Journal of the Pharmaceutical Society of Japan

Editor: A. OGATA YAKUGAKUZASSHI

Subeditor: S. TAKAGI

S. Aoyama, J. Eguchi und C. Tashiro: Schmelzpunkts- und Erstarrungspunktskurven des *p*-Phenetidin mit *p*-Chloranilin.

[Aus der Abteilung für Arzneimittelfabrikation
des Kaiserl. Hygien. Laboratoriums]

(Eingegangen am 26. April 1933)

In dem aus *p*-Nitrochlorbenzol dargestellten *p*-Nitrophenetol sind geringe Verunreinigungen durch *p*-Nitrochlorbenzol unvermeidlich. Daher enthält auch das durch Reduktion eines derart erhaltenen *p*-Nitrophenetols resultierende *p*-Phenetidin auch *p*-Chloranilin. Zur Bestimmung desselben wurde die im Thema angegebene Kurve studiert. Hierbei wurde der Apparat von Beckmann gebraucht und damit keine Feuchtigkeit in den Apparat eindrang, wurden das Glasröhrchen, worin sich der Rührer auf und nieder bewegen lässt, und der Rührer mittels eines dünnwandigen Gummischlauchs verbunden. Bei Bestimmungen unter 0° wurde Alkohol für das Kühlgefäss benutzt, welches noch äusserlich durch passende Mengen Kohlensäureschnee abgekühlt wurde.

Für diese Bestimmungen wurden 2 Arten von *p*-Phenetidin verwendet, nämlich

- 1) das durch Reduktion des *p*-Nitrophenol (aus Phenol als Ausgangsmaterial) mittels Eisen und Salzsäure erhaltene, über das Sulfat gereinigte Produkt;
- 2) das durch Zersetzung mit alkoholischer Salzsäure aus Phenacetin — erhalten durch Acetylierung des *p*-Phenetidin und anschliessende

Reinigung aus Alkohol — resultierende Produkt.

Beide Arten *p*-Phenetidin wurden dann zweimaliger Destillation unterworfen. (K_{ps} 119–120°).

p-Chloranilin wurde dadurch gewonnen, dass *p*-Nitrochlorbenzol in der gleichen Weise reduziert, das Produkt über das Sulfat gereinigt, dann in alkalischer Lösung der Wasserdampfdestillation unterworfen wurde. Das Destillat wurde aus Alkohol umkristallisiert und dann in der Wasserstoffatmosphäre im Ölbade von 110° getrocknet.

Das nach obigen Methoden gereinigte *p*-Phenetidin zeigt in beiden Fällen den Schmelzpunkt 45°. Nach verschiedenen Untersuchungen über die Ausscheidung der Kristalle scheinen α -Form und β -Form nicht zu existieren. Das mit 10% Wasser versetzte *p*-Phenetidin hat den Schmelzpunkt 2,55°, sodass der von Schneider angegebene Schmelzpunkt 2,4° wahrscheinlich der eines wasserhaltigen Produkts war. *p*-Phenetidin kristallisiert nicht, wenn es nicht unterkühlt wird, sodass auch dessen Erstarrungspunkt nicht exakt ist.

Der Schmelzpunkt des *p*-Chloranilin war 70,15° und sein Erstarrungspunkt 69,9°, sodass diese erhaltenen Zahlen mit Literaturangaben übereinstimmen.

Von Mischungen beider Verbindungen zeigt nur diejenige mit grossem Gehalt an *p*-Phenetidin, nämlich mit 75–100% *p*-Phenetidin, eine Schmelzpunkt, während Mischungen mit geringerem Gehalt nur den Erstarrungspunkt deutlich zeigten. Bei den Mischungen mit 65–75% *p*-Phenetidin war die Bestimmung sehr erschwert. Die Kristalle der Mischung mit unter 70% *p*-Phenetidin übersteigen bei weitem den Erstarrungspunkt, aber sie werden nicht klar.

Möglicherweise mag eine β -Kristallform des *p*-Chloranilin existieren, aber diesmal möchten sich Verff. diesbezügliche Untersuchung vorbehalten.

