lene glycol 3.1 g と共に (ii) と同様に反応せしめ、次いで同様の処理を行うと $bp_{0.5}$ 181~186° の溜分 0.9 g を得。収率 3.3%。本品のピクロロン酸塩は混融により (i) 又は (ii) によつて得たものと同一である事が明である。

京都大学医学部薬学科

Summary

1. It was found that the convenient method to separate plasmochin from 6-methoxy-8-aminoquinoline was to shake the ethereal solution of the mixture with a pH 4.8-5.0 buffer solution of acetic acid and sodium acetate.

2. It was found that the condensation of 6-methoxy-8-formaminoquinoline and 5-diethylaminopentanone-2 with a mixture of ethylene glycol and diethylaminoethanol as an additive agent yields, besides plasmochin, 6-methoxy-8-(2-diethylaminoethylamino)-quinoline as a by-product. It follows, therefore, that the use of diethylaminoethanol is not indicated where a high purity plasmochin is desirable.

3. It was also found that the heating of 6-methoxy-8-formaminoquinoline with diethylaminoethanol, with or without ethylene glycol, resulted in the formation of 6-methoxy-8-(2-diethylaminoethylamino)-quinoline.

(Received February 26, 1951)

249. 富田眞雄, 上尾庄次郎, 御旅屋寛一, 金山一郎, 森 安正, 桑原 保:

水酸基含有化合物を触媒とするロイカルト反応による芳香族アミンの
アミノアルキル化に就いて (第3報) プラスモヒンの合成 その3

Masao Tomita, Shojiro Uyeo, Hirokazu Otaya, Ichiro Kanayama,
Yasumasa Mori and Tamotsu Kuwabara: The Aminoalkylation of
Aromatic Amines by the Leuckart Reaction Catalyzed by Hydroxy
Compounds. III. The Preparation of Plasmochin. 3.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto)

前報¹⁾で我々は 6-methoxy-8-formamino-quinoline と 5-diethylaminopentanone-2 を縮合せしめるに当り ethylene glycol と diethylaminoethanol の混合物を添加する時は 6-methoxy-8-(2-diethylaminoethylamino)-quinoline が副生するために得られるプラスモヒンの純度がよくない事を明かにした。そこで次に diethylaminoethanol の代りに 5-diethylaminopentanol-2 を用いて実験を行つた。この場合はたとえ 5-diethylaminopentanol-2 が一部縮合に與かつて生成するものはプラスモヒン以外のものはないわけで、品質のよい製品が得られる筈である。さて前報 Table I の反応条件で唯 diethylaminoethanol を同量の 5-diethylaminopentanol-2 で変て反応を行つた所 5-diethylaminopentanone-2 を基準に計算した収率は 18.7%であつた。又 propylene glycol と 5-diethylaminopentanol-2 を用いた時は 17.5%であつた。ここに得られた製品の純度は津田氏の検定によればメコン酸塩法で 96%、我々はピクロロン酸塩として定量して 97%という数値を得た。即ち品質のよい事は疑問の余地がない。しかし本法は次に述べる ethylene glycol 單獨添加の場合にくらべて利点がないのでこれ以上追及しなかつた。

次に我々は若し非塩基性化合物のみを添加剤として反応を進めれば、たとえそれが一部キノリン核のアミノ基に置換しても、塩基性度がプラスモヒンにくらべて弱い筈であるから、前報でのべた緩衝液処理による分離除去が容易であり、収得するプラスモヒンの純度を低下せしめないであろうと考え、第1報予試験に使用した添加剤

1) 本誌 71, 834 (1951).

の中で塩基性を有せず、しかも可成の収率を示したものの2~3を選び、これに就いて稍々多量の原料を用いて実験を行つた。その結果は Table I の通りである。但し原料の分量は前報 Table I と同様である。

Table I.

