2) To a very small amount of phenol compounds, or to 1 drop of its aqueous solution, 1 drop of 1% pentacyanoferroate solution is added, followed by 1% solution of hydroxylamine hydrochloride and 1 drop of *N*-NaOH, by which green to blue coloration results. By this means, detection of phenol compounds is possible. Weakness of the coloration can be increased by slight heating. (Received March 20, 1952)

248. 一番ヶ瀬 尚, 寺田精介: クマリン誘導体の合成研究 (第1報) クマリン-3-カルボン酸及び 6-ニトロクマリン-3-カルボン酸誘導体の合成 その1

Hisashi Ichibagase and Seisuke Terada: Syntheses of Coumarin Derivatives. I. Syntheses of Coumarin-3-carboxylic and 6-Nitrocoumarin-3-carboxylic Acid Derivatives. (1).

(Pharmaceutical Faculty, University of Nagasaki*)

クマリン及びその誘導体に就いては最近各方面から研究の対象になつてゐるものが相当数知られてゐる。著者等は其中で特に F. V. Werder¹⁾ の行つた coumarin-3-carboxylic acid の誘導体に催眠、鎮静作用があると云う報告に興味を持ち、同じ目的によつて coumarin-3-carboxylic acid の誘導体を合成し、之等誘導体に就いて其の薬理作用を検討しその作用の依つて来る所以を解明し、且つ種々の新しい医薬品としての応用を見出さんとして本研究を開始したが其の中、実験の部に記載した数種の coumarin-3-carboxylic acid 及び 6-nitrocoumarin-3-carboxylic acid の誘導体を合成した。

先づ基本化合物である coumarin-3-carboxylic acid の合成に就いては Knoevenagel 反応²⁾によつて合成する事が出来るが、此の反応では普通溶媒としてアルコールを使用しているが著者等は溶媒を用いないで直接サリチルアルデヒドとマロン酸を混合しそれを良く攪拌しつつアニリンを縮合剤として反応させたが、アルコールを溶媒とした場合と殆んど同じ収量で、而もアルコールを溶媒とした場合には反応により得た粗製品は著しく着色して脱色精製する必要があるが、著者等の行つた無溶媒の反応の時は着色が殆んど無く熱湯より再結晶するのみで綺麗な結晶を得る事が出来た。然し 5-nitrosalicylaldehyde より 6-nitrocoumarin-3-carboxylic acid を合成する時はアルコールを溶媒として且つ良く原料を溶解させてから縮合剤を加えないと融点の低い樹脂状の物質が出来て収量が悪くなる。尚エステル、ウレイド化合物は実験の部に記載した方法で合成する事が出来たが、此のニトロ化合物を還元してアミノ化合物とする反応はまだ研究中である。還元反応の中、6-nitrocoumarin-3-carboxylic acid の還元は錫と塩酸により常法に従つて還元反応を行い、此処に得た mp 243° の白色針状晶をアムモニアルカリ性で溶解しその溶液を酢酸酸性にすると赤色針状晶 (mp 228° (decomp)) が析出する。此の赤色の結晶を直ちに無水酢酸でアセチル化を行いアルコールより再結晶すると mp 272° の帯黄白色針状晶を得る。此の物質の分析値は C 57.14, H 3.73, N 6.02 で 6-acetylaminocoumarin-3-carboxylic acid C₁₂H₉O₅N (計算値 C 56.03, H 3.53, N 5.45) に略々一致する。然し此の還元反応は遊離のアミノ化合物を得ていないし更に検討を必要とする。

本研究は文部省科学研究費によつて行つた。厚く感謝の意を表する。尙本研究に際し御指導を頂いた東京大学伊藤教授に謹謝する。

実 験 の 部

Coumarin-3-carboxylic acid (I) サリチルアルデヒド 30 g をマロン酸 25 g と良く混和し之を強く攪拌しながら 20 g のアニリンを徐々に滴下。全量のアニリンを加え終つて後、よく攪拌を続けると間もなく全体が

* Showa-machi, Nagasaki.

1) F.V. Werder: Mercks Jahresbericht 50, 88 (1936).

2) Knoevenagel: Ber. 31, 2618 (1898).

固結. 1夜放置し之に 250 cc の水を加えて良く研和し更に 60 cc の濃塩酸を加えて温浴上に加温. 冷後濾過して沈澱を熱湯より再結晶. 無色針状晶 mp 190°. 得量 25 g.

6-Nitrocoumarin-3-carboxylic acid (II) 伊藤, 北川氏等³⁾の方法に従い, 5-ニトロサリチルアルデヒド 3 g にマロン酸 1.8 g を加え両者をアルコールに溶解して温時良く攪拌しながらアニリン 3 g を徐々に加えりと発熱して反応. 少時水浴上に加温し全体が黄赤色に固化したら1夜放置する. 後これに水 15 cc 及び濃塩酸 3 cc を加えて水浴上に加温しアルコールを揮散せしむ. 冷後濾過し活性炭を用いて数回アルコールより再結晶し淡黄色針状晶を得. mp 190~204°. 更に活性炭を用いて樹脂状の部分を完全に除くと微黄色針状晶 mp 235° を得. 得量 0.5 g.

