

Title	フェナチンの研究(第1報) : 1-及び 2-オキシフェナチンの合成について
Sub Title	Studies on phenazines. I. : on the synthesis of 1- and 2-hydroxyphenazines.
Author	吉岡, 一郎(Yoshioka, Ichiro)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1955
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.1 (1955.) ,p.41- 44
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000001-0041

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

フェナチンの研究 (第1報)

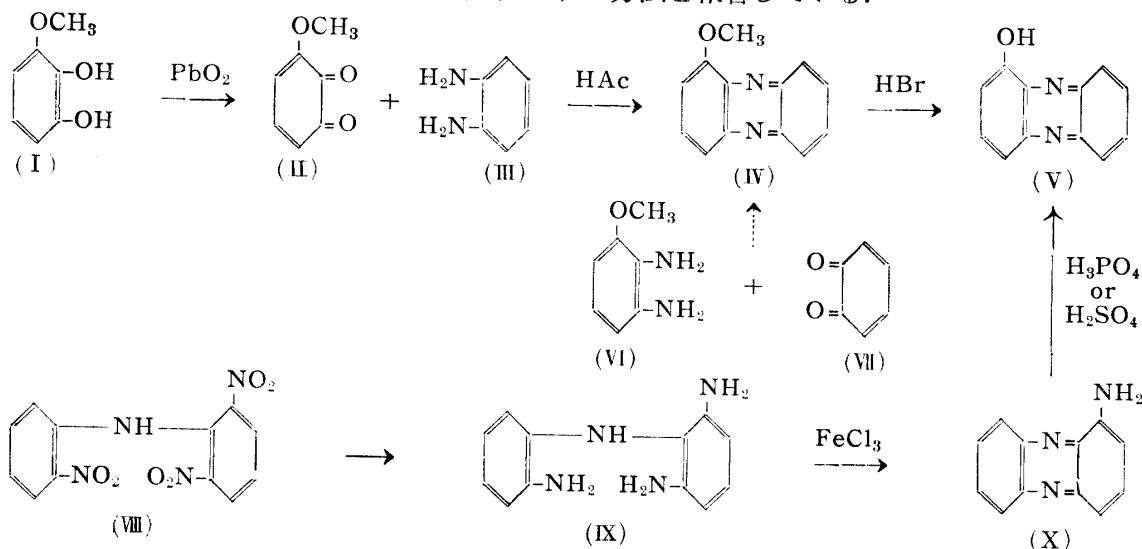
1-及び2-オキシフェナチンの合成について*

吉岡 一郎

Itiro YOSIOKA: Studies on Phenazines. I. On the Synthesis of 1- and 2-Hydroxyphenazines.

自然界より得られるフェナチン誘導体には pyocyanin, iodinin, oxychlororaphin 等があるがいずれも細菌類の代謝産物であつて著しい抗菌性を持つている。著者はこれら抗菌性物質の類似化合物を合成し、その抗菌性を比較することを目的として本研究を始めた。

1-hydroxyphenazine は pyocyanin 合成の際の中間体として重要であり 1929 年 Wrede, Strack¹⁾ が pyocyanin を合成した時に始めてこの物質が合成された。その方法によれば 1-メトキシピロガロール (I) を二酸化鉛で酸化して *o*-キノン (II) をつくり、これを氷酢中で *o*-フェニレンジアミン (III) と縮合して 1-methoxyphenazine (IV) を得、これをブロム水素酸で脱メチル化して 1-hydroxyphenazine (V) を得ている。なお逆に *o*-ベンゾキノン (VII) と 1-methoxyphenylenediamine (VI) を縮合する方法は (VII) が (VI) を酸化するために殆んど目的物を得ることは出来ない。²⁾ また Hegedüs³⁾ はクロロベンゼンより出発して 2,6,2'-trinitrodiphenylamine (VIII) を作り、これを還元して triamine 化合物 (IX) として後、塩化鉄で酸化して 1-hydroxyphenazine (V) とする方法を報告している。

