

「第 5 章 参考図書」練習問題

問題 1

The Merck Index (冊子体) の Name Index (11 版以前は Cross Index of Names) を使って、次の化合物の LD₅₀ (50% 致死量) の値を調べなさい。

- 1) DMF (溶媒)
- 2) Loniten (養毛剤)

解答例 (第 13 版を使用)

- 1) DMF (溶媒)

DMDP see 2395
DMDR see 4911
DMDT see 6020
DMDZ see 6724
DMF see 3269
DMFA see 3269
DMG see 3270
DMGG see 5963
DMHP see 2878

Name Index で DMF を調べると、これは 3269 番の化合物である。その項を見るとこの化合物の完全な名称は *N,N*-Dimethylformamide であった。mice, rats の LD₅₀ は経口で 6.8, 7.6, 腹腔内注射で 6.2, 4.7 (ml/kg) であった。

3269. *N,N*-Dimethylformamide. [68-12-2] DMF; DMFA. C₃H₇NO; mol wt 73.09. C 49.30%, H 9.65%, N 19.16%, O 21.89%. HCON(CH₃)₂. Prepd from dimethylamine and formic acid: Mitchell, Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **53**, 1879 (1931); Brown, *J. Appl. Chem. (London)* **1**, Suppl. Issue no. 2, S159 (1951); Campbell, **US 3015674** (1962 to Commercial Solvents); Surman, **US 3072725** (1963 to du Pont); from dimethylamine + HCN: Benneville *et al.*, *J. Org. Chem.* **21**, 772 (1956); from HCN + methanol: Fukuoka, Kominami, *Chem. Tech.* **1972** (Nov.), 640. Toxicity study: W. Bartsch *et al.*, *Arzneimittel-Forsch.* **26**, 1581 (1976). Reviews of chemical uses: R. S. Kit-ti-la, *Dimethylformamide Chemical Uses* (du Pont, Wilmington, 1967) 264 pp and Suppl. (1973) 148 pp; J. S. Pizey, *Synthetic Reagents Vol. 1* (John Wiley, New York, 1974) pp 4-99; C. L. Eberling in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology vol. 11* (Wiley-Interscience, New York, 3rd ed., 1980) pp 263-268. Review of carcinogenic risk: *IARC Monographs* **47**, 171-197 (1989).

Colorless to very slightly yellow liquid. Faint amine odor. mp -61°. bp₇₆₀ 153°; bp₃₉ 76°; bp_{3.7} 25°. d₄²⁵ 0.9445. n_D²⁵ 1.42803. Flash pt, open cup: 153°F (67°C). Misc with water and most common organic solvents. pH of 0.5 molar soln in H₂O = 6.7. LD₅₀ in mice, rats (ml/kg): 6.8, 7.6 orally; 6.2, 4.7 i.p. (Bartsch).

Caution: Potential symptoms of overexposure are irritation of eyes, skin and respiratory system; nausea, vomiting and colic; liver damage, hepatomegaly; high blood pressure; facial flush; dermatitis. See *NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards* (DHHS/NIOSH 97-140, 1997) p 114.

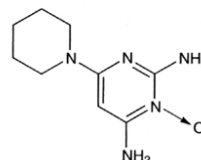
USE: Solvent for liqs and gases. In the synthesis of organic compounds. Solvent for Orlon and similar polyacrylic fibers. Wherever a solvent with a slow rate of evaporation is required. Has been termed the universal organic solvent.

2) Loniten (養毛剤)

α -Longilobine *see* 8526
 β -Longilobine *see* 8253
Longum [Farmitalia] *see* 8995
Lonidamine, 5589
Loniten [Upjohn] *see* 6225
Lonmiel [Teikoku] *see* 1035
Lonolox [Upjohn] *see* 6225
Lonomycins, 5590
Lontermin [Lek] *see* 7848

Name Index で Loniten を調べると、これは Upjohn の商品名で、6225 番の化合物である。その項を見るとこれは一般に Minoxidil として知られている化合物である。mice, rats の LD₅₀ は静脈注射で 49, 51 (mg/kg) であった。

