しめる。上層の白濁液を傾斜して分け残渣はメタノールにて分解、両液を水で抽出。水溶液を炭末と逕過して pH 5.6 位にて更に炭末と逕過。逕液を強酸性 (pH 1.8~2.0) にするとキサントレン-9-カルボン酸は白色結晶として得。mp 215~216°, 収量は 7.6 g である。有機液層より溶媒を留去してキサントレン 6.7 g を回収 (以上の実験を反応温度のみを変えて行くと Table I 2~5 の結果を得る)。C₁₄H₁₀O₃ 計算値 C 74.33, H 4.42, 実験値 C 74.62, H 4.43。本カルボン酸 1 g を過マンガン酸カリ 1 g, 水 10 cc, 希硫酸 2 cc を加えて加温するとガスを発生して脱色。冷却して逕過しアルコールにて抽出すると、冷時 mp 172~173° の針晶 0.5 g を得。之はキサントレンの融点に一致し、混融して降下せず。

三共株式会社高峰研究所

Summary

Xanthylmalonic acid was prepared from xanthidrol and malonic acid in a mixed solvent of glacial acetic acid, alcohol, and water. Methyl xanthylacetate prepared therefrom was submitted to the Grignard reaction to derive it to the corresponding tertiary alcohol and its oxidative decomposition was carried out in an attempt to obtain xanthene-9-carboxylic acid but resulted in the formation of xanthone. Oxidation of the acid similarly forms xanthone easily. Xanthene-9-carboxylic acid was finally prepared from 1 mole of xanthene and 1 mole of sodium phenoxide, mixed in benzene, and ether added at 0° to -20°, and by bubbling carbon dioxide through this mixture.

(Received March 29, 1954)

161. 赤木三郎, 岩重忠博: キサントレン-9-置換体の合成 (第2報) キサントレンジカルボン酸及びキサントレン-9-アリル-9-カルボン酸について

Saburo Akagi and Tadahiro Iwashige: Syntheses of 9-Substituted Derivatives of Xanthene. II. Xanthene-dicarboxylic Acid and Xanthene-9-aryl-9-carboxylic Acids.

(Takamine Research Laboratory, Sankyo Co., Ltd.)

第1報に於いてキサントレンに対しフェニルソジウムを作用させたとき条件により, xanthene-9-carboxylic acid 以外に三種のカルボン酸 [A: mp 240°, B: mp 125~130°(decomp), C: mp 204°(decomp)] を生成することを報告したが、此等のカルボン酸について検索した結果夫々 A はキサントレン-4,9-ジカルボン酸(VII), B はキサントレン-9,9-ジカルボン酸(VI), C はキサントレン-9-フェニル-9-カルボン酸(XII R=a)であることを確め得て、フェニルソジウムをキサントレンに作用させた場合には、ブチリチウムを作用させた場合と異なつて sodium metalation がキサントレンの9位(II)及び9位と4位(IV), 又9位に2つ(III)行われることが分つた。以下3種のカルボン酸を確認するための反応について述べる。又 xanthene-9-aryl-9-carboxylic acid のアルカミンエステルの鎮痛作用を検する目的で二、三の xanthene-9-aryl-9-carboxylic acid を合成した。

前報の Table I に記せし如く、キサントレン 1 mol にフェニルソジウムを 2 mol 反応せしめると、キサントレン-9-カルボン酸(V)以外に主生成物としてアルコールにより可溶な mp 240~242° の物質(A)が得られる。この酸性物質を酸化カルシウムと乾溜するとキサントレン(I)を昇華してくるので、キサントレン核を持つことを示し、硫酸酸性で過マンガン酸カリで酸化すると mp 272° のカルボン酸を生ずる。之は別に anhydrosalicylic acid(XIV)より硫酸により閉環させたキサントレン-4-カルボン酸¹⁾(X)の融点と一致し、混融しても融点降下を示さない。又(A)の分析値は C 66.2, H 3.64 でキサントレン-9-カルボン酸としてよく一致し、又 0.1 N 苛性

1) R. Anschütz, W. Claisen: Ber. 55, 680 (1922).

