紫外部吸収スペクトル† 溶媒 C₂H₅OH

ケムフェロール-3-	λ_{max} 266 m μ (log ϵ 4.36),	302 m μ (log ϵ 4.13),	345 m μ (log ϵ 4.20)
L-ラムノシッド (II)	λ_{min} 244 m μ (log ϵ 4.12),	283 m μ (log ϵ 4.09),	306 m μ (log ϵ 4.13)
ケムフェロール (III)	λ_{max} 268 m μ (log ϵ 4.14),	317 m μ (log ϵ 3.90),	371 m μ (log ϵ 4.16)
	λ_{min} 241 m μ (log ϵ 4.00),	286 m μ (log ϵ 3.84),	333 m μ (log ϵ 3.88)

† 測定は京都薬科大学小原 晃氏にお願いした。謝意を表する。

配糖体 A の製造 (I), (II) を 3:2 の割合に混じメタノールと水との混液から再結, 単一な淡黄色板状品, Kofer 法: 155° 附近湿潤, 163° 軟化温度の上昇と共に漸次不明瞭に熔融する。常法: 165° 附近から軟化明瞭な融点を示さない。この際殆んど発泡を伴わず, 温度をやや急速に上昇させると 177~180° で発泡熔融する。性状配糖体 A に全く一致。混融しても変化を認めない。呈色反応も同一である。

鳥取大学医学部附属病院薬局

U.D.C. 615.782:547.592.1/.2

18. 高橋西蔵, 堀 幹夫, 鶴羽 肇: 除痛剤の合成 (第 9 報*)

アミノクロヘキサン誘導体について その 5

Torizo Takahashi, Mikio Hori, and Hajime Tsuruha: Syntheses of Analgesics. IX. Aminocyclohexane Derivatives. (5).

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto**)

A series of 1-alkyl(or aryl)-2-dialkylaminocyclohexanones (III to X) were prepared by the reaction of the Grignard reagents of methyl, ethyl, propyl, butyl, benzyl, and phenyl halides with 2-dialkylaminocyclohexanones (I and II) obtained from 2-halocyclohexanone and dialkylamines. (X) gives 1-phenyl-1-benzoyloxy-2-dimethylaminocyclohexane hydrochloride (XI) on the application of benzoyl chloride but (IV), (VI), and (VII) only afford their own hydrochlorides. Treatment of (X) with formic acid or dry hydrogen chloride gas affords 1-phenyl-2-dimethylaminocyclohex-1- or -6-ene (XII). The use of sodium as the condensation agent in the reaction of 2-ethoxycarbonylcyclohexanone and dialkylaminoethyl chloride gives 2- β -dialkylaminoethyl-2-ethoxycarbonylcyclohexanones (XI and XII). Further treatment of these with barium hydroxide to 2- β -dialkylaminoethylcyclohexanones (XIII and XIV) and application of the Grignard reagents of methyl, ethyl, butyl, and phenyl halides afford the corresponding 2- β -dialkylaminoethyl-1-alkyl(or aryl)cyclohexanols (XV to XXI).

(Received September 8, 1955)

前報迄に著者等は各種の 2-*tert*-aminomethylcycloalkanol 誘導体に就いて報告した¹⁾。こた等の化合物は、テクロ環-(CH₂)_n-N<^R_R の関係に於いて n=1 の状態に在り、これがモルフィン構造との関係に就いては既に記述した。今回はテクロ環-窒素間或いは酸素間の距離を増減せしめてこれが薬理作用に及ぼす影響を解明せんがため、上記関係に於いて更に n=0, n=2 である dialkylaminocyclohexanol 並びに dialkylaminoethylcyclohexanol 誘導体を合成した。

dialkylaminocyclohexanol 誘導体の合成には次の 2 法が考えられる。すなわち、i) 1-alkyl(aryl)-1,2-epoxycyclohexane に対する第 2 級アミンの加圧附加反応、ii) dialkylaminocyclohexanone に対する Grignard 試薬の作用。i) 法に就いては既に Lévy 等²⁾ により 1-phenyl-1,2-epoxycyclohexane より 1-phenyl-2-dimethylaminocyclohexanol が合成されている。著者等は数種と同族体を必要とする事から、ii) 法を試み一連の目的物を得た。すなわち cyclohexanone にハロゲンを作用せしめて得られる 2-halocyclohexanone^{3,4)} をベンゼン中、過剰のジアルキルアミンと封管内で 1 日放置、或いは水浴 (100°) 内で 3 時間反応

