Summary

Various conditions were observed of the synthetic process for lepidine from acetoacetic anilide through 2-hydroxylepidine and chlorolepidine. Some facts were made clear as to the simplification of synthetic procedure and improvement in the yield of lepidine. (Received November 15, 1948)

27. 井田道男: カラ・アザール病治療劑としての有機アンチモン
化合物の合成的研究 (第4報)

p-アミノフェニルスチビン酸とアンチモン酸との錯化合物 (其1)

Michio Ida: Syntheses of Organic Antimony Compounds as
Anti-Kala-azar Drugs. IV. New Complex Compounds of
p-Aminophenylstibonic Acid and Antimonic Acid. (1)

(Pharmaceutical Laboratory, Gunze Silk Mfg. Co., Ltd.)

ネオスチボサンの安定であるのはアンチモン酸が存在するからであるとの豫想りに基いて, *p*-アミノフェニルスチビン酸ジエチルアミン〔I〕とアンチモン酸ジエチルアミン〔II〕との結合を企て, 一新化合物を得た。即ち〔I〕の水溶液に〔II〕の水溶液を加えると徐々に沈澱を生じ, 之は次第に増加する。然しこの不溶性化合物〔III〕は, 之の生成に要したと同量の〔II〕を加えると, 完全に溶消して澄明な溶液となる。従つてこゝに生じた可溶性化合物〔IV〕は〔III〕に比べて〔II〕を2倍結合してゐることになる。

元素分析の結果は〔IV〕にはジエチルアミンを全く含まないことを示してゐる。即ち總窒素と芳香族アミン窒素²⁾とが等量である。又ネオスチボサンより炭素13%少く, アンチモンは約8%多く, 相當多量のアンチモン酸が結合してゐることになる。然し次の諸點に於いてはネオスチボサンと極めてよく一致する。

- i) 水には小爆發的に分裂飛散しながら溶解して安定で澄明な溶液となる。
- ii) 芳香族アミンの窒素はヴァン・スライク法では検出されずに, 渡邊法²⁾で始めて検出された。
- iii) 水溶液に稀鹽酸を加える時生ずる沈澱は, 試薬の過剰に溶解しないが, チアゾ化により溶消しβ-ナフトールとカップリングする。

従つて〔IV〕とネオスチボサンとは共通の構造を持つと言ひ得る。〔I〕に〔II〕が結合する反應條件は緩和だから, *p*-アミノフェニルスチビン酸〔V〕は依然重合體として存在する筈である。之にアンチモン酸〔VI〕が結合する場合, (i)〔V〕のスチビン酸殘基と反應して脱水の結果-Sb-O-Sb-結合を生ずる。又〔V〕のアミノ基と反應して(ii)鹽を生ずる。(iii)ベタイン様化合物を生ずる。(iv)アンチモン酸アニリド型化合物を生ずる。以上4個の結合が一應考へられる。(iv)は否定される。緩和な反應でこの結合が出来るとは考へられず, 而も〔IV〕は常溫でチアゾ化されるからである。著者の合成した化合物³⁾は同種の結合を有するが常溫ではチアゾ化されない。(ii)及び(iii)の場合チアゾ化は同等に生ずるであらう。然し(ii)の場合, 鹽酸の添加によつて沈澱が析出した, 又其の沈澱が再び溶解する時のpHは當然〔V〕の夫と一致しなければならぬし, 又〔VI〕を生ずる筈であるが, 事實は之に反する。

従つて(iii)の場合が最も妥當性が強い。即ち〔V〕のSbと〔VI〕のSbとが脱水の下に-Sb-O-Sb-結合を形成し(i), この結合した〔VII〕が〔V〕のアミノ基とベタインを形成すると考へることが出来る。このベタインの形成によつてジエチルアミンの存在しないにも拘らず水に可溶性となるのであらう。

上記の結果より〔IV〕に對して〔A〕或は〔B〕の構造式が與へられる。之は元素分析の結果とも大體一致する(水素が約1%實驗値より少い)。(φは-C₆H₄-を示す)。

1) 第2報參照。

2) 渡邊忠夫, 一瀬八重子: 本誌 63, 36, 691〔昭和18〕

3) 後報參照

尙 [A] [B] 兩式共互ひに性質を異にするアンチモン酸群の同量 (2 分子づゝ) を持つてゐて、このことは不溶性錯化合物 [Ⅲ] と可溶性錯化合物 [Ⅳ] とのアンチモン酸結合の比率が 1:2 であることをよく説明することが出来る。従つて [Ⅲ] に對しては次の 3 個の構造式が考へられる、

[Ⅰ] に [Ⅲ] を加えると先づ不溶性の [Ⅲ] を生じ、之は更に [Ⅲ] の添加により可溶性の [Ⅳ] に變化するのだが、この際更に [Ⅲ] の過剰を加へても、生成する物質は失張り [Ⅳ] である (實驗第 2)。従つて [Ⅳ] は既に [Ⅵ] で飽和されてゐると考へられる。[A] 又は [B] 式はこの事實をよく説明することが出来る。

