Ullmann 反応による *N*-異節環置換-ピリドン型化合物の合成^{*1}

(昭和 40 年 2 月 12 日 受理)

梶 原 定 治†

芳香異節環 *N*-オキシドと種々の複素環ハロゲン誘導体との転位反応によって、多種の *N*-異節環置換-ピリドン型化合物が生成した¹⁾²⁾。これらの化合物を Ullmann 反応によって合成することを試みた。金属銅を触媒とし、溶媒を使用せずにピリドン型化合物のナトリウム塩と複素環ブロム誘導体とを加熱する場合は、通常の Ullmann 反応から予期できる生成物を得たが、1-ブロムイソキノリン(VII)を使用する場合は、つねに4種の *N*-異節環置換-ピリドン型化合物が生成した。たとえばカルボステリル・ナトリウム塩(IVa)と VII との反応により、1-(1'-イソキノリル)-カルボステリル(XV)、2-(2'-キノリル)-イソカルボステリル(XVI)、1-(2'-キノリル)-カルボステリル(XVII)および 2-(1'-イソキノリル)-イソカルボステリル(XVIII)の4種の異性体が生成した。さらに銅を使用せず、ピリドン型化合物をナトリウム塩とせずに反応させると、VII 以外の複素環ブロム誘導体の反応においても同様な反応生成物が得られることを見いだした。これらの結果から反応機構について考察した。

1 緒 言

Ullmann 反応³⁾はジフェニルエーテル誘導体およびフェニルアミン誘導体の合成に用いられている有名な反応であるが、*N*-異節環置換-ピリドン型化合物の合成に Ullmann 反応を利用した例はきわめて少ない。このピリドン型化合物の合成としては、武田、浜元⁴⁾⁵⁾により 2-ピリドン・ナトリウム塩(Ia)と 2-ブロムピリジン(II)または 2-ブロムキノリン(III)とを銅粉の存在下で溶媒を使用せずに加熱して、*N*-異節環置換-2-ピリドンを得、またカルボステリル・ナトリウム塩(IVa)についても、II または III と同様な反応を試み *N*-異節環置換-カルボステリルの合成に成功したという報告がある。その後 Hertog ⁶⁾らは 4-ピリドン・ナトリウム塩(Va)と II とを同様な方法で反応させて、*N*-異節環置換-4-ピリドンを合成し、Ramirez ⁷⁾らは Ia と 2-ブロムピコリン同族体とを反応させて、1-(メチル-2'-ピリジル)-2-ピリドン同族体を合成した。一方 Hertog ⁸⁾らは 2-ピリドン銀塩として、II と反応させて 2,2'-ジピリジルエーテルおよび 1-(2'-ピリジル)-2-ピリドンを得た。

著者は既報⁹⁾において芳香異節環 *N*-オキシドと種々の複素環ブロム誘導体との転位反応を行なって、多数の *N*-異節環置換-ピリドン型化合物を合成したので、これらの化合物を Ullmann 反応によって合成することを試みたが、その結果いままでに認められなかった興味ある反応が起ることを見だしたので報告する。

2 結 果

2.1 2-ピリドン・ナトリウム塩(Ia)と1-ブロムイソキノリン(VII)との反応

Ia および VII に銅粉を少量添加して、約 200°C で4時間加熱したのち、生成物をアルミナクロマトグラフィーにより分離す

ると、図1に示すように mp 188°~189°C のリン片状結晶(VIII)、mp 106°~107°C の骸子状結晶(IX)、mp 55°~56°C の針状結晶(X)、mp 153°~154°C の針状結晶(XI)およびイソカルボステリル(XII)の5物質が得られた。VIII はイソキノリン-2-オキシド(XIII)と II との転位反応によって生成する 1-(1'-イソキノリル)-2-ピリドン¹⁰⁾と混融一致した。IX はピリジン-1-オキシド(XIV)と VII との転位反応によって生成する 2-(2'-ピリジル)-イソカルボステリル¹¹⁾と混融一致した。X は XV と II との転位反応によって生成する 1-(2'-ピリジル)-2-ピリドン¹²⁾と混融一致した。XI は XII と VII との転位反応によって生成する 2-(1'-イソキノリル)-イソカルボステリル¹³⁾と混融一致した。

2.2 カルボステリル・ナトリウム塩(IVa)と1-ブロムイソキノリン(VII)との反応

IVa と VII とを 2.1 と同様に反応させると、図2に示すように mp 190°~191°C の骸子状結晶(XV)、mp 207.5°~208°C の針状結晶(XVI)、mp 172°~173°C の小柱状結晶(XVII)、XI および XII を得た。XV は XIII と III との転位反応によって生成する 1-(1'-イソキノリル)-カルボステリル¹⁴⁾と混融一致した。XVI はキノリン-1-オキシド(XVIII)と VII との転位反応によって生成する 2-(2'-キノリル)-イソカルボステリル¹⁵⁾と混融一致した。XVII は XVIII と III との転位反応生成物 1-(2'-キノリル)-カルボステリル¹⁶⁾と混融一致した。

