回収。その他反応生成物を検索したが phenol 性物質を認めない。(ii) 加圧反応 (4) の (ii) の場合と同一処方にて封管中 130° にて 8 時間反応後析出せる結晶を汙別。無色骸子晶, mp 186° の 4,4'-diaminodiphenyl ether²⁾ 0.08 g を得。C₁₂H₁₂ON₂ 計算値 C 71.98, H 6.04, N 13.99, 実験値 C 72.10, H 6.02, N 13.84。汙液より溶媒を留去しベンゼンを加え放置するに淡褐色針晶析出。これを EtOH より再結晶して無色鱗片晶, mp 187~188°(decomp) の 4-aminophenol 0.8 g を得。ベンゼン層は水洗後脱水して溶媒を留去し, 残部に Me₂CO 10 cc を加え加温後溶媒を留去し, ベンゼンに溶解し Al₂O₃ によるクロマトにて分別して原料 0.2 g, 1-isopropylidene-2-(4-nitrophenyl)hydrazine 微黄色針晶, mp 147~148°, 0.3 g を得。その他微量の nitrobenzene 臭のある物質を得。つぎにこの反応の条件を 220~250°, 8 時間行なつた後処理するに上記反応生成物以外に nitrobenzene 0.5 g と mp 147.5° の 4-nitroaniline 0.25 g を得。

(8) 4-Nitro-3'-aminodiphenyl ether の hydrazinolysis (i) 常圧反応 4-nitro-3'-aminodiphenyl ether²⁾ (黄色粉末晶, mp 79~79.5°) 1 g に 70% hydrazine hydrate 0.75 g, 99% EtOH 10 cc を加え (4) の (i) の場合と同様反応, 処理して原料 0.85 g を回収。その他反応生成物を検索したが phenol 性物質は認めない。(ii) 加圧反応 (4) の (ii) の場合と同一処方にて封管中 200° にて 8 時間反応後溶媒を留去し, 残部に Me₂CO 20 cc を加え加温後溶媒を留去。残部をベンゼンにて抽出し, 不溶物はベンゼン水洗液と合せて減圧濃縮すれば褐色飴状物質 0.8 g を得。本物質の HCl 塩は mp 229°, 無色針晶, また picrate は mp 164°(decomp) であり, それぞれ 3-aminophenol の HCl 塩, あるいは picrate と混融, 融点降下示さず。先のベンゼン液は脱水後 Al₂O₃ によるクロマトにて分別して nitrobenzene 0.1 g, 1-isopropylidene-2-(4-nitrophenyl)hydrazine mp 148°, 黄色針晶 0.05 g および HCl 塩として mp 286°(decomp). 無色針晶の 4,3'-diaminodiphenyl ether の微量を得。この場合 4-nitroaniline は微量のため取出し得なかつた。

(9) 4-Nitro-2'-aminodiphenyl ether の hydrazinolysis (i) 常圧反応 4-nitro-2'-aminodiphenyl ether²⁾ (黄色板晶, mp 120.5°) 2 g に 70% hydrazine hydrate 1.5 g, 99% EtOH 15 cc を加え水浴上に 20 時間還流せしめた後 (4) の (i) の場合と同様処理して原料 1.8 g を回収。その他反応生成物を検索したが phenol 性物質は認めない。(ii) 加圧反応 (4) の (ii) の場合と同一処方にて封管中 130° にて 8 時間反応後溶媒を留去し, ベンゼンを加えて析出せる結晶を EtOH より再結晶, mp 177°。無色鱗片晶。収量 0.8 g。本品を 2-aminophenol と混融, 融点降下せず。ベンゼン層を水洗後脱水し溶媒を留去し Me₂CO を加えて hydrazine hydrate を hydrazone とし溶媒を留去してベンゼンに溶解し, Al₂O₃ によるクロマトにて分別するに原料 0.3 g, 1-isopropylidene-2-(4-nitrophenyl)hydrazine mp 148°, 黄色針晶 0.15 g および HCl 塩として mp 278°(decomp). 無色針晶の 4,2'-diaminodiphenyl ether の微量を得。

塩野義製薬株式会社研究所

5) C. Haeussermann, H. Teichmann: Ber. **29**, 1448(1896).

UDC 547.566.2'743.07

164. 藤沢友吉郎, 岡田光三: 医薬品原料としてサフロールの利用研究 (第 10 報*)

2-(ω-Dialkylaminoalkyl)-5,6-methylenedioxyisindoline の合成

Tomokichiro Fujisawa and Kozo Okada: Studies on the Utilization of Saffrole as Medicinal Raw Material. X. Syntheses of 2-(ω-Dialkylaminoalkyl)-5,6-methylenedioxyisindoline Derivatives.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo**)

Hydrastic acid (V) was prepared from saffrole by a slightly modified Ichikawa method and hydrastimide obtained from the anhydride of (V) and ω-dialkylaminoalkylamines was submitted to the Tafel reduction to form 2-(ω-dialkylaminoalkyl)-isindolines (X). Hypotensive action of the dimethiodide of (X) was examined.

