UDC 547.818.6.07 : 615.782

104. 岡林一藏：鎮痙作用を有するキサンテン誘導体の合成研究 (第 3 報*)

10-チアキサンテニル酢酸 5,5-ジオキシドアルカミンエステルについて

Ichizo Okabayashi: Syntheses of Xanthene Derivatives having Antispasmodic Action. III. Alkamine Esters of 10-Thiaxanthenylacetic Acid 5,5-Dioxide.

(Osaka College of Pharmacy**)

Oxidation of 10-thiaxanthenylacetic acid with hydrogen peroxide in glacial acetic acid afforded 10-thiaxanthenylacetic acid 5,5-dioxide (IV). 10-Thiaxanthenylcyanoacetic acid 5,5-dioxide, obtained by similar oxidation of 10-thiaxanthenylcyanoacetic acid, also afforded (IV) via 10-thiaxanthenylacetoneitrile 5,5-dioxide. 10-Thiaxanthanol 5,5-dioxide did not undergo condensation with malonic acid in glacial acetic acid. Seven kinds of alkamine ester of (IV) were prepared and their toxicity, antiacetylcholine, antihistamine, and antihistamine actions were comparatively examined. These esters, especially 2-dimethylaminoisopropyl ester, were found to have stronger antihistamine and antihistamine actions than the esters of 9-xanthenylacetic and 10-thiaxanthenylacetic acids.

(Received November 27, 1957)

著者等は前報までに 9-xanthenylacetic acid 及び 10-thiaxanthenylacetic acid のアルカミンエステル¹⁾について報告したが、今回はこれ等と薬理作用を比較検討する目的で 10-thiaxanthenylacetic acid の S 原子に O 原子を結合させた 10-thiaxanthenylacetic acid 5,5-dioxide を母核とするアルカミンエステルを合成した。

先に 9-xanthenylacetic acid 及び 10-thiaxanthenylacetic acid はそれぞれ xanthone 及び thiaxanthone を原料として合成することができた。従つて thiaxanthone 5,5-dioxide²⁾ (I) を原料として同様の経路により 10-thiaxanthenylacetic acid 5,5-dioxide (IV) の合成を試みた。即ちまず 10-thiaxanthanol 5,5-dioxide (II) を得ようとして (I) をナトリウムアマルガムとエタノールで還元したところ、青色溶液を得たが、空气中で容易に酸化脱色され、原料の回収に終つた。そこで Heymann³⁾ の方法に従い、(I) を亜鉛と酢酸で還元して (II) を合成した。次に (II) を氷酢酸中マロン酸と加熱したが縮合せず、また酸化も受けず (II) を回収した。9-xanthanol 及び 10-thiaxanthanol は氷酢酸により容易に xanthone 体に酸化され、かつマロン酸の存在下ではこれと縮合して 9-xanthenylmalonic acid 体を生ずるので、(II) は 9-xanthanol 及び 10-thiaxanthanol と全く性質を異にすることを知つた。(II) が既報¹⁾ の 2,7-dinitro-9-xanthanol と同様マロン酸と縮合しないのは SO₂ 基の電子吸引効果によるものであらうと考えられる。

従つて 10-thiaxanthanol 5,5-dioxide (II) を原料とせず、10-thiaxanthenylacetic acid⁴⁾ (III) を氷酢酸中過酸化水素で酸化して 10-thiaxanthenylacetic acid 5,5-dioxide (IV) を合成した。また 10-thiaxanthenylcyanoacetic acid* (V) を氷酢酸中過酸化水素で酸化して得られる 10-thiaxanthenylcyanoacetic acid 5,5-dioxide (VI) をピリジン中で脱炭酸して 10-thiaxanthenylacetoneitrile 5,5-dioxide (VII) を造り、これを希硫酸で加水分解して (IV) を得た。

イソプロパノール中 (IV) にアミノアルキルクロライドを作用させるか、あるいは (IV) と塩化チオニルとから製した 10-thiaxanthenylacetyl chloride 5,5-dioxide (VIII) にベンゼン中アミノアルコールを反応させて 2-dimethylaminoethyl (IX), 2-diethylaminoethyl (X), 2-diisopropylaminoethyl (XI), 2-dicyclohexylaminoethyl (XII), 2-piperidinoethyl (XIII), 2-morpholinoethyl (XIV) 及び 2-dimethylaminoisopropyl 10-thiaxanthenylacetate 5,5-dioxide hydrochloride (XV) を合成した。なお (VIII) をアンモニア水と処理して、または 10-thia-