6225. Minoxidil. [38304-91-5] 6-(1-Piperidinyl)-2,4-pyrimidinediamine 3-oxide; 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidine; 2,3-dihydro-3-hydroxy-2-imino-6-(1-piperidinyl)-4-pyrimidinamine; 2,4-diamino-6-piperidinopyrimidine 3-oxide; 6-piperidino-2,4-diaminopyrimidine 3-oxide; PDP; U-10858; Aloplexil; Alostil; Loniten; Lonolox; Minoximen; Normoxidil; Prexidil; Regaine; Rogaine; Tricoxidil. C₉H₁₅N₅O; mol wt 209.25. C 51.66%, H 7.23%, N 33.47%, O 7.65%. Prepn: **NL 6615385**; W. C. Anthony *et al.*, **US 3382247** (1967, 1968 both to Upjohn); J. M. McCall *et al.*, *J. Org. Chem.* **40**, 3304 (1975). *See also* W. C. Anthony, **US 3644364** (1972 to Upjohn). Metabolism: R. C. Thomas *et al.*, *J. Pharm. Sci.* **64**, 1360 (1975). Pharmacology and pharmacokinetics: D. T. Lowenthal *et al.*, *J. Clin. Pharmacol.* **18**, 500 (1978). Percutaneous absorption and excretion: T. J. Franz, *Arch. Dermatol.* **121**, 203 (1985). Clinical studies: O. Andersson, R. Sivertsson, *Acta Med. Scand.* **205**, 213 (1979); M. Moser, *Advan. Cardiol.* **26**, 38 (1979). Clinical trial in early male pattern baldness: E. A. Olsen *et al.*, *J. Am. Acad. Dermatol.* **13**, 185 (1985). Toxicology: R. G. Carlson, E. S. Feenstra, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **39**, 1 (1977). Review of pharmacology and therapeutic use: V. M. Campese, *Drugs* **22**, 257-278 (1981). Review of topical application in baldness: E. Novak *et al.*, *Int. J. Dermatol.* **24**, 82 (1985). Comprehensive description: D. K. J. Gorecki, *Anal. Profiles Drug Subs.* **17**, 185-219 (1988).

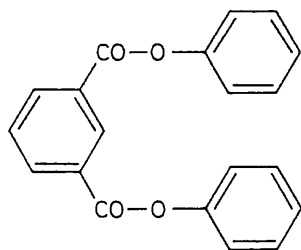


Crystals from methanol-acetonitrile, mp 248°, dec 259-261° (Anthony, 1972). pKa 4.61. uv max (ethanol): 230, 261, 285 nm (ϵ 35210, 11210, 11790); (0.01N H₂SO₄): 232, 280 nm (ϵ 26350, 23850); (0.01N KOH): 231, 261.5, 285 nm (ϵ 36100, 11400, 12040). Soly (mg/ml): propylene glycol 75, methanol 44, ethanol 29, 2-propanol 6.7, dimethylsulfoxide 6.5, water 2.2, chloroform 0.5, acetone <0.5, ethylacetate <0.5, diethyl ether <0.5, benzene <0.5, acetonitrile <0.5. LD₅₀ in rats, mice (mg/kg): 49, 51 i.v. (Carlson, Feenstra).

Therap. cat: Antihypertensive. Antialopecia agent.

問題 2

Beilstein Handbook の任意の編で、次の化合物の情報を調べなさい。



解答例

1. この化合物の分子式は $C_{20}H_{14}O_4$ である。主編 (Hauptwerks) の General-Formelregister (分子式索引) を見ると, Isophthalsäure-diphenylester が 9 巻の 834 ページにあることがわかる (saure とは acid のことである)。主編で見つからないときは, 補遺編の索引を見る必要がある。なお, Beilstein の分子式は元素構成ごとに分けられているので, C, H, O の化合物と C, H, O, N の化合物は炭素数・水素数が同じでも別の場所に記載されている。

$C_{20}H_{14}O_4$ Pyrenhydrochinon-diacetat **6**, 1041.
3.4.3'.4'-Tetraoxy-dinaphthyl-(1.1')
6, 1181.
1.4.1'.4'-Tetraoxy-dinaphthyl-(2.2')
6, 1181.
 Verbindung von α -Naphthochinon mit
 1.4-Dioxy-naphthalin, Naphthochin-
 hydron **7**, 726.
 Verbindung von Naphthochinon-(2.6) mit
 2.6-Dioxy-naphthalin, amphi-Naphtho-
 chinhydron **7**, 733.
 Bis-[1.3-dioxo-2-methyl-hydrindyl-(2)]
7, 899 (492).
4.6-Dibenzoyl-resorcin 8, 484.
eso-Dibenzoyl-hydrochinon **8**, 484.
2.10-Dioxy-10-[4-oxy-phenyl]-anthron-(9)
8, 484.
 Brenzcatechin-dibenzoat **9**, 130.
 Resorcin-dibenzoat **9**, 131 (72).
 Hydrochinon-dibenzoat **9**, 132.
 Phthalsäure-diphenylester **9**, 801 (360).
 Isophthalsäure-diphenylester **9**, 834.
 Terephthalsäure-diphenylester **9**, 844.
 2-Benzoyloxy-benzoesäure-phenylester
10, 79.

834

DICARBONSÄUREN $C_nH_{2n-10}O_4$.

[Syst. No. 977.

Funktionelle Derivate der Isophthalsäure.