Die Resultate der Bestimmungen und die daraufhin gemachten Kurven sind wie folgt. Unter diesen Kurven bezeichnet die mit $\odot$ den Schmelzpunkt, die mit $\times$ den Erstarrungspunkt. Kontrollversuche waren nicht

nötig wegen der Eigenschaft, dass nur einer derselben deutlich bestimmbar war. Der eutektische Punkt lag bei einem Gehalt von etwa 67,5% *p*-Phenetidin und der Erstarrungspunkt lag etwa bei -19° .

		Schmelzpunkt (korrig.)	Transparenz- punkt (korr.)	Erstarrungspunkt (korrig.)
<i>p</i> -Phenetidin	100%	4,5°, 4,5° (durchschnittlich)		
	44,91%	+2,05°, +2,0° (+2,03)		
	89,62%	-1,15°, -1,2° (-1,18)		
	84,77%	-4°, -4° (-4°)		
	83,00%	-5,4°, -5,2° (-5,3°)		-12,8°
	80,00%	-7,4°, -7,3° (-7,35°)		-16,1°, -13,1°
	75,00%	-11,6°, -11,4° (-11,5°)		-16,2°, -24,5°
	70,00%		noch nicht klar bei 6°	-14,3°, -15,4°, -18,9°
	68,00%		noch nicht klar bei 6°	-16,8°, -16,7°
	67,00%			-10,9°, -13,9°, -17,9°
	66,00%		noch nicht klar bei +9,8°	-15,7°, -17,1°
	64,96%		+20,77°	-9,5°
	60,21%		+27,7°	+4,9°, +4,9°
	54,91%		33,1°	15,4°
	50,04%		37°	27°, 26,9°
	39,22%		47,3°	41,7°, 40,9°
	29,89%		54°	49,9°, 49,6°
	17,21%		62,05°	59,9°, 59,7°
<i>p</i> -Chloranilin	100%	70,15°	70,45°	69,9°

Y. Tamamushi: Reduktion der 2-Methylimidazol-4,5-dicarbonsäure. (Synthese der 2-Methyl-5-oxymethylimidazol-4,5-dicarbonsäure)

[Aus der Medizinschule für Marineärzte]

(Eingegangen am 8. Mai 1933)

Verf. hat mit der Absicht 2-Methylimidazol-4,5-dicarbonsäure zu reduzieren, diese Säure sowie den Ester und das Säurechlorid benutzt, um verschiedene Reduktionsmethoden zu versuchen, aber diese Versuche blieben schliesslich bei der Säure und beim Ester

erfolglos. Nur beim Säurechlorid, nämlich beim 2-Methylimidazol-4,5-dicarbonsäure-5-chlorid [vergl. diese Zeitsch. Nr. 615, (1933)] führte der Versuch zum Ziel, indem durch Reduktion desselben mit Salzsäure und Zinn die neue Verbindung 2-Methyl-5-oxymethylimidazol-4-carbonsäure (II) erhalten wurde.

1) Reduktion der 2-Methylimidazol-4,5-dicarbonsäure.

Verf. hat zur Reduktion der Carboxylgruppe der 2-Methylimidazol-4,5-dicarbonsäure in $-\text{CH}_2\text{OH}$ oder in CH_3 verschiedene Methoden versucht, aber, nach üblicher Methode wurde die Substanz kaum verändert. Lässt man aber die Substanz mit rotem Phosphor und Jodwasserstoff ($d=1.7$) im Einschmelzrohr unter Erhitzen reagieren, so verändert sie sich unterhalb 150° kaum, aber beim Erhitzen über 200° scheint sie sich unter Ringaufspaltung gänzlich zu zersetzen, sodass das erhoffte Ziel nicht erreicht werden konnte.

2) Reduktion des 2-Methylimidazol-4,5-dicarbonsäurediäthylester.

Reduktionen auf verschiedenen Wegen wurden gemacht, die aber alle nicht zum Ziel führten.

