299. 亀谷哲治, 飯田英夫：イソヒノリン誘導体の合成研究（第8報*）

イミダツォイソヒノリン誘導体の合成研究（その5**）

9,10-Dimethoxy-3-nicotinyl-5,6-dihydrobenzoxalocoline の合成

Tetsuji Kametani and Hideo Iida: Syntheses of Imidazoisquinoline Derivatives. V. Synthesis of 9,10-Dimethoxy-3-nicotinyl-5,6-dihydrobenzoxalocoline

(Tokyo College of Pharmacy***)

Imidazoisquinoline 誘導体の合成研究として既に I～III 報¹⁾及び第 IV 報²⁾を本誌に発表し、その中 9,10-dimethoxy-3-(4'-aminophenyl)-5,6-dihydrobenzoxalocoline 及び 9,10-methylenedioxy-3-(3',4'-methylenedioxyphenyl)-5-methyl-5,6-dihydrobenzoxalocoline の塩酸塩を 0.8% 水溶液として慶應大学寄生虫学教室で小田株及び川村株について emetine 作用を検討した結果、3 の位置に塩基性を有する化合物即ち前者に相当の効力が認められた。例えば 25000 倍稀釈液で天然 emetine に比較して若干劣るが、効力を有することが認められた。

以上の結果に依り 3 の位置に塩基性を有する数種の化合物を合成し、更にその emetine 作用を検討する目的で本合成を行つた。即ち aminophenyl 基の代りに pyridyl 基を有するものを合成した。

最初の原料である nicotinylglycine ethyl ester は nicotinic acid を SOCl_2 と 3 日間煮沸して製した nicotinyl chloride³⁾ と glycine ethyl ester を Hansmyer 及び Graf⁴⁾ の方法で製したが、nicotinyl chloride が極めて分解し易く且つ得量が悪いので、nicotinic acid hydrazide より azide を経てエーテル中で glycine ethyl ester と縮合せしめた。本法に依ると比較的好得量で nicotinyl glycine ethyl ester が得られる。而してこれを hydrazide とした。これは Hansmyer 等の方法で製した nicotinyl glycine ethyl ester の hydrazide と混融しても融点の降下は認められない。なお後者の製法の際、azide が比較的水に溶け易いため、水の量を少なくするため、塩酸の濃度は 15% とし、 NaNO_2 は飽和水溶液を用いた。

次にこの hydrazide を従来報告せる方法と同様に azide を経てエーテル中で homoveratrylamine と縮合せしめて酸アミドを製した。而してこれまでの imidazoisquinoline と異り、酸アミドが比較的水に易溶であり、エーテル中では結晶状に析出しない。

而して閉環せる遊離塩基はベンゾール及び石油エーテルより再結晶すると融点 $165\sim 166^\circ$ の無色針状結晶として得られた。

なお生理作用は塩酸塩の 0.8% 水溶液として生理作用に供した。

本研究並びに以下報告せる第 10 報に至るまでの研究は東大教授菅沢先生の御指導のもとに施行せるもので謹ん●感謝の意を表する。また研究の便宜を與えられた東薬大学長村山博士に感謝する。更に元素分析を施行せられた東大薬学科中央元素分析室及び傳染病研究所元素分析室の諸氏に感謝する。また本研究費の一部は文部省科学研究費に依つたもので併せて感謝する。

題記化合物の合成経路を示すと次の如くである。

* 本誌：70, 258; 71, 325 に発表せるイミダツォイソヒノリン誘導体の合成研究（I～IV）までをイソヒノリン誘導体の合成研究第 1～4 報となし、アミノイソヒノリン誘導体の合成研究（I～II），及びババベリン類似化合物の合成研究（I）を夫々イソヒノリン誘導体の合成研究第 5 報，第 6 報，第 7 報とする。

** 本研究（V～X）は 1951 年日本薬学会 3 月例会で発表。

*** Kashiwagi, Shinjuku-ku, Tokyo.

1) 本誌：70, 258 (1950).

2) 本誌：71, 325 (1951).

3) Ber. 61, 2205.

4) Biochem. Z. 229, 154.

