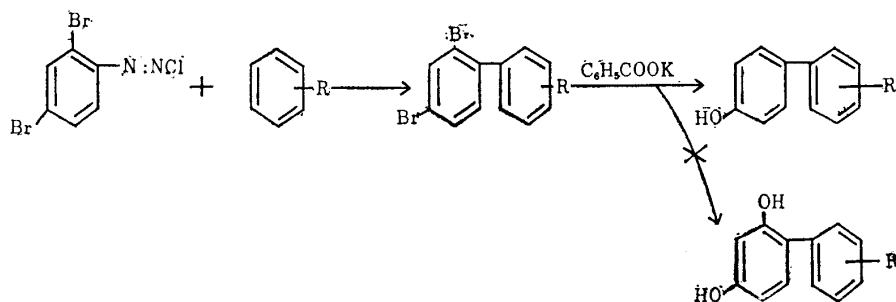
(Received August 1, 1961)

Monoxyarylbenzochinon 類を第1報 Alkyl 同族体に準じて F. S 酸化によって得ようとするれば原料化合物としての4-Arylresorcin 製造の困難に逢着する. 即ちこのものの確実にしてかなり適用の普遍性を具える合成法として知られているものは2,4-Dinitroanilin を芳香核にジアゾ縮合せしめた後ニトロ基をアミノ基に還元, 次いで水酸基に転ずる方法である.



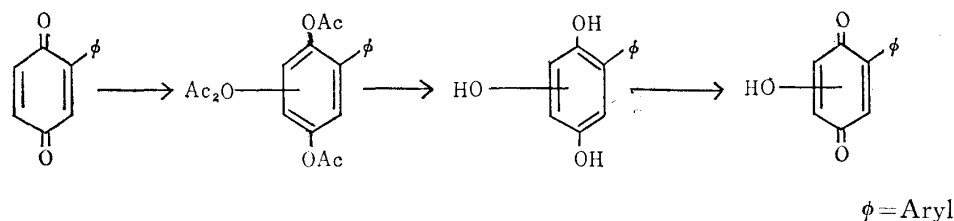
本法は反応工程が長いばかりでなく, 第1段のジアゾ縮合反応は2,4-Dinitrobiphenyl の製造例からもみられるように極めて低収量であり, 更にそれに続くアミノ基を水酸基に導く過程も一般に能率の悪い反応である.

よって L. M. Suter, P. G. Smith 等¹⁾もこの困難を回避せんとして核ブrom原子の置換により Arylresorcin を得んとしたが反応は意外の方向に外れて失敗に終わった.



1) L. M. Suter, P. G. Smith: J. Am. Chem. Soc. 61, 166 (1939).

即ち安息香酸カリウムを触媒としてブrom原子を水酸基に置換せんとすればレゾルチン誘導体は得られずして p-Oxybiphenyl 体となる。以上により著者は最も容易な Thiele 反応に基く合成法によることとした。



幸い Monooxychinon 類の安定度は Oxybenzochinon, 2-Oxy-5-alkylbenzochinon 2-Oxy-5-arylbenzochinon の順に増大する。したがって Arylchinon の場合は前報における Alkylchinon の場合に反して Triacetat からのけん化, 続いてヒノン体への酸化等は決して困難な反応ではない。

唯 Thiele 反応においては前に述べたように新たに導入される水酸基の位置に関して構造上の疑問が随伴するので, この点について若干の解明を遂げた。

2-Oxy-5-arylbenzochinon の合成

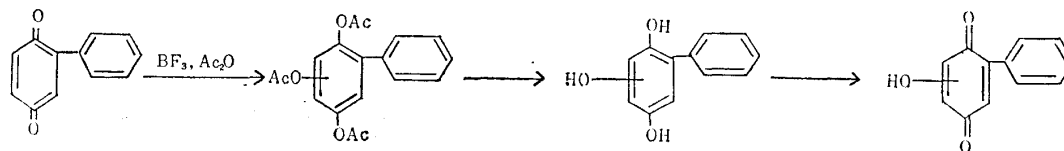
1. Monoarylbenzochinon の合成;

