~95° 0.4 g, (2) bp₁₆ 95~99° 1.4 g, (3) bp₁₆ 99~102° 0.9 g に分けた。(1) 及び (2) 留分を picrolonate としエタノールから再結晶。いずれの留分からも mp 232~234° の淡褐色プリズム状品を得。C₂₀H₂₇O₅N₅ 計算値 C 57.5, H 6.5, 実験値 C 57.5, H 6.75.

京都大学医学部薬学科

UDC 615.782 : 547.818.6

64. 岡林一蔵：鎮痙作用を有するキサンテン誘導体の合成研究 (第 2 報*)

10-チアキサンテニル酢酸アルカミンエステルについて

Ichizo Okabayashi: Syntheses of Xanthene Derivatives having Antispasmodic Action. II. Alkamine Esters of 10-Thiaxanthenylacetic Acid.

(Osaka College of Pharmacy**)

Starting with 10-thiaxanthenyl-cyanoacetic acid (IV), obtained by the condensation of 10-thiaxanthanol (I) with malonic acid or cyanoacetic acid, 10-thiaxanthenylacetic acid (III) was prepared via 10-thiaxanthenylacetonitrile (V). Several alkamine esters of (III) and (IV) were prepared and toxicity, anticholinergic, antihistaminic, and anti-barium chloride activity of the hydrochlorides of these esters were comparatively examined. The anticholinergic activity of these compounds seemed to be weaker than that of corresponding 9-xanthenylacetic acid derivatives.

(Received August 13, 1957)

著者等は前報で Methantheline がキサンテン核を有することに着目して 9-xanthenylacetic acid のアルカミンエステルを合成し、その薬理試験の結果を併せて報告したが、今回はこれと薬理作用を比較する目的でキサンテン核の酸素原子を硫黄原子で置換した 10-thiaxanthenylacetic acid を母核とするアルカミンエステルを合成した。

Davis 等¹⁾は *o*-mercaptobenzoic acid に、また Prescott 等²⁾は 2,2'-dithiodibenzoic acid にベンゼンと濃硫酸を反応させて thiaxanthone を得ている。著者は 2,2'-dithiodibenzoic acid を還元して *o*-mercaptobenzoic acid を得て、Davis 等及び Prescott 等の方法を追試したところ、thiaxanthone の収率はそれぞれ 2,2'-dithiodibenzoic acid から計算して 71%及び 56%であり、2,2'-dithiodibenzoic acid は *o*-mercaptobenzoic acid に還元した後ベンゼンと反応させる方が好結果が得られた。

次に thiaxanthone をナトリウムアマルガムで還元して得られる 10-thiaxanthanol³⁾ (I) に氷酢酸中マロン酸を縮合させて 10-thiaxanthenylmalonic acid (II) を製し、これをピリジン中で加熱脱炭酸して 10-thiaxanthenylacetic acid (III) を合成した。この場合縮合溶媒としてピリジンを用いれば (II) をとり出すことなく (III) が得られる⁴⁾。また (I) に氷酢酸中シアン酢酸を縮合させて 10-thiaxanthenyl-cyanoacetic acid (IV) をつくり、これをピリジン中で脱炭酸して得られる 10-thiaxanthenylacetonitrile (V) を希硫酸で加水分解して (III) を合成した。

次いでイソプロピルアルコール中 (III) にアミノアルキルクロライドを作用させるか、あるいは (III) と塩化チオニルから得られる 10-thiaxanthenylacetyl chloride (VI) にベンゼン中アミノアルコールを反応させて 2-di-

* 第 75 回日本薬学会年会で一部発表 (1955)。第 1 報：本誌 77, 1145(1957)。

** Takaminosato, Matsubara-shi, Osaka-fu.

1) E. G. Davis, S. Smiles: J. Chem. Soc. 97, 1290(1910); M. Gomberg, E. C. Britton: J. Am. Chem. Soc. 43, 1946(1921).

2) W. G. Prescott, S. Smiles: J. Chem. Soc. 99, 640(1911).

