実験の部

(I) より (II) の合成 Mg 0.04 mol (0.96 g), RX 0.04 mol, 無水 Et₂O 20 cc より Grignard 試薬の溶液をつくり, これに (I) 0.008 mol (1.47 g) を無水 Et₂O 24 cc にとかした溶液を加え, 封管中 100° に 1.5~3 hr 加熱. 後 Et₂O を留去, NH₄OH 少量を加えた飽和 NH₄Cl 水溶液を加えて (I) と Grignard 試薬の付加物および過剰の Grignard 試薬を分解してベンゼンで抽出する. ベンゼンエキスは石油エーテルまたは石油ベンジンより再結 (これ等に難溶な場合にはベンゼン). またベンゼンエキスは場合によつてはベンゼンにとかし活性アルミナにより容易に精製できる. (II) はいずれも白色針状結晶.

(II) の酸化 赤血塩 6.6 g を水 25 cc にとかした液に KOH 3.3 g を水 12 cc にとかした液を加え, (II) 0.005 mol のベンゼン (適当量) 溶液を混ぜて 30 分間激しく振盪. 後ベンゼン層を水洗乾燥. ベンゼンエキスは適当な溶媒 (石油エーテル, 石油ベンジン等) より再結.

(III) の還元 Na 0.1 g を MeOH 2 cc に溶解, これに (III) 50 mg をとかし, Al 箔 10 mg を加えて水浴上に加熱. Al が溶失したら水で希釈する. 析出した結晶 (II) は適当な溶媒 (石油エーテル等) より再結. 収量は殆んど定量的.

静岡薬科大学

UDC 547.835.07:547.284

林 英作: Acridine に対するメチルケトンの反応

Eisaku Hayashi: On the Reaction of Acridine with Methyl Ketones.

(Shizuoka College of Pharmacy*)

Acridine (I) forms a structurally unknown addition compound (II) with ammonium thiocyanate. (II) forms 9-acridyl methyl ketone by reaction with methyl ketone. The reaction of (II) with acetone, methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone, and acetophenone respectively produces 9-acridylacetone, 9-acridylmethyl ethyl ketone, 9-acridylmethyl isobutyl ketone, and 9-phenacylacridine. Diethyl ketone and diisobutyl ketone failed to undergo this reaction.

(Received December 27, 1958)

acridine の 9 位の炭素が著しいヌクレオフィル活性を示すことは既に明らかなところであつて, 表題の反応もこれに基因するものである. acridine (I) と NH₄SCN とをメタノール, エタノールあるいはアセトニトリル等の溶媒中で加熱すると構造不明の付加化合物 (II) が形成される. 溶媒を留去後, アセトンを加え加熱すると直ちに反応して 9-acridylacetone (III) がチオンアン酸塩として析出し, 同時に acridan (IV) が得られる. 本反応において NH₄SCN がどのように作用しているかは不明であり, また形成されると考えられる (II) の構造も全く不明ではあるが, 原料と生成物とのみより考えて, 反応の経過をつぎの如く考えることができる. すなわちアセトンがアニオノイド試薬としてヌクレオフィル活性を示す (I) の 9 位に働いて 9-acridanylaceton (V) が生成し, (V) に未反応の (I) が作用して (V) は (III) に酸化され, 同時に (I) は (IV) に還元されたものと考えられる.

* Oshika, Shizuoka.

