Summary

1) The strength of antispasmodic action on smooth muscles and toxicity of 1- β -diethylaminoethoxyphenyl-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (I), derived from safrole, and its 3,4-dihydro compound (II) were compared from which (II) was found to have weaker antispasmodic action but there was no significant difference between the toxicity of the two compounds. Analgesic action, thought to be the secondary symptoms of antispasmodic action, was examined in (II) by the modified Hardy method and an effect somewhat stronger than Pethidine Hydrochloride, by the same dose, was observed.

2) 2-Methoxy-6-allyl-1-phenoxyethyldiallylamine, similar to (I) in chemical structure, possessed a strong action of uterine contraction and increased the tonus of smooth muscles. Its methiodide possesses the action of blocking the autonomous nerves but lost the uterine contracting action of the original compound, while it showed antispasmodic action similar to papaverine against the smooth muscles, i.e. actions similar to the methobromide of (I).

3) Relationship between the chemical structure and pharmacological activities of safrole derivatives of isoquinoline, thiazole, and imidazole series was examined.

(Received July 20, 1955)

354. 一番ヶ瀬 尚：クマリン誘導体の合成研究（第5報*）

クマリン-3-カルボン酸誘導体の合成

Hisashi Ichibagase: Studies on the Syntheses of Coumarin Derivatives. V. Synthesis of Coumarin-3-carboxylic Acid Derivatives.

(Pharmaceutical Faculty, University of Nagasaki**.)

著者は先に coumarin-3-carboxylic acid 及び 6-nitrocoumarin-3-carboxylic acid の誘導体の合成を行い報告したが、この場合 6-nitrocoumarin-3-carboxylic acid の合成は coumarin-3-carboxylic acid のニトロ化¹⁾で得られるが、他の位置にニトロ基のあるものはこの方法で得られないので、対応する nitrosalicylaldehyde をマロン酸と縮合させて合成するより方法がない。

salicylaldehyde とマロン酸の縮合は Knoevenagel²⁾により報告されている方法で比較的良好な収量で coumarin-3-carboxylic acid が得られるが、nitrosalicylaldehyde にこの反応をそのまま応用すると樹脂状のものが副成し得量が悪く、更に加温を長くして反応すると目的の nitrocoumarin-3-carboxylic acid は殆んど得られず Table I に示す如く anilide が分離される。この反応で salicylaldehyde の時は目的の酸を得ているのに対して、nitrosalicylaldehyde の時は目的の酸を得ていないのは著しい差異である。

著者はこの nitrocoumarin-3-carboxylic acid の合成条件を定めるために salicylaldehyde とマロン酸の縮合反応に種々検討をし新知見を得た。

まず加温時間と得量の関係を調べ Table II を得た。この際 salicylaldehyde とマロン酸とアニリンのエタノール溶液は直ぐ凝固するがこれを濾取、エタノールより再結晶すると coumarin-3-carboxylic acid のアニ

* 第4報：本誌 73, 466(1953).

1) 伊藤, 北川：本誌 70, 731(1950).

** Showa-machi, Nagasaki.

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

Table I.

Aldehyde		Time (hour)	Product				
			Acid (g.)	Anilide			
				Yield (g.)	m.p. (°C)	Crystal	Analysis
Salicyl-	5 g.	3	2.8	0.3	249	pale yellow needles	3)
3-Nitrosalicyl-	3 "	"	—	0.22	290~291	pale yellow plates	N Calcd. 9.03 Found 9.15
4-Nitrosalicyl-	3 "	"	—	0.2	300	pale yellow prisms	N, Calcd. 9.03 Found 9.18
5-Nitrosalicyl-	3 "	"	—	0.3	290~291	"	4)

Table II.

Salicylaldehyde (g.)	Aniline (g.)	Malonic acid (g.)	加温時間 (hr.)	Coumarin-3-carboxylic acid (g.)	Anilide (g.)
5	3.8	4.2	0	4.6	0
"	"	"	熱時混合	5.0	0
"	"	"	1/4	4.6	極微
"	"	"	1/2	"	0.02
"	"	"	1	3.1	0.12
"	"	"	2	2.8	0.28

リン塩⁵⁾が得られる。これより Table I の anilide は縮合によりまずアニリン塩が生じ、それが加熱脱水によりアニリドに移行すること及びここに得たアニリン塩を分離し塩酸で加水分解して得る酸の得量と、反応液をそのまま後処理した時の得量が殆んど同じであることから縮合反応に用いられる塩酸は Knoevenagel の説に反してアニリン塩の加水分解にのみ必要であることが判る。Table II よりこの反応は salicylaldehyde をエタノールに溶解しマロン酸を加えて加温しアニリンを加えて直ぐ加温を止めて放置するのが一番得量が良い事が判る。

更にこの反応で縮合剤として数種の塩基を用いてその種類及び量の、酸の得量に及ぼす影響を調べて Table III を得たが、この表により第3級塩基の時は何れも得量が悪く、また塩基の量が得量に及ぼす影響は殆どなくて、

Table III. Salicylaldehyde 5 g よりの酸の得量 (g.)

