薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
85 (12) 1042~1049 (1965)

UDC 543.426.062 : 547.574.03

154. 天野為之, 坂野俊行, 水上 聡 : 多価アルデヒド類による定量法の研究
(第4報^{*1}) 2-フェニルフタルイミジン類のケイ光能^{*2}

Tameyuki Amano, Toshiyuki Sakano, and Satoshi Mizukami : Studies
on the Determination Methods with Polyaldehydes. IV.
Fluorescence of 2-Phenylphthalimidines.

(Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.^{*3})

Phenylphthalimidines, possessing substituents like hydroxyl, methoxyl, chlorine, bromine, iodine, sulfonilamide, carboxyl, and nitro group in the phenyl ring, and 2-(1-naphthyl)phthalimidine and 2-(2-naphthyl)phthalimidine were prepared and their fluorescence ability was examined. Fluorescence of 2-phenylphthalimidines requires the conjugation of phthalimidine ring and phenyl group, and there is a great contribution of ionic resonance structure. Extension of the conjugate system increases fluorescence ability while interference of planar configuration by steric hindrance decreased or completely inhibited fluorescence. This fluorescence ability is affected by the electronic character of the substituent in the phenyl ring; increased electron-donating nature of the substituent resulted in the red shift of the maximum wave length and decrease in fluorescence intensity, while increased electron-accepting nature of the substituent resulted in the blue shift of the maximum wave length and increase in fluorescence intensity. Introduction of a nitro group completely inhibited fluorescence ability of 2-phenylphthalimidine.

(Received March 6, 1965)

著者等は第3報^{*1}において、フタルアルデヒドによるスルファミン類のケイ光定量法を確立し、その発ケイ光は2-フェニルフタルイミジン誘導体の生成に起因するものであることを明らかにした。そこで今回は、2-フェニルフタルイミジン類の構造とケイ光の関係について検討した結果を報告する。

Chart 1.

I : R = o-OH	II : R = m-OH ¹⁾	III : R = p-OH ²⁾
IV : R = m-OCH ₃	V : R = p-OCH ₃ ²⁾	VI : R = m-CH ₃
VII : R = p-CH ₃	VIII : R = o-Cl ³⁾	X : R = m-Cl ⁴⁾
X : R = p-Cl ²⁾	XI : R = m-Br	XII : R = p-Br
XIII : R = m-I	XIV : R = p-I	XV : R = o-CO ₂ H
XVI : R = m-CO ₂ H	XVII : R = p-CO ₂ H	XVIII : R = o-NO ₂
XIX : R = m-NO ₂	XX : R = p-NO ₂	XXI : R = 2',3'-benz. ⁵⁾
XXII : R = 3',4'-benz.		

ケイ光測定に用いた2-フェニルフタルイミジン類はChart 1に示すように、等モルのフタルアルデヒドと核置換アニリン類から合成し、アルミナクロマトその他により分離精製したものを使用した。

2-フェニルフタルイミジン^{*1}のケイ光に対する溶媒効果はTable Iに示すように、溶媒の誘電率および粘度の増大とともに相対ケイ光強度が増大した。またケイ光極大波長は非プロト

ン源性溶媒中ではblue shiftする傾向を示した。このことは、2-フェニルフタルイミジンのケイ光に対して、イオン性共鳴構造の寄与が大であること、ならびに高粘度の溶媒中では励起寿命の間に平面状原子配置から、ねじ

^{*1} 第3報 : 本誌, 85, 1035 (1965).

^{*2} 日本薬学会第83年年会で発表 (1963年11月).

^{*3} Sagisu, Fukushima-ku, Osaka.

1) M. Rowe, *et al.* : J. Chem. Soc., 1928, 2556.

2) 堀家, 城 : 日化, 79, 75 (1958).

3) C. I. Brodrick, *et al.* : J. Chem. Soc., 1948, 1026.

4) A. T. Peters, *et al.* : *Ibid.*, 1948, 597.

5) W. Prichard : U. S. 2481591, July 1, 1958 (C. A., 52, 20197 (1958)).

TABLE I. Solvent Effects in the Fluorescence of 2-Phenylphthalimidine

Solvent	Dielectric const. $\epsilon^{(6)}$	Viscosity $\eta^{(6)}$	Ex. $_{\max}^{(a)}$ m μ	Em. $_{\max}^{(b)}$ m μ	RFI $^{(c)}$
Formamide	109.5	3.302	310	452	120.7
Methanol	32.6	0.545	300	455	100.0
Acetone	20.7	0.337	335	432	3.1
Butanol	17.1	3.379	310	448	93.3
Pyridine	12.3	0.945	317	452	48.0
Acetic acid	6.2	1.314	309	450	55.5
Benzene	2.27	0.603	310	440	24.1
Dioxane	2.21	1.493	307	447	23.9
Heptane	1.92	0.437	—	none	0.0

 $a)$ Fluorescence excitation maximum $b)$ Fluorescence emission maximum $c)$ Relative fluorescence intensities, corrected; microammeter readings at same sensitivity (7) setting, wave length width of excitation light (20 m μ), slit width (2.00 mm.), and concentration, 1×10^{-7} mole/ml.

