

培養時間の延長, アミノ酸の添加によっても増殖は認められなかった事実とも一致し, *Leuc. mesenteroides* においても, これらアミノ酸の利用を thiazolylalanine が非特異的に阻害するものと考えられる。

thiazole 核は imidazole 核とも isosteric であり, (I), (II) はヒスチジンとの拮抗も考えられるので同様の実験条件で調べたが, 特にその作用は認められなかった。Jones<sup>16)</sup>らは 2-aminoethyl-, 4-aminoethylthiazole にもヒスタミンとの拮抗は認められないことを報告している。

この実験をすすめるにあたり御激励いただいた宮道学長に深謝する。また培地の調製にはエーザイ研究所長横山復次博士の御好意によるところが多い, 感謝の意を表する。

## 文 献

- 1) B. E. Volcani, S. Sicher, N. Lichtenstein: J. Biol. Chem., **192**, 543 (1951).
- 2) E. D. Bergmann, S. Sicher, B. E. Volcani: Biochem. J. (London), **54**, 1 (1953).
- 3) H. K. Mitchell, C. Niemann: J. Am. Chem. Soc., **69**, 1232 (1947).
- 4) D. E. Atkinson, S. Melvin, S. W. Fox: Arch. Biochem. Biophys., **31**, 205 (1951).
- 5) J. H. Burckhalter, V. C. Stephens: J. Am. Chem. Soc., **73**, 56 (1951).
- 6) E. Beerstecher, Jr., W. Shive: J. Biol. Chem., **167**, 49 (1947).
- 7) H. Kihara, E. E. Snell: J. Biol. Chem., **212**, 83 (1955).
- 8) K. Dittmer: J. Am. Chem. Soc., **71**, 1205 (1949).
- 9) D. A. Clark, K. Dittmer: J. Biol. Chem., **173**, 313 (1948).
- 10) W. Herz, K. Dittmer, S. J. Cristol: J. Am. Chem. Soc., **70**, 504 (1948).
- 11) D. F. Elliott, A. T. Fuller, C. R. Harington: J. Chem. Soc., **1948**, 85.
- 12) E. M. Lansford, Jr., W. Shive: Arch. Biochem. Biophys., **38**, 347 (1952).
- 13) 奥田, 黒宮: 薬誌, **77**, 448 (1957).
- 14) R. G. Jones, E. C. Kornfeld, K. C. McLaughlin: J. Am. Chem. Soc., **72**, 4526 (1950).
- 15) 奥田, 北村: 日本薬学会東海支部例会 (1957年1月) にて発表。
- 16) R. G. Jones, H. M. Lee: J. Pharmacol. Expt., **95**, 71 (1949).

伊藤一男, 花井一彦, 大野 亘, 大屋紀義: 2-ニトロフェニル酢酸類の合成研究  
2-Nitro-4-methoxy-, および 2-Nitro-4-benzyloxyphenylacetic  
Acid の合成. Reissert 反応の検討

Kazuo Ito, Kazuhiko Hanai, Wataru Ōno and Noriyoshi Ōya:  
Studies on the Syntheses of 2-Nitrophenylacetic Acid Derivatives. Syntheses  
of 2-Nitro-4-methoxy-, and 2-Nitro-4-benzyloxyphenylacetic  
Acid. Investigations of so-called Reissert Reaction.

As the synthetic intermediates of the alkaloids of aporphine-type, 2-nitro-4-methoxyphenylacetic acid (VII), 2-nitro-4-benzyloxyphenylacetic acid (XI) and their methyl esters (VIII), (XII) were synthesized. In order to enhance the yields of these compounds reacti-



ジメチル硫酸でメチル化すれば 3-nitro-4-methylanisol (V) を生ずる.

さらに (V) 物質をアルカリ金属アルコラート存在の下にシュウ酸ジエチルと縮合せしめて 2-nitro-4-methoxyphenylpyruvic acid (VI) を得, これを単離することなくそのまま過酸化水素で処理すればフェニル酢酸 (VII) が生成するのであるが, この場合 Schlittler, 貴志, 岸<sup>2)</sup> は K-アルコラートを, Kermack, Perkin, Robinson, Reissert<sup>1)</sup> は Na-アルコラートを<sup>4)</sup> 使用し, また貴志ら<sup>3)</sup> はアルコラートを無水エーテルに溶解して反応を行なっている.