原料物質たる Monoarylbenzochinon の合成は Günter²⁾ により始めて Benzochinon と芳香族ジアゾニウム塩との縮合によってなされたが浅野³⁾ も指摘しているように反応条件の調節は決して容易ではない。このため赤木著者ら⁴⁾ は Arylacetonitroso 化合物をもってジアゾニウム塩に代えてかなり実験条件の調節を容易にし収量の向上を計ることができた。しかしながらその後 K. S. Himmelschmidt⁵⁾ は o-Chlorbenzoldiazoniumchlorid と Benzochinon の縮合において, 反応を炭酸水素ナトリウムの存在下, 水性液中で行い著しく好収量をあげた。

著者も Günter 法の改良法と目されるこの反応条件を Anilin, p-Toluidin p-Chloranilin 等のジアゾニウム塩と Benzochinon との反応に適用し従来の方法に比し格段の好成績を得た。

2. Thiele 反応に就て

Monoarylbenzochinon についての数すくない Thiele 反応の例として L. F. Fieser⁶⁾ の研究がある。彼は Phenylbenzochinon に三弗化ホウ素の触媒下, 無水酢酸を作用して Oxyphenylhydrochinontriacetat を得た。然しながら新しくここに入った Acetoxy 基の位置, したがってこれから導かれた Oxyphenylbenzochinon の水酸基の位置については, 未解決のまま今日に至っている。



2) Günter: A. P. 1735432.

3) 浅野, 亀田: 薬学雑誌 62, 199 (1942).

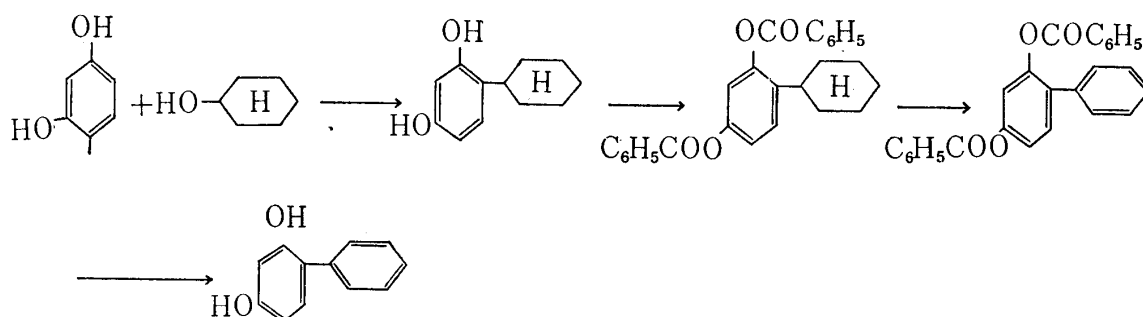
4) 赤木, 広瀬: 薬学雑誌 57, 768 (1939).

5) K. Schimmelschmidt: A. 566, 184 (1950).

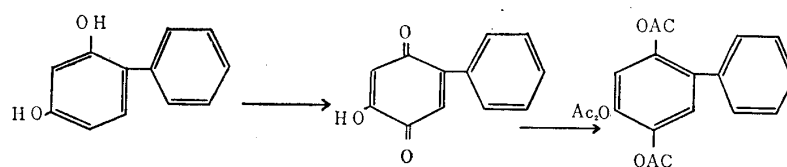
6) L. F. Fieser et al: J. Am. Chem. Soc. 70, 3151, 3156 (1948).

著者は L. F. Fieser の本反応に就て構造の問題を追求し、一方触媒の吟味を加えた。まず三弗化ホウ素の代りに従来の濃硫酸を使用して L. F. Fieser の収量報告の 40% を上回る 50~60% の収率をあげることができた。また最近 H. Burton P. F. G. Prail⁷⁾ らは Benzochinon, Toluchinon 等に対する Thiale 反応に 72% 過塩素酸を用いて好成績を報じている。これに基き著者は市販の 60% 過塩素酸によって反応を試み、これが充分触媒能を示すことを確めた。即ち濃硫酸による場合は一昼夜の反応時間を要するに対し、反応時間は僅々 30 分間で足り、収率も 80% 前後に達せしめることができた。

次に (8) 式にしたがってこの Triacetat より得られる Oxychinon の構造を決定するために別の反応経路により本 Chinon の合成を行った。即ち M. Suter, P. G. Smith⁶⁾ の方法により 85% 磷酸によってレゾルチンと Cyclohexanol を縮合して得られる 4-Cyclohexyl-resorcin の水酸基をベンゾイル化して保護した後硫酸酸化により Cyclohexyl 基を芳香化、次いで脱ベンゾイルすれば 4-Phenylresorcin が得られる。