(III) がかかる構造を持つものであることは, Wolff-Kishner 法により semicarbazone (VI) を經由して 9-propylacridine (VII) を生成することより明らかである。

アセトンの代りに methyl ethyl ketone を用いても反応は同様に進行する。この場合、生成物の構造は (VIII) および (IX) の二通りが考えられるが, Wolff-Kishner 法により還元して 9-butylacridine (X) が生成し、9-sec-butylacridine (XI) は生成しないことから (VIII) であることがわかる。

以上の結果より本反応はメチルケトンにのみ行なわれるものであることが推定される。事実メチルケトンとして methyl isobutyl ketone (XII), acetophenone (XIII) では同様の反応が進行し、それぞれ 9-acridylmethyl isobutyl ketone (XIV) および 9-phenacylacridine (XV) を生成するが, diethyl ketone (XVI), diisobutyl ketone (XVII) ではこの反応は行なわれない。

つぎに、本反応の当初に acridine と NH_4SCN との付加化合物 (II) の形成を考えたが、本反応の中間階程に (II) の存在を考える必要があろうかということが問題になる。まず (I) のみでは本反応は行なわれないこと、また NH_4SCN のかわりに KSCN を用いても本反応が行なわれないことより一応 (II) の存在を仮定し、その単離精製を試みたが不成功に終つた。すなわち (I) と NH_4SCN とをメタノールあるいはエタノール中で加熱し、溶媒を留去後、過剰の NH_4SCN を除去すべく水で処理しても、また (II) を抽出すべくベンゼン等と加熱しても (I) のチオシアン酸塩 (XVIII) に変化した。

(XVIII) はもはや本反応を行なわれないし、(XVIII) に NH_4SCN を加えても本反応は行なわれない。これ等の事実を総合すると、(I) 自身よりもその 9 位のヌクレオフィル活性が高められた状態にある (II) の存在が推定される。(II) の単離は困難であるからその組成の決定も不可能ではあるが、その構造を推定するならば (XIX) 式の如きものが考えられる。(XIX) 式を考える根拠は (I) が NaHSO_3 および HCN とそれぞれ (XX) および (XXI) を形成

する事実¹⁾である。

本研究実施に当り、御鞭撻を賜わった東大落合教授ならびに静岡薬大鶴飼学長に御礼申し上げる。また元素分析を施行された斎藤佳子氏に感謝する。

実 験 の 部

9-Acridylacetone (III) acridine (I) 1.2 g を EtOH 20 cc にとかし、これに NH_4SCN 1.6 g を加えて 30 分間加熱還流。後蒸発乾固し、これに Me_2CO 15 cc を加熱しておいて加え、数分間加熱還流。溶液の色は赤より濃赤。さらに暗緑色を呈す(この呈色は生成した acridan (IV) が (I) の塩といわゆる分子化合物を形成するため²⁾と考えられる)。後過剰の Me_2CO を留去、残渣をベンゼン (25 cc を 3 回に分け) で加熱抽出。ベンゼン抽出液より (IV) mp 167~169°, 0.25 g を得。ベンゼン抽出残渣は MeOH 3 cc と加熱、冷後吸引濾過、 MeOH に易溶のものと難溶の結晶とに分ける。その母液は溶媒を留去、 NH_4OH を加えてベンゼンで抽出し、(I) 0.25 g を回収。 MeOH に難溶な結晶は MeOH より再結。収量 0.5 g。黄色柱状結晶。mp 220~222°(decomp)。 (III) のチオシアン酸塩である。 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ON}_2\text{S}$ 計算値 C 69.27, H 4.79, N 9.52, 実験値 C 69.1, H 4.7, N 9.5。 (III) のチオシアン酸塩を NH_4OH に懸垂してベンゼンで抽出すれば (III) を得。 EtOH あるいは石油ベンジンより再結。白色針状結晶。 mp 144~146°。 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ON}$ 計算値 C 81.67, H 5.57, N 5.95, 実験値 C 81.6, H 5.6, N 6.0。 phenylhydrazone: 淡黄色板状結晶 (EtOH), mp 235~237°。 $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3$ 計算値 C 81.19, H 5.89, N 12.91, 実験値 C 81.0, H 5.9, N 12.9。 semicarbazone (VI): 帯黄色板状結晶, mp >300°。 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ON}_4$ 計算値 C 69.84, H 5.52, 実験値 C 70.1, H 5.6。

