Summary

1) Benzo-(*h*)-quinoline-*N*-oxide m. p. 123°, is formed when benzo-(*h*)-quinoline is heated with hydrogen peroxide and glacial acetic acid above 100°. Refluxion of this compound with acetic anhydride yields 2-hydroxybenzo-(*h*)-quinoline, m. p. 256°.

2) Benzo-(*h*)-quinoline-*N*-oxide gives a 2-cyano derivative, m. p. 161-162°, by the Reissert reaction, and is hydrolyzed to 2-carboxyl derivative, m. p. 181-182°.

3) Benzo-(*h*)-quinoline-*N*-oxide differs from other aromatic amine-*N*-oxides in that it is partially reduced by SO₂ gas to yield a small amount of benzo-(*h*)-quinoline.

4) Nitration of 2-hydroxybenzo-(*h*)-quinoline gives 7-nitro derivative.

(Received June 29, 1951)

375. 岩井一成： Benzo-(*h*)-chinolin-*N*-oxyd のニトロ化反応について
(芳香環状異項環分極 第95報¹⁾)

Issei Iwai: Polarisation of Aromatic Heterocyclic Compounds. XCV.
Studies on the Nitration of Benzo-(*h*)-quinoline-*N*-oxide.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo*)

ピリデン-*N*-オキシドの双極子能率がピリデンに比して著しく減退している事実²⁾ から、落合教授はピリデン-*N*-オキシドの α 及び γ 位が求電試薬に対して活性を呈す可き事を推論し、ピリデン-*N*-オキシドのニトロ化反応を行い好収量で 4-ニトロピリデン-*N*-オキシドの生成する事を明かにした³⁾。同様の推論はヒノリン-*N*-オキシドの場合にも実験的事実とよく一致し、本品を濃硫酸及び硝石でニトロ化するに 85% 以上の収量で 4-ニトロヒノリン-*N*-オキシドを得、5 及び 8-ニトロ化体は副生物として少量得られたに止まる⁴⁾。落合教授及びその協力者は更に *N*-オキシドの効果を精査し、6-メチルヒノリン-*N*-オキシドは 4-ニトロ体を與えるが、⁵⁾ 6-クロル、6-ブロム及び 8-クロルヒノリン-*N*-オキシドに於ては 5-ニトロ体を與える事実から *N*-オキシドの効果はメチル基よりも大であるが、ヒノリンの 6 位又は 8 位に +M 効果を有する置換基の存在する時はその ρ 位に対する極性効果が著しく減弱せられるものと結論している⁶⁾。その後、更に反応温度と各種 *N*-オキシド体のニトロ化成績体との関係を精査して、*N*-オキシドがその効果を最も顯著に現わすのは 60-70° 附近である事が明瞭となつた⁷⁾。

著者はヒノリンの 7,8 位に癒合ベンゾール核を有する Benzo-(*h*)-chinolin-*N*-oxyd がニトロ化反応に際して如何なる成績体を與えるかを精査し、*N*-オキシドの効果が Benzo-(*h*)-chinolin では如何に現われるかを検討せんと企図した。即ち Benzo-(*h*)-chinolin-*N*-oxyd を 40°, 60°, 70° 及び 115° で濃硫酸及び硝石でニトロ化を行い、その成績体を三塩化磷で脱酸素反應⁷⁾を経て得られる Nitrobenzo-(*h*)-chinolin につきニトロ基の位置を検討し、之より *N*-オキシド体のニトロ化反応に際してニトロ基の導入せられる位置を類推した。

N-オキシドのニトロ化に於ける成績体、結晶形及び融点等を一括表記すれば下記の如くである。

	7-NO ₂ 体	9-NO ₂ 体	10-NO ₂ 体	Dinitro 体
Benzo-(<i>h</i>)-chinolin- <i>N</i> -oxyd	黄赤色柱狀晶 Fp 220°	黄色針狀晶 Fp 242°	黄色柱狀晶 Zp 238°	黄色針狀晶 Fp 255°
Benzo-(<i>h</i>)-chinolin	淡黄色針狀晶 ⁸⁾ Fp 171°	淡黄色針狀晶 ⁸⁾ Fp 227°	微淡黄色針狀晶 ⁸⁾ Fp 167°	黄色葉狀晶 Zp 274°

* Present Address: Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyushu, Fukuoka.

