の強紫色の螢光を現わす。C₁₃H₁₁ON₃·½H₂O Anal. Calcd. C 66.66, H 5.12, N 17.94. Found C 66.27, H 5.52, N 17.49.

(VIII) の 7-oxide (XIII) (VIII) 2.65 g を AcOH 20 cc に温めて溶解し, 30% H₂O₂ 13 cc を加え水浴中 80~90° に 2 hr 加熱後さらに H₂O₂ 13 cc を追加し, 5 hr 加熱後減圧下 ⅔ 容の AcOH を留去し, 放置すれば針晶析出. 結晶を濾取後多量の熱湯に溶解し放置すれば微黄色針晶 mp 298°(decomp) を得. 収量 1.65 g. C₁₃H₁₀O₂N₂·H₂O Anal. Calcd. C 63.92, H 4.95, N 11.47. Found C 64.33, H 4.92, N 11.02.

(XIII) のニトロ化 (XIII) 0.3 g を conc H₂SO₄ 1.0 cc に溶解し, 水浴中溶液を 65~70° に加温しながら HNO₃ (d=1.42) 0.11 cc を滴加し 2 hr 加熱した後水冷し, 反応液を氷水に注加すれば黄色のニトロ化物が沈殿する. 沈殿を濾取し, Na₂CO₃ 溶液で洗浄し, EtOH, Me₂CO 温液から再結晶橙色粉末結晶, mp 272°(decomp) を得. 収量 0.15 g. C₆H₆, Et₂O に不溶. C₁₃H₉O₄N₃ Anal. Calcd. C 57.76, H 3.34, N 15.49. Found C 57.74, H 3.47, N 15.64.

1-Methyl-10-nitro-4,7-phenanthrolin-3-ol 7-oxide の還元 上記のニトロ体 0.2 g を EtOH 85 cc に加温溶解し, Pd-C で接触還元し, H₂ ガス 50 cc を吸収. 触媒を濾別した EtOH 溶液から溶媒を留去し, それに N HCl 1 cc を加えた. 析出結晶は無色針晶の HCl 塩で mp 266~267° 収量 0.1 g. HCl 塩の水溶液に Na₂CO₃ 溶液を加え, アルカリ液から析出沈殿を EtOH から再結晶し, mp 249~250° の無色板状結晶を得. 直ちに変色する. C₁₃H₁₁ON₃ Anal. Calcd. C 69.32, H 4.92, N 18.66. Found C 68.87, H 4.57, N 18.82.

本研究は東京大学 落合英二教授の御指導により行なつたもので, ここに厚く感謝の意を表します. また種々有益な御助言と激励を賜つた当薬学部長 藤田 穆教授ならびに小山鷹二教授に厚く感謝申し上げます. 榎田義彦博士には種々御助言を賜わり深謝申し上げます. なお本研究費の一部は文部省科学研究費を支弁した. また資料の一部を供与下さつた三井三池染料工業所にあわせて感謝します. 実験に協力下さつた, 城 康彌, 秀田義治, 山本道雄, 永野博幸氏, 分析の労を煩わした木下美佐子氏に厚くお礼申し上げます.

熊本大学薬学部

UDC 615.761[547.857.4'149]

268. 豊吉一美, 村上 昶: 有機水銀化合物の研究 (第1報)

テオフィリン系水銀化合物について

Kazumi Toyoshi and Hisashi Murakami: Studies on Organic Mercurials. I.
Mercuri Compounds of Theophylline System.

(Gifu College of Pharmacy*1)

Phenylmercuri-, (*p*-tolylmercuri)-, (*o*-hydroxyphenyl)mercuri-, (*o*-hydroxymethylphenyl)mercuri-, (*p*-hydroxymethylphenyl)mercuri-, (*o*-acetamidomethylphenyl)mercuri-, [*p*-(3-hydroxypropyl)phenyl]mercuri-, and (*p*-chlorophenyl)mercuri-theophyllines were prepared. The position of the substituent in the theophylline was proved to be at 7 by comparison of ultraviolet and infrared spectra of these compounds with those of 7-allyltheophylline, 7-(3-acetoxymethyl-2-methoxypropyl)theophylline, and 7-(3-chloromethyl-2-methoxypropyl)theophylline prepared from 7-allyltheophylline, mercuric acetate, and phenylmercury acetate.

(Received October 21, 1960)

有機水銀化合物のうち利尿剤テオフィリンを含む有機水銀利尿剤についての研究には, Rowland 等¹⁾ のアリ

*1 3-Chome, Kokonoe-cho, Gifu.

1) R. L. Rowland, *et al.*: J. Am. Chem. Soc. 72, 3595(1950).