(III) の Wolff-Kishner 法による還元 KOH 0.5 g をエチレングリコール 8 cc にとかし、これに (VI) 0.3 g を加えて 195~200° で 6 hr 加熱。後適当量の水でうすめてベンゼンで抽出。ベンゼンエキ스는ベンゼン溶液として活性アルミナクロマトグラフィーにより精製。淡黄色板状結晶 (石油エーテル), mp 73~75°。 9-propylacridine である。これを還元³⁾して 9-propylacridan の白色針状結晶 (石油エーテル), mp 115~117° を得(それぞれ別途に合成³⁾した 9-propylacridine および 9-propylacridan と混融して融点降下しない)。

9-Acridylmethyl ethyl ketone (VIII) (I) 1.2 g, NH_4SCN 1.6 g を EtOH 20 cc にとかし、30 分加熱還流後、溶媒を留去。これに methyl ethyl ketone 5 cc を加熱しておいて加える。直ちに反応して溶液の色は (III) の場合と同様に変化する。5 分間加熱後放冷し析出した結晶を母液より再結。収量 0.8 g。黄色針状結晶。 mp 219~221°(decomp)。 (VIII) のチオシアン酸塩である。 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ON}_2\text{S}$ 計算値 C 70.10, H 5.23, N 9.08, 実験値 C 69.5, H 5.2, N 8.8。 (VIII) のチオシアン酸塩を NH_4OH で分解し、ベンゼンで抽出し (VIII) を得。白色針状結晶 (ベンゼン・石油ベンジン), mp 139~140°。 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ON}$ 計算値 C 81.88, H 6.07, N 5.62, 実験値 C 81.9, H 6.2, N 5.9。 phenylhydrazone: 帯黄色板状結晶 (EtOH), mp 230~202°。 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3$ 計算値 C 81.38, H 6.24, N 12.38, 実験値 C 81.1, H 6.4, N 12.0。 semicarbazone: 帯黄色板状結晶 (MeOH), mp >300°。 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ON}_4$ 計算値 C 70.56, H 5.92, N 18.29, 実験値 C 70.5, H 6.0, N 18.1。

(VIII) の Wolff-Kishner 法による還元 Na 0.1 g を MeOH 4 cc にとかし、これにエチレングリコール 2 cc および (VIII) の semicarbazone 0.2 g を加え、開管のまま 190~195° で 7 時間加熱。後適当量の水でうすめベンゼンで抽出。ベンゼンエキ스는ベンゼン溶液として活性アルミナをクロマトグラフィーにより精製。帯黄色柱状結晶, mp 42~45°。 9-butylacridine である。これを還元³⁾して 9-butylacridan の白色針状結晶 (石油エーテル), mp 101~103° を得(別途³⁾に合成した 9-butylacridan と混融して融点降下せず)。

9-Acridylmethyl isobutyl ketone (XIV) および 9-phenacylacridine (XV) (I) 1.2 g, NH_4SCN 1.6 g を MeOH 15 cc にとかし、30 分間加熱還流後、溶媒を留去、これに acetophenone (XIII) 5 g を加熱しておいて加え、水浴上に 15 分間加熱。後水蒸気蒸留して過剰の (XIII) を除き、 NH_4OH 2 cc を加え、さらにベンゼン 10 cc を加えよく振盪して放置。回収した (I) 等はベンゼンにとけ、(XV) は白色針状結晶として析出。結晶を母液より再結。収量 0.35 g。白色針状結晶, mp 239~241°。 $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ON}$ 計算値 C 84.82, H 5.08, N 4.71, 実験値 C 84.2, H 5.3, N 4.7。

(XIII) のかわりに methyl isobutyl ketone (XII) を用いれば (XIV) を得。白色針状結晶 (ベンゼン・石油ベンジン), mp 142~143°。 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ON}$ 計算値 C 82.27, H 6.90, N 5.05, 実験値 C 82.2, H 6.8, N 5.1。

