

1.26 g.

viii) 1-Oxo-6-methoxy-7-ethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline vii) に得た物質 1.70 g. を 5% H_2SO_4 に溶解, ついで 10% Na_2CO_3 でわずかに白濁するまで中和, ついで $7\sim 10^\circ$ に冷却攪拌下に 2.5% $KMnO_4$ を滴下, $KMnO_4$ の色が脱色しなくなった時点で滴下をやめ, 60° に 10 min. 加温. 冷後 $CHCl_3$ 抽出, $CHCl_3$ を減圧留去, 残渣を 50 ml. の熱湯で抽出, 抽出液は冷後 Et_2O 抽出し, Et_2O 液は無水 Na_2SO_4 で乾燥後 Et_2O 留去. 残渣を減圧昇華 b.p. $150\sim 170^\circ/0.04$ mm. Hg. 昇華物を $Et_2O-CHCl_3$ より再結晶. 無色プリズム状結晶. 得量 5 mg. m.p. $192\sim 193^\circ$. 本品は標品の 1-oxo-6-methoxy-7-ethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline と混融ならびに IR (Nujol) で同定確認.

終わりに臨み終始御指導賜わった大阪大学薬学部 犬伏康夫教授, 種々私信をいただいた第一薬科大学 渡辺恭男教授に深謝いたします. また元素分析は本学元素分析センターの諸氏により施行されたものであり, あわせて感謝いたします.

京都大学薬学部

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
84 (8) 778 ~ 780

UDC 547.564.4.07

藤川福二郎, 平井邦夫, 石川紀子, 中井雅子: *o*-Aminophenol 誘導体の合成について

Fukujiro Fujikawa, Kunio Hirai, Noriko Ishikawa, and Masako

Nakai: Synthesis of *o*-Aminophenol Derivatives.

(Kyoto College of Pharmacy*1)

Fifteen kinds of *o*-aminophenol derivatives, including 2-(2,4-dihydroxy-6-methyl- and -5-ethyl-benzylideneamino)phenol and sodium (*o*-hydroxyanilino)methanesulfonate, were synthesized. Of the compounds synthesized, sodium (*o*-hydroxyanilino)methanesulfonate is easily soluble in water and showed antibacterial action, at 6.25 $\gamma/ml.$, against human-type sensitive H37Rv-S strain tubercle bacilli and on H37Rv-S strain resistant to isonicotinoyl hydrazide, streptomycin, and PAS, while *o*-aminophenol is effective at 1.25 $\gamma/ml.$ concentration. However, the toxicity of this sodium salt is 1/10 that of *o*-aminophenol and a fairly good clinical result was observed in combined use with kanamycin and cycloserine.

(Received March 6, 1964)

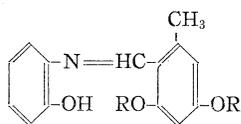
o-aminophenol およびこれの誘導体の合成ならびに結核菌に対する抗菌作用については金沢医科大学結核研究所年報¹⁾ にかなり多数報告されている. 今回われわれは 15 種の文献未知の化合物を合成し報告するがこの目的は *o*-aminophenol 自体はヒト型結核菌 H 37 Rv に対してかなり強い抗菌力を示しているが毒性がかかなり強い点が抗結核剤として用いられなかった一因とも考えられる. したがって毒性を低下しかつ抗菌力の強い化合物の合成ならびに化学構造と抗菌力との関係をも吟味するためであった. この 15 種の化合物のうち最後の sodium (*o*-hydroxyanilino)methanesulfonate²⁾ 以外は水に難溶性でありしたがって水溶性でかつ抗菌力の強い化合物の合成を企図して *o*-aminophenol のエタノール溶液中に sodium hydroxymethanesulfonate の水溶液を反応せしめて所期の化合物 (XV) を製した.

なお他の 14 種の化合物はエタノール溶液中 *o*-aminophenol と 14 種のアルデヒド類すなわち orcilaldehyde,

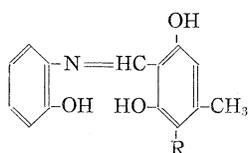
*1 Yamashina-misasagi, Higashiyama-ku, Kyoto.

- 岡本, 松田: 金沢医大結核研究所年報, 93 (1943); 松田: 同年報, 1 (1944); 国保: 同年報, 81 (1944); 岡本, 松田, 国保, 越村, 山田, 林, 松井: 同年報, 251 (1944); 越村: 同年報, 83 (1945); 越村, 林: 同年報, 95 (1945); 林: 同年報, 111 (1945); 林: 同年報, 73 (1946); 越村: 同年報, 173 (1947); 岡見: 同年報, 219 (1947).
- 藤川: 特許第 33121 号 (1962).