なほ各温度に於ける成績体の得量は下表の如くである。

反応温度 °C	成績体	7-NO ₂ 体, g	9-NO ₂ 体, g	10-NO ₂ 体, mg	Dinitro 体, mg
40° <i>N</i> -oxyd	1.05 g より	0.5	0.15	15	50
60°	0.95 g	0.35	0.2	50	50
70°	1.00 g	0.4	0.15	—	100
115~120°	1.00 g	0.45*	0.11	5	50

* ニトロ化反応に於て既に脱酸素したるもの 0.2 g を含む。

以上の結果を綜合するに, Benzo-(*h*)-chinolin-*N*-oxyd は如何なる温度でニトロ化を行ふも 4-ニトロ体を生ずる事なく, その反應成績体は Benzo-(*h*)-chinolin 自体をニトロ化した場合とそのニトロ基の導入せられる位置及び割合が共に大差なく, 強いて相違点を追及すれば, *N*-オキシドのニトロ化反應では少量ながら 10-ニトロ体を捕捉し得たる事, 及び Benzo-(*h*)-chinolin のニトロ化で得られる 5,7-デニトロ体 (Fp 181~182°) が *N*-オキシド体のニトロ化に於ては得られない事である。

要言すれば Benzo-(*h*)-chinolin-*N*-oxyd に於ては *N*-オキシドの *p* 位に対する極性効果が認められない。即ち Chinolin の 7,8 位に適合せる Benzol 核によつてその効果が著しく減弱せられる事は, 8 位に効果を有する置換基の存在するヒノリン-*N*-オキシド体の場合と全く同様である。

本研究に当り常に懇篤なる御指導並びに御校閲を賜つた落合教授に深謝する。また本研究費用の一部は文部省科学研究費で充当し、併せて茲に謝意を表する。

実 験 の 部

I. 40° に於ける Nitro 化 Benzo-(*h*)-chinolin-*N*-oxyd 2.0 g を $\text{k.H}_2\text{SO}_4$ 10 cc に溶解, 水浴上に 40° に加温しつつ, 細粉となせる KNO_3 1.1 g を 20 分を要して徐々に加え, その後 5 分間この温度に保つた後, 放冷す。内容を氷水中に注加, Na_2CO_3 を加えてアルカリ性となし, 生ぜる沈澱を濾別, 水洗後, 硫酸乾燥器中に減圧下 1 夜放置, 黄色固体 2.1 g を得。

(A) PCl_3 による脱酸素反応及びニトロ体の分離 上記 *N*-oxyd ニトロ化体混合物 1.05 g をクロロホルムに溶解し, 氷冷下, 之に三塩化燐 2.3 g (4 モル) をクロロホルム 5 cc に溶解せるものを攪拌しつつ滴加した後, 水浴上 60° に 1 時間加温, 冷後内容を氷水中に注加, 炭酸ソーダを加え, アルカリ性となし, クロロホルム層を分取, 水層にもクロロホルム層にも移行しない不溶の固体を濾別, 四塩化炭素より再結晶し黄色針状晶 Fp 225°, 0.15 g を得。9-Nitrobenzo-(*h*)-chinolin と混融するに融点降下せず。

分取せるクロロホルム層より溶媒を留去するに 0.6 g の残渣を得。之をベンゾールに溶解し, クロマトグラフ法によりアルミナ層を用いて精製。a) 最も吸着の弱い部分 殆ど無色の吸着層の液状クロマトグラフに移行せるものより溶媒を留去, 白色残渣を酒精より再結晶し Fp 166° の白色針状晶約 15 mg を得。10-Nitrobenzo-(*h*)-chinolin と混融するも融点降下せず。C₁₉H₉N₂O₂ 計算値 C 69.6, H 3.5, 実験値 C 69.68, H 3.84。b) 次に吸着の弱い部分 淡黄色の吸着層の液状クロマトグラフに移行せるもの (約 150 cc) よりベンゾールを留去, 残渣を酒精より再結晶し Fp 169° 淡黄色針状晶 0.5 g を得。7-Nitrobenzo-(*h*)-chinolin と混融するに融点降下せず。c) 最も吸着の強い部分 液状クロマトグラフより溶媒を留去, 残渣をベンゾールより再結晶し, 黄色針状晶 Fp 269°, 約 50 mg を得。Benzo-(*h*)-chinolin のニトロ化に際して得られる Dinitro 体 Fp 272° の黄色葉状晶⁸⁾ と混融するに融点降下せず。

以上を綜合すれば 40° に於けるニトロ化では 7-NO₂ 体 0.5 g, 9-NO₂ 体 0.15 g, 10-NO₂ 体 15 mg, Dinitro 体 50 mg を得た事となる。