2.3 4-ピリドン・ナトリウム塩(Va)と1-ブロムイソキノリン(VII)との反応

Va、VII および銅粉の混合物を封管中 200°~220°C で10時間加熱後、生成物をアルミナクロマトグラフィーにより分離すると、図3に示すように mp 162°~163°C の骸子状結晶(XX)、mp 165.5°~167°C の針状結晶(XXI)、mp 177°~178°C の針状結晶(XXII)、XII および XIII を得た。XX は XIII と 4-ブロムピリジン(XXI)との転位反応生成物 1-(1'-イソキノリル)-4-ピリドン¹⁷⁾と混融一致した。XX は分析値 C₁₄H₁₀N₂O に一致し、赤外吸収スペクトルは 1665 cm⁻¹ に 2-ピリドン環の吸収が認められ、紫外吸収スペクトルは図4に示すように IX とよく類似している。またイソカルボステリル・ナトリウム塩(XIIa)と XXII とから合成することができるので、XXは2-(4'-ピリジル)-イソカルボステリルと確認した。XXI は XXII の二量化によって生成する 1-(4'-ピリジル)-4-ピリドン¹⁸⁾と混融一致した。

*1 この報文を“含窒素芳香環化合物の反応性(第4報)”とする; 前報(第3報), 日化 88, 839(1965).

† Sadaji KAJIHARA 塩野義製薬株式会社研究所, 大阪市福島区鷺洲上通

1) 梶原, 日化 85, 672(1964).

2) 梶原, 日化 85, 93(1965).

3) 村上, “純人名有機反応集”開倉書店(1955)p. 61.

4) 武田, 浜元, 刀綱, 薬誌 72, 1427(1952).

5) 武田, 浜元, 薬誌 73, 1158(1953).

6) P. A. De Villiers, H. J. den Hertog, *Rec. trav. chim.* 76, 647 (1957).

7) F. Ramirez, P. W. Ostwalden *J. Am. Chem. Soc.* 81, 156(1959).

8) H. E. Jansen, J. P. Wibaut, *Rec. trav. chim.* 56, 699(1937).

図 1

図 2

2.4 4-キノロン・ナトリウム塩(XXIIIa)と1-ブロムイソキノリン(VII)との反応

XXIIIa と VII とを銅粉の存在下、250°~260°C に5時間加熱後、生成物をアルミナクロマトグラフィーにより分離すると、図5に

示すように分析値が $C_{18}H_{12}N_2O$ に一致する4種のピリドン型化合物、すなわち mp 208.5°~209°C の骸子状結晶の(XXIV), mp 185°~185.5°C の骸子状結晶(XXV), mp 211°~213°C の骸子状結晶(XXVI)および VII を得た。XXIV は XXIIIa と 4-ブロムキノリン

図

3

認した。

2.5 イソカルボスチリル・ナトリウム塩(XIIa)と複素環ブrom誘導体との反応

銅粉の存在下 XIIa と複素環ブrom誘導体、すなわち 2-ブromピリジン(II), 4-ブromピリジン⁹⁾(XXI), 2-ブromキノリン¹⁰⁾(III), 4-ブromキノリン¹¹⁾(XXVII), 1-ブromイソキノリン(VII) および 4-ブromイソキノリン¹²⁾(XXVIII)との反応を試み、表1に示すような *N*-異節環置換-イソカルボスチリルを合成した。これらの反応では前記のような複雑な反応は起らなかった。とくに VII は 2.1~2.4 において、ピリドン型化合物のナトリウム塩と反応して、目的とする *N*-異節環置換-ピリドン型化合物のほか、3種のピリドン型化合物を生成したが、XIIa との反応では XII だけが得られたということは興味あることである。なお表1の XXIX 以外のピリドン型化合物は前記の 2.1~2.4 の反応においてもそれぞれ生成している。XXIX は分析値 $C_{18}H_{12}N_2O$ に一致し、赤外吸収スペクトルは 1668 cm^{-1} に 2-ピリドン環の吸収が認められ、紫外吸収スペクトルは図6に示すように XII に類似しているので 2-(4'-イソキノリル)-イソカルボスチリルと確認した。

2.6 4-キノロン・ナトリウム塩(XXIIIa)と複素環ブrom誘導体との反応

XXIIIa を銅粉の存在下 2-ブromピリジン(II), 2-ブromキノリン(III)および 4-ブromキノリン(XXVII)と反応させて、表2に示すような *N*-異節環置換-4-キノロンを合成した。これらの反応でも、2.4 で述べたような複雑な反応は起らなかった。表2の XXX は 48% 臭化水素酸で加水分解すると、2-ピリドン(I)と XXIII とが生成し、また XIV と XXVII との転位反応生成物 1-(2'-ピリジ