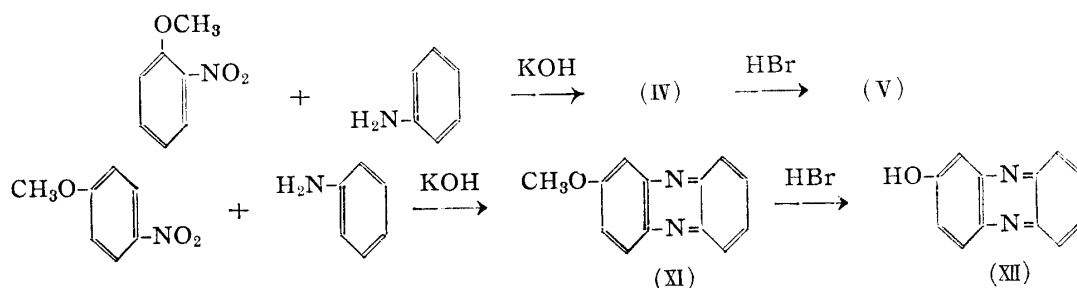


以上の二つの方法のうち Wrede, Strack の方法は原料の 1-メトキシピロガロールを得ることがわが国では困難であり、Hegedüs の方法は行程が長いので著者は Wohl, Aue⁴⁾ の反応

* 薬学雑誌 72 巻 9 月号に発表。

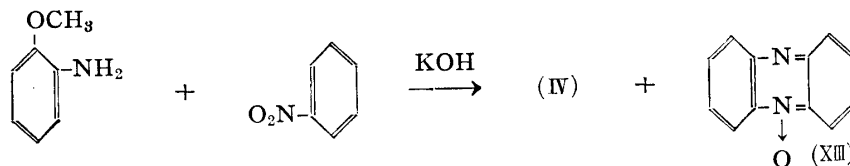
- 1) Wrede, Strack: Ber. **62**, 2051(1929); "Org. Synth." **26**, 90(1946).
- 2) Hillemann: Ber. **71**, 37(1938).
- 3) Hegedüs: Helv. Chim. Acta **33**, 766(1950).
- 4) Wohl, Aue: Ber. **34**, 2442(1901).

を用い種々条件を変えて実験を行つた。Wohl, Aue の原報に従い *o*-ニトロアニソールとアニリンを苛性カリと加熱すると激しい反応を起して全部樹脂化するので反応を緩和にするためにベンゼン, トルエン, キシレンを溶媒としてその沸点で反応を行ふか, 或いは溶媒なしで種々の温度に保つて行つたが, このうちでトルエンを溶媒とする場合が最も好結果で約 15% の得量で 1-methoxyphenazine (IV) が得られた。この方法は得量は良好ではないが行程が短く二段階で目的物を得られる点が有利である。なお Serebryani⁵⁾ は *o*-ニトロフェネトールとアニリンを苛性アルカリと常温に長期間放置して 1-methoxyphenazine を 13% の得量で得ている。1-methoxyphenazine の精製にはベンゼン溶液としてアルミナのクロマトグラフを行ふと少量に混在するフェナチンを分けることが出来る。1-methoxyphenazine (IV) の脱メチル化は Wrede 等⁷⁾ は 55% の濃ブロム水素酸を用いているが 48% ブロム水素酸と氷酢の混合液中で加熱して殆んど定量的に 1-hydroxyphenazine (V) を得られる。



次に *p*-ニトロアニソールとアニリンを同様に苛性カリとトルエン溶液中で熱すると約 15% の得量で 2-methoxyphenazine (XI) が得られる。これをブロム水素酸, 氷酢で脱メチル化すると 2-hydroxyphenazine (XII) が得られ Kehrman⁶⁾ が別の方法で合成したものと性質が一致する。

次にニトロ基とアミノ基を逆にして *o*-アニシデンとニトロベンゼンを苛性カリとトルエン溶液中で反応させ得られる粗結晶をベンゼン溶液でアルミナのクロマトグラフを行い, ベンゼンで展開すると始めに少量のフェナチンが, 次に 1-methoxyphenazine (IV) が流出し最後に mp 221~222° の黄色結晶が得られる。これは Wohl, Aue⁴⁾ がフェナチン合成の際に副生物として得た phenazine mono-*N*-oxide (mp 223°) と諸性質, 分析値等が一致する。Clemo, McIlwain⁷⁾ は phenazine di-*N*-oxide に短時間無水酢酸をはたらかせて mono-*N*-oxide を作り, 更に長時間無水酢酸をはたらかせるとフェナチンになることを報告しているので, ここに得られた mp 222° の結晶を無水酢酸と熱すると mp 175° のフェナチンが得られるので, この結晶は phenazine mono-*N*-oxide (XIII) である。(IV) と (XIII) の割合は約 1:3 である。この反