3) Reduktion des 2-Methylimidazol-4,5-dicarbonsäure-5-chlorids.

5 g frisch hergestelltes 2-Methylimidazol-4,5-dicarbonsäure-5-chlorid wurden in einem 300 ccm Kolben mit 50 ccm 36% Salzsäure versetzt und dazu 20 g Zinnfeilicht allmählich zugegeben. Zunächst wurde in der Kälte

reagieren lassen, später in der Wärme. Das hierbei erhaltene Reduktionsprodukt wurde mittels Phosphorwolframsäure getrennt und gereinigt, wobei farblose Nadeln vom Zp. 237° erhalten wurden.

Diese Substanz ist wasserlöslich, aber in Alkohol schwer löslich und in Äther, Chloroform ist dieselbe unlöslich. Nach Analyseresultaten stimmt die Substanz mit 2-Methyl-5-oxymethylimidazol-4-carbonsäure überein. Ausbeute 1,5 g.

$C_6H_5O_3N_2$	Ber.	C 46.13,	H 5.18,	N 17.95.
	Gef.	„ 45.67,	„ 5.24,	„ 18.06.

4) Chlorhydrat der 2-Methyl-5-oxymethylimidazol-4-carbonsäure.

Wird die unter (3) erhaltene Substanz mit Salzsäure behandelt, so resultieren farblose Nadeln vom Zp. 225° .

Diese Substanz ist in Wasser leicht löslich, aber in Alkohol schwer löslich und in Aether, Chloroform unlöslich. Der Analyse nach ist es das Monochlorhydrat der 2-Methyl-5-oxymethylimidazol-4-carbonsäure.

$C_6H_5O_3N_2Cl$	Ber.	Cl 18.43.	Gef.	Cl 18.49.
------------------	------	-----------	------	-----------

T. Munesada: Über die pharmakognostischen Untersuchung der japanischen Droge "Nindo".

[Aus der pharmaceutischen Fachschule zu Kumamoto]

(Eingegangen am 9. Mai 1933)

Die in Japan "Nindo" genannte Droge stammt aus *Lonicera japonica* Thunb. Der Blattstiel ist behaart; die Blattspreite ist oval oder eiförmig. Die obere Epidermis des Blattes besteht aus polygonalen Zellen, fast ohne Spaltöffnungen; die untere aus welligbegrenzten Zellen, zwischen welchen sich zahlreiche Spaltöffnungen befinden. Die Behaarung besteht aus einzelligen ziemlich dickwandigen Haaren und mit 6-10 zelligem Kopf ver-

藥 學 雜 誌

第五十三卷 第七號 (累號六百十七) 昭和八年七月發行

— 報 文 —

パラフェネチジンとパラクロルアニリン との融點及凝固點曲線

青 山 新 次 郎

江 口 二 郎

田 代 長 司

(内務省東京衛生試験所製藥部)

(昭和 8 年 4 月 26 日受理)

S. Aoyama, J. Eguchi und C. Tashiro : Schmelzpunkts- und
Erstarrungspunktskurven des *p*-Phenetidin mit *p*-Chloranidin.

著者等は最近パラニトロクロルベンゾールよりパラニトロフェネートの製造法に就きて報告し (日本特許 99202 號, 衛生試報 **42**, 235) 更に其必要のためにパラニトロフェネートとパラニトロクロルベンゾールとの凝固曲線を測定したる結果を報告せり. (本誌 52 卷 977).

然るにパラニトロクロルベンゾールより製造せるパラニトロフェネート中には多少のパラニトロクロルベンゾールの夾雜は免かれざる所にして従つて又かくの如き原料を還元して製造せるパラフェネチジンはパラクロルアニリンを含有すべき筈なり. 即其純度檢定の必要上この曲線圖を作成せり.

本測定に使用せる驗溫器及測定裝置はパラニトロフェネートの凝固點測定に使用せるものを用ひ 0° 以下の測定には外浴はアルコールを用ひ其外周を更に適量の固形炭酸にて冷却する様にし所要の溫度に調節して測定しよき結果を得たり.

