the amount of CO_2 here formed was determined volumetrically by Warburg's manometer, and following results were obtained.

- 1) Approximately 1 mol. H_2 was absorbed by 1 mol. quinoline methiodide.
- 2) Approximately 2 mol. H_2 was absorbed by 1 mol. quinaldine methiodide.
- 3) Approximately 1 mol. H_2 was absorbed by 1 mol. lepidine ethiodide.

The reduction products of (1) and (2) were experimentally prepared as the known *N*-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline, *N*-methyl- α -dihydroquinaldine and *N*-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinaldine. Comparative studies showed that quinoline methiodide formed a dihydro compound if treated with hydrosulfite in NaHCO_3 solution, although it was difficult to decide whether the compound was an ortho or a para substance. It was proved that quinaldine methiodide was reduced to *N*-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinaldine, via dihydro compound by the action of hydrosulfite in NaHCO_3 solution. Lepidine ethiodide reacted very slowly, the determination having made solely by manometer although it is assumed that it forms a dihydro compound.

(Received January 10, 1949)

42. 井田道男, 豊嶋善次, 中村俊夫: 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1報) 芳香族ステビン酸の分解機構

Michio Ida, Zenji Toyoshima and Toshio Nakamura: Syntheses of
Organic Compounds of Antimony as Anti-Kala-azar Drugs. I.
The Mechanism of the Decomposition of Aryl-stibonic Acids.
(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd., and
Pharmaceutical Laboratory, Gunze Silk Mfg. Co., Ltd.)

芳香族ステビン酸鹽を水に溶解する場合、暫くにして濁濁し、之は次第に沈澱となる。數時間乃至10數時間後には沈澱析出現象は微弱となり、比較的安定な溶液が得られる。この沈澱物はアンチモン酸鹽である。この溶液を更に長く放置すると、物質の分解に因ると考へられる第2段の沈澱析出が起る。芳香族スルホン酸の分解には次の二方向がある。¹⁾ (ϕ は芳香核残基を示す)

ステビン酸に近縁の芳香族アルジン酸に於いても次の二方向の分解が考へられる。

Orlic²⁾によれば *o*-, *m*-及び *p*-アルサニール酸は強アルカリ性 (2N 苛性ソーダ溶液) で加壓下に 1—1.5時間 160—180° に加熱しても安定である。*m*-體は強アルカリ性より強酸性に亘る全域に於いて安定である。之に反して *p*-體は 0.4—0.6N 苛性ソーダ溶液に於いて分解は極大となる。*o*-體に於いても、*p*-體に比較すれば程度は低い、矢張り 0.4N に分解の極大がある。分解は何れも (2) 式に従ふ。

ステビン酸の分解に関する文献は見當らない。著者は安定で而も毒性低い製品を得るための基礎的實驗としてこの分解機構の研究を試みた。この場合も次の二方向の分解が考へられる。

- 1) Houben: "Die Methoden der Organischen Chemie." Bd. III. S. 983—8 [1923]
- 2) Orlic: Chem. Zentr. 1939, I, 4301.

3-クロル-4-アセタミドフェニルスチビン酸を10%苛性ソーダ溶液で鹼化すると油状物質が得られる。アセチル化すると Fp 87° の柱状結晶となる。分析と混融試験によつて 2-クロルアセタニリドであることが分つた。

(実験 1) 又 *p*-アセタミドフェニルスチビン酸を10%苛性ソーダ溶液で鹼化して *p*-アミノフェニルスチビン酸を製造する場合にも、アニリンとアンチモン酸ソーダとを確認した。(実験 2) この泥状遊離酸を長く放置すると激しい醋酸臭を發し、アルカリ性になると油滴を生じアニリン臭を發する。アセタニリドとして證明した。之の分解は或は弱酸性に於ける分解であるとも考へられる(実験 3)。即ち上記2種のスチビン酸の分解は(4)式に従ふ。アルジン酸の分解を併せ考へれば、スチビン酸の分解は一般に(4)式に従ふのであらうと考へられる。尙アニリンの證明法としては漂白粉による紫色の呈色反應³⁾も用ひた。又5價アンチモンの證明法としてはヨード反應⁴⁾も用ひた。