り返すと mp 141~143° の物質を得る。之は 9-フェニルキサナンテン (XIII R=a) の融点に一致し、別にキサナンテン (VIII) とフェニルマグネシウムブロミドより得た 9-フェニルキサントヒドロール (XX R=a) を還元して得る所の 9-フェニルキサナンテン²⁾ (XIII R=a) と混融して融点降下を示さない。又この 9-フェニルキサナンテンにエーテル溶液でブチリチウムを作用させて得たリチウム化合物に炭酸ガスを反応せしめると収量よく、mp 204° (decomp) の 9-フェニルキサナンテン-9-カルボン酸 (XII R=a) を合成し得るので (C) は (XII R=a) である。

9-フェニルキサナンテン-9-カルボン酸を収量よく合成できたので、9-アリルキサナンテン-9-カルボン酸のアルカミンエステルの鎮痛作用を験する目的で 9-*o*-tolylxanthene³⁾ (mp 133~134°), 9-*p*-methoxyphenylxanthene (mp 113~114°) を夫々対応する xanthinol より酢酸及び亜鉛にて還元して合成し、これ等 (XIII) に対してブチリチウムに依る反応を試みたが (XIII R=b) よりは予期せる 208~210° (decomp) の 9-*o*-tolylxanthene-9-carboxylic acid (XII, R=b) を得たが、9-*p*-methoxyphenylxanthene は lithium metalation されず、酸性物質は得られないで若干の原料回収の外に mp 101~103° の不明の中性物質を得た。かくの如く metalation されない性質は本物質の紫外部吸収の特異性と何等かの関連があるのではないかと思われる。

次に前述したキサナンテン-4-カルボン酸 (IX) 及びキサナンテン-4,9-ジカルボン酸 (VII) を別途に合成する目的で 4-iodoxanthene (XVI) についてブチリチウムによる halogen-metal 交換反応を行なつた。4-iodoxanthene は *o*-nitrophenoxybenzoic acid (XV) より 4段階を経て合成した。この (XVI) の如くかなり活性なメチレン基を分子内に持った化合物に対して halogen-metal 交換反応を行つた例は未だ見られないので、メチレン基の方にも lithium metalation されることが予期される。そこで先づ同型の 4-iododiphenylmethane (XVII) を合成して之についてブチリチウムによる halogen-metal 交換反応を行つた。一般に此の反応は低温で行われるために、順調にヨードとリチウムは交換して (XVIII) を与え、炭酸ガスを作用させた結果は *p*-benzylbenzoic acid (XIX) のみを生じる。(XVII) に 2~3 mol のブチリチウムを作用させ、エーテル中にて煮沸しても (XIX) のみを生成して他の酸は生成しなかつた。同一の反応を 4-iodoxanthene (XVI) について行くとこの場合はキサナンテン-4-カルボン酸以外にキサナンテン-4,9-ジカルボン酸を少量ながら得られる。以上は 1 例に過ぎぬので結論を下し得ぬがジフェニルメタン型の如きメチレン基を分子内に持つていても、核に置換したハロゲンは、halogen-metal 交換反応によつて先にハロゲンのみがメタルと交換するものと思われる。

本研究に際し御指導御鞭撻を賜つた津田教授並びに福地研究所長、松居次長、吉田主任研究員に厚く感謝すると共に分折を担当された平井、川本両氏に深謝する。

実 験 の 部

Xanthene-4,9-dicarboxylic acid (VII) キサナンテン 1 mol にフェニルソジウムを 2 mol 用い -20° にてエーテルを添加し反応せしめた後、固形炭酸を作用させて得た沈澱を水にて抽出し、pH 1.8~2 にて析出する酸性物質を濾取し 50% アルコールより再結晶すると mp 240~242° の白色針晶を得。C₁₅H₁₀O₅ 計算値 C 66.66, H 3.70, 実験値 C 66.2, H 3.64。本品 1 g を水酸化カルシウム 3 g と混じ、試験管中乾留するとキサナンテンが昇華して上部に附着。収量 0.2 g, mp 99~100°。別の標品と混融して融点降下せず。又 (VII) 2 g を過マンガン酸カリ 2 g, 水 20 cc, 濃硫酸 1 cc を以て脱色後沈澱を濾取し、5% 苛性ソーダで抽出。抽出液を酸性にすれば 1.7 g の結晶を得。アルコールより再結晶して mp 272~273° の針状晶を得。之は別途合成せる xanthene-4-carboxylic acid と混融して融点降下せず、分析値も一致。C₁₄H₈O₄ 計算値 C 70.00, H 3.33, 実験値 C 70.47, H 3.39。 (VII) 1 g を取り油浴上 270~290° に 30 分加熱。冷却後 5% 苛性ソーダに溶かして濾過し塩酸々性とすれば沈澱を生じ、メタノールより再結晶して mp 183~184° の鱗片晶 0.7 g を得。之はキサナンテン-4-カルボン酸として分析値は一致。C₁₄H₁₀O₃ 計算値 C 74.33, H 4.42, 実験値 C 73.78, H 4.46。

