薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (9) 823 ~ 828 (1966)

UDC 547.298.61.07 : 547.298.1.07 : 547.582.4.07

134. 亀谷哲治, 高野誠一, 梅沢 修, 安喰英夫, 菅野和子, 今野 裕, 佐藤文夫,

根本英雄, 八巻一弥, 上野宏之: 新脱ヒドラチノ反応 (第6報^{*1})

クロラルの存在下における複素環カルボン酸ヒドラ

チッドよりのアミドの生成反応 (複素環式

化合物の合成研究 第150報^{*2})

Tetsuji Kametani, Seiichi Takano, Osamu Umezawa, Hideo Agui, Kazuko Kanno, Yutaka Konno, Fumio Satoh, Hideo Nemoto, Kazuya Yamaki, and Hiroyuki Ueno: A Novel Dehydrazination Reaction. VI. The Formation of Various Amides from Heterocyclic Carboxylic Acid Hydrazides in the Presence of Chloral. (Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. CL.).

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{*3})

Reaction of various heterocyclic carboxylic acid hydrazides, such as 2-thiophenecarboxylic acid, 2-furancarboxylic acid, picolinic acid, nicotinic acid, and isonicotinic acid, with alkylamines, aralkylamines, and aromatic and hydroaromatic amines in the presence of chloral was carried out to effect a new type of dehydrazination to obtain amides including 14 kinds of hitherto unknown heterocyclic amido compounds. During this reaction, the with reaction of 1-picolinoyl-2-(2,2,2-trichloroethylidene)hydrazine (X), one of the intermediates, aniline in the cold afforded a new substance considered to be 1-(picolinoyl)-2-[2-anilino-2-(N-phenylimino)ethylidene]hydrazine (XVIII) in a good yield.

(Received October 21, 1965)

さきに脂肪族および芳香族カルボン酸ヒドラチッドにクロラルを縮合させて得られる 1-acyl-2-(2,2,2-trichloroethylidene)hydrazine に各種アミンを反応させて対応するアミド体を得たことを報告したが,^{*1} 今回はフラン, チオフェンおよびピリジンなどの複素環式化合物でも同様の反応が起こるか否かについて検討したのでここに報告する。

まず複素環カルボン酸ヒドラチッドより対応するエステルを誘導した方法¹⁾ にしたがって, フランおよびチオ

Chart 1.

^{*1} 第5報: T. Kametani, O. Umezawa: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 14, 369 (1966).

^{*2} 第149報: 本誌, 86, 815 (1966).

^{*3} Kita-4-bancho, Sendai.

1) 亀谷, 梅沢, 八木, 浅黄: 本誌, 85, 518 (1965).

フェンの2位に hydrazinocarbonyl 基を有する化合物 (I および V) よりそれぞれ 1-(2-thenoyl)- (II) および 1-(2-furoyl)-2-(2,2,2-trichloroethylidene)hydrazine (VI) を合成し、ついでこれらに alkyl-, aralkyl-, aromatic および hydroaromatic な各種アミン類を加熱反応せしめたところ、予期したように目的とするアミド体 (Va~d および VIIa~d) を誘導することに成功した。したがってこれらの場合も前報²⁾ のエステル生成反応と同様に中間に III あるいは VII 型化合物を経由してアミドの生成が行なわれるものと考えられる。なお反応条件は Table I に総括したが、就中反応温度はとくに重要である。すなわち反応温度が高過ぎると樹脂状物の生成が著しく、収量の低下がみられたので可及的に低い反応温度を選んで行なった。