著者らは実験の部に記載するごとく種々の反応条件を用いて本縮合反応を詳細に吟味し, その結果得られたデータを Table 1. に表示する.

Table 1

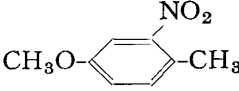
	COOEt   COOEt	Na or K	EtOH	Absolute ether	Reaction time	Yield of (VII)	
(V) (g)	(g)	(g)	(g)	(cc)		(g)	
Kermack, Perkin, Robinson method	1.0	1.8	Na 0.5	5.5 g		3days	0
	2.0	3.5	Na 1.1	11.0 g		3days	0.15
Schlittler method	2.0	3.0	K 1.9	13.0 g		4days	0
	2.0	3.5	K 1.9	17.0 g		4days	0
	2.0	3.0	K 3.7	13.0 g		3days	0
	1.0	1.4	K 0.3	1.0 g	23.0	24hrs	0.35
Kishi, Kishi method	2.0	2.7	K 0.7	6.0cc	20.0	14.5hrs	0.8
	5.2	7.0	K 1.7	10.0cc	25.0	30hrs	4.2
	15.0	22.0	K 5.2	30.0cc	40.0	30hrs	15.0

Table 1. から明らかのように 3-nitro-4-methylanisol (V) について Reissert 反応を行なう場合, Kermack, Perkin, Robinson 法および Schlittler 法による K-アルコラート使用のみの場合は反応は全く進行せず, 貴志, 岸が行なった K-アルコラートをエーテル溶媒存在下に使用したときのみ反応が進行して高収量に目的物が得られることが判明した. またエーテルを溶媒として使用しても金属カリウムの代りにナトリウムを用いるときはその収率を著しく低下させる. ここに得られた酸 (VII) をジアゾメタンでメチルすれば mp. 58~60° のメチルエステル (VIII) が生成する.

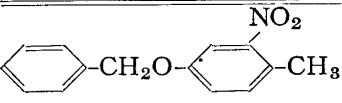
ついで著者らは 2-nitro-*p*-cresol (III) を中沢, 宮田の方法<sup>6)</sup> に従って dimethylformamide 溶媒中, 塩化ベンジルおよび無水炭酸カリと加熱してそのベンジルエーテル (IX) を高収率に得, さらに (IX) 物質についても同様, Reissert 反応の反応条件を吟味した.

Table 2. に示すようにこの場合はアルコラートを無水エーテルに溶解して行なう方法 (貴志, 岸法) では全然反応は進まず, むしろ Na-アルコラートを使用する方法 (Kermack, Perkin, Robinson 法) に従えば反応はよく進行することを知った. 以上の如く (IX) 物質を Reissert 反応に付せば mp. 153~154° の 2-nitro-4-benzyloxyphenylacetic acid (XI) が得られ, これをジアゾメタンでメチル化して mp. 98~99° のエステル (XII) を得るが, 両物質ともにその元素分析値はそれぞれ目的物によく一致した.

以上得られた実験結果を総合すると本 Reissert 反応はその使用する原料物質, 試薬, 溶媒効果および反応時

6) 中沢, 宮田: 薬誌 **32**, 927 (1962).

Table 2.

 (IX)	(g)	COOEt   COOEt (g)	Na or K		EtOH (g)	Absolute ether (cc)	Reaction time (day)	Yield of (XI) (g)
			(g)	(g)				
Kermack, Perkin, Robinson method	1.0	1.2	Na	0.4	3.7		2	0.5
	2.1	2.3	Na	0.7	7.4		3	1.1
	4.9	5.8	Na	1.8	18.4		2	5.2
	11.0	18.0	Na	4.3	45.0		2	9.25
Kishi, Kishi method	0.6	0.4	K	0.08	2.5	7.0	1	0
	0.5	0.4	Na	0.05	2.0	7.0	1	0

間など種々の条件の差異により、その成績体の収量は極めてまちまちであって反応の再現性に乏しく、いずれの場合にも当てはまる最適の反応条件を究明、発見することは困難である

