

p-Aminosalicylic Acid の合成法に就いて

金澤醫科大學日置内科教室 (主任教授日置陸奥夫)

井 出 通 夫

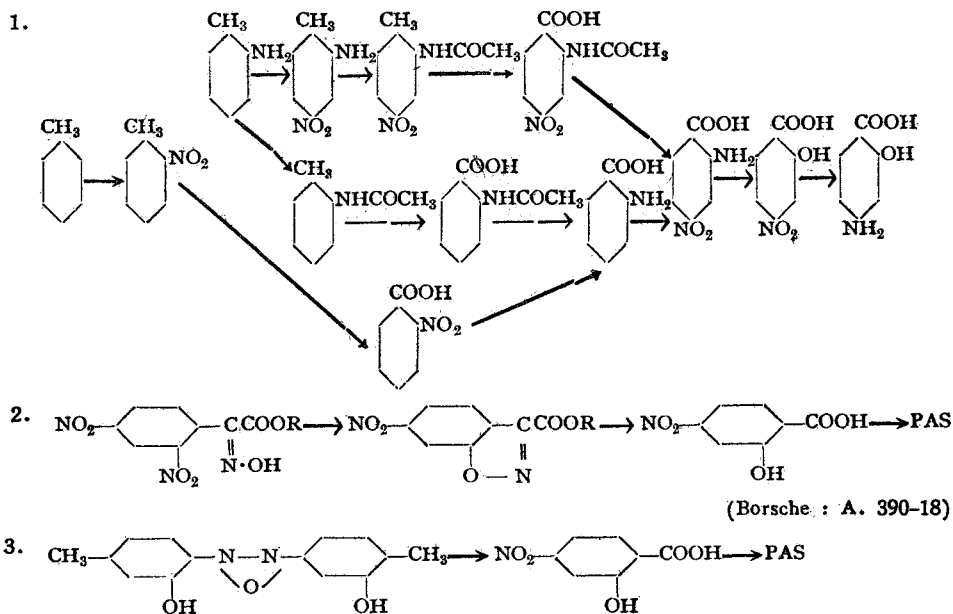
(受付昭和24年3月20日)

Michio Ide :-

Synthesis of p-Aminosalicylic Acid,

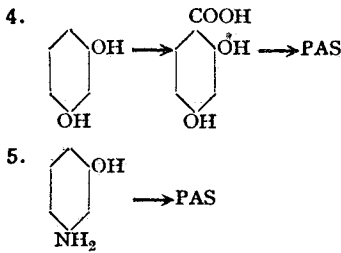
(The Laboratory of the Med. Clinic, Kanazawa Med. University. Director, Prof. M. Heki)

p-Aminosalicylic acid (以下 PAS と略す) は1901年 Seidel, Bittner¹⁾等により單なる理論的興味から発見せられたが, 其の生理作用に關しては誰も検討するものが無く放置せられてあつた。然るに1946年スウェーデンの J. Lehmann²⁾の系統的な抗結核菌作用の研究により PAS の人型菌に對する最少發育抑制濃度は 0.039~0.078mg/100cc と謂ふ優秀な抗菌作用が認められ, 引續き人體實驗迄も行はれて注目を浴び, 翌1947年米國の G.P. Youmans³⁾による追試により効果は再確認され, 茲に一段と關心を集むるに到つた。以來 PAS の合成法に就いて幾多の改善が行はれつゝあるも, 今從來に於ける最も主要なものを擧ぐれば凡そ次の如くである⁴⁾。



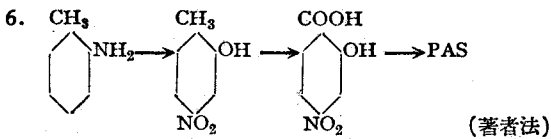
此の中2, 3の方法は單なる學問的興味のみで實用價値は無い。1の方法は既知の方法として重要視されてはいるが, 唯是等の方法による缺點として, ① 反應段階が多く數回の操作を必要とし煩雜である事, ② Nitroanthranilic acid をデアゾ化した後の Nitrosalicylic acid が硫酸に易溶性で, 其の分離に貴重な溶媒を必要とする事, ③ Nitrosalicylic acid を錫と鹽酸にて還元する際屢々脱炭酸が起る事, 其の他種々な理由の爲に實際には尙一考を要するものがある。依而その後種々