つぎに3種のピリジンカルボン酸ヒドラチッド (IX, XII および XV) の脱ヒドラチノ化によるアミド生成反応について検討した。しかしこれらピリジンカルボン酸ヒドラチッドは過剰のクロラールを用いてもおそらく難溶性のためか反応せず、またアルコール系溶媒はエステルを生成する関係上用いることができないので、種々の溶媒を検討した結果ジメチルホルムアミドが最適であることを知った。すなわちヒドラチッド体をあらかじめ少量のジメチルホルムアミドに溶解し、これにやや過剰のクロラールを加え、室温にて1夜放置後エーテル-ヘキサンなどを加えて過剰のクロラールを除去し、そのままアミン類と加熱反応させる方式を原則とした。なお II および VII はすでに単離されているので²⁾ピリジン系の場合でも、それらの単離を試みたが、XIII, XVI はいずれも空気中不安定で容易に黒褐色樹脂状物に変化してしまうので取りだし得なかった。しかし X は安定で m.p. 158~160° の淡褐色針状晶として分離確認することができた。反応の結果は Table I に示されるようにやや低収率ではあるが、目的とするアミド体がそれぞれ生成した。

Chart 2.

また X とアニリンとの反応では両者の反応混合物を室温で放置するとしばらくして多量の黄色結晶が析出した。本物質はベンゼンより再結晶すると m.p. 179.5~180° の黄色針状晶で IR スペクトルは 3380, 3280 cm⁻¹ に NH, 1695 cm⁻¹ に C=O, 1630 cm⁻¹ に C=N に起因すると思われる吸収を示し、また NMR スペクトルには 3.35~2.40 τ にベンゼン核プロトン (10H) に由来するシグナルが multiplet に、1.8~1.7 τ にピリジン核のプロトン (4H) に由来するシグナルが同じく multiplet にみられ、-1.0 τ に NH (1H) に起因するプロトンのシグナルがみ

られた。以上の知見および遊離塩基ならびにピクラートの元素分析値の結果より本物質に XVIII 式を推定した。

化合物 (XVIII) はさらにアニリンと加熱反応させてもアニリド体 (XIc) は得られなかったので XVIII が XIc 生成の中間体とは考えられないことが判明した。

なお各種アミド成績体を確認するための別途標品は Table II のように Schotten-Baumann 反応あるいはアミンとエステルの溶融反応によって製した。

TABLE I. Reaction of the Various 1-Aroyl-2-(2,2,2-trichloroethylidene)hydrazines with Amines

		A or B (g.)	C (ml.)	D (°C)	E (hr.)	F (°C)	G (%)
a) <i>n</i> -butylamine	A; 3	10	80	6	m.p. 67~68	25.3
	b) cyclohexylamine	B; i) 1, ii) 1.25	15	115~120	6	m.p. 155~156	21.4
	c) benzylamine	B; i) 3, ii) 2.5	30	170~180	3	m.p. 119.5~120.5	36.0
	d) aniline	B; i) 3, ii) 3.4	30	190	4	m.p. 142~143	58.3

2) 亀谷, 梅沢: 本誌, 85, 514 (1965).

a) <i>n</i> -butylamine	B; i) 2.5, ii) 3.5	25	80~85	5	b.p. ₉ 120	9.1
	b) cyclohexylamine	B; i) 1.5, ii) 2.2	17	110~118	4	m.p. 109.2~110.5	17.4
	c) benzylamine	B; i) 2, ii) 2.8	24	150~160 170~180	5 1	m.p. 111~111.5	21.9
	d) aniline	B; i) 3, ii) 4.5	30	27	24	m.p. 119~120.5	27.7
a) <i>n</i> -butylamine	B; i) 3, ii) 3.5	15	80	2	b.p. ₁₀ 147~148	24.0
	b) cyclohexylamine	A; 4.32	15	130	5	m.p. 57~58.5	21.7
	c) aniline	A; 2.8	10	180~200	3	m.p. 75~76	13.2
a) <i>n</i> -butylamine	B; i) 2, ii) 3.3	10.6	80	4	b.p. ₁₁ 186~188	30.8
	b) cyclohexylamine	B; i) 3, ii) 4.95	20	135	6	m.p. 138.5~139	2.2
	c) aniline	B; i) 1, ii) 1.7	7	190	6	m.p. 123~124	16.6
a) <i>n</i> -butylamine	B; i) 3, ii) 6.4	50	85~90	6	b.p. ₁₅ 140~141	26.4
	b) cyclohexylamine	B; i) 1, ii) 2	6	140~160	6	m.p. 138~139	13.5
	c) aniline	B; i) 0.5, ii) 1	3	180~200	6	m.p. 170~170.5	20