実験番号	添加剤の種類	同分量 g	反応温度 °C	反応時間 hr.	プラスモヒン収量 g	同収率%	同純度%
10	Ethylene glycol	50	165~170	24	67.3	21.3	99
11	Glycerol	50	166~167	20	56.4	17.9	
12	Diethylene glycol	50	165~170	20	53.3	16.9	

これ等は何れも緩衝液処理によつて精製したが、ethylene glycol を添加剤とした時に収率が最良で、純度も満足すべきものであつた。グリセリン及び diethylene glycol の場合は収率がやや悪かつたので、純度の定量試験を省略したが、ヨード酸反応から見て純度は ethylene glycol の場合に劣らない様に思われた。しかしグリセリンの場合には、緩衝液処理を行なわないと弱塩基性の不純物がプラスモヒン溜分中に混入してくる（津田氏よりの私信）。

以上の様に ethylene glycol はこれを單獨に添加剤としても収率もよく、純度も又優れているので、本品を添加した場合の反応条件と収率の関係を更に詳しく調べるために Table II の実験を行つた。

Table II.

実験番号	6-Methoxy-8-formamino-quinoline (g)	Diethylamino-pentanone (g)	Ethylene glycol (g)	反応時間 (hr.)	反応温度 °C	プラスモヒン	
						収量 (g)	収率 %
10	404	157	50	24	169	67.3	21.3
13	404	157	50	20	166~167	56.4	17.9
14	404	157	100	20	165~167	54.5	17.3
15	404	157	50	10	193~195	69.5	22.0
16	404	157	50	5	194~196	48.9	15.5
17	404	157	50	15	180	45.0	14.3

Table II の成績から大体次の結論に到達し得た。(1) Ethylene glycol の添加量は上記の仕込量に対しては 50 g で充分である (番号 13 と 14 の比較) (2) 反応温度が高いと反応時間は短くてよい (番号 10 と 15 の比較) 但し反応温度 195° の場合で少くとも 10 時間、165° の場合は 24 時間位は必要である。このぐらゐの時間をかけると反応物を冷却しても 6-methoxy-8-formamino-quinoline が結晶性に析出しなくなるのが常である。但し反応温度が高いときは diethylaminopentanone の分解率が高いので、温度を低くして長時間加熱した方がむしろよい様に思われる。

尙以上の実験でいつも 6-methoxy-8-formamino-quinoline を diethylaminopentanone に対して 2 モル当量用いたのは一般に Leuckart 反応では formyl 体を過剰に用いるのが普通であるから、それに従つたが両者の割合に関する実験的検討は第 6 報で報告する。しかしキノリン体を過剰に用いてもその回収率がよいからさして不経済とは思はないと思われる。これに反し diethylaminopentanone の回収品には可成りその分解物と思われる低沸点成分が含まれ、そのまま次の反応に用いるわけには行かない。それ故できるだけケトンの方を有効に用いた方が得策と考え、それに適する反応条件を求めるのにつとめて來た。従つて上に述べたプラスモヒンの収率もすべてケトンを基準に計算したものである事を付言する。

これを要するに 6-methoxy-8-formamino-quinoline と 5-diethylaminopentanone を原料にしてプラスモヒンを合成するに当つてはケトンの約 $\frac{1}{3}$ 量の ethylene glycol を添加し内温約 170° に 24 時間反応せしめ、反応物を鹼化後 pH 4.6~5.0 の緩衝液処理を行つて未反応物を分離し、水層に移つた粗製プラスモヒンをアルカリ性で抽出し、これを真空蒸溜によつて精製するとき純度 96%以上の製品を収率 21% で得られた。この合成法は操作法、収率、及び純度の三点から総合的に考察するに、公知のプラスモヒン合成法の何れにも劣らないものとする。

実 験 の 部

I. 5-Diethylaminopentanol-2 の製造 5-diethylaminopentanone-2 300 g, アルコール 130 cc, Raney-Ni 30 g を 1 l の振盪式オートクレープに入れ初圧 72 気圧の水素中で 95° で還元を行うと、8 時間で水素の吸収が終る。反應液を分溜管を付して蒸溜し、アルコールを回収後、減圧蒸溜に付し、bp₁₅ 97~99° の溜分をとる。収量 246 g. 収率 81%。本品を更に減圧蒸溜して純品を得。C₉H₂₁ON 計算値 C 67.9, H 13.2, 実験値 C 68.21, H 13.75。

