346. 濱名政和, 宇津慶三: 規那塩基誘導体の合成 (第 25 報*)

規那塩基の 2'-置換体の合成

Masatomo Hamana and Keizo Uzu: Syntheses of Cinchona Base Derivatives. XXV. Syntheses of 2'-Substituted Cinchona Alkaloids.

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

落合教授及びその協力者等¹⁾ はキニーネ及びジヒドロキニーネの ar.-N-オキシドをクロロホルム中で POCl_3 と加温反応させると N-オキシド基のみが反応して、対応する 2'-クロル体を生成することを見出し、ここに規那塩基の 2'-置換体の合成が極めて容易化されるに至った。

著者等はこれをもととし規那塩基の 2'-置換体を合成する目的で本研究を行い、次の如き結果を得た。

先ず原料 2'-クロル体の合成であるが、原法では収量は 50~70% で、この点改良の余地あるものと考え、クロル化剤として POCl_3 の他に SOCl_2 , SO_2Cl_2 , Tosylchlorid, PCl_3 を用い同様の条件で反応せしめたところ PCl_3 を用いた場合には円滑に N-オキシド基が脱オキシ化されることを見出したが²⁾、他の場合には何れも成績体が樹脂化して目的物を得ることが出来なかつた。次にクロル化を受ける塩基を塩の形として POCl_3 と同様クロロホルム中で加温反応せしめたところ、遊離塩基の場合と同様に 2'-クロル体が生成することが明らかとなつた。しかもモノ塩酸塩及びモノロダン水素酸塩の場合には何れも約 90% の収量で目的物が得られる。モノ塩酸塩は純品が得にくく、粗製品のままジヒドロキニーネについてのみの反応を行わせたが、反応成績体は極めて純粋に得やすい。モノロダン水素酸塩を用いると製品はやや黄色を帯びるが、ベンゾールからの再結晶によつて充分精製が可能であり、且つ規那塩基の ar.-N-オキシド合成の中間体である点からも 2'-クロル体の合成原料として最もすぐれているといひ得る。ただこの場合 2'-クロル体の収量はモノロダン水素酸塩の純度に強く支配され、キニーネ、ジヒドロキニーネの何れに於いても Zp 225° 以上のものを用いないと満足すべき結果が得られない。ジヒドロキニーネについてこの間の関係を示すと Table I の如くである。キニーネの場合も大体同様であるが、Zp の低いものを用いると反応中に析出物を生じ成績体は粘稠で結晶せず、ジヒドロキニーネの場合より結果は著しく不良である。中性塩としてはジヒドロキニーネ ar.-N-オキシドのジ塩酸塩のみについて行つたが、収量は 50% でモノ塩に比べはるかに劣つていた。次に 2'-クロル体を原料として Fig. 1 の如く常法によつて 2'-Methoxy-,

Fig. 1

* 第 24 報: Pharm. Bull. 2, 128 (1954).

** Katakasu, Fukuoka.

1) 落合, 小林(五), 浜名, 菅沢: 本誌 71, 260 (1951).

2) 浜名: 本誌 71, 263 (1951).

2'-Phenoxy-, 2'-Thiomethyl-, 2'-N-Piperidyl- 体の合成をこころみ、何れも目的物を得ることに成功した。合成品の性状及び収量を Table II に表示する。

Table I

ジヒドロキニーネモノロダ ン水素酸塩の Zp. (C°)	使 用 量 (g.)	2'-クロルジヒドロキニーネの収量	
		(g.)	(%)
228	2.0	1.5	87
227	1.4	1.04	86
225	2.0	1.42	82
221	1.1	0.47	50
217	2.0	0.45	25