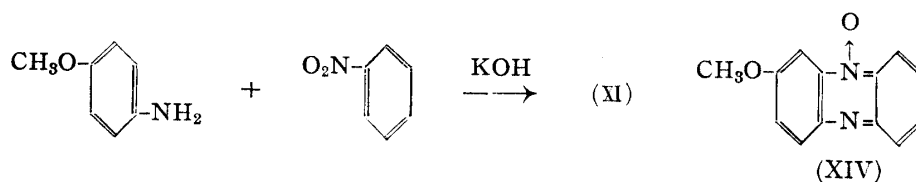
5) Serebryani: C. A. 45, 2009(1951).

6) Kehrman, Cherpillod: Helv. Chim. Acta 7, 973(1924).

7) Clemo, McIlwain: J. Chem. Soc. 1938, 479.

応では先ず 1-methoxyphenazine (IV) と 1-methoxyphenazine mono-*N*-oxide が生成し mono-*N*-oxide の α 位のメトオキシ基が消失して phenazine mono-*N*-oxide になるものと思われる。

p-アニシジンとニトロベンゼンを同様に苛性カリとトルエン溶液で反応させた場合にはアルミナのクロマトグラフにより 2-methoxyphenazine (XI) と mp 176° の黄色結晶が得られ、この物質の分析値は 2-methoxyphenazine mono-*N*-oxide (XIV) に一致する。この結晶を前と同様に無水酢酸と熱すると mp 124° の 2-methoxyphenazine を生成するので、mp 176° の結晶は 2-methoxyphenazine mono-*N*-oxide (XIV) である。この場合には β 位のメトオキシ基は安定で消失しない。(XIV) と (XI) の比は同様に約 3:1 である



本研究の費用の一部は文部省科学研究費によつた。ここに感謝の意を表す。また元素分析を施行された大畑大次郎、山本純子、木村栄作の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

1-Methoxyphenazine (IV) *o*-ニトロアニソール 10 g, アニリン 10 g, 苛性カリ (粉末) 30 g を混じトルエン 150 cc を加え油浴中に 7 時間煮沸し、冷後濾過し濾液を減圧で留去、残渣を水蒸気蒸留して未反応物を除くと残液に結晶が析出する。これをベンゼンに溶かし希塩酸に移し、アンモニヤ水で中和すると粗結晶が析出する。精製にはベンゼン溶液としてアルミナのクロマトグラフを通す。始めに流出して来る部分は溶媒を留去し残渣をリグロインより再結晶、mp 175° の淡黄色板状晶 (少量) を得。別に製したフェナチン (mp 175°) と混融し融点降下せず。次ぎに流出する部分は溶媒を留去後、残渣をリグロインより再結晶し mp 170~171° の黄色板状晶 1.7 g (1-methoxyphenazine) を得。希塩酸に赤色に溶ける。C₁₃H₁₀ON₂ 計算値 N 13.33, 実験値 N 13.59.

1-Hydroxyphenazine (V) 1-methoxyphenazine (IV) 0.5 g を氷酢 5 cc に溶かしブrom水素酸 (48%) 10 cc を加え油浴中に 17 時間煮沸し、冷後水を加えてうすめ 10% 苛性ソーダでアルカリ性としベンゼンと振り未反応物を除き酢酸で中和し析出する沈澱をベンゼンにとり乾燥後蒸留する。残渣をリグロインより再結晶し橙黄色結晶 0.35 g を得。mp 156~157°。希塩酸に赤色、苛性アルカリに濃赤紫色に溶ける。C₁₂H₉ON₂ 計算値 N 14.28, 実験値 N 14.07.

2-Methoxyphenazine (XI) *p*-ニトロアニソール 10 g, アニリン 10 g, 粉末苛性カリ 30 g を混ぜ合せトルエン 150 cc を加え油浴中に 7 時間煮沸し冷後 (IV) の合成の場合と同様に処理し粗結晶を得、アルミナのクロマトグラフを通して精製し mp 123~124° の淡黄色針状品の球状に集まつた結晶 1.5 g を得。希塩酸に黄色に溶ける。C₁₃H₁₀ON₂ 計算値 N 13.33, 実験値 N 13.32.

