溶媒を減圧下留去後, 残渣をベンゼンで抽出, ベンゼン抽出液は Na_2SO_4 で乾燥, ベンゼンエキスを減圧蒸留により精製, bp_{15} 115° の無色の油状物 0.15 g を得, picrate は mp 200° , quinoline picrate と一致する. ベンゼン抽出残渣は EtOH より再結して黄色板状結晶 mp $217.5^\circ(\text{decomp})$, 0.2 g を得, $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 計算値 C 67.48, H 3.77, N 8.74, 実験値 C 67.8, H 3.9, N 9.0, 4,4'-diquinolyl sulfide 1,1'-dioxide (IX)³⁾ である. (IX) は反応処理中に未反応 (IV) が変化したものと考えられる. なお 4-mercaptoquinoline 1-oxide³⁾ (X) そのものは同様の反応を行なつて H_2 をほとんど吸収せず, 原料回収に終わる.

本研究実施にあたり御鞭撻賜わつた東大落合教授, 本学鵜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.

静岡薬科大学

UDC 615.754.5-012

高橋西蔵, 松尾義治, 兼松 顕: 解熱鎮痛剤の合成研究 (第5報^{*1})

N-Antipyrinylglycine Amide の Acylation について

Torizo Takahashi, Yoshiharu Matsuo, and Ken Kanematsu: Studies on the Synthesis of Antipyretic Analgesics. V. Acylation of N-Antipyrinylglycine Amide.

(Faculty of Pharmacy, Kyoto of University^{*2})

Having some doubts about the position (N or N') at which the acyl group is introduced in acylation of N-antipyrinyl-2-methylalanine amide (VIII), reported in the preceding paper, introduction of acyl group was examined in the most simple of the compounds with similar structure N-antipyrinylglycine amide (I). Comparison of infrared spectra of N-acetyl-N-antipyrinylglycine amide (II) and (VIII) proved that acylation of these compounds resulted in introduction of acyl group into N. Haloacylation of (I) Was also proved to give N-substituted compound.

(Received June 15, 1959)

前報¹⁾において著者等は N-antipyrinyl-2-methylalanine amide (VIII) の acyl 化について報告した.

その後これらの acyl 化について acyl 基が alanine amide の N 位または N' 位に導入されるか疑問を感じ, 最も簡単な類似構造を有する N-antipyrinylglycine amide (I) についてその acyl 基の導入位置を検討した.

すなわち (I) を Schotten-Baumann 法にしたがつてアセチルクロリドでアセチル化すると mp $237\sim 238^\circ$ の (II) を得る. 一方 N-antipyrinylglycine methyl ester (III) を無水酢酸でアセチル化して N-acetyl-N-antipyrinylglycine methyl ester (IV) を単離し, つぎにアンモニア水でアミド化して N-acetyl-N-antipyrinylglycine amide (II') を得た. ここに得られた (II) および (II') は混融するも融点降下は認められなかつた. すなわち (I) の acyl 化は N 位に起つたことを示すものである.

またニトリル体 (VI) に 2-bromobutyryl bromide を縮合して 2-(N-antipyrinyl-2-bromobutyramido)-acetonitrile (VI) mp $164\sim 165^\circ$ を得, つぎに Radziszewsky 法にて加水分解して (VII) を得た. 一方 (I) に直接上記の試薬を反応させて得た製品と混融するも融点降下を示さなかつた. 先に著者等は (I) の bromobutyryl 基の導入法について報告し²⁾, その際 N 位または N' 位に導入されるか否かについては論じなかつたが, 上記の結果より N 位に導入されたことが判明した.

*1 第4報: 本誌 80, 905(1960).

1) 第1報: 本誌 80, 171(1960).

2) 高橋, 他: 本誌 76, 1180(1956).

*2 Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

Chart 1.

Chart 2.

Fig. 1.

Infrared Spectra of N-acetyl-N-antipyrinylamino acid amide (in Nujol)

- a) N-acetyl-N-antipyrinylglycine amide (II)
 b) N-acetyl-N-antipyrinyl-2-methylalanine amide (IX)
 c) N-antipyrinyl-2-methylalanine amide (VIII)

つぎに (II) および (VIII) のアセチル体 (IX) の IR スペクトルを比較すると Fig. 1 a, b の如くである。すなわち (II) は 2.91μ (3390 cm^{-1}), 3.18μ (3145 cm^{-1}) ($\nu_{\text{N-H}}$) に、また (IX) は 3.0μ (3333 cm^{-1}), 3.14μ (3185 cm^{-1}) ($\nu_{\text{N-H}}$) にそれぞれ 2 本の吸収が見られる。

一般酸アミド体において Bellamy 等³⁾ は第1級アミドでは会合形で ν_{N-H} 3350 cm^{-1} , 3180 cm^{-1} に2本の明確な吸収が表われると報告している. また N' 置換体であれば N 位は第2級アミンの構造を取るので ν_{N-H} 3500~3300 cm^{-1} に1本の吸収が表われると思われる.

