



Kobe Shoin Women's University Repository

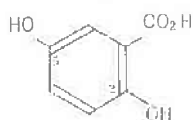
Title	ゲンチジン酸のメチル化と、その生成物を用いるキサントン合成の試み Methylation of Gentisic Acid and the Making of synthetic Xanthone Using Its Formation
Author(s)	鹿児島 八代子 (Yayoko Kagoshima)
Citation	研究紀要 (SHOIN REVIEW), 第 4 号 : 24-28
Issue Date	1962
Resource Type	Bulletin Paper / 紀要論文
Resource Version	
URL	
Right	
Additional Information	

ゲンチジン酸のメチル化と、その生成物を用いる キサントン合成の試み

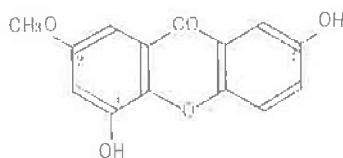
鹿子島八代子

総論

ゲンチジン酸 gentisic acid (2,5-dihydroxybenzoic acid) (I) mp. 205° は苦味菜ゲンチアナ根の無苦味性黄色色素 gentisin (4,7-dihydroxy-2-methoxyxanthone) (II) をカリ熔融して最初に得られた。^①



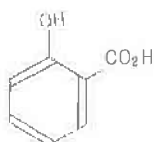
(I)



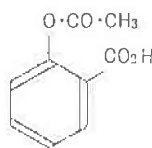
(II)

ゲンチジン酸は代謝産物として人尿中に見出され^②、又そのナトリウム塩はリュウマチに鎮痛作用を示す^③ やや不安定な化合物で、炭酸ガスとヒドロキノンに分解しやすい。

ゲンチジン酸の合成法は、それを比較検討した村山、檀浦^④によると、F. Mauthner^⑤ が用いたサリチル酸 (III) かアセチルサリチル酸 (アスピリン) (IV) のアルカリ性過硫酸カリウム、 $K_2S_2O_8$ による酸化“Elbs 酸化”が最も有利であるとされている。



(III)



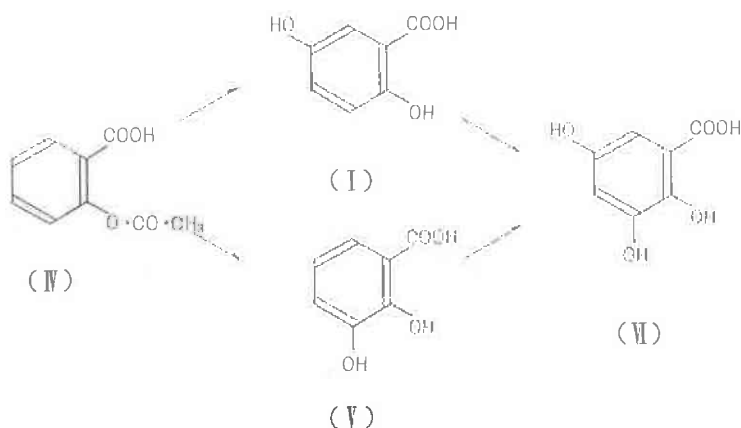
(IV)

村山らによるサリチル酸のElbs酸化による合成法の概要は次の通りである。

サリチル酸又はアセチルサリチル酸を水酸化ナトリウム液にとかし、触媒として硫酸第一鉄又は水酢酸を加え 15~20° C で過硫酸カリウム飽和水溶液を滴加する。2日間放置して希硫酸酸性として濾過して不変化物を除き煮沸して後エーテル抽出を行い53.8%のゲンチジン酸を得る。

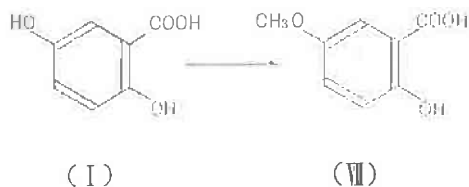
サリチル酸の Elbs 酸化は条件によって、2,3-dihydroxybenzoic acid (V) (15% まで)^⑥ や 2,3,5-trihydroxybenzoic acid (VI)^⑦ の生成が認められていて、村山らのように簡単な結果が得られるか否か検討の必要がある。

著者はアセチルサリチル酸（サリチル酸を用いても同様）： $K_2S_2O_8$ ：アルカリをモル比で 1：1.2：5 及び 1：1.5：5 使用して Elbs 酸化を追試したが、ゲンチジン酸の生成を認める事は出来ず回収されたものは全てサリチル酸であった。



次にゲンチジン酸の部分的メチル化を試みた。ゲンチジン酸の 5 位の水酸基だけのメチル化法として、Seshadri ら[®] はゲンチジン酸ナトリウムの乾燥粉末を無水アセトン中、 K_2CO_3 の存在下でジメチル硫酸【 $(CH_3)_2SO_4$ 】でメチル化する方法を報告しているが、著者はこの方法を追試して水酸基が完全にメチル化された、塩化鉄反応がない無定形粉末 (mp. 73° 附近) を得た。