A: 1-aryoyl-2-(2,2,2-trichloroethylidene)hydrazine used
 C: amine used
 F: m.p. or b.p. of amide
 B: i) hydrazide used; ii) chloral used
 D: temperature (bath)
 E: time of reaction
 G: yield of amide

TABLE II. Preparation of Authentic Amides

Amide	A (g.)	B	C	D (ml.)	E (°C)	F (hr.)	G (°C)	H (g.)
IVa	4	a) 2	a) 1.4 g.	a) 3	25	1	m.p. 67~68	2.1
IVb	1.4	a) 1	b) 3 ml.	b) 5	25	1	m.p. 155~156	1.2
IVc	1.5	a) 1	b) 4 ml.	b) 5	25	1	m.p. 120~121	1.4
VIIa	0.56	a) 1	b) 4.7 ml.		25	1	b.p. ₁₂ 136~138	0.8
XIa	5	b) 3			90	8	b.p. ₁₀ 147~148	3.0
XIb	6	b) 2			130	7	m.p. 57~58	2.9
XIc	7	b) 3			150	8	m.p. 75~76	0.98
XIVa	4.8	a)*3		a) 20	25	1	b.p. ₁₁ 183~184	2.4
XIVb	6.8	a)*3		a) 20	25	1	m.p. 138~139	2.8
XIVc	6.4	a)*3		a) 20	25	1	m.p. 123~124	2.3
XVIIc	7.4	a) 1			25	1	m.p. 170~171	0.3

A: amine used
 C: base (a) triethylamine; b) 10% NaOH
 E: temperature (bath)
 G: m.p. or b.p. of amine
 B: acylating agent (a) acyl chloride; b) methyl ester)
 D: solvent (a) chloroform; b) benzene)
 F: time of reaction
 H: yield of amide
 *: In this case the hydrochloride of acid chloride was used as an acylating agent.

実 験 の 部

N-*n*-Butyl-2-thiophenecarboxamide (IVa) (II よりの生成) 1-(2-thenoyl)-2-(2,2,2-trichloroethylidene)hydrazine (II)¹⁾ 3 g. に氷冷下 10 ml. の *n*-butylamine を滴下, ついで 80° 前後で 6 hr. 加熱還流後放冷し, ベンゼンで抽出, 抽出液を 10% HCl, 飽和 NaHCO₃ および飽和 NaCl で順次洗浄し, Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を留去. 褐色の固型残渣を得. エーテル-ヘキサンより再結晶, m.p. 67~68° の無色針状晶として 0.43 g. (25.3%) の IVa を得. 本品は Table II にしたがって常法のごとく Schotten-Baumann 反応によって合成した標品と混融および IR Chart の比較により同定した. C₉H₁₃ONS (IVa) Anal. Calcd.: C, 58.98; H, 7.15; N, 7.64. Found: C, 59.05; H, 7.36; N, 7.23.

N-Cyclohexyl-2-thiophenecarboxamide (IVb) (I よりの生成) 2-thenoylhydrazine 1 g. に chloral 1.25 g. を冷却下に混合した後, cyclohexylamine 15 ml. を滴下, 発熱が終わってから反応混合物を 115~120° に 6 hr. 加熱, 放冷後, II より IVa を得た場合のように処理, ベンゼンを留去して得られた残渣を Al₂O₃ カラムクロマトグラフィーに付して精製. ベンゼン溶出部分の溶媒を留去し, 残渣をベンゼンより再結晶. 0.63 g. の IVb を m.p. 155~156° の深黄色リン片状晶として得た. C₁₁H₁₅ONS (IVb) Anal. Calcd.: C, 63.21; H, 7.23; N, 6.70. Found: C, 63.27; H, 7.35; N, 6.27. IR cm⁻¹ (CHCl₃): ν_{NH} 3360, 1520, ν_{C=O} 1635. 本品は Schotten-

Baumann 法により別途合成した標品と混融, IR Chart の比較により同定確認した.