本研究実施にあたり御鞭撻いただいた本学宮道悦男学長に謹謝する。また元素分析は本学精密機械室増田京子嬢により実施されたものであり併せて謝意を表する。

### 実 験 の 部

***p*-Tolyl carbonate (II)** 内容1Lの3頸フラスコに*p*-クレゾール (I) 70gをとりNaOH 29.4gを350ccの水に溶解した液を加えてよく混和し、内液を40~50°に保ちつつ激しく攪拌しながらホスゲンのベンゼン溶液(約20%)を1時間費して滴下する。滴下時、発熱して2~3°温度の上昇をみる。滴下後さらに43°にて約1時間攪拌を続行し、反応終了後、反応液は2層(ベンゼン層+水層)に分れるので、ベンゼン層を分取し、これを2% NaOHで振って原料の*p*-クレゾールを十分に除去し、さらに水洗後、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥、ベンゼンを減圧で留去すると*p*-tolyl carbonate (II)の無色柱状結晶を得。収量58.0g, mp.107~109°(文献: mp.113°)<sup>5)</sup>

本物質は極めて刺戟臭あり、催涙性を有し、咽喉粘膜を刺戟すること甚だしく健康に害をおよぼすので、精製することなく直ちにつぎの反応段階に進んだ。

**2-Nitro-*p*-cresol (III)** 文献記載の方法<sup>2)5)</sup>に従って*p*-tolyl carbonate (II) 6.0gを12~15°でHNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>混液を用いてニトロ化し、得られた成績体を10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液で分解して2-nitro-*p*-cresol (III)および3-nitro-*p*-cresol (IV)の混合物を得、塩酸で酸性にした後水蒸気蒸留に付すると3-ニトロ体(IV)のみが留出し、2-ニトロ体(III)は留出しないで残留する。残留物をベンゼンで抽出、ベンゼン抽出液を活性炭処理した後、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥、ベンゼンを減圧下に留去して2-nitro-*p*-cresol (III)の黄色柱状結晶を得た。収量6.0g, mp.75~76°(文献: mp.76~77°)<sup>5)</sup>

**3-Nitro-4-methylanisol (V)** 粗製の2-nitro-*p*-cresol(III) 10gをトルエン20ccに溶解し、これにMe<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 9.2cc, 無水Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>8.3gを加え、攪拌しつつ油浴中で110~120°に保ちながら4時間攪拌を続けてメチル化を行なう。反応終了後、水蒸気蒸留し、ついでエーテル抽出を行ない、溶媒を留去して淡黄色油状の(V)物質を得た。収量5.6g, bp<sub>18</sub>142~143°(文献: bp<sub>11</sub>131°)<sup>2)</sup>

**3-Nitro-4-methylanisol (V) と Diethyl oxalate の縮合反応 (2-Nitro-4-methoxyphenylacetic acid (VII) の生成)** (i) K-アルコラートのみ存在させる場合 (Schlittler法). 無水EtOH 13gに金属K1.9gを加えてK-アルコラートを作り、氷冷しつつシュウ酸ジエチル3.0gを加えると直ちに白色ゲル状沈澱を生ずる。-5°に冷却し、これに3-nitro-4-methylanisol (V) 2gを少しずつ加えると内容物は淡黄色となる。これを電

電気定温器中で 40° 付近に約 4 日間保温放置しても内容物は何らの変化もなく, 全く反応は進行しない。(2-nitro-4-methoxyphenylpyruvic acid (VI) が生成すれば反応内容物はその K 塩特有の暗赤色を呈するはずである)。

(ii) K-アルコラート存在下, 無水エーテルを溶媒として使用する場合 (貴志, 岸法) 無水 EtOH 10cc に金属 K 1.7 g を氷冷しながら少量ずつ加えると EtOK の無色結晶を析出するが, これに無水エーテル 25cc を加えて振盪すると無色透明溶液となる。この溶液へ冷却下にシュウ酸ジエチル 3.0 g を徐々に加えてよく振盪すると淡黄色透明溶液を得, ついでこの溶液を冷却しつつこれに (V) 物質 5.2 g を少量宛徐々に加えると内容液は橙赤色から赤色に変わり, 終りには暗赤色溶液 ((VI) 物質 K 塩の生成を示す) となる。この反応内容物を電気定温器 (37°) 中に一昼夜放置する。反応終了後, 暗赤色の内容物は一部固化する。