3) H. F. Oehlschlaeger, I. R. MacGregor: J. Am. Chem. Soc. 72, 5332(1950).

4) R. G. Jones, et al.: Ibid. 70, 2848(1948).

methylaminoethyl (VII), 2-diethylaminoethyl (VIII), 2-diisopropylaminoethyl (IX), 2-dicyclohexylaminoethyl (X), 2-piperidinoethyl (XI), 2-morpholinoethyl (XII) 及び 2-dimethylaminoisopropyl 10-thioxanthonylacetate hydrochloride (XIII) を合成した。また (IV) に 2-ジエチルアミノエチルクロライドを作用させて 2-diethylaminoethyl 10-thioxanthonyl-cyanoacetate hydrochloride (XIV) を得た。

(I) をアセト酢酸エチルと加熱して ethyl 2-(10-thioxanthonyl)acetoacetate (XV) をつくり、これに少量の金属ナトリウムを溶解した 2-ジエチルアミノエタノールを加えて 150° に 40 時間加熱しエステル交換を試みたが、エステル交換と同時に脱アセチル化が起り 2-diethylaminoethyl 10-thioxanthonylacetate が得られた。なお (VI) をアンモニア水と処理して 10-thioxanthonylacetamide (XVI) を得た。

次にここに得られたアルカミンエステル塩酸塩 (VII~XIV) は薬理試験に供した。試験方法は前報と同様である。各化合物の毒性及び種々の濃度におけるアセチルコリン (10^{-7}), ヒスタミン (10^{-7}), 塩化バリウム (5×10^{-4}) に対する抑制パーセントはそれぞれ Table I~IV に示したごとくである。

(VII)~(XIV) の中 (IX) は抗アセチルコリン作用において最も強力であるが、抗塩化バリウム作用においては著しく弱い。そして (IX) と対応する酸素化化合物 2-diisopropylaminoethyl 9-xanthonylacetate hydrochloride (前報) とを比較すると、抗ヒスタミン作用及び抗塩化バリウム作用に差は認められないが、抗アセチルコリン作用はそれぞれ ED_{50} 2×10^{-6} 及び 2×10^{-7} であつて、一般にこれらのエステルにおいてキサンテン核をチアキサンテン核に変えると、抗アセチルコリン作用の低減を来すものと思われる。

Table I. Toxicity

Compd.	(VII)	(VIII)	(IX)	(X)	(XI)	(XII)	(XIII)	(XIV)	Methantheline
LD ₅₀ (mg./kg.)	116.7	54.2	48.3	164.2*	37.9	70.9	79.2	40.0	6.2

* (X) は高濃度では水に比較的難溶のため 100 mg に対し Tween 80 0.2 cc を加えている。従つて毒性が弱くなつてゐるのではないかとと思われる。

Table II. Anticholinergic Activity

Concn. (g./cc.)	10 ⁻⁸	2×10 ⁻⁸	5×10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	2×10 ⁻⁷	5×10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	2×10 ⁻⁶	5×10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	2×10 ⁻⁵
Compd.											
(VII)						0	7		29	63	
(VIII)						0	9		29	54	
(IX)				2	14	18	33	48	71		
(X)											10
(XI)						0	6		36	66	
(XII)							0	7	11	22	54
(XIII)							0	24	78	97	
(XIV)						0	4	4	11	42	89
Atropine·H ₂ SO ₄	8	33	54	93							
Methantheline	16	40	81								

Table III. Antihistaminic Activity

Concn. (g./cc.)	2×10 ⁻⁹	5×10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	2×10 ⁻⁸	5×10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	2×10 ⁻⁷	5×10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	2×10 ⁻⁶	5×10 ⁻⁶	10 ⁻⁵
Compd.												
(VII)									0	7		33 62
(VIII)									0	3		15 32
(IX)									2	13	13	37 84
(X)												0
(XI)								0	5		18	37
(XII)											6	18
(XIII)										1	19	35 62
(XIV)											0	15
Diphenhydramine·HCl	5	9	23	44	75							
Methantheline						4	5	6	20	12	35	91