N-Benzyl-2-thiophenecarboxamide (IVc) (I よりの生成) IVb の場合と同様に Table I 記載の反応条件で操作し, ベンゼンより再結晶して m.p. 119.5~120.5° の IVc を無色リン片状晶として得. 収量 1.1 g. (36.0%). $C_{12}H_{11}ONS$ (IVc) *Anal.* Calcd.: C, 66.41; H, 5.11; N, 6.46. Found: C, 66.21; H, 5.29; N, 6.46. 本品は Schotten-Baumann 反応により合成した標品と混融, IR の比較により同定した.

2-Thiophenecarboxanilide (IVd) (I よりの生成) IVb に準じ, Table I 記載の条件で操作し, ベンゼンより再結晶して m.p. 142~143° の微紅色針状晶としての IVd 2.5 g. (58.3%) を得, 本品は文献³⁾記載の方法で得た標品と混融により同定確認した.

N-n-Butyl-2-furancarboxamide (VIIIa) (V よりの生成) Table I の条件で反応後, 5% HCl を少量ずつ加えて酸性とし, 得られる黄色液をベンゼンで抽出, K_2CO_3 乾燥後一度, Al_2O_3 (幅 1.5 cm., 長さ 45 cm.) を通して精製し, ベンゼンを留去, 油状残渣を得. 本物質は結晶化し得なかつたのでさらに真空蒸留に付し, b.p.₉ 120° の淡黄色油状物を得た. 本物質は Schotten-Baumann 反応により別途合成して得た標品⁴⁾と IR Chart を比較し, 同定した. 収量 0.3 g. (9.1%). IR cm^{-1} ($CHCl_3$): ν_{NH} (amide) 3420, 1655, $\nu_{C=O}$ 1655.

N-Cyclohexyl-2-furancarboxamide (VIIIb) (V よりの生成) Table I の条件下で反応させ, VIIIa に準じて処理し, ベンゼンより再結晶し, m.p. 109.2~110.5° の無色板状晶として (VIIIb) 0.4 g. (17.4%) を得. 本物質は文献⁴⁾記載の方法により別途合成した標品と混融ならびに IR Chart の比較により同定確認した.

N-Benzyl-2-furancarboxamide (VIIIc) (V よりの生成) Table I にしたがって反応後 VIIIa のごとく処理, ベンゼンより再結晶して m.p. 111~111.5° の VIIIc 0.7 g. (21.9%) を得た. 本品は文献⁵⁾記載の方法により別途合成した標品と混融, IR Chart の比較により同定確認した.

2-Furancarboxanilide (VIIId) (V よりの生成) Table I の条件で同様反応させた反応混合物を室温に 24 hr. 放置後, ベンゼンに溶かし, 20% HCl, 水, 飽和 $NaHCO_3$ 水, 水で順次洗い, K_2CO_3 乾燥後, 溶媒を留去, 残渣をベンゼン-ヘキサンより再結晶して目的とする VIIId を m.p. 119~120.5° の微黄色板状晶として得. 収量 0.82 g. (27.7%) 本物質は文献⁶⁾記載の方法により別途合成した標品と混融, IR Chart の比較により同定確認した.

1-Picolinoyl-2-(2,2,2-trichloroethylidene)hydrazine (X) picolinoyl hydrazine 1 g. をできるだけ少量の dimethyl formamide (以下 DMF と略す) に溶かし, これに chloral 1.6 g. を加え, 室温に 2 日放置後, DMF を留去, 得られる残渣をエーテルで十分洗浄して chloral を除去, 飽和 $NaHCO_3$ 水で塩酸を十分中和し, $CHCl_3$ で抽出する. $CHCl_3$ を Na_2SO_4 乾燥後溶媒を留去して得られる残渣を $CHCl_3$ -ヘキサンより再結晶し, m.p. 158~160° の淡褐色リン片状晶として X 0.44 g. (22.6%) を得.*⁴ $C_8H_6ON_3Cl_3$ *Anal.* Calcd.: C, 36.05; H, 2.27; N, 15.77. Found: C, 35.99; H, 2.29; N, 15.76. なお X の構造を確認する目的でその吸収スペクトルを測定したところ, IR cm^{-1} (KBr): ν_{NH} 3180, $\nu_{C=O}$ 1680, 中性および HCl 酸性 EtOH 中での UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 270 (4.15) を示し比較のため測定した 1-(2-benzoyl)-2-(2,2,2-trichloroethylidene)hydrazine⁷⁾ の吸収, IR cm^{-1} (KBr): ν_{NH} 3180, $\nu_{C=O}$ 1660 および UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 262 (4.15) と良く対応するので X は常温では X 式の amide 型の構造を有し, エノール型はとっていないことを認めた.