実 験 の 部

Nicotinyl glycine ethyl ester i) nicotinyl chloride 1.8 g のクロロホルム溶液に glycine ethyl ester 1.6 g のクロロホルム溶液を冷却下に加えると発熱して反応する。これを刺戟すると暫時にして微黄色となつて沈澱が析出する。分解せる nicotinic acid が混在するため、沈澱を吸濾した後、これに少量の 10% Na_2CO_3 を加えて溶解せしめ、数回塩析しつつエーテルで抽出し、乾燥後エーテルを留去すると飴状残渣が得られる。これを硫酸デシケーター中で約 1 週間以上乾燥すると結晶化する。粗品の融点は 50° である。(文献 $54\sim 55^\circ$)。

ii) nicotinic acid hydrazide 6.85 g (1 mol) を 15% HCl 25 cc (2.25 mol) に溶解し、これに NaNO_2 4 g (2.1 mol) の濃厚溶液を冷却撈拌下に滴下反應せしめ、滴下後更に 30 分間撈拌を続行する。この際上層にエーテルを張つて行ふ。反應後、エーテルを分離し、母液に結晶炭酸ソーダを加えて塩基性となし、析出する沈澱を 3 回エーテルで抽出し、極めて少量の水で洗滌後、芒硝で乾燥する。上記の azide のエーテル溶液を濾過した後、glycine ethyl ester 5.2 g のエーテル溶液を加えると若干乳濁状となり、これを 1 晩放置するも結晶析出しないからエーテルを留去すると飴状物 6.8 g を得。これは再結晶困難なので直ちに次の反應に用いた。

Nicotinyl glycine hydrazide 粗製 nicotinyl glycine ethyl ester 6.8 g に hydrazinehydrate 3.3 g を加え、更にアルコール約 15 cc を加えて水浴上約 2 時間煮沸した後、アルコールを留去すると固化する。やや粘稠で融点の測定が困難なため少量のアルコールにて洗滌後、更にアルコールより 4 回再結晶し融点 178.5° の無色結晶 4.7 g を得。アルコール母液より更に若干の hydrazide を得。なお nicotinyl chloride より製せる ester を使用して hydrazide と本物質と混融するも融点の降下はない。 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_4$ 計算値 C 49.50, H 5.14, N 28.42, 実験値 C 49.40, H 5.02, N 28.57。

(Nicotinylaminoaceto)- β -veratrylethylamide 前記 hydrazide 4 g を 15% HCl 25 cc に溶解し、これに NaNO_2 2 g (計算量 1.45 g) の飽和溶液を撈拌冷却下に約 1 時間を要して滴下反應せしめる。この際上層にはエーテルを張る。反應後エーテル層を分離し、母液を結晶炭酸ソーダで塩基性となし、これをエーテルで抽出し、水洗後乾燥する。次に上記 azide のエーテル溶液を濾過し、これに homoveratrylamine 3.8 g のエーテル溶液を加えると直ちに白濁する。これを 1 夜放置すると下部に微黄色飴状物を若干析出する。エーテルを留去後飴状残渣を再び醋酸エステルで抽出し、少量の水で洗滌後乾燥し、溶媒を留去し飴状物 4.7 g を得。遊離の酸アミドはアルコール、メタノール、ベンゾール、アセトン、クロロホルムには極めて易溶、醋酸エステル、エーテルには可溶、石油エーテルには難溶にして、有機溶媒にて再結晶を行うも結晶化しないが、醋酸エステルに溶解して石油エーテルを加えて 1 夜放置せるに絮状沈澱と油状物を生ずる。これを傾瀉して上澄液を取り、更に石油エーテルを加えて数日間放置すると針状晶が菊花状に集合せる結晶となつて析出する。融点 $84\sim 85^\circ$ 。ビクラートは長時間放置すると沈澱が得られ、これをアルコールで 3 回再結晶し融点 $157\sim 158^\circ$ の黄褐色砂状品として得。ビクロナート、白金塩、硫酸塩等は結晶性に得られない。ビクラート $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_3\cdot\text{HOC}_6\text{H}_5(\text{NO}_2)_3\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 48.20, H 4.51, 実験値 C 48.14, H 4.37。

