

Title	フェナチンの研究(第5報) : Iodinin異性体の合成(2). 1, 7-Dihydroxyphenazine Di-N-oxideの合成
Sub Title	Studies on phenazines. V. : synthesis of iodinin isomers. (2). synthesis of 1,7-dihydroxyphenazine Di-N-oxide.
Author	吉岡, 一郎(Yoshioka, Ichiro)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1956
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.2 (1956.) ,p.52- 57
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000002-0052

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.

色消失黄色となる。水洗後塩化カルシウムで乾燥， CHCl_3 減圧留去，赤黄色の残留液を未精製のまま 1.7 g のチオ尿素を加え 80° 1 時間加熱以下 Fig. 1 (XII) と同様操作，褐色粘稠物質を微量に得，ジアゾ呈色反応陽性，ピクレートをつくるが微量で精製し得ず。

Summary

The reaction of 2-acetamino-4-methyl-5-bromothiazole (I) and sodium butoxide failed to give the objective 2-acetamino-4-methyl-5-butoxythiazole (II) under the various conditions tested and only a substance of unknown structure, melting at over 350° , was obtained. Bromination of butoxyacetone (V) followed by reaction with thiourea gave a minute amount of 2-aminothiazole derivative whose acetate melted at $116\sim 117^\circ$. The isomer of (II), i. e. 2-acetamino-4-butoxymethylthiazole (XIII) was obtained by the acetylation of 2-amino-4-butoxymethylthiazole (XII), formed in a good yield by the condensation of thiourea and 1-butoxy-3-chloro-2-propanone (XI) obtained by the hydrochloric acid decomposition of the diazoketone (X). Attempted preparation of 2-amino-5-butoxythiazole [Fig. 2, (III)] by the bromination of butoxy-acetaldehyde diethyl acetal (I) followed by condensation with thiourea failed to provide a crystalline product, although the formation of 2-aminothiazole derivatives was proved by the diazo color reaction. The antibacterial activity of the thiazole derivatives thereby prepared are shown in Table I, and the ultraviolet absorption maxima of the thiazole derivatives reported in the present and the preceding papers are shown in Table II.

フェナチンの研究 (第5報)¹⁾

Iodinin 異性体の合成 (2). 1,7-Dihydroxyphenazine Di-N-oxide の合成*

吉岡一郎

Itiro YOSIOKA : Studies on Phenazines. V. Synthesis of Iodinin Isomers. (2).

Synthesis of 1,7-Dihydroxyphenazine Di-N-oxide.

前報^{1,2)} で Iodinin とその二つの異性体である 1,8-及び 2,7-dihydroxyphenazine di-N-oxide の合成を報告したが今回は他の異性体の 1,7-dihydroxyphenazine di-N-oxide の合成を報告する。

はじめに di-N-oxide の原料である dihydroxyphenazine の合成について述べる。

Wohl-Aue 反応の変法により o-トロアニソールと m-アニジンとを苛性カリの存在で縮合

* Pharm. Bull. 2 卷 1 号に発表。

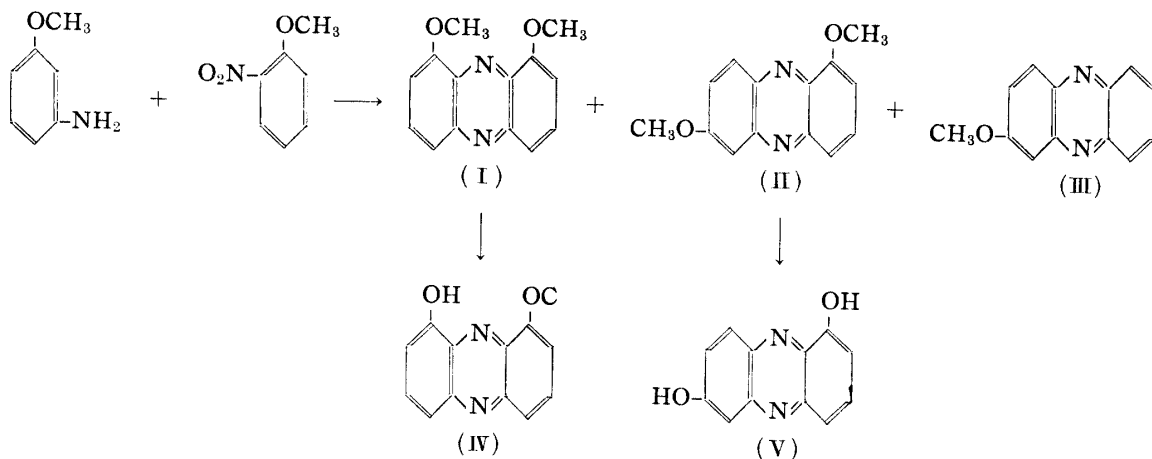
1) 第 4 報 : Pharm. Bull. 1, 66(1953).