Xanthene-9-phenyl-9-carboxylic acid (XII R=a) の分解 フェニルソジウムをキサナンテンに過剰に作用させると反応温度が 40° 位になるとキサナンテン-9-カルボン酸に混じて無色プリズム状の結晶を得。mp 204° (decomp) を示し、分解点にて数分間保ち生ずる樹脂状物をアセトンに溶かし去り、残る結晶性物質をリグロインより再結晶を数回行くと mp 141~143° の結晶を得。之は別に合成せる 9-phenylxanthene と融点一致し混融して降下せず。mp 204° (decomp) の物質は xanthene-9-phenyl-9-carboxylic acid として分析値は一致。C₂₀H₁₄O₃ 計算値 C 79.47, H 4.63, 実験値 C 79.57, H 4.73。

Xanthene-9-phenyl-9-carboxylic acid (XII R=a) 9-phenylxanthene 2.6 g をエーテル 10 cc, ベン

2) A. Wanscheidt: Ber. 64, 922 (1931).

3) Decker, Fellenberg: Ann. 356, 308 (1907). mp 119° と報ず。

ゼン 15 cc に浮遊させ、之をリチウム 0.3 g, ブチルブロミド 2.8 g, エーテル 15 cc より作れるブチルリチウム溶液に加える。窒素気流中 15~20° で 1 時間攪拌。後 40 分還流させ、赤色の溶液を氷冷下固形炭酸にて脱色。水を加えて抽出しエーテル層と分離。カルボン酸のナトリウム塩が析出してくるが塩酸で酸性とし生ずる沈澱をメタノールより再結すると mp 202~204° (decomp) のプリズム晶 2.7 g を得。C₂₀H₁₄O₃ 計算値 C 79.47, H 4.63, 実験値 C 79.62, H 4.68.

4-Iododiphenylmethane (XVII) 4-aminodiphenylmethane 塩酸塩 34 g を濃塩酸 200 cc, 水 470 cc 及び亜硝酸ソーダ 11 g (水 77 cc に溶かす) にて 0~5° でジアゾ化する。過剰の亜硝酸は尿素で分解後汙過し沃度カリ 26 g を水 40 cc に溶かして加え 1 夜放置後少し加温し冷後エーテルにて抽出し、苛性ソーダ、ハイポ、水の順に洗いエーテルを乾燥留去後残渣を蒸留すれば bp₁ 151~152° の油状物 20 g を得。放置すると結晶し 94% アルコールより再結晶すると mp 43~44° を示す。C₁₃H₁₁I 計算値 C 53.06, H 3.73, 実験値 C 52.70, H 4.00.

4-Carboxydiphenylmethane (XIX) リチウム 0.2 g, ブチルブロミド 2 g, 無水エーテル 15 cc よりブチルリチウム溶液を作り、之に 4-iododiphenylmethane 3.3 g をエーテル 10 cc に溶かして加える。滴下時の温度 -10°, 30 分攪拌後固形炭酸にてカルボン酸とする。常法処理して 4-carboxydiphenylmethane 0.6 g を得。50% アルコールより再結, mp 156~157°. 本反応を 30~40° にて行くと収量は 0.2 g に下り、得られるものは 4-carboxydiphenylmethane であつた。