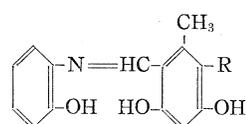
dimethoxyorcilaldehyde, atranol, haematommic acid, methyl haematommate, methyl isohaematommate, butyl isohaematommate, β -orcilaldehyde, chloro- β -orcilaldehyde, 5-alkyl(5-ethyl, 5-butyl, 5-isoamyl, 5-hexyl, 5-heptyl)-2,4-dihydroxybenzaldehyde 類を反応せしめて収率約 70% でそれぞれ対応する anil を製し得た。なお XV の sodium (*o*-hydroxyanilino)methanesulfonate と kanamycin, cycloserine との三者併用効果はかなりよい臨床的効果を示している。³⁾



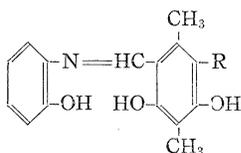
I : R=H
II : R=CH₃



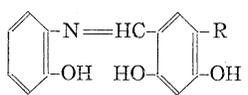
III : R=H
IV : R=COOH
V : R=COOCH₃



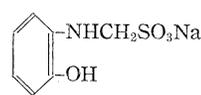
VI : R=COOCH₃
VII : R=COOC₄H₉



VIII : R=H
K : R=Cl



X : R=C₂H₅
XI : R=C₄H₉
XII : R=C₆H₁₁(iso)
XIII : R=C₆H₁₃
XIV : R=C₇H₁₅



XV

実験の部

2-(6-Methyl-2,4-dihydroxybenzylideneamino)phenol (I) orcilaldehyde 0.3 g. と *o*-aminophenol 0.22 g. とに EtOH 5 ml. を加え水浴上で 1 hr. 加熱。EtOH を留去。残渣を EtOH より再結晶。m.p. 197~198°(decomp.) の黄色のプリズム状晶。収率約 70%。C₁₄H₁₃O₃N Anal. Calcd.: C, 69.12; H, 5.39. Found: C, 68.84; H, 5.46.

2-(6-Methyl-2,4-dimethoxybenzylideneamino)phenol (II) dimethoxyorcilaldehyde と *o*-aminophenol より製す。EtOH より再結晶 m.p. 102~103° の淡黄色針状晶。収率約 70%。C₁₆H₁₅O₃N Anal. Calcd.: C, 70.83; H, 6.32. Found: C, 70.62; H, 6.06.

2-(4-Methyl-2,6-dihydroxybenzylideneamino)phenol (III) atranol と *o*-aminophenol より製す。dil. EtOH より再結晶。m.p. 217°(decomp.) の黄色の微細な針状晶。収率約 70%。C₁₄H₁₃O₃N Anal. Calcd.: C, 69.12; H, 5.39. Found: C, 69.33; H, 5.75.

2-(3-Carboxy-4-methyl-2,6-dihydroxybenzylideneamino)phenol (IV) haematommic acid と *o*-aminophenol より製す。Me₂CO より再結晶。m.p. 230°(decomp.) の黄色のプリズム状晶。収率約 70%。C₁₅H₁₃O₅N Anal. Calcd.: C, 62.71; H, 4.56. Found: C, 62.55; H, 4.84.

2-(3-Methoxycarbonyl-4-methyl-2,6-dihydroxybenzylideneamino)phenol (V) methyl haematommate と *o*-aminophenol より製す。dil. N,N-dimethylformamide より再結晶。m.p. 227~229.5°(decomp.) の黄色のプリズム状晶。収率約 70%。C₁₆H₁₅O₅N Anal. Calcd.: C, 63.78; H, 5.02. Found: C, 63.84; H, 5.41.

2-(5-Methoxycarbonyl-6-methyl-2,4-dihydroxybenzylideneamino)phenol (VI) methyl isohaematommate と *o*-aminophenol より製す。dil. N,N-dimethylformamide より再結晶。m.p. 238°(decomp.) の黄色のプリズム状晶。収率約 65%。C₁₆H₁₅O₅N Anal. Calcd.: C, 63.78; H, 5.02. Found: C, 63.43; H, 5.36.

2-(5-Butoxycarbonyl-6-methyl-2,4-dihydroxybenzylideneamino)phenol (VII) butyl isohaematommate と *o*-aminophenol より製す。EtOH より再結晶。m.p. 206~208°(decomp.) の黄白色の微細なプリズム状晶。収率約 65%。C₁₉H₂₁O₅N Anal. Calcd.: C, 66.46; H, 6.16. Found: C, 66.67; H, 6.34.

2-(2,4-Dihydroxy-3,6-dimethylbenzylideneamino)phenol (VIII) β -orcilaldehyde と *o*-aminophenol より製す。EtOH より再結晶。m.p. 207~209° の橙黄色のプリズム状晶。収率約 70%。C₁₅H₁₅O₃N Anal. Calcd.: C, 70.02; H, 5.88. Found: C, 69.75; H, 6.05.

Chloro- β -orcilaldehyde β -orcilaldehyde に abs. Et₂O 中 SO₂Cl₂ を反応せしめて製す。EtOH より再結

3) 内藤: 日本化学療法学会雑誌, 11, 289 (1963).

晶 m.p. 163° のほとんど無色の針状晶。収率約 70%。C₉H₉O₃Cl *Anal.* Calcd.: C, 53.87; H, 4.52. Found: C, 53.95; H, 4.93.