N-n-Butylpicolinamide (XIa) (IX よりの生成) picolinoyl hydrazine (IX) 3 g. を必要量の DMF に溶かし, 氷冷下 chloral 3.5 g. を滴下, 1 夜放置後, 80° 以下で溶媒を減圧留去, 黄色結晶性残渣を得. これに冷却下 n-butylamine 15 ml. を滴下し, 80°, 5 hr. 加熱反応せしめる. 過剰の n-butylamine を留去後, 得られる油状物を減圧蒸留に対し, b.p.₁₀ 147~148° の微黄色油状物としての XIa 0.12 g. (24%) を得. 本物質は Table II のごとく methylpicolinate と n-butylamine との縮合で得たものとの IR の比較および perchlorate の元素分析により確認した. IR cm^{-1} ($CHCl_3$): ν_{NH} 3390, $\nu_{C=O}$ 1665, XI の perchlorate: EtOH より再結晶して無色粉末を得. m.p. 127~128.5°. $C_{10}H_{14}ON_2 \cdot HClO_4$ *Anal.* Calcd.: C, 43.05; H, 5.43; N, 10.07. Found: C, 42.58; H, 5.58; N, 9.97.

N-Cyclohexylpicolinamide (XIb) (X よりの生成) 1-picolinoyl-2-(2,2,2-trichloroethylidene)hydrazine 4.32 g. に氷冷下 cyclohexylamine 15 ml. を滴下, 冷後 130° で 5 hr. 還流. 過剰の amine を減圧留去し, 残渣を Al_2O_3 -クロマトグラフィー法により再結晶し, m.p. 57~58.5° の XIb を無色板状晶として得. 収量 0.96 g. (21.7%). $C_{12}H_{16}ON_2$ (XIb) *Anal.* Calcd.: C, 70.56; H, 7.90; N, 13.72. Found: C, 70.77; H, 8.07; N, 13.68. 本品はさらにエステル溶融によって得た Table II の標品と混融, IR Chart の比較により同定確認した. IR cm^{-1} ($CHCl_3$): ν_{NH} 3380, $\nu_{C=O}$ 1665.

*⁴ 再結晶母液より回収を試みたが, 樹脂状物多く, 精製しがたい.

3) R. Leuckart, M. Schmidt: Ber., 18, 2340 (1885); J. C. Carig, A. R. Naik: J. Am. Chem. Soc., 84, 3410 (1962).

4) M. Degnan, F. B. Pope: J. Am. Chem. Soc., 62, 1960 (1940).

5) C. V. Bowen, L. E. Smith: J. Am. Chem. Soc., 62, 3522 (1940).

6) H. Schiff: Ann., 239, 367 (1887).

7) 亀谷, 梅沢: 本誌, 85, 181 (1965).

Picolinanilide (XIc) (X よりの生成) 1-picolinoyl-2-(2,2,2-trichloroethylidene)hydrazine (X) 2.8 g. を冷却下, アニリン 10 ml. と混じ, 冷後 180~200° で 3 hr. 加熱する. 冷後析出する固型樹脂状物は濾去し, 濾液を 1 度 NaHCO₃ 水で処理, HCl 分を除去後ヘキサン 20 ml. で 5 回抽出, ヘキサンを留去して得られる残渣をさらにヘキサン-Al₂O₃ によるクロマトグラフィーで精製分離し, 第 2 溶出部分の蒸留残渣をヘキサンより再結晶して m.p. 75~76° を示す無色針状晶として XIc 0.38 g. (13.2%) を得. C₁₂H₁₀ON₂ (XIc) Anal. Calcd.: C, 72.71; H, 5.09; N, 14.13. Found: C, 72.68; H, 5.21; N, 14.20. 本物質はさらに Table II のごとくエステル溶融反応により別途合成したものと混融ならびに IR Chart の比較を行なって確認した. IR cm⁻¹ (CHCl₃): ν_{NH} 3350, ν_{C=O} 1680.

