た後再びクロロホルムに転溶, クロロホルムを留去すれば茶褐色結晶塊† 7.9 g を得. (粗 1.05%) これを acetone-benzene (1 : 9) 200 cc にとかし, アルミナ 40 g のクロマト柱に注ぎ同溶媒で分画を行い各 fraction の濃縮液について標準 gentianine と平行に PPC を行くと fract. No. 1 及び 2 は gentianine と Rf 値が一致, fract. No. 3~8 は negative であり, methanol 溶出の fract. No. 9 は gentianine と異なる Rf 値を示す (Table III)

Table III.

Fraction No.	Solv. cc	Color	Rf of concd. fraction
1	300	slight yellow	0.81
2	300	"	0.81
3	300	yellow	—
4	200	"	—
5	200	slight yellow	—
6	200	"	—
7	200	"	—
8	acetone 100	yellow	—
9	methanol 100	orange	0.38

fract. No. 1, No. 2 を合し, 溶媒を留去した残渣を石油ベンジンから再結晶すれば, 白色針状晶, mp 81~83° 5.7 g (0.76%), oxalate mp 152~153°, HBr 塩 mp 177~178°, HCl 塩 mp 165~170° 文献記載と一致. fract. No. 2, No. 3 を合し, 溶媒留去, 飴状残渣 0.2 g. fract. No. 5~7 の残渣飴状 0.1 g, fract. No. 8 の残渣約 10 mg, fract. No. 9 の残渣 0.1 g. fract. No. 9 の残渣は picrate, flavianate, picrolonate を何れも, 形成するが再結晶を試みようとすると分解するので精査出来なかつた. 竜胆よりの gentianine の分離は上記方法に準じて行つたので省略する.

脂葉の PPC 脂葉を刳切し, 水洗して塗毒を去つたものに約 20 倍量のクロロホルム (アンモニア含量約 1%) を加え 4~5 日冷浸後, 滲液を 10%硫酸で振り, アンモニアアルカリ性とし再びクロロホルムに転溶, 濃縮液について, 標準 gentianine と平行に上昇させる.

東京大学医学部薬学科, 国立衛生試験所

† 竜胆の場合は結晶せず飴状であるがクロマトグラフィー分画によつて結晶となる.

U. D. C. 547.824.07

阿部久二: β -Dialkylglutarimide 及び β -Dialkyl-N-methylglutarimide の合成

Kyuji Abe: Syntheses of β -Dialkylglutarimides and β -Dialkyl-N-methylglutarimides.

(Tokyo Research Laboratory, Gohei Tanabe & Co., Ltd*.)

Heating of β -dialkylglutaric acid (or anhydride) with formamide or methylformamide for a few hours in an oil bath results in the liberation of formic acid and formation of β -dialkyl- or β -dialkyl-N-methylglutarimide in a good yield. The product is of high purity even in a crude state.

(Received November 13, 1956)

β -ethyl β -methylglutarimide (IV: $R_1=CH_3$, $R_2=C_2H_5$) はバルビツレート中毒治療剤として最近臨床に広く使用せられているが^{1,2)}, 著者はこの誘導体: β -dialkylglutarimide (IV) 及び N-メチル体: β -dialkyl-N-methylglutarimide (V) の合成法を研究した. (IV) の合成に関してはすでに古く, 対応するグルタル酸無水物 (III) を高温加熱 (約 180°) しこれにアンモニアガスを導通³⁾する方法やグルタル酸アンモニウム塩を蒸留する方法⁴⁾があるが何れも操作繁雑, 収量不良の欠点が挙げられる. 数年前 Benica 等⁵⁾は (III) に尿素を作用せし

* 731 1-Chome, Daita, Setagaya-ku, Tokyo.

1) Harris: Lancet, Jan. 22, (1955),

2) Montuschi: Lancet, Mar. 19(1955).

3) Kompa: Chem. Zentr. 1912, I. 1472.

4) Sirca: J. Chem. Soc. 1927, 602.

5) Benica, Wilson: J. Am. Pharm. Assoc. 39, 451(1950),

め好収率で (IV) を得たが、氏等はシアン酢酸エチルとケトンより先ず Guareschi's imide⁶⁾ (I) を製し、これより次式に従い操作し (IV) を得ている。

同時に Benica 等⁷⁾ は (III) を高温加熱 (約 200°) しこれにモノメチルアミンを導通し (V) を得ている。

さきに菅沢等⁸⁾ はジカルボン酸 (または無水物) にホルムアミドを作用せしめるカルボン酸イミドの製法を発表したが、著者は本法を (IV) の合成に適用し (II) または (III) にホルムアミドを作用せしめたところ好収率的確に (IV) を得る事が出来た。なおこの際ホルムアミドの代りにメチルホルムアミドを使用すれば (V) が得られる。

R₁ 及び R₂ はアルキル基 R₃ は水素またはメチルを示す

本法は操作簡単にして (III) からは勿論 (II) から一挙に好収率に製せられ、生成物はホルムアミド (またはメチルホルムアミド) 及び義酸との分離が完全に行われるため、粗製品のままで高純度であり、従来の方法に比し有利な合成法と思われる。

本研究に当り御懇篤な御指導を賜わった東大菅沢重彦教授に厚く感謝する。なお御鞭撻頂いた東京研究所長秦順治氏、元素分析を担当された久道富美子氏、依田貞治男氏に感謝する。

実 験 の 部

一般製法 β-dialkylglutaric acid または β-dialkylglutaric anhydride 0.1 mol 及びホルムアミドまたはメチルホルムアミド 0.12 mol (それぞれ 5.4 g 及び 7 g) を混じ、還流冷却器を付し、油浴中 170~180° 加熱するに義酸を遊離しつつ反応進む。(冷却器の尖端においてリトマス紙赤変す)。約 3 時間加熱後、冷後希炭酸ソーダ溶液を加え微アルカリ性となせば目的物沈着す。結晶の時は吸引濾過、水洗、減圧乾燥し、油状物の時はエーテル抽出、水洗、芒硝乾燥、エーテル留去すれば殆んど純粋なる目的物が得られる。精製は結晶は熱湯再結、油状物は減圧蒸留を行う。

Table I. Preparation of β-Dialkylglutarimides and β-Dialkyl-N-methylglutarimides

R ₁	R ₂	R ₃	m.p. °C	yield (%) [*]		Calcd.			Found		
				(a)	(b)	C	H	N	C	H	N
CH ₃	CH ₃	H	146~147	83.5	86.3	59.56	7.86	9.93	59.72	7.76	9.68
∕	C ₂ H ₅	∕	124~125	85.0	90.0	61.91	8.44	9.03	61.87	8.35	8.88
∕	C ₃ H ₇	∕	117~118	71.2	74.3	63.89	8.93	8.28	63.86	8.78	8.45
∕	CH ₃	CH ₃	50~54	85.0	82.5	61.91	8.44	9.03	61.81	8.67	9.24
∕	C ₂ H ₅	∕	b.p. ₇ 105~109	72.7	71.5	63.89	8.93	8.28	64.04	8.74	8.52
∕	C ₃ H ₇	∕	b.p. ₈ 127~132	78.5	75.3	65.54	9.35	7.64	65.33	9.47	7.76

^{*} yield of raw product. (a) yield from (II). (b) yield from (III).

田辺製薬株式会社東京研究所

6) Guareschi, Grande: Chem. Zentr. **1899**, II. 439.

7) Benica, Wilson: J. Am. Pharm. Assoc. **39**, 454(1950).

8) 菅沢, 茂原: 本誌 **62**, 532(1942).