167. 禪野久直：チアニン系色素の研究（第6報*） アミン類の添加による
アミノヴィニル化合物の合成

Hisanao Zenno: Studies on Cyanine Dyes. VI. Syntheses of
Aminovinyl Compounds by the Addition of Amines.

(Research Laboratory, Fujisawa Pharmaceutical Industries, Ltd.**)

チアニン系色素の中間体としてばかりでなく医薬品としても注目されつつあるアミノヴィニル化合物は、一般に第1級アミンと正義酸エステルとを加熱反応せしめて得られるフォルムアミジン類を色素の母体たる異項環塩基の第4級塩類に作用せしめて合成¹⁾されるが、尾形は quinaldine ethiodide と之に当 mol 量のアニリンとを正義酸エステル中加熱反応せしめると 41%の収率で 2- ω -anilino vinylquinoline ethiodide²⁾を得たと報告した。その後色素の母体とアミンと正義酸エステルとを同時に反応せしめてアミノヴィニル化合物を一挙に合成する報告は文献に発表されていない。よつて今回は数種のアミン添加による色素の母体と正義酸エステルとの反応を検討した。

quinaldine ethiodide と之に対し 1.5 mol 以上のアニリンとを正義酸エステル中約 30 分間加熱反応せしめると 75% 前後の収率で 2- ω -anilino vinylquinoline ethiodide を得た。之は前述尾形の報告の収率を上廻り、又アニリンと正義酸エステルとより N,N'-diphenylformamidine を製し之を母体に作用せしめる法に較べて操作も簡便であり収率も亦遜色がない。よつて後述の実験に於いてはいずれも母体に対し 1.5 mol 以上のアミンを使用した果して好収量でアミノヴィニル化合物を得る事が出来た。

この様にして α -picoline methiodide, 2,6-lutidine methiodide, quinaldine methiodide, quinaldine ethiodide 及び 2-methylbenzothiazole ethiodide に正義酸エステルと *p*-toluidine 或いは *m*-aminophenol を作用せしめて 2- ω -(*p*-methylanilino)-vinylpyridine methiodide (I), 2- ω -(*p*-methylanilino)-vinyl-6-methylpyridine methiodide (II), 2- ω -(*p*-methylanilino)-vinylquinoline methiodide (III), 2- ω -(*p*-methylanilino)-vinylquinoline ethiodide³⁾ (IV), 2- ω -(*p*-methylanilino)-vinylbenzothiazole ethiodide (V), 2- ω -(*m*-hydroxyanilino)-vinylpyridine methiodide (VI), 2- ω -(*m*-hydroxyanilino)-vinyl-6-methylpyridine methiodide (VII), 2- ω -(*m*-hydroxyanilino)-vinylquinoline methiodide (VIII), 2- ω -(*m*-hydroxyanilino)-vinylquinoline ethiodide (IX), 及び 2- ω -(*m*-hydroxyanilino)-vinylbenzothiazole ethiodide (X) を得た。之等の実験中 α -picoline 及び 2,6-lutidine methiodide より得られるアミノヴィニル化合物の得量は quinaldine 或いは 2-methylbenzothiazole の第4級塩の場合に比して遙かに低かつた。

次にアミノ基のパラ位にカルボニル基を有する芳香族アミンとして *p*-aminoacetophenone 及び *p*-aminosalicylic acid を色素の母体とし、之に正義酸エステルを作用せしめたが、前述の実験の場合よりも収率が低かつた。 α -picoline methiodide 及び 2,6-lutidine methiodide は全く反応しない。quinaldine methiodide, quinaldine ethiodide 及び 2-methylbenzothiazole ethiodide とからは円滑に 2- ω -(*p*-acetoanilino)-vinylquinoline methiodide (XI), 2- ω -(*p*-acetoanilino)-vinylquinoline ethiodide (XII), 2- ω -(*p*-acetoanilino)-vinylbenzothiazole ethiodide (XIII), 2- ω -(*p*-carboxy-*m*-hydroxyanilino)-vinylquinoline ethiodide (XIV) 及び 2- ω -(*p*-carboxy-*m*-hydroxyanilino)-vinylbenzothiazole ethiodide (XV) を得た。よつて更に *p*-aminoacetophenone と正義酸エステルとより N,N'-di-(*p*-acetylphenyl)-formamidine (XVI) を製し、之と α -picoline methiodide 及び 2,6-lutidine methiodide とを夫々溶融反応せしめて 2- ω -(*p*-acetoanilino)-vinylpyridine methiodide (XVII) 及び 2- ω -(*p*-acetoanilino)-vinyl-6-methylpyridine methiodide (XVIII) を合成した。

