再結晶し, m.p. 215~216° の白色粉末を得. 吸湿性で構造未確認.

(2-Bromo-4,5-dimethoxyphenyl)acetic acid hydrazide と $\text{CCl}_3\cdot\text{CHO}$ との反応 前記 hydrazide (I) 3.0 g. と $\text{CCl}_3\cdot\text{CHO}$ 1.53 g. を EtOH 100 ml. に溶解し, 水浴上 4 hr. 還流すると白色結晶が析出. この結晶 (0.3 g.) はほとんどの溶媒に不溶で, 構造未確認*⁵ 母液はさらに 2 hr. 還流後, 氷室に放置し, 析出する結晶を集め, EtOH より再結晶し, m.p. 67~68° の無色針状晶 1.9 g. を得. ethyl (2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)acetate と混融しても融点の降下なし.

東北大学医学部薬学科, 東京大学薬学部

*⁵ pyridine より再結晶し, m.p. 243~248° で Found: C, 44.28; H, 5.18.

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
83 (9) 847~850

UDC 615.771.7: 547.586.2'.234

159. 亀谷哲治, 梅沢 修: (2-ブロモ-4,5-ジメトキシフェニル)酢酸ヒドラチッド
誘導体のブロム化反応 (抗ガン剤に関する研究 第9報*¹)

Tetsuji Kametani and Osamu Umezawa: Bromination of (2-Bromo-4,5-dimethoxyphenyl)acetic Acid Hydrazide Derivatives.
(Studies on Anti-cancer Agents. IX.)

(Pharmaceutical Institute, School of Medicine, Tohoku University*²)

Bromination of (3,4-dimethoxyphenyl)acetic acid hydrazide was found to form, besides various compounds, 1,2-bis[(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)acetyl]hydrazine.

(Received April 30, 1963)

(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)acetic acid hydrazide (I) の抗ガン性に興味ある事実があったので,¹⁾ 本化合物の合成を検討する過程において, (3,4-dimethoxyphenyl)acetic acid hydrazide (II) をブロム化したところ興味ある事実を認めたので, 本研究を行ない, ここに報告する.

まず hydrazide (II) をクロロホルム中ブロム化すると主成績体として, m.p. 184~202° の黄白色の結晶混合物が得られ, 結晶を分離した母液を濃縮しても殆んど成績体は得られない. そこで本物質を精製する目的でエタノールで処理し, エタノール可溶物質として m.p. 190~192°(decomp.) の結晶 (IV) およびエタノール不溶物質として m.p. 249~250° の物質 (III) を得た. III はピリジンまたはジオキサンにわずかに溶解する以外殆んどの有機溶媒に難溶の結晶である. IV は酸性炭酸ナトリウムを加えて発泡すること, エタノール-エーテルで簡単に再結晶できることより II の臭化水素酸塩と考えられ, 元素分析により原料 II の臭化水素酸塩に一致し, 別途合成した標品と混融して確認した. つぎに初めに得られた粗結晶をエタノール処理を行わずに直接炭酸水素ナトリウム処理を行ない, 物質 (IV) (水に易溶) を除き, 不溶の結晶をピリジン-メタノールより再結晶を行なうと, 前記物質 (III) と一致する化合物を得た. この際再結晶母液よりは I が得られ, 別途合成品と混融確認した.

III の構造に関しては, isonicotinic acid hydrazide のブロム化による isonicotinoyl bromide 生成の例^{2,3)}があるので, 本反応でも原料 (II) の一部が (3,4-dimethoxyphenyl)acetyl bromide となり, これが II のブロム化によって生成した I と反応して 1,2-bis[(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)acetyl]hydrazine を生成したのではないかと考え, 本物質の別途合成を試みた. すなわち methyl (2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)acetate (V)

*¹ 第8報: 本誌, 83, 844 (1963).

*² Kita-4-bancho, Sendai.

1) 亀谷, 梅沢, 佐藤, 小笠原, 渋谷, 石黒, 水野: 本誌, 83, 838 (1963).

2) “日本薬局方”(第7改正), PC-112 (1961) 広川書店.

3) 河内: 本誌, 75, 748 (1955).

