中に入れ、0° で NH_3 を飽和溶解させ、1 夜冷却放置後、 MeOH-NH_3 を減圧留去。析出物に EtOH を加えて
 濾取。 MeOH-ether より再結晶。 0.7 g. の X が得られる。 白色無晶形。 m.p. 119~120°(decomp.). $[\alpha]_D^{20} +26.5^\circ$
 ($c=1.13$, H_2O). $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_5\text{N}_4\text{S} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 33.68; H, 4.59; N, 19.64. Found: C, 33.71; H,
 4.93; N, 19.92.

VII の加水分解 VII 1 g. を 10% HCl 3 ml. と 1 hr. 水浴上で加熱後、活性炭処理、減圧濃縮し、 NaOH
 アルカリ性とする結晶析出。 濾取、水から再結晶。 m.p. 189~190° の結晶で 2-amino-1,3,4-thiadiazole 標品
 と混融して降下せず、IR スペクトルも一致する。

VIII と 1-chloro-2,4-dinitrobenzene の反応 VIII 0.8 g. を 50 ml. の EtOH に懸濁し、10% NaOH 1 ml.
 を加え、つぎに 1-chloro-2,4-dinitrobenzene 0.4 g. の EtOH 6 ml. の溶液を加える。 20 min. 還流後、濾過、濾
 液を冷却すると黄色鱗片状晶析出、0.8 g. EtOH より再結晶。 m.p. 146~147° の VIII' が得られる。 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{13}\text{N}_5\text{S} \cdot$
 $2\text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 40.78; H, 3.75; N, 11.35. Found: C, 41.38; H, 3.97; N, 11.26.

本研究に終始御指導を賜った当研究所 新田部長に深謝するとともに、御激励いただいた秋葉所長、龍居副所
 長に厚く感謝致します。 また実験に協力された竹内宏氏、元素分析、IR スペクトル測定の労をとられた分析室の
 諸氏に感謝致します。

中外製薬株式会社総合研究所

薬 学 雜 誌
 YAKUGAKU ZASSHI
 85 (8) 736 ~ 739 (1965)

UDC 547.483.07

倉成雅夫： 1-デオキシ-1-ウレイドグルクロン酸関連化合物の合成研究 (第8報^{*1})

ローダニン N-グルクロナイド誘導体の合成

Masao Kuranari: Studies on the Syntheses of 1-Deoxy-1-ureidoglucuronic
 Acid and Related Compounds. VIII. Syntheses of
 Rhodanine N-Glucuronide Derivatives.

(Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.*2)

Methyl 1-deoxy-1-isothiocyanato-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (I) was con-
 verted to methyl 1-deoxy-1-(2-thioxo-4-oxo-3-thiazolidinyl)-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-gluco-
 pyranuronate (II) by reaction with thioglycolic acid. Condensation products of II and
 some *para*-substituted benzaldehydes were prepared.

(Received December 1, 1964)

著者は第6報¹⁾ および第7報^{*1} において、methyl 1-(3-arylmethyleneaminothioureido)-1-deoxy-2,3,4-tri-
 O-acetyl- β -D-glucopyranuronate の閉環による methyl 1-(2-arylmethylenehydrazono-4-oxo-3-thiazolidinyl)-
 2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate の合成および methyl 1-(3-aminothioureido)-1-deoxy-2,3,4-tri-O-
 acetyl- β -D-glucopyranuronate と正蟻酸エチルとの閉環反応について報告した。

本報では抗菌、抗カビ性物質としてかなり研究されているローダニンの N-グルクロナイド誘導体の合成につ
 いて述べるが、ローダニンおよび置換ローダニンの N-グリコンド誘導体の研究としては、Bognár 等²⁾ によ
 って最近報せられたものがあるにすぎず、生物学的にも、化学的にも興味あるものと考えられる。

すなわち Chart 1 に示すごとく methyl 1-deoxy-1-isothiocyanato-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate
 (I)³⁾ とチオグリコール酸とを反応させて methyl 1-deoxy-1-(2-thioxo-4-oxo-3-thiazolidinyl)-2,3,4-tri-O-
 acetyl- β -D-glucopyranuronate (II) を得た。 つぎに II をアセトン中アルカリの存在下還流すると methyl

*1 第7報：本誌，85，733 (1965)。

*2 Takadaminami-cho, Toshimaku, Tokyo.