TABLE II. Fluorescence Properties of 2-Phenylphthalimidines

R	Hammett's $\sigma^{(7)}$	MeOH			MeOH+acid $^{(d)}$		
		Ex. $_{\max}^{(a)}$ m μ	Em. $_{\max}^{(b)}$ m μ	RFI $^{(c)}$	Ex. $_{\max}^{(a)}$ m μ	Em. $_{\max}^{(b)}$ m μ	RFI
<i>p</i> -OH	-0.357	325	483	17.8	320	490	17.5
<i>p</i> -OCH $_3$	-0.268	320	470	42.5	317	475	38.2
<i>p</i> -CH $_3$	-0.170	314	460	69.5	315	468	60.8
<i>m</i> -CH $_3$	-0.069	310	458	71.6	305	460	69.7
<i>m</i> -OH	-0.002	310	460	97.9	310	460	42.0
none *1	0.000	300	455	100.0	300	460	100.0
<i>m</i> -OCH $_3$	0.115	315	456	146.8	315	458	125.5
<i>p</i> -Cl	0.227	310	455	110.0	310	455	125.1
<i>p</i> -Br	0.232	320	462	231.0	320	455	246.5
<i>p</i> -I	0.276	315	445	145.5	315	450	142.7
<i>m</i> -I	0.352	305	442	84.9	305	445	115.0
<i>m</i> -CO $_2$ H	0.355	305	440	77.1	305	450	88.8
<i>m</i> -Cl	0.373	305	445	62.6	305	448	90.7
<i>m</i> -Br	0.391	305	441	62.0	305	447	91.8
<i>p</i> -SO $_2$ NH $_2$	0.621	310	432	131.4	310	432	156.9
<i>m</i> -NO $_2$	0.710	—	none	—	—	none	—
<i>p</i> -CO $_2$ H	0.728	318	438	238.8	320	428	315.2
<i>p</i> -NO $_2$	0.778	—	none	—	—	none	—
<i>o</i> -OH	—	290	490	6.7	290	490	5.1
<i>o</i> -Cl	—	—	none	—	—	none	—
<i>o</i> -CO $_2$ H	—	290	435	109.1	290	430	297.5
<i>o</i> -NO $_2$	—	—	none	—	—	none	—
2',3'-benz.	—	300	475	6.6	295	470	9.5
3',4'-benz.	—	328	460	638.0	328	459	633.2

 $a)$ Fluorescence excitation maximum, uncorrected instrumental readings $b)$ Fluorescence emission maximum $c)$ Relative fluorescence intensities, corrected; concentration: 1×10^{-7} mole/ml. $d)$ 0.01*N* H $_2$ SO $_4$ -MeOH6) A. Weissberger, *et al.*: "Organic Solvents," 2nd. Ed., Interscience Publ., New York (1955).

7) H.H. Jaffe: Chem. Rev., 53, 191 (1953).

れた原子配置への移行がさまたげられる⁸⁾ことを示すものであり、2-フェニルフルイミジン類の生成反応を利用するケイ光定量法においても、一般のイオン性共鳴構造を有する化合物の場合と同様に、なるべく誘電率が大きく、しかも粘度の高い溶媒を用いることが有利であるといえる。

2-フェニルフルイミジン類のメタノールおよび 0.01*N* 硫酸-メタノール溶媒中におけるケイ光能は Table II に示すとおりであった。

すなわち、i) 2-フェニルフルイミジン類は発ケイ光能を示した。

ii) *m*-, *p*-置換体のケイ光極大波長は、置換基の電子供与性の増大により red shift し、電子受容性の増大によって blue shift した。ケイ光極大波長と、ハメットの置換基定数 σ について相関分析を行なった結果、Fig. 1 に示すように、メタノール溶媒中においては、相関係数 $r = -0.9108^{**}$ ($**$ は高度に有意)、回帰式の標準偏差の推定値 $s = 5.65$ 、0.01*N* 硫酸-メタノール溶媒中においては、 $r = -0.9676^{**}$ 、 $s = 3.93$ を示し、負の相関関係が成立することを認めた。

Fig. 1. Correlation Analysis of Fluorescence Emission Maxima to Hammett's Substituent Constants σ

(A): Medium; MeOH, $r = -0.9108^{**}$, $\text{Em. max (m}\mu\text{)} = 459.6 - 39.61\sigma$, $s = 5.65$, $n = 16$

(B): Medium; MeOH+acid, $r = -0.9676^{**}$, $\text{Em. max (m}\mu\text{)} = 463.4 - 47.78\sigma$, $s = 3.93$, $n = 16$

r : correlation coefficient $**$: highly significant

Fig. 2. Correlation Analysis of Relative Fluorescence Intensities to Hammett's Substituent Constants σ

(A): Medium; MeOH, $r = 0.5875^{*}$, $\text{RFI} = 84.8 + 118.47\sigma$, $s = 51.48$, $n = 16$

(B): Medium; MeOH+acid, $r = 0.8077^{**}$, $\text{RFI} = 81.9 + 183.84\sigma$, $s = 42.34$, $n = 16$

8) 八木, 吉田, 太幡: “螢光” 第3版 55 (1962) 南江堂。

iii) *m*-, *p*-置換体の相対ケイ光強度は, 置換基の電子供与性の増大とともに減少し, 電子受容性の増大とともに増大する傾向を示した (Fig. 2).

iv) ニトロ基の導入は, 2-フェニルフタルイミジンのケイ光能を消失せしめた.

