ルから再結晶. $C_{15}H_{28}ON_3S \cdot 2C_6H_3O_7N_3$ 計算値 S 4.27, 実験値 S 4.38.

京都大学医学部薬学科

Summary

Condensation of 2-amino-6-alkyl(alkoxyl)-benzothiazole and methyl(or ethyl) chlorocarbonate gave corresponding carbamic esters. Application of β -diethylaminoethyl chloride on 2-acetamino-6-alkyl-(or alkoxyl)-benzothiazole gives 2- $[\beta$ -diethylaminoethyl]-acetamino-6-alkyl (or alkoxyl)-benzothiazole which can be hydrolyzed to 2- $[\beta$ -diethylaminoethyl]-amino-6-alkyl(or alkoxyl)-benzothiazole.

111. 富田眞雄, 藤田榮一, 吉田圭治, 徳山幹治 : Diquinoline-oxide の合成研究(第1報)

Masao Tomita, Eiichi Fujita, Keiji Yoshida and Mikiharu Tokuyama :

Synthesis of Diquinoline-oxide. I.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto)

著者等の一人富田は, かつて 6-Phenoxy-quinoline 及びその誘導體を合成した¹⁾が今回更に Diquinoline oxide 並びにその誘導體を合成し, その生理作用, 殺菌作用を試験せんとし, 先づ Diquinoline 6,6'-oxide 及びその誘導體を合成したので報告する.

Diquinoline 6,6'-oxide 誘導體に關しては未だ文献にその記載なく, 今回著者等の始めて合成したものである. 即ち 4,4'-Diamino diphenylether に Skraup 反應を應用すれば Diquinoline 6,6'-oxide を生成する. 又 6-Bromo-quinoline と 6-Hydroxy-quinoline を Ullmann 反應に附しても同一の物質が得られる. 更にこれの四水素加誘導體を得るには Diquinoline 6,6'-oxide を錫と鹽酸により還元した. 又 *N*-メチル四水素加誘導體は Di-quinoline-6,6'-oxide の diiodomethylate を直接錫と鹽酸により還元して製した.

今回得た各化合物の恒數を圖表に示す.

遊離鹽基

淡黄色プリズム晶
mp 94.5~97°
 $C_{18}H_{12}ON_2 \cdot H_2O$

無色プリズム晶
mp 100~101°
 $C_{18}H_{20}ON_2$

無色鱗片狀結晶
mp 75~77°
 $C_{20}H_{24}ON_2$

鹽酸鹽

無色柱狀結晶(吸濕性)
mp 277°
 $C_{18}H_{12}ON_2 \cdot 2HCl$

吸濕性極めて強し

吸濕性極めて強し

重クロム酸鹽

黄色針狀結晶
mp >300°
(187°より黒變)

ヨードメテラート

黄色短柱狀結晶
mp 264° (decomp.)
 $C_{18}H_{12}ON_2 \cdot 2CH_3J$

無色柱狀結晶
無水物の mp 221° (decomp.)
 $C_{20}H_{24}ON_2 \cdot 2CH_3J \cdot 2H_2O$

本研究の費用の一部は文部省科學研究費の援助によつたものでありここに深謝の意を表する. 又元素分析を擔當された中江美保子氏に謝意を表する.

1) 富田: 本誌 56, 421 [昭 11].

實 験 の 部

[I] 4,4'-Diamino-diphenylether の Skraup 反應

(1) 4,4'-Diamino-diphenylether *p*-Nitrochlorobenzene (mp 83°) と *p*-Nitrophenol のカリウム鹽とを 230~240° に 18 時間反應せしめて生ずる 4,4'-Dinitro-diphenylether²⁾ (mp 142°) を更に錫と鹽酸による還元³⁾, 亜鉛による中性還元, パラデウム觸媒を用ひての接觸還元等により處理して mp 186~187° の結晶として 4,4'-Diamino-diphenylether を得た。

(2) Diquinoline-6,6'-oxide 4,4'-Diamino-diphenylether 2 g, 4,4'-Dinitro-diphenylether 0.5g, 砒酸 1.5g, 濃硫酸 3cc, グリセリン 8.6 cc を 140° で 5 時間加熱する。反應成績體は氷を加へ、析出する樹脂狀物質を除いた後、濾液を苛性ソーダアルカリ性となしエーテルで抽出を行ふ。エーテル溶液は無水炭酸カリで脱水乾燥後溶媒を去るに残渣は固化する。之をアルコールより再結晶を繰返すと淡黄色のプリズム晶となり mp 94.5~97° を示す。