9,10-Dimethoxy-3-nicotinyl-5,6-dihydrobenzoxalocoline 前記アミド 4.7 g を熱時トルオール 35 cc に溶解し、これに塩化塩化 12 g (8 cc) を加え、油浴中 1.5 時間微に沸騰せしめる。盛んに塩酸ガスを発生し、内容物は二層に分離する。反應後、常法の如く石油エーテルを加えて 1 晩放置後、上澄液を傾瀉し、残渣を 10% HCl で抽出する。この際、塩酸に溶解し易く、残渣はない。これを 1 度濾過後 10% NaOH 塩基性となすに黄褐色沈澱を生ずる。これを炭酸カリで塩析しつつエーテルで抽出し、水洗、芒硝乾燥後、エーテルを留去し飴状物を得。この際、塩基は水に溶け易く、塩析しつつ抽出しないと得量は悪い。本塩基は最初 2 回ベンゾール及び石油エーテルより再結晶して無晶形粉末となし、更にアルコールより再結晶し融点 $165\sim 166^\circ$ の無色針状

晶. $C_{18}H_{17}O_2N_3 \cdot 2H_2O$ 計算値 C 62.97, H 6.12, N 12.45, 実験値 C 62.90, H 6.29, N 12.55.

エメチン類似化合物の赤痢アメーバに対する薬理作用 Sample A 及び B の塩酸塩を 0.8% 水溶液となし、これを慶應大学松林助教授の好意により検討せる結果は次表の如くである。

培養基：ペプトン 1.0 g, NaCl 0.5 g, KH_2PO_4 0.1 g, $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ 1 g, H_2O 100 g.

上記の混合物に新鮮肝臓 15 g を細切して添加し、1 時間煮沸浸出し、濾過分注を行つて 100° で 15 分間加熱し、3 日間滅菌した、なお pH は 7 である。

また表において E は天然エメチンである。

10,000 倍

		1 日				2 日				3 日				4 日				5 日			
		A	B	E	対	A	B	E	対	A	B	E	対	A	B	E	対	A	B	E	対
1	例	+	+	+	+++	-	+	-	+++	-	+	-	++	-	+++	-	+	-	++	-	+
2	〃	+	++	+	++	-	-	-	++	-	-	-	++	-	-	-	++	-	-	-	+++
3	〃	+	++	-	++	-	++	-	+++	-	+++	-	+++	-	+++	-	+++	-	+++	-	+++
4	〃	+	++	-	++	-	++	-	+++	-	+++	-	++	-	+++	-	++	-	+++	-	++
5	〃	+	++	-	+++	-	+++	-	+++	-	+	-	+++	-	-	-	+++	-	-	-	++
6	〃	+	+	-	++	-	++	-	++	-	+	-	++	-	+	-	+++	-	-	-	+++
7	〃	+	+	-	++	-	++	-	+++	-	+++	-	+++	-	++	-	++	-	+	-	+
8	〃	-	+	-	+++	-	+++	-	++	-	++	-	++	-	+	-	+++	-	-	-	+++
9	〃	+	++	-	+++	-	+++	-	+++	-	+++	-	+++	-	+++	-	+++	-	++	-	++
10	〃	+	+	-	+	-	+++	-	+++	-	+++	-	+++	-	+++	-	+++	-	++	-	++

25,000 倍

		1 日				2 日				3 日				4 日				5 日			
		A	B	E	対	A	B	E	対	A	B	E	対	A	B	E	対	A	B	E	対
1	例	+	++	+	+	-	+++	-	++	-	++	-	++	-	++	-	+	-	-	-	-
2	〃	++	+	+	++	+	+++	-	+++	-	+++	-	+++	-	++	-	++	-	+	-	+
3	〃	-	+	-	++	-	++	-	+++	-	++	-	++	-	+	-	+	-	-	-	-
4	〃	+	+	-	++	+	+++	-	+++	-	++	-	++	-	+	-	++	-	-	-	+
5	〃	+	+	-	+++	-	++	-	+++	-	++	-	+++	-	+	-	++	-	-	-	+
6	〃	+	+	-	+	-	+	-	++	-	++	-	+++	-	+	-	+++	-	-	-	+
7	〃	+	++	+	+++	+	++	-	+++	-	++	-	+++	-	+	-	++	-	+	-	+
8	〃	++	++	+	+++	+	++	-	+++	-	+	-	+++	-	+	-	-	-	+	-	-
9	〃	+	++	-	+++	-	+++	-	+++	-	++	-	++	-	+	-	+	-	-	-	-
10	〃	+	++	-	++	-	++	-	+++	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-