v) 励起極大波長は, ハメット置換基定数 σ に対して相関関係を示さなかった. このことは, ii) との関連において, 励起状態からの遷移が, 基底状態からの遷移よりも, 置換基の影響を表現しやすいことを意味するものと考えられ, 類似化合物の分析に対する, ケイ光分析の選択性を示すものといえる.

vi) *o*-置換体は, 一般に発ケイ光能を減少または消失した. *o*-Cl 体 (VIII) は無ケイ光であり, Br, I, CH₃, OCH₃ の *o*-置換体は生成しなかった. このように, *o*-置換体では立体障害因子 (オルト効果) が支配的であると考えられるが, 置換基の電子的性質と, ケイ光能の間には, *m*-, *p*-置換体における同様の関係が認められた. すなわち, 電子供与性置換基の導入は, ケイ光極大波長を red shift して強度を減少し, 電子受容性置換基の導入は, ケイ光極大波長を blue shift して強度を増大した. *o*-CO₂H 体 (XV) の強いケイ光能は, CO₂H 基の強い電子的な効果が, オルト効果よりもむしろ優勢であるとも考えられるが, いまだ明らかでない.

vii) 2-(2-ナフチル)フタルイミジン (XXII) のケイ光強度は, 2-フェニルフタルイミジンよりも大であった. しかるに立体障害のある 2-(1-ナフチル)フタルイミジン (XXI) のケイ光強度は, 2-フェニルフタルイミジンよりもはるかに小であった.

viii) 一方別途合成した, フェニル基のない, フタルイミジン (XXIII),⁹⁾ あるいは 2-メチルフタルイミジン (XXIV),¹⁰⁾ 2-アセチルフタルイミジン (XXV),⁹⁾ 2-ニトロソフタルイミジン (XXVI),⁹⁾ 2-ベンジルフタルイミジン (XXVII),¹¹⁾ ならびにフタルイミジン核のメチレンを, カルボニルに変えたフタルイミド, 2-メチルフタルイミド (XXVIII),¹⁰⁾ 2-ブチルフタルイミド (XXIX),¹²⁾ 2-ベンジルフタルイミド (XXX),¹³⁾ 2-フェニルフタルイミド (XXXI)¹⁴⁾ はいずれも無ケイ光ないし弱ケイ光であった.

以上の結果から, 2-フェニルフタルイミジン類の発ケイ光能に対してつぎの結論を得た. フタルイミジン核とフェニル基の共役が必要条件である. フェニル基をナフチル基に変えさらに共役系を拡張すれば, ケイ光強度は増大する. 立体障害により平面配置がさまたげられるときは著しく発ケイ光能を減少する. フェニル基上の置換基の電子的性質によって発ケイ光能が系統的に支配される.

実 験 の 部

装置, および測定 日立製分光光度計 EPU-2A 型と, 分光ケイ光付属装置 G-2 型および付属ケイ光装置 L-3 型を使用, 励起光源は日立キセノンランプ XD-500, および東芝製高圧水銀灯 SHL-100 UV-2 灯を使用した. ケイ光スペクトルはすべて 1×10^{-7} mole/ml. 濃度の溶液について測定し, 色温度 3200°K の白熱電球により機器の感度特性を補正¹⁵⁾ して求めた.

相対ケイ光強度は, 2-フェニルフタルイミジンを基準として測定した. すなわち, 各測定ごとに, 同モル濃度の 2-フェニルフタルイミジン溶液を標準として同時に, 同感度, 同スリット幅におけるそれぞれの励起極大波長の励起光で励起したときの, それぞれのケイ光極大波長におけるケイ光強度を, 機器の感度特性, 励起光の相対分光エネルギー (Fig. 3^{*)}) によって補正して求めた. 各測定における, 感度は 7 とし, スリット幅 (mm.) はつぎのとおりである.

I : <i>o</i> -OH, 2.00	VII : <i>p</i> -CH ₃ , 2.00	XIII : <i>m</i> -I, 2.00	XIX : <i>m</i> -NO ₂ , 2.00
II : <i>m</i> -OH, 2.00	VIII : <i>o</i> -Cl, 2.00	XIV : <i>p</i> -I, 1.80	XX : <i>p</i> -NO ₂ , 2.00
III : <i>p</i> -OH, 2.00	K : <i>m</i> -Cl, 2.00	XV : <i>o</i> -CO ₂ H, 1.40	XXI : 2',3'-benz., 2.00
IV : <i>m</i> -OCH ₃ , 1.75	X : <i>p</i> -Cl, 2.00	XVI : <i>m</i> -CO ₂ H, 2.00	XXII : 3',4'-benz., 0.70
V : <i>p</i> -OCH ₃ , 2.00	XI : <i>m</i> -Br, 2.00	XVII : <i>p</i> -CO ₂ H, 1.30	
VI : <i>m</i> -CH ₃ , 2.00	XII : <i>p</i> -Br, 1.40	XVIII : <i>o</i> -NO ₂ , 2.00	

*4 日立製作所那珂工場応用開発課 保田, 福満両氏により測定されたものである.

9) C. Graebe : Ann., 247, 288 (1888).

10) C. Graebe, A. Pictet : Ibid., 247, 302 (1888).

11) S. Gabriel : Ber., 45, 724 (1912); C. J. M. Stirling : J. Chem. Soc., 1960, 255.

12) F. Sachs : Ber., 31, 1228 (1898).