IX: 2-(2'-ピリジル)-イソカルボスチリル
XX: 2-(4'-ピリジル)-イソカルボスチリル

図4 化合物(IX, XX)の紫外吸収スペクトル
(95% エタノール中)

(XXVII)との転位反応生成物 1-(1'-イソキノリル)-4-キノロン¹³⁾と混融一致した。XXV の赤外吸収スペクトルは 1658 cm^{-1} に 2-ピリドン環の吸収が認められ、XIIa と XXVII とから合成することができ、一方 48% 臭化水素酸で加水分解すると、XII と 4-キノロン(XXIII)とが生成するので、XXV は 2-(4'-キノリル)-イソカルボスチリルと確認した。XXVI の赤外吸収スペクトルは 1625 cm^{-1} に 4-ピリドン環の吸収が認められ、XXIIIa と XXVII とから合成することができ、一方 48% 臭化水素酸で加水分解すると、XXIII が生成するので、XXVI は 1-(4'-キノリル)-4-キノロンと確

9) H. J. den Hertog, W. P. Combe, *Rec. trav. chim.* **70**, 581(1951).

10) T. E. Young, E. D. Amstutz, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 4773(1951).

11) 中山, 薬誌 **71**, 1391(1951).

12) F. W. Bergstrom, J. H. Rodda, *J. Am. Chem. Soc.* **62**, 3031(1940).

図 5

ブロム誘導体

反応温度(°C) 反応時間(hr)

生 成 物		
記号	収率(%)	融点(°C)
IX	63.0	106~107
XX	10.2 ^{b)}	165.5~167
XVI	53.4	207.5~208
XXV	44.8 ^{c)}	185~185.5
XII	62.0	153~154
XXIX	1.5 ^{d)}	178~178.5

注 a) 封管中. b) 原料回収 50%. c) 原料回収 26%. d) 原料回収 54.7%.

ブロム誘導体

反応温度(°C) 反応時間(hr)

生 成 物		
記号	収率(%)	融点(°C)
XXY	55.4	108~108.5
XXII	20.8	173.5~174
XXVI	8.1	211~213

Ⅺ: 2-(1'-イソキノリル)-イソカルボスチリル
XXIX: 2-(4'-イソキノリル)-イソカルボスチリル

図 6 化合物(Ⅺ, XXIX)の紫外吸収スペクトル
(95% エタノール中)

ル)-4-キノロン¹⁾と混融一致した。XXIX は XXII と XXVII との転位反応生成物 1-(2'-キノリル)-4-キノロン¹⁾と混融一致した。XXVI は 2.4 の反応において生成した 1-(4'-キノリル)-4-キノロンと混融一致した。

3 考 察

ピリドン型化合物のナトリウム塩と複素環ブrom誘導体との反応ではすでに述べたようにほとんどの反応はただ 1 種類の *N*-異節環置換-ピリドン型化合物を与えるのに反し、1-ブromイソキノリン(VII)を使用する反応はつねに 4 種の *N*-異節環置換-ピリドン型化合物を生成する(これを異常反応と仮称する。図1, 2, 3, 5 参照)。そこでこの相違を検討するために、まず武田¹⁾が報告

している 2-ピリドン・ナトリウム塩(1a)と 2-ブromキノリン(Ⅲ)との反応を追試した結果、表 3 に示すようにやはり 1-(2'-キノリル)-2-ピリドン(XXIII)だけしか得られなかった。ところが 2-ピリドン(I)をナトリウム塩とせずに使用し、さらに銅粉を添加せずにⅢと反応させると表 3 および図 7 に示すように、Ⅶの場合と同様、4 種の *N*-異節環置換-2-ピリドン型化合物、すなわち 1-(2'-キノリル)-2-ピリドン¹⁾(XXIII)(XXIII とⅢとの転位反応生成物に一致)、1-(2'-ピリジル)-カルボスチリル¹⁾(XXIII)(XXIII とⅢとの転位反応生成物に一致)、X および XII が生成した。そのほかにⅡおよびⅣが得られた。

また表 1 に示してあるイソカルボスチリル・ナトリウム塩(XIIa)とⅢとの反応について、銅粉を添加せず、イソカルボスチリル(XII)をナトリウム塩とせずにⅢと反応させると、表 4 および図 8 に示すように、4 種の *N*-異節環置換-2-ピリドン型化合物、すなわち XI, XV, XVI および XII を得た。興味あることには、これらの生成物はさきに記した図 2 のⅣa とⅦとの反応において得られた生成物とまったく一致する。

以上Ⅲと I および XII との反応において異常反応が起ることが明らかにしたが、Ⅲだけでなく他のブrom誘導体についても、Ⅲの場合と同じような条件でピリドン型化合物と反応を行なえば、異常反応が起るものと期待される。