ル (allyl) 尿素水銀化合物とテオフィリンとよりなる化合物の研究を始めとし, 各特許類²⁻⁹⁾ による合成法ならびに小林 等¹⁰⁾ の研究はあるが, テオフィリンを基底物質として, これを直接水銀化せしめたものとしては Rosenthaler 等¹¹⁾ による ditheophylline mercury ($C_7H_7N_4O_2$)₂Hg 等がみられるのみで, しかもテオフィリンの7位に有機水銀原子団移入等の証明もない. そこで著者等は Table I のようにテオフィリンのナトリウム塩に各種有機水銀原子団を移入して (I)~(VIII) をまた別に 7-allyltheophylline より Chart 1 のように 7-(3-acetoxymercuri-2-methoxypropyl)theophylline (IX), 7-(3-chloromercuri-2-methoxypropyl)theophylline (X) を合成した.

Table I.

$ \begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-N}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \\ \text{O}=\text{C} \quad \text{C}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{H} \\ \diagdown \end{array} \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{-N}-\text{C}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \end{array} \xrightarrow{\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}} \begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-N}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \\ \text{O}=\text{C} \quad \text{C}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{Na} \\ \diagdown \end{array} \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{-N}-\text{C}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \end{array} \xrightarrow[\text{+ C}_2\text{H}_5\text{OH}]{\text{X-Hg}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_2} \begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-N}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \\ \text{O}=\text{C} \quad \text{C}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{Hg}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_2 \\ \diagdown \end{array} \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{-N}-\text{C}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \end{array} \text{+ Na-X} $				
Compound	No.	R ₁	R ₂	X
7-Phenylmercuritheophylline	(I)	H	H	Cl
7-(<i>p</i> -tolylmercuri)theophylline	(II)	H	CH ₃	Cl
7-(<i>o</i> -Hydroxyphenyl)mercuritheophylline	(III)	OH	H	Cl
7-(<i>o</i> -Hydroxymethylphenyl)mercuritheophylline	(IV)	CH ₂ OH	H	Cl
7-(<i>p</i> -Hydroxymethylphenyl)mercuritheophylline	(V)	H	CH ₂ OH	Cl
7-(<i>o</i> -Acetamidomethylphenyl)mercuritheophylline	(VI)	CH ₂ NHCOCH ₃	H	Cl
7-[(<i>p</i> -(3-Hydroxypropyl)phenyl)mercuri]theophylline	(VII)	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl
7-(<i>p</i> -Chlorophenyl)mercuritheophylline	(VIII)	H	Cl	OCOCH ₃

Chart 1.

ここに得た (I)~(X) を 3333~1667 cm⁻¹ 領域の拡大による IR スペクトルによりテオフィリン, 7-allyl-

- M. Hartmann, L. Panizzon: U.S. Pat. 2, 136, 501(1938).
- Swiss. Pat. 191,341(1937). (C.A. 32, 1406(1938)).
- Swiss Pat. 195,522(1938) (C.A. 32, 7214(1938)).
- N.M. Molnar: U.S. Pat. 2,117,901(1938).
- K. Miescher, K. Hoffmann: U.S. Pat. 2, 156, 598(1939).
- E. Geiger, L. Vargha, L. Richter: U.S. Pat. 2, 208, 941(1940).
- M. Bockmühl, et al.: U.S. Pat. 2, 213, 457(1940).
- M. Bockmühl, A. Schwartz: U.S. Pat. 1, 693, 432(1948).
- 小林 衛等: 薬学研究 24, 282(1952).
- L. Rosenthaler, A. Abelmann: Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 33, 186~190(1923) (Chem. Zentr. 915 (1924)).

theophylline, 酢酸第二水銀, 酢酸フェニル水銀と検討し, また UV スペクトルの結果からテオフィリンの7位に有機水銀原子団移入の証を試みた. まず IR スペクトルにおいて, (I)~(X) にはテオフィリンにみるように Willits 等¹²⁾ によるプリン7位水素原子に起因すると思われる 2300 cm^{-1} まで裾を引く 2700 cm^{-1} 付近の吸収帯がみられず, また他方 Otting¹³⁾ によると imidazol 誘導体においては 3096 cm^{-1} 前後に $\nu_{\text{C-H}}$ が現われるとされているが, この吸収はテオフィリン同様 (I)~(X) にも認められる. なお Blout 等¹⁴⁾ によれば $>\text{N-CH}_3$ の存在によりプリン中のエノール化阻止に起因する 1706 cm^{-1} 位前後の吸収がテオフィリン同様 (I)~(X) にも認められた. UV スペクトルをエタノールでとつた結果 (I)~(X) はテオフィリン, 7-allyltheophylline と同様 $275\text{ m}\mu$ 付近に λ_{max} を示した. これはテオフィリンの共役系が変わらなかつたことを暗示しているもの

S : strong, M : medium, W : weak.