本論文及び之に續く一聯の研究は武田薬工研究所で行はれたものである。御指導を賜つた恩師朝比奈泰彦先生、御激勵と發表の許可を賜つた武田二郎博士、三宅馨博士、三木孝造博士、桑田智博士、ネオスチボサンの御分與を賜つた故佐藤秀三博士に深謝する。又御配慮を頂いた立岡末雄博士、分析を施行された笠原榮三氏、故渡邊忠夫氏、加來隆一氏、今村功氏、山岸氏、管氏、管野淑子氏、吉田慰子氏、一瀬八重子氏、物理化學的試験を施行された渡邊厚博士、神尾英雄氏、伊藤得三氏、生物試験を施行された故貫田善英博士、馬場正男氏、冲盛正氏、荒木豐成氏に感謝する。

實 験 の 部

1) 3-クロル-4-アセタミドフェニルスチビン酸のアルカリ分解: 0.05 モルの 3-クロル-4-アセタミドアニリンから常法で得られるこの酸を10%苛性ソーダ溶液50ccで鹼化する(95—98°, 40分)。この際生ずる白色沈澱を除き、鹽酸で大體中和後醋酸酸性とする。析出して来る 3-クロル-4-アミノフェニルスチビン酸を遠心沈澱に付し、之をアルカリで中和すると油滴が析出する。エーテルで抽出し脱水後エーテルを除くと、0.6g の赤褐色油状物質が得られる。之に氷醋酸 2cc と無醋 1cc を加え1時間煮沸後水中に注ぐ。Fp 80—85° の柱状結晶 0.1g を得る。更に母液を處理して Fp 87° の結晶 0.4g を得る。之を稀醋酸より再結晶すると Fp 88° となる。2-クロルアセタニリドと混融して融點が降下しない。C₈H₈ONCl 計算値 C 56.63, H 4.77, N 8.26。實驗値 C 56.49, H 4.62 N 8.51。

2) *p*-アセタミドフェニルスチビン酸のアルカリ分解: *N*-アセチル-*p*-フェニレンジアミン 0.1 モルより常法によつて得られる *p*-アセタミドフェニルスチビン酸に、10% 苛性ソーダ溶液 150cc を加えて 95—98° に 40 分加熱する。液は相當赤色となり、又無機性夥粒状結晶を含む。之を濾別し、濾液は鹽酸で大體中和後醋酸酸性とする。析出する *p*-アミノフェニルスチビン酸を遠心沈澱に付する。之の半量を取りデシケーター中に乾燥すると、アニリン臭を發する。之に 35% 苛性ソーダ溶液を加えると、スチビン酸は溶解し去り、油滴が残留する。之をエーテルで抽出し、脱水後溶媒を除去すると赤褐色の油状物が残る。本品は漂白粉で紫色を呈し、又アセチル化を行へば Fp 110° の結晶となる。稀醋酸より再結晶すれば Fp 113° となり、アセタニリドと混融して融點降下を認めない。C₈H₉ON 計算値 C 71.07, H 6.72, N 10.37。實驗値 C 70.89, H 6.65, N 10.56。

残りの半量の酸を苛性ソーダ溶液で溶解する時、結晶性及び粉末性の白色不溶物が残る。水洗後ヨード反應を行ふと何れも強く紫色を呈する。水より再結晶したものの分析はアンチモン酸ソーダに一致する。試料 40.1mg: N/20KBrO₃ 6.55cc H₂O₆NaSb 計算値 Sb 49.34, 實驗値 Sb 49.69。

3) *p*-アセタミドフェニルスチビン酸の放置による分解: *N*-アセチル-*p*-フェニレンジアミン 0.1 モルより常法により *p*-アセタミドフェニルスチビン酸を製造し、遠心沈澱を施した後長く放置した。この物質は次第に激しい醋酸臭を發し、且水層部分は紫色となり、明らかに分解が豫想された。大略水層部分を除き残りの沈澱にアルカリを加える。中和するには多量のアルカリを要する。強アルカリ性になると白濁を生じ、之は次第に油滴とな