(Received December 23, 1958)

さきに Rice 等¹⁾ は種々の dialkylaminoalkylisindoline を合成し, その dimethiodide について血圧降下作用並びに毒性の試験を行い, Chart 1 に記した化合物の一般式において n=2, 3 R=methyl, ethyl の時に

* 第 9 報; 藤沢 (俊): 本誌 **74**, 110(1953).

** Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) L. M. Rice, C. H. Grogan, E. E. Reid: J. Am. Chem. Soc. **75**, 4911(1953); **77**, 616(1955).

比較的良好なる結果を得ている。この結果に基づき, isoindoline 核 (R') に methylenedioxy 基を有する類似体の薬理作用を検討する目的で isoindoline 誘導体の合成を試みた。

原料として使用した hydrastic acid はサフロールより合成した。市川等²⁾ はサフロールに対して chloromethylation を行なつた際 CH_2Cl 基の導入位置を決定するためにこれを Chart 2 に示すように (III), (IV) を経て hydrastic acid (V) に誘導した。著者等もこの方法にしたがつて (V) を合成しようとしたが最終工程の (IV) の過マンガン酸カリによる得量が極めて悪かつたので若干の改良を加えた。すなわち (IV) を少量の苛性カリと減圧下に還流することによつて異性化し, 6-hydroxymethylisosafrrole (VI) とし, これを過マンガン酸カリで酸化した。緩和な条件で酸化を行うと phthalide (VII) がまず生成し, これをさらにアルカリ性過マンガン酸カリで酸化するかあるいは (VI) を始めから強く酸化することによつて (V) を得た。得量は前者が後者よりも勝れ, (VI) より約 30%程度である。

Chart 2.

hydrastic acid (V) を無水酢酸により酸無水物 (VIII) とし, これに ω -dialkylaminoalkylamine 類を作用させて imide 体 (IX) とした。これらの imide (IX) の還元においては Rice 等はすべて $LiAlH_4$ によつて還元を行なっているが, 著者等は Tafel の電解還元によつて実験の部に記載した条件下でよく所期の 2-(ω -dialkylaminoalkyl)-5,6-methylenedioxyisoindoline 類 (X) を得た。これらのヨードメチラートについて薬理試験を実施した結果³⁾, いずれの化合物においても血圧降下作用は認められるが, その作用持続時間は短いという結果を得た。また家兎を用いた時その作用の強弱はつぎの通りであつた。

Table I. Dimethiodide of $H_2C \begin{array}{c} \diagup O \\ \diagdown O \end{array} \begin{array}{c} CH_2 \\ CH_2 \end{array} N-(CH_2)_n-N \begin{array}{c} R \\ R \end{array}$ (X)

n	R	b.p.(°C/mm. Hg) (free base)	Yield (%)	Dimethiodide (XI) m.p. (°C) (decomp.)	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
2	methyl	151/0.5	75	220	34.61	5.00	5.38	34.13	5.00	5.01
2	ethyl	149/0.1	77	203	37.37	5.16	5.13	37.01	5.46	4.87
3	"	163/0.5	65	235	38.57	5.36	5.00	38.45	5.36	4.87
3	"	182/0.06	65	158	41.86	5.98	4.65	41.34	6.11	4.39

2) 市川, 富樫: 日化 **71**, 598(1950).

3) 渡辺: 未発表.

本研究に当り終始御指導を賜わった東大菅沢教授に感謝する。元素分析を担当された藤沢薬工太田氏、薬理試験を実施された渡辺氏に併せて感謝する。

実 験 の 部

6-Hydroxymethylisosaftrole (VI) (IV) 57.3 g に KOH 0.5 g を少量の EtOH に溶かして加え, EtOH を減圧留去後 5 mm の減圧下浴温 185~200° で 30 分間還流。冷後ベンゼン・Et₂O にとり水洗, 溶媒留去後減圧蒸留。bp₅ 161~164°, 55.2 g (96%), mp 61~67°, ベンゼンより再結, mp 72~73°⁴⁾, 無色針状。C₁₁H₁₂O₃ 計算値 C 68.73, H 6.29, 実験値 C 68.49, H 6.13. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 265, 307 m μ (log ϵ 4.02, 3.68). (IV) の UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 240, 290 m μ (log ϵ 3.58, 3.56).