13) S. Gabriel : Ber., 20, 2227 (1887).

14) T. Zincke, T. Cooksey : Ann., 255, 375 (1889).

15) 佐藤 : The Hitachi Scientific Instrument News, 2, No. 3, 1 (1959).

Fig. 3. Spectral Characteristics of the Hitachi Xenon Arc XD-500

このようにして求めた相対ケイ光強度と、高圧水銀灯 SHL-100 UV-2 による 365 mμ の輝線を励起光 (励起波長一定) として求めた相対ケイ光強度とは、励起波長における各化合物による光学密度の差異、ならびに励起光源の輝度の差異のために、異なった値を示すが、置換基の電子的性質との関係については、定性的には同じ結論を得た。ハメット置換基定数 σ に対する相関分析における、回帰式の変動係数は各励起極大波長の励起光を用いた場合のほうが小であった。

2-(*o*-Hydroxyphenyl)phthalimidine (I) *o*-phthalaldehyde (以下 OPT と略す) 536 mg. (0.004 mole) と *o*-aminophenol 436 mg. (0.004 mole) を ether 100 ml. 中で室温に 3 週間反応。溶媒約 90 ml. を留去後析出する沈殿を benzene に溶かし Al_2O_3 (Merck neutral 以下同じ, 12 g.) でクロマトグラフィーを行なう。benzene 260 ml. で展開後, benzene 200 ml. で流出する粉末を benzene, ついで benzene-ether から再結晶, m.p. 166.5°, 針状晶 44 mg. を得。 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 74.65; H, 4.92; O, 14.21; N, 6.22; mol. wt., 225.250. Found: C, 74.71; H, 5.06; O, 14.31; N, 6.37; mol. wt. (Rast), 212. PPC*: Rf 0.97. TLC*⁶ (純品であることを確認するために行なったものであるが参考のために Rf 値を示す。以下すべて同じ): Rf 0.04. UV λ_{max} mμ (log ϵ): 279 (3.85) MeOH,*⁷

279 (3.85) acid.*⁸ IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1670. NMR (τ)*⁹: 5.06 (2H, singlet, $-\text{CH}_2-$), 2.14~3.07 (8H, multiplet, benzene ring proton), 1.27 (1H, singlet, $-\text{OH}$).

2-(*m*-Hydroxyphenyl)phthalimidine (II) OPT 536 mg. と *m*-aminophenol 436 mg. を ether 30 ml. dioxane 10 ml. の混液中室温に 18 hr. 反応析出する沈殿を MeOH から再結晶, m.p. 262~263°, 針状晶 524 mg. を得。 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 74.65; H, 4.92; O, 14.21; N, 6.22. Found: C, 74.54; H, 5.02; O, 14.26; N, 6.25. PPC: Rf 0.81. TLC: Rf 0.05. UV λ_{max} mμ (log ϵ): 282 (4.02) MeOH, 282 (4.02) acid. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1659.

2-(*p*-Hydroxyphenyl)phthalimidine (III) OPT 265 mg. と *p*-aminophenol 213 mg. を ether 40 ml. dioxane 14 ml. の混液中室温に 22 hr. 反応。析出する沈殿を MeOH から再結晶, m.p. 221~223°, 微針状晶 200 mg. を得。 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 74.65; H, 4.92; O, 14.21; N, 6.22; mol. wt., 225.250. Found: C, 74.86; H, 5.01; O, 14.02; N, 6.38; mol. wt. (Rast), 246. PPC: Rf 0.78. TLC: Rf 0.03. UV λ_{max} mμ (log ϵ): 283 (3.96) MeOH, 283 (3.95) acid. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1659.

2-(*m*-Methoxyphenyl)phthalimidine (IV) OPT 536 mg. と *m*-anisidine 493 mg. を ether 14 ml. 中で室温に 3 日間反応後, Al_2O_3 (15 g.) でクロマトグラフィーを行なう。ether 50 ml. で展開後, ether 50 ml. で流出する結晶を MeOH から 2 回再結晶, m.p. 130~131°, 柱状晶 30 mg. を得。 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 75.30; H, 5.48; O, 13.37; N, 5.85; mol. wt., 239.297. Found: C, 75.47; H, 5.54; O, 13.66; N, 5.81; mol. wt. (Rast), 260. PPC: Rf 0.89. TLC: Rf 0.74. UV λ_{max} mμ (log ϵ): 282 (4.08) MeOH, 281.5 (4.08) acid. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1693.

2-(*p*-Methoxyphenyl)phthalimidine (V) OPT 536 mg. と *p*-anisidine 493 mg. を ether 20 ml. 中で室温に 2 日間反応。析出する沈殿を MeOH で分別結晶, MeOH 易溶部をさらに MeOH から再結晶, m.p. 139°, りん片状晶 121 mg. を得。 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 75.30; H, 5.48; O, 13.37; N, 5.85; mol. wt., 239.297. Found: C, 75.28; H, 5.43; O, 13.08; N, 5.84; mol. wt. (Rast), 275. PPC: Rf 0.92. TLC: Rf 0.59. UV λ_{max} mμ (log ϵ): 283 (4.09) MeOH, 283 (4.09) acid. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1682.

