Summary

l- α -(3-Methoxy-4-hydroxybenzyl)- β -(3',4'-dimethoxybenzyl)-succinic acid (XIV), m.p. 188°, $[\alpha]_D^{25}$ -16.8°, undergoes transition by acetic anhydride to an oil of *d*-form (XIV') that fails to give a strychnine salt, which seems to show that it is a diastereoisomer different from the *d*-type antipode of (XIV). Treatment of the ethyl ester of (XIV') with sodium alcoxide results in its reversion to the crystals of (XIV). This has clearly shown that (XIV) is a *trans-l*-type compound that is formed by similar mechanism as the transition of *cis*-hexahydrophthalic acid to a *trans*-type and of *cis*-acid ester to *trans*-type reported by Hückel⁵⁾, and transition of *trans*-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2,3-dicarboxylic acid to *cis*-anhydride and of *cis*-ester to *trans*-acid reported by Haworth⁶⁾. In the synthesis of arctigenin, it is assumed that the *trans-l*-type of (XIV) first forms *cis-d*-anhydride which is reduced by Al-amalgam to *cis-d*-butyrolactone which undergoes another transition to a *trans-l*-type by the action of sodium alcoxide or alcoholic sodium hydroxide.

(Received October 1, 1951)

81. 高橋西蔵, 柳原 博, 佐竹健三, 森 和弘, 朴 正会: 含窒素環化合物の合成 (第 64 報*) 感光色素について その 4*

Torizo Takahashi, Hiroshi Yanagihara, Kenzo Satake, Kazuhiro Mori and Seikai Boku: Syntheses of Heterocyclic Compounds of Nitrogen. LXIV. Photosensitizing Dyes. (4).

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto**)

トリメチンチアニン類の合成法として著名なものに、2 法がある。即ち活性メチル基を有する異項環化合物の第四級塩にオルト蟻酸エチルエステル及び無水酢酸を作用する方法¹⁾と上記の第四級塩にホルムアミジン類を縮合してアミノザイン化合物を作り、更に後者のアセチル化合物に第四級塩を縮合する方法²⁾とである。[2-(3-ethylbenzothiazole)]-[2'-(3'-ethylbenzothiazole)]-trimethine cyanine 3-iodide³⁾ (I) 及び [2-(1-ethylquinoline)]-[2'-(1'-ethylquinoline)]-trimethine cyanine 1-iodide²⁾ (II) の合成法は既に文献に記載されている。著者等は上述のホルムアミジン法を用いて [2-(3-methylbenzothiazole)]-[2'-(1'-ethylquinoline)]-trimethine cyanine 3-iodide (III), [2-(3-ethylbenzothiazole)]-[2'-(1'-ethylquinoline)]-trimethine cyanine 3-iodide (IV), [2-(1-ethylquinoline)]-[2'-(3'-ethylbenzothiazole)]-trimethine cyanine 1-iodide (V), [2-(3-ethylbenzothiazole)]-[2'-(3'-ethylbenzoxazole)]-trimethine cyanine 3-iodide (VI), [2-(3-methylbenzothiazole)]-[4'-(1'-ethylquinoline)]-trimethine cyanine 3-iodide (VII) 及び [2-(1-ethylquinoline)]-[2'-(3'-ethylbenzoxazole)]-trimethine cyanine 1-iodide (VIII) を合成し得た。

Kendall⁴⁾氏は無水酢酸溶媒中でトリメチンチアニン類及び活性メチル基を含む異項環化合物の第四級塩にオルトチオ蟻酸エチルエステルを作用せしめてネオチアニン類を合成している。著者等は同氏の方法を応用して上述のトリメチンチアニン類 (I ~ VIII) に第四級塩を縮合して 1 群の非対称型ネオチアニン類を合成した。その結果は次の如くである。2-methylbenzothiazole methiodide 及びオルトチオ蟻酸エチルエステルに夫々 (I) 及び (II)

* 第 63 報 感光色素 その 2: 本誌 72, 46 (1952). ** Yoshidakonoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) König: Ber. 55, 3293 (1922). 2) Brit. Pat. 344, 409 (I. C. I.); 尾形: 理研報 13, 501 (1934).