2) I. Yosioka, Y. Kidani : J. Pharm. Soc. Japan 72, 1128(1952).

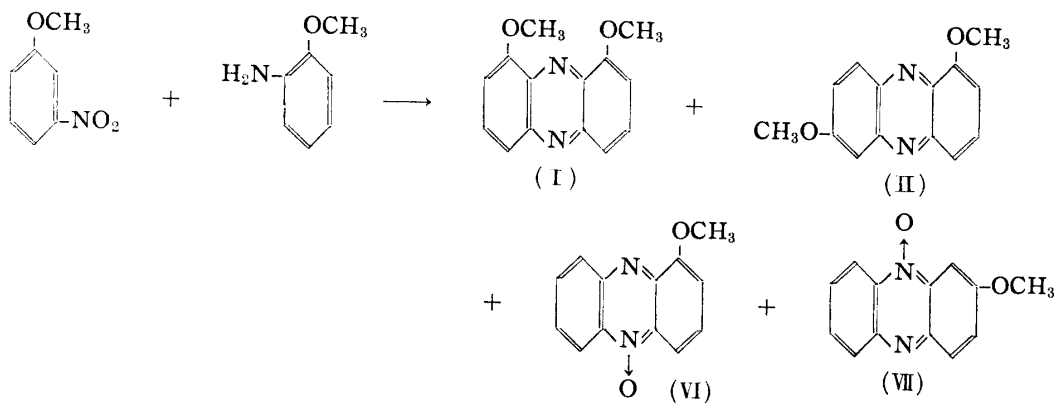
した。この反応では 1,9- 及び 1,7-dimethoxyphenazine が得られるはずであるがアルミナのクロマトグラフィーにかけると mp 254°, 176° 及び少量の mp 122° の結晶に分離された。

mp 254° の結晶はその性質及び分析値が前に Clemo, Dalglish³⁾ の合成した 1,9-dimethoxyphenazine (I) と一致する。したがって mp 176° の結晶は 1,7-dimethoxyphenazine (II)⁴⁾ でなければならない。mp 122° の結晶は混融により 2-methoxyphenazine (III) であることを決定した。

(I) 及び (II) は氷酢中で臭化水素酸により脱メチル化してそれぞれ 1,9-(IV) 及び 1,7-dihydroxyphenazine (V) を得た。



ニトロ基とアミノ基を逆にして、即ち m-ニトロアニソールと o-アニシジンを苛性カリで縮合すると 1,9- 及び 1,7-dimethoxyphenazine と少量の 1-methoxyphenazine 5-N-oxide (VI) 及び 2-methoxyphenazine 10-N-oxide (VII) が得られるが収率は悪い。