II. Ethylene glycol と Diethylaminopentanol を添加剤としたプラスモヒン合成 6-methoxy-8-formaminoquinoline (I) 404 g, 5-diethylaminopentanone-2 (II) 157 g, ethylene glycol 50 g, 及び 5-diethylaminopentanol-2 50 g を混じ、攪拌しつつ内温 172~177° に 20.5 時間加熱を行う。次に 10 mm の減圧下に浴温 170° 迄に溜出する液体を溜去する。溜出物の量は 157 g. コルベン残渣に 10%水酸化ナトリウム水溶液 800 cc を加え、油浴中で 2 時間攪拌加熱してホルミル化合物を鹼化し、次いで全量 1300 cc のエーテルで油状物を反復抽出し、この抽出液を水洗後 pH 4.7 の緩衝液 500 cc と 1 時間振盪し、エーテル層を分離緩衝液層を 100 cc のエーテルで 2 回洗滌する。尚ここに用いた緩衝液は氷醋酸 656 g, 水酸化ナトリウム 220 g を水 5 l に溶してつくつた。この抽出済みの緩衝液を水酸化ナトリウムで強アルカリ性とし、エーテルで抽出すると塩基 89 g を得。

次にもとのエーテル層を第 2 回目には 500 cc, 第 3 回目には 200 cc の緩衝液で上と同様に振盪抽出を行い、各抽出液を別々に同様に処理すると、第 2 回抽出緩衝液からは 6 g, 第 3 回目からは 1.5 g の塩基を得。この 1~3 回の抽出で得た塩基を合して減圧蒸溜に付すると bp_{0.5} 186~190° で 59 g の溜液を得。本品は卵黄色粘稠な液体で、その硫酸酸性溶液はヨード酸によつて美しい紫色を呈する。尚本品の純度は津田氏により 97%と測定された。本合成の後処理に於て單に緩衝液処理を行うだけでアルカリ鹼化を省略すると最後の減圧蒸溜によつて得たプラスモヒン中に微量の 6-methoxy-8-formamino-quinoline (I) が混入し来る。この (I) はプラスモヒン中に結晶となつて析出するが、尙一部は溶存し、メコン酸塩として定量する場合 メタノール難溶のメコナートとなつて最初に析出する。アルカリ鹼化の目的はこのホルミル体 (I) を分解させるためである。これに反しプラスモヒンのホルミル体が生成した様子は見られなかつた。

III. Propylene glycol と 5-Diethylaminopentanol-2 を添加した場合 (I) 404 g, (II) 157 g, propylene glycol 50 g, 及び 5-diethylaminopentanol-2 50 g, を混じ II の場合と同様に 30.5 時間反應せしめる。後処理も II と全く同様に行うとプラスモヒン (bp_{0.5} 172~180°) 55.2 g を得。本品 1 g, メコン酸 1.6 g をメタノール 30 cc に溶し 1 夜放置するも難溶性メコナートの析出を認めず、溶媒を濃縮して析出する結晶を濾取し、乾燥秤量すれば 1.96 g のメコナートを得。mp 140°。津田氏に従い 1.14 の係数をかければ純度 96%。本結晶を更にメタノールから再結晶し mp 144°。C₁₉H₂₉ON₃·2C₇H₄O₇·H₂O 計算値 C 54.0, H 5.3, 実験値 C 54.37, 54.35, H 5.27, 5.48。

IV. Ethylene glycol のみを添加剤とした場合 (I) 404 g, (II) 157 g 及び ethylene glycol 50 g を混じ、165~170° に加熱攪拌を行うこと 24 時間の後、上と同様に処理し、bp_{0.5} 175~179° のプラスモヒン 67.3 g を得。メコン酸塩法による定量結果は純度 99%。尙 Table II に掲げた全実験例に於ける後処理の方法は同一であり、又得られたプラスモヒンの純度にも殆んどその差が認められなかつた。グリセリン又は diethylene glycol を添加した場合も亦その反應条件及び後処理法同様である。

京都大学医学部薬学科

Summary

By the Leuckart reaction of 6-methoxy-8-formaminoquinoline and 5-diethylaminopentanone-2, with ethylene glycol as the reaction promoting agent, pure plasmochin can be obtained. Examination of reaction conditions were made to obtain the maximum yield.

(Received February 26, 1951)