XIc が XVIII と aniline との反応で生成するかどうかの検討 XVIII 300 mg. と aniline 1 g. を 185° で 5 hr. 加熱し, aniline を留去後残渣を Al₂O₃ によるカラムクロマトグラフィーで処理, 上記 XIc を分離した方法に準じてヘキサンによって XIc を単離しようとしたが目的の留分は得られず XIc の生成は認められなかった.

IX よりの 1-(picolinoyl)-2-[2-anilino-2-(N-phenylimino)ethylidene]hydrazine (XVIII) の生成 picolinoylhydrazine 3 g., chloral 3.5 g. より前記の方法で製した X にそのままの状態で氷冷下, 15 ml. の aniline を混和し, 25~28° に 5 hr. 放置. 析出する黄色結晶をベンゼンより再結晶し, m.p. 179.5~180° の細針状晶 3.6 g. (43%) を得. 本物質は Beilstein 反応陰性. C₂₀H₁₇ON₅ Anal. Calcd.: C, 69.95; H, 4.99; N, 20.40. NMR (τ) (CDCl₃): 3.55~2.40 (10H, multiplet, aromatic proton), 1.8~1.1 (4H, multiplet, pyridine proton), -1.0 (1H, broad, NH). IR cm⁻¹ (CHCl₃): ν_{NH} 3380, 3280; ν_{C=O} 1695; ν_{C=N} 1630. ピクラーは EtOH より再結晶し, m.p. 170~172° の黄色微針状晶を得. C₂₀H₁₇ON₅·C₆H₅O₇N₃ Anal. Calcd.: C, 54.55; H, 3.52; N, 19.58. Found: C, 54.66; H, 3.98; N, 19.26.

N-Butylnicotinamide (XIVa) (XII よりの生成) nicotinoyl hydrazine 2 g. と chloral 3.3 g. より X の場合と同様にして得られる反応成績体を精製分離することなく, 10.6 ml. の n-butylamine と氷冷下に混和し, 冷後 80° で 4 hr. 還流. 過剰のアミンを留去後真空蒸留に付して b.p.₁₁ 186~188° の淡黄色油状物としての XIVa 0.8 g. (30.8%) を得. 本物質は Schotten-Baumann 法で別途合成した標品と b.p. ならびに IR Chart の比較により同定確認した. IR cm⁻¹ (CHCl₃): ν_{NH} 3450, ν_{C=O} 1660.

N-Cyclohexylnicotinamide (XIVb) (XII よりの生成) nicotinoyl hydrazine 3 g., chloral 4.95 g. および cyclohexylamine 20 ml. より Table I 記載の条件で, XIVa に準じて反応させ, 反応混合物より過剰の cyclohexylamine を減圧留去, 残渣を熱ベンゼンで抽出, 放冷することによって XIVb を得た. ベンゼンより再結晶して m.p. 138.5~139.0° の無色針状晶 0.1 g. (2.2%) を得. C₁₂H₁₆ON₂ (XIVb) Anal. Calcd.: C, 70.56; H, 7.90; N, 13.72. Found: C, 70.26; H, 8.02; N, 13.75. IR cm⁻¹ (CHCl₃): ν_{NH} 3400, ν_{C=O} 1665. 本物質はさらに Schotten-Baumann 反応による標品と混融, IR Chart の比較により確認した.