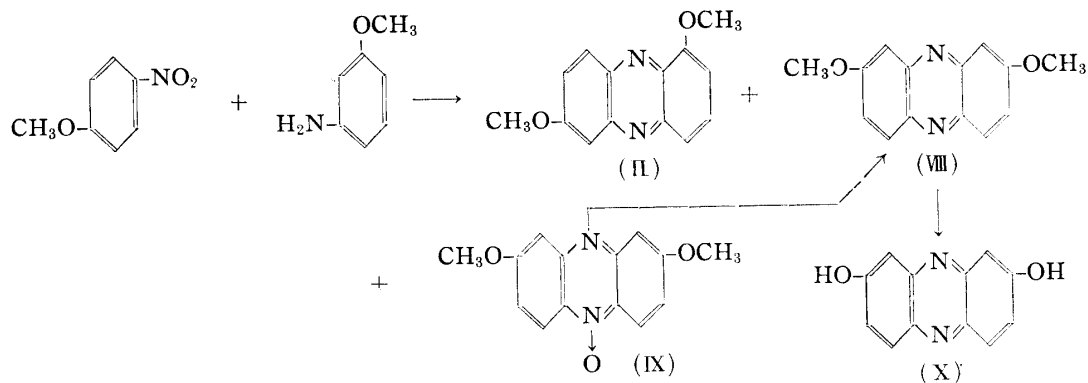


2,8- 及び 1,7-dimethoxyphenazine を得るために p-ニトロアニソールと m-アニシジンを同じ方法で縮合した。反応成績体をアルミナのクロマトグラフィーで精製すると mp 176°, 161°, 229° の 3 部分に分離し得た。この中で mp 176° のものは 1,7-dimethoxyphenazine と混融により決定した。それ故他の mp 161° の dimethoxyphenazine は 2,8-異性体 (VIII) でだけ

3) G. R. Clemo, A. F. Dalglish: J. Chem. Soc. 1950, 1481.

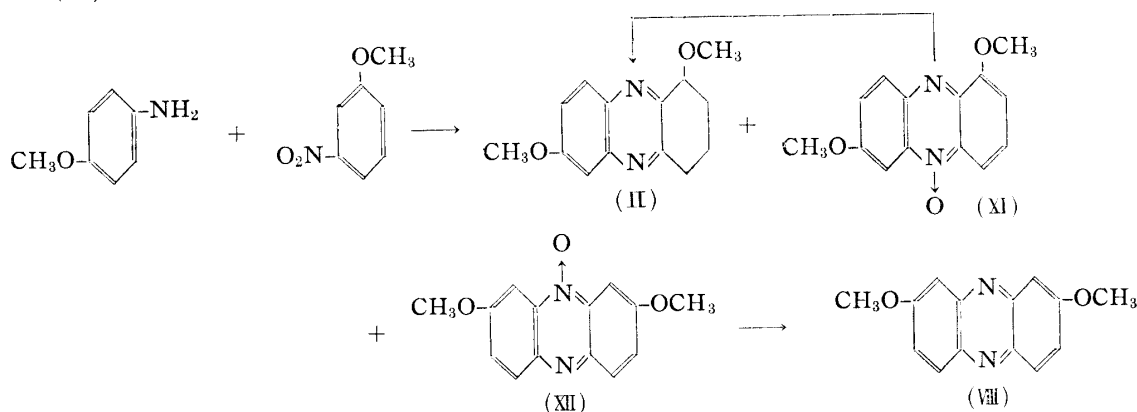
4) 最近 A. I. Kiprianov, S. B. Serebryani (C. A. 46, 4010(1952)) は同様の反応で 1,9-(mp 260°) 及び 1,7-dimethoxyphenazine (mp 174°) を得ている。

ればならない。mp 229° の結晶は無水酢酸と加熱すると (VIII) を得るので 2,8-dimethoxyphenazine 5-N-oxide (IX) である。



