$C_{16}H_{22}O_3N_4S$ 計算値 C 54.85, H 6.28.

実験値 C 54.55, H 6.17.

2-*p*-Aminobenzolsulfamino-4-phenyl-6-oxy-pyrimidin: *p*-Acetamino-benzolsulfonamid 5g, 2-Methyl-mercapto-4-phenyl-6-oxy-pyrimidin 5g 及びテトラリン 10cc を混じ, 210° に 3 時間加熱後エーテルで洗滌し, NaOH 溶液に溶解, 不溶性物質を除き, 鹽酸で酸性にすると結晶析出する. 之を 10% NaOH 50 cc に溶解し, 30 分間煮沸後氷醋酸で弱酸性にすると結晶析出する. 之をアルコールから再結晶すると無色針狀結晶となる. 收量 2.5g.

試料 3.920mg: CO_2 8.195mg, H_2O 1.360mg.

$C_{16}H_{14}O_3N_4S$ 計算値 C 56.80, H 4.14.

実験値 C 57.02, H 3.88.

武田薬品工業株式会社研究所 (昭和 23 年 9 月 21 日受理)

Summary

Twelve kinds of 2-*p*-aminobenzene-sulfaminopyrimidine compounds were synthesized by the reaction of *p*-acetaminobenzene-sulfonamide and various compounds of 2-methyl or ethyl-mercaptopyrimidine.

(Received September 21, 1948)

4. 立岡末雄, 上柳次三郎, 樹下友治: 抗マラリア剤の合成研究 第二報 5,6-Dimethoxy-8-(δ -diethylamino- α -methyl-*n*-butyl)-amino-quinoline の合成¹⁾

Suyeo Tatsuoka, Jisaburo Ueyanagi and Tomoji Kinoshita: Studies on Antimalarials. II. Synthesis of 5, 6-Dimethoxy-8-(δ -diethyl-amino- α -methyl-*n*-butyl)-aminoquinoline.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

1942 年 Schönhöfer²⁾ は題記化合物 XIII が Plasmodium に優る抗マラリア剤であることを發表した. 本化合物はさきに Schönhöfer, Andersag³⁾ によつて數種の方法で合成されているが, 今回著者等は之等とは別個の方法で合成したので茲に報告する.

著者等は (XIII) の合成に當り中間原料として 5,6-Dimethoxy-8-amino-quinoline (XI) を選んだ. (XI) はさきに Fourneau 等⁴⁾ によつて作られている 5-Chloro-6-methoxy-8-nitro-quinoline (I) のメトキシ化及び還元⁵⁾ によつて合成されているが, この Fourneau の方法は大量生産には不適當な様に思はれたので, 著者等は 6-methoxy-8-nitro-quinoline のハロゲン化を研究し, (I) の外, 當該ブロム體 (II) をも容易に製造することが出来た. クロル化に就ては氷醋酸溶液で鹽素を作用させて 29.3% の收率で (I) を得た. この際鹽素を空氣で稀釋すると收率は 26.9% に低下するが, 炭酸ガスで稀釋すると 43% に向上した. ブロム化に際しては原料ニトロ體のクロロホルム溶液に炭酸劑として無水醋酸ソーダ又は沈降炭酸石灰を添加してブロムを作用させ, 夫々 45.2% 並に 54.1% で (II) を得た. 尙炭酸石灰添加の場合水を共存させると 70.4% に向上した.

次に之等ハロゲン體のメトキシ化は當初文献⁵⁾ に従つてナトリウム・メチラートで實施したが, 文献記載の條件では收率低く, 反應溫度を稍低下させて好成績 (70%) を收めた. しかしこの方法を簡易化するため著者等はメタノール性苛性ソーダでメトキシ化を行ひ目的物 (III) を好收率で得た. 本反應でブロム體使用の際, 副産物として

1) 學術研究會議化學討論會 (第六回)(昭 19.6.26) に於て發表; 特許 168235 [昭 19]; 170073 [昭 20]; 170772 [昭 20]. 2) Schönhöfer: Z. physiol. Chem. 274, 1 [1942].

3) Schönhöfer, Andersag: D.R.P. 536447; Frdl. 18, 2718 [1931].

4) Fourneau et al.: Ann. Inst. Pasteur 44, 719 [1930].