2-(*m*-Tolyl)phthalimidine (VI) OPT 536 mg. と *m*-toluidine 428 mg. を ether 18 ml. 中で室温に 24 hr. 反応。析出する沈殿を ether から 2 回再結晶, m.p. 145°, 微針状晶 76 mg. を得。 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ON}$ Anal. Calcd.: C, 80.71; H, 5.87; O, 7.17; N, 6.28; mol. wt., 223.277. Found: C, 80.42; H, 5.98; O, 7.48; N, 6.37; mol. wt. (Rast), 220. PPC: Rf 0.92. TLC: Rf 0.83. UV λ_{max} mμ (log ϵ): 275 (4.24) MeOH, 277 (4.24) acid. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1689. NMR (τ)*⁹: 7.63 (3H, singlet, $-\text{CH}_3$), 5.23 (2H, singlet, $-\text{CH}_2-$), 2.04~3.12 (8H, multiplet, benzene ring proton).

*⁵ $\text{BuOH}-\text{NH}_4\text{OH}-\text{H}_2\text{O}=4:1:3$ を用い上昇法により展開, 253.7 mμ の紫外線下で検出。以下 PPC はすべてこの方法による。

*⁶ Al_2O_3 (Merck Aluminium oxid G)-エーテル, 253.7 mμ の紫外線下および I_2 で検出。以下 TLC はすべてこの方法による。

*⁷ MeOH 溶媒中で測定, 以下すべて同じ。

*⁸ 0.01N H_2SO_4 -MeOH 中で測定, 以下すべて同じ。

*⁹ Varian A-60 型 Spectrometer (60 Mc.) を使用, 溶媒は CDCl_3 を使用した。

2-(*p*-Tolyl)phthalimidine (VII) OPT 536 mg. と *p*-toluidine 428 mg. を ether 14 ml. 中で室温に 19 hr. 反応. 析出する沈殿を MeOH から 2 回再結晶, m.p. 137°, 針状晶 140 mg. を得. $C_{15}H_{13}ON \cdot \frac{1}{4}CH_3OH$ Anal. Calcd.: C, 79.20; H, 6.10; O, 8.65; N, 6.06; mol. wt., 231.288. Found: C, 79.59; H, 5.85; O, 8.54; N, 5.79; mol. wt. (Rast) 239. さらに benzene から再結晶, m.p. 139~140°, 針状晶を得. $C_{15}H_{13}ON$ Anal. Calcd.: C, 80.71; H, 5.87; O, 7.17; N, 6.28; mol. wt., 223.277. Found: C, 80.56; H, 5.88; O, 7.49; N, 6.16; mol. wt. (Rast), 216. PPC: Rf 0.94. TLC: Rf 0.78. UV λ_{max} m μ (log ϵ): 280 (4.03) MeOH, 281 (4.04) acid. IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1673. NMR (τ)*⁹: 7.69 (3H, singlet, -CH₃), 5.25 (2H, singlet, -CH₂-), 2.05~2.89 (8H, multiplet, benzene ring proton).

2-(*o*-Chlorophenyl)phthalimidine (VIII) OPT 938 mg. と *o*-chloroaniline 893 mg. を ether 24 ml. 中で室温に 12 日間反応後, Al₂O₃ (18 g.) でクロマトグラフィーを行なう. ether 120 ml. で展開後 ether 100 ml. で流出する粉末を EtOH から再結晶, m.p. 172~173°, 微針状晶 178 mg. を得. $C_{14}H_9ONCl$ Anal. Calcd.: C, 69.00; H, 4.14; O, 6.57; N, 5.75; Cl, 14.55. Found: C, 69.26; H, 4.20; N, 5.91; Cl, 14.45. PPC: Rf 0.99. TLC: Rf 0.46. UV λ_{max} m μ (log ϵ): 280 (shoulder) MeOH, 250 (3.91) acid. IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1643.

2-(*m*-Chlorophenyl)phthalimidine (IX) OPT 536 mg. と *m*-chloroaniline 510 mg. を ether 14 ml. 中で室温に 21 hr. 反応. 析出する結晶を MeOH から再結晶, m.p. 185.5°, 針状晶 268 mg. を得. $C_{14}H_9ONCl$ Anal. Calcd.: C, 69.00; H, 4.14; O, 6.57; N, 5.75; Cl, 14.55; mol. wt., 243.699. Found: C, 69.25; H, 4.28; O, 6.27; N, 5.89; Cl, 14.78; mol. wt. (Rast), 215. PPC: Rf 0.95. TLC: Rf 0.92. UV λ_{max} m μ (log ϵ): 279 (4.12) MeOH, 281 (4.13) acid. IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1689.

2-(*p*-Chlorophenyl)phthalimidine (X) OPT 536 mg. と *p*-chloroaniline 510 mg. を ether 20 ml. 中で室温に 21 hr. 反応. 析出する結晶を MeOH から 2 回, ついで dioxane から再結晶, m.p. 184~185°, りん片状晶 62 mg. を得. $C_{14}H_9ONCl$ Anal. Calcd.: C, 69.00; H, 4.14; O, 6.57; N, 5.75; Cl, 14.55; mol. wt., 243.699. Found: C, 68.82; H, 4.17; O, 6.72; N, 5.74; Cl, 14.29; mol. wt. (Rast), 245. PPC: Rf 0.92. TLC: Rf 0.91. UV λ_{max} m μ (log ϵ): 281 (4.14) MeOH, 281 (4.16) acid. IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1679.