種々のテストの結果、ゲンチジン酸をアルカリ水溶液にあまり濃厚にならないようにとかし、ジメチル硫酸も 1 モル当量を用いて、Schotten-Bauman法 でメチル化してゲンチジン酸の 5-メチルエーテル (VII) mp. 142—143° を合成した。この方法について Mauthner[®] は特別注意はしていないがジメチル硫酸を多量用いると結果は悪い。



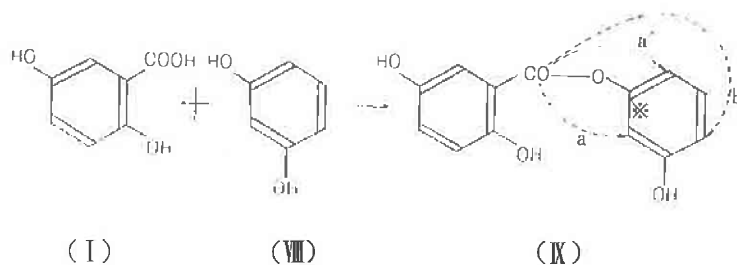
次に上記ゲンチジン酸 5-メチルエーテルを材料としてキサントン化合物合成を試みた。

サリチル酸かその誘導体とフェノール類からキサントン化合物を合成する方法はいくつか知られているが、激烈な反応を伴わない方法としては、

- a) 両成分と無水の $ZnCl_2$ を熔融させて合成する Nencki 法[®]
- b) 両成分に $POCl_3$ と $ZnCl_2$ を加え室温あるいはわずかに加熱して反応させる Grover, Shah, Shah 法[®]

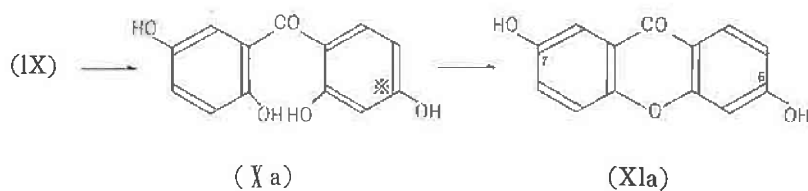
がある。例をサリチル酸誘導体としてゲンチジン酸、フェノール類としてレゾルシン (VIII) を

使って生成物を説明すると、

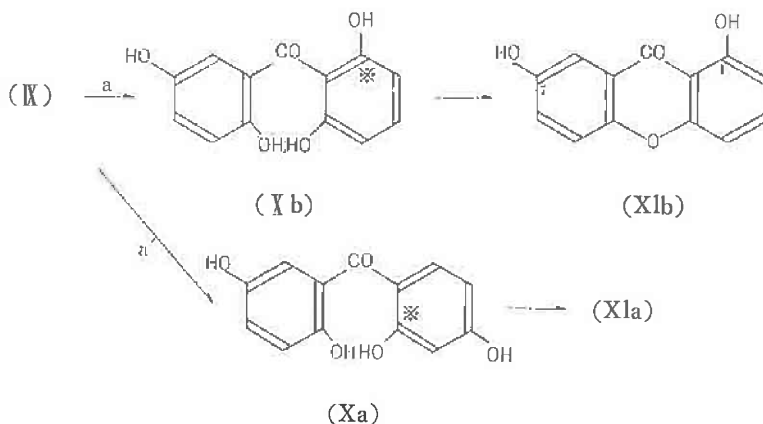


仮想中間体エステル (IX) を生じ、これがFries転位を行ってベンゾフェノン体 (Xa, Xb) となり、更に脱水されてキサントン化合物 (Xla, Xlb) となると考えられる。Fries 転位は低温ではパラ方向 (b方向) をとり、高温ではオルト方向 (a 又は a'方向) をとるとされている。

b方向をとれば



a方向をとれば



となり、2種の生成物が得られる。

Nencki 反応はかなり高熱を用いるため Fries転位は a、a' 方向をとり、一般に生成物は2種得られている。Grover, Shah, Shah 法は条件温和のため Fries 転位は b方向をとり、レゾルシンの4-位 (B-位) にカルボニルが結合した形の生成物が唯一種得られるとされていた^⑧。しかしながら伊勢田の研究^⑨によれば、例えばサリチル酸とレゾルシンの Grover, Shah, Shah 反応では少量ながら 1-hydroxyxanthone (主生成物 3-hydroxyxanthone に伴い) が必ず分離され、Grover, Shah, Shah 反応と Nencki 反応は根本的に別反応と見るべ

きではなく、程度の差(オルト転位が著しいか、パラ転位が著しいか)であることを示している。

Seshadri らによれば遊離のゲンチジン酸とレゾルシンの Nencki 反応は進行しない(ゲンチジン酸の分解のためであろう)が5-メチルエーテルは予想通り反応して 1, 7-dihydroxy-xanthone (euxanthone) 7-methyl ether と 3,7-dihydroxyxanthone 7-methyl ether (その他複雑な化合物を伴う)を生じる。