5) D.R.P. 531083; Frdl. 18, 2717 [1931].

赤色の結晶，M.P. 228—230° を得たが，之は別法（後記参照）で作った 5-hydroxy-6-methoxy-8-nitro-quinoline (X) と一致することを知つた。

以上の如く著者等は簡易な新方法で (III) を得たが，その構造を證明するため別に (IV)⁶⁾ から (V)，(VI)⁷⁾，(VII)⁴⁾，及び (VIII) を経て (I) を合成し，之が上記の製品 (I) と同一であることを確めた。更に別證明として (IX)⁸⁾ から (X) を経て (III) を合成し，上記製品 (III) と同一であることを確めた。

次にニトロ體 (III) からアミノ體 (XI) への還元就ても先づ文献⁵⁾に従つて鐵と醋酸で實施し 68.6% で (XI) を得たが，本法では (XI) がエーテルに難溶のため多量の溶媒を必要とする缺點があつた。そこで著者等は硫化ソーダ，更に二硫化ソーダによる還元を試み，好收率で (XI) を得た。

茲に得たアミノ體 (XI) を用ひ，著者等は前報⁹⁾に倣ひ α -diethylamino- δ -pentanone-diethylacetal と結合させて 5,6-dimethoxy-8-(δ -diethyl-amino- α -methyl-*n*-butylidene)-amino-quinoline (XII) を作り，之を接觸還元で附して題記化合物 (XIII) を得た。著者等は (XIII) を結晶性化合物に導くことを試み，本品が結晶性の 2-オキシ・シニコニ酸鹽を與へる事を知つた。最後にこの (XIII) が Schönhöfer の合成法による製品と同一であることを證明するため，同氏の方法³⁾の一つを追試し，その製品を 2-オキシ・シニコニ酸鹽に導き，之が著者等の方法による製品と同一であることを確認した。

終りに臨み終始御懇篤な御指導と御鞭撻を賜つた朝比奈泰彦先生並に武田二郎博士に深厚な謝意を捧げ，又本研究の機会を與へられた研究所長桑田智博士に謹謝する。尙元素分析の勞を執られた鈴木，市橋，藤井諸嬢，X 線粉末寫眞を撮られた神尾英雄氏及び御助力を頂いた川西善雄，三木保二兩君に感謝する。

實 験 の 部

2-Chloro-4-nitro-anisol (V).—2-Chloro-4-nitro-phenol (IV)⁶⁾ 3.5g を 5% 苛性ソーダ 20cc に溶かし，デメチル硫酸 3.5g を加へて加温する。冷後析出する固形物をアルコールから再結晶する。白色の針狀晶，m. p.

6) Christiansen: J. Am. Chem. Soc. 45, 2193 [1923].

7) Eckhard: Ber. 32, 2623 [1899].

8) Baldwin: J. Chem. Soc. 1929, 2959.

9) 立岡: 本誌 65, 甲 II, 1 [昭 20]; 特許 142440 [昭 16].

94—95°. 収率 92.1%.

2-Chloro-4-acetamino-5-nitro-anisol (VIII).—(V) を Eckhard⁷⁾ に従つて 2-Chloro-4-amino-anisol (VI) に變じ、之をアセチル化⁴⁾して得られる 2-Chloro-4-acetamino-anisol (VII) 3g を氷醋酸 6cc に溶かし、之に氷醋酸 6cc と硝酸 (比重 1.4) 6cc の混液を加へ、30 分後反應液を氷水中に投じ、析出する沈澱をアルコールから再結晶する。黄色の針狀晶, m.p. 159—160°⁴⁾。収率は殆ど定量的である。

5-Chloro-8-methoxy-8-nitro-quinoline (I)

(1) クロル化による方法 6-methoxy-8-nitro-quinoline 10.2g を氷醋酸 102cc に加温溶解し冷後鹽素を導入し、發熱が止むに至つて反應液を水に注ぎ、アンモニア・アルカリ性に變じて沈澱を集めアセトンから再結晶すると白色の柱狀晶, m.p. 204—205° を得る。収率 29.3%。

このクロル化に當り 2 倍量の空氣又は炭酸ガスで稀釋した鹽素を導入して以下同様に處理すると大々 26.9%, 43.0% の収率で目的物を得る。之等の製品を下記 (2) に於て得た製品と混融しても融點降下を示さない。