一方さきに 2.2 で述べたⅣa とⅦとの反応(図 2 参照)について銅粉を使用せず、かつカルボスチリル(Ⅳ)をナトリウム塩とせずに反応させると、表 5 に示すように収率に少し変動が見られるが、やはり 4 種の *N*-異節環置換-ピリドン型化合物 XV, XI, XVI および XII が得られ、さらにⅢも補捉することができた。

さてピリドン型化合物と複素環ブrom誘導体との反応により *N*-異節環置換-ピリドン型化合物を合成する場合、通常の Ullmann 反応の処方にしたがって銅粉を触媒としてピリドン型化合物をナトリウム塩の型で使用する、興味あることにはブrom誘導体がⅦである場合は 4 種の *N*-異節環置換-ピリドン型化合物が生成するが、その他のブrom誘導体では目的とする *N*-異節環置換-ピリドン型化合物がただ 1 種生成するだけである。これに対して銅粉を使用せず、かつピリドン型化合物をナトリウム塩とせずに、ブrom誘導体と反応させる場合はⅦ以外のブrom

表 3

			生成物の収率(%)					
原	料		1-(2'-キノリル)-2-ピリドン (XXIII)	1-(2'-ピリジル)-カルボスチリル(XXIII)	1-(2'-ピリジル)-2-ピリドン (X)	1-(2'-キノリル)-カルボスチリル (XII)	2-ブromピリジン (Ⅱ)	カルボスチリル (Ⅳ)
2-ピリドンナトリウム塩 (1a)	2-ブromキノリン(Ⅲ)	銅粉添加	46.6	—	—	—	—	0.8
2-ピリドン (I)	2-ブromキノリン(Ⅲ)	銅粉添加せず	43.9	8.7	6.7	21.1	4.6	21.7

表 4

			生成物の収率(%)					
原	料		2-(2'-キノリル)-イソカルボスチリル(XI)	1-(1'-イソキノリル)-カルボスチリル(XV)	1-(2'-キノリル)-カルボスチリル (XVI)	2-(1'-イソキノリル)-イソカルボスチリル (XII)	1-ブromイソキノリン (Ⅶ)	カルボスチリル (Ⅳ)
イソカルボスチリル・ナトリウム塩(XIIa)	2-ブromキノリン(Ⅲ)	銅粉添加	53.4	—	—	—	—	—
イソカルボスチリル (XII)	2-ブromキノリン(Ⅲ)	銅粉添加せず	44.7	1.9	3.2	20.0	微量	11.1

表 5

原 料			生成物の収率(%)					
			1-(1'-イソキノリン)-カルボスチリル(XV)	2-(2'-キノリン)-カルボスチリル(XVI)	1-(2'-キノリン)-カルボスチリル(XVII)	2-(1'-イソキノリン)-カルボスチリル(XI)	2-ブロムキノリン(III)	イソカルボスチリル(XII)
カルボスチリル・ナトリウム塩 (IVa)	1-ブロムイソキノリン(VII)	銅粉添加	16.4	25.2	3.3	20.7	—	31.3
カルボスチリル (IV)	1-ブロムイソキノリン(VII)	銅粉添加せず	0.4	58.2	2.0	26.2	1.8	2.6

ム誘導体でも異常反応を起す。この原因については現在明らかでないが、異常反応の機構をその反応生成物からつぎのように考える。IV と VII との反応を例にとって図9に示す。

IV と VII との反応において XV は A により生成する。一方 B により中間体(XXIV)を経て, XII および III が生成する。この

ようにして生成した XII と III とが C の反応により XVI となる。また XII と VII とが D の反応により XI となり, IV と III とが E の反応により XVII となる。このように考えることによって, 4 種の N-異節環置換-ピリドン型化合物 IV, XVI, XI および XVII の生成を説明することができる。この裏づけとして表5に示すよ

図

9

うに **XIII** および **II** を実際に捕捉しているの、**IV** と **VII** との反応において **XIII** および **II** が生成していることは明らかであり、また **C**、**D** および **E** の反応によってそれぞれ **XI**、**XII** および **XVI** が生成することはさきに確認されている。以上のような機構により異常反応を説明できるが、なぜ **VII** のみがその他のブrom誘導体と異なった反応を行なうかという点については検討中である。