を常法のように 5% メタノール性水酸化カリウムで加水分解して (2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)acetic acid (VI) とし、これにチオニルクロリドを作用させて chloride (VII) とし、これに I を反応させて 1,2-bis[(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)acetyl]hydrazine を合成し、これが III と同一物質であることを混融試験によって確認した。

以上の事実によって、本ブロム化反応では、II がブロム化されて I を生成し、さらにその一部がブロムと反応して (2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)acetyl bromide に変化し、これが未変化の I と反応して III を生成したものであると考える。これは炭酸水素ナトリウム処理後の不溶性結晶の再結晶母液中に物質 (I) の得られたことよりもうなづかれる。また hydrazide (II) 1 mole に対して 3 mole のブロムを同様条件下にて反応させたところ、1 mole の場合とほぼ同様の結果を得、III の収率は向上しなかった。これは原料 (II) が 1 mole のブロムによってブロム化されると同時に生成する臭化水素により臭化水素酸塩になって析出し、反応系外に除かれるためと思われる。しかし hydrazide (I) をブロム化するとすでに 2 位がブロム化されているため結晶 (III) が好収率で得られた。そこで臭化水素酸塩の生成を防ぐ目的で酢酸中酢酸ナトリウムの存在下、2.2 mole のブロムでブロム化⁴⁾すると予想通り 90% に近い収率で結晶 (III) を得ることができた。

なお本物質 (III) の IR スペクトルには 1600 cm^{-1} (KBr) に強い吸収があるのみで、通常の hydrazino 基の吸収が認められないので、CO の存在を確認するため硫化カリウムと五硫化リンを用い、キシレン中反応させてチオアミド⁵⁾が生成するか否かを検討し、m.p. $162\sim 164^\circ$ の含硫化合物の生成を認め、かつ分子量測定の結果 2 分

*3 N-propylidene-2-bromo-4,5-dimethoxyphenylacetic acid hydrazide の場合には 1660 cm^{-1} に吸収あり。

4) S.E. Hazlet, R.J. Brotherton : J. Org. Chem., 27, 3253 (1962).

5) 菅沢, 里田, 柳沢 : 本誌, 58, 139 (1938).

XI: R=H, R'=-OCH₃

X: R=H, R'=-NHNH₂

XI: R=Br, R'=-NHNH₂

XII

子縮合していることが判明した。得られたチオアミド(Ⅷ)はラネー・ニッケルによる脱硫反応⁶⁾を試み、さらに NaBH₄ による還元も試みたが原料回収に終わった。なお島内⁷⁾によると -CONHNHCO- 基は ~1590 cm⁻¹ に吸収があることが認められているので、恐らく分子内キレーション^{*4}によって CO の吸収がきわめて低波数にあるものと考えられる。

つぎに以上の事実が 4,5 位に methylenedioxy 基を有する場合にもあてはまるか否かを検討した。まず methyl (3,4-methylenedioxyphenyl)acetate (IX) を常法にしたがって hydrazide (X) とし、これをクロロホルム中ブロム化すると原料(X)の臭化水素酸塩の生成と同時にピリジン-メタノールより精製し得る bis 体 (XII) の生成が認められた。

実験の部

(3,4-Dimethoxyphenyl)acetic acid hydrazide (II) のブロム化反応 1) hydrazide (II) 2 g. を CHCl₃ 140 ml. に溶解。氷冷下内温 12° 以下で、CHCl₃ 60 ml. に溶解した Br₂ 1.5 g. を滴下し、3 hr. 攪拌を続行。析出する黄白色沈殿 (m.p. 185~202°) 2.7 g. を回収。さらに母液より沈殿 0.1 g. を回収した。粗結晶 2.7 g. を EtOH 600 ml. で熱処理し、EtOH 可溶部を濃縮。少量の Et₂O を加えて放置、析出する微紅色稜柱状晶を Et₂O-EtOH より再結晶し、m.p. 190~192°(decomp.) の無色稜柱状晶 1.2 g. を得。C₁₀H₁₀O₃N₂Br (IV) Anal. Calcd.: C, 41.26; H, 5.16; N, 9.63. Found: C, 41.13; H, 5.23; N, 9.41.