[II] 6-Bromoquinoline と 6-Hydroxy-quinoline との Ullmann 縮合

(1) 6-Bromo-quinoline Acetanilide をブロム化して *p*-Bromacetanilide (mp 168°) とし、之を直接 Skraup 反應に附せば bp_s 133~135° の液體として 6-Bromoquinoline が得られる。(文献は *p*-Bromaniline を使用)⁴⁾ 本反應に於て硫酸鐵の添加は收得率をあげ、醋酸の添加はかへつて收得率を減ずる。尙何れの場合も砒酸を用ひた。

(2) 6-Hydroxy-quinoline *p*-Anisidine (mp 57°) を常法により砒酸、濃硫酸、グリセリンと共に 140~150° で 6 時間加熱して Skraup 反應に附すると 6-Methoxy-quinoline が得られる⁵⁾。この鹽酸鹽はアルコールから再結晶すれば mp 204° の無色結晶となる。之を原料として過剰の 48% ブロム水素酸と 150~170° で 8 時間加熱すれば脱メチルが起り、ソーダで中和すると 6-Hydroxy-quinoline が mp 193° の結晶として定量的に得られる⁶⁾。無水醋酸は併用する必要を認めなかつた。

(3) Diquinoline-6,6'-oxide 6-Hydroxy-quinoline のカリウム鹽に計算量の 6-Bromoquinoline を添加し銅粉を觸媒として 200° より徐々に 250° まで加熱し(約 3 時間)、内容を 5% 鹽酸で溶し出し苛性ソーダアルカリ性で水蒸氣蒸溜を行つて未反應の Bromoquinoline を追ひ出し、殘液、殘渣を別々にエーテルで抽出を行ひ兩液を合して稀苛性カリで洗ひ炭酸カリで脱水乾燥後エーテルを去れば、殘渣は固化する。之をアルコールから再結するか、鹽酸鹽、重クロム酸鹽を通して精製すると mp 94.5~97° のプリズム晶が得られる。[I] に得たものと混融點の降下を認めない。本物質は室温で充分乾燥しても一分子の結晶水を失はない

$C_{18}H_{12}ON_2 \cdot H_2O$ 計算値 C 74.47, H 4.86. 實驗値 C 74.11, H 4.89.

鹽酸鹽：水、アルコールに可溶。やや吸濕性。mp 277° の無色柱狀結晶。結晶水を持ち一旦 116° で融ける。

$C_{18}H_{12}ON_2 \cdot 2HCl$ 計算値 C 62.62, H 4.09. 實驗値 C 62.49, H 4.36.

重クロム酸鹽：黄色、冷水に難溶の針狀結晶。mp 300° 以上 (187° より黒變)。

(4) Diquinoline-6,6'-oxide diiodomethylate 鹽基をメタノールに溶解し過剰のヨードメテルを加へて水浴上に 2 時間煮沸反應させる。反應成績體は溶媒を溜去し、熱湯或はメタノールから再結晶を行つと mp 264° 同時に分解する黄色短柱狀結晶として得られる。熱湯に可溶、冷水に難溶である。

$C_{18}H_{12}ON_2 \cdot 2CH_3J$ 計算値 C 43.19, H 3.26. 實驗値 C 42.84, H 3.26.

(5) Diquinoline-6,6'-oxide dichloromethylate Diiodomethylate を少量のメタノールを含有する水に溶解し過剰のクロル銀を加へて置換させ、ヨード銀の黄色がもはや出なくなるまでクロル銀を加へる。濾過して濾液を減壓で濃縮すれば水、アルコールに易溶の本物質が結晶として得られる。

[III] (1) Di-(1,2,3,4-tetrahydro-quinoline)-6,6'-oxide Diquinoline-oxide 鹽基 4g を錫 22g, 29% 鹽酸 89g と共に沸騰水浴上に 8 時間加熱反應させると液の黄色は遂に無色となる。反應成績體は氷を加へ

2) Haeussermann, Teichmann : Ber., 29, 1448 [1896].

3) Hoffmeister : Ann., 159, 203 [1871]; Haeussermann, Teichmann : Ber., 29, 1446 [1896].