Acid mol. ratio	Salicylaldehyde 1 (5 g.)								
	Malonic acid 1 (4.2 g.)						Malonic acid 2 (8.4 g.)		
Base mol. ratio	2	1	1/2	1/4	1/8	1/16	2	1.5	1
Aniline		5.0	5.2	5.0	4.5	4.1	6.8		
<i>p</i> -Toluidine		3.5	4.5	4.5	4.5	4.4	5.9		
<i>o</i> -Toluidine		3.5	5.1	4.2	3.5	1.8	6.3		
Allylamine		4.0	4.6	4.3	2.3	1.8	5.0		
Ethylenediamine			5.2	4.0					
Piperidine	4.4	1.0	0.6				1.8	1.0	
Diethylamine	3.8	0.5	0.4					0.5	
Pyridine	0.5	0.5	0.4					0.5	
Dimethylaniline	0.5	0.5	0.4					0.5	

3) P. M. Bhargaba, S. Husai Zaheer : J. Chem. Soc. 1952 311.

4) 一番ヶ瀬, 寺田 : 本誌 73, 466(1953).

5) Boehm : Arch. Pharm. 267, 702(1929).

第1級塩基の時は何れも収量良く、マロン酸：塩基が2:1 (mol) の時が何れの場合にも得量がすぐれ、その中でもアニリンが特にすぐれた縮合剤である事が判る。それに対して第3級塩基の時マロン酸：塩基が1:2 (mol) の時が収量良くそれ以下に塩基を使用した時は得量は非常に悪い。この中で特に注目をひくのは *p*-toluidine の時で、この時は反応液が凝固した際に戸取して得られる結晶は 2-hydroxybenzylidene-*p*-toluidine mp 100[°] であり、aniline の時の coumarin-3-carboxylic acid の aniline 塩であるのと著しく相異なるが、この 2-hydroxy-benzylidene-*p*-toluidine は反応液中に放置すると次第に変化して coumarin-3-carboxylic acid になる。

Table III の塩基に就いて 2-hydroxybenzylidene-base のエタノールに対する溶解度を調べると 2-hydroxybenzylidene-*p*-toluidine のみが難溶である事から考えて何れの場合でも 2-hydroxybenzylidene-base を形成し、これにマロン酸が作用し徐々に coumarin-3-carboxylic acid またはその塩に変化すると考えられる。また第2級塩基の時マロン酸の過剰は 2-hydroxybenzylidene-bisbase の形成を妨害するために Table III のような結果が得られると考えられる。これは 2-hydroxybenzylidene-bispiperidine のエタノール溶液は黄褐色を呈する (diethylamine の時は赤色) がマロン酸の等 mol 以上存在する時は呈色しないし、その場合は著しく酸の得量が悪い事から同様に 2-hydroxybenzylidene-bisbase が中間体として形成される事が必要であるとえられる。

また 2-hydroxybenzylideneaniline²⁾、2-hydroxybenzylidene-*p*-toluidine 及び 2-hydroxybenzylidene-bispiperidine に就いてマロン酸との反応を見ると Table III と殆んど同じような結果が得られる。

更に salicylaldehyde とマロン酸エチルとの反応を調べたが piperidine を縮合剤として常温で良好な収量で ethyl coumarin-3-carboxylate を得るが、この時 piperidine の代りに対応する 2-hydroxybenzylidene-bispiperidine を縮合剤として用いると収量は前より僅かに上回り反応液より ester の結晶析出時間は著しく短縮される。この事実からも矢張り 2-hydroxybenzylidene-base の形成が中間に必要であると考えられる。

このエステル合成で salicylaldehyde とマロン酸エチルとアニリンで、または 2-hydroxybenzylidene-aniline とマロン酸エチルではエステルは得られないが、少量の piperidine を用いると 2-hydroxybenzylidene-aniline よりエステルが相当良い収量で得られる。

要するに salicylaldehyde とマロン酸の縮合反応では加温は熱時混合にとどめて、縮合剤としてアニリンを [aldehyde] : [aniline] : [malonic acid] = 1 : 1 : 2 (mol 比) で用いる時が得量が最も良く、更に salicylaldehyde の核置換体が不安定な時にはアール化合物としてそれに過剰のマロン酸を作用させるか、若しくはアール体に piperidine の存在でマロン酸エチルを作用させると coumarin-3-carboxylic acid 誘導体に導く事が出来る。

本研究に終始御指導、御鞭撻頂いた菅沢教授、伊藤教授に謹謝しまた本研究に協力頂いた桑山氏並びに元素分析を担当した古川、太田両氏に感謝する。なお本研究の費用の一部は文部省科学研究費によつたので併せて謝意を表する。