4-Nitroxanthone 2-nitro-2'-carboxydiphenyl ether 12 g をアセチルクロリド 120 cc 及び濃硫酸 13 cc の混液に加え 30 分間還流後、冷時氷水中に投入して分解すると白色の結晶を得。之をアルカリで洗滌して原料のカルボン酸を除き、水洗すると mp 187~188° のニトロキサンテン 9.5 g を得。文献記載の融点と一致。

4-Aminoxanthone 4-nitroxanthone 9 g を水酢酸 140 cc 及び SnCl₂ 41 g を濃塩酸 60 cc に溶かせるものの混液に加え 3 時間 100° に加熱後冷却。1 夜放置、結晶析出。汙取後 10% 苛性ソーダにて分解し生成する黄色結晶を汙取。メタノールより再結, mp 199~200° の黄色物質 5 g を得。C₁₃H₉O₂N 計算値 C 73.93, H 4.26, N 6.63, 実験値 C 73.86, H 4.23, N 6.87.

4-Aminoxanthene 4-aminoxanthone 2 g を無水エタノール 120 cc に熱時溶かし、之にナトリウムを少しづつ加え還元。ナトリウムの溶解後 30 分煮沸し後アルコールを留去。冷後水を加えると結晶析出。少量のメタノールに溶かしし、汙過後水を加えると白色の沈澱を生ずる。之を減圧で蒸留すると bp₅ 170~175° の油 0.6 g を得。本物質は結晶し、含水メタノールより再結晶。mp 63~64°. C₁₃H₁₁ON 計算値 C 79.18, H 5.58, N 7.10, 実験値 C 78.60, H 5.62, N 7.28.

4-Iodoxanthene (XVI) 4-aminoxanthene 1.5 g を濃塩酸 2 cc 及び水 16 cc に浮遊し 0~5° にて亜硝酸ソーダ 0.6 g, 水 5 cc の溶液を加えて diazo 化する。吸引汙過して若干の不溶物を除き沃度カリ 1.3 g を水 3 cc に溶かして、冷時一時に加えると沈澱を生ずる。一夜放置後エーテルに抽出して水、苛性ソーダ、ハイポで洗滌後乾燥してエーテルを留去。メタノールより残渣を再結すると黄色鱗片晶を得。mp 84~85°, 収量 0.4 g C₁₃H₉OI 計算値 C 50.68, H 2.92, 実験値 C 50.52, H 3.36.

4-Iodoxanthene とブチルリチウムの反応 窒素気流中リチウム 0.1 g, ブチルブロミド 0.75 g, 無水エーテル 10 cc よりブチルリチウム溶液を作り、之に 10° にて 4-iodoxanthene 0.3 g を 5 cc のエーテルに溶かして加える。30 分室温攪拌後湯浴上 2 時間煮沸すると液色は次第に赤く着色。冷却して固形炭酸を加えて脱色後水にて抽出し、水層を希塩酸々性すると油状に酸性物が分離。之をエーテルにて抽出し残渣 0.15 g を得。之をアセトンに溶かしリグロインにて結晶を出すと mp 200~212° を示す。之を 50% メタノールにて再結晶し mp 230~235° の物質を得。之は前の xanthene-4,9-dicarboxylic acid と混融して降下せず。50% メタノールに難溶部として xanthene-4-carboxylic acid を若干分離し得。

9-(*p*-Methoxyphenyl)-xanthene (XIII R=c) xanthone 及び *p*-methoxyphenylmagnesium bromide よりグリニヤ反応にて得られる mp 159~160° の 9-(*p*-methoxyphenyl)-xanthinol の粗結晶 8.3 g を 80% 酢酸 200 cc に溶かし、之に亜鉛末 5.0 g 及び塩化白金溶液 2~3 滴を加え加温、還流。内容物は赤橙色より靄色。1 時間後汙過し汙液を放置すると結晶が析出。之を汙取して 6 g を得。アルコールより再結晶して mp 113~114° の白色針晶を得。C₂₀H₁₆O₂ 計算値 C 83.33, H 5.55, 実験値 C 83.39, H 5.45. 9-(*o*-tolyl)-xanthene (XIII R=b) も同様を得。mp 133~134°. C₂₀H₁₆O 計算値 C 88.24, H 5.88, 実験値 C 88.23, H 5.84.