3) Mills: J. Chem. Soc. 1922, 462. 4) Kendall: J. Chem. Soc. 1948, 690.

を縮合する場合 [2-(3-methylbenzothiazole)]-[2'-(3'-ethylbenzothiazole)]-[γ -2''-(3''-ethylbenzothiazole)]-pentamethine cyanine 3,3''-diiodide (IX) 及び [2-(3-methylbenzothiazole)]-[2'-(1'-ethylquinoline)]-[γ -2''-(1''-ethylquinoline)]-pentamethine cyanine 1'',3-diiodide (X) を生ずる。尙 2-methylbenzothiazole ethiodide 及びオルトチオ蟻酸エチルエステルに夫々トリメチンチアニン (II), (III), (IV), (V) 及び (VI) を反応せしめて [2-(3-ethylbenzothiazole)]-[2'-(1'-ethylquinoline)]-[γ -2''-(1''-ethylquinoline)]-pentamethine cyanine 1'',3-diiodide (XI), [2-(3-ethylbenzothiazole)]-[2'-(1'-ethylquinoline)]-[γ -2''-(3''-methylbenzothiazole)]-pentamethine cyanine 3,3''-diiodide (XII), [2-(3-ethylbenzothiazole)]-[2'-(1'-ethylquinoline)]-[γ -2''-(3''-ethylbenzothiazole)]-pentamethine cyanine 3,3''-diiodide (XIII), [2-(3-ethylbenzothiazole)]-[2'-(3'-ethylbenzothiazole)]-[γ -2''-(1''-ethylquinoline)]-pentamethine cyanine 1'',3-diiodide (XIV) 及び [2-(3-ethylbenzothiazole)]-[2'-(3'-ethylbenzoxazole)]-[γ -2''-(3''-ethylbenzothiazole)]-pentamethine cyanine 3,3''-diiodide (XV) を得た。又 quinaldine ethiodide 及びオルトチオ蟻酸エチルエステルに夫々トリメチンチアニン (I), (VI), (VII) 及び (VIII) を作用せしめると [2-(1-ethylquinoline)]-[2'-(3'-ethylbenzothiazole)]-[γ -2''-(3''-ethylbenzothiazole)]-pentamethine cyanine 1,3''-diiodide (XVI), [2-(1-ethylquinoline)]-[2'-(3'-ethylbenzoxazole)]-[γ -2''-(3''-ethylbenzothiazole)]-pentamethine cyanine 1,3''-diiodide (XVII), [2-(1-ethylquinoline)]-[4'-(1'-ethylquinoline)]-[γ -2''-(3''-methylbenzothiazole)]-pentamethine cyanine 1,3''-diiodide (XVIII) 及び [2-(1-ethylquinoline)]-[2'-(3'-ethylbenzoxazole)]-[γ -2''-(1''-ethylquinoline)]-pentamethine cyanine 1,1''-diiodide (XIX) が得られる。以上の縮合は何れも無水酢酸溶液中で熱時に行つたものである。

次に対称性ネオチアニン類の公知合成法に従い各 2,4-dimethylthiazole isoamiodide,⁵⁾² 4-dimethylthiazole allobromide⁵⁾ 及び 6-bromoquinaldine ethiodide⁵⁾ に無水酢酸の存在でオルトチオ蟻酸エチルエステルを縮合すれば [2-(3-isoamyl-4-methylthiazole)]-[2'-(3'-isoamyl-4'-methylthiazole)]-[γ -2''-(3''-isoamyl-4''-methylthiazole)]-pentamethine cyanine 3,3''-diiodide (XX), [2-(3-allyl-4-methylthiazole)]-[2'-(3'-allyl-4'-methylthiazole)]-[γ -2''-(3''-allyl-4''-methylthiazole)]-pentamethine cyanine 3,3''-dibromide (XXI) 及び [2-(1-ethyl-6-bromoquinoline)]-[2'-(1'-ethyl-6'-bromoquinoline)]-[γ -2''-(1''-ethyl-6''-bromoquinoline)]-pentamethine cyanine 1,1''-diiodide (XXII) が得られる。