2-(5-Chloro-2,4-dihydroxy-3,6-dimethylbenzylideneamino)phenol (IX) chloro- β -orcilaldehyde と *o*-aminophenol より製す。EtOH より再結晶。m.p. 213~214.5° の黄色の針状晶。収率約 70%。C₁₅H₁₄O₃NCl *Anal.* Calcd.: C, 61.75; H, 4.84. Found: C, 61.47; H, 4.97.

2-(5-Ethyl-2,4-dihydroxybenzylideneamino)phenol (X) 5-ethyl-2,4-dihydroxybenzaldehyde と *o*-aminophenol より製す。EtOH-ベンゼン (1:9) より再結晶。m.p. 204~205°(decomp.) の橙赤色の針状晶。収率約 70%。C₁₅H₁₅O₃N *Anal.* Calcd.: C, 70.02; H, 5.88. Found: C, 70.50; H, 6.05.

2-(5-Butyl-2,4-dihydroxybenzylideneamino)phenol (XI) 5-butyl-2,4-dihydroxybenzaldehyde と *o*-aminophenol より製す。dil. EtOH より再結晶。m.p. 173~174°(decomp.) の橙赤色の針状晶。収率約 70%。C₁₇H₁₉O₃N *Anal.* Calcd.: C, 71.56; H, 6.71. Found: C, 71.96; H, 6.65.

2-(5-Isopentyl-2,4-dihydroxybenzylideneamino)phenol (XII) 2,4-dihydroxy-5-isoamylbenzaldehyde と *o*-aminophenol より製す。dil. Me₂CO より再結晶。m.p. 145°(decomp.) の橙色の針状晶。収率約 70%。C₁₈H₂₁O₃N *Anal.* Calcd.: C, 72.21; H, 7.07. Found: C, 72.10; H, 7.34.

2-(5-Hexyl-2,4-dihydroxybenzylideneamino)phenol (XIII) 5-hexyl-2,4-dihydroxybenzaldehyde と *o*-aminophenol より製す。dil. EtOH より再結晶。m.p. 136~137° の赤褐色の針状晶。収率約 70%。C₁₉H₂₃O₃N *Anal.* Calcd.: C, 72.82; H, 7.40. Found: C, 72.60; H, 7.46.

2-(5-Heptyl-2,4-dihydroxybenzylideneamino)phenol (XIV) 5-heptyl-2,4-dihydroxybenzaldehyde と *o*-aminophenol より製す。EtOH より再結晶。m.p. 137° の橙色の針状晶。収率約 70%。C₂₀H₂₅O₃N *Anal.* Calcd.: C, 73.36; H, 7.70. Found: C, 73.73; H, 7.86.

Sodium (*o*-hydroxyanilino)methanesulfonate (XV) *o*-aminophenol 2.2 g. を 40 ml. の EtOH に溶解しこれに sodium hydroxymethanesulfonate 3.1 g. を 12 ml. の水に溶解した液を加え 40 min. 水浴上で加熱。大部分の EtOH を留去放置するに結晶性物質析出。EtOH-リグロインより再結晶。無色の m.p. 300° 以上のプリズム状晶。収率約 70%。C₇H₉O₄NSNa *Anal.* Calcd.: C, 37.32; H, 3.58. Found: C, 37.10; H, 3.70.

本研究に協力された薬学士 吉川明男君、教室員 馬場マス氏、また分析の一部は武庫川女子大学薬学部元素分析係の方の助力によるものでありあわせて深甚の謝意を表します。

京都薬科大学

薬 学 雜 誌
YAKUGAKU ZASSHI
84 (8) 780 ~ 783

UDC 577.164.111

鵜木 諄, 三木 忠: O-Acylthiamine の合成

Makoto Unoki and Tadashi Mitsugi: Synthesis of O-Acylthiamines.

(Kameari Plant, Sankyo Co., Ltd.*1)

Various kinds of O-acylthiamine chloride hydrochloride (I) can be obtained by the reaction of thiamine monochloride (III) and various aliphatic or aromatic acid chloride, directly or in pyridine, or of thiamine chloride hydrochloride (II) and lower aliphatic acid, directly or in the presence of acid anhydride.

(Received March 16, 1964)

O-acylthiamine (以下いずれもその塩酸塩を意味することとする)(I) の合成法としては、すでに 4-methyl-5- β -acyloxyethylthiazole と 2-methyl-4-amino-5-bromomethylpyrimidine ブロム水素酸塩とを縮合させたのち塩化銀処理する方法^{1,2)} thiothiamine を acyl 化した O-acylthiothiamine を過酸化水素処理したのち塩化バリウム処理する方法^{3,4)} が知られている。今回著者等は原料として入手容易な thiamine 塩酸塩 (II) と、それを中

*1 Kameari-machi, Katsushika-ku, Tokyo.

1) 松川, 万木: 本誌, 71, 69 (1951).

2) 吉田, 名川, 片岡: 高峰研, 12, 48 (1960).

3) 吉田, 鵜木: 本誌, 72, 968 (1952).

4) 植松: 高峰研, 11, 42 (1959).