しかし原料体 *N*-antipyrinyl-2-methylalanine amide (VIII) は 3.07 μ (3257 cm^{-1}), 3.15 μ (3175 cm^{-1}) (ν_{N-H}) の第1級アミドの吸収と共に 2.89 μ (3460 cm^{-1}) (ν_{N-H}) の第2級アミンの吸収を示すことを知った. 一方 (II) および (IX) ではこの第2級アミンの吸収は見られない.

これらのことから考察してみると (IX) もまた同様に N -置換体の構造をもつたものと推定できる.

実 験 の 部

***N*-Antipyrinylglycine amide (I)** 文献記載²⁾ の方法により 4-aminoantipyrine より得た.

***N*-Antipyrinylglycine methyl ester (III)** 前報¹⁾ に記載の方法により 2-(antipyrinylamino)acetonitrile をエステル化して得た.

***N*-Acetyl-*N*-antipyrinylglycine methyl ester (IV)** (III) 10 g と Ac_2O 40 g を油浴中 (100~130°) に 4 hr 反応させ, 冷後過剰の Ac_2O を水で分解し, 炭酸アルカリでアルカリ性とし, CHCl_3 抽出. CHCl_3 層は脱水後溶媒留去すると飴状の残渣 12 g を得. この飴状物は結晶化が困難で精製不能のため, 粗製のままつぎの反応に使用した.

***N*-Acetyl-*N*-antipyrinylglycine amide (II)** (I) 8 g を CHCl_3 50 cc に溶解し, K_2CO_3 8 g を加え, 攪拌, 水冷下, AcCl 4.2 g を滴下. ついで水浴中, 4 hr 還流させ反応を完結. 冷後不溶物を汫去し, 不溶物は CHCl_3 で洗浄. CHCl_3 層は脱水乾燥後溶媒留去, 残渣を EtOH より再結晶. 白色板状晶. mp 237~238°. 収量 6 g. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_4$ 計算値 C 59.59, H 6.00, N 18.53, 実験値 C 59.77, H 6.08, N 18.41.

***N*-Acetyl-*N*-antipyrinylglycine amide (II')** (III) 10 g を MeOH に溶解し, 25% NH_4OH - MeOH 溶液 40 g を加え, 封管中室温で3日間放置, 折出する結晶を EtOH より再結晶. 白色板状晶. mp 237~238°. この物質を (II) と混融しても融点の降下を認めない.

2-(*N*-Antipyrinyl-2-bromobutyramido)acetonitrile (VI) (V) 2.4 g を CHCl_3 に溶解し, 無水 K_2CO_3 1.7 g を加え, 冷却下, 2-bromobutyryl bromide 2.5 g を徐々に滴下, 1 昼夜室温に放置後水を加えて CHCl_3 層を分取, Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を留去, EtOH より再結晶, 得量 4.8 g. 無色プリズム晶. mp 164~165°. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_4\text{Br}$ 計算値 C 52.18, H 4.89, 実験値 C 51.91, H 4.83.

***N*-(2-Bromobutyryl)-*N*-antipyrinylglycine amide (VII)** (VI) 0.8 g, 10% H_2O_2 20 cc に Me_2CO 10 cc を加えて溶解, これに 10% NaHCO_3 水を加えて 1 週間室温に放置. Me_2CO を留去すると結晶を得. ベンゼンより再結晶. mp 161°. 本品は文献記載の方法²⁾ にしたがって合成した製品と混融しても融点降下を示さない.

終りに臨み元素分析を担当された京大元素分析センターの各位に深謝します. また赤外部吸収スペクトルの測定をされた日本新薬株式会社研究所の小泉淳二, 松尾修三の両氏に深謝します.

京都大学薬学部

3) L. J. Bellamy: "The Infrared Spectra of Complex Molecules" 176, 213(1954).

4) 第2報: 本誌 80, 639(1960).