(B) 其の他の反応 1) *N*-oxyd Nitro 体混合物 1.0 g を 20% Pd-炭と共に無水醋酸中で接触還元を行うも樹脂状物多量にして, クロマトグラフ法により精製するも純品としては Fp 173° 黄色方形晶 7-Aminobenzo-(*h*)-chinolin 0.2 g を得るのみ。

1) 第 94 報: 本誌 71, 1288 (1951)。

3) 落合, 石川: Proc. Imp. Acad. (Tokyo) 18, 561。

5) 内藤: 本誌 68, 209 (1948)。

7) 濱名: 本誌 71, 263 (1951)。

9) 岡本: 本誌 71, 299 (1951)。

2) Linton: J. Am. Chem. Soc. 62, 1945。

4) 落合, 石川, 崔: 本誌 63, 280 (1943)。

6) 岡本: 本誌 70, 376 (1950)。

8) 岩井, 原, 佐伯: 本誌 71, 1152 (1951)。

2) N-oxyd Nitro 体混合物を 40% H_2SO_4 と共に 6 時間加熱還流するも Oxy 体と思われるものを得ず¹¹⁾。

3) N-oxyd Nitro 体混合物 0.7 g をアセチルクロリド¹⁰⁾ 5 cc と共に 40° に加温するも ハロゲン を有する化合物を得ず。

2) 及び 3) の反応により 4-Nitrobenzo-(h)-chinolin-N-oxyd が N-oxyd のニトロ化に於ては得られないものと想像せられる。

II. 60° に於けるニトロ化体について Benzo-(h)-chinolin-N-oxyd 0.95 g を 10 cc の $\text{k.H}_2\text{SO}_4$ に溶解, 60° に加温, 之に細粉となせる KNO_3 0.5 g を 20 分間を要して徐々に加え, その後 20 分間攪拌しつつこの温度に保つ, 冷後多量の氷水中に注加, NH_4OH を加えてアルカリ性となし, 生ぜる沈澱を数回クロロホルムで抽出 (不溶物少量あり), 抽出液を芒硝で乾燥後, 15 cc に濃縮放置するに沈澱を生ず (沈澱 A)。沈澱を濾別, 濾液よりクロロホルムを留去, 残渣をアセトン 10 cc と共に加熱還流, 熱時濾過放冷するに黄色針狀晶を得 (母液 A) 本品を再三アセトンより再結し黄色針狀結晶 Fp 242°, 0.2 g を得 (結晶 A)。

アセトン母液 A を放置するに赤色方形の堅い結晶を生ず。傾斜しアセトン母液 (母液 B) を除き結晶を少量のアセトンで洗い, 洗液を母液に合す。ここに得たる赤色方形の結晶を酒精より再結晶し赤黄色柱狀晶 Fp 220° (褐変す) 0.35 g を得 (結晶 B)。母液 B よりアセトン留去, 0.4 g の残渣に 10% HCl を加え微に加温放置後, 不溶物を濾去, 濾液をアンモニア水でアルカリ性となし, 生ぜる沈澱を濾別, 乾燥後ベンゾールより再結晶し, 黄色柱狀結晶 Zp 238°, 50 mg を得 (結晶 C)。沈澱 A を氷醋酸と共に加熱濾過, 氷醋酸に不溶の黄色針狀晶 Zp 255, 約 50 mg を得 (結晶 D)。氷醋酸溶液を放冷すれば, 赤色結晶を得るも Fp 240° 附近で純品ならず。後述の PCl_3 との反応にて 9- NO_2 体なる事を知る。

1) 結晶 A の脱酸素反応 原料 0.1 g をクロロホルム 5 cc に溶解, 之にクロロホルム 3 cc と三塩化磷 0.2 cc との混液を滴加, 水浴上に 2 時間還流¹¹⁾, 冷後 20% 炭酸ソーダ水溶液を加えてアルカリ性となし, クロロホルム層を分取, 之より溶媒を留去, 残渣を酒精より再結晶し黄色小針晶約 30 mg を得。Fp 223~225°。9-Nitrobenzo-(h)-chinolin と混融するに融点降下せず。

2) 結晶 B の脱酸素反応 原料 0.2 g につき結晶 A の場合と全く同様に操作し, クロロホルム蒸留, 残渣を酒精より再結晶し淡微黄色針狀晶 Fp 171°, 0.1 g を得。7-Nitrobenzo-(h)-chinolin と混融するに融点降下せず。