ホルムアミデン法によるトリメチンチアニン類合成機序の1例は次の如くである。

又トリメチンチアニン類とオルトチオ蟻酸エステルからネオチアニン類の生成機序の1例は次の如くである。

本研究は文部省科学研究費を用いて実施したもので茲に謹謝する。

実 験 の 部

[2-(3-Methylbenzothiazole)]-[2'-(3'-ethylbenzothiazole)]-[γ -2''-(3''-ethylbenzothiazole)]-pentamethine cyanine 3,3''-diiodide (IX) 2-methylbenzothiazole methiodide 0.3 g 及び [2-(3-ethylbenzothiazole)]-[2'-(3'-ethylbenzothiazole)]-trimethine cyanine 3-iodide (I) 0.5 g をオルトチオ蟻酸エチルエステル 0.3 cc に加え、更に無水酢酸 7 cc を添加して油浴内に 1 時間煮沸する。冷却後、粗結晶を吸濾し数回エーテルで洗い、不溶分をアルコールから再結晶する。得量 0.3 g. mp 246° (decomp), 輝綠色プリズム晶。C₃₁H₂₉N₃I₂S₃ 計算値 N 5.30, 実験値 N 5.48.

[2-(3-Methylbenzothiazole)]-[2'-(1'-ethylquinoline)]-[γ -2''-(1''-ethylquinoline)]-pentamethine cyanine 1'',3-diiodide (X) 2-methylthiazole methiodide 0.15 g 及び [2-(1-ethylquinoline)]-[2'-(1'-ethylquinoline)]-trimethine cyanine 1-iodide (II) 0.25 g にオルトチオ蟻酸エチルエステル 0.3 cc 及び無水酢酸 7 cc を混じて (IX) と同様に処理する。アルコールから再結晶。得量 0.2 g. mp 265° (decomp), 青綠色プリズム晶。C₃₅H₃₃N₃I₂S 計算値 N 5.37, 実験値 N 5.60.

[2-(3-Ethylbenzothiazole)]-[2'-(1'-ethylquinoline)]-[γ -2''-(1''-ethylquinoline)]-pentamethine cyanine 1'',3-diiodide (XI) 2-methylbenzothiazole ethiodide 0.15 g 及びトリメチンチアニン (II) にオルトチオ蟻酸エチルエステル 0.3 cc 及び無水酢酸 7 cc を添加して (IX) と同様に処理する。アルコールから再結晶。得量 0.3 g. mp 246° (decomp). 綠色プリズム晶。C₃₆H₃₅N₃I₂S 計算値 N 5.29, 実験値 N 5.67.

[2-(3-Ethylbenzothiazole)]-[2'-(1'-ethylquinoline)]-[γ -2''-(3-methylbenzothiazole)]-pentamethine cyanine 3,3''-diiodide (XII) 2-methylbenzothiazole 3 g に diphenylformamidine 2 g を混和し、

油浴内で10分間熔融し, 冷却後混合物を粉碎して数回エーテルで洗う. この場合の不溶分をアルコールから再結晶し mp 255° (decomp) の橙黄色結晶 4 g を得. これは 2-(ω -anilino vinyl)-benzothiazole methiodide である. 次に後者 0.4 g 及び 2-methylquinoline ethiodide 0.3 g に無水酢酸 2 cc 及び酢酸カリウム 0.15 g を添加し, 油浴内で30分間煮沸する. 冷却後析出した結晶を濾別し, 水洗, 乾燥後数回エーテルで洗う. この際の不溶分をアルコールから再結晶し mp 216° (decomp) の青緑色結晶を得. 得量 0.5 g. これは [2-(3-methylbenzothiazole)]-[2'-(1'-ethylquinoline)]-trimethine cyanine 3-iodide (III) である.