* 第 76 回日本薬学会年会で発表 (1956)。第 2 報：本誌 78, 274(1958)。

** Takaminosate, Matsubara-shi, Osaka-fu. 1) 松野, 岡林：本誌 77, 1145(1957)。

2) C. Graebe, O. Schultess: Ann. 263, 10(1891)。

3) H. Heymann: J. Am. Chem. Soc. 71, 266(1949)。

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

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}
Compd.										
(IX)									2	4
(X)						4	7		25	49
(XI)						1	2		57	66
(XII)									4	7
(XIII)						2	13		73	68
(XIV)							4		8	6

(XV)				7		30	90
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.												
IX											5	5
(X)									4		22	36
(XI)								2	4		21	44
(XII)											4	11
(XIII)									8		34	45
(XIV)												8
(XV)						16		75				
Diphenhydramine·HCl	5	9	23	44	75							
Methantheline						4	5	6	20	12	35	91

Table IV. Antibarium Chloride Activity

Concn. (g./cc.)	5 × 10 ⁻⁷	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.											
(IX)							8	21		38	44
(X)				9	23		59	71		96	
(XI)				0	15		32	58			
(XII)							7	19			
(XIII)				10	19		56	87		99	
(XIV)							8	25		79	
(XV)	11	38		69							
Papaverine·HCl			3	9	11	17	68				
Methantheline								0	13	24	41

各化合物 (IX~XV) を同一の塩基性側鎖を有する 9-xanthenylacetic acid 及び 10-thiaxanthenylacetic acid のアルカミンエステル (前報) と比較すると, (XII), (XV) が抗アセチルコリン作用及び抗ヒスタミン作用において, また (X), (XI), (XIII), (XV) が抗塩化バリウム作用においてそれぞれ強くなる傾向がある. (IX)~(XV) の中 (XV) は抗アセチルコリン作用, 抗ヒスタミン作用, 抗塩化バリウム作用とも最も強く, その ED₅₀ はそれぞれ 5 × 10⁷, 5 × 10⁻⁷, 10⁻⁶ であつて, 母核を sulfone 型に変化させることにより前報の化合物に比し, 抗ヒスタミン作用及び抗塩化バリウム作用で示される如き向筋肉性の増強が認められた.

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深甚なる感謝の意を表する.

実 験 の 部

10-Thiaxanthenylcyanoacetic acid 5,5-dioxide (VI) (V) 6 g を氷酢酸 60 cc に溶解し, これに 30% H₂O₂ 15 g を加えて水浴上で 5 時間加熱. 冷後析出する結晶を濾取, 水洗, 母液に水を加えてさらに結晶を得. 収量 6.5 g (97%). EtOH より再結晶. 無色プリズム状晶. mp 187~189°(decomp). C₁₆H₁₁O₄NS 計算値 C 61.33, H 3.54, N 4.47, 実験値 C 61.36, H 3.80, N 4.64.

10-Thiaxanthenylacetoneitrile 5,5-dioxide (VII) (VI) 5 g にピリジン 10 cc を加えて 2 時間還流. 冷後反応液を 5% HCl 80 cc 中に注いで析出する結晶を濾取, 水洗, 希 Me₂CO より再結晶. 無色針状晶, mp 210~212°. 収量 3.6 g (84%). C₁₅H₁₁O₂NS 計算値 C 66.89, H 4.12, N 5.20, 実験値 C 66.67, H 4.41, N 5.22.

10-Thiaxanthenylacetic acid 5,5-dioxide (IV) (i) (III) 15 g を氷酢酸 220 cc に溶解し, これに 30% H₂O₂ 40 g を加えて水浴上で 5 時間加熱. 冷後析出する結晶を濾取, 水洗, 母液に水を加えてさらに結晶を得. 収量 14 g (83%). EtOH より再結晶. 無色針状晶, mp 211~212°. C₁₅H₁₂O₄S 計算値 C 62.48, H 4.20, 実験値 C 62.38, H 4.38.

(ii) (VII) 2.7 g に 40% H₂SO₄ 50 cc を加えて 5 時間加熱. 冷後結晶を濾取, 水洗. 収量 2.2 g (76%). EtOH より再結晶. 無色針状晶. mp 211~212°. (i) 法で得た製品と混融して融点降下せず.