ここに得られた Phenylresorcin を F.S 酸化して 2-Oxy-5-phenylbenzochinon を、またこれを還元アセチル化して 2-oxy-5-phenylhydrochinontriacetat を得た。



ここに得た Chinon および Triacetat はその合成法に基き記載構造に疑問はなく、且つこれらを Thiele の反応によって得られるそれぞれの対応化合物と混融するに融点の降下を見なかった。よって L. F. Fieser が Phenylbenzochinon より Thiele 反応を経て得たものは 2-Oxy-5-phenylbenzochinon である。

著者が更に p-Tolyl-benzochinon, p-chlorphenyl-benzochinon から Thiele 反応によって得たものも恐らくそれぞれ 2-Oxy-5-tolylhydrochinontriacetat, 2-Oxy-5-Cp-chlor-phenyl)hydrochinontriacetat であり、またこれらより得られる Chinon はそれぞれ 2-Oxy-5-tolylbenzochinon, 2-Oxy-5-(p-chlorphenyl)-benzochinon と推定する。これらはいずれも新化合物である。

実 験 の 部

7) H. Burton: P. F. G. Prail: J. Chem. Soc. 755 (1952).

2-Oxy-5-arylhydrochinontriacetat:**(14) 2-Oxy-5-phenylhydrochinontriacetat**

a) 濃硫酸法

2-Phenylbenzochinon 3g を濃硫酸 0.3cc を含む冷無水醋酸 90cc に加え溶解し、1 昼夜室温に放置後、氷水中に投げ攪拌すれば帯黄白色の結晶塊が析出する。濾取乾燥。メタノールより再結晶すれば白色針状晶 3.3g を得る。Schmp 141~142.5° 収率 61.7%

| | | | |
|-------------------|-----|---------|--------|
| $C_{18}H_{16}O_6$ | 計算値 | C 65.85 | H 4.91 |
| | 分析値 | C 65.77 | H 4.92 |

b) 60% 過塩素酸法

2-Phenylbenzochinon 2g を無水醋酸 100cc に溶解し 60% 過塩素酸 0.1cc を 20° 以下に保ちながら徐々に加え室温にて 30 分間放置後、氷水中に投ずれば淡黄色結晶塊が析出する。濾取乾燥後、メタノールより再結晶すれば白色針状晶 3.0g を得る。Schmp 141~142.5° 収率 84.1% (14) a) で合成した化合物と混融試験の結果融点降下を認めない。

(15) 2-Oxy-5-(p-tolyl)-hydrochinontriacetat

a) 濃硫酸法

p-Tolylbenzochinon 2g を濃硫酸 0.2cc を含む冷無水醋酸 60cc に加え溶解し、1 昼夜室温に放置後、氷水中に投げ攪拌すれば淡黄色油状物が析出する。油状物をエーテルにて抽出しエーテル抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後エーテルを留去、リグロインを加え放置すると白色結晶となる。これを濾取しアルコールより再結晶すれば白色稜柱晶 2g を得る。Schmp 127~128° 収率 58.1%

| | | | |
|-------------------|-----|---------|--------|
| $C_{19}H_{18}O_6$ | 計算値 | C 66.66 | H 5.30 |
| | 分析値 | C 66.43 | H 5.33 |

b) 60% 過塩素酸法

p-Tolylbenzochinon 2g, 無水醋酸 100cc 60% 過塩素酸 0.1cc を用い(14)の(b)と同様処理。アルコールより再結晶すれば白色稜柱晶 27g を得る。Schmp 127~128° 収率 78.5%

(15)の(a)で合成した化合物と混融試験の結果融点降下を認めない。

(16) 2-Oxy-5-(p-chlorphenyl)-hydrochinontriacetat

a) 濃硫酸法

p-Chlorphenylbenzochinon 2g, 濃硫酸 0.2cc 無水醋酸 60cc を用い(14)の(a)と同様処理。アルコールより再結晶すれば白色稜柱晶 1.8g を得る。Schmp 150~151° 収率 54.5%

| | | | |
|---------------------|-----|---------|--------|
| $C_{18}H_{15}O_6Cl$ | 計算値 | C 59.54 | H 4.14 |
| | 分析値 | C 59.67 | H 4.03 |

b) 60% 過塩素酸法

p-Chlorphenylbenzochinon 2g, 無水醋酸 100cc 60% 過塩素酸 0.1cc を用い(14)の(b)と同様処理。アルコールより再結晶すれば白色稜柱晶 2.8g を得る。Schmp 150~151° 収率 84.8%