Nicotinanilide (XIVc) (XII よりの生成) nicotinoyl hydrazine 1 g., chloral 1.7 g. および aniline 7 ml. より Table I 記載の条件で XIVb の方法に準じて反応させ, 得られたアミド体 (XIVc) をベンゼンより再結晶し, m.p. 123~124° の無色針状晶として得. 収量 0.72 g. (16.6%). C₁₂H₁₀ON₂ (XIVc) Anal. Calcd.: C, 72.71; H, 5.09; N, 14.13. Found: C, 72.72; H, 5.24; N, 14.18. IR cm⁻¹ (CHCl₃): ν_{NH} 3350; ν_{C=O} 1665. 本物質はさらに Schotten-Baumann 反応により別途合成した標品と混融, IR Chart の比較により同定した.

N-n-Butylisonicotinamide (XVIIa) (XV よりの生成) isonicotinoyl hydrazine 3 g. をできるだけ少量の DMF にとかし, これに chloral 6.4 g. を混じ, 1 昼夜室温放置後, エーテルを加え, 傾斜して過剰の chloral を除き, n-butylamine 50 ml. を追加して 85~90° で 6 hr. 還流. 冷後減圧下, 分留精製し b.p.₁₅ 140~141° の留分として淡黄色油状物 1 g. (26.4%) を得. 本物質は下記のように別途合成した標品と b.p. および IR Chart を比較して同定確認した. IR cm⁻¹ (CHCl₃): ν_{NH} 3425, ν_{C=O} 1660.

Isonicotinoylazide と n-butylamine よりの XVIIa の生成 isonicotinoyl hydrazine 1 g. を 10% HCl に溶解し, 上層にエーテル 20 ml. を張り, 冷却攪拌下に NaNO₂ 0.75 g. の飽和溶液を 30 min. を要して滴下, さらに 30 min. 攪拌し, エーテル層を除去, 水層は Na₂CO₃ で十分アルカリ性とする. 析出する azide をエーテル 50 ml. で抽出. H₂O で洗浄後, K₂CO₃ 乾燥, 濾過する. この azide のエーテル溶液に n-butylamine 0.75 g. のエーテル (2 ml.) 溶液を加える. 1 夜放置後 エーテル を留去, 残留物を真空分留して b.p.₁₅ 143~147° の黄色油状物 1.05 g. (82.7%) を得. 本品の IR Chart は前記脱ヒドラチノ反応で得たものと一致した.

N-Cyclohexylisonicotinamide (XVIIb) (XV よりの生成) isonicotinoyl hydrazine 1 g., chloral 2 g. および cyclohexylamine 6 ml. より XVIIa の場合と同様に操作して得られる反応混合物を CHCl₃ で抽出, NaHCO₃ 水で洗浄, K₂CO₃ 乾燥後, Al₂O₃ クロマトグラフィーで精製し, CHCl₃ 溶出液を留去して得られる残渣をベンゼンより再結晶し, m.p. 138~139° の無色針状晶 (XVIIb) 1.48 g. (13.5%) を得. C₁₂H₁₆ON₂ (XVIIb) Anal. Calcd.: C, 70.56; H, 7.90; N, 13.72. Found: C, 70.53; H, 8.02; N, 13.80. 本品は下記のごとく別途合成した標品と混融 IR Chart の比較により同定確認した. IR cm⁻¹ (CHCl₃): ν_{NH} 3420, ν_{C=O} 1660.

Isonicotinoylazide と cyclohexylamine よりの XVIIb の生成 isonicotinoyl hydrazine 1 g., NaNO₂ 0.75 g. より XVIIa の場合と全く同様に製した azide のエーテル溶液に cyclohexylamine 0.75 g. のエーテル (5 ml.) 溶液を混じるとただちに白濁して多量の結晶を析出. これを濾取し, ベンゼンより再結晶すると m.p. 138.2~139° の無色針状晶 (XVIIb) 1.4 g. (93%) を得.

Isonicotinanilide (XVIIc) (XV よりの合成) isonicotinoyl hydrazine 0.5 g., chloral 1 g. および aniline 3 ml. より XVIIb の場合と同様にして m.p. 170~170.5° の無色針状晶 (XVIIc) 0.15 g. (20%) を得. $C_{12}H_{10}ON_2$ (XVIIc) Anal. Calcd.: C, 72.71; H, 5.09; N, 14.13. Found: C, 72.41; H, 5.32; N, 14.22. 本物質はさらに Table II のごとく Schotten-Baumann 反応で別途合成した標品と混融 IR chart の比較により同定確認した. IR cm^{-1} ($CHCl_3$): ν_{NH} 3400, $\nu_{C=O}$ 1680.