2-Dimethylaminoethyl (2-diethylaminoethyl, 2-diisopropylaminoethyl, 2-dicyclohexylaminoethyl, 2-

piperidinoethyl, 2-morpholinoethyl or 2-dimethylaminoisopropyl 10-thioxanthanylacetate 5,5-dioxide hydrochloride (IX)~(XV) (i) 塩化チオニル 6 g (0.05 mol) に (IV) 3.2 g (0.011 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 (VIII) をリグロインで洗浄、数倍量のベンゼンに浮遊させ、これに塩基性アルコール類 0.01 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。これを (IX), (X), (XIII), (XIV), (XV) は無水 EtOH・Et₂O より再結晶する。(XI), (XII) はそれぞれ無水 EtOH・AcOEt 及び無水 Et₂O・AcOEt と摩擦して結晶化させた後無水 EtOH・Et₂O より再結晶する。収率約 52%。 (Table V).

(ii) (X) の場合: (IV) 2.9 g を *iso*-PrOH 25 cc に溶解し、これに 2-ジェチルアミノエチルクロライド 1.6 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 AcOEt で洗浄。無水 EtOH・Et₂O より再結晶。無色針状晶。mp 190~191°. 収量 3 g (71%).

Table V.

Substance	m.p. (°C)	Appearance	Formula	Calcd. (%)			Found (%)		
				C	H	N	C	H	N
(IX)	193~194	colorless needle	C ₁₉ H ₂₂ O ₄ NCIS·½H ₂ O	56.36	5.73	3.46	56.55	5.76	3.62
(X)	190~191	colorless needle	C ₂₁ H ₂₆ O ₄ NCIS	59.49	6.18	3.30	59.76	6.35	3.07
(XI)	172~173	colorless cryst.	C ₂₃ H ₃₀ O ₄ NCIS	61.11	6.69	3.10	60.91	6.89	3.02
(XII)	207~208	colorless cryst.	C ₂₉ H ₃₈ O ₄ NCIS	65.45	7.20	2.63	65.12	7.49	2.90
(XIII)	132~133	colorless cryst.	C ₂₉ H ₂₆ O ₄ NCIS·H ₂ O	58.20	6.22	3.09	57.93	6.39	3.18
(XIV)	218~219	colorless cryst.	C ₂₁ H ₂₄ O ₅ NCIS·1½H ₂ O	54.24	5.85	3.01	54.28	6.10	3.18
(XV)	200~202	colorless needle	C ₂₀ H ₂₄ O ₄ NCIS·H ₂ O	56.13	6.12	3.27	55.89	6.34	3.45

10-Thioxanthanylacetamide 5,5-dioxide (XVII) (i) 20% NH₄OH 13 cc に (IV) 2 g と塩化チオニル 3.7 g とから製した (VIII) を加え、ちょうど沸点以下に 20 分間加熱。冷後結晶を濾取、水洗。EtOH より再結晶。無色針状晶。mp 192~193°. 収量 1.5 g (75%). C₁₅H₁₃O₃NS 計算値 C 62.70, H 4.56, N 4.88, 実験値 62.43, H 4.82, N 4.62.

(ii) (XVI) 0.7 g を水酢酸 10 cc に溶解し、これに 30% H₂O₂ 2 g を加えて水浴上で 3 時間加熱。冷後水 100 cc 中に注ぎ析出する結晶を濾取、水洗。EtOH より再結晶。無色針状晶。mp 192~193°. 収量 0.6 g (76%). (i) 法で得た製品と混融して融点降下せず。

大阪薬科大学

UDC 615.412.5-0141.1:547.457-233

105. 伊田忠夫：プロテクティブコーティングの研究 (第2報*)

糖類および多価アルコール類のアミン誘導体について

Tadao Ida: Studies on Protective Coating. II. Amino Derivatives of Saccharides and Polyhydric Alcohols.

(Osaka Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co. Ltd.**)

Amine derivatives of sugars and polyhydric alcohols were prepared and their utility as the protective coating agent was examined. The amine derivatives of sugars were prepared either by refluxing glucose, xylose, or lactose with various amines in alcohol or by the application of various amines to sucrose, dextrin, and mannitol *p*-toluenesulfonates. Of these various amine derivatives, dodecylamine N-lactoside and N-xyloside were the only ones that possessed resistance to water, solubility in gastric juice, and ability to form a membrane. These were used as a coating on starch-lactose tablets and their resistance to water and solubility in gastric juice were tested by measuring the duration of disintegration in distilled water and simulated gastric fluid. Both derivatives were found to be excellent agent for a protective coating.

(Received November 27, 1957)

前報で、アミノセルローズ誘導体についてプロテクティブコーティング剤としての有用性の検討を行い良結果を得たので、更に糖類及び多価アルコール類のアミン誘導体を合成し、そのプロテクティブコーティング剤とし

* 第1報：本誌 78, 115(1958).

** Honjo-kawasaki-cho, Oyodo-ku, Osaka.