次にアミンとして 2-amino-4-methylthiazole, 2-acetamino-5-aminothiazole⁴⁾ 及び 2-amino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine の如き異項環化合物のアミンを作用せしめたが、 α -picoline 及び 2,6-lutidine methiodide

* 第5報：本誌 73, 301 (1953)。

1) 高橋，禪野：本誌 69, 233 (1949)。

3) 高橋，禪野：本誌 69, 144 (1949)。

4) 高橋，西垣：日本薬学会近畿支部例会講演 (1952年7月19日)。

** Hiwada-cho, Nishishichi-jo, Shimokyo-ku, Kyoto.

2) 尾形：理研報 13, 501 (1931)。

とよりはアミノヴィニル化合物は得られず, 2-amino-4-methylthiazole を使用した場合 4,4'-dimethyl-2,2'-dithiazolylyformamidine⁵⁾を得た. 一方 quinaldine methiodide, ethiodide 及び 2-methylbenzothiazole ethiodide の場合はいずれもカルボチアニン色素即ち 1,1'-dimethyl-2,2'-trimethine-quinocyanine 1-iodide, 1,1'-diethyl-2,2'-trimethine-quinocyanine 1-iodide 或いは 3,3'-diethyl-2,2'-trimethine-benzothiazolocyanine 3-iodide が生成した. 又 *p*-nitroaniline を作用せしめても同様カルボチアニン色素が生成した.

本研究に当り終始指導を賜つた京大薬学科高橋教授並びに助力して戴いた宮崎所長に謹謝する.

実 験 の 部

2- ω -Anilino vinylquinoline ethiodide⁶⁾ quinaldine ethiodide 0.6 g, ethyl orthoformate 2 cc 及びアニリン 0.28 g とを良く混和し, 約 30 分間加熱沸騰. 冷後過剰のエステルを減圧留去し, 残渣をエーテルで充分洗滌して更にアルコールから再結晶し mp 278° (decomp) の緑色針晶約 0.6 g を得. 収率約 75%. $C_{19}H_{19}N_2I$ 計算値 N 6.97, 実験値 N 6.84.

2- ω -(*p*-Methylanilino)-vinylpyridine methiodide (I) α -picoline methiodide 0.47 g, ethyl orthoformate 2 cc 及び *p*-toluidine 0.32 g とを上と同様に処理し mp 244° (decomp) の黄緑色針晶約 0.35 g を得. $C_{16}H_{17}N_2I$ 計算値 C 51.13, H 4.82, 実験値 C 50.89, H 4.63.

2- ω -(*p*-Methylanilino)-vinyl-6-methylpyridine methiodide (II) 2,6-lutidine methiodide 0.5 g, ethyl orthoformate 2 cc 及び *p*-toluidine 0.32 g とを上と同様に処理して mp 211° (decomp) の黄色立方晶約 0.36 g を得. $C_{16}H_{19}N_2I$ 計算値 C 52.45, H 5.19, 実験値 C 52.12, H 4.93.

2- ω -(*p*-Methylanilino)-vinylquinoline methiodide (III) quinaldine methiodide 0.75 g, ethyl orthoformate 2 cc 及び *p*-toluidine 0.32 g とを上と同様に処理し mp 287° (decomp) の黄緑色針晶約 0.6 g を得. $C_{19}H_{19}N_2I$ 計算値 C 56.71, H 4.71, 実験値 C 56.59, H 4.68.

2- ω -(*p*-Methylanilino)-vinylquinoline ethiodide (IV) quinaldine ethiodide 0.6 g, ethyl orthoformate 2 cc 及び *p*-toluidine 0.32 g とを上と同様に処理し mp 265° (decomp) の黄褐色針晶約 0.62 g を得.

5) 高橋, 禪野: 本誌 **69**, 104 (1949); Cook: J. Chem. Soc. **1948**, 1266.