(2) スクラウプ反應による方法 2-Chloro-4-acetamino-5-nitro-anisol (VIII) 16.3g を砒酸 10.3g, グリセリン 22g 及び濃硫酸 20g と共に 110—120° に 30 分, 120—130° に 30 分, 130—160° に 1 時間加熱した後水中に投じ、析出する沈澱を集めてアンモニア・アルカリ性に變じ、アセトンから再結晶すると白色の柱狀晶, m.p. 204—205° を得る。収率 38.4%。

5-Bromo-6-methoxy-8-nitro-quinoline (II). (1). 無水醋酸ソーダを添加する場合: 6-methoxy-8-nitro-quinoline 102g にクロロホルム 600cc, 臭素 37.5cc, 鐵粉 3g 及び無水醋酸ソーダ 62g を加へ加温して褪色させた後冷却して結晶を集め、之をベンゾールから再結晶すると白色の柱狀晶, m.p. 204—205° となる。収率 45.2%。

(2). 沈降炭酸石灰を添加する場合: ニトロキノリン 204g, クロロホルム 1200cc, 臭素 62cc, 鐵粉 5g 及び炭酸石灰 75g の混合物を (1) と同様に處理する。収率 54.1%。

(3). 沈降炭酸石灰と水を添加する場合: ニトロキノリン 51g にクロロホルム 250cc, 臭素 16cc, 炭酸石灰 19g, 鐵粉 1g 及び水 50cc を添加し (1) と同様に處理する。収率 70.4%。

5,6-Dimethoxy-8-nitro-quinoline (III). (1). (II) とナトリウム・メチラートの反應: ナトリウム 13.8g を無水メタノール 1400cc に溶かし、之に (II) 141.5g を加へ加壓釜中で 90—110° に 9 時間加熱する。結晶を集めメタノールから再結晶すると淡黄色の針狀晶, m.p. 126—128° となる。収率 70%。

(2). (I) のメトキシ化: 苛性ソーダ 1.5g, 水 2cc, メタノール 100cc 及び (I) 6g の混合物を 24 時間加温した後温時濾過し、放冷すると粗製品が得られる。之をメタノールから再結晶すると淡黄色の針狀晶, m.p. 126—128° となる。収率 30%。

(3). (II) のメトキシ化: 苛性ソーダ 30g, 水 20cc, メタノール 1300cc 及び (II) 141.5g を加壓釜中で 100—110° に 8 時間加熱する。析出した結晶をメタノールで温浸 (赤色の不溶物は下記の記り 5-hydroxy-6-methoxy-8-nitro-quinoline として處理する) し、冷却すると目的物が析出する。収率 51.3%。

(4). 5-Hydroxy-6-methoxy-8-nitro-quinoline (X) のメチル化: (X) (下記参照) 1.0g に 10% 苛性ソーダ 2cc, デメチル硫酸 0.5g 及びキシロール 5cc を加へて 5 時間煮沸した後キシロール層を分取し、キシロールを溜去すると目的物を得る。

以上 (1), (2), (3), (4) に於て得た製品を D.R.P. 531083³⁾ を追試して得た製品と混融しても融點降下を示さない。

5-Hydroxy-6-methoxy-8-nitro-quinoline (X). (1). 5-acetamino-6-methoxy-8-nitro-quinoline (IX)⁸⁾ 1.5g を 40% 苛性ソーダ 4.0g と加熱し、内容が橙赤色になるに至つて冷却し、鹽酸酸性に變じ、次にアンモニア・アルカリ性にすると橙色の針狀晶, m.p. 228—230° を得る。

(2). (III). 化合物製造時の副産物 (メタノールに不溶性の赤色物質) を多量の水に溶かし、鹽酸酸性にするると橙色の物質, m.p. 228—230° となる。本品を (1) に於て得た製品と混融しても融點降下を示さない。

5,6-Dimethoxy-8-amino-quinoline (XI). (1) 硫化ソーダによる還元: (III) 4.7g と水 47cc と 95—100° に加熱し、之に 10% 硫化ソーダ水溶液 173cc を少量宛滴下し、全量投入後 1 時間加熱する。冷後給品を集めメタノールから再結晶する。黄色の板狀晶, m.p. 149—150°. 収率 61.0%。

(2). ニ硫化ソーダによる還元: (III) 化合物 234g と水 1170cc を 95—100° に熱し、之にニ硫化ソーダ溶液 (硫化ソーダ 288g, 硫黄 38.4g 及び水 200cc) を滴下し、以下(1)に於けると同様に処理する. 収率 77.9%.