4) La Coste : Ber., 15, 558 [1882]. 6) cp. Lüttringhaus : Ann., 528, 230 [1937].

5) Skraup : Monatsh., 6, 762 [1886]; BASF, D. R. P. 28324.

苛性ソーダ液を過剰に加へて水酸化錫の沈澱を出来るだけ溶解し多量のエーテルで抽出する。エーテル溶液は無水炭酸カリで脱水乾燥後溶媒を去ると残渣 3.2 g を得る。放置すると固化し淡黄色を呈する。之をアルコールから再結晶すれば mp 100~101° の無色プリズム晶が得られる。

$C_{18}H_{12}ON_2$ 計算値 C 77.11, H 7.19. 実験値 C 76.82, H 7.34.

鹽酸鹽: 水, アルコールに易溶の結晶極めて吸湿性强し。本物質の鹽化金, 鹽化白金との複鹽は共に不安定である。

(2) **Di-(N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline)-6,6'-oxide** Diquinoline oxide の iodo-methylate 6.3g を錫 16.2 g, 29% 鹽酸 88 g により沸騰水浴上に 12 時間還元させ常法により処理すると, 黄色間もなく紅變する粘液狀物質 2.5g が得られる。長く放置すると菊花狀の結晶が析出する。メタノールから再結晶を繰返すと殆ど無色の鱗片狀の結晶が得られる。mp 75~77°

$C_{20}H_{24}ON_2$ 計算値 C 77.88, H 7.84. 実験値 C 77.40, H 7.60.

鹽酸鹽: 極めて吸湿性强き結晶。その鹽化金, 鹽化白金との複鹽は共に不安定である。

Diiodomethylate: 物質をメタノールに溶かし過剰のヨードメチルと水浴上に煮沸反應させ, 溶媒を溜去してメタノール及び熱湯から再結晶すると mp 221° 同時に分解する無色柱狀結晶が得られる。本品は結晶水を含みその mp は 100° 附近で鋭敏ではない。尚結晶水は 110° で眞空乾燥しても脱出しなない。

$C_{20}H_{24}ON_2 \cdot 2CH_3J \cdot 2H_2O$ 計算値 C 42.05, H 5.45. 実験値 C 41.79, H 5.16.

京都大學醫學部藥學科教室

Summary

Diquinoline-6,6'-oxide was synthesized by the Skraup reaction of 4,4'-diaminodiphenyl ether or by the Ullmann condensation of 6-bromoquinoline and 6-hydroxyquinoline. Tetrahydro- and N-methyl-tetrahydro-derivatives of the oxide were also synthesized.

112. 富田眞雄,山田浩司,穂積啓一郎:チオフェノール誘導體の合成研究(第2報)

Masao Tomita, Hiroshi Yamada and Keiichi Hozumi: Syntheses of Thiophenol Derivatives. II.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto)

我々は先に第1報としてデフェニールエーテルを基核とするチオフェノール及びその誘導體の合成に就いて報告したが今回デフェニールエーテルの橋狀酸素を硫黄を以つて置換したデフェニールズルフィドを基核とせるチオフェノールの誘導體を合成したので茲に報告する。

チオフェノール及びヨードベンツオールよりデフェニールズルフィドを合成し之に濃硫酸を作用せしめてデフェニールズルフィド-4,4'-デズルフォソ酸となし五鹽化磷によりデフェニールズルフィド-4,4'-デズルフォクロリドを得、之を錫と鹽酸により還元すれば 4,4'-デメルカプトデフェニールズルフィドを得る。本物質は融點114°の鱗片晶で分析の結果も目的の物質に一致する。

之に CH_3J , C_2H_5J 或は無水醋酸を作用せしめ夫々デメチルエーテル, デエチルエーテル及びデアセタートを得た。

4,4'-デメルカプトデフェニールズルフィド	淡黄色鱗片晶	mp 114°
4,4'-デメルカプトデフェニールズルフィドデメチルエーテル	無色鱗片晶	mp 89°
4,4'-デメルカプトデフェニールズルフィドデエチルエーテル	//	mp 34.5°
4,4'-デメルカプトデフェニールズルフィドデアセタート	//	mp 65°

本研究はその費用の一部を學術研究會議風土病特別委員會の援助によつたもので茲に深謝する。又元素分析を擔當された中江美保子氏に謝意を表する。