Table II

ジヒドロキニーネ誘導体				キニーネ誘導体			
	遊離塩基	誘導体	収量%		遊離塩基	誘導体	収量%
CH ₃ O- 体	白針 Fp 201~202°		87	白針 Fp 204°	Monorhodanat 白針, Fp 147°		76
φO- 体	白柱~白針 Fp 93~94°		94	白針 Fp 90~91°			86
CH ₃ S- 体	白針 Fp 228~230°	Monorhodanat 白針, Fp 193~194°	85	白針 Fp 233~234°	Monorhodanat 白柱, Fp 157~159°		89
N- 体	白針 Fp 158~160°	Benzoat 白針, Fp 168°	9	白針 Fp 131~134°			12

本研究は落合英二教授の懇切なる御指導によるもので、ここに感謝の意を表する。

実 験 の 部

Dihydrochinin-ar.-N-oxyd-monohydrochlorid と POCl₃ との反応 遊離の N-オキシドを木精にとかし、NH₄Cl 水溶液を加え加温するとアムモニアを発生する。反応液を蒸発乾固し、エタノールで残渣を軽く温浸し、モノ塩酸塩と過剰の NH₄Cl とを分け、前者をエタノールから再結晶すると Zp 200~205° の白色針状品を得。NH₄Cl との分離完全ならざるもこのまま反応原料とす。塩酸塩 0.5 g をクロロホルム 10 cc に懸濁せしめ、これに POCl₃ 0.8 g (約 4 mol) のクロロホルム 5 cc 溶液を滴下すると少時にして溶解しやや黄色をおびた澄明な溶液となる。そのまま水浴上還流冷却下 2 時間軽く沸騰せしめ、冷後水処理、NaOH アルカリ性としてクロロホルム抽出。クロロホルム溶液を脱水芒硝で乾燥後、クロロホルムを留去し、残渣をベンゾールから再結晶すれば Fp 194~195° の白色針状品 0.42 g (約 90%) を得。ハロゲンを含み 2'-Chlordihydrochinin と混融するに融点降下を示さない。モノロダナン水素酸塩：メタノール溶液として NH₄SCN と加熱生成せしめメタノールから再結晶。Fp 151~152°, 白色針状品。C₂₀H₂₅O₂N₂Cl·HSCN·H₂O 計算値 C 57.66, H 6.42, N 9.60, 実験値 C 57.97, H 6.47, N 9.622, 9.474。モノ塩酸塩：NH₄Cl にて同様に生成せしめメタノールから再結晶、白色柱状品, Zp 267~268°。C₂₀H₂₅O₂N₂Cl·HCl·H₂O 計算値 C 57.83, H 6.75, N 6.75, 実験値 C 57.38, H 6.98, N 7.035, 7.271。

Dihydrochinin-ar.-N-oxyd-monorhodanat と POCl₃ との反応 Dihydrochinin-ar.-N-oxyd-monorhodanat 2 g (Zp 225° 以上) をクロロホルム 20 cc に懸濁し、POCl₃ 1.27 g (1.7 mol) のクロロホルム 5 cc 溶液を加えると Rhodanat は少時にして溶解、極めて少量の黄色螢光を呈する淡黄色溶液となる。そのまま水浴上還流冷却下 2 時間軽く沸騰せしめる。冷後モノ塩酸塩の反応の場合と全く同様に処理すると Fp 194~195°, 白色針状の 2'-Chlordihydrochinin 1.5 g (87%) を得る。

Dihydrochinin-ar.-N-oxyd dihydrochlorid と POCl₃ との反応 遊離の N-オキシド 0.5 g に 10% HCl を加え溶解せしめ、減圧下に HCl を留去し、更にクロロホルム、次にメタノール適量を加えてそれぞれ減圧下に溶媒を留去し、デシケーター中で吸引し完全に泡化乾燥せるものを Dihydrochlorid として用う。これをクロロホルム 5 cc に溶かし、POCl₃ 0.6 g (3.2 mol), CHCl₃ 5 cc を滴下し、そのまま水浴上還流冷却下 2 時間軽く沸騰せしめると、終始塩酸ガスの発生がみとめられる。反応液は淡黄褐色で反応の前後で変化なく、又螢光もみとめられない。同様に処理すれば Fp 194~195° の 2'-Chlordihydrochinin 0.27 g を得。

