332. 宮武一夫, 加賀慎一郎: 馬尿酸誘導体の合成研究 (第 2 報*)

アミノ馬尿酸の合成

Kazuo Miyatake and Shin-ichiro Kaga: Studies on Hippuric Acid Derivatives. II. Synthesis of Aminohippuric Acids.

(Yanagishima Research Laboratory, Daiichi Seiyaku, Co., Ltd.**)

著者等は本研究第1報に於てニトロ馬尿酸の合成について報告したが、今回は此等のニトロ馬尿酸及びそのエステルを還元してアミノ化合物を得たので報告する。

アミノ馬尿酸は比較的簡単な化合物であり又それ等の内には實際的に有用な化合物もあるが、その合成に関しては従来文献上余り明らかでないので本研究を施行した。吾々は此のニトロ基の還元をアルコール溶媒中ラネーニッケルを触媒として接触還元を行い良く目的を達し、2-,3-及び4-アミノ馬尿酸とそれ等のエステルを合成した。エステルは更に鹼化を行いアミノ馬尿酸としたが、此の場合4-アミノ馬尿酸エステルは4-ニトロ馬尿酸エステルの如く不安定でないで苛性アルカリを用いても分解することなく鹼化を行うことが出来た。

かくして得たアミノ馬尿酸の3種の異性体の中 2-アミノ馬尿酸 (V) は mp 327° の白色針状晶で、その元素分析値は1分子の水が脱水された物に一致し且つアミノ基及びカルボキシル基が検出されない所より、恐らく2位に存在するアミノ基の為に閉環し易くなり容易に1分子の水を放出してラクタム (VI) 或いはラクタム (VII) を形成しているものと考えることが出来る。

次に吾々は前報に於て 4-ニトロ馬尿酸カリ水溶液を中和して pH 7~4 で析出する分解点 250° の結晶は 4-ニトロ馬尿酸とその加里塩の分子化合物であると言う事を報告したが、その後 4-ニトロ馬尿酸ソーダ塩 (VIII) 水溶液よりも同様に mp 190~192° を示す 4-ニトロ馬尿酸1分子と 4-ニトロ馬尿酸ソーダ1分子との分子化合物 (IX) が生成せられる事が判明したので併せて報告する。

本研究に当り終始御指導を賜り且本発表を許可せられたる 第一製薬株式会社々々長篠田淳三博士、御激励と御高配を賜った工場長橋本昶氏 上枝誠一氏に謹謝し又元素分析を担当せられたる根岸、林両氏に深謝する。

* 第1報: 本誌 72, 627 (1952).

** Hirakawabashi, Sumida-ku, Tokyo.

実 験 の 部

4-アミノ馬尿酸エチルエステル 4-ニトロ馬尿酸エチルエステル 10 g をアルコール 200 cc に溶解しラネーニッケル 10 g を混じり接触還元すれば約 1 時間で 2.4 L の水素ガスを吸収して止む。反応液を濾過し濾液を真空中で蒸発し放冷に依り結晶化する油状物 8.4 g (96.3%) を得た。110 cc の熱湯より再結。収量 7.5 g (85.2%)。白色針状晶, mp 94~95¹⁾。C₁₁H₁₄O₅N₂ 計算値 N 12.52, 実験値 N 12.3。

4-アミノ馬尿酸メチルエステル 4-ニトロ馬尿酸メチルエステル 5 g をメタノール 130 cc に加温溶解しラネーニッケルを加え 40~50° の温度で接触還元し上記同様処理して得られる粗製品 (4 g) を 30 cc の熱湯より再結。収量 3.4 g (79.3%)。白色小針状晶, mp 130~131°。C₁₀H₁₂O₅N₂ 計算値 N 13.46, 実験値 N 13.83。

3-アミノ馬尿酸エチルエステル 3-ニトロ馬尿酸エチルエステル 2 g を 70% アルコール 50 cc に溶し同様還元処理して粗製品 1.5 g を得。之を稀アルコールより再結。無色結晶性粉末, mp 97~99°。