2-methylbenzothiazole ethiodide 0.15 g 及び (III) 0.3 g にオルトチオ蟻酸エチルエステル 0.3 cc 及び無水酢酸 7 cc を混じて (IX) と同様に処理する. アルコールから再結晶. 得量 0.24 g. mp 232° (decomp), 青緑色ブリズム晶. $C_{33}H_{31}N_3I_2S_2$ 計算値 N 5.34, 実験値 N 5.42.

[2-(3-Ethylbenzothiazole)]-[2'-(1'-ethylquinoline)]-[γ -2'-(3'-methylbenzothiazole)]-pentamethine cyanine 3,3''-diiodide (XIII) 2-methylbenzothiazole ethiodide 3 g に diphenylformamidine 2 g を混和し, 2-(ω -anilino vinyl)-benzothiazole methiodide の製法と同一にして 2-(ω -anilino vinyl)-benzothiazole ethiodide (mp 258° (decomp) の赤紫色ブリズム晶) 4 g を得. 後者 0.4 g 及び 2-methylquinoline ethiodide 0.3 g に無水酢酸 2 cc 及び酢酸カリウム 0.15 g を加え, (III) の製法と同様にして [2-(3-ethylbenzothiazole)]-[2'-(1'-ethylquinoline)]-trimethine cyanine 3-iodide (IV) (mp 266° (decomp) の青紫色針晶) 0.5 g を得.

2-methylbenzothiazole ethiodide 0.15 g 及び (IV) 0.23 g にオルトチオ蟻酸エチルエステル 0.3 cc 及び無水酢酸 7 cc を混じて (IX) と同様に処理する. アルコールから再結晶. 得量 0.16 g. mp 246° (decomp), 緑色ブリズム晶. $C_{34}H_{33}N_3I_2S_2$ 計算値 N 5.24, 実験値 N 5.14, 吸収極大 6350 Å.

[2-(3-Ethylbenzothiazole)]-[2'-(3'-ethylbenzothiazole)]-[γ -2'-(1''-ethylquinoline)]-pentamethine cyanine 1'',3-diiodide (XIV) 2-(ω -anilino vinyl)-quinoline ethiodide²⁾ (mp 283° (decomp)) 0.4 g 及び 2-methylbenzothiazole ethiodide 0.3 g に無水酢酸 2 cc 及び酢酸カリウム 0.15 g を加え, (III) の製法と同様にして [2-(1-ethylquinoline)]-[2'-(3'-ethylbenzothiazole)]-trimethine cyanine 1-iodide (V) (mp 257° (decomp) の緑色結晶) 0.5 g を得.

2-methylbenzothiazole ethiodide 0.2 g 及び (V) 0.3 g にオルトチオ蟻酸エチルエステル 0.3 cc 及び無水酢酸 7 cc を混じて (IX) と同様に処理する. アルコールから再結晶. 得量 0.24 g. mp 188° (decomp), 緑色ブリズム晶. $C_{34}H_{33}N_3I_2S_2$ 計算値 N 5.24, 実験値 N 5.14, 吸収極大 6100 Å.

[2-(3-Ethylbenzothiazole)]-[2'-(3'-ethylbenzoxazole)]-[γ -2'-(3''-ethylbenzothiazole)]-pentamethine cyanine 3,3''-diiodide (XV) 2-(ω -anilino vinyl)-benzothiazole ethiodide 0.4 g 及び 2-methylbenzoxazole ethiodide 0.3 g を無水酢酸 2 cc 及び酢酸カリウム 0.15 g を加え, (III) の製法と同様にして [2-(3-ethylbenzothiazole)]-[2'-(3'-ethylbenzoxazole)]-trimethine cyanine 3-iodide (VI) (mp 267° (decomp) の青紫色の針晶) 0.5 g を得.

2-methylbenzothiazole ethiodide 0.15 g 及び (VI) 0.24 g にオルトチオ蟻酸エチルエステル 0.3 cc 及び無水酢酸 7 cc を添加して (IX) と同様に処理する. アルコールから再結晶. 得量 0.2 g. mp 213° (decomp), 緑色ブリズム晶. $C_{33}H_{31}ON_3I_2S_2$ 計算値 N 5.80, 実験値 N 5.42.