6) 尾形: 理研報 **13**, 6. (1931).

得. $C_{20}H_{21}N_2I$ 計算値 C 57.69, H 5.04, 実験値 C 57.32, H 4.98.

2- ω -(*p*-Methylanilino)-vinylbenzothiazole ethiodide (V) 2-methylbenzothiazole ethiodide 0.61 g, ethyl orthoformate 2 cc 及び *p*-toluidine 0.32 g とを上と同様に処理し mp 252° (decomp) の赤色針晶約 0.58 g を得. $C_{18}H_{19}N_2IS$ 計算値 C 51.18, H 4.50, 実験値 C 50.67, H 4.38.

2- ω -(*m*-Hydroxyanilino)-vinylpyridine methiodide (VI) α -picoline methiodide 0.47 g, ethyl orthoformate 2 cc 及び *m*-aminophenol 0.33 g とを上と同様に処理し mp 233° (decomp) の黄色立方晶約 0.3 g を得. $C_{14}H_{15}ON_2I$ 計算値 C 45.40, H 4.05, 実験値 C 45.87, H 4.17.

2- ω -(*m*-Hydroxyanilino)-vinyl-6-methylpyridine methiodide (VII) 2,6-lutidine methiodide 0.5 g, ethyl orthoformate 2 cc 及び *m*-aminophenol 0.33 g とを上と同様に処理し mp 247° (decomp) の黄色立方晶約 0.3 g を得. $C_{15}H_{17}ON_2I$ 計算値 C 46.87, H 4.42, 実験値 C 46.71, H 4.38.

2- ω -(*m*-Hydroxyanilino)-vinylquinoline methiodide (VIII) quinaldine methiodide 0.57 g, ethyl orthoformate 2 cc 及び *m*-aminophenol 0.33 g とを上と同様に処理し mp 256° (decomp) の黄緑色針晶約 0.6 g を得. $C_{18}H_{17}ON_2I$ 計算値 C 53.46, H 4.20, 実験値 C 53.89, H 4.52.

2- ω -(*m*-Hydroxyanilino)-vinylquinoline ethiodide (IX) quinaldine ethiodide 0.6 g, ethyl orthoformate 2 cc 及び *m*-aminophenol 0.33 g とを上と同様に処理し mp 264° (decomp) の黄緑色針晶約 0.62 g を得. $C_{19}H_{19}ON_2I$ 計算値 C 54.54, H 4.54, 実験値 C 54.99, H 4.85.

2- ω -(*m*-Hydroxyanilino)-vinylbenzothiazole ethiodide (X) 2-methylbenzothiazole ethiodide 0.61 g, ethyl orthoformate 2 cc 及び *m*-aminophenol 0.33 g とを上と同様に処理し mp 228° (decomp) の暗赤色立方晶約 0.48 g を得. $C_{17}H_{17}ON_2IS$ 計算値 C 48.11, H 4.00, 実験値 C 48.49, H 4.18.

2- ω -(*p*-Acetoanilino)-vinylquinoline methiodide (XI) quinaldine methiodide 0.57 g, ethyl orthoformate 2 cc 及び *p*-aminoacetophenone 0.4 g とを上と同様に処理し mp 265° (decomp) の暗緑色針晶約 0.43 g を得. $C_{20}H_{19}ON_2I$ 計算値 C 55.81, H 4.41, 実験値 C 55.43, H 4.13.

2- ω -(*p*-Acetoanilino)-vinylquinoline ethiodide (XII) quinaldine ethiodide 0.6 g, ethyl orthoformate 2 cc 及び *p*-aminoacetophenone 0.4 g とを上と同様に処理し mp 264° (decomp) の緑色針晶約 0.4 g を得. $C_{21}H_{21}ON_2I$ 計算値 C 56.75, H 4.72, 実験値 C 57.39, H 5.01.

2- ω -(*p*-Acetoanilino)-vinylbenzothiazole ethiodide (XIII) 2-methylbenzothiazole ethiodide 0.61 g, ethyl orthoformate 2 cc 及び *p*-aminoacetophenone 0.4 g とを上と同様に処理し mp 183° (decomp) の暗紫色プリズム晶約 0.42 g を得. $C_{19}H_{19}ON_2IS$ 計算値 C 50.66, H 4.22, 実験値 C 50.58, H 4.08.