6-Hydroxymethylisosaftrole の酸化 (VI) 10 g に Me₂CO 50 cc, 水 100 cc を加え攪拌下 45~50° で KMnO₄ 40 g を水 800 cc に溶かした溶液を滴下しその温度で更に 4 時間攪拌。温時 MnO₂ を汙別し汙液を濃縮し 10% HCl で酸性とすると結晶が析出するから汉取。これは phthalide (VII), hydroxy acid, および dicarboxylic acid (V) の混合物であるから 15 分間水で煮沸し hydroxy acid を閉環させて (VII) とし NaHCO₃ を用い (VII) と (V) とを分離。 (VII) mp 186~188°, 3.8 g (41%) と (V) 0.15 g (7.3%) を得。 (VII) は EtOH より再結, mp 187~188°^{5,6)}, 無色稜状。C₉H₆O₄ 計算値 C 60.68, H 3.40, 実験値 C 60.36, H 3.41. IR $\nu_{\text{C=O}}$ 1735 cm⁻¹ (Nujol).

5,6-Methylenedioxyphthalide (VII) の酸化⁶⁾ (VII) 7.2 g を 10% NaOH に加温して溶かしこれに攪拌下 KMnO₄ 12 g を水 240 cc に溶かした溶液を内温 47~48° で滴下し滴下後 2 時間攪拌。冷後 MnO₂ を汉別し汉液を濃縮し conc HCl で酸性にして hydrastic acid (V), mp 166°(decomp), 6.1 g (72%) を得。水より再結, mp 174°(decomp)⁴⁾, 鱗片状。

Hydrastimide の製法例 N-(2-Diethylaminoethyl)hydrastimide (IX: n=2, R=ethyl) 2-diethylaminoethylamine 1.65 g をベンゼン 40 cc に溶解しこれに hydrastic anhydride 2.8 g を加え 1 時間還流後溶媒を留去し 180~190° の油浴で 30 分間加熱し脱水閉環を完全ならしめる。冷後ベンゼンに溶解し 10% K₂CO₃ で洗浄, K₂CO₃ で乾燥後減圧蒸留。bp₂ 170~175°, 3.5 g (82%), mp 77~80°, EtOH より再結, mp 79~80°, 無色稜状。C₁₅H₁₈O₄N₂ 計算値 C 62.05, H 6.25, N 9.65, 実験値 C 61.59, H 6.44, N 9.51.

N-(2-Dimethylaminoethyl)hydrastimide (IX: n=2, R=methyl) mp 77~78°, 得量 60%.

N-(3-Diethylaminopropyl)hydrastimide (IX: n=3, R=ethyl) mp 50~51°, 得量 63%.

N-(6-Diethylaminohexyl)hydrastimide (IX: n=6, R=ethyl) mp 62~63°, 得量 75%.

Hydrastimide の電解還元例 2-(2-Diethylaminoethyl)-5,6-methylenedioxyisindoline (XI: n=2, R=ethyl) Pb 電極を使用し陽極液には 50% H₂SO₄, 陰極液は 50% H₂SO₄ に若干量の imide 体 (IX) を溶かしておき, これを攪拌しながら 20° を越えない温度で 30~40 Amp./dm² の電流を通じて還元。還元が進行して陰極槽の泡立ちが衰えてきたならば, 少量ずつ imide (IX) を追加して還元を続行。陰極液が無色透明となれば還元を止める。この間約 3~4 時を要する。結晶 Na₂CO₃ で中和し Et₂O で抽出, 水洗, 乾燥後溶媒を留去し減圧蒸留。imide 体 (IX) 1 g より (X) bp_{0.1} 148~149°, 0.7 g (77%), 無色油状を得。monopicate: Me₂CO より再結, mp 181~182°, 橙色柱状。C₂₁H₂₅O₃N₃ 計算値 C 51.32, H 5.13, N 14.25, 実験値 C 51.37, H 5.42, N 14.23.

2-(ω -Dialkylaminoalkyl)isindoline (X) の dimethiodide の製法例 (X: n=6, R=ethyl) X (n=6, R=ethyl) の Et₂O 溶液に MeI を過剰に加え, 一夜室温で放置。EtOH より再結, mp 158°(decomp), 無色稜状。dimethopicate: EtOH より再結, mp 147~148°, 黄色微細結晶。C₃₀H₄₀O₁₆N₈ 計算値 C 49.23, H 5.01, N 13.92, 実験値 C 49.34, H 5.22, N 14.35.

東京大学薬学部

4) S. Sugawara, N. Yoshida, M. Terashima: Pharm. Bull. (Tokyo) 2, 150(1954). m.p. 67°.

5) J. J. Brown, G. T. Newbold: J. Chem. Soc. 1952, 4397. m.p. 188~189°.

6) T. Stevens, M. C. Robertson: J. Chem. Soc. 1927, 2792.

*1 hydrastic acid の融点は測定浴中にある時間によつて変化する (W. Reeve, H. Myers: J. Am. Chem. Soc. 73, 1371(1951)), この 174° は極めて徐々に浴温を上げた時の融点である。