重要な改良法又は新法が報告せられたが、就中現在最も重要視され且實際化されている反應は次の如きものであらう。



即ち Resorcin が KHCO_3 の水溶液と加熱する事により易く β -Resorcylic acid となる事は周知の事實であるが、是より加壓アミノ化法により PAS に導かんとする方法と、*m*-Aminophenol を $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ にて所謂 Kolbe 反應を行ひ直ちに PAS に導かんとする方法の二つであるが、就中後者は既に實際化されて居り、現在 PAS を工業的に合成するに最も有利な方法であらう。

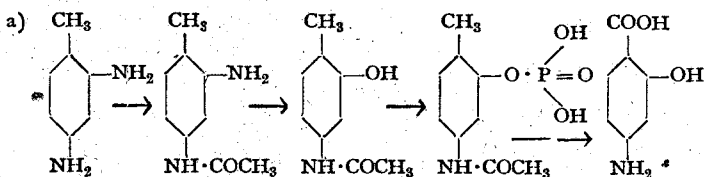
然るに著者は今回合成的に難點多き 1 法に些か改良⁵⁾を加へ従來の方法より遙に好收量を以つて PAS を合成する事に成功せるを以つて此處に其の概略を報告する。著者の方法は次の如くである。

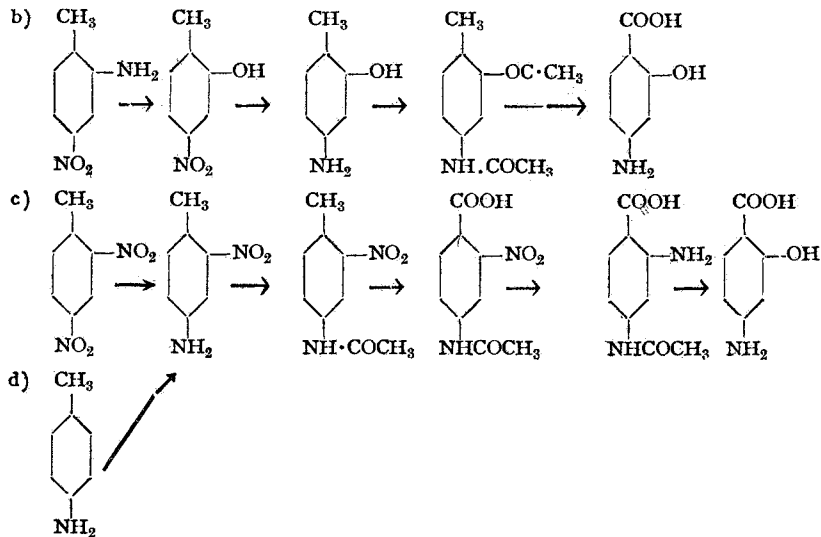


今是を在來の一法と比較する時は本法は實に次の様な特徴を有するものと云ひ得る。

1. 中間反應操作の極度の短縮により試薬の節減を計り得る。
2. 各中間反應の進行は極めて順調で且中間生成體の收量極めて高く最高95%を得る。
3. 尙且中間生成體は何れも其の反應系の溶媒に難溶性なる爲に分離に何等貴重なる抽出溶媒を要しない。
4. 得られた結晶は極めて純度高く殆んど再結晶を要しない等...

斯くて著者の方法に據るならば其の工業的製造價值をも増大し得るものがあると信ずる。然し乍ら本法によるも Nitrosalicylic acid の還元の際して時として起る脱炭酸の怖れより未だ全く脱却する事は出来ない。然らば酸化を行はざるに先立つて Amino 基を導入すべく、例へば次の如き諸方途も存し得る理であるが、著者の繰返せる實驗にも不拘操作徒らに煩雜となるのみで、上記著者法の利便なるに比して格別操作の上に、又收量の點に於てより以上の好成績を得したるものありとも考へられなかつた。此の點還元操作は尙一考を要するものがあるが、是が改良に關しては後日更めて報告する機會を得る事と信ずる。





実験の部

1, p-Nitro-o-cresol.