2- ω -(*p*-Carboxy-*m*-hydroxyanilino)-vinylquinoline ethiodide (XIV) quinaldine ethiodide 0.6 g, ethyl orthoformate 2 cc 及び *p*-aminosalicylic acid 0.46 g とを上と同様に処理し mp 224° (decomp) の緑色立方晶約 0.32 g を得. $C_{20}H_{19}O_3N_2I$ 計算値 C 51.90, H 4.11, 実験値 C 52.35, H 4.46.

2- ω -(*p*-Carboxy-*m*-hydroxyanilino)-vinylbenzothiazole ethiodide (XV) 2-methylbenzothiazole ethiodide 0.61 g, ethyl orthoformate 2 cc 及び *p*-aminosalicylic acid 0.46 g とを上と同様に処理し mp 213° (decomp) の淡緑色プリズム晶約 0.38 g を得. $C_{18}H_{17}O_3N_2IS$ 計算値 C 46.15, H 3.63, 実験値 C 45.78, H 3.32.

N,N'-di-(*p*-Acetylphenyl)-formamidine (XVI) *p*-aminoacetophenone 5.4 g と ethyl orthoformate 5 cc とを良く混和し、微かに沸騰する程度に約 3 時間加熱、冷後析出する結晶を分別し、アルコールから再結晶し mp 173° の微黄色絲状晶約 2 g を得. $C_{17}H_{16}O_2N_2$ 計算値 N 10.00, 実験値 N 10.36.

2- ω -(*p*-Acetoanilino)-vinylpyridine methiodide (XVII) α -picoline methiodide 0.47 g と N,N'-di-(*p*-acetylphenyl)-formamidine 0.68 g とを粉碎、混和し、170° 前後に約 20 分間加熱熔融。冷後固着物を多量のエーテルで洗滌し、更にアルコールから再結晶し mp 218° (decomp) の橙色立方晶約 0.12 g を得. $C_{16}H_{17}ON_2I$ 計算値 C 50.52, H 4.47, 実験値 C 50.04, H 4.02.

2- ω -(*p*-Acetoanilino)-vinyl-6-methyldiuridine methiodide (XVIII) 2,6-lutidine methiodide 0.5 g と N,N'-di-(*p*-acetylphenyl)-formamidine 0.68 g とを上と同様に処理し mp 205° (decomp) の赤橙色立方晶約 0.24 g を得. $C_{17}H_{19}ON_2I$ 計算値 C 51.77, H 4.82, 実験値 C 51.29, H 4.32.

4,4'-Dimethyl-2,2'-dithiazolylformamidine⁵⁾ α -picoline methiodide 0.47 g, ethyl orthoformate 2 cc 及び 2-amino-4-methylthiazole 0.34 g とを良く混和し、約 30 分間加熱沸騰せしめる。冷後過剰のエステルを減圧留去し、残渣をエーテル及びアルコールの混合液で熱時抽出し、抽出液を濃縮し mp 187° (decomp) の淡黄色プリズム晶約 0.25 g を得. $C_9H_{10}N_4S_2$ 計算値 N 23.52, 実験値 N 22.78.

1,1'-Dimethyl-2,2'-trimethine-quinocyanine 1-iodide⁷⁾ quinaldine methiodide 0.57 g, ethyl orthoformate 2 cc 及び 2-amino-4-methylthiazole 0.34 g とを良く混和し、約 30 分間加熱沸騰。冷後過剰のエステルを減圧留去し、残渣をエーテルで充分洗滌し更にアルコールから再結晶し mp 276° (decomp) の輝緑色針晶約 0.2 g を得. $C_{23}H_{21}N_2I$ 計算値 N 6.17, 実験値 N 5.88.

1,1'-Diethyl-2,2'-trimethine-quinocyanine 1-iodide⁸⁾ quinaldine ethiodide 0.6 g, ethyl orthoform-

7) D. R. P. 172,118 (1905). 8) Hamer: J. Chem. Soc. 1927, 2796. 9) König: Ber. 55, 3293 (1922).

ate 2 cc 及び 2-acetamino-5-aminothiazole 0.48 g とを上と同様に処理し mg 283° (decomp) の輝綠色針晶約 0.22 g を得. $C_{25}H_{25}N_2I$ 計算値 N 5.83, 実験値 N 5.42.