* 第 8 報 (アンチピリン誘導体について その 1): 本誌 75, 1439(1955)。

** Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) 本誌: 74, 52,354,1141(1954); 75, 714,1431(1955)。

2) G. Lévy et al.: C. A. 24, 5293(1930)。

3) K. Grethe: J. prakt. Chem. [2] 80, 487(1910)。

4) Org. Syntheses 25, 22(1945)。

せしめて 2-dialkylaminocyclohexanone (I, II) を得た. 次いで沃化エチル, 臭化-エチル, -プロピル, -ブチル, 塩化ベンジル及び臭化フェニルより合成せる Grignard 試薬 1.5~2 mol に上記アミノケトン体 1 mol を反応させて対応せる目的物 (III~X) を合成した.

次いでこれ等アルコール中 (X) に塩化ベンゾイルをベンゼン中 1:1.1 mol にて反応せしめて 1-phenyl-1-benzoyloxy-2-dimethylaminocyclohexane 塩酸塩 (XI) に到らしめた. しかるに (IV), (VI) 及び (VII) 等は同様に塩化ベンゾイルと処理しても原料塩酸塩のみを与えた (Table I 参照). これは何に起因するか, 目下 acylation を検討中である. 更に (X) を無水炭酸中, 油浴 (140°) 内で 48 時間沸騰せしめて 1-phenyl-2-dimethylaminocyclohex-1 or 6-ene (XII) を得たが, (X) はベンゼン中, 乾燥塩酸ガスを導入しても (XII) 塩酸塩に変化させ得る.

尚以上の化合物は元素分析値の他, 赤外線スペクトル (Fig. 1, 2) にて確認した. すなわち (XI) は 5.87μ に $>\text{C}=\text{O}$ 基, 8.16μ に $-\text{C}-\text{O}-$ 基の特有なる吸収より benzoyloxy 基を, (VI) の 2.99μ 及び (VII) の 2.96μ

Fig. 1. Infrared Absorption Spectra of (VI) and (VII) (in Nujol)

Fig. 2. Infrared Absorption Spectra of (XI) and (XII) (in Nujol)

よりは共に hydroxyl 基の存在を示す。且つ (XII) は hydroxyl 基の吸収を表わさない。

dialkylaminoethylcyclohexanol 誘導体の合成は Ki-wei Hiong⁵⁾ の方法で得られる 2-ethoxycarbonylcyclohexanone に Grewe⁶⁾ の報告を参照してジエチルアミノエチルクロリド及びジメチルアミノエチルクロリドを作用せしめ、対応せる 2-β-dialkylaminoethyl-2-ethoxycarbonylcyclohexanone (XIII, XIV) を得た。これ等アミノケトン体を Ba(OH)₂ にて脱炭酸せしめると 2-β-dialkylaminoethylcyclohexanone (XV), (XVI) を得る。

次に沃化メチル、臭化-エチル、-ブチル及び -フェニルより合成せる Grignard 試薬に上記アミノケトン類を作用せしめて目的物の 2-β-dialkylaminoethyl-1-alkyl(aryl)cyclohexanol 類 (XVII~XXI) を合成した。