Chinin-ar.-N-oxyd-monorhodanat と POCl₃ との反応 Monorhodanat 1 g をクロロホルム 18 cc に懸濁せしめ、POCl₃ 0.6 g (1.6 mol), CHCl₃ 2 cc を滴下し、2 時間水浴上で軽く沸騰せしめる。反応の状況は Dihydrochinin-ar.-N-oxyd の Monorhodanat の場合と同様。全く同様に処理すれば白色針状 Fp 205~206° の 2'-Chlorchinin 0.8 g (87%) を得。

2'-Methoxydihydrochinin の合成 2'-Chlordihydrochinin 0.7 g を Na 0.3 g と無水メタノール 15 cc

にて製せる $\text{CH}_3\text{ONa} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ と封管中に合し沸騰水浴内で 3 時間加熱反応させると, NaCl を析出し原料は溶解す。冷後反応混合物からメタノールを留去し, 結晶性の残渣に少量の水を加え, 不溶物を浮取, 水洗乾燥後ベンゾールから再結晶すると Fp 201~202° の白色針状晶 0.6 g を得る。ハロゲンを含まず 2'-Methoxydihydrochinin³⁾ と混融するに融点降下を示さず。

2'-Methoxychinin の合成 2'-Chlorochinin 0.8 g を Na 0.3 g と無水メタノール 13 cc にて製せる $\text{NaO} \cdot \text{CH}_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ と封管中に合し, 沸騰水浴内で 3 時間加熱反応せしめ, 上と同様に処理すれば Fp 204° の白色針状晶 0.6 g を得。ハロゲンを含まず原料と混融すれば明かに融点降下を示す。 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 69.42, H 7.44, N 7.71, 実験値 C 70.12, H 7.70, N 7.90. モノロダニ水素酸塩: 白色針状晶, Fp 147° (酢酸エチルから). $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HSCN} \cdot 1 1/2 \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 60.00, H 6.82, N 9.55, 実験値 C 60.18, H 6.84, N 9.84.

2'-Phenoxydihydrochinin の合成 Na 0.3 g を温時石炭酸 13 g に溶解せしめ, これに 2'-Chlordihydrochinin 1 g を加えて約 140° の油浴内で 7 時間加熱すると反応混合物は濃黒褐色となり, 冷時固化す。これに H_2O を加えて溶解せしめ苛性ソーダアルカリ性として CCl_4 , ついで CHCl_3 で抽出すると両溶液から同一の結晶 1.1 g を得る。メタノールで再結晶を繰り返すと 90° 附近より湿潤し 93~94° で発泡熔融する白色柱状又は針状晶となる。ハロゲンを含まず* アセトン, エーテル, クロロホルム, ベンゾールに易溶, 石油系溶媒に不溶である。 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 73.07, H 7.25, N 6.25, 実験値 C 73.09, H 7.06, N 7.00. Rhodanat, Jodomethylat, 酢酸塩等にみちびくも何れも結晶化に不成功。

2'-Phenoxychinin の合成 上と同様にクロル体 1 g を Na 0.3 g, 石炭酸 13 g と約 140° の油浴内で 8 時間加熱反応せしめ, 冷後反応混合物に水を加え苛性ソーダアルカリ性としてエーテル抽出すれば, 結晶性物質 1 g を得る。メタノールから再結晶をくりかえし精製すれば 85° 附近よりやや湿潤し 90~91° で発泡熔融する白色針状晶となる。ハロゲンを含まず溶解度其の他の性質は 2'-Phenoxydihydrochinin と全く同様。 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_3 \cdot \text{N}_2 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 73.41, H 6.82, N 6.59, 実験値 C 74.02, H 7.26, N 7.049.