Dyson の得た構造不明物質に關する考察 Dyson⁴⁾ は *p*-アミノフェニルスチビン酸 (12g) を 2N 鹽酸 (100 ml) で 90° に 10 分加熱して沈澱の生成を認めた。この沈澱は鹽酸に不溶、アルカリに易溶である。本品は Sb 51.6 % であり、ソーダ鹽では Sb 46.3 % である。構造に就いては検討されてゐない。本品は Sb % 及び鹽酸不溶の 2 點に於いて、著者の得た物質 [Ⅳ] に一致する。既述の通り上述の反應條件ではアンチモン酸は當然生成し、之が *p*-アミノフェニルスチビン酸と錯結合して [Ⅳ] を形成し、而も之が鹽酸に不溶のため析出したものと考へられる。

尙本品のソーダ鹽は [A] 又は [B] に於いて苛性ソーダの添加のためにベタイン結合が切れてソーダ鹽が形成されたものと考察されるが、然し著者は [Ⅳ] のソーダ鹽は製造してゐない。

4) Dyson: Rec. trav. chim. 57, 1016 [1938].

実験の部

1) *p*-アミノフェニルスチビン酸とアンチモン酸より生ずる新錯化合物：0.1モルの *N*-アセチル-*p*-フェニレンジアミンから得られる *p*-アミノフェニルスチビン酸泥状物を 2*N* ギエチルアミン溶液で中和して、pH 9.4 の赤褐色の水溶液をうる。之に 4g のアンチモン酸ギエチルアミンを水 10cc に溶解した pH 5.8 の水溶液を加えると、半量で多量の沈澱を生じ、之に残りの半量を加えると殆ど澄明に溶解する。全量 60cc の中 30cc をとり、この濾液をエーテル・アルコール混液中に滴下、脱水し、濾過後減壓乾燥する。類白色粉末。試料 693mg：N/10 NaOH 滴定値 17.89cc (F: 1.0556), 盲検値 19.30cc C₁₈ H₄₄ O₂₉ N₃ Sb₇ 試料 66.0mg：N/20 KBrO₃ 11.19cc C₁₈ H₄₈ O₃₁ N₃ Sb₇ 計算値 C 13.05, H 2.92, N 2.54, N(芳香族) 2.54, Sb 51.51 C₁₈ H₄₄ O₂₉ N₃ Sb₇ 計算値 C 13.34, H 2.74, N 2.60, N(芳香族) 2.60, Sb 52.65 実験値 C 13.86, H 3.93 N 3.01, N(芳香族) 3.08, Sb 51.62.

2) 多量のアンチモン酸ギエチルアミン添加の場合生ずる製品：実験(1)の残りの 30cc の溶液をとり、アンチモン酸ギエチルアミン 4g を加え、醋酸で pH 4.0 とし析出する少量の沈澱を除き(若し未反応の *p*-アミノフェニルスチビン酸があればこの pH で析出する)、更に鹽酸で pH 1.2 となし新錯化合物を沈澱させる(この pH では *p*-アミノフェニルスチビン酸は溶存する)。この沈澱を水洗後 2*N* ギエチルアミン溶液で中和し、濾過して pH 6.2 の淡赤色澄明液をうる。エーテル・アルコール混液で処理して殆ど白色の粉末 4.56g をうる。試料 60.22mg：N/20 KBrO₃ 10.42cc 実験値 Sb 52.64.

終りに臨み熱心な協力を頂いた豊島善次氏、中村俊夫氏に感謝する。

郡是製絲・製薬工場 (昭和23年11月21日受理)

Summary

On the assumption made earlier by the author that neostibosan was composed of antimonic acid and Hyden 693, condensation of diethylamine salts of *p*-aminophenylstibonic acid and that of antimonic acid was experimented resulting in a new complex compound. Contrary to the author's expectations, this compound was found not to be neostibosan although resembling it in several respects. The new compound is very stable in its solution and contains, curiously, no diethylamine. The author, therefore, proposes a betain-like constitutional formula composed of 1 mol. tri-acid of *p*-aminophenylstibonic acid and 4 mol. antimonic acid for the compound obtained. It is assumed that the substance of unknown structure obtained by Dyson by the heating of *p*-aminophenylstibonic acid with HCl is identical with the complex compound obtained by the author.

(Received November 21, 1948)

28. 井田道男：カラ・アザール病治療剤としての有機アンチモン化合物の合成的研究（第5報）

p-アミノフェニルスチビン酸とアンチモン酸との錯化合物（其2）

再びネオスチボサンに就いて

Michio Ida : Syntheses of Organic Antimony Compounds as Anti-Kala-azar

Drugs. V. New Complex Compounds of *p*-Aminophenylstibonic

Acid and Antimonic Acid. (2). Again on Neostibosan.

(Pharmaceutical Laboratory, Gunze Silk Mfg. Co., Ltd.)

p-アミノフェニルスチビン酸ギエチルアミン〔I〕にアンチモン酸ギエチルアミン〔II〕が反應して安定な新錯化合物〔IV〕（A 又は B 式）を形成することは前報りに述べたところである。新化合物〔IV〕は著者の豫想に反してネオスチボサンではなかつた。そこで著者はネオスチボサンに於いては〔IV〕に比べて〔II〕の比率が少い