

## 「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 LD<sub>50</sub> (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 LD<sub>50</sub> 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. C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO; mol wt 73.09. C 49.30%, H 9.65%, N 19.16%, O 21.89%. HCON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. 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-tila, *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°. bp<sub>760</sub> 153°; bp<sub>39</sub> 76°; bp<sub>3.7</sub> 25°. d<sub>4</sub><sup>25</sup> 0.9445. n<sub>D</sub><sup>25</sup> 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 H<sub>2</sub>O = 6.7. LD<sub>50</sub> 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.

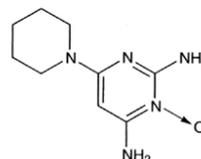
**USE:** Solvent for liqs and gases. In the synthesis of organic compounds. Solvent for Orlon and similar polyacrylic fibers. Wherever a solvent with a slow rate of evaporation is required. Has been termed the universal organic solvent.

## 2) Loniten (養毛剤)

**$\alpha$ -Longilobine** *see* 8526  
 **$\beta$ -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 LD<sub>50</sub> 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. C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O; 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).

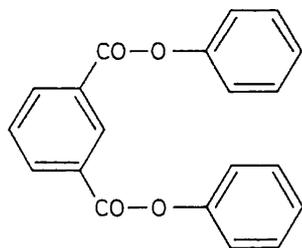


Crystals from methanol-acetonitrile, mp 248°, dec 259-261° (Anthony, 1972). pK<sub>a</sub> 4.61. uv max (ethanol): 230, 261, 285 nm ( $\epsilon$  35210, 11210, 11790); (0.01N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>): 232, 280 nm ( $\epsilon$  26350, 23850); (0.01N KOH): 231, 261.5, 285 nm ( $\epsilon$  36100, 11400, 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. LD<sub>50</sub> 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  $\alpha$ -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*<sub>760</sub>: 302° (korr.) (P., *Soc.* **69**, 1178, 1251). *D*<sub>4</sub><sup>15</sup>: 1,1389, *D*<sub>15</sub><sup>15</sup>: 1,1289, *D*<sub>25</sub><sup>25</sup>: 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。

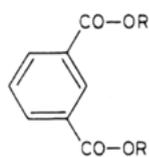
**Isophthalsäure-diäthylester, isophthalic acid diethyl ester**  $C_{12}H_{14}O_4$ , Formel V (R =  $C_2H_5$ ) (H 834; E I 372).

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

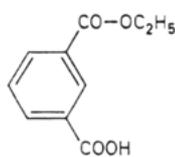
Geschwindigkeit der Hydrolyse in Natriumhydroxid enthaltendem wss. Aceton bei Temperaturen von  $0^\circ$  bis  $40^\circ$ : Ki., To.

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

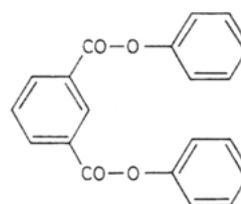
F:  $137-138^\circ$  (Blicke, Patelski, Am. Soc. 60 [1938] 2283 Anm. 6).



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。