Fig. 1. Infrared Absorption Spectra of (I)~(X), Theophylline, 7-Allyltheophylline, Mercuric Acetate, and Phenylmercury Acetate

Fig. 2. Ultraviolet Absorption Spectra

12) C.H. Willits *et al.*: J. Am. Chem. Soc. **77**, 2569(1955).

13) W. Otting: Ber. **89**, 2887(1956).

14) E.R. Blout, M. Fields: J. Am. Chem. Soc. **72**, 479(1950).

と思われる。もし9位置換であれば共役系が交差共役に変るため Gulland 等¹⁶⁾, Gillam 等¹⁶⁾ にみるような $\lambda_{\max}$ の変動が考えられる。以上の結果から移入原子団はテオフィリン7位に移入したことが推定された。IR に関しては Fig. 2 にまた UV についてはテオフィリン, 7-allyltheophylline, 酢酸フェニル水銀と対比したうちの (I), (II) についてのものを Fig. 2 に示した。なおまたペーパークロマトグラフィー (以下 PPC と略) で各原料有機水銀剤ならびにそれぞれ対応する (I)~(VIII) の Rf 値を, 展開剤として大野¹⁷⁾ の石炭酸, 苛性ソーダ, 水よりなる組成溶液を用い上昇法により展開し, diphenylcarbazide にて呈色その結果を Table II に一括併記した。

Table II.

Materials	Rf	Solvent	Product	
			Rf	Solvent
Phenylmercury chloride	0.30~0.32	N E		
Phenylmercury acetate	0.31~0.32	N E	(I)	0.27~0.30 N E
<i>p</i> -Chloromercuritoluene	0.28~0.29	N E	(II)	0.24~0.25 N E
<i>o</i> -Chloromercuriphenol	0.49~0.51	N E	(III)	0.46~0.48 N
<i>o</i> -Chloromercuribenzyl alcohol	0.35~0.37	N	(IV)	0.29~0.30 N
<i>p</i> -Chloromercuribenzyl alcohol	0.30~0.32	N	(V)	0.26~0.28 N
N-(<i>o</i> -chloromercuribenzyl)acetamide	0.41~0.43	N	(VI)	0.33~0.35 N
3-(<i>p</i> -Chloromercuriphenyl)propyl alcohol	0.30~0.32	N	(VII)	0.27~0.29 N
<i>p</i> -Chlorophenylmercuri acetate	0.20~0.21	N	(VIII)	0.19~0.20 N

N: Dimethylformamide, E: Ethanol

実験の部

7-Phenylmercuritheophylline (I) (1) 金属 Na 0.1 g を EtOH 50 cc に溶かし, これにテオフィリン 1 g, phenylmercuri chloride 1.8 g を加えかきまぜながら 5 hr 還流し, 析出物を EtOH より再結. 白色小針晶. mp 265~267°(decomp). 収量 1.8 g. $C_{13}H_{12}O_2N_4Hg$ Anal. Calcd. N 12.27, Hg 43.91. Found N 12.52, Hg 43.60.

(2) 金属 Na 0.1 g を EtOH 50 cc に溶かし, これにテオフィリン 1 g, phenylmercuri acetate 1.6 g を加えかきまぜながら 5 hr 還流し, 析出物を EtOH より再結. 白色小針晶. mp 265~267°(decomp). 収量 1.2 g. (1) で得た (I) と混融するに融点降下を示さず。

7-(Tolylmercuri)theophylline (II) 金属 Na 0.2 g を EtOH 100 cc に溶かし, これにテオフィリン 1.5 g, *p*-tolylmercuri chloride 2.8 g を加え, かきまぜながら 5 hr 還流し (I) と同様に処理. 白色菱形晶. mp 234~236°(decomp). 収量 2.3 g. $C_{14}H_{14}O_2N_4Hg$ Anal. Calcd. N 11.90, Hg 42.60. Found N 12.17, Hg 42.17.

7-[(*o*-Hydroxyphenyl)mercuri]theophylline (III) 金属 Na 0.1 g を EtOH 50 cc に溶かし, これにテオフィリン 2 g, *o*-chloromercuriphenol 3.3 g を加え, かきまぜながら 5 hr 還流し (I) と同様に処理. 白色絹様晶. mp 300°<. 収量 1.6 g. $C_{13}H_{12}O_3N_4Hg$ Anal. Calcd. N 11.86, Hg 42.42. Found N 11.51, Hg 41.06.