o-Toluidin 30g を濃硫酸 (亞硫酸を含まざる) 400g に注意して溶解し、寒劑にて冷却し乍ら攪拌下に65%濃硝酸 (亞硝酸を含まざる) 30g と濃硫酸 (亞硫酸を含まざる) 100g の混液を1分間30~40滴位の速度にて滴下尙2~4時間攪拌を行ひたる後、600g の氷中に流入す。暫時後析出せる硫酸鹽を濾別、硫酸にて洗滌後充分に壓搾し10%硫酸 500cc に溶解、0°C に冷却せしめ20%亞硝酸ソーダ溶液にて常法の如くジアゾ化し、ジアゾ液は一度濾過して不溶解物を除去して透明な液となし、是を濃硫酸 300cc、水 600cc の混液の煮沸せる中へ1滴宛滴下し直ちに分解せしむ。冷後析出する結晶は黄色針狀結晶收得率93%、F. 118°C。殆んど純粹なるも必要あらば Benzene, Ligroin より再結晶。冷水、CS₂、Ligroin に難溶；酒精、エーテル、Benzene には易溶；熱湯には稍溶ける。酯化體 F. 74°C。揮發性、白色針狀結晶。Nitroindazol との分離は B. 23-3636, B. 26-2349, B. 39-3241 による。注意。=トロ化操作にて使用する濃硫酸は亞硫酸を含まざる事、濃硝酸は亞硝酸を含まざる事が必要である。不純なる硫酸は收得率に關係する。

2, p-Nitrosalicylic acid.

p-Nitrocresol 1g をオキソ鹽化磷 1cc と混じ湯浴上に徐々に熱すれば鹽酸ガスを發生しつゝ間もなく溶解する。尙暫時加熱したる後冷却し注意して氷水を注加し放置すれば Dichlorid は徐々に分解して目的の磷酸エステルを形成す。此の際發熱せざる様注意すべし。磷酸エステルは酸性殊に高温にて極めて加水分解し易い。次で NaOH 溶液を加へ透明に溶解せしめ、湯浴上に加熱 (磷酸エステルはアルカリ性では加水分解せず) し乍ら KMnO₄ 2.7g の粉末を徐々に加へ、過剰は酒精にて分解せしめたる後濾過、鮮黄色透明な濾液を硫酸酸性となし蒸發濃縮を行ふと同時にエステルを分解せしめる。冷後白色針狀結晶析出。再結晶を要せず。F. 235°C。殆んど純粹。必要があれば熱湯より再結晶し得るも相當の損失がある。本法による時は常に白色針狀結晶を得るも、他法による時は時として橙黄色に着色せる事がある。不純なるに非ずして一度酸性とする時

は白色針状となる。收得率95%。熱湯、酒精、氷醋酸に易溶；クロロホルムに稍溶；冷ベンゼンには難溶；Ligroin には不溶；冷水には稍難溶；過クロール鐵反應は鮮赤色、鍍酸により消失する。KMnO₄ は上記の如く 1.3Mol が最良であつた。p-Nitrocresol は Indazol を含まざるを可とする。

3, p-Aminosalicylic acid.

p-Nitrosalicylic acid 3.4g 錫 5.6g 濃鹽酸 50~70cc を沸騰せる湯浴上に加熱し、錫が全溶すれば熱時濾過、濾液は減壓濃縮し、酒精に溶解濾過し、不溶解物を除去し徐々にエーテルを加へ析出せしめる。必要があれば酒精、エーテルにて精製を繰返す。收得率 30~50%。白色結晶性粉末。分解點 220°C。水、酒精に易溶；エーテルに難溶。酸化され易く速に褐色となる。過クロール鐵反應、暗紫色。

撰筆するに際し終始御指導御鞭撻下された恩師日置教授に深甚の謝意を表す。(昭和23年12月)

文 獻

- 1) Seidel, Bittner : Ber. 34,-4352, M.23,-432, 1901.
- 2) J. Lehmann : Lancet, 250,-15, 1946.
- 3) G. P. Youmans : J. Bact. 54, 409, 1947.
- 4) E. Nölting, A. Collin : Ber. 17,-268, 1884; F. Ullmann : Ber. 35, 337, 1902; Schiff : A. 268,-322, 1890; D.R.P. 94629; F. Ullmann : Ber. 36,-1802, 1903; A. 355,-360, 1907; Seidel, Bütner : Ber. 34,-4352, 1901; M.23,-432, 1901; Wheeler, Barnes : Am. Chem. J., 20,-221, 1898.
- 5) E. Nölting, A. Collin : Ber. 17,-268, 1884; O.N. Witt, : Ber. 23,-3636, 1890; O. Michel, E. Grandmougin : Ber. 26,-2349, 1893; F. Ullmann : Ber. 38,-3790, 1905, Ber. 39,-3241, 1906.