4 実験の部^{*)}

4.1 2-ピリドン・ナトリウム(**Ia**)と1-ブromイソキノリン(**VII**)との反応: **Ia** 845 mg, **VII** 1 g および銅粉 500 mg の混合物を 200°C の油浴上で4時間加熱後、反応生成物をクロロホルムで温浸した。残留物を10% 塩酸で抽出後、炭酸ナトリウムで中和し、クロロホルムで抽出した。上記クロロホルム温浸液と合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して得られた残留物 1.12 g をアルミナクロマトグラフィーにより精製した。ベンゼン溶出部から mp 106°~107°C (エーテル-石油エーテルから再結晶)の骸子状結晶(**IX**)43 mg(収率 4.1%)を得た。別途²⁾に合成した2-(2'-ピリジル)-イソカルボスチリルと混融一致した。ベンゼン-クロロホルム(9:1)溶出部から mp 153°~154°C (アセトンから再結晶)の針状結晶(**X**)60 mg(収率³⁾ 9.2%)を得た。別途²⁾に合成した2-(1'-イソキノリル)-イソカルボスチリルと混融一致した。ベンゼン-クロロホルム(9:1)溶出部から mp 55°~56°C (石油エーテルから再結晶)の針状結晶(**X**)28 mg(収率 4.5%)を得た。別途²⁾に合成した1-(2'-ピリジル)-2-ピリドンと混

融一致した。ベンゼン-クロロホルム(8:2)溶出部から mp 188°~189°C (アセトンから再結晶)のリン片状結晶(**XII**)412 mg(収率 38.9%)を得た。別途²⁾に合成した1-(1'-イソキノリル)-2-ピリドンと混融一致した。クロロホルム-メタノール(9.5:0.5)溶出部から mp 211°~212°C (アセトンから再結晶)の針状結晶 66 mg(収率³⁾ 9.5%)を得た。イソカルボスチリル(**XI**)の標品と混融一致した。

4.2.1 カルボスチリル・ナトリウム塩(**IVa**)と1-ブromイソキノリン(**VII**)との反応: **Ia** 1.2 g, **VII** 1 g および銅粉 500 mg の混合物を 200°C で4時間加熱後、4.1と同様に処理し得られた残留物 1.85 g をアルミナクロマトグラフィーにより精製した。ベンゼン溶出部から mp 207.5°~208°C (アセトンから再結晶)の針状結晶(**XIII**)330 mg(収率 25.4%)を得た。別途²⁾に合成した2-(2'-キノリル)-イソカルボスチリルと混融一致した。ベンゼン-クロロホルム(8:2)溶出部から mp 153°~154°C (アセトンから再結晶)の針状結晶(**X**)136 mg(収率 20.7%)を得た。ベンゼン-クロロホルム(8:2)溶出部から mp 172°~173°C (アセトンから再結晶)の小柱状結晶(**XII**)32 mg(収率 3.3%)を得た。別途²⁾に合成した1-(2'-キノリル)-カルボスチリルと混融一致した。ベンゼン-クロロホルム(1:1)溶出部から mp 190°~191°C (アセトンから再結晶)の骸子状結晶(**IX**)214 mg(収率 16.4%)を得た。別途²⁾に合成した1-(1'-イソキノリル)-カルボスチリルと混融一致した。クロロホルム-メタノール(9.5:0.5)溶出部から mp 211°~212°C (アセトンから再結晶)の針状結晶(**XIII**)218 mg(収率 31.3%)を得た。

4.2.2 カルボスチリル(**IV**)と1-ブromイソキノリン(**VII**)と

^{*)} 融点はすべて未補正である。

³⁾ **VII** からの理論収率。

の反応: IV 700 mg および VII 1 g の混合物を 200°~220°C で 4 時間加熱後, 4.1 と同様に処理して得たタール状物 2.11 g をアルミナクロマトグラフィーにより精製した。石油エーテル-ベンゼン (1:1) 溶出部から液状物 (III) 18 mg (収率 1.8%) を得た。赤外吸収スペクトルから 2-ブロムキノリンと同定した。ベンゼン溶出部から mp 207.5°~208°C (アセトンから再結晶) の XI 790 mg (収率 58.2%) を得た。ベンゼン-クロロホルム (8:2) 溶出部から mp 153°~154°C の XII 178 mg (収率 26.2%) を得た。ベンゼン-クロロホルム (1:1) 溶出部から mp 172°~173°C の XIII 13 mg (収率 2%) を得た。クロロホルム溶出部から mp 190°~191°C の XIV 6 mg (収率 0.4%) を得た。クロロホルム-メタノール (9.8:0.2) 溶出部から XIII 18 mg (収率 2.6%) を得た。

4.3 4-ピリドン・ナトリウム塩 (Va) と 1-ブロムイソキノリン (VII) との反応: Va 1.7 g, VII 2 g および銅粉 1 g の混合物を封管中 200°~220°C で 10 時間加熱後, 4.1 と同様に処理して得られた残留物をアルミナクロマトグラフィーにより精製した。ベンゼン-クロロホルム (8:2) 溶出部から mp 153°~154°C (アセトンから再結晶) の針状結晶 (XI) 188 mg (収率 14.4%) を得た。ベンゼン-クロロホルム (1:1) 溶出部から mp 165.5°~167°C (アセトンから再結晶) の針状結晶 (XX) 130 mg (収率 6.1%) を得た。4.5 の方法で合成した 2-(4'-ピリジル)-イソカルボスチリルと混融一致した。同じくベンゼン-クロロホルム (1:1) 溶出部から mp 162°~163°C (アセトンから再結晶) の骰子状結晶 (XII) 60 mg (収率 3%) を得た。別途に合成した 1-(1'-イソキノリル)-4-ピリドンと混融一致した。クロロホルム溶出部から mp 177°~178°C (アセトンから再結晶) の針状結晶 (XIII) 220 mg (収率 17.7%) を得た。別途に合成した 1-(4'-ピリジル)-4-ピリドンと混融一致した。クロロホルム-メタノール (9.5:0.5) 溶出部から XIII 518 mg (収率 37.2%) を得た。