9-(*o*-Tolyl)-xanthene-9-carboxylic acid (XII R=b) リチウム 0.32 g, ブチルブロミド 4.1 g より製したブチルリチウム溶液に氷冷下 9-(*o*-tolyl)-xanthene 3 g を 20 cc のベンゼン, 15 cc のエーテルに溶かして滴下。後湯浴上 1.5 時間還流すると全体は深赤色を呈する。冷後固形炭酸にて脱色後水にて分解抽出し、塩酸酸性とし析出する油状物をエーテルに抽出し、乾燥後エーテルを留去すると残渣は結晶。メタノールより再結晶。mp 208~210° (decomp), 白色結晶 0.7 g を得。C₂₁H₁₆O₃ 計算値 C 79.75, H 5.06, 実験値 C 79.49, H 5.14.

Xanthene 誘導体の紫外外部吸収スペクトル ベックマン DU quartz spectrophotometer により 95% エタノール溶液にて測定した。Table I にその結果を示す。

Table I Ultraviolet Absorption Maxima

Compound	Wave length, $m\mu$	$\log \epsilon$
Methyl xanthylacetate	242 (3.95)	281 (3.44)
Xanthylacetic acid	242 (3.97)	281 (3.43)
9-(<i>p</i> -Methoxyphenyl)-xanthene	232 (4.30)	280 (3.67)
9-Phenylxanthene	250 (3.89)	284 (3.45)
9-(<i>o</i> -Tolyl)-xanthene	254 (3.87)	283 (3.43), 292 (3.45)
Xanthene-9-phenyl-9-carb. acid	243 (3.87)	285 (3.51)
Xanthene-9-carb. acid	249 (3.82)	282 (3.46)
Xanthene-4,9-dicarb. acid	246 (3.85)	300 (3.54)
Xanthene-4-carb. acid	245 (3.94)	303 (3.48)
Xanthylacetophenone	241 (4.35)	281 (3.60)
Dixanthyl	247 (4.17)	287 (3.78)

三共株式会社高峰研究所

Summary

When over two moles of sodium phenoxide are applied to xanthene, not only 9- but also 4- and 9-positions undergo sodium metalation or two in 9-position. These were confirmed by their respective derivation to xanthene-9-carboxylic acid, xanthene-4,9- and -9,9-dicarboxylic acids. In order to test the analgesic action of 9-aryl-xanthene-9-carboxylic alkamine esters, xanthene-9-(*o*-tolyl)-9-carboxylic acid was prepared. Iodine substituted in the nucleus of a diphenylmethane-type was found to undergo halogen-metal interconversion without undergoing metallation with the methylene group.

(Received March 29, 1954)

162. 岩重忠博, 高木 弘: キサンテン-9-置換体の合成 (第3報) キサンテン核を有するカルボン酸アルカミンエステルアンモニウム塩の合成並びに鎮痙作用について

Tadahiro Iwashige and Hiroshi Takagi: Syntheses of 9-Substituted Derivatives of Xanthene. III. Study of Synthesis and Antispasmodic Activity on Ammonium Compounds of Alkylamino Carboxylates Containing Xanthene Nuclei.

(Takamine Research Laboratory, Sankyo Co., Ltd.*)

第1報, 第2報 に於いて得られた数種のカルボン酸は, 構造上 xanthene-9-carboxylic acid に於ける xanthene 核の9位がアリル基に依り置換されたもの, 又はメチレン基1個を挿入せる酸であるが, 近時鎮痙作用の強い化合物として知られて居る β -diethylaminoethyl xanthene-9-carboxylate methobromide¹⁾ と類似の構造を有する化合物を合成し, 且つ其の薬効作用を比較検討する目的で実験を行い, 若干の知見を得たので報告する。

カルボン酸としては 9-phenylxanthene-9-carboxylic acid (I), 9-(*o*-tolyl)-xanthene-9-carboxylic acid

1) R. R. Burtner, J. W. Cusic: J. Am. Chem. Soc. **65**, 1582 (1943); W. E. Hambourger et al.: J. Pharmacol. Exptl. Therap. **99**, 245 (1950); K. S. Grimson et al.: Gastroenterology **14**, 301 (1950).