3) 結晶 C の脱酸素反応 原料 55 mg につき前記同様に操作し, クロロホルム蒸留残渣を酒精より再結晶し淡微黄色針狀晶 Fp 166°, 約 10 mg を得。10-Nitrobenzo-(h)-chinolin と混融するに融点降下せず。

4) 結晶 D の脱酸素反応 原料 50 mg につき, 同様に操作するも, 原料がクロロホルムに不溶の為, 反応時間を 4 時間に延長す。反応後 20% Na_2CO_3 でアルカリ性となし, 水層, クロロホルム層何れにも不溶の結晶を濾別, ベンゾールより再結晶し Fp 269° の黄色針狀晶を得。本品は Benzochinolin をニトロ化する際得られる。黄色針狀晶 Fp 274° と混融するに融点降下せず。

N-Oxyd-nitro 体 (60° でニトロ化せるもの) と POCl_3 との反応 原料 0.5 g を氷冷下 5 cc の POCl_3 中に徐々に加えた後, 水浴上に 1 時間加温, 冷後氷水中に注加 K_2CO_3 でアルカリ性となしクロロホルムで抽出, クロロホルムを留去。残渣をベンゾールに溶解, クロマトグラフ法により精製, 吸着の弱い部分の液狀グロマトグラフ (200 cc) より, 溶媒を留去, 残渣を酒精より再結晶し淡黄色針狀晶 Fp 205~206°, 0.2 g を得。7-Nitro-2-chlorbenzo-(h)-chinolin¹²⁾ と混融するも融点降下せず。C₁₃H₉N₃O₂Cl 計算値 C 60.4, H 2.8 N 10.8, 実験値 C 60.79, H 3.09, N 10.95。

吸着の強い部分の液狀グロマトグラフ (100 cc) より溶媒を留去, 残渣を酒精より再結晶し, 白色針狀晶 Fp 256°, 0.1 g を得。別途合成せる 9-Nitro-2-chlorbenzo-(h)-chinolin と混融するに融点降下せず。C₁₃H₇O₂N₂Cl 計算値 C 60.4, H 2.8, 実験値 C 60.85, H 3.20。

9-Nitro-2-chlorbenzo-(h)-chinolin の合成 9-Nitrobenzo-(h)-chinolin-N-oxyd (結晶 A) 0.1 g をクロロホルム 5 cc に溶解 POCl_3 1 cc 及びクロロホルム 5 cc との混液を滴下, 水浴上に 1 時間加温, 冷後 20% Na_2CO_3 を加えてアルカリ性となし, クロロホルム層を分取, 溶媒を留去, 残渣を酒精より再結晶し, 白色針狀晶 Fp 256° 約 50 mg を得。

III. 70° に於けるニトロ化 原料 N-oxyd 1.0 g につき, 反応温度を 70° にしたる外は I (A) の場合と同様に操作, 脱酸素反応を行い, クロマトグラフによる精製により次の反應物を得。7- NO_2 体 0.4 g, 9- NO_2 体 0.15 g, Dinitro 体 (Fp 272°) 0.1 g。

IV. 115° に於けるニトロ化 原料 N-oxyd 1.0 g を 8 cc の $\text{k.H}_2\text{SO}_4$ に溶解, 油浴中反應相を 115~120° に保ちつつ, 細粉となせる KNO_3 0.6 g を徐々に加えた後, 15 分回この温度で攪拌し, 冷後氷水中に注加, 生ぜる沈澱を濾別, 稀アンモニア水で洗滌後水洗, H_2SO_4 乾燥器中に減圧下 1 夜放置, 0.9 g の黄色固体を得。本品をクロロホルムに溶解, クロマトグラフ法により精製。

(I) 吸着の最も弱い部分より得られる液狀のクロマトグラフより溶媒を留去, 残渣を酒精より再結晶を行い,

10) 落合, 吉野, 坂井: Proc. Imp. Acad. (Tokyo) 20, 141; 坂井: 本誌 65, 70 (1945)。

11) 冷時の反應にては原料を回収す。

12) 前報, Carbstyryl 体のニトロ化の項参照。

Fp 168° の黄色針状晶 0.2 g を得. 7-Nitrobenzo-(h)-chinolin と混融するに融点降下せず.