(16)の(a)で合成した化合物と混融試験の結果融点降下を認めない。

2-Oxy-5-arylbenzochinon の合成**(17) 2-Oxy-5-phenylbenzochinon**

2-Oxy-5-phenylhydrochinontriacetat 3.3 g (0.01 モル) をアルコール 30cc に溶解し、窒素気流中で 15% 水酸化ナトリウム 20cc を加え 1.5 時間水浴にて加熱攪拌する。冷後稀塩酸 (1 : 1) 16cc で酸性とし、10% 塩酸 40cc に塩化第 2 鉄 10.8 g を溶解した溶液を加えると直ちに黄褐色沈澱を析出する。濾取乾燥後ベンゾールより再結晶すれば橙色針状晶 1.3 g を得る。Schmp 151~152.5° 収率 64.7%

| | | | |
|----------------|-----|---------|--------|
| $C_{12}H_8O_3$ | 計算値 | C 71.99 | H 4.03 |
| | 分析値 | C 71.75 | H 4.28 |

(18) 2-Oxy-5-(p-tolyl)-benzochinon

2-Oxy-5-(p-tolyl)-hydrochinontriacetat 3.4 g (0.01モル) アルコール 30cc, 15% 水酸化ナトリウム 20cc, 稀塩酸 (1 : 1) 16cc, 10% 塩酸 40cc, 塩化第 2 鉄 10.8 g を用い(17)と同様処理。ベンゾールより再結晶すれば赤橙褐色結晶 1.2 g を得る。Schmp 157~160° 収率 56.3%

| | | | |
|-------------------|-----|---------|--------|
| $C_{13}H_{10}O_3$ | 計算値 | C 72.89 | H 4.71 |
| | 分析値 | C 72.61 | H 4.95 |

(19) 2-Oxy-5-(p-chlorphenyl)-benzochinon

2-Oxy-5-(p-chlorphenyl)-hydrochinontriacetat 3.6 g (10.01 モル), アルコール 30cc, 15% 水酸化ナトリウム 20cc, 稀塩酸 (1 : 1) 16cc, 10% 塩酸 40cc, 塩化第 2 鉄 10.8 g を用いと同様処理。ベンゾールより再結晶すれば赤橙色結晶 1.3 g を得る。Schmp 135.5~136° 収率 56.5%

| | | | |
|------------------|-----|---------|--------|
| $C_{12}H_7O_3Cl$ | 計算値 | C 61.42 | H 3.01 |
| | 分析値 | C 61.67 | H 3.11 |

(20) F. S酸化による 2-Oxy-5-phenylbenzochinon の合成

4-phenylresorcin (M. Sutar, P. G. Smith 等の方法によってレゾルチン, チクロヘキサノール, 85% 磷酸を用いて 4-Cyclohexylresorcin となし, これをベンゾイル化後, 硫黄酸化, 次に脱ベンゾイルして得た) 774 mg (0.004 モル) をメタノール 40cc に溶解し, 別に F. S 2.45 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, 4-phenylresorcin 溶液に振盪しながら徐々に注加する。加え終わったならば再び氷水中に冷却する。F. S 溶液の紫色は次第に褪色し黄色沈澱を析出, 反応液は稀薄な橙褐色となり, 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 分間冷却し十分に沈澱を析出せしめた後, 沈澱を濾取乾燥。ベンゾールより再結晶すれば橙色針状晶 420mg を得る。Schmp 150~152° 収率 54%

(17)で合成した化合物と混融試験の結果融点の降下を認めない。

(17)(20) で合成した 2-Oxy-5-phenylbenzochinon の還元アセチル化反応:

2-Oxy-5-phenylhydrochinontriacetat

それぞれ(17)(20)で合成した 2-Oxy-5-phenylbenzochinon 0.4 g を無水醋酸 12cc に溶解し亜鉛末 1 g を加え 2~3 時間還流すれば原料キノンの赤橙色は殆んどなくなる。更に亜鉛末 0.2 g を追加して 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性塊を析出する。濾取乾燥, メタノールより再結晶すれば白色針状晶 0.6 g を得る。Schmp 141~142.5° 収率 91.5%

(14)の (a)(b) で合成した化合物と混融試験の結果融点降下を認めない。

終始御鞭達激励を賜った本学宮道学長並び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。