1) 倉成：本誌，81，1195 (1961)。

2) R. Bognár, W. Winiawski: Tetrahedron Letters, (6) 10 (1960)。

3) 新田，倉成，近藤：本誌，81，1166 (1961)。

Chart 1.

1-deoxy-1-(2-thioxo-4-oxo-5-isopropylidene-3-thiazolidinyl)-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (**IV**) が得られるがこのものはまた methyl 1-bromo-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranuronate (**III**) とローダニンをアセトン中アルカリの存在下反応させても得られ、**I** とチオグリコール酸の閉環による **II** の生成が確認された。

つぎに **II** をアンモニア飽和メタノールで処理して 1-deoxy-1-(2-thioxo-4-oxo-3-thiazolidinyl)- β -D-glucopyranuronamide (**VI'**) としようとしたが、ローダニン環が開環して 1-deoxy-1-thioureido- β -D-glucopyranuronamide (**VI**)⁹⁾ が得られた。そこで **II** を希メタノール塩化水素溶液で処理して、methyl 1-deoxy-1-(2-thioxo-4-oxo-3-thiazolidinyl)- β -D-glucopyranuronate (**V**) を得た。

また **II** をベンツアルデヒドおよび数種の置換ベンツアルデヒドと氷酢酸中、無水酢酸と無水酢酸ナトリウムの存在で反応させると methyl 1-deoxy-1-(2-thioxo-4-oxo-5-aryl-methylene-3-thiazolidinyl)-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (**VII**) が得られる。しかし、**VII** で **R** が $-\text{NHCOCH}_3$ の場合はこの方法では得られず、ジオキサン中ピペリジンの存在で反応させて得られた。

実 験 の 部^{*3}

Methyl 1-deoxy-1-(2-thioxo-4-oxo-3-thiazolidinyl)-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (II) I 18 g. と HSCH_2COOH 12 g. を 70% EtOH 40 ml. 中, N_2 気流中で 3 hr. 還流する. 放置後, 析出する結晶を濾取, 母液を約半量に減圧濃縮するとさらに結晶が得られる. 合わせて 50 倍の EtOH から再結晶. 10.5 g. の II が得られる. 白色羽毛状晶. m.p. 211~212°. $[\alpha]_D^{25}$ 15.47° ($c=0.97$, dioxane). $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_{10}\text{NS}_2$ Anal. Calcd.: C, 42.75; H, 4.26; N, 3.12. Found: C, 42.50; H, 4.56; N, 3.12.

Methyl 1-deoxy-1-(2-thioxo-4-oxo-5-isopropylidene-3-thiazolidinyl)-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (IV) a) III 4 g. とローダニン 1.3 g. を acetone 18 ml. に溶解し, 攪拌しつつ, NaOH 25% 水溶液 2 ml. を加える. 室温で 6 hr. 攪拌後, 反応液を CHCl_3 で 3 倍に希釈し, 2*N* NaOH および水で洗浄, Na_2SO_4 で乾燥, CHCl_3 を留去, 析出結晶を濾取, EtOH から再結晶. 0.9 g. の IV が得られる. 黄色羽毛状晶. m.p. 222~223°. $[\alpha]_D^{25}$ -39.6° ($c=1.0$, CHCl_3). $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_{10}\text{NS}_2$ Anal. Calcd.: C, 46.66; H, 4.74; N, 2.87. Found: C, 46.99; H, 4.98; N, 2.77.

b) II 1.1 g. を acetone 20 ml. に溶解, 攪拌しつつ, 10% NaOH 水溶液 0.2 ml. を加える. つぎに 6 hr. 還流後, 活性炭を加え濾過, 濾液を減圧濃縮, 析出結晶を濾取, EtOH より再結晶. 0.5 g. の IV が得られる. 黄色羽毛状晶. m.p. 222~223°. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_{10}\text{NS}_2$ Anal. Calcd.: C, 46.66; H, 4.74; N, 2.87. Found: C, 46.75; H, 4.63; N, 2.70. a), b) で得られたものは IR スペクトルは一致し, 混融により降下を示さない.