実 験 の 部

Coumarin-3-carboxylic acid salicylaldehyde 5 g とマロン酸 8.4 g をエタノールに溶解して、これに縮合剤としてアニリン 3.8 g を加え、1 昼夜放置。更に希塩酸約 50 cc を加えて水浴上に加温しエタノールを出来るだけ揮散せしめる。冷後戸過して結晶を熱湯より再結晶、mp 190[°] の無色針状品。この反応で色々条件を変えることにより Table II, Table III の如き結果を得るが、ここに記した方法が最上の得量を示す。

Coumarin-3-carboxylic acid のアニリン塩 coumarin-3-carboxylic acid 及び等 mol のアニリンをエタノール溶液とし水浴上に加温、冷後析出する結晶をエタノールより注意しつつ再結晶を繰返すと良好な収量で無色針状品、mp 156~157[°] を得。この物質は加熱により容易に脱水されて anilide となり、また減圧により aniline が飛散するのでデシケター中で充分乾燥し陶土板上にて乾燥粉末となし元素分析に附す。C₁₆H₁₃O₄N 計算値 N 4.94, 実験値 N 5.02。

Ethyl coumarin-3-carboxylate i) salicylaldehyde 1.0 g とマロン酸エチル 1.3 g のエタノール溶液に熱時 piperidine 0.1 cc を加えて放置すると柱状晶析出。エタノールより再結晶、無色柱状品、mp 98[°], 得量 1.2 g. ii) 2-hydroxybenzylideneaniline 1.6 g とマロン酸エチル 1.3 g をエタノールに溶解し熱時 piperidine 0.1 cc を加えて1夜放置。エタノールを濃縮し希塩酸中に注加すると始め油状物析出して直ちに固

化. エタノールより再結, エステル 0.7 g を得.

2-hydroxybenzylidene-bispiperidine salicylaldehyde 1 mol と piperidine 2 mql をエタノールに溶解すると直ちに発熱反応する. 暫時水浴上に加温して反応を完結せしめ, 冷後水室中に数日放置. 柱状晶が析出, エタノールより数回注意しつつ再結晶, 無色柱状晶, mp 85.5°. $C_{17}H_{26}ON_2$. 計算値 C 74.40, H 9.55, N 10.21, 実験値 C 74.19, H 9.33, N 9.65. 本物質のエタノール溶液は黄褐色を呈する.

長崎大学薬学部

Summary

Relationship between the yield and the heating time, kinds of bases used, and its amount, during the preparation of coumarin-3-carboxylic acid by the condensation of salicylaldehyde and malonic acid were examined and the results obtained are shown in Tables II and III. It was thereby found that (1) the starting material should be mixed while hot, (2) as for the kind and amount of the base used, the yield was better when the ratio of salicylaldehyde : malonic acid : base was 1 : 2 : 1 with primary bases and 1 : 1 : 2 with secondary bases, while the yield was invariably poor with tertiary bases, and (3) aniline proved to be the best of the bases used on the yield. From the reaction of 2-hydroxybenzylidene-aniline, *p*-toluidine, and *bispiperidine*, this condensation reaction was found to require a 2-hydroxybenzylidene base as the intermediate.

(Received July 20, 1955)

355. 一番ヶ瀬 尚: クマリン誘導体の合成研究 (第 6 報)

ニトロクマリン-3-カルボン酸誘導体の合成

Hisashi Ichibagase: Studies on the Syntheses of Coumarin Derivatives. VI.

Synthesis of Nitrocoumarin-3-carboxylic Acid Derivatives.

(Pharmaceutical Faculty, University of Nagasaki)

著者は前報で salicylaldehyde とマロン酸の縮合反応で coumarin-3-carboxylic acid を合成する反応に就いて報告したが, その反応条件を 5-nitrosalicylaldehyde に応用して 6-nitrocoumarin-3-carboxylic acid (以下 6-NCA と記しその ethyl ester を 6-NCE と記す) を合成する際の反応を調べ, かつ 5,7,8 位にニトロ基のある nitrocoumarin-3-carboxylic acid 及びそのエステルを合成した.

まず加温と得量の関係を調べて Table I を得たが, 加温を長くする程 6-NCA の得量は落ち anilide¹⁾ の形成は増加する. これは salicylaldehyde の時に比して得量の減少は著しく, anilide の形成は著しくないが矢

Table I.

5-Nitrosalicylaldehyde (g.)	加温時間 (hr.)	6-NCA (g.)	6-NCE (g.)	Anilide
2	0	1.0	0.5	—
〃	熱時混合	1.2	0.4	—
〃	1/4	0.9	0.1	殆んどなし
〃	1/2	0.25	0.1	極微
〃	1	—	—	0.02
〃	2	—	—	0.05

aniline 及び malonic acid は aldehyde に対して等 mol 用いる.

1) 一番ヶ瀬, 寺田: 本誌 73, 466(1953).