2-アミノ馬尿酸エチルエステル 2-ニトロ馬尿酸エチルエステル 3 g をアルコール 40 cc に溶し還元。稀アルコールより再結。収量 1.6 g (61%)。白色鱗片状晶, mp 76.5~78°。C₁₁H₁₄O₅N₂ 計算値 C 59.44, H 6.34, N 12.60, 実験値 C 59.63, H 6.48, N 12.79。

4-アミノ馬尿酸 i) 4-ニトロ馬尿酸 2 g を 70% アルコール 60 cc に溶しラネーニッケル 1 g を混じり常温で接触還元し, 計算量の水素ガス吸収後反応液を濾過し濾液を真空中で蒸発して析出する結晶を熱湯より再結。収量 1.34 g (80%)。白色針状晶, mp 197.5~198²⁾。C₉H₁₀O₅N₂ 計算値 N 14.43, 実験値 N 14.11。

ii) 4-アミノ馬尿酸エチルエステル 2 g を 5% 苛性ソーダ溶液 10 cc に又は炭酸カリ 1 g を水 50 cc に溶した溶液と水浴上で 3 時間加熱し, 全部溶解すると冷却し塩酸で pH 3 とし析出する結晶を熱湯より再結。mp 197°。

4-アセタミノ馬尿酸 4-アミノ馬尿酸 3 g を無水酢酸 15 g と水浴上で加熱溶解後水にに加え一旦濾過して濾液を濃縮して得られた結晶を水又は稀アルコールより再結。黄色結晶性粉末, mp 209~211°。C₁₁H₁₂O₄N₂ 計算値 C 55.92, H 5.12, N 11.86, 実験値 C 55.86, H 5.36, N 11.40。

3-アミノ馬尿酸^{3,4)} 3-ニトロ馬尿酸 2 g を 70% アルコール 50 cc に溶し接触還元する。収量 1.3 g (76.5%)。熱湯より再結。微褐色結晶, mp 193° (decomp)。

2-アミノ馬尿酸(ラクチム) 2-ニトロ馬尿酸 2 g を 70% アルコール 60 cc に溶し接触還元する。50% アルコールより再結。白色針状晶, mp 327°。本品は炭酸アルカリに不溶でデアゾ化もされない。C₉H₈O₂N₂ 計算値 C 61.35, H 4.57, N 15.90, 実験値 C 61.33, H 5.09, N 16.01。

4-ニトロ馬尿酸と 4-ニトロ馬尿酸ソーダの分子化合物 4-ニトロ馬尿酸を過剰の重曹水に溶し塩酸で中和して析出する結晶を熱湯より再結。白色結晶性粉末, mp 190~192°。C₉H₅O₅N₂ · C₉H₇O₅N₂Na 計算値 C 45.93, H 3.21, N 11.88, Na 4.88, 実験値 C 45.90, H 3.23, N 12.48, Na 4.34。

第一製薬株式会社柳島工場

Summary

By the catalytic reduction of nitrohippuric acid and its esters using Raney nickel as a catalyst, 2-, 3- and 4-aminohippuric acids and their esters were obtained. Of these amino compounds, amino and carboxyl could not be detected from the 2-aminohippuric acid which was assumed to be due to the formation of a lactim or a lactam by the liberation of one mole of water. One mole of 4-nitrohippuric acid forms a molecular compound, m.p. 250° (decomp.), with 1 mole of its potassium salt, and one of m.p. 190~192° with 1 mole of sodium salt.

(Received June 10, 1952)

1) Robert B. Angier, et al.: J. Am. Chem. Soc. **70**, 25 (1948).

2) N. N. R. **1948**, 646.

3) Schwanet: Ann. **112**, 70.

4) Conrad: J. prakt. Chem. [2] **15**, 258; K. Landsteimer, J. Vander Scheer: J. Exptl. Med. **67**, 709.