著者はゲンチジン酸5-メチルエーテルとレゾルシンの Grover, Shah, Shah 法による縮合を試み、生成物の分離に努力したが少量のため成功しなかった。

実験の部

1. ゲンチジン酸合成の試み

(フェノール：過硫酸カリウム：アルカリ 1：1.5：5)

アセチルサリチル酸28gを10%水酸化ナトリウム約150ccに溶かし、氷酢酸5gを触媒として加え、過硫酸カリウム40.5gの水溶液750ccを冷却しながら滴加し攪拌する。時々10%水酸化ナトリウム液を追加して液は常にアルカリ性に保つ。加え終り2日間放置し、希硫酸で弱酸性(PH=5.5)として冷所に一夜放置する。少量の沈殿を除き、ろ液は硫酸でコンゴーレッド酸性にして温浴中80°Cに1時間30分加熱する。冷却して一夜放置し固形分(a)を除き、母液はエーテルを用いて連続抽出を行い、エーテル可溶性成分(b)は炭酸ガスを通じながらエーテルを留去して集めた。

(a)、(b)は炭酸ガスを通じながら水から再結晶して、それぞれ mp. 157°, mp. 158°を示しサリチル酸と一致した。(b)の再結晶母液をエーテル抽出行っても mp. 200° 附近の結晶は得られなかった。

この試みで、触媒を硫酸鉄としても、又過硫酸カリウムの量を変化しても結果は同じであった。

2. ゲンチジン酸の部分的メチル化 (2-hydroxy-5-methoxybenzoic acidの合成)

3gの水酸化ナトリウムを含む水30ccにゲンチジン酸3gを溶かし、ジメチル硫酸12ccを少量ずつよく振りまぜながら加える。4時間かかって加え終り更に2時間後に10%水酸化ナトリウム5ccを追加し1時間攪拌して一夜放置する。その透明液を酸性にして析出する針状結晶を集め、希エタノールで再結晶して0.55gの5-O-methyl gentisic acid mp. 142—143°を得た。

上記の実験において、ジメチル硫酸の量を16ccに増加しても、ジアゾメタンでメチル化を試みても、又 Seshadri 法[®]でメチル化を試みても好結果は得られなかった。

3. Grover, Shah, Shah 反応の試み

5-O-methyl gentisic acid mp. 142~143° (0.5g) とレゾルシン 0.5g を混和し、新製無水塩化亜鉛1g (粉末として)、オキシ塩化磷10gを加え、室温に3日放置後温浴上に70°~80°Cに30分加熱し冷却して暗赤色液を約300gの水片中に注入し、かきまぜて分解する。2時間放置後赤褐色不溶性成分をこし取り、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い(可溶部は酸性にしても沈殿なし)、不溶部は希塩酸で洗いアルコールに溶かすと緑色蛍光を放つ。水でうすめ

て析出する結晶状析出物は mp.123~126° であるが少量のため研究出来なかった。Seshadri[®]によれば、1-hydroxy-7-methoxy xanthone (XIb) の 7-位が -OCH₃ となったものが mp. 126~128° である。Grover, Shah, Shah 反応で生成が予想されるのは (XIa) の 2-位が -OCH₃ となった 6-hydroxy-2-methoxy xanthone であるが、この化合物の詳しい報告は見られない。

要 約

サリチル酸の Elbs 酸化を試みたが分離出来るだけのゲンチジン酸の生成には成功しなかった。

ゲンチジン酸の水酸基の部分的メチル化はジメチル硫酸とアルカリを用いて成功した。(原料ゲンチジン酸のアルカリ水中の濃度が大きい条件でメチル化すればジメチルエーテルとなるので、ゲンチジン酸の量に比べアルカリ水溶液の量を増し、ジメチル硫酸も多量使用しない方が好結果を得る。)

ゲンチジン酸 5-メチルエーテルとレゾルシンの Grover, Shah, Shah 反応では mp. 123~126° の生成物が得られた。

最後に本研究におきまして御指導を賜りました熊本女子大学伊勢田駿教授に深く感謝の意を表します。

文 献

- (1) H. Hlasiwetz, J. Habermann; Ann., 175, 63 (1874); 180, 343 (1876)
- (2) E. Lederer; J. Chem. Soc., 1949, 2115
- (3) K. Meyer, C. Ragan; Science, 108, 281 (1948)
- (4) 村山圭介、檀浦共之：高峰研究所報告、3, 34 (1953)
- (5) F. Mauthner; J. Prakt. Chem., [ii] 156, 150 (1940) 触媒は FeSO₄
- (6) J. Forrest, V. Petrow; J. Chem. Soc., 1950, 2340
- (7) R. U. Schock, D. L. Tabern; J. Org. Chem., 16, 1772 (1951)
- (8) K. S. Pankajamani, T. R. Seshadri; J. Sci. Ind. Research, 13 B, 396 (1954)
- (9) P. K. Grover, D. G. Shah, R. C. Shah; J. Chem. Soc., 1955, 3982
- (10) S. Iseda: paper read at the Jubilee Symposium (Phytochemistry) of Hong Kong Univ. Sept. 14, 1961. (ホンコン大学50年記念シンポジウム(植物化学)講演)