4.4 4-キノロン・ナトリウム塩 (XXIIIa) と 1-ブロムイソキノリン (VII) との反応: XXIIIa 2.8 g, VII 2.8 g および銅粉 1.4 g の混合物を 250°~270°C で 5 時間加熱後, 4.1 と同様に処理して得られたタール状残留物 3 g をアルミナクロマトグラフィーにより精製した。ベンゼン-クロロホルム (9:1) 溶出部から mp 153°~154°C の針状結晶 (XI) 300 mg (収率 16.3%) を得た。ベンゼン-クロロホルム (8:2) 溶出部から mp 185°~185.5°C (エタノールから再結晶) の骰子状結晶 (XIV) 260 mg (収率 7.1%) を得た。4.6 の方法で合成した 2-(4'-キノリル)-イソカルボスチリルと混融一致した。ベンゼン-クロロホルム (1:1) 溶出部から mp 165°~172°C の結晶 980 mg を得た。そのうち 115 mg をクロロホルムに溶かし (濃度 100 mg/ml), 薄層クロマトグラム*によりアセトン-クロロホルム (1:1) で展開後, 紫外線をあてるとケイ光を発する二つの部分が認められた。R_f=5.97 の部分をアセトンで抽出し, ついでアセトンから再結晶すると, mp 208.5°~209°C の骰子状結晶 (XV) を得た (収率 16.4%)。別途に合成した 1-(1'-イソキノリル)-4-キノロンと混融一致した。R_f=3.82 の部分をアセトンで抽出し, ついでアセトンから再結晶すると, mp 211°~213°C の骰子状結晶 (XVI) を得た (収率 14.6%)。4.11 の方法で合成した 1-(4'-キノリル)-4-キノロンと混融一致した。クロロホルム-メタノール (9.5:0.5) 溶出部から XII (収率 29.5%) を

得た。

4.5 2-(4'-ピリジル)-イソカルボスチリル (XX) の合成: イソカルボスチリル・ナトリウム塩 (XIa) 1.6 g, 4-ブロムピリジン (XII) 1.5 g および銅粉 800 mg の混合物を封管中 200°~220°C で 10 時間加熱後, 4.1 と同様に処理して得られたタール状物 1 g をアルミナクロマトグラフィーにより精製した。ベンゼン-クロロホルム (1:1) 溶出部から mp 165.5°~167°C (アセトンから再結晶) の針状結晶 (XX) 220 mg (10.2%) を得た。

分析値 C 75.84%, H 4.52%, N 12.49%

C₁₄H₁₀N₂O としての

計算値 C 75.68%, H 4.50%, N 12.61%

XX のビクラート: 黄色針状結晶, mp 218°~218.5°C。

分析値 C 53.08%, H 2.94%, N 15.33%

C₁₄H₁₀N₂O · C₆H₅NaO₇ としての

計算値 C 53.22%, H 2.90%, N 15.52%

クロロホルム-メタノール (9.8:0.2) 溶出部から XII (収率 48.8%) を得た。

4.6 2-(4'-キノリル)-イソカルボスチリル (XXV) の合成: XIa 1 g, 4-ブロムキノリン (XVII) 1 g および銅粉の混合物を 250°~270°C で 5 時間加熱後, 4.1 と同様に処理して得られたタール状物 1.47 g をアルミナクロマトグラフィーにより精製した。ベンゼン-クロロホルム (8:2) 溶出部から mp 185°~185.5°C (エタノールから再結晶) の骰子状結晶 (XV) 590 mg (収率 44.8%) を得た。