(VIII) を氷酢酸中で臭化水素酸と加熱すると 2,8-dihydroxyphenazine (X) が得られる。

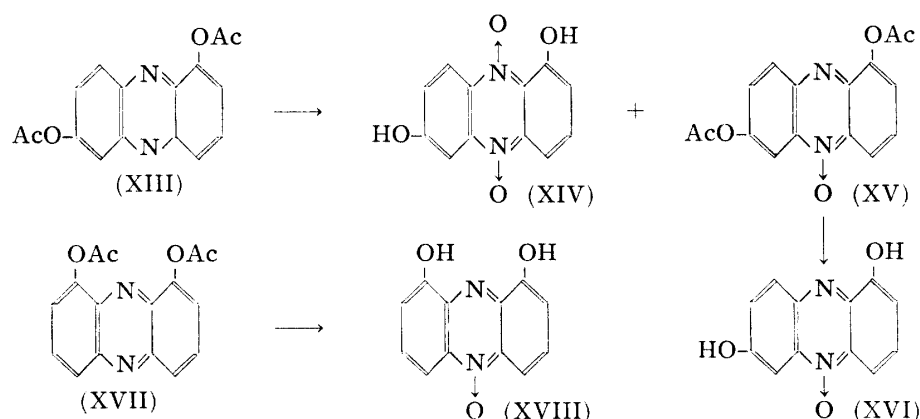
m-ニトロアニソールと p-アニジンを縮合すると、1,7-dimethoxyphenazine (II) と他に 2 種の mp 211° と 216° の mono-N-oxide が得られる。この両者を無水酢酸と加熱すると 211° のものからは 1,7-dimethoxyphenazine, 216° よりは 2,8-異性体を得られるので元の結晶はそれぞれ 1,7-dimethoxyphenazine 5-N-oxide (XI) 及び 2,8-dimethoxyphenazine 10-N-oxide (XII) である。



3つの dihydroxyphenazine の N-oxide 化は前に報告した方法^{1,2)}で行った。アセチル化した (XIII) をベンゼンに溶解し無水酢酸の存在で H₂O₂ で酸化するとアセチル基は反応中に鹼化され 1,7-dihydroxyphenazine di-N-oxide (XIV) が紫赤色の mp 300° 以上の結晶として得られた。同時に中間体の diacetyl-mono-N-oxide (XV) も得られた。(XV) を鹼化すると 1,7-dihydroxyphenazine mono-N-oxide (XVI) となる。これは橙色結晶で mp 310° (分解) である。

1,9-Diacetoxypheazine (XVII) を酸化すると赤色の結晶が溶媒から析出して反応はそれ以上進まない。この結晶は 1,9-dihydroxyphenazine mono-N-oxide で di-N-oxide は得られなかつた。

2,8-Diacetoxypheazine を同様に酸化するとアルカリ可溶部よりは結晶が得られないがアルカリ不溶部より mp 195-197° の橙赤色柱状晶が得られる。この結晶は鹼化すると mp 310°



以上の濃橙赤色結晶に変化するがその分析値は 2,8-dihydroxyphenazine di-N-oxide にも mono-N-oxide にも一致しない。この物質の極大吸収は 406 m μ であるがその構造は将来に保留する。

1,7-dihydroxyphenazine di-N-oxide の極大吸収は 412 m μ と 510 m μ で 1,9-mono-N-oxide は 470 m μ と 520 m μ (いずれもイソプロパノール溶液) である。

元素分析を施行された木村, 山本両氏, 吸収スペクトルを測定された高橋氏に感謝する。

実 験 の 部

o-ニトロアニソールと m-アニシジンの縮合 o-ニトロアニソール (7 g) m-アニシジン (7 g) 及び粉末苛性カリ (20 g) をトルエン (110 cc) 溶液中で 7 時間煮沸し, 後トルエンを沝過し, 沝液を水蒸気蒸留する。残液より析出する粗結晶を数回塩酸 (1:1) で抽出し, これをアンモニア水で中和し析出する結晶を沝過, 乾燥後クロロホルムに溶かしアルミナ層を通す。流出液を蒸発し残渣を 2 回ベンゼンより再結晶すると 1,9-dimethoxyphenazine (I) は黄金色針状品, mp 254 $^{\circ}$ として得られる。C₁₄H₁₂O₂N₂ 計算値 N 11.66, 実験値 N 11.89。ベンゼン母液はアルミナのクロマトグラフィーを行いベンゼンで展開した。その結果は Table I に示してある。