EtOH 不溶物を 5% NaHCO₃ 水溶液で処理して得られた無色結晶をジオキサンまたは多量の EtOH より再結晶し、m.p. 246~249° の無色綿状晶 0.3 g. を得。本物質は後記 III と一致した。

2) hydrazide (II) 24 g. を CHCl₃ 1400 ml. に溶解、前記同様 CHCl₃ 600 ml. に溶解した Br₂ 18 g. を滴下攪拌して析出した粗結晶 32 g. を得。これを 5% NaHCO₃ で処理し、水洗、少量の MeOH で洗浄して m.p. 227~233° の白色結晶 13 g. を得。本粗結晶 12.5 g. をピリジン-MeOH (1:1) 混液 500 ml. から再結晶して m.p. 249~250° の無色微針状晶 7.5 g. を得。本品 III は前記綿状晶と混融して融点降下を認めず。C₂₀H₂₂O₆N₂Br₂ (III) Anal. Calcd.: C, 43.98; H, 4.06; N, 5.13. Found: C, 43.92; H, 3.70; N, 5.15.

またピリジン-MeOH 再結晶母液を濃縮し析出する結晶を MeOH より再結晶し m.p. 168~169° の黄色針状晶 4.2 g. を得。本結晶は methyl (2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)acetate を NH₂NH₂·H₂O と反応させて得られる hydrazide (I) と混融して融点降下を認めず。

3) hydrazide (II) 2 g. を CHCl₃ 140 ml. に溶解、CHCl₃ 100 ml. に溶解せる Br₂ 4.6 g. (3 mole) を滴下すると、約 1/10 量滴下までは退色が速やかで、赤褐色沈殿が少量析出するが、約 1/5 量のところで沈殿は溶解し液が赤色となる。それ以後 Br₂ 滴下にしながら黄色沈殿が再び析出する。2 hr. 攪拌後母液、少量の MeOH で洗浄、m.p. 225~230°(decomp.) の黄白色粗沈殿 2.3 g. を得る。本粗沈殿をピリジン-MeOH より再結晶して m.p. 248~250° の無色微針状晶 (III) 0.7 g. および再結晶母液より得た微紅色立方状晶をメタノールより再結晶して m.p. 168~170° の無色微針状晶 (I) 0.7 g. を得。

1,2-Bis[(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)acetyl]hydrazine (III) の合成 1) (2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)acetic acid hydrazide (I) のブロム化 hydrazide (I) 5.5 g. を CHCl₃ 400 ml. に溶解、12° 以下で攪拌しつつ、CHCl₃ 250 ml. に溶解した Br₂ 3.2 g. を滴下する。この際 Br₂ の滴下と同時に沈殿が析出するが、約半量の Br₂ 溶液を滴下するまでは退色が速やかで、その後は殆んど退色しない。さらに 2 hr. 攪拌を続け析出する沈殿を回収。少量の MeOH で洗浄して得られる粗結晶をピリジン-MeOH より再結晶し m.p. 249~250° の無色微針状晶 4.2 g. (80.7%) を得。本結晶は II のブロム化で得られる m.p. 249~250° の結晶と混融して融

*4 この分子内キレーションは恐らく IIIa type のものと考えられる。

6) G. R. Peltit, E. E. Van Tamelen: Org. Reactions, 12, 385 (1962).

7) 島内: “赤外吸収スペクトル解析法,” p. 96 (1960) 南江堂.

点降下を認めず。

2) (3,4-Dimethoxyphenyl)acetic acid hydrazide の AcOH 中でのブロム化 hydrazide (II) 2 g. を AcOH 80 ml. に溶解. 無水 AcONa 2.3 g. を AcOH 60 ml. に溶解した液を加え, 氷冷攪拌下 Br_2 3.3 g. (2.2 mole) の AcOH (50 ml.) 溶液を約 30 min. で滴下する. 滴下後 2 hr. 攪拌を続けると黄色反応液中に白色沈殿が析出. 反応液を 1.5 倍量の水に混ぜて戸過し, 結晶を水洗, EtOH, Et_2O で洗浄後ピリジン-MeOH より再結晶し m.p. 249~250° の無色微針状晶 2.3 g. (88.5%) を得. 本結晶は前記 (III) と混融して融点降下を認めず.