(II) 吸着の次に弱い部分よりの液状のクロマトグラフより溶媒を留去, 残渣を酒精より再結晶を行うも Fp 195~205° で純品ならず, 故に結晶及び母液を一括して酒精を留去, 残渣を PCl_3 で脱酸素を行い. その成績体をベンゾールに溶解, 不溶物を CCl_4 より再結晶し淡黄色針状晶 Fp 225° 約 50 mg を得. 9-Nitrobenzo-(h)-chinolin と混融するも融点降下せず. ベンゾール溶液をクロマトグラフ法により精製吸着の最も弱い無色の液状クロマトグラフより溶媒を留去, 残渣を酒精より再結晶し, 淡黄色針状晶 Fp 166°, 約 5 mg を得. 本品を 10-Nitrobenzo-(h)-chinolin と混融するに融点降下せず. 次の吸着層の液状クロマトグラフに移行せるものベンゾール溶液約 100 cc) より, ベンゾールを留去, 残渣を酒精より再結晶し Fp 170° の淡黄色針状晶 0.2 g を得. 混融により 7-Nitrobenzo-(h)-chinolin なる事を知る. 吸着の最も強い部分の液状クロマトグラフよりベンゾールを留去, 残渣を再びベンゾールで冷浸し, 浸液より 7- NO_2 体約 50 mg, ベンゾールに不溶の残渣を CCl_4 より再結晶し 9- NO_2 体約 30 mg を得. 何れも混融により確認した.

(III) クロマトグラフ吸着部を酒精を加え遊離, 溶媒を留去, 残渣をクロロホルムに溶解. PCl_3 で脱酸素反応を行い, Na_2CO_3 でアルカリ性となしたる後, クロロホルム層を分取. 更に水層にもクロロホルム層にも不溶の固体を濾別, CCl_4 より再結晶し Fp 226, 黄色短針状晶約 60 mg を得. 本品は混融により 9-Nitrobenzo-(h)-chinolin なる事を確認した. 分取せるクロロホルム層の溶媒を留去, 残渣を Benzol より再結晶し, 黄色葉状晶 Fp 226° 約 20 mg を得. 本品も同様に 9-Nitrobenzo-(h)-chinolin なる事を混融により確かめた. ベンゾール母液をクロマトグラフ法により精製黄色針状晶 Fp 268° 約 50 mg を得. Benzo-(h)-chinolin のニトロ化で得られる Dinitro 体 (Fp 272° Präparat C₁) と混融により Dinitro 体なる事を知る.

以上を総合すれば 115~120° に於けるニトロ化では次の如き成績体を與える.

7-Nitrobenzo(h)chinolin 0.2 g (反應中に脱酸素を受けたもの) PCl_3 で脱酸素反應の成績体. 7-Nitro 体 0.25 g, 9-Nitro 体 110 mg, 10-Nitro 体, 5 mg, Dinitro 体 (Fp 272° Präparat C₁) 50 mg.

東京大学医学部薬学科

Summary

Nitration of benzo-(h)-quinoline-N-oxide at 40°, 60°, 70° and 115° with conc. H_2SO_4 and KNO_3 gives 7-nitro- (m.p. 220°), 9-nitro- (m.p. 242°), 10-nitro- (m.p. 238° (decomp.)) and dinitro- (m.p. 255° (decomp.)) derivatives and does not yield 4-nitro compound. This benzo-(h)-quinolino-N-oxide, differing from those of pyridine and quinoline does not show any polar effect of the N-oxide group against its para position.

(Received June 29, 1951)

376. 梶井雅一郎, 嘉村祐一: 高周波容量分析 (第3報*) その機構に就いて

Masaichiro Masui, Yuichi Kamura: High Frequency Titration. III.

Mechanism of the Titration.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo**)

1) 高周波分析の機構に関しては昨年 11 月の薬学会例会¹⁾で簡単に触れ, また“化学の領域”²⁾にも若干述べたが, その後の実験に依り次第に明確になつて來たので, 此の方式を理解する上にもまた適切な実験を行つた分析器を設計する為にも参考になると思われる為高周波分析の機構に関する実験考察を述べる.

2) 高周波分析の原理の概要 電磁場内に置かれた物質は電磁場に歪を與える. 此の歪は反作用として電磁場の発生源に影響を及ぼす. 従つて此の反作用を正確に把握する事が出來れば歪の源泉になつた物質の状態を伺い知る事が出来る. 今此の電磁場の発生源を高周波発振器とし之に反作用を及ぼし得る場所に於て化學反應を行わ

* 第2報: 本誌 71, 1194 (1951).

** Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) 梶井, 嘉村: 薬学会本部例会 1950 年 11 月講演; 本誌 71, 705 (1951).

2) 梶井, 嘉村: 化学 5, 330 (1951).