[2-(1-Ethylquinoline)]-[2'-(3'-ethylbenzothiazole)]-[γ -2'-(3''-ethylbenzothiazole)]-pentamethine cyanine 1,3''-diiodide (XVI) 2-methylquinoline ethiodide 0.2 g 及び (I) 0.3 g にオルトチオ蟻酸エチルエステル 0.3 cc 及び無水酢酸 7 cc を加えて (IX) と同様に処理する. アルコールから再結晶. 得量 0.3 g. mp 198° (decomp), 緑色ブリズム晶, $C_{32}H_{33}N_3I_2S_2$ 計算値 N 5.24, 実験値 N 5.62, 吸収極大 6300 Å.

[2-(1-Ethylquinoline)]-[2'-(3'-ethylbenzoxazole)]-[γ -2'-(3''-ethylbenzothiazole)]-pentamethine cyanine 1,3''-diiodide (XVII) 2-methylquinoline ethiodide 0.15 g 及び (VI) 0.24 g にオルトチオ蟻酸エチルエステル 0.3 cc 及び無水酢酸 7 cc を混じて (IX) と同様に処理する. アルコールから再結晶. 得量 0.15 g. mp 189° (decomp), 緑色ブリズム晶.

[2-(1-Ethylquinoline)]-[4'-(1'-ethylquinoline)]-[γ -2'-(3''-methylbenzothiazole)]-pentamethine cyanine 1,3''-diiodide (XVIII) 2-(ω -anilino vinyl)-benzothiazole methiodide 0.4 g, 4-methylquinoline ethiodide 0.3 g, 無水酢酸 2 cc 及び酢酸カリウム 0.15 g を (III) の場合と同様に処理して [2-(3-methylbenzothiazole)]-[4'-(1'-ethylquinoline)]-trimethine cyanine 3-iodide (VII) (mp 278° (decomp), 青紫色針晶) 0.5 g を得.

2-methylquinoline ethiodide 0.15 g 及び (VII) 0.24 g にオルトチオ蟻酸エチルエステル 0.3 cc 及び無水酢酸 7 cc に混じて (IX) と同様に処理する. アルコールから再結晶. 得量 0.26 g, mp 274° (decomp), 青色ブリズム晶. $C_{35}H_{33}N_3I_2S$ 計算値 N 5.55, 実験値 N 5.74.

[2-(1-Ethylquinoline)]-[2'-(3'-ethylbenzoxazole)]-[γ -2'-(1''-ethylquinoline)]-pentamethine cyanine 1,1''-diiodide (XIX) 2-(ω -anilino vinyl)-quinoline ethiodide 0.4 g, 2-methylbenzothiazole ethiodide 0.3 g, 無水酢酸 2 cc 及び酢酸カリウム 0.15 g を (III) の場合と同様に処理して [2-(1-ethylquinoline)]-[2'-(3'-ethylbenzoxazole)]-trimethine cyanine 1-iodide (VIII) (mp 294° (decomp), 青緑色針晶) 0.5 g を得.

2-methylquinoline ethiodide 0.15 g, (VIII) 0.24 g, オルトチオ蟻酸エチルエステル 0.3 cc 及び無水酢酸 7 cc を (IX) の場合と同様に処理すると本品が得られる. 得量 0.18 g. mp 232° (decomp), 緑色プリズム晶. $C_{38}H_{35}ON_3I_2$ 計算値 N 5.39, 実験値 N 5.17.