7-[(*o*-Hydroxymethylphenyl)mercuri]theophylline (IV) 金属 Na 0.1 g を EtOH 50 cc に溶かし, これにテオフィリン 1 g, *o*-chloromercuribenzyl alcohol 2 g を加え, かきまぜながら 5 hr 還流し, (I) と同様に処理. 白色針晶. mp 260°. 収量 1.1 g. $C_{14}H_{14}O_3N_4Hg$ Anal. Calcd. N 11.51, Hg 41.20. Found N 11.40, Hg 39.68.

7-[(*p*-Hydroxymethylphenyl)mercuri]theophylline (V) 金属 Na 0.1 g を EtOH 50 cc に溶かし, これ

15) J.M. Gulland, *et al.*: J. Chem. Soc. 1639(1934).

16) A.E. Gillam, *et al.*: "An Introduction to Electronic Absorption Spectroscopy in Organic Chemistry," 139(1955), Edward Arnold Ltd., London.

17) 大野: 本誌 76, 717(1956).

にテオフィリン 1 g, *p*-chloromercuribenzyl alcohol 2 g を加え, かきまぜながら 5 hr 還流し, EtOH を留去, 熱水抽出. Me_2CO より再結. 白色粉晶. mp 138~140 (decomp). 収量 1.2 g. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_4\text{Hg}$ Anal. Calcd. N 11.51, Hg 41.20. Found N 11.46, Hg 40.55.

7-[(*o*-Acetamidomethyl)phenyl]mercuritheophylline (VI) 金属 Na 0.1 g を EtOH 50 cc に溶かし, これにテオフィリン 1 g, *o*-acetamidomethylphenylmercuri chloride 2 g を加え, かきまぜながら 5 hr 還流し, 析出物を Me_2CO より再結. 白色粉晶. mp 115~117 (decomp). 収量 0.9 g. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_5\text{Hg}$ Anal. Calcd. N 13.27, Hg 38.0. Found N 12.97, Hg 36.72.

7-{(3-Hydroxypropyl)phenyl}mercuri}theophylline (VII) 金属 Na 0.1 g を EtOH 50 cc に溶かし, これにテオフィリン 1 g, *p*-(3-hydroxypropyl)phenylmercuri chloride 2 g を加え, かきまぜながら 5 hr 還流し, EtOH を留去, 熱水抽出, Me_2CO より再結. 白色粉晶. mp 111~114 (decomp). 収量 0.9 g. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_4\text{Hg}$ Anal. Calcd. N 11.10, Hg 39.73. Found N 10.92, Hg 38.86.

7-[(*p*-Chlorophenyl)mercuri]theophylline (VIII) 金属 Na 0.2 g を EtOH 50 cc に溶かし, これにテオフィリン 1.8 g, *p*-chlorophenylmercuri acetate 3.7 g を加え, かきまぜながら 5 hr 還流し, (I) と同様に処理. 白色顆粒晶. mp 264~267 (decomp). 収量 1.1 g. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_4\text{ClHg}$ Anal. Calcd. N 11.41, Hg 40.83. Found N 11.31, Hg 39.75.

7-(3-Acetoxymercuri-2-methoxypropyl)theophylline (IX) 7-allyltheophylline 5 g と $\text{Hg}(\text{AcO})_2$ 7 g とをそれぞれ MeOH 100 cc に溶かし河液を合して一夜放置し, 析出物をベンゼン, EtOH より再結. 白色粉晶. mp 138~142 (decomp). 収量 4.7 g. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_4\text{Hg}$ Anal. Calcd. N 10.97, Hg 39.27. Found N 10.91, Hg 38.41.

7-(3-Chloromercuri-2-methoxypropyl)theophylline (X) (IX) 1 g, NaCl 0.1 g を水中に合し一夜放置, 析出物を MeOH, ベンゼンより再結, 白色粉晶. mp 193~196 (decomp). 収量 0.5 g. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_4\text{ClHg}$ Anal. Calcd. N 11.50, Hg 41.17. Found N 11.29, Hg 38.61.

沪紙クロマトグラフィー 検体を dimethylformamide または EtOH に溶かし, これを東洋沪紙 No. 50 (2×40) に付着させ, 10% PhOH 1 容 : N NaOH 2 容 : 水 7 容の組成溶液を展開溶剤として, 展開時間 4~5 hr, 上昇法, 室温で行ない, 呈色試薬としては diphenylcarbazide を用いて R_f 値を求めた.

終りに本研究の機会を与えられ御激励を賜わった宮道学長に, また御指導を戴いた元本学教授 長瀬雄三先生および本学 竹中教授に深謝します. また助言を戴いた岐阜県立医大 松本 潮氏, 東京薬大 馬場茂雄氏に感謝します. IR, UV スペクトル測定の労をとられた東京薬大分析教室, 元素分析を担当された京大薬学科 岩田和子氏に感謝します.

岐阜薬科大学