以上の化合物は目下京大薬理学教室、荻生研究室に於いて検明中にて追つて報告される予定であるが、大体鎮痛作用、毒性共に $n=1<0$ (2) の順序である。

赤外線吸光曲線の測定は塩野義製薬株式会社に依頼したものである。茲に深謝する。

実 験 の 部

2-Diethylaminocyclohexanone (I) i) 2-chlorocyclohexanone 25 g⁴⁾ 及びジエチルアミン 28 g をベンゼン 30 cc に溶解し、封管 (100°) 内で 3 時間加熱。冷後析出せるアミン塩酸塩を濾別し、次いでベンゼンを減圧留去。残留油分を必要量の 10% 塩酸に溶解せしめ、エーテルと共に振る。水層を分離、濃炭酸ソーダ液でアルカリ性となしエーテルで抽出。抽出物を蒸留により精製。得量 22 g。特有のアミン臭を有し、水、エーテル及びベンゼンに可溶の無色油状物質。bp₈ 88°, bp₆ 75°。C₁₀H₁₉ON 計算値 N 8.38, 実験値 N 8.08。

ii) 2-bromocyclohexanone 10 g³⁾ 及びジエチルアミン 10 g よりベンゼン中、封管 (100°) 内で 3 時間反応。i) と同様に処理。得量 8 g。bp₈ 88°。

2-Dimethylaminocyclohexanone (II) ジメチルアミン 15.9 g を含むベンゼン溶液 114 g に 2-chlorocyclohexanone 21 g を加え、封管 (100°) 内で 3 時間加熱、或いは 1 日放置する。析出せるアミン塩酸塩を濾別、ベンゼン留去後蒸留。得量 17.3 g。(I) と同様な性質を有する無色油状物質。bp₁₀ 83°, bp₈ 73°。精製のため必要量の 10% 塩酸に溶解、エーテルと共に振り水層を分離後、濃炭酸ソーダ液でアルカリ性とし、エーテル抽出。bp₅ 62°, bp₃ 58°。C₈H₁₅ON 計算値 N 9.92, 実験値 N 9.90。

2-Dialkylaminocyclohexanol 誘導体 (III~X) 常法に依り各 Grignard 試薬を造り氷冷、攪拌下、これ等にそれぞれ (I, II) を 2 倍量のエーテルに溶解して滴下、ついで混合物を氷浴上に 5~8 時間煮沸して反応を完結。冷後氷冷下、反応物を氷水にて分解し苛性ソーダ溶液にてアルカリ性となし、エーテルで抽出。得られた油状物を 10% 塩酸に溶解し、エーテルと共に振る。水層を分取し苛性ソーダ溶液にてアルカリ性とし、エーテルで抽出。抽出物を蒸留して精製。これ等はいずれも特有アミン臭を有する無色油状物質である (Table I 参照)。

Table I.

物質	原料 (g)	得量 (g)	bp(°C)/mm mp(°C) 結晶形 再結溶媒	分子式	計 算 値			実 験 値		
					C	H	N	C	H	N
(III)	(I) 11, Mg 3.2 CH ₃ I 18.5	1	87/8	C ₁₁ H ₂₃ ON			7.56			7.41
(IV)	(I) 8, Mg 2.3 C ₂ H ₅ Br 11	4.5	80/2 163 無色短柱晶 EtOAc	C ₁₂ H ₂₅ ON			7.02			7.06
(V)	(I) 10, Mg 2.9 C ₄ H ₉ Br 16.2	1.7	110/2	C ₁₄ H ₂₉ ON			6.17			6.04
				C ₁₂ H ₂₅ ON·HCl	61.14	11.04	5.90	61.22	10.92	5.74

5) Ki-wei Hiong: C. A. 38, 3269(1944). cf. A. Kötzt: Ann. 350, 204(1906).

6) R. Grewe: Ber. 76 B, 1072(1943).

(VI)	(I) 10, Mg 2.84 C ₆ H ₅ Br 18.6	2.5	135/0.4	C ₁₆ H ₂₆ ON	5.67	5.76
			226(decomp) 無色鱗片晶 EtOAc-MeOH	C ₁₆ H ₂₆ ON·HCl	67.72 8.83 4.96	67.89 8.71 4.83
(VII)	(II) 15, Mg 5.4 C ₂ H ₅ Br 24.2	3.5	82/5	C ₁₀ H ₂₁ ON	8.19	7.90
			245(decomp) 無色針晶 EtOAc-MeOH	C ₁₀ H ₂₁ ON·HCl	57.83 10.60	57.71 10.37
(VIII)	(II) 10, Mg 3.5 C ₃ H ₇ Br 17.5	3.5	80/2	C ₁₁ H ₂₃ ON	7.56	7.50
(IX)	(II) 10, Mg 3.5 C ₆ H ₅ CH ₂ Cl 11	2	128~132/0.25	C ₁₅ H ₂₃ ON	6.03	6.24
(X)	(II) 10, Mg 3.4 C ₆ H ₅ Br 22.2	2	94/0.85 120/3	C ₁₄ H ₂₁ ON	6.39	6.51