Table I

流 出 液	(1) mp 118~120 $^{\circ}$	流 出 液	(5) mp 165~170 $^{\circ}$
〃	(2) mp 132~148 $^{\circ}$	〃	(6) mp 166~172 $^{\circ}$
〃	(3) mp 156~164 $^{\circ}$	〃	(7) mp 246~249 $^{\circ}$
〃	(4) mp 165~168 $^{\circ}$		

流出液 (1) よりは mp 122 $^{\circ}$ (リグロイン) の黄色針状品を得, 2-methoxyphenazine (III) であることを混融により決定した。(4)(5)(6) は mp 175~176 $^{\circ}$ (リグロイン) の 1,7-dimethoxyphenazine (II) である。C₁₄H₁₂O₂N₂ 計算値 C 70.00, H 5.00, N 11.66, 実験値 C 69.84, H 4.86, N 11.73。(7) よりは黄金色針状, mp 254 $^{\circ}$ (ベンゼン) の 1,9-dimethoxyphenazine (I) を得た。(2)(3) よりは再クロマトにより (II) を得た。収量は (I) 0.6 g, (II) 0.5 g である。

1,9-Dihydroxyphenazine (IV) (I) 0.5 g を臭化水素酸 7 cc, 氷酢 7 cc と 17 時間煮沸した後苛性ソーダ液でアルカリ性とする。これを沝過し沝液を酢酸で中和し析出する沈澱をとりベンゼンより再結晶する。橙赤色柱状の mp 295 $^{\circ}$ (分解)⁵⁾ の結晶 0.4 g を得た。C₁₂H₈O₂N₂ 計算値 N 13.20, 実験値 N 13.49。

5) S. B. Serebryani は最近 1,9- 及び 1,7-dihydroxyphenazine とその acetate の合成を報告している。1,9- の mp 296~297 $^{\circ}$, 17- mp 305~306 $^{\circ}$, 1,9-diacetate mp 257~258 $^{\circ}$, 1,7-diacetate mp 148~149 $^{\circ}$ と報じている。

1,9-Diacetoxypheazine (XVII) (IV) 0.2 g を無水酢酸(4 cc) 酢酸ソーダ(0.3 g) でアセチル化した。mp 256~257⁽⁵⁾ の黄色板状品(ベンゼン)を得た。C₁₆H₁₂O₄N₂ 計算値 C 64.86, H 4.05, N 9.50, 実験値 C 65.11, H 3.77, N 9.08.

1,7-Dihydroxyphenazine (V) (II) 0.5 g を臭化水素酸(20 cc) 及び氷酢(10 cc) で脱メチルする。mp 320⁽⁵⁾ (分解) の褐色針状品として得られた。収量 0.3 g. C₁₂H₈O₂N₂ 計算値 C 67.92, H 3.77, N 13.20, 実験値 C 67.86, H 3.92, N 12.64.

1,7-Diacetoxypheazine (XIII) (V) 0.3 g を無水酢酸(5 cc), 酢酸ソーダ(0.4 g) でアセチル化する。黄白色針状品(リグロイン) mp 152~153⁽⁵⁾. C₁₆H₁₂O₄N₂ 計算値 C 64.86, H 4.05, N 9.05, 実験値 C 65.09, H 4.07, N 9.55.

m-ニトロアニソールと o-アニシジンの縮合 m-ニトロアニソール(10 g), o-アニシジン(10 g), 粉末苛性カリ(30 g) の混合物をトルエン(150 cc) 中で7時間煮沸する。反応後常法に従い処理し得られた粗結晶をアルミナで精製する。最初の流出液よりは黄色針状品(リグロイン) mp 176⁽⁵⁾ の 1,7-dimethoxyphenazine 0.3 g を得た。次の部分よりは mp 254⁽⁵⁾ (ベンゼン) の黄色針状の 1,9-dimethoxyphenazine 0.3 g を得た。最後の流出液よりは少量の mp 204⁽⁵⁾ と mp 176⁽⁵⁾ の黄色結晶が得られるが前者は 1-methoxyphenazine 5-N-oxide (VI) と混融して融点降下をしない。後者は混融により 2-methoxyphenazine 10-N-oxide (VII) であることを決定した。

p-ニトロアニソールと m-アニシジンの縮合 p-ニトロアニソール(9.5 g), m-アニシジン(8 g), 粉末苛性カリ(30 g) の混合物をトルエン(140 cc) と6時間煮沸し常法にしたがい粗結晶を得、これをベンゼンに溶かしアルミナのクロマトグラフィーで精製した。その経過は Table II に示してある。