終わりにのぞみ本研究に際して多大の御援助を賜った興和株式会社研究所長 勅使川原巍氏および元素分析, IR スペクトルを測定して頂いた東北大学薬学科分析センターの 諸氏に感謝する. また NMR スペクトル測定の 労をとられた東北大学理学部分分析センターの諸氏に深謝する.

東北大学医学部薬学科

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (9) 828 ~ 832 (1966)

UDC 547.815.1.07 : 615.782

**135. 岡林一蔵, 大河内(磯橋)嘉代子: 鎮痙作用を有するキサントレン誘導体の
合成研究 (第6報^{*1}) キサントレン-およびチオキサントレン-9-マロン
酸誘導体について**

**Ichizo Okabayashi and Kayoko Ōkōchi(Isohashi): Synthesis of Xanthene
Derivatives having Antispasmodic Action. VI. Derivatives of
Xanthene and Thioxanthene-9-malonic Acids.**

(Osaka College of Pharmacy^{*2})

Xanthen-9-ol (I) undergoes condensation with many compounds possessing an active hydrogen atom but not with diethyl malonate under ordinary conditions. Diethyl xanthene-9-malonate (IV) was obtained by the reaction of silver xanthene-9-malonate and ethyl iodide. I underwent facile condensation with ethyl malonate to form monoethyl xanthene-9-malonate (V) which was derived to 2-diethylaminoethyl ethyl xanthene-9-malonate hydrochloride (VI) and ethyl xanthene-9-malonate (VII). In a similar manner, diethyl thioxanthene-9-malonate (XI), monoethyl thioxanthene-9-malonate (XII), 2-diethylaminoethyl ethyl thioxanthene-9-malonate hydrochloride (XIII), and ethyl thioxanthene-9-malonate (XIV) were synthesized from thioxanthene-9-ol (VIII). Oxidation of XII with hydrogen peroxide gave monoethyl thioxanthene-9-malonate 10,10-dioxide (XV) which was derived to 2-diethylaminoethyl ethyl thioxanthene-9-malonate 10,10-dioxide hydrochloride (XVII). Oxidation of XIV gave ethyl thioxanthene-9-malonate 10,10-dioxide (XVIII).

Antiacetylcholine action of XVII is stronger than that of 2-diethylaminoethyl thioxanthene-9-acetate 10,10-dioxide hydrochloride, but both VI and XIII have weaker antiacetylcholine, anti-barium chloride, and antihistamine activities than the corresponding acetate derivatives.

(Received November 19, 1965)

xanthen-9-ol (I) はマロン酸, シアン酢酸, シアン酢酸エチル, アセト酢酸エチル, 尿素など活性水素を有する化合物と縮合してそれぞれ 9-xanthenylmalonic acid (II); α -cyanoxanthene-9-acetic acid, ethyl α -cyanoxanthene-9-acetate, ethyl α -acetyl xanthene-9-acetate, 1,3-di-9-xanthenylurea などを生ずる. 著者等は xanthen-9-ol (I) と活性メチレン基を有するマロン酸ジエチルとの縮合を試み, これらを実験で煮沸し, あるいはこれらを氷酢酸中 100° で反応させ, またエタノール中塩酸酸性下で加熱還流したが, いずれの場合も xanthene と xanthen-9-one を得るにとどまり, 所期の diethyl xanthene-9-malonate (IV) は得られなかった. 著者等は I にマロン酸を縮合させて得られる xanthene-9-malonic acid (II)¹⁾ の銀塩にヨウ化エチルを作用させて IV を合成し

*1 第5報: 本誌, 86, 720 (1966).

*2 Takaminosato, Matsubara, Osaka-fu.

1) R. Fosse: Bull. soc. chim. France, [3] 35, 1006 (1906).