2'-Thiomethyldihydrochinin の合成 Methylisothiuronium hydrojodid 28 g に 20% NaOH 30 cc を加え徐々に加温して Methylmercaptan を発生せしめ, 希硫酸, CaCl_2 をとおし Na 1.6 g と無水メタノール 50 cc より製せる $\text{NaOCH}_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ 中に水冷下吸引して吸収せしむ。かくて得られた溶液 12 cc を 2'-Chlordihydrochinin 2 g と封管中に合し, 120~130° の油浴内で 4 時間加熱反応させると白色の針晶を多量析出す。冷後内容物をメタノールで温浸し, メタノールを留去して得られる白色結晶性物質をベンゾールで温浸して不溶物を浮別後, 可溶分をはじめベンゾールついでメタノールから再結晶すると Fp 228~230° の白色針状晶 1.75 g を得。ハロゲンを含まず, S を含有す。 $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ 計算値 C 67.74, H 7.53, N 7.53, 実験値 C 67.68, H 7.92, N 7.11. モノロダニ水素酸塩: 白色針状晶, Fp 193~194° (メタノールより). $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2\text{S} \cdot \text{HSCN}$ 計算値 C 60.69, H 6.67, N 9.66, 実験値 C 60.94, H 6.89, N 9.60.

2'-Thiomethylchinin の合成 全く同様にクロル体 2 g を封管中 $\text{NaSCH}_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ 溶液 12 cc と合し 120~130° の油浴内で 4 時間加熱反応せしめ, 全く同様に処理すれば 2'-Thiomethyl 1.85 g を得。白色針状晶, Fp 233~234° (メタノールから) で, ハロゲンを含まず S を含有す。 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ 計算値 C 68.11, H 7.03, N 7.89, 実験値 C 67.80, H 6.17, N 7.855. モノロダニ水素酸塩: 白色柱状晶, Fp 157~159° (メタノールより). $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2\text{S} \cdot \text{HSCN}$ 計算値 C 60.96, H 6.24, N 9.70, 実験値 C 60.64, H 6.20, N 9.99.

2'-N-Piperidyldihydrochinin の合成 2'-Chlordihydrochinin 2 g, 銅粉 0.4 g, Piperidin 8 cc を封管中に合し, 120~125° の油浴内で 12 時間加熱せしめると反応液は橙褐色澄明で青紫色螢光を示す。冷後内容物をメタノールで洗い出し銅粉を浮別し, 60° の水浴上で減圧乾固せしめ, 残渣を 5% HCl に溶し活性炭と処理脱色後 Na_2CO_3 アルカリ性として生成する析出物を浮取, 充分水洗, 乾燥後アセトン溶液としてアルミナ層をとおすと吸着能の小さな順に二物質 (A), (B) を得る。(A) は黄色乃至黄橙色の物質でその溶液は黄緑色の螢光を示すが, 量少く精査し得ない。(B) は淡黄色結晶で約 0.6 g. ハロゲンを含まず, その溶液は強い紫色の螢光を示す。アセトンから再結晶すると Fp 158~160° の白色針状晶 0.2 g を得**。 $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{N}_3$ 計算値 C 73.35, H 8.56, N 10.27, 実験値 C 73.74, H 9.16, N 9.97. Benzoyl 体: ベンゾイルクロリドと 130° に加熱生成せしめ, メタノールから再結晶すると白色針状晶 Fp 168° となる³⁾。

2'-N-Piperidylchinin の合成 2'-Chlorochinin 1.5 g, 銅粉 0.3 g, Piperidin 6 cc を封管中に合し 115~125° の油浴内で 8.5 時間加熱し, 上と全く同様に処理すると 2'-N-Piperidylchinin 0.2 g を得る**。白色針状, Fp 131~134° (アセトンから) で, ハロゲンを含まず。その溶液は強い紫色の螢光を示す。 $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 70.58, H 8.24, N 9.88, 実験値 C 70.44, H 7.79, N 10.23. なお Dihydrochinin 誘導体の場合と同様に黄緑色螢光を示す物質少量を分離するも結晶化せず, 又その量極めて少く精査し得ない。

九州大学医学部薬学科

3) 落合, 小林(義): 本誌 79, 391 (1950).