Methyl 1-deoxy-1-(2-thioxo-4-oxo-3-thiazolidinyl)- β -D-glucopyranuronate (V) II 2 g. を MeOH 80 ml. に懸濁, 還流しつつ, 50% MeOH-HCl 1 ml. を加えると溶解する. 1 夜放置後, 活性炭を加えて濾過, 濾液を減圧濃縮, 残渣を AcOEt に溶解, 活性炭処理後, 石油エーテル 200 ml. 中に徐々に加えて析出させる. AcOEt-petr. ether より再結晶. 0.8 g. の V が得られる. 黄色無晶形. m.p. 75~80°. $[\alpha]_D^{25}$ 11.01° ($c=1.08$, H_2O). $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_7\text{NS}_2$ Anal. Calcd.: C, 37.14; H, 4.05; N, 4.33. Found: C, 37.59; H, 4.33; N, 4.04.

II のメタノール-アンモニア処理 II 1 g. を 20 ml. の MeOH 中に入れ, 0° で NH_3 を飽和溶解させ, 1 夜冷却放置後, 室温で MeOH- NH_3 を減圧留去, 析出物を濾取, 70% MeOH より再結晶. 0.3 g. の白色針状晶が得られる. m.p. 160~161°. $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}_3\text{S}$ Anal. Calcd.: C, 33.46; H, 5.21; N, 16.72. Found: C, 33.34; H, 5.38; N, 16.34. で I の MeOH- NH_3 の処理によって得られる 1-deoxy-1-thioureido- β -D-glucopyranuronamide VI³⁾ に一致し, IR もまったく一致する.

Methyl 1-deoxy-1-(2-thioxo-4-oxo-5-arylmethylene-3-thiazolidinyl)-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (VII) a) II 2.2 g. を等モルの対応するアルデヒド, AcOH 25 ml., Ac_2O 0.5 g., AcONa 1.5 g. と

TABLE I.

R	m.p. (°C)	Yield (g.)	Appearance	$[\alpha]_D^{20-22}$
H	255	1.5	yellow featherlike	-136.2 ($c=1.0$, CHCl_3)
OH	232~233	1.5	yellow featherlike	-113.8 ($c=0.55$, dimethylformamide)
$\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	235~236	1.5	orange featherlike	-13.9 ($c=1.0$, CHCl_3)
NO_2	240	1.2	yellow featherlike	-173.0 ($c=1.0$, CHCl_3)
Cl	234	2.0	yellow featherlike	-13.4 ($c=1.0$, CHCl_3)

TABLE II.

R	Formula	Analysis (%)					
		Calcd.			Found		
		C	H	N	C	H	N
H	$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_{10}\text{NS}_2$	51.39	4.31	2.61	51.34	4.68	2.34
OH	$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_{11}\text{NS}_2$	49.90	4.19	2.53	49.69	3.92	2.26
$\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_{10}\text{N}_2\text{S}_2$	51.71	4.86	4.83	52.13	4.93	4.55
NO_2	$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_{12}\text{N}_2\text{S}_2$	47.42	3.81	4.81	47.62	3.72	4.53
Cl	$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_{10}\text{NS}_2\text{Cl}$	48.29	3.88	2.45	47.91	3.97	2.30

^{*3} 融点は未補正.

混合し, 1 hr. 還流後, 室温に放置, または水を加えて析出する結晶を濾取, AcOH から再結晶. Table I に収量, 融点などを, Table II に元素分析値を表示する.

b) $R = \text{NHCOCH}_3$ の場合 II 2.2 g. と等モルの *p*-acetamidobenzaldehyde を無水ジオキサン 20 ml. に溶解し, 冷却, 攪拌しつつ, ピペリジン 0.04 ml. を加え, 数時間攪拌をつづけると結晶析出. 濾取, AcOH より再結晶. 1.2 g. の VII ($R = \text{NHCOCH}_3$) が得られる. m.p. $275 \sim 276^\circ$. $[\alpha]_D^{25} -145.6^\circ$ ($c=1.0$, dimethylformamide). 黄色羽毛状晶. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_{11}\text{N}_2\text{S}_2$ Anal. Calcd.: C, 50.50; H, 4.41; N, 4.71. Found: C, 50.42; H, 4.58; N, 4.43.