Isophthalsäure-dimethylester $C_{10}H_{10}O_4 = C_6H_4(CO_2 \cdot CH_3)_2$. *B.* Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die methylalkoholische Lösung der Isophthalsäure (WEITH, LANDOLT, *B.* **8**, 722). Aus Isophthalsäure, Methylalkohol und überschüssiger konz. Schwefelsäure (H. MEYER, *M.* **25**, 1204). Aus dem Silbersalz der Isophthalsäure und CH_3I (ADOR, V. MEYER, *A.* **159**, 18; *B.* **4**, 262; BAEYER, *A.* **166**, 340). Aus Isophthalsäure-dichlorid und überschüssigem Methylalkohol (BAEYER, VILLIGER, *A.* **276**, 258). — Nadeln (aus verd. Alkohol). *F*: 67–68° (BAEYER, *B.* **31**, 1404). Destilliert unzersetzt (*B.*, *A.* **166**, 340). Molekulare Verbrennungswärme bei konstantem Vol.: 1111,4 Cal., bei konstantem Druck: 1111,7 Cal. (STOHMANN, KLEBER, LANGBEIN, *J. pr.* [2] **40**, 348). — Die partielle Verseifung liefert einen bei ca. 126° schmelzenden sauren Ester (H. M., *M.* **22**, 437). Geschwindigkeit der Verseifung mit methylalkoholischem Kali: KAUFLEDER, THIEN, *B.* **40**, 3260.

Isophthalsäure-diäthylester $C_{12}H_{14}O_4 = C_6H_4(CO_2 \cdot C_2H_5)_2$. *B.* Beim Kochen der mit Chlorwasserstoff gesättigten alkoh. Lösung der Isophthalsäure (STORRS, FITIG, *A.* **153**, 284). Beim Kochen von Isophthalsäure mit Alkohol und Schwefelsäure (PERKIN, *Soc.* **69**, 1177). — Flüssig; erstarrt bei 0° krystallinisch. *F*: 11,5° (P.). *Kp*: 285° (St., F.); *Kp*₇₆₀: 302° (korr.) (P., *Soc.* **69**, 1178, 1251). *D*₄¹⁵: 1,1389, *D*₁₅¹⁵: 1,1289, *D*₂₅²⁵: 1,1225 (P., *Soc.* **69**, 1178). Magnetisches Drehungsvermögen: P., *Soc.* **69**, 1238.

Isophthalsäure-diphenylester $C_{20}H_{14}O_4 = C_6H_4(CO_2 \cdot C_6H_5)_2$. *B.* Durch Kochen von Isophthalsäure-dichlorid mit Phenol (SCHREDER, *B.* **7**, 708). — Nadeln. *F*: 120°. In Alkohol schwer löslich. — Liefert mit alkoh. Kaliumhydrosulfid Phenol und ein in gelben Nadeln krystallisierendes Kaliumsalz der Dithioisophthalsäure (?).

2. 主編の該当ページにこの化合物が見つかった。その情報は次の図のようで、合成法 (B) と結晶外観 (Nadeln), 融点 (F), 可溶性, 反応などの情報が記載されている。

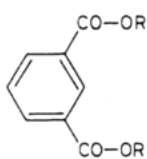
Isophthalsäure-diäthylester, isophthalic acid diethyl ester $C_{12}H_{14}O_4$, Formel V ($R = C_2H_5$) (H 834; E I 372).

F: $11,5^\circ$ (Kivinen, Tommila, Suomen Kem. **14B** [1941] 7). Kp_{733} : 286° ; Kp_{18} : 175° (Pongratz, Seka, M. **66** [1935] 307, 314); Kp_0 : 152° (Ki., To.). Raman-Spektrum: Bonino, Manzoni Ansidei, Mem. Accad. Bologna [9] **1** [1933/34] 27, 28; Po., Seka.

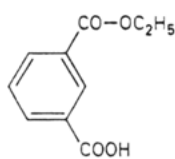
Geschwindigkeit der Hydrolyse in Natriumhydroxid enthaltendem wss. Aceton bei Temperaturen von 0° bis 40° : Ki., To.

Isophthalsäure-diphenylester, isophthalic acid diphenyl ester $C_{20}H_{14}O_4$, Formel VII (H 834).

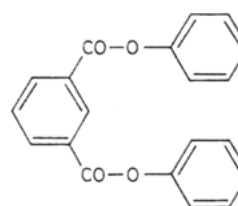
F: $137-138^\circ$ (Blicke, Patelski, Am. Soc. **60** [1938] 2283 Anm. 6).



V



VI



VII

3. 補遺編では、化合物は主編のページ数および Syst. No. 順にならんでいるので、ページ数 834 と Syst. No. 977 を使って簡単に探すことができる。実際第 3 補遺編 (EIII) 第 9 巻に同じ化合物が見つかった。ページの上に Syst. Nr. と主編 (H) のページ数が記載されていることに注意したい。

この項を見ると図の VII が該当する化合物で、より新しい融点 (F) のデータが記載されている。また (H 834) との記載があるので、逆に主編 (Hauptwerke) の 834 ページにこの化合物の情報が記載されていることがわかる。