Table IV. Antibarium Chloride Activity

Concn. (g./cc.)	10 ⁻⁶	2×10 ⁻⁶	5×10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	2×10 ⁻⁵	5×10 ⁻⁵	10 ⁻⁴	2×10 ⁻⁴	5×10 ⁻⁴	10 ⁻³
Compd.										
(VII)	0		10	12		58	76			
(VIII)	0		7	5		10	31			
(IX)			9	13	20	29	25	26	42	42
(X)							16	5	14	70
(XI)	0		4	6		11	36			
(XII)			6	25	38	50				
(XIII)	9	9	17	23	40					
(XIV)					0	25	43			
Papaverine·HCl		3	9	11	17	68				
Methantheline							0	13	24	41

本研究に際し終始御鞭撻を賜つた恩師高木誠司先生に謹謝する。また研究の便宜を与えられた学長柿沼三郎博士、御懇篤な御指導を賜つた本学教授 松野俊雄博士、薬理試験を実施された慶応義塾大学薬化学研究所 豊島滋博士並びに元素分析を施行された京都大学元素分析センターの諸氏に感謝の意を表する。

実 験 の 部

10-Thiaxanthenylmalonic acid (II) マロン酸 3.2 g を水酢酸 30 cc に溶解し、これに (I) 5 g を加えて 70° に 2 時間加熱。冷後反応液を水 500 cc 中に注いで析出する結晶を炭酸ナトリウムと塩酸で再沈澱して精

製、収量 5 g (71%). エタノールから再結晶、無色針状晶、mp 201°(decomp). $C_{16}H_{12}O_4S$ 計算値 C 63.98, H 4.03, 実験値 C 63.82, H 4.36.

10-Thioxanthenylicyanoacetic acid (IV) シアン酢酸 3.6 g を氷酢酸 280 cc に溶解し、これに (I) 7 g を加えて水浴上で 3 時間加熱、冷後反応液を水 1.5 L 中に注ぐと飴状物質が析出、間もなく結晶化する。これを濾取し炭酸ナトリウムと塩酸で再沈澱。収量 6.4 g (70%). 希エタノールから再結晶、無色プリズム状晶、mp 180°(decomp). $C_{16}H_{11}O_2NS$ 計算値 C 68.31, H 3.94, N 4.98, 実験値 C 68.58, H 3.74, N 4.99.

10-Thioxanthenylacetonitrile (V) (IV) 4 g にピリジン 8 cc を加えて 2 時間還流、冷後 5%塩酸 60 cc 中に注いで析出する結晶を希エタノールから再結晶。収量 2.5 g (74%). 無色針状晶、mp 76~77°. $C_{15}H_{11}NS$ 計算値 C 75.91, H 4.67, N 5.90, 実験値 C 76.19, H 4.92, N 5.61.

10-Thioxanthenylacetic acid (III) (i) Jones 等⁹⁾の方法により合成、また (II) 3 g にピリジン 7 cc を加え水浴上で 2 時間加熱、冷後反応液を 5%塩酸 60 cc 中に注ぐと油状物質が析出、間もなく結晶化する。収量 2.4 g (94%). 50% エタノールから再結晶、無色針状晶 mp 167~168°.

(ii) (V) 2.4 g に 40%硫酸 45 cc を加えて 5 時間加熱、冷後結晶を濾取、水洗、収量 2.1 g (81%). 50%エタノールから再結晶、無色針状晶、mp 167~168°. (i) 法で得た製品と混融、融点降下しない。

2-Dimethylaminoethyl(2-diethylaminoethyl, 2-diisopropylaminoethyl, 2-dicyclohexylaminoethyl, 2-piperidinoethyl, 2-morpholinoethyl, 2-dimethylaminoisopropyl) 10-thioxanthenylicacetate hydrochloride (VII)~(XIII) (i) 塩化チオニル 2.1 g (0.018 mol) に (III) 3.8 g (0.015 mol) を少量ずつ加え、水浴上で 20 分間還流後過剰の塩化チオニルを減圧留去して得られる (VI) をリグロインで洗い、数倍量のベンゼンに溶解してこれに塩基性アルコール類 0.014 mol を数倍量のベンゼンに溶解したものを滴下、よくかきまぜて水浴上で 1 時間還流、次いでベンゼンを減圧留去して飴状物質を得る。これを (IX), (X) は酢酸エチルと、その他は無水エーテルと摩擦して結晶化させる。無水エタノール・エーテルから再結晶。収率 51~55% (Table V).