3,3'-Diethyl-2,2'-trimethine-benzothiazolocyane 3-iodide⁹⁾ 2-methylbenzothiazole ethiodide 0.61 g, ethyl orthoformate 2 cc 及び 2-amino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine 0.4 g とを上と同様に処理して mp 270° (decomp) の赤紫色針晶約 0.2 g を得. $C_{21}H_{21}N_2IS_2$ 計算値 N 5.69, 実験値 N 5.63.

藤沢薬品工業株式会社研究所

Summary

Aminovinyl compounds were prepared by the application of orthoformate and *p*-toluidine or *m*-aminophenol on α -picoline methiodide, 2,6-lutidine methiodide, quinaldine methiodide, ethiodide, and 2-methylbenzothiazole ethiodide. The ethiodides of quinaldine and 2-methylbenzothiazole easily reacted with orthoformate and *p*-aminoacetophenone or *p*-aminosalicylic acid to form corresponding aminovinyl compounds. 2-Amino-4-methylthiazole, 2-acetamino-5-aminothiazole, and 2-amino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine failed to yield aminovinyl compounds on reacting dye parent compounds and orthoformate, only forming carbocyanines.

(Received March 25, 1953)

168. 禪野久直：チアニン系色素の研究（第7報*） アミノヴィニル化合物の合成

Hisanao Zenno : Studies on Cyanine Dyes. VII. Syntheses of Aminovinyl Compounds.

(Research Laboratory, Fujisawa Pharmaceutical Industries, Ltd.)

本研究第1報¹⁾で酸アミド等を添加剤として色素の母体に正義酸エステルを作用せしめるとカルボチアニン系色素が生成し、第2報²⁾及び第5報³⁾で活性メチレン化合物を添加剤として作用せしめるとメロカルボチアニン系色素が生成し、前報⁴⁾でアミン類を添加剤として作用せしめるとアミノヴィニル化合物が生成することを報告した。引き続きオキシム、セミカルバチド、ベンチジン及びヒドラチン類を添加剤として色素の母体と正義酸エステルとを反応せしめ数種のアミノヴィニル類似化合物を得た。その結果を茲に報告する。

quinaldine methiodide に dimethylglyoxime を添加剤として正義酸エステルを作用せしめるとカルボチアニン系色素 1,1'-dimethyl-2,2'-trimethinequinocyanine 1-iodide を得た。アセトフェノンのオキシム等も同様の結果を与える。次に quinaldine ethiodide 及び 2-methylbenzothiazole ethiodide に夫々 semicarbazide 或いは thiosemicarbazide を添加剤として正義酸エステルを作用せしめると予想の semicarbazinovinyl 化合物は得られないで矢張りカルボチアニン系色素即ち 1,1'-diethyl-2,2'-trimethinequinocyanine 1-iodide 及び 3,3'-diethyl-2,2'-trimethinebenzothiazolocyane 3-iodide を得た。

次に 2,6-lutidine methiodide, quinaldine methiodide, quinaldine ethiodide 及び 2-methylbenzothiazole ethiodide に、夫々 benzidine を添加剤として正義酸エステルを作用せしめると短時間の加熱でいずれも容易に 2,2'- ω, ω' -(diphenyl-*p, p'*-diamino)-divinyl-6,6'-dimethylpyridine dimethiodide (I), 2,2'- ω, ω' -(diphenyl-*p, p'*-diamino)-divinylquinoline dimethiodide (II), 2,2'- ω, ω' -(diphenyl-*p, p'*-diamino)-divinylquinoline diethiodide (III) 及び 2,2'- ω, ω' -(diphenyl-*p, p'*-diamino)-divinylbenzothiazole diethiodide (IV) を得た。

次に quinaldine methiodide に正義酸エステルと N-ethylphenylhydrazine を作用せしめると元素分析の結果

* 第6報：本誌 73, 589 (1953).

1) 禪野：本誌 72, 1628 (1952).

2) 禪野：本誌 72, 1630 (1952).

3) 禪野：本誌 73, 301 (1953). 4) 第6報：本誌 73, 589 (1953).