Butyl coumarin-3-carboxylate (III) クマリン-3-カルボン酸 2 g を butyl alcohol 30 g に加え, 冷却下約 50 分乾燥塩酸ガスの強流を導入. 後, 反応液が澄明となるまで約半時間沸騰せしめる. 冷却後 5% 炭酸ソーダ溶液 500 cc 中に攪拌しつつ徐々に注下. 1夜放置後, 析出した結晶を濾取, 水洗, 乾燥. butyl alcohol より再結晶し無色短柱状晶 mp 66~66.5° を得. 得量 2.9 g (74%). $C_{14}H_{14}O_4$ 計算値 C 68.28, H 5.74, 実験値 C 68.02, H 5.91.

Butyl 6-nitrocoumarin-3-carboxylate (IV) 6-nitrocoumarin-3-carboxylic acid 5 g を butyl alcohol 50 g 中に加え, 冷却下約 1 時間乾燥塩酸ガスの強流を導入. 後, 反応液が澄明になる迄 1 時間沸騰せしむ. 冷後結晶が析出するがそのまゝ反応液を 5% 炭酸ソーダ溶液 800 cc 中に攪拌しつつ徐々に注下. 1夜放置後濾過, 水洗, 乾燥しベンゼンより再結晶し光輝ある無色針状晶 mp 153~154° を得. 得量 5.5 g (87%). $C_{14}H_{13}O_6N$ 計算値 C 57.73, H 4.50, N 4.81, 実験値 C 57.43, H 4.41, N 4.83.

Isoamyl 6-nitrocoumarin-3-carboxylate (V) 6-nitrocoumarin-3-carboxylic acid 5 g を isoamyl alcohol 55 g 中に加え, 冷却下約 1 時間乾燥塩酸ガスの強流を導入. 導入を止めて後反応液が澄明になる迄約 1 時間沸騰せしむ. 冷後反応液を 5% 炭酸ソーダ溶液 800 cc 中に攪拌しつつ徐々に注下. 1夜放置後濾過, 水洗, 乾燥しベンゼンより再結晶し光輝ある無色針状晶 mp 153~153.5° を得. 得量 5.6 g (85%). $C_{15}H_{15}O_6N$ 計算値 C 59.01, H 4.95, N 4.59, 実験値 C 59.10, H 4.65, N 4.79.

Coumarin-3-carboxylic urea (VI) coumarin-3-carboxylic acid 2.5 g を塩化チオニル 25 cc にて常法に従いクロル化を行つて酸塩化物とする. 此処に得られた酸塩化物を無水ベンゼン 50 cc に溶解しこれに乾燥尿素 1.2 g を徐々に加える. 後, 1~2 時間水浴上に加温し, 冷後析出する結晶を濾取し 2% 炭酸ソーダ溶液で洗滌更に水洗. アルコールで数回再結晶し. 無色微細針状晶 mp 255~255.5° (decomp) を得. 得量 0.6 g. $C_{11}H_8O_4N_2$ 計算値 C 56.90, H 3.47, N 12.07, 実験値 C 57.07, H 3.40, N 12.39. アルコール其他の有機溶媒に難溶.

6-Nitrocoumarin-3-carboxylic urea (VII) 6-nitrocoumarin-3-carboxylic acid 2.5 g を塩化チオニル 25 cc にて常法に従い酸塩化物とする. 此処に得られた酸塩化物を無水ベンゼン 50 cc に溶解しその溶液に乾燥尿素 1.2 g を徐々に追加. 後, 1~2 時間水浴上に加温. 冷後析出する結晶を濾過し 2% 炭酸ソーダ溶液で良く洗滌更に水洗. アルコールで抽出しアルコール液より白色針状晶 mp 243° (decomp) を得. アルコール不溶残渣を水から再結晶し同じ mp 243° (decomp) の結晶を得. 両者を合しアルコール及び 50% アルコールより再結晶し微黄色針状晶 mp 243.5° (decomp) を得. 得量 0.8 g. $C_{11}H_7O_6N_3$ 計算値 C 47.66, H 2.55, N 15.16, 実験値 C 47.50, H 2.41, N 15.33.

長崎大学薬学部

Summary

Following compounds were synthesized as the derivatives of coumarin- and 6-nitro-coumarin-3-carboxylic acids: Butyl coumarin-3-carboxylate, m.p. 66~66.5°; butyl 6-nitrocoumarin-3-carboxylate, m.p. 153~154°; isoamyl 6-nitrocoumarin-3-carboxylate, m.p. 153~153.5°; coumarin-3-carboxylic urea, m.p. 255~255.5°; 6-nitrocoumarin-3-carboxylic urea, m.p. 243.5°. It was found, during this experiment, that the preparation of coumarin-3-carboxylic acid from salicylaldehyde by the Knoevenagel reaction gave better results when a solvent (alcohol) was not used.

(Received March 20, 1952)

3) 伊藤, 北川: 本誌 70, 731 (1950).