(1), (2) で得た製品を D.R.P. 531083³⁾ を追試して得た製品と混融しても降下しない.

5,6-Dimethoxy-8(δ -diethylamino- α -methyl-*n*-butylidene)-amino-quinoline (XII). アミノキノリン (XI) 32.2g, α -diethylamino- δ -pentanone-diethylacetal 36.5g 及び微量の鹽酸デメチルアミンを 160—190° に熱しアルコールの溜出が止んだ後反應生成物を分溜すると帶褐黄色の油狀物, b.p. 0.7 195—200° を得る. 收量 35.0g (64.7%).

試 料 4.420mg: CO₂ 11.305mg, H₂O 3.390mg.

C₂₀H₂₉O₂N₃ 計算値 C 69.94, H 8.51.

實驗値 C 69.76, H 8.58.

5,6-Dimethoxy-8(δ -diethylamine- α -methyl-*n*-butyl)-amino-quinoline (XIII). (1), シッフ氏鹽基 (XII) の還元: (XII) 11.6g を純アルコール 100cc に溶かし、酸化白金 0.1g を添加し水素添加を施す. 30 分で殆ど定量的に水素を吸収する. 反應生成物を稀鹽酸で一度酸性に變じ、次にアンモニア・アルカリ性に變じてエーテルで抽出し、抽出物を分溜する. 帶褐黄色の油狀物, b.p. 0.2 192—193° 收量 9.6g (83.5%).

試 料 3.840mg: CO₂ 9.700mg, H₂O 3.188mg.

C₂₀H₃₁O₂N₃ 計算値 C 69.53, H 9.05.

實驗値 C 68.89, H 9.25.

2-オキシ・シンコニン酸鹽: 鹽基 3.0g. 2-オキシ・シンコニン酸 1.8g 及び醋酸エチル 10cc を加温して溶解し、冷後エーテルを加へると粗製の鹽が析出する. 之をアセトンから再結晶すると帶綠黄色の板狀晶, m.p. 131—132° となる.

試 料 3.800mg: CO₂ 9.425mg, H₂O 2.538mg.

C₂₀H₃₁O₂N₃·C₆H₇O₃N 計算値 C 67.39, H 7.16.

實驗値 C 67.64, H 7.47.

(2) Schönhofer 法³⁾ の追試: α -Diethylamino- δ -pentyl-bromide-hydrobromide とアミン體 (XI) を縮合させ常法により處理する. 帶褐色の油狀物, b.p. 0.4 196

試 料 5.950mg: CO₂ 15.135mg, H₂O 4.810mg.

C₂₀H₃₁O₂N₃ 計算値 C 69.53, H 9.05.

實驗値 C 69.37, H 9.04.

2-オキシ・シンコニン酸鹽: 上に得た鹽基を用ひ、(1) に於けると同様に作る. 帶綠黄色の板狀晶, m.p. 131—132°.

試 料 3.780mg: CO₂ 9.338mg, H₂O 2.513mg.

C₂₀H₃₁O₂N₃·C₁₀H₇O₃N 計算値 C 67.39, H 7.16.

實驗値 C 67.37, H 7.44.

(1), (2) の製品を混融しても融點降下を示さず、又兩者の X 線粉末寫眞も同一である.

武田藥品工業株式会社研究所 (昭和 23 年 9 月 21 日受理)

Summary

5-Halogen compounds of 6-methoxy-8-nitroquinoline obtained by the direct chlorination or bromination of the latter were methoxylated and reduced, by which 5,6-dimethoxy-8-aminoquinoline was obtained. Condensation of this with α -diethylamino- δ -pentanone-diethylacetal to Schiff's base and subsequent reduction gave the objected compound listed in the subtitle. This gives crystalline salt by condensation with 2-hydroxycinchonic acid. (Received September 21, 1948)