一般に芳香族アミン類は水分を吸収し易きによりこれを避けんがために特に攪

拌棒と其攪拌鞘(硝子管)とを薄質のゴム管を以て連結し兩方を絲にてしばりて行ひたり. かくの如くして簡単に測定時水分の混入を避くることを得たり.

但しこの装置にては其日の中に測定は完了せしむることを要し1夜放置後測定したるに多少の水分の混入(融點の低下)を認めたり.

融點の測定は次の如く行ひたり. 即檢體を凝固せしめて得たる結晶塊を $5-7^{\circ}$ 高き浴中に入れ攪拌しつつ溶融せしめ 0.1° を上昇せしむるに要する時間(秒)を測定しこれを方眼紙上に取りて曲線を作成しその曲線の急激に變化する前後の2點を過りて切線を引き兩切線の交叉する點を以て融點とせり. 純粹なる物質に於てはかくして測定せる融點と物質の證明となる點(證明點)とは殆一致す. (例, バラクロルアニリン融點 70.15° , 證明點 70.45°). 凝固點は攪拌法によれり.

パラフェネチデンは石炭酸を原料とするパラニトロフェネトールを鐵と鹽酸にて還元したるものを一旦硫酸鹽として精製し更に2回減壓蒸餾したるもの (Kp_s $119-120^{\circ}$), 及アセチル化合物(フェナセチン)としたるものをアルコールより再結晶して精製し更にこれをアルコール製の鹽酸にて分解し得たるパラフェネチデンを2回減壓蒸餾したるものを用ひたり. 後これを苛性カリ上に貯へ置き測定前に減壓蒸餾し少量の初餾と後餾とを捨て毎回新鮮なる中餾のみを用ひたり.

測定の結果による時はパラフェネチデンは只1個の融點を有するのみにして α 及 β 型 (Dimorphism) はなきものの如し.

今パラフェネチデンに就きて結晶析出時にも亦融點測定時にも常に攪拌しつつ行ひて測定するもの (I), 及攪拌せずして結晶を析出せしめ融點測定時にも攪拌して測定せるもの (II), 及全然攪拌せずして結晶析出及融點測定を行ひたるもの (III) の各の融點を示せば次の如し.

	硫酸鹽として精製せるパラフェネチ デン	アセチル化合物として精製せるパラ フェネチデン
	融 點	融 點
I	$4.5^{\circ}, 4.5^{\circ}$	$4.5^{\circ}, 4.4^{\circ}, 4.4^{\circ}$
II	$4.6^{\circ}, 4.6^{\circ}$	
III	$4.6^{\circ}, 4.65^{\circ}$	$5.1^{\circ}, 4.75^{\circ}, 5.3^{\circ}, 5.2^{\circ}$

即大體に於て同一の融點を與ふ. 又この中 III の方法によれるものは曲線不鮮明なり.

Schneider はパラフェネチデンの融點を 2.4° なりと報告し (Beilstein) 著者等

の結果と甚しく相違せり。其原料及純度等明かならざるも著者等の測定結果は例外なく 4.5° にして又前記實驗の如く α 型と認むべき融點を有せざるを以て或は氏の融點は含水物のものにあらざるか。パラフェネチデンはかなり水に可溶にして従つて又水を吸収すること強く著者等の裝置に於ても 1 夜放置する時は 4.1° を示し多少の水分の吸収を思はしむ。試みに 10% の水を加へて融點を測定するに 2.55° にして Schneider 氏の 2.4° と殆一致せり。

パラフェネチデンは融點の $5-7^{\circ}$ 以下に冷却するも結晶を析出せず少くとも -10° 以下に冷却するを要するが故に其凝固點は不正確なり。これは一に其凝固し難き性質によるなるべし。

バラクロルアニリンはパラニトロクロルベンゾールを鐵と鹽酸にて還元して得たるものを一旦硫酸鹽として精製したる後アルカリを加へ水蒸氣蒸餾して得たるものをアルコールより再結晶しこれを水素氣流中 110° の油浴中に熱して充分に乾燥せしめ。後苛性カリ上に遮光して貯へ置きて使用せり。かくして得たるバラクロルアニリンの融點は 70.15° (Korr.), 凝固點は 69.9° (Korr.) なり。