Table II

流出液	(1) mp 158~161 ⁽⁵⁾	流出液	(5) mp 169~173 ⁽⁵⁾
"	(2) mp 144~150 ⁽⁵⁾	"	(6) mp 180~190 ⁽⁵⁾
"	(3) mp 135~150 ⁽⁵⁾	"	(7) mp 227 ⁽⁵⁾
"	(4) mp 152~162 ⁽⁵⁾		

流出液(1)よりは mp 161⁽⁵⁾ の黄色針状の 2,8-dimethoxyphenazine (VIII) (リグロイン) を得た。C₁₄H₁₂O₂N₂ 計算値 C 70.00, H 5.00, N 11.68, 実験値 C 69.73, H 4.73, N 11.46. (5) よりは mp 175~176⁽⁵⁾ の黄色針状品(リグロイン)を得、これは 1,7-dimethoxyphenazine (II) に一致した。(7) よりは mp 227⁽⁵⁾ の黄色針状品(ベンゼン)を得たがこれは 2,8-dimethoxyphenazine 5-N-oxide (IX) であろうと思われる。C₁₄H₁₂O₃N₂ 計算値 C 65.62, H 4.68, N 10.93, 実験値 C 65.61, H 4.57, N 10.63. (2)(3)(4) は再クロマトにより (VIII) と (II) に分離し、(6) も同様に (II) と (IX) に分離した。収量 (II) 0.8 g, (VIII) 0.4 g, (IX) 0.2 g であつた。

2,8-Dimethoxyphenazine 5-N-oxide の脱酸素 N-oxide (mp 227⁽⁵⁾) (0.15 g) を無水酢酸(2 cc) と1時間煮沸し反応液を水に注入する。析出物をベンゼンで抽出しアルミナで精製。mp 161⁽⁵⁾ の黄色針状品を得、2,8-dimethoxyphenazine と一致した。

m-ニトロアニソールと p-アニシジンの縮合 m-ニトロアニソール(10 g), p-アニシジン(10 g), 粉末苛性カリ(30 g) をトルエン(150 cc) 中で6時間煮沸し反応後濾過する。濾液より析出する結晶をベンゼンより再結晶すると 0.4 g の黄色針晶(mp 211⁽⁵⁾) として 1,7-dimethoxyphenazine 5-N-oxide (XI) が得られる。C₁₄H₁₂O₃N₂ 計算値 C 65.62, H 4.68, N 10.93, 実験値 C 65.42, H 4.91, N 10.77.

トルエン母液は常法により処理し、粗結晶をアルミナで分離精製し最初の流出分より mp 175~176⁽⁵⁾ の 1,7-dimethoxyphenazine (II) を得た。然しその他の混合物は分離困難で少量の mp 211⁽⁵⁾ と mp 216⁽⁵⁾ の

結晶を得たにすぎない。大部分は混合物のまま無水酢酸で脱酸素して後 1,7- 及び 2,8-dimethoxyphenazine として分離した。mp 216° の物質は 2,8-dimethoxyphenazine 5-N-oxide (mp 229°) の異性体で 10-N-oxide (XII) と思われる。C₁₄H₁₂O₃N₂ 計算値 C 65.62, H 4.68, N 10.93, 実験値 C 65.71, H 4.82, N 10.67.