* 反応温度が低い (120~135°), 反応時間が短い場合には, 再結晶又はクロマトグラフで精製すれば大体同一融点のものを得るが, Beilstein 反応は陰性とならない。

** 再結晶のため加温すると一部分解するものの如く着色を来し, 精製品の収量は共に悪い。

Summary

When the mono- and di-salt of the *ar*-N-oxide of quinine or dihydroquinine is warmed with phosphoryl chloride in chloroform, 2'-chloroquinine or -dihydroquinine is formed, as in the case of the free base. Mono salt gives a better result and the monothiocyanate, an intermediate in the synthesis of the N-oxide of quina base, is the most suitable since it gives the 2'-chloro compound in about 90% yield. Application of sodium methoxide, phenoxide, methanethioid, and piperidine to 2'-chloroquinine and -dihydroquinine yields the corresponding 2'-methoxy, -phenoxy, -thiomethyl, and N'-piperidyl derivatives.

(Received August 7, 1954)

347. 西海枝東雄, 久野拓造, 吉名重多賀: 抗結核剤の合成化学的研究 (第1報)

硫黄の存在に於ける芳香族=トロ或いは芳香族第一級アミン類と

α -ピコリンとの反応に就いて

Haruo Saikachi, Takuzo Hisano, and Shigetaka Yoshina: Synthetic

Studies on Antituberculous Agents. I. Reaction between

α -Picoline and Aromatic Nitro Compounds (or Aromatic

Primary Amines) in the Presence of Sulfur.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, Kyushu University*)

現在結核化学療法剤として使用研究されているものは Streptomycin¹⁾, *p*-aminosalicylic acid²⁾, 4-acetylaminobenzaldehyde thiosemicarbazone³⁾ 及び isonicotinic acid hydrazide⁴⁾ の何れかの類に属するものが多い。

もちろん以上各々化合物の特有な化学構造から判じて “Antibacterial action” の中心と思われる化学構造は一応各々に就いて考えられるのであるが、著者等は今回特に *p*-acetylaminobenzaldehyde thiosemicarbazone の

$$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NH}- \end{array}$$

化学構造中の $\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NH}- \end{array}$ を Hans Schmidt⁵⁾ の唱えるように少なくとも抗菌作用の一つの中心をなすものと考えた。ここに著者等の得た thiopicolinic acid anilide 類及び 2-(α -pyridyl)-benzothiazole 類の化学構造の一部がそれと全く同一か或いは極めて類似的であることを識つた。因みに French⁶⁾ は 2-butoxy-6-aminobenzothiazole に相当強い抗菌価を認め、なお西垣⁷⁾、谷山⁸⁾ は thiazole 及び benzothiazole 誘導体について興味ある研究報告を行つている。著者等は最近 Emmert, Gall⁹⁾ の報告に接したので、先ず芳香族=トロ或いは芳香族第一級アミン類と α -ピコリンとを硫黄の存在で加熱反応を行い、前者からは文献未知の thiopicolinic acid anilide 類と同時に相当量の 2-(α -pyridyl)-benzothiazole 類とを、又後者からは thiopicolinic acid anilide 類のみの生成を認めた。ここに使用した芳香族=トロ及び芳香族第一級アミン化合物は次の如くである。

* Katakasu, Fukuoka.

1) Waksman, Schatz, Bugie: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 55, 66(1944).

2) Cibba: D. R. P. 50835; Lehmann: Lancet 15(1946).

3) Domagk, Behmish, Mietzsch: Naturwissenschaften, 33, 315(1946); Angew. Chem. 60, 113(1948).

4) William Steeken, J. E. Walinsky: Am. Rev. Tuberc. 65, 4(1952).

5) H. Schmidt, et al.: Am. Rev. Tuberc. 1(1951).

6) F. A. French: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 66, 362(1947). 7) 西垣: 本誌 71, 771(1951).

8) 谷山: 本誌 74, 370(1954).

9) Ber. 86, 208(1953); Ibid. 87, 677(1954).