2-Hydroxyphenazine (XII) 2-methoxyphenazine (XI) 0.5 g を氷酢 5 cc, ブrom水素酸 10 cc と 15 時間油浴中に煮沸、後常法に従い処理して mp 248~250° (decomp) の赤色針状晶 (希アルコールより再結晶) 0.3 g を得。この結晶は 70° に熱すると黄色に変化する。希塩酸に黄色、苛性アルカリに赤褐色に溶ける。C₁₂H₉ON₂ 計算値 N 14.28, 実験値 N 13.97.

***o*-アニシジンとニトロベンゼンの反応, 1-Methoxyphenazine (IV) と Phenazine mono-*N*-oxide (XIII) の生成** *o*-アニシジン 10 g, ニトロベンゼン 10 g, 粉末苛性カリ 30 g を混ぜ合せトルエン 150 cc

44 (1955)

を加え油浴中に 7 時間煮沸，冷後常法に従い処理し得られる粗結晶をベンゼンに溶かしアルミナのクロマトグラフにかけベンゼンで展開する．始めに流出する部分よりは少量の mp 175° の淡黄色板状品 (リグロインより再結) を得．フェナチンと混融して融点降下せず．次ぎに流出する部分よりは mp 170° の黄色板状品 (リグロインより再結) 0.5 g を得．希塩酸に赤色に溶け 1-methoxyphenazine (IV) に一致する．最後の部分よりは mp 221~222° (decomp) の黄色針状品 (リグロインより再結) 1.4 g を得．希塩酸に黄色に溶け phenazine mono-*N*-oxide (XIII) である． $C_{12}H_8ON_2$ 計算値 C 73.46, H 4.08, N 14.28, 実験値 C 73.37, H 4.23, N 14.01.

Phenazine mono-*N*-oxide (XIII) に対する無水酢酸の作用，フェナチンの生成 phenazine mono-*N*-oxide (XIII) 0.2 g を無水酢酸 5 cc と 1 時間半加熱し冷後水を加え析出する結晶を濾取しリグロインより再結品．淡黄色板状品．mp 174~175°．希塩酸に黄色に溶ける．フェナチン (mp 175°) と混融して融点降下せず．

***p*-アニシジンとニトロベンゼンの反応，2-Methoxyphenazine (XI) と 2-Methoxyphenazine mono-*N*-oxide (XIV) の生成** *p*-アニシジン 10 g, ニトロベンゼン 10 g, 苛性カリ 30 g を混ぜ合せトルエン 150 cc を加え油浴中に 7 時間煮沸し冷後常法に従い処理し粗結晶を得．これをベンゼンに溶かしアルミナのクロマトグラフにかけベンゼンで展開する．始めに流出する部分よりは mp 123~124° の淡黄色針状の集品 (リグロインより再結品) 0.4 g を得，2-methoxyphenazine (XI) に一致する．次に流出する部分より mp 175~176° の黄色針状品 (リグロインより再結品) 1.45 g を得．希塩酸に黄色に溶ける．2-methoxyphenazine mono-*N*-oxide (XIV) である． $C_{13}N_{10}O_2N_2$ 計算値 C 69.02, H 4.42, N 12.38, 実験値 C 69.06, H 4.58, N 12.30.

2-Methoxyphenazine mono-*N*-oxide (XIV) に対する無水酢酸の作用，2-Methoxyphenazine (XI) の生成 2-methoxyphenazine mono-*N*-oxide 0.5 g を無水酢酸 10 cc と 1 時間煮沸し冷後多量の水を加え析出する沈澱を濾取し再三リグロインより再結品し mp 122~124° の淡黄色針状の集品を得．2-methoxyphenazine (XI) と混融して融点降下せず．

Summary

By improving the Wohl-Aue method of synthesizing phenazines, *o*- or *p*-nitroanisole and aniline were reacted with potassium hydroxide in toluene solution by which 1-methoxy- or 2-methoxy-phenazine was prepared, demethylation of which yielded 1-hydroxy- or 2-hydroxy-phenazine. To reverse the nitro and amino groups, *o*- or *p*-anisidine was reacted with nitrobenzene by which, besides the objective compounds, phenazine *N*-monoxide in which the methoxyl group had disappeared was obtained from the ortho compound, and 2-methoxyphenazine *N*-monoxide in the case of para compound.