分析値 C 79.31%, H 4.56%, N 10.26%

C₁₈H₁₂N₂O としての

計算値 C 79.39%, H 4.44%, N 10.29%

XV のビクラート: 黄色針状結晶, mp 248.5°~249°C。

分析値 C 57.35%, H 3.10%, N 14.07%

C₁₈H₁₂N₂O · C₆H₅NaO₇ としての

計算値 C 57.49%, H 3.02%, N 13.97%

クロロホルム-メタノール (9.8:0.2) 溶出部から XII 230 mg (収率 26.4%) を得た。

4.7 2-(4'-キノリル)-イソカルボスチリル (XXV) の加水分解: XV 400 mg を 48% 臭化水素酸 10 ml に溶かしたのち, 封管中 210°~230°C で 16 時間加熱後, 減圧濃縮し炭酸ナトリウムでアルカリ性にしてクロロホルムで抽出, 乾燥, 溶媒除去, 残留物 390 mg をアルミナクロマトグラフィーにより精製した。クロロホルム-メタノール (9.5:0.5) 溶出部から mp 211°~212°C (メタノールから再結晶) の針状結晶 84 mg (収率 39.4%) を得た。XII の標品と混融一致した。クロロホルム-メタノール (9:1) 溶出部から mp 200°~201°C の結晶 (アセトンから再結晶) 115 mg (収率 54%) を得た。XXIII の標品と混融一致した。

4.8 2-(4'-イソキノリル)-イソカルボスチリル (XXIX) の合成: XIa 2.02 g, 4-ブロムイソキノリン (XVIII) 2 g および銅粉 0.8 g の混合物を, 200°~220°C で 4 時間加熱後, クロロホルムで抽出した。クロロホルム抽出物をアルミナクロマトグラフィーにより精製した。ベンゼン-クロロホルム (8:2) 溶出部から mp 178°~178.5°C (エーテル-アセトンから再結晶) の針状結晶 (XXIX) 40 mg (収率 1.5%) を得た。

*4 シリカゲル, 厚さ 500 μm, 面積 20×20 cm²。

分析値 C 79.69%, H 4.34%, N 10.17%

$C_{15}H_{12}N_2O$ としての

計算値 C 79.39%, H 4.44%, N 10.29%

XX のピクラート: 黄色針状結晶, mp 229°~230°C.

分析値 C 57.62%, H 2.89%, N 13.70%

$C_{15}H_{12}N_2O \cdot C_6H_3N_3O_7$ としての

計算値 C 57.49%, H 3.02%, N 13.97%

クロロホルム-メタノール(9.8:0.2)溶出部から **Ⅻ** (収率 23.7%)を得た。またさらにクロロホルムで抽出した際、不溶物を塩酸で処理し、炭酸ナトリウムで中和後、クロロホルムで抽出すると **Ⅻ** (収率 31%)を得た。

4.9 1-(2'-ピリジル)-4-キノロン(XXX)の合成: **Ⅺa** 2.5 g, **Ⅱ** 2.36 g および銅粉 1.2 g の混合物を 250°~260°C で 5 時間加熱後, 4.1 と同様に処理して得られたタール状物 3.1 g をアルミナクロマトグラフィーにより精製した。ベンゼン-クロロホルム(8:2)溶出部から mp 108°~108.5°C (酢酸エチルから再結晶)の針状結晶 1.85 g (収率 55.4%)を得た。別途に合成した **XX** と混融一致した。

分析値 C 75.67%, H 4.59%, N 12.91%

$C_{14}H_{10}N_2O$ としての

計算値 C 75.68%, H 4.50%, N 12.61%

XX のピクラート: 黄色針状結晶, mp 173°~174°C.

分析値 C 53.48%, H 3.07%, N 15.90%

$C_{14}H_{10}N_2O \cdot C_6H_3N_3O_7$ としての

計算値 C 53.22%, H 2.90%, N 15.22%

クロロホルム-メタノール(9:1)溶出部から 4-キノロン(**XX**) (収率 8.4%)を得た。

4.10 1-(2'-ピリジル)-4-キノロン(XXX)の加水分解: **XX** 0.5 g を 48% 臭化水素酸 20 ml に溶かし, 封管中 240°~260°C で 20 時間加熱後, 4.7 と同様に処理して得られた残留物 270 mg をアルミナクロマトグラフィーにより精製した。ベンゼン-クロロホルム(8:2)溶出部から **XX** を 46.6% 回収した。クロロホルム-メタノール(9.5:0.5)溶出部から **XX** (収率 9.8%)を得た。クロロホルム-メタノール(9:1)溶出部から 2-ピリドン(**I**) (収率 3.8%)を得た。

4.11 1-(4'-キノリル)-4-キノロン(XXVI)の合成: **Ⅺa** 1 g, **ⅪV** 1 g および銅粉 500 mg の混合物を 250°~270°C で 5 時間加熱後, 4.1 と同様に処理して得られたタール状物 650 mg をアルミナクロマトグラフィーにより精製した。ベンゼン-クロロホルム(8:2)溶出部から mp 211°~213°C (アセトンから再結晶)の骸子状結晶(**XXV**) 105 mg (収率 8.1%)を得た。

分析値 C 79.82%, H 4.59%, N 10.05%

$C_{18}H_{12}N_2O$ としての

計算値 C 79.39%, H 4.44%, N 10.29%

XXV のピクラート: 黄色針状結晶, mp 198°~200°C.