つぎにこれに氷片数個を投入し, 濃塩酸を滴下して酸性にすると内容物の暗赤色は消失して橙黄色油状の 2-nitro-4-methoxyphenylpyruvic acid (VI) を析出する。そのまま減圧下, 35~40° でエーテルおよび EtOH を留去した後の残留物をエーテルで 2 回抽出し, エーテル抽出液を合し, これを 2% NaOH と振って (VI) 物質を Na 塩として再びアルカリ液に転溶し, 暗赤色のアルカリ溶液を氷水で冷却しつつ 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 水を滴下すると CO<sub>2</sub> ガスを発生し, 暫時の後, 暗赤色は消失して橙色となる。ここに得られた 2-nitro-4-methoxyphenylacetic acid (VII) の Na 塩水溶液を塩酸にて酸性にすると (VII) 物質の橙黄色油状物が析出し, 暫時の後に固化して黄色針状結晶となる。吸濾, 水洗。収量 4.2 g, CHCl<sub>3</sub>+Me<sub>2</sub>CO から再結晶, 黄色板柱状結晶。mp. 158~159°。  
(文献: mp. 157~158°<sup>1)2)</sup>。C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>5</sub>N 計算値 C 51.19, H 4.30; 実験値 C 51.47, H 4.44。

**Methyl 2-Nitro-4-methoxyphenylacetate (VIII)** 2-nitro-4-methoxyphenylacetic acid (VII) 0.8 g を MeOH に溶解し, これに nitrosomethylurea 2.0 g より発生させたジアゾメタンのエーテル溶液を加えて一昼夜放置し, ついで溶媒を留去し, 残留物をベンゼンに溶かし, これを 1% NaOH で洗浄, 無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥後, ベンゼンを留去するに赤褐色の結晶 (VIII) を残留。収量 0.64 g。EtOH から再結晶。黄色板状結晶。mp. 58~59°。C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub>N 計算値 C 53.33, H 4.92; 実験値 C 53.53, H 5.02。

**Benzyl 2-nitro-*p*-cresyl ether (IX)** 内容 100cc の丸底フラスコ中に 2-nitro-*p*-cresol (III) 5.0 g, 塩化ベンジル 4.5 g, 無水 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2.95 g および dimethylformamide 20cc を加えて混和し, ガラス管を付けて油浴中, 浴温 160~165° に加熱すれば初め CO<sub>2</sub> ガスを発生しながら激しく反応するが 10 分後に反応は緩和になる。2 時間, 160~165° に煮沸して反応を終了。冷後, 水を加えて無機物を溶解させると赤褐色油状物として (IX) 物質が沈降し, これを一夜放置すると固化する。吸濾, 乾燥。収量 7.8 g。MeOH から再結晶, 淡黄色板柱状結晶。mp. 51~51.5°。C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N 計算値 C 69.12, H 5.39; 実験値 C 68.92, H 5.64。

**Benzyl 2-nitro-*p*-cresyl ether (IX) とシュウ酸ジエチルとの縮合反応 (2-Nitro-4-benzyloxyphenylacetic acid (XI) の生成 (i) Na-アルコラートのみ存在させる場合 (Kermack, Perkin, Robinson法)**。内容 100 cc のナス形フラスコに無水 EtOH 18.4 g をとり, 冷却しつつこれに金属 Na 1.84 g を少量ずつ加えてゆくと発熱して EtONa の白色固体を生ずる。これにシュウ酸ジエチル 5.84 g を加え, さらに benzyl 2-nitro-*p*-cresyl ether (IX) 4.86 g を少しづつ加えると内容物は次第に暗赤色を帯びてくるが, これを 37.5° の電気定温器中で約 3 日間放置反応させると反応内容物は暗赤色ゼラチン状となる。以下 2-nitro-4-methoxyphenylacetic acid (VII) 生成の場合と全く同様に操作して目的とする 2-nitro-4-benzyloxyphenylacetic acid (XI) を得。収量 5.2 g。無水ベンゼンより再結晶。黄白色針状結晶。mp. 153~154°。C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub>N 計算値 C 62.71, H 4.56; 実験値 C 62.95, H 4.75。