[2-(3-isoamyl-4-methylthiazole)]-[2'-(3'-isoamyl-4'-methylthiazole)]-[γ -2''-(3''-isoamyl-4''-methylthiazole)]-pentamethine cyanine 3,3''-diiodide (XX) 2,4-dimethylthiazole isoamiodide 0.45 g, オルト蟻酸エチルエステル 0.6 g 及び無水酢酸 2.6 g の混合物を油浴 (約 155°) 内で 10 分間加熱し, 次いで減圧で溶剤を蒸発乾固する. この場合の残渣を数回エーテルで洗い. 不溶分をアルコールから再結晶する. 得量 0.1 g. mp 200° (decomp), 輝緑色プリズム晶. $C_{32}H_{49}N_3I_2S_3$ 計算値 N 5.09, 実験値 N 5.03.

[2-(3-Allyl-4-methylthiazole)]-[2'-(3'-allyl-4'-methylthiazole)]-[γ -2''-(3''-allyl-4''-methylthiazole)]-pentamethine cyanine 3,3''-dibromide (XXI) 2,4-dimethylthiazole allobromide 0.4 g, オルト蟻酸エチルエステル 0.6 g 及び無水酢酸 2.6 g の混合物を (XX) と同様に処理する. アルコールから再結晶. 得量 0.15 g. mp 208° (decomp), 輝緑色のプリズム晶. $C_{26}H_{31}N_3Br_2S_3$ 計算値 N 6.65, 実験値 N 6.24.

[2-(1-Ethyl-6-bromoquinoline)]-[2'-(1'-ethyl-6'-bromoquinoline)]-[γ -2''-(1''-ethyl-6''-bromoquinoline)]-pentamethine cyanine 1,1''-diiodide (XXI) 6-bromoquinoline ethiodide 0.55 g, オルト蟻酸エチルエステル 0.6 g 及び無水酢酸 2.6 g の混合物を (XX) と同様に処理する. アルコールから再結晶. 得量 0.2 g. mp 265° (decomp), 緑藍色プリズム晶. $C_{38}H_{34}N_3Br_2I_2$ 計算値 N 4.09, 実験値 N 4.49.

京都大学医学部薬学科

Summary

Several asymmetric cyanines (IX~XIX) were obtained by reacting quinaldine ethiodide or 2-methylbenzothiazole methiodide (ethiodide) in acetic anhydride with orthothioformic ester and trimethine cyanines (I~VIII) containing quinoline, benzothiazole or benzoxazole nucleus. Several symmetric neocyanines (XX~XXII) were prepared by reacting orthoformic ester and acetic anhydride respectively with 2,4-dimethylthiazole isoamiodide (allobromide) and 6-bromoquinoline ethiodide.

(Received October 29, 1951)

82. 千田重男: ヒノリン類のデエチルアミノアセチルアミノ誘導体について その 1 (高橋酉蔵: 含窒素環化合物の合成 第 65 報)

Shigeo Senda: Syntheses of Heterocyclic Compounds of Nitrogen.
(Torizo Takahashi).LXV.* Diethylaminoacetyl amino
Derivatives of Quinolines. (1).

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto**)

Holger¹⁾氏等は局所麻酔剤としてアニリン及び *o*-トルイデンのデエチルアミノアセチル誘導体の合成について発表している. 又同種化合物として Xylocain 及び L. L. 31 等が U. S. Pat. 2,441,498 (1948) に記載されている. 尙デエチルアミノアセチルアミノ基を含むベンゾール-, ピペリジン- 及びヒノリン誘導体の合成に関しては Buchi²⁾ 氏等の文献がある. 著者は局所麻酔剤に供用する目的で 5-, 6-, 7- 及び 8-デエチルアミノアセチルアミノヒノリン類の合成を行つて次の結果を得た. これらの化合物の薬理試験は目下実施中で, その結果は追つて報告する.

5-デエチルアミノアセチルアミノヒノリン類 炭酸アルカリの存在下アセトン溶液において 5-Amino-6-chlor-

* 第 64 報: 本誌 72, 291 (1952).

** Yoshidakonoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) Holger, Erdmann, Löfgren: Chem. Zentr. 1937, II, 1794.

2) Buchi, Lauener, Ragaz, Böniger, Lieberherr: Helv. Chim. Acta 34, 278 (1951);

Buchi, Lieberherr, Ragaz: Helv. Chim. Acta 34, 1380 (1951).