分析値 C 56.73%, H 3.31%, N 13.64%

$C_{18}H_{12}N_2O \cdot C_6H_3N_3O_7$ としての

計算値 C 57.49%, H 3.02%, N 13.97%

クロロホルム-メタノール(9.7:0.3)溶出部から **XX** (収率 7.1%)を得た。

4.12 1-(4'-キノリル)-4-キノロン(XXVI)の加水分解: **XXV** 100 mg を 48% 臭化水素酸 25 ml に溶かし, 封管中 210°~

230°C で 16 時間加熱後, 4.7 と同様に処理して得られた結晶をアルミナクロマトグラフィーにより精製した。クロロホルム溶出部から **XXV** を 80 mg 回収した。クロロホルム-メタノール(9:1)溶出部から **XX** 23 mg (収率 21.6%)を得た。

4.13 2-ピリドン(**I**)と 2-ブロムキノリン(**III**)との反応: **I** 457 mg および **Ⅲ** 1 g の混合物を 200°~220°C の油浴上で 4 時間加熱後, 4.1 と同様に処理して得られたタール状物 1.43 g をアルミナクロマトグラフィーにより精製した。石油エーテル-ベンゼン(1:1)溶出部から液状物(**Ⅱ**) 35 mg (収率 4.6%)を得た。ガスクロマトグラフィー*および薄層クロマトグラフィー*により 2-ブロムピリジンと同定した。ベンゼン-クロロホルム(8:2)溶出部から mp 147°~148°C (エーテル-メタノールから再結晶)の針状結晶(**XX**) 470 mg (収率 43.9%)を得た。別途に合成した 1-(2'-キノリル)-2-ピリドンと混融一致した。同じくベンゼン-クロロホルム(8:2)溶出部から mp 172°~173°C (エーテル-メタノールから再結晶)の小柱状結晶(**Ⅻ**) 137 mg (収率 21.1%)を得た。ベンゼン-クロロホルム(1:1)溶出部から mp 55°~56°C (石油エーテルから再結晶)の針状結晶(**X**) 28 mg (収率 6.7%)を得た。クロロホルム溶出部から mp 153°~153.5°C (ベンゼン-メタノールから再結晶)の骸子状結晶(**XX**) 93 mg (収率 8.7%)を得た。別途に合成した 1-(2'-ピリジル)-カルボステリルと混融一致した。クロロホルム-メタノール(9.9:0.1)溶出部から **IV** 153 mg (収率 21.7%)を得た。

4.14 イソカルボステリル(**XII**)と 2-ブロムキノリン(**III**)との反応: **Ⅻ** 700 mg および **Ⅲ** 1 g の混合物を 200°~220°C の油浴上で 4 時間加熱後, 4.1 と同様に処理して得られたタール状物 1.65 g をアルミナクロマトグラフィーにより精製した。ベンゼン溶出部から液状物約 10 mg を得た。ガスクロマトグラフィー*により 1-ブロムイソキノリン(**V**)の微量を検出した。ベンゼン-クロロホルム(8:2)溶出部から mp 207.5°~208°C (アセトンから再結晶)の針状結晶(**Ⅻ**) 585 mg (収率 44.7%)を得た。同じくベンゼン-クロロホルム(8:2)溶出部から mp 153°~154°C (アセトンから再結晶)の針状結晶(**Ⅻ**) 128 mg (収率 20.0%)を得た。クロロホルム溶出部から mp 172°~173°C (アセトンから再結晶)の小柱状結晶(**Ⅻ**) 21 mg (収率 3.2%)を得た。同じくクロロホルム溶出部から mp 190°~191°C (アセトンから再結晶)の骸子状結晶(**V**) 25 mg (収率 1.9%)を得た。クロロホルム-メタノール(9.9:0.1)溶出部から **IV** 78 mg (収率 11.1%)を得た。

終りに本研究において種々御指導いただいた東京大学名誉教授落合英二先生, 御指導ならびに本論文の御校閲をいただいた大阪大学基礎工学部 守谷一郎教授に深甚の謝意を表すとともに, 終始御鞭撻を賜った当社研究所長武田健一博士, 研究員浜元 要博士に厚く感謝致します。また御助言をいただいた徳山幹治博士に感謝致します。実験に協力された横沢野実夫, 平田 勤, 池上昭子の各氏, ならびに元素分析, 吸収スペクトルの測定およびガスクロマトグラフィーを担当していただいた諸氏に感謝致します。

(1963 年 4 月, 日本化学会第 16 年会; 1963 年 11 月, 化学関係学会秋季研究発表大会講演)

*5 島津ガスクロマトグラフ GC 1B 型, カラム: 長さ 3m, 内径 6mm, 固定相 Silicone 550, カラム温度 200°C, キャリヤガス: 水素, 流速 100 ml/min.

*6 シリカゲル, ベンゼンで展開, ヨードで発色.