1-Phenyl-1-benzoyloxy-2-dimethylaminocyclohexane (XI) (X) 1 g を無水ベンゼン 3 cc に溶解し, これに塩化ベンゾイル 0.7 g を溶解せるベンゼン 3 cc を加え, 油浴 (120°) 内で2時間反応後1夜放置, 析出物を酢酸エチル・メタノールより3回再結晶, 得量 1.1 g. 無色柱状晶. mp 175°. C₂₁H₂₅O₂N·HCl 計算値 C 70.09, H 7.23, N 3.89, 実験値 C 70.39, H 7.39, N 3.61.

1-Phenyl-2-dimethylaminocyclohex-1- or 6-ene (XII) i) (X) 2 g を無水醋酸 10 cc に加え, 油浴 (140°) 中, 48 時間煮沸. 冷後醋酸を減圧留去し残留分に 10% 塩酸を加え, エーテルと共に振る. 水層を分取し, 濃炭酸ソーダ溶液にてアルカリ性とし, エーテル抽出. 抽出物を蒸留. 得量 1.5 g. 無色油状物質. bp₃ 91°. C₁₄H₁₉N 計算値 N 6.91, 実験値 N 7.15.

ii) (X) 2 g を無水ベンゼン 15 cc に溶解せしめ, これに乾燥塩酸ガスを導入. 最初白色沈澱を生ずるが瞬時に溶解. 導入後溶媒を減圧留去し, 残留油分に無水エーテルを加え粉末化して濾過し, 乾燥後酢酸エチルより2回再結晶. 得量 2 g. 無色針晶, mp 204°(decomp). C₁₄H₁₉N·HCl 計算値 C 70.72, H 8.00, 実験値 C 70.34, H 8.03.

2-β-Dialkylaminoethyl-2-ethoxycarbonylcyclohexanone (XIII, XIV) 無水トルエンに金属 Na 0.95 atom を加え, これに冷時 2-carbethoxycyclohexanone 1 mol を滴下, ナトリウムを置換消費せしめる. 攪拌, 煮沸下, これに dialkylaminoethyl chloride 1.38 mol (対応せる塩酸塩を炭酸カリウム溶液にて遊離せしめトルエンにて抽出し, 炭酸カリウムにて乾燥後トルエンを留去) を無水トルエンに溶解して滴下すると食塩の析出を認める. 更に 30 分間反応を続ける. これに水を加えトルエン層を分取し, 水層をエーテル抽出. エーテルはトルエン層に合し, 炭酸カリウムにて乾燥後蒸留する (Table II 参照).

2-β-Dialkylaminoethylcyclohexanone (XV, XVI) (XIII, XIV) を 20 倍容積の水及び 2.5 倍量の Ba(OH)₂ と合し, 徐々に沸騰点迄加熱する. 更に 30 分間煮沸せしめて反応を完結させる. 冷後数回エーテルで抽出. 抽出油分を 10% 塩酸にて溶解せしめエーテルと共に振る. 水層を苛性ソーダ溶液でアルカリ性となし, エーテルと振る. 抽出物質を蒸留 (Table II 参照).

2-β-Dialkylaminoethyl-1-alkyl(aryl)cyclohexanol (XVII~XXI) 相当する Grignard 試薬に氷冷, 攪拌下, (XIII, XIV) を 2 倍容積のエーテルに溶解して滴下する. 次にエーテルを無水トルエンに置換して 3~5 時間煮沸せしめ反応完結後氷冷下, 含水 15% 酢酸にて反応物を分解, 水層を炭酸ソーダ溶液にてアルカリ性としてエーテル抽出. 抽出物を蒸留して精製する (Table II 参照).