(ii) K-アルコラート存在下, 溶媒無水エーテルを使用する場合 (貴志, 岸法)。50cc のナス形コルベンに無水

EtOH 2.5 g を入れ, 水冷しつつ金属 K 0.08 g を加えて溶かし, これに無水エーテル 7.0 cc を加えると無色透明溶液となる. これにシュウ酸ジエチル 0.38 g, さらに benzyl 2-nitro-*p*-cresyl ether (IX) 0.61 g を加え, 電気定温器 (37°) 中に約 1 昼夜放置するも内容物は依然として淡黄色であって少しも変化なく, 反応生成物のアルカリ塩は暗赤色であることから反応は全く進行しないものと見做される.

**Methyl 2-Nitro-4-benzyloxyphenylacetate (XII)** (XI) 物質 0.5 g を MeOH に溶解しこれに nitrosomethylurea 2.0 g より発生させたジアゾメタンのエーテル溶液を加えて一夜放置後, 溶媒を溜去し, 残留物をベンゼンに溶かし, ベンゼン溶液を 1 回 2% NaOH で洗浄して原料酸 (XI) を除去し水洗後, 無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥, ベンゼンを溜去すると黄色の (XII) 物質の結晶を残す. EtOH より再結晶. 黄色板状結晶. mp. 98~99°. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>N 計算値 C 63.78, H 5.02; 実験値 C 63.74, H 4.99.

牧 敬文, 岡田芳男, 吉田靖子, 小畑和永:

転位反応の研究 (第 5 報)\* ピリジン誘導体におけるスマイル転位 (5)\*\*

Yoshifumi Maki, Yoshio Okada, Yasuko Yoshida and Kazunaga Obata:  
Studies on the Rearrangement Reaction. V.

2-(2,4-Dinitrophenylthio)-3-amino-5-chloropyridine (VI) and 2-(2,4-dinitrophenylthio)-3-amino-6-chloropyridine were treated respectively with methanolic alkaline solution to compare their reaction products. Consequently, it was found that the chlorine atom on C<sub>5</sub> of pyridine ring was not so promotive as the chlorine atom on C<sub>6</sub> in Smiles' rearrangement.

The acetylamine (VII) was easily cyclized to azaphenothiazine ring, whereas the free amine (VI) was not ring-closed. It was supposed that by applying the Brady's theory, the different behavior of these amines for the ring-closure reaction would be caused by the existence of NH-hydrogen bond in the intermediate (A). However, the existence of the intramolecular hydrogen bond could not be proved in the IR-spectrum of the rearrangement product (XI).

(Received Sept. 25, 1962)

Smiles 転位反応は 1931 年 S. Smiles *et al* により, ナフトール誘導体において見出されて以来, ベンゼン誘導体について広く研究されてきた. 異項環化合物についても同様に転位反応を試み, ヘテロ原子の影響を調べることは転位機構を検討する上に興味あることである. 著者等は先に報告した如く, 多くのピリジン誘導体の置換基の転位に対する影響および転位条件を検討した結果, ピリジン誘導体における S→N 型転位反応の機構は, Chart 1. に示すような遷移状態を経る分子内求核的置換反応であると推定した. またベンゼン誘導体の場合と比較するとピリジン核窒素の強い転位促進効果が認められた. 例えばベンゼン誘導体における転位は, 通常加熱下に進行するものであるが, ピリジン誘導体の場合には常温で屢々転位する.

Chart 1. で A 環上の置換基を変化して転位を検討した結果によると, R' = CH<sub>3</sub>CO の場合は R = H, Cl,

\* ピリジン誘導体におけるスマイル転位 (1) 薬誌 **77**, 485 (1957). を転位反応の研究 (第 1 報) とする.

\*\* 転位反応の研究 (第 4 報) ピリジン誘導体におけるスマイル転位 (4) Chem. Pharm. Bull. **6**, 369 (1958). 本報は東海支部総会 (1962, 9) に転位反応の研究 (第 3 報) 異項環化合物におけるスマイル転位 (1) として口頭発表した.