2-(*m*-Bromophenyl)phthalimidine (XI) OPT 536 mg. と *m*-bromoaniline 688 mg. を ether 20 ml. 中で室温に 27 hr. 反応. 析出する沈殿を dioxane-MeOH (1:2) から再結晶, m.p. 186~187°, 針状晶 276 mg. を得. $C_{14}H_9ONBr$ Anal. Calcd.: C, 58.35; H, 3.50; O, 5.55; N, 4.86; Br, 27.73; mol. wt., 288.158. Found: C, 58.33; H, 3.52; O, 5.75; N, 4.75; Br, 27.53; mol. wt. (Rast), 289. PPC: Rf 0.97. TLC: Rf 0.88. UV λ_{max} m μ (log ϵ): 279 (4.17) MeOH, 280 (4.17) acid. IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1688.

2-(*p*-Bromophenyl)phthalimidine (XII) OPT 536 mg. と *p*-bromoaniline 688 mg. を ether 30 ml. 中で室温に 28 hr. 反応. 析出する沈殿を dioxane から再結晶, m.p. 183°, 葉状晶 659 mg. を得. $C_{14}H_9ONBr$ Anal. Calcd.: C, 58.35; H, 3.50; O, 5.55; N, 4.86; Br, 27.73; mol. wt., 288.158. Found: C, 58.25; H, 3.56; O, 5.85; N, 5.01; Br, 27.73; mol. wt. (Rast), 286. PPC: Rf 0.96. TLC: Rf 0.82. UV λ_{max} m μ (log ϵ): 283 (4.24) MeOH, 282 (4.24) acid. IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1683.

2-(*m*-Iodophenyl)phthalimidine (XIII) OPT 536 mg. と *m*-iodoaniline 876 mg. を ether 13 ml. 中で室温に 4 hr. 反応. 析出する沈殿を dioxane から再結晶, m.p. 171°, 針状晶 372 mg. を得. $C_{14}H_9ONI$ Anal. Calcd.: C, 50.17; H, 3.01; O, 4.77; N, 4.18; I, 37.87; mol. wt., 335.152. Found: C, 50.19; H, 3.06; O, 5.00; N, 4.42; I, 37.57; mol. wt. (Rast), 353. PPC: Rf 0.99. TLC: Rf 0.84. UV λ_{max} m μ (log ϵ): 281 (4.11) MeOH, 281 (4.15) acid. IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1686.

2-(*p*-Iodophenyl)phthalimidine (XIV) OPT 536 mg. と *p*-iodoaniline 876 mg. を ether 15 ml. 中で室温に 5 hr. 反応. 析出する沈殿を dioxane から再結晶, m.p. 200~201°, 葉状晶 490 mg. を得. $C_{14}H_9ONI$ Anal. Calcd.: C, 50.17; H, 3.01; O, 4.77; N, 4.18; I, 37.87; mol. wt., 335.152. Found: C, 50.40; H, 3.16; O, 4.53; N, 4.34; I, 37.55; mol. wt. (Rast), 326. PPC: Rf 0.97. TLC: Rf 0.81. UV λ_{max} m μ (log ϵ): 284 (4.05) MeOH, 284 (4.06) acid. IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1684.

2-(*o*-Carboxyphenyl)phthalimidine (XV) OPT 268 mg. と anthranilic acid 274 mg. を ether 20 ml. 中で室温に 9 日間反応. 析出する沈殿を MeOH から再結晶, m.p. 248~250°, 粉末状晶 100 mg. を得. $C_{15}H_{11}O_3N$ Anal. Calcd.: C, 71.14; H, 4.38; O, 18.95; N, 5.53. Found: C, 71.20; H, 4.56; O, 18.81; N, 5.51. PPC: Rf 0.46. TLC: Rf 0.00. UV λ_{max} m μ (log ϵ): ca. 270 (shoulder) MeOH, ca. 270 (shoulder) acid. IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1720, 1644.

2-(*m*-Carboxyphenyl)phthalimidine (XVI) OPT 268 mg. と *m*-aminobenzoic acid 274 mg. を dioxane 20 ml., ether 230 ml. の混液中で室温に 18 日間反応後濃縮. 析出する沈殿を dioxane から再結晶, m.p. 282~283°, 微針状晶 91 mg. を得. $C_{15}H_{11}O_3N$ Anal. Calcd.: C, 71.14; H, 4.38; O, 18.95; N, 5.53. Found: C, 71.09; H, 4.42; O, 18.69; N, 5.58. PPC: Rf 0.39. TLC: Rf 0.00. UV λ_{max} m μ (log ϵ): 281 (4.09) MeOH, 276 (4.13) acid. IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1691, 1681.

2-(*p*-Carboxyphenyl)phthalimidine (XVII) OPT 268 mg. と *p*-aminobenzoic acid 274 mg. を ether 30 ml. 中で室温に 23 hr. 反応. 析出する沈殿を MeOH, dioxane から各 2 回, ついで EtOH-dioxane (4:1) か

ら再結晶, m.p. $>300^\circ$, 粉末状結晶 32 mg. を得. $C_{15}H_{11}O_3N$ Anal. Calcd.: C, 71.14; H, 4.38; O, 18.95; N, 5.53. Found: 70.87; H, 4.62; O, 18.67; N, 5.38. PPC: Rf 0.30. TLC: Rf 0.00. UV $\lambda_{\max}$ $m\mu$ (log ϵ): 294 (4.39) MeOH, 294 (4.39) acid. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1692, 1674.