(ii) (VIII) の場合：(III) 3 g をイソプロピルアルコール 20 cc に溶解し、これに 2-ジエチルアミノエチルクロライド 1.9 g を加えて水浴上で 5 時間還流、冷後原料アミンの重合体を濾去し、濾液を減圧下濃縮すると結晶が析出、これを濾取し酢酸エチルで洗う。無水エタノール・エーテルから再結晶、無色針状晶、mp 138~139°. 収量 3.1 g (67%).

Table V.

物質	融点 (°C)	外 観	分 子 式	計 算 値 (%)			実 験 値 (%)		
				C	H	N	C	H	N
(VII)	164~165	無色葉状晶	$C_{19}H_{22}O_2NCIS \cdot H_2O$	59.75	6.33	3.67	60.04	6.33	3.92
(VIII)	138~139	無色針状晶	$C_{21}H_{26}O_2NCIS \cdot \frac{1}{2}H_2O$	62.90	6.79	3.49	62.49	7.14	3.64
(IX)	157~158	無色微細晶	$C_{23}H_{30}O_2NCIS$	65.77	7.20	3.34	65.51	7.13	3.73
(X)	189~190	無色針状晶	$C_{29}H_{38}O_2NCIS$	69.64	7.66	2.80	69.37	8.07	2.75
(XI)	172~173	無色微細晶	$C_{23}H_{26}O_2NCIS$	65.41	6.49	3.47	65.10	6.67	3.31
(XII)	163~164	無色葉状晶	$C_{21}H_{24}O_3NCIS$	62.13	5.96	3.45	61.78	6.11	3.72
(XIII)	173~174	無色葉状晶	$C_{20}H_{24}O_2NCIS \cdot H_2O$	60.67	6.62	3.54	60.83	6.46	3.75

2-Diethylaminoethyl 10-thioxanthenylicyanoacetate hydrochloride (XIV) (IV) 3 g をイソプロピルアルコール 20 cc に溶解し、これに 2-ジエチルアミノエチルクロライド 1.7 g を加えて水浴上で 1 時間還流すると結晶が析出、さらに 1 時間加熱を続けた後結晶を濾取し、無水エーテル及び酢酸エチルで洗う。無水エタノール・エーテルから再結晶、無色針状晶、mp 177°(decomp). 収量 3.6 g (81%). $C_{22}H_{25}O_2N_2ClS$ 計算値 C 63.37, H 6.04, N 6.72, 実験値 C 63.19, H 6.23, N 7.08.

Ethyl 2-(10-thioxanthenyl)acetoacetate (XV) (I) 7 g にアセト酢酸エチル 8.5 g を加え、油浴 (200°) 中で 2 時間還流、冷後析出する結晶を濾取、エタノールから再結晶、無色葉状晶、mp 116~117°. 収量 6.1 g (57%). $C_{19}H_{18}O_5S$ 計算値 C 69.91, H 5.56, 実験値 C 70.02, H 5.62.

10-Thioxanthenylacetamide (XVI) (III) 4 g と塩化チオニル 2.1 g から得られる (VI) を 20%アンモニア水 30 cc 中に加え、沸点以下に 20 分間加熱、冷後結晶を濾取、水洗、50%エタノールから再結晶、無色針状晶、mp 194~195°. 収量 2.8 g (70%). $C_{15}H_{13}ONS$ 計算値 C 70.56, H 5.13, N 5.49, 実験値 C 70.65, H 5.46, N 5.71.