Table II.

物質	原料 (g)	得量 (g)	bp(°C)/mm mp(°C) 結晶形 再結晶溶媒	分子式	計算値			実験値		
					C	H	N	C	H	N
(XIII)	2-ethoxycarbonylcyclohexanone 40, Na 5.15 (C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ Cl 31.8	40	135/0.8	C ₁₅ H ₂₇ O ₃ N			5.20			5.58
(XIV)	2-ethoxycarbonylcyclohexanone 27 Na 3.6 (CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ Cl 22.5	25	130/14 130	picrate	6)					
(XV)	(XIII) 30 H ₂ O 600 Ba(OH) ₂ 45	6	110/2	C ₁₂ H ₁₇ ON			7.32			7.38
(XVI)	(XIV) 30 H ₂ O 600 Ba(OH) ₂ 75	7.5	112/15 119	picrate	6)					
(XVII)	(XV) 3 Mg 0.8 C ₂ H ₅ Br 3.42	1.5	138/1.5	C ₁₄ H ₂₅ ON			6.17			6.02
(XVIII)	(XV) 2.6 Mg 0.65 C ₄ H ₉ Br 3.7	1.3	90/0.06	C ₁₆ H ₃₅ ON			5.49			5.42

(XIX)	(XVI) CH ₃ I	5 6.3	Mg 1.21	2	83/1	C ₁₁ H ₂₃ ON	7.56	7.28
(XX)	(XVI) C ₂ H ₅ Br	4.2 5.2	Mg 1.12	2	101/5	C ₁₂ H ₂₅ ON	7.04	6.79
					139.5 無色針晶 EtOAc-MeOH	C ₁₂ H ₂₅ ON·HCl	67.16	8.35 4.14 68.88 9.02 4.32
(XXI)	(XVI) C ₆ H ₅ Br	3 6	Mg 1	1	143/0.5	C ₁₆ H ₁₅ ON	77.68 10.19 5.66 77.63 10.04 5.51	

京都大学医学部薬学科

U.D.C. 547.551.52'786.1 : 615.778.25

19. 桶田秀雄, 谷口幹二, 榎 吉二, 谷口卓藏, 加治有恒, 阿部一夫, 先本礼二:

スルファイソオキサゾール合成に関する研究 (第 1 報) Methyl
α-Chloroethyl Ketone 及び α-Acetylpropionitrile の合成Hideo Okeda, Kanji Taniguchi, Kichiji Enoki, Takuzo Taniguchi, Aritsune Kaji,
Kazuo Abe, and Reiji Sakimoto: Studies on Sulfisoxazole. I. Syntheses
of Methyl α-Chloroethyl Ketone and α-Acetylpropionitrile.

(Research Laboratory, Takaoka Plant, Nippon Soda Co., Ltd.*)

A new synthetic method for sulfisoxazole (VI), starting with methyl ethyl ketone (VII), was established and the present paper reports the course leading to the intermediate α-acetylpropionitrile (III). Chlorination of methyl ethyl ketone (VII) by the passage of chlorine gas through the hydrochloric acid solution of (VII) at a low temperature gives methyl α-chloroethyl ketone (VIII) in far smoother and faster rate than the existing method, with twice the reaction rate. Application of alkali cyanide to (VIII) affords α,β-dimethylglycidonitrile (IX) which undergoes conversion to α-acetylpropionitrile (III) on heating with alkali cyanides, carbonates, hydrogen carbonates, alkali earth hydroxides, or pyridine.

(Received September 13, 1955)

3,4-dimethyl-5-sulfanilamidoisoxazole (sulfisoxazole) の合成法に関しては 3,4-dimethyl-5-aminoisoxazole と acetylsulfanilyl chloride との縮合によるロッシュ社の特許¹⁾がある。また 3,4-dimethyl-5-

A 法 (従来の方法):

B 法 (新合成法):

* Mukaino-honmachi, Takaoka, Toyama-ken.

1) Wuest, Hoffer: C. A. 42, 1610(1948); 特許 194,658 号.

2) Mohr: J. prakt. Chem. [2], 90, 198(1914).