2-(*o*-Nitrophenyl)phthalimidine (XVIII) OPT 938 mg. と *o*-nitroaniline 966 mg. を ether 40 ml. 中で室温に 13 日間反応. 析出する沈殿を benzene に溶かし, Al_2O_3 (20 g.) でクロマトグラフィーを行なう. benzene 200 ml. で展開後 dioxane 40 ml. で流出する粉末を dioxane から再結晶, m.p. 164° , 柱状結晶 220 mg. を得. $C_{14}H_{10}O_3N_2$ Anal. Calcd.: C, 66.14; H, 3.96; O, 18.88; N, 11.02; mol. wt., 254.250. Found: C, 66.23; H, 4.03; O, 18.70; N, 10.73; mol. wt. (Rast), 280. PPC: Rf 0.96. TLC: Rf 0.54. UV $\lambda_{\max}$ $m\mu$ (log ϵ): ca. 320 (shoulder) MeOH, ca. 320 (shoulder) acid. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1695. NMR (τ)⁹: 5.13 (2H, singlet, $-CH_2-$), 1.94~2.70 (8H, multiplet, benzene ring proton).

2-(*m*-Nitrophenyl)phthalimidine (XIX) OPT 536 mg. と *m*-nitroaniline 542 mg. を ether 40 ml. 中で室温に 10 日間反応. 析出する沈殿を dioxane から 2 回再結晶, m.p. $237\sim238^\circ$, 針状結晶 105 mg. を得. $C_{14}H_{10}O_3N_2$ Anal. Calcd.: C, 66.14; H, 3.96; O, 18.88; N, 11.02. Found: C, 65.91; H, 4.00; O, 18.51; N, 10.72. PPC: Rf 不明瞭. TLC: Rf 0.71. UV $\lambda_{\max}$ $m\mu$ (log ϵ): 273 (4.34) MeOH, 273 (4.34) acid. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1690.

2-(*p*-Nitrophenyl)phthalimidine (XX) OPT 536 mg. と *p*-nitroaniline 542 mg. を ether 50 ml. 中で室温に 7 日間反応. 析出する沈殿を dioxane から再結晶後, benzene に溶かし, Al_2O_3 (20 g.) でクロマトグラフィーを行なう. benzene 400 ml. で展開後, benzene-dioxane (8:1) 100 ml. で流出する結晶を dioxane から再結晶, m.p. 236° , 黄色柱状結晶 54 mg. を得. $C_{14}H_{10}O_3N_2$ Anal. Calcd.: C, 66.14; H, 3.96; O, 18.88; N, 11.02; mol. wt., 254.250. Found: C, 66.25; H, 4.07; O, 18.65; N, 10.85; mol. wt. (Rast), 266. PPC: Rf 不明瞭. TLC: Rf 0.59. UV $\lambda_{\max}$ $m\mu$ (log ϵ): 326 (4.36) MeOH, 325 (4.32) acid. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1690.

2-(1-Naphthyl)phthalimidine (XXI) OPT 536 mg. と α -naphthylamine 573 mg. を ether 20 ml. 中で室温に 4 日間反応. 析出する沈殿を濾去し, 母液を Al_2O_3 (17 g.) でクロマトグラフィーを行なう. ether 90 ml. で展開後, ether 120 ml. で流出する粉末を ether, ついで benzene から再結晶, m.p. $194\sim195^\circ$, 柱状結晶 109 mg. を得. $C_{18}H_{13}ON$ Anal. Calcd.: C, 83.37; H, 5.05; O, 6.17; N, 5.40; mol. wt., 259.310. Found: C, 83.64; H, 5.10; O, 6.23; N, 5.50; mol. wt. (Rast), 264. PPC: Rf 0.97. TLC: Rf 0.45. UV $\lambda_{\max}$ $m\mu$ (log ϵ): 280 (4.03) MeOH, 280 (4.03) acid. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1686.

2-(2-Naphthyl)phthalimidine (XXII) OPT 536 mg. と β -naphthylamine 573 mg. を ether 25 ml. 中で室温に 2 日間反応後, Al_2O_3 (17 g.) でクロマトグラフィーを行なう. ether 60 ml. で展開後 ether 100 ml. で流出する粉末を benzene から再結晶, m.p. $188\sim189^\circ$, 針状結晶 168 mg. を得. $C_{18}H_{13}ON$ Anal. Calcd.: C, 83.37; H, 5.05; O, 6.17; N, 5.40; mol. wt., 259.310. Found: C, 83.43; H, 5.11; O, 6.35; N, 5.67; mol. wt. (Rast), 248. PPC: Rf 0.96. TLC: Rf 0.76. UV $\lambda_{\max}$ $m\mu$ (log ϵ): 266 (4.31) MeOH, 266 (4.32) acid. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1680.

Phthalimidine (XXIII)⁹⁾ phthalimide を Sn 末-HCl で還元. 5% EtOH から再結晶, m.p. 149° , 分析値, UV, IR, TLC で確認のうへケイ光測定に使用した (以下すべて同じ). 無ケイ光であった.*¹⁰

2-Methylphthalimidine (XXIV)¹⁰⁾ XXVIII を Sn 末-HCl で還元. ether から再結晶, m.p. $115\sim116^\circ$. 無ケイ光.