3) 下山, 近藤, 富田: 製薬化學 下巻 513頁 [昭和17]

4) 下山, 近藤: 製薬化學 上巻 193頁 [大正 8]

りアニリン臭を發する。之をエーテルで抽出し、脱水後エーテルを除くと赤褐色油狀物が残る。一部をとり水と共に振盪し、漂白粉溶液を加えると紫色を呈し、之にエーテルを加えて振盪すると、エーテル層は紫色となり水層は青色となる。残りの油狀物にはアセチル化を行ひ、混融によりアセタニリドであることを證明した。

武田薬工研究所，郡糸製絲製薬工場（昭和24年1月10日受理）

Summary

The mechanism of the decomposition of aryl-stibonic acids was studied for the purpose of preparing stable and non-toxic stibonates.

4-Acetamidophenyl- and 3-chloro-4-acetamidophenyl-stibonic acids, when treated with alkali, gave aniline and 2-chloroaniline, respectively, besides antimonates. 4-Acetamidophenyl stibonic acid decomposed into aniline in a weakly acid condition.

The authors presumed, therefore, that aryl-stibonic acids in general would decompose according to the following equation, in which ϕ represents an aromatic nucleus.

(Received January 10, 1949)

43. 井田道男, 豊嶋善次, 中村俊夫: 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2報) Neostibosan の検明

Michio Ida, Zenji Toyoshima and Toshio Nakamura: Syntheses of Organic Compounds of Antimony as Anti-Kala-azar Drugs. II. Analysis of Neostibosan.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd., and
Pharmaceutical Laboratory, Gunze Silk Mfg. Co., Ltd.).

本品は *p*-アミノフェニルスチビン酸デエチルアミン (Heyden 693) を更に安定にした製劑で Heyden 693b とも呼ばれ、現在實用されている唯一の物と思はれる。性質と試験法は詳細に發表されてゐるが、製法は秘密にされ、唯“Heyden 693 より膠質化學的並びに錯化學的方法によつて製造する”と唱ふるのみである。

Fischl 等²⁾ は Heyden 693 に對する糖類又は多價アルコールの添加を想像してゐる。恐らく同趣旨の特許が存在するからであらう³⁾。尙アミノ基にオキシメタンスルホン酸ソーダを結合する Heyden 693 の安定化の方法もある。

(1) 一般的性質 i) 淡黄白色微粉で、空氣中では黄色となり少し固くなる。 ii) 水に浮遊させると小爆發的に分裂飛散しながら溶解する。Heyden 693 にはこの性質はない。 iii) 濃厚溶液は濁濁するが、稀釋すると澄明となり、48時間後も尙安定である。 iv) 0.3g を水 5cc に溶解したものの pH は 5.4 である。 v) 微かな特異臭がある。 vi) 少し甘味があり且つヌルヌルする。

(2) 定性分析 i) 硫黄: 陰性 (銀板上及びニトロプルシドナトリウム) ii) 糖: 酸で數分間煮沸後アルカリ性にし、フェーリング液を加えて加熱しても變化がない。故に糖は存在しない。

(3) 定量分析 試料 3.880mg: CO₂ 3.790mg, H₂O 1.445mg (吸濕性) 試料 51.9mg: N/10 NaOH 滴定位 18.03cc (F: 1.030), 盲檢値 19.85cc, 試料⁴⁾ 13.050mg: N₂ 0.50cc (768mm, 10°) 試料 98.3mg: N/20 KBrO₃ 14.24cc 實驗値 C 26.64, H 4.17, N 5.06, N (芳香族第1級アミン) 2.32, Sb 44.10.

1) Pharmazeut Zeit. 74, 366; Chem. Zentr. 1929, I, 2668.

2) Fischl, Schlossberger: Handbuch der Chemotherapie, 587 [1934].

3) I. G.: D. R. P. 515113; Frdl., Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. 17, 2412.

4) I. G.: D. R. P. 513205; Frdl., 同 上