3) (2-Bromo-4,5-dimethoxyphenyl)acetyl chloride と I との反応 (2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)-acetic acid (VI) 0.9 g. を SOCl_2 9 ml. と 2 hr. 水浴上加熱還流後, 過剰の SOCl_2 を減圧下留去し, 残留物を 100 ml. の CHCl_3 に溶解. これを hydrazide (I) 0.94 g. の CHCl_3 (200 ml.) 溶液に攪拌下内温 15° 以下で滴下. 1 hr. 攪拌を続行後析出する結晶を戸取. 少量の MeOH で洗浄し m.p. 248~250° の無色微針状晶 1.4 g. (79.1%) を得. 本結晶は前記 (III) と混融して融点降下を認めず.

1,2-Bis[(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)thioacetyl]hydrazine (VIII) 物質 (III) 3.0 g. を無水キシレン 150 ml. に懸濁させ, 油浴中 130° に加熱攪拌しつつ P_2S_5 1.1 g. (0.5 mole) と K_2S 1.8 g. (1 mole) の混合粉末を少量ずつ添加. 2 hr. 攪拌を続行後室温に放冷. 上澄液を傾瀉し残渣をそれぞれ 90, 50, 50 ml. のキシレンで 3 回加熱攪拌しながら洗浄し, キシレン液を合して減圧留去し, 析出残渣を EtOH 処理して白色粉末を得. MeOH から再結晶し m.p. 162~164° の無色微針状晶 2 g. (64.8%) を得. 本品は $(\text{AcO})_4\text{Pb}$ またはニトロプルシッドナトリウムによる S の定性反応陽性. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2\text{Br}_2\text{S}_2$ (VIII) Anal. Calcd.: C, 41.54; H, 3.83; N, 4.86; mol. wt., 578.28. Found: C, 41.86; H, 3.50; N, 4.86; mol. wt. (Rast), 525.4.

1,2-Bis[(2-bromo-4,5-methylenedioxyphenyl)acetyl]hydrazine (XII) 1) (2-bromo-4,5-methylenedioxyphenyl)acetic acid hydrazide (XI) のブロム化 上記 hydrazide (XI) 1.2 g. を CHCl_3 300 ml. に溶解し, Br_2 1 g. の CHCl_3 (4 ml.) 溶液を室温で滴下, 滴下後 1 hr. 攪拌続行し, 析出する結晶 1.1 g. を戸取. これを pyridine-MeOH で再結晶し, 白色無晶系粉末を得. m.p. 280°(decomp.). $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}_2\text{Br}_2$ (XII) Anal. Calcd.: C, 42.04; H, 2.74; N, 5.44. Found: C, 42.59, 42.19; H, 2.63, 2.89; N, 5.81, 5.59.

2) (3,4-Methylenedioxyphenyl)acetic acid hydrazide (X) のブロム化 前記 hydrazide (X) 5 g. の CHCl_3 溶液に Br_2 5 g. の CHCl_3 (15 ml.) 溶液を滴下すると直ちに白色結晶析出, 16 min. を要して滴下後, 室温で 1 hr. 攪拌, 結晶 5.5 g. を戸別し, これを MeOH に溶解し, 不溶物 0.7 g. を得. その母液に Et_2O を加え, 白色結晶 3 g. を得た. 後者は m.p. 186°(decomp.) でこれを NaHCO_3 で遊離にすると原料 (X) (m.p. 148°) と一致する結晶 2.4 g. を得. 混融で確認. 前者は pyridine-MeOH より再結晶し, 前記 bis 体 (XII) と一致する物質 0.4 g. を得た. さらに再結晶母液である pyridine-MeOH 液より m.p. 240~242° の物質 50 mg. を得たが, 構造未確認.

終わりにのぞみ, 研究の便宜を与えられ, 且つ終始御鞭撻を賜った興和株式会社東京薬品部 勅使原所長に感謝すると共に, 元素分析ならびに IR スペクトルを測定して頂いた東北大学薬学科中央分析センターならびに興和化学研究所の分析室に感謝します. なお本実験の一部は刈部悦郎君によったのでここに感謝します.

東北大学医学部薬学科