2-Acetylphthalimidine (XXV)⁹⁾ XXIII と Ac_2O から合成. 15% AcOH から再結晶, m.p. 151° . 無ケイ光.

2-Nitrosophthalimidine (XXVI)⁹⁾ HCl 酸性下 XXIII と $NaNO_2$ から合成. EtOH から再結晶, m.p. $157\sim158^\circ$. 無ケイ光.

2-Benzylphthalimidine (XXVII)¹¹⁾ XXX を Sn 末-HCl で還元. EtOH から再結晶, m.p. $90\sim91^\circ$. 無ケイ光.

2-Methylphthalimide (XXVIII)¹⁰⁾ potassium phthalimide と CH_3I から合成. MeOH から再結晶, m.p. 132° . 無ケイ光.

2-Butylphthalimide (XXIX)¹²⁾ phthalic anhydride と butylamine から合成. b.p. $135\sim138^\circ$, m.p. 31° . 無ケイ光.

2-Benzylphthalimide (XXX)¹³⁾ phthalic anhydride と benzylamine から合成. EtOH から再結晶, m.p. 117° . 0.01N H_2SO_4 -MeOH 溶媒中において, ケイ光極大波長 $455 m\mu$, 2-phenylphthalimidine に対する相対ケイ光強度 3.4% のケイ光を示した.

2-Phenylphthalimide (XXXI)¹⁴⁾ phthalic anhydride と aniline から合成. EtOH から再結晶, m.p. $203\sim204^\circ$. MeOH 溶媒中において, ケイ光極大波長 $430 m\mu$, N-phenylphthalimidine に対する相対ケイ光強度 1.1% のケイ光を示した.

*¹⁰ $365 m\mu$ の Hg 輝線を励起光として, MeOH, 0.01N H_2SO_4 -MeOH, 0.02N KOH-MeOH 各溶媒中で測定. 以下すべて同じ.

終わりに、御指導、御鞭撻を賜った京都大学 宇野豊三教授ならびに当研究所長 武田健一博士に厚く御礼申し上げます。また IR, NMR スペクトルの測定ならびに元素分析を担当された当研究所の諸氏に感謝します。

塩野義製薬株式会社研究所

〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
85 (12) 1049 ~ 1057 (1965)

UDC 543.426.062 : 547.574.03

155. 天野為之：多価アルデヒド類による定量法の研究(第5報^{*1}) 2-フェニル-5,6-メチレンジオキシフタルイミジン類のケイ光とその分析化学的应用

Tameyuki Amano: Studies on the Determination Methods with Polyaldehydes. V. Fluorescence of 2-Phenyl-5,6-methylenedioxyphthalimidines and Its Analytical Application.

(Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.^{*2})

2-Phenyl-5,6-methylenedioxyphthalimidines were prepared from 4,5-methylenedioxyphthalaldehyde and ring-substituted anilines. These phthalimidines showed fluorescence and the effect of solvents, substituents, and steric state on their fluorescence was the same as those on 2-phenylphthalimidines reported earlier, and their fluorescence intensity was stronger than that of the corresponding 2-phenylphthalimidines.

Based on these facts, fluorometric determination of sulfanilamides with 4,5-methylenedioxyphthalaldehyde was established. This method is more sensitive than the one using phthalaldehyde as the reagent and is hardly affected by the presence of aliphatic amines, aromatic secondary and tertiary amines, or *ortho*-substituted aromatic primary amines.

(Received March 6, 1965)

著者等は、第4報^{*1}で2-フェニルフタルイミジン類の構造とケイ光能の関係について考察し、さきに報告したフタルアルデヒドによるスルファミン類のケイ光定量法¹⁾に対して基本的な解釈を試みた。今回は、4,5-メチレンジオキシフタルアルデヒドと、核置換アニリン類から Chart 1 に示す 2-フェニル-5,6-メチレンジオキシフタルイミジン類を合成し、そのケイ光に対する溶媒効果、ならびに構造との関係を明らかにするとともに、その生成反応を利用することによって、4,5-メチレンジオキシフタルアルデヒドによるスルファミン類のケイ光定量法を確立した。

Chart 1.

I : R = <i>o</i> -OH	VI : R = H	XI : R = <i>m</i> -CO ₂ H	XVI : R = 2',3'-benz.
II : R = <i>m</i> -OH	VII : R = <i>o</i> -Cl	XII : R = <i>p</i> -CO ₂ H	XVII : R = 3',4'-benz.
III : R = <i>p</i> -OH	VIII : R = <i>m</i> -Cl	XIII : R = <i>p</i> -SO ₂ NH ₂	
IV : R = <i>m</i> -OCH ₃	IX : R = <i>p</i> -Cl	XIV : R = <i>m</i> -NO ₂	
V : R = <i>p</i> -OCH ₃	X : R = <i>o</i> -CO ₂ H	XV : R = <i>p</i> -NO ₂	

2-フェニル-5,6-メチレンジオキシフタルイミジン(VI)のケイ光に対する溶媒効果は、Table I に示すように、溶媒の誘電率および粘度の増大とともに、相対ケイ光強度が増大する。とくに粘度による影響が著しく、メタ

*1 第4報：本誌，85，1042 (1965)。

*2 Sagisu, Fukushima-ku, Osaka.

1) 天野，水上：本誌，85，1035 (1965)。