50,000 倍

		1 日				2 日				3 日				4 日				5 日			
		A	B	E	対	A	B	E	対	A	B	E	対	A	B	E	対	A	B	E	対
1	例	+	++	-	++	+	+++	-	++	+	+++	-	++	-	+++	-	++	-	++	-	-
2	〃	++	++	-	+++	++	+++	-	+++	++	+++	-	+++	++	+++	-	++	+	+	-	+
3	〃	++	++	-	+++	++	+++	-	+++	++	+++	-	+++	++	+++	-	++	+	+	-	+
4	〃	++	++	-	+++	++	+++	-	+++	++	+++	-	+++	++	+++	-	++	+	+	-	+
5	〃	++	++	+	+++	++	+++	-	+++	++	+++	-	+++	++	+++	-	++	+	+	-	+
6	〃	++	++	+	+++	++	+++	-	+++	++	+++	-	+++	++	+++	-	++	+	+	-	+

100,000 倍

		1 日				2 日				3 日				4 日				5 日			
		A	B	E	対	A	B	E	対	A	B	E	対	A	B	E	対	A	B	E	対
1	例	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+
2	〃	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+
3	〃	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+
4	〃	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+
5	〃	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+
6	〃	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+

東京薬科大学

Summary

Syntheses of several derivatives of imidazoisquinoline have been described in part I to IV of this report. It has been learned that one of these derivatives, 9,10-dimethoxy-3-(*p*-aminophenyl)-5,6-dihydrobenzozglyoxalocoline possessed a certain amount of emetine-like action and, therefore, imidazoisquinoline derivatives possessing a basic group, such as pyridyl, in the 3-position were synthesized. The present report describes the synthesis of one possessing a nicotinyl group, i. e. 9,10-dimethoxy-3-nicotinyl-5,6-dihydrobenzozglyoxalocoline. Its physiological properties are being examined.

(Received May 11, 1951)

300. 亀谷哲治, 飯田英夫: イソヒノリン誘導体の合成研究 (第9報)

イミダツォイソヒノリン誘導体の合成研究 (その 6)

9,10-Dimethoxy-3-isonicotinyl-5,6-dihydrobenzozglyoxalocoline の合成

Tetsuji Kametani and Hideo Iida: Syntheses of Imidazoisquinoline Derivatives. VI. Synthesis of 9,10-Dimethoxy-3-isonicotinyl-5,6-dihydrobenzozglyoxalocoline.

(Tokyo College of Pharmacy)

前報* と同様に imidazoisquinoline の 3 の位置に塩基性を有する isonicotinyl 基を有する題記化合物を合成し, その生理作用を検討する目的で本合成研究を行つた。

先ず原料の isonicotinic acid ethyl ester は “Organic Syntheses” の方法に依り pyridine より ethylpyridine を製し, これを Se で酸化し, 更にアルコールでエステル化して製した。更に常法に依り ester を hydrazide としたが, 文献¹⁾よりも融点が高く, 167° を示した。文献記載では 158~159° であるため念のため元素分析を行つた。次にこれを azide とし, nicotinylglycine ethyl ester の場合と同様に遊離の glycine ester を作用せしめて isonicotinylglycine ethyl ester を製した。次にこの ester を前報の如く hydrazide, azide を経て homoveratrylamine と縮合せしめると飴状固形物の酸アミドが得られる。これは有機溶媒よりも再結晶困難であるが, 水より長時間放置して再結晶すると融点 90~91° の長針状結晶として得られ, その他ビクロロナートとして証明した。次に飴状物を水で十分洗滌して精製した後, 閉環すると褐色飴状物が得られ, 本塩基は如何なる溶

1) Ber. **31**, 2493 (1898).* 第8報: 本誌 **71**, 995 (1951).