1) K. Lehmstedt, E. Wirth: Ber. **61**, 2044(1928)。

2) K. Lehmstedt, H. Hundertmark: Ber. **62**, 414(1929)。

3) 林, 大隅, 前田: 本誌 **79**, 967(1959)。

Acridine のチオシアン酸塩 (XVIII) i) (I) 0.3 g を AcOH 0.3 cc, MeOH 0.5 cc に加熱溶解し、これに NH_4SCN 0.3 g を水 1 cc にとかした液を加える。黄色ないしは橙黄色の針状結晶が析出。MeOH から再結。橙色ないしは橙赤色柱状結晶。mp $183\sim 185^\circ$ 。(XVIII) である。 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{NS}$ 計算値 C 70.56, H 4.23, N 11.83, 実験値 C 70.5, H 4.3, N 11.6。

ii) (I) 0.6 g, NH_4SCN 0.8 g を MeOH 10 cc にとかし、30 分加熱還流後溶媒を留去。水を加えると黄色針状結晶析出。MeOH から再結して橙色柱状結晶。mp $183\sim 185^\circ$ を得。(XVIII) である。

iii) (I) 0.6 g, NH_4SCN 0.8 g を MeOH 10 cc にとかし、30 分加熱還流後 diethyl ketone (XVI) あるいは diisobutyl ketone (XVII) 3 g を加熱しておいて加え、15 分加熱。析出した結晶を MeOH より再結。橙赤色柱状結晶, mp $183\sim 185^\circ$ を得。(XVIII) である。すなわちこれ等ケトン (I) との縮合反応を行なわない。

静岡薬科大学

UDC 547.622 : 547.292-117.5

林 英作, 稲名一枝, 石川多喜子 : アセチルニトレートによる Biphenyl
のニトロ化について

Eisaku Hayashi, Kazue Inana, and Takiko Ishikawa : On the Nitration
of Biphenyl with Acetyl Nitrate.

(Shizuoka College of Pharmacy*)

Nitration of biphenyl (I) with acetyl nitrate gave a mixture of *o*-nitro- (II) and *p*-nitro-biphenyl (III) in 58:42 formation ratio, with a total yield of 87%. The formation of (II) was larger than nitration by other methods (Table I) and the present method seemed to be suitable as a process for preparing (II).

(Received December 27, 1959)

o, *p*-配向基を有するベンゼン誘導体をアセチルニトレートによりニトロ化した場合には、混酸等の他のニトロ化剤を用いた場合に比較して、生成するモノニトロ化体における *o*-置換体対 *p*-置換体の生成比の大なることは既知の事実である¹⁾。

o-nitrobiphenyl の合成を目的としてアセチルニトレートによる biphenyl (I) のニトロ化を行ない、モノニトロ化体の合計収率 87%, *o*-nitrobiphenyl (II) 対 *p*-nitrobiphenyl (III) の生成比率 58 : 42 なる結果が得られた。この結果を、文献記載の他の方法によるデータと比較してみると、本法によつては *o*-ニトロ化体の生成量の増加することが判る (Table I)。

Table I.

Method	Yield (%) (II)+(III)	Ratio (II) : (III)
A	87	58 : 42
B ²⁾	76	35 : 65
C ³⁾	—	35 : 65

A = $\text{CH}_3\text{COONO}_2$ in Ac_2O at 53° .

B = fum. HNO_3 (*d.* 1.50) in AcOH at $70\sim 90^\circ$.

C = liq. N_2O_4 at room temp.

反応生成物より (II) の分離精製は減圧蒸留により容易に行えるから、本法は (II) の合成法として適当であると考えられる。

* Oshika, Shizuoka.

1) A. Pictet, E. Khotinsky : Ber. **40**, 1163(1907).

2) G. Morgan, L. Walls : J. Soc. Chem. Ind. **49**, 15T(1930) (C. A. **24**, 1367(1930)).

3) P. Shorygin *et al.* : J. Gen. Chem. **8**, 981(1938) (C. A. **33**, 3781(1939)).