本研究に終始御指導を賜った当研究所 新田部長に深謝するとともに, 御激励いただいた秋葉所長, 龍居副所長に厚く感謝致します. また実験に協力された竹内宏氏, 元素分析, IR スペクトル測定のをとられた分析室の諸氏に感謝致します.

中外製薬株式会社総合研究所

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
85 (8) 739 ~ 743 (1965)

UDC 547.869.2.07

豊田 猛, 須山 正, 金尾清造: 酸アミド類の研究 (第3報^{*1})
10-(2-Alkylaminoacyl)phenothiazin

Takeshi Toyoda, Tadashi Suyama, und Seizo Kanao: Studien über die
Säureamiden. III. 10-(2-Alkylaminoacyl)phenothiazin

(Zentral-Forschungslaboratorium, Ajinomoto A.G.^{*2})

In the synthesis of 10 α -alkylaminoacylphenothiazine, the aminoacyl groups used were $R = \text{N-CH}_2\text{-CO-}$, $\text{CH}_3\text{CH(N-R)-CO-}$, $R = \text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}$, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH(N-R)-CO-}$, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-CH}_2\text{-CH(N-R)-CO-}$, and $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH(N-R)-CO-}$, and the amines used for them were dimethyl-, diethyl-, isopentyl-, and β -phenethyl-amines, tyramine, piperidine, piperatine, and morpholine. Application of morpholine to 10-(2-bromisovaleryl)phenothiazide failed to give the aminated product but gave 10-(dimethylacryl)phenothiazine, m.p. $158 \sim 159^\circ$, probably due to steric hindrance. Application of ethanolamine to 10-(chloroacetyl)phenothiazine resulted in its decomposition into N,N-bis(2-hydroxyethyl)glycine, m.p. 195° , and phenothiazine.

(Received December 26, 1964)

中枢神経系に鎮静様の働きを呈する化合物の変遷はスルフォナール, クロラルール, ハロゲンアチル尿素, バルビツル酸, ヒダントイン, ジカルボン酸イミド¹⁾の鎮静催眠よりはじまってアミノピリンおよび一連の誘導体ブタゾリジン²⁾となり, フェナセチン, サリチル酸列, 尿酸駆逐のアトファン, ピペラチン列となり, オイバヴェリン, アバカン,³⁾ コカイン, アトロピン代用剤より麦角のリゼルグ酸誘導体⁴⁾におよんだが, 依然その大宗はモルフィン系にある. したがってその方向はフェナントレンまたは縮合脂肪環アミン類の研究に尽きる観がないでもない. 一方抗ヒスタミン剤のフェネルガン⁵⁾より進展して筆者等はジフェニルメタン系ないし縮合環としてのフェノチアジンにおける酸アミド誘導体に興味をもった. しかしその途中でたまたま Cheney⁶⁾や Dahlbom⁷⁾の

*1 第2報: 本誌, 80, 1634 (1960).

*2 Suzuki-cho, Kawasaki-shi, Kanagawa-ken.

1) W. Kunz, H. Keller, H. Mückter: *Arzneimittelforsch.*, **6**, 430 (1956).

2) F. Kienle: *Münchn. med. Wochenschr.*, **92**, 885 (1950).

3) H. H. Krüger, C. Krentz: *Ärzt. Wochenschr.*, **6**, 232 (1951).

4) A. Stoll: *Schw. Arch. Neurol.*, **60**, 279 (1949) (C., **1951**, II, 2769).

5) P. Viaud: *Prod. Pharmaceut.*, **2**, 53 (1947); J. B. Wright: *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1028 (1949).

6) L. C. Cheney, *et al.*: *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 60 (1949).

7) R. Dahlbom: *Acta Chem. Scand.*, **3**, 247 (1949).