1,7-Dimethoxyphenazine 5-N-oxide (XI) の脱酸素 5-N-oxide (mp 211°) 0.1 g を無水酢酸と 1 時間煮沸, 生成物をアルミナで精製して mp 176° (1,7-dimethoxyphenazine) の黄色針状晶を得た。

2,8-Dimethoxyphenazine 10-N-oxide (XII) の脱酸素 mono-N-oxide (mp 216°) 0.1 g を無水酢酸 (2 cc) と 2 時間加熱し mp 161° の黄色針状晶 (リグロイン) を得た。(VIII) と混融して融点降下しない。

2,8-Dihydroxyphenazine (X) (VIII) 0.3 g を臭化水素酸 (12 cc), 氷酢 (6 cc) と 17 時間加熱して脱メチルする。黄褐色結晶, mp 320° 以上(希エタノール) 0.1 g を得た。C₁₂H₈O₂N₂ 計算値 C 67.92, H 3.77, N 13.21, 実験値 C 68.15, H 4.02, N 13.02.

2,8-Diacetoxyphenazine (X) 0.2 g を常法にしたがいアセチル化する。うすい褐色板状晶, mp 225~227° (ベンゼン) 0.2 g を得た。C₁₆H₁₂O₄N₂ 計算値 C 64.86, H 4.05, N 9.50, 実験値 C 65.18, H 3.93, N 9.33.

1,7-Diacetoxyphenazine の N-oxide 化 1,7-Diacetoxyphenazine 0.3 g をベンゼン 100 cc に溶かし無水酢酸 3 cc, 30% H₂O₂ 3.5 cc を加え水浴上に 12 時間加熱する。後反応液を水洗し, 次に 10% NaOH で抽出し, これを氷酢で中和すると沈澱が析出する。これを大量のクロロホルムで再結晶すると mp 300° 以上 (260° で黒変) の紫紅色針状晶 0.1 g を得る。苛性ソーダ液に暗緑色に溶解する。C₁₂H₈O₄N₂ 計算値 C 59.01, H 3.27, N 11.11, 実験値 C 59.26, H 3.32, N 11.23.

di-N-oxide を抽出した後のベンゼン溶液は蒸発し残渣をリグロインより再結晶すると mp 177~178° の黄金色針状の 1,7-diacetoxyphenazine 5-N-oxide (XV) を得る。C₁₆H₁₂O₅N₂ 計算値 C 61.53, H 3.84, N 8.97, 実験値 C 61.30, H 3.84, N 8.73.

1,7-Dihydroxyphenazine 5-N-oxide (XVI) (XV) を苛性ソーダ液で鹼化し橙黄色針状晶 (クロロホルム), mp 310° (分解) として得られる。C₁₂H₈O₃N₂ 計算値 C 63.15, H 3.50, N 12.28, 実験値 C 62.88, H 3.73, N 12.00.

1,9-Diacetoxyphenazine の N-oxide 化 (XVII) 0.35 g をベンゼン 150 cc に溶かし無水酢酸 3 cc, 30% H₂O₂ 5 cc を加え水浴上に 10 時間加熱する。赤色結晶が徐々に析出する。これを濾過し大量のクロロホルムから再結晶すると赤色板状晶として 1,9-dihydroxy 5-N-oxide (XVIII) が得られる。mp 258° (分解)。ベンゼン母液より少量の (XVIII) が得られる。mono-N-oxide はアルカリに紫色に溶解する。C₁₂H₈O₃N₂ 計算値 C 63.15, H 3.50, N 12.28, 実験値 C 63.00, H 3.54, N 11.96.

2,8-Diacetoxyphenazine の N-oxide 化 2,8-Diacetoxyphenazine (0.2 g) を常法にしたがい酸化したが N-oxide は得られなかつた。

Summary

1,7-, 1,9-, and 2,8-dihydroxyphenazines were synthesized by the improved Wohl-Aue method. From 1,7-dihydroxyphenazine, 1,7-dihydroxyphenazine di-N-oxide was obtained by oxidation with hydrogen peroxide and acetic anhydride in benzene solution.

In the case of the 1,9-isomer, only its mono-N-oxide was obtained by the same oxidation condition employed for the 1,7-isomer.

The oxidation product of 2,8-dihydroxyphenazine, however, agreed neither with the di-N-oxide nor with mono-N-oxide.