因に Beilstein による時は融點は $69-70^{\circ}$, $70-71^{\circ}$ (Beilstein u. Kurbatow. A. **176**, 29) 及 69.9° (Mills: A. **176**, 355) なり。

上述せる如くパラフェネチデンは融點のみを明瞭に示すが故にバラクロルアニリンとの混合物はパラフェネチデンの含量高き方は常に融點のみを明かに與へ凝固點は殆測定不能なり。其範圍は大體パラフェネチデン含量 75-100% の間なり。而して逆にこれよりもパラフェネチデンの含量低きものは凡て凝固點を與へバラクロルアニリン 100% に至りて初めて凝固點及融點を示す。しかも其中パラフェネチデン含量 65% 以上 75% 以下の部分は外浴を比較的低温とし、且長時間攪拌放置するに非れば凝固し來らず従つて其の測定結果は一致せず。これは圖表(歐文欄参照)に就て見る如く曲線の谷に相當し其融混合物附近のものの有する特性なり。

而してパラフェネチデン 70% 以下の部分の混合物の結晶は凝固點を遙かに超ゆるも澄明とならず或はバラクロルアニリンに β 型結晶が存在するに非ずやと考へらるるもこれ等の點に就きては後日の研究に待たんとす。融點測定に際しては 85% 以上の含量のものに於ては水と食鹽又は鹽酸にて冷却しつつ攪拌する時は少時後結晶塊を得らるるもそれ以下のものにては固形炭酸にて直接に冷却し内容が

-30° 以下となるに及び更に 30分以上よく冷却し堅き飴狀の塊となし次にこれを -10° のアルコール浴中に入れ、少しく軟化し始むると同時に強く攪拌して結晶の析出を促し目的を達し得たり、かくして得たる結晶塊を空氣浴中に入れ更に所定のアルコール浴中に入れて融點を測定せり。この際 75% のものは結晶塊成分軟質にして又其融點の曲線は不鮮明なりき。要するに 65%以上 80%以下の間の混合物の融點及凝固點測定は非常に困難にして又幾分不正確なるを免れず。

次に其測定結果と並に其結果に基づいて作成せる曲線は歐文に示せるが如し。但しパラフエネチデンの含量多き方は融點(●印)、低き方は凝固點(×印)を以て示せり。尙この一方のみを表はす性質により殆ど確定試験を行ふ必要なことは甚簡便なり。例へば檢體が融點のみを與へ凝固點を示さざる時はパラフエネチデンの含量多き方に屬することを知り得べし。

而して此曲線より推定するに共融點はパラフエネチデン 67.5%, バラクロルアニリン 32.5%の點にありて其凝固點は約 -19° なり。

2-メチルイミドアツォル-4,5-ヂカルボン酸の還元 (2-メチル-5-オキシメチルイミドアツォル-4-カルボン酸の合成)

玉 虫 雄 藏

(海軍軍醫學校化學教室)

(昭和 8 年 5 月 8 日受理)

Y. Tamamushi: Reduktion der 2-Methylimidazol-4,5-dicarbonsäure.

(Synthese der 2-Methyl-5-oxymethylimidazol-4,5-dicarbonsäure)

著者は曩に(本誌, 53 卷 6 號 580 昭和 8 年)2-メチルイミドアツォル-4,5-ヂカルボン酸のエステル化、酸クロリド化及酸アニリド化を試み夫れ夫れ 2-メチルイミドアツォル-4,5-ヂカルボン酸ジエチルエステル、2-メチルイミドアツォル-4,5-ヂカルボン酸-5-クロリド及 2-メチルイミドアツォル-4,5-ヂカルボン酸ヂアニリドを得たることを報告せり。

而して著者は更に 2